

日常診療における再生不良性貧血とMDSの鑑別



前田 嘉信 先生

前田 AAの診療において最も苦慮するのが、低リスクMDSや発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)との鑑別だと思います(図1)。日常臨床でこれらの鑑別をどのように行っているのでしょうか。

山本 当院では、フローサイトメトリーによるPNH型血球の検出とともに、MDSの進行度のモニタリングマーカーであるWT1 mRNAを参考にしながら治療方針を判断しています。また、血小板減少の先行、巨核球の増加がない、MCVが大きい、貧血の程度が強いわりに自覚症状が乏しいといった免疫病態の関与を疑わせる特徴から鑑別を行っています。

木口 日常臨床においてPNH型血球の高感度検査や血漿トロンボポエチン(TPO)値の測定を行うのは難しいので、積極的に臨床試験に参加することで特殊な検査を実施して診断を確実に進めています。最近では網羅的遺伝子解析の結果も参考にしています。

角南 鑑別で一番難しいと感じるのは、骨髓像全体の細胞密度が高いものの汎血球減少が認められ、形態異常はみられない

という例です。赤血球のみ形態異常がみられたならばMDSと診断しますが、見極めが難しい例がほとんどです。

名和 当院では骨髓のMRIも参考にするようにしています。TPO値や遺伝子変異も参考にすべきとは思いますが、実際にはそうした検査まで必要な症例は多くはないかもしれません。

山崎 MRIなどの画像診断については、脂肪髄に点在する細胞髄が腫瘍病変の疑いありと読影され、相談を受けることがあります。そのようなときには、骨髓生検を実施することで、脂肪髄に細胞髄が点在していることが確認できます。放射線科では椎体で骨髓の造血を見ることが多いですが、骨髓穿刺・生検を実際に行う部位である腸骨の撮像も参考になると思います。



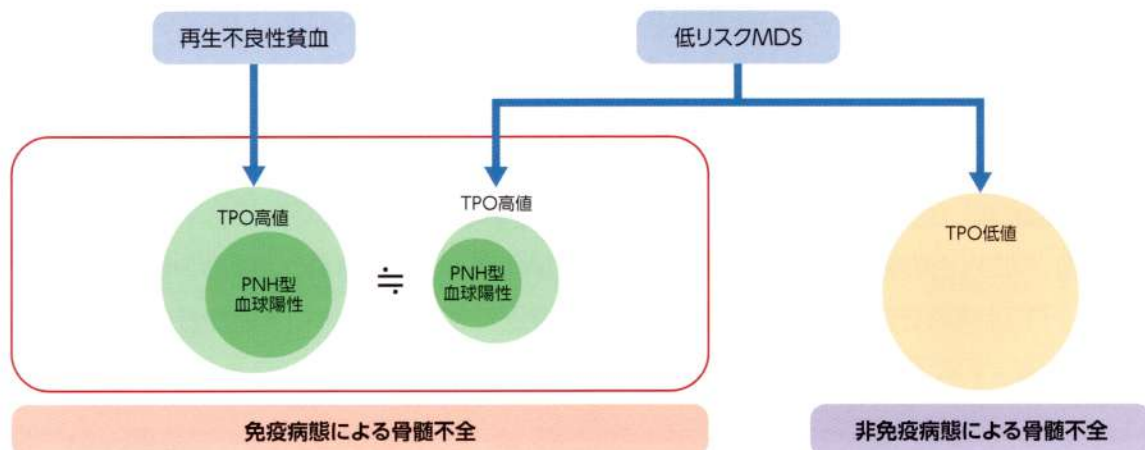
山崎 宏人 先生

前田 骨髓の画像診断のみでは、腫瘍病変とover diagnosisする場合があるため、注意が必要だということですね。また、前医での血球減少の経過をチェックすることも重要です。

輸血を必要としない中等症(stage 2a)までの患者に対する治療

前田 『再生不良性貧血診療の参照ガイド』(以下、参照ガイド)が2018年に改訂されたことで、これまでは治療しない

図1 骨髓不全の病態とPNH型血球・TPO値との関係



Yamazaki H, Nakao S. Int J Hematol. 2013; 97(5): 558-563. より作図

● サンディミュン®内用液10%(シクロスボリン製剤)の効能又は効果は以下のとおりであり、軽症・中等症の再生不良性貧血に対しては本邦承認外です。また、サンディミュン®点滴静注用250mgの効能又は効果として再生不良性貧血は承認されていません。

