

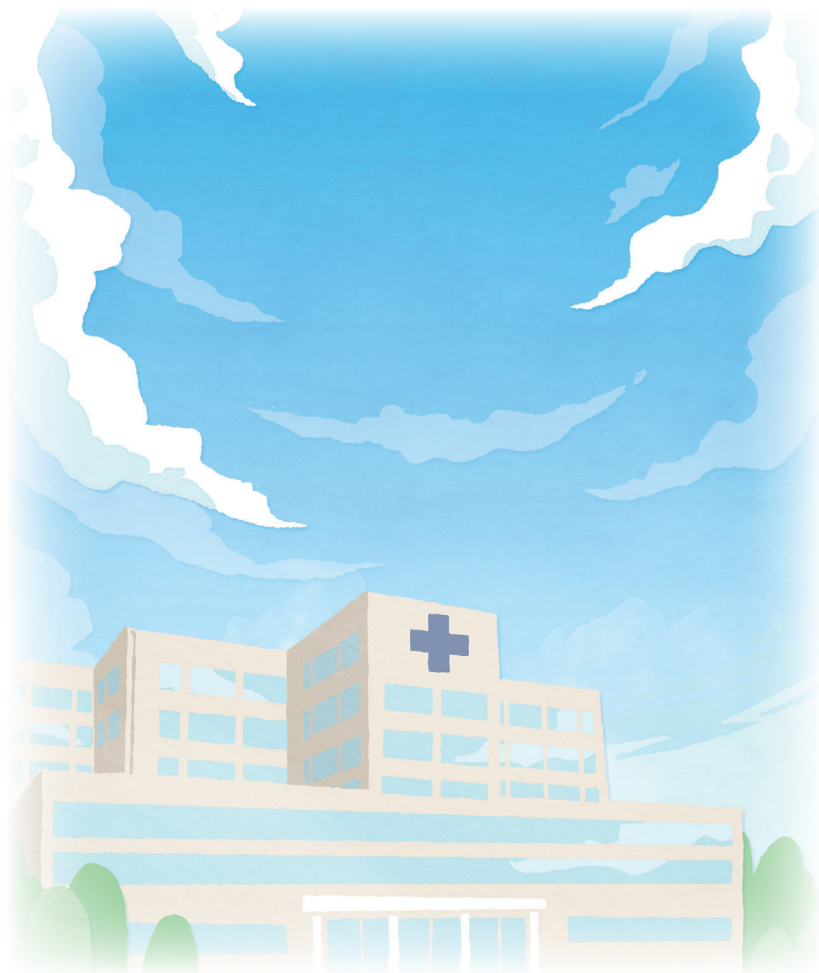
再生不良性貧血の 治療を受けられる方へ

「サイモグロブリン[®]による再生不良性貧血の治療の手引き」

【監修】

金沢大学 名誉教授(協力研究員)／石川県赤十字血液センター 所長

中尾 眞二 先生



はじめに

本冊子「再生不良性貧血の治療を受けられる方へ」では、再生不良性貧血の症状や原因、診断、検査、治療、日常生活での注意事項などを全般的に記載し、サイモグロブリンによる治療をおこなう際の注意事項、治療の進め方、副作用に対する対処方法などを解説しました。

治療を受ける前にご一読いただき、再生不良性貧血の治療の進め方、サイモグロブリンの治療を受ける上での注意点を十分にご理解下さい。

また、わからない点や質問がございましたら、主治医の先生にお尋ね下さい。

目次

1. 再生不良性貧血とは	3
2. 再生不良性貧血の種類と原因	4
3. 再生不良性貧血の症状	5
4. 再生不良性貧血の検査と診断	6
4-1：検査	6
4-2：診断	6
5. 再生不良性貧血の治療	7
5-1：治療の種類	7
5-2：重症度と年齢による治療方法の違い	9
6. 抗ヒト胸腺細胞グロブリン（ATG）：サイモグロブリン	10
6-1：サイモグロブリンについて	10
6-2：サイモグロブリンの治療を始める前に	11
6-3：サイモグロブリンの使い方	12
6-4：サイモグロブリンの副作用	13
7. 再生不良性貧血の治療を受ける方へ ～日常生活上の注意点～	17
参考：再生不良性貧血診療の参照ガイド	18



