

[臨床研究]

難治性赤芽球癆に対する シクロスポリン療法

平 澤 晃* 王 伯 銘* 伊 藤 国 明***
森 尾 聡 子* 川 野 英 一 郎* 橋 本 真 一 郎**
青 墳 信 之* 脇 田 久** 中 村 博 敏*
浅 井 隆 善** 吉 田 尚*

(平成3年10月15日受付, 平成3年10月22日受理)

要 旨

副腎皮質ホルモン剤, 抗リンパ球抗体等に抵抗性の難治性赤芽球癆 (PRCA) 6例に, シクロスポリン (CYA) の投与を行った。CYA は原則的に200mg (3.3~4.4mg/kg) を2回に分けて経口的に投与した。6例中5例で有効が得られ, 内3例では, CYA の減量あるいは投与中止により貧血の増悪がみられたが, CYA の再投与, 増量により再び改善がみられた。無効例1例および当初有効であったものの後に治療抵抗性となった1例は慢性リンパ性白血病に近い病態が考えられた。CYA 投与による副作用は多毛症を1例に認めたのみで, 他に重篤な副作用は観察されなかった。このため CYA を長期的に投与することにより安全に PRCA を治療でき得ると考えられた。PRCA の病因に免疫学的機序が存在することが報告されているが, 免疫抑制剤である CYA は難治性の PRCA の治療に有用であると考えられた。

Key words: 難治性赤芽球癆, シクロスポリンA

略語一覧: PRCA: 赤芽球癆, CYA: シクロスポリンA, ALG: 抗リンパ球グロブリン
CLL: 慢性リンパ白血病

I. 緒 言

赤芽球癆 (PRCA) の患者に赤血球産生を抑制する液性因子あるいは細胞性因子が存在し, その病因に免疫学的機序が関与する可能性が報告されている¹⁾。治療法として免疫抑制剤である副腎皮質ステロイド剤, シクロホスファミド, 抗リンパ球グロブリン (ALG) 等が用いられ, それぞれの有効率は59, 73, 50%と報告されている²⁾。しかし一方でこれらの治療に反応しない症例や

再発例も多く, また治療薬の副作用として感染症の合併もみられその予後は必ずしも良いとは言えない³⁾。近年, 臓器移植等で用いられている免疫抑制剤シクロスポリンA (CYA) が PRCA に有効であるとの報告があり^{4,5)}, その効果が期待されている。われわれも, 難治性 PRCA 症例に対し CYA の投与を行い, 有効であった症例数例を報告している^{6,7)}。そこで今回全例について有効性・有用性および長期投与の安全性についてまとめたので報告する。

* 千葉大学医学部内科学第二講座 ** 千葉大学医学部附属病院輸血部 *** 国立柏病院内科

Akira HIRASAWA*, Hakumei OH*, Kuniaki ITOH***, Satoko MORIO*, Eiichirou KAWANO*, Shin-ichiro HASHIMOTO**, Nobuyuki AOTSUKA*, Hisashi WAKITA***, Hiroto NAKAMURA*, Takayoshi ASAI** and Sho YOSHIDA*: Treatment of Pure Red Cell Aplasia with Cyclosporin-A.

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

** Division of Blood Transfusion, Chiba University Hospital, Chiba 280.

*** Division of Internal Medicine, Kashiwa National Hospital, Kashiwa 277.

Received October 15, 1991. Accepted October 22, 1991

表 1. 対 象 症 例

症例 番号	年齢/ 性別/ 体重 (kg)	合 併 症	前 治 療	診断から CYA開 始までの 期間(月)	CYA投与前の末梢血所見				
					ヘモグロ ビン (g/dl)	網赤血球 (/μl)	白血球 (/μl)	(好中球)	血小板 ($\times 10^4$ /μl)
1	51/女 53	胸 腺 腫	PSL, ALG 胸腺腫摘出	9	6.8	0	5100	(3200)	35.0
2	49/女 60	慢性関節リウマチ	PSL, CPA	41	5.2	0	7200	(4300)	15.3
3	54/女 46	シェーグレン症候群	PSL	3	6.2	0	7400	(3200)	38.5
4	68/女 45		PSL, CPA ALG	14	10.6	24000	1100	(200)	18.2
5	50/女 53	リンパ球増加症	PSL	4	4.8	0	4700	(800)	41.8
6	65/女 60	胸 腺 腫	PSL	5	6.3	0	9700	(6800)	32.2

