

## 中等症、重症再生不良性貧血に対する抗胸腺細胞グロブリン (ATG)・シクロスポリン (CyA) 併用免疫抑制療法の臨床的評価

矢田健一郎, 和田 秀穂, 三上 誠, 中西 秀和, 末次 慶收,  
賀来万由美, 杉原 尚, 山田 治, 八幡 義人

【目的】中等症、重症再生不良性貧血症例に対する抗胸腺細胞グロブリン (ATG) 及びシクロスポリン (CyA) 併用免疫抑制療法の効果を臨床的に検討した。【方法】再生不良性貧血症例 6 例 (重症 4 例, 中等症 2 例) に対して, ATG (Lymphoglobulin<sup>®</sup> : 15 mg/Kg 5 日間投与) 及び CyA (Sandimmun<sup>®</sup> : 5 mg/Kg/日 3 ヶ月間投与) の併用投与を行った。【結果】中等症 1 症例 (NR) を除いて, 5 症例に good response (GR) が 9 ヶ月後の判定で得られた。この 5 症例はいずれも診断後 3 ヶ月以内であった。無効例では診断後 77 ヶ月であった。副作用は 6 例中 4 例に認められたが, methylprednisolone 投与でコントロール可能であった。【結論】ATG・CyA 併用療法は診断後 3 ヶ月未満の中等症以上の症例に対して有効である。しかし, 投与中の副作用は高頻度であり, 遅発性合併症の問題もあるため慎重な注意と経過観察が必要と思われた。

(平成12年4月11日受理)

### Clinical Evaluation of a Combined Immunosuppressive Therapy of Antithymocyte Globulin and Cyclosporin A for Patients with Aplastic Anemia

Kenichiro YATA, Hideho WADA, Makoto MIKAMI, Hidekazu NAKANISHI,  
Yoshimasa SUETSUGU, Mayumi KAKU, Takashi SUGIHARA, Osamu YAMADA,  
Yoshihito YAWATA

【Purpose】A combined immunosuppressive therapy of anti-thymocyte globulin (ATG) and cyclosporin A (CyA) for aplastic anemia (AA) was clinically evaluated. 【Methods】ATG (Lymphoglobulin<sup>®</sup>) 15 mg/kg/day for five days D.I.V and Cy A (Sandimmun<sup>®</sup>) 5 mg/kg/day for at least three months were given to four cases with a severe grade AA and to two cases with a moderate grade. 【Results】Five out of the six cases demonstrated a good response (GR) after nine months of this combined therapy. But one case with long duration (77 months of AA), remained refractory to the therapy. All the five cases who showed good response to the therapy, the duration of aplastic anemia before the therapy were less than three months. 【Conclusion】ATG and CyA is combined immunosuppressive therapy with an effective for untreated patients with AA, especially the duration of the disease is less than three months from the onset. But care must be







あるいは間接的に造血を刺激する作用のあることが知られている<sup>10)</sup>。治療効果の予測であるが、HLA-DRB1のタイピングを施行し、DRB1\*1501を保有する場合は、CyA療法が奉効する例が多く、CyA単独療法でもgood response(著効)が得られる可能性があると報告されている<sup>11)</sup>。本報告ではこの観点から全例、HLA-DRB1のタイピングを施行したが、無効例の症例1がHLA-DRB1\*1501ヘテロ接合体で、著効例の症例5がHLA-DRB1\*1501ホモ接合体を有していた。著効を示した症例5では、CyAのみでも有効であった可能性があるが、HLA-DRB1\*1501を保有するCyA有効例では造血能の維持に対してもCyAを必要とする例が多いので、症例5では著効後もCyAの継続投与が必要と思われる。

我々が経験した6例において診断後3ヶ月未満の5症例は全例で著効が得られた。無効であった症例1は診断から約6年が経過しており、罹病期間の長期化に伴い、幹細胞の障害が不可逆性になったと考えられる。このことからATG・CyA併用療法は、診断後早期、出来れば3ヶ月以内に治療を開始することが最も重要であると思われる。また、症例5のようにMDSとの鑑別が困難でATG・CyA投与によってMDSが顕在化することを恐れ、投与が躊躇される症例がある。しかし、明らかなMDS症例においてもATGやCyAが造血回復に有効な例がまれに報告されており<sup>12),13)</sup>、染色体検査にて7番染色体欠損のような予後不良な染色体異常がなければ、再生不良性貧血として、

