

小児重症再生不良性貧血に対する 抗リンパ球グロブリン (ALG) 療法

奈良県立医科大学小児科学教室

箕輪 秀樹, 田中 妥永子,
田中 一郎, 吉岡 章, 福井 弘

ANTILYMPHOCYTE GLOBULIN IN CHILDREN WITH SEVERE APLASTIC ANEMIA

HIDEKI MINOWA, TAEKO TANAKA,
ICHIRO TANAKA, AKIRA YOSHIOKA and HIROMU FUKUI

Department of Pediatrics, Nara Medical University

Received August 27, 1990

Summary : Four children with severe aplastic anemia, who had little or no response to previous treatments, were treated with antilymphocyte globulin (ALG). One patient showed complete hematological recovery. For the other three, the treatment was ineffective and the patients died due to intracranial bleeding, sepsis and heart failure, respectively. Early symptoms of ALG toxicity in these cases were fever, urticaria, erythema and transient anaphylaxis. ALG therapy seems to be one option for children with severe and intractable aplastic anemia.

Index Terms

severe aplastic anemia in childhood, antilymphocyte globulin (ALG)

I 緒 言

再生不良性貧血(以下、再不貧)の治療には主として免疫抑制療法が行われ、多くの例で有効であるが、重症型では治療抵抗性で確実な治療法がない。1982年厚生省特発性造血障害調査研究班の重症型再不貧の治療プロトコールとしては、メチルプレドニゾロンによるパルス療法が無効で、かつ骨髓移植の条件が整わなかった場合に、抗リンパ球グロブリン(ALG)療法を行うこととされている。しかし、欧米での治療成績に比べ、日本では必ずしも好ましい効果が得られておらず、その評価は確定していないのが現状である。今回我々は、小児重症型再不貧の4例に対しALG療法を試みたので、その治療成績を報告する。

II ALG 投与方法

ALGはアールブリン®(ミドリ十字社)またはプレスイムン®(ヘキスト社)を用いた。1回の投与につき40mg/kgを生理的食塩水またはソリタT3の200~500mlに溶解し、2~3時間かけて点滴静注した。4日間の連日投与を1クールとした。なお、予防的な抗ショック療法としてALGの投与直前にメチルプレドニゾロン(ソルメドロール®)を25~30mg静注した。また、1クール終了毎に血清病の発症を抑えるために、2~3週間にわたってプレドニゾロン(プレドニン®)20~60mg/dayの経口投与を行った。なお、ALG療法中はいつでもショックに対応できるようにエピネフリン(ボスミン®)を準備し、貧血や血小板減少の進行に備え輸血の準備も行った。

III 症 例

昭和48年から平成2年の間に当科にて診断し治療を行った再不貧のうちで、診断時または経過中に重症再不貧と確認され、かつ各種の治療にて寛解しなかった4例に対しALG療法を行った。なお、再不貧の重症度分類については、厚生省特発性造血障害調査研究班の基準¹⁾に従い、骨髄が低形成で、顆粒球数 $<500/\mu\text{l}$ 、血小板数 $<20,000/\mu\text{l}$ 、網状赤血球数 $<20,000/\mu\text{l}$ のうち少なくとも2項目を満たすものを重症型とした。4症例の再不貧診断時の末梢血液像および骨髄所見を示す (Table 1)。

[症例1] Y. I.男児 (I. D. No. 1996312)

ALG療法時15歳

昭和62年3月(15歳時)より顔色不良が見られ、全身倦怠感、腰部痛が出現してきた。5月8日発熱を主訴として近医を受診し、汎血球減少を指摘され、当科に紹介入院となった。入院時の末梢血液像および骨髄所見より重症型再不貧と診断した。入院後、(1)プレドニゾン(プレドニン[®]) 1 mg/kg/day および蛋白同化ホルモン(アナ

ドロール[®]) 2 mg/kg/day の内服併用療法、(2)メチルプレドニゾン(ソルメドロール[®])によるパルス療法、(3)γ-グロブリン大量療法(ポリグロビン[®] 300 mg/kg/dose, 5日間)を行ったが、何れもほとんど効果は無く、1回/2~4週の割で白血球除去赤血球2~3単位の輸血を行っていた。

