

# 再生不良性貧血診療の参照ガイド

平成 26 年度改訂版

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

主任研究者 黒川峰夫

再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド

作成のためのワーキンググループ

中尾眞二（金沢大学）  
小島勢二（名古屋大学）  
大橋春彦（トヨタ記念病院）  
小原 明（東邦大学）  
泉二登志子（東京女子医科大学）  
臼杵憲祐（NTT 関東病院）  
猪口孝一（日本医科大学）  
鈴木隆浩（自治医大）  
小原 直（筑波大学）  
小笠原洋治（慈恵医大）  
太田晶子先生（埼玉医科大学）  
島田直樹先生（国際医療福祉大学）  
黒川峰夫（東京大学）  
南谷泰仁（東京大学）

平成 22 年 7 月 26 日改定初版

平成 22 年 12 月 12 日改訂第 2 版

平成 22 年 12 月 27 日改訂第 3 版

平成 22 年 12 月 30 日改訂第 4 版

平成 23 年 1 月 8 日改定第 5 版

平成 23 年 1 月 15 日改定第 6 版

平成 26 年 1 月 22 日改訂

平成 27 年 2 月 22 日改訂

## 目 次

<ul style="list-style-type: none"> <li>1. 疾患の特徴・定義</li> <li>2. 診断基準</li> <li>3. 病型分類</li> <li>4. 重症度基準</li> <li>5. 疫 学</li> <li>6. 病因・病態発生 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 先天性 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Fanconi 貧血</li> <li>(2) Dyskeratosis congenita (DC)</li> </ul> </li> <li>2) 後天性 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 特発性 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 幹細胞自身の異常</li> <li>b. 免疫学的機序による造血の抑制</li> </ul> </li> <li>(2) 薬剤性再生不良性貧血</li> <li>(3) 肝炎後再生不良性貧血</li> <li>(4) PNH を伴うもの</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>7. 症 候 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 自覚症状</li> <li>2) 他覚症状</li> </ul> </li> <li>8. 検査所見 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 末梢血</li> <li>2) 骨髓穿刺および骨髓生検</li> <li>3) 染色体分析</li> <li>4) 血液生化学・血清検査所見</li> <li>5) 胸腰椎の MRI</li> <li>6) フローサイトメトリーによる GPI アンカ一膜蛋白陰性 (PNH タイプ) 血球の検出</li> </ul> </li> <li>9. 鑑別診断 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 低形成の RA</li> <li>2) 骨髓不全型の PNH</li> <li>3) 有毛細胞白血病</li> </ul> </li> <li>10. 病 理</li> <li>11. 治 療 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 支持療法 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 輸血 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 赤血球輸血</li> <li>b. 血小板輸血</li> <li>c. 顆粒球輸血</li> </ul> </li> <li>(2) 造血因子</li> <li>(3) 鉄キレート療法</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2) 造血回復を目指した薬物療法 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) stage 1 および 2 (旧分類の軽症と、輸血を必要としない中等症) <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 血球減少が進行せず、血小板数が 5 万 / <math>\mu</math>l 以上で安定している患者</li> <li>b. 血球減少が進行するか、汎血球減少が安定していても血小板数が 5 万 / <math>\mu</math>l 以下に低下している患者</li> </ul> </li> <li>(2) 重症度が stage 3 以上の再生不良性貧血 (旧分類の中等症のうち輸血を必要とする例と重症例) <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 40 歳未満で HLA 一致同胞のいない患者と 40 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a-1. CsA を併用することの重要性</li> <li>a-2. 併用するプレドニゾロンの投与量 <ul style="list-style-type: none"> <li>a-3. G-CSF の併用</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>b. 40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>b-1. 移植前処置</li> <li>b-2. 移植細胞ソース</li> </ul> </li> <li>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</li> <li>d. 免疫抑制療法無効例に対する治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>d-1. 二度目の ATG 療法</li> <li>d-2. 蛋白同化ステロイドの追加投与</li> <li>d-3. 非血縁ドナーからの骨髓移植</li> <li>d-4. その他の代替ドナーからの骨髓移植</li> <li>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</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <li>12. 予 後 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) ヘモクロマトーシス</li> <li>2) 二次性のクローン性異常</li> </ul> </li> <li>13. 今後に残された問題点と将来展望 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 疫 学</li> <li>2) 診 断</li> <li>3) 治 療</li> </ul> </li>
---	--

参考文献

## 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。骨髄に芽球や細網線維の増加がみられないことも診断に必須の条件である。実際にはこれらの検査所見を示す疾患は数多くあるため、その中から、概念がより明確な他の疾患を除外することによって初めて再生不良性貧血と診断することができる。病気の本態は「骨髄毒性を示す薬剤の影響がないにもかかわらず、造血幹細胞が持続的に減少した状態」ということができる。

## 2. 診断基準

わが国では平成 14（2002）年度に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」によって改訂された診断基準が特定疾患の認定に用いられてきた。平成 23（2011）年 1 月同班によって提案された改訂診断基準案を表 1 に示す。

国際的にはヘモグロビン<10g/dl、好中球<1,500/ $\mu$ l、血小板<5 万/ $\mu$ 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<sup>1)</sup>。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例は idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) に分類される傾向がある<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。

表 1. 再生不良性貧血の診断基準（平成 22 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/ $\mu$ l 未満 ③血小板；10 万/ $\mu$ 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) 網赤血球増加がない。
  - 2) 骨髄穿刺所見（クロット標本を含む）で、有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。
  - 3) 骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。
  - 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。
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が、一部に骨髄異形成症候群の不应性貧血と鑑別が困難な場合がある。

## 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<sup>4)</sup>。

表 2. 再生不良性貧血の病型分類

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

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<sup>5)</sup>。特殊なものとして肝炎に伴って発症する肝炎関連再生不良性貧血と発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH）に伴うもの（再生不良性貧血-PNH症候群）がある。

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

一方、慢性型では進行が緩徐であるため貧血が高度であっても症状が乏しく、好中球数は比較的保たれている。白血球減少や貧血の程度に比べて血小板減少の程度が強く、MCVは通常高値を示す。骨髄には部分的に造血巣が残存しているが、その場合でも巨核球は例外なく減少している。全身倦怠・息切れなどの貧血症状で発症するか、無症状のまま検診で発見されることが多く、重症度もステージ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いる（表5）。国際的にはCamittaらの分類<sup>6)</sup>が用いられている。好中球数が200/ $\mu$ l未満の例は重症感染症や出血のリスクが高いため最重症型（very severe form）と呼ばれている。最重症型の中には、顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）に反応して好中球がある程度増える例と、G-CSF投与にまったく反応せず、実質的には好中球が0の「劇症型」が存在する。

