

再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版

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)

山崎 宏人 金沢大学

(メンバー)

板垣 充弘 広島赤十字・原爆病院

臼杵 憲祐 NTT 東日本関東病院

太田 晶子 埼玉医科大学

小笠原 洋治 東京慈恵会医科大学

小原 直 筑波大学

賀古 真一 自治医科大学

神田 善伸 自治医科大学

黒川 峰夫 東京大学

島田 直樹 国際医療福祉大学

鈴木 隆浩 北里大学

濱 麻人 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院

山口 博樹 日本医科大学

中尾 眞二 石川県赤十字血液センター

平成16年度 初版：平成17（2005）年3月

平成22年度改訂版：平成23（2011）年3月

平成25年度改訂版：平成26（2014）年3月

平成26年度改訂版：平成27（2015）年2月

平成28年度改訂版：平成29（2017）年3月

平成30年度改訂版：平成30（2018）年5月

令和01年度改訂版：令和02（2020）年3月

令和04年度改訂版：令和05（2023）年3月

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

令和5年（2023年）3月

目 次

<p>1. 疾患の特徴・定義</p> <p>2. 診断基準</p> <p>3. 病型分類</p> <p>4. 重症度基準</p> <p>5. 疫 学</p> <p>6. 病因・病態発生</p> <p> 1) 先天性</p> <p> (1) Fanconi 貧血</p> <p> (2) Dyskeratosis congenita (DC)</p> <p> 2) 後天性</p> <p> (1) 特発性</p> <p> a. 造血幹細胞自身の異常</p> <p> b. 免疫学的機序による造血の抑制</p> <p> (2) 薬剤性再生不良性貧血</p> <p> (3) 肝炎関連再生不良性貧血</p> <p> (4) PNH を伴うもの</p> <p>7. 症 候</p> <p> 1) 自覚症状</p> <p> 2) 他覚症状</p> <p>8. 検査所見</p> <p> 1) 末梢血</p> <p> 2) 骨髄穿刺および骨髄生検</p> <p> 3) 染色体分析</p> <p> 4) 血液生化学・血清検査所見</p> <p> 5) 胸腰椎の MRI</p> <p> 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</p> <p>9. 鑑別診断</p> <p> 1) RCUD、RCMD (WHO2008 年分類)、MDS-SLD、MDS-MLD (WHO2016 年分類)、および ICUS</p> <p> 2) 骨髄不全型の PNH</p> <p> 3) 有毛細胞白血病</p> <p>10. 病 理</p> <p>11. 治 療</p>	<p>1) 支持療法</p> <p> (1) 輸血</p> <p> a. 赤血球輸血</p> <p> b. 血小板輸血</p> <p> c. 顆粒球輸血</p> <p> (2) 造血因子</p> <p> (3) 鉄キレート療法</p> <p>2) 造血回復を目指した治療</p> <p> (1) stage 1 および 2a</p> <p> (2) stage 2b~stage 5</p> <p> 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</p> <p> a-1. CsA を併用することの重要性</p> <p> a-2. 併用するプレドニゾロンの投与量</p> <p> a-3. トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) の併用</p> <p> a-4. G-CSF の併用</p> <p> a-5. 抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬の投与</p> <p> b. 40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者</p> <p> b-1. 移植前処置</p> <p> b-2. 移植細胞ソース</p> <p> 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</p> <p> d. 免疫抑制療法とエルトロンボパグ (EPAG) が無効な例に対する治療</p> <p> d-1. 二度目の ATG 療法</p> <p> d-2. 蛋白同化ステロイドの追加投与</p> <p> d-3. 非血縁ドナーからの骨髄移植</p> <p> d-4. その他の代替ドナーからの造血幹細胞移植</p> <p> 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</p> <p> d-6. トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA)</p> <p>12. 予 後</p> <p> 1) ヘモクロマトーシス</p> <p> 2) 二次性のクローン性異常</p> <p>13. 今後に残された問題点と将来展望</p> <p> 1) 疫 学</p> <p> 2) 診 断</p> <p> 3) 治 療</p> <p>14. 参考文献</p> <p>15. 再生不良性貧血診療の clinical question</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（指定難病）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再生不良性貧血の発病時から発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) による溶血症状を伴った骨髄不全型 PNH が挙げられているが、これらの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なり、MCV は通常高値を示す。骨髄には部分的に造血葉が残存しているが、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、頻度は低いが輸血を必要とする stage 2b に細分類された。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

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.	骨髄不全型 PNH

表 3. 再生不良性貧血の原因となりうる薬剤¹⁾

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
抗癌薬	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	クロルプロバミド
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¹⁾

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)

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）

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、 赤血球輸血を必要としない。
	a	赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月2単位未満。
	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年度末現在10,523人、有病率8.3（人口10万対）である。なお、2015年難病法施行以降、指定難病の医療費助成認定に重症度基準が導入され、経過措置の2年間を経て2017年以降、受給対象は中等症以上のstage 2～stage 5となった。その結果、受給者数は減少し、2020年度末現在、医療受給者数は8,724人、有病率6.9（人口10万対）となっている。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)}、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*、*PTGA*、*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²⁵⁾、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²⁵⁾。
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²⁶⁾。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²⁷⁾。

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²⁸⁾。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^{29, 30)}。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³¹⁾。

- 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^{32, 33)}。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、kinectin³⁴⁾、diazepam-binding protein-related sequence (DRS)-1³⁵⁾、モエシン³⁶⁾、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, 37-39)}。

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³⁸⁾。

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メサラジン投与後に発症する再生不良性貧血が「メサラジンによる再生不良性貧血」として報告されているが^{40, 41)}、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、このような例はメサラジン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⁴²⁾。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⁴³⁾。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⁴⁴⁾。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(再生不良性貧血-PNH症候群)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骨髄不全型 PNH 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に対する治療は通常の再生不良性貧血と変わらない。

PNH 型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, PNHsc)⁴⁵⁾において PNH 型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 以上に増加してい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 *HMGA2*⁴⁶⁾、*JAK2*⁴⁷⁾、*BCR-ABL*⁴⁸⁾ が同定されている。ただし、PNH 型血球陽性例を長期間観察した最近の成績では、PNH 型血球の割合は個々の患者によって様々な推移を取るが、全体の 15%を占める「増加例」においては *PIG-A* 変異クローンの拡大速度は病初期からほぼ一定であった³¹⁾。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⁴⁹⁾。

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、脳内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) 骨髄穿刺および骨髄生検

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。赤芽球や顆粒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⁵⁰⁾。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⁵¹⁾、7 モノソミー⁵²⁾、de1(13q)^{53, 54)}、6 番染色体の異常⁵⁵⁾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⁵²⁾。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⁵³⁾。特に del(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⁵⁴⁾。

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は以下の 4 型を提唱している⁵⁶⁾。

- 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^{57, 58)}。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 型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²⁸⁾、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⁵⁹⁾や、カナダ (小児)⁶⁰⁾、日本 (小児)⁶¹⁾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/μL、血小板 < 10 万/μL、国際的には Hb < 10g/dL、好中球 < 1500/μL、血小板 < 5 万/μL) 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と考えた方がよい⁶²⁾。ただし、巨核球が低形成の MDS-MLD であっても、顆粒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⁶³⁾。

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 型血球、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 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 (< 320 pg/mL) を示すことが多い。逆にこれが 320 pg/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⁶²⁾。

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⁶⁴⁾、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⁴⁶⁻⁴⁸⁾。PNH に対しては抗 C5 モノクローナル抗体 (エクリズマブ、ラブリズマブ) 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/μL)、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⁶⁵⁾。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⁾。

表 6. 汎血球減少の鑑別診断

●骨髄が低形成を示すもの
再生不良性貧血
低形成の骨髄異形成症候群
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
●骨髄が正〜過形成を示すもの
一次性の血液異常
骨髄異形成症候群
発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部
急性前骨髄球性白血病の一部
有毛細胞白血病の一部
骨髄線維症
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

10. 病理

腸骨からの骨髓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髓線維症、有毛細胞白血病、骨髓線維化を伴う 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が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：平成 31 年 3 月厚生労働省医薬・生活衛生局」(<https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf>) (2022 年 8 月 31 日参照) や日本輸血・細胞治療学会が作成したガイドライン^{66, 67)}も参考にする。

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⁶⁶⁾。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頻脈、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⁶⁷⁾。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⁶⁸⁾。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あるが、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⁶⁹⁾。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・免疫細胞療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^{70, 71)}。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⁵²⁾。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^{72, 73)}。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⁷⁴⁾。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 年からジャドニュー）は 6-18 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⁷⁵⁾。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⁷⁶⁾。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^{77, 78)}。

なお、TPO 受容体作動薬（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⁷⁹⁻⁸¹⁾。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治療

造血回復を目指す治療として①免疫抑制療法、②TPO-RA、③蛋白同化ステロイド療法、④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 stage 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、従来の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^{82, 83)}。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⁸⁴⁾。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^{82, 85)}。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 型血球の存在、血漿 TP0 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、3.5 mg/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, 86)}。PNH 型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⁸⁶⁾、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】。また、CsA に反応せず血球減少が進行し、血小板輸血のみを含め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-RA の EPAG^{87, 88)} またはロミプロスチム (ROMI)⁸⁹⁾ 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。

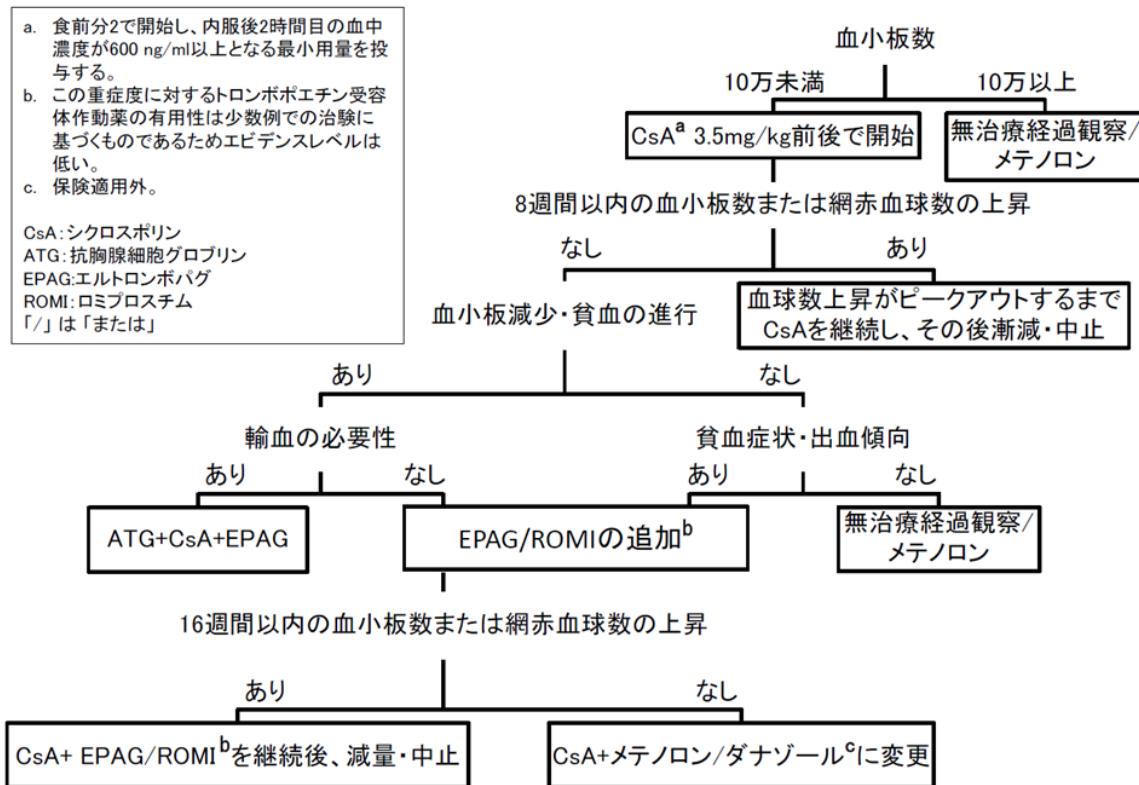


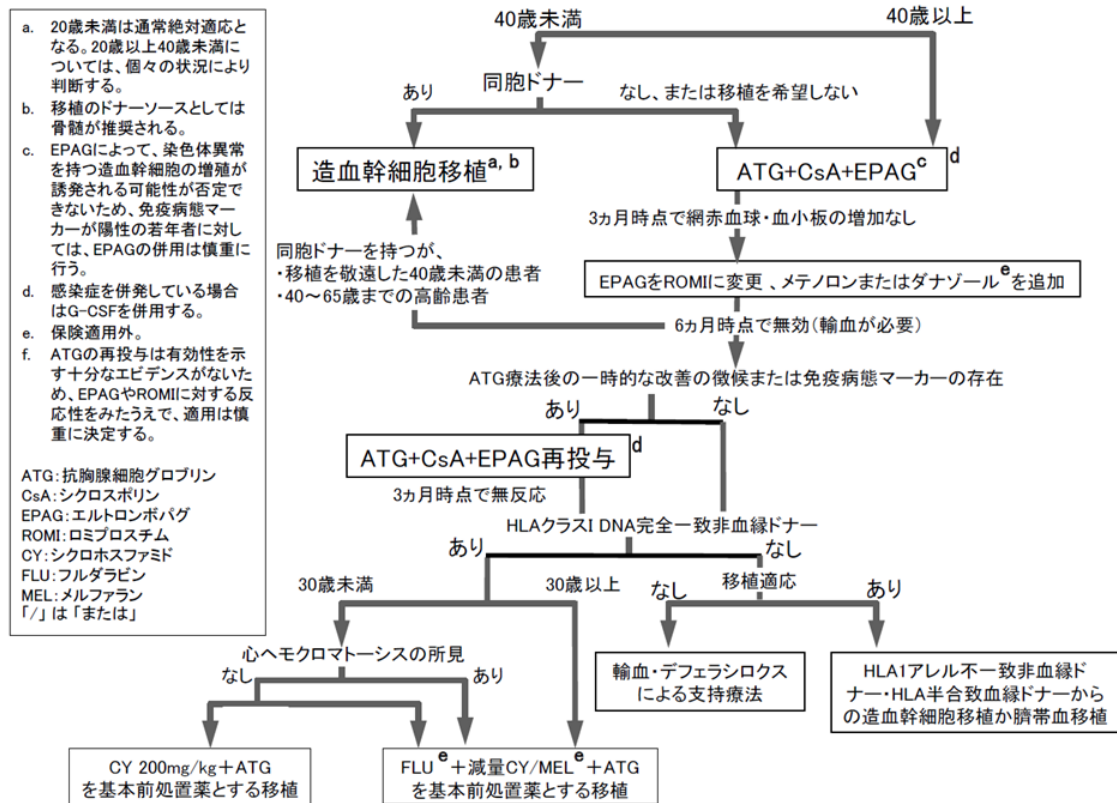
図1. stage 1およびstage 2aに対する治療指針

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 600 ng/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 回測定し、投与前値の 150% 以上に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⁹⁰⁾。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) stage 2b~stage 5 (図 2)



