

副作用により2日間で中止したATG療法が 有効であった再生不良性貧血の1例

田村 奈穂, 佐々木 徹, 須藤 剛
佐藤 幸一郎, 佐藤 公雄, 大友 潔
遠藤 文朗, 遠藤 一靖

はじめに

重症再生不良性貧血の原因として免疫学的機序の関与が想定され^{1,2)}, Tリンパ球を抑制するための免疫療法としてATG(リンフォグロブリン)療法が広く行われ治療成績の向上をみている³⁾。ATGの投与方法としてはATGを5日間連日投与することが必須とされている。今回、重度の副作用のためATG療法を中止せざるを得なかったものの、その後良好な経過をとった稀な症例を経

験したのでその機序の考察も含め報告する。

症 例

患者: 47歳, 男性

主訴: 出血傾向

家族歴: 特になし

既往歴: 38歳時気管支喘息で短期間治療を受けた。43歳時尿路結石に罹患した。1年前より慢性蕁麻疹でクロダミンを服用中であった。

現病歴: 平成11年2月より皮下出血に気付い

表1. 入院時検査成績(1)

末梢血		胸骨髄像	腸骨髄像	
WBC	2,500/ μ l			
RBC	250×10^4 / μ l	有核細胞数	6.0×10^4 / μ l	5.4×10^4 / μ l
Hb	9.9 g/dl	常赤芽球		
Ht	29.2%	(塩基性)	4.0%	2.6%
PLT	0.8×10^4 / μ l	(多染性)	4.4%	5.6%
reticl.	0.9%	(正染性)	1.6%	2.8%
blast	0%	骨髓芽球	0.4%	
prom.	0%	前骨髓球	1.2%	2.8%
myel.	0%	骨髓球	2.8%	0.8%
meta.	0%	後骨髓球	5.6%	6.4%
band	1%	桿状核球	5.6%	7.6%
poly.	16%	分節核球	0.4%	6.4%
eos.	0%	リンパ球	62.0%	63.0%
bas.	0%	網内系細胞	3.6%	0.4%
mono.	1%	形質細胞	6.4%	1.6%
ly	81%			
at. ly	1%	染色体分析	46XY	
ery. bl	0%			

表 2. 入院時検査成績 (2)

生化学	凝固系		
GOT	16 IU/l	PT	113%
GPT	28 IU/l	APTT	28.1 sec
ALP	147 IU/l	Fib	274 mg/dl
LDH	297 IU/l	AT3	125%
γ GTP	60 IU/l	FDP	2.5 μ g/ml
TB	0.5 mg/dl		
TP	6.7 g/dl	薬剤リンパ球刺激試験	
alb	4.2 g/dl	(DLST)	
BUN	16 mg/dl	クロダミン(-)	
Cr	0.7 mg/dl		
Na	137 mEq/l	PAIgG:	
K	4.0 mEq/l		177.3 ng/ 10^7 cell
Cl	101 mEq/l		
		砂糖水試験(-)	
Fe	236 μ g/dl		
TIBC	325 μ g/dl		
UIBC	89 μ g/dl		
Ferritin	439 ng/ml		

ていた。3月8日に近医を受診し汎血球減少を指摘され、10日に当科に紹介されて、入院となった。

入院時現症：入院時、四肢を中心に紫斑、点状出血を全身に認め、結膜は貧血様で、肝脾腫、表在リンパ節を触知しなかった。

入院時検査成績 (表 1, 2)：末梢血では赤血球 $295 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 9.9 g/dl、ヘマトクリット 29.2%、白血球数 $2,500 / \mu\text{l}$ 、血小板 $8,000 / \mu\text{l}$ と汎血球減少を示し、網赤血球は 0.9% と減少していた。その他の検査所見では生化学的検査、免疫学的検査でも異常を認めなかった。その他汎血球減少の原因として発祥前服用していた抗アレルギー剤 (クロダミン) の関与も疑われたが DLST では否定された。

