

教育講演

3. 再生不良性貧血の病態と治療

中尾 眞二

Key words : 再生不良性貧血, 免疫病態, 自己抗原, PNH, 免疫抑制療法

はじめに

再生不良性貧血（再不貧）は末梢血でのすべての血球の減少（汎血球減少）と骨髓の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする一つの症候群である。人口10万人あたりの年間発生頻度が0.5人程度の稀な疾患ではあるが、汎血球減少を来す非悪性疾患としてはもっとも頻度の高い血液疾患である。かつては難病の代表的存在であったが、適切な治療を早期に行うことによって最近では多くの患者で血液学的寛解と長期生存が得られるようになった。また、人口の高齢化に伴い、再不貧と紛らわしい骨髓異形成症候群（myelodysplastic syndrome, MDS）の頻度が増えている。このため、再不貧とその類縁疾患の病態や、各病態に応じた治療方針を理解することは内科医にとって重要である。

1. 疾患概念と病態

疾患の本態は何らかの原因による造血幹細胞の持続的な減少である。一部は先天性あるいは薬剤・化学物質などによる二次性であるが、大部分は原因が不明（特発性）である。造血幹細胞

が減少する原因として、造血幹細胞に対する免疫的な傷害が全体の7割、残りの一部に造血幹細胞自身の遺伝子異常が関与していると考えられている。

免疫学的機序の存在は、Tリンパ球を傷害する抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（antithymocyte globulin, ATG）やシクロスポリンが多くの患者で奏効することから推測されてきた。一方、T細胞が造血幹細胞の傷害に関与していることを示唆する検査所見として、①骨髓において病勢に一致した抗原特異的T細胞の増殖がみられる¹⁾、②造血前駆細胞を傷害するT細胞クローンが患者の骨髓中に証明される²⁾、③特定のHLA-DRB1遺伝子（DRB1*1501）が再不貧の疾患感受性を決定している³⁾、④骨髓に対する免疫学的な攻撃を反映すると考えられる発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）形質血球の増加が、再不貧患者全体の約6割で検出される⁴⁾、などの所見からも推測されている。しかし、造血幹細胞上のような抗原が免疫反応の標的になっているかは不明である。

最近、ヒト胎児肝細胞または白血病細胞株cDNAライブラリー由来の蛋白に対する抗体を再不貧患者の血清でスクリーニングすることによって、kinectin, diazepam-binding inhibitor-related protein-1 (DRS-1)などの自己抗原候補が同定された^{5,6)}。Kinectinに対する自己抗体は、検討され

なかお しんじ：金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学

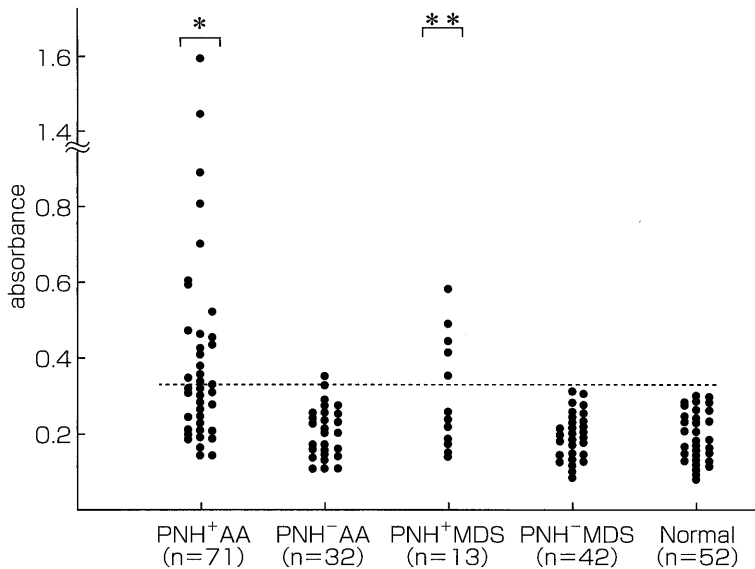


図 1. 各種骨髄不全における抗 DRS-1 抗体価⁶⁾

ドットは酵素抗体法によって測定された血清抗体価，破線は cut-off 値を示す。PNH⁺，PNH 血球陽性；AA，再生不良性貧血；PNH⁻，PNH 血球陰性；MDS，骨髄異形成症候群