- a. 20歳未満は通常絶対適応となる。20歳以上40歳未満については、個々の状況により判断する。
 - b. 移植のドナーソースとしては骨髄が推奨される。
 - c. EPAGによって、染色体異常を持つ造血幹細胞の増殖が誘発される可能性が否定できないため、免疫病態マーカーが陽性の若年者に対しては、EPAGの併用は慎重に行う。
 - d. 感染症を併発している場合はG-CSFを併用する。
 - e. 保険適用外。
 - f. ATGの再投与は有効性を示す十分なエビデンスがないため、EPAGやROMIに対する反応性をみたくうえで、適用は慎重に決定する。
- ATG: 抗胸腺細胞グロブリン
CsA: シクロスポリン
EPAG: エルトロンボグ
ROMI: ロミプロスチム
CY: シクロホスファミド
FLU: フルダラビン
MEL: メルファラン
「/」は「または」

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 mg/kg、5 日間)、CsA (5 mg/kg)、EPAG (75 mg/日) の併用療法を行う【II b】。これまで ATG 製剤としてはウマ ATG (リンフォグロブリン) が主として使用されていたが、ウマ ATG (リンフォグロブリン) 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⁹¹⁻⁹³⁾。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⁹⁴⁻⁹⁹⁾。本邦では現在、ウサギ ATG のみ使用可能であり、2.5-3.75 mg/kg、5 日間の投与が認可されている。日本・韓国・中国で行われた国際共同前方視的無作為割り付け比較試験では、2.5 mg/kg と 3.5 mg/kg で比較が行われた。小児例が多いことに注意が必要であるが (年齢中央値 10.8 歳)、6 ヶ月後の有効率 (CR+PR) では 2.5 mg/kg 群で 49%、3.5 mg/kg 群では 48% で同等であった。全生存率・無治療生存率でも両群で有意差を認めていない¹⁰⁰⁾。TPO-RA 製剤を併用した場合の ATG の至適投与量の検討はなされていないが、上記と同じ考え方でよいと考えられる。(なお、2023 年 1 月現在、本邦においてもウマ ATG (Atgam®) が承認申請中である。)

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⁹⁵⁾【IV】。

40歳以上の患者では、HLA一致同胞ドナーからの同種造血幹細胞移植（主に骨髄移植）であっても長期生存率が70%前後にとどまっている^{101, 102)}。このため免疫抑制療法が優先される【IV】。なお、高齢者へのATG投与の是非について十分なエビデンスは存在しない。しかし、比較的規模の大きな2つの後方視的研究^{103, 104)}の結果によると、高齢者においてもCsAにATGを加えることで奏効率は増大し、生存予後についても少なくとも増悪は認められていない。したがって、高齢者におけるATGの投与は一律に避けるべきものではなく、重症度や全身状態、併存症、患者および家族の希望を考慮して症例毎に決定すべきである。

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¹⁰⁵⁾【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、stage 3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5 mg/kg/日をATGの投与初日から開始し、前述のようにC2が600 ng/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>600 ng/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¹⁰⁶⁾。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¹⁰⁷⁾【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day 6～day 14、0.5 mg/kgをday 15～day 21、0.2 mg/kgをday 22～day 28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. day8,10,12,14,16,18,20
総投与量 26.6mg/kg	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-RA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^{108, 109)}。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¹¹⁰⁾。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⁸⁷⁾およびATGとの併用による初回治療例¹¹¹⁾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。その後、欧州のウマATG+CsA療法におけるEPAGのランダム化比較3相試験(RACE試験)が行われて、EPAG併用の方が奏効率が優れる(3ヶ月時点の完全奏効率；22% vs 10%；p=0.01、6ヶ月時点の全奏効率；68% vs 41%)ことが報告された¹¹²⁾。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。

NIH の報告では、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。なお、欧州の第 3 相試験 RACE 試験では EPAG の併用開始は ATG+CsA 療法の 14 日目からであった¹¹²⁾。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¹¹⁰⁾。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¹¹³⁾。さらに、欧州のウマ ATG+CsA 療法における EPAG のランダム化比較 3 相試験 (RACE 試験) では、体細胞変異の検出される症例の割合は 6 ヶ月時点で治療前に比べて両群で増加がみられたが、EPAG 投与群と対照群で増加の差は認めなかったと報告されている¹¹²⁾。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 stage 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^{114, 115)}【IIb】。

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⁷⁴⁾。一方で生存率の改善は得られないとする報告が多く、ATG 療法に G-CSF を併用する意義を検討したランダム化試験の長期フォローアップにおいては、再発率の減少を認めなかった⁷³⁾。このため、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推奨されない。

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こしやすい。特にウサギ ATG (サイモグロブリン) はウマ ATG (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、ウサギ ATG 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¹¹⁶⁾。また、EB ウイルスの再活性化は、ウサギ ATG 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¹¹⁶⁾。ただし日本の市販後調査では、初回のウサギ ATG 療法後に致死的な EVB-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ウサギ ATG 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 コピー数が上昇し、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

本邦の17歳未満の患者におけるHLA一致血縁ドナーからの骨髄移植と免疫抑制療法との後方視的比較によると、全生存率には有意差がなかったがfailure-free survival (FFS)は免疫抑制療法を行わずに同種移植を行った方が有意に良好であると報告されており¹¹⁷⁾、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も、HLA一致同胞からの同種移植と免疫抑制療法との後方視的比較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¹¹⁸⁾。ただし、好中球数が $100/\mu\text{L}$ 未満の患者でないとその差は小さい。また、免疫抑制群においてのみ移植の実施をfailureとして扱うFFSに基づく優劣の判断が適切かどうかには注意が必要である。さらに、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、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) 30 mg/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¹¹⁹⁾。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¹²⁰⁾。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 200 mg/kgにhATGを併用することの有用性は確認されなかったが¹²¹⁾、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¹²²⁾、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ことが多かった。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¹²³⁾。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 (30 mg/m²×4日)+CY (300 mg/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¹²⁴⁾。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・免疫細胞療法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¹²⁵⁾。

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¹²⁶⁾。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の使用が生着不全には影響すること

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¹²⁷⁾、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¹²⁸⁾。

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¹²⁹⁾。一方、日本人においては造血器悪性腫瘍に対する HLA 半合致血縁ドナーからの 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¹³⁰⁾。

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¹³¹⁾。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 人を除き全例が生着し、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¹³²⁾。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治験が行われ、2022 年に適応拡大が承認された¹³³⁾。

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¹³⁴⁾、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¹³⁵⁾。

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 200 mg/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 120 mg/m² + CY 100~120 mg/kg + サイモグロブリン 2.5-5.0 mg/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¹³⁶⁾。また、日本造血・免疫細胞療法学会に登録された 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、条件によっては末梢血幹細胞移植も許容されるとの報告¹³⁷⁾もあるが、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。

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 (fulminant aplastic anemia, FAA)

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、HLA 半合致血縁ドナーの末梢血幹細胞を用いた HLA 不適合移植や臍帯血¹³⁸⁾も考慮される。移植後大量 CY 投与を用いる方法のほか¹³⁹⁾、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¹⁴⁰⁾。

近年、再生不良性貧血の治療で TPO-RA が使用可能となり免疫抑制療法の治療成績は向上している¹¹⁰⁾。FAA でも免疫抑制療法に TPO-RA を併用し造血が回復したとの報告もあり¹⁴¹⁾、移植困難な FAA の症例では免疫抑制療法と TPO-RA の併用療法を考慮しても良い。

d. 免疫抑制療法とエルトロンボパグ (EPAG) が無効な例に対する治療

ATG+C_sA 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 10 mg～20 mg/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) 200～300 mg/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^{142, 143)}。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。フランスの再生不良性貧血の基幹病院 8 施設で、最大 10 μg/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¹⁴⁴⁾。しかし、その後 20 μg/kg の最大量が投与された日本の 2 施設からの報告では、少なくとも 1 血球系統の改善が 70%以上に認められている^{145, 146)}。

ATG+C_sA 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 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 アリ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・免疫細胞療学会)。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¹⁴⁷⁾ またはウサギ ATG (rATG: サイモグロブリン)¹⁴⁸⁾ 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+C_sA 不応例に対する rATG+C_sA 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¹⁴⁹⁾。

日本では、初回 ATG+C_sA 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¹⁵⁰⁾。また、「特発性造血障害に関する調査研究班」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】。

なお、今後、本邦においてもウマ ATG (Atgam®) が保険適用になれば、再投与時は動物種を変えることが推奨される。

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 10～20 mg/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 300 mg/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調査研究班」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¹⁵¹⁾。

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¹⁵²⁾。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¹⁵²⁾。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¹⁵²⁾。

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 200 mg/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¹⁵³⁾。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 300 mg/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¹⁵⁴⁾。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¹⁵⁵⁾。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¹³¹⁾。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 120 mg/m²+CY+ATG (サイモグロブリン 9 mg/kg または hATG 90 mg/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、150 mg/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、150 mg/kg のアームは中止され、50 mg/kg または 100 mg/kg の CY 投与が適切であると報告されている¹⁵⁶⁾。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造血幹細胞移植

HLA 一致同胞や HLA アリルー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 HLA 半合致血縁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¹⁵⁷⁾。しかし Flu 25 mg/m²×5 日+Mel 40 mg/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¹³⁸⁾、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 歳未満では非血縁者間骨髄移植と同等の成績が得られている¹⁵⁸⁾。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 2.5 mg×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、生着率 88%、1 年生存率 88.5%であった¹⁵⁹⁾。

HLA 半合致血縁ドナーからの HLA 不適合移植については、ATG 4.5 mg/kg (day-9(0.5 mg/kg), day -8, -7 (2 mg/kg))+Flu 30 mg/m²×5 日(day -6 から -2)+CY 14.5 mg/kg×2 日(day -6, -5)+TBI 2 Gy (day -1) (初発症例では生着不全が多かったため 4 Gy に増量)を前処置として移植後大量 CY 50 mg/kg×2 日(day 3, 4)を用いた場合、生着率 89%、GVHD を認めない 3 年全生存率も 84%と HLA 一致同胞ドナーからの移植後と遜色ない治療成績が得られており¹⁶⁰⁾、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+Mel 40 mg/m²×2 日+TBI 4 Gy にアテムツズマブ 0.25 mg/kg×2 日間(day -4, -3)を加えた前処置で HLA 半合致血縁ドナーから行われ

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¹⁴⁰⁾。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¹¹⁸⁾。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¹⁴⁹⁾。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¹⁰⁹⁾、米国 NIH の最初から 150 mg 投与で開始する 2 相試験の 40 例では奏効率 50%¹¹³⁾、日本の国内 2/3 相試験の 21 例では 48%⁸⁷⁾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 による既往治療例の 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¹¹⁴⁾。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¹⁶¹⁾。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¹¹⁵⁾。

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 μ g/kg であり、10 μ g/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 μ g/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¹⁶²⁾。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 μ g/kg で、奏効率は 83.9%であった⁸⁹⁾。フランスの再生不良性貧血の基幹病院 8 施設での ROMI 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 μ g/kg であり、10 μ g/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 系統の改善効果が見られたその 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¹⁴⁴⁾。

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%¹⁰⁹⁾、¹¹³⁾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¹¹⁴⁾。

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¹⁰⁹⁾、¹¹³⁾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¹¹⁴⁾、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¹⁶¹⁾、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¹¹⁵⁾。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⁸⁹⁾。

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年からジャドニュー）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⁷⁶⁾。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⁷⁸⁾。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, 163)}。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ヶ月（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¹⁶⁴⁾。

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⁵²⁾。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ー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¹¹⁰⁾、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がある。

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³⁷⁾。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テムツズマブの GVHD 抑制効果と安全性を検証する。
- ④ 難治性再生不良性貧血に対するエルトロンボパグ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。

14. 参考文献

1. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(1):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(11):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. *Br J Haematol.* 2010;150(6):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. *Br J Haematol.* 2016;175(2):246-51.
5. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood.* 1989;73(2):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(1):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. *Annals of hematology.* 2014;93(5):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. 1994:88-9.
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. 2017:50-4.
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(8):1646-53.
11. Montane E, Ibanez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica.* 2008;93(4):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(9):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(2):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(3):916-8.
15. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1413-24.
16. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006;108(8):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(8):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(11):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). *Br J Haematol.* 1989;73(1):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(4):1211-6.
21. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2015;373(1):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(2):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(6):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(6):1756-61.
25. 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(12):4257-61.
26. 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(1):13-20.
27. Griselli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci ML, et al. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood.* 1995;85(5):1354-63.
28. 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(4):1308-14.
29. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan 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(9):5209-14.
30. Hu R, Mukhina GL, Piantadosi S, et al. PIG-A mutations in normal hematopoiesis. *Blood.* 2005;105(10):3848-54.
31. 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. *Br J Haematol.* 2009;147(1):102-12.
32. 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(9):3008-16.
33. 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(9431):355-64.
34. Hirano N, Butler MO, Von Bergwelt-Baildon MS, et al. Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. *Blood.* 2003;102(13):4567-75.
35. 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(8):2425-31.
36. 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(6):2514-20.
37. 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(25):6601-9.
38. 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(10):931-9 e3.
39. 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(21):2908-16.
40. Otsubo H, Kaito K, Sekita T, et al. Mesalazine-associated severe aplastic anemia successfully treated with antithymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor. *Int J Hematol.* 1998;68(4):445-8.
41. Wiesen A, Wiesen J, Limaye S, et al. Mesalazine-induced aplastic anemia. *The American journal of gastroenterology.* 2009;104(4):1063.
42. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med.*

