



造血細胞移植

ガイドライン

再生不良性貧血(小児)

(第3版)

2018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. 移植の適応	2
1. 最重症／重症例に対する移植の適応	2
2. 中等症例に対する移植の適応	3
III. 移植前処置の選択	3
1. HLA適合血縁者間移植	3
2. 代替ドナー(非血縁者およびHLA 1抗原不適合血縁者)からの移植	4
3. その他の代替ドナーからの移植	5
IV. 幹細胞ソースの選択	5
V. 臨床成績	5
1. 免疫抑制療法とHLA適合血縁者間骨髄移植の比較	6
2. Upfront 非血縁者間骨髄移植	6
3. 臍帯血移植とHLA半合致血縁者間移植	6
参考文献	7

はじめに

再生不良性貧血 (Aplastic Anemia; AA) は、前方視的比較試験によって従来の治療法と比較しHLA 適合同胞からの骨髄移植が優れていると示された最初の疾患である¹⁾。以来、同種骨髄移植の最も良い適応の一つと考えられており、国内小児例におけるHLA 適合血縁者間骨髄移植の長期生存率は90%に達している²⁾。一方、1990年代に入り抗胸腺細胞グロブリン(ATG)とシクロスポリン(CyA)による免疫抑制療法が導入され、HLA 適合血縁者間骨髄移植と遜色ない全生存率が得られてきた²⁻⁷⁾。しかし、小児における移植の適応を論じるにあたっては、全生存率だけではなく生活の質に影響を与える造血能の回復度合い、また治療による晩期合併症についても考慮すべきである。免疫抑制療法では、不完全な造血能の回復、再発、長期生存例における骨髄異形成症候群(MDS)や急性骨髄性白血病(AML)への移行などが^{8,9)}、同種移植では、拒絶や二次性造血不全、慢性GVHD、二次がんなどの問題がある^{10,11)}。HLA 適合非血縁者間骨髄移植に関しては、2000年以降めざましい移植成績の向上がみられ、免疫抑制療法が無効な小児AA患者の救済療法として確立された治療法となった¹²⁻¹⁵⁾。現在国際的にはUpfrontに非血縁者間骨髄移植を行うことが試みられているが、今後国内においても、免疫抑制療法への反応が期待できない小児患者に対してUpfrontの非血縁者間骨髄移植が選択肢となりうる。2008年改訂WHO分類から提唱されている小児不応性血球減少症(RCC)の取り扱いは引き続き検討課題である。WHO分類に従うと従来AAと診断されてきた中にRCCに相当する例が一定割合存在するが、免疫抑制療法への反応性やMDS/AMLへの移行に大きな違いはみられず、これらを厳密に分ける臨床上の意義には議論がある¹⁶⁻¹⁸⁾。一方、RCC相当例とAAでは移植成績が異なる可能性が示唆されており、それぞれにおける最適な移植法の確立が求められる。

I. 対象患者

国内における小児AA患者の年間発症数は、70～100人と推定されるが、そのうち移植適応となる最重症/重症例は50～60%である¹⁹⁾。稀少疾患であるので、小児AAのみを対象にした無作為割付試験は世界的にもほとんど存在しない。表1に、治療選択に必要な国際的重症度分類を示す。わが国では、厚生労働省特発性造血障害調査研究班から5段階の重症度分類が提唱されているが、国際的には3段階分類が用いられている。

表1. 再生不良性貧血の重症度分類

最重症	重症	中等症
重症で、かつ 好中球数 < 200 / μ l	好中球数 < 500 / μ l	好中球数 < 1000 / μ l
	血小板数 < 2万 / μ l	血小板数 < 5万 / μ l
	網状赤血球数 < 2万 / μ l	網状赤血球数 < 6万 / μ l
	少なくとも上記のうち2つを満たし、最重症でないもの	少なくとも上記のうち2つを満たし、最重症、重症でないもの

II. 移植の適応

小児AAの移植適応に関して、エビデンスレベルの高い前方視的研究は世界的にもほとんどなく、日本造血細胞移植学会小児AAガイドライン部会の専門医の意見に基づいて表2を作成した。