昭和62年10月5日よりALG療法を行った (Fig. 1)。1クール目はアールプリン[®]を使用した。赤血球の増加はみられなかったが1週間後より白血球増加(1,900→5,700/ μl)、顆粒球増加(340→1,500/ μl)、および2週間後より血小板増加(11,000→21,000/ μl)が見られ、プレドニンを漸減中止した。2カ月間は輸血の必要もなく順調に経過していたが、次第に貧血と白血球減少が進行してきた。そこで、昭和62年12月9日よりプレスイムン[®]による2クール目のALG療法を行った。1週間後より一過性の貧血の改善(Hb; 5.0→6.0g/dl)、白血球増加(2,700→4,500/ μl)、および2週間後より一過性の血小板増加(9,000→18,000/ μl)が見られた。さらに4~6週間後より漸次貧血が改善し、白血球増加、血小板増加

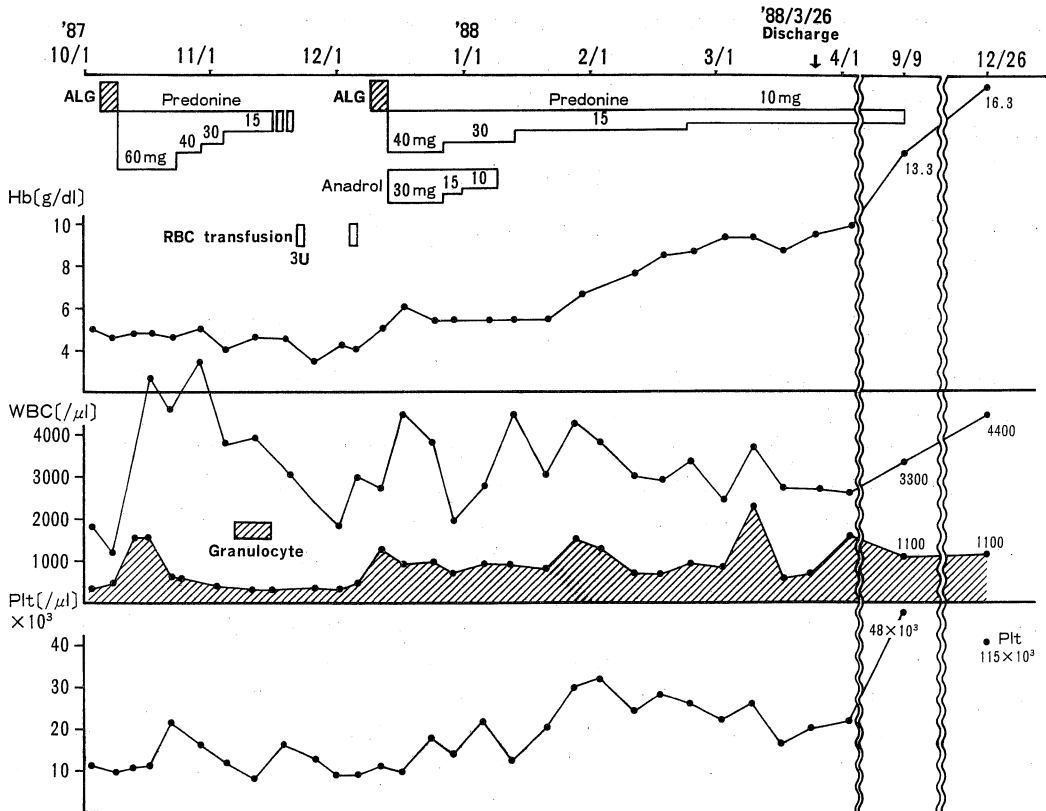


Fig. 1. Clinical course of Case 1.