1. 再生不良性貧血とは

再生不良性貧血は、血液を作っている骨髄の働きが弱くなり、血液細胞の産生が低下し、血液中の赤血球・白血球・血小板のすべてが減少した結果、貧血症状、感染による発熱や出血が起こりやすくなる病気です。

一部の先天性のものを除いて遺伝したり、伝染したりすることはありません。

■ 骨髄の役割

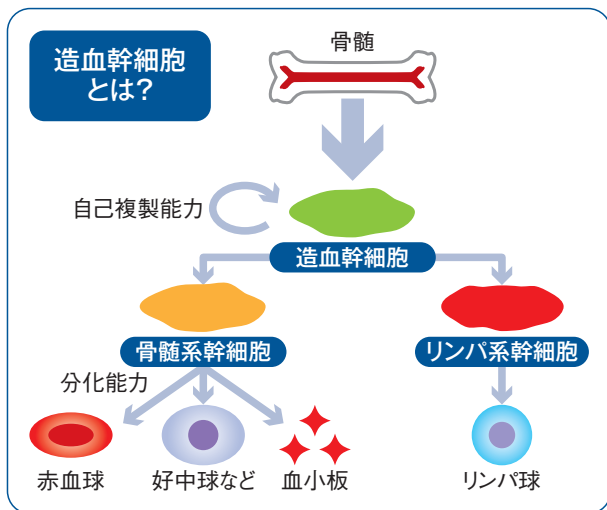
硬い骨の真ん中にあるゼリー状の部分で、造血幹細胞（血液細胞の種にあたる細胞）が含まれており、この細胞をもとにして血液細胞が作られています。

血液細胞の絶え間ない産生は、一生にわたって必要です。

赤血球の寿命は約 120 日、好中球（白血球の

一種）は約 1 日、血小板は約 6 日です。

骨髄は血液の細胞を作り出す工場であり、血液細胞の産生は骨髄という環境の中でしかおこなわれません。このため、骨髄が傷害されると貧血、出血傾向、感染症にかかりやすい、などの症状があらわれます。



■ 血液細胞の働き

赤血球 (RBC)	ヘモグロビン (Hb) を含んでおり、肺で取り込んだ酸素を体のすみずみにまで運ぶ働きがあります。
白血球 (WBC)	感染から体を守ります。白血球はさらに、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球に分けられます。細菌に対しては主に好中球が、ウイルスに対してはリンパ球が戦います。
血小板 (PLT)	けがをした部分の血を止める（止血）働きがあります。

2. 再生不良性貧血の種類と原因

再生不良性貧血の種類

- 特発性再生不良性貧血：原因不明
- 先天性再生不良性貧血：遺伝子の異常*（遺伝することはまれです。）
 - *ファンコニー貧血、先天性角化不全症など
- 二次性再生不良性貧血：原因不明の肝炎後、薬剤、放射線被曝による影響

なお、再生不良性貧血は他の人に伝染することはなく、健康な人が再生不良性貧血の患者さんと接触することで病気がうつることはありません。

再生不良性貧血の原因

特発性再生不良性貧血の大多数は、自己免疫反応による造血幹細胞（血液細胞の種にあたる細胞）の傷害が原因と考えられています。免疫というのは、外からの細菌やウイルスの感染を防ぐための体のしくみであり、主に白血球の中の好中球やリンパ球が担当しています。一方、自己免疫反応とは、このしくみが何らかの原因で変化した結果、リンパ球などが自分自身の細胞を傷害するようになることを指します。その結果起こる病気は自己免疫疾患と呼ばれています。特発性再生不良性貧血においては、造血幹細胞が自分自身のリンパ球によって傷害されると考えられています。ただし、すべての特発性再生不良性貧血がそのような自己免疫反応によって起こっているわけではなく、一部の例では造血幹細胞自身の異常が原因となっている可能性があります。

3. 再生不良性貧血の症状

再生不良性貧血は、赤血球が減少しているだけでなく、白血球や血小板も減少しています。顔色がわるい、疲れやすいといった貧血症状だけでなく、青あざがでやすい、鼻出血などの出血症状や、発熱などの感染症の症状がみられます。

貧血症状（赤血球減少による症状）

健康な人では、血液 1mm^3 あたり 400～500 万個の赤血球を含んでいます。赤血球の数が減少すると、貧血状態になり、顔色がわるくなったり、疲れやすくなったりします。ひどくなると動悸や息切れが起こります。



