



造血細胞移植

ガイドライン

再生不良性貧血(成人)

2010年1月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血(成人)

目 次

I. はじめに	3
II. 対象患者	4
III. 病型分類	5
IV. 移植の適応	6
V. 予後因子	12
VI. 臨床成績 (病型、病期別)	13
VII. 幹細胞ソース	14
VIII. GVHD 予防	15
IX. 拒絶に対する再移植	16
X. 薬物療法の成績	17
XI. 参考文献	18

I.はじめに

再生不良性貧血(再不貧)は造血幹細胞の持続的な減少によって起こる難治性疾患である。このため重症再不貧は、造血幹細胞の補充療法である同種造血幹細胞移植のもっとも良い適応の一つと考えられている。一方、近年では免疫抑制療法の成績が向上し、HLA一致同胞からの同種骨髄移植後と遜色ない長期生存率が得られるようになってきている^{1,2)}。このため、HLA一致同胞を有する若年患者の治療に際しても、治療関連死亡のリスクを伴う造血幹細胞移植を最初から行うか否かについては迷うことが多い。HLA一致同胞ドナーからの骨髄移植においてさえ至適前処置が確立されていないことも、骨髄移植の適用を躊躇させる一つの原因となっている³⁾。

一方、HLA一致血縁ドナーが得られず免疫抑制療法が無効であり、骨髄バンク内にHLA一致ドナーがいた場合、一般には非血縁ドナーからの骨髄移植が勧められる⁴⁾。しかし、再不貧患者の場合、免疫抑制療法が無効であったとしても、定期的な輸血によって何年もの間、通常の社会生活を送ることができる例が多い。さらに、非血縁ドナーからの移植では、血縁ドナーからの移植に比べて治療関連死亡の危険性が高く、血縁ドナーからの移植以上に移植前処置が確立されていないという問題もある。このため、非血縁ドナーからの骨髄移植については、いつ、どのような前処置を用いて行うかを定めることがさらに難しい。

移植成績に関する大規模研究はほとんどが欧米からのものであり、成人再不貧に関する日本発の報告はほとんどない。欧米ではGVHDの頻度が高い分、拒絶や混合キメラの頻度は低いが、日本では逆の傾向がみられる。このため欧米の成績をそのまま日本人に当てはめることはできないという問題もある。

したがって、ここで紹介する治療指針のエビデンスレベルはいずれも高いものではない。実際には個々の患者の状態に応じた種々の因子を考慮した上で移植適用を決定する必要がある。なお、再不貧診療の参照ガイドも参照されたい⁵⁾。

Ⅱ. 対象患者

厚生労働省特発性造血障害調査研究班で定義された再不貧重症度分類(表1)のうちstage 3以上の重症度を示す患者が対象となる。なお、ここには記載されていないが、stage 5の中で好中球数が0であり、G-CSFの投与に反応しない最重症例を便宜上劇症型と定義している。

表1. 再生不良性貧血の重症度基準(平成16年度修正)

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たす 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、定期的な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 20,000/ 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

注1：定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2：この基準は平成10(1998)年度に設定された5段階基準を修正したものである。

Ⅲ. 病型分類

再不貧は成因によってまず先天性と後天性に分けられる(表2)。先天性の再不貧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、再不貧の若年者をみた際にはFanconi貧血を否定するために染色体脆弱性を調べる必要がある⁶⁾。

後天性の再不貧には原因不明の特発性(一次性)と、様々な薬剤や放射線被曝・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。特殊なものとして肝炎後に発症する肝炎後再不貧と発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)に伴うもの(再不貧-PNH症候群)がある。後天性の再不貧では薬剤性が疑われる場合でも一般に薬剤との関係を証明することは困難である。したがって、これらの病型によって治療方針が異なる訳ではない。ただし、glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー膜蛋白が欠失したPNH形質の血球が増加している成人再不貧患者は免疫抑制療法に反応して改善しやすいことが知られている⁷⁾。

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. 肝炎後再生不良性貧血
 - b. 再生不良性貧血 - PNH 症候群

