

再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和1年改訂版

再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド
改訂版作成のためのワーキンググループ

(責任者)

中尾眞二 金沢大学

(メンバー：R1年度改訂分)

| | |
|-------|------------|
| 濱 麻人 | 名古屋第一赤十字病院 |
| 大橋春彦 | トヨタ記念病院 |
| 臼杵憲祐 | NTT 関東病院 |
| 猪口孝一 | 日本医科大学 |
| 鈴木隆浩 | 北里大学 |
| 小原 直 | 筑波大学 |
| 小笠原洋治 | 慈恵医大 |
| 太田晶子 | 埼玉医科大学 |
| 神田善伸 | 自治医科大学 |
| 賀古真一 | 自治医科大学 |
| 山崎宏人 | 金沢大学 |
| 島田直樹 | 国際医療福祉大学 |
| 黒川峰夫 | 東京大学 |

平成 22 年 7 月 26 日改訂初版
平成 22 年 12 月 12 日改訂第 2 版
平成 22 年 12 月 27 日改訂第 3 版
平成 22 年 12 月 30 日改訂第 4 版
平成 23 年 1 月 8 日改訂第 5 版
平成 23 年 1 月 15 日改訂第 6 版
平成 26 年 1 月 22 日改訂
平成 27 年 2 月 22 日改訂
平成 29 年 3 月 28 日改訂
令和 2 年 3 月 2 日改訂

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者 三谷絹子

令和 2 年 (2020 年) 3 月

目 次

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 1. 疾患の特徴・定義 2. 診断基準 3. 病型分類 4. 重症度基準 5. 疫 学 6. 病因・病態発生 <ul style="list-style-type: none"> 1) 先天性 <ul style="list-style-type: none"> (1) Fanconi 貧血 (2) Dyskeratosis congenita (DC) 2) 後天性 <ul style="list-style-type: none"> (1) 特発性 <ul style="list-style-type: none"> a. 幹細胞自身の異常 b. 免疫学的機序による造血の抑制 (2) 薬剤性再生不良性貧血 (3) 肝炎関連再生不良性貧血 (4) PNH を伴うもの 7. 症 候 <ul style="list-style-type: none"> 1) 自覚症状 2) 他覚症状 8. 検査所見 <ul style="list-style-type: none"> 1) 末梢血 2) 骨髓穿刺および骨髓生検 3) 染色体分析 4) 血液生化学・血清検査所見 5) 胸腰椎の MRI 6) フローサイトメトリーによる GPI アンカー膜蛋白欠失 (PNH タイプ) 血球の検出 9. 鑑別診断 <ul style="list-style-type: none"> 1) 低形成の RA 2) 骨髓不全型の PNH 3) 有毛細胞白血病 10. 病 理 11. 治 療 <ul style="list-style-type: none"> 1) 支持療法 <ul style="list-style-type: none"> (1) 輸血 <ul style="list-style-type: none"> a. 赤血球輸血 b. 血小板輸血 c. 顆粒球輸血 (2) 造血因子 (3) 鉄キレート療法 | <ul style="list-style-type: none"> 2) 造血回復を目指した治療 <ul style="list-style-type: none"> (1) stage 1 および 2a (軽症と、輸血を必要としない中等症) (2) 重症度が stage 2b 以上の再生不良性貧血 (旧分類の中等症のうち輸血を必要とする例と重症例) <ul style="list-style-type: none"> a. 40 歳未満で HLA 一致同胞のいない患者と 40 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> a-1. CsA を併用することの重要性 a-2. 併用するプレドニゾロンの投与量 a-3. TPO 受容体作動薬の併用 a-4. G-CSF の併用 a-5. 抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬の投与 b. 40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> b-1. 移植前処置 b-2. 移植細胞ソース c. 初診時より好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない劇症型 d. 免疫抑制療法とエルトロンボパグ (EPAG) 無効例に対する治療 <ul style="list-style-type: none"> d-1. 二度目の ATG 療法 d-2. 蛋白同化ステロイドの追加投与 d-3. 非血縁ドナーからの骨髓移植 d-4. その他の代替ドナーからの骨髓移植 d-5. 免疫抑制療法が有効であったがその後再発した患者 12. 予 後 <ul style="list-style-type: none"> 1) ヘモクロマトーシス 2) 二次性のクローン性異常 13. 今後に残された問題点と将来展望 <ul style="list-style-type: none"> 1) 疫 学 2) 診 断 3) 治 療 <p>参考文献</p> |
|--|--|

1. 疾患の特徴・定義

再生不良性貧血は、末梢血でのすべての血球の減少（汎血球減少）と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする一つの症候群である。実際にはこれらの検査所見を示す疾患は数多くあるため、その中から、概念がより明確な他の疾患を除外することによって初めて再生不良性貧血と診断することができる。病気の本態は「骨髄毒性を示す薬剤の影響がないにもかかわらず、造血幹細胞が持続的に減少した状態」ということができる。

2. 診断基準

わが国では平成 14（2002）年度に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」によって改訂された診断基準が特定疾患の認定に用いられてきた。平成 28（2016）年 1 月同班によって提案された改訂診断基準を表 1 に示す。

国際的にはヘモグロビン<10g/dl、好中球<1,500/ μ l、血小板<5 万/ μ l の 3 項目のうち二つ以上を満たし、骨髄が低形成の場合にのみ再生不良性貧血と診断されている¹⁾。2 項目だけを満たす場合でも通常は血小板減少を含んでいる。欧米では、上記の診断基準を満たさず、骨髄に形態異常を認めない血球減少例は idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) に分類される傾向がある²⁾。血小板減少のために ICUS と診断される例のうち、骨髄巨核球が低下している例の多くは、再生不良性貧血と同じ免疫病態を持っている可能性がある³⁾。また、当初は血小板減少だけを認め、その後再生不良性貧血に進展する例もある⁴⁾。

表 1. 再生不良性貧血の診断基準（平成 28 年度改訂）

-
1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
 2. 以下の 3 項目のうち、少なくとも二つを満たす。
①ヘモグロビン濃度；10.0g/dl 未満 ②好中球；1,500/ μ l 未満 ③血小板；10 万/ μ l 未満
 3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
 4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
 - 1) 網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。
 - 2) 骨髄穿刺所見（クロット標本を含む）は、重症例では有核細胞の減少がある。非重症例では、穿刺部位によっては有核細胞の減少がないこともあるが、巨核球は減少している。細胞が残存している場合、赤芽球にはしばしば異形成があるが、顆粒球の異形成は顕著ではない。
 - 3) 骨髄生検所見で造血細胞割合の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
 - 6) 発作性夜間ヘモグロビン尿症形質の血球が検出される。
 5. 診断に際しては、1.、2. によって再生不良性貧血を疑い、3. によって他の疾患を除外し、4. によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外による。ただし、非重症例では骨髄細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない骨髄異形成症候群との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による（免疫抑制療法が効きやすい）骨髄不全かどうかの判定に有用な可能性がある検査所見として、PNH 型血球・HLA クラス I アレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値（320 pg/ml 以上）などがある。
-

3. 病型分類

成因によってまず先天性と後天性に分けられる(表 2)。先天性の再生不良性貧血のうちもっとも頻度が高いのが Fanconi 貧血である。Fanconi 貧血は常染色体劣性の遺伝性疾患で、骨髄低形成に加えて骨格系の奇形、低身長、性腺機能不全などの奇形を特徴とする。また、悪性腫瘍を合併しやすい。通常は 14 歳までに汎血球減少症を発症するが、中には 30 歳を過ぎて発症する例もある。また、ほとんど奇形を認めない例もあるため、小児および若年成人の再生不良性貧血では Fanconi 貧血を否定するために染色体脆弱性を必ず調べる必要がある⁵⁾。

後天性の再生不良性貧血には原因不明の特発性(一次性)と、様々な薬剤や放射線被爆・ベンゼンなどの化学物質による二次性がある。わが国では大部分が特発性とされている。再生不良性貧血との関連性がこれまでに報告されている薬剤、化学物質を表 3、表 4 に示す¹⁾。特殊なものとして肝炎に伴って発症する肝炎関連再生不良性貧血と発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) に伴うもの(再生不良性貧血-PNH 症候群)が分類されているが、実際の病態は後述の免疫病態による再生不良性貧血と同じである。

特発性再生不良性貧血は、汎血球減少が急速に進行したと考えられる急性型と、再生不良性貧血と診断されるまでに汎血球減少がゆっくり進行したと考えられる慢性型に分けることができる。急性型は、好中球、血小板、網赤血球の減少が高度な割に貧血が軽度であり、骨髄はほぼ完全に脂肪髄化している。その結果、発熱や出血症状が目立ち重症度も高い。MCV は正常であることが多い。

一方、慢性型では進行が緩徐であるため貧血が高度であっても症状が乏しく、好中球数は比較的保たれている。白血球減少や貧血の程度に比べて血小板減少の程度が強く、MCV は通常高値を示す。骨髄には部分的に造血巣が残存しているが、その場合でも巨核球は例外なく減少している。全身倦怠・息切れなどの貧血症状で発症するか、無症状のまま検診で発見されることが多く、重症度も stage 4 までの例が大部分を占める(未発表データ)。

4. 重症度基準

再生不良性貧血は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、血球減少の程度によって重症度を判定する必要がある。平成 10 年度の改定後、わが国では最重症、重症、やや重症、中等症、軽症の 5 段階に重症度が分けられてきた。平成 29 年には、stage 2 が輸血を全く必要としない stage 2a と、頻度は低い輸血を必要とする stage 2b に再分類された。また、重症再生不良性貧血の基準として用いられている網赤血球数 2 万/ μ l 未満は、好中球では 200/ μ l に相当する造血能の低下であるため、stage 4 の網赤血球が 4 万/ μ l 未満に変更されている(表 5)。国際的には Camitta らの分類⁶⁾が用いられている。好中球数が 200/ μ l 未満の例は重症感染症や出血のリスクが高いため最重症型(very severe form)と呼ばれている。最重症型の中には、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) に反応して好中球がある程度増える例と、G-CSF 投与にまったく反応せず、実質的には好中球が 0 の「劇症型」が存在する⁷⁾。

表 5 再生不良性貧血の重症度基準 (平成 29 年度修正)

表 3. 再生不良性貧血の原因となりうる薬剤³⁾

| | |
|--------|------------|
| 抗生物質 | クロラムフェニコール |
| | スルホンアミド |
| | ペニシリン |
| | テトラサイクリン |
| 抗リウマチ薬 | 金製剤 |
| | ペニシラミン |
| 抗炎症薬 | フェニルブタゾン |
| | インドメタシン |
| | ジクロフェナク |
| | ナプロキセン |
| | ピロキシカム |
| 抗痙攣薬 | フェニトイン |
| | カルバマゼピン |
| 抗甲状腺薬 | チオウラシル |
| 抗うつ薬 | フェノチアジン |
| 経口糖尿病薬 | クロルプロパミド |
| 抗マラリア薬 | クロロキン |

表 4. 再生不良性貧血の原因となりうる化学物質³⁾

| |
|------------------------|
| ベンゼン |
| 有機塩素を含む殺虫剤 |
| クロロフェノール (防腐剤) |
| 裁断油 |
| メチレンデオキシメタンフェタミン (覚醒剤) |

表 2. 再生不良性貧血の病型分類

- I. 先天性
 1. Fanconi 貧血
 2. dyskeratosis congenita
 3. その他
- II. 後天性
 1. 一次性 (特発性)
 2. 二次性
 - a. 薬剤
 - b. 化学物質
 - c. 放射線
 - d. 妊娠
 3. 特殊型
 - a. 肝炎関連再生不良性貧血
 - b. 再生不良性貧血-PNH 症候群

| | | |
|---------|------|--|
| stage 1 | 軽 症 | 下記以外で輸血を必要としない。 |
| stage 2 | 中等症 | 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 |
| stage 3 | やや重症 | 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 |
| stage 4 | 重 症 | 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 |
| stage 5 | 最重症 | 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 |

5. 疫 学

わが国の患者数は 1993 年の全国疫学調査で約 5,000 人と推定されている。同調査による人口 100 万人あたりの年間粗罹患率は 21 人であった⁸⁾。ただし、これらの中には再生不良性貧血以外に骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) や PNH などの類縁疾患が含まれていた可能性がある。わが国の医療受給者数 (有病数) は、2016 年で約 10,500 人、有病率 8.3 (/人口 10 万対) である。受給申請時に提出される臨床調査個人票による調査では、2004 年～2013 年の 10 年間の罹患数は約 10,500、罹患率は 8.3 (/100 万人年) と推計され、重症・最重症 (stage 4-5) のみに限定した 10 年間の罹患数は約 4,800、罹患率は 3.8 (/100 万人年) と推計された⁹⁾。罹患率の性比 (女/男) は 1.2 であり、男女とも 10～20 歳代と 70～80 歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が大きかった。欧米諸国の罹患率は、1.5～2.5 (/100 万人年) と報告されており^{10, 11)}、上記わが国の罹患率は、これらに比べて高い。これまで、アジアにおける罹患率は 4～5 (/100 万人年) と報告されており¹²⁾、欧米諸国に比べ 2～3 倍高いことが知られている。

6. 病因・病態発生

1) 先天性

(1) Fanconi 貧血

患者の血液細胞では、健常者の細胞に比べて diepoxybutane やマイトマイシン C のような DNA 架橋剤への曝露により著しい染色体断裂が起こる。このため Fanconi 貧血の病態は、DNA2 本鎖架橋に対する修復機構の障害と考えられている。Fanconi 貧血は遺伝的に多様な疾患であり、2019 年までに 22 の責任遺伝子が同定されている (Fanconi 貧血診療の参照ガイド)。FANCD2 が、DNA に障害が生じた際に、乳がん抑制遺伝子である BRCA1 と共局在することは¹³⁾、FANCD2 蛋白が DNA 修復に関わっていることを示す有力な証拠と考えられる。Fanconi 貧血の造血幹細胞はこれらの遺伝子異常のためにアポトーシスに陥りやすい。

(2) Dyskeratosis congenita (DC)

皮膚の網状色素沈着、爪の萎縮、粘膜上皮の白板症を特徴とする。中央値で 7 歳までに白血球減少、貧血、血小板減少、などを発症する。中には 20 歳を過ぎてから発症する例もある。多くは伴性劣性遺伝を示すが、一部は常染色体優性に遺伝する。Fanconi 貧血と同様に DNA 修復に異常があると考えられている。常染色体優性遺伝例ではテロメラーゼ RNA 遺伝子に変異があり、そのためにテロメア長の短縮がみられる。特発性と考えられていた再生不良性貧血例の一部に、テロメラーゼ RNA 遺伝子の異常

