

[5] 再生不良性貧血（成人）

5 再生不良性貧血（成人）-----（中尾 眞二） 127

- I . 対象患者 128
- II . 病型分類 128
- III . 移植の適応 131
 - 1. 初回治療 131
 - 2. 免疫抑制療法無効例に対する治療 134
 - 3. 免疫抑制療法後の再発例に対する治療 136
 - 4. 移植前処置の選択 136
- IV . 予後因子 139
- V . 臨床成績（病型，病期別） 140
- VI . 幹細胞ソース 140
 - 1. 骨髄か末梢血幹細胞か 140
 - 2. 異性間移植の影響 140
 - 3. HLA 一致ドナーの骨髄が得られない場合 140
- VII . GVHD 予防 141
- VIII . 拒絶に対する再移植 141
- IX . 薬物療法の成績 141

再生不良性貧血(成人)

(2010年1月)

はじめに

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

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

移植成績に関する大規模研究は、ほとんどが欧米からのものであり、成人再不貧に関する日本発の報告はほとんどない。欧米では移植片対宿主病 (graft versus host disease : GVHD) の頻度が高い分、拒絶や混合キメラの頻度は低いが、わが国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うえで移植適用を決定する必要がある。なお、再不貧診療の参照ガイドも参照されたい⁵⁾。

5. 再生不良性貧血(成人)

表 1 再生不良性貧血の重症度基準(平成 16 年度修正)

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 60,000/μL 未満 好中球 1,000/μL 未満 血小板 50,000/μL 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/μL 未満 好中球 1,000/μL 未満 血小板 50,000/μL 未満
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL 未満 好中球 500/μL 未満 血小板 20,000/μL 未満
stage 5	最重症	好中球 200/μL 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL 未満 血小板 20,000/μL 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。

(文献 5 より)

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再不貧重症度分類(表 1)のうち stage 3 以上の重症度を示す患者が対象となる。なお、ここには記載されていないが、stage 5 の中で好中球数が 0 であり、G-CSF の投与に反応しない最重症例を便宜上劇症型と定義している。

II . 病型分類

再不貧は成因によって、まず、先天性と後天性に分けられる(表 2)。先天性の再不貧のうちもっとも頻度が高いのが Fanconi 貧血である。Fanconi 貧血は常染色体劣性の遺伝性疾患で、骨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、再不貧の若年者をみた際には、Fanconi 貧血を否定するために染色体脆弱性を調べる必要がある⁶⁾。

表 2 再生不良性貧血の病型分類

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

再生不良性貧血の病型を先天性・後天性別に示している。

(文献 5 より)

後天性の再不貧には原因不明の特発性(一次性)と、さまざま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。特殊なものとして、肝炎後に発症する肝炎後再不貧と発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : PNH)に伴うもの(再不貧 - PNH 症候群)がある。

後天性の再不貧では、薬剤性が疑われる場合でも一般に薬剤との関係を証明することは困難である。したがって、これらの病型によって治療方針が異なる訳ではない。ただし、glycosylphosphatidylinositol(GPI)アンカー膜蛋白が欠失した PNH 形質の血球が増加している成人再不貧患者は、免疫抑制療法に反応して改善しやすいことが知られている⁷⁾。

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などを行っている施設に患者を紹介するなどの対応を考慮することが望まれる。また、エビデンスレベルとしては AHRQ と CDC で使用されるものを使用した(表 3 ~ 5)。また、文末に示す【 】内の記号と数字は、同じエビデンスレベルによる推奨度のカテゴリー(A ~ E)とエビデンスレベルの強さ(I ~ III)を示している。

図 1 は、2011 年に作成された重症再不貧に対する治療指針を示している⁵⁾。その後の報告に基づいて一部を改変している。

5. 再生不良性貧血(成人)

表 3 移植の適応とそのエビデンスレベル

重症度	年齢	HLA 適合 同胞	HLA 適合 非血縁	臍帯血	HLA 半合致 血縁者
初回治療 G-CSF 投与に 反応しない 好中球 0 の劇症型	40 歳未満	S	CO	CO	CO
	40 ~ 60 歳	S	CO	Dev	Dev
	60 歳以上	CO	Dev	Dev	Dev
stage 3 ~ 5	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 不応例 stage 3 ~ 5	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

(筆者作成)