IV. 移植の適応

表3. 移植の適応とそのエビデンスレベル

重症度	年齢	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血
初回治療				
G-CSF 投与に反応しない好中球0の劇症型	40歳未満	S	CO	CO
	40～60歳	S	CO	CO
	60歳以上	CO	Dev	Dev
stage 3～5	20歳未満	S	GNR	GNR
	20～40歳	CO	GNR	GNR
	40～60歳	GNR	GNR	GNR
免疫抑制療法不応例	60歳以上	GNR	GNR	GNR
	40歳未満	S	S	CO
	40～60歳	S	CO	CO
stage 3～5	60歳以上	CO	CO	CO

S: standard of care 移植が標準治療である(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO: clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev: developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR: generally not recommended 一般的には勧められない

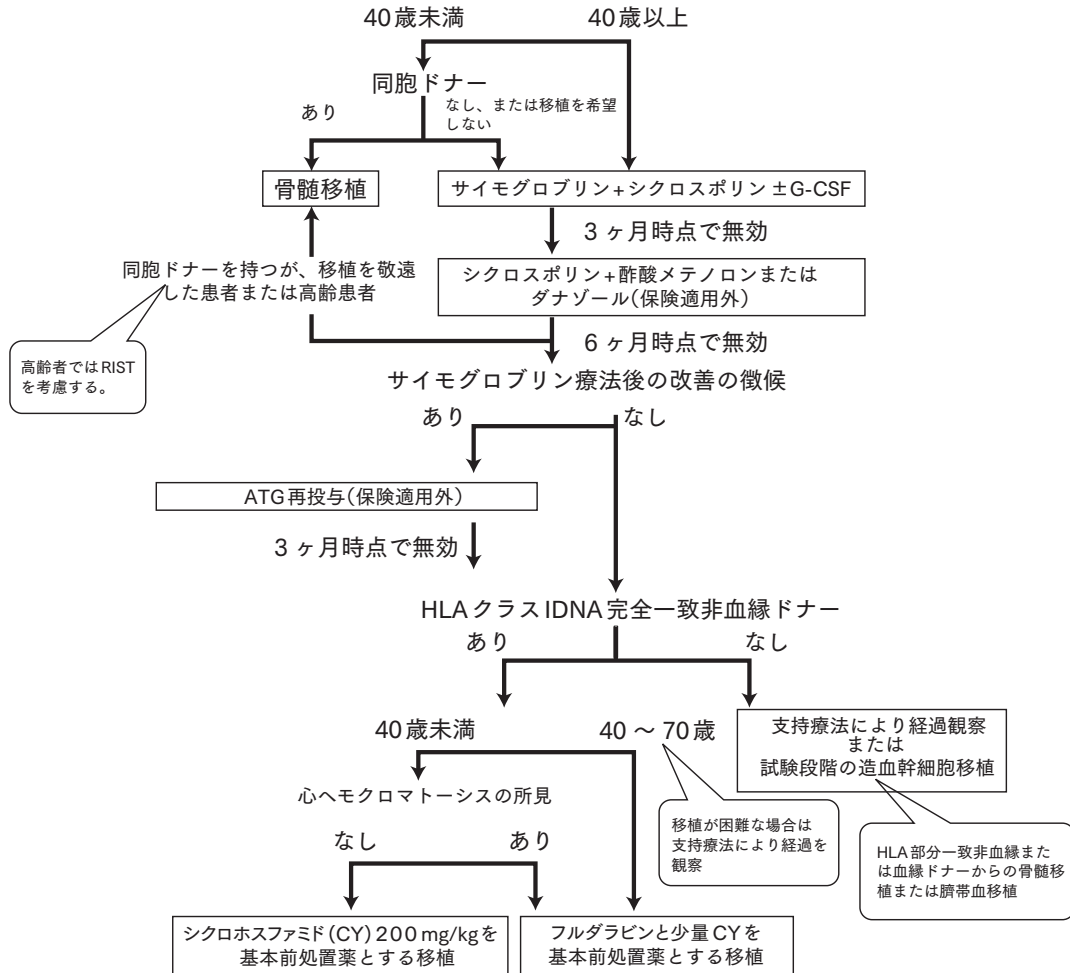
表1. 米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) および米国公衆衛生局 (United States Public Health Service) の診療ガイドライン推奨事項のグレード分類基準

カテゴリー、グレード	定義
推奨の強さ	
A	推奨を支持する良好なエビデンスがある
B	推奨を支持する中等度のエビデンスがある
C	推奨を支持するエビデンスが乏しい
D	否定的な中等度のエビデンスがある
E	否定的な強いエビデンスがある
エビデンスの質	
I	適正な無作為化比較試験が2件以上
II	非無作為化試験が複数、コホート、複数の時間シリーズの case-control 研究、あるいは劇的な結果
III	権威ある専門家の意見、臨床経験に基づく記述的研究、あるいは専門委員会報告