が認められる^{14, 15)}。

2) 後天性

(1) 特発性

造血幹細胞が減少する機序として造血幹細胞自身の質的異常と、免疫学的機序による造血幹細胞の傷害の二つが重要と考えられている¹⁶⁾。かつては骨髄支持細胞の異常も発症に関与していると考えられていた。しかし、同種造血幹細胞移植後の再生不良性貧血患者では支持組織がレシピエント由来であるにもかかわらず¹⁷⁾、ほとんどの例でドナー由来の造血が回復する。このため、骨髄支持細胞の異常が再生不良性貧血の発症に関与している可能性は低い。

a. 造血幹細胞自身の異常

これは以下の所見から推測されている。

- ① 再生不良性貧血と診断された患者の中に、細胞形態に目立った異常がないにもかかわらず染色体異常が検出される例¹⁸⁾や、のちにMDS・急性骨髄性白血病(AML)に移行する例¹⁹⁾がある。
- ② Fanconi 貧血のように特定の遺伝子異常によって発症する再生不良性貧血が存在する。
- ③ 一部の再生不良性貧血患者の顆粒球にクローン性細胞集団(クロナリティ)²⁰⁾が認められる。また、439症例の標的シーケンスにより、36%に相当する156症例で249の体細胞遺伝子変異が検出されている。中でも*BCOR*, *BCORL1*, *PIGA*, *DNMT3A*, *ASXL1*変異が高頻度に認められる²¹⁾。
- ④ 特発性の再生不良性貧血と思われていた例の中にヒトテロメラーゼRNA遺伝子異常やテロメラーゼ逆転写酵素遺伝子などのテロメア制御遺伝子に変異が検出される^{14, 15)}。

b. 免疫学的機序による造血の抑制

免疫担当細胞による造血幹細胞の傷害を示唆する臨床的所見には以下のようなものがある。

- ① 再生不良性貧血患者に対して一卵性双生児の健常ドナーから移植前処置無しに骨髄を移植した場合、約半数にしか造血の回復が得られない。一方、同種骨髄移植に準じた免疫抑制的な移植前処置後に再度骨髄を移植するとほとんどの例に回復がみられる。したがって、患者の体内には、正常造血幹細胞を傷害する免疫機構が存在すると考えられる²²⁾。
- ② 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン anti-thymocyte globulin (ATG) やシクロスポリンなどの免疫抑制療法によって再生不良性貧血患者の約7割に寛解が得られる^{23) 24)}。
- ③ シクロスポリンによって造血が回復した一部の患者は、シクロスポリンの減量によって再生不良性貧血が再燃し、増量によって再寛解に至る²⁵⁾。

また、免疫学的機序を示唆する検査所見として以下の所見が挙げられる。

- ① 再生不良性貧血ではHLA-DRB1*15:01の頻度が高く²⁶⁾、またこのDRB1*15:01を持つ患者はシクロスポリンに反応して改善する確率が高い²⁷⁾。

いくつかの臓器特異的自己免疫疾患では、特定のHLAクラスII遺伝子が疾患の感受性を規定している。わが国の再生不良性貧血患者では、DRB1*15:01とDRB1*15:02の頻度が健常者対照群と比べて有意に高い²⁸⁾。ただし、免疫抑制療法に対する高反応性と関連しているのはDRB1*15:01だけである。したがって、免疫病態による再生不良性貧血の発症にはDRB1*15:01そのものか、あるいはこのアレルと連鎖不平衡にある別の遺伝子に関与していると考えられる。

- ② 再生不良性貧血患者の末梢血に、PNHに特徴的なグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー膜蛋白欠失血球(PNH型血球)がしばしば検出される²⁹⁾。

感度の高いフローサイトメトリーを用いて再生不良性貧血患者の末梢血顆粒球や赤血球を調べると、約50%の患者で少数のPNH血球が検出される³⁰⁾。PNH形質の赤血球や顆粒球は健常者においてもごく少数存在するが、これらは造血前駆細胞に由来する血球であるため短命であり、同じクローンが検出され続けることはない^{31, 32)}。再生不良性貧血患者においてPNH型血球の増加がしばしばみられるのは、GPIアンカー型の膜蛋白を欠失しているPNH型造血幹細胞が正常幹細胞に比べて免疫学的な攻撃を受けにくく、また活性化されやすいためと考えられている³³⁾。

- ③ 再生不良性貧血患者の骨髄では抗原特異的なT細胞の増殖が顕著である。

T細胞レセプターβ鎖のCDR3サイズ分布解析を行うと、再生不良性貧血患者の骨髄ではいくつかのT細胞ファミリーにおいて、抗原特異的なT細胞の増殖を示すCDR3サイズ分布パターンの偏りが検出され、免疫抑制療法が奏効すると偏りは解消する^{34, 35)}。また、CDR3サイズ分布の偏りが骨髄に認められる患者でも、末梢血のT細胞では明らかな偏りは認められないことから、偏りの原因となっているT細胞は骨髄中の何らかの抗原に反応して増殖していると考えられる。

④ 一部の再生不良性貧血患者の血清中に、造血幹細胞が高発現している蛋白に対する抗体が検出される。

再生不良性貧血患者の血清と造血幹細胞由来の cDNA ライブラリーを用いた serological identification of antigens by expression cloning (SEREX) 法により、kinectin³⁶⁾、diazepam-binding protein-related sequence (DRS)-1³⁷⁾、モエシン³⁸⁾、などに対する自己抗体が検出されている。ただし、これらの抗原に対する免疫反応が再生不良性貧血の発症に関与しているかどうかは明らかではない。

⑤ 再生不良性貧血患者の約 25%において、6 番短腕の uniparental disomy (6pUPD) や、HLA-A または B アレルの機能喪失型変異によって特定の HLA クラス I アレルを欠失した白血球が検出される^{21, 39-41)}。

これは元々骨髄中に存在していた HLA クラス I アレル欠失造血幹細胞が、自己抗原を提示できないために細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL) の攻撃を免れて生き残り、造血を支持するようになったと考えられる。HLA-A アレルがヘテロ接合体の新規発症患者を抗 HLA-A アレル抗体を用いて検索すると、HLA-A アレル欠失血球は全体の 25%に検出される⁴⁰⁾。

以上の所見から、ウイルス感染や環境毒への暴露などをきっかけとして、造血幹細胞が高発現している自己抗原に対する寛容が破綻し、その結果、造血幹細胞に対する CTL が誘導されるのではないかと考えられる。しかし、その CTL の標的となる自己抗原はまだ同定されていない。

(2) 薬剤性再生不良性貧血

表 3 にあげた薬剤のうち、再生不良性貧血との因果関係が明らかなものはクロラムフェニコールである。その他の薬剤についてはチャレンジテストによって因果関係が確認されているわけではないので、再生不良性貧血の誘因であるという確証はない。鎮痛薬、抗菌薬、免疫抑制薬などによる再生不良性貧血では、その投薬のきっかけとなった感染症や自己免疫疾患が発症に関与した可能性もある。例えば、潰瘍性大腸炎に対するペントキサ投与後に発症する再生不良性貧血が「ペントキサによる再生不良性貧血」として報告されているが^{42, 43)}、このような例ではしばしば PNH タイプ血球が検出される。したがって、このような例はペントキサが原因というよりも、潰瘍性大腸炎に合併した免疫病態による再生不良性貧血であった可能性が高い。実際に、「薬剤性」の再生不良性貧血であっても、特発性の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法によって改善することがしばしば報告されている。したがって、ある再生不良性貧血が「薬剤性」であるかどうかの判断は慎重に行う必要がある。

(3) 肝炎関連再生不良性貧血

A, B, C などの既知のウイルス以外の原因による急性肝炎発症後 1~3 ヶ月で発症する⁴⁴⁾。必ずしも肝炎後とは限らず、肝炎と同時に発症することもある。若年の男性に比較的多く重症であることが多い。最近の EBMT の報告によれば肝炎関連再生不良性貧血は全再生不良性貧血の 5%を占め、治療成績は肝炎に関連しない通常の再生不良性貧血と同様であった⁴⁵⁾。日本の小児グループの報告でも同様の傾向が示されている⁴⁶⁾。未知の肝炎ウイルスまたは変性肝細胞に対して誘導された免疫反応が、造血幹細胞上の類似抗原を攻撃するために発症すると想像されている。基本病態は免疫異常による骨髄不全である。

(4) PNH を伴うもの

これには、①再生不良性貧血の経過中に PNH に移行する例と、②再生不良性貧血の発病時から PNH による溶血症状を呈するものがある。これらをまとめて再生不良性貧血-PNH 症候群と呼ぶことがある。①は続発性の PNH であり、治療は溶血の管理が主体となる。一方、②は骨髄不全型 PNH であり、治療は通常の再生不良性貧血と変わらない。

PNH タイプ血球の増加を認めるものの、明らかな溶血を認めない再生不良性貧血患者 (subclinical PNH, PNHsc⁴⁷⁾) において PNH タイプ血球が徐々に増加した場合、どの時点から PNH と呼ぶかについては明確な基準はない。過去の報告では、LDH が正常上限の 1.5 倍を超えた場合としているものが多い。貧血が主に造血不全ではなく溶血によって起こるようになった時点とするならば、網赤血球数が 10 万/ μ L 以上に増加しながら貧血が改善しない状態を PNH への移行とするのが妥当と考えられる。

PNH 形質の造血幹細胞が増えるきっかけは、前述した造血幹細胞に対する免疫学的な攻撃からのエスケープ説が有力である。その後の PNH クローンの著しい増殖に関与する遺伝子異常として *HMG2*⁴⁸⁾、*JAK2*⁴⁹⁾、*BCR-ABL*⁵⁰⁾ が同定されている。ただし、PNH タイプ血球陽性例を長期間観察した最近の成績では、PNH タイプ血球の割合は個々の患者によって様々な推移を取り、全体の 15%を占める「増加例」においても *PIG-A* 変異クローンの拡大速度は病初期から一定であった⁵¹⁾。したがって PNH クローンの増殖は

PIG-A 変異を起こした造血幹細胞が本来持っている増殖能力に依存しており、PNH クローンが拡大する場合でも、二次的な遺伝子異常は必ずしも必要ではない可能性がある。PNH 型顆粒球を次世代シーケンサーで検索した最近の報告でも、腫瘍性増殖に関連する遺伝子の続発性変異はほとんど検出されていない⁵²⁾。

7. 症 候

1) 自覚症状

主要症状は労作時の息切れ・動悸・めまいなどの貧血症状と、皮下出血斑・歯肉出血・鼻出血などの出血傾向である。好中球減少の強い例では感染に伴う発熱がみられる。軽症・中等症例や、貧血の進行が遅い重症例では無症状であるため、健診でたまたま血球減少を発見されることもある。

2) 他覚症状

顔面蒼白、貧血様の眼瞼結膜、皮下出血、歯肉出血などがみられる。血小板減少が高度の場合、眼底出血による視力障害を認めることがある。

8. 検査所見

1) 末梢血

赤血球、白血球、血小板のすべてが減少する。ただし、軽症・中等症例では貧血と血小板減少のみしかみられないこともある。また、さらに病初期では血小板だけが減少しているため、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) との鑑別が困難な例もある⁴⁾。中等症では網赤血球比率が低下していないこともあるが、貧血にみあった網赤血球数の増加がみられない。未成熟血小板割合は例外なく低下している。貧血は急性型では通常正球性であるが、汎血球減少の進行が遅い慢性型ではしばしば大球性を示す。慢性型の赤血球では大小不同をみることがある。白血球の減少は顆粒球減少が主体であるが、重症例では多くの場合リンパ球も減少する。

2) 骨髄

有核細胞数の減少、とくに幼若顆粒球・赤芽球・巨核球の著明な減少がみられる。赤芽球が残存している場合には2核の赤芽球、巨赤芽球性変化などの軽度の異形成をしばしば認める。軽症・中等症例では部分的に造血巣が残っていることが多いため、たまたま造血巣から骨髄が吸引された場合には骨髄像が正または過形成を呈する⁵³⁾。ただし、このような場合でも再生不良性貧血であれば巨核球は減少している。この点が、ITP や MDS との間で鑑別する上で重要である。骨髄の細胞密度を正確に評価するために、腸骨からの骨髄生検は必須である。ただし、生検を行ったとしても、病理学的に検索できるのはごく一部の骨髄に限られるので、全身の造血能を評価するためには下記の MRI を併用することが望ましい。

3) 染色体分析

細胞形態に異常を認めない典型的な再生不良性貧血であっても全体の 4~11% に染色体異常が認められる¹⁸⁾。頻度の高い染色体異常は 8 トリソミー⁵⁴⁾、7 モノソミー⁵⁵⁾、de1(13q)^{56, 57)}、6 番染色体の異常⁵⁸⁾などである。分裂細胞のうち異常核型が占める割合は通常 50% 以下である。このうち 7 番染色体の異常は難治性の AML に移行するリスクが高いため、異常クローンが少ないうちにできるだけ早く同種造血幹細胞移植を行う必要がある⁵⁵⁾。一方、それ以外の染色体異常については通常の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法に反応し、寛解例の中には染色体異常が消失する例もある⁵⁶⁾。特に de1(13q) 単独陽性例では PNH 型血球が 100% 陽性であり、免疫抑制療法に対する反応性が正常核型の再生不良性貧血よりも高い⁵⁷⁾。

4) 血液生化学・血清検査所見

鉄の利用が低下するため血清鉄、鉄飽和率は上昇する。慢性型ではフェリチンが上昇している例もある。ネガティブフィードバックのため血中エリスロポエチン値、G-CSF、トロンボポエチン値などが上昇する。抗核抗体や抗 DNA 抗体などの膠原病でみられる自己抗体は通常陰性である。

5) 胸腰椎の MRI

典型的な重症再生不良性貧血では脂肪髄化のため T1 強調像では均一な高信号となる。造血能を正確に評価するためには脂肪抑制画像を同時に評価することが望ましい。脂肪抑制法には 1. 選択的脂肪抑制法 (CHESS 法など)、2. 非選択的脂肪抑制法 (STIR 法)、3. 水/脂肪信号相殺法の 3 種類がある。近年は 1 を第一選択とする施設が多い。ただし、アーチファクトが入りやすいため、2 の STIR 法が適している場合もある。このためどの撮影法を選択するかについては放射線科医と相談することが望ましい。

骨髓造血能の STIR 画像による分類として楠本らは以下の 4 型を提唱している⁵⁹⁾。

- 1 型. 高信号域が極めて少ないもの
- 2 型. 高信号域が椎体周辺にみられる正常パターンと考えられるもの
- 3 型. 高信号域の分布が正常パターンを取らず不均一なもの
- 4 型. 高信号域が増加し分布が均一なもの

1 型は典型的な脂肪髄で、4 型は典型的な細胞髄である。重症再生不良性貧血は 1 型を、骨髓異形成症候群は 3、4 型を取ることが多い。しかし低形成性 MDS は 1 型を取ることがもあり、また中等症再生不良性貧血の多くは 3 型を取るため、MRI によって両者を鑑別することは困難である。