ATG・CyAを投与しても支障ないと思われた。

ATG製剤は異種蛋白であることから、CyAと比較して副作用が多く、十分な使用上の注意が必要である。特に発熱、発疹、掻痒感は高率に出現し、我々の報告例も6例中4例(67%)に認められた。また、時に致死的なアナフィラキシーショックを起こすこともある。予防にはステロイド(mPSL)を併用投与することが効果的である。さらにATG投与後には血小板減少症とリンパ球の急激な減少が必発する。血小板減少は製剤中に含まれる抗血小板抗体によると考えられている。リンパ球減少はTリンパ球(特にCD8陽性リンパ球)に対する高度な特異性によるものであり、T細胞の抑制は細胞性免疫能の低下をもたらすため、ATG投与後はグラム陰性桿菌、ウイルス、真菌などによる感染症に注意が必要である。また、原則的に、感染症が存在する場合はATGの投与は見合わせるべきであると思われる。

ATG, CyAを併用した免疫抑制療法により、再生不良性貧血の治療効果は著しく改善し、HLA一致同胞間の骨髄移植にも劣らない治療効果が得られている。よって血縁者間にHLA一致ドナーが得られない患者にとっては第一選択になると考えられる。しかしながら、①ATG投与後の再発例に対する2回目のATG投与の是非、②免疫抑制剤であるATG・CyA併用療法後の骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病発症などの二次性発癌の問題なども残されており、今後の課題と思われる。

## 参 考 文 献

- 1) Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, Locatelli F, Mori PG, Saracco P, Todeschini G, Coser P, Iacopino P, van Lint MT, Gluckman E: Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of EBMT SAA working party. *Blood* 85: 1348-1353, 1995
- 2) Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS: Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporin as treatment for severe aplastic anemia. *Blood* 85: 3058-3065, 1995
- 3) 高久史磨, 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 (I).

厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班昭和58年度研究業績報告書. 1984, pp 127-133

- 4) Young NS, Maciejewski J : The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 336 : 1365-1372, 1997
- 5) Nakao S, Takami A, Takamatsu H, Zeng W, Sugimori N, Yamazaki H, Miura Y, Ueda M, Shiobara S, Yoshioka T, Kaneshige T, Yasukawa M, Matsuda T : Isolation of a T-cell clone showing HLA-DRB1 0405 - restricted cytotoxicity for hematopoietic cells in a patient with aplastic anemia. *Blood* 89 : 3691-3699, 1997
- 6) Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ : Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* 87 : 491-494, 1996
- 7) Morales-Polanco MR, Sanchez-Valle E, Guerrero-Riversa S, Gutierrez-Alamillo L, Delgado-Marquez B : Treatment results of 23 cases of severe aplastic anemia with lymphocytapheresis. *Arch Med Res* 28 : 85-90, 1997
- 8) Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, Boogaerts M, Briere J, Donadio D, Leverger G, Leporrier M, Reiffers J, Janvier M, Michallet M, Stryckmans P : Multicenter randomized study comparing cyclosporin-A alone and antithymocyte globulin with prednisolone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 79 : 2540-2546, 1992
- 9) Teramura M, Kobayashi S, Iwabe K, Yoshinaga K, Mizoguchi H : Mechanism of action of antithymocyte globulin in the treatment of aplastic anaemia : in vitro evidence for the presence of immunosuppressive mechanism. *Br J Haematol* 96 : 80-84, 1997
- 10) Kawano Y, Nissen C, Gratwohl A, Speck B : Immunostimulatory effects of different antilymphocyte globulin preparations : a possible clue to their clinical effect. *Br J Haematol* 68 : 115-119, 1988
- 11) Nakao S, Takamatsu H, Chuhjo T, Ueda M, Shiobara S, Matsuda T, Kaneshige T, Mizoguchi H : Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporin-dependent aplastic anemia. *Blood* 84 : 4257-4261, 1994
- 12) Nakao S, Yamaguchi M, Takamatsu H, Takami A, Chuhjo T, Ueda M, Shiobara S, Matsuda T : Relative erythroid hyperplasia in the bone marrow at diagnosis of aplastic anemia : a predictive marker for a favourable response to cyclosporin therapy. *Br J Haematol* 92 : 318-323, 1996
- 13) Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ : Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 99 : 699-705, 1997