

[臨床研究]

再生不良性貧血の臨床的検討

—Colony Forming Unit in Culture (CFU-C) と
治療効果・予後の関係について—

伊藤 国明* 平 沢 晃* 比 留 間 潔*
脇 田 久* 遠 藤 伸 行* 中 村 博 敏*
五十嵐 忠彦* 王 伯 銘* 杉 浦 ゆ り*
浅 井 隆 善* 藤 岡 成 徳** 吉 田 尚*

(昭和61年9月16日受付)

要 旨

昭和54年1月より昭和60年12月までに千葉大学第二内科に入院した再生不良性貧血21例について検討した。

- 1) 重症6例, 中等症11例, 軽症4例であり, CFU-C は, 重症例で低い傾向を示した。
- 2) 蛋白同化ホルモンは, 19例に使用し, 57.9%の有効率であった。また, 重症及び中等症では, 治療反応例の方が, CFU-C が多い傾向がみられた。
- 3) 予後は, 重症度の順に悪く, 死亡例は6例で, 6カ月以内に死亡し, 死因は感染症(5例)と脳出血(1例)であった。

Key words: 再生不良性貧血, CFU-C, 蛋白同化ホルモン

略語一覧: CFU-C: Colony forming unit in culture

はじめに

再生不良性貧血(以下再不貧と略す)は, 原因不明の汎血球減少症と骨髓の低形成を主徴とする難治性疾患であり, 主として蛋白同化ホルモンによる治療が行われてきたが, 近年, その病因の一つに免疫学的機序の存在することが明らかとなり¹⁾, 特に重症又は, 中等症再不貧に対し, ステロイド大量療法²⁾, antilymphocyte globulin (ALG)³⁾ による免疫抑制療法が試みられている。

今回, 我々は, 過去7年間に当科に入院した再不貧21例について, 重症度と予後, 蛋白同化ホルモンの治療効果及び顆粒球系造血幹細胞である CFU-C assay との関連について検討したので報告する。

対象および方法

1) 対象

昭和54年1月より昭和60年12月までに千葉大学第二内科に入院した再不貧21例を対象とした(表1)。重症度分類は, 堀田らの t-score により⁴⁾, 重症6例(症例1~6), 中等症11例(症例7~17), 軽症4例(症例18~21)であった。

2) CFU-C assay⁵⁾

軟寒天単層法を用いた。すなわち, 2×10^5 の患者骨髓単核細胞を20%牛胎児血清 (GIBCO, Grand Island, USA), 10%コロニー刺激因子 (GIBCO), 0.3% 軟寒天 (DIFCO, Detroit, USA) と共に McCoy's

* 千葉大学医学部第二内科学教室, **三井記念病院血液内科
Kuniaki ITOH*, Akira HIRASAWA*, Kiyoshi HIRUMA*, Hisashi WAKITA*, Nobuyuki ENDOH*,
Hiroto NAKAMURA*, Tadahiko IGARASHI, Pakming WONG, Yuri SUGIURA, Takayoshi ASAI,
Seitoku FUJIOKA** and Sho YOSHIDA*: Clinical Study in Aplastic Anemia—Relationship between
Colony Forming Unit in Culture (CFU-C) and Prognosis.

* Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

** Division of Hematology, Mitui Memorial Hospital, Tokyo.

Received for publication, September 16, 1986

表 1. 症 例

Case	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Ret ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	WBC ($/\mu\text{l}$)	Neut ($/\mu\text{l}$)	Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	BM(%) (M/E)	治療	治療 効果
1.† S. M.*	41	F	230	0.5	1000	20	0.8	1.4/0	S	NR
2.† F. T.	74	M	92	1.2	1900	1064	1.0	21.5/3.0	O	MR
3. M. Y.	21	F	105	1.6	1500	480	1.0	23.6/3.6	S.O	GR
4. T. A.*	50	F	386	1.5	300	0	7.3	0.5/3.5	—	GR
5.† E. S.	62	F	221	0.2	600	36	0.4	47.0/11.4	F	NR
6. H. O.	36	F	210	0.4	700	175	0.7	54.4/21.2	M	GR
7. K. A.*	20	M	223	2.0	900	288	4.2	23.8/35.8	S.O	GR
8. S. I.	65	F	275	8.3	3500	1750	1.3	19.5/51.5	S.O	GR
9. K. T.	27	F	183	4.9	2200	374	3.1	53/14	O	GR
10.† K. I.	58	M	151	10.3	900	855	0.5	42.4/49.1	O	NR
11.† H. I.	58	M	241	1.2	1200	108	0.7	16.8/41.9	S.M	NR
12.† T. K.	69	F	257	0	3400	2040	39.1	84.4/0	S.M	NR
13. H. T.	47	F	234	3.5	1800	882	1.8	49.5/3.5	S.M	GR
14. S. S.	21	M	278	1.7	2000	220	1.7	31.8/19.4	S.M	GR
15. K. K.	20	M	182	1.5	2800	336	1.8	24.6/34.2	M	GR
16. E. S.	33	F	130	2.0	1200	372	0.9	35.0/50.6	M	GR
17. S. K.	33	F	295	7.4	2800	1036	3.2	31.4/42.8	O	NR
18. A. K.	50	F	296	4.4	3300	660	3.3	37.2/4.0	M	NR
19. T. T.	69	F	270	15.1	2200	1012	3.9	40.8/36.8	O	PR
20. S. A.	64	F	218	3.3	2900	696	3.9	38.0/23.6	M	GR
21. Z. Y.	71	M	132	7.7	2700	1431	8.2	38.6/45.4	O	NR

* 二次性再性不良性貧血 † 死亡例

S: 副腎皮質ホルモン

O: oxymetholone

F: fluoxymestelone

M: mepitiostane

GR: good response

PR: partial response

MR: minimal response

NR: no response

(S54~S60)

5A 培養液 (GIBCO) 中で, 37°C 5% CO_2 で10日間培養し, 50コ以上の細胞集塊より成るものをコロニー, 10~49コの細胞集塊より成るものをクラスターとして算定した。

3) 治療

治療は, oxymetholone (30mg/日), mepitiostane (30mg/日), fluoxymestelone (12mg/日) 及び prednisolone (40~20mg/日以後漸減) の単独又は, 併用療法を行ない, 蛋白同化ホルモンの治療効果は, 浦部らの効果判定基準⁹⁾に従った。

症例の統計学的検索は, t 検定, 生存曲線は, Kaplan-Meier 法を用いた。

結 果

1) 重症度と CFU-C

初診時重症度と CFU-C について図1に示した。重症では, 11 ± 11.6 (0~26) と中等症 31.3 ± 23.9 (3~77), 軽症 31 ± 11.8 (5~50) に比べ CFU-C は少ない傾向を示した。(正常人では, コロニー数 $93 \pm 5.3/2 \times$

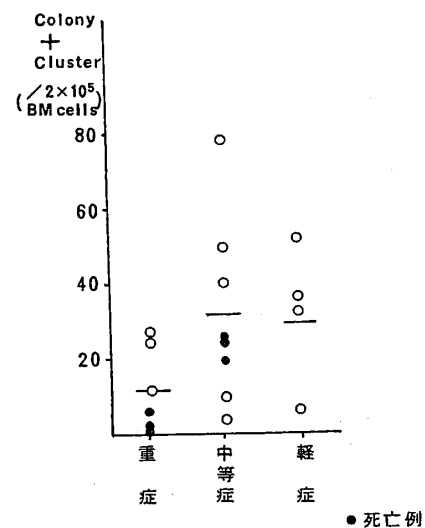


図 1. 初診時重症度分類と CFU-C

10^5 骨髓単核細胞) ($P < 0.1$)