骨髓検査 (図 1)：胸骨、腸骨とも低形成で巨核球は標本上認められず、血球の異形性や芽球など異常細胞はなく、染色体分析でも 46, XY と正常核型であった。

骨髓シンチグラフィ (図 2)：骨髓造血巣の著減が示され、以上の結果より重症型再生不良性貧血と診断された。

入院後経過 (図 3)：入院後直ちに赤血球・血小

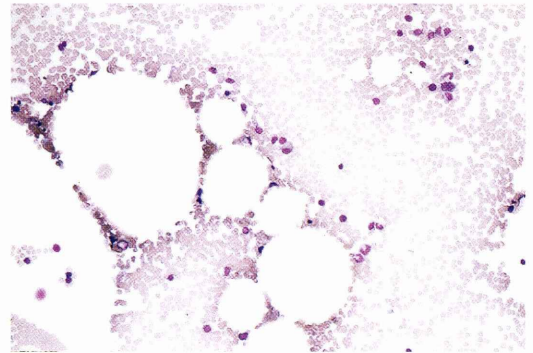


図 1. 入院時胸骨骨髓像
低形成で、異常細胞は認められない

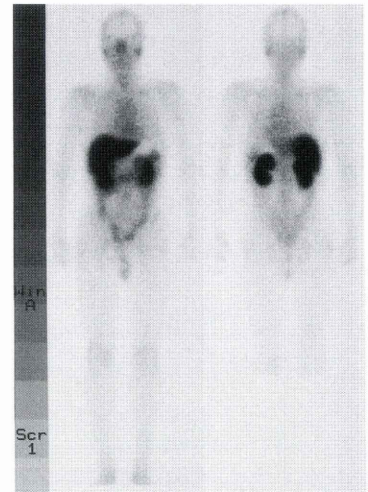


図 2. 入院時骨髓シンチグラフィ
骨髓造血巣の著減認められる

板輸血を行いながら、シクロスポリン、プレドニンを投与開始したが効果なかった。4月よりはメテノロンを併用したものの同様に輸血依存性が持続し、その程度が進行傾向であった。また、G-CSF 投与により好中球の増加は認められたが軽度で持続的投与が必要であった。この間、当初より ATG 療法を薦めていたが、その予想される副作用を詳細に説明した段階で患者は躊躇していた。また、病状、年齢からは骨髓移植の適応であり患者、家族に十分な説明を行ったが希望しなかった。しかし状態が次第に増悪傾向を示すため、患者と相談し、平成 11 年 8 月 31 日より ATG 療法を行うことと