も見られた。2クール目のALG療法後は輸血の必要もなく順調に経過し、昭和63年3月26日に退院した。退院時Hb 9.3g/dl, 白血球数 2,700/ μ l, 血小板数 20×10^3 / μ lであった。現在、外来で経過観察中であるが、平成元年12月26日の末梢血液像では、赤血球 4.72×10^6 / μ l, Ht 47.2%, Hb 16.3g/dl, 網状赤血球 9%, 白血球 4,400/ μ l, 血小板 115×10^3 / μ lと寛解している。

[症例2] M. N. 女性 (I. D. No. 153346)

ALG療法時21歳

昭和48年4月18日(7歳時)顔色不良と発熱を主訴として当科を受診し、末梢血液像および骨髓所見から中等症再生不貧と診断した。入院のうえプレドニゾン(プレドニン 0.2~1.0 mg/kg/day と蛋白同化ホルモン(プリ

モボラン) 0.2~0.5 mg/kg/day の投与を行っていた。昭和56年7月両側の網膜および硝子体出血, 昭和56年11月左結膜下出血および左下腿神経根炎にて入院したが、保存的療法にて軽快した。その後も強度の貧血による入退院を繰り返し、1~2回/月の全血もしくは白血球除去赤血球による輸血を行っていた。

昭和62年11月の末梢血液像では顆粒球 300/ μ l, 血小板 4,000/ μ l, 網状赤血球 3,000/ μ l と重症型であり、昭和63年2月17日よりプレスイムン® によるALG療法を行った(Fig. 2)。しかし、一過性の白血球増加(1,500 → 3,000/ μ l) 以外には反応はなかった。

昭和63年6月頃より糖尿病を併発し、平成元年1月8日に他学内科に転院し、保存的療法にて経過中、平成元

Table 1. Hematological findings in the 4 patients with severe aplastic anemia at the time of diagnosis

Case	Age at diagnosis	Sex	Peripheral blood				Bone marrow		
			Hb [g/dl]	Granulocyte [/ μ l]	Platelet [/ μ l]	Reticulocyte [/ μ l]	NCC [/ μ l]	Megakaryocyte [/ μ l]	Lymphocyte [%]
1. Y.I.	14	M	7.0	270	19×10^3	23×10^3	42×10^3	0	77.6
2. M.N.	7	F	4.2	960	18×10^3	23×10^3	245×10^3	33	12.0
3. M.W.	1	M	4.3	200	16×10^3	18×10^3	23×10^3	8	24.2
4. R.S.	5	M	7.7	72	81×10^3	10×10^3	17×10^3	6	54.4