PSL: 副腎皮質ステロイド CPA: シクロホスファミド
ALG: 抗リンパ球グロブリン

II. 対象および方法

1. 対象 (表 1)

対象は千葉大学第二内科にて診断した PRCA 6 例である。内 5 例は CYA 投与前に副腎皮質ステロイド剤、あるいは ALG 等が投与され無効であった難治例である。また 1 例 (症例 4) は副腎皮質ステロイド剤が無効でありその後シクロホスファミドの投与にて網赤血球が出現し貧血が改善したものの、副作用として好中球減少が出現しシクロホスファミドの投与継続が不可能となったため CYA の投与に変更した症例である。なお症例 1, 2, 3 および 4 の経過の一部についてはすでに報告した^{6,7)}。

2. CYA 投与方法

CYA は原則として 1 日 200mg (3.3~4.4mg/体重 kg) を 2 回に分け経口的に投与した。少なくとも 8 週間は投与することとし、効果があつた症例では貧血改善の後、100mg まで減量または中止した。全例において血中 CYA 濃度、血中クレアチニン値を定期的に測定した。なお CYA 投与については、あらかじめ患者の了承を得た。

3. 効果判定

治療効果の判定は、投与開始から 4 週後に行った。効果判定基準として、厚生省特発性造血障害調査研究班の再生不良性貧血の治療効果判定基準⁸⁾のうち、赤血球系のみについて適用し行った。すなわち、網赤血球数が 20,000/μl 以下であつたものが 60,000/μl 以上となつた場合、あるいは網赤血球数の増加が 20,000/μl 以下から 60,000/μl 以下、60,000/μl 以下から 60,000/μl 以上と

変化が少しであつてもヘモグロビン値が輸血無しで 2 g/dl 以上増加したものを good response とした。

III. 結 果

6 例中 4 例で投与開始後 13~30 日に網赤血球が出現し good response となつた (表 2)。症例 4 はシクロホスファミドを CYA に変更した後も貧血の進行はなく、また末梢血好中球数の回復もみられ変更後 (CYA 投与開始後) 30 カ月経た時点でも再燃はみられておらず、臨床的に有効と考えられた。

症例 1 は貧血が改善したため投与開始 2.5 カ月後に投与を中止したが、その後も経過は良好で 4 年間無治療で観察中である。一方症例 2 は投与開始 2.5 カ月後に投与を中止したところ 2 カ月後に網赤血球が消失し貧血が進行したため、再び CYA 200mg/日の投与を行なった。再投与後 39 日に網赤血球が再出現し貧血は改善した (図 1)。以後減量し現在 160mg (2.5mg/kg) の投与を続けている。また症例 3 は貧血が改善し、投与後 47 日目に 150 mg/日と減量、さらに 8 カ月後に 100mg/日 (2.2mg/kg) に減量した。しかしその 4 カ月後、再び貧血が出現した。このため CYA を 250mg/日 (5.4mg/kg) に増量し再び貧血が改善した。減量時の血中 CYA 濃度は 100ng/ml 以下で、増量に伴い血中濃度も増加した。その後 200mg/日の投与を続けていたが 2 年後に発熱、血中リンパ球の増加をきっかけに貧血が再発した。このため CYA を 300mg, 400mg/日と増加したが効果なく、さらに副腎皮質ステロイドパルス療法等を試みたが無効で、現在治療に苦慮している。症例 5 は CYA 投与にても網赤血球の出現がなく、その後シクロホスファミド、ビンクリ

表 2. 治 療 効 果

症例 番号	効果 判定	CYA 投与 より網赤血 球出現まで の日数	投与 1 ヶ月後の末梢血所見					副作用
			ヘモグロ ビン (g/dl)	網赤血球 ($\times 10^4$ / μ l)	白血球 (/ μ l)	(好中球)	血小板 ($\times 10^4$ / μ l)	
1	GR	22	9.5	46.5	3000	(1800)	27.3	なし
2	GR	30	8.2	39.9	3000	(2400)	12.8	多毛
3	GR	13	10.3	10.2	7200	(3800)	58.3	なし
4	MR	—	11.3	4.2	4500	(2900)	20.8	なし
5	NR	—	5.2	0	4200	(1000)	26.9	なし
6	GR	17	9.3	8.2	6700	(4000)	36.2	なし