6) フローサイトメトリーによる GPI アンカー膜蛋白欠失 (PNH 型) 血球の検出

PNH と再生不良性貧血を鑑別するためには、抗 CD55 抗体と抗 CD59 抗体などの抗 GPI アンカー膜蛋白抗体を用いた保険適用のフローサイトメトリー検査で十分である。ただし、従来の方では健常者でも 1%前後の CD55⁺CD59⁺細胞が検出されるため、1%未満の PNH 型血球を正確に評価するためには精度の高いフローサイトメトリーを用いる必要がある。PE で標識した抗 CD11b 抗体 (顆粒球分画) または抗グリコフォリン A 抗体 (赤血球) と、FITC 標識抗 CD55 および抗 CD59 抗体などを用いた 2 カラーフローサイトメトリーで 10 万個以上の細胞を調べれば、0.01%前後のわずかな PNH 型血球を正確に検出することができる。抗 GPI-アンカー膜蛋白抗体の代わりに fluorescent aerolysin (FLAER) を用いれば、より高精度に PNH 型顆粒球を検出することができる^{60, 61)}。このような高感度フローサイトメトリーは衛生検査所が受注しているが保険適用外である。

他の陽性検体の混入を避け、死細胞を含まないように十分な注意を払うことによって、健常者との間の域値を顆粒球で 0.003%、赤血球で 0.005%まで下げることができる。この閾値以上の PNH タイプ血球が検出される再生不良性貧血例は、検出されない例に比べて免疫抑制療法に対する反応性が高く³⁰⁾、クローン性造血を示す頻度が低い²⁰⁾ことが後方視的解析で示されている。PNH 型血球陽性例の免疫抑制療法に対する高反応性はロシア (成人) の前方視的検討⁶²⁾や、カナダ (小児)⁶³⁾、日本 (小児)⁶⁴⁾の後方視的検討でも確認されている。

9. 鑑別診断

表 6 は、汎血球減少の鑑別すべき疾患名を骨髓の細胞密度別に示している。これらの中で鑑別が特に重要なのは、MDS、idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS)、骨髓不全の程度が強い PNH、欧米型の有毛細胞白血病などである。MDS で問題となるのは芽球の少ないタイプである。WHO2008 年分類では refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD)、refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) が、2016 年分類では MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)、MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD) が主に挙げられる。

- 1) RCUD、RCMD (WHO2008 年分類)、MDS-SLD、MDS-MLD (WHO2016 年分類) および idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) (以下、WHO2016 年分類で記載する)

これまでの定義に従うと、2 系統以上の血球が一定値未満 (日本では Hb < 10g/dL、好中球 < 1500/ μ L、血小板 < 10 万/ μ L、国際的には Hb < 10g/dL、好中球 < 1500/ μ L、血小板 < 5 万/ μ L) でなければ再生不良性貧血と診断することができない。このため、この基準を満たさない血球減少は、減少している血

表 6. 汎血球減少の鑑別診断

| |
|-------------------------------|
| ●骨髓が低形成を示すもの |
| 再生不良性貧血 |
| 低形成の骨髓異形成症候群 |
| 発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部 |
| 有毛細胞白血病の一部 |
| 低形成性白血病 |
| ●骨髓が正～過形成を示すもの |
| 一次性の血液異常 |
| 骨髓異形成症候群 |
| 発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部 |
| 急性前骨髓球性白血病の一部 |
| 有毛細胞白血病の一部 |
| 骨髓線維症 |
| 二次性の血液異常 |
| 全身性エリテマトーデス |
| 脾機能亢進症 (Banti 症候群, 肝硬変など) |
| 血球貪食症候群 |
| ビタミン B ₁₂ または葉酸の欠乏 |
| 敗血症などの重症感染症 |
| アルコール依存症 |

球の種類や形態異常の有無によって、MDS-SLD、MDS-MLD、ICUSのいずれかに分類せざるを得ない。一方、明らかな免疫病態によると思われる非クローン性の骨髄不全（再生不良性貧血）であっても、残存する造血巣が穿刺された場合には、赤芽球や顆粒球にしばしば異形成がみられる。ただし、このような場合でも再生不良性貧血と同じ免疫病態であれば巨核球は減少している。また、再生不良性貧血では他の血球減少に比べて血小板減少の程度が強い。したがって、芽球の少ないタイプのMDSまたはICUSが疑われる症例において、巨核球増加を伴わない血小板減少がみられる場合には、再生不良性貧血と同じ免疫病態による骨髄不全の可能性を考えた方がよい⁶⁵⁾。ただし、巨核球が低形成のMDS-MLDであっても、好中球に著しい脱顆粒やpseudo-Pelger核異常などが10%を超える場合や、骨髄芽球が3%を超える場合にはクローン性造血障害が疑われる⁶⁶⁾。

再生不良性貧血とこれらの疾患の定義には、病因論的な側面と形態学的な側面があり、前者に関わる所見（PNHタイプ血球、HLAクラスIアレル欠失血球、染色体異常の有無など）と後者に関わる所見（骨髄細胞密度、形態異常の有無）は症例によっては必ずしも一致しない。また、同一症例で免疫病態と腫瘍性（クローン性）病態が共存する可能性もある。鑑別が難しい症例については単一の側面だけではなく、臨床データに基づいて総合的に判断し、治療を選択する必要がある。これらを鑑別するもっとも簡便な指標は血漿トロンボポエチン（TPO）値である。TPO値は骨髄巨核球数と逆相関を示すため、巨核球数の多い進行期のMDSでは低値（<320pg/mL）を示すことが多い。逆にこれが320pg/mL以上であれば形態異常があったとしても再生不良性貧血として治療した方がよい⁶⁵⁾。

2) 骨髄不全型のPNH

再生不良性貧血患者の多くの例でPNH型血球の増加が検出されることから、再生不良性貧血とPNHは共通の免疫病態をもつ類縁疾患と考えられる。PNHにおける造血障害・汎血球減少は古くからよく知られており、かつアジアに多いとされる。再生不良性貧血の経過中にPNHを発症することは稀ではない。

その中でも古典的（あるいは骨髄不全を伴わない溶血型）PNHは、骨髄に対する免疫学的な攻撃を経ずに選択されたPIGA変異造血幹細胞が、それ自身が持つ高い増殖能力のためにクローン性に増殖するか⁶⁷⁾、または二次性のドライバー遺伝子変異のためにクローン性に増殖した結果、血小板や白血球の減少なしに溶血のみを来す状態と考えられる⁴⁸⁻⁵⁰⁾。PNHに対してはエクリズマブや鉄の補充など、再生不良性貧血とは異なるケアが必要となる。このため網赤血球の増加（>10万/ μ L）、400 IU/Lを超えるLDHの増加、間接ビリルビンの上昇、血色素尿などがみられる場合には古典的PNHと同様に管理する必要がある。

3) 有毛細胞白血病

欧米に比べて日本では少ないが、再生不良性貧血の重要な鑑別疾患である。とくに発病早期で脾腫が目立たない段階では中等症再生不良性貧血と間違われやすい。さらに、免疫抑制療法によってある程度改善することがあるため、再生不良性貧血として長期間管理されている例もある⁶⁸⁾。骨髄生検で細網線維の増加がみられた場合には、骨髄中の小リンパ球の表面マーカーをフローサイトメトリーで検索し、CD20⁺CD11c⁺CD25⁺CD103⁺CD5⁻細胞の増加がないかどうかを調べる必要がある。血清中の可溶性インターロイキン2レセプター値が著増していることも重要な特徴である。末梢血中に単球がほとんど見られないことも特徴とされている¹⁾。

10. 病理

腸骨からの骨髄生検では細胞成分の占める割合が全体の30%以下に減少し、脂肪細胞の割合が増加する。腸骨における造血巣の割合は小児では80%前後であるが年齢と共に低下し、高齢者では健常であっても30%近くに低下することがある。このため低形成の診断には年齢を加味する必要がある。細網線維の増加がみられた場合には再生不良性貧血ではなく骨髄線維症、有毛細胞白血病、骨髄線維化を伴うMDSなどを考える。

11. 治療

治療内容の末尾に示す【 】内の数字は、以下の基準にしたがったエビデンスレベルを示している。AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) のEvidence Level定義

Level of Evidence Study Design

| | |
|-----------|-------------------------------------|
| Level Ia | 複数のランダム化比較試験のメタ分析によるエビデンス |
| Level Ib | 少なくとも一つのランダム化比較試験によるエビデンス |
| Level IIa | 少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験によるエビデンス |

| | |
|-----------|---|
| Level IIb | 少なくとも一つの他のタイプによくデザインされた準実験的研究によるエビデンス |
| Level III | よくデザインされた非実験的記述的研究による（比較研究や相関研究、ケースコントロール研究など）エビデンス |
| Level IV | 専門家委員会の報告や意見，あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス |

なお、ここに記載する治療薬のうちアンダーラインで示す薬剤は保険適用外であることに留意が必要である。それらの治療薬の使用が必要と判断される場合には、当該薬剤について臨床試験等を行っている施設に患者を紹介するなどの対応を考慮することが望まれる。

1) 支持療法

(1) 輸血

貧血や血小板減少の程度が強い場合、あるいはそれに伴う中等度以上の臨床症状を認める場合には輸血を考慮する。ただし、輸血は未知の感染症や、血小板輸血に対する不応性を招く危険性があるうえ、同種造血幹細胞移植時の拒絶のリスクを高めるので必要最小限にとどめるべきである。なお、実際の輸血に際しては、厚生労働省医薬・生活衛生局から公表されている「血液製剤の使用指針」（厚生労働省医薬・生活衛生局：血液製剤の使用指針（平成31年3月））
<https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf>（参照 2019年8月31日）や日本輸血・細胞治療学会が作成したガイドライン^{69,70)}も参考にすること。

a. 赤血球輸血

貧血に対する赤血球輸血のトリガー値は、患者の状態にあわせて Hb 6～7g/dl とする⁶⁹⁾。ただし、トリガー値未満であっても輸血を必要としない場合もあるので、赤血球輸血の適応は Hb 値だけではなく、患者自身の自覚症状や顔脈、心肥大、浮腫などの他覚所見、および社会生活の活動状況によって決める必要がある。

b. 血小板輸血

血小板減少に対する血小板輸血のトリガー値は 5 千/ μ l とする⁷⁰⁾。致命的な出血を避けるためには血小板数を 1 万/ μ l 以上に保つことが望ましい。しかし、予防的な血小板輸血は抗 HLA 抗体の産生を促し、血小板輸血に対する不応性を誘発する。このため、血小板数が 5 千/ μ l 以上あって、出血症状が皮下出血程度の軽微な場合には血小板輸血の適応とならない。ただ、血小板数が 1 万未満の場合、通常の血球計測器では血小板数の変動を正確に評価できないことが多い。赤血球造血能は血小板産生能と相関するので、網赤血球数は、血小板数が 1 万未満の場合にその変動を評価する上で参考になる【IV】。

血小板数が 5 千/ μ l 前後ないしそれ以下に低下し、出血傾向が著しい場合には重篤な出血を来す可能性があるため、出血傾向をみながら予防的な血小板輸血を行う。なお、発熱や感染症を合併している場合は出血傾向が増悪することが多いので、血小板数を 1～2 万/ μ l 以上に保つように計画的に血小板輸血を行う。

血小板の破壊が亢進する病態である ITP や播種性血管内凝固症候群 (DIC) とは異なり、再生不良性貧血では通常血小板輸血を行うことにより血小板数は上昇する。輸血後の血小板上昇が予想よりも少ないときには血小板輸血終了後 1 時間目の血小板数を調べる必要がある。血小板数が上昇していない場合は抗 HLA 抗体の有無をチェックし、陽性であった場合には HLA 適合ドナーからの血小板輸血を手配する。

c. 顆粒球輸血

かつての顆粒球輸血は感染症のコントロールには無力であったが、G-CSF によって末梢血に動員した大量の顆粒球を輸血した場合には効果があることが示されている⁷¹⁾。健常者に G-CSF を投与することの安全性が確立されていないことや、顆粒球採取を目的とした G-CSF の使用に保険適用がないことなどの問題はあがるが、最重症患者が重症感染症を起こし、適切な抗菌薬・抗真菌薬投与に反応しない場合には考慮すべき治療法である⁷²⁾。好中球が 0 で G-CSF を投与してもまったく反応がみられない激症型再生不良性貧血では、治療を開始する段階ではほぼ例外なく重症感染症を合併しているため、これを沈静化させるための顆粒球輸血は特に重要である【IV】。ただし、ドナーの安全性を考慮し、顆粒球採取は日本造血細胞移植学会の認定した非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設もしくはそれに準じる施設において、倫理面に関して施設内でのコンセンサスを得た上で行うべきである。

(2) 造血因子

好中球が $500/\mu\text{l}$ 以下の場合には重症感染症の頻度が高いため G-CSF 投与の適応がある。G-CSF 投与後はほとんどの例で好中球が増加するが、効果は通常一時的である。稀ではあるが、G-CSF の長期投与によって 2 系統以上の血球が回復した例が報告されている^{73, 74)}。一方、G-CSF の長期投与は 7 番染色体のモノソミーを伴う MDS や AML の発症を促す可能性が指摘されている⁷⁵⁾。しかし、これまでの ATG/CsA 併用療法における G-CSF の有用性を検討したランダム化比較試験では、G-CSF 併用・非併用両群間で MDS/AML の発症頻度に違いは認められていない^{76, 77)}。また、最近のメタ解析では、G-CSF は免疫抑制療法後の再発率を有意に低下させるものの、治療反応性や予後には影響しないとされている⁷⁸⁾。したがって、G-CSF の使用は感染症合併時にとどめるべきと考えられる。

エリスロポエチンは一部の例で赤血球輸血の頻度を減らす効果のあることが示されているが保険適用はない。

(3) 鉄キレート療法

従来用いられていたメシル酸デフェロキサミン (デスフェラル) は半減期が短いため、効率よく鉄を除去することは困難であった。2008 年より使用が可能となった経口鉄キレート薬デフェラシロクス (2017 年からジャドニユ) は $6\text{--}18\text{mg/kg}$ を 1 日 1 回内服するだけで数 10 mg の余剰鉄が便中に排泄されるため、鉄過剰症を効率よく改善させることができる⁷⁹⁾。再生不良性貧血を対象とした臨床試験でも、効率よく鉄をキレートし、臓器障害を軽減することが示されている⁸⁰⁾。また、デフェラシロクスにより 3 血球系統の回復が得られた例も報告されている^{81, 82)}。