2) 治療効果

症例 4 は, 血清中に造血幹細胞に対する抑制活性が認められ, 血漿交換後に血液学的所見は改善し, 正常化し

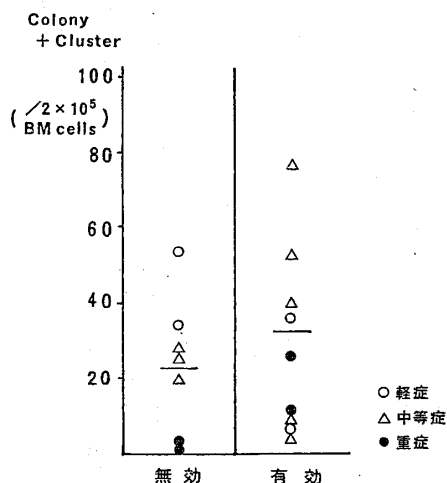


図 2. 初診時 CFU-C と蛋白同化ホルモンに対する治療効果

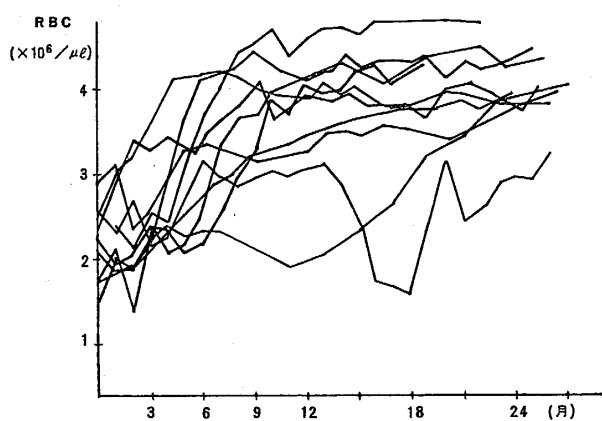


図 3. 治療後の経過

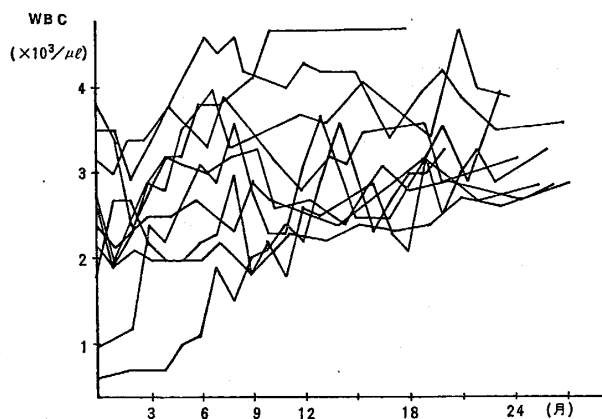


図 4. 治療後の経過

た⁵⁾。

蛋白同化ホルモンは、12 例に単独使用し、good response 5 例、partial response 1 例で有効率は、50.0%であり、副腎皮質ホルモンを併用した 7 例では、good response 5 例で有効率は、71.4%であったが、両者に有