動悸、息切れ、食欲不振、下肢浮腫、顔面蒼白、疲労感など

感染に伴う発熱（白血球減少による症状）

健康な人では、血液 1mm^3 あたり 4,000～8,000 個の白血球を含んでいます。白血球の数が減少すると、体の抵抗力が弱くなるために感染症にかかりやすくなります。いったん感染症にかかると、肺炎や敗血症などの重症感染症となることがあります。



日和見感染などに伴う発熱や肺炎など

出血傾向（血小板減少による症状）

健康な人では、血液 1mm^3 あたり 15～30 万個の血小板を含んでいます。血小板の数が減少すると、皮膚に青あざがでやすく、歯ぐきや鼻の粘膜から出血してなかなか血が止まらないことがあります。



月経や外傷時の止血困難、歯肉出血、鼻出血、紫斑、黒色便・下血など

4. 再生不良性貧血の検査と診断

4-1. 検査

血液検査

採血して、赤血球、白血球、血小板の数を調べます。3種類すべての血液細胞が減少（汎血球減少）または2種類の血液細胞が減少しているときに再生不良性貧血が疑われます。急性白血病や骨髄異形成症候群（MDS）などの病気も同じように汎血球減少の状態になることがあるので、診断を確定するには、骨髄の精密検査〔骨髄穿刺（こつずいせんし）と骨髄生検（こつずいせいけん）〕が必要となります。

骨髄検査

血液検査の数値が低いときは骨髄穿刺と骨髄生検をおこない、骨髄中の血液細胞を作り出す能力を調べます。また、同時に骨髄細胞の異常がないかを調べることができます。この検査は短時間で終わり、外来でも可能です（小児の場合は全身麻酔をすることがあります）。

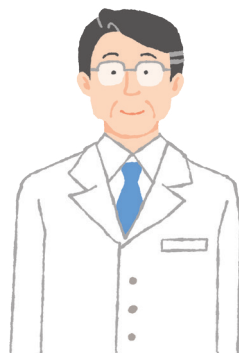


その他

血液生化学検査、免疫学的検査、MRIなどの検査をおこないます。

4-2. 診断

臨床的な所見から血液検査、骨髄検査などをおこなった後、これらの検査結果を総合的に判断し、最終的な診断をします。



5. 再生不良性貧血の治療

5-1. 治療の種類

治療方法としては、免疫抑制療法、骨髄移植、トロンボポエチン受容体作動薬、蛋白同化ステロイド療法、支持療法があります。特発性再生不良性貧血、二次性再生不良性貧血とも、同じ治療がおこなわれます。

免疫抑制療法

抗ヒト胸腺細胞グロブリン（サイモグロブリンなど）、シクロスポリンという薬を使って、造血幹細胞を攻撃していると考えられるリンパ球の働きを抑えます。治療を開始してから効果が得られるまで3ヵ月程度かかるといわれています（先天性再生不良性貧血には使われません）。

骨髄移植

骨髄移植は、患者さんの骨髄細胞を他の人の正常な骨髄細胞と取りかえ、正常な血液細胞を作る能力を回復させる治療方法です。

白血球の型（HLA）の合う兄弟姉妹、あるいは骨髄バンクを通じてHLAの合う骨髄提供者から骨髄細胞をもらいます。最近では母親と胎児（たいじ）を結ぶ「さい帯」と胎盤（たいばん）の中に含まれる「さい帯血」を使用するさい帯血移植や、HLA型が半分だけ一致している親族からのHLA半合致移植も試みられています。

トロンボポエチン受容体作動薬

トロンボポエチン受容体作動薬は、造血幹細胞に発現しているトロンボポエチン受容体を刺激して、造血幹細胞の増殖をうながす働きがあると考えられています。

蛋白同化ステロイド療法

蛋白同化ステロイドは、骨髄の造血幹細胞を刺激して、血液細胞の産生をうながす働きがあると考えられています。

再生不良性貧血の治療

- ①免疫抑制療法
- ②骨髄移植
- ③トロンボポエチン受容体作動薬
- ④蛋白同化ステロイド療法
- ⑤支持療法

5. 再生不良性貧血の治療

支持療法

患者さんの生活の質（QOL）を改善するためにおこなう治療です。

輸血

一時的に血液細胞を増やして、症状をやわらげる目的でおこないます。再生不良性貧血の根本的な治療にはなりません。

貧血症状がある場合には赤血球輸血、出血が止まらないときや、皮下出血のような出血傾向があるときには血小板輸血をおこないます。

これらは、頻回に繰り返すと赤血球輸血では鉄の蓄積、血小板輸血では、輸血した血小板を壊してしまうたんぱく質（抗体）が誘導されることがありますので、必要最小限の使用にとどめます。