た 18 例中 7 例 (39%) の再不貧血患者血清中に検出されたのに対し，健常者や頻回の輸血歴がある溶血性貧血患者では陽性者は皆無であった。一方，DRS-1 に対する抗体は，PNH 形質の血球が増加している再不貧患者の 38% に検出された (図 1)。これらの蛋白は造血前駆細胞に高発現されており，kinectin 由来の HLA-A2 結合ペプチドは CD8 陽性，DRS-1 由来の HLA-DR15 結合ペプチドは CD4 陽性の造血前駆細胞特異的 T 細胞をそれぞれ誘導することから，再不貧の病態形成に関わっている可能性がある。

一方，造血幹細胞自身の異常は，Fanconi 貧血のように特定の遺伝子異常による先天性再不貧が存在することや，再不貧の 5~10% が MDS や急性骨髄性白血病に移行することなどから想像されてきた。最近では，テロメララーゼ関連遺伝子の TERC や TERT の変異によって起こる先天性の再不貧が見出された⁷⁾。非免疫病態の再不貧の中にはこのような遺伝子異常による骨髄不全が少数含まれている可能性がある。

2. 症状と分類

動悸，息切れ，易疲労感などの貧血症状や出血傾向，感染による発熱などの症状を呈する。最近では検診が普及したため，無症状のまま血球減少を指摘されて来院する例も少なくない。再不貧は血球減少の程度によって stage 1~5 の 5 段階に重症度が分けられている。Stage 5 の最重症型の中には発症時から好中球が 0/μL で，顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) によっても好中球が全く増加しない劇症型が存在する。

3. 病態診断に必要な検査

通常血球数測定や生化学的検査に加えて病態を明らかにするために以下の検査を行う。

1) 骨髄穿刺と骨髄生検

白血病細胞のような異型細胞がないことを骨髄穿刺によって確認すると同時に，腸骨から骨髄生検を行い，細胞密度が低いことを証明する。

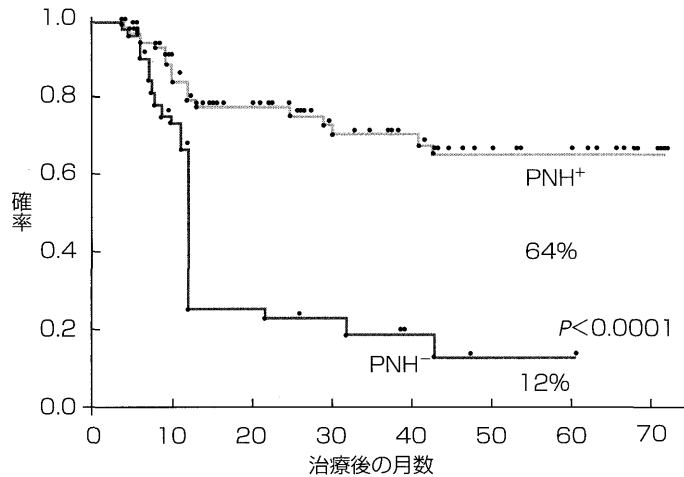


図2. PNH⁺ 再不貧と PNH⁻ 再不貧における failure-free survival の違い⁴⁾

細胞形態に異常を認めない典型的な再生不良性貧血であっても全体の4~11%に7番染色体のモノソミー、8番染色体のトリソミー、13番染色体長腕の欠失などの染色体異常が認められる。正常核型の一部にこのような染色体異常が混在している場合には、染色体異常のない再不貧と比べて病態は変わらないと考えて良い。ただし、7番染色体の異常は予後不良の白血病に移行することが多いので速やかに造血幹細胞移植を準備する必要がある。

2) フローサイトメトリによる glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー膜蛋白陰性血球の検出

CD55やCD59などのGPIアンカー膜蛋白を欠くPNH形質の血球(PNH血球)は、PIG-A遺伝子に突然変異を来たした異常造血幹細胞に由来する血球である。PNH形質の顆粒球や赤血球は健常者の末梢血中にもごくわずかに存在するが、正常の造血幹細胞に比べて増殖能が高いわけではないので、一定の割合(0.003%)以上に増えることはない⁸⁾。正常造血幹細胞に対するT細胞の直接的な傷害が存在する環境においては、PNH型の幹細胞は、細胞間の接着に必要なGPIアンカー型の膜蛋白を欠いているため、正常細胞に比べてT細胞による傷害を受けにくい⁹⁾。その結