表5 再生不良性貧血の重症度基準（平成16年度修正）

stage	重症度	基準
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/ $\mu$ l 未満 好中球 1,000/ $\mu$ l 未満 血小板 50,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ l 未満 好中球 1,000/ $\mu$ l 未満 血小板 50,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ l 未満 好中球 500/ $\mu$ l 未満 血小板 20,000/ $\mu$ l 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ $\mu$ l 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす

表3. 再生不良性貧血の原因となりうる薬剤<sup>3)</sup>

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

表4. 再生不良性貧血の原因となりうる化学物質<sup>3)</sup>

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）

網赤血球	20,000/ $\mu$ l 未満
血小板	20,000/ $\mu$ 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。

## 5. 疫学

わが国の患者数は1993年の全国疫学調査で約5000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<sup>7)</sup>。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、2012年約10,000人、有病率8(/人口10万対)である。受給申請時に提出される臨床調査個人票による調査では、2004年~2012年の9年間の罹患数は約9,500(年間約1,000人)、罹患率は8.2(/100万人年)と推計された<sup>9)</sup>。罹患率の性比(女/男)は1.16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<sup>10) 11)</sup>、上記わが国の罹患率は、これらに比べて高い。これまで、アジアにおける罹患率は4~5(/100万人年)と報告されており<sup>8)</sup>、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、現在までに13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<sup>12)</sup>、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、再生不良性貧血などを発症する。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<sup>13, 14)</sup>。

### 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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>、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<sup>17)</sup>や、のちにMDS・急性骨髄性白血病に移行する例<sup>18)</sup>がある。
- ② MDSの中に、骨髄が低形成で再生不良性貧血と一見区別できないような血液および骨髄所見を呈する例がある<sup>18, 19)</sup>。
- ③ 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。
- ④ 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)<sup>20)</sup>や、MDSでしばしば認められるDNMT3AやASXL1などの遺伝子変異が検出される<sup>21) 22)</sup>。

- ⑤ 特発性の再生不良性貧血とされていた例の中にヒトテロメラーゼ RNA 遺伝子異常が検出される<sup>13, 14)</sup>。

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<sup>23)</sup>。
- 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<sup>24-26)</sup>。
- 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<sup>27)</sup>。

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\*1501 の頻度が高く<sup>28)</sup>、またこの DRB1\*1501 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<sup>29)</sup>。

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\*1501 と DRB1\*1502 の頻度が健常者対照群と比べて有意に高い<sup>30)</sup>。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\*1501 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\*1501 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が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 タイプ血球) がしばしば検出される<sup>31)</sup>。

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<sup>32)</sup>。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<sup>33, 34)</sup>。再生不良性貧血患者において PNH タイプ血球の増加がしばしばみられるのは、PNH 型の造血幹細胞の増殖能力が正常形質の造血幹細胞に比べて高いためではなく、GPI アンカー型の膜蛋白を欠失している PNH タイプの造血幹細胞が免疫学的な攻撃を受けにくいとされている<sup>35-37)</sup>。

- 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<sup>38, 39)</sup>。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、kinectin<sup>40)</sup>、diazepam-binding protein-related sequence (DRS)-1<sup>41)</sup>、モエシン<sup>42)</sup>、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末梢血中には、6 番短腕の uniparental disomy (6pUPD) によって特定の HLA クラス I アレルは欠失した白血球が検出される例がある<sup>43)</sup>。

これは元々骨髄中に存在していた 6pUPD クローンが細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL) の攻撃を免れて増殖した結果と考えられる。

以上の所見から、ウイルス感染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、抗生薬、免疫抑制剤などによる再生不良性貧血では、その投薬のきっかけとなった感染症や自己免疫疾患が発症に関与した可能性もある。例えば、潰瘍性大腸炎に対するペンタサ投与後に発症する再生不良性貧血が「ペンタサによる再生不良性貧血」として報告されているが<sup>44, 45)</sup>、このような例ではしばしばPNHタイプ血球が検出される(未発表データ)。したがって、このような例はペンタサが原因というよりも、潰瘍性大腸炎に合併した免疫病態による再生不良性貧血であった可能性が高い。実際に、「薬剤性」の再生不良性貧血であっても、特発性の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法によって改善することがしばしば報告されている。したがってある再生不良性貧血が「薬剤性」であるかどうかの判断は慎重に行う必要がある。

### (3) 肝炎後再生不良性貧血

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<sup>46)</sup>。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後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<sup>47)</sup>。日本の小児グループの報告でも同様の傾向がしめされている<sup>48)</sup>。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が、治療後に 8 番染色体のトリソミーが出現した例も報告されている<sup>49)</sup>。

### (4) PNH を伴うもの

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

PNH タイプ血球の増加を認めるものの、明らかな溶血を認めない再生不良性貧血患者 (subclinical PNH, PNHsc<sup>50)</sup>) において PNH タイプ血球が徐々に増加した場合、どの時点から PNH と呼ぶかについては明確な基準はない。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/ $\mu$ 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として HMGA2 が同定されている<sup>51)</sup>。ただし、PNH タイプ血球陽性例を長期間観察した最近の成績では、PNH タイプ血球の割合は個々の患者によって様々な推移を取り、全体の 15%を占める「増加例」においても *PIG-A* 変異クローンの拡大速度は病初期から一定であった<sup>52)</sup>。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。

## 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、検診でたまたま血球減少を発見されることもある。

### 2) 他覚症状

顔面蒼白、貧血様の眼瞼結膜、皮下出血、歯肉出血などがみられる。血小板減少が高度の場合、眼底出血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。中等症では網状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ことが特徴である。未成熟血小板割合は例外なく低下している。貧血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。赤血球には、慢性型では大小不同をみることがあるが特異的な形態異常はない。白血球の減少は顆粒球

減少が主体である。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。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 や骨髄異形成症候群 (MDS) を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<sup>17)</sup>。頻度の高い染色体異常は8トリソミー<sup>53)</sup>、7モノソミー<sup>54)</sup>、del(13q)<sup>55)</sup>、6番染色体の異常<sup>56)</sup>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急性骨髄性白血病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行えるだけ早く同種造血幹細胞移植を行う必要がある<sup>54)</sup>。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<sup>55, 56)</sup>。特にdel(13q)単独陽性例ではPNHタイプ血球が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<sup>57)</sup>。

### 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。

骨髄造血能のSTIR画像による分類として楠本らは以下の4型を提唱している<sup>58)</sup>。

- 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、骨髄異形成症候群は3、4型を取ることが多い。しかし低形成性MDSは1型を取ることがもあり、また中等症再生不良性貧血の多くは3型を取るため、MRIによって両者を鑑別することは困難である。

