

再生不良性貧血

病態生理と治療

田近 賢二

日本医科大学内科学講座血液内科

Aplastic Anemia; Current Findings of its Pathophysiology and Treatment

Kenji Tajika

Department of Internal Medicine, Division of Hematology

Abstract

Results of T-cell receptor β -chain repertoire analysis, gene expression profiling studies of CD34-positive cells from patients with aplastic anemia, and other cytokine data have shown that the major pathogenic mechanism of acquired aplastic anemia is stem cell injury by morbid T-cells. Several proteins, such as kinectin and diazepam-binding inhibitor-related protein 1, have been found to be related to the onset as self-antigens. With these findings and additional new clues the pathogenesis of aplastic anemia will soon be clarified. The current strategies to treat severe aplastic anemia are stem cell transplantation and immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine. These methods have both benefits and some problems, so it is sometimes not easy to determine which therapy should be applied to patients. Some data suggest that the presence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clones in patient's peripheral blood heralds a good response to immunosuppressive agents. PNH clones may be a useful tool for selecting therapy. For stem cell transplantation, an HLA-identical sibling is the best donor candidate, but such a donor is available for only 30% of patients. Recently, HLA-mismatched related or HLA-matched unrelated bone marrow cells and HLA-mismatched umbilical cord blood cells have been used as alternative stem cell sources if an HLA-identical sibling donor is not available. However, greater efforts must be made to reduce the mortality and morbidity rates of stem cell transplantation. In this paper recent progress in the basic research and treatment of aplastic anemia are reviewed.

(日本医科大学医学会雑誌 2006; 2: 138-144)

Key words: aplastic anemia, immune disorder, immunosuppressive therapy, stem cell transplantation

はじめに

再生不良性貧血とは骨髓低形成による汎血球減少を呈する疾患である。発症の原因から先天性、後天性に、後天性は特発性、2次性（薬剤、放射線などによるもの）、特殊型に分類される。本稿では後天性特発性再生不良性貧血（以降、再生不良性貧血と表記）について、病態生理・治療戦略を概説する。

再生不良性貧血の病態生理

造血は、骨髓ストローマ細胞により形成された骨髓微小環境下で、細胞間接着や造血因子を介し造血幹細胞が自己複製し、また分化・増殖することで維持されている。骨髓微小環境の異常、造血因子の欠乏、造血幹細胞自身の異常により造血不全を生ずる可能性があるが、再生不良性貧血発症の大部分は免疫異常に基づく造血障害であると考えられている。

再生不良性貧血に対する同種骨髓移植後の拒絶例でまれに自己造血が回復する症例が存在すること、一卵性双生児間の骨髓移植にも前処置と呼ばれる強力な免疫抑制療法が必要であること、造血細胞が分化・増殖して作るコロニーと呼ばれる造血細胞集塊（CFU）の形成を傷害するリンパ球が患者血液中に存在すること、患者末梢血および骨髓中で細胞障害性 T 細胞が増加していること、T 細胞でのインターフェロン- γ (INF- γ)、TNF- α 産生亢進を認めることなどが再生不良性貧血発症の病態は免疫機構の異常によるものであることを示唆している¹。最近では再生不良性貧血患者血中 T 細胞受容体 β -chain repertoire 解析^{2,3}、患者骨髓中 CD34 陽性細胞での gene expression profiling 所見⁴、自己反応性 T 細胞を生ずる原因となる自己抗原についての検討^{5,6} などから、再生不良性貧血の病態生理は、造血幹細胞を含む CD34 陽性細胞に発現している kinectin や diazepam-binding inhibitor-related protein 1 (DRS-1) などが自己抗原として作用し、これら抗原刺激に対し CD4、CD8 陽性 T 細胞が Th-1 優勢の病的反応を生じ⁷、分泌された INF- γ ・TNF- α により CD34 陽性細胞が apoptosis に落ち入り、骨髓低形成および汎血球減少を生ずるものであると考えられている^{8,9}。

再生不良性貧血の標準的治療法とその選択

再生不良性貧血の治療法としては、①免疫抑制療

表1 再生不良性貧血の重症度分類

stage 1	軽症	下記以外
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 4	重症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 好中球 500/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ μ l 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満