【サンディミュン®内用液10%の効能又は効果】(抜粋) 5. 再生不良性貧血(重症)

● ネオーラル®内用液10%、ネオーラル®10mg/25mg/50mgカプセル(シクロスボリン製剤)の用法・用量は以下のとおりです。

【ネオーラル®内用液10%、ネオーラル®10mg/25mg/50mgカプセルの用法及び用量】(抜粋) 8. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスボリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

ケースもあった「輸血を必要としない」患者についての治療指針として、まずシクロスポリン製剤(CsA)を検討することが示されました¹⁾。

山崎 無治療で長期間経過観察をされていた例では、その後、重症へと移行した際に、免疫抑制療法を行っても効果が得られにくいと報告されています。したがって、今回の参照ガイドで示されたように早期に診断し、血小板数10万/ μ L未満の場合には治療を開始することが大切です(図2)²⁾。

角南 これまでは、無治療あるいは蛋白同化ステロイド剤を投与することがほとんどでしたが、参照ガイドの改訂後は積極的にCsAを使用するようになりました。ただし、抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)を投与すべきかについては悩むところです。

山崎 軽症例ではCsAなどで造血回復が得られる例が少なくありませんので、ATG治療のために血小板輸血をすることは回避すべきと考えます。またATG、さらにはエルトロンボパグを使わなくても治療にもっていけるかもしれません。

名和 輸血が必要ではないと考えられる患者でもCsAで治療を開始したほうがよいのでしょうか。

山崎 緩徐に進行する場合には、輸血の必要性を感じるころには発症からかなり時間が経過しているため、奏効率が低下してしまいます。したがって、早期であっても血球数の減少がみられた場合には、治療を開始したほうがよいと考えます。当院では、例

えば血小板数が5万/ μ L以上あったとしても、骨髓所見で巨核球がみられない場合や、PNH型血球が陽性の場合には治療を開始します。



山本 和彦 先生

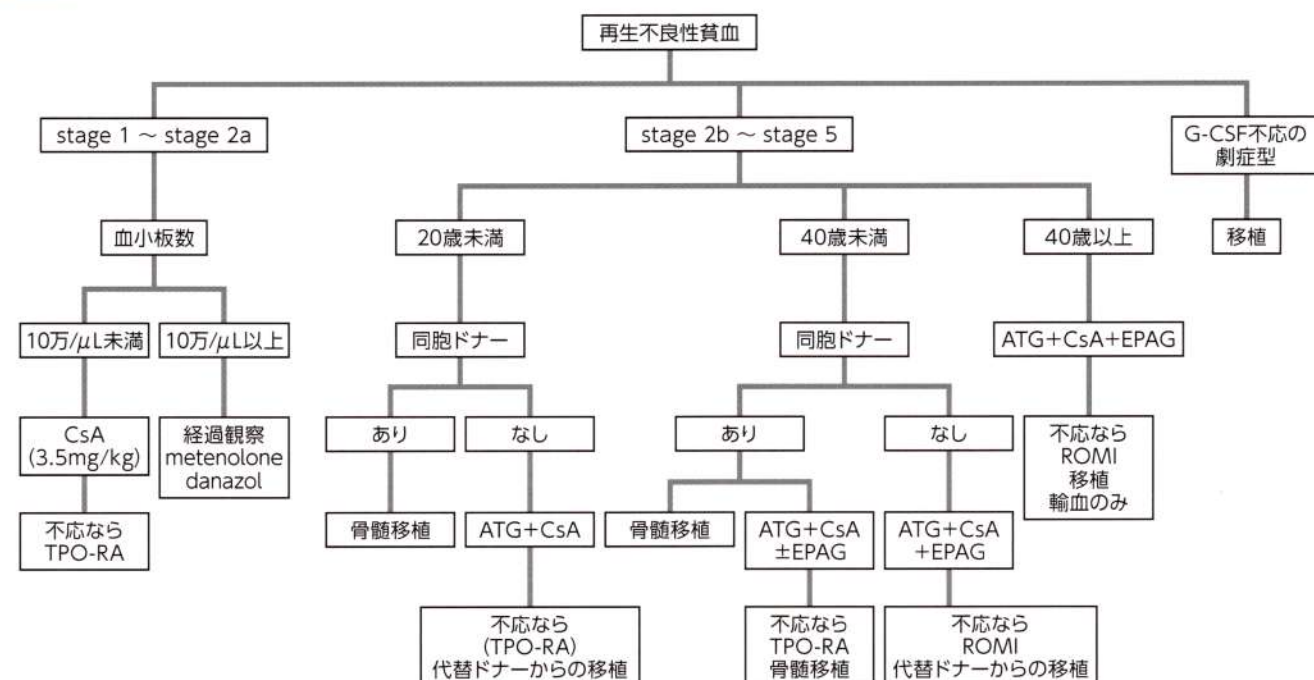
山本 当院の患者で、40歳代、血小板数10万/ μ L程度で5～6年経過している、PNH型血球陰性の軽症例がいらっしゃいます。こうした症例でも仮にPNH型血球陽性であった場合は、治療を開始するということでしょうか。

