



造血細胞移植 ガイドライン

再生不良性貧血(成人) (第2版)

2019年9月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
I. 対象患者	1
II. 病型分類	2
III. 移植治療指針	4
1. 初回治療としての造血幹細胞移植	4
2. 免疫抑制療法・エルトロンボパグ無効例に対する治療	7
3. 免疫抑制療法後の再発例に対する治療	8
4. 移植前処置の選択	8
IV. 予後因子	10
V. 臨床成績 (病型、病期別)	10
VI. 幹細胞ソース	10
VII. GVHD 予防	11
VIII. 拒絶に対する再移植	11
IX. 薬物療法の成績	12
参考文献	12

はじめに

再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA) 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 AA 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 一致同胞または同胞以外の HLA 一致血縁者 (以下 HLA 一致血縁者) 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⁾。このため、HLA 一致血縁者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迷うことが多い。HLA 一致血縁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。

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。しかし、AA 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決めることがさらに難しい。

最近ではトロンボポエチンレセプター作動薬 (TPO-RA) のエルトロンボパグ (eltrombopag: EPAG) やロミプロスチム (romiplostim: ROMI) が AA に対しても使用できるようになり、代替ドナーからの移植が必要と考えられてきた輸血依存性 AA 患者の約 50 % が、輸血不要となるまで改善することが示されている²⁾。そのため、移植関連死亡のリスクが高い 40 歳以上の治療抵抗性 AA 患者が TPO-RA による治療を受けていなかった場合、まず TPO-RA の効果をみるのが推奨される。代替ドナーからの移植は、TPO-RA が無効か、TPO-RA 投与によるクローン性造血の誘発が懸念される例が主な適応となる。

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 AA に関する日本発の報告はあまりない。欧米では移植片対宿主病 (GVHD) の頻度が高い分、拒絶や混合キメラの頻度は低いですが、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。

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応を決定する必要がある。なお、その際には「再生不良性貧血診療の参照ガイド」も参照されたい³⁾。

I. 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 AA 重症度基準 (表 1) のうち stage 2b 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 29 年度修正）

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たし、 a. 赤血球輸血を必要としない。 b. 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は一月に 2 単位未満である。
		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 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 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

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。

II. 病型分類

AA は成因によって先天性と後天性に分けられる (表 2)。先天性の AA 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、骨髓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、AA 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⁴⁾。

後天性の AA 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である。特殊型として原因不明の肝炎に続発する肝炎関連 AA と発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) による溶血を伴うもの (AA-PNH 症候群) がある。いずれも病態は、特発性と同じ免疫病態による骨髓不全である。

後天性の AA 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。むしろ、肝炎関連 AA は重症化しやすいものの、AA の罹病期間が短いため、免疫抑制療法に対する反応性は良好である⁵⁾。また、

PNHでみられる glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー膜蛋白欠失血球 (PNH型血球) が増加している AA 患者や、HLA クラス I アレル欠失血球が存在している患者は、免疫抑制療法に反応して改善しやすい⁶⁻⁹⁾。AA の発症時から溶血を認める骨髓不全型 PNH も同様である。

表 3 は、成人再生不良性貧血の異なる状況における移植適応を示している。なお、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 4, 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。

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. 化学物質

表 3. 成人再生不良性貧血に対する移植適応

重症度	年齢	HLA 一致血縁	HLA 一致非血縁	臍帯血	HLA 半合致血縁者
G-CSF 投与に反応しない好中球 0 の劇症型に対する初回治療	40 歳未満	S	CO	CO	CO
	40～60 歳	S	CO	CO	Dev
	60 歳以上	CO	CO	CO	Dev
stage 2b～5 に対する初回治療	20 歳未満	S	GNR	GNR	GNR
	20～40 歳	CO	GNR	GNR	GNR
	40～60 歳	GNR	GNR	GNR	GNR
	60 歳以上	GNR	GNR	GNR	GNR
免疫抑制療法と TPO-RA に不応の stage 2b～5 例	40 歳未満	S	S	CO	Dev
	40～60 歳	S	CO	CO	Dev
	60 歳以上	CO	CO	CO	Dev

S : standard of care 移植が標準治療である

CO : clinical option 移植を考慮してもよい

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

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

表4. 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

表5. CDC ガイドラインのエビデンスレベル

Category	Definition	Recommendation
A	Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit	Strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit	Generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequence (e.g., drug toxicity or interactions)	Optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome	Generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or of adverse outcome	Never recommended

