

【小動物】 症例報告

ミコフェノール酸モフェチルが奏功した 非再生性免疫介在性貧血（NRIMA）の犬の1例

山下 時明 山下 律子

真駒内どうぶつ病院（〒005-0012 北海道札幌市南区真駒内上町5-4-2）

（受付 2013年2月20日）

要 約

過去に免疫介在性溶血性貧血（IMHA）の発症歴がある10歳のシー・ズーが、定期検査の際に非再生性貧血が検出されたとのことで、精査と治療を求め紹介来院した。末梢血の所見では原因が特定できない緩徐に進行する非再生性貧血がみられ、骨髓検査を含む精査の結果、非再生性免疫介在性貧血（NRIMA）と診断した。シクロスポリンとプレドニゾロンによる免疫抑制療法を3カ月実施したが効果が得られず、輸血を4回実施した。シクロスポリンによる効果は期待できないと判断し、ミコフェノール酸モフェチルに変更したところ、効果が認められ寛解を得た。ミコフェノール酸モフェチルは開始から6カ月経過したところで終了し、その後プレドニゾロンの低用量投与のみで3カ月間経過観察としたが再発徴候が認められなかったため、すべての薬剤を休薬とした。現時点で休薬後2カ月経過しているが、再発徴候は認められていない。

キーワード：犬、非再生性免疫介在性貧血、免疫抑制療法、ミコフェノール酸モフェチル

-----北獣会誌 57, 88~92 (2013)

赤血球系の免疫介在性血液疾患には、免疫介在性溶血性貧血（IMHA）、非再生性免疫介在性貧血（NRIMA）、赤芽球癆（PRCA）が知られており、それぞれの疾患で免疫学的破壊のターゲットとなる細胞が異なる（表1）。治療はいずれの疾患も免疫抑制療法が適応となるが、獣

医領域におけるエビデンスは乏しく、シクロスポリンで効果を示さない難治性疾患に対しては標準的方法がないのが現状であろう。今回、プレドニゾロンとシクロスポリンの長期併用で効果が得られなかったNRIMAに、ミコフェノール酸モフェチルが奏功した症例を経験した

表1 赤血球系の免疫介在性血液疾患

疾患名	免疫学的破壊のターゲット
免疫介在性溶血性貧血 (IMHA)	末梢の赤血球
非再生性免疫介在性貧血 (NRIMA)	骨髓内の赤芽球系細胞
赤芽球癆 (PRCA)	骨髓内の赤芽球系幹細胞レベル

- 非再生性免疫介在性貧血 (NRIMA)
 - 骨髓所見は、赤芽球系は低形成～過形成の範囲で様々
 - 赤芽球系細胞の見かけ上の成熟停止
 - 赤芽球系細胞の成熟過程において、破壊のターゲットとなる細胞の前段階までは、正常あるいは増加が認められ、それ以降の細胞が著しく減少する
 - 赤芽球系後半での破壊の場合、その前段階までは過形成
 - 多染性赤血球での破壊の場合、赤芽球系は全体的に過形成

連絡責任者：山下 時明（真駒内どうぶつ病院）

TEL：011-582-8111 FAX：011-582-8100 E-mail：tokiakiyamashita@jcom.home.ne.jp

ので、その経過を報告する。

症 例

シー・ズー 10歳齢 避妊雌
 既往歴 2年前にIMHA発症歴あり
 現病歴 主治医のもとでの定期検査にて、2週間前から軽度の貧血を検出
 身体検査 BW 5.5kg、T 39℃、特異所見なし
 血液検査 当院の初診時および4日後の血液検査値および血液化学検査値は以下のとおりであった(表2、表3、表4)。

血液塗抹検査

赤血球系は多染性を伴わない大小不同が認められた(図1)。ニューメチレンブルー染色においても赤血球再生は認められず(図2)、非再生性貧血と判断した。多染性を伴わない赤血球の大小不同は存在するものの、目立った異形成所見やその他の形態異常は検出されなかった。血小板は反応性と思われる増加が認められた。白血球系には異常所見は検出されなかった。

表2 当院初診時の血液検査値

RBC (×10 ⁶ /μl)	3.78	WBC (/μl)	9 900
PCV (%)	25	Band-N	99
Hb (g/dl)	7.8	Seg-N	5 940
Plat (×10 ³ /μl)	785	Lym	2 772
		Mon	891
		Eos	198
		Bas	0

表3 初診4日後の血液検査値(骨髓検査実施時)