表 4 AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality)のエビデンスレベル定義
(Level of Evidence Study Design)

Level I a	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 I b	少なくとも 1 つのランダム化比較試験によるエビデンス
Level II a	少なくとも 1 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 II b	少なくとも 1 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

(診療ガイドライン作成の手引き 2007 より)

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

(診療ガイドライン作成の手引き 2007 より)

Ⅲ . 移植の適応

1 . 初回治療

最初から移植適応があるのは、HLA 一致同胞を有する stage 3 ～ 5 の若年患者に限られる。ただし、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を投与してもほとんど反応がない好中球 0 の劇症型を除けば、免疫抑制療法でも、ほぼ同等の長期生存率が得られることが示されているため、このような若年者に対しても免疫抑制療法を選択することは間違いではない。しかし、免疫抑制療法の場合、治療後に寛解が得られたとしても再発、骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) ・PNH への移行などのため failure-free survival (FFS) は骨髓移植に比べて劣っている^{8, 9)}。また、移植前に免疫抑制療法後を受けた患者では、最初から骨髓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、わ

5. 再生不良性貧血(成人)

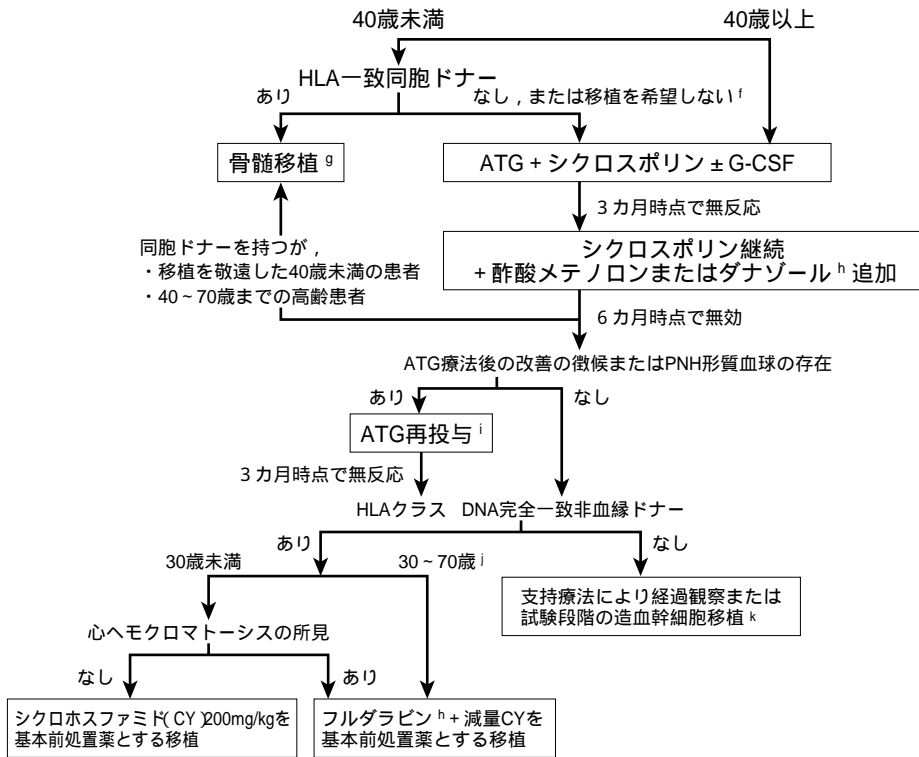


図1 再生不良性貧血の stage3 ~ 5(やや重症 ~ 最重症) に対する治療指針

- f : 20 歳未満は通常絶対適応となる。20 歳以上 40 歳未満については、個々の状況により判断する
- g : 30 歳以上、または心へモクロマトーシスの所見を有する患者ではフルダラビン^j + 減量 CY を基本とする前処置を考慮する
- h : 保険適用外
- i : 原則禁忌のため慎重な判断が必要
- j : 移植が困難な場合は支持療法により経過を観察
- k : HLA 部分一致非血縁または血縁ドナーからの骨髄移植または臍帯血移植

(文献5より)

が国の小児再生不良性貧血治療研究会やフランスの検討により示されている^{10, 11)}。このため、治療関連死亡のリスクが低い 20 歳未満の若年者が HLA 一致同胞または血縁者を有する場合、骨髄移植は絶対適応と考えられる。特に、末梢血中に PNH 形質の血球の増加を認めない例では、免疫抑制療法の有効率や FFS 率が低いので最初から骨髄移植を行うべきである⁷⁾。以下に重症度別の治療指針を示す。