- 1997;336(15):1059-64.
43. 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. *Br J Haematol.* 2010;149(6):890-5.
 44. 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(12):1687-90.
 45. Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol.* 2007;35(4):523-33.
 46. 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(13):4232-6.
 47. Sugimori C, Padron E, Caceres G, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and concurrent JAK2(V617F) mutation. *Blood cancer journal.* 2012;2(3):e63.
 48. 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.
 49. Shen W, Clemente MJ, Hosono N, et al. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The Journal of clinical investigation.* 2014;124(10):4529-38.
 50. Nishimura R, Mase S, Araki R, et al. Massive hyper-reactive hematopoietic nests in bilateral iliac bones in a patient with mild aplastic anemia. *Pediatric blood & cancer.* 2014;61(10):1903-4.
 51. Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood.* 2002;99(9):3129-35.
 52. 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(3):786-90.
 53. Ishiyama K, Karasawa M, Miyawaki S, et al. Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 2002;117(3):747-50.
 54. 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(12):1845-9.
 55. Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, et al. Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 1999;104(2):271-4.
 56. 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.
 57. Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe 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(4):211-30.
 58. 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. *Annals of hematology.* 2018;97(12):2289-97.
 59. 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. *Br J Haematol.* 2014;164(4):546-54.
 60. Tutelman PR, Aubert G, Milner RA, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype cells and leucocyte subset telomere length in childhood acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2014;164(5):717-21.
 61. Narita A, Kojima S. Biomarkers for predicting clinical response to immunosuppressive therapy in aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2016;104(2):153-8.
 62. 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(6):901-7.
 63. 朝長万左男, 松田晃, 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. 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. 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.
 64. Dingli D, Luzzatto L, Pacheco JM. Neutral evolution in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(47):18496-500.
 65. Sugimori C, Kaito K, Nakao S. Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairy cell leukemia mimicking aplastic anemia: two case reports. *Int J Hematol.* 2003;77(4):391-4.
 66. 米村雄士, 松本雅則, 稲田英一, et al. 科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン(改訂第2版). *日本輸血細胞治療学会誌.* 2018;64:688-99.
 67. 高見昭良, 松下正, 緒方正男, et al. 科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン: 2019年改訂版. *日本輸血細胞治療学会誌.* 2019;65:544-61.

68. 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(11):3302-9.
69. Ohsaka A, Kikuta A, Ohto H, et al. Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan. *Int J Hematol*.91(2):201-8.
70. 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(1):41-8.
71. 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(6):604-15.
72. 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(9249):43-4.
73. Tichelli A, de Latour RP, Passweg J, et al. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020;105(5):1223-31.
74. 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(5):712-9.
75. 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(9369):1597-602.
76. 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(14):2448-54.
77. Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Restoration of hematopoiesis after iron chelation therapy with deferasirox in 2 children with severe aplastic anemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2010;32(8):611-4.
78. 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(7):1045-8.
79. 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(17):1923-33.
80. Zhao Z, Sun Q, Sokoll LJ, et al. Eltrombopag mobilizes iron in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2018;131(21):2399-402.
81. Kao YR, Chen J, Narayanagari SR, et al. Thrombopoietin receptor-independent stimulation of hematopoietic stem cells by eltrombopag. *Sci Transl Med*. 2018;10(458).
82. Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children. *Int J Hematol*. 2009;89(4):409-13.
83. Patel BJ, Barot SV, Kuzmanovic T, et al. Distinctive and common features of moderate aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2020;189(5):967-75.
84. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2007;92(1):11-8.
85. Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children. *Pediatric blood & cancer*. 2004;43(5):545-51.
86. Yamazaki H, Sugimori C, Chuhjo T, et al. Cyclosporine therapy for acquired aplastic anemia: predictive factors for the response and long-term prognosis. *Int J Hematol*. 2007;85(3):186-90.
87. 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. *Int J Hematol*. 2019;110(2):187-96.
88. Fan X, Desmond R, Winkler T, et al. Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias. *Blood Adv*. 2020;4(8):1700-10.
89. Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, et al. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study. *Br J Haematol*. 2021;192(1):190-9.
90. 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(4):543-51.
91. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011;365(5):430-8.
92. 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(23):5391-6.

93. 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(5):862-3.
94. 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. *Annals of hematology*. 2013;92(6):817-24.
95. Vallejo C, Montesinos P, Polo M, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. *Annals of hematology*. 2015;94(6):947-54.
96. Zhang L, Jing L, Zhou K, et al. Rabbit antithymocyte globulin as first-line therapy for severe aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2015;43(4):286-94.
97. 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. *Int J Hematol*. 2016;104(4):454-61.
98. Sakamoto T, Obara N, Kurita N, et al. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2013;98(3):319-22.
99. 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. *Int J Hematol*. 2016;104(4):446-53.
100. 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. *Br J Haematol*. 2019;187(2):227-37.
101. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(10):1411-8.
102. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会. AA 症例での生存曲線. 日本における造血細胞移植 2019 年度 全国調査報告書. 2020.
103. Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Ann Intern Med*. 1999;130(3):193-201.
104. Contejean A, Resche-Rigon M, Tamburini J, et al. Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2019;104(2):256-62.
105. 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(4):1236-42.
106. 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. *Br J Haematol*. 2008;140(2):197-205.
107. Marsh JC, Zomas A, Hows JM, et al. Avascular necrosis after treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *Br J Haematol*. 1993;84(4):731-5.
108. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012;367(1):11-9.
109. 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(12):1818-25.
110. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1540-50.
111. Imada K, Obara N, Iida H, et al. Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-naive Patients with Aplastic Anemia in Japan. *Intern Med*. 2021;60(8):1159-68.
112. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2022;386(1):11-23.
113. Winkler T, Fan X, Cooper J, et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood*. 2019;133(24):2575-85.
114. 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(2):212-20.
115. Ecsedi M, Lengline E, Knol-Bout C, et al. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. *Annals of hematology*. 2019;98(6):1341-50.
116. 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(8):3219-24.
117. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014;99(12):1784-91.
118. 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(1):69-80.
119. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(1):39-44.
120. 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. *Br J Haematol.* 2005;130(5):747-51.
121. 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(10):4582-5.
122. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Archives of internal medicine.* 1981;141(6):758-63.
123. 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. *Br J Haematol.* 2006;133(3):305-14.
124. 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(9):1312-5.
125. 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. *Int J Hematol.* 2016;103(4):461-8.
126. Kako S, Yamazaki H, Ohashi K, et al. Mixed Chimerism and Secondary Graft Failure in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(3):445-50.
127. Yoshida N, Yagasaki H, Yabe H, et al. Donor-Type Aplasia After Bone Marrow Transplantation in Children with Aplastic Anemia: A Nationwide Retrospective Study. *Blood.* 2012;120(21):959.
128. Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, et al. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1272-81.
129. 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 (Amsterdam, Netherlands).* 2010;15(3):165-9.
130. Kako S, Akahoshi Y, Harada N, et al. HLA-mismatched haploidentical transplantation using low-dose anti-thymocyte globulin (ATG: thymoglobulin). *Hematology (Amsterdam, Netherlands).* 2017;22(3):129-35.
131. 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. *Am J Hematol.* 2020;95(3):251-7.
132. 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(1):42-8.
133. 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(4):294-300.
134. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(4):208-15.
135. Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood.* 2004;103(7):2490-7.
136. 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(4):1397-400.
137. Nakamura Y, Mori T, Kako S, et al. Outcome of peripheral blood stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors for adult patients with aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2022.
138. 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(11):3240-2.
139. Clay J, Kulasekararaj AG, Potter V, et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1711-6.
140. 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(3):256-64.

141. 小島奈生子, 板垣充弘, 陳之内文昭, et al. 免疫抑制療法 (IST) に TPO 受容体作動薬 (TPO-RA) を併用し速やかに造血の回復を認めた劇症型再生不良性貧血の 2 例. 臨床血液. 2020;61(10):1543.
142. Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013;98(6):881-7.
143. 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(1):58-64.
144. 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(7):1161-3.
145. Ise M, Iizuka H, Kamoda Y, et al. Romiplostim is effective for eltrombopag-refractory aplastic anemia: results of a retrospective study. *Int J Hematol*. 2020;112(6):787-94.
146. Hosokawa K, Yamazaki H, Tanabe M, et al. High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag. *Leukemia*. 2021;35(3):906-9.
147. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 1998;100(2):393-400.
148. 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). *Br J Haematol*. 1999;107(2):330-4.
149. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2006;133(6):622-7.
150. 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(3):1054-9.
151. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, et al. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol*. 2008;83(5):387-9.
152. 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(11):3186-90.
153. 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(1):386-92.
154. 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(11):947-50.
155. 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(6):976-82.
156. 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(9):e367-75.
157. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1057-63.
158. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1836-43.
159. 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(7):750-4.
160. DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, et al. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2020;4(8):1770-9.
161. Hwang YY, Gill H, Chan TSY, et al. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2018;23(7):399-404.
162. 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(11):e562-e72.
163. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2000;37(1):91-101.
164. Scheinberg P, Cooper JN, Sloan 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(12):1358-64.

15. 再生不良性貧血診療の clinical question

再生不良性貧血は、何らかの原因で骨髄の造血幹細胞が減少し、最終的には末梢血のすべての血球が減少（汎血球減少）する骨髄不全症である。造血幹細胞自体の質的異常に起因する例もあるが、大部分の患者では T リンパ球による造血幹細胞の傷害が発症に関与していると考えられている。

診断確定後は血球減少の程度によって重症度を分類し、年齢や HLA 適合同胞ドナーの有無を指標にして治療方針を立てる（図）。

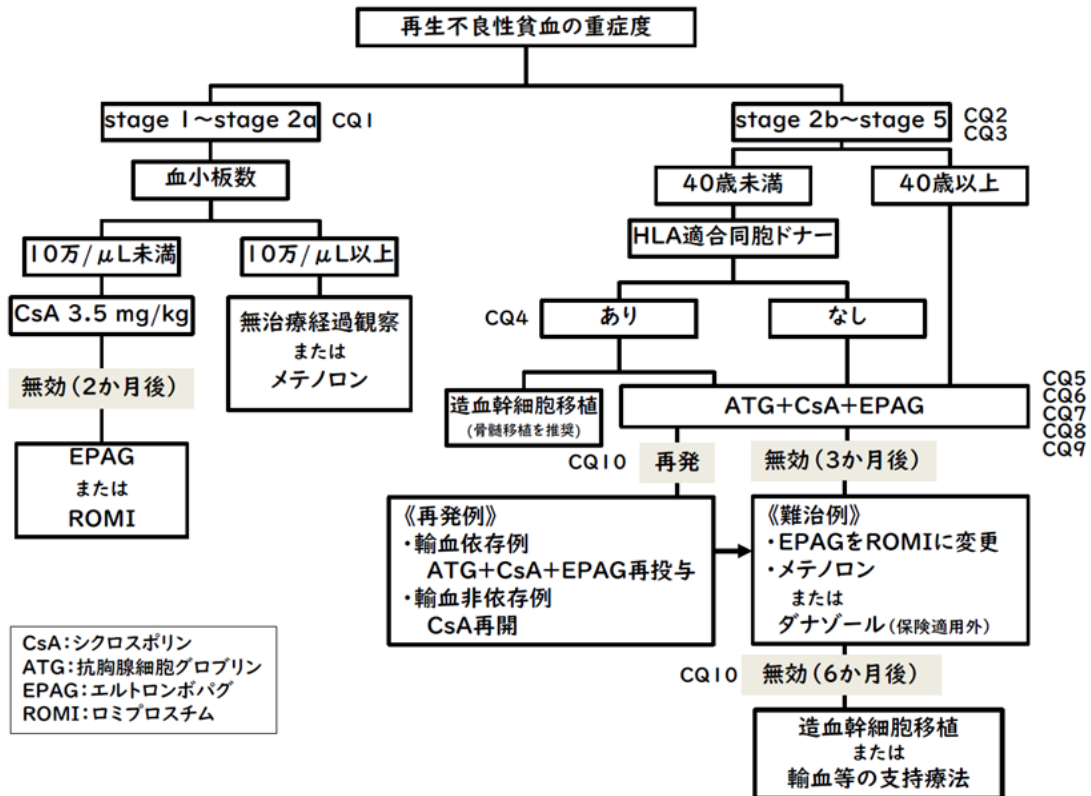


図. 再生不良性貧血の治療アルゴリズム (概要)

軽症 (stage 1) および輸血を必要としない中等症 (stage 2a) に対しては、シクロスポリン (cyclosporine: CsA) 単剤による免疫抑制療法を行う (CQ1)。CsA に不応の場合、トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) に変更あるいは追加併用する (CQ1)。

stage 2b 以上の重症度で HLA 適合血縁者を有する 20 歳以下の患者では骨髄移植が推奨されるが、慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) や治療関連毒性などによる生活の質 (quality of life: QOL) 低下の可能性を考慮して、患者並びに家族と十分な検討の上で免疫抑制療法も選択肢となる (CQ2)。21-40 歳までの患者では移植施行後の QOL 低下のリスクがより高くなるため、好中球数を考慮しつつ移植の適応にはさらに慎重になる必要がある (CQ2)。HLA 適合同胞が存在したとしても、初期治療として免疫抑制療法を行い、効果不十分の場合や再発がみられた場合などに同種造血幹細胞移植を行うという方針も有力な選択肢である (CQ4)。40 歳以上ではまずは免疫抑制療法を考慮すべきである (CQ2)。