表2. 小児再生不良性貧血に対する移植適応

重症度	HLA 適合 血縁骨髄	HLA 適合 非血縁骨髄	非血縁臍帯血	HLA 半合致血縁
初回治療例				
最重症／重症	S	CO	Dev	Dev
中等症	GNR	GNR	GNR	GNR
免疫抑制治療法不応例(6か月の観察期間の後に判定)				
最重症／重症	S	S	CO	CO
中等症	CO	GNR	GNR	GNR

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 recommended 一般的には勧められない

1. 最重症／重症例に対する移植適応

小児AAの最重症／重症例に対する初回治療の第一選択はHLA適合血縁者間移植であり、その長期生存率は90%に達している。日本造血細胞移植学会の一元化登録データを用いた検討において、HLA1抗原不適合血縁者間骨髄移植の成績はHLA適合血縁者間移植の成績と同等であることが示され、最重症／重症例に対してHLA1抗原不適合血縁者間骨髄移植も第一選択となりうる²⁰⁾。免疫抑制療法においてもHLA適合血縁者間移植と同等の全生存率が得られているが、反応率は30～70%程度であり、反応が得られても10～30%に再発を認め10%前後にMDSやAMLへの移行がみられる^{3,4)}。近年のHLA適合血縁者間骨髄移植と免疫抑制療法の比較研究では、HLA適合血縁者間骨髄移植の方がFailure Free Survival (FFS)が有意に高いことが示されている^{2,5,6)}。これまでは、HLA適合血縁ドナーが得られなければ初回治療として免疫抑制療法が選択され、HLA適合非血縁者間骨髄移植は免疫抑制療法無効例の救済療法として行われてきた。2000年以降、HLA適合非血縁者間骨髄移植の成績は大きく向上しHLA適合血縁者間移植に匹敵する全生存率が報告されており^{14,21)}、現在国際的には小児重症AA患者に対してUpfrontに非血縁者間骨髄移植を行うことが試みられている²²⁾。国内においては慢性GVHDのリスクや非血縁骨髄ドナーのコーディネート期間を考慮すると、現時点では小児重症AA全例ではなく免疫抑制療法への反応が期待できない患者に対してUpfront非血縁者間骨髄移植治療が考慮される。近年、免疫抑制療法への反応予測因子として、微小PNH型血球とテロメア長の組み合わせの有用性が示された²³⁾。2001年から2013年に免疫抑制療法を受けた国内小児113例の検討で、PNH型血球を認めずテロメア長が短縮している予後不良群の6か月における反応率はわずか19%であった。このような患者に対してはHLA適合血縁ドナーが得られなければ初回治療として非血縁者間骨髄移植が適応となる。国内の検討において、HLA1アレル不適合非血縁者間移植の成績はHLA適合非血縁者間移植と遜色ないことが示されており^{20,24)}、HLA1アレル不適合までの非血縁ドナーが選択される。それ以外の患者では免疫抑制療法が適応となり、反応がみられなければ、HLA適合非血縁、HLA1アレル不適合非血縁者間骨髄移植を考慮する。これらの代替ドナーが得られない場合や緊急移植を要する場合には、非血縁臍帯血移植およびHLA半合致血縁者間移植が