RBC (×10 ⁶ /μl)	3.08	WBC (/μl)	9 400
PCV (%)	21	Band-N	0
Hb (g/dl)	6.9	Seg-N	6 862
Plat (×10 ³ /μl)	656	Lym	1 974
		Mon	376
		Eos	188
		Bas	0

表4 血液化学検査値

TP (g/dl)	7.0	BUN (mg/dl)	18
Alb (g/dl)	3.6	Cre (mg/dl)	0.9
Glob (g/dl)	3.4	P (mg/dl)	3.6
ALT (U/l)	10	Ca (mg/dl)	10.4
AST (U/l)	17	Na (mmol/l)	147
ALP (U/l)	129	K (mmol/l)	3.8
TBil (mg/dl)	0.1	Cl (mmol/l)	115
TCho (mg/dl)	147		
Glu (mg/dl)	151		

血液凝固線溶系検査

プロトロンビン時間(PT) 6.8秒、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT) 12.1秒、フィブリノーゲン 271mg/dl、フィブリノーゲン分解産物(FDP) 2.4 μg/ml、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ) 103%

画像診断

X線検査(胸部・腹部)：異常は検出されず
 腹部超音波検査：脾臓に単発の小結節を検出(経過中進行なし)

その他の検査

血清鉄(Fe) 198 μg/dl、総鉄結合能(TIBC) 274 μg/dl、不飽和鉄結合能(UIBC) 76 μg/dl、トランスフェリン飽和度(Tf-s) 72%

血清総サイロキシシン(T4) 0.9 μg/dl、遊離サイロキシシン(FT4) 14.2 pmol/l、犬甲状腺刺激ホルモン(c-TSH) 0.14 ng/ml

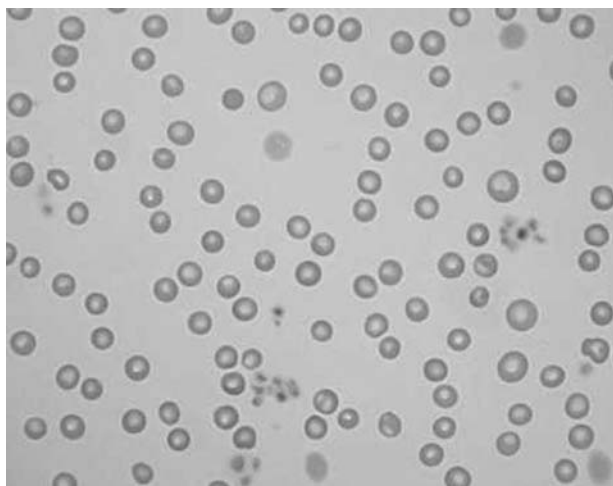


図1 血液塗抹所見(診断時)
 赤血球には多染性を伴わない大小不同が認められる。

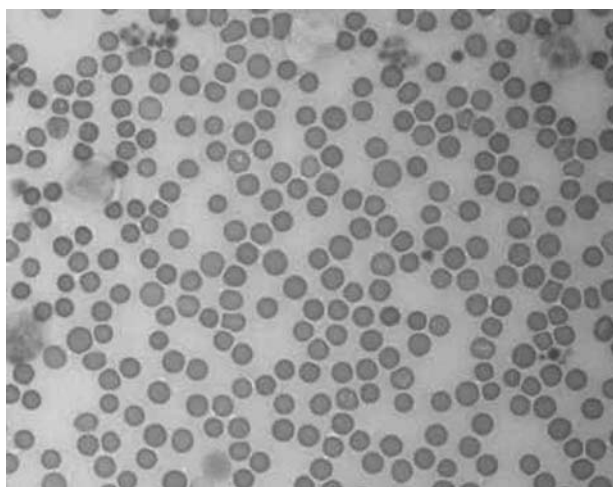


図2 ニューメチレンブルー染色(診断時)
 網赤血球は認められず、非再生性貧血と判定できる。大型赤血球にもRNAの残存は認められない。

評 価

緩徐に進行する非再生性貧血が存在すること、非再生性貧血の除外診断において、慢性疾患による貧血(ACD)、鉄欠乏性貧血、腎疾患、内分泌疾患などが否定的であることから、末梢血の所見およびその他の一般検査からは原因を特定することができない骨髓検査の適応疾患であると判断した。

骨髓検査

細胞充実度 正形成髄

ME 比 低下 (赤芽球系過形成による)

赤芽球系は過形成であるが、多染性赤血球は減少しており、その前段階までの過形成と判定。

骨髓球系および巨核球系の異常は検出されず。

白血病や骨髓異形成症候群などを示唆する形態異常は検出されず (図3、図4)。

評 価

以上の結果から、末梢血における非再生性貧血の所見と併せて評価し、多染性赤血球に対する免疫介在性の破壊が原因と考えられる。

診断 非再生性免疫介在性貧血 (NRIMA)