最重症 (stage 5) のうち、好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない例には、速やかな造血回復が期待できる同種造血幹細胞移植を行う (CQ3)。

ウサギ抗胸腺細胞グロブリン (ATG) (サイモグロブリン®) は 2.5 mg/kg を 5 日間投与する

(CQ5)。また、ATG 投与に年齢の上限はない (CQ6)。

再生不良性貧血患者は、遷延する好中球減少と免疫抑制療法に伴う細胞性免疫の低下が感染症合併のリスクファクターになる。しかし、再生不良性貧血患者に対する感染症予防効果を前向きに検討した臨床試験は見当たらず、海外のガイドラインでも、化学療法後の好中球が減少したがん患者や同種造血幹細胞移植患者を対象として検討されたエビデンスが推奨根拠に用いられている。なお、本邦では再生不良性貧血患者に保険適用がある感染症予防薬はないため、実際の使用にあたっては、地域や施設の事情を考慮せざるを得ない。

高度の好中球減少が遷延する再生不良性貧血患者には、フルオロキノロン系抗菌薬およびアスペルギルスにも予防効果が期待できる抗真菌薬を投与する (CQ7)。ATG を投与する場合は、抗真菌薬および抗ウイルス薬 (アシクロビル) を投与する (CQ7)。一方、リンパ球が高度に減少している場合を除き、ニューモシスチス肺炎予防目的の ST 合剤投与は行わない (CQ7)。

感染症を併発しているなどの理由でいち早く好中球回復を得たいような場合を除いて、G-CSF の併用はしない (CQ8)。

初発例に対する ATG+CsA 療法に TPO-RA のエルトロンボパグ (EPAG) を併用することは奏効率を改善する (CQ9)。肝機能障害がないことを確認したうえで、ATG 治療開始後のできるだけ早期から EPAG を併用する (CQ9)。

ATG 療法後に寛解が得られた例が、再燃のため再度輸血が必要となり、血球減少を来す他の原因が否定された場合には、ATG の再投与を考慮する。血球減少の程度が stage 2a までの再燃であれば、CsA から治療を開始してもよい (CQ10)。EPAG 抵抗性難治例のうち約 70%は、ロミプロスチム (romiplostim: ROMI) によって血球減少が改善する (CQ10)。TPO-RA、メテノロンにも不応性であった場合、ダナゾール (保険適用外) が奏効する例がある (CQ10)。EPAG を含む初回の免疫抑制療法とその後の ROMI・蛋白同化ステロイドでも輸血非依存が得られない場合は、HLA 一致血縁骨髄移植、血縁ドナーがいない場合は、非血縁者間骨髄移植などの代替ドナーからの造血幹細胞移植を行う (CQ10)。

【推奨のレベル】

カテゴリー 1 : 高レベルのエビデンス (例 : ランダム化比較試験) に基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー 2A : 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー 2B : 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスは存在しない。(ただし大きな意見の不一致もない。)

カテゴリー 3 : いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致がある。

カテゴリー 4 : 無効性あるいは害を示すエビデンスがあり、行わないよう勧められるコンセンサスが存在する。

【エビデンスレベル】

《研究デザインの質》

1. ランダム化比較試験
 - i ダブルブラインド
 - ii ブラインドなし
2. ランダム化されていない前方視的比較試験
3. 症例集積研究
 - i ポピュレーションベースの継続的症例集団
 - ii ポピュレーションベースではない継続的症例集団
 - iii 継続的ではない症例集団

《研究エンドポイントの質》

- A. 全生存
- B. Cause-specific survival
- C. 質の高い QOL 研究
- D. 間接的なエンドポイント
 - i 無イベント生存割合または期間 (event-free survival : EFS)
 - ii 無病生存割合または期間 (disease-free survival : DFS)
 - iii 無増悪生存割合または期間 (progression-free survival : PFS)
 - iv 治療反応割合 (treatment response rate) など

CQ1. 軽症 (stage 1) および輸血を必要としない中等症 (stage 2a) に治療介入は必要か

- ・(推奨グレード: カテゴリー2A) シクロスポリン単剤による免疫抑制療法を推奨する。免疫病態が予測される場合は強く推奨する。
- ・(推奨グレード: カテゴリー2A) シクロスポリン不応性の場合、トロンボポエチン受容体作動薬の使用を推奨する。

【解説】

海外での重症度分類は Camitta criteria が用いられており¹⁾、本邦のガイドラインで用いられている stage 1(軽症)および stage 2a(輸血非依存の中等症)は、輸血非依存性の非重症再生不良性貧血(non-severe aplastic anemia: NSAA)に該当する。この重症度に関する前方視研究は少なく、そのマネジメントについては未だ確立していないが、1. NSAA の自然経過と重症度の進行を予測する因子、2. 各種治療の反応性と有害事象、の点から解説する。

1. NSAA の自然経過と重症度の進行を予測する因子

1) 無治療経過観察した小児 NSAA の後方視解析

輸血非依存性症例の日本の報告では、55%が輸血依存に進行し、5年無進行生存(PFS) 62%、10年 PFS 22%、自然回復は0%であった²⁾。また、米国の報告では、67%が重症に進行(3年 PFS 43.5%)し、自然回復は12%に認められた³⁾。いずれの報告においても多くの症例で重症度の進行を認めているが、進行と関連する因子は同定されなかった^{2, 3)}。

2) 免疫抑制療法(IST)施行の小児 NSAA の後方視解析

シクロスポリン(CsA)および蛋白同化ステロイドを投与した輸血非依存性症例の中国からの報告では、5年 PFS 86%、10年 PFS 66%と、治療導入により重症度の進行がやや低率となっている可能性がある。また網赤血球数と白血球数の低値が輸血依存性および重症への進行リスク因子であった⁴⁾。

3) 成人 NSAA の後方視解析

stage 1/stage 2a 症例を IST(CsA)群と non-IST 群で解析した日本の報告では、IST 群の 16.6%、non-IST 群の 30%が輸血依存性へ進行し、診断時のヘモグロビンと網赤血球数低値が進行リスク因子であった。また IST は stage 2a 症例の TFS(transfusion free survival)を有意に延長した⁵⁾。韓国からの報告では、4年 PFS が無治療群で 80.6%、治療群の responder では 95.2%で、15%が自然回復している。白血球数/好中球数低値、治療不応の血小板減少が重症度進行と関係していた⁶⁾。輸血依存例を含む米国からの報告では、16%が重症へ進行し、進行の予測因子として血球減少の重症度と輸血依存性があげられた。無治療での自然回復は0%であった⁷⁾。

重症度の進行を予測する因子は、おもに診断時の血球減少が指摘されており、より重症度が進行している患者で治療の必要性が高いと考えられるが、治療までの経過観察期間が長くなるほど IST の奏効率や予後が不良になるとされており^{2, 8)}、早期の IST は奏効率の低下を回避し、重症度が進行する患者割合を減らす効果があると考えられる。

2. NSAA に対する各種治療の有効性と有害事象

1) 免疫抑制療法

輸血依存の未治療 NSAA に対する CsA 群と CsA+ウマ ATG (hATG)併用群とのランダム化試験によると、奏効率(6M)が CsA 46%(CR23%)、CsA+hATG 74%(CR57%)であった⁹⁾。また、日本での CsA 単剤治療の奏効率は 34%(6M)、53%(12M)で、重症 44%、中等症 55%、PNH タイプ血球陽性 68%、陰性 37%であった¹⁰⁾。ATG の治療リスクを考慮すると、輸血非依存性 NSAA に対しては CsA 単剤による IST がまずは適切と考えられ、微少 PNH タイプ血球陽性¹¹⁾や巨核球減少性血小板減少¹²⁾、血漿トロンボポエチン高値^{12, 13)}など免疫病態が予測される場合には特に推奨される^{注)}。

2) トロンボポエチン受容体作動薬(TPO-RA)

中等症 AA と低形成性単一血球系統減少に対するエルトロンボパグ(EPAG)単剤治療(50 mg～300 mg/日)の米国第2相試験によると、16-20週での1系統以上の反応率が50%で、29%であっ

た血小板の反応もその後 62%まで増加した。ただし EPAG を中止できた responder のうち 78%が再開を要している。6%に monosomy 7 以外の染色体異常が出現するも、異形成や芽球増加は認められず、中止により正常核型となっている。また、骨髄系腫瘍関連の体細胞遺伝子変異クローンの増加も明らかではなかった¹⁴⁾。IST に不応性/不耐容の日本人 AA (NSAA 15 名, SAA 6 名) に対する EPAG (25 mg~100 mg/日) 投与では、血液学的反応 (6M) が 48%に得られた¹⁵⁾。

IST 不応性の AA に対するロミプロスチム (ROMI) 第 II/III 相試験では、血液学的反応 (27 週) が 84% (NSAA 94%, SAA/VSAA 69%) と、NSAA における有効率が高かった¹⁶⁾。EPAG 抵抗例に対して ROMI (10-20 μ g/kg/week) を投与した 10 名 (NSAA 8 名) と 21 名 (NSAA 10 名) の解析では、血液学的反応がそれぞれ 70%と 76%に認められており^{17, 18)}、TPO-RA の切り替えも有効と考えられる。これまでの臨床研究では、TPO-RA により染色体異常や MDS/AML に関連する遺伝子変異は増加していないとされるが^{19, 20)}、長期投与でのさらなる検証を要し、特に血球減少の再燃がみられた場合には、速やかに骨髄検査を行うことが必要と思われる。

3) 蛋白同化ステロイド

IST 不応性および再発 AA 16 名 (中等症 10 名) に対するダナゾール 300 mg/日 (12 週間) の前向き試験では、5 名 (31.3%) に部分奏効が得られ、その内 3 名の中等症女性では貧血の改善が顕著で、奏効率は女性で有意に高かった²¹⁾。蛋白同化ステロイドは大量投与により AA の約 30%に有効とされるが²²⁾、保険適用量の酢酸メテノロン 20 mg/日の投与でも赤血球数とヘモグロビン値の上昇効果が報告されている。一般に効果は緩徐でマイルドであり、女性患者の場合は男性化には特に注意が必要である。不耐容の場合は、保険適用がないもののダナゾールへの変更を考慮する。

この stage の AA 患者には、先天性骨髄不全症など免疫病態以外の様々な病態の患者が含まれている可能性もあるが、まずは IST が有効な患者を早期の CsA 導入により対処することが重要と考えられ、治療開始時期については、血小板数 10 万/ μ L 未満を目安にすることが、本ガイドラインとして提案されている。CsA 導入から 8 週以内に血液学的反応がなく血球減少が進行する場合、基本的に TPO-RA の追加が勧められるが、既に血小板のみ輸血している stage2a の場合は ATG による IST 強化が勧められる。その他の状況で ATG を考慮する場合には、できるだけ観察研究に参加し、免疫病態マーカーを十分に調べ、有害事象のリスクをよく考えた上で方針を決定する。また、TPO-RA について長期的な clonal evolution のリスクが明らかではないため、特に若年者の治療選択には総合的な判断が必要となる。TPO-RA 投与から 16 週以上効果を認めない場合には、まず製剤の切り替えを行い、TPO-RA も無効と判断された場合は、酢酸メテノロン (またはダナゾール) の追加を考慮する。

注) stage 1a の場合、指定難病として認定されないため、CsA を開始する際には、軽症高額特例が認められるまでの間、保険診療分を患者が負担する必要がある。

【参考文献】

1. 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(1):63-70.
2. Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children. *Int J Hematol*. 2009;89(4):409-13. (3iiiDiii)
3. Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children. *Pediatric blood & cancer*. 2004;43(5):545-51. (3iiiDiii)
4. Wang S, Chen Y, Zou Y, et al. The progression risk factors of children with transfusion-independent non-severe aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2013;97(2):210-5. (3iiiDiii)
5. Matsuda K, Koya J, Arai S, et al. Cyclosporine Therapy in Patients with Transfusion-independent Non-severe Aplastic Anemia: A Retrospective Analysis. *Intern Med*. 2019;58(3):355-60. (3iiiDiii)
6. Kwon JH, Kim I, Lee YG, et al. Clinical course of non-severe aplastic anemia in adults. *Int J Hematol*. 2010;91(5):770-5. (3iiiDiii)
7. Patel BJ, Barot SV, Kuzmanovic T, et al. Distinctive and common features of moderate aplastic

- anaemia. *Br J Haematol.* 2020;189(5):967-75. (3iiiDiii)
8. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica.* 2007;92(1):11-8. (3iiA)
9. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood.* 1999;93(7):2191-5. (1iiDiv)
10. Yamazaki H, Sugimori C, Chuhjo T, et al. Cyclosporine therapy for acquired aplastic anemia: predictive factors for the response and long-term prognosis. *Int J Hematol.* 2007;85(3):186-90. (3iiiDiv)
11. 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(4):1308-14. (3iiiDiv)
12. 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. *Br J Haematol.* 2016;175(2):246-51. (3iiiDiv)
13. 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(6):901-7. (3iiiDiv)
14. Fan X, Desmond R, Winkler T, et al. Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias. *Blood Adv.* 2020;4(8):1700-10. (3iiiDiv)
15. 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. *Int J Hematol.* 2019;110(2):187-96. (3iiiDiv)
16. Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, et al. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study. *Br J Haematol.* 2021;192(1):190-9. (3iiiDiv)
17. Ise M, Iizuka H, Kamoda Y, et al. Romiplostim is effective for eltrombopag-refractory aplastic anemia: results of a retrospective study. *Int J Hematol.* 2020;112(6):787-94. (3iiiDiv)
18. Hosokawa K, Yamazaki H, Tanabe M, et al. High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag. *Leukemia.* 2021;35(3):906-9. (3iiiDiv)
19. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1540-50. (3iiiDiv)
20. Winkler T, Fan X, Cooper J, et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood.* 2019;133(24):2575-85. (3iiiDiv)
21. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, et al. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol.* 2008;83(5):387-9. (3iiiDiv)
22. 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(4):543-51. (3iiiDiv)