1) G-CSF 投与後も好中球が 0 の劇症型

このタイプの再不貧は、通常来院時から重症感染症を合併しているため、抗菌薬、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。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【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】CⅢ¹²⁾。HLA一致同胞が得られない場合、骨髄バンクドナーからの移植は多くの場合間に合わないで、抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin : ATG) + シクロスポリン(CsA)療法を試み、好中球が回復するまでの間は、顆粒球輸血で感染症を乗り切るように努める。

ただし、これだけ高度の骨髄不全がある成人患者では、骨髄の荒廃が強いためか、その後の造血回復が不完全となる可能性や、G-CSF大量使用による7番染色体異常出現のリスクがある。このため、免疫抑制療法によってある程度造血が回復したとしても、URBMTが必要となる可能性がある。したがって、骨髄バンクに適合ドナー(迅速審査によってURBMTを行える可能性)がなく、CD34陽性細胞数の多い($> 10^5/kg$)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】CⅢ^{13, 14)}。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HLA半合致移植の成績が向上しており、再不貧に対する緊急移植としても有用な可能性がある^{15, 16)}。ただし、実施する場合には臨床試験として行うことが勧められる【Ⅳ】CⅢ。

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

- ① 患者年齢が20歳未満であれば骨髄移植は絶対適応である【Ⅲ】AⅡ¹⁷⁾。
- 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¹⁸⁾。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にあげた様々な因子を考慮したうえ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シクロホスファミド(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。
- 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AⅡ¹⁹⁾。

3)重症度がstage 3 ~ 5でHLA一致同胞が得られない場合

年齢によらず、すべての患者にATGとCsAによる免疫抑制療法を行う【Ⅲ】BⅡ²⁾。HLA一致非血縁ドナーからの移植は、成人患者では拒絶やGVHDによる治療関連死亡率が高いため、免疫抑制療法を受けていない患者に対しては施行すべきではない【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) 療法
< 骨髄移植に有利な点 >		
造血回復の程度	GVHD なければ完全	しばしば不完全
再発の可能性	ほとんどない	高い (~ 30%)
二次性 MDS, AML, PNH の発症リスク	ない	約 1 割
造血回復までに要する時間	3 週間以内	1 カ月以上
< ATG + CsA 療法に有利な点 >		
入院期間	2 カ月以上	1 カ月以内
社会復帰までに必要な療養期間	3 カ月以上	奏効した場合は 1 ~ 2 カ月
治療関連死亡のリスク	10 ~ 20%	5% 以下
妊娠能低下のリスク	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

両者の短所と長所を項目別に示している。

(筆者作成)

ただし、診断から 2 年以上経過している例では免疫抑制療法の効果はあまり期待できないので、蛋白同化ステロイドを含めた他の治療が無効であり、条件の良いドナーが得られる場合には、最初から HLA 一致非血縁ドナーからの移植を考慮しても良い【Ⅲ】CⅢ。