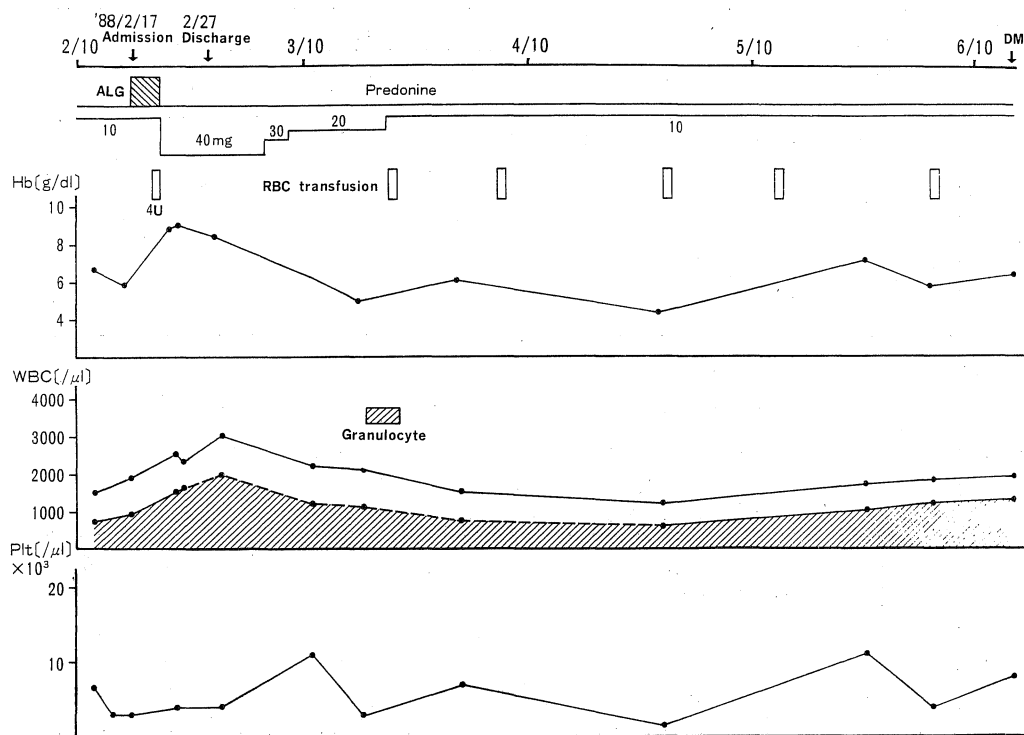


Fig. 2. Clinical course of Case 2.

年9月小脳出血により死亡した。

[症例3] M. W. 男児 (I.D. No. 2222400)

ALG療法時1歳3カ月

昭和62年11月18日,妊娠中毒症および胎児仮死徴候(児心音移動5-5-5)をみる初産婦より在胎週数42週,出生体重3,000g,自然分娩で出生.1分値アプガースコア9点であった.黄疸が遷延したため11月26日某病院に入院した.赤血球 $3.22 \times 10^6/\mu\text{l}$,Hb12.8g/dl,Ht38.6%,白血球 $4,600/\mu\text{l}$,血小板 $32 \times 10^3/\mu\text{l}$ と汎血球減少が見られたが,全身状態に特に問題なく無治療にて12月4日退院した.母親は妊娠後期より鉄欠乏性貧血があり鉄剤を服用していたが,血小板 $100 \sim 150 \times 10^3/\mu\text{l}$,抗血小板抗体陰性,輸血歴はなく,妊娠中の感染もなかった.その他,家族歴に特記すべきことはない.

退院後も順調に経過していたが,昭和63年3月1日肝機能障害(GOT106,GPT127)にて同病院へ再入院した.末梢血液像では,赤血球 $3.57 \times 10^6/\mu\text{l}$,Hb11.0g/dl,Ht33.1%,白血球 $2,500/\mu\text{l}$,顆粒球 $430/\mu\text{l}$,血小板 $56 \times 10^3/\mu\text{l}$,網状赤血球 $107 \times 10^3/\mu\text{l}$,骨髓像は有核細胞数45,000/ μl ,巨核球は見あたらず,芽球および形質細胞の増

加は見られなかった.この時点では,白血病の所見はなく再不貧も確定されず3月15日に退院した.6月17日発熱,体幹部点状出血斑を主訴に同病院へ再々入院した.ウイルス感染症と診断され,感染症に対し γ -グロブリン製剤(ベニロン®2.5g \times 5日間)の投与を受けるも効果は見られなかったが,一般状態は良好であり輸血の必要もなく,保存的療法にて軽快,退院した.

昭和63年7月1日当科へ紹介され外来で経過を観察していたが,次第に汎血球減少が進行したため12月22日入院した.入院時の末梢血液像および骨髓所見より重症型再不貧と診断した.なおFanconi anemiaとの鑑別を要したが,染色体の易断裂性がなく,奇形等も見られなかったため否定した.入院後(1)プレドニゾン(プレドニン®)1.5mg/kg/dayと蛋白同化ホルモン(アナドロール®)0.5mg/kg/dayの内服投与,(2)メチルプレドニゾンによるパルス療法を行ったが効果はなく,1回/2週の割で白血球除去赤血球および血小板の輸血を繰り返していた.