考慮されるが、これらの移植方法について経験のある施設での施行が望ましい。日本小児AA治療研究会が提案する治療アルゴリズムを図1に示す。

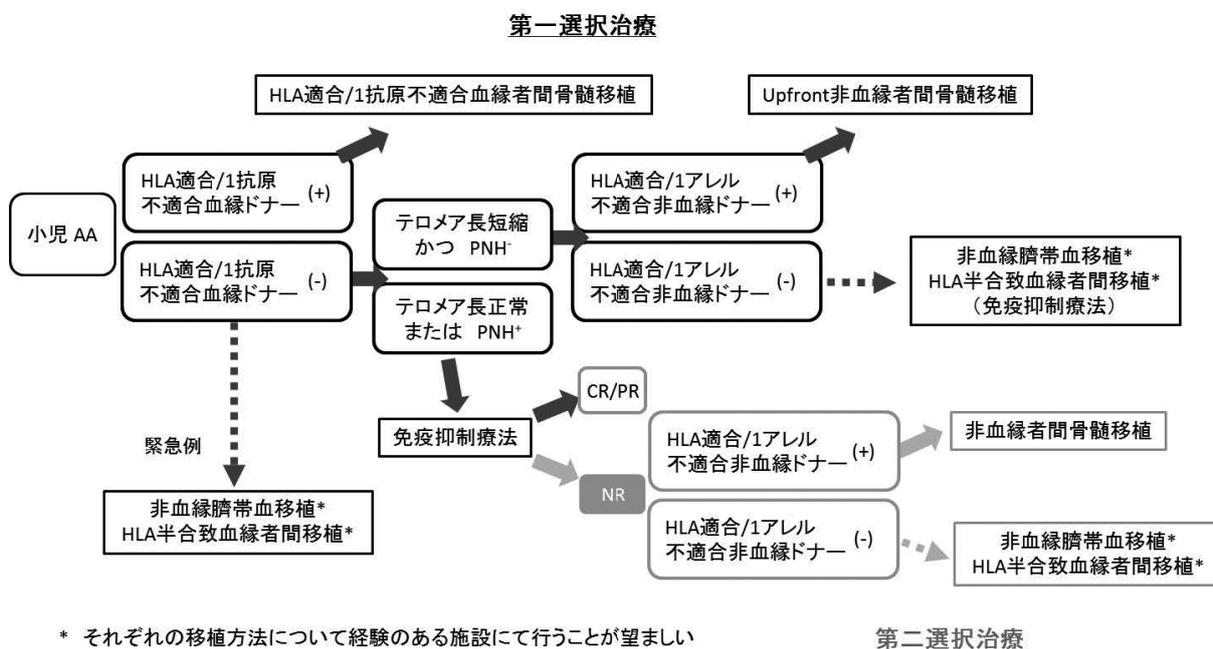


図1. 小児再生不良性貧血に対する治療アルゴリズム

2. 中等症例に対する移植適応

初回治療としては免疫抑制療法を選択し、治療への反応がみられず輸血依存の場合にはHLA適合血縁ドナーからの骨髓移植が考慮される。中等症から重症に移行した場合には、重症例に準じた適応を考慮する。最重症／重症例の一部および中等症例の多くがWHO分類に従うとRCCに相当すると考えられるが、予後不良な染色体異常のないRCC症例における移植適応はAAと同様と考えられる。

Ⅲ. 移植前処置の選択

小児AAは稀少疾患であり、高いエビデンスレベルをもつ移植前処置法の報告はない。日本小児AA治療研究会では後述のように後方視的研究の結果を蓄積し、表3のような移植方法を推奨している。

1. HLA適合血縁者間移植

小児AAに対するHLA適合血縁者間移植の前処置としては、Seattleから提唱された大量シクロホスファミド(CY)+ATGが標準的に用いられている²⁵⁾。日本小児AA治療研究会によるHLA適合血縁者間移植の解析では移植前に免疫抑制療法が施行された患者に生着不全の頻度が高いことが明らかとなった²⁶⁾。従って、HLA適合血縁ドナーが得られる最重症／重症例は速やかに移植を行うことが望ましいが、中等症からの移行など何らかの理由で免疫抑制療法後にHLA適合血縁ドナーからの骨髓移植を行う場合は、低線量の全身放射線照射(TBI)の追加や後述するフルダラビン(FLU)+メルファ

表3. 小児後天性造血不全症に対する移植(推奨前処置およびGVHD予防)

HLA 適合血縁者間骨髄移植			代替ドナーからの骨髄移植		
I. 再生不良性貧血					
CY	50 mg/kg/d × 4	day-5 ~ -2	FLU	25 mg/m ² /d × 5	day-7 ~ -3
ATG	1.25 mg/kg/d × 4	day-5 ~ -2	CY	750 mg/m ² /d × 4	day-6 ~ -3
	または 2.5 mg/kg/d × 2	day-3 ~ -2	ATG	1.25 mg/kg × 4	day-5 ~ -2
				または 2.5 mg/kg/d × 2	day-3 ~ -2
				TBI 3 Gy*	day-1
II. 小児不応性血球減少症(RCC)					
FLU	25 mg/m ² /d × 5	day-7 ~ -3	FLU	25 mg/m ² /d × 5	day-7 ~ -3
MEL	70 mg/m ² /d × 2	day-4 ~ -3	MEL	70 mg/m ² /d × 2	day-4 ~ -3
ATG	1.25 mg/kg × 4	day-5 ~ -2	ATG	1.25 mg/kg × 4	day-5 ~ -2
	または 2.5 mg/kg/d × 2	day-3 ~ -2		または 2.5 mg/kg/d × 2	day-3 ~ -2
				TBI 3 Gy*	day-1
GVHD 予防: CyA + short MTX			GVHD 予防: FK + short MTX		