Category	Definition
I	Evidence from at least one well-executed randomized, controlled trial
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Ⅲ. 移植治療指針

図1は、2019年に改訂された「輸血が必要なAA患者に対する治療指針」を示している（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、改定中³⁾）。

1. 初回治療としての造血幹細胞移植

最初から移植適応があるのは、HLA一致血縁者を有する stage 2b～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、このような若年者に対

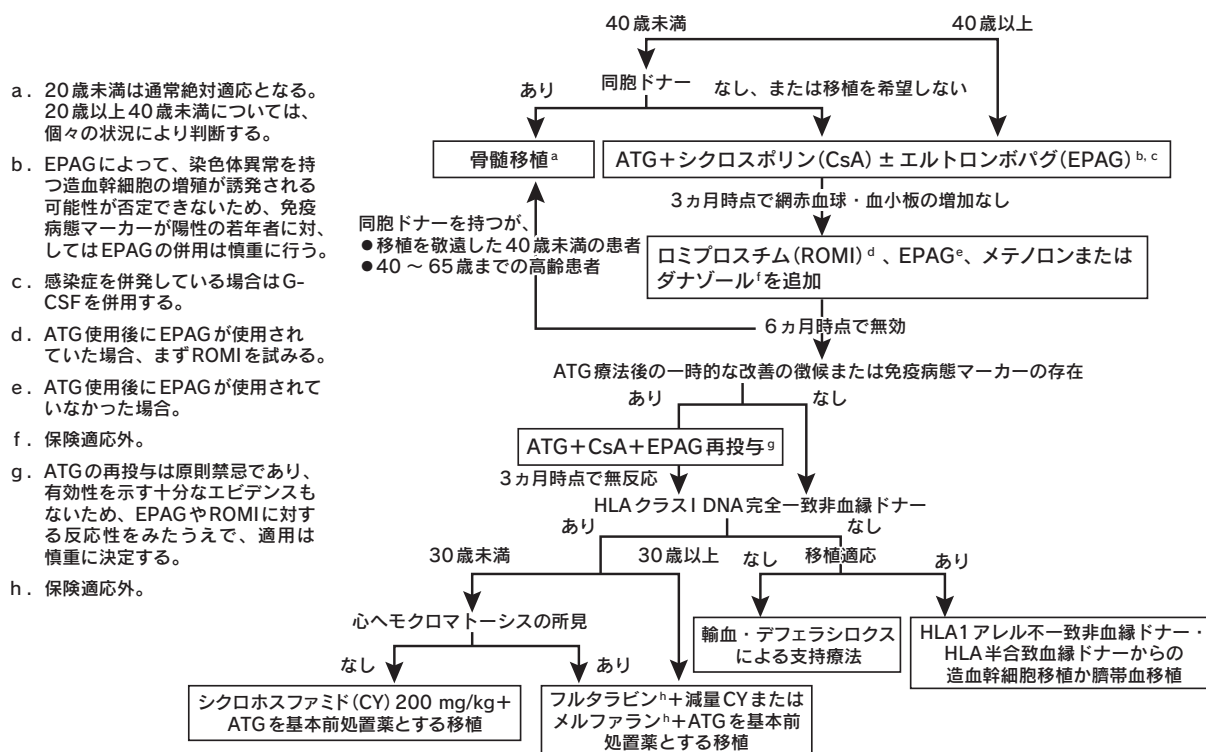


図1. ステージ2のうち輸血が必要な例(ステージ2b)とステージ3～5に対する治療指針

して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)・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¹⁰⁾。また、移植前に免疫抑制療法を受けた患者では、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、日本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^{11, 12)}。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一致血縁者を有する場合、骨髄移植は絶対適応と考えられる。また、罹病期間の長い例や、末梢血中にPNH型血球の増加を認めない若年者では免疫抑制療法の有効率やFFS率が低いので、20歳以上であっても最初から骨髄移植を行うことを考慮する¹³⁾。以下に重症度別の治療指針を示す。