果、PNH血球が相対的に増加すると考えられている。

実際に、0.001%レベルの微少PNH血球を検出できる高感度のフローサイトメトリを用いると、再不貧患者の約6割、MDSのうち不応性貧血患者の約2割に0.003%以上のPNH血球が検出される^{4,10)}。このようなPNH血球増加RA例は非増加例に比べてシクロスポリン療法の奏効率が高く、白血病への移行率が低い¹⁰⁾。最近の筆者らの検討では、PNH血球陽性の再不貧は陰性の再生不良性貧血に比べてATG・シクロスポリン併用療法の奏効率が有意に高く、また長期予後も良好であった(図2)⁴⁾。また、MDSに特徴的とされるクローン性の顆粒球集団(クロナリティ)の有無を、ヒトアンドロゲンレセプターアッセイ(HU-MARA)を用いて検索すると、PNH血球陰性再不貧例の約3割にクロナリティが検出されるのに対して、PNH血球陽性例ではクロナリティ陽性例は皆無であった¹¹⁾。したがってPNH血球の増加は骨髄不全における免疫病態を反映していると考えられる。

PNH血球は少量の血液を使って容易に検出することができる。顆粒球の場合は採血から24時間以内に測定する必要があるが、赤血球の場合は採血から1週間以上経過しても測定結果は

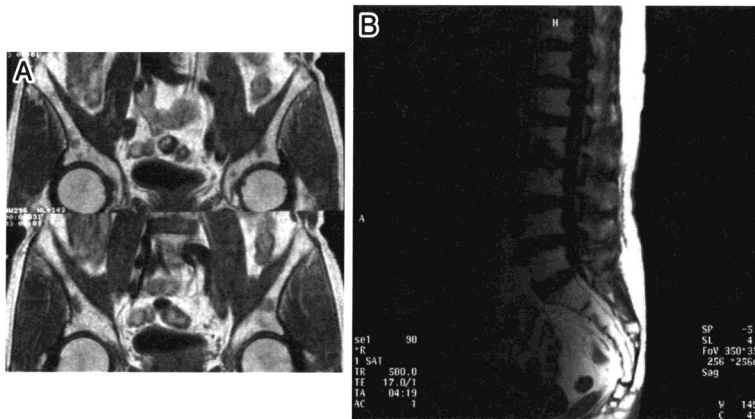


図 3. 再生不良性貧血患者の骨髓 MRI (T1 強調) 像
黒っぽく見える箇所が造血巣を示している。A. 腸骨；B. 胸腰椎

表. 再生不良性貧血の診断基準¹²⁾

1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
2. 末梢血で、汎血球減少を認める。
成人で汎血球減少とは、ヘモグロビン濃度：男 12.0 g/dl 未満，女 11.0 g/dl 未満，白血球：4,000/ μ l 未満，血小板：10 万/ μ l 未満を指す。
3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病，骨髓異形成症候群，骨髓線維症，発作性夜間ヘモグロビン尿症，巨芽球性貧血，癌の骨髓転移，悪性リンパ腫，多発性骨髓腫，脾機能亢進症（肝硬変，門脈圧亢進症など），全身性エリテマトーデス，血球貪食症候群，感染症などが含まれる。
4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
 - 1) 末梢血所見で，好中球減少（1,500/ μ l 未満）があり，網赤血球増加がない。
 - 2) 骨髓穿刺所見（クロット標本を含む）で，有核細胞は原則として減少するが，減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。
 - 3) 骨髓生検所見で造血細胞の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
5. 診断に際しては，1., 2. によって再生不良性貧血を疑い，3. によって他の疾患を除外し，4. によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外によるが，一部に骨髓異形成症候群の不応性貧血と鑑別が困難な場合がある。

変わらない。このためPNH血球の微増は，現時点ではもっとも検査しやすく，かつ信頼できる免疫病態のマーカーということが出来る。

PNHを診断するためのフローサイトメトリ検査には現在 270 点の保険点数が認められている。ただし，現時点で委託検査として行えるフローサイトメトリでは，1% 以下の微少PNH血球を正確に定量することができない。現在筆者らは，PNH血球の増加や自己抗体の意義を確立するために「成人再生不良性貧血における免疫病態マーカーの意義を明らかにするための多施設共同前

方視的臨床試験」を実施している。この試験に登録すればPNH型血球の有無を迅速に知ることが出来る。臨床試験の詳細は<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med18/index.html>に記載されているのでご覧いただきたい。

3) 胸腰椎骨髓のMRI

骨髓生検を行ったとしても，検査できる骨は腸骨の一部に限られる。このため，図 3A のように，わずかに残った腸骨髄の造血巣がたまたま採取された場合には，全体としては低形成でありながら正～過形成と判断されてしまう。この