* 眼球遮蔽併用(可能であれば性腺遮蔽併用)

ラン(MEL)の採用など前処置の強化が必要である。WHO分類におけるRCC相当例においても前処置の強化が推奨される(後述)。海外からの報告では、照射レジメンの使用は二次がんのリスクを高めるとされ、小児では成長や妊孕性の観点から推奨されていない¹⁰⁾。国内からは、日本小児AA治療研究会による検討、および成人を対象とした「特発性造血障害に関する研究班」の全国調査においても、照射レジメン後の二次がんの頻度は低く、非照射レジメンと差を認めていない¹¹⁾。30歳以上の成人患者では、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)の報告からFLU + CY + ATGの前処置により従来の大量CY + ATGよりも高い長期生存率を得られることが示され、本邦においても採用されている²⁷⁾。GVHD予防としての免疫抑制剤は、通常のCyA + 短期MTXが推奨される²⁸⁾。

2. 代替ドナー(非血縁者およびHLA 1抗原不適合血縁者)からの移植

免疫抑制療法に反応がみられない小児AA患者に対する救済療法として、HLA 適合非血縁者間移植は確立された治療法である²⁹⁾。また、小児AAにおけるHLA 1アレル不適合非血縁、あるいはHLA 1抗原不適合血縁者間移植の成績も期待できる^{20, 24)}。上述のように、今後、免疫抑制療法への反応が期待できない小児AA患者に対しては代替ドナーからのUpfront移植が考慮される。これらの移植における標準的前処置法は定まっていないが、FLUの採用に加え治療関連毒性の軽減を目的としてCYを減量したレジメンが主流である。EBMTでは、小児患者ではFLU + CY (1200 mg/m²) + ATG、成人患者に対してはこれにTBI (2 Gy)を加えた移植前処置法が使用されてきた^{22, 30)}。FLUと組み合わせるCYの至適量は定まっておらず、その後EBMTでは、二次性を含め生着不全を比較的多く認めたことから、CY 120 mg/kgへの増量が少数例で試みられている。Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)ではFLU + CY + ATG + TBI (2 Gy)の前処置において4つのCY量(0, 50, 100, 150 mg/kg)を比較する前方視的研究が行われた^{31, 32)}。CY 0 mg/kgおよび150 mg/kgの成績はそれぞれ生着不全、治療関連毒性により不良であり、CY 50 ~ 100 mg/kgが推奨されると報告された。本邦においても2000年代に入りFLUが導入され、日本小児AA治療研究会では、非血縁者間移植の前処置としてFLU + 減量CY (750 mg/m² × 4) + ATG (+低線量TBI)を用いたレジメンが

提案された。FLU導入により代替ドナーからの移植後生存率は大きく向上したが、一方でドナー型を含め二次性の造血不全を呈する患者の増加が問題となっている。日本造血細胞移植学会一元化登録データを用いた小児AA 660例の解析から、FLU導入に伴うCYの減量がドナー型造血不全の増加に寄与したと結論づけられた³³⁾。一方、移植前の免疫抑制療法の既往、WHO分類におけるRCC相当例であることがレシピエント側の危険因子として同定された^{33, 34)}。RCCおよび免疫抑制療法後のAAにおける骨髓細胞密度は初発時に比べ高く、このような症例に対しては骨髓抑制効果を強化した前処置が適すると考えられた。続いて日本造血細胞移植学会一元化登録データを用いて、小児後天性造血不全症に対し骨髓抑制効果を強化した前処置としてFLU + MEL + ATG (+低線量TBI)が使用された骨髓移植の成績が後方視的に検討され、症例数は少ないものの全例で生着生存が得られ二次性生着不全やドナー型造血不全がないことが示された³⁵⁾。日本小児AA治療研究会ではRCCおよび移植前の骨髓細胞密度が低いAA症例に対する移植前処置を見直し、FLU + MEL + ATG (+低線量TBI)を推奨レジメンとしている。移植前の骨髓細胞密度が低い典型的なAA症例ではこれまで通りFLU + CY + ATG + 低線量TBIが、いずれにおいてもGVHD予防としてはFK + 短期MTXが推奨される。

