

後天性慢性赤芽球癆における免疫抑制療法と予後追跡調査

特発性造血障害班赤芽球癆コホート調査 (PRCA2016)

研究計画書

研究代表者： 廣川 誠
秋田大学総合診療・検査診断学講座
〒010-8543 秋田市本道 1-1-1
TEL: 018-884-6209
E-mail: mhirokawa@hos.akita-u.ac.jp

研究事務局： 藤島直仁
秋田大学医学部附属病院輸血部
〒010-8543 秋田市本道 1-1-1
TEL: 018-884-6312
E-mail: naofuji@doc.med.akita-u.ac.jp

2015年12月6日 作成

1. 研究の名称：後天性慢性赤芽球癆における免疫抑制療法と予後追跡調査
：特発性造血障害班赤芽球癆コホート調査（PRCA2016）

2. 研究の実施体制

研究代表者：

廣川 誠 秋田大学総合診療・検査診断学講座・教授

研究事務局：

藤島直仁 秋田大学医学部附属病院輸血部・講師

共同研究者：

澤田賢一 秋田大学長

張替秀郎 東北大学血液免疫学・教授

松田 晃 埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科・教授

小松則夫 順天堂大学血液学・教授

通山 薫 川崎医科大学検査診断学（病態解析学）・教授

米村雄士 熊本大学医学部附属病院輸血・細胞治療部・講師

中尾眞二 金沢大学細胞移植学講座・教授

荒井俊也 東京大学血液腫瘍内科学・講師

黒川峰夫 東京大学血液腫瘍内科学・教授

参加施設： 日本血液学会血液疾患登録参加施設
国立病院機構所属施設

3. 研究の目的及び意義

後天性慢性赤芽球癆に対する至適治療の確立のため、前向きコホート研究のデザインのもとに、一次エンドポイントとして後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントとして免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後を縦断的に調査する。

4. 研究の方法及び期間

4-1 研究デザイン：前向きコホート縦断的観察研究（cohort longitudinal observational study）

4-2 介入：なし

4-3 登録対象症例の抽出：2006～2015年度の10年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆

症例の登録施設名、登録医師名、匿名化システム番号の提供を依頼。登録医に研究協力依頼し、承諾の得られた登録医に症例登録票を送付。

4-4 調査項目

4-4-1 登録時調査項目

1) 宿主因子

- (1) 診断時年齢
- (2) 体重
- (3) 併存症：慢性腎臓病

2) 診断に関連する項目

- (1) 赤芽球癆の診断日
- (2) 家族内赤芽球癆症例の有無
- (3) 先天奇形の有無
- (4) 病型（表1）¹
 - 急性一過性：経過観察、原因薬剤（表2）中止などの待機的治療で推定発症または診断から1か月以内に貧血の改善がみられ、3か月までに回復する。
 - 慢性：上記以外
 - 特発性：基礎疾患を認めない。
 - 続発性：先行または随伴する基礎疾患を認める。

表 1. 赤芽球癆の病型・病因分類

先天性低形成性貧血 (DBA)

	(続発性のつづき)
後天性赤芽球癆	感染症
特発性	ヒト B19 パルボウイルス感染症 ヒト免疫不全ウイルス感染症
続発性	HTLV-1 感染症
胸腺腫	伝染性単核球症
リンパ系腫瘍	ウイルス肝炎
大顆粒リンパ球性白血病	流行性耳下腺炎
(顆粒リンパ球増多症)	
慢性リンパ性白血病	サイトメガロウイルス感染症
悪性リンパ腫	マイコプラズマ肺炎
多発性骨髄腫	髄膜炎菌血症
原発性マクログロブリン血症	ブドウ球菌血症
慢性骨髄性白血病	レシュマニア症
慢性特発性骨髄線維症	慢性溶血性貧血
本態性血小板血症	リウマチ性疾患
骨髄異形成症候群	全身性エリテマトーデス
急性リンパ性白血病	関節リウマチ
固形腫瘍	混合性結合組織病
胃癌	シェーグレン症候群
乳癌	薬剤・化学物質 (表 2)
胆道癌	妊娠
肺扁平上皮癌	重症腎不全
皮膚上皮類癌	重症栄養失調
甲状腺癌	その他
腎細胞癌	ABO 不適合移植後
原発巣不明癌	血管免疫芽球性リンパ節症
カポジ肉腫	自己免疫性内分泌線機能低下症
	自己免疫性甲状腺機能低下症
	自己免疫性肝炎
	EPO 治療後の内因性抗 EPO 抗体