法、②骨髓移植などの造血細胞移植療法、③輸血などの支持療法、④経過観察、が挙げられる。いずれの治療法を選択するかは再生不良性貧血の重症度、患者の年齢、合併症の有無、HLA 一致ドナーの有無などにより異なる。再生不良性貧血の重症度は末梢血中の好中球数、網状赤血球数、血小板数により規定される(表1)。原則として、軽症であれば経過観察あるいは蛋白同化ステロイド療法、中等症であれば免疫抑制療法、重症であれば免疫抑制療法か造血細胞移植を選択することになる。

免疫抑制療法とその問題

免疫抑制療法は後述する造血細胞移植療法に比較し、治療後早期の合併症が軽微であるため、中等症や高齢者、HLA 一致同胞の存在しない若年者重症患者に対して実施される。Cyclosporine (CSA) 単独対 Anti-thymocyte globulin (ATG) 単独の比較検討では ATG 群が治療効果に優れ¹⁰、ATG 対 cyclophosphamide (CY) 群の比較検討試験は CY 群に早期死亡例が多かったため中止となった¹¹。ATG 単独対 ATG+CSA 併用療法の効果を治療後 11 年間経過観察したところ奏効率は 41% 対 70% (重症例では 31% 対 65%) と ATG+CSA 療法群が優っていたが、overall survival は両者で差がないことが明らかとなった(図1)。しかし、治療効果が得られるまでの期間が短縮され、総輸血量が少ないことから ATG+CSA 併用療法が最も効果的免疫抑制療法であると考えられる¹²(図2)。顆

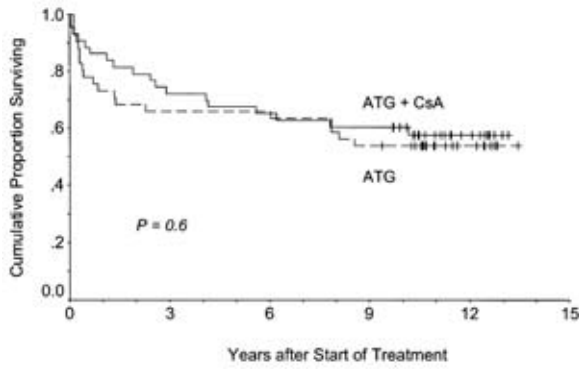


図1 ATG + CSA 治療群と ATG 単独治療群での治療成績 (Overall survival) の比較. 文献¹¹より引用

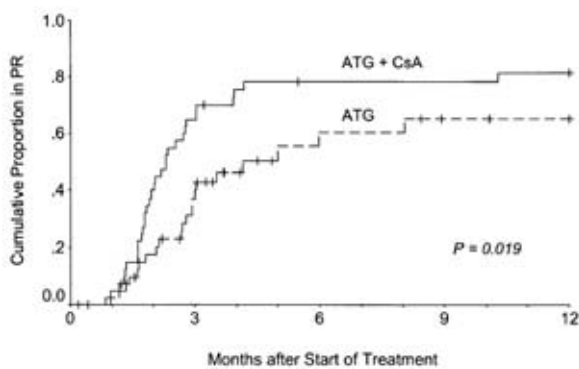


図2 ATG + CSA 治療群と ATG 単独治療群での治療反応が得られるまでの期間についての比較. 文献¹¹より引用 PR: response rate

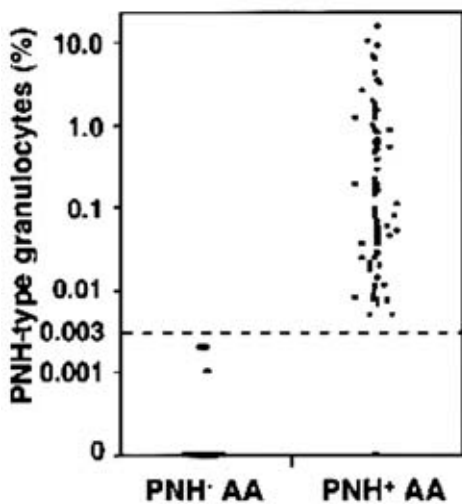


図3 日本人再生不良性貧血患者末梢血中のPNHクローンに関する検討. 文献¹⁶より引用

粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を併用した三者併用療法 (ATG+CSA+G-CSF) の有効性も多く報告さ