治療と経過 - 1 -

免疫抑制療法は、プレドニゾロン 2 mg/kg 1 回/日 (sid)、シクロスポリン (マイクロエマルジョン製剤: 商品名アトピカ) 5 mg/kg 2 回/日 (bid) で開始した。抗血栓療法は、超低用量アスピリン 0.5 mg/kg sid を実施、消化管保護薬を併用した。同治療を 3 カ月間継続したが効果は認められず、赤血球再生が回復する兆しは認められなかった (網血球生産指数 (PRI): 0)。新鮮全血輸血の実施は検査所見と一般状態を併せて判断し、この間に 3 回実施した。

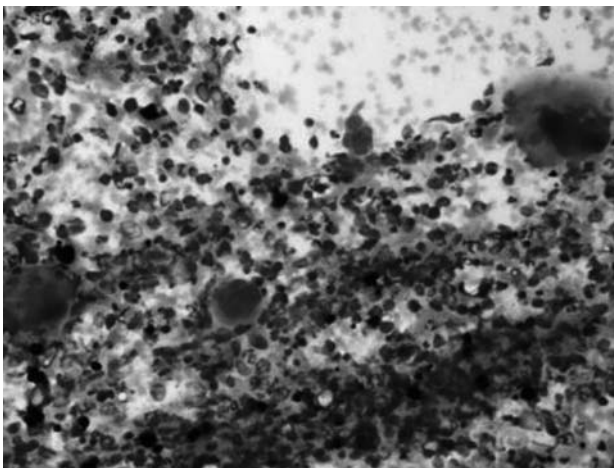


図3 骨髓検査所見 (弱拡大)

正形成髄。赤芽球系過形成による ME 比の低下がみられる。

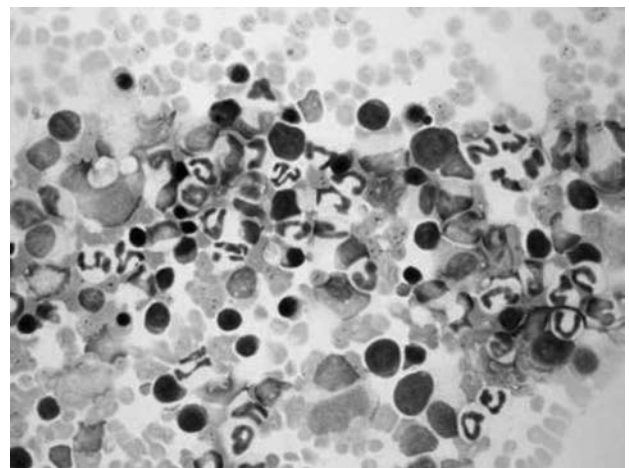


図4 骨髓検査所見 (強拡大)

赤芽球系は過形成であるが、多染性赤血球は減少している。

表5 ミエログラム

<ul style="list-style-type: none"> ☉ Myeloid series <ul style="list-style-type: none"> ☉ Myeloblast 0.2% ☉ Promyelocyte 1.6% ☉ Myelocyte <ul style="list-style-type: none"> ☉ Neutrophilic myelocyte 4.6% ☉ Eosinophilic myelocyte 0% ☉ Basophilic myelocyte 0% ☉ Metamyelocyte <ul style="list-style-type: none"> ☉ Neutrophilic metamyelocyte 3.2% ☉ Eosinophilic metamyelocyte 0.2% ☉ Basophilic metamyelocyte 0% ☉ Band <ul style="list-style-type: none"> ☉ Band neutrophil 6.4% ☉ Band eosinophil 0.6% ☉ Band basophil 0% ☉ Segmented <ul style="list-style-type: none"> ☉ Segmented neutrophil 10.7% ☉ Segmented eosinophil 0.6% ☉ Segmented basophil 0% 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Erythroid series <ul style="list-style-type: none"> ☉ Proerythroblast 2.3% ☉ Basophilic erythroblast 19.6% ☉ Polychromatic erythroblast 30.9% ☉ Orthochromatic erythroblast 17.5% ☉ Megakaryocyte series <ul style="list-style-type: none"> ☉ Megakaryoblast 0% ☉ Promegakaryocyte 0.4% ☉ Megakaryocyte 0.4% ☉ Others <ul style="list-style-type: none"> ☉ Plasmacyte 0% ☉ Lymphocyte 0% ☉ Monocytoid cell 0.4% ☉ Macrophage 0.4%
---	---