2. 免疫抑制療法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】BⅢ¹²⁾。

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、

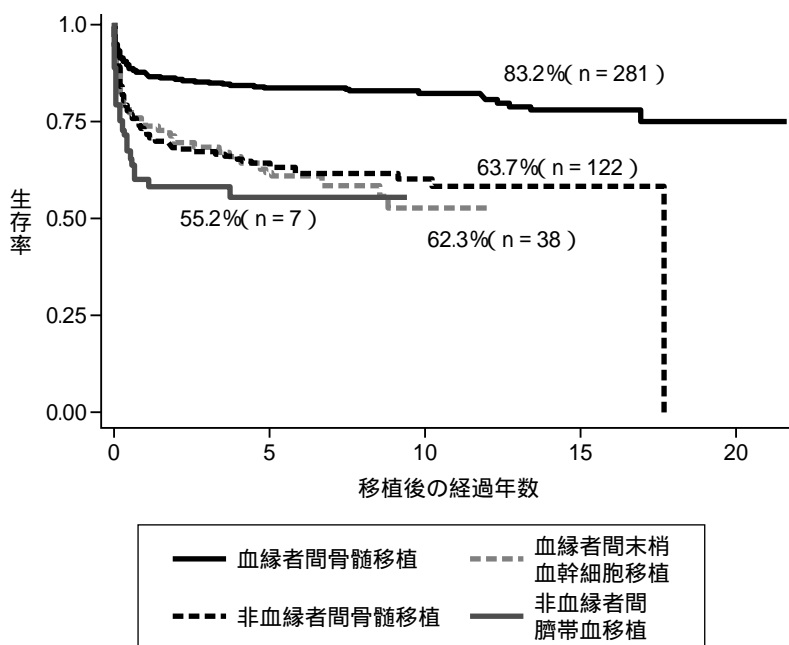


図2 移植の種類別にみた生存率

移植時の年齢が16歳以上40歳未満の患者における5年生存率を示している。
(文献40より)

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²⁰⁾。ただし、HLA 一致血縁ドナーからの移植とは異なり、URBMT の場合、10 歳未満の小児を除くと長期生存率は 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用外の薬剤も URBMT 前に試みることを勧められる。

- ② 患者年齢が 40 歳以上の場合、Flu を基本前処置薬とする骨髄移植が勧められるが、再不貧に対する移植前処置薬としての Flu の使用は保険で認められていないため、臨床試験として行うべきである【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はあるが、標準的な治療ではないため、臨床試験として行うべきである【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 ATG 療法無効例とは異なり、初回 ATG 奏効例に対しては 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 ATG 療法を行う²¹⁾【Ⅳ】BⅡ。無効であった場合は「2. 免疫抑制療法無効例に対する治療」の方針に準じて治療を行う。

2) HLA 一致血縁者が得られない場合

年齢を問わず再度免疫抑制療法を行う【Ⅳ】BⅡ。6 カ月後に無効と判定された場合は、「2. 免疫抑制療法無効例に対する治療」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

ヨーロッパでは CY 大量 (50 mg/kg/ 日を 4 日間) 単独、またはウサギ ATG (サイモグロブリン 2.5 mg/kg を 4 日間)、ウサギ抗 T リンパ球抗体 (ATG-F, ゼットブリン, 30 mg/kg を 3 日間または 4 日間) との併用が用いられている²²⁾。サイモグロブリンは 2.5 mg/kg を移植前 5 日から 4 日間投与することができる。一方、ゼットブリンについては、移植前処置としての使用は保険で認められていない。さらに、ヨーロッパで移植前処置として用いられる場合、わが国で再不貧治療に認められている一日投与量 (25 mg/kg) の 3 ~ 5 倍量が使用されていることにも注意が必要である。

一方、CY + サイモグロブリンの前処置を用いた場合、拒絶や混合キメラが高頻度に起こることが日本小児再生不良性貧血治療研究会の検討により明らかにされている。これに対して、平成 16 年度に「特発性造血障害に関する調査研究班」において、岡本らにより行われた成人再不貧患者の全国調査では、CY + ATG と CY + 照射レジメンとの間で拒絶の頻度に有意差はみられていない。

再不貧に対する移植前処置に用いられる ATG 製剤のうち、有用性についてもっとも強いエビデンスを持っているのは、アブジョン社の ウマ ATG (ATGAM) である。シアトルグループは、CY に加えて、この ATG 30 mg/kg を 3 日間 (計 90 mg/kg) 使用した場合、拒絶率は 4 % であり²³⁾、88% に長期生存が得られたと報告している²⁴⁾。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³⁾。一方、ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体のアレムツズマブは、ATG よりも強い GVHD 抑制効果を示すため、海外では再不貧に対する骨髄移植の前処置にも使用されている^{25, 26)}。特に慢性 GVHD の頻度が低いことが特長とされている²⁷⁾。

わが国でも臨床試験が終了し、現在承認申請中である²⁸⁾。

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)²⁹⁾や少量の全身放射線照射(total body irradiation:TBI)³⁰⁾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³¹⁾。このため、ATGが使用できない状況において照射レジメンを用いる際には、発癌のリスクについて十分に説明し、同意を得る必要がある。ただし、わが国の小児再生不良性貧血治療研究会の検討では、照射レジメン後に固形腫瘍を発症した例は観察されていない。また、前述の成人患者を対象とした「特発性造血障害に関する研究班」の全国調査でもCY+ATG後、CY+照射レジメン後の二次発がんの頻度はそれぞれ3.3%、2.0%と有意差はみられなかった。ただし、観察期間が短いため、頻度が低く出ている可能性がある。