なお、トロンボポエチンレセプター作動薬 (TPO-RA) のエルトロンボパグ (EPAG) にも強い鉄キレート作用がある⁸³⁻⁸⁵⁾。デフェラシロクスのような腎毒性がほとんどないため、腎機能障害のある患者においても輸血後鉄過剰症の改善が期待できる。一方、元々鉄過剰症がない患者に EPAG を長期投与すると鉄欠乏に陥ることがある。このため EPAG 投与中はフェリチン値のモニタリングが必要である。

2) 造血回復を目指した薬物療法

造血回復を目指す治療として①免疫抑制療法、② 蛋白同化ステロイド療法、③造血幹細胞移植がある。図 1、2 は重症度別の治療指針を示している。

(1) stage 1 および 2a (軽症と、輸血を必要としない中等症) (図 1)

この重症度の患者は日常生活に支障を来すことがなく、また血球減少が自然に回復する例があることから、従来は無治療経過観察が勧められてきた。また、従来診断基準では再生不良性貧血とも MDS とも診断できない ICUS についても、注意深く経過を観察することが勧められている。しかし、実際には何らかの明らかな誘因がない限り、血球減少が自然に回復することは稀である。一方、長期間の血球減少期を経て輸血依存性となった患者が免疫抑制療法によって改善する可能性は非常に低い。日本やヨーロッパの小児非重症再生不良性貧血を対象とした報告でも、無治療で経過を観察した輸血非依存性再生不良性貧血例の多くはその後輸血が必要となり、その時点で免疫抑制療法を施行しても改善が得られないことが示されている^{86, 87)}。このため、軽症例に対しても積極的に治療を考慮することが重要と考えられる。

一般に自己免疫疾患では発病から治療までの期間が短ければ短いほど寛解率が高いことが知られている。例えば関節リウマチでは、発症後 12 週間以内に免疫調整薬で寛解導入療法を行うことが、関節破壊を防ぐ上で重要とされている。血球減少の進行のない例であっても、血小板減少の先行、骨髓巨核球の減少、末梢血中の PNH タイプ血球の存在、血漿トロンボポエチンの高値 (320 pg/mL 以上)、などの免疫病態を疑わせる所見を認める場合には、シクロスポリン (CsA) の高い奏効率が期待できるため、 3.5mg/kg 前後で CsA を開始し、反応の有無を見ることが勧められる【IV】(図 1)^{4, 88)}。PNH タイプ血球が陰性の場合でも CsA は 3-4 割に奏効するという報告もあることから⁸⁸⁾、血小板数が 10 万未満であれば、免疫病態マーカーの有無によらず、CsA を試みてもよい。

CsA 投与により血小板数や網赤血球数の増加などの反応が得られた場合は、血球上昇がプラトーに達するまで投与を継続した後に漸減・中止する。一方、CsA 投与後 8 週間以内に血小板や網赤血球の増加が全くみられなかった場合、血球減少の進行や自覚症状がなければ無治療で経過を観察するか、酢酸メテノロンの効果を見る【IV】。一方、CsA に反応せず血球減少が進行し、輸血が必要になった場合には、stage 2b 以上の重症度の例に対する治療指針にしたがって治療をする。TPO 受容体作動薬の EPAG⁸⁹⁾ またはロミプロスチム (ROMI)⁹⁰⁾ は、非重症の難治性再生不良性貧血に対しても有効であることが国内の治療により示されている。このため、CsA に反応せず血球減少が進行しているものの、輸血の必要性が

ない場合や、貧血症状や出血傾向がある場合には、EPAG または ROMI の追加が勧められる【IV】。

EPAG または ROMI 開始後 16 週間以内に血小板数または網赤血球数の上昇を認めた場合は継続投与し、その後、反応をみながら血球回復がプラトーに達した時点で漸減・中止を試みる。16 週以内に反応がみられなかった場合は、CsA+メテノロンまたはダナゾール（保険適用外）への変更を考慮する。

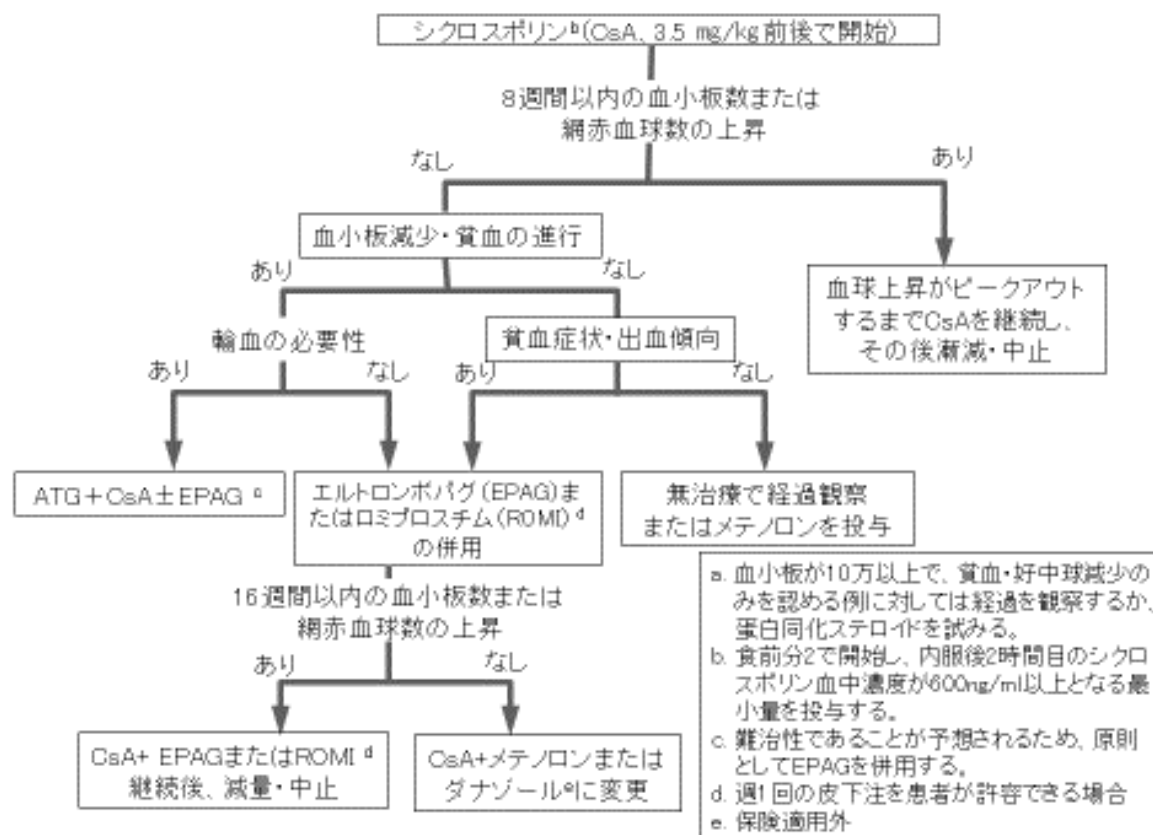


図1. 輸血不要の軽症(ステージ1)及び中等症(ステージ2a)に対する治療指針*

CsA の投与量は、腎機能障害を防ぐため、従来は血中トラフ濃度が 150~250 ng/ml となるように調整されてきた。ただし、トラフ濃度がこの範囲に達していても、リンパ球内のカルシニューリン抑制に必要なピークレベルに達していない可能性がある。腎機能障害はクレアチニンの上昇の有無で判断できるので、CsA の血中濃度は、トラフ濃度だけでなく、AUC に最もよく相関する内服 2 時間後の血中濃度 (C₂) も測定し、これが 600ng/mL 以上となるように投与量を増量する【IV】。内服は食後よりも食前とした方が、同じ用量でも高い C₂ が得られやすい【IV】。CsA 投与直後は血清クレアチニンを 1-2 週間に 1 回に測定し、投与前値の 150%以上の上昇した場合には投与量を半量または 4 分の 3 量に減量する。その他、高血圧、間接ビリルビン・LDH・尿酸の上昇などにも注意を要する。網赤血球か血小板数の上昇は、CsA 開始後遅くとも 8 週以内に現れる。これらの反応が見られなかった場合は漫然と投薬を続けることは避け、治療方針の変更を考慮すべきである。

蛋白同化ステロイドに関するこれまでの臨床試験成績はほとんどが 1~5 mg/kg という大量投与に関するものである。この量を投与された患者では約 30%に効果がみられるとされている⁹¹⁾。保険で認められているメテノロンの最大投与量 (20 mg/日) の治療効果をみた報告はないが、実際には 5~20 mg/日の投与量であっても有効例では十分な効果が得られる【IV】。また、男性患者の場合この投与量で、肝障害を始めとする深刻な副作用が起こることは稀である。ただし、女性患者では 10 mg/日以上投与を長期間続けると不可逆的な男性化が起こりうるため、投与前に副作用に関する十分な説明を行い、同意を得る必要がある。また、アンドロゲン依存性肝腺腫を誘発することがあるので、定期的に腹部エコーまたは腹部 CT を行うことが望ましい。

(2) 重症度が stage 2b 以上の再生不良性貧血（輸血を必要とする中等症例と重症例）
 (図 2)

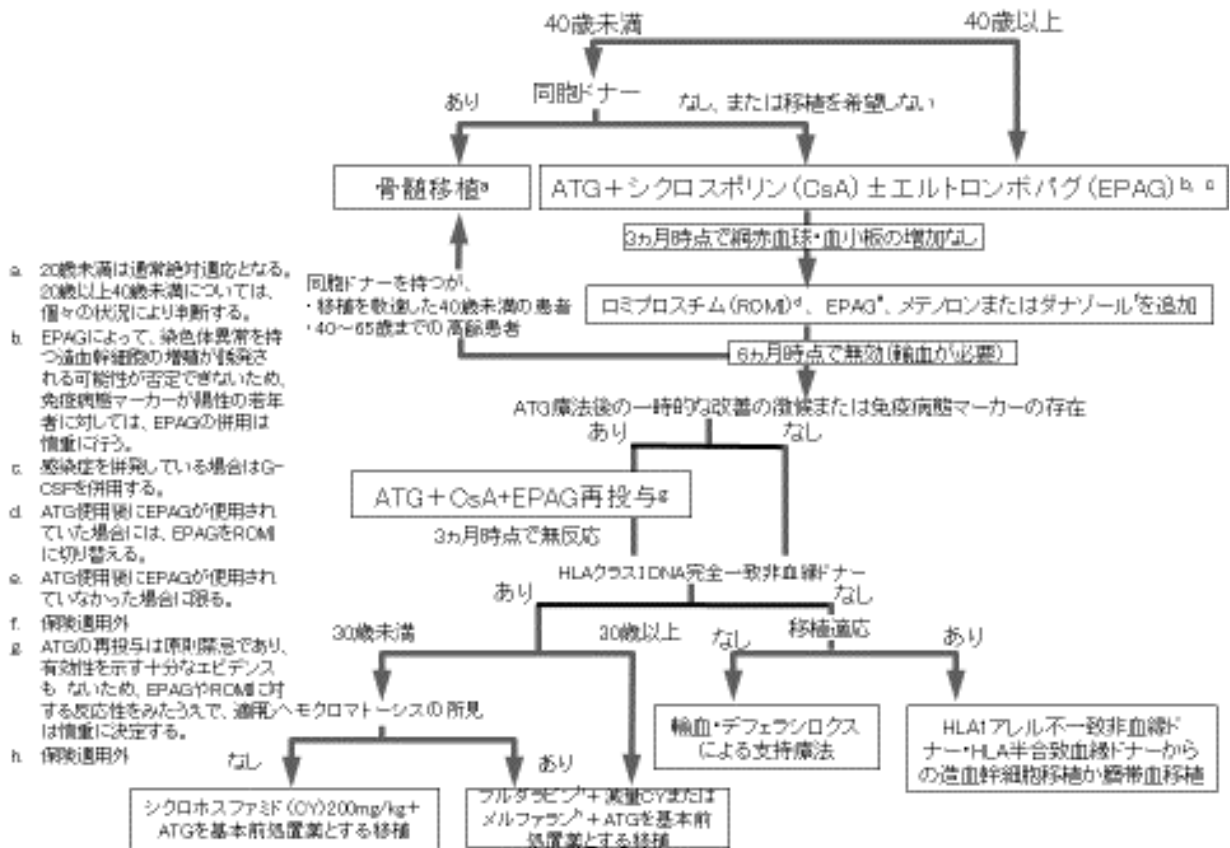


図2. ステージ2のうち輸血が必要な例(ステージ2b)とステージ3~5に対する治療指針

a. 40歳未満でHLA一致同胞のいない患者と40歳以上の患者

ウサギATG (サイモグロブリン、2.5-3.75 mg/kg 5日間)、シクロスポリン (5 mg/kg)、EPAG (75 mg/日) の併用療法を行う【I b】。これまでATG製剤としてはウマATGが主として使用されていたが、ウマATGの製造中止に伴い本邦でも2008年からウサギATG (サイモグロブリン) が使用されている。しかし、従来のウマATG製剤に比べてウサギATGの治療成績が劣るという成績がアメリカ、ヨーロッパ、日本 (小児) から相次いで報告されている⁹²⁻⁹⁴⁾。ただし、韓国・スペイン・中国・タイや日本の成人患者の検討では、ウマATGと遜色ない成績も報告されている^{95) 96-99) 100)}。最近の日本、韓国、中国天津の国際共同前方視的比較試験により、サイモグロブリンの投与量は2.5 mg/kgと3.5 mg/kg間で有効率・生存率に差がないことが示された¹⁰¹⁾。

ATGによるアレルギーを防ぐため、ATG投与中はメチルプレドニゾロンまたはプレドニゾロン 1~2 mg/kg/日を併用し、以後漸減する。シクロスポリン開始後は速やかに血中濃度を測定し、トラフ濃度が150~250 ng/ml、C2が600 ng/ml以上となるように投与量を調整する。この治療によって約50%が輸血不要となり、90%に長期生存が期待できる。ATGの効果判定は、基本的にはまず3か月目を目途に行うが、遅れて効果が認められる、いわゆるlate responderの存在も知られているため、6か月程度は無効と判断せずに経過を観察し、効果を見極める必要がある⁹⁶⁾【IV】。

40歳以上の患者では、HLA一致同胞ドナーからの骨髄移植であっても長期生存率が70%前後にとどまっている^{102, 103)}。このため免疫抑制療法が優先される【IV】。

a-1. CsAを併用することの重要性

重症再生不良性貧血においては、ATGは単剤で投与するよりもCsAを併用した方が寛解導入率が高く、かつfailure-freeの生存率も高い¹⁰⁴⁾【I b】。ただし、CsA併用の効果は非重症例では確認されていない。したがって、ATGとCsAの併用療法は、骨髄移植の絶対適応例を除く重症再生不良性貧血における標準的な治療方法であるが、stage3よりも重症度の低い非重症例においてはATG単剤でもよい可能性がある。