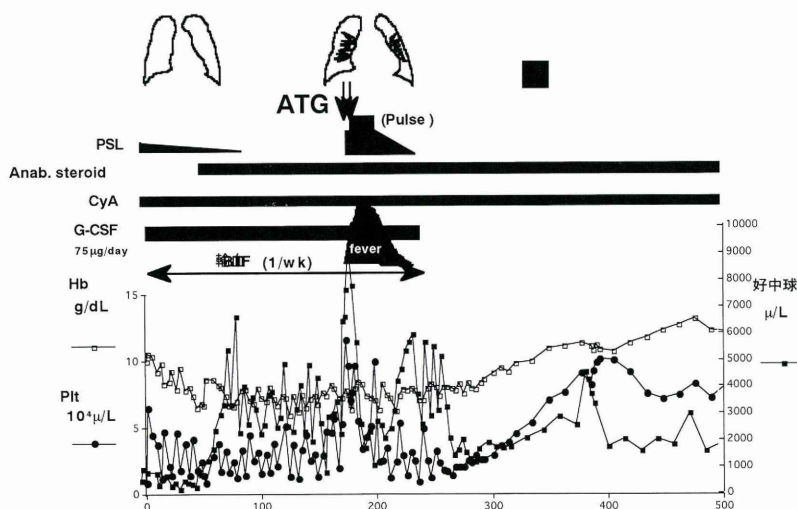


図3. 入院後経過

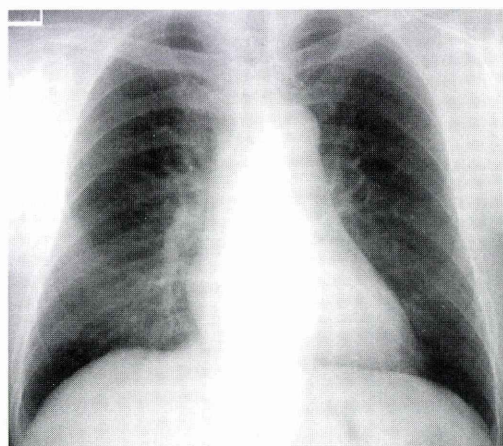
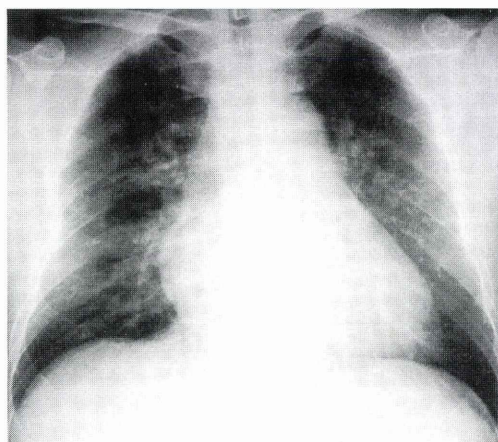


図4A. 入院時胸部X線写真

図4B. ATG療法中止時胸部X線写真
心胸比の拡大が認められる

なった。この投与では初日は特に副作用なく投与可能であったが、2日目のATG終了後、急に呼吸苦が出現しSpO₂ 85%と血液ガスが悪化して喘鳴、血圧低下、意識混濁を認めた。胸部X線写真上心胸比の拡大を認め(図4A, 4B)、ATGの副作用と考えメチルプレドニゾロン、昇圧剤、酸素を投与して対処し、7日後にはこれら諸症状は改善した。このためATGは2日間で中断せざるを得なかった。

また、この症例ではATG投与前後の末梢血リ

ンパ球数の推移(図5)は、投与前日1,748/ μ lであったが、2日目に207/ μ l、3日目には225/ μ lと、それぞれ前値の11.8%、12.9%まで急激な減少したのが特徴的であった。その後、図3のように、ATG療法後は次第に輸血必要量が減少し、12月には輸血、G-CSFともに不要となり、平成12年1月30日退院可能となった。現在、血液学的に良好に経過し社会復帰している。