1) G-CSF投与後も好中球が0の劇症型

このタイプのAA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、抗真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(保険適用外)。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。感染症を併発している患者に対しては、好中球の早期回復をねらって末梢血幹細胞を使用してもよい。【IV】AⅢ。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【IV】CⅢ¹⁴⁾。HLA一致同胞ドナーが得られない場合、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ので、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【IV】CⅢ¹⁵⁻¹⁹⁾。最近では、移植後に大量のシクロホスファミド(CY)を投与するpost-transplant CY(PTCy)法を用いたHLA半合移植の成績が向上しており、AAに対する緊急移植としても有用な可能性がある²⁰⁻²²⁾。ただし、実施する場合には臨床試験として行う必要がある【IV】CⅢ。

2) stage 2b～5の重症度で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²³⁾【Ⅲ】AⅡ。
- (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²⁴⁾。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【Ⅳ】CⅢ。
- (3) 患者年齢が40歳以上の場合、標準的とされているCY 200 mg/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【Ⅲ】BⅡ。ただし、FLUを用いた前処置であれば、40歳以上であっても40歳未満と同等の移植成績が得られる可能性がある²⁵⁾。40歳以上の初回治療は免疫抑制療法が原則であるが、合併症がなく、発症時期が明確でないため真の発症からの経過期間が長い可能性がある「免疫病態マーカーが陰性」の例に対しては、オプションとしてHLA一致同胞からの骨髄移植を考慮してもよい。
- (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AⅡ²⁶⁾。

3) 重症度がstage 2b～5でHLA一致同胞または同胞以外のHLA一致血縁者が得られない場合

年齢によらずすべての患者にウサギ抗胸腺細胞グロブリン(rabbit ATG[r-ATG、サイモグロブリン[®]])+シクロスポリン(CsA)±EPAGによる免疫抑制療法を行う【Ⅲ】BⅡ²⁷⁾。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、免疫抑制療法やTPO-RA治療を受けていない患者に対して施行すべきではない【Ⅲ】EⅡ。

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)±EPAG療法
骨髄移植に有利な点		
造血回復の程度	多くは完全	しばしば不完全
再発の可能性	ほとんどない	高い(～10%)
二次性MDS、AML、PNHの発症リスク	ない	5%がMDS/AML、10%がPNHに移行
造血回復までに要する時間	3週間以内	1ヶ月以上
ATG+CsA±EPAG療法に有利な点		
入院期間	3ヶ月以上	2ヶ月以内
社会復帰までに必要な療養期間	3-4ヶ月以上	奏効した場合は2-3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

2. 免疫抑制療法・EPAG無効例に対する治療

1) 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【Ⅲ】AⅡ。
- (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【Ⅲ】BⅡ。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【Ⅳ】BⅢ¹⁴⁾。

2) 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、CYを前処置とする骨髄移植が勧められる【Ⅳ】AⅡ。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²⁸⁾。日本人成人においては、初回r-ATG無効例に対するr-ATG再投与の有用性を示すデータがほとんどないため、r-ATG+CsA+EPAG後6か月を経過しても網赤血球数の増加がなく、その後ROMIや蛋白同化ステロイドの追加によっても輸血依存性が解消されない例に対してはURBMTを考慮する。ドナーの年齢は低い方が移植後の生存率が高い²⁹⁾。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、16歳以上の成人患者の5年生存率は60%台にとどまっている(図2)。したがって、状況が許せば、ダナゾールのような保険適応外の薬剤もURBMT前に試みることを勧められる。

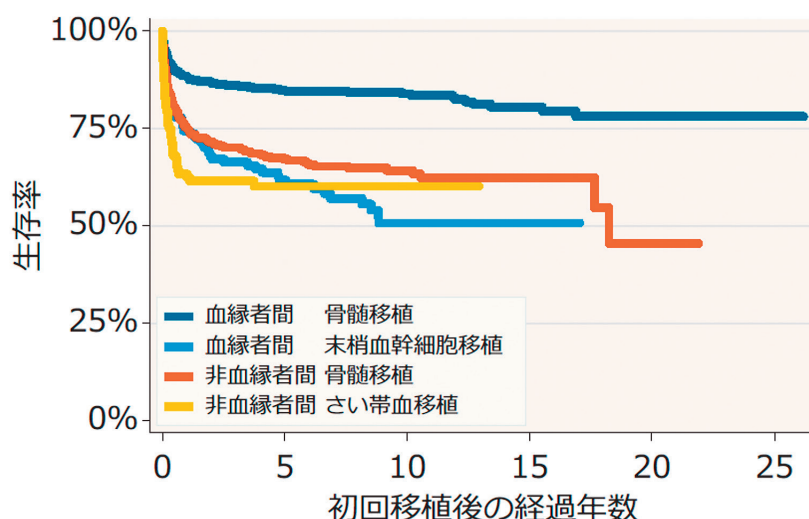


図2. 1991年～2016年に移植された16歳以上の患者における生存率(文献51)