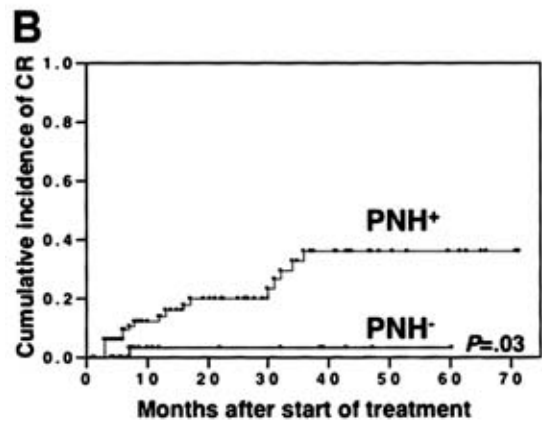
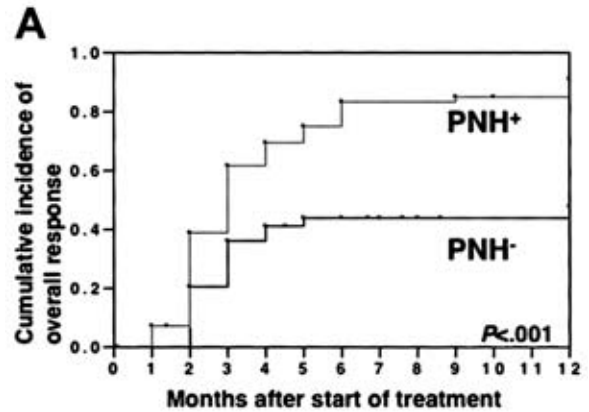


図4 PNHクローンの存在による免疫抑制療法奏効率の違い (A) Overall survival (B) 完全寛解導入率 (CR). 文献¹⁶より引用

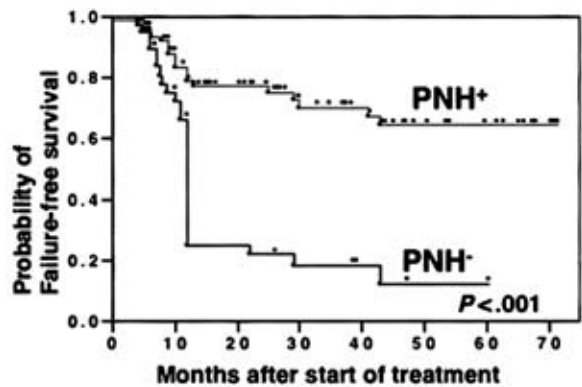


図5 免疫抑制療法後の5年生存率に及ぼすPNHクローンの存在効果. 文献¹⁶より引用

れ, randomized trial が実施された^{13,14}. G-CSF は好中球回復を促進させるが, 感染症を合併する率, 長期的治療効果には影響を与えないことが明らかになった. しかも大量かつ長期に投与された場合 monosomy 7 を有する骨髄異形成症候群 (MDS) を誘発する危険