GR: good response MR: minilal response

NR: no response

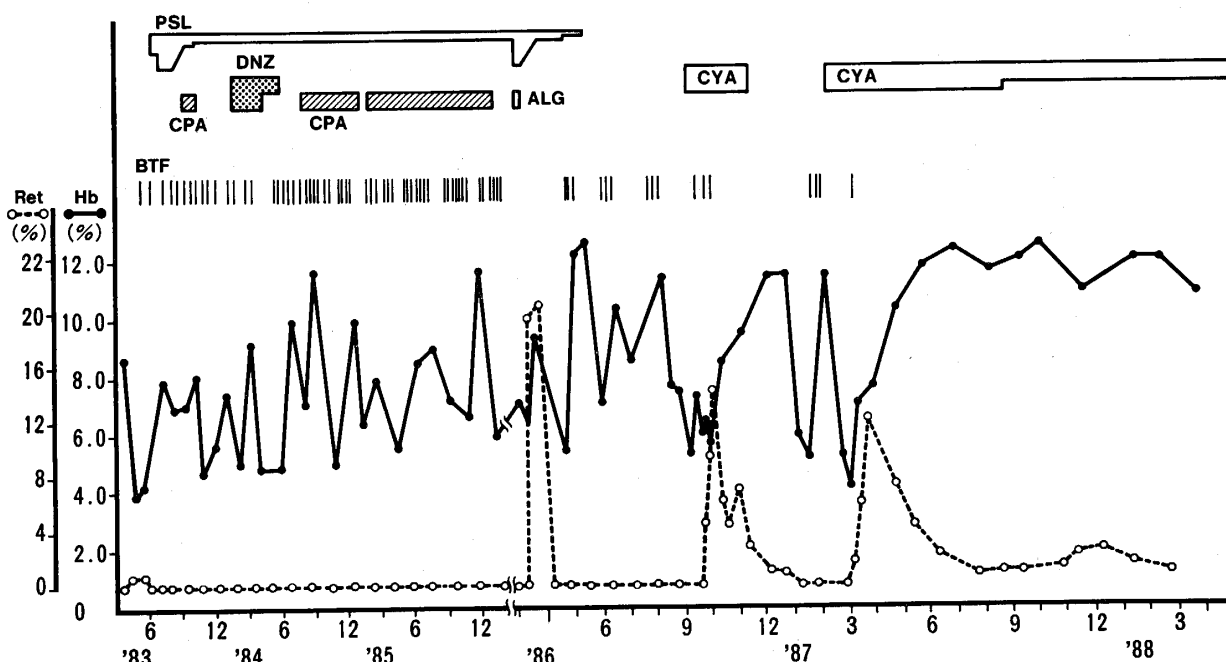


図 1. 症例 2 の臨床経過

PSL: プレドニゾロン, ALG: 抗リンパ球グロブリン, Hb: ヘモグロビン値

CPA: シクロホスファミド, CYA: シクロスポリン A

Ret: 網赤血球, DNZ: ダナゾール, BTF: 赤血球輸血

スチン、プレドニゾロンの組合せによる強力な免疫抑制療法を行った結果、網赤血球が出現し貧血の改善をみた。症例 6 は CYA にて貧血の改善がみられたのちに胸腺腫を摘出し、その後 CYA を減量、中止した。しかし中止後 3 カ月で再び貧血が出現したため、CYA の再投与を開始したところ 11 日で網赤血球が出現した。現在 CYA 200mg/日の投与を続けており経過は良好である。全例 CYA 200mg/日投与時の血中 CYA 濃度はトラフレベルで 50~200ng/ml にほぼ保たれており、また血中クレアチニン値にも変動はみられず、腎機能への障害はみられなかった。そのほか 1 例において多毛症が

みられたが、重篤な副作用は観察されなかった。

IV. 考 察

PRCA はその病因として抑制性 T 細胞や抗赤芽球抗体、抗エリスロポエチン抗体等の免疫学的機序が存在することが知られている^{1,9)}。その治療には副腎皮質ホルモン剤、シクロホスファミド、ALG 等の免疫抑制剤が用いられているが、難治例や再発例も多くその予後は必ずしも良いとは言えない⁹⁾。