- (2) 患者年齢が40歳以上の場合、FLUを基本前処置薬とする移植前処置が可能であれば骨髄移植が勧められる。ただし、AAに対する移植前処置薬としてのFLUの使用は保険適応外であるため臨床試験として行うことが望ましい【Ⅳ】CⅢ。

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

臍帯血移植やHLA半合致血縁者からの骨髄移植の適応がある。臍帯血移植の成績は徐々に向上しているが^{18, 19)}、細胞数が少ない場合、依然として生着不全リスクは高いので、患者の状態を見て慎重に適応を検討する必要がある。PTCyを用いたHLA半合致移植については、最近では良好な成績が報告されているが²²⁾、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【Ⅲ】CⅢ。

3. 免疫抑制療法後の再発例に対する治療

1) 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【Ⅲ】AⅡ。
- (2) 初回r-ATG療法無効例とは異なり、初回r-ATG奏効例に対してはr-ATG再投与の効果が期待できるので、患者年齢が40歳以上の場合再度r-ATG療法を行う³⁰⁾【Ⅳ】BⅡ。無効であった場合は2.の方針に準じて治療を行う。一方で、h-ATG療法後の再発例に対するr-ATGの反応率は66%程度であり³¹⁾、また2回目のATG後に再々発するケースもある。このため、CsAの漸減・中止に2年以上かけても再発した場合などは、40歳以上でもHLA一致同胞からの骨髄移植をオプションとして考慮してよい。

2) HLA一致血縁者が得られない場合

年齢を問わず再度r-ATG+CsA+EPAG療法を行う【Ⅳ】BⅡ。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

1) HLA一致同胞または同胞以外のHLA一致血縁者からの移植

もっとも古くから用いられているのはCY大量(50 mg/kg/日を4日間)単独、またはr-ATG(2.5 mg/kgを4日間)との併用である³²⁾。心機能に問題がない患者においては現在でも標準的な前処置と考えられる(図3)³³⁾。ただし、頻回輸血に伴う輸血後鉄過剰症や長期間の貧血による心機能低下がみられる場合には、FLUをベースとする前処置が勧められる。FLU+CY+ATGが一般的であるが、成人では罹病期間の長いstage2b-3のAAに相当する小児不応性血球減少症(RCC)では、ドナー型の生着不全のリスクが高いことが報告されている。このような例に対してはCYをメルファラン(MEL)に代えたFLU+MEL+ATGレジメンの有用性が報告されている。成人でも同様のドナー型生着不全がみられることがあるので、罹病期間の長い例に対してはFLU+MEL+ATGも選択肢となる。

CY 200 mg/kg+ATGの前処置を適用する対象年齢については議論があるが、欧州のガイドラインでは30歳未満とし、30歳以上は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(保険適応外) + CY + ATGでも同等の成績が得られる可能性がある。

AA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(h-ATG, ATGAM[®])である。シアトルグループは、CYに加えてこのh-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³⁴⁾、88%に長期生存が得られたと報告している³⁵⁾。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h-ATGを併用することの有用性は確認されていない³⁶⁾。

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AAに対する骨髄移植の前処置にも使用されている³⁷⁾。アレムツズマブを前処置に用いた場合、特に慢性GVHDの頻度が低いことが特長とされている³⁸⁾。日本でも臨床試験が終了し、現在承認申請中である³⁹⁾。

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)⁴⁰⁾や少量の全身放射線照射(total body irradiation, TBI)⁴¹⁾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⁴²⁾。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、成人患者を対象とした「特発性造血障害に関する調査研究班」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。

r-ATGについては、EBMTで用いられている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⁴³⁾。EBMTや韓国の最近の報告では、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または5.0 mg/kg)のみで好成績が得られることが報告されている^{23, 44)}。このため日本人では2.5 mg/kg 2日間で十分の可能性が高い。また、レシピエントT細胞の除去効果を高めるため、従来のday-3～day-1よりも前倒して投与される傾向にある。このため、拒絶のリスクが比較的高いと考えられる輸血歴の多い患者に対しては、day-5, day-4の2日間投与が勧められる【IV】C III。