山崎 同じ10万/ μ Lでも、発症早期と5～10年経過した場合では考え方が異なります。PNH型血球が検出されたのであれば、発症時は免疫学的機序が関与していた可能性は高いですが、罹病期間が長くなると、やはり奏効率は低くなりますので、血球減少が進行性でなければ経過観察するか、短期間投与して効果がなければいたずらに継続せず中止します。このような症例は、貧血の度合いが強いことで診断されることが多いようで、蛋白同化ステロイドが有効な場合があります。

前田 CsAが奏効した場合、どの程度継続すればよいのでしょうか。

1) 中尾眞二ほか：再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018年改訂
2) 山崎宏人。血液フロンティア。2019; 29(1): 55-62.

図2 再生不良性貧血に対する治療選択の考え方(私案)





木口 亨 先生

木口 反応がみられてから1年ほど投与し、その後減量しながら血小板数の変化を追っていけばよいと考えています。その患者を一生診るという意味では初期に投与して反応性を見しておくことは大事ですね。

山崎 ATG+CsA治療の開始早期に反応が認められた場合、数ヶ月でCsAを中止されてしまうことがあります。ほとんどの例が再燃してしまいます。したがって、木口先生がおっしゃったように、少なくとも1年は継続して、血球数や造血機能がこれ以上回復しないと判断したら、様子を見ながら3か月に1mg/kgずつ減量します。減量中に血球の減少がみられたら、無理をせずにその時点で減量を中断するか、1段階戻して血球数を維持することが重要です。