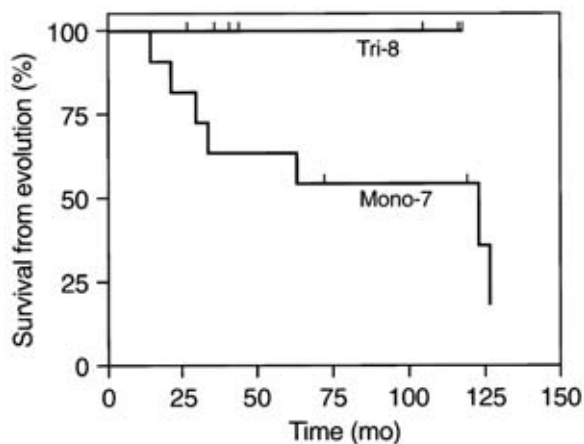


図6 免疫抑制療法後骨髄細胞に出現する染色体異常が生存率に及ぼす影響. 文献¹⁷より引用

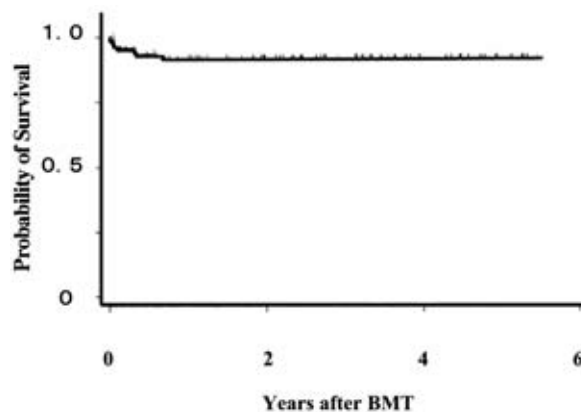


図7 日本人再生不良性貧血患者における HLA 一致同胞からの骨髄移植の成績 (Overall survival). 日本造血細胞移植学会全国データ 2004 年度版から引用

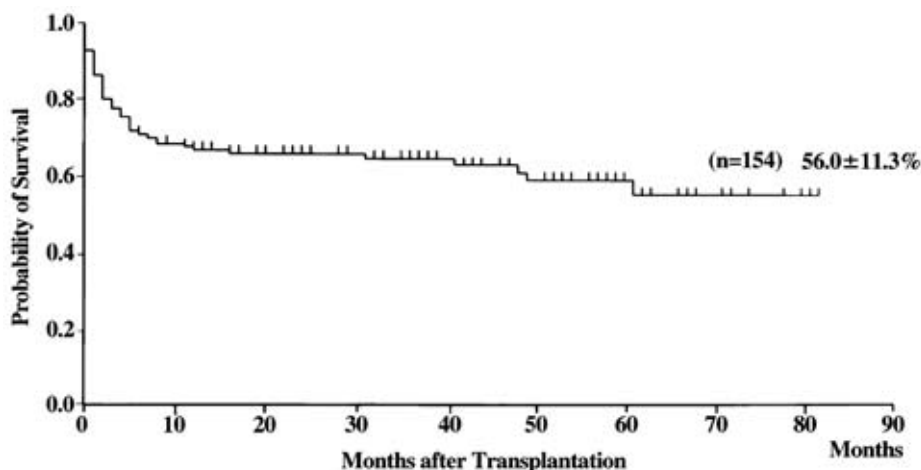


図8 日本人再生不良性貧血患者における非血縁者間骨髄移植の成績 (Overall survival). 文献²⁰より引用

性が報告され¹⁵, 現在での標準的な免疫抑制療法は ATG+CSA であり, G-CSF の併用は感染症合併などの際に限るほうがよいと考えられている。

免疫抑制療法の問題点は約 30% の症例で治療効果が得られないこと, 治療効果が CSA 依存性となる場合があること, 再発症例が存在すること, 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH), 骨髄異形成症候群 (MDS), 急性骨髄性白血病 (AML) を発症する症例があることである。CSA 依存性や再発は, 病因としての免疫系異常が免疫抑制療法後も残存するためである。再生不良性貧血患者の末梢血赤血球, 白血球の細胞表面 CD55, CD59 抗原発現を認めない細胞集団 (PNH-クローン) の有無が免疫抑制療法の有効性を予想できると報告された¹⁶。日本人において PNH-クローンを有する症例は再生不良性貧血患者の約 80% に存在し (図

3), 免疫抑制療法の奏効率は 91%, 5 年後の寛解維持率は 68% であった (PNH-クローン陰性例ではそれぞれ 48%, 12%) (図 4)。5 年後の無病生存率も PNH-クローン陽性群では 64% と良好で (陰性群では 12%) (図 5), 治療抵抗性が予測される PNH-クローン陰性症例には早期の造血細胞移植が必要となる。免疫抑制療法後約 20% の症例で造血細胞における染色体異常の出現が報告されている。これらの異常は免疫抑制療法後 30 カ月以内にその 50% が発症しており, その染色体異常の種類で予後が異なる。特に monosomy 7 や複雑核型異常をともなう clonal evolution が見られた場合は予後不良であり (図 6), 造血細胞移植を早期に検討すべきである¹⁷。