### 6) フローサイトメトリーによる GPI アンカー膜蛋白陰性 (PNHタイプ) 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59抗体などの抗GPIアンカー膜蛋白抗体を用いた通常のフローサイトメトリーで十分である。ただし、従来の方では健常者でも1%前後のCD55<sup>+</sup>CD59<sup>+</sup>細胞が検出されるため、1%未満のPNHタイプ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

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<sub>12</sub>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



用いる必要がある。PE で標識した抗 CD11 b 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 タイプ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 タイプ顆粒球を検出することができる<sup>59)</sup>。

他の陽性検体の混入を避け、死細胞を含まないように十分な注意を払うことによって、健常者との間の域値を顆粒球で 0.003%、赤血球で 0.005%まで下げることができる。この閾値以上の PNH タイプ血球が検出される再生不良性貧血例は、検出されない例に比べて免疫抑制療法に対する反応性が高く<sup>32)</sup>、クローン性造血を示す頻度が低い<sup>20)</sup>ことが後方視的解析で示されている。PNH タイプ血球陽性例の免疫抑制療法に対する高反応性は日本人小児患者を対象とした前方視的検討では確認されなかったが、最近のロシア (成人)<sup>60)</sup>、カナダ (小児)<sup>61)</sup>の検討では高反応性が確認されている。

## 9. 鑑別診断

表 6 は、汎血球減少の鑑別すべき疾患名を骨髄の細胞密度別に示している。これらの中で鑑別が特に問題となるのは、MDS (2008 年分類) の中でも芽球の割合が少ない refractory cytopnenia with unilineage dysplasia, RCUD)、refractory cytopnenia with multilineage dysplasia, RCMD、idiopathic cytopnenia of undetermined significance (ICUS)、骨髄不全の程度が強い PNH、欧米型の有毛細胞白血病などである。

### 1) RCUD、RCMD および idiopathic cytopnenia of undetermined significance (ICUS)

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 < 11g/dL、好中球 < 1500/ $\mu$ L、血小板 < 10 万/ $\mu$ L、国際的には Hb < 10g/dL、好中球 < 1500/ $\mu$ L、血小板 < 5 万/ $\mu$ L) でなければ再生不良性貧血と診断することができない。このため、この基準を満たさない血球減少は、減少している血球の種類や形態異常の有無によって RCUD、RCMD、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、RCUD、RCMD または ICUS が疑われる症例において、巨核球増加を伴わない血小板減少がみられる場合には、再生不良性貧血と同じ免疫病態による骨髄不全の可能性を考えた方が良い。ただし、巨核球が低形成の RCMD であっても、好中球に著しい脱顆粒や 10% を超える pseudo-Pelger 核異常がみられる場合や、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<sup>62)</sup>。

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 血球、染色体異常の有無など) と後者に関わる所見 (骨髄細胞数、形態異常の有無) は症例によっては必ずしも一致しない。また、同一症例で免疫病態と腫瘍性 (クローン性) 病態が共存する可能性もある。鑑別が難しい症例については単一の側面だけではなく、臨床データに基づいて総合的に判断し、治療を選択する必要がある。

これらを鑑別するもっとも簡便な指標は血漿トロンボポエチン (TPO) 値である。TPO 値は骨髄巨核球数と逆相関を示すため、巨核球数の多い進行期の MDS では低値 (< 320pg/mL) を示す。逆にこれが 320pg/mL 以上であれば形態異常があったとしても再生不良性貧血の可能性が高い<sup>63)</sup>。

### 2) 骨髄不全型の PNH

再生不良性貧血患者の多くの例で PNH タイプ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。その中でも古典的 (あるいは溶血型) PNH は、何らかの二次性の遺伝子異常のために PNH タイプの造血幹細胞が異常に増殖した結果、溶血所見が前面に出た状態と考えられる<sup>51)</sup>。PNH に対してはエクリズマブや鉄の補充など、再生不良性貧血とは異なるケアが必要となる。このため網赤血球の増加 (> 10 万/ $\mu$ L)、LDH の著増 (> 600ng/mL)、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<sup>64)</sup>。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<sup>+</sup>、CD11c<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>、CD103<sup>+</sup>、CD5<sup>-</sup>の細胞がないかどうかを確認する必要がある。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<sup>1)</sup>。

## 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の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。

### 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。

##### a. 赤血球輸血

貧血に対する赤血球輸血の施行はヘモグロビン値を7 g/dl以上に保つことが一つの目安になる。ただし、貧血症状の発現には個体差があり、7 g/dl未満であっても輸血を必要としない場合もある。輸血の適応はヘモグロビン値だけではなく、患者の自覚症状や頻脈、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

致命的な出血を避けるためには血小板数を1万/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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2万/ $\mu$ 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。血小板数が増えない場合は抗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<sup>65)</sup>。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 の使用に保険適応がないことなどの問題はあがるが、最重症患者が重症感染症を起こし、適切な抗生剤・抗真菌剤投与に反応しない場合には考慮すべき治療法である<sup>66)</sup>。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幹細胞移植学会の認定した非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設もしくはそれに準じる施設で、臨床試験として行われるべきである

#### (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<sup>67)</sup>。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応はない。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<sup>68, 69)</sup>。ただし、G-CSF の長期投与は 7 番染色体のモノソミーを伴う MDS や急性骨髄性白血病の発症を促す可能性がある<sup>49)</sup>。

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/急性骨髄性白血病 (AML) の発症頻度に違いは認められていない<sup>70)</sup>。ただし、G-CSF が晩期の MDS/AML 発症に影響を及ぼすか否かを明らかにするためには 10 年以上の経過観察が必要であることから、この研究では観察期間が短すぎる可能性がある。最近のメタ解析でも、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<sup>71)</sup>。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。

#### (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 (エクジェイド) は  $10\text{--}30\text{mg}/\text{kg}$  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<sup>72)</sup>。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<sup>73)</sup>。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<sup>74, 75)</sup>。