以上のように、HLA一致同胞からの移植における至適前処置は、まだ定まっていない。CY 200 mg/kgを基本薬とする従来レジメンは心毒性が強いため、最近ではFluを基本薬とする移植前処置の有用性が検討されている。わが国では、サイモグロブリンは移植前処置として使用できるようになったが、Fluの使用は再不貧には認められていない。このため、再不貧に対する移植におけるFlu前処置の有用性を臨床試験で証明する必要がある。CY+ATG後にHLA一致同胞ドナーからBMTを受けた小児患者では、拒絶や混合キメラをきたす頻度が高いため、最近では低線量の放射線が追加されているが、成人ではGVHDの頻度が高いためか、拒絶や混合キメラの発生は小児ほどは報告されていない。一方、TBIの毒性は高齢であるほど強く発現する。このため、成人に適したATG量・TBI量についても臨床試験によって明らかにする必要がある。

小児再生不良性貧血治療研究会では、Flu(25 mg/m²×4日)+CY(100 mg/kg)+TBI 2 Gyによる移植前処置の有用性が検討されている。成人においてもFlu+CYを基本として、これにTLI、TBIまたはATG、またはこれらの両者を加える方法のいずれが優れているかを臨床試験で検証する必要がある。EBMTの最近の報告では、代替ドナーからの移植であってもサイモグロブリンは2日間の投与(7.5 mg/kg)のみで好成績が得られることが報告されている¹⁷⁾。一方、TLIはTBIに比べて正確性に欠けるという欠点はあるが、毒性が低く、わが国の調査では二次発がんもほとんど報告されていない。したがって、比較的若年(≤20歳)で治療歴の短い例に対しては、Flu(25 mg/m²×4日)+CY(25 mg/kg×4日)+TLI 3 Gyのみ、比較的高齢で治療歴が長いためGVHDのリスクが高いと考えられる例に対しては、Flu(25 mg/m²×4日)+CY(25 mg/kg×4日)+サイモグロブリン(2.5 mg/kg×2日)+TLI 3 Gyがレジメンもレジメン候補と考えられる【Ⅲ】CⅢ。

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 とサイモグロブリンまたはゼットブリンに低線量のTBIやTLIを併用する前処置が用いられている^{4, 30)}。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、アテムツマブの追加は、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^{27, 32)}。

日本人では、移植後の急性GVHDの頻度が低い分、拒絶のリスクが高いため、欧米で必要十分とされている2 GyのTBIでは拒絶を防げない可能性がある。小児再生不良性貧血治療研究会ではCY(200 mg/kg) + TBI(5 Gy) + ATGが用いられてきた。ただし、前述した岡本らの調査によると、日本人成人に対するCY + ATG後のHLA適合同胞間移植では、拒絶や混合キメラに至る頻度が小児ほど高くはないようである。2 Gyを超えるTBIは成人患者では毒性が強いため、至適照射線量については、今後検討していく必要がある。

輸血回数が多く、ヘモクロマトーシスを合併している例や、年齢が40歳以上の例では、大量CYによる心毒性やその他の臓器障害が問題となる。このため、CYを減量したFluレジメンが勧められる³³⁾【Ⅲ】CⅢ。Bacigalupoらが開発したFlu(150 mg/m²) + CY(1,200 mg/m²) + サイモグロブリン(7.5 mg/kg)を用いた場合、15歳以上の成人では拒絶の頻度が高いため³³⁾、この年齢層の患者に対する非血縁ドナーからの移植では、照射を含まないこのレジメンを用いるべきではない【Ⅲ】DⅢ。

Flu(25 mg/m²) + CY(100 mg/kg) + TBI 2 Gyを用いた小児再生不良性貧血治療研究会の経験では、完全なドナーキメリズム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用いた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³⁴⁾。これに対して、韓国のFlu移植ではCY 60 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³⁵⁾。このため、日本人成人に対しては、Flu(25 mg/m² × 4日) + CY(60 mg/kg × 2日) + TBI 2 Gyにサイモグロブリン2.5 mg/kg × 2日の追加が勧められる【Ⅲ】CⅢ。ただし、サイモグロブリン2.5 mg/kg × 2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* パージングが強くなりすぎるため、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³⁶⁾。このため、投与量の減量や、