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応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。またエビデンスレベルとしてはAHRQとCDCで使用されるものを使用した(表3-5)。また、文末に示す【 】内の記号と数字は、同じエビデンスレベルによる推奨度のカテゴリー(A～E)とエビデンスレベルの強さ(I～III)を示している。

図1は、2005年に作成された重症再不貧に対する治療指針を示している⁵⁾。その後の報告に基づいて一部を改変している。

図1. Stage3~5に対する治療指針(文献8を改変)



1. 初回治療

最初から移植適応があるのは、HLA一致同胞を有する stage 3~5 の若年患者に限られる。ただし、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を投与してもほとんど反応がない好中球0の劇症型を除けば、免疫抑制療法でもほぼ同等の長期生存率が得られることが示されているため、このような若年の者に対しても免疫抑制療法を選択することは間違いではない。しかし、免疫抑制療法の場合、治療後に寛解が得られたとしても再発、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)・発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)への移行などのため failure-free survival (FFS)は骨髄移植に比べて劣っている^{8,9)}。また、移植前に免疫抑制療法後を受けた患者では、最初から骨髄移植を受けた患者に比べて拒絶の頻度が高く、FFS率も低いことが我が国の小児再生不良性貧血治療研究会やフランスの検討により示されている^{10,11)}。このため、治療関連死亡のリスクが低い20歳未満の若年者がHLA一致同胞または血縁者を有する場合、骨髄移植は絶対適応と考えられる。特に、末梢血中にPNH形質の血球の増加を認めない例では免疫抑制療法の有効率やFFS率が低いので最初から骨髄移植を行うべきである⁷⁾。以下に重症度別の治療指針を示す。

A) G-CSF投与後も好中球が0の劇症型

このタイプの再不貧は、通常来院時から重症感染症を合併しているため、抗菌薬によって感染症を終息させることがまず必要である。局所感染症がある場合には、健常ドナーからの顆粒球輸血を行う必要がある。この重症度の成人患者では免疫抑制療法が有効であるというエビデンスは存在しないので、患者が40歳未満でHLA一致同胞ドナーを有する場合には、できるだけ早く骨髄移植を行う【A III】。感染症が完全に制御できない場合や40歳以上の高齢者に対しては、フルダラビン(Flu)を基本薬とする移植前処置が勧められる【C III】¹²⁾。HLA一致同胞が得られない場合、骨髄バンクドナーからの移植は多くの場合間に合わないため、抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin, ATG)+シクロスポリン(CsA)療法を試み、好中球が回復するまでの間は顆粒球輸血で感染症を乗り切るように努める。

ただし、これだけ高度の骨髄不全がある成人患者では、骨髄の荒廃が強いためかその後の造血回復が不完全となる可能性や、G-CSF大量使用による7番染色体異常出現のリスクがある。このため、免疫抑制療法によってある程度造血が回復したとしても、URBMTが必要となる可能性がある。したがって、骨髄バンクに適合ドナー(迅速審査によってURBMTを行える可能性)がなく、CD34陽性細胞数の多い(>105/kg)臍帯血が入手できる場合には、最初から臍帯血移植を試みても良い【C III】^{13, 14)}。HLA半合致血縁ドナーからの移植も考慮されるが、成功例の報告が少ないことから、実施する場合には臨床試験として行うことが勧められる【C III】。

B) stage 3～5の(G-CSF投与によって好中球が増加する)重症度でHLA一致同胞または同胞以外のHLA一致血縁者が得られる場合

- (1) 患者年齢が20歳未満であれば骨髄移植は絶対適応である⁸⁾【A II】。
- (2) 患者年齢が20～40歳の場合も基本的には移植が勧められる¹⁵⁾。しかし個々の患者の事情によって免疫抑制療法を選択することも可能である。免疫抑制療法を先に行うか否かは、表6に挙げた様々な因子を考慮した上で決定する必要がある【C III】。