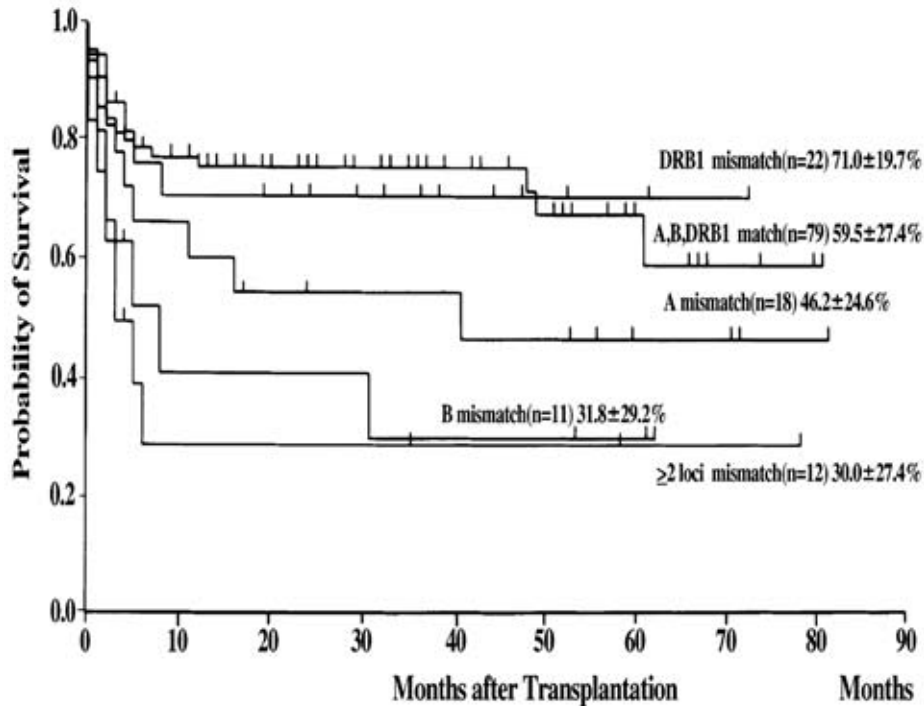


図9 HLAの一致度が日本人再生不良性貧血患者における非血縁者間骨髄移植の成績(Overall survival)に与える影響. 文献²⁰より引用

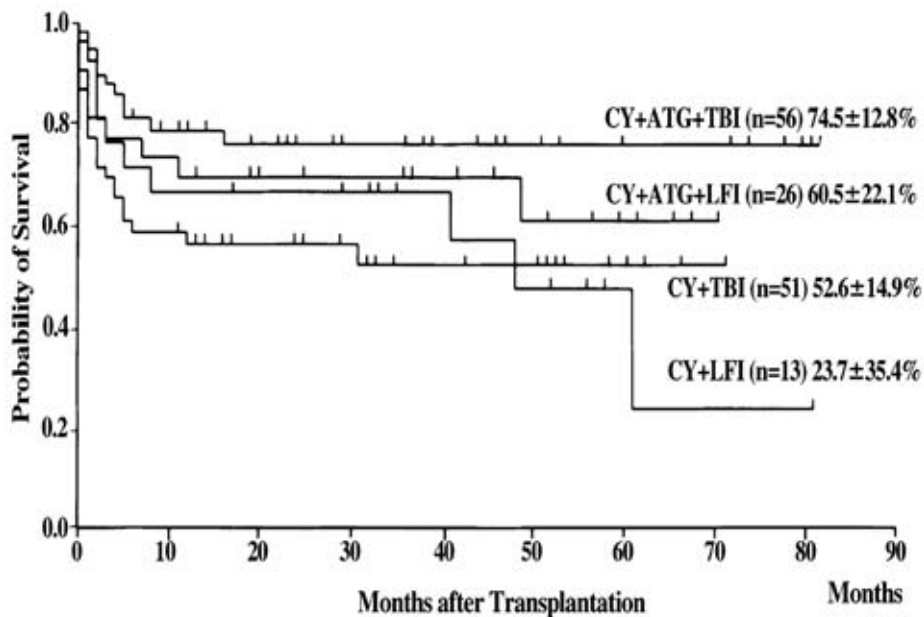


図10 移植前処置が日本人再生不良性貧血患者における非血縁者間骨髄移植の成績(Overall survival)に与える影響. 文献²⁰より引用

造血細胞移植療法とその問題点

わが国におけるHLA一致同胞からの骨髄移植の場合、移植後生存率は約90%であり(図7)、再生不良性貧血の治療において重要な治療方法である。しか

し、移植早期の合併症など治療関連毒性が問題である。治療関連毒性を少なくするため、前処置法と移植後免疫抑制療法が検討された。現在HLA一致同胞間骨髄移植ではCY+ATGで前処置をし、CSAと短期methotrexate(MTX)療法による移植後免疫抑制療法が標準的な移植方法と結論された¹⁸。患者年齢、診