A		B	
- 5 - 4 - 3 - 2 - 1 0 1		- 5 - 4 - 3 - 2 - 1 0 1	
サイモグロブリン 2.5 mg/kg	B M T	サイモグロブリン 2.5 mg/kg	B M T
Flu 30mg/m ²		Flu 30mg/m ²	
CY 60mg/kg		CY 60mg/kg	
TBI 2Gy		TBI 2Gy	

【図3】 フルダラビン・ATG と減量 CY による移植前処置レジメン例

A．一般的な ATG の投与スケジュール； B．ATG 投与の前倒しレジメン。
総輸血量の少ない場合や血縁ドナーからの移植では TBI は省く。

(筆者作成)

day-5, day-4 などへの投与日の前倒しを今後検討する必要がある【Ⅲ】CⅢ。図3に前処置レジメン例を示す。

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。

わ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⁴⁾。

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³⁷⁾。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1,000 ng/mL以下に下げることが望ましい^{38, 39)}。

V . 臨床成績(病型, 病期別)

HLA 一致同胞からの骨髄移植の場合, 40 歳未満の成人患者では 85%前後の 5 年生存率が得られる⁴⁰⁾。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, 再不貧に対する移植においても末梢血幹細胞の使用頻度が増えつつある。しかし, 最近のヨーロッパ骨髄移植グループ(EBMT)および国際骨髄移植登録(IBMTR)の解析によると, 末梢血幹細胞移植を受けた患者では, 骨髄移植を受けた患者に比べて, 慢性 GVHD の頻度が増えるため生存率が有意に低い^{41, 42)}。日本造血細胞移植学会に登録された 106 例の解析においても, PBSCT を受けた 37 例の生存率(74.5%)は, 骨髄移植を受けた患者 69 例の生存率(90%)に比べて低い傾向がみられた。したがって, ①ドナーの骨髄採取が困難な場合, ②ドナーの体重が患者体重と比較して著しく軽い場合, ③移植後早期に重症感染症を発症する可能性が極めて高い場合, などを除き, 再不貧に対する移植には末梢血幹細胞ではなく, 骨髄を用いるべきである【Ⅲ】AⅡ。

2 . 異性間移植の影響

同性ドナーから移植を受けた患者では, 異性ドナーからの移植に比べて生存率が高い。女性ドナーから移植を受けた男性患者では, 男性ドナーから移植を受けた患者に比べて重症 GVHD の頻度が高く, 男性ドナーから患者を受けた女性患者では, 女性ドナーから移植を受けた女性患者に比べて拒絶の頻度が高い。異性間移植に伴うこれらの悪影響は移植前処置に ATG を使用すると見られなくなる⁴³⁾。

3 . HLA 一致ドナーの骨髄が得られない場合

わ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 および 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⁴⁴⁾。

臍帯血を用いた Flu 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^{13,14)}。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¹⁶⁾。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】CⅢ。

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⁴⁵⁾。CsA + MTX 群と MTX 単独群との比較試験でも、前者において急性 GVHD の低下と生存率の向上がみられた⁴⁶⁾。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 + MTX の優位性が示されている⁴⁷⁾。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 とタクロリムス + MTX の優劣は未だに明らかではない。CsA とミコフェノール酸モフェチルとの併用は、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⁴⁸⁾。

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きやすくなる⁴⁹⁾。このため、再不貧に対する移植後には移植後 9 カ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。

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。しかし、非血縁ドナーからの移植では、別の非血縁ドナーからの骨髄移植を迅速に行うことは一般に困難であるため、まとまった報告は存在しない。最近、シアトルグループは 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⁵⁰⁾。また、Flu 30 mg/m² + CY 2 g/m² + TBI 2 Gy の 1 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^{51, 52)}。

Ⅸ . 薬物療法の成績

Stage 3 ~ 5 の再不貧に対するもっとも標準的な治療方法は、ATG と CsA の併用療法で

5 . 再生不良性貧血(成人)

ある²⁾【Ib】AI。これまでの多施設共同前向き比較試験では、部分寛解以上の反応が得られる確率は70%前後、5年生存率は約90%、FFSは50%前後と報告されている⁹⁾。詳細については、厚生労働省特発性造血障害調査研究班により作成された重症再不貧の治療指針(図1)を参照されたい。