感染症治療薬

再生不良性貧血の患者さんは、細菌、カビやウイルスと戦うための白血球が少ない状態であるため、感染しやすい状態にあります。感染症治療薬は、感染症を発症しているまたは感染しやすい状態にある患者さんに対して使われますが、再生不良性貧血の根本的な治療にはなりません。

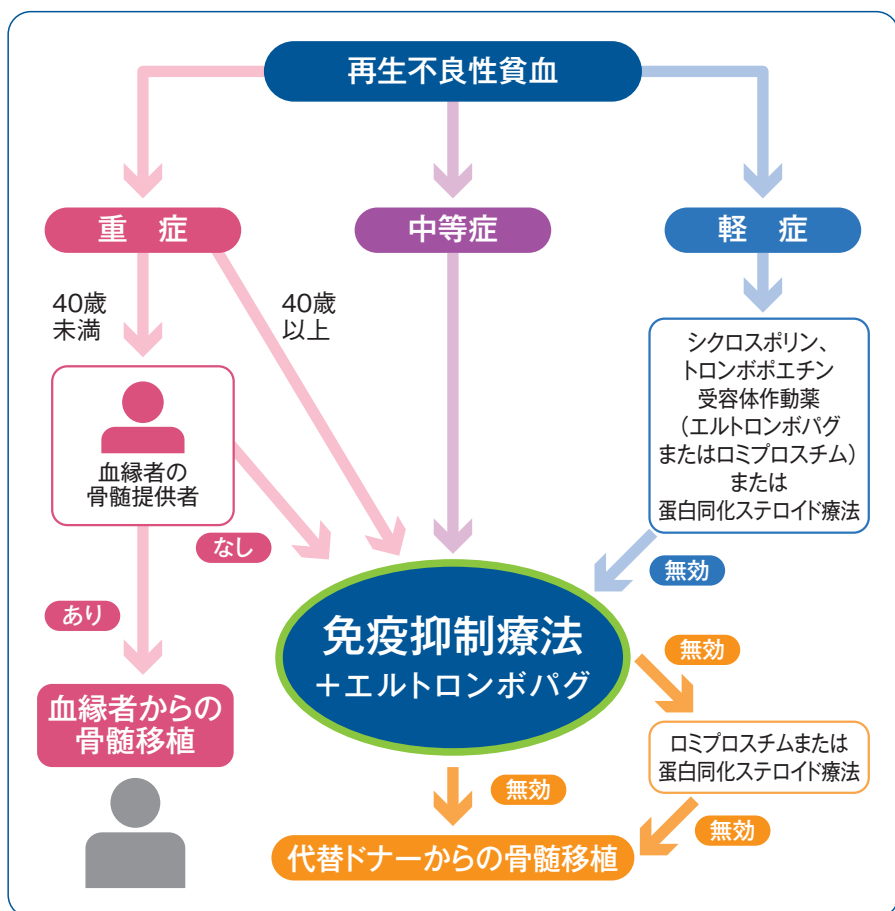
造血因子（顆粒球コロニー刺激因子：G-CSF）

白血球数が著しく少ないときや、そのために重症の感染症を起こしている場合は、顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte Colony-Stimulating Factor：G-CSF）という白血球を増やす薬を使います。これを使うことで、細菌と戦う白血球を増やすことが期待できますが、白血球数が極端に少ないときにはG-CSFを投与しても白血球が増えないこともあります。

5-2. 重症度と年齢による治療方法の違い

再生不良性貧血は血球減少の程度(重症度)と年齢によって治療方法が変わります。重症度(ステージ)は赤血球、白血球、血小板の数と輸血を必要とするかどうかによって分けられ、重症度別に治療方法が異なります。