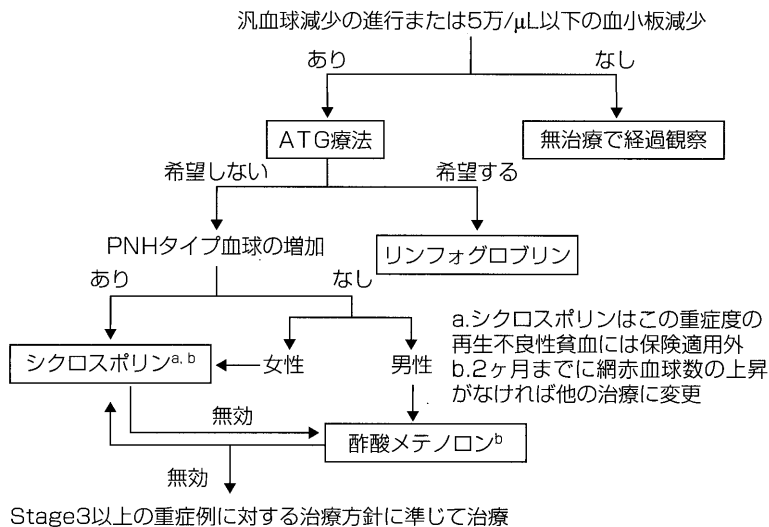


図 4. Stage 1 および 2 に対する治療指針¹²⁾

ような誤解を避けるために、可能な限り胸腰椎のMRIを行い、全身における造血の状態を評価することが重要である。Stage 5の重症例では脂肪髄化のためT1強調像は均一な高信号となるが、それ以外の場合は図 3Bのように少数の造血巣が残存しているため、細胞髄と脂肪髄の混合パターンを呈することが多い。

4. 鑑別診断

汎血球減少と骨髄低形成を示す疾患の中から、低形成性のMDS、PNH、低形成性白血病、有毛細胞白血病などを否定することによって初めて診断することができる。表は再生不良性貧血の診断基準を示している¹²⁾。再不貧との鑑別がとくに難しいのは、MDSの中でも骨髄が低形成性のRAである。再不貧とMDSはそれぞれが別々に定義された疾患群であり、両者を分けるための一定の基準がある訳ではないので、形態異常の程度によって両者を鑑別することは不可能な場合がある。診療上重要なことは、病名を決定することよりも、免疫抑制療法に反応して改善するタイプの骨髄不全か、それ以外の骨髄不全かを

決定することである。この決定には前述のPNH血球の増加、自己抗体の存在、7番染色体の異常の有無、などが参考になる。

5. 治療

重症度別の治療指針を図 4, 5 に示す¹²⁾。基本的には、stage 1, 2 までの例で、汎血球減少が進行しない場合には無治療で経過を観察する。血球減少が進行する場合には蛋白同化ステロイドやシクロスポリンを外来で開始し反応をみる。2~3カ月の投与で反応が得られない場合には速やかにウマATG療法に移行する。Stage 3以上の重症度を示す再不貧に対しては、最初からATGを含む強力な免疫抑制療法か、HLA適合同胞ドナーからの骨髄移植を行う。

40歳未満の重症再不貧患者でHLA適合同胞ドナーが得られる場合には骨髄移植を行う。PNH血球の増加を認めない例では、免疫抑制療法後のfailure-free 5年生存率が12%程度しか期待できず⁴⁾、また免疫抑制療法を先行させることが骨髄移植に悪影響を及ぼすとされているので¹³⁾、骨髄移植を優先させることが望ましい。非血縁ド

