

# 再生不良性貧血 S/O情報	A (アセスメント)			P (プラン)																								
	病因	治療評価	薬物治療	治療モニタリング 治療目的, 患者教育																								
<p>典型的な症状 <貧血症> 倦怠感, 顔面蒼白, 労作時息切れ, 動悸, 目眩</p> <p><出血傾向> 皮下出血斑, 歯肉出血, 鼻出血, 眼底出血</p> <p><易感染性> 感冒様症状</p> <p>検査所見 <血液生化学所見> Hb<12 g/dl(男) Hb<11 g/dl(女) WBC<4000 /μl Plt<10万 /μl 網赤血球(Ret)↓ Fe↑, 鉄飽和率↑</p> <p><骨髄穿刺> 幼若顆粒球↓, 赤芽球↓, 巨核球↓</p> <p><染色体分析> 4~11%に異常</p> <p><胸腰椎MRI> T1強調像で高信号</p> <p>※診断確率↑の所見 •好中球<1500 /μl •網赤血球増加無し •骨髄穿刺で有核細胞↓ または巨核球↓, リンパ球比率↑ •骨髄生検で造血細胞↓ •UIBC↓ •胸腰椎MRIで造血組織↓, 脂肪組織↑</p> <p>除外すべき疾患 白血病, 骨髄異形成症候群, 骨髄線維症, 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH), 巨赤芽球性貧血, 癌の骨髄転移, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, 脾機能亢進症, SLE, 血球貪食症候群, 感染症, DIC</p>	<p>疫学 欧米諸国の2~3倍の発生率 発生頻度に性差はなし 年齢別には10歳, 60~70歳代にピーク</p> <p>病因 <先天性> Fanconi貧血, dyskeratosis congenita Shwachman-Diamond症候群 <後天性> 特発性, 薬剤性, 化学物質性, 放射線, 妊娠, 肝炎発症後(1-3ヶ月後), PNHを伴うもの</p> <p>原因となる薬剤 クロラムフェニコール スルホンアミド ペニシリン テトラサイクリン 金製剤 ペニシラミン フェニルブタン インドメタシン ジクロフェナク ナプロキセン ピロキシカム フェニトイン カルバマゼピン チオウラシル フェノチアジン クロプロバミド クロロキン</p> <p>原因となる化学物質 ベンゼン 有機塩素を含む殺虫剤 クロロフェノール 裁断油 メチレンデオキシメタン ンフェタミン</p> <p>予後 Stage 1, 2 自然治癒も起こりうる Stage 3~5 支持療法・免疫抑制療法・骨髄移植で約9割が長期生存可能</p> <p>主な死因 出血, 感染症</p>	<p>重症度基準(単位: /μl未満)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>網赤血球</th> <th>好中球</th> <th>血小板</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stage 1</td> <td colspan="3">下記以外</td> </tr> <tr> <td>Stage 2*1</td> <td>60,000</td> <td>1,000</td> <td>50,000</td> </tr> <tr> <td>Stage 3*2</td> <td>60,000</td> <td>1,000</td> <td>50,000</td> </tr> <tr> <td>Stage 4*1</td> <td>20,000</td> <td>500</td> <td>20,000</td> </tr> <tr> <td>Stage 5*3, 4</td> <td>20,000</td> <td>-</td> <td>20,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1: 2項目以上を満たす, *2: 2項目以上を満たし, 毎月2単位以上の赤血球輸血 *3: 好中球<200/μl, かつ1項目以上を満たす, *4: 劇症型: Stage5の中で好中球0かつG-CSF不反応</p> <p>治療指針</p> <p>Stage 1, 2</p> <p>汎血球減少の進行または$5 \times 10^4 / \mu\text{L}$以下の血小板減少</p> <p>あり → ATG療法 → 希望しない → PNHタイプ血球の増加 → シクロスポリン → 無効 → 酢酸メテノロン*2 → 無効 → 骨髄移植 あり → ATG療法 → 希望する → サイモグロブリン*1 ± シクロスポリン*1 → 女性 → シクロスポリン → 無効 → 酢酸メテノロン*2 → 無効 → 骨髄移植 あり → ATG療法 → 希望する → サイモグロブリン*1 ± シクロスポリン*1 → 男性 → 酢酸メテノロン*2 → 無効 → 骨髄移植</p> <p>なし → 無治療で経過観察</p> <p>*患者説明: ATG療法 ①予後・生存率 ②有効性 ③5日以上の入院の必要性 ④副作用(頻度・重症度)と対処法 ⑤薬剤費・治療の費用</p> <p>※1: CyAは, この重症度の再生不良性貧血には保険適応外 ※2: 2ヶ月までに網赤血球数の上昇なければ他薬へ変更</p> <p>Stage 3~5</p> <p>40歳未満 → 同胞ドナーあり → 骨髄移植 40歳未満 → 同胞ドナーなしまたは移植を希望しない → サイモグロブリン*1 ± シクロスポリン ± G-CSF → 3ヵ月時点で無効 → 骨髄移植 40歳以上 → サイモグロブリン*1 ± シクロスポリン ± G-CSF → 3ヵ月時点で無効 → シクロスポリン + 酢酸メテノロン または ダナゾール (保険適応外) → 6ヵ月時点で無効 → サイモグロブリン療法後の改善の徴候あり → ゼットプリン*1 ± シクロスポリン ± G-CSF → 3ヵ月時点で無効 → HLAクラスIDNA完全一致非血縁ドナーあり → 40歳未満 → 心ヘモグロマトーシスの所見あり → シクロホスファミド(CY) 200mg/kg を基本前処置薬とする移植 40歳未満 → 心ヘモグロマトーシスの所見なし → シクロホスファミド(CY) 200mg/kg を基本前処置薬とする移植 40歳以上 → サイモグロブリン療法後の改善の徴候なし → 支持療法により経過観察 または 試験段階の造血幹細胞移植 → フルダラビン (保険適応外) と少量CYを基本前処置薬とする移植</p>		網赤血球	好中球	血小板	Stage 1	下記以外			Stage 2*1	60,000	1,000	50,000	Stage 3*2	60,000	1,000	50,000	Stage 4*1	20,000	500	20,000	Stage 5*3, 4	20,000	-	20,000	<p>支持療法 赤血球(RCC-LR)輸血(Hb<7 g/dl, 2U/回) 血小板輸血(Plt<1 万/μl, 10単位/日) 顆粒球輸血 造血因子(EPO製剤, G-CSF) 鉄の除去(フェリチン>1000 ng/ml) メシル酸デフェロキサミン(肝>腎) 15 mg/kg/day 週5日皮下注 デフェラシロクス(肝代謝) 20~30 mg/kg 1日1回^{S1} 感染対策(FNガイドライン等参照)</p> <p>薬物治療 <免疫グロブリン> サイモグロブリン(抗ヒト胸腺細胞(ATG)) 2.5~3.75 mg/kg(6hr以上div) 5日間^{S2} ※試験投与(2.5mgを100mLのNSで希釈し, 1時間以上かけてdiv) ゼットプリン®(抗ヒトTリンパ球(ALG)) 5 mg/kg(4hr以上div) 5日間^{S3} ※皮内テスト(1μgを皮内注射して15分後, 注射部位に平均直径20mm以上の紅斑又は9mm以上の膨疹確認)</p> <p><メチルプレドニゾン(肝代謝)> ATG投与中の併用薬(アレルギー防止) 2 mg/kg/日 5日間投与→プレドニゾン(PO)へ変更し1 mg/kg(2週目), 0.5 mg/kg(3週目), 0.2 mg/kg(4週目)へ漸減</p> <p><シクロスポリン(肝代謝) S4, 5, 6> 4~6 mg/kg/日 (目標トラフ:150~250 ng/mL), Stage3~5ではATGと併用が基本 食事の影響あり(1日2回食間投与が基本)</p> <p><酢酸メテノロン> 10-20 mg/日 有効例では初期の網赤血球増加あり ※ダナゾール 300 mg/日への代替可</p> <p><G-CSF(皮下注)> 好中球が200 /μL以下の時に使用 フィルグラスチム(肝代謝) 400 μg/m² レノグラスチム 5 μg/kg</p> <p><移植前処置> シクロホスファミド(肝代謝) 50 mg/kg/日 4日間単独またはATG併用, 放射線療法併用 フルダラビン(肝代謝) 150 mg/m²と少量シクロホスファミド(1200 mg/m²)の併用, 加えてATG or 放射線の併用もある</p>	<p>治療のゴール 輸血の必要がなく, 日和見感染のリスクがないよう末梢血球数を改善(好中球>500 /μl, Plt>15万 /μl, Hb正常)</p> <p>治療のモニタリング項目 貧血症状, 出血傾向 検査所見(好中球, Plt, Hbなど)の改善</p> <p>副作用のモニタリング項目 <輸血> 血管内・外溶血, 発熱, 蕁麻疹, アナフィラキシー, 輸血後GVHD, 輸血関連急性性肺障害(TRALI)</p> <p><骨髄移植> GVHD(初期): 皮疹, 下痢 GVHD(慢性): 全身性自己免疫疾患様症状</p> <p><ATG, ALG> 発熱, 悪寒, 発疹, 頭痛, 重篤なアレルギー発現, 腎障害 ※発熱時 アセトアミノフェン1回400mg(1日2回まで) ※アナフィラキシー発現時 ヒドロコルチゾン100mg(div), マレイン酸クロルフェニラミン10mg(div)</p> <p><ステロイド> 消化管出血・潰瘍(予防対策を考慮: PPI, H₂-blockerなど), 満月様顔貌, 血糖異常</p> <p><シクロスポリン> 腎障害, 高血圧, 日和見感染, 低Mg血症</p> <p><酢酸メテノロン> 男性化(ニキビ, 体毛, 脱毛)</p> <p><シクロホスファミド> 吐き気・嘔吐, 発熱, 脱毛, 出血性膀胱炎</p> <p><フルダラビン> 吐き気・嘔吐, 発熱, 疲労, 脱力感</p> <p>患者教育 効果・副作用のモニタリング項目について(血算値の正常化には1年程度必要) 感染のリスク・予防法について 輸血のリスクについて 出血へ注意喚起</p>
	網赤血球	好中球	血小板																									
Stage 1	下記以外																											
Stage 2*1	60,000	1,000	50,000																									
Stage 3*2	60,000	1,000	50,000																									
Stage 4*1	20,000	500	20,000																									
Stage 5*3, 4	20,000	-	20,000																									

参考文献

- 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血（成人）
- 再生不良性貧血診療の参照ガイド
- エクジェイド懸濁用錠 添付文書(§1)
- サイモグロブリン 添付文書(§2)
- ゼットブリン® 添付文書(§3)
- Frickhofen N et al. N Engl J Med. 1991;324:1297-304.(§4)
- Marsh J et al. Blood. 1999;93:2191-5.(§5)
- Frickhofen N et al. Blood. 2003;101:1236-42.(§6)