#### 2) 造血回復を目指した薬物療法

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

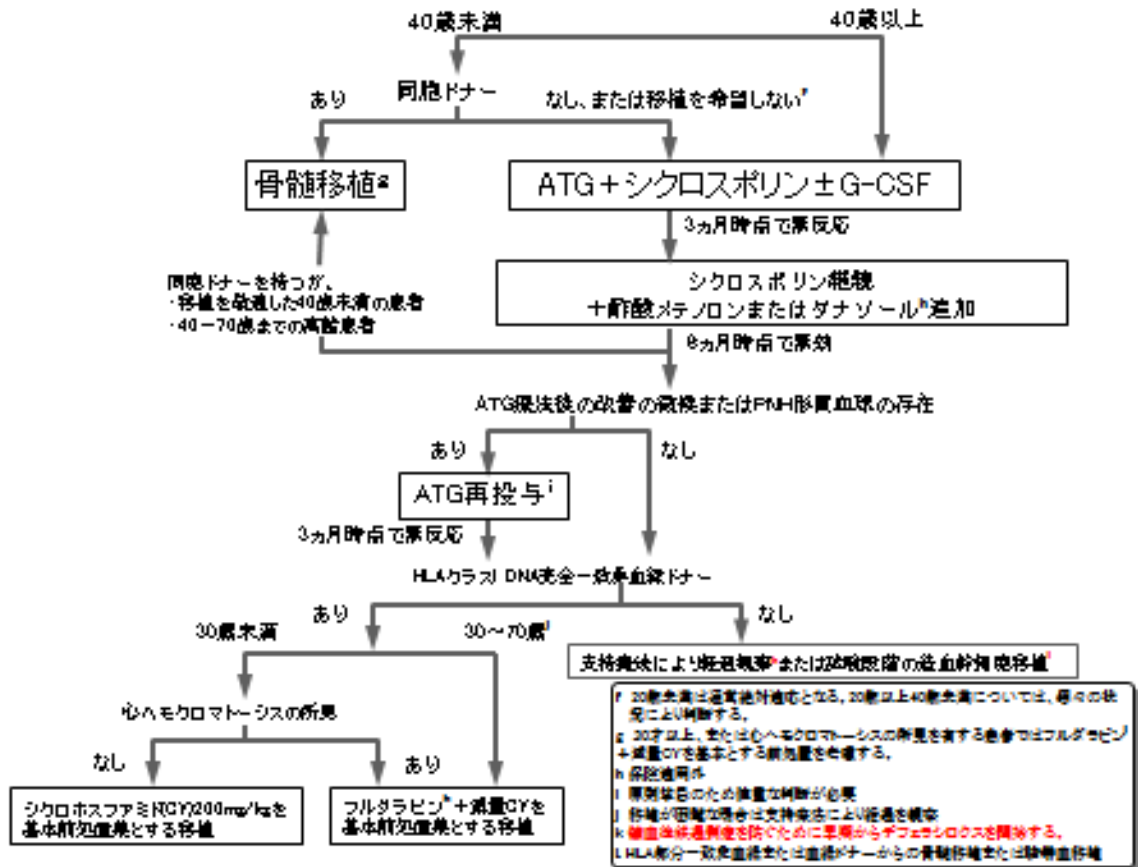
##### (1) stage 1 および 2 (旧分類の軽症と、輸血を必要としない中等症)

この重症度の再生不良性貧血に関しては大規模な臨床試験は皆無である。ウサギ ATG は治療期間が短いという長所があるが、治療のために入院や血小板輸血を必要とすることが問題である。ATG 治療を希望しない患者に対しては以下の治療方針が勧められる。従来行われていた副腎皮質ステロイド療法は毒性に比して有効率が低く、またそれに代わる治療が存在するため用いるべきではない<sup>1)</sup>。

##### a. 血球減少が進行せず、血小板数が $5\text{万}/\mu\text{l}$ 以上で安定している患者



再生不良性貧血のstage3~5(やや重症~最重症)に対する治療指針



通常 4~5 mg/kg でこの濃度に到達する。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ため、できる限り C2 を測定し、これが 600ng/mL に達していない場合は CsA (ネオーラル) を食後内服から食前内服に変更する【IV】。投与直後は血清クレアチニンを 1-2 週間に 1 回に測定し、投与前値の 150%以上を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、血小板数の上昇などの反応の徴候は、通常 CsA 開始後 2-3 ヶ月以内に現れる。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<sup>79)</sup>。保険で認められている酢酸メテロンの最大投与量 (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、この投与量では、肝障害を始めとする深刻な副作用を認めることは稀である。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、同意を取得する必要がある。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 を行う必要がある。

(2) 重症度が stage 3 以上の再生不良性貧血 (旧分類の中等症のうち輸血を必要とする例と重症例)

a. 40 歳未満で HLA 一致同胞のいない患者と 40 歳以上の患者

ウサギ ATG (サイモグロブリン、2.5-3.75 mg/kg 5 日間) とシクロスポリン 5 mg/kg の併用療法を行う【I b】。これまで ATG 製剤としてはウマ ATG が主として使用されていたが<sup>80) 24, 26)</sup>、ウマ ATG の製造中止に伴い本邦でも 2008 年からウサギ ATG (サイモグロブリン) が使用されている。しかし、従来のウマ ATG 製剤に比べてウサギ ATG の治療成績が劣るといふ成績がアメリカ、ヨーロッパ、日本 (小児) から相次いで報告されている<sup>81) 82, 83)</sup>。ただし、韓国や日本の成人患者の検討ではウマ ATG と遜色ない成績が報告されている<sup>84, 85)</sup>。

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ンまたはプレドニゾン 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 となるように投与量を調整する。この治療によって約7割が輸血不要となり、8割に長期生存が期待できる。

ウサギ anti-T lymphocyte globulin (ALG、ゼットブリン)は再生不良性貧血に対する治療薬として承認されており、市販後調査でも初回治療として約50%の有効率が報告されている。ただし、サイモグロブリンと比べると、再生不良性貧血に対する治療薬としてのエビデンスに乏しい。中国やロシアで行われた比較試験では、ゼットブリンの寛解導入率はウマ ATG より劣っていた<sup>86)</sup>【I b】。ただし、前述のようにサイモグロブリンの効果もウマ ATG より劣ることが報告されていることから、ゼットブリンとサイモグロブリンの優劣は現時点では不明である。

40歳以上の患者では、HLA一致同胞ドナーからの骨髄移植であっても長期生存率が70%前後にとどまっている<sup>87)</sup>。このため免疫抑制療法が優先される【IV】。

#### a-1. CsA を併用することの重要性

重症再生不良性貧血においては、ATGは単剤で投与するよりもCsAを併用した方が寛解導入率が高く、かつ failure-free の生存率も高い<sup>88)</sup>【I b】。ただし、CsA併用の効果は非重症例では確認されていない。したがって、ATGとCsAの併用療法は、骨髄移植の絶対適応例を除く重症再生不良性貧血における標準的な治療方法であるが、stage3よりも重症度の低い非重症例においてはATG単剤でもよい可能性がある。