CsA は 5mg/kg/日を ATG の投与初日から開始し、前述のように C2 が 600ng/mL 以上となる最少必要量を 6 ヶ月以上経口投与する【IV】。食前内服の方が食後よりも C2 > 600ng/mL を達成しやすい。従来の EBMT の報告では、CsA 依存性のため ATG+CsA 療法後に CsA を中止できない例が全体の 40%あるとされていたが、最近の報告では、CsA をゆっくり減量することによって再生不良性貧血の再発率を 7.6%まで下げられることが示されている¹⁰⁵⁾。血球数が回復傾向にある間は投与を続け、血球数の上昇が頭打ちとなり、3 ヶ月以上変化が見られない場合には 1 mg/kg 減量する。3 ヶ月経過をみて血球数の低下がみられない場合にはさらに同量を減量する。このようにして減量すれば、大部分の例で寛解を維持したまま CsA を中止することができる【IV】。

a-2. 併用するプレドニゾロンの投与量

プレドニゾロンの併用量は 1 mg/kg と 5 mg/kg の比較試験が行われ、1 mg/kg で十分であることが示されている¹⁰⁶⁾【I b】。2 mg/kg/日のメチルプレドニゾロンを day 1～5 に投与した場合、その後はプレドニゾロン経口 1 mg/kg を day6～day14、0.5 mg/kg を day15～day21、0.2 mg/kg を day22～day28 のように投与する【IV】。血清病の徴候がみられた際には減量の速度を落とす。

ただし、ウサギ ATG はウマ ATG よりも T 細胞除去作用が強いため、一般的に用いられてきた上記のステロイド投与方法では、EB ウイルス再活性化による B リンパ球増殖性疾患のリスクが高まる可能性がある。図 3 に示す減量法を用いることによってこのリスクを減らせる可能性がある。

| <従来法> | <早期減量レジメン> |
|-----------------------|------------------------|
| mPSL 2mg/kg iv day1-7 | mPSL 2mg/kg iv day1-5 |
| PSL 1mg/kg iv day8-14 | mPSL 1mg/kg iv day6 |
| PSLは以後day28までに漸減中止。 | PSL(0.5mg/kg) p.o. |
| 総投与量 26.6mg/kg | day8,10,12,14,16,18,20 |
| | 総投与量 14.5mg/kg |

図3. ATGに併用する副腎皮質ステロイドの早期減量
一般的に用いられている副腎皮質ステロイドの投与量と、早期減量レジメンにおける投与量を示している。mPSL、メチルプレドニゾロン；PSL、プレドニゾロン

a-3. TPO 受容体作動薬の併用

EPAG は難治性再生不良性貧血の 44%に血球数回復をもたらすことが 2012 年に NIH の臨床研究によって報告された^{107, 108)}。その後、ウマ ATG+CsA との併用療法の有用性が NIH で検討され、全体の 87%に部分奏効以上の反応が得られることが示された¹⁰⁹⁾。これは、同じ施設で行われた過去のウマ ATG+CsA 療法の有効率 (63%) に比べて優れた成績であった。日本での難治例⁸⁹⁾および ATG との併用による初回治療例に対する治験でも良好な成績が報告されており、2017 年 8 月より、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血と、初めて ATG 療法を受ける再生不良性貧血例に対して保険適用が認められた。EPAG を併用することによって、これまで 50%前後とされてきたウサギ ATG+CsA 療法の治療成績が大幅に向上することが期待される。

EPAG は ATG との相互作用による肝毒性の増強を避けるため、当初は ATG 開始後 day 15 から併用されたが、その後 day 1 からの併用の安全性が確認され、さらに早期に開始した方が、完全反応が得られやすい傾向がみられたため、NIH の研究者は day 1 からの投与を推奨している。日本の EPAG 治験では、day 15 からの併用の有用性が検討されたため、保険診療上 EPAG は、ATG 投与後一定期間経過してから開始する必要がある。承認された EPAG の投与量は、ATG/CsA 併用例では 75 mg/日であり、再発・難治例とは投与量・投与スケジュールが異なるので注意が必要である。ROMI は 2019 年 7 月より、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血に対して保険適用が認められたが、ATG との併用は認可されていない。

一方、EPAG による染色体異常陽性細胞の誘発リスクについて NIH グループは、EPAG 併用群で 11.9%であり、ヒストリカルコントロールの 12.9%と比べて明らかな差はなかったと報告している¹⁰⁹⁾。また、難治例における EPAG の投与前後で遺伝子変異を解析した報告では、白血病や MDS に特徴的な遺伝子変異の発生増加は認められていない¹¹⁰⁾。ただし、観察期間が十分に長いとは言えないため、若年患者に対して EPAG を併用するか否かは、ベネフィットとリスクのバランスを考慮して症例ごとに判断する必要がある。例えば PNH 型血球や HLA クラス I アレル欠失血球が陽性で網赤血球数が 2 万/ μ L 以上に保たれているステージ 4 までの若年者であれば、EPAG 併用は不要の可能性もある(図 2)。NIH の臨床試験では、EPAG 投与例の 10-20%に染色体異常が出現することが報告されている。特に 7 番染色体異常は予後不良であるため、EPAG または ROMI 投与開始後は 3-6 か月後を目途に骨髄検査を施行し、染色体異常の有無を確認することが勧められる【IV】。

ITP と比較し、AA の場合は EPAG 投与の効果が発現するまである程度の時間が必要である。NIH やフランスからの報告を勘案すると ATG/CsA 併用例の効果判定は 3 か月から 6 か月程度が適切と考えられる^{111) 112)}【II b】。

a-4. G-CSF の併用

前述のように、ATG 療法における G-CSF 併用の明らかな有用性は示されていない。したがって感染症の合併時以外は、G-CSF を積極的に使用する必要はない。ただし、G-CSF を併用すると、ATG が有効な場合には網赤血球よりも先に好中球が上昇する。このため ATG 療法が有効かどうかを早く判断することができるというメリットがある。また、ATG/CsA 併用療法に G-CSF を併用することの有用性を調べた日本のランダム化試験では、G-CSF 投与群の方が非投与群よりも 6 か月時点の奏効率が高く、再発率も低いことが報告されている²⁴⁾。この再発率の低下はメタアナリシスによっても示されている⁷⁸⁾。ただし、ATG/CsA の治療後にルーチンに G-CSF を長期間投与することは、前方視的臨床試験以外では推奨できない。

a-5. 抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬の投与

ATG 投与後 1~2 ヶ月はリンパ球減少のため、真菌、ニューモシスチス・イロヴェチ、結核、带状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルスなどの感染症を起しやすい。特にサイモグロブリンはリンフォグロブリンよりも免疫抑制作用が強いため、治療後の免疫不全が深く、また遷延することが知られている。EBMT グループでは、ATG 療法の際に抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬（バルトレックス）などが予防的に投与されている。しかし日本ではこれらの薬剤の予防的投与は認められていない。このため、サイモグロブリン投与後はこれらの病原体による感染症の有無を頻回にモニターし、感染の徴候がみられた場合には直ちに治療を開始する必要がある。ただし、サイモグロブリン投与後 CMV 抗原血症が陽性化しても CMV 感染症を発症することは稀とされている¹¹³⁾。また、EB ウイルスの再活性化は、サイモグロブリン投与後はほぼ全例で起こり、その程度もウマ ATG に比べて強いが、EBV 関連リンパ増殖性疾患 (EBV-related lymphoproliferative disorder, EBV-LPD) を発症することはやはり稀とされている¹¹³⁾。ただし日本の市販後調査では、初回のサイモグロブリン療法後に致死的な EBV-LPD を発症した例が報告されている（未発表データ）。したがって、細胞性免疫能がもっとも強く抑制されるサイモグロブリン投与 2~4 週後は可能な限り頻回に血中の EBV 量をモニタリングし、 10^4 コピー/ 10^5 細胞以上に EBV コピー数が増加し、発熱、リンパ節腫大などの臨床症状がみられた場合には、可能な限り生検やフローサイトメトリーなどにより EBV-LPD の診断を確定した上でリツキシマブ投与を考慮する。

b. 40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者

18 歳以下の患者で HLA 一致同胞を有する場合には、免疫抑制療法を行わずに同種移植を行った方が failure-free survival (FFS) は有意に良好であることが本邦より報告されており¹¹⁴⁾、同種移植の合併症の少なさを考慮すると 20 歳くらいまでは同種移植が第一選択の治療と考えられる【IV】。それ以上の年齢の患者に関しては、HLA 一致同胞からの同種移植と免疫抑制療法では同等の長期生存率が得られているが、免疫抑制療法の場合、再発、MDS・PNH への移行などのため FFS は骨髄移植に比べて劣っていると報告されている¹¹⁵⁾。一方で同種移植の場合には治療関連死亡のリスクが免疫抑制療法よりも高く、また寛解が得られたとしても、慢性 GVHD によって移植後 QOL が長期的に低下する可能性がある。これらを踏まえて個々の患者の希望に合わせた治療を選択する必要がある。なお後述の劇症型の患者や罹病期間の長い患者、末梢血中に PNH 型血球の増加を認めない患者では免疫抑制療法の有効率や FFS 率が低いので、同種移植がより積極的に考慮される。

b-1. 移植前処置

造血器腫瘍に対する同種移植では、移植前処置の役割としてレシピエントの正常造血（リンパ球）を抑制して拒絶を予防することと、移植前に残存腫瘍量をできるだけ減らすことがあるが、再生不良性貧血の移植においては後者を考慮する必要はない。一方で再生不良性貧血に対する移植では、特に輸血歴の長い患者において拒絶のリスクが高いことが知られており、移植前処置でいかにレシピエントリンパ球をしっかりと抑制するかが移植成功の大きな鍵となる。また造血器悪性腫瘍に対する移植の場合、GVHD によって抗腫瘍 (GVT) 効果が得られる可能性があるが、再生不良性貧血に対する移植では GVT 効果は不必要であるため、GVHD はしっかりと抑制することも重要である。

そこでシクロホスファミド (CY) 大量と ATG を用いてレシピエントとドナーのリンパ球を強く抑制する移植前処置が考案され、その成績がシアトルグループより報告されている。2001 年の報告では 2-59 歳までの 94 名の患者 に対して CY 200 mg/kg (50 mg/kg/day, 4 日間) とアブジョン社のウマ ATG (hATG:ATGAM) 30mg/kg 3 日間 (計 90mg/kg) を前処置として HLA 一致同胞からの骨髄移植が行われ、生着率 96%、GVHD 発症率は grade II-IV 急性 GVHD 29%、慢性 GVHD 32%、全生存率 88%という成績であ

った¹¹⁶⁾。その後、追跡期間中央値 9.2 年でも良好な成績が維持されていることが報告されている¹¹⁷⁾。ATG の有用性を評価した 134 症例の無作為割付比較試験では CY 200mg/kg に hATG を併用することの有用性は確認されなかったが¹¹⁸⁾、この研究では ATG の有無による有意差を検出するには症例数が十分でなかったという問題点もあるので結果の解釈に注意が必要である。

この移植前処置の大きな問題点のひとつとして、高用量 CY の毒性の高さがあった。CY は投与量が 180 mg/kg を超えると心毒性の頻度が高くなるという報告があり¹¹⁹⁾、頻回の輸血による鉄沈着や長期の貧血によって心機能の低下していることの多い再生不良性貧血患者においては問題となるが多かった。そこで免疫抑制効果が強いが臓器毒性の少ないリン酸フルダラビン(Flu)を加え、その分 CY を減量する移植前処置が考案された。Srinivasan らは Flu 25 mg/m²、5 日間を加えることで CY 用量を 120 mg/kg (60 mg/kg/day, 2 日間)へ減量し、さらに hATG 160 mg/kg も使用する前処置を用いて、11-65 歳の重症再生不良性貧血患者 13 人に対して移植を行った¹²⁰⁾。多くは HLA 適合血縁ドナーの末梢血幹細胞をドナーソースとする移植であり、全員が生着し、GVHD の発症は grade II-IV 急性 GVHD 9 人、慢性 GVHD 8 人で認められた。治療関連死亡が 1 人で認められた以外は全員良好な経過という結果であった。さらに EBMT の報告では、30 歳以上の患者においては従来の CY 大量+rATG よりも、Flu(30mg/m²×4 日) + CY (300mg/m²×4 日) +rATG (サイモグロブリン 3.75 mg/kg×4 日) の減量 CY レジメンの方が、長期生存率が高いことが示された¹²¹⁾。ただし、欧州の低用量 CY を成人に用いた場合、生着不全が増加することが示されている。日本造血細胞移植学会のデータベース (TRUMP) を用いた CY 用量に関する後方視的検討では、CY 投与量が 100 mg/kg 未満の患者の方が 100 mg/kg 以上使用している患者よりも、年齢で調整した予後が良好の傾向であった。ただし使用している CY の用量にはかなりのばらつきがあった¹²²⁾。

なお再生不良性貧血に対する同種移植では、移植後の混合キメラが多いことが知られており、それが 1 次性、2 次性生着不全の危険因子となる。2000 年以降に本邦で行われた 16 歳以上の再生不良性貧血に対する同種移植で 1 次性生着不全、臍帯血移植症例を除いた症例において、混合キメラもしくは完全レシピエント型のキメリズムを呈した 2 次性生着不全を発症した割合は 4.5%、キメリズムは完全ドナー型であるものの 2 次性生着不全を発症した割合は 4.1%であった¹²³⁾。そしてどちらの生着不全においても、Flu の使用が多変量解析でリスク因子となった。ただし Flu の使用が全生存率には影響することはなかった。なお小児からは、CY の用量減量が完全ドナー型キメリズムの 2 次性生着不全にかかわっているという報告があるが¹²⁴⁾、成人では CY 用量はどちらのタイプの 2 次性生着不全に対してもリスク因子とはならなかった。小児患者に対しては CY に代わってメルファラン (MeI) を使用するレジメンも用いられている¹²⁵⁾。

ATG については、本邦では現在サイモグロブリンのみが使用できる状況となっている。日本人における ATG の至適投与量はまだ十分に確立されていないが、EBMT で用いられている用量は、重症 GVHD の少ない日本人においては過剰である可能性がある。Terasako らはサイモグロブリン 10 mg/kg を移植前処置に用いたところ、持続的な高度細胞性免疫抑制が起こり、致死的なウイルス感染症の発症がみられたと報告している¹²⁶⁾。一方、日本人においては造血器悪性腫瘍に対するハプロアイデンティカルドナーからの HLA 不適合移植においても、サイモグロブリン 2.5 mg/kg、day-4、-3 の投与で良好な生着が得られ、grade III-IV 急性 GVHD は 12 例中 1 例にしかみられなかったという報告もある¹²⁷⁾。