表6. 骨髄移植と免疫抑制療法の比較

	骨髄移植	ATG+シクロスポリン(CsA)療法
骨髄移植に有利な点		
造血回復の程度	GVHDなければ完全	しばしば不完全
再発の可能性	ほとんどない	高い(～30%)
二次性MDS、AML、PNHの発症リスク	ない	約1割
造血回復までに要する時間	3週間以内	1ヶ月以上
ATG+CsA療法に有利な点		
入院期間	2ヶ月以上	1ヶ月以内
社会復帰までに必要な療養期間	3ヶ月以上	奏効した場合は1～2ヶ月
治療関連死亡のリスク	10～20%	5%以下
妊孕能低下のリスク	全身放射線照射例では高い	ない
回復後のQOL	GVHD合併例では低い	MDS、PNHへの移行がなければ高い
二次性固形腫瘍のリスク	放射線レジメンを受けた例では可能性がある	報告はあるが因果関係は証明されていない

- (3) 患者年齢が40歳以上の場合、標準的とされているシクロフォスファミド(CY)200mg/kgを前処置に用いた骨髄移植の治療成績が悪いため、骨髄移植ではなく、まず免疫抑制療法を行う【BII】。
- (4) 移植を選ぶにせよ、免疫抑制療法を選ぶにせよ、診断から治療までの期間が短いほど有効率は高い【A II】¹⁶⁾。

C) 重症度がstage 3～5でHLA一致同胞が得られない場合

年齢によらずすべての患者にATGとCsAによる免疫抑制療法を行う【BII】⁸⁾。HLA一致非血縁ドナーからの移植は、成人患者では拒絶やGVHDによる治療関連死亡率が高いため、免疫抑制療法を受けていない患者に対しては施行すべきではない【E II】。ただし、診断から2年以上経過している例では免疫抑制療法の効果はほとんど期待できないので、蛋白同化ステロイドを含めた他の治療が無効であり、条件の良いドナーが得られる場合には最初からHLA一致非血縁ドナーからの移植を考慮しても良い【C III】。

2. 免疫抑制療法無効例に対する治療

A) HLA一致同胞または同胞以外のHLA一致血縁者が得られる場合

- (1) 患者年齢が40歳未満であれば骨髄移植は絶対適応である【A II】。
- (2) 患者年齢が40歳以上の場合でも骨髄移植が勧められる【B II】。CY大量を用いた骨髄移植の成績は不良であるため、Fluを基本前処置薬とする骨髄移植が推奨される【B III】。

B) HLA一致血縁者はいないが、骨髄バンクにHLA一致者が得られる場合

- (1) 患者年齢が40歳未満であれば骨髄移植が勧められる【A II】。初回のATGが無効であった場合、欧米では2回目のATG療法が勧められているが、日本の小児ではATG再投与の有効率が低く、非血縁ドナーからの移植の成績が有意に優れていた¹⁷⁾。ただし、HLA一致血縁ドナーからの移植とは異なり、URBMTの場合、10歳未満の小児を除くと長期生存率は70%以下にとどまっている。したがって、状況が許せば、ダナゾールのような保険適用外の薬剤の投与も考慮される。
- (2) 患者年齢が40歳以上の場合、Fluを基本前処置薬とする骨髄移植が勧められるが、標準的な治療ではないため臨床試験として行うべきである【C III】。
- (3) 血縁者にも骨髄バンクにもHLA一致者が得られない場合、臍帯血移植¹⁴⁾やHLA半合致血縁者からの骨髄移植の適応はあるが、標準的な治療ではないため臨床試験として行うべきである【C III】。

3. 免疫抑制療法後の再発例に対する治療

A) HLA一致同胞または同胞以外のHLA一致血縁者が得られる場合

- (1) 患者年齢が40歳未満であれば骨髄移植は絶対適応である【A II】。
- (2) 患者年齢が40歳以上の場合再度免疫抑制療法を行う¹⁸⁾【B II】。無効であった場合は2.の方針に準じて治療を行う。