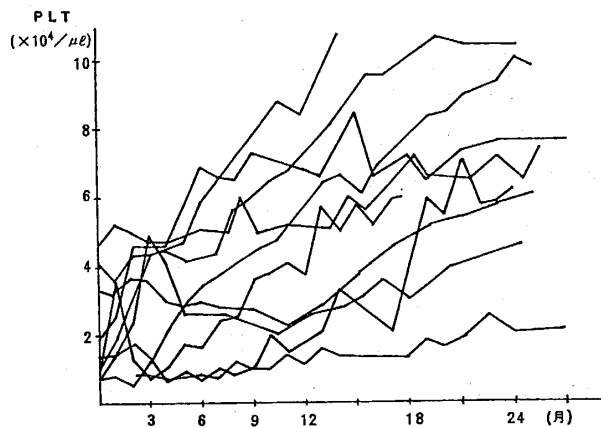


図 5. 治療後の経過

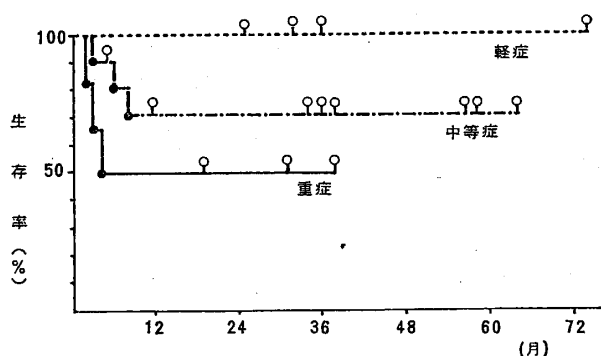


図 6. 重症度別生存曲線

○：生存例 ●：死亡例

意差はなく、全体の有効率は、57.9%であった。初診時 CFU-C と蛋白同化ホルモンによる治療効果については、図 2 に示した。有効例と無効例での CFU-C については、有意差は認められなかったが、重症例と中等症例に限ると、蛋白同化ホルモンの有効例の方が、初診時 CFU-C は多い傾向がみられた。(P<0.1)

Good response 10 例の末梢血液の回復過程の経過は、図 3 (赤血球)、図 4 (白血球)、図 5 (血小板) に示した。

3) 重症度と予後

生存曲線を図 6 に示した。生命予後は、軽症・中等症の順に良好で全体の生存率は、70.8%であったが、重症度による有意差は認められなかった。21 例中 6 例が死亡し、死因は一例が脳出血で他は感染症であった。

考 按

再不貧における造血幹細胞の検討では、正常人に比べ、いずれも CFU-C は減少しており、とりわけ重症例では、CFU-C の減少は著しく、これは諸家の報告と同様であった^{7,8-12)}。

再不貧では、造血幹細胞の量的減少と共に病因の一つとして、細胞性の造血幹細胞抑制のあることが指摘され

ているが¹⁹⁾、症例4では、血漿交換を機会に検査所見が改善し、現在正常化しており、再不貧の病因を知る上で興味深いと思われる。

再不貧の治療として、従来蛋白同化ホルモンが広く使用されてきたが、今回の検討では有効性は、57.9%で、諸家の報告と類似していた^{10,14,15)}。重症例では、5例中2例が血液学的改善を示したが、重症例においては、蛋白同化ホルモンの有効性は認められないとする報告もあり¹⁶⁾、自然寛解の可能性も否定できない。しかし、浦部ら¹⁵⁾も述べているように、蛋白同化ホルモンによる治療は、中等症又は軽症を中心にして、今後も重要であろう。

治療前の CFU-C は、重症及び中等症では、蛋白同化ホルモンによる治療に反応する症例の方が多い傾向が認められた。これは、再不貧の予後を知る上で有用な検査になりうるものと思われる^{10,12)}。治療反応例の末梢血液所見の改善は、3カ月前後より回復する症例が多く、赤血球が最も早く回復したが、血小板の改善は、遅延する症例がみられた。また、症例16では、蛋白同化ホルモンの減量により、末梢血液所見が悪化し、増量によって、再び改善した。

今回の検討では、生存曲線は、全国集計⁴⁾に比べ良好であったが、重症度による有意差は認められなかった。これは症例数の少ないためとも思われる。死亡例は、いずれも3～6か月以内に死亡しており、血液学的検査所見の改善に3か月以上要することを考えると、診断後6か月間の抗生剤・成分輸血等各種補助療法が特に大切であることを示すものといえよう。同時に、死亡例はいずれも40歳以上であり、30歳以下の5例は全例治療によく反応しており、補助療法を行なう上で、年令的要素も充分考慮する必要があると思われた。

ところで、CFU-Cの経過をみると、多くの症例では、治療反応後改善したが、末梢血液所見の改善後も低値のものがみられた。これは、Yoshida ら¹¹⁾も述べているように、末梢血液の改善にもかかわらず、幹細胞レベルでの機能的異常を示唆するものと思われ、再不貧の病態を知る上で、今後も重要な問題であろう。

Summary

Clinical study have been made of 21 patients with aplastic anemia treated in our clinic.

The results were as follows:

1) During the past 7 years, 21 patients with aplastic anemia were observed in our clinic. They were divided into 3 groups, severe (6), moderate (11), and mild (4) in terms of the degree of initial hematological finding.