DBA: Diamond-Blackfan anemia, HTLV-1: Human T-cell lymphotropic virus type 1, EPO: erythropoietin (文献 1 を引用改変)

表 2. PRCA の起因薬剤・原因物質

Allopurinol	Interferon- α
α -Methyldopa	Lamivudine
Aminopyrine	Leuprolide
Anagyrine	Linezolid
Arsphenamine	Maloprim(dapsone and pyrimethamine)
Azathioprine	Mepacrine
Benzene hexachloride	Methazolamide
Calomel	Mycophenolate mofetil
Carbamazepine	D-Penicillamine
Cephalothin	Penicillin
Chenopodium	Pentachlorophenol
Chloramphenicol	Phenobarbital
Chlormadinone	Phenylbutazone
Chlorpropamide	Procainamide
Cladribine	Rifampicin
Clopidogrel	Salicylazosulfapyridine
Cotrimoxazole	Santonin
Diphenylhydantoin	Sodium dipropylacetate
Erythropoietin	Sodium valproate
Estrogens	Sulfasalazine
Fenbufen	Sulfathiazole
Fenoprofen	Sulfobromophthalein sodium
FK506	Sulindac
Fludarabine	Thiamphenicol
Gold	Tolbutamide
Halothane	Zidovudine

(文献 1 を引用改変)

(5) 重症度²

重症度	網赤血球数	輸血の 必要性	鉄過剰による 臓器障害
stage 1 (軽症)	10,000/ μ l 以上	なし	なし
stage 2 (中等症)	10,000/ μ l 未満	なし	なし
stage 3 (重症)	10,000/ μ l 未満	あり	なし
stage 4 (最重症)	規定せず	あり	あり

(6) 検査成績

- 末梢血液学的検査: WBC、RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、網赤血球数および%、白血球分画、MCV, MCH, MCHC
- 骨髄検査: 有核細胞数、巨核球数、赤芽球比率、骨髄芽球比率、異型性の有無
- 骨髄染色体分析: 異常の有無
- 病歴:
- 薬剤服用歴
- 感染症の先行
- 血清エリスロポエチン濃度を含む血液生化学検査
- 自己抗体を含む免疫学検査
- 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等による他の造血器疾患の判定
- リンパ球サブセット解析
- T細胞抗原受容体(TCR)遺伝子の再構成
- ヒトパルボウイルス B19 を含むウイルス学検査
- 画像検査による胸腺腫、悪性腫瘍の検索

3) 寛解導入療法に関連した項目

- (1) 輸血開始日
- (2) 輸血終了日
- (3) 免疫抑制療法
- (4) 効果

4-4-2 フォローアップ

- 1) 1年に1回調査票を登録医に送付。
- 2) 調査項目
 - (1) 再発の有無
 - (2) 輸血開始日

- (3) 輸血終了日
- (4) 再発時投与中の薬剤
- (5) 再寛解導入療法に用いた薬剤
- (6) 効果
- (7) 入院を要する有害事象
- (8) 最終観察日
- (9) 最終観察日における転帰

4-5 定義

1) 治療奏効の定義³⁻⁵

- CR：完全寛解（輸血不要でHbレベル正常）
- PR：部分寛解（輸血不要でHbレベル正常未満）
- NR：無効（輸血依存性）
- 再発：輸血非依存状態から輸血を要する状態に変化した場合

4-6 エンドポイント

- 1) 一次エンドポイント：後天性慢性赤芽球癆の全生存
- 2) 二次エンドポイント：免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後

4-7 研究期間

最後に登録された症例の観察期間が5年を経過した時点で中間解析を行い、同じく10年を経過した時点で試験を終了する。

5. 研究対象者の選定方針

- 1) 対象：日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録されている成人赤芽球癆症例
- 2) 登録対象症例の抽出：前項4-3で述べたとおり。
- 3) 患者登録見込み：約100例

6. 研究の科学的合理性の根拠

6-1 後天性慢性赤芽球癆に対する標準的治療^{1,6}

1) 慢性赤芽球癆の初期治療

- 貧血が高度で日常生活が障害されている場合には赤血球輸血を考慮する⁶。
- 後天性慢性赤芽球癆の治療は病型により異なる²。
- 赤芽球癆の診断から約1か月間の経過観察を行ない、その期間に病型分類を行

なう。

- 基礎疾患の治療によって貧血が改善しない場合には免疫抑制薬の使用を考慮する⁷。
- 治癒可能な基礎疾患としてパルボウイルス B19 持続感染症と悪性リンパ腫がある⁸。