CQ2. 重症・最重症 (stage 4, 5) および輸血が必要な非重症例 (stage 2b, 3) の再生不良性貧血に対する治療選択肢は何か

- ・ (推奨グレード: カテゴリー2B) 重症 (stage 4) 以上で HLA 適合血縁者を有する 20 歳以下の患者では骨髄移植が推奨されるが、慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) などによる生活の質 (quality of life; QOL) 低下の可能性を考慮して、患者並びに家族と十分な検討の上で免疫抑制療法も選択肢となる。
- ・ (推奨グレード: カテゴリー2B) 21-40 歳までの患者では移植施行時の QOL 低下のリスクがより高くなるため、好中球数を考慮しつつ移植の適応にはさらに慎重になる必要がある。
- ・ (推奨グレード: カテゴリー2A) 40 歳以上ではまずは免疫抑制療法を考慮すべきである。

【解説】

Stage 2b 以上の再生不良性貧血の選択肢としては免疫抑制療法もしくは同種造血幹細胞移植となる。既存のガイドライン、総説などでは 40 歳までの患者で HLA 適合血縁者を有する場合には、同種骨髄移植の施行を推奨するとしたものが多い^{1, 2)}。これは重症以上の再生不良性貧血患者に対する免疫抑制療法と HLA 適合血縁者間骨髄移植とを後方視的に比較した研究に基づいており、無作為割付を用いた前方視的試験は存在しない。また stage 2b, 3 に相当する再生不良性貧血に対する両治療を比較した研究は乏しい。European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) から、1974 年から 1996 年の間に HLA 適合同胞からの骨髄移植を行った患者と免疫抑制療法 (抗リンパ球グロブリン (anti-lymphocyte globulin; ALG) とシクロスポリン (cyclosporine; CSA) の組み合わせが主に用いられていた点は注意が必要) を行った患者との比較結果が報告され、死亡と免疫抑制療法後の骨髄移植を失敗 (failure) とする治療失敗のない生存 (failure-free survival; FFS) について解析すると、年齢と好中球数が深く影響することが示された³⁾。20 歳以下の若年者では骨髄移植を行った群で FFS が優れているが好中球が 200-300/ μL 未満の患者でないとその差は小さく、20-40 歳では好中球 100/ μL 未満の患者でないと骨髄移植と免疫抑制療法との FFS の差はほとんど認められなかった。日本では 1992 年から 2009 年までの小児 (17 歳未満) 重症再生不良性貧血患者を対象とした後方視的検討がなされ、HLA 適合血縁ドナーからの骨髄移植と免疫抑制療法とで全生存率 (overall survival; OS) には有意差がなかったものの (10 年 OS: 92% vs 88%)、FFS では骨髄移植が有意に優れていた (10 年: FFS: 87% vs 56%) と報告されている⁴⁾。この研究においては骨髄移植群では死亡に加えて生着不全、2 次性発がんが failure とされ、免疫抑制療法群では死亡、再燃、移植や 2 回目の免疫抑制療法施行の他、clonal evolution を認めた場合や発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH) への進展も failure としている。なお骨髄移植では支持療法の進歩、また免疫抑制療法では抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin; ATG)+CSA に加えて併用することの有効性が無作為割付比較試験で示されたトロンボポエチン受容体作動薬のエルトロンボパグ (eltrombopag; EPAG) の存在もあり⁵⁾、どちらも近年治療成績が向上している。EBMT からの報告では 1999 年以降の患者については 1-20 歳 (10 年 OS: 86% vs 84%)、21-40 歳 (10 年 OS: 76% vs 65%)、どちらの年齢層においても OS に有意差はなく、41 歳以上の年齢層 (10 年 OS: 56% vs 58%) においては免疫抑制療法の方が OS が優れていることが示されている⁶⁾。

このため、20 歳以下の重症再生不良性貧血の患者では HLA 適合同胞からの骨髄移植の方が免疫抑制療法よりも FFS が良好であり、HLA 適合同胞がいた場合には同種移植を積極的に考慮して良いかもしれない。ただしこの年代では頻度は少ないとはいえ慢性 GVHD などによって移植後長期的に QOL が低下している可能性は解析では考慮されておらず、注意が必要である。一方で免疫抑制療法では EPAG を併用することが今後増えてくると考えられ、FFS を含む治療成績が現在よりも向上してくる可能性がある。20 歳以下でも HLA 適合同胞がいた場合の骨髄移植を絶対適応と考える必要はない。それぞれの治療のメリットとデメリットを踏まえ、患者並びに家族と十分に検討して治療方針を決める必要がある。特に好中球が 300/ μL 以上のように、ある程度保たれ

ている場合には、骨髄移植の施行には慎重でも良いかもしれない。ただし免疫抑制療法において使用する ATG がウマ由来よりも成績が劣るとされるウサギ由来の thymoglobulin の場合には⁷⁾、既報の成績が再現されない可能性についても注意する必要がある（現在ウマ ATG の国内承認申請が進んでいる）。21-40 歳までの患者では骨髄移植施行時の慢性 GVHD による QOL 低下のリスクが高くなるため、FFS で移植が優位となるような好中球の少ない患者であっても、移植の適応には患者、家族の考えを踏まえた十分な検討が必要であろう。40 歳以上については OS でも差が出ていることから、通常まずは免疫抑制療法を考慮すべきと考える。

なお再生不良性貧血に対する同種移植では抗腫瘍免疫は必要とされないことから、慢性 GVHD 発症頻度の低い骨髄移植が優先される⁸⁾。しかし感染症の合併などで一刻も早い血球回復が望まれる場合には末梢血幹細胞移植の選択を考慮する。また最重症の再生不良性貧血のうち初診時より好中球が $0/\mu\text{L}$ に近く G-CSF 投与後も好中球が増えない場合、詳細は別項に譲るが免疫抑制療法の反応が得られないことも多く、速やかな同種移植を考慮して良い。HLA 適合血縁者がいなければ、近年良好な成績が報告されている臍帯血移植⁹⁻¹¹⁾や HLA 半合致移植¹²⁾も選択肢となる。

【参考文献】

1. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(1):43-70.
2. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017;129(11):1428-36.
3. 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(1):69-80. (3A)
4. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica.* 2014;99(12):1784-91. (3A)
5. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2022;386(1):11-23. (1iiA)
6. Bacigalupo A, Giammarco S, Sica S. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2016;104(2):168-74. (3A)
7. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011;365(5):430-8. (1iiA)
8. Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica.* 2015;100(5):696-702. (3A)
9. 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(11):3240-2. (3A)
10. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1836-43. (3A)
11. 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(7):750-4. (3A)
12. DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, et al. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv.* 2020;4(8):1770-9. (3A)

CQ3. 最重症 (stage 5) のうち、好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない再生不良性貧血に対する治療は何か

・(推奨グレード: カテゴリー2B) 劇症型再生不良性貧血患者において免疫抑制療法と同種移植を比較した前向き臨床試験は存在しない。免疫抑制療法の奏効率は低く、速やかな造血回復が期待できる同種移植が推奨される。

【解説】

最重症型の再生不良性貧血の中には、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) の投与に全く反応せず好中球がほぼ $0/\mu\text{l}$ のままである劇症型再生不良性貧血 (fulminant aplastic anemia, FAA) が存在する¹⁾。FAA 患者で免疫抑制療法と同種移植の治療成績を比較した前向き臨床試験は存在しない。FAA の3ヶ月、6ヶ月の時点での免疫抑制療法の効果は25%、45%と、最重症・重症再生不良性貧血より治療成績が劣ることが報告されている²⁾。FAA の患者では初診時から重篤な感染を認めることが多く、造血をすみやかに回復させるため移植可能な患者は免疫抑制療法よりも同種移植が勧められる。HLA 一致同胞ドナーがいればできるだけ速やかに同種移植を行う。一刻も早い造血の回復が望まれる場合は末梢血幹細胞移植の選択も考慮される。HLA 一致同胞ドナーがいらない場合、骨髄バンクからのドナー検索は多くの場合時間がかかるので早期の治療が必要な FAA には適さない。その場合は臍帯血移植や HLA 半合致移植も選択肢となる³⁻⁵⁾。

元来臍帯血移植は生着不全のリスクが高く再生不良性貧血では勧められてこなかったが、前処置を工夫することで生着不全のリスクを減らすことが報告されている。Peffault らは9-23歳の初回免疫抑制療法不応の重症再生不良性貧血患者26名に対し臍帯血移植を行った試験の結果を報告している。その試験ではフルダラビン (fludarabine, FLU) $30\text{ mg}/\text{m}^2$ +シクロホスファミド (cyclophosphamide, CY) $30\text{ mg}/\text{m}^2$ +ATG $2.5\text{ mg}/\text{kg}$ +TBI 2 Gy で前処置を行い幹細胞数 $4.0 \times 10^7/\text{kg}$ 以上を移植し23名 (88%) で生着を認めたと報告している³⁾。本邦からはYamamoto らが FAA2 例を含む重症再生不良性貧血12例に対し臍帯血移植を行った成績を報告した。前処置を FLU $125\text{ mg}/\text{m}^2$ +Me1 $80\text{ mg}/\text{m}^2$ +TBI 4 Gy と前処置で強力な免疫抑制をかけ11例で生着が認められた。免疫抑制を強力にかけることで臍帯血移植でも生着が得られることが示唆される⁴⁾。

再生不良性貧血の同種移植では GVHD を避ける必要があるため、GVHD のリスクが極めて高い HLA 半合致移植は勧められなかった。近年移植後早期 (day 3, 4) に CY を投与する GVHD 予防法が開発された。この Post-transplant CY を用いた重症再生不良性貧血での HLA 半合致移植も試みられるようになってきている⁵⁾。

近年、再生不良性貧血の治療でトロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) が使用可能となり免疫抑制療法の治療成績は向上している⁶⁾。移植困難な FAA でも免疫抑制療法に TPO-RA を併用し造血が回復した例も報告されるようになった⁷⁾。しかし学会の症例報告レベルであり十分なエビデンスはなく今後症例の蓄積が期待される。

【参考文献】

1. 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. *Annals of hematology*. 2014;93(5):747-52. (3iiiA)
2. Liu J, Lu XY, Cheng L, et al. Clinical outcomes of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia patients with absolute neutrophil count of zero. *Hematology*. 2019;24(1):492-7. (3iiiA)
3. 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(7):750-4. (3iiiA)
4. 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(11):3240-2. (3iiiA)

5. Esteves I, Bonfim C, Pasquini R, et al. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(5):685-9. (3iiiA)
6. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1540-50. (2Div)
7. 小島奈生子, 板垣充弘, 陳之内文昭, et al. 免疫抑制療法 (IST) に TPO 受容体作動薬 (TPO-RA) を併用し速やかに造血の回復を認めた劇症型再生不良性貧血の 2 例. *臨床血液.* 2020;61(10):1543.

CQ4. HLA 適合同胞が存在する若年成人重症再生不良性貧血患者に直ちに同種移植を実施すべきか

・(推奨グレード: カテゴリー2B) HLA 適合同胞が存在する若年成人重症再生不良性貧血患者に直ちに同種移植を実施すべきという明確な根拠は存在せず、まずは免疫抑制療法を行って奏効不十分の場合や再発がみられた場合などに同種移植を行うという方針も有力な選択肢である。年齢、好中球数、免疫抑制療法の奏効予測因子、トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) の併用、長期的な QOL、患者・家族の人生観を踏まえて総合的に選択すべきである。

【解説】

若年成人重症再生不良性貧血患者に対する初期治療としては、造血幹細胞移植と免疫抑制療法の選択肢が考えられる。両者を直接的に比較した無作為割付比較試験は存在しないため、後方視的研究の結果を参考にして検討しなければならない。European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) は 1974 年から 1996 年の間に重症再生不良性貧血に対する初期治療として同種移植を行った 583 例と免疫抑制療法を行った 1,182 例の患者を比較した¹⁾。免疫抑制療法群の 164 例は効果不十分として後に移植を受けた。移植群では死亡、免疫抑制療法群では死亡しないし移植の実施が失敗 (failure) と定義され、治療失敗のない生存 (failure-free survival; FFS) を主要評価項目とした解析が行われた。年齢が高いほど同種移植の合併症が重篤化しやすく同種移植は不利となるのに対して、好中球数が少ないほど造血回復までに長期間を要する免疫抑制療法が不利となり、免疫抑制療法と同種移植の優劣は年齢と好中球数によって大きく左右されるという傾向がみられ、20 歳未満の好中球 $200/\mu\text{L}$ 未満の患者においては同種移植群の FFS が優れていたが、40 歳を超える好中球 $500/\mu\text{L}$ 以上の患者においては免疫抑制療法の FFS が優れており、21~40 歳で平均的な好中球数の患者においては両者の FFS は同等であった。また、クローナルな造血障害のために若年者の長期的な FFS は免疫抑制療法が不利になることが示されている。ただし、免疫抑制療法群においてのみ移植の実施を failure として扱う FFS に基づく優劣の判断が適切かどうかには注意が必要である。

同じく EBMT による 1999 年以降の患者群の解析では、免疫抑制療法、骨髄移植のいずれにおいても、1999 年以前と比較して全生存が改善していたが、1999 年以降の患者では 40 歳以下では両治療の生存期間はほぼ同等 (生存曲線は約 3 年で交差し、21~40 歳の 10 年全生存率は免疫抑制療法群で 65%、骨髄移植群で 76%)、41 歳以上では免疫抑制療法のほうが生存期間が優れていた (10 年生存率は 58% と 56% とわずかな差だが、骨髄移植群は早期の生存率の低下が大きい)²⁾。1999 年以降の患者での多変量解析では年齢と診断から治療開始までの期間で補正しても、免疫抑制療法と骨髄移植の比較は有意とはならなかった (全死亡のハザード 0.79、 $P=0.18$)。したがって、HLA 適合同胞が存在する若年成人重症再生不良性貧血患者に直ちに同種移植を実施すべきという明確な根拠は存在しない。日本国内の解析では、再生不良性貧血に対する HLA 適合同胞間移植において先行する免疫抑制療法の有無は移植後の予後に大きな影響は与えていないため (全死亡のハザード 1.22、 $P=0.61$)³⁾、HLA 適合同胞が存在したとしても、まずは免疫抑制療法を行って奏効不十分の場合や再発がみられた場合などに同種移植を行うという方針も有力な選択肢である。