*詳しくは再生不良性貧血診療の参照ガイド(P18～19)をご覧ください。



「再生不良性貧血診療の参照ガイド令和4年度改訂版」より作図

6. 抗ヒト胸腺細胞グロブリン（ATG）：

6-1. サイモグロブリンについて

サイモグロブリンは、ヒト胸腺細胞を抗原とし、ウサギに免疫して得られた抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（主にヒトのTリンパ球に結合するウサギの各種たんぱく質）を含有するウサギ血清製剤です。サイモグロブリンを投与すると造血幹細胞を攻撃していると考えられるTリンパ球の働きが抑制されます。この免疫抑制作用が再生不良性貧血の治療効果につながると考えられています。



サイモグロブリン

6-2. サイモグロブリンの治療を始める前に

サイモグロブリンが投与できない場合や、慎重に投与しなければならない場合があります。投与前には十分な検査をおこないますが、以下の点にあてはまらないかどうかに注意し、心あたりがあれば医師に申し出るようにして下さい。

- 重症感染症（肺炎、敗血症など）の治療をおこなっている方
- 妊婦または妊娠している可能性のある方、授乳している方
- 弱毒性の生ワクチンを投与している方
- サイモグロブリンまたは他のウサギ血清製剤を受けたことのある方
- 薬物過敏症の既往歴またはアレルギー素因のある方
- 肝臓や腎臓の病気で通院している方または治療を受けたことがある方
- 肝機能や腎機能の検査値に異常があると言われたことがある方
- 心疾患（狭心症、不整脈、心不全など）の治療を受けているまたは受けたことのある方
- 他の免疫抑制剤を服用している方



6. 抗ヒト胸腺細胞グロブリン（ATG）：

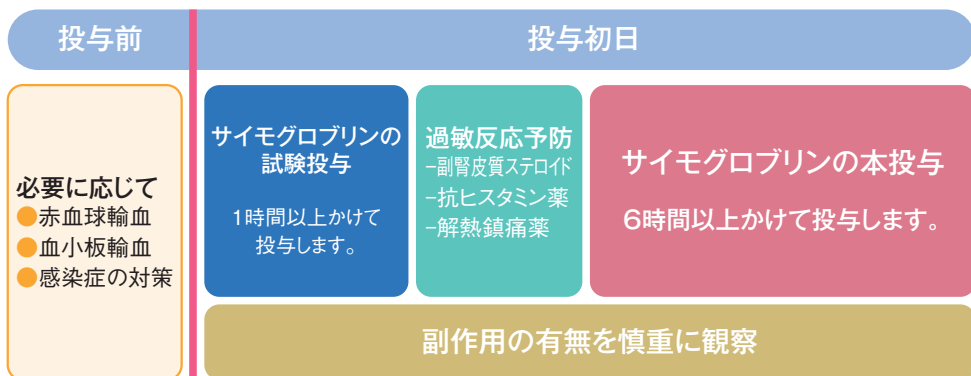
6-3. サイモグロブリンの使い方

サイモグロブリンはウサギの血清製剤ですので、人にとっては異物であり、過剰な免疫反応が起きる場合がありますので、次の手順で投与されます。

- ①試験投与：サイモグロブリンを少量投与し、過剰な免疫反応（過敏反応）が出現しないことを確認します。
- ②本投与：通常量のサイモグロブリンを投与し、1日1回6時間以上かけ、5日間連続して静脈内に点滴投与します。可能な限り長い時間をかけて投与した方が、過敏反応は少なくなると考えられています。効果は治療開始から3ヵ月程度であらわれますが、患者さんによっては6ヵ月～1年かかる場合もあります。

補足：シクロスポリンという免疫抑制剤と併用することで有効率が上がるため、通常は、同時に使用されます。

サイモグロブリンの投与スケジュール



*投与2日目以降は、過敏反応予防とサイモグロブリンの本投与をおこないます。

サイモグロブリン

6-4. サイモグロブリンの副作用

サイモグロブリンの治療によって、以下のような症状があらわれることがあります。自覚症状としてあらわれるものと検査を受けなければ気づかないものがあります。すべての患者さんに副作用が起きるとは限りませんが、少しでも可能性のある症状を感じた場合には、速やかに医師、看護師、薬剤師に申し出て下さい。