3. その他の代替ドナーからの移植

非血縁者間臍帯血移植の前処置としてフランスでは、FLU (120 mg/m²) + CY (120 mg/kg) + ATG (5 mg/kg) + TBI (2 Gy)による前方視的臨床試験が行われ従来の報告に比べ良好な成績が得られている³⁶⁾。国内においては、臍帯血バンク登録データを用いた解析にてATG使用例の生存率が有意に低いことが報告されており、臍帯血移植の前処置としてATGの使用は推奨されない³⁷⁾。虎の門病院からはFLU (125 mg/m²) + MEL (80 mg/m²) + TBI (4 Gy)を用いた成人AA患者に対する臍帯血移植の良好な成績が報告されている³⁸⁾。日本造血細胞移植学会一元化登録データを用いた最近の後方視的検討の結果から、日本小児AA治療研究会では小児患者に対する臍帯血移植の前処置としてFLU (125 mg/m²) + MEL (140 mg/m²) + TBI (3 Gy)を推奨している^{35, 39)}。HLA半合致血縁者間移植の標準的な前処置法は確立されていない。

IV. 幹細胞ソースの選択

AA患者を対象に末梢血幹細胞移植と骨髓移植の成績を比較したEBMTおよびCIBMTRによる後方視的検討において、末梢血幹細胞移植では骨髓移植に比べ有意に慢性GVHDの頻度が高く、生存率が劣ると報告されている⁴⁰⁻⁴²⁾。従ってAA患者に対する造血細胞移植の幹細胞ソースとしては、骨髓を選択すべきである。非血縁臍帯血移植に関しては、従来は生着不全や感染症により十分な成績が得られていなかったが³⁷⁾、支持療法や至適な前処置法の開発などによりその成績は近年向上している^{36, 38, 39)}。適切な骨髓ドナーが得られない場合や緊急移植を要する場合には、非血縁者間臍帯血移植も期待できる選択肢の一つである。

V. 臨床成績

日本造血細胞移植データセンターの全国調査報告によると、本邦における16歳未満の小児AAに対する血縁者間骨髓移植、非血縁者間骨髓移植、および非血縁臍帯血移植は、1991年から2015年までの25年間にそれぞれ449例、312例、および28例におこなわれ、その5年全生存率は92.5%、88.0%、74.5%であった⁴³⁾。

1. 免疫抑制療法とHLA適合血縁者間骨髄移植の比較

小児AAに対するHLA適合血縁者間骨髄移植および免疫抑制療法の全生存率はともに90%前後であり、両治療間に差はみられない^{2,5,6)}。治療の選択にあたり、とりわけ小児では、全生存率だけではなく生活の質に影響を与える造血能の回復度合い、また治療による晩期合併症についても考慮すべきである。日本小児AA治療研究会と日本造血細胞移植学会小児AAワーキンググループとの共同研究において、1992年から2009年までに初回治療としてHLA適合血縁者間骨髄移植が施行された213例と免疫抑制療法が行われた386例の成績が比較され、10年全生存率はそれぞれ92%、88%と同等であったが、FFSでは87%、56%と大きく差を認めた²⁾。12歳までの小児AA 563例を対象にしたEBMTによる後方視的検討においても、両治療による全生存率に差を認めなかったが、免疫抑制療法群の3年FFSはHLA適合血縁者間骨髄移植群に比べ有意に低いことが報告された(33% vs. 87%)⁶⁾。これらの結果から、小児AA患者に対する初回治療の第一選択はHLA適合血縁者間骨髄移植であることが確認された。また、日本造血細胞移植学会の一元化登録データを用いた1986年から2009年までの血縁者間骨髄移植の検討において、HLA適合および1抗原不適合血縁者間骨髄移植の10年全生存率はそれぞれ92%および94%と同等であることが示されている²⁰⁾。