また、HLA 適合同胞が存在する 21～40 歳の重症再生不良性患者に対する初期治療としての同種骨髄移植と免疫抑制療法後の 10 年間の臨床経過を比較する臨床決断分析が行われた。QOL で補正した期待生存期間 (QALY) はそれぞれ 6.77 年、6.74 年と同等であった。しかし、この結果は移植後に GVHD 無しで生存している患者の期待効用、免疫抑制療法後に部分寛解で生存している患者の期待効用、そして免疫抑制療法の奏効率によって影響されることが示された⁴⁾。

若年成人重症再生不良性貧血患者に対する初期治療法の選択においては、同等の長期生存率であったとしても、免疫抑制療法の場合は再発、クローナルな造血障害、発作性夜間血色素尿症への移行などを伴うことがあること、一方で同種移植の場合は慢性 GVHD の合併などによって長期的に移植後 QOL が低下する可能性があることを考慮しなければならない。前述したように、好中球が維持されているほど、また、年齢が高いほど、免疫抑制療法が優先されるが、さらに、免疫抑制療法の奏効予測因子、TPO-RA の併用、長期的な QOL、患者・家族の人生観を踏まえて総合的に選択すべきであろう。また、早期移植が望ましい場合でも HLA 適合同胞がいなければ一般的には非血縁者間骨髄移植までのコーディネート期間に免疫抑制療法を実施することになる。ただし、初発時好中球数が $0/\mu$ に近い若年症例に対しては HLA 不適合移植や臍帯血移植を含めて早期の同種移植を検討すべきである (CQ3 を参照)。

【参考文献】

1. 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(1):69-80. (3iiiA)
2. Bacigalupo A, Giammarco S, Sica S. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2016;104(2):168-74. (3iiiA)
3. Onishi Y, Mori T, Yamazaki H, et al. Cyclosporine/methotrexate versus tacrolimus/methotrexate with or without anti-thymocyte globulin as GVHD prophylaxis in adult patients with aplastic anemia. *Ann Hematol.* 2021;100(1):217-28. (3iA)
4. Kanda Y, et al. A decision analysis to compare allogeneic bone marrow transplantation to immunosuppressive therapy as initial treatments for young adult patients with aplastic anemia who have an HLA-identical sibling donor. 2022.

CQ5. ATG の適切な投与量は

・ (推奨グレード: カテゴリー2B) 本邦ではウサギ ATG (サイモグロブリン®) が 2.5 mg/kg - 3.75 mg/kg の範囲で使用可能であるが、2.5 mg/kg・5 日間の投与を推奨する。

【解説】

再生不良性貧血の造血回復を目指した治療として免疫抑制療法がおこなわれる。ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) は強力な免疫抑制剤であり、再生不良性貧血では stage 2a 以上の症例に保険適用がある。ATG には、免疫した動物によってウマ ATG とウサギ ATG (rATG: サイモグロブリン®) がある。rATG と比較してウマ ATG がより治療効果が高いという報告が多いが、アジアを中心に同等という報告もある¹⁻⁵⁾。本邦では現在、rATG のみ使用可能であり、2.5-3.75 mg/kg、5 日間の投与が認可されている。多くの臨床試験で rATG の投与量はさまざまであり、投与量別治療効果に関する検討は少ないが、南米での後方視的解析では、rATG を 1.0-2.5 mg/kg、2.6-3.0 mg/kg、3.1-3.5 mg/kg、3.6-5 mg/kg の 4 群に分けて比較している (それぞれ N=56、29、46、38)。それによると、6 か月時点での有効率 (CR+PR) はそれぞれ 29%、28%、35%、34% で有効率に有意差は認めなかった⁶⁾。全生存率も 4 群間で同等である。日本・韓国・中国で行われた国際共同前方視的無作為割り付け比較試験では、2.5 mg/kg と 3.5 mg/kg で比較が行われた (2.5 mg/kg: n=112, 3.5 mg/kg: n=110)。小児例が多いことに注意が必要であるが (年齢中央値 10.8 歳)、6 ヶ月後の有効率 (CR+PR) では 2.5 mg/kg 群で 55%、3.5 mg/kg 群では 53% で同等

であった。全生存率・無治療生存率でも両群で有意差を認めなかった⁷⁾。治療後のEBウイルス活性化など感染症を中心とした有害時事象の発生頻度についても両群で有意差を認めていない。一方で、Day14および28でのrATGの血中濃度が高い群において有意に有効率(CR+PR)が高いことが報告されている(day14, 88% vs 52%およびday28, 88% vs 56%)⁸⁾。ATGの血中濃度と有効性の関連については不明な点もあるが、必ずしも高濃度だからより有効であったのではなく、十分にリンパ球が減少したためにATGのクリアランスが低下し、結果的に血中濃度が高くなった可能性も考察されている⁷⁾。治療後のリンパ球減少は血中濃度が高い群のほうが高度であるが、感染症の発症については有意差を認めていない。ATGの血中濃度は2.5 mg/kg群と3.5 mg/kg群で大きな差はないことから血中濃度は必ずしも投与量に依存するとは言えず、また近年はTPO-RA製剤を併用することによる上乗せ効果も期待できることからあえて高用量でATG療法を行う必然性は乏しい。TPO-RA製剤を併用下でのATG用量比較試験はないが、基本的には併用なしの場合と同様の考え方でよいと考えられる。以上より、rATGは基本的には2.5 mg/kg・5日間を推奨する。

【参考文献】

1. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011;365(5):430-8. (1iiA)
2. 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(23):5391-6. (3iA)
3. 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. *Annals of hematology*. 2013;92(6):817-24. (3iiA)
4. Sakamoto T, Obara N, Kurita N, et al. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2013;98(3):319-22. (3iiA)
5. 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. *Int J Hematol*. 2016;104(4):446-53. (3iiA)
6. Cle DV, Atta EH, Dias DSP, et al. Rabbit antithymocyte globulin dose does not affect response or survival as first-line therapy for acquired aplastic anemia: a multicenter retrospective study. *Ann Hematol*. 2018;97(11):2039-46. (3iA)
7. 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. *Br J Haematol*. 2019;187(2):227-37. (1iiA)
8. Narita A, Muramatsu H, Ichikawa D, et al. Relationship between plasma rabbit anti-thymocyte globulin concentration and immunosuppressive therapy response in patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2021;107(2):255-64. (1iiA)

CQ6. ATG 投与に年齢の上限はあるか

・(推奨グレード: カテゴリー2B) ATGの投与に年齢上限を規定するエビデンスは存在しない。高齢者においてもシクロスポリン単独療法と比較して奏効率・生存率が劣るといふ明確なエビデンスは存在しないため、ATG投与の適否は年齢に関わらず重症度、全身状態、併存症、患者・家族の希望などを考慮して決定する。

【解説】

わが国における再生不良性貧血の発症年齢は10~20歳代と70~80歳代の二峰性を示しており¹⁾、高齢者の再生不良性貧血は決して少なくない。重症度 stage 2b以上では抗胸腺細胞グロブリン(anti-thymocyte globulin; ATG)とシクロスポリン(cyclosporin A; CsA)の併用療法

が推奨されているが、ATG は投与後の免疫抑制が強いため高齢者への投与については躊躇われることも多い。

高齢者への ATG 投与の実態および治療成績については、全年齢層を対象とした小規模の観察研究の一部として記述されているものが大部分を占めており、多数の高齢者を対象とした中～大規模解析研究は極めて少数である。そして、これらは全て後方視的観察研究であり、高齢者における治療の有用性を比較した前方視的臨床試験は存在しない。

欧州造血細胞移植学会 (EBMT) が 1999 年に発表した 810 例を対象とした大規模な後方視的解析によると²⁾、ATG-CsA 併用療法が一般化した 1990 年～1997 年における 60 歳以上の症例は 63 例であり、ATG 単独、ATG-CsA 併用、CsA 単独療法が行われた症例はそれぞれ 22 例 (35%)、21 例 (33%)、20 例 (32%) であった。50 歳未満の症例 (165 例) ではそれぞれ 46 例 (28%)、100 例 (61%)、19 例 (11%) であり、高齢者では ATG-CsA 併用療法の選択が有意に少ない。5 年生存率は 60 歳以上で 50%、50 歳未満で 72% であり有意に 60 歳以上の生存が悪いが、治療反応性、再発率などは同等であった。

その後フランスから 2007 年～2016 年に治療を受けた 60 歳以上の再生不良性貧血症例 (年齢中央値 68.5 歳、重症 36%/最重症 21%) 88 例を対象とした後方視的研究の結果が発表された³⁾。彼らのコホートでは、ATG-CsA 併用、CsA 単独療法がそれぞれ 44 例 (50%)、18 例 (20.5%) であり半数の症例が ATG-CsA 併用療法を行っていた。ATG-CsA 群と CsA 単独群で重症度に差はないが、ATG-CsA 群では年齢中央値が有意に低かった (ATG-CsA vs. CsA; 66 歳 vs. 71.5 歳)。全 88 症例における奏効率は ATG-CsA 群 70%、CsA 単独群 39% であり、ATG-CsA 併用療法の奏効率は有意に高いが、興味深いことに 70 歳以上の症例における奏効率は ATG-CsA 群で 81% (16 例) とかなり高かったことが示されている。また、前治療数、重症度、Performance status (PS) で補正したハザード解析では、ATG-CsA 併用療法は CsA 単独療法と比較して有意に奏効率が高いが、死亡リスクにおいては ATG-CsA に有利な傾向が認められるものの有意差は確認されておらず、これは 70 歳以上の症例に限っても同様であった。奏効率に有意差があるにも関わらず生存に差が認められないことについて、筆者らは解析されたコホートが小さすぎることや、支持療法が発達したため非奏効例においても一定の予後が得られている可能性を指摘している。高齢、Charlson 併存疾患指数 (Charlson comorbidity index) 増加、stage 5 (最重症) を変数として多変量解析を行うと、これら 3 つの因子は全て独立した予後不良因子であることが確認された。有害事象としては ATG-CsA 併用群は他の治療群と比較して有意に感染症 (72% vs. 24%)、心血管障害 (32% vs. 15%)、腎不全 (43% vs. 22%) の発症が多かった。

高齢者における ATG-CsA 併用療法と CsA 単独療法については、これらを比較した信頼できるエビデンスが大きく不足しているのが現状である。高齢者では ATG の使用にかかわらず予後が不良になることは明確であるが、CsA に ATG を併用することで奏効率は増大し、生存予後について少なくとも増悪は確認されていないなど、現状では CsA に ATG を併用することの明確な欠点は確認されていない。以上より、ATG の投与については、重症度や全身状態、併存症、患者および家族の希望を考慮して症例毎に決定するのが妥当と考えられる。

なお、わが国の ATG 使用状況は「サイモグロブリン使用成績調査及び特定使用成績調査中間報告書」(2014 年 12 月発行: サノフィ株式会社) に記載がある。引用不可情報とされているため本稿での記載は割愛するが、必要に応じて参照するとよい。

【参考文献】

1. 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. 2017:50-4.
2. Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Ann Intern Med.* 1999;130(3):193-201. (iiiA)
3. Contejean A, Resche-Rigon M, Tamburini J, et al. Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica.* 2019;104(2):256-62. (iiiA)

CQ7. 免疫抑制療法時に必要な感染症予防薬は何か

- ・(推奨グレード: カテゴリー2B) 高度の好中球減少が遷延する再生不良性貧血患者には、フルオロキノロン系抗菌薬およびアスペルギルスにも予防効果が期待できる抗真菌薬の予防投与を推奨する。
- ・(推奨グレード: カテゴリー2B) ATG 療法を受ける再生不良性貧血患者には、抗真菌薬および抗ウイルス薬 (アシクロビル) の予防投与を推奨する。
- ・(推奨グレード: カテゴリー4) リンパ球が高度に減少している場合を除き、再生不良性貧血患者に、ニューモシスチス肺炎予防目的の ST 合剤投与は推奨しない。

【解説】

再生不良性貧血患者は、遷延する好中球減少と免疫抑制療法に伴う細胞性免疫の低下が感染症合併のリスクファクターになる。しかし、再生不良性貧血患者に対する感染症予防効果を前向きに検討した臨床試験は見当たらず、海外のガイドラインでも、化学療法後に好中球が減少したがん患者や同種造血幹細胞移植患者を対象として検討されたエビデンスが推奨根拠に用いられている。なお、本邦では再生不良性貧血患者に保険適用がある感染症予防薬はないため、実際の使用にあたっては、地域や施設の事情を考慮せざるを得ないと思われる。

抗菌剤の予防投与はグラム陰性桿菌がターゲットである。高度の好中球減少を伴った発熱のないがん患者を対象とした無作為比較試験のメタ解析では、フルオロキノロン系抗菌薬の予防投与は死亡率を下げたことから、高度の好中球減少が長く続く再生不良性貧血患者にも、フルオロキノロン系抗菌薬の予防投与を推奨する¹⁾。しかし、最近、抗菌薬の予防投与による腸内細菌叢の変化や抗菌剤耐性の出現が懸念されている²⁾。したがって、抗菌薬の予防投与は、好中球数が $200/\mu\text{L}$ 未満の患者には推奨するが³⁾、 $500/\mu\text{L}$ 以上の患者には推奨しない⁴⁾。

高度の好中球減少を伴っている再生不良性貧血患者は、真菌、とりわけアスペルギルス症による死亡率が高い。化学療法後や造血幹細胞移植後の好中球減少患者を対象とした無作為比較試験のメタ解析では、抗真菌薬の投与は真菌関連死亡率と侵襲性真菌感染症の頻度を低下させたことから、高度の好中球減少が遷延する再生不良性貧血患者には抗真菌薬の予防投与を推奨する⁵⁾。なお、抗真菌薬としては、アスペルギルスに対しても予防効果が期待できるイトラコナゾール内用液、ボリコナゾール⁵⁾、ポサコナゾールが望ましい。ただし、これらアゾール系抗真菌薬の使用にあたっては、シクロスポリンとの相互作用 (シクロスポリンの血中濃度が高くなる) に注意が必要である。