治療と経過 - 2 -

3カ月経過時点でプレドニゾロンとシクロスポリンの併用による効果はないと判断し、治療を変更することとした。免疫抑制剤をミコフェノール酸モフェチル（商品名セルセプト）に変更し、その他は同様の治療の継続とした。ミコフェノール酸モフェチルの用量は15 mg/kg bid から開始し、副作用の問題がないことを確認したうえで20 mg/kg bid まで増量した。開始から2週間で多染性赤血球が見られるようになり、回復の兆しが見られるようになったが、PCVは13%程で数値上では横ばいであり（RPI：0.6）、PCVの上昇には時間を要すると推測し、4回目の新鮮全血輸血を実施した。ミコフェノール酸モフェチルへの変更から4週で赤血球再生が回復し、PCVも上昇しはじめた（RPI：2.0）。5週で、さらに赤血球再生の増加がみられ（RPI：3.8、図5、図6）、10週でPCVは正常範囲まで回復し寛解と判断した。この時点で超低用量アスピリンを終了し、プレドニゾロンも漸減を開始した。ミコフェノール酸モフェチルを開始してから認められた有害事象としては胆嚢炎が認められたが、一般状態の低下は伴わず内科治療で回復し、投与の制限にはならなかったため、NRIMAの再発防止目的の長期継続投与が可能であった。安定状態が維持されたため、18週でミコフェノール酸モフェチルの漸減を開始し、24週で終了した（ここまでの経過、RPIとPCVの推移：図7）。その後はプレドニゾロンの低用量（0.2 mg/kg sid）のみとしてさらに3カ月間経過を観察し、