B) HLA一致血縁者が得られない場合

年齢を問わず再度免疫抑制療法を行う【B II】。6ヵ月後に無効と判定された場合は2.の方針に準じて治療を行う。

4. 移植前処置の選択

A) HLA一致同胞または同胞以外のHLA一致血縁者からの移植

ヨーロッパではCY大量(50 mg/kg/日を4日間)単独、またはウサギATG(サイモグロブリン2.5

mg/kgを4日間)、ウサギ抗Tリンパ球抗体(ATG-F、ゼットブリン、30 mg/kgを3日間または4日間)との併用が用いられている¹⁹⁾。サイモグロブリンは2.5 mg/kgを移植前5日から4日間投与することができる。一方、ゼットブリンについては、移植前処置としての使用は保険で認められていない。さらに、ヨーロッパで移植前処置として用いられる場合、わが国で再不貧治療に認められている一日投与量(25 mg/kg)の3~5倍量が使用されていることにも注意が必要である。一方、CY+サイモグロブリンの前処置を用いた場合、拒絶や混合キメラが高頻度に起こることが日本小児再生不良性貧血治療研究会の検討により明らかにされている。これに対して、平成16年度に「特発性造血障害に関する調査研究班」において岡本らにより行われた成人再不貧患者の全国調査では、CY+ATGとCY+照射レジメンとの間で拒絶の頻度に有意差はみられていない。

再不貧に対する移植前処置に用いられるATG製剤のうち、有用性についてもっとも強いエビデンスを持っているのはアプジョン社のウマATG(ATGAM)である。シアトルグループは、CYに加えてこのATG 30 mg/kgを3日間(計90 mg/kg)使用した場合拒絶率は4%であり²⁰⁾、88%に長期生存が得られたと報告している²¹⁾。ただし、最近の国際骨髄移植登録による多数症例の解析では、CY 200 mg/kgにATGを併用することの有用性は確認されていない³⁾。一方、ヒト化抗CD52モノクローナル抗体のアレムツズマブは、ATGよりも強いGVHD抑制効果を示すため、海外ではHLA一致同胞間移植の前処置にも使用されている²²⁾。日本でも現在臨床試験が実施されている。

ATGの使用が保険診療として認められていなかったため、わが国ではCYに加えて全リンパ節照射(total lymphoid irradiation、TLI)²³⁾や少量の全身放射線照射(total body irradiation、TBI)²⁴⁾がしばしば用いられている。しかし、放射線照射レジメンを受けた患者では、非照射レジメンを受けた患者に比べて固形腫瘍発生のリスクが有意に高いことがフランスやアメリカの検討によって示されている²⁵⁾。このため、ATGが使用できない状況において照射レジメンを用いる際には、発癌のリスクについて十分に説明し同意を得る必要がある。ただし、日本の小児再生不良性貧血治療研究会の検討では、照射レジメン後に固形腫瘍を発症した例は観察されていない。また、前述の成人患者を対象とした「特発性造血障害に関する研究班」の全国調査でもCY+ATG後、CY+照射レジメン後の二次発がんの頻度はそれぞれ3.3%、2.0%と有意差はみられなかった。ただし観察期間が短いため、頻度が低く出ている可能性がある。

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。CY 200 mg/kgを基本薬とする従来のレジメンは心毒性が強いため、最近ではFluを基本薬とする移植前処置の有用性が検討されている。日本ではFluの使用は再不貧には認められていない。このため、再不貧に対する移植におけるFlu前処置の有用性を臨床試験で証明する必要がある。CY+ATG後にHLA一致同胞ドナーからBMTを受けた小児患者では拒絶や混合キメラを来す頻度が高いため、最近では低線量の放射線が追加されているが、成人ではGVHDの頻度が高いためか、拒絶や混合キメラの発生は、小児ほどには報告されていない。一方、TBIの毒性は高齢であるほど強く発現する。このため、成人に適したATG量・TBI量についても臨床試験によって明らかにする必要がある。

小児再生不良性貧血治療研究会では現在Flu (25 mg/m²)+CY (750 mg/m²)+TBI 2Gyによる移植前処置の有用性が検討されている。成人においてもFlu+CYを基本として、これにTLI、TBIまたはATG、またはこれらの両者を加える方法のいずれが優れているかを臨床試験で検証する必要がある。EBMTの最近の報告では、代替ドナーからの移植であってもサイモグロブリンは2日間の投与(7.5 mg/kg)の追加によって好成績が得られることが報告されている¹²⁾。一方、TLIはTBIに比べて正確性に欠けるという欠点はあるが、毒性が低く、日本の調査では二次発がんもほとんど報告されていない。したがって、比較的若年(≤20歳)で治療歴の短い例に対してはFlu (25mg/m²×4日)+CY (750mg/m²×4日)+ TLI 3Gyのみ、比較的高齢で治療歴が長い場合GVHDのリスクが高いと考えられる例に対してはFlu (25mg/m²×4日)+CY (750mg/m²×4