起こる可能性のある副作用

自覚症状として あらわれるもの

- 発熱
- 発疹
- 悪寒(さむけ)
- かゆみ
- 息切れ
- 咳
- 関節の腫れ
- 内出血、鼻出血、血便など
- リンパ節の腫れ
- むくみ
- 脱力(力が入らない)
- 動悸(胸がドキドキする)
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐、下痢、腹痛

血液検査でわかる異常

- 白血球減少
- 赤血球減少
- 血小板減少
- 各種検査値の異常

何らかの異常を感じた場合には、遠慮せず医師、看護師、薬剤師に申し出て下さい。

6. 抗ヒト胸腺細胞グロブリン (ATG) :

サイモグロブリンの主な副作用

1. 過敏反応、血清病

ウサギ血清製剤を投与することによる過剰な生体反応があらわれる場合があります。それらの症状を未然に防ぐために、過剰な反応を抑える薬を使います。

過敏反応

症 状 アナフィラキシー様の症状：呼吸困難、
血圧低下、意識障害など
インフルエンザ様の症状：発熱、さむけ、
頭痛など
その他の症状：吐き気、高血圧など

好発時期 初回投与後（数時間）～投与早期

対処方法 過剰な生体反応を抑える働きのある薬を、
サイモグロブリン投与前から使用します。

- 副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾン、プレドニゾンなど）
徐々に減らされ、おおよそ1ヵ月で中止されます。
- 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミンなど）
- 解熱鎮痛薬（アセトアミノフェンなど）



血清病

症 状 発熱、かゆみ、関節の痛み・腫れ、尿にたんぱく質が混じるなど

好発時期 投与開始後1～2週間

対処方法 ほとんどの場合は、自然に症状が治まります。
症状が強くてた場合には、過敏反応の予防で使われている副腎皮質ステロイドを増やすことがあります。
また、関節の痛みや腫れがつづく場合には、湿布などを使います。

何らかの異常を感じた場合には、遠慮せず医師、看護師、薬剤師に申し出て下さい。

サイモグロブリン

2. 感染症、発熱性好中球減少症、リンパ増殖性疾患

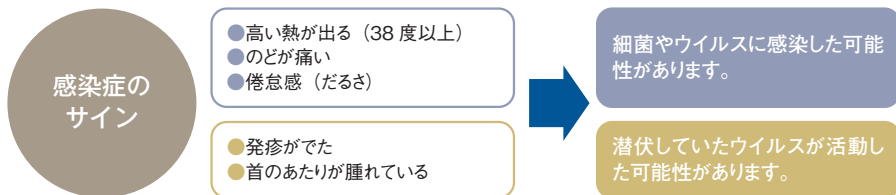
再生不良性貧血では、もともと血液細胞の産生が低下しており、さらに ATG（サイモグロブリンなど）によってリンパ球が減るため、血液細胞を作る働きが回復してくるまでの間は、感染症にかかりやすい状態にあります。健康な人には害のない弱い細菌や、体の中でおとなしくしていた細菌やウイルスなどが増殖（日和見感染）することがあります。38 度を超える発熱（さむけ、ふるえを伴うこともある）、倦怠感、痛み、リンパ節の腫れなどの症状に注意して下さい。

感染症

症状 発熱、咳など

好発時期 投与初期～血球が回復するまで

対処方法 感染症の原因菌を特定し、抗菌薬などを投与します。



発熱性好中球減少症

症状 発熱（わきの下の温度が 37.5 度以上、口の中の温度が 38.0 度以上）

好発時期 投与初期～白血球数が一定量に回復するまでの期間

対処方法 抗菌薬などを投与します。

リンパ増殖性疾患

症状 発熱、リンパ節の腫れなど

対処方法 免疫抑制薬を減量・中止したり、リツキシマブという薬を使用することがあります。

何らかの異常を感じた場合には、遠慮せず医師、看護師、薬剤師に申し出て下さい。

3. 血小板減少、出血傾向

再生不良性貧血では血液細胞の産生が低下しているため、血を止める作用のある血小板数も少なくなっています。治療開始前に十分な量の血小板を補いますが、治療により血小板数がさらに少なくなる場合があります。