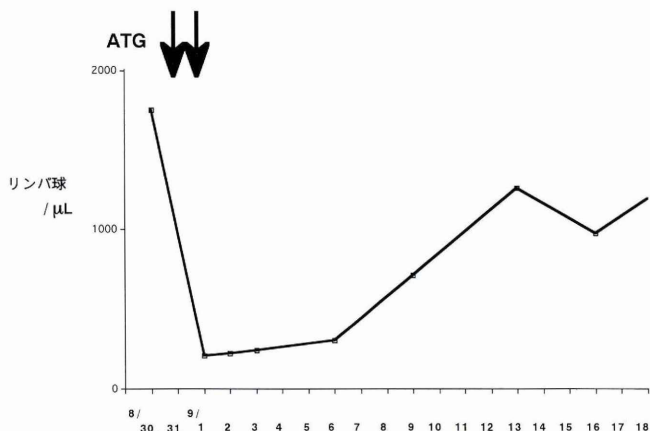


図5. ATG 投与前後のリンパ球数の推移
ATG 療法によりリンパ球数の急激な減少が認められた

考 察

再生不良性貧血の治療として ATG は国内でも保険適応となった後、シクロスポリン、G-CSF などの併用で広く使用されその有効性が知られている⁴⁾。一方、副作用も多くアナフィラキシーショックや血清病の併発など重大なものがあり、発熱、頭痛、発疹、脱力感などが高頻度に認められる⁵⁾。本症例でもアナフィラキシー様の肺水腫が出現し、これはいわゆる重大な副作用に相当すると考えられた。また、ATG 投与された再生不良性貧血患者では ATG が CD8 陽性細胞の増殖あるいは機能を傷害することにより造血の回復をもたらすことが示されている。このため、ATG の投与により末梢血中のリンパ球を急激に減少させることが治療成績に大きな影響を与えると考えられており、Marsh ら⁶⁾ は初回投与後翌日の末梢血リンパ球数を前値の 75% 以下になるよう ATG の投与量を調節すべきとしている。国内の北村らの報告では初回投与後 2 日目の末梢血リンパ球数は前値の約 50% 前後と報告されている。この点、本症例では、初回投与後翌日のリンパ球の減少は 11.8% と際だって著しかった。ATG はオーファンドラッグのためメーカー側では全国の使用症例の成績を集約しているが、その資料によると、本症例のように副作用により投与中断にいたった症例の中で

3ヶ月、6ヶ月後の治療成績の明らかな症例は 13 例あり、それぞれの病状・治療の背景は異なるものの投与日数が少なくとも有効例は存在していた。これら有効例の治療後のリンパ球の変化の詳細は不明であるが、ATG 投与後の反応性は症例ごとに大きく異なっている可能性がある。リンパ球数の変化を指標として反応性の高い症例では 2 日目以降の投与量の減少あるいは投与期間短縮が可能となることが示唆される。ATG 療法の重大な副作用を軽減するためにも今後の重要な検討課題と考えられる。

最後に、本症の臨床効果の評価については副作用の治療で投与したメチルプレドニゾロンの影響が問題となるが、中等症でも有効率はたかだか 10% であり⁹⁾ 重症例では効果は期待できないことより本症の改善は ATG に由来すると考えるのが妥当であろう。

ま と め

重症再生不良性貧血症例の免疫療法として ATG (リンフォグロブリン) 療法を行い重度の副作用のため ATG 投与を 2 日間で中止せざるをえなかったものの、その後良好な経過をとった稀な症例を経験した。ATG 投与方法を検討する上で示唆に富む症例であり報告した。

文 献

- 1) Frickhofen N et al: Etiologic mechanisms of hematologic failure. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **12**: 385-392, 1990
- 2) 中尾真二 他: 再生不良性貧血の病態と治療—最近の進歩: 造血抑制のメカニズム. *血液・腫瘍科* **34**: 353-360, 1997
- 3) Gluckman E et al: Multicenter randomized study comparing cyclosporin-A alone and antithymocyte globulin with prednisolone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* **79**: 2540-2549, 1992
- 4) Bacigalupo A et al: Antithymocyte globulin, cyclosporine, and granulocyte colony stimulating factor in patient with acquired severe aplastic anemia. *Blood* **85**: 1348-1353, 1995
- 5) 梶岐聖子 他: 再生不良性貧血に対する抗胸腺細胞グロブリン(ATG)の安全性. *診断と治療* **86**: 287-292, 1998
- 6) Mash JCW et al: The role of antilymphocyte globulin in the treatment of chronic acquired bone marrow failure. *Blood Rev* **2**: 141-148, 1988
- 7) 北村 聖 他: リンフォグロブリンの中等症, 重症再生不良性貧血に対する臨床検討—至適要領及び有効性・安全性の検討—. *診断と治療* **83**: 152-162, 1995
- 8) 高久史麿 他: 再生不良性貧血の治療に関するプロステクティブ研究. 再生不良性貧血分科会報告, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班昭和60年度研究業績報告書: 69-78, 1986
- 9) Kitamura K et al: Aplastic anemia; Immuno-suppressive therapy in a multi-center trial in Japan. *Acta Hematol Jpn* **52**: 1361-1369, 1989