造血幹細胞移植患者ではニューモシスチス肺炎予防はルーチンで行われるが、ATG 療法では一定の見解は得られていない。ST 合剤は骨髄毒性があることから、英国のガイドラインでは推奨されていない⁶⁾。ただし、最近の ATG+シクロスポリン+エルトロンボパグの 3 剤併用試験において、米国 NIH の臨床試験では治療開始後半年間ペンタミジンの吸入が採用されていた⁷⁾。また、EBMT の RACE 試験では CD4 陽性リンパ球が $250/\mu\text{L}$ を超えるまで、ST 合剤が投与されていた⁸⁾。したがって、再生不良性貧血患者に、ルーチンに ST 合剤の予防投与は推奨しないが、HIV 感染症患者の診療を参考に、CD4 陽性リンパ球が $200/\mu\text{L}$ 未満の患者や、免疫抑制療法前に長期間・高用量の副腎皮質ステロイド剤が投与されていた患者では、ST 合剤あるいはアトバコンの予防投与やペンタミジンの吸入を考慮する。

造血幹細胞移植後の患者マネジメントを参考に、多くの医療機関では、ATG+シクロスポリンによる強力な免疫抑制療法を行う患者には抗真菌薬および抗ウイルス剤のアシクロビルが投与されているが⁹⁾、ATG 投与を受ける患者における予防効果を示したエビデンスはない。帯状疱疹は高度の免疫抑制患者で重症化しやすいため、ATG 療法を受ける再生不良性貧血患者はアシクロビルあるいはバラシクロビルの予防投与を推奨する⁶⁾。なお、アシクロビルは T 細胞数が回復するまでの 3~6 か月間は継続することが望ましいとされている⁴⁾。

ATG 治療ではサイトメガロウイルス (CMV) や EB ウイルス (EBV) の再活性化が問題となるものの、自然寛解する例が多いため、ガンシクロビル等の予防投与は行われていない¹⁰⁾。ただし、ウサギ ATG 投与時は EBV の再活性化が高度になることがあるため、EBV-DNA 定量のモニタリ

グによる慎重な経過観察が必要である。

【参考文献】

1. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):979-95. (1iA)
2. Wingard JR, Eldjerou L, Leather H. Use of antibacterial prophylaxis in patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(1):21-6.
3. Kako S, Nakasone H, Endo H, et al. Clinical course of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome associated with persistent neutropenia. *Hematol Oncol.* 2012;30(2):82-8. (3iiiA)
4. Höchsmann B. *Supportive Care in Aplastic Anemia.* London: Elsevier; 2017.
5. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5471-89. (1iA)
6. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016;172(2):187-207.
7. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1540-50.
8. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2022;386(1):11-23.
9. Hochsmann B, Moicean A, Risitano A, et al. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(2):168-73.
10. 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(8):3219-24.

CQ8. 免疫抑制療法時に G-CSF を併用すべきか

・(推奨グレード: カテゴリー2B) 感染症を併発しているなどの理由でいち早く好中球回復を得たいような場合を除いて、G-CSF の併用は推奨されない。

【解説】

免疫抑制療法(IST)に G-CSF を併用すると再生不良性貧血(AA)の再発が減少するという報告が本邦における前向き試験などをはじめとして存在し¹⁻⁴⁾、治療開始早期の感染症の発症率が低下するという報告や^{5, 6)}、好中球の回復が速かったという報告がある^{2, 4, 6, 7)}。さらに、G-CSF を併用しても反応に乏しい症例は予後不良であり、造血幹細胞移植の適応となりうるような予後不良群を早期に同定できる可能性も指摘されている⁸⁾。しかし生存期間の延長は認められないとする報告が多く^{2, 4, 6, 9-12)}、感染症の発症率に差がなかったとする報告もある^{1, 2, 4, 7, 12)}。以上のことから、現状では IST の奏効率や感染症に対する G-CSF 併用のベネフィットについて定まった見解は得られていない。参考に、英国血液学会(BSH)が 2015 年に発行したガイドラインや EBMT から提示された AA の支持療法に関するガイドラインにおいては G-CSF のルーチンでの使用は推奨されていない^{13, 14)}。

IST に併用する G-CSF の至適投与量に関して検討した報告は少ないものの、G-CSF の投与量に関して、5 µg/kg/day を 90 日投与する群と最初の 30 日間のみ 10 µg/kg/day、以降 90 日まで 5 µg/kg/day とした群を比較したランダム化試験では治療成績の有意な差は認められなかった¹⁵⁾。2013 年に EBMT から提示されたガイドラインにおいては G-CSF 5 µg/kg/day を 30 日間投与することは許容されているが、それ以降は発熱性好中球減少症をおこした際に使用を検討するという内容が記載されている¹⁶⁾。

IST への G-CSF の併用に関する懸念のひとつに AML/MDS への進展リスクの上昇がある。AML/MDS への進展リスクに関して、前向き試験では G-CSF の併用により有意なリスク上昇は認められて

いないとするものが多い。わが国で実施されたものを含めた複数の前向き試験において、G-CSF 投与と AML/MDS の発症の間に有意な相関があることは示されず^{2, 4, 7, 17)}、IST への G-CSF 併用の有無でランダム化した前向き試験のメタアナリシスでは、AML/MDS および PNH の発症リスクは G-CSF の併用により上昇しないことが示された¹⁾。さらに IST への G-CSF の併用の有無によりランダム化した 4 つの RCT のメタアナリシスでも、AML/MDS の発症リスク上昇および PNH の発症リスク上昇は認められなかった^{2, 4, 6, 7, 18)}。また、重症および最重症 AA に対するウマ ATG とシクロスポリン、メチルプレドニゾロンの併用に、G-CSF 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を day 8~day 140 まで併用した臨床試験の長期フォローの結果が報告され、G-CSF 併用群の 15 年全生存率は非併用群に対して 63% vs 57%、再発に関する 15 年累積発生率は 30% vs 25%、AML/MDS および染色体異常の 15 年累積発生率は 8.5% vs 8.2%と、いずれも有意な差は認められなかった⁹⁾。

他方で G-CSF の投与と AML/MDS の発症リスク上昇の関連を示したものもある。G-CSF 投与により monosomy 7 を有する細胞が選択的に拡大するという報告があり^{19, 20)}、いくつかの前向き試験や観察研究において G-CSF 投与が AML/MDS の発症や染色体異常のリスクとされている^{3, 11, 21-23)}。本邦の小児症例に関する長期の後方視的解析において 40 日以上 G-CSF 投与が 10 年間での monosomy 7 の発生率と関連していたと報告された¹¹⁾。また、中国における 802 例の大規模な後方視的解析においては、G-CSF の 300 日以上の使用が AML/MDS への進展と関連しており、G-CSF の投与期間と積算投与量は PNH への進展とも関連があると報告されている²¹⁾。2007 年に EBMT の重症および最重症 AA に関するワーキンググループから報告された 881 例の後方視的解析でも、G-CSF の使用と AML/MDS の進展は有意な相関を認めた³⁾。これ以外でも G-CSF の投与量や投与期間が AML/MDS の発症リスクと関連している可能性は、わが国での前向き試験をはじめとしたいくつかの報告で指摘されている^{22, 23)}。ただし観察研究においては G-CSF は重症度の高い症例に使われる傾向があり、その適応が一様でないという問題点があることは以前から指摘されており、解釈に注意を要する²⁴⁾。これらを踏まえると、少なくとも漫然とした G-CSF の長期投与は避けるべきである。なお近年ではトロンボポエチン受容体作動薬(TPO-RA)がしばしば IST に併用されることがあるが、IST+TPO-RA に対する G-CSF の上乗せの意義に関する知見は集積されておらず、今後の更なる評価が必要である。

以上を踏まえると、IST における G-CSF の併用については、長期的な安全性に関する知見は蓄積されつつあるとはいえ、そのベネフィットは確立されておらず、全生存期間の延長が認められないことや、長期的な AML/MDS 発症リスクに関する知見が確立されたとはまでは言えないことから、一般的には G-CSF の併用は推奨されない。難治性の感染症を合併していて、いち早く好中球回復を得たい症例などでは併用を考慮すべき場合もあると思われるが、現時点ではその場合でも短期にとどめるべきであると考えられる。

【参考文献】

1. 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(5):712-9. (1iiA, meta-analysis)
2. 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(6):1756-61. (1iiDiv)
3. Socie G, Mary JY, Schrezenmeier H, et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2007;109(7):2794-6. (3ii)
4. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2002;119(4):1075-82. (1iiDiv)
5. Nair V, Sondhi V, Sharma A, et al. Survival after immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia. *Indian Pediatr*. 2012;49(5):371-6. (3iii)
6. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or

- without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2011;117(17):4434-41. (1iiDi)
7. 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(6):2049-54. (1iiDiv)
8. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000;95(6):1931-4. (3iiiDiv)
9. Tichelli A, de Latour RP, Passweg J, et al. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020;105(5):1223-31. (1iiDi)
10. Boddu P, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Clinical outcomes in adult patients with aplastic anemia: A single institution experience. *Am J Hematol*. 2017;92(12):1295-302. (3iii)
11. Hama A, Takahashi Y, Muramatsu H, et al. Comparison of long-term outcomes between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Haematologica*. 2015;100(11):1426-33. (3iii)
12. Quarello P, Saracco P, Giacchino M, et al. Epidemiology of infections in children with acquired aplastic anaemia: a retrospective multicenter study in Italy. *Eur J Haematol*. 2012;88(6):526-34. (3iii)
13. Hochsmann B, Moicean A, Risitano A, et al. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(2):168-73. (Review)
14. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207. (Guideline)
15. Locasciulli A, Bruno B, Rambaldi A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stimulating factor regimens: a GITMO prospective randomized study. *Haematologica*. 2004;89(9):1054-61. (1iiDiv)
16. Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, et al. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(2):174-7. (Review)
17. Imashuku S, Hibi S, Bessho F, et al. Detection of myelodysplastic syndrome/ acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica*. 2003;88(11):ECR31. (2Div)
18. Ding SX, Chen T, Wang T, et al. The Risk of Clonal Evolution of Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Acquired Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2018;140(3):141-5. (1iiDiv, meta-analysis)
19. Sloand EM, Yong AS, Ramkissoon S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor preferentially stimulates proliferation of monosomy 7 cells bearing the isoform IV receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(39):14483-8. (3iii)
20. Ohara A, Kojima S, Okamura J, et al. Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukaemia in children with hepatitis-associated aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2002;116(1):151-4. (3iii)
21. Li Y, Li X, Ge M, et al. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: a single-center experience. *Ann Hematol*. 2011;90(5):529-37. (3iii)
22. 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. *Br J Haematol*. 2008;140(2):197-205. (3iii)
23. 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(3):786-90. (3iii)
24. Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020;136(1):36-49. (Review)

CQ9. 初発例に対する ATG+CsA 療法にトロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) を併用すべきか

- ・(推奨グレード: カテゴリー1) TPO-RA のエルトロンボパグの併用投与は奏効率を改善する。
- ・(推奨グレード: カテゴリー3) 肝機能障害がないことを確認したうえで、ATG 治療のできるだけ早期から EPAG を併用する。

【解説】

従来、初発の再生不良性貧血の中等症から重症に対しては ATG+CsA 療法が行われてきた。米国 NIH の 1-2 相試験¹⁾では、ウマ ATG+CsA 療法にエルトロンボパグ (eltrombopag; EPAG) を併用し、ヒストリカルコントロールに比べて奏効率が優れていたことが報告された (6 ヶ月時点の完全奏効率; 39% vs 10%; $p < 0.01$ 、全奏効率; 87% vs 66%; $p < 0.01$)。その後、欧州のウマ ATG+CsA 療法における EPAG のランダム化比較 3 相試験 (RACE 試験)²⁾では、EPAG 併用の方が奏効率は優れ (3 ヶ月時点の完全奏効率; 22% vs 10%; $p = 0.01$ 、6 ヶ月時点の全奏効率; 68% vs 41%)、体細胞変異の検出される症例の割合は 6 ヶ月時点で治療前に比べると両群で増加がみられたが、EPAG 投与群と対照群で増加の差は認めておらず、有害事象の頻度に差は認められなかったと報告されている。

RACE 試験²⁾では EPAG の併用開始は ATG+CsA 療法の 14 日目からであったが、米国 NIH の 1-2 相試験¹⁾では EPAG 併用の開始時期と投与期間について 3 コホートがあり、EPAG 投与は、コホート 1 では ATG+CsA 療法の 14 日目から 6 ヶ月間、コホート 2 では 14 日目から 3 ヶ月間、コホート 3 では 1 日目から 6 ヶ月間とされた。奏効率はコホート 3 が最も高かった (6 ヶ月時点の完全奏効率; 33% vs 26% vs 58%、全奏効率; 80% vs 87% vs 94%) ことから、米国ではウマ ATG+CsA 療法の 1 日目からの EPAG の併用投与が承認されているが、統計学的な比較処理は行われておらず、有意な差があるかは明らかにされていない。なお、コホート 3 と同じレジメンで投与された延長コホートを加えた米国 NIH の報告³⁾ではコホート 3 の全奏効率は下がったが、完全奏効率が最も高かった (6 ヶ月時点の完全奏効率; 44%、全奏効率; 80%)。また、小児 (2~18 歳) の初発例を対象としたウマ ATG+CsA における EPAG 併用のロシアのオープンラベルの多施設共同ランダム化比較試験⁴⁾では、EPAG はウマ ATG の 1 日目から投与され、EPAG 併用群の方が 4 ヶ月時点の完全奏効率が優れていた (完全奏効率 31% vs 12%, $p = 0.027$ 、全奏効率 65% vs 53%, $p = 0.218$)。以上から、ATG+CsA 療法の 1 日目からの併用投与を考慮しても良いが、エルトロンボパグは添付文書上 ATG 投与後一定期間経過後に投与することになっており、肝機能障害の出現に注意が必要である。