日)+サイモグロブリン(2.5mg/kg×2日または4日)+TLI 3Gyがレジメンの候補と考えられる【C III】。

B) HLA一致非血縁ドナーからの移植

移植前処置は標準的なものは存在しない。患者が40歳以下で、赤血球と血小板の輸血回数が20回以下の(ヘモクロマトーシスがでない)場合には、CY 200 mg/kgとサイモグロブリンまたはゼットプリンに低線量のTBIやTLIを併用する前処置が用いられている^{4, 24)}。しかし、至適なATGの種類や量、TBI、TLIの量などについては日本ではほとんど検討されていない。一方、アテムツマブは、非血縁ドナーからの移植であってもGVHDをほぼ完全に抑制できる可能性があるため²⁶⁾、日本でも現在臨床試験が実施されている。

日本人では移植後の急性GVHDの頻度が低い分拒絶のリスクが高いため、欧米で必要十分とされている2 GyのTBIでは拒絶を防げない可能性がある。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、前述した岡本らの調査によると、日本人成人に対するCY+ATG後のHLA適合同胞間移植では、拒絶や混合キメラに至る頻度が小児ほど高くはないようである。2 Gyを超えるTBIは成人患者では毒性が強いため、至適照射線量については今後慎重に検討していく必要がある。

輸血回数が多く、ヘモクロマトーシスを合併している例や、年齢が40歳以上の例では、大量CYによる心毒性やその他の臓器障害が問題となる。このため、CYを減量したFluレジメンが勧められる¹²⁾【C III】。Bacigalupoらが開発したFlu (150 mg/m²)+CY (1200 mg/m²)+サイモグロブリン (7.5 mg/kg)を用いた場合、15歳以上の成人では拒絶の頻度が高いため¹²⁾、この年齢層の患者に対する非血縁ドナーからの移植では、照射を含まないこのレジメンを用いるべきではない【D III】。日本の小児再生不良性貧血治療研究会では、CY+ATG+TBIとFlu+CY+ATG+TLIの比較試験が行われている。日本人成人に対してはFlu (25mg/m²×4日)+CY (750mg/m²×4日)+TBI 2Gにサイモグロブリン2.5mg/kg×4日または2.5mg/kg×2日の追加が勧められる【C III】。これらの比較試験を行うことが急務である。

心ヘモクロマトーシスの程度は近年MRIによってかなり正確に評価できるので²⁷⁾、CY 200 mg/kgを基本薬とするか、あるいは少量CYとFluを基本薬とするかの判断の指標になる可能性がある。

V. 予後因子

小児の再不貧患者を対象に末梢血幹細胞移植と骨髄移植を後方視的に比較した European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) と Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) からの報告では、末梢血幹細胞移植群は骨髄移植群と比較して、統計学的に有意に慢性GVHDの頻度が高く、生存率も劣っていた¹⁰⁾。また、非血縁臍帯血移植においては、報告症例が少なく、非血縁者間骨髄移植と比較して生着不全や感染症死の頻度が高く、十分な成績が得られていない¹¹⁾。現時点では、再不貧患者に対する造血幹細胞移植の幹細胞ソースとしては、骨髄を選択すべきである。

VI. 臨床成績 (病型、病期別)

HLA一致同胞からの骨髄移植の場合、40歳未満の成人患者では85%前後の5年生存率が得られる³⁰⁾。40歳以上の患者では5年生存率は60%台である。

一方、10歳以上の患者に対する非血縁ドナーからの移植では5年生存率は50%台に留まっている。ただし、これまでに非血縁ドナーから移植を受けた患者の多くは罹病期間や輸血歴の長い患者であるため、免疫抑制療法が無効と判定された後速やかに移植を行えば生存率が大幅に改善する可能性がある。

Ⅶ. 幹細胞ソース

1. 骨髄か末梢血幹細胞か？

末梢血幹細胞移植 (PBSCT) には、処理血液量を増やすことによって十分な移植細胞数を確保できるというメリットがあるため、再不貧に対する移植においても末梢血幹細胞の使用頻度が増えつつある。しかし、最近のヨーロッパ骨髄移植グループ (EBMT) および国際骨髄移植登録 (IBMTR) の解析によると、末梢血幹細胞移植を受けた患者では、骨髄移植を受けた患者に比べて慢性 GVHD の頻度が増えるため生存率が有意に低い³¹⁾。日本造血細胞移植学会に登録された 106 例の解析においても、PBSCT を受けた 37 例の生存率 (74.5%) は、骨髄移植を受けた患者 69 例の生存率 (90%) に比べて低い傾向がみられた。したがって、①ドナーの骨髄採取が困難な場合、②ドナーの体重が患者体重と比較して著しく軽い場合、③移植後早期に重症感染症を発症する可能性が極めて高い場合、などを除き、再不貧に対する移植には末梢血幹細胞ではなく骨髄を用いるべきである【A II】。