輸血を必要とする重症度の患者に対する薬物療法をどのように考えるか

前田 続いて、輸血を必要とするステージ2b～5の患者に対する治療ですが、骨髄移植あるいは強力な免疫抑制療法が選択肢と

なります。どのように治療選択を考えたらよいか、教えていただけますか。

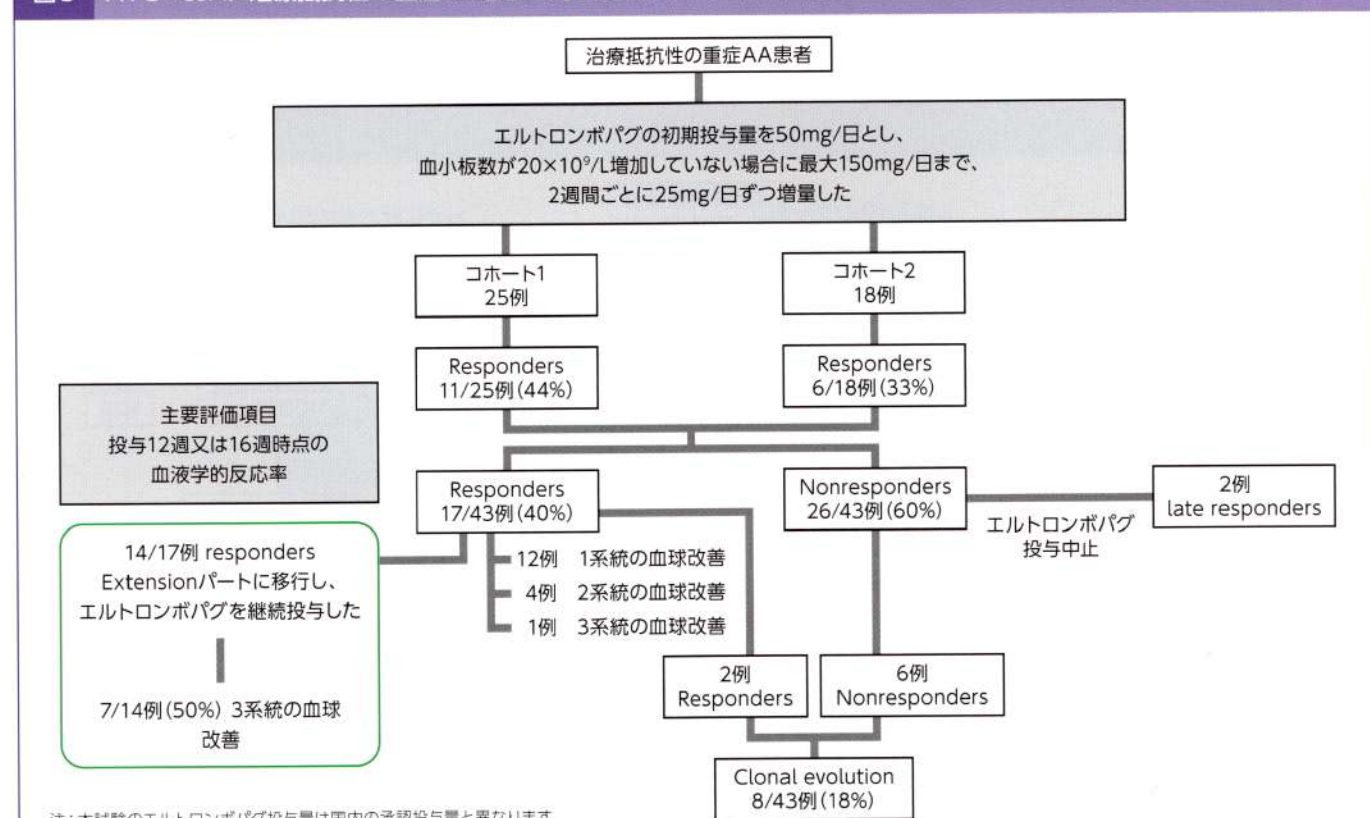
山崎 まず、40歳以上は基本的にATG+CsAを選択しますが、個人的にはエルトロンボパグを併用してよいと考えています。40歳未満の患者については、参照ガイドでは骨髄移植あるいはATG+CsA±エルトロンボパグが選択肢となりますが、20歳未満と20～40歳未満に分けて考えたほうがよいかもしれません。20歳未満の患者では、同胞ドナーがいれば骨髄移植³⁾、いなければATG+CsAを検討すればよいでしょう。一方、20～40歳未満で同胞ドナーがいる場合は骨髄移植がオプションですが³⁾、移植を希望しない場合やドナーがいらない場合はATG+CsAにエルトロンボパグを併用する方向で考えればよいのではないかと思います(図2)²⁾。

名和 当院では、60歳代のステージ5で、PNH型血球陰性のAA患者に対するファーストライン治療としてエルトロンボパグを併用した経験があります。早期から反応が得られ、エルトロンボパグの併用により血球回復が早くなったとの印象が



名和 由一郎 先生

図3 ATG+CsAに治療抵抗性の重症AA患者に対するエルトロンボパグ投与



あります。

前田 エルトロンボパグの効果はいつごろ判断すればよいのでしょうか。

山崎 3ヵ月程度で効果が得られる症例が少ない一方で、late responderが存在することには注意が必要です。ATG+CsAIに治療抵抗性の重症AA患者43例を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験⁴⁾(154試験;p7参照)では、エルトロンボパグ投与後に2週間ごとに漸増し、1例を除き全例が最大用量に達しました。投与12週または16週時点で17例(40%)の患者に1系統以上の血液学的反応が認められ、うち3系統の血球改善が認められた患者は1例でしたが、最終評価時点では3系統の血球改善が認められた患者は5例となりました。また、無効と判断された患者のなかにも4ヵ月以降に改善が認められた例がありました(図3)。このことから、エルトロンボパグは最大用量で、ある程度継続することで効果が得られることが示唆されました。

前田 染色体異常の発現リスクを懸念して3ヵ月程度で中止の判断をしている先生方もいらっしゃるのではないのでしょうか。

山崎 染色体異常の発現をモニタリングしていれば、さらに3ヵ月程度経過を観察してもよいだろうと思います。エルトロンボパグ

と染色体異常については、治療抵抗性の重症AA患者83例を対象とした報告があります⁵⁾(p7-8参照)。エルトロンボパグ開始後に染色体異常が検出された患者を7番染色体異常の有無によって分け、Clonal evolution^{注)}の検出時期とエルトロンボパグ治療との関連について検討しました。その結果、新たな染色体異常の検出は15例、MDS/AMLへの移行が1例、計16例にClonal evolutionが認められました(図4)。7番染色体異常は7例で認められ、うち6例はエルトロンボパグ不応例でした。この7例は、いずれもエルトロンボパグ開始6ヵ月以内の治療早期に検出されました。また、7番染色体以外の染色体異常の出現はエルトロンボパグ奏効例4例を含む9例に認められました。このうち6例は12週時点で染色体異常が出現し、その他の3例は、9~66ヵ月後に出現しました。なお、9例のうち5例において、その後、正常核型が示