極端に血小板数が少ない場合は血が止まりにくくなりますので、日常生活の中では注意が必要となります。

症状 皮膚の点状出血や青あざ、鼻や口の中の出血

好発時期 投与初期～血小板数が一定量に回復するまでの期間

対処方法 血小板数が少ないので、血小板を補充します（血小板輸血）。

4. 肝機能障害

症状 全身倦怠感、食欲不振、吐き気、嘔吐、黄疸（皮膚や白目が黄色く見えるなど）

好発時期 投与初期～

対処方法 原因と考えられる薬剤を減量・中止します。また、ウイルスなどの感染症が原因である場合がありますので、原因を特定し、適切な治療をおこないます。

5. 間質性肺炎

症状 息切れ（呼吸が苦しい）、から咳（たんがでない、咳が止まらないなど）、発熱など

対処方法 原因と考えられる薬を中止し、炎症を抑える作用のある副腎皮質ステロイドなどを使って治療をおこないます。

何らかの異常を感じた場合には、遠慮せず医師、看護師、薬剤師に申し出て下さい。

7. 再生不良性貧血の治療を受ける方へ ～日常生活上の注意点～

再生不良性貧血は、血液を作っている骨髄の働きが弱くなり、血液中の赤血球・白血球・血小板のすべてが減少することで、細菌などの感染症や出血が起こりやすくなる病気です。血液細胞が回復するまでの間、日常生活の中では、次のような点に注意しましょう。

■日常生活上の注意点

- 食事や服薬の前後、トイレのあとや外出後、掃除のあと、植物やペットに触れたあとは、石けんなどで丁寧に手洗いし、うがい液で口腔内を清潔にしましょう。
- 食後は必ず歯みがきをして、歯垢などを取り除き、口腔内を清潔にしましょう。
- 入浴やシャワーを毎日おこない、清潔な衣服に着替えましょう。
- 生ものやいたんだものを食べないように、注意しましょう。
- 外出時にはマスクを着用し、人ごみの多い時間の外出や買い物は避けましょう。
- 風邪が流行している時期は、外出を控えるようにしましょう。
- 感染の徴候を知るために、毎日の体温測定を心がけましょう。
- ほこりなどからの感染を防ぐため、工事中や改築中の現場などには近づかないようにしましょう。
- 激しい運動はさけるようにし、何かにぶつかったり、転んだりしないように注意しましょう。
- 身に覚えのない青あざや鼻出血、血便などがみられた場合には、すぐに医師に連絡して下さい。



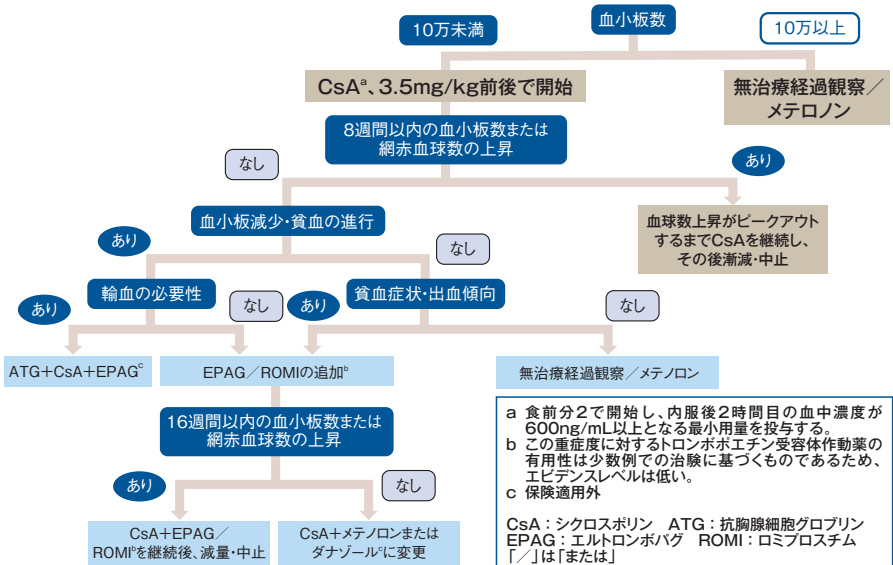
参考：再生不良性貧血診療の参照ガイド

再生不良性貧血の重症度基準（平成 29 年度修正）

軽症 Stage1	下記以外で輸血を必要としない
中等症 Stage2	以下の 2 項目以上を満たし、 a 赤血球輸血を必要としない。 b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。 網赤血球 60,000/ μ L 未満 好中球 1,000/ μ L 未満 血小板 50,000/ μ L 未満
やや重症 Stage3	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ L 未満 好中球 1,000/ μ L 未満 血小板 50,000/ μ L 未満
重症 Stage4	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 40,000/ μ L 未満 好中球 500/ μ L 未満 血小板 20,000/ μ L 未満
最重症 Stage5	好中球 200/ μ L 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ L 未満 血小板 20,000/ μ L 未満