CsAは5mg/kg/日をATGの投与初日から6ヶ月以上経口投与する。投与量は血中トラフ濃度が150～250 ng/ml となるように調整する。吸収不良のため血中濃度の十分なピークレベルが得られていないことがあるので、できるだけC2を測定し、これが600ng/mL以上となっていることを確認する【IV】。腎障害を来さない投与量でC2<600ng/mLであった場合はCsA(ネオオーラル)を食前投与に変更あるいは増量する。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<sup>89)</sup>。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<sup>90)</sup>【I b】。2 mg/kg/日のメチルプレドニゾロンをday 1～5に投与した場合、その後はプレドニゾロン経口1 mg/kgをday6～day14、0.5 mg/kgをday15～day21、0.2 mg/kgをday22～day28のように投与する【IV】。血清病の徴候がみられた際には減量の速度を落とす。

#### a-3. 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状赤血球よりも先に好中球が上昇する。このためATG療法が有効かどうかを早く判断することができるというメリットがある。また、ATG/CsA併用療法にG-CSFを併用することの有用性を調べた日本のランダム化試験では、G-CSF投与群の方が非投与群よりも6か月時点の奏効率が高く、再発率も低いことが報告されている<sup>26)</sup>。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<sup>71)</sup>。ただし、ATG/CsAの治療後にルーチンにG-CSFを長期間投与することは、前方視的臨床試験以外では推奨できない。

#### a-4. 抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬の投与

ATG投与後1～2ヶ月はリンパ球減少のため、真菌、ニューモシスチス・イロヴェチ、結核、带状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルスなどの感染症を起しやす。特にサイモグロブリンはリンフォグロブリンよりも免疫抑制作用が強いため、治療後の免疫不全が深く、また遷延することが知られている。EBMTグループでは、ATG療法の際に抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬(バルトレックス)などが予防的に投与されている。しかし日本ではこれらの薬剤の予防的投与は認められていない。このため、サイモグロブリン投与後はこれらの病原体による感染症の有無を頻回にモニターし、感染の徴候がみられた場合には直ちに治療を開始する必要がある。ただし、サイモグロブリン投与後CMV抗原血症が陽性化してもCMV感染症を発症することは稀である<sup>91)</sup>。また、EBVウイルスの再活性化は、サイモグロブリン投与後はほぼ全例で起こり、その程度もウマATGに比べて強いが、EBV関連リンパ増殖性疾患(EBV-related



lymphoproliferative disorder、EBV-LPD) を発症することは稀とされている<sup>91)</sup>。ただし日本の市販後調査では、初回のサイモグロブリン療法後に致死的な 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サイモグロブリン投与2~4週後は可能な限り血中の 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 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

この年齢層の患者では、骨髄移植後の生存率が 86%~100%である。免疫抑制療法によってもこれに近い生存率が報告されているが、免疫抑制療法の場合、再発、輸血、MDS への移行などの問題なしに生存する確率は 50%前後である。したがってこの年齢層の患者では HLA 一致同胞からの骨髄移植が第一選択の治療である【IV】。ただし、治療関連死亡のリスクは移植の場合 10~20%と免疫抑制療法より明らかに高いことから、20 歳以上 40 歳未満の患者であっても、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あり得る。

#### b-1. 移植前処置

ヨーロッパではシクロホスファミド (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 3.75 mg/kg を 3 日間)、ウサギ ALG (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<sup>92)</sup>。最近のガイドラインでも、30 歳未満の若年者に対する HLA 一致同胞ドナーからの骨髄移植では、CY200mg/kg+サイモグロブリン 11.25mg/kg が標準的とされている<sup>93)</sup>。ただし、これだけの量のサイモグロブリンが、重症 GVHD の少ない日本人患者において必要かどうかは不明である。今後サイモグロブリンの至適投与量を臨床試験によって決定する必要がある。日本では ゼットブリン の移植前処置として使用は保険適応がない。最近の EBMT の報告により、30 歳以上の患者においては従来の CY+ATG よりも、フルダラビン (Flu 30mg/m<sup>2</sup> x 4 日) +CY (300mg/m<sup>2</sup> x 4 日) +ATG (3.75mg/kg x 2 日) の方が、長期生存率が高いことが示された<sup>93)</sup>。一方、CY の量については、小児再生不良性貧血治療研究会の臨床試験で用いられている 750mg/m<sup>2</sup> x 4 日 (計 3g/m<sup>2</sup>) であっても毒性は低いことが示されている(未発表データ)。また、EBMT では 100mg/kg と 150mg/kg の比較試験が現在進行中である(第 52 回アメリカ血液学会教育講演)。我が国の成人においても、Flu との併用する場合は、50~60mg/kg x 2 日 (計 100mg/kg、約 3.6 g/m<sup>2</sup>) が適当と考えられる。

日本の小児再生不良性貧血治療研究会の検討では 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生不良性貧血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。

再生不良性貧血に対する移植前処置としてもっとも強いエビデンスを持っているのはアブジョン社の ウマ ATG (ATGAM) である。シアトルグループは、この ATG 30 mg/kg を 3 日間 (計 90 mg/kg) 使用することにより、拒絶率を 4%に下げることができたと報告している<sup>94)</sup>。ただし、その後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<sup>95)</sup>。

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、海外では再不貧に対する骨髄移植の前処置にも使用されている<sup>96, 97)</sup>。特に慢性 GVHD の頻度が低いことが特長とされている<sup>98)</sup>。日本でも臨床試験が終了し、現在承認申請中である<sup>99)</sup>。

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)<sup>100)</sup> 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、フランスやアメリカの検討により、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、非照射レジメンを受けた患者に比べて有意に高いことが示されている<sup>101)</sup>。このため、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。日本人では GVHD の発症率・重症度が低い分、拒絶や混合キメラの頻度が高い傾向がみられるので、輸血量の多い患者に対しては少量の TBI を追加した方が良い可能性がある。

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が、最近の報告を踏まえて、30 歳未満の患者で輸血回数が少ない例に対しては CY200mg/kg+サイモグロブリン

2. 5-5. 0mg/kg、輸血回数が多い例に対してはこれに TBI 2Gy を追加、30 歳以上の患者に対しては Flu (保険適応外) 30mg/m<sup>2</sup> x 4 + CY50 ~ 60mg/kg x 2 + サイモグロブリン 2. 5-5. 0mg/kg が推奨される【IV】。TLI は TBI に比べて正確性に欠けるといふ欠点はあるが、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。このため、拒絶や混合キメラのリスクが高い例に対しては 3Gy 程度の TLI を上記に加えることも推奨される【IV】。