これらを踏まえては関東造血幹細胞移植共同研究グループ (KSGCT) にて行われた前向き試験では Flu (30 mg/m², day-6 から day-3) +CY (25 mg/kg, day-6 から day-3) +サイモグロブリン (1.25 mg/kg, day-4, -3) の成人再生不良性貧血患者に対する有用性が検討された¹²⁸⁾。HLA 一致同胞ドナーだけでなく、非血縁者ドナーもしくは HLA 不適合ドナーも含まれており、それらのドナーからの移植では全身放射線照射 (TBI) 2Gy が追加された。28 名の患者が参加した試験では感染による早期死亡 1 人を除き全員が生着し、1 年生存率は 96.4%、3 年生存率は 92.4%と良好な成績であった。ただし混合キメラ例の頻度と慢性 GVHD 発症率が比較的高く、サイモグロブリン投与量・タイミングなどについてはさらなる改善が必要と考えられた。なお海外ではイギリスを中心として、ATG の代わりにヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体 (アレムツズマブ) が前処置に使用されており、慢性 GVHD の頻度を減少させることが報告されている¹²⁹⁾。本邦でもアレムツズマブを再生不良性貧血に対する同種移植前処置に用いる医師主導試験が終了しており、申請の承認が待たれている¹³⁰⁾。

ATG の使用が保険診療として認められていなかった時期には、本邦では CY に加えて全リンパ節照射 (total lymphoid irradiation: TLI) や少量の全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) がしばしば用いられてきた。しかし海外では、放射線照射レジメンを受けた患者では固形腫瘍のリスクが高くなり¹³¹⁾、また ATG と胸腹腔内リンパ節照射 (thoracoabdominal irradiation: TAI) の比較では ATG を併用したほうが良好な成績が得られている¹³²⁾。

以上のように、HLA 一致同胞からの移植における至適前処置はまだ定まっていない。欧州のガイドラ

インでは30歳未満でCY 200mg/kg +サイモグロブリン、30歳以上の患者に対してはFlu ベースの前処置を推奨している。しかし、30歳未満の若年者においても、CY 200 mg/kg +ATGは絶対的なものではなく、Flu 120mg/m² + CY 100~120mg/kg + サイモグロブリン 2.5-5.0mg/kg を用いても良いと考えられる。

b-2. 移植細胞ソース

末梢血幹細胞移植 (PBSCT) には、造血回復が早いことや十分な幹細胞数を確保しやすいことなどのメリットはあるが、EBMT および国際骨髄移植登録 (IBMTR) の解析によると、20歳以下の末梢血幹細胞移植患者は、骨髄移植に比べて慢性GVHDの頻度が増えるため生存率が有意に低下すると報告されている¹³³⁾。また、日本造血細胞移植学会に登録された16歳以上40歳未満の再生不良性貧血患者の解析においても、PBSCTを受けた78例の5年生存率(74.9%)は、骨髄移植を受けた患者482例の5年生存率(87.0%)に比べて低い傾向がみられた。したがって、①ドナーの骨髄採取が困難な場合、②ドナーの体重が患者体重と比較して著しく軽い場合、③移植後早期に重症感染症を発症する可能性が極めて高い場合などを除き、再生不良性貧血に対する移植のドナーソースとしては骨髄が推奨されると考える。

c. 初診時より好中球が0に近く、G-CSF投与後も好中球が増えない劇症型

この重症度の患者は通常来院時から感染症を合併している。抗菌薬や抗真菌薬によって感染症を抑えられた小児例では、免疫抑制療法により約6割に寛解が得られると報告されている⁷⁾。しかし成人患者では感染症の制御が困難であるため、血球回復までに時間のかかる免疫抑制療法に踏み切れないことが多い。一定期間G-CSFを投与したのちも好中球がまったくみられず感染症をコントロールできない場合には、感染症合併のまま同種移植に踏み切らざるを得ないこともある。その際には血球回復の早い末梢血幹細胞がドナーソースとして望ましいであろう。HLA一致同胞がいればよいが、いない場合には移植までの準備期間、血球回復までの期間を考慮し、ハプロアイデンティカルドナーの末梢血幹細胞を用いたHLA不適合移植や臍帯血¹³⁴⁾も考慮される。移植後大量CY投与を用いる方法のほか¹³⁵⁾、低用量アレムツズマブを用いて移植を行うことも可能である¹³⁶⁾。

d. 免疫抑制療法とEPAG無効例に対する治療

ATG+Csa療法有効例の約8割は3ヶ月までに何らかの改善の徴候を示すので、それまでに網赤血球や好中球の増加が全くみられない例に対しては、EPAG未使用例に対してはEPAGまたはROMI、EPAG使用例に対してはROMI、またはプリモボラン10mg~20mg/日を併用する【VI】。男性化のためプリモボランを使用しにくい女性患者に対しては、状況が許せば男性化の副作用が少ないダナゾール(保険適用外)200~300mg/日を投与する。

最初に使用したTPO-RAが無効もしくは副作用や血小板数の変動が激しいなどで継続使用が困難であったITPの場合、他方のTPO-RA薬に変更した場合の奏効率が50-80%であるとする小規模な後方視的研究が複数報告されている^{137, 138)}。このため、EPAGが無効であった再生不良性貧血例に対してはROMIへの変更が勧められる。ただし、フランスの再生不良性貧血の基幹病院8施設で、最大10μg/kgのROMIが投与された14例の後方視的解析では、有効例は1例のみであった¹³⁹⁾。日本で承認されている最大投与量20μg/kgを用いた場合、EPAG抵抗例においてどの程度の効果が見られるかについては今後の検討が待たれる。

ATG+Csa療法及びその後のTPO-RA、蛋白同化ステロイド追加後も改善が得られない例65歳以下の患者に対しては、HLA適合同胞(初回治療として移植を回避した場合)あるいはHLAアレル適合非血縁ドナーがいれば移植を考慮する。日本の非血縁骨髄移植のデータでは、16歳未満の5年生存率88.3%、16歳以上40歳未満で70.2%、40歳以上で58.8%であり、特に若年者で同種骨髄移植が勧められる(日本造血細胞移植学会)。HLA適合の同胞や非血縁ドナーのいない患者では、臍帯血移植やHLA半合致移植が考慮されるが、その適応については十分な検討のうえ臨床試験として実施されるべきである。

d-1. 二度目のATG療法

ヨーロッパの検討では、初回のウマATG(hATG)後3ヶ月までに反応が得られなかった患者に対して2回目のリンフォグロブリン¹⁴⁰⁾またはウサギATG(rATG:サイモグロブリン)¹⁴¹⁾を投与することにより、それぞれ64%、77%の患者に寛解が得られることが示されている。一方で、米国からはhATG+Csa不応例に対するrATG+Csaの奏効率は30%と報告されており、初回hATG療法に効果が認められた再発例に対するrATG療法の奏効率65%に比べて低いことが指摘されている¹⁴²⁾。

日本では、初回 ATG+CsA 無効例に対する ATG 再投与と非血縁ドナーからの移植の生存率が小児再生不良性貧血治療研究会で比較され、ATG 再投与例の 5 年 failure-free survival (9.5%) は URBMT 後 (83.9%) に比べて有意に低かった¹⁴³⁾。また、「特発性造血障害に関する研究班」参加施設を対象として浦部らが行った全国調査でも、初回 ATG 無効例における ATG 再投与の有効率は 17% (2/12) であった。したがって、サイモグロブリン無効例に対して二度目の ATG 療法を行う際には、初回 ATG 療法後に何らかの改善の徴候が見られた例を対象として、臨床試験として実施すべきである【IV】。初回の免疫抑制療法では ATG 後 3 ヶ月までに奏効の徴候がみられる例が多いが、rATG では最初の改善の徴候がみられるまでに 3 ヶ月以上かかる例もかなりあるので、二度目の ATG を行うまで少なくとも 6 ヶ月は待つべきである【IV】。

d-2. 蛋白同化ステロイドの追加投与

前述したように ATG 後 3 ヶ月までに改善の徴候が全くなかった例では、その後寛解が得られる可能性は低いので、遅くとも 4 ヶ月目からメテノロン 10~20mg/日を併用することが勧められる【VI】。ただし、非重症例の治療で述べた男性化の副作用があるため、女性患者に対しては十分な説明が必要である。免疫抑制療法不応性または遅反応性の再生不良性貧血における蛋白同化ステロイドの効果についてはまとまった成績は存在しない。

状況が許せばダナゾール 300mg/日分 3 (保険適用外) を投与する【IV】。ダナゾールには、プリモボランに比べて男性化の副作用が弱く、効果発現までの期間が短いという特長がある。金沢大学病院と関連施設における経験では、免疫抑制療法が無効であった女性患者における有効率は約 50%であった。「特発性造血障害に関する研究班」における臨床試験では、評価可能な 12 例中男性患者 2 例 (17%)、女性患者 3 例 (100%)、全体では 42%に血球数の上昇がみられた。12 週間の投与期間中、重篤な副作用はみられなかった¹⁴⁴⁾。

d-3. 非血縁ドナーからの骨髄移植

わが国では 10 歳未満の小児例を除いて HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄移植の成績は近年の報告でも 70%前後にとどまっている¹⁴⁵⁾。ただし、発症から移植までの期間が短い例では生存率が高い傾向がみられている。特に発病後 2 年以内に移植を受けた例では、2 年以上経過した例に比べて有意に生存率が高いと報告されている¹⁴⁵⁾。このため、これまでに述べた治療のすべてが無効と判断され、年齢や全身状態が許す場合には速やかに非血縁ドナー検索を開始し、ドナーが得られれば移植を考慮する。

非血縁ドナーは、HLA の 8 座が DNA レベルですべて一致していることが望ましい。ただし、我が国の骨髄バンクを介した非血縁者間移植成績の解析によると、HLA 一致ドナーが見出せない場合でも、1 アレル不適合か、C, DRB1 及び DQB1 内のいずれか複数のアレルが不適合のドナーであればドナーとして許容できることが示されている¹⁴⁵⁾。

非血縁ドナーからの移植においては HLA 適合ドナーであっても、HLA 一致同胞からの移植で用いられる CY 200mg/kg+ATG を前処置とすると早期の合併症や移植後造血回復不全が多く認められ、移植成績は不良であった¹⁴⁶⁾。そこで TBI を 2-6 Gy 前処置に加える試験が行われ、2 Gy で 1 次性、2 次性の生着不全がやや認められたものの、4 Gy 以上の TBI 追加は肺合併症の増加につながったことから、至適 TBI 量は 2 Gy とされた。なお小児再生不良性貧血治療研究会では CY (200 mg/kg)+TBI (5 Gy)+ATG が用いられてきた。ただし、5 Gy の TBI は性腺機能への影響が懸念される。Flu を用いて CY を減量した Flu 30 mg/m²×4 日+ CY 300mg/m²×4 日+サイモグロブリン 3.75 mg/kg×4 日を前処置に用いた HLA 不一致血縁者もしくは非血縁者間移植では、15 歳以上の患者 19 人中 6 人で 1 次性生着不全が認められており、2 年生存率が 61%であった¹⁴⁷⁾。そこで生着不全予防目的に TBI 2 Gy 追加の有無が検討され、全患者での 5 年生存率は TBI あり群で 79%、なし群で 73%であった¹⁴⁸⁾。なお TBI なし群では若年層の生存率が有意に良好であったが、TBI あり群では年齢による生存率の差はなかった。この報告では TBI の有無に関わらず生着不全が 17%認められていた。HLA 不適合血縁者もしくは非血縁者をドナーとする移植においては、CY が 1200 mg/m²まで減量されていることが、高い生着不全の発症率につながった可能性がある。前出の KSGCT 前向き試験では非血縁ドナーからの移植でも FLU (30 mg/m², day-6 から day-3) +CY (25 mg/kg, day-6 から day-3)+サイモグロブリン (1.25 mg/kg, day-4, -3) に TBI 2Gy を加えた前処置で同種移植を行ったが、生着に問題なく、全生存率も良好であった¹²⁸⁾。一方、アメリカで行われた非血縁者間移植を対象とする Flu 120mg/m²+CY+ATG (サイモグロブリン 9mg/kg または hATG 90mg/kg, day-4 から day-2)+TBI 2Gy レジメンにおける CY の至適用量に関する臨床試験では、150mg/kg の CY 投与は臓器毒性による治療関連死亡が高率であった。このため、150mg/kg のアームは中止され、50mg/kg または 100mg/kg の CY 投与が適切であると報告されている¹⁴⁹⁾。ただしこの報告では CY が 100 mg/kg であっても、生着不全が 15%に認められている。サイモグロブリン用量の多いことが拒絶を増や

した可能性がある。前述の本邦の前向き試験のように、特に重症 GVHD の少ない日本人では、サイモグロブリン投与量を減らし、day -4, -3 のように投与日を前倒しにすることが生着には有利に働く可能性がある。

d-4. その他の代替ドナーからの骨髄移植

HLA 一致同胞や HLA アリル一致非血縁ドナーが得られない場合の代替ドナーとして臍帯血移植やハプロアイデンティカルドナーからの移植が考慮される。臍帯血移植については、2006 年までの本邦の臍帯血移植を解析した報告では好中球生着 54.8%, 2 年全生存率 41.1% という成績であった¹⁵⁰⁾。しかし Flu 25 mg/m²×5 日+MeI 40mg/m²×2 日+TBI 4 Gy を前処置として 12 人に対して臍帯血移植を行った虎の門病院からの報告では、1 次性、2 次性の生着不全を 1 人ずつ認めたものの、3 年全生存率 83.3% という良好な成績が得られ¹³⁴⁾、この前処置が多く用いられている近年の本邦再生不良性貧血患者に対する臍帯血移植の成績は、40 歳未満では非血縁間骨髄移植と同等の成績が得られている¹⁵¹⁾。ただし 40 歳以上での臍帯血移植の成績は非血縁者間骨髄移植の成績よりも劣っている。EBMT では Flu 30 mg/m²×4 日+CY 30 mg/kg×4 日+ATG 2.5mg×2 日(day-3, -2)+TBI 2 Gy を前処置として 4.0×10⁷/kg 以上の臍帯血を移植する前向き試験が行われ¹⁵²⁾、生着率 88%, 1 年生存率 88.5% であった。