一方、関東造血幹細胞移植共同研究グループ(KSGCT)で行われた前向きの臨床試験では、FLU (30 mg/m², day-6からday-3)+CY (25 mg/kg, day-6からday-3)+r-ATG (1.25 mg/kg, day-4,-3)の有用性が検討され、良好な生着が確認されている^{45, 46)}。また、造血器悪性腫瘍に対するHLA半合致移植においても、r-ATG 2.5 mg/kg, day-4,-3の投与で重症GVHD (grade III)は12例中1例にしかみられなかったという我が国からの報告もある⁴⁷⁾。このため、生着を得るためのr-ATGの総投与量や投与日は2.5 mg/kgやday-4,-3でも十分な可能性がある。

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十分に定まっているとは言えないが、現時点で勧められる移植前処置の例を図3に示す。

2) 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ない)場合には、CY 200 mg/kgとr-ATGに低線量のTBIやTLIを併用する前処置が用いられている^{41, 48)}。しかし、至適なATGの種類や量、TBI、TLIの量などについてはほとんど検討されていない。一方、アレ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³⁸⁾。

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。一方で、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検討していく必要がある。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、TBIによる臓器毒性が懸念される例に対しては、TBI 2 Gyの代わりにTLI 3 Gyを考慮してもよい。

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⁴⁹⁾【III】C III。Bacigalupoらが開発したFLU (150 mg/m²)+CY (1200 mg/m²)+r-ATG 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、この年齢層の患者に対する非血縁ドナーからの移植でこのレジメンを用いる場合は少線量のTBIを併用すべきである⁴⁹⁾【III】D III。

FLUに併用するCYの量として、ヨーロッパで用いられている1200 mg/m²は、従来用いられてきたCY量(200 mg/kg)の20%弱であり、そこまで減量する必要があるかどうかについては疑問がある。Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)で行われたFLU+CY+ATG+TBIの前処置におけるCYの用量比較試験では、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とから、50～100 mgのCY量が推奨されている^{50, 51)}。ただし、Anderliniらの報告では、CYが100 mg/kgであっても、生着不全が15%に認められている。血縁ドナーから移植ではあるが、日本の解析でも100 mg/kg未満の投与群の方が、100 mg/kg以上のCYを投与された群よりも生存率が優れていた⁵²⁾。ただし、この解析対象では、CYに併用する前処置薬や放射線照射量が様々であったため、100 mg/kgを超えるCYの毒性が真に高いかどうかについては確定的ではない。一方、前述のようにKakoらは、28例のAA患者にFlu 120 mg/m²+CY 100 mg/kg+ATG 2.5 mg/kg後に血縁ドナー(16例)または非血縁ドナー(12例)から骨髓移植を行ったところ、27例に生着が得

A. CY+ATG									
	-5	-4	-3	-2	-1	0	1		
rATG 2.5 mg/kg	↓	↓						B	
								M	
								T	
CY 50 mg/kg	↓	↓	↓	↓					
B. FLU+CY(120mg/kg)+ATG(5.0mg/kg)									
	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	
rATG 2.5 mg/kg		↓	↓						B
									M
									T
Flu 30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓				
CY 60 mg/kg				↓	↓				
C. FLU+CY(100mg/kg)+ATG(2.5mg/kg)									
	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	
rATG 1.25 mg/kg		↓	↓						B
									M
									T
Flu 30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓					
CY 25 mg/kg	↓	↓	↓	↓					
D. FLU+MEL+ATG									
	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	
rATG 2.5 mg/kg		↓	↓						B
									M
									T
Flu 30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓				
MEL 70 mg/m ²			↓	↓					

図3. AAに対する移植前処置レジメン例

※代替ドナーからの移植の場合はday-1にTBI 2-4 Gyを追加する。

られたと報告している⁴⁵⁾。韓国で用いられているTBI 8 Gy + CY 60 mg/mg × 2日レジメンでは心毒性の増加や生着率の低下は報告されていない⁵³⁾。以上の結果から、日本人成人に対する非血縁ドナーからの移植ではFLU (30 mg/m² × 4-5日) + CY (25 mg/kg × 4日または60 mg/kg × 2日) またはMEL (70 mg/m² × 2日) + TBI 2 Gy + r-ATG (2.5 mg/kg または1.25 mg/kg × 2日) が勧められる【Ⅲ】CⅢ (図3)。