2) In the assay of myeloid progenitor cells (colony forming units in culture, CFU-C), the patients with severe aplastic anemia had very small numbers of colonies.

3) Androgen therapy was effective in 57.9% of cases and was more effective in severe and moderate patients having higher CFU-C colony formation.

4) The main causes of death in 6 fatal cases were infection (5 cases) and cerebral bleeding (1 case).

文 献

- 1) Camitta, B. M., Storb, R. and Thomas, E. D.: Aplastic anemia-Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N. Engl. J. Med.* **306**, 645-652, 1982.
- 2) Bacigalupo, A., Giordano, D., Vanlint, M. T., Vimercati, R., Marmont, A. M. and Martino, O. S.: Bolus methylprednisolone in severe aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.* **300**, 501-502, 1979.
- 3) Speck, B., Gluckman, E., Haak, H. L. and van Rood, J. J.: Treatment of aplastic anemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone marrow infusions. *Lancet* **II**, 1145-1148, 1977.
- 4) 堀田知光, 山田英雄: 再発不良性貧血の重症度と予後—厚生省特定疾患研究班の調査で予後を把握しえた190例について. *臨床血液* **22**, 285-290, 1981.
- 5) 五十嵐忠彦, 伊藤国明, 太枝 徹, 王 伯銘, 杉浦ゆり, 浅井隆善, 藤岡成徳, 吉田 尚: 血清中に造血幹細胞抑制活性を認めた肝炎後再生不良性貧血. *臨床血液* **27**, 530-535, 1986.
- 6) 浦部晶夫, 勝屋弘明, 宮園浩平, 太田雅貴, 佐藤 宏, 西田淳二, 平井久丸, 北村 聖, 小澤敬也, 佐藤典治, 高久史磨: メチルプレドニゾロン大量療法が奏効した再生不良性貧血の一例. *臨床血液* **25**, 888-893, 1984.
- 7) Kern, P., Heimpel, H., Heit, W. and Kubanek, B.: Granulocytic progenitor cells in aplastic anemia. *Br. J. Haematol.* **35**, 613-623, 1977.
- 8) Hansi, W., Rich, I., Heimpel, H., Heit, W. and Kubanek, B.: Erythroid colony forming cells in [aplastic anaemia]. *Br. J. Haematol.* **37**, 483-488, 1977.
- 9) Hara, H., Kai, S., Fushimi, M., Taniwaki, S., Okamoto, T., Ohe, Y., Fujita, S., Noguchi, K., Senba, M., Hamano, T., Kanamaru, A. and Nagai, K.: Pluripotent hemopoietic precursors in vitro (CFUmix) in aplastic anemia. *Exp. Hematol.* **8**, 1165-1171, 1980.
- 10) 藤原正博, 中森義治, 漆山 勝, 小山 寛, 広

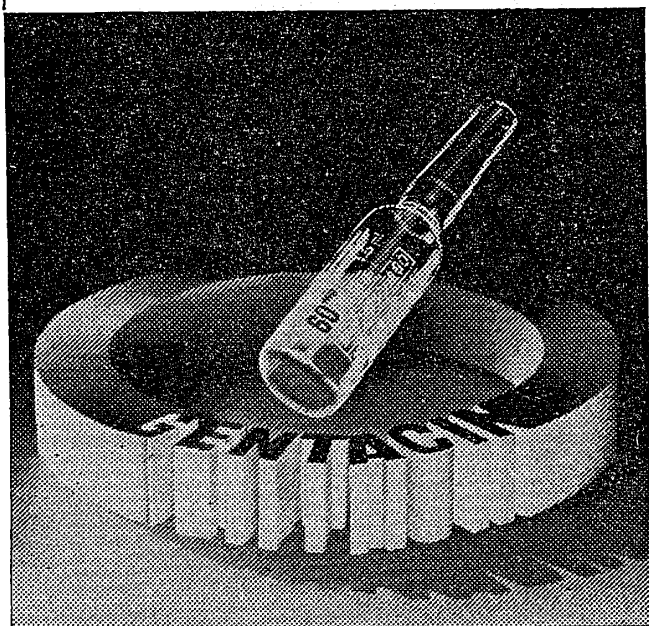
沢秀夫, 岸 賢治, 酒井 力, 森山美昭, 服部 晃, 柴田 昭: 再生不良性貧血の経過と予後に関する検討—CFU-C assay との関連を中心に. 臨床血液 26, 381-386, 1985.