平成元年2月27日よりALG療法を行った(Fig. 3).1クール目はアールプリン®を使用したが見

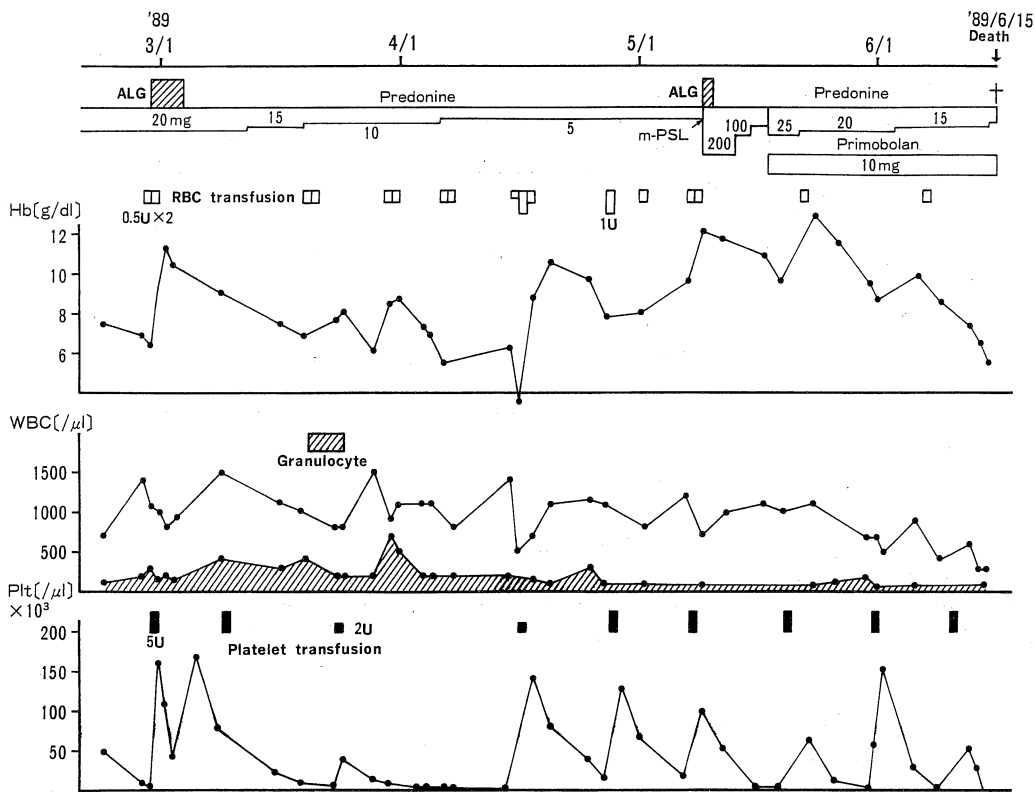


Fig. 3. Clinical course of Case 3.

られず、白血球除去赤血球および血小板の輸血を必要とした。なお、初回のアルブリン® の静注後、顔色不良と一過性の悪心、嘔吐および口唇部のチアノーゼが見られたが経過観察のみで改善した。5月8日よりプレスイムン® による第2クール目のALG療法を行った。プレスイムン® の初回静注直後に顔面から胸腹部にかけて蕁麻疹が出現したためALGは中止した。以後、パルス療法および蛋白同化ホルモン(プリモボラン®) 0.1 mg/kg/day の併用を行うも効果はみられず、平成元年6月15日 *Enterobacter cloacae* 敗血症のため死亡した。

[症例4] R. S. 男児 (I. D. No. 2093049)

ALG療法時5歳

平成元年1月頃(4歳時)より反復する鼻出血があり、4月22日に顔色不良を主訴として近医を受診した。汎血球減少(赤血球 $1.47 \times 10^6/\mu\text{l}$, Ht 12.5%, Hb 4.5g/dl, 白血球 $2,800/\mu\text{l}$, 血小板 $7 \times 10^3/\mu\text{l}$)を指摘され、4月25日に当科へ紹介入院となった。入院時(5歳時)の末梢血液像および骨髓所見より重症型再生不良と診断し、(1)パルス療法、(2)パルス療法と蛋白同化ホルモン(アナドロール®) 0.5 mg/kg/day の併用療法を行ったが効果は見られず、1回/2週の割合で白血球除去赤血球および血小板の輸血を繰り返していた。