ハプロアイデンティカルドナーからの HLA 不適合移植については、移植後大量 CY を用いた場合、HLA 一致同胞ドナーからの移植後と遜色ない生着率が得られており¹³⁵⁾、今後本邦でも施行が増えていく可能性がある。まだ症例数は少ないが、臍帯血移植で用いられている Flu 25 mg/m²×5 日+MeI 40mg/m²×2 日+TBI 4 Gy にアレムツズマブ 0.25 mg/kg×2 日間(day-4, -3)を加えた前処置でハプロアイデンティカルドナーから行われた HLA 不適合移植も、生着、その後の経過とも良好であり、期待できる治療方法ではないかと考える¹³⁶⁾。ただし、これらの代替ドナーからの移植は多施設による臨床試験として行い、その有用性を明らかにする必要がある。

d-5. 免疫抑制療法が有効であったがその後再発した患者

初回 ATG 療法が有効であった例の約 3 割に再生不良性貧血の再発が認められる。ヨーロッパの成績では、初回ウマ ATG (hATG) 後再発例に対するリンフォグロブリンの有効率は 61% であった¹¹⁵⁾。米国 NIH の成績では、初回 hATG 投与後の再発例に rATG (サイモグロブリン) 投与した場合の奏効率は 65% と無効例 (30%) と比較して良好であった¹⁴²⁾。浦部らの調査では、初回のリンフォグロブリンが有効であった 22 例の再発例のうち 10 例 (45%) にリンフォグロブリンの再投与が有効であった。一方、同じく初回のリンフォグロブリン後に再発しゼットブリンを投与された 13 例のうち寛解が得られたのは 5 例 (28%) であった。現在日本で使用できるのはサイモグロブリンのみであるため、再発した例に対してはサイモグロブリンを投与する【IV】。

d-6. トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA)

免疫抑制療法に抵抗性あるいは再発例に対する EPAG の単独投与の治療成績は、米国 NIH の漸増投与の 2 相試験の 43 例では奏効率 40% であり¹⁰⁸⁾、米国 NIH の最初から 150mg 投与で開始する 2 相試験の 40 例では奏効率 50%¹¹⁰⁾、日本の国内 2/3 相試験の 21 例では 48%⁸⁹⁾ であった。免疫抑制療法との併用も含めた EPAG 投与の治療成績は、フランスの再生不良性貧血の基幹病院 15 施設での 46 例の後方視的解析では、ATG 治療の既往なし 11 例 (うち 2 例は EPAG が初期治療) では奏効率 64%、ATG による既治療例の 35 例では 74% であり、3 系統の回復はそれぞれ 27% と 34% であった¹¹¹⁾。香港の単一施設の 10 例の後方視的解析では奏効率は 50%、3 系統の改善 40% であった¹⁵³⁾。免疫抑制療法抵抗例への EPAG 単独投与例が 28.9%、初期治療としての EPAG 投与例が 16.7% を占める EPAG 治療 134 例の EBMT の後方視的解析では、奏効率は 62% であった¹¹²⁾。

免疫抑制療法に不応または免疫抑制療法が適用とならない例に対する ROMI の単独投与の治療成績は、韓国の 2 相試験の 35 例の 1 年の中間解析結果では、至適用量は 10 μg/kg であり、10 μg/kg 投与での奏効率 100%、投与 52 週では 33.3% に 3 系統の改善効果がみられ、最大投与量を 20 μg/kg とした継続投与期の奏効率 87.9% で、3 系統の改善効果は 15.2% であった¹⁵⁴⁾。日本と韓国で行われた 31 例での 2/3 相国際共同臨床試験では、最大投与量は 20 μg/kg で、奏効率は 83.9% であった⁹⁰⁾。フランスの再生不良性貧血の基幹病院 8 施設での ROM が投与された 14 例 (71% が ATG 治療、57% が EPAG 治療の既往あり) の後方視的解析では、ROMI の最大投与量中央値は 9.4 μg/kg であり、10 μg/kg 以上の投与例は 8/14 (57%) で、投与期間中央値は 4.0 ヶ月であったが、血液学的改善効果がみられたのは 14 例中の 1 例にすぎなかった。3 系統の改善効果がみられたその 1 例は、ウサギ ATG/CsA に当初は反応したものの CsA 漸減中に再燃し、EPAG に抵抗性であった症例であった¹³⁹⁾。

一部の症例では安定した奏効がみられ、EPAG の投与を中止した後も奏効が持続することが報告されている。そのような症例は、EPAG の米国 NIH による 2 相試験では 12-25%^{108, 110)}であり、フランスの再生不良性貧血の基幹病院 15 施設での 46 例の後方視的解析では 9%であった¹¹¹⁾。

TPO-RA 治療では MDS や AML などへの移行が危惧される。免疫抑制療法に抵抗性あるいは再発例に対する TPO-RA の治療における MDS/AML への移行あるいは異常核型の出現率は、米国 NIH の 2 つの EPAG の 2 相試験^{108, 110)}を合わせた 83 例の解析では 18%(16 例、うち 15 例は異常核型の出現、1 例は MDS/AML への移行)であり、-7 などの 7 番染色体の異常の異常核型の出現は 7 例 (8.4%) であった。フランスの再生不良性貧血の基幹病院 15 施設での EPAG 治療 46 例の後方視的解析では EPAG 治療開始前に-7 がみられた 2 例のうち 1 例が AML に移行し¹¹¹⁾、香港の単一施設の EPAG 治療 10 例の後方視的解析では AML への移行例が 1 例あり¹⁵³⁾、EPAG 治療 134 例の EBMT の後方視的解析では MDS への移行例が 2 例みられた¹¹²⁾。ROMI の単独投与の韓国の 35 例の 2 相試験では AML/MDS への移行は認められず、日本と韓国で行われた 31 例の 2/3 相国際共同臨床試験では異常核型の出現が 2 例で認め、そのうち 1 例は-7 を含む異常であった⁹⁰⁾。

12. 予 後

軽症・中等症の中には、汎血球減少があってもまったく進行しない例や自然に回復する例もある。かつては、重症例は汎血球減少が進行し、支持療法のみでは半年で 50%が死亡するとされていた。最近では抗生物質、G-CSF、血小板輸血などの支持療法が発達し、免疫抑制療法や骨髄移植が発症後早期に行われるようになったため、約 7 割が輸血不要となるまで改善し、9 割近くに長期生存が期待できる。ただし、好中球数 0 の劇症型で感染症がコントロールできない成人患者では、免疫抑制療法が施行できないまま感染症のため死亡する例が多い。

1) ヘモクロマトーシス

一部の重症例や発症後長期間を経過した患者は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血を必要とする。赤血球輸血が度重なると糖尿病・心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が現れる。心室性の不整脈にはとくに注意が必要である。経口鉄キレート薬デフェラシロクス (2017 年からジヤドニュ) は余剰鉄を便中に排泄させることで輸血後鉄過剰症を改善させる薬剤であるが、再生不良性貧血を対象とした臨床試験 (EPIC study) でも、血清フェリチン値の低下に伴って ALT レベルも改善することが示された⁸⁰⁾。さらに、EPIC study に登録された患者の中で IST が同時に行われていない血液学的評価可能な 24 例について解析したところ、血清フェリチン値の減少が著明であった 11 例 (45.8%) に血液学的な部分奏効 (Camitta 基準) が得られ、全例が輸血非依存性となっていた。ただし血球回復を認めた患者はいずれも非重症例であった⁸²⁾。デフェラシロクスによりヘモクロマトーシスによる死亡が減少することが期待されている。

2) 二次性のクローン性異常

再生不良性貧血の一部の例は経過観察中に MDS や急性骨髄性白血病に移行することが知られている。免疫抑制療法により改善した長期生存患者の約 5~10%が MDS、その一部が急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) に移行し、10~15%が PNH に移行するとされている^{19, 155)}。これに対して、わが国の小児再生不良性貧血治療研究会の成績では、109 例中 MDS か AML に移行した例は観察期間の中央値 72 ヶ月で 5 例 (4.9%) のみであった²³⁾。また、小峰班で行われた免疫抑制療法施行例の後方視的検討でも、観察期間の中央値 34 ヶ月で MDS または AML に移行した例は 199 例中 2 例 (1%) のみであった (山崎宏人ら、未発表データ)。したがってわが国の再生不良性貧血患者では欧米に比べて MDS・AML に移行する頻度が低い可能性がある。わが国の成人 101 例 (G-CSF 非併用例 50 例、併用例 51 例) に対する免疫抑制療法の前方視的検討でも、観察期間中央値 52 ヶ月 (G-CSF 非併用例)、54 カ月 (G-CSF 併用例) で MDS または AML に移行した例は 3% (G-CSF 非併用例 1 例、G-CSF 併用例 2 例) のみであった²⁴⁾。

免疫抑制療法前の末梢血白血球におけるテロメア長が短い例はテロメア長が長い例に比べて、7 番染色体のモノソミーを含むクローン性疾患への移行率が高いことが報告されている¹⁵⁶⁾。

二次性 MDS の中では 7 番染色体のモノソミーを持つ MDS は極めて予後が悪い。7 番染色体の異常は、G-CSF を長期投与された患者や、発病時に汎血球減少が高度であった患者に出現しやすい⁵⁵⁾。したがって、このようなリスクの高い患者に対しては骨髄の染色体分析や、末梢血顆粒球を対象とした FISH 解析を定期的に行い、7 番染色体のモノソミーが検出された際には速やかに同種造血幹細胞移植を行う必要がある。また、EPAG 使用と染色体異常陽性細胞の誘発リスクについて議論が存在する。異常クローンが誘発された症例では、7 番染色体の異常を認めることが多いため注意が必要であるが、NIH の報告では異常クロンの発生率はヒストリカルコントロールと比較して有意差が認められておらず¹⁰⁹⁾、EPAG が二次性クローン造血に与える影響について今のところ明確な関連は証明されていない。EPAG と

異常クローンの発生については、症例数を増やしさらに長期間経過を観察する必要である。

日米の共同研究で、後天性再生不良性貧血患者 439 名から得られた 668 検体を用いて体細胞遺伝子変異を経時的に解析し、クローン性造血の評価が行われた²¹⁾。IST 後 6 ヶ月時点での検体について MDS や AML で認められる変異遺伝子を含む 106 の遺伝子を調べたところ 36% の患者に変異遺伝子が検出され、その中で高頻度の遺伝子は、*BCOR* と *BCORL1* (9.3%)、*PIG-A* (7.5%)、*DNMT3A* (8.4%)、*ASXL1* (6.2%) であった。また SNP array karyotyping では、13% の患者に 6pUPD (uniparental disomy of the 6p arm) を認め、その他-7、del(13q) などが検出された。これらの結果を合わせると 47% の症例でクローン性造血が認められた。さらに経時的に採取された検体について全エクソーム解析を行い、クローン性造血の推移について評価したところ、*PIG-A*、*BCOR*、*BCORL1* 変異クローンは減少または少ないままの傾向があり、その存在は IST に対する高い反応性や良好な生存率と関連していた。一方、*ASXL1*、*DNMT3A*、*RUNX1* 変異クローンは経時的に増加傾向があり、IST 後の生存率は低かった。*PIG-A*、*BCOR*、*BCORL1* 変異や HLA ハプロタイプが欠失している 6pUPD を持つクローンの増加は自己反応性 T 細胞の攻撃からエスケープする機序の存在を示唆している³⁹⁾。Clonal evolution の一端が明らかになってきたが、クローン性造血のダイナミクスは複雑で症例ごとに様々であり、未だ変異クローンの選択メカニズムは不明な点が多い。

13. 今後に残された問題点と将来展望

1) 疫学

わが国における再生不良性貧血の年間新患者発生数が十分に把握されていないことが問題である。これを明らかにするためには、各都道府県から特定疾患として新規に申請された再生不良性貧血症例について、臨床個人調査票と（可能であれば主治医から得た）患者情報を吟味し、診断や治療の妥当性を検討することが望まれる。また日本血液学会で行われている血液疾患登録のデータを利用した疫学調査の進展も期待される。

2) 診断

厚生労働科学研究費補助金「特発性造血障害に関する調査研究班」で行っている新規発症患者の全例登録、骨髄標本のセントラルレビューを通して診断の妥当性を検証する。また、免疫抑制療法に対する反応性や予後を推測するための新しいマーカーを同定する。

3) 治療

- ① 輸血非依存性の軽症・中等症例に対する CsA 早期投与の有用性を検証する。
- ② 移植前処置で用いる ATG の至適投与量および投与時期を明らかにする。
- ③ 移植前処置におけるアレムツズマブの GVHD 抑制効果と安全性の検証。
- ④ 難治性再生不良性貧血に対する EPAG およびロミプロスチムの有用性と安全性を臨床試験によって明らかにする。

参考文献

1. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2009; 147: 43-70.
2. Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res*. 2007; 31: 1461-8.
3. Ando K, Tanaka Y, Hashimoto Y, et al. PNH-phenotype cells in patients with idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) with megakaryocytic hypoplasia and thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2010; 150: 705-7.
4. Saito C, Ishiyama K, Yamazaki H, et al. Hypomegakaryocytic thrombocytopenia (HMT): an immune-mediated bone marrow failure characterized by an increased number of PNH-phenotype cells and high plasma thrombopoietin levels. *British journal of haematology*. 2016; 175: 246-51.
5. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood*. 1989; 73: 391-6.
6. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood*. 1976; 48: 63-70.
7. Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, et al. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol*. 2014; 93: 747-52.
8. 清水弘之, 松下陽子, 溝口秀昭: 再生不良性貧血全国有病者数調査. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 平成五年度研究業績報告書, 1994, pp 88-89.