#### b-2. 移植細胞ソース

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、再生不良性貧血の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下すると報告されている<sup>102)</sup>。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、再生不良性貧血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【III】。

#### c. 初診時より好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない劇症型

この重症度の患者は通常来院時から感染症を合併している。抗菌薬や抗真菌薬によって感染症を抑えられた小児例では、免疫抑制療法により約 6 割に寛解が得られる【IV】。しかし、成人患者では感染症の制御が困難であるため免疫抑制療法に踏み切れないことが多い。感染症を抱えながら ATG を受けた結果、早期死亡を来した例も散発的に報告されている。したがって、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顆粒球輸血により感染症を終息させたうえで、代替ドナーからの移植を含めた reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) も考慮する必要がある【IV】<sup>66)</sup>。非血縁者間移植はほとんどの場合間に合わないため、臍帯血<sup>103)</sup>か、HLA ハプロタイプ半合致移植<sup>104)</sup>を選ぶことになる。最近では移植後大量 CY 投与による HLA ハプロタイプ半合致移植の有用性が報告されている<sup>105)</sup>。

#### d. 免疫抑制療法無効例に対する治療

ヨーロッパの検討では、初回のウマ ATG 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<sup>106)</sup> またはサイモグロブリン<sup>107)</sup> 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。

日本では、初回 ATG+CsA 無効例に対する ATG 再投与と非血縁ドナーからの移植の生存率が小児再生不良性貧血治療研究会で比較され、ATG 再投与例の 5 年生存率 (9. 5%) は URBMT 後の生存率 (83. 9%) に比べて有意に低かった<sup>108)</sup>。また、「特発性造血障害に関する研究班」参加施設を対象として浦部らが行った全国調査でも、初回 ATG 無効例における ATG 再投与の有効率は 17% (2/12) であった。一方、ゼットブリンの市販後調査では、リンフォグロブリン無効例におけるゼットブリンの有効率も同様に 17% (3/18) と低値であった。したがって、サイモグロブリン無効例に対して二度目の ATG 療法を行う際には、初回 ATG 療法後に何らかの改善の徴候が見られた例を対象として、臨床試験として実施すべきである【IV】。

2 回目の ATG 療法の有効率が成人も含めて低い可能性がある日本では、無効例に対して早めに次の手を打つことが望まれる。ATG+CsA 療法有効例の約 8 割は 3 ヶ月までに何らかの改善の徴候を示すので、こ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プリモボラン 10 mg ~ 20 mg/日を併用する【VI】。男性化のため蛋白同化ステロイドを使用しにくい女性患者に対しては、状況が許せばダナゾール (保険適応外) 200 ~ 300 mg/日を投与する。

#### d-1. 二度目の ATG 療法

ヨーロッパでは初回の ATG 後 3 ヶ月の時点で無効の場合に、二度目の ATG 投与が推奨されている。実際には 3 ヶ月以降に改善する例がかなりあるので、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】。ただし、再投与は原則禁忌 (ゼットブリンでは禁忌) とされているので、やむを得ず再投与する場合にはアナフィラキシーショックなどに対する十分な注意が必要である。また、単一施設のトライアルではなく、多施設による臨床試験として実施し、有効性と毒性を明らかにすることが望ましい。



## 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 ヶ月目からプリモボラン 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/日分 3 (保険適応外) を投与する【IV】。ダナゾールには、プリモボランに比べて男性化の副作用が弱く、効果発現までの期間が短いという特長がある。金沢大学病院と関連施設における経験では、免疫抑制療法が無効であった女性患者における有効率は約 50%であった。「特発性造血障害に関する研究班」における臨床試験では、評価可能な 12 例中男性患者 2 例 (17%)、女性患者 3 例 (100%)、全体では 42%に血球数の上昇がみられた。12 週間の投与期間中、重篤な副作用はみられなかった<sup>109)</sup>。

## 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 70%前後にとどまっている。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<sup>110)</sup>。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【IV】。

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【IV】。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<sup>111)</sup>。

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ない) 場合には、これまでは主にシクロホスファミド 200 mg/kg と ATG に低線量の TBI や TLI を追加したレジメンが用いられてきた<sup>112) 113)</sup>。しかし、至適な ATG の種類や量、TBI、TLI の量などについては十分には検討されていない。一方、アテムツズマブの追加は、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示されている<sup>98, 114)</sup>。

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<sup>112)</sup> 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。

最近では治療関連毒性を減らすためにフルダラビンをを用いることにより CY を減らすレジメンが、非血縁ドナーからの移植においても主流となっている。最近の EBMT の報告では、14 歳未満の患者では Flu (120 mg/m<sup>2</sup>) +CY (1200 mg/m<sup>2</sup>) +サイモグロブリン (7.5 mg/kg)、14 歳以上の例に対してはこれに TBI (2 Gy) を加えた移植前処置の有用性が検討され、それぞれ 73%、79%の長期生存率が報告されている<sup>110)</sup>。

日本では、再生不良性貧血に対する移植前処置として Flu の使用が承認されていないため、ヘモクロマトーシスの所見が乏しい低リスク症例に対しては CY 200mg/kg+サイモグロブリン 2.5-5.0g/kg+TBI2Gy が勧められる。しかし、ヘモクロマトーシス所見を伴う高リスク症例に対しては Flu レジメンを考慮すべきである。Flu (25 mg/m<sup>2</sup>)+CY (100 mg/kg) +TBI 2Gy を用いた小児再生不良性貧血治療研究会の経験では、完全なドナーキメラが得られていながら、晩期の生着不全に陥る頻度が高いことが報告されている (未発表データ)。日本人成人でも、CY を 100 mg/kg もちいた Flu レジメンでは、混合キメラを含めた晩期生着不全の頻度が高い傾向がみられている (未発表データ)。一方、アメリカで行われた 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ため、この量のアームは中止された<sup>115)</sup>。これに対して、韓国の Flu 移植では CY60 mg/kg 2 日間を用いられており、これによる心毒性の増加や生着率の低下は報告されていない<sup>116)</sup>。このため、日本人成人に対しては Flu (25mg/m<sup>2</sup>x4 日) +CY (60mg/kg x2 日) +TBI 2G にサイモグロブリン 2.5mg/kgx2 日の追加が勧められる【IV】。ただし、サイモグロブリン 2.5mg/kgx2 日 (計 5 mg/kg) の day-3、day-2 投与は、日本人ではドナー T 細胞の *in vivo* パージングが強く起こりすぎるため、EB ウイルスによるリ