2. 異性間移植の影響

同性ドナーから移植を受けた患者では、異性ドナーからの移植に比べて生存率が高い。女性ドナーから移植を受けた男性患者では、男性ドナーから移植を受けた患者に比べて重症 GVHD の頻度が高く、男性ドナーから患者を受けた女性患者では、女性ドナーから移植を受けた女性患者に比べて拒絶の頻度が高い。異性間移植に伴うこれらの悪影響は移植前処置に ATG を使用すると見られなくなる³²⁾。

3. HLA 一致ドナーの骨髄が得られない場合

骨髄バンク内に HLA 一致ドナーが見出せない患者に対して、小児領域では血清学的 HLA1 座不一致非血縁ドナーが試みられ、好成績が得られている。成人領域では、再生不良性貧血に対する臍帯血 RIST^{13, 14)} や、低リスク MDS に対する HLA ハプロタイプ不一致母からの RIST の成功例³³⁾ が報告されているが、いずれも例数が少ないため現時点での評価は困難である。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【C III】。

Ⅷ. GVHD 予防

HLA一致同胞間骨髄移植におけるCsA+MTXとCsA単剤とのランダム化比較試験の結果、GVHDの発症率は変わらなかったものの、前者において生存率の向上が認められた³⁴⁾。CsA+MTX群とMTX単独群との比較試験でも、前者において急性GVHDの低下と生存率の向上がみられた³⁵⁾。以上からCsA+MTXなどの2剤併用が標準的であるが【AI】、最近ではタクロリムス+MTXも用いられている³⁶⁾。しかしCsAとの優劣は明らかではない。ミコフェノール酸モフェチルも使用されているが、まだその評価は定まっていない^{37, 38)}。

移植後のCsAの減量や中止が早すぎると混合キメラによる晩期生着不全が起こりやすくなる³⁹⁾。このため、再生不良性貧血に対する移植後には移植後9ヶ月は治療量を維持し、その後も徐々に減量することが勧められる。

IX. 拒絶に対する再移植

拒絶が生じた場合、同胞ドナーからの移植では、前処置を増強することによって生着に成功した例が散発的に報告されている。しかし、非血縁ドナーからの移植では、別の非血縁ドナーからの骨髄移植を迅速に行うことは一般に困難であるため、まとまった報告は存在しない。最近シアトルグループは $\text{Flu } 30\text{mg}/\text{m}^2$ 3日間と TBI 3Gy または 4Gy の前処置のみで、再移植片の生着が89%の例に得られたことを報告した⁴⁰⁾。また、 $\text{Flu } 30\text{mg}/\text{m}^2 + \text{CY } 2\text{g}/\text{m}^2 + \text{TBI } 2\text{Gy}$ の一日だけの前処置を用いた臍帯血移植により拒絶例を救済できた例も報告されている⁴¹⁾。

X. 薬物療法の成績

Stage 3～5の再不貧に対するもっとも標準的な治療方法はATGとCsAの併用療法である^{42, 1, 2)}【A I】。これまでの多施設共同前向き比較試験では部分寛解以上の反応が得られる確率は70%前後、5年生存率は約90%、FFSは50%前後と報告されている⁹⁾。詳細については厚生労働省特発性造血障害調査研究班により作成された重症再不貧の治療指針(図1)を参照されたい。

XI. 参考文献

1. 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* 96:2049-2054, 2000.
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* 110:1756-1761, 2007.
3. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al.: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 109:4582-4585, 2007.
4. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al.: Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 100:799-803, 2002.
5. 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 再生不良性貧血診療の参照ガイド. *臨床血液* 47: 27-46, 2006.
6. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* 73:391-396, 1989.
7. 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* 107:1308-1314, 2006.
8. 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* 37:69-80, 2000.
9. 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* 101:1236-1242, 2003.
10. Ades L, Mary JY, Robin M, et al.: Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 103:2490-2497, 2004.
11. 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* 135:693-696, 2006.
12. 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* 36:947-950, 2005.
13. Kusumi E, Miyakoshi S, Murashige N, et al.: Successful reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) with mismatched cord blood in a 70-year-old patient with severe aplastic anemia (SAA). *Bone Marrow Transplant* 32:1111-1112, 2003.
14. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al.: Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:1057-1063, 2008.
15. Armand P, Antin JH. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:505-516, 2007.
16. 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* 92:11-18, 2007.