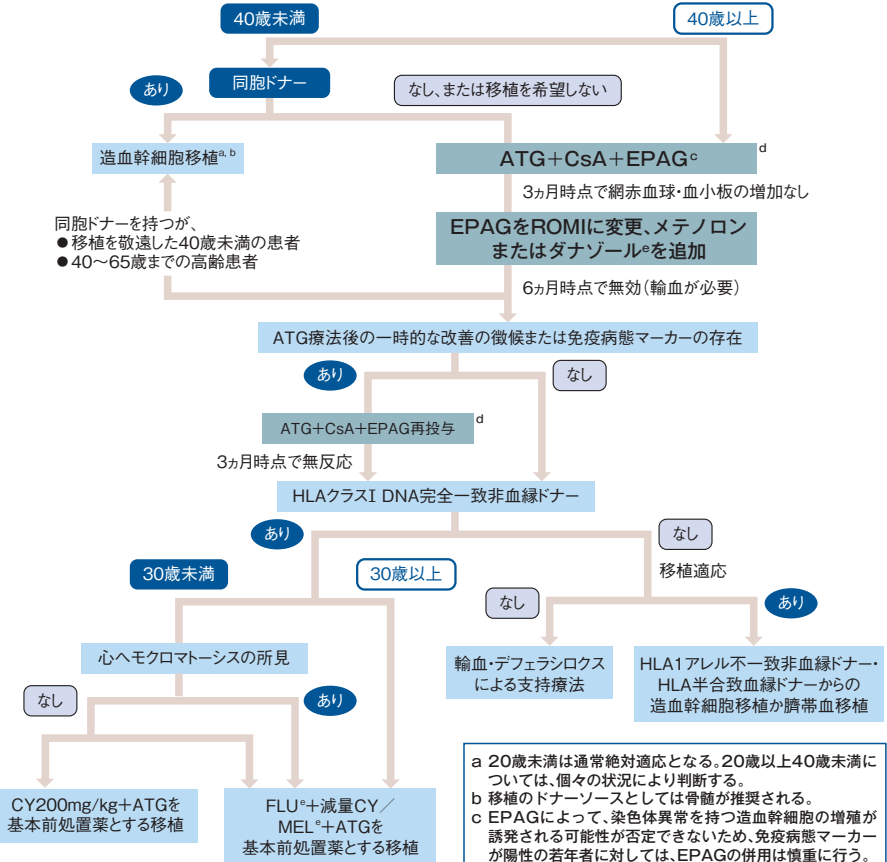
（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班基準（平成 29 年度修正））

Stage1及びStage2aに対する治療指針



出典：再生不良性貧血診療の参照ガイド令和 4 年度改訂版
（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班）

Stage2b~Stage5に対する治療指針



- a 20歳未満は通常絶対適応となる。20歳以上40歳未満については、個々の状況により判断する。
 b 移植のドナーソースとしては骨髄が推奨される。
 c EPAGによって、染色体異常を持つ造血幹細胞の増殖が誘発される可能性が否定できないため、免疫病態マーカーが陽性の若年者に対しては、EPAGの併用は慎重に行う。
 d 感染症を併発している場合はG-CSFを併用する。
 e 保険適用外
 f ATGの再投与は、有効性を示す十分なエビデンスがないため、EPAGやROMIに対する反応性をみただうえで、適用は慎重に決定する。

ATG：抗胸腺細胞グロブリン
 CsA：シクロスポリン
 EPAG：エルトロンボパグ
 ROMI：ロミブロスチム
 CY：シクロホスファミド
 FLU：フルダラビン
 MEL：メルファラン
 「/」は「または」

出典：再生不良性貧血診療の参照ガイド令和4年度改訂版
 (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班)

●緊急時連絡先

病 医 院 名 /

医 師 /

薬 剤 師 /

電 話 番 号 /

平日：

夜間・休日：

サノフィ株式会社