- 11) Yoshida, K., Miura, I., Takahashi, T., Fukushima, Y., Fukuda, M., Yamaguchi, A. and Miura, A. B.: Quantitative and qualitative analysis of stem cells of patients with aplastic anemia. Scand. J. Haematol. 30, 317-323, 1983.
- 12) Hinterberger, W., Geissler, K., Fischer, M., Lechner, K. and Kabrna, E.: Aplastic anemia: assessment of myeloid progenitor cells in the bone marrow and blood provides prognostic information. Acta Haematol. 73, 1-5, 1985.
- 13) Takaku, F., Suda, T., Mizoguchi, H., Miura, Y., Uchino, H., Nagai, K., Kariyone, S., Shibata, A., Akabane, T., Nomura, T. and Maekawa, T.: Effect of peripheral blood mononuclear cells from aplastic anemia patients on the granulocyte-macrophage and erythroid colony formation in samples from

normal human bone marrow in vitro—a cooperative work. Blood. 55, 937-943, 1980.

- 14) 山口昭彦, 吉田廣作, 福田光之, 三浦 亮: 再生不良性貧血の臨床的検討—特に Anabolic Steroid の効果について. 臨床血液 24, 18-25, 1983.
- 15) 浦部晶夫, 高久史磨, 赤塚順一, 赤羽太郎, 阿部 師, 市丸道人, 刈米重夫, 蔵本 淳, 柴田 昭, 外山圭助, 永井清保, 長尾 大, 中山健太郎, 野村武夫, 服部絢一, 広田 豊, 前川 正, 松本 昇, 三浦 亮, 三浦恭定, 溝口秀昭, 宮崎 保, 山田英雄, 吉田弥太郎, 内野 治人: 再生不良性貧血における免疫抑制療法とアンドロジェン療法: 多施設共同研究. 臨床血液 25, 554-560, 1984.
- 16) Camitta, B. M., Thomas, E. D., Nathan, D. G., Gale, R. R., Kopecky, K. J., Rapoport, J. M., Santos, G., Gordon-Smith, E. C. and Storb, R.: A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood. 53, 504-514, 1979.

ゲンタシンの適応菌、適応症は 巾広く認められています。



■適応症

本剤感性の緑膿菌、変形菌、セラチアによる右記感染症およびブドウ球菌、大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクターのうち、カナマイシンを含む多剤耐性菌で、ゲンタマイシン感受性菌による右記感染症

敗血症、創傷・熱傷および手術後の二次感染、肺炎、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、中耳炎

■用法・用量

通常、成人では硫酸ゲンタマイシンとして、1日80~120mg(力価)を2~3回に分割し、筋肉内注射する。小児では1回0.4~0.8mg(力価)/kg、1日2~3回筋肉内注射する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
投与期間は7~10日とし、10日をこえないこと。

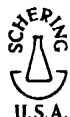
■包装・薬価

ゲンタシン注60mg(力価)/1.5ml	1.5ml×10A	1アンプル	¥1,227
ゲンタシン注40mg(力価)/ml	1ml×10A	1アンプル	¥842
ゲンタシン注10mg(力価)/ml	1ml×10A	1アンプル	¥264

※使用上の注意などについては、添付文書をご参照ください。

ゲンタシン®
[日抗基 硫酸ゲンタマイシン注射液]
60mg・40mg・10mg

製造・発売元 シオノキ製薬株式会社



アメリカ・シェリング
エッセクス日本株式会社

大阪市西区立売堀上通2丁目1番地(住友銀行立売堀ビル) 〒550 電話 06/532-3232(代)

GM-24
0978KD