2) 免疫抑制療法による寛解導入療法

- 特発性赤芽球癆に対する初回寛解導入療法における奏効率は、シクロスポリン 74% (n=31)、副腎皮質ステロイド 60% (n=20)、シクロスポリン+副腎皮質ステロイド 100% (n=4)、シクロスポリン+蛋白同化ステロイド 100% (n=1)、副腎皮質ステロイド+蛋白同化ステロイド 100% (n=2)³。
- 胸腺腫合併赤芽球癆に対するシクロスポリンの寛解導入奏効率は 95%⁴。
- 大顆粒リンパ球性白血病 14 例における免疫抑制剤の初回寛解導入奏効率は、シクロホスファミド 75% (n=8)、シクロスポリン 25% (n=4)、副腎皮質ステロイド 0% (n=2)⁵。
- その他の治療法として抗胸腺グロブリン、脾臓摘出術、血漿交換療法、抗 CD20 抗体、抗 CD52 抗体などがある¹。

3) 免疫抑制療法の実際

(1) 副腎皮質ステロイド

- プレドニゾロンを経口で 1 mg/kg/日の用量で開始する。40%~67%の患者で 4 週間以内に寛解を得る^{1,6}。それゆえ、12 週を超える投与は推奨されない。
- 反応が得られ、ヘマトクリットが 35%に達したら注意深くプレドニゾロンを減量し、3~4 ヶ月後の中止を目指す。ほとんどの症例で維持量投与が必要である。
- 80%の症例で 24 ヶ月以内に再発する。
- 再発は薬剤中止後のみならず、薬剤減量中にも起こる^{1,6}。
- 腎障害などの副作用でシクロスポリンを使用し難い場合に使用を考慮する。

(2) シクロスポリン

- 日本人では 5~6mg/kg/日を用いる。軽度の腎機能障害や高齢者の場合は 4~5mg/kg/日の減量投与を考慮する。
- トラフ値は 150~250ng/ml を目安に調節する。
- 少なくとも 3 ヶ月継続し効果判定を行う。
- 寛解後は 3 カ月ごとに 10%ずつゆっくと減量する。
- 初期投与量の 50%前後では貧血の再燃に注意が必要。
寛解維持に必要なシクロスポリン量は初期投与量の約 40%前後。

(3) シクロホスファミド

- 特に、大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆で有効^{9,10}。
- 初期投与量として 50 mg/日から経口投与する。少量のプレドニゾロン(～20 mg/日)との併用が推奨されている。
- 毎週もしくは 2 週間ごとに増量して最大 150mg/日を維持する。
- 白血球数および血小板数をみながら寛解を得るまで投与を継続するが、骨髄抑制(好中球数<1,000/ml または血小板数<10 万/ml)が現れれば中止する。
- 反応が得られた場合はまずプレドニゾロンから減量中止し、ついでシクロホスファミドの減量中止を行なう。

副作用として二次性白血病や二次発癌などがある。

4) 寛解維持療法

- 多くの患者で寛解維持療法が必要である³⁻⁵。
- シクロホスファミドによる寛解維持の最大の懸念は、長期投与にともなう二次がんおよび生殖器毒性である。
- 副腎皮質ステロイドによる寛解維持効果は必ずしも良好ではない。長期投与にともなう糖尿病、感染、骨折リスクの増大など生活の質に直接影響を与える有害事象がある。
- シクロスポリンの寛解維持効果は強力であり有害事象は少ない。そのため、寛解維持療法に推奨される薬剤であると考えられる。腎障害や感染に注意を要する。

5) 続発性赤芽球癆の治療

(1) 胸腺腫

- 胸腺腫摘出術の有効率は最近の報告で 0/13 例 (0%)¹¹。
- シクロスポリンに対して特に良好な反応性を示し、その 95%が 2 週間以内に輸血不要となる⁴。

(2) 大顆粒リンパ球性白血病

- 副腎皮質ステロイド併用シクロホスファミドに対する反応性は 50～60%で、シクロスポリンも同等の効果を有する^{5,6}。
- シクロスポリン不応例にシクロホスファミドが有効な場合がある⁵。
- シクロホスファミド不応例にシクロスポリンが有効な場合がある⁵。

(3) 悪性リンパ腫

- 赤芽球癆を合併する悪性リンパ腫の病理組織型に一定の傾向はない⁸。

- 悪性リンパ腫と赤芽球癆発症の時間関係には同時発症例とリンパ腫が先行して赤芽球癆が続発する2つの型がある⁸。
- 赤芽球癆を同時発症した悪性リンパ腫において、原病に対して化学療法が有効であった場合、貧血の改善も期待される⁸。
- 他の病型と異なり、赤芽球癆に対する寛解維持療法は不要のことが多い⁸。
- リンパ腫が先行し、化学療法後に赤芽球癆を発症する症例の中にはヒトパルボウイルス B19 感染によるものがある¹²⁻¹⁴。
- 化学療法後に発症した赤芽球癆においてヒトパルボウイルス B19 の DNA 検査は必須である。