IV. 予後因子

好中球数0の劇症型でG-CSF投与によっても好中球が増えない最重症例については、免疫抑制療法、移植ともにまとまった移植の報告は皆無である。

我が国の非血縁ドナーからの移植においては、①診断から移植までに3年以上が経過していること、②年齢が20歳以上であること、③前処置にATGが使用されないこと、④HLAのAまたはB座がDNAタイプで異なっていること、の4つが予後不良因子であった⁴⁸⁾。

輸血による鉄過剰症は、前処置薬による心毒性や、移植後真菌感染症のリスクを増強させる⁵⁴⁾。このため鉄過剰症治療のガイドラインにしたがって、デフェラシロクス内服により血清フェリチン値を1000 ng/mL以下に下げることが望ましい⁵⁵⁾。

V. 臨床成績（病型、病期別）

HLA一致同胞からの骨髓移植の場合、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⁵⁶⁾。一方、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60 %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。

VI. 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、AA 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、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^{33, 57, 58)}。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、AA 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】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、男性ドナーから移植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⁵⁹⁾。

3. HLA 一致ドナーの骨髄が得られない場合

我が国の骨髄バンクを介した非血縁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⁶⁰⁾。

臍帯血を用いた Flu 前処置移植の成績は、急性発症の AA においては向上しつつある¹⁷⁾。ただし、罹病期間の長い再不発例における治療成績は不明である。前述したように、PTCy 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、AA のような良性的疾患に対しても今後試みられていく可能性がある^{20, 21)}。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】C III。

VII. 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⁶¹⁾。CsA+MTX 群と MTX 単剤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⁶²⁾。以上から CsA+MTX などの 2 剤併用が標準的であるが (AI)、非血縁ドナーからの移植における matched pair analysis ではタクロリムス (Tac)+MTX の優位性が示されている⁶³⁾。ただし、CsA 群における CsA 投与量が不十分であった例が多いことから、CsA+MTX と Tac+MTX の優劣は未だに明らかではない。最近のシアトルグループによる後方視的検討でも、CsA+MTX・Tac+MTX 間で GVHD 予防効

果に差はみられていない⁶⁴⁾。ミコフェノール酸モフェチル (MMF) との併用は、CsA+MTX に比べて粘膜障害が少なく、好中球の回復も早い、GVHD の発症率や生存率は同等である⁶⁵⁾。

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⁶⁶⁾。このため、AA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【Ⅲ】CⅢ。

VIII. 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。2015年にEBMT-AAWGから2回目の移植（同胞ドナー110例、非血縁ドナー52例）の成績が報告され、観察期間中央値3.5年のOSが同胞間62.4%、非血縁者間56.8% ($P=0.9$) と両者に有意差は認めていない。2回目移植後の生着不全率も同胞群28%、非血縁群22%と有意差はない⁶⁷⁾。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髓移植を迅速に行うことは一般に困難である。シアトルグループはFLU 30 mg/m² 3日間とTBI 3または4 Gy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⁶⁸⁾。また、Flu 30 mg/m²+CY 2 g/m²+TBI 2Gy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^{69, 70)}。日本造血細胞移植学会再生不良性貧血（成人）WGから22例の生着不全例に対する2回目臍帯血移植の成績が報告され、Fluとlow-dose TBIを含む前処置、またMMFを含むGVHD予防法において再移植後の生着率が優れる可能性が示されている⁷¹⁾。

IX. 薬物療法の成績

重症AAに対するもっとも標準的な治療方法はATGとCsAの併用療法とされてきた¹⁾。しかし、アメリカ国立衛生研究所の臨床試験によって、h-ATG+CsAにEPAGを追加することにより、従来は63%とされていた6か月後の奏効率が87%まで改善することが報告された²⁷⁾。日本で行なわれた少数例の治験でもr-ATG+CsA+EPAGの有用性が確認された。このため、厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班で2018年に改訂した治療指針では、HLA一致同胞からの移植適応がない輸血依存性AAに対する第一選択の薬物療法として、r-ATG+CsA+EPAGを推奨している（図1）。詳細については「再生不良性貧血の治療参照ガイド」を参照されたい。