平成元年9月5日よりアルブリン® によるALG療法を行った(Fig. 4)。しかし、全く効果はみられず、その後遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子(rhG-CSF; 中外製薬)療法 ($2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose} \times 7 \text{ days}$, その後、 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose} \times 14 \text{ days}$, 皮下注)を施行したが顆粒球上昇も見られず、平成2年1月31日心不全により死亡した。

IV 考 察

小児重症型再生不良の予後は不良であり、本邦における発症早期の死亡は約60%、長期生存は約30%と報告されている²⁾。重症型再生不良の条件が整った場合の、治療の第一選択は骨髄移植であり、特に小児においてはGraft-versus-host-disease (GVHD) や間質性肺炎といった移植に伴う合併症が比較的少ないことから、高い成功率が得られている³⁾⁴⁾。ところが、実際には組織適合ドナーの得られない例が多い。小児の再生不良に対するALGおよびAntithymocyte globulin (ATG) の効果に関して、欧米では約50%の症例に効果が認められているが⁵⁾、本邦においては本療法の効果は必ずしも好ましくなく、未だ十分にその評価が確定していないのが現状である。

ヒト胸管リンパ球や培養ヒトリンパ芽球を馬や兎に接

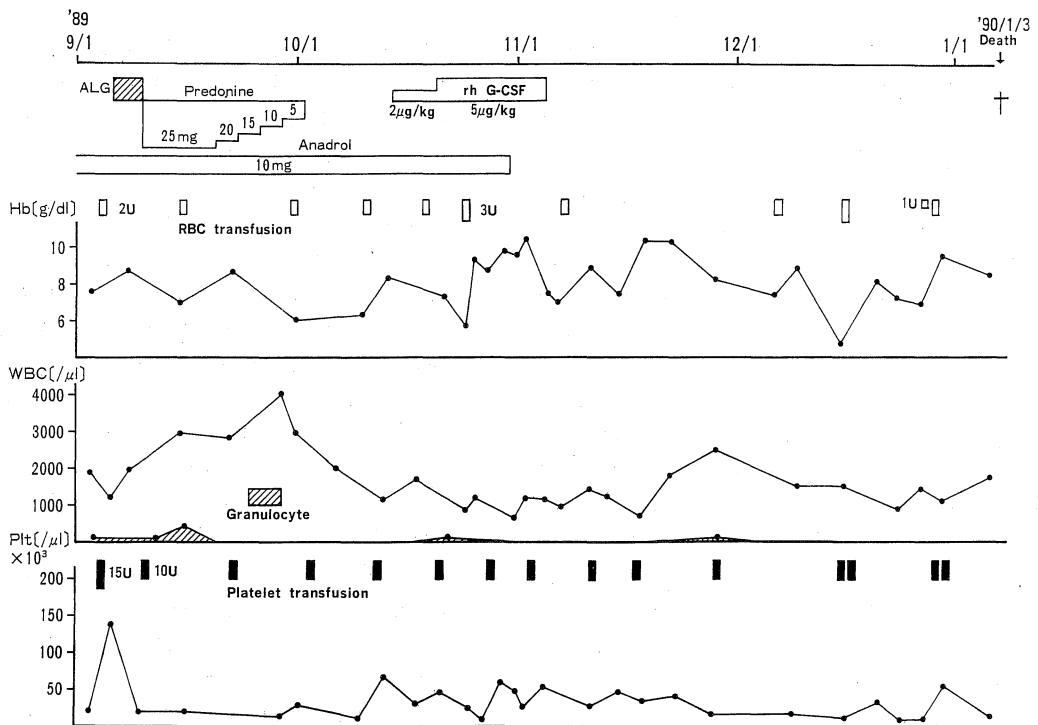


Fig. 4. Clinical course of Case 4.