2. Upfront非血縁者間骨髄移植

非血縁者間骨髄移植の治療成績は、DNAタイピングの導入、FLUの採用、GVHD予防法の改良などにより2000年以降大幅に向上し、近年の報告ではHLA適合血縁者間骨髄移植に匹敵する成績が得られている⁴⁴⁾。これまで非血縁者間骨髄移植は免疫抑制療法無効例に対する救済療法として位置づけられていたが、最近EBMTから小児AAに対するUpfront非血縁者間骨髄移植の良好な成績が報告された²¹⁾。Upfrontに非血縁者間骨髄移植が施行された29例の2年FFSは92%であり、HLA適合血縁者間移植を受けた87例の87%と差を認めなかった。一方、免疫抑制療法に反応を認めず救済療法として非血縁者間骨髄移植が施行された24例の2年FFSは74%であり、Upfrontで移植をした方が有意に良好な成績であることが示された。日本造血細胞移植学会小児AAワーキンググループの検討によると、2000年から2014年までに小児AA 33例がUpfrontにHLA適合非血縁者間骨髄移植を受けており、診断から移植までの期間は7.3年、その5年全生存率およびFFSはそれぞれ97%、86%であった。現時点では、わが国の診断から非血縁者間移植までの期間は海外に比べて長いが、近年ドナーコーディネイト期間は短縮される傾向にあり、今後Upfront非血縁者間骨髄移植は国内小児においても実施可能であると考えられる。

3. 臍帯血移植とHLA半合致血縁者間移植

適切な代替ドナー（HLA 1抗原不適合血縁者および非血縁者）が得られない場合の選択肢としては非血縁者間臍帯血移植とHLA半合致血縁者間移植が考えられる。非血縁者間臍帯血移植の成績は、従来、生着不全や感染症などにより十分ではなかった。日本臍帯血バンク登録例の解析では、1998年から2006年までに施行された31例に対する臍帯血移植後の生着率は55%、2年全生存率は41%であり、特にATGの投与を受けた患者の全生存率は14%と不良であった³⁷⁾。Eurocordからも同様な成績が報告され、1996年から2009年までの71例に対する臍帯血移植における生着率は51%、3年全生存率は38%であった⁴⁴⁾。その後、支持療法や前処置法の改良などにより臍帯血移植の成績は大きく改善している。虎ノ門病院では前述のようにFLU + MEL + TBIによる前処置を採用しており、成人AA 12例において生着率92%、3年全生存率83%と良好な成績を報告した³⁸⁾。国内小児においても、少数例での検討ではあるが、FLU + MEL（またはCY） + TBI（ATGなし）の前処置を用いた臍帯血移植では、2年FFS 100%と良好な成績が示され、適切な移植前処置法を用いれば、小児AAに対する臍帯血移植は有用であると考えられた³⁹⁾。HLA半合致血縁者間移植に関しては、様々な前処置やGVHD予防法を用いた少数例での検討結果が報告されており、全生存率は60~90%程度である⁴⁵⁻⁴⁸⁾。

参考文献

1. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 53: 504–514, 1979.
2. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica* 99: 1784–1791, 2014.
3. Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood* 106: 2102–2104, 2005.
4. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 96: 2049–2054, 2000.
5. 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. *Haematologica* 92: 11–18, 2007.
6. Dufour C, Pillon M, Socie G, et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European Group Blood and Bone Marrow Transplant. *Br J Haematol* 169: 565–573, 2015.
7. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J Pediatr* 153: 814–9, 2008.
8. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med*. 329: 1052–1057, 1993.
9. Ohara A, Kojima S, Hamajima N, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 90: 1009–1013, 1997.
10. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87:386–392, 1996.
11. Kikuchi A, Yabe H, Kato K, et al. Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogeneic hematopoietic SCT from an HLA-matched sibling donor in Japan. *Bone Marrow Transplant* 48: 657–660, 2013.
12. Maury S, Balere-Appert ML, Chir Z et al. Unrelated stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient. *Haematologica* 92: 589–596, 2007.
13. Viollier R, Socie' G, Tichelli A, et al. Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 41: 45–50, 2008.
14. Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, et al. Comparison of matched-sibling donor BMT and unrelated donor BMT in children and adolescent with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 45: 1508–1513, 2010.
15. Kojima S, Inaba J, Yoshimi A, et al. Unrelated donor marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using cyclophosphamide, antithymocyte globulin and total body irradiation. *Br J Haematol* 114: 706–711, 2001.
16. Hama A, Yoshimi A, Sakaguchi H, et al. Bone marrow findings of childhood aplastic anemia: analyses of 140 cases by central reviewers. *Rinsho Ketsueki* 52: 653–658, 2011.
17. Yang W, Zhang P, Hama A, et al. Diagnosis of acquired bone marrow failure syndrome during childhood using the 2008 World Health Organization classification system. *Int J Hematol* 96: 34–38,