(4) 自己免疫疾患

- リウマチ性疾患に続発する赤芽球癆は副腎皮質ステロイドの維持量投与中に発症する場合がある。
- 原疾患の病態に応じてステロイドパルス療法を選択する場合もあるが、無効の場合にはシクロスポリンを用いる。

(5) 抗エリスロポエチン抗体

- 頻度は、年間1万人あたり皮下投与で0.02-0.16人、静脈内投与では0.02人である¹⁵。
- 抗 EPO 抗体の産生によって腎不全患者に赤芽球癆が発症した場合、自然寛解は極めて稀であることからサイクロスポリンなどを用いた免疫抑制療法が必要である。
- 腎不全患者では、抗 EPO 抗体が消失しても内因性の EPO 産生が低下しているため貧血の改善は望めない。
- 腎移植が有効な治療手段となる¹⁶。

6) 難治性・再発例への対応

- シクロスポリンが無効の場合、投与量と投与期間が適正であったかどうかを検証する。
- 続発性の可能性、特に大顆粒リンパ球白血病の除外やヒトパルボウイルス B19 の持続感染の有無を確認する。
- 再発例に対してはシクロスポリンや副腎皮質ステロイドの減量・中止の速度が適正であったか否かを確認する。
- 再発例もシクロスポリンが第一選択となる³。
- 副作用でシクロスポリンが使用できない場合は、副腎皮質ホルモンやシクロホスファミドで寛解導入を試みる。寛解が得られた後の維持療法に難渋するが、腎障害

を起こさない程度のシクロスポリンで寛解維持が可能かもしれない。

- 上記の薬剤を用いても難治の症例に対して、抗体薬の有効性が報告されている¹⁷⁻²⁰。
- 抗体薬は入院治療が必要で高価、且つ、保険適応外である。
- 抗体薬によって寛解した大多数の症例で寛解維持療法が必要である。

7) 治療管理に係わる事項について

- 赤血球輸血依存例では輸血後鉄過剰症に対する治療として鉄キレート療法を行う^{21,22}。
- 免疫抑制剤使用時は易感染性を示すので、感染症の予防と治療が重要である。
- Pneumocystis 肺炎予防のために trimethoprim-sulfamethoxazole (ST 合剤) を 1 日 1 錠を連日、あるいは1週間に 3 回内服が推奨される²³。

6-2 研究計画設定の根拠

特発性造血障害に関する調査研究班が実施した 2004 年および 2006 年全国調査の結果を踏まえて、前項に記した診療の参照ガイドを作成した。本研究は観察研究であるため、試験アームの治療計画は設定しない。

6-3 エンドポイントの設定根拠

後天性慢性赤芽球癆の予後に負の影響を与えることが予測される因子として、非寛解による輸血依存性と臓器障害、感染症などの治療関連合併症、悪性腫瘍の合併などが推定される。診療の参照ガイドは原病に対する治療指針とともに、輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の推奨にも言及している。これらのガイドラインによって後天性慢性赤芽球癆の予後が改善したか否かについて知ることを一次エンドポイントとした。

6-4 臨床的仮説

2004 年度および 2006 年度に特発性造血障害に関する調査研究班が行った全国調査の結果により、後天性慢性赤芽球癆の予後について以下のことがわかっている²⁴。

- 特発性赤芽球癆の予測生存期間平均値は 212.6 ヶ月。
- 胸腺腫関連赤芽球癆の予測生存期間中央値は 142.1 ヶ月。
- 大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆の予測生存期間中央値は 147.8 ヶ月。
- 免疫抑制療法に対する不応および寛解後の貧血再燃は予後不良因子。
- 主な死因は臓器不全と感染症であり、後天性慢性赤芽球癆の長期予後を改善するためには、貧血の再発予防、輸血後鉄過剰症ならびに感染症に対する予防

と治療が重要である。

診療の参照ガイドの導入・普及によって後天性慢性赤芽球癆に対して病因別の治療選択がなされるとともに、難治例・輸血依存性においては鉄キレート療法が行われることが予測されるため、全生存の改善が期待される。

6-5 本研究の意義

特発性造血障害に関する調査研究班が作成した診療の参照ガイドの普及率と課題を発見するとともに、難治例を抽出し予後不良因子の抽出と新規治療の開発に貢献することができる。

7. インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は登録時の既存情報と登録後に新たな情報を取得するものであり、試料は取得しない。研究対象者に対する侵襲ならびに介入はなく、かつ取得する情報は匿名化（登録施設において連結可能）されているため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス平成27年2月9日」に則り、インフォームド・コンセントはあらかじめ情報を通知・公開し研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法（オプトアウト）によることとする。

8. 個人情報等の取扱い

登録実施施設において個人情報等は匿名化される。本研究は前向きコホート研究であるため研究対象者の追跡情報を取得することから、連結可能な登録番号を付与するが、対応表は登録施設でのみ管理される。調査対象者の氏名および個人を特定する情報の公表はいかなる形でも行われぬ。

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は情報のみ取得する研究であるから、研究対象者に対する身体的リスクは生じない。

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

連結可能匿名化された情報は、研究代表者が管理する専用パソコンで管理し、電子データはパスワードをかけた状態で保管される。パソコンへのアクセスはパスワード設定を行う。パソコンは鍵のかかる部屋で保管する。

研究が終了し、結果を公表した後は一定期間の後、紙媒体はシュレッダーにより、電子媒体はデータの完全消去により廃棄する。

1 1. 研究機関の長への報告内容及び方法

当該研究を終了し、成果を公表した後は速やかに、秋田大学大学院医学系研究科長に論文・学会抄録等により報告する。

1 2. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究資金は特発性造血障害に関する調査研究班から支出される。

1 3. 研究に関する情報公開の方法

本研究の成果は学会や論文にて公表する。

1 4. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者より研究目的、本人の検査結果について問い合わせがあった場合には、研究代表者あるいは研究分担者が説明する。

1 5. 代諾者等からのインフォームド・コンセント

本人からインフォームド・コンセントを得られない場合には本研究の対象としない。

1 6. インフォームド・アセント

本研究対象者は成人であるため、インフォームド・アセントの取得は該当しない。

1 7. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼

当該研究の参加者の経済的負担はなく、謝礼も支払われない。

18. 参考文献

1. Dessypris E, Lipton J. Red cell aplasia. *Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. 2004:1421-1427.
2. 澤田賢一 廣誠. 赤芽球癆. *難治性貧血の診療ガイド、難治性貧血の診療ガイド編集委員会*. 2011;南江堂、東京:31-52.
3. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica*. 2007;92(8):1021-1028.
4. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica*. 2008;93(1):27-33.
5. Fujishima N, Sawada K, Hirokawa M, et al. Long-term responses and outcomes following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: a Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica*. 2008;93(10):1555-1559.
6. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol*. 2008;142(4):505-514.
7. Clark DA, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood*. 1984;63(2):277-286.
8. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Am J Hematol*. 2009;84(3):144-148.
9. Go RS, Li CY, Tefferi A, Phylly RL. Acquired pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disease of granular T lymphocytes. *Blood*. 2001;98(2):483-485.
10. Lacy MQ, Kurtin PJ, Tefferi A. Pure red cell aplasia: association with large granular lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities. *Blood*. 1996;87(7):3000-3006.
11. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol*. 2006;135(3):405-407.
12. Sharma VR, Fleming DR, Slone SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood*. 2000;96(3):1184-1186.

13. Song KW, Mollee P, Patterson B, Brien W, Crump M. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2002;119(1):125-127.
14. Herbert KE, Prince HM, Westerman DA. Pure red-cell aplasia due to parvovirus B19 infection in a patient treated with alemtuzumab. *Blood.* 2003;101(4):1654.
15. Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, et al. Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(10):2728-2734.
16. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood.* 2005;106(10):3343-3347.
17. Abkowitz JL, Powell JS, Nakamura JM, Kadin ME, Adamson JW. Pure red cell aplasia: response to therapy with anti-thymocyte globulin. *Am J Hematol.* 1986;23(4):363-371.
18. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol.* 2001;114(4):891-898.
19. Zecca M, De Stefano P, Nobili B, Locatelli F. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood.* 2001;97(12):3995-3997.
20. Ru X, Liebman HA. Successful treatment of refractory pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disorders with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H). *Br J Haematol.* 2003;123(2):278-281.
21. Kojima M, Machida S, Sato A, et al. Deferasirox treatment improved hematopoiesis and led to complete remission in a patient with pure red cell aplasia. *Int J Hematol.* 2013;98(6):719-722.
22. Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol.* 2008;88(1):30-35.
23. Thomas CF, Jr., Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2487-2498.
24. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA

collaborative study group. *Br J Haematol.* 2015;169(6):879-886.