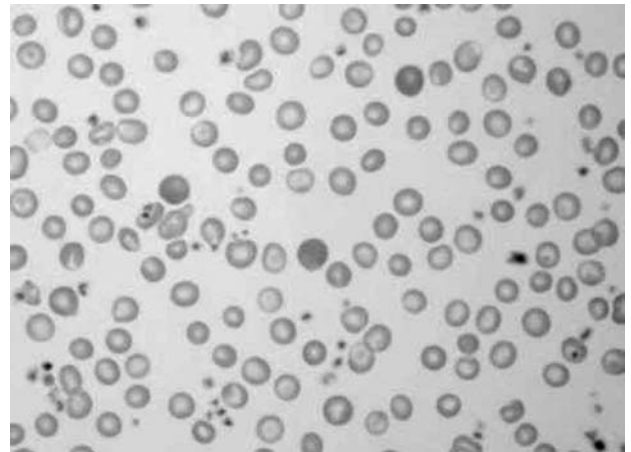


図5 血液塗抹所見（治療反応時）
赤血球再生がさかんにみられる。

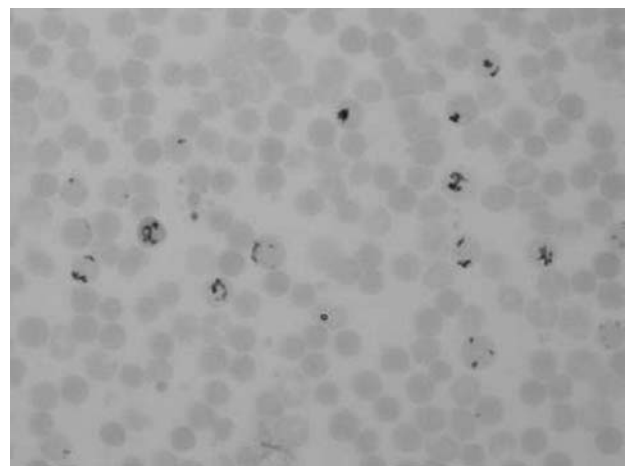


図6 ニューメチレンブルー染色（治療反応時）
網赤血球が多数確認できる。

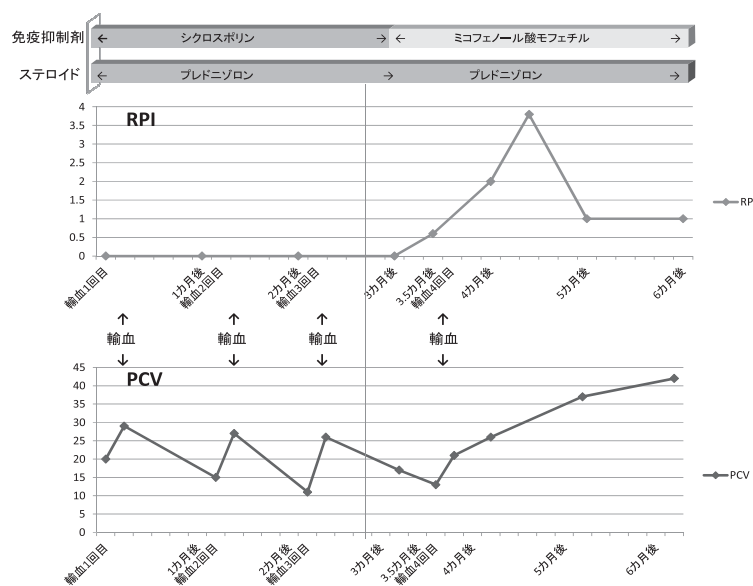


図7 初診から6カ月間の治療経過
免疫抑制剤をミコフェノール酸モフェチルに変更前後のRPIとPCVの推移を示す。

再発徴候が認められなかったため、すべての薬剤を休薬とした。現在、休薬後2カ月が経過しているが、今のところ再発徴候は認められず良好に推移している。

主治医の意見

免疫介在性疾患に対する治療では、コルチコステロイドによる効果が得られない場合、免疫抑制剤の効果発現には投与開始から2週間程かかることが多いとされ、さらにNRIMAとPRCAでは効果発現までに数カ月を要するものもある^[1-2]。PRCAに関しては治療が長期化するもの予後は良いとされているが^[1-2]、NRIMAに関しては予後に関するデータが不足している。したがって、治療反応が乏しい場合の薬剤の効果を容易に判定することはできない。また、薬剤の変更を決定する基準が存在しないため、本例のシクロスポリンの効果判定およびミコフェノール酸モフェチルへの変更に関しては慎重に対応した。

獣医領域では、コルチコステロイド、アザチオプリン、シクロスポリン以外の免疫抑制剤に関しては、効果と安全性に関するエビデンスに乏しい。したがって、標準的薬剤での効果が得られなかった難治性の免疫介在性疾患に対する治療提案には常に苦慮するところである。ミコフェノール酸モフェチルは、プリン代謝を可逆的に阻害することによりTリンパ球およびBリンパ球の増殖を選択的に抑制する作用で、人医においては主に臓器移植における拒絶反応の抑制に使用されるが、免疫介在性血液疾患にも応用されている。本薬剤が開発される過程では、犬で多くの実験がなされた経緯があり、獣医領域においての効果も十分に期待できる薬剤であるとともに、効果発現が比較的早い薬剤であると考えられている^[3]。ミコフェノール酸モフェチルの獣医領域における投与量

は未確定であるが、海外の情報や国内研究施設報告例からも参考投与量は示されている(表6)。また、特筆すべきこととして、獣医領域における実際の治療例において、現在まで重大な副作用報告がないことが、大きな利点として挙げられる。以上の理由から、本例に対する免疫抑制剤の変更はミコフェノール酸モフェチルを選択した。幸いにも本例の治療反応は良好であり、有害事象も容認できる範囲であった。

本薬剤が難治性免疫介在性疾患に対する標準的な治療選択肢になり得るか、今後のデータ集積に期待したい。

引用文献

- [1] Stokol T, Blue JT, French TW: Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs, 43 cases (1988-1999), J Am Vet Med Assoc, May, 216(9), 1429-1436 (2000)
- [2] Weiss DJ: Primary pure red cell aplasia in dogs, 13 cases (1996-2000), J Am Vet Med Assoc, July, 221 (1): 93-95 (2002)
- [3] Steven Dow: New Approaches to Immunosuppressive Therapy for Autoimmune Diseases, Immunosuppressive Therapy-Proceedings-Library-VIN, ACVIM, (2008)

表6 ミコフェノール酸モフェチル投与量(参考)

- 獣医領域における本薬剤の投与量は未確定
- 参考投与量は下記のように示されている(2012年時点)
- Small Animal Drug Handbook: 20mg/kg bid
- Plumbs Veterinary Drug Handbook:
 - IMHA: 12-17mg/kg/day (sid or bid)
 - 糸球体腎炎・天疱瘡 20mg/kg bid など
- 国内研究施設報告例:
 - 免疫介在性血液疾患 20-40mg/kg/day (sid or bid)
 - 肉芽腫性髄膜脳炎・壊死性脳炎 20mg/kg bid (10mg/kg bid開始)
- ※
 - いずれの投与量も、今後の研究で変更される可能性あり
 - 上記は犬に対する投与量
 - これらの投与量における重大な副作用報告は今のところない