ATG+CsA 治療開始時ではなく、3 か月程度経過をみて効果が乏しい場合に TPO-RA を併用することに関して、治療開始時の併用とを直接に比較した報告はない。RACE 試験では奏効率は完全奏効+部分奏効であり、米国 NIH の免疫抑制療法抵抗性例を対象とした EPAG の 2 相試験⁵⁻⁷⁾での奏効の基準は異なっており、これらのデータをここに外挿するのは適切ではない。MD アンダーソン癌センターの 2 相試験におけるウマ ATG+CsA+G-CSF に EPAG 併用の有無の比較の報告⁸⁾では、EPAG 併用の有無で奏効率に差を認めなかった (全奏効率 76% vs 71%; $P = .72$ 、完全奏効率 38% vs 29%; $P = .73$) が、この試験では EPAG の投与開始が遅く、ATG 治療開始の 1 週間以内であったのは EPAG 併用群の 62% の症例だけであった (中央値 5 日、範囲 0~70 日)。また EPAG 投与量は、米国 NIH の免疫抑制療法抵抗性例を対象とした EPAG の 2 相試験^{5, 6)}の用量漸増法に従ったため投与量が少なく、EPAG 投与量 (中央値 75 mg、範囲 50~150 mg) は NIH の 1-2 相試験および RACE 試験の高用量 (150 mg) の半分であった。以上のように EPAG の投与量が少なく、投与開始が遅かったことが、奏効率に差がなかったことの原因の一つと考察されている⁸⁾。

CsA の投与継続期間について、RACE 試験²⁾では CsA は 5 mg/kg で少なくとも 12 ヶ月間投与し、その後 12 ヶ月かけて漸減し、24 ヶ月までに中止している。米国 NIH の 1-2 相試験¹⁾では当初、6 ヶ月で投与終了としていたが、再発率が 56% と高く、6 ヶ月以降は 2.0 mg/kg の少量に減量して 1 年半投与を継続するように変更している^{1, 3)}。これによって早期の再発は減少したが、2 年

の投与の終了後には再発がみられ、6ヶ月で投与終了とした場合と最終的な再発率には差がなく、再発を遅らせるだけであることが明らかにされている³⁾。そこで、CsAの投与期間については、投与6ヶ月以後、患者がCsA依存性である可能性を検討しながら慎重に漸減することが薦められる。

TPO-RAの投与継続期間について、血小板数が20万/ μ Lを超えるようであれば添付文書に従って適宜減量あるいは中止することが薦められる。RACE試験²⁾では、EPAGの投与期間は6ヶ月間で、3ヶ月時点で完全奏効の例ではEPAGを中止している。初発例を対象とした米国NIH1-2相試験³⁾ではEPAG投与は3ヶ月間あるいは6ヶ月間であるが、6ヶ月間投与された奏効例における再発率は39%と報告されており、ヒストリカルコントロールと差がなかったが、EPAG併用群の方が再発が早く（再発までの期間中央値：324日 vs 774日）、これはEPAGが6ヶ月投与時点までで投与中止されたためと考えられている。再発後にCsAの単独再投与を受けた27例では25例（93%）が奏効し、CsAおよびEPAGの併用の再投与を受けた31例では18例（60%）で効果が得られており、再発後の再投与で必ずしも反応が得られるわけではなく、再投与後に効果がみられた43例のうちの1/3では投与が継続されている。再発を予測する因子として同定されているのは高齢だけであり、ベースラインの値や効果の程度などは再発の予測因子とは同定されなかった。一方、米国NIHの免疫抑制療法抵抗性例を対象としたEPAGの2相試験⁵⁻⁷⁾では、輸血なしで8週間以上、好中球数 $>1000/\mu$ L、Hb >10 g/dl、血小板数 >5 万/ μ Lを維持する場合をrobust responseと名づけ、また輸血なしで6ヶ月以上、安定した3系統の改善を維持する場合をstable responseと名付けている。そして、これらの反応を認めた18例のうち13例（72%）でEPAGを漸減中止したところ、8例では無治療で反応を維持し、5例では再燃をみたがEPAGの再開で5例全例で再度改善効果を認めている。米国NIH1-2相試験⁶⁾では、3ヶ月で投与中止のコホート2と、6ヶ月投与のコホート1と3で再発率に差はみられていない。そこで、3ヶ月以降の時点でrobustあるいはstable responseが認められる症例では安全に漸減中止ができる可能性がある。6ヶ月時点で効果不十分の症例におけるTPO-RA治療の継続あるいは中止の判断について、米国NIHの免疫抑制療法抵抗性例を対象としたEPAGの2相試験⁵⁻⁷⁾では投与の継続による奏効率の改善がみられている。また、RACE試験²⁾では6ヶ月時点まで完全奏効率の増加が持続しており、TPO-RAの投与を継続することで効果がある程度期待できる可能性が考えられる。しかし、奏効率の改善があるか、また再発率が下がるかは直接的なデータではあきらかにされていない。また、米国NIH第2相試験^{3, 4)}において二次性クローン性異常への移行がEPAG反応不良例に多かったことから、6ヶ月時点で効果不十分例におけるTPO-RAの継続の可否は、Open questionとなっている。

【参考文献】

1. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1540-50. (3iiiDiv)
2. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2022;386(1):11-23. (1iiDi)
3. Patel BA, Groarke EM, Lotter J, et al. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study. *Blood.* 2022;139(1):34-43. (3iiiDiv)
4. Goronkova O, Novichkova G, Salimova T, et al. Efficacy of combined immunosuppression with or without eltrombopag in children with newly diagnosed aplastic anemia. *Blood Adv.* 2022. (3iiiDiv)
5. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012;367(1):11-9. (3iiiDiv)
6. 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(12):1818-25. (3iiiDiv)
7. Winkler T, Fan X, Cooper J, et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood.* 2019;133(24):2575-85. (3iiiDiv)
8. Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Addition of eltrombopag to immunosuppressive

therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia. Cancer. 2018;124(21):4192-201. (3iiiDiv)

CQ10. 免疫抑制療法後の再発・難治例に対する治療は何か

- ・(推奨グレード: カテゴリー2B) ATG 療法後に寛解が得られた例が、再燃のため再度輸血が必要となり、血球減少を来す他の原因が否定された場合には、ATG の再投与を考慮する。血球減少の程度がステージ 2a までの再燃であれば、輸血非依存性 AA の治療指針に従ってシクロスポリン (CsA) から治療を開始してもよい。
- ・(推奨グレード: カテゴリー2B) エルトロンボパグ抵抗性難治例のうち約 70%は、ロミプロスチムによって血球減少が改善する。
- ・(推奨グレード: カテゴリー2B) TPO-RA、メテノロンにも不応性であった場合、ダナゾール (保険適用外) が奏効する例がある。
- ・(推奨グレード: カテゴリー2A・2B) エルトロンボパグを含む初回の免疫抑制療法とその後のロミプロスチム・蛋白同化ステロイドでも輸血非依存が得られない場合は、HLA 一致血縁骨髄移植 (カテゴリー2A) を行う。血縁ドナーがない場合は、非血縁骨髄移植などの代替ドナーからの造血幹細胞移植 (カテゴリー2B) を推奨する。

【解説】

1. 再発例に対する薬物治療

免疫抑制療法によって寛解が得られていた例に、血球減少の再燃が見られた場合、①AA の再発か、②二次性 MDS を始めとする他疾患への移行、の二つの可能性を考えて骨髄穿刺を含めた精査を行う必要がある。①の中には、CsA の投与期間が不十分であったか、または減量が早すぎたことによる再燃と、*HLA-DRB1*15:01* 陽性例のように、CsA 依存性が絶えない場合の 2 種類がある¹⁾。いずれの場合も、輸血が必要なほどの強い血球減少ではない場合は CsA の増量のみによって改善が得られることが多い。血球減少の進行が急速であった場合は CsA の再開・増量だけでは進行を止めることができず、ATG の再投与が必要となる。

最近のアメリカ国立衛生研究所 (NIH) の報告によると、CsA を ATG 開始後 2 年まで投与したとしても、約 40%に AA の再燃が見られている²⁾。ヨーロッパの成績では、初回ウマ ATG (hATG) 後再発例に対する hATG (リンフォグロブリン[®]) の有効率は 61 %であった³⁾。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、初回 ATG 無効例における奏効率 (30%) と比較して良好であった⁴⁾。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⁵⁾。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、AA が再発し輸血依存性となった例に対しては rATG の再投与を考慮する。ただし、rATG の再投与は添付文書上「原則禁忌」とされているので、アナフィラキシーショックや血清病の発症には十分な注意が必要である。今後、ウマ ATG (Atgam[®]) が日本でも使用できるようになった場合には、再投与の ATG は、初回に用いた ATG とは異なる動物種由来 ATG を使用することが推奨される。

2. 難治例に対する薬物治療

免疫抑制療法やその後のエルトロンボパグによっても改善が得られなかった AA 例の約 70% (重症例では 50%) はロミプロスチムによって改善する^{6, 7)}。ロミプロスチムの最大量 (20 μg/kg) 皮下注によっても改善が得られない場合、移植を回避するためのエビデンスレベルの高い薬物療法は存在しない。ただし、蛋白同化ステロイドは一部の例に著効するので、未使用の場合は試みる。保険適用外ではあるが、ダナゾールは、免疫抑制療法に不応性の女性患者の約 50%に奏効する⁸⁾。

発症当時は血球減少の程度が軽かったため放置されており、その後年余に渡って徐々に血球減少が進行しステージ 2b 以上に進展するような AA 例は、免疫抑制療法が奏効せず、難治性となる例が多い。そのような例の中にも TPO-RA によって改善する例はあるが、免疫病態マーカー

が陽性で病歴が短い例のように TPO-RA が著効する例は少ない。何らかの体細胞変異クローンが出現している可能性があるため、可能であればパネルシーケンシングを施行することが望ましい⁹⁾。

3. 再発・難治例に対する移植治療

HLA 一致血縁ドナーがあり、免疫抑制療法開始から 6 か月経過をして治療効果がなく、年齢、Performance Status、心へモクロマトーシスなどの臓器障害が移植適応を満たす場合は血縁者間骨髄移植が第一選択となる¹⁰⁾。血縁ドナーが得られない場合は、HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄移植を考える¹¹⁾。本邦での HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄移植の成績では、発症から移植までの期間が短い症例は治療成績が良い傾向がある¹²⁾。骨髄バンクのドナーコーディネイト期間を考慮すると免疫抑制療法後 6 か月を経過しても治療効果が得られない場合はその治療効果を待ちつつ移植を計画する必要がある。非血縁ドナー選択としては骨髄バンクの HLA アレル 8 座一致ドナーが優先されるが、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も許容できる¹²⁾。適切な非血縁ドナーが見つからなかった場合は、臍帯血¹³⁾や HLA 半合致血縁ドナー¹⁴⁾からの移植も代替ドナーとして考慮される。

再生不良性貧血の同種造血幹細胞移植治療における移植前処置は一定のエビデンスはない。本邦の血縁骨髄移植に関しては、これまで 30 歳未満では心機能に問題がない場合はエンドキサン(CY) 200 mg/kg+サイモグロブリン[®] 5 mg/kg が、30 歳以上の場合は CY による心毒性を考慮して、フルダラビン(Flu) 120~150 mg/m²+CY 100~120 mg/kg+サイモグロブリン[®] 2.5-5 mg/kg が前処置として用いられることが多かった^{15, 16)}。しかし近年では 30 歳未満であっても CY を減量して FlU を用いた前処置を行うことが多くなってきている。欧米のようにサイモグロブリン[®] 2.5 mg/kg を 4 日間投与すると、日本人では EB ウイルスによる移植後リンパ増殖性疾患や、その他のウイルス感染症の頻度が高まる可能性がある¹⁷⁾。罹病期間が長い症例ではドナー型生着不全をおこすことがあるので、CY の代わりにメルファラン(Me1) 140 mg/m²を用いることも考慮する¹⁵⁾。非血縁骨髄移植に関しては、血縁骨髄移植の前処置に生着不全を回避するために放射線全身照射(TBI)2 Gy 追加をすることが勧められる^{16, 18)}。臍帯血移植に関しては、本邦では FlU 125 mg/m²+Me1 80 mg/m²+TBI 4 Gy での前処置を用いられることが多い¹³⁾。

【参考文献】

1. 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(12):4257-61. (3iiiDiv)
2. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1540-50. (2B)
3. 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(1):69-80. (3iiDiv)
4. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2006;133(6):622-7. (2Div)
5. 浦部晶夫, 老岐聖子, 臼杵憲祐. 再生不良性貧血に対する ATG 再投与の全国調査. 特発性造血障害に関する研究班 平成 12 年度研究業績報告書 (厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業) 2001:48-9. (3iiiDiv)
6. Ise M, Iizuka H, Kamoda Y, et al. Romiplostim is effective for eltrombopag-refractory aplastic anemia: results of a retrospective study. *Int J Hematol*. 2020;112(6):787-94. (3iiiDiv)
7. Hosokawa K, Yamazaki H, Tanabe M, et al. High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag. *Leukemia*. 2021;35(3):906-9. (3iiiDiv)
8. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, et al. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol*. 2008;83(5):387-9. (3iiiDiv)
9. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015;373(1):35-47. (3iiiDiv)

10. 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. *Br J Haematol.* 2006;135(5):693-6. (3iiA)
11. 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(3):1054-9. (2A)
12. 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(11):3186-90. (3iA)
13. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1836-43. (3iA)
14. DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, et al. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv.* 2020;4(8):1770-9. (3iiiA)
15. 中尾眞二, 森毅彦, 賀古眞一, 他. 再生不良性貧血 (成人) 第2版: 日本造血細胞移植学会; 2019 [Available from: https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_04_apla02.pdf.]
16. 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. *Am J Hematol.* 2020;95(3):251-7. (3iiiA)
17. 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 (Amsterdam, Netherlands).* 2010;15(3):165-9. (3iiA)
18. 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(6):976-82. (3iA)