参考文献

1. 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: 1756-1761.
2. 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: 1818-1825.
3. 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：再生不良性貧血診療の参照ガイド 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：特発性造血障害疾患の診療参照ガイド (平成30年度改訂版), 2018
http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H30/02v201907.pdf
4. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood*. 1989; 73: 391-396.
 5. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *British journal of haematology*. 2010; 149: 890-895.
 6. 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: 1308-1314.
 7. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. *British journal of haematology*. 2014; 164: 546-554.
 8. 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: 6601-6609.
 9. Maruyama H, Katagiri T, Kashiwase K, et al. Clinical significance and origin of leukocytes that lack HLA-A allele expression in patients with acquired aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2016; 44: 931-939 e933.
 10. 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.
 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. *British journal of haematology*. 2006; 135: 693-696.
 12. Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2004; 103: 2490-2497.
 13. Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica*. 2015; 100: 1546-1552.
 14. 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: 1312-1315.
 15. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008; 14: 1057-1063.
 16. 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: 3240-3242.
 17. Kuwatsuka Y, Kanda J, Yamazaki H, et al. A Comparison of Outcomes for Cord Blood Transplantation and Unrelated Bone Marrow Transplantation in Adult Aplastic Anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22: 1836-1843.
 18. Ochi T, Onishi Y, Nasu K, et al. Umbilical Cord Blood Transplantation Using Reduced-Intensity Conditioning without Antithymocyte Globulin in Adult Patients with Severe Aplastic Anemia.

- Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2019; 25: e55–e59.
19. Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. *Blood*. 2018; 132: 750–754.
 20. Ciceri F, Lupo–Stanghellini MT, Korthof ET. Haploidentical transplantation in patients with acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 183–185.
 21. 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: 685–689.
 22. DeZern AE, Zahurak M, Symons H, et al. Alternative Donor Transplantation with High–Dose Post–Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017; 23: 498–504.
 23. Bacigalupo A, Socie G, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT–SAA Working Party. *Haematologica*. 2010; 95: 976–982.
 24. Armand P, Antin JH. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007; 13: 505–516.
 25. Shin SH, Jeon YW, Yoon JH, et al. Comparable outcomes between younger (40 years) and older (>40 years) adult patients with severe aplastic anemia after HLA–matched sibling stem cell transplantation using fludarabine–based conditioning. *Bone marrow Transplant*.. 2016; 51: 1456–1463.
 26. 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: 11–18.
 27. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *The New England journal of medicine*. 2017; 376: 1540–1550.
 28. 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: 1054–1059.
 29. Arai Y, Kondo T, Yamazaki H, et al. Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. *Haematologica*. 2016; 101: 644–652.
 30. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 1998; 100: 393–400.
 31. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti–thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2006; 133: 622–627.
 32. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood*. 1994; 84: 941–949.
 33. Bacigalupo A, Socie G, Schrezenmeier H, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica*. 2012; 97: 1142–1148.
 34. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to

- condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2001; 7: 39–44.
35. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. *British journal of haematology*. 2005; 130: 747–751.
 36. 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: 4582–4585.
 37. 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.
 38. 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: 2351–2357.
 39. 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.
 40. 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: 622–626.
 41. 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*. 2006; 108: 1485–1491.
 42. 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: 386–392.
 43. 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: 931–935.
 44. Park SS, Kwak DH, Jeon YW, et al. Beneficial Role of Low-Dose Antithymocyte Globulin in Unrelated Stem Cell Transplantation for Adult Patients with Acquired Severe Aplastic Anemia: Reduction of Graft-versus-Host Disease and Improvement of Graft-versus-Host Disease-Free, Failure-Free Survival Rate. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017; 23: 1498–1508.
 45. Kako S, Kanda Y, Onizuka M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A Ksgct prospective study. *Blood*. 2018; 132 (Suppl 1) : 2101–2101.
 46. Ashizawa M, Akahoshi Y, Nakano H, et al. A combination of fludarabine, half-dose cyclophosphamide, and anti-thymocyte globulin is an effective conditioning regimen before allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. *International journal of hematology*. 2014; 99: 311–317.
 47. Kako S, Akahoshi Y, Harada N, et al. HLA-mismatched haploidentical transplantation using low-dose anti-thymocyte globulin (ATG: thymoglobulin) . *Hematology*. 2017; 22: 129–135.
 48. 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.
49. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 947–950.
 50. 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18: 1007–1011.
 51. Anderlini P, Wu J, Gersten I, et al. Cyclophosphamide conditioning in patients with severe aplastic anaemia given unrelated marrow transplantation: a phase 1–2 dose de-escalation study. *Lancet Haematol*. 2015; 2: e367–375.
 52. Mori T, Koh H, Onishi Y, et al. Impact of cyclophosphamide dose of conditioning on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia from human leukocyte antigen-identical sibling. *International journal of hematology*. 2016; 103: 461–468.
 53. 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011; 17: 101–108.
 54. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007; 109: 4586–4588.
 55. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood*. 2010; 116: 2448–2454.
 56. 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2017年度 日本における造血幹細胞移植の実績 p27.
 57. Schrezenmeier H, Bredeson C, Bruno B, et al. Comparison of Allogeneic Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia: Collaborative Study of European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT) and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR). *Blood*. 2003; 102: 79a.
 58. Kumar R, Kimura F, Ahn KW, et al. Comparing Outcomes with Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells as Graft Source for Matched Sibling Transplants in Severe Aplastic Anemia across Different Economic Regions. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22: 932–940.
 59. 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*. 2006; 82: 218–226.
 60. 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: 3186–3190.
 61. 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*. 2000; 96: 1690–1697.
 62. 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*. 1986; 68: 119–125.

63. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, et al. Tacrolimus/Methotrexate versus cyclosporine/methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia who received bone marrow transplantation from unrelated donors: results of matched pair analysis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009; 15: 1603–1608.
64. Inamoto Y, Flowers ME, Wang T, et al. Tacrolimus versus Cyclosporine after Hematopoietic Cell Transplantation for Acquired Aplastic Anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21: 1776–1782.
65. Ostronoff F, Ostronoff M, Souto-Maior AP, et al. Prospective trial of mycophenolate mofetil–cyclosporine A prophylaxis for acute GVHD after G-CSF stimulated allogeneic bone marrow transplantation with HLA-identical sibling donors in patients with severe aplastic anemia and hematological malignancies. *Clin Transplant*. 2009; 23: 33–38.
66. 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*. 2007; 39: 109–114.
67. Cesaro S, Peffault de Latour R, Tridello G, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *British journal of haematology*. 2015; 171: 606–614.
68. Gyurkocza B, Cao TM, Storb RF, et al. Salvage allogeneic hematopoietic cell transplantation with fludarabine and low-dose total body irradiation after rejection of first allografts. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009; 15: 1314–1322.
69. Yamashita T, Sugimori C, Ishiyama K, et al. Cord blood transplantation using minimum conditioning regimens for patients with hematologic malignancies complicated by severe infections. *International journal of hematology*. 2009; 89: 238–242.
70. Sumi M, Shimizu I, Sato K, et al. Graft failure in cord blood transplantation successfully treated with short-term reduced-intensity conditioning regimen and second allogeneic transplantation. *International journal of hematology*. 2010; 92: 744–750.
71. Onishi Y, Mori T, Kako S, et al. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017; 23: 2137–2142.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 再生不良性貧血（第2版）部会

* 中尾 眞二（金沢大学医薬保健研究域医学系 血液・呼吸器内科）
森 毅彦（慶應義塾大学医学部内科学教室（血液内科））
賀古 真一（自治医科大学附属さいたま医療センター血液科）
大西 康（東北大学病院 血液免疫科）
山崎 宏人（金沢大学附属病院 輸血部）

* 部会長・執筆者

編 集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

（任期：平成30年2月～）

* 宮本 敏浩（九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学）
池亀 和博（兵庫医科大学病院血液内科）
上村 智彦（原三信病院血液内科）
鬼塚 真仁（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）
加藤 光次（九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科）
小林 光（長野赤十字病院血液内科）
笹原 洋二（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）
澤 正史（安城更生病院血液・腫瘍内科）
澤田 明久（大阪母子医療センター血液・腫瘍科）
長谷川大一郎（兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）
増子 正義（新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部）

* 委員長

日本造血細胞移植学会 再生不良性貧血（成人）

発行日 令和元年9月17日
発行者 日本造血細胞移植学会