- 2012.
18. Hama A, Takahashi Y, Muramatsu H, et al. Comparison of long-term outcomes between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Haematologica* 100: 1426–1433, 2015.
 19. 小原明. 日本における小児再生不良性貧血など造血障害性疾患の現状－日本小児血液学会再生不良性貧血委員会疫学調査1988～2005年－日小血会誌 22: 53–62, 2008.
 20. Muramatsu H, Yabe H, Kobayashi R, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from HLA mismatched family donors in children with aplastic anemia. *Blood* 118: 831, 2011.
 21. Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 171: 585–594, 2015.
 22. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 172: 187–207, 2016.
 23. Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica* 100: 1546–1552, 2015.
 24. 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* 118: 3186–90, 2011.
 25. 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* 84: 941–949, 1994.
 26. Kobayashi R, Yabe H, Hara J, et al. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporin increase the incidence of graft rejection in children with aplastic anemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Br J Haematol* 135: 693–696, 2006.
 27. 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* 94: 1312–1315, 2009.
 28. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 96: 1690–1696, 2000.
 29. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood* 111: 1054–1059, 2008.
 30. 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: 976–982, 2010.
 31. 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 lifethreatening adverse events at predefined cyclophosphamide dose levels. *Biol Blood Marrow Transplant* 18: 1007–1011, 2012.
 32. 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* 2: e367-e375, 2015.
33. Yoshida N, Yagasaki H, Yabe H, et al. Donor-type aplasia after bone marrow transplantation in children with aplastic anemia: A nationwide retrospective study. *Blood* 120: 959, 2012.
 34. Hama A, Takahashi Y, Yoshida N, et al. Risk factors for donor-type aplasia after bone marrow transplant in children with acquired bone marrow failure syndrome. *Blood* 120: 3474, 2012.
 35. Yoshida N, Yabe H, Kudo K, et al. Outcomes of stem cell transplantation with fludarabine and melphalan conditioning for children with acquired bone marrow failure: A nationwide retrospective study. *Blood* 124: 2559, 2014.
 36. Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, et al. Efficacy and safety of unrelated cord blood transplantation in patients with acquired refractory aplastic anemia: A phase II study on behalf of Eurocord and the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Blood* 128: 2671, 2016.
 37. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 1057-1063, 2008.
 38. 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* 117: 3240-3242, 2011.
 39. Kudo K, Muramatsu H, Narita A, et al. Unrelated cord blood transplantation in aplastic anemia: is anti-thymocyte globulin indispensable for conditioning? *Bone Marrow Transplant* 52: 1659-1661, 2017.
 40. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, et al. Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT). 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*. 97: 1142-1148, 2012.
 41. Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH, et al. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 118: 2618-2621, 2011.
 42. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JCW, et al. Worse outcome more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 110: 1937-1400, 2007.
 43. 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2016年度 日本における造血幹細胞移植の実績
 44. Peffault de Latour R, Purtill D, Ruggeri A, et al. Influence of nucleated cell dose on overall survival of unrelated cord blood transplantation for patients with severe acquired aplastic anemia: a study by Eurocord and the Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 78-85, 2010.
 45. Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic HSCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 47: 1507-1512, 2012.
 46. Wang Z, Zheng X, Yan H, et al. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 49: 1481-1485, 2014.
 47. Im HJ, Koh KN, Choi ES, et al. Excellent outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 754-759, 2013.
 48. 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* 50: 685-689, 2015.

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（小児）（第3版）部会

- * 吉田 奈央（名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科）
- 小島 勢二（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）
- 矢部 普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学）
- 小林 良二（札幌北楡病院小児思春期科）

* 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（小児）（第3版）

発行日 平成30年9月25日

発行者 日本造血細胞移植学会