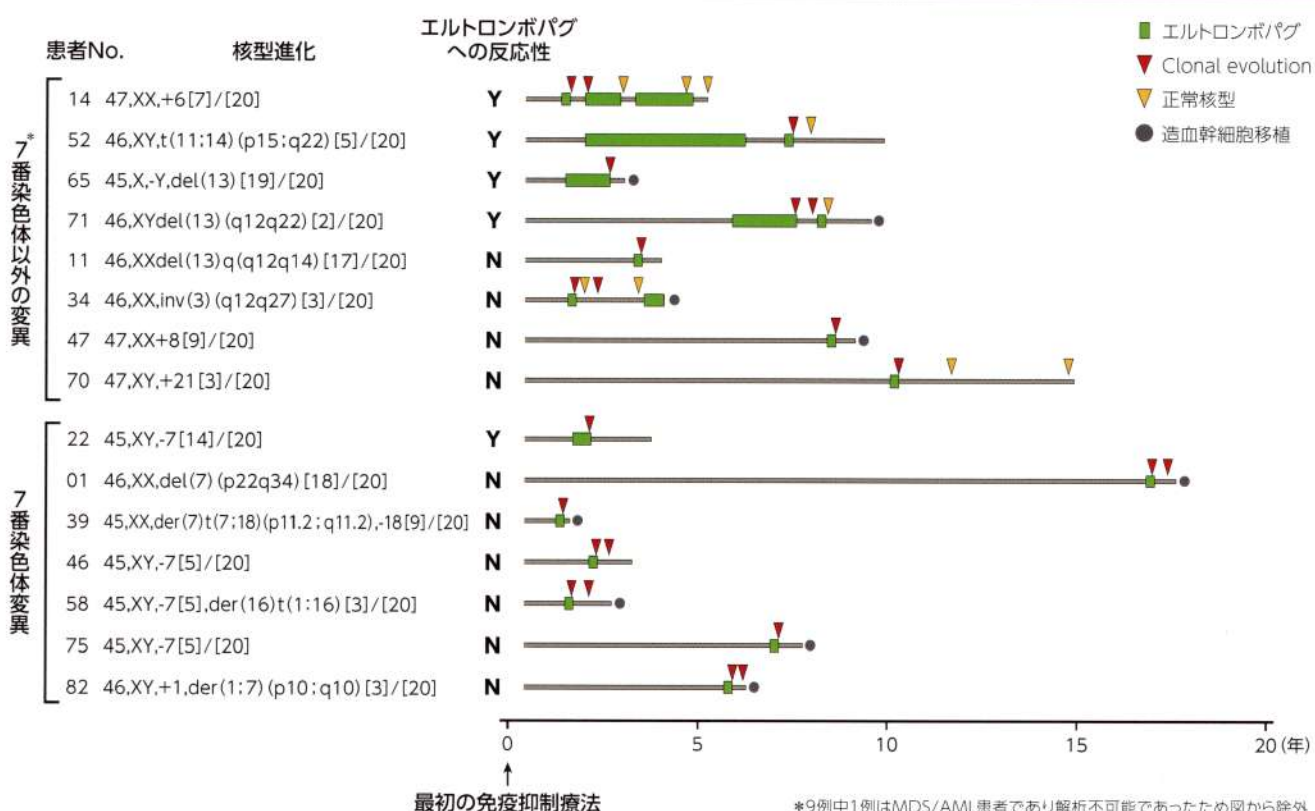
注)本試験におけるClonal evolutionは、染色体異常の検出、もしくはMDS/AMLへの明らかな移行と定義された。

3)日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血(成人)第2版(2019年9月改訂)(p.3)

4)承認時参考資料(承認時に評価された資料)：社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(154試験)(COI：本研究はグラクソ・スミスクラインが支援しました。なお、本剤は2015年3月にノバルティスに移管しました。)