ンパ増殖疾患やその他の重篤なウイルス感染症を誘発する可能性がある<sup>117)</sup>。このため、投与量の減量や、day-5、day-4 などへの投与日の前倒しを考慮すべきであろう【VI】。

#### d-4. その他の代替ドナーからの骨髄移植

臍帯血を用いた Flt 前処置移植の成績は、急性発症の再不貧においては向上しつつある<sup>103, 118)</sup>。ただし、罹病期間の長い再不貧例における治療成績は不明である。前述したように、移植後大量 CY 法による HLA 半合移植を受けた造血器悪性腫瘍患者では、HLA 一致同胞ドナーからの移植後と遜色ない生着率が得られていることから、再不貧のような良性の疾患に対しても今後試みられていく可能性がある<sup>119)</sup>。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【IV】

#### 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 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<sup>120)</sup>。浦部らの調査では、初回のリンフォグロブリンが有効であった 22 例の再発例のうち 10 例 (45%) にリンフォグロブリンの再投与が有効であった。一方、同じく初回のリンフォグロブリン後に再発しゼットブリンを投与された 13 例のうち寛解が得られたのは 5 例 (28%) であった。日本臓器社の市販後調査によれば、初回リンフォグロブリン投与後の再発例におけるゼットブリンの有効率は 40% (6/15) であった。ゼットブリンはウサギ血清使用例に対する投与は禁忌とされているので、サイモグロブリン療法後寛解となったのち再発した例に対してはサイモグロブリンを投与する【IV】。

## 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りと糖尿病・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。デフェラシロクスが使用可能になったことによりヘモクロマトーシスによる死亡は激減することが期待されている<sup>73)</sup>。

### 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<sup>18) 19)</sup>。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<sup>24)</sup>。また、小峰班で行われた免疫抑制療法施行例の後方視的検討でも、観察期間の中央値 34 ヶ月で MDS または AML に移行した例は 199 例中 2 例 (1%) のみであった (山崎宏人ら、未発表データ)。したがってわが国の再生不良性貧血患者では欧米に比べて MDS・AML に移行する頻度が低い可能性がある。わが国の成人 101 例 (G-CSF 非併用例 50 例、併用例 51 例) に対する免疫抑制療法の前方視的検討でも、観察期間中央値 52 ヶ月 (G-CSF 非併用例)、54 カ月 (G-CSF 併用例) で MDS または AML に移行した例は 3% (G-CSF 非併用例 1 例、G-CSF 併用例 2 例) のみであった<sup>26)</sup>。

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<sup>121)</sup>。

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<sup>54)</sup>。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。

## 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、骨髓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 サイモグロブリンの至適用量を決定する
- ② 輸血非依存性の軽症・中等症例に対するシクロスポリン早期投与の有用性を検証する。
- ③ 免疫抑制療法不応の再生不良性貧血に対する蛋白同化ステロイドの有効性を明らかにする。
- ④ 初回 ATG 不応例に対する ATG 再投与の有効性を明らかにする。
- ⑤ 照射レジメンにより造血幹細胞移植を受けた患者における二次発がんの実態を全国調査により明らかにする。
- ⑥ フルダラビンを基本前処置薬とする骨髓移植の有用性を明らかにする。
- ⑦ 最近アメリカ NIH から報告された難治性再生不良性貧血に対するエルトロンボパグの有用性を臨床試験によって明らかにする<sup>122, 123)</sup>。

## 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;147:43-70.
2. Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res.* 2007;31:1461-8.
3. Ando K, Tanaka Y, Hashimoto Y, et al. PNH-phenotype cells in patients with idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) with megakaryocytic hypoplasia and thrombocytopenia. *Br J Haematol.*150:705-7.
4. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood.* 1989;73:391-6.
5. Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2003;123:782-801.
6. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood.* 1976;48:63-70.
7. 清水弘之, 松下陽子, 溝口秀昭: 再生不良性貧血全国有病者数調査. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 平成五年度研究業績報告書, 1994, pp 88-89.
8. Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW, et al. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. *Aplastic Anemia Study Group. Am J Public Health.* 1997;87:1551-4.
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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014: 77-81.
10. Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. *The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood.* 1990;75:1646-53.
11. Montane E, Ibanez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica.* 2008;93:518-23.
12. Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, et al. Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell.* 2001;7:249-62.
13. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2003;102:916-8.

14. Calado RT. Telomeres and marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;338-43.
15. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108:2509-19.
16. Awaya N, Rupert K, Bryant E, et al. Failure of adult marrow-derived stem cells to generate marrow stroma after successful hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2002;30:937-42.
17. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al. Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *Exp Hematol*. 1987;15:1134-9.
18. 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;73:121-6.
19. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2000;37:91-101.
20. Ishiyama K, Chuhjo T, Wang H, et al. Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*. 2003;102:1211-6.
21. Lane AA, Odejide O, Kopp N, et al. Low frequency clonal mutations recoverable by deep sequencing in patients with aplastic anemia. *Leukemia*. 2013;27:968-71.
22. Kulasekararaj AG, Jiang J, Smith AE, et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2014;124:2698-704.
23. Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fischer M, et al. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med*. 1997;126:116-22.
24. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000;96:2049-54.
25. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *Jama*. 2003;289:1130-5.
26. Teramura M, Kimura A, Iwase S, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*. 2007;110:1756-61.
27. Nakao S, Yamaguchi M, Shiobara S, et al. Interferon-gamma gene expression in unstimulated bone marrow mononuclear cells predicts a good response to cyclosporine therapy in aplastic anemia. *Blood*. 1992;79:2532-5.
28. Nimer SD, Ireland P, Meshkinpour A, et al. An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. *Blood*. 1994;84:923-7.
29. Nakao S, Takamatsu H, Chuhjo T, et al. Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood*. 1994;84:4257-61.
30. Sugimori C, Yamazaki H, Feng X, et al. Roles of DRB1 \*1501 and DRB1 \*1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2007;35:13-20.
31. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobobaci ML, et al. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood*. 1995;85:1354-63.
32. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2006;107:1308-14.
33. 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;96:5209-14.
34. Hu R, Mukhina GL, Piantadosi S, et al. PIG-A mutations in normal hematopoiesis. *Blood*. 2005;105:3848-54.
35. Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's riddle, restated. *Blood*. 1992;79:1385-92.
36. Murakami Y, Kosaka H, Maeda Y, et al. Inefficient response of T lymphocytes to glycosylphosphatidylinositol anchor-negative cells: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2002;100:4116-22.
37. Hanaoka N, Kawaguchi T, Horikawa K, et al. Immunoselection by natural killer cells of PIGA mutant cells missing stress-inducible ULBP. *Blood*. 2006;107:1184-91.
38. Zeng W, Nakao S, Takamatsu H, et al. Characterization of T-cell repertoire of the bone marrow in immune-mediated aplastic anemia: evidence for the involvement of antigen-driven T-cell response