17. 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* 111:1054-1059, 2008.
18. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al.: Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 100:393-400, 1998.
19. Kroger N, Zabelina T, Renges H, et al.: Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide plus antithymocyte globulin. *Ann Hematol* 81:627-631, 2002.
20. 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* 7:39-44, 2001.
21. 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* 130:747-751, 2005.
22. Novitzky N, Thomas V, du Toit C, et al.: Reduced-intensity conditioning for severe aplasia using fludarabine and CY followed by infusion of ex vivo T-cell-depleted grafts leads to excellent engraftment and absence of GVHD. *Bone Marrow Transplant*, 2008.
23. Ramsay NK, Kim TH, McGlave P, et al.: Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. *Blood* 62:622-626, 1983.
24. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, et al.: Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood* 108:1485-1491, 2006.
25. 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* 87:386-392, 1996.
26. Gupta V, Ball SE, Sage D, et al.: Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia using alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. *Bone Marrow Transplant* 35:467-471, 2005.
27. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al.: Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 22:2171-2179, 2001.
28. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al.: Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 109:4586-4588, 2007.
29. Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al.: Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 88:30-35, 2008.
30. 日本造血細胞移植学会平成19年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会データセンター, pp282, 2008
31. 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* 110:1397-1400, 2007.
32. Stern M, Passweg JR, Locasciulli A, et al.: Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Transplantation* 82:218-226, 2006.
33. Mochiduki Y, Muramoto S. [Successful T-cell-replete peripheral blood stem cell transplantation

from an HLA 2 loci mismatched mother to her son with refractory anemia in myelodysplastic syndrome]. *Rinsho Ketsueki* 44:1080-1084, 2003.

34. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al.: Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 96:1690-1697, 2000.
35. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al.: Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 68:119-125, 1986.
36. Kojima S, Frickhofen N, Deeg HJ, et al.: Aplastic anemia. *Int J Hematol* 82:408-411, 2005.
37. Urban C, Benesch M, Sykora KW, et al.: Non-radiotherapy conditioning with stem cell transplantation from alternative donors in children with refractory severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 35:591-594, 2005.
38. 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* 133:305-314, 2006.
39. McCann S, Passweg J, Bacigalupo A, et al.: The influence of cyclosporin alone, or cyclosporin and methotrexate, on the incidence of mixed haematopoietic chimaerism following allogeneic sibling bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant* 39:109-114, 2007.
40. Gyurkocza B, T.M. C, Storb R, et al.: Salvage allogeneic hematopoietic cell transplantation with fludarabine and total body Irradiation (3 or 4 Gy) after failure of first allografts. *Blood* 112:1124, 2008.
41. Yamashita T, Sugimori C, Ishiyama K, et al.: Cord blood transplantation using minimum conditioning regimens for patients with hematologic malignancies complicated by severe infections. *Int J Hematol* 89:238-242, 2009.
42. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al.: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med* 324:1297-1304, 1991.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

- * 豊嶋 崇徳 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
- 池亀 和博 (兵庫医科大学 血液内科)
- 井上 雅美 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)
- 恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学 血液化学療法科)
- 神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)
- 小島 勢二 (名古屋大学 小児科)
- 永利 義久 (国立病院機構九州がんセンター 小児科)
- 星 順隆 (東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部)
- 室井 一男 (自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部、無菌治療部)
- 森 慎一郎 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植療法科)
- 森島 泰雄 (愛知県がんセンター)
- 矢部 普正 (東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学)

* 委員長

再生不良性貧血(成人)ガイドライン部会

- * 中尾 眞二 (金沢大学附属病院 血液内科)

* 部会長

日本造血細胞移植学会
造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血(成人)

発行日 平成 22 年 1 月 31 日

発行者 日本造血細胞移植学会

印刷 名古屋大学消費生活協同組合

日本造血細胞移植学会