5)Winkler T, et al. Blood. 2019; 133(24): 2575-2585.(COI：本研究はノバルティスが支援しました。)

図4 エルトロンボパグ治療を受けた重症再生不良性貧血患者における Clonal evolution



されました。このことから、エルトロンボパグ治療開始6ヵ月は染色体異常に注意が必要ですが、それ以降は頻回な検査は不要ではないかということが考えられます。

木口 7例中6例の不適例については、AAかMDSか鑑別の難しい症例ではないかということですね。これらはおそらくMDS症例で、エルトロンボパグ投与前に7番染色体異常を検出できなかったものが、投与後に顕在化したということなのではないでしょうか。したがって、エルトロンボパグが染色体異常を誘導するかについてはわかりませんし、あるとしても頻度はかなり低いように思います。

山崎 おっしゃるとおり、もともと存在していた異常な染色体が顕在化しているように思います。こちらの報告からわかったこととして、7番染色体以外の染色体異常に関してはモザイク状態であるということもポイントかもしれません。

前田 エルトロンボパグの安全性に関しては、治療早期に適切なモニタリングをすることが重要ということですね。

山崎 そのとおりです。データ⁵⁾に示されているように、まずは3ヵ月、6ヵ月目の確認が重要です。一方で、最近しばしば耳にするのが、輸血を10年以上続けている高齢AA患者というケースです。移植はできないものの、輸血で安定しているため、染色体異常の懸念があるエルトロンボパグは使用したくないとおっしゃる先生が少なからずいらっしゃるようです。しかし、実際には患者にとって輸血のための通院や院内での拘束時間の負担のほうが大きいので、何とかそれをなくしてあげられないかと思っています。



角南 一貴 先生

角南 輸血のための頻回な通院は患者にとってかなりの負担となります。それを軽減してあげることは患者のQOL維持に非常に重要だと思いますので、たとえ高齢患者であってもエルトロンボパグの使用を検討してもよいと考えます。

5) Winkler T, et al. Blood. 2019; 133(24): 2575-2585. (COI: 本研究はノバルティスが支援しました。)

骨髄移植あるいは薬物療法の選択をどのように考えるか

前田 輸血を必要とするステージ2b~5の患者に対する治療選択肢の一つである、骨髄移植についてはどのようにお考えでしょうか。

角南 参照ガイドにおける適応については山崎先生がご説明くださいましたが、非常に悩むのは40歳以上の患者に対する骨髄移植です。自施設の経験からAA患者の骨髄移植は困難と個人的には思っています。

前田 エルトロンボパグという選択肢が出てきましたので、早期死亡の懸念がある骨髄移植は選択しづらくなっているということはあるですね。

名和 悪性疾患では移植が有力な選択肢となりますが、非悪性疾患例では移植関連死亡を恐れてしまい、躊躇することが少なくありません。したがって、患者と十分に話し合ったうえで骨髄移植か免疫抑制療法かを選択していただきますが、やはり免疫抑制療法をまず行ってほしいといわれることがほとんどです。好中球数ゼロの劇症型の高齢患者では、速やかに骨髄移植を検討しますが、基本的にはまず免疫抑制療法を行って、効果が得られなければ骨髄移植を検討するよう考えています。当院は造血幹細胞移植推進拠点病院ですが、AAでの骨髄移植は少なくなっており、3年で1例程度になっています。

山崎 実際にはドナーが見つからないことが多いため、免疫抑制療法を行っているということもあります。たとえ血縁ドナーであっても骨髄移植までに時間がかかるうえ、骨髄移植を考慮する例は進行性であることが少なくないため、待つよりは一日も早くエルトロンボパグ併用も考慮した免疫抑制療法を行うというケースもあるように思います。

前田 良性疾患で骨髄移植をするというのは医療者側にもストレスがかかるので、骨髄移植を可能な限り回避するというのは重要ですね。また、AA治療においては、いかにエルトロンボパグを適切に使うかもポイントになってくると思います。エルトロンボパグについては、今後、その効果も含めて長期的なアウトカムが明確になってくると思われますが、それによって骨髄移植の適応も変わってくるかもしれません。

さて、ここまで、AAの早期診断・治療の必要性やMDSとの鑑別、エルトロンボパグの位置づけと併用のタイミング、骨髄移植の適応の考え方など、多岐にわたってディスカッションいただきました。また、AAにおける染色体異常については、お話しいただいた新しい知見をもとにさらなる検証が必要と思われます。本日はありがとうございました。