- in cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood*. 1999;93:3008-16.
39. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, et al. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. *Lancet*. 2004;364:355-64.
  40. Hirano N, Butler MO, Von Bergwelt-Baildon MS, et al. Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2003;102:4567-75.
  41. Feng X, Chuhjo T, Sugimori C, et al. Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*. 2004;104:2425-31.
  42. Takamatsu H, Feng X, Chuhjo T, et al. Specific antibodies to moesin, a membrane-cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007;109:2514-20.
  43. Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, et al. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2011;118:6601-9.
  44. 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;68:445-8.
  45. Wiesen A, Wiesen J, Limaye S, et al. Mesalazine-induced aplastic anemia. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1063.
  46. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 1997;336:1059-64.
  47. 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*. 149:890-5.
  48. Osugi Y, Yagasaki H, Sako M, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia. *Haematologica*. 2007;92:1687-90.
  49. 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;116:151-4.
  50. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:3699-709.
  51. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2006;108:4232-6.
  52. 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;147:102-12.
  53. Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood*. 2002;99:3129-35.
  54. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood*. 2002;100:786-90.
  55. 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;117:747-50.
  56. Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, et al. Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol*. 1999;104:271-4.
  57. Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, et al. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. *Haematologica*. 2012;97:1845-9.
  58. 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.
  59. 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;78:211-30.
  60. 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;164:546-54.
  61. 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;164:717-21.
  62. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的異形成に基づく診断確度区分と形態診断アトラス. 朝長万左男、松田晃編. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的診断基準作成のため

- めのワーキンググループ. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究 (平成 19 年度) 2007.
63. Seiki Y, Sasaki Y, Hosokawa K, et al. Increased plasma thrombopoietin levels in patients with myelodysplastic syndrome: a reliable marker for a benign subset of bone marrow failure. *Haematologica*. 2013;98:901-7.
  64. 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;77:391-4.
  65. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2000;95:3302-9.
  66. Ohsaka A, Kikuta A, Ohto H, et al. Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan. *Int J Hematol*. 91:201-8.
  67. Kojima S, Matsuyama T. Stimulation of granulopoiesis by high-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with aplastic anemia and very severe neutropenia. *Blood*. 1994;83:1474-8.
  68. Sonoda Y, Yashige H, Fujii H, et al. Bilineage response in refractory aplastic anemia patients following long-term administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Haematol*. 1992;48:41-8.
  69. Bessho M, Jinnai I, Hirashima K, et al. Trilineage recovery by combination therapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in patients with aplastic anemia and refractory anemia. *Stem cells*. 1994;12:604-15.
  70. Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, et al. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. Italian Aplastic Anaemia Study Group. *Lancet*. 2001;357:43-4.
  71. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2009;94:712-9.
  72. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*. 2003;361:1597-602.
  73. 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*. 116:2448-54.
  74. Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Restoration of hematopoiesis after iron chelation therapy with deferasirox in 2 children with severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 32:611-4.
  75. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al. Hematologic responses in patients with aplastic anemia treated with deferasirox: a post hoc analysis from the EPIC study. *Haematologica*. 2013;98:1045-8.
  76. Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43:545-51.
  77. Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children. *Int J Hematol*. 2009;89:409-13.
  78. 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;85:186-90.
  79. Najean Y. Long-term follow-up in patients with aplastic anemia. A study of 137 androgen-treated patients surviving more than two years. Joint Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. *Am J Med*. 1981;71:543-51.
  80. 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. *The New England journal of medicine*. 1991;324:1297-304.
  81. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011;365:430-8.
  82. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 2012;119:5391-6.
  83. Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, et al. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2013;121:862-3.
  84. Shin SH, Yoon JH, Yahng SA, et al. The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol*. 2013;92:817-24.
  85. 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;98:319-22.

86. Maschan MA, Novichkova G, Baidildine DD, et al. Horse ATG (ATGAM) versus rabbit ATG (Fresenius) for treatment of aplastic anemia in children: result of prospective double-blind randomized single-centre trial. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33 (suppl 1):S27.
87. 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;16:1411-8.
88. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood.* 2003;101:1236-42.
89. 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;140:197-205.
90. 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;84:731-5.
91. Scheinberg P, Fischer SH, Li L, et al. Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood.* 2007;109:3219-24.
92. 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.* 2002;81:627-31.
93. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica.* 2009;94:1312-5.
94. 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;7:39-44.
95. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood.* 2007;109:4582-5.
96. 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.
97. 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.* 2013.
98. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, et al. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Blood.* 2011;118:2351-7.
99. Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol.* 2013;88:294-300.
100. 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.* 1983;62:622-6.
101. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood.* 1996;87:386-92.
102. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood.* 2007;110:1397-400.
103. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, et al. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Blood.* 2011;117:3240-2.
104. O'Donghaile D, Childs RW, Leitman SF. Blood consult: granulocyte transfusions to treat invasive aspergillosis in a patient with severe aplastic anemia awaiting mismatched hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood.* 2012;119:1353-5.
105. 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;20:1711-6.
106. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for

- severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 1998;100:393-400.
107. 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;107:330-4.
  108. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood.* 2008;111:1054-9.
  109. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, et al. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol.* 2008;83:387-9.
  110. 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.* 95:976-82.
  111. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, et al. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood.* 2011;118:3186-90.
  112. 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;7:208-15.
  113. 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.* 2002;100:799-803.
  114. 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.* 2005;35:467-71.
  115. Tolar J, Deeg HJ, Arai S, et al. Fludarabine-based conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in severe aplastic anemia: early results of a cyclophosphamide dose deescalation study show life-threatening adverse events at predefined cyclophosphamide dose levels. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1007-11.
  116. Lee JW, Cho BS, Lee SE, et al. The Outcome of Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplants with Total Body Irradiation (800 cGy) and Cyclophosphamide (120 mg/kg) in Adult Patients with Acquired Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:101-8.
  117. Wakabayashi S, Ohashi K, Hanajiri R, et al. Rapidly progressive Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder unpredictable by weekly viral load monitoring. *Intern Med.* 2010;49:931-5.
  118. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:1057-63.
  119. Ciceri F, Lupo-Stanghellini MT, Korthof ET. Haploidentical transplantation in patients with acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:183-5.
  120. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol.* 2000;37:69-80.
  121. 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;304:1358-64.
  122. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012;367:11-9.
  123. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014;123:1818-25.