同じく免疫抑制剤である CYA による治療は 1984 年 Tötterman らの最初の報告⁴⁾以来諸家が試みており有効

であったという報告が多い。しかしわが国においてはわずかに数例の治療例の報告^{6,7,10)}にとどまっており、一般的な治療法とはなっていない。今回検討された6例において当初5例に有効であったという成績は、副腎皮質ステロイド剤等の治療成績に比べて良好で、さらにそのすべてが難治例であったことを考えると、CYAの有効性をうらづけるものと考えられる。無効であった症例5および途中より不応性となった症例3についてはリンパ球増多が観察され、さらに症例5においては後のリンパ球DNA解析によりT cell receptor 遺伝子の再構成バンドが認められた。その病態は慢性T細胞性白血病(T-CLL)に近いと推察される。CLLに関連したPRCA症例に対してもCYAが有効であったという報告もあるが¹¹⁻¹³⁾、この症例5では悪性リンパ腫に準じた化学療法で改善がえられた。この経過はCLLに合併したPRCAの病態や治療を考える意味で興味深い。

CYA投与開始より網赤血球が増加するまでの期間、Tötterman⁴⁾は10日前後、Debusscher⁵⁾は20日前後と報告している。今回解析した4例では13~30日(中央値19.5日)であり、これはPRCAの病因やCYAの作用機序の多様性によると考えられるが、CYAの効果判定のためには少なくとも1カ月の観察が必要と考えられた。

CYAの減量、投与中止による再発の問題については、2例で中止後の再発に対し再投与を行い、また1例で減量による再増悪に対し増量したところ再び貧血が改善したという点で有用性に期待がもたれる。しかし症例数が少ないこと、観察期間が短い等の問題が残っており、今後の注意深い観察が必要と思われる。

CYAの主たる副作用は腎障害とされているが、今回の6例ではいずれの症例でも認められなかった。Tötterman⁴⁾らは11例のPRCAおよび再生不良性貧血の患者に対し長期に(中央値27カ月)CYAを投与し9例に腎障害(血中クレアチニン値の上昇)が出現したと報告している¹⁴⁾。しかしその投与量は5~10mg/kg/日とわれわれの投与量よりも多く血中CYA濃度も比較的高かったと考えられる。腎障害の出現は血中濃度に関連しているとの報告もある¹⁵⁾。われわれは血中CYA濃度のモニタリングを行い、また血中クレアチニン値を定期的に測定しながら投与を続けたが、200mg/日の投与量では異常なCYA濃度高値をとることもなく経過し、投与量、方法としても200mg/日が適当と考えられた。特に症例3では200mg/日を投与し、一定量以上の血中濃度を保つことにより臨床効果が得られた。しかし個人差もありこれらについては今後さらに症例を重ねて検討す

る必要がある。

CYAはヘルパーT細胞よりのインターロイキン-2の産生、遊離を抑制することにより、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞の増殖や各種リンホカインの産生を抑制すると言われている¹⁶⁾。一方PRCAにおいては、サプレッサーT細胞、large granular lymphocyte、T gamma細胞、インターロイキンレセプター陽性細胞等が病因に関与していると報告されている⁹⁾。さらにTötterman⁴⁾らは活性化サプレッサーT細胞、細胞内インターフェロン γ 陽性細胞、natural killer様細胞などがPRCAの病勢と関連していると指摘している¹⁷⁾。以上より、CYAは持続的に投与されることによりこれら病因と考えられている細胞を抑制しPRCAの病態を改善していると考えられる。減量あるいは投与中止により再発がみられたということ、また再投与により再び効果がみられたということは、CYAが病因となっている細胞に可逆的に作用している可能性があり、このためPRCAにおけるCYAの投与は症例によっては、可能である限り長期的に投与されるべきであると考えられた。今回長期投与を行った5症例では、重篤な副作用は出現せず、安全に投与を続けられると考えられた。

V. 結 論

6例の難治性PRCAに対しCYAによる治療を行い以下の結果を得た。

1. 初期投与200mg/日にて5例で貧血の改善がみられ、有効であった。また、減量、投与中止後の再発に対して再投与は有効であった。
2. 無効であった1例はT-CLLの合併が考えられ抗癌剤療法が有効であった。
3. 当初有効であった1例において3年後にリンパ球増多が出現し、以後CYAに不応性となった。
4. CYAの長期投与においても重篤な副作用の出現はなく安全に投与できると考えられた。

SUMMARY

Six patients with pure red cell aplasia that had been resistant to corticosteroids or antilymphocyte globulin therapy were treated with cyclosporin A (CYA) alone.