9. 太田晶子、島田直樹. 再生不良性貧血の罹患率の推計—臨床調査個人票の解析—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書. 2017; 50-54
10. Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood*. 1990; 75: 1646-53.
11. Montane E, Ibanez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2008; 93: 518-23.
12. Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW, et al. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. Aplastic Anemia Study Group. *Am J Public Health*. 1997; 87: 1551-4.
13. Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, et al. Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell*. 2001; 7: 249-62.
14. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003; 102: 916-8.
15. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 2005; 352: 1413-24.
16. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006; 108: 2509-19.
17. Awaya N, Rupert K, Bryant E, et al. Failure of adult marrow-derived stem cells to generate marrow stroma after successful hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2002; 30: 937-42.
18. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al. Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *Exp Hematol*. 1987; 15: 1134-9.
19. de Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, et al. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *British journal of haematology*. 1989; 73: 121-6.
20. Ishiyama K, Chuhjo T, Wang H, et al. Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*. 2003; 102: 1211-6.
21. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *The New England journal of medicine*. 2015; 373: 35-47.
22. Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fischer M, et al. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med*. 1997; 126: 116-22.
23. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000; 96: 2049-54.
24. Teramura M, Kimura A, Iwase S, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*. 2007; 110: 1756-61.
25. Nakao S, Yamaguchi M, Shiobara S, et al. Interferon-gamma gene expression in unstimulated bone marrow mononuclear cells predicts a good response to cyclosporine therapy in aplastic anemia. *Blood*. 1992; 79: 2532-5.
26. Nimer SD, Ireland P, Meshkinpour A, et al. An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. *Blood*. 1994; 84: 923-7.
27. Nakao S, Takamatsu H, Chuhjo T, et al. Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood*. 1994; 84: 4257-61.
28. Sugimori C, Yamazaki H, Feng X, et al. Roles of DRB1 *1501 and DRB1 *1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2007; 35: 13-20.
29. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci ML, et al. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood*. 1995; 85: 1354-63.
30. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2006; 107: 1308-14.
31. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesawan K, et al. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96: 5209-14.
32. Hu R, Mukhina GL, Piantadosi S, et al. PIG-A mutations in normal hematopoiesis. *Blood*. 2005; 105: 3848-54.
33. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, et al. Origin and fate of blood cells deficient in

- glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. *British journal of haematology*. 2009; 147: 102-12.
34. Zeng W, Nakao S, Takamatsu H, et al. Characterization of T-cell repertoire of the bone marrow in immune-mediated aplastic anemia: evidence for the involvement of antigen-driven T-cell response in cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood*. 1999; 93: 3008-16.
 35. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, et al. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. *Lancet*. 2004; 364: 355-64.
 36. Hirano N, Butler MO, Von Bergwelt-Baildon MS, et al. Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2003; 102: 4567-75.
 37. Feng X, Chuhjo T, Sugimori C, et al. Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*. 2004; 104: 2425-31.
 38. Takamatsu H, Feng X, Chuhjo T, et al. Specific antibodies to moesin, a membrane-cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007; 109: 2514-20.
 39. Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, et al. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2011; 118: 6601-9.
 40. Maruyama H, Katagiri T, Kashiwase K, et al. Clinical significance and origin of leukocytes that lack HLA-A allele expression in patients with acquired aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2016; 44: 931-9 e3.
 41. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, et al. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017; 129: 2908-16.
 42. Otsubo H, Kaito K, Sekita T, et al. Mesalazine-associated severe aplastic anemia successfully treated with antithymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor. *International journal of hematology*. 1998; 68: 445-8.
 43. Wiesen A, Wiesen J, Limaye S, et al. Mesalazine-induced aplastic anemia. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 1063.
 44. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 1997; 336: 1059-64.
 45. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *British journal of haematology*. 2010; 149: 890-5.
 46. Osugi Y, Yagasaki H, Sako M, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia. *Haematologica*. 2007; 92: 1687-90.
 47. Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol*. 2007; 35: 523-33.
 48. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2006; 108: 4232-6.
 49. Sugimori C, Padron E, Caceres G, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and concurrent JAK2(V617F) mutation. *Blood Cancer J*. 2012; 2: e63.
 50. Tominaga R, Katagiri T, Kataoka K, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria induced by the occurrence of BCR-ABL in a PIGA mutant hematopoietic progenitor cell. *Leukemia*. 2015;
 51. Sugimori N, Kondo Y, Shibayama M, et al. Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis. *Eur J Haematol*. 2009; 82: 54-60.
 52. Shen W, Clemente MJ, Hosono N, et al. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest*. 2014; 124: 4529-38.
 53. Nishimura R, Mase S, Araki R, et al. Massive hyper-reactive hematopoietic nests in bilateral iliac bones in a patient with mild aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1903-4.
 54. Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood*. 2002; 99: 3129-35.
 55. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood*. 2002; 100: 786-90.
 56. Ishiyama K, Karasawa M, Miyawaki S, et al. Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *British journal of haematology*. 2002; 117: 747-50.
 57. Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, et al. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. *Haematologica*. 2012; 97: 1845-9.
 58. Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, et al. Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia: response to immunosuppressive therapy. *British journal of haematology*. 1999; 104: 271-4.

59. 楠本修也. MRIによる骨髄病変の解析-再生不良性貧血と骨髄異形成症候群について. 臨床血液 1992;33:423-9.
60. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010; 78: 211-30.
61. Hosokawa K, Sugimori C, Ishiyama K, et al. Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. *Ann Hematol.* 2018; 97: 2289-97.
62. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. *British journal of haematology.* 2014; 164: 546-54.
63. Tutelman PR, Aubert G, Milner RA, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype cells and leucocyte subset telomere length in childhood acquired aplastic anaemia. *British journal of haematology.* 2014; 164: 717-21.
64. Narita A, Kojima S. Biomarkers for predicting clinical response to immunosuppressive therapy in aplastic anemia. *International journal of hematology.* 2016; 104: 153-8.
65. Seiki Y, Sasaki Y, Hosokawa K, et al. Increased plasma thrombopoietin levels in patients with myelodysplastic syndrome: a reliable marker for a benign subset of bone marrow failure. *Haematologica.* 2013; 98: 901-7.
66. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的異形成に基づく診断確度区分と形態診断アトラス. 朝長万左男, 松田晃編. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的診断基準作成のためのワーキンググループ. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究（平成19年度）2007
67. Dingli D, Luzzatto L, Pacheco JM. Neutral evolution in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105: 18496-500.
68. Sugimori C, Kaito K, Nakao S. Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairy cell leukemia mimicking aplastic anemia: two case reports. *International journal of hematology.* 2003; 77: 391-4.
69. 米村 雄士, 松本 雅則, 稲田 英一, 上田 恭典, 大石 晃嗣, 紀野 修一, 久保 隆彦, 熊川 みどり, 末岡 榮三朗, 園木 孝志, 長井 一浩, 藤島 直仁, 脇本 信博, 松下 正: 科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン. 日本輸血細胞治療学会誌 2016; 62: 641-650.
70. 高見 昭良, 松下 正, 緒方 正男, 藤井 伸治, 羽藤 高明, 富山 佳昭, 久富木 庸子, 水田 秀一, 河野 武弘, 松崎 浩史, 米村 雄士, 松本 雅則: 科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン. 日本輸血細胞治療学会誌 2017; 63: 569-584.
71. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2000; 95: 3302-9.
72. Ohsaka A, Kikuta A, Ohto H, et al. Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan. *International journal of hematology.* 91: 201-8.
73. Sonoda Y, Yashige H, Fujii H, et al. Bilineage response in refractory aplastic anemia patients following long-term administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Haematol.* 1992; 48: 41-8.
74. Bessho M, Jinnai I, Hirashima K, et al. Trilineage recovery by combination therapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in patients with aplastic anemia and refractory anemia. *Stem Cells.* 1994; 12: 604-15.
75. Ohara A, Kojima S, Okamura J, et al. Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukaemia in children with hepatitis-associated aplastic anaemia. *British journal of haematology.* 2002; 116: 151-4.
76. Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, et al. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. Italian Aplastic Anaemia Study Group. *Lancet.* 2001; 357: 43-4.
77. Tichelli A, Peffault de Latour R, Passweg J, et al. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globuline, cyclosporine, with or without G-CSF: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2019;
78. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2009; 94: 712-9.

79. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*. 2003; 361: 1597-602.
80. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood*. 2010; 116: 2448-54.
81. Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Restoration of hematopoiesis after iron chelation therapy with deferasirox in 2 children with severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32: 611-4.
82. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al. Hematologic responses in patients with aplastic anemia treated with deferasirox: a post hoc analysis from the EPIC study. *Haematologica*. 2013; 98: 1045-8.
83. Vlachodimitropoulou E, Chen YL, Garbowski M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. *Blood*. 2017; 130: 1923-33.
84. Zhao Z, Sun Q, Sokoll LJ, et al. Eltrombopag mobilizes iron in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2018; 131: 2399-402.
85. Kao YR, Chen J, Narayanagari SR, et al. Thrombopoietin receptor-independent stimulation of hematopoietic stem cells by eltrombopag. *Sci Transl Med*. 2018; 10:
86. Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43: 545-51.
87. Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children. *International journal of hematology*. 2009; 89: 409-13.
88. Yamazaki H, Sugimori C, Chuhjo T, et al. Cyclosporine therapy for acquired aplastic anemia: predictive factors for the response and long-term prognosis. *International journal of hematology*. 2007; 85: 186-90.
89. Yamazaki H, Ohta K, Iida H, et al. Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy. *International journal of hematology*. 2019; 110: 187-96.
90. Tomiyama Y, Jang JH, Lee JW, et al. Efficacy and safety of romiplostim in patients with acquired aplastic anemia ineligible or refractory to immunosuppressive therapy: interim analysis of phase 2/3 clinical trial. *Blood*. 2019; 132: 1306.
91. Najean Y. Long-term follow-up in patients with aplastic anemia. A study of 137 androgen-treated patients surviving more than two years. *Joint Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias*. *Am J Med*. 1981; 71: 543-51.
92. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 2011; 365: 430-8.
93. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 2012; 119: 5391-6.
94. Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, et al. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2013; 121: 862-3.
95. Shin SH, Yoon JH, Yahng SA, et al. The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol*. 2013; 92: 817-24.
96. Vallejo C, Montesinos P, Polo M, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2015; 94: 947-54.
97. Zhang L, Jing L, Zhou K, et al. Rabbit antithymocyte globulin as first-line therapy for severe aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2015; 43: 286-94.
98. Chuncharunee S, Wong R, Rojnuckarin P, et al. Efficacy of rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment of severe aplastic anemia: an Asian multicenter retrospective study. *International journal of hematology*. 2016; 104: 454-61.
99. Sakamoto T, Obara N, Kurita N, et al. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *International journal of hematology*. 2013; 98: 319-22.
100. Suzuki T, Kobayashi H, Kawasaki Y, et al. Efficacy of combination therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A as a first-line treatment in adult patients with aplastic anemia: a comparison of rabbit and horse formulations. *International journal of hematology*. 2016; 104: 446-53.
101. Narita A, Zhu X, Muramatsu H, et al. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2019; 187: 227-37.
102. Sangiolo D, Storb R, Deeg HJ, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-identical siblings for severe aplastic anemia in patients over 40 years of age. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010; 16: 1411-8.

103. Nihonzouketusaibou. 2016;
104. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003; 101: 1236-42.
105. Saracco P, Quarello P, Iori AP, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *British journal of haematology*. 2008; 140: 197-205.
106. Marsh JC, Zomas A, Hows JM, et al. Avascular necrosis after treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *British journal of haematology*. 1993; 84: 731-5.
107. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 2012; 367: 11-9.
108. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014; 123: 1818-25.
109. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *The New England journal of medicine*. 2017; 376: 1540-50.
110. Winkler T, Fan X, Cooper J, et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood*. 2019; 133: 2575-85.
111. Lengline E, Drenou B, Peterlin P, et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2018; 103: 212-20.
112. Ecsedi M, Lengline E, Knol-Bout C, et al. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. *Ann Hematol*. 2019; 98: 1341-50.
113. Scheinberg P, Fischer SH, Li L, et al. Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood*. 2007; 109: 3219-24.
114. Kobayashi R, Yabe H, Hara J, et al. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *British journal of haematology*. 2006; 135: 693-6.
115. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol*. 2000; 37: 69-80.
116. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2001; 7: 39-44.
117. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. *British journal of haematology*. 2005; 130: 747-51.
118. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood*. 2007; 109: 4582-5.
119. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Archives of internal medicine*. 1981; 141: 758-63.
120. Srinivasan R, Takahashi Y, McCoy JP, et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *British journal of haematology*. 2006; 133: 305-14.
121. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica*. 2009; 94: 1312-5.
122. Mori T, Koh H, Onishi Y, et al. Impact of cyclophosphamide dose of conditioning on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia from human leukocyte antigen-identical sibling. *International journal of hematology*. 2016; 103: 461-8.
123. Kako S, Yamazaki H, Ohashi K, et al. Mixed Chimerism and Secondary Engraftment Failure in Allogeneic Transplantation for Aplastic Anemia. 2018; 132: 4631-.
124. Yoshida N, Yagasaki H, Yabe H, et al. Donor-Type Aplasia After Bone Marrow Transplantation in Children with Aplastic Anemia: A Nationwide Retrospective Study. 2012; 120: 959-.
125. Yoshida N, Yabe H, Kudo K, et al. Outcomes of Stem Cell Transplantation with Fludarabine and Melphalan Conditioning for Children with Acquired Bone Marrow Failure: A Nationwide

- Retrospective Study. 2014; 124: 2559-.
126. Terasako K, Sato K, Sato M, et al. The effect of different ATG preparations on immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Hematology*. 2010; 15: 165-9.
 127. Kako S, Akahoshi Y, Harada N, et al. HLA-mismatched haploidentical transplantation using low-dose anti-thymocyte globulin (ATG: thymoglobulin). *Hematology*. 2017; 22: 129-35.
 128. Kako S, Kanda Y, Onizuka M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A Ksgct prospective study. *Blood*. 2018; 132 (Suppl 1): 2101-.
 129. Marsh JC, Pearce RM, Koh MB, et al. Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49: 42-8.
 130. Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol*. 2013; 88: 294-300.
 131. Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2001; 7: 208-15.
 132. Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2004; 103: 2490-7.
 133. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007; 110: 1397-400.
 134. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, et al. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Blood*. 2011; 117: 3240-2.
 135. Clay J, Kulasekararaj AG, Potter V, et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014; 20: 1711-6.
 136. Kako S, Gomyo A, Akahoshi Y, et al. Haploidentical transplantation using low-dose alemtuzumab: Comparison with haploidentical transplantation using low-dose thymoglobulin. *Eur J Haematol*. 2019; 102: 256-64.
 137. Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013; 98: 881-7.
 138. Cantoni S, Carpenedo M, Mazzucconi MG, et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol*. 2018; 93: 58-64.
 139. Zhao LP, Sicre De Fontbrune F, Contejean A, et al. Nationwide survey in France on the use of romiplostim in patients with refractory severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54: 1161-3.
 140. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 1998; 100: 393-400.
 141. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. *Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). British journal of haematology*. 1999; 107: 330-4.
 142. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2006; 133: 622-7.
 143. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood*. 2008; 111: 1054-9.
 144. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, et al. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol*. 2008; 83: 387-9.
 145. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, et al. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood*. 2011; 118: 3186-90.
 146. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood*. 1996; 87: 386-92.
 147. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte

- globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 947-50.
148. Bacigalupo A, Socie G, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. *Haematologica*. 2010; 95: 976-82.
 149. Anderlini P, Wu J, Gersten I, et al. Cyclophosphamide conditioning in patients with severe aplastic anaemia given unrelated marrow transplantation: a phase 1-2 dose de-escalation study. *Lancet Haematol*. 2015; 2: e367-75.
 150. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008; 14: 1057-63.
 151. Kuwatsuka Y, Kanda J, Yamazaki H, et al. A Comparison of Outcomes for Cord Blood Transplantation and Unrelated Bone Marrow Transplantation in Adult Aplastic Anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22: 1836-43.
 152. Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. *Blood*. 2018; 132: 750-4.
 153. Hwang YY, Gill H, Chan TSY, et al. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. *Hematology*. 2018; 23: 399-404.
 154. Lee JW, Lee SE, Jung CW, et al. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019; 6: e562-e72.
 155. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2000; 37: 91-101.
 156. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. *JAMA*. 2010; 304: 1358-64.