(中尾 眞二)

文 献

- 1) Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al: Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* **96** : 2049-2054, 2000.
- 2) Teramura M, Kimura A, Iwase S, et al : Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults : a multicenter randomized study in Japan. *Blood* **110** : 1756-1761, 2007.
- 3) Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* **109** : 4582-4585, 2007.
- 4) Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al : Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors : the Japan Marrow Donor Program. *Blood* **100** : 799-803, 2002.
- 5) 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22年度改訂版), pp3-32, 2011.
- 6) Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM : International Fanconi Anemia Registry : relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* **73** : 391-396, 1989.
- 7) Sugimori C, Chuho T, Feng X, et al : Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood* **107** : 1308-1314, 2006.
- 8) Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al : Treatment of acquired severe aplastic anemia : bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* **37** : 69-80, 2000.
- 9) Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al : Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* **101** : 1236-1242, 2003.
- 10) Ades L, Mary JY, Robin M, et al : Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* **103** : 2490-2497, 2004.
- 11) Kobayashi R, Yabe H, Hara J, et al : Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporin increases 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.
- 12) 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 regimens. *Haematologica* **94** : 1312-1315, 2009.
- 13) Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al: Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic

- anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 1057-1063, 2008.
- 14) 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.
 - 15) Dezern AE, Luznik L, Fuchs EJ, et al : Post-transplantation cyclophosphamide for GVHD prophylaxis in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* **46** : 1012-1013, 2011.
 - 16) Ciceri F, Lupo-Stanghellini MT, Korthof ET : Haploidentical transplantation in patients with acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* **48** : 183-185, 2013.
 - 17) Bacigalupo A, Socié 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.
 - 18) Armand P, Antin JH : Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* **13** : 505-516, 2007.
 - 19) Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al : Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade : a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* **92** : 11-18, 2007.
 - 20) 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.
 - 21) Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al : Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* **100** : 393-400, 1998.
 - 22) Kröger N, Zabelina T, Renges H, et al : Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide plus antithymocyte globulin. *Ann Hematol* **81** : 627-631, 2002.
 - 23) Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al : Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations : the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant* **7** : 39-44, 2001.
 - 24) Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, et al : Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia : a long-term follow-up. *Br J Haematol* **130** : 747-751, 2005.
 - 25) 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* **43** : 779-785, 2009.
 - 26) 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* **49** : 42-48, 2014.
 - 27) 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* **118** : 2351-2357, 2011.
 - 28) 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* **88** : 294-300, 2013.
 - 29) Ramsay NK, Kim TH, MeGlave P, et al : Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide condi-

5 . 再生不良性貧血(成人)

- tioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. *Blood* **62**: 622-626, 1983.
- 30) Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, et al : Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood* **108** : 1485-1491, 2006.
 - 31) Deeg HJ, Socié 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.
 - 32) Gupta V, Ball SE, Sage D, et al : Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia using alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. *Bone Marrow Transplant* **35** : 467-471, 2005.
 - 33) Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al : Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia : a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* **36** : 947-950, 2005.
 - 34) 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* **18** : 1007-1011, 2012.
 - 35) 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* **17** : 101-108, 2011.
 - 36) Wakabayashi S, Ohashi K, Hanajiri R, et al : Rapidly progressive Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder unpredictable by weekly viral load monitoring. *Intern med* **49** : 931-935, 2010.
 - 37) Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al : Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* **109** : 4586-4588, 2007.
 - 38) Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al : Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J hematol* **88** : 30-35, 2008.
 - 39) 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** : 2448-2454, 2010.
 - 40) 日本造血細胞移植学会全国データ集計事務局 : 日本造血細胞移植学会平成 24 年度全国調査報告書, p223, 2013.
 - 41) Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, et al : Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* **110** : 1397-1400, 2007.
 - 42) Bacigalupo A, Socié 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* **97** : 1142-1148, 2012.
 - 43) Stern M, Passweg JR, Locasciulli A, et al : Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Transplantation* **82**:218-226, 2006.
 - 44) 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**:3186-3190, 2011.
 - 45) 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 al-

- logeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* **96** : 1690-1697, 2000.
- 46) Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al : Marrow transplantation for severe aplastic anemia : methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* **68** : 119-125, 1986.
 - 47) 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. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1603-1608, 2009.
 - 48) 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* **23** : 33-38, 2009.
 - 49) McCann S, Passweg J, Bacigalupo A, et al : The influence of cyclosporin alone, or cyclosporin and methotrexate, on the incidence of mixed haematopoietic chimaerism following allogeneic sibling bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant* **39** : 109-114, 2007.
 - 50) Gyurkocza B, Cao TM, Storb RF : Salvage allogeneic hematopoietic cell transplantation with fludarabine and total body irradiation (3 or 4 Gy) after failure of first allografts. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1314-1322, 2009.
 - 51) Yamashita T, Sugimori C, Ishiyama K, et al : Cord blood transplantation using minimum conditioning regimens for patients with hematologic malignancies complicated by severe infections. *Int J Hematol* **89** : 238-242, 2009.
 - 52) 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. *Int J of Hematol* **92** : 744-750, 2010.

各部会メンバー

移植前処置部会

山下 卓也* 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

移植前処置ガイドラインワーキンググループ

河野 嘉文 鹿児島大学大学院医歯薬総合研究科小児医学分野

森 慎一郎 聖路加国際病院血液腫瘍内科

矢野 真吾 東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科

内田 直之 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科

西川 拓朗 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児診療センター

HLA 不適合移植部会

池亀 和博* 兵庫医科大学血液内科

吉原 哲 兵庫医科大学血液内科

一戸 辰夫 京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取第5版部会

矢部 普正* 東海大学再生医療科学

田野崎隆二 国立がんセンター中央病院輸血療法科

金森 平和 神奈川がんセンター血液内科

塚田 信弘 日本赤十字社医療センター血液内科

小寺 良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興講座

健常小児ドナーからの骨髄・末梢血幹細胞採取部会

矢部 普正* 東海大学再生医療科学

今泉 益栄 宮城県立こども病院血液腫瘍科

長澤 正之 東京ベイ・浦安市川医療センター血液腫瘍免疫科

田内 久道 愛媛大学小児科

橋井 佳子 大阪大学小児科

井上 雅美 大阪母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
小寺 良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興講座

再生不良性貧血(成人)部会

中尾 眞二* 金沢大学附属病院血液内科

再生不良性貧血(小児)第2版部会

小島 勢二* 名古屋大学小児科

自己免疫疾患部会

長藤 宏司* 久留米大学血液・腫瘍内科

渥美 達也 北海道大学第二内科

先天代謝異常症部会

加藤 俊一* 東海大学再生医療科学

矢部 普正 東海大学再生医療科学

加藤 剛二 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科

足立 壯一 京都大学人間健康科学系

遠藤 文夫 熊本大学小児科

奥山 虎之 成育医療センターライソゾーム病センター

酒井 規夫 大阪大学小児科

田中あけみ 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

田淵 健 都立駒込病院地域がん登録室

辻 省次 東京大学神経内科

麦島 秀雄 日本大学小児科

渡邊 順子 久留米大学小児科

加茂 牧子 国立精神神経医療研究センター

下澤 伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター

鈴木 康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

芳野 信 久留米大学高次脳疾患研究所

各部会メンバー

先天性免疫不全症部会

金兼 弘和*	東京医科歯科大学小児科
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
久間木 悟	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター小児科
森尾 友宏	東京医科歯科大学医学部小児科
高田 英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学
蒲池 吉朗	上六名こどもクリニック
上松 一永	信州大学医学部病理学
有賀 正	北海道大学医学部小児科
今井 耕輔	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学講座
野々山恵章	防衛医科大学校小児科
土屋 滋	東北文化学園大学
笹原 洋二	東北大学医学部小児科
小林 良二	札幌北楡病院小児思春期科
布井 博幸	宮崎大学医学部小児科
小林 正夫	広島大学医学部小児科
中畑 龍俊	京都大学 ips 細胞研究所臨床応用部門
大賀 正一	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
澤田 明久	大阪府立母子保健総合医療センター血液腫瘍科

先天性骨髄不全症候群部会

矢部 普正*	東海大学再生医療科学
小島 勢二	名古屋大学小児科
伊藤 悦朗	弘前大学小児科
渡邊健一郎	静岡県立こども病院血液腫瘍科
金兼 弘和	東京医科歯科大学小児科
矢部みはる	東海大学病院細胞移植再生医療科

*部会長