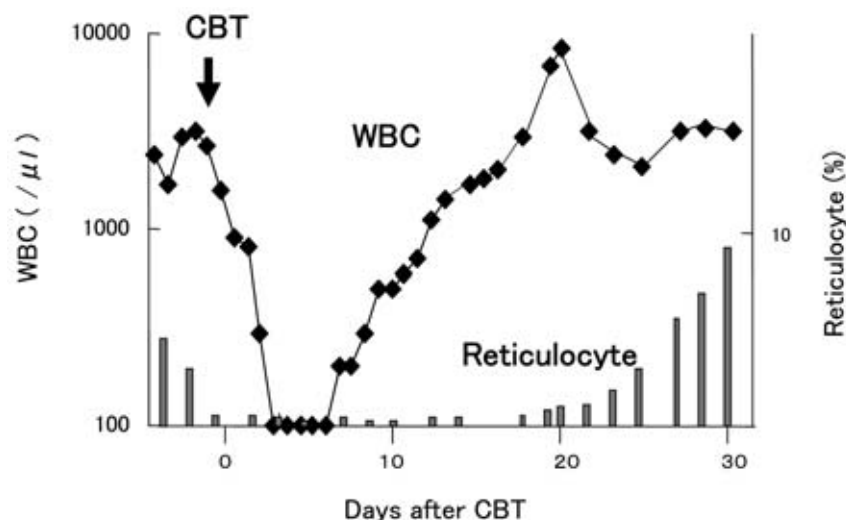


図 11 臍帯血を用いた造血細胞移植の臨床経過の 1 例

断から移植までの期間、前治療としての免疫抑制療法が移植後二次がん合併を含んだ治療成績に影響するため、若年患者で血縁者間に HLA 完全一致のドナーが存在する場合は早期移植が望ましい¹⁹。

造血細胞移植での最大の問題点はドナーの確保である。日本人において HLA 一致同胞が存在する確率は約 30% であり、多くの患者はドナーを骨髄バンクで検索する必要がある。骨髄バンクを利用した非血縁者間骨髄移植の成績は拒絶、急性・慢性 GVHD、ウイルス感染症などのため 5 年生存率 56% である (図 8)。しかし、HLA Class I をアレルレベルまで一致させたドナーを選択し (図 9)、total body irradiation (TBI) + CY + ATG で前処置を行った場合 (図 10) 約 75% の長期生存が得られた²⁰。同胞、骨髄バンクでドナーが得られない場合、最近では臍帯血を利用することが可能となった。ATG + CSA による免疫抑制療法に効果の得られなかった成人再生不良性貧血患者に対してわれわれが実施した臍帯血移植の臨床経過を図 11 に示す。Fludarabine (Flu) + CY + TBI (4 Gy) の前処置後 HLA 1, 2 抗原ミスマッチの臍帯血を用いて移植を行ったが、生着もスムーズで、GVHD のコントロールを含め良好な経過であった。今後は症例数を重ねその有用性を検討する必要がある。

まとめ

再生不良性貧血の 2 大治療法は免疫抑制療法と造血細胞移植療法である。前者はより副作用が少ないが、病気をコントロールするだけで完治には至らず年余にわたる長期の免疫抑制療法が必要となることもあり、

また、再発する場合もある。後者は再生不良性貧血の完治を可能とするが、急性毒性が強く、また慢性 GVHD など治療後の生活の質を低下させる合併症を引き起こす可能性がある。個々の患者の特性 (年齢、重症度、PNH-クローンの有無、ドナーの存在、臓器障害の有無、感染症合併の有無など) を十分に検討し、これら 2 つの治療法の選択が必要となる。