種して得た抗血清による ALG 療法の作用機序は、未だ解明されていないが、骨髓機能や骨髓幹細胞の分化を抑制している T-リンパ球に対する細胞毒性が二次的に関与していると考えられている⁹⁾⁷⁾。すなわち ALG 療法の有効性は抑制 T-リンパ球の有無と相関し⁹⁾⁹⁾、抑制 T-リンパ球を有する例では、免疫抑制療法による T-リンパ球抑制活性の消失と血液学的改善に相関があると報告されている¹⁰⁾。また、抑制 T-リンパ球保有例では非保有例と比べ免疫抑制療法により寛解にいたるまでに要する期間が短い傾向が認められている¹¹⁾。

小児重症再不貧に対する ALG 療法の効果として、赤塚ら¹²⁾は 4 例中 2 例に、花田ら¹³⁾は 5 例中 4 例に、田口ら⁵⁾は 25 例中 6 例に、小島は¹⁴⁾は 9 例中 5 例に効果を認めている。今回我々は小児重症型再不貧 4 例に ALG 療法を施行し、1 例が寛解し、3 例が無効であった。以上を総合すると、小児重症再不貧 47 例に ALG 療法を施行し 18 例 (38%) に効果が認められたことになる。

我々はアールプリン[®]、プレスイムン[®]の 2 製剤を使用し、有効性に関する両者の差異は検討し得なかった。ALG の製剤間における効果の違いについては、リンパ球毒性には大差はないが、リンパ球刺激性という点で *in vitro* で相違があるためという報告¹⁵⁾も見られるが、その後の報告はほとんど無い。

ALG 療法の副作用としては、発熱、発疹、肝機能障害や、関節痛、筋肉痛などの血清病に伴う低蛋白、低補体血症などがある。我々の 4 症例では、ALG 静注直後の一過性の発熱を全例に認め、紅斑を 1 例 (症例 1) に、粟粒大の発疹を 1 例 (症例 3) に認め、比較的軽度の顔色不良と一過性の悪心、嘔吐および口唇部チアノーゼを 1 例 (症例 3) に認めた。

Marsh⁹⁾らは 64 例の再不貧について ALG 療法の効果を検討し、治療前の好中球および血小板数の多いものほど効果があり、1 クール目の ALG 療法に反応したものは 33% で、全く反応の無かったもののうち 22% が 2 クール目に反応がみられたと報告している。また ALG 療法後の早期の効果判定には平均赤血球容積 (MCV) の測定が有用であり、MCV を測定することで 2~3 カ月後に 2 クール目の ALG 療法を行うべきかどうかを選択できるとしている。自験例では治療前の好中球および血小板数にはその傾向はみられなかった。また ALG 療法後の MCV は、効果の見られた症例 1 において投与前の 94.5 fl から次第に増加し、投与後 5 週目には 112.6 fl にまで達した。しかし他の 3 例においては MCV の変動は見られなかった。さらに症例 1 では 1 クール目に一過性の白血球上昇、顆粒球上昇、および血小板上昇がみられ

たが、3 カ月後には再燃し、2 クール目の ALG 療法により寛解が得られている。現在のところ、日本では ALG 療法の評価は未だ確定しない上、保険診療の対象ではないため家族には高額の治療費を要し、実際の臨床の場で 2 クール目以後の ALG 療法を行うかどうかは確立した方針はないのが現状である。本剤の真の評価には、今後の多数例での検討が必要である。

V 結 語

小児重症型再不貧 4 例に ALG 療法を 5 クール行い、1 例が 2 クール目で著効し、長期に寛解。他の 3 例は無効で、その後死亡した。骨髓移植の条件が整わない小児重症型再不貧に対しては、ALG 療法は寛解にいたる症例もあり、試みられるべき治療法の一つであると考えられる。また、治療にあたってはショック等に十分留意する必要がある。