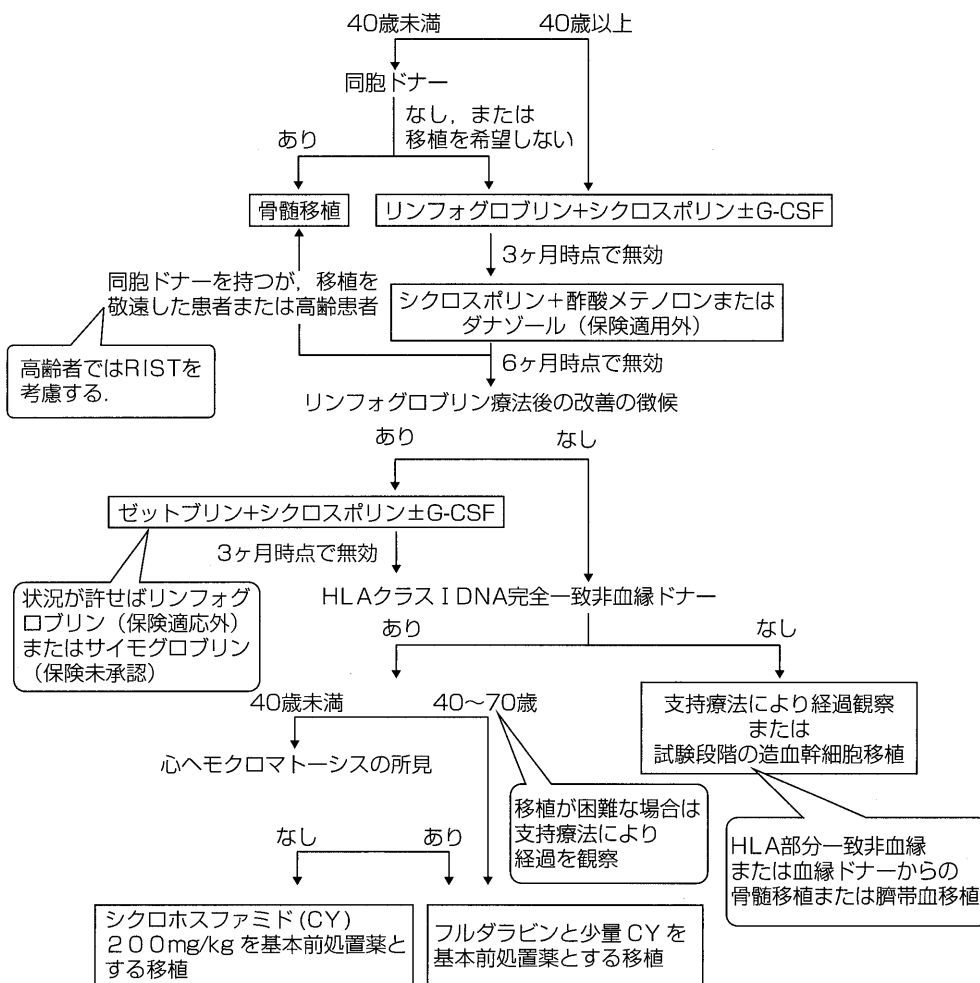


図 5. Stage 3 ~ 5 に対する治療指針¹²⁾

ナーからの骨髄移植は、拒絶や移植片対宿主病などの合併症の頻度が高いため、適用は免疫抑制療法の不応例に限られる。これらの治療指針の詳細については厚生労働科学研究費補助金特発性造血障害に関する調査研究班による「再生不良性貧血診療の参照ガイド」¹²⁾をご覧ください。

文 献

1) Zeng W, et al: Characterization of T-cell repertoire of the bone marrow in immune-mediated aplastic anemia: evidence for the involvement of antigen-driven T-cell re-

sponse in cyclosporine-dependent aplastic anemia. Blood 93: 3008-3016, 1999.

2) Nakao S, et al: Isolation of a T-cell clone showing HLA-DRB1*0405-restricted cytotoxicity for hematopoietic cells in a patient with aplastic anemia. Blood 89: 3691-3699, 1997.

3) Nakao S, et al: Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. Blood 84: 4257-4261, 1994.

4) Sugimori C, et al: Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood 107: 1308-1314, 2006.

5) Hirano N, et al: Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. Blood 102: 4567-4575, 2003.

- 6) Feng X, et al: Diazepam-binding inhibitor related protein 1 : a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia. patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. Session Type. Blood 104 : 2425-2431 : 206a, 2004.
 - 7) Yamaguchi H, et al: Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. N Engl J Med 352 : 1413-1424, 2005.
 - 8) Araten DJ, et al: Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. Proc Natl Acad Sci U S A 96 : 5209-5214, 1999.
 - 9) Murakami Y, et al: Inefficient response of T lymphocytes to glycosylphosphatidylinositol anchor-negative cells: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 100 : 4116-4122, 2002.
 - 10) Wang H, et al: Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. Blood 100 : 3897-3902, 2002.
 - 11) Ishiyama K, et al: Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. Blood 102 : 1211-1216, 2003.
 - 12) 再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ：再生不良性貧血診療の参照ガイド. 臨床血液 47 : 27-46, 2006.
 - 13) Ades L, et al: Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood 103 : 2490-2497, 2004.
-