文 献

1. Neal SY, Jaroslaw M: The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1365-1372.
2. Kook H, Risitano AM, Zeng W, Wlodarski M, Lottemann C, Ryotaro Nakamura, Barrett J, Young NS, Maciejewski JP: Changes in T-cell receptor VB repertoire in aplastic anemia: effects of different immunosuppressive regimens. *Blood* 2002; 99: 3668-3675.
3. Risitano AM, Kook H, Zeng W, Chen G, Young NS, Maciejewski JP: Oligoclonal and polyclonal CD4 and CD8 lymphocytes in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria measured by Vβ CDR3 spectratyping and flow cytometry. *Blood* 2002; 100: 178-183.
4. Zeng W, Chen G, Sachiko Kajigaya, Nunez O, Charrow A, Billings EM, Young NS: Gene expression profiling in CD34 cells to identify differences between aplastic anemia patients and healthy volunteers. *Blood* 2004; 103: 325-332.
5. Naoto Hirano, Butler MO, von Bergwelt-Baildon MS, Maecker B, Schultze JL, O'Connor KC, Schur PH, Seiji Kojima, Guinan, EC, Nadler LM: Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. *Blood* 2003; 102: 4567-4575.
6. Feng X, Tatsuya Chuhjo, Chiharu Sugimori, Takeharu Kotani, Lu X, Akiyoshi Takami, Hiroyuki

- Takamatsu, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao: Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood* 2004; 104: 2425-2431.
7. Solomou EE, Keyvanfar K, Young NS: T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia. *Blood online* 2006.
 8. Zeng W, Akira Miyazato, Chen G, Sachiko Kajigaya, Young NS, Maciejewski JP: Interferon- γ -induced gene expression in CD34 cells: identification of pathologic cytokine-specific signature profiles. *Blood* 2006; 107: 167-175.
 9. Sloand E, Kim S, Maciejewski JP, Tisdale J, Follmann D, Young NS: Intracellular interferon- γ in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia. *Blood* 2002; 100: 1185-1191.
 10. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F, Freund M, Meusers P, Salama A, Heimpel H, The German Aplastic Anemia Study Group: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1297-1304.
 11. Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, Plante M, Nunez O, Dunbar CE, Barrett AJ, Walsh TJ, Rosenfeld SJ, Young NS: High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. *The lancet* 2000; 356: 1554-1559.
 12. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H for the German Aplastic Anemia Study Group: Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101: 1236-1242.
 13. Seiji Kojima, Shigeyoshi Hibi, Yoshiyuki Kosaka, Masuji Yamamoto, Masahiro Tsuchida, Hideo Mugishima, Kanji Sugita, Hiromasa Yabe, Akira Ohara, Ichiro Tsukimoto for the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group: Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000; 96: 2049-2054.
 14. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, Gabbas A, Dufour C, Arcese W, Testi G, Broccia G, Carotenuto M, Coser P, Barbui T, Leoni P, Ferster A for the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO): Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood* 2000; 95: 1931-1941.
 15. Seiji Kojima, Akira Ohara, Masahiro Tsuchida, Toru Kudoh, Ryoji Hanada, Yuri Okimoto, Takashi Kaneko, Toshikuni Takano, Koichiro Ikuta, Ichiro Tsukimoto for the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group: Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood* 2002; 100: 786-790.
 16. Chiharu Sugimori, Tatsuya Chuhjo, Feng X, Hirohito Yamazaki, Akiyoshi Takami, Masanao Teramura, Hideaki Mizoguchi, Mitsuhiro Omine, Shinji Nakao: Minor population of CD55⁻ CD59⁻ blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood* 2006; 107: 1308-1314.
 17. Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, Nunez O, Young NS: Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood* 2002; 99: 3129-3135.
 18. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van-Lint MT, McCann S, Arcese W, Dallorso S, Di Bartolomeo P, Fagioli F, Locasciulli A, Lawler M, Bacigalupo A on behalf of GITMO/EBMT: Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 2000; 96: 1690-1697.
 19. Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, Ribaud P, Devergie A, Traineau R, Gluckman E, Socié G: Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2004; 103: 2490-2497.
 20. Seiji Kojima, Takaharu Matsuyama, Shunichi Kato, Hisato Kigasawa, Ryoji Kobayashi, Atsushi Kikuta, Hisashi Sakamaki, Koichiro Ikuta, Masahiro Tsuchida, Yasutaka Hoshi, Yasuo Morishima, Yoshihisa Koderu: Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 100: 799-803.

(受付 : 2005 年 3 月 31 日)

(受理 : 2005 年 5 月 16 日)