なお本論文の要旨は第 43 回日本小児科学会奈良地方会 (平成元年 1 月橿原市) で発表した。

文 献

- 1) 高久史磨, 浦部晶夫, 浜島信之, 青木国雄, 前川 正: 再生不良性貧血の治療に関するプロスペクティブ研究 (III). 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和 60 年度研究報告書. P 67-68, 1986.
- 2) 月本一郎, 土田昌宏, 小原 明, 中山健太郎, 赤羽太郎, 赤塚順一, 宮崎澄雄, 長尾 大, 田口信行, 武田武夫: 小児再生不良性貧血の長期予後. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和 60 年度研究報告書. P 421-430, 1986.
- 3) Sanders, J. E., Whitehead, J., Storb, R., Buckner, C. D., Clift, R. A., Mickelson, E., Appelbaum, F. R., Bensinger, W. I., Stewart, P. S., Doney, k., Sullivan, K., Deeg, H. J., Witherspoon, R. P. and Thomas, E. D.: Bone marrow transplantation experience for children with aplastic anemia. *Pediatrics* 77: 179-186, 1986.
- 4) 日本小児血液学会骨髓移植委員会: 小児期骨髓移植全国集計 (1989). *日小血誌*. 4: 53-61, 1990.
- 5) 田口信行, 杉田記代子, 関根百合子, 赤羽太郎, 中畑龍俊, 赤塚順一, 長尾 大, 月本一郎, 辻野儀一, 宮崎澄雄: 小児再生不良性貧血の ALG 療法. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和 62 年度研究報告書. P 242-243, 1988.
- 6) Marsh, J. C. W., Hows, J. M., Bryett, K. A., Ai-Hashimi, S., Fairhead, S. M. and Gordon-

- Smith, E. C.:** Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity. *Blood* **70**: 1046-1052, 1987.
- 7) **Pulver, K. P. and Flaum, M. A.:** Refractory aplastic anemia: Concomitant therapy with antithymocyte globulin and high-dose corticosteroids. *Am. J. Hematol.* **25**: 95-100, 1987.
- 8) **Bacigalupo, A., Podesta, M., Van Lint, M. T., Vimercati, R., Cerri, R., Risso, M., Carella, A., Santini, G., Damasio, E., Girodno, D. and Marmont, A. M.:** Severe aplastic anemia: correlation of in vitro tests with clinical response to immunosuppression in 20 patients. *Br. J. Haematol.* **47**: 423-433, 1981.
- 9) **Torok-Storb, B., Doney, K., Brown, S. L. and Prentice, R. L.:** Correlation of two in vitro tests with clinical response to immunosuppressive therapy in 54 patients with severe aplastic anemia. *Blood* **63**: 349-355, 1984.
- 10) **Hanada, T., Aoki, Y., Ninomiya, H. and Abe, T.:** T cell-mediated inhibition of haematopoiesis in aplastic anemia: serial assay of inhibitory activities of T cells to autologous CFU-E during immunosuppressive therapy. *Br. J. Haematol.* **63**: 69-74, 1986.
- 11) **阿部 師, 花田 尚:** 免疫抑制療法有効再不貧におけるT細胞抑制活性の変動. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和60年度第2回班会議総会. 1986.
- 12) **赤塚順一, 星 順隆, 西野仁美, 神谷恵子, 金子隆, 内山 浩:** 小児再生不良性貧血に対するALG療法の経験. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和60年度研究報告書. P 416-420, 1986.
- 13) **花田 尚, 鴨田知博, 中原智子, 山村英司, 小野一朗, 鈴木敏之, 新 玲子, 岩崎信明, 江原孝郎, 阿部 師, 滝田 斉:** 小児重症再生不良性貧血に対する抗リンパ球グロブリン療法. *日血会誌.* **50**: 561-567, 1987.
- 14) **小島勢二, 福田 稔, 堀部敬三, 松山孝治, 宮村耕一, 木寺良尚:** 小児再生不良性貧血に対する抗リンパ球グロブリン療法. *臨床血液* **29**: 676-681, 1988.
- 15) **河野嘉文, 高上洋一, 渡辺 力, 二宮恒夫, 黒田泰弘, Nissen, C., Gratwohl, A. and Speck, B.:** 抗リンパ球グロブリン (ALG) の in vitro リンパ球毒性に関する製剤間の比較検討. *臨床血液* **30**: 327-331, 1989.