CYA was administered orally at initial daily doses of 200 mg. Five of 6 patients showed good responses to CYA first. In 3 responsive patients, exacerbation of anemia was observed after the decrease or discontinuance of CYA administration, and the anemia was improved by re-administration or increase of CYA. One non-respon-

ded patient and one patient who had become refractory to CYA were considered that they had been suffering from chronic lymphocytic leukaemia.

In spite of long administration of CYA, no side effect related to CYA was observed except for hirsutism in one patient.

Based on our results, we conclude that CYA administration is a promising treatment for PR-CA.

文 献

- 1) Krantz and Dessypris EN: Pure red cell aplasia. In: Hematopoietic Stem Cells, DW and Takaku F, ed., pp. 229-251, Dekker, New York, 1985.
- 2) 溝口秀昭: 赤芽球癆の実態. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班, 昭和63年度研究業績報告集, 120-121, 1989.
- 3) 桑山明久, 三浦 亮: Pure red cell aplasia. 臨床血液 20: 1399-1411, 1979.
- 4) Tötterman TH, Nisell J, Killander A, Gahrton G and Lonnqvist B: Successful treatment of pure red cell aplasia with cyclosporin. Lancet 8404: 693, 1984.
- 5) Debusscher L, Paridaens R, Stryckmans P and Delwiche F: Cyclosporine for pure red cell aplasia. Blood 65: 249, 1985.
- 6) 伊藤国明, 佐藤美樹, 比留間潔, 脇田 久, 遠藤伸行, 王伯 銘, 浅井隆善, 吉田 尚: Cyclosporine が奏功した赤芽球癆の2例. 臨床血液 28: 1624-1629, 1987.
- 7) 伊藤国明, 五十嵐忠彦, 金子良一, 野崎忠信: 再生不良性貧血・赤芽球癆に対するシクロスポリンの効果. 医療 43: 1313-1319, 1989.
- 8) 高久史麿, 浦部晶夫: 再生不良性貧血の治療に関するプロスペクティブ研究(1), 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班, 昭和58年研究業績報告集, 127-133, 1984.
- 9) Abkowitz JL, Kadin ME, Powell JS and Adamson JW: Pure red cell aplasia: lymphocyte inhibition of erythropoiesis. Br J Haematol 63: 59-67, 1986.
- 10) 内田立身, 三田正行, 木村秀夫, 松田 信, 刈米重夫: Cyclosporine が著効を示した Pure red cell aplasia. 臨床血液 28: 748-751, 1987.
- 11) Chikkappa G, Pasquale D, Phillips PG, Mangen KF, Tsan MF: Cyclosporin-A for the treatment of Pure red cell aplasia in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. Am J Hematol 26: 179-189, 1987.
- 12) Finelli C, Bandini G, Ricci P, Giudice V, Vianelli N, Rabbi C, Raspadori D, Tura S: Cyclosporin A in idiopathic and CLL-associated pure red cell aplasia. Haematologica 72: 537-540, 1987.
- 13) Ishmael SR: Reversal of pure red cell aplasia by cyclosporin-A in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. J Arkansas Med Soc 85: 235-254, 1988.
- 14) Tötterman TH, Hoglund M, Bengtsson M, Simonsson B, Almqvist D and Killander A: Treatment of pure red-cell aplasia aplastic anaemia with cyclosporin: Long-term clinical effects. Eur J Haematol 42: 126-133, 1989.
- 15) 中井一郎, 大森吉弘, 相川一郎, 福田雅武, 安村忠樹, 荒川幸平, 鈴木茂敏, 中路啓介, 岡隆広: Cyclosporin の血中濃度と合併症の関係について. 移植 20: 439-446, 1985.
- 16) Hess AD and Colombani PM: Mechanism of action: In vitro studies. Prog Allergy 38(Cyclosporin): 198-221, 1986.
- 17) Tötterman TH and Bengtsson M: Treatment of pure red cell aplasia with cyclosporin: Suppression of activated T suppressor/cytotoxic and NK-like cells in marrow and blood correlates with haematological response. Eur J Haematol 41: 204-211, 1988.