



**造血細胞移植**

---

**ガイドライン**

**小児再生不良性貧血**

**2010年1月**

**日本造血細胞移植学会**

**The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)**



# 造血細胞移植ガイドライン 小児再生不良性貧血



## 目 次

I. はじめに	3
II. 対象患者	4
III. 移植の適応	5
IV. 幹細胞ソースの選択	6
V. 治療成績	7
VI. 参考文献	9



## I .はじめに

重症再生不良性貧血(再不貧)は、前方視的比較試験によって従来の治療法と比較してHLA適合同胞からの同種骨髄移植が優れていることが示された最初の疾患であり、以来同種骨髄移植の絶対適応と考えられている<sup>1)</sup>。しかし、1990年代に入って抗胸腺細胞グロブリン(ATG)やシクロスポリンによる免疫抑制療法の治療成績向上はめざましく<sup>2,3)</sup>、移植適応について再検討が迫られている。

一方、免疫抑制療法後の長期生存例から、骨髄異形成症候群(MDS)や急性骨髄性白血病(AML)への移行例が高頻度にみられることが報告され<sup>4,5)</sup>、移植の適応を論じるにあたっては、この点についても考慮しなければならない。再不貧に対する非血縁者間同種骨髄移植の治療成績は、最近になって大幅に向上がみられたが、未だHLA適合同胞間移植のレベルには達しておらず、その適応について同列に論ずることはできない<sup>6,7,8)</sup>。

## Ⅱ. 対象患者

わが国における小児再不貧患者の年間発症数は、70～90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<sup>9)</sup>。このように稀少疾患であるので、小児再不貧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、治療選択に必要な重症度分類を示す。

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 好中球数が $< 200/\mu l$	好中球数 $< 500/\mu l$ 血小板 $< 2 \times 10^4/\mu l$ 網赤血球 $< 2 \times 10^4/\mu l$ 少なくとも上記二つをみたし、 最重症でないもの	好中球数 $< 1000/\mu l$ 血小板 $< 5 \times 10^4/\mu l$ 網赤血球 $< 6 \times 10^4/\mu l$ 少なくとも上記二つをみたし、 最重症、重症でないもの



## Ⅲ. 移植の適応

重症度	HLA 適合血縁	HLA 適合非血縁	HLA 不適合 非血縁臍帯血
初回治療例			
最重症／重症	S	GNR	GNR
中等症	GNR	GNR	GNR
免疫抑制治療法不応例(6ヶ月の観察期間の後に判定)			
最重症／重症	S	S	Dev
中等症	GNR	GNR	GNR

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

CO：clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev：developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

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

- 1) 初回治療例に関しては、HLA 適合血縁ドナーが得られた重症例は移植の絶対的適応である。
- 2) 重症例においてHLA 適合血縁ドナーが得られなければ、日本骨髄バンクに登録をおこなった後に免疫抑制療法を開始する。免疫抑制療法の効果は治療開始6カ月で判定する。
- 3) 重症例において、免疫抑制療法に反応がみられなければ、HLA 適合非血縁、HLA-DR座アリル不適合非血縁、あるいはHLA1抗原不適合血縁者間移植を考慮する。
- 4) 中等症については、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移植を考慮する場合もありうる。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。
- 5) HLA2, 3抗原不適合血縁ドナー、HLA-A, Bアリル不適合非血縁骨髄や非血縁者間臍帯血は、他に幹細胞ソースがなく、かつ支持療法だけでは長期生存が見込めない患者では選択されるかもしれないが、標準的治療とは言えない。

## IV. 幹細胞ソースの選択

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

## V. 治療成績

### 1. 免疫抑制療法

ドイツ／オーストリアでは、最重症(97人)、重症(49人)の小児再不貧患者を対象に、ATG、シクロスポリン、G-CSFの併用療法をおこなったところ、治療開始1年後の有効率は最重症例が69%、重症例が44%であった。5年生存率は最重症例が重症例と比較して統計学的に有意に優れていた。(93% vs 81%,  $p < .001$ )<sup>12)</sup>。

わが国では小児再生不良性貧血治療研究会が小児再不貧を対象に多施設共同研究をおこなっている。最重症例(50例)は、ATG、シクロスポリン、ダナゾール、重症・中等症例はATG、シクロスポリン、ダナゾールを基本にG-CSF投与群(35例)と非投与群(34例)に無作為に割り付けられた。6ヶ月後の有効率は、最重症群(71%)、G-CSF(+)群(55%)、G-CSF(-)群(77%)であった。MDS/AMLへの移行は各群に1例ずつみられた。免疫抑制療法に反応がみられなかった18例と再発した4例を対象に救済療法として同種骨髄移植が施行され、うち19例が生存中である。治療開始4年後の生存率は、最重症群は $83 \pm 7\%$ 、G-CSF(+)群は $91 \pm 5\%$ 、G-CSF(-)群は $93 \pm 6\%$ であった<sup>13)</sup>。このコホートを中央値で11年間経過観察した長期予後の検討では、生存率は $83 \pm 4\%$ 、再発率は $32\% \pm 6\%$ で、G-CSF(+)群とG-CSF(-)群との間で、生存率、再発率の差はみられていない。経過中に4例が骨髄異形成症候群へ移行したが、うち3例にモノソミー7が検出された<sup>14)</sup>。

### 2. 同種骨髄移植

わが国における小児再不貧に対するHLA適合同胞間移植は、1996年から2006年までの11年間に243例おこなわれ、その5年生存率は93.5%であった。また同期間に、HLA適合同胞以外の血縁者間移植は69例、非血縁者間移植は156例に行われ、それぞれの5年生存率は81.9%、82.6%であった<sup>15)</sup>。

再不貧に対する同種骨髄移植において、拒絶予防は重要な課題である。HLA一致同胞間移植においては、移植前に免疫抑制療法を受けることが、拒絶頻度を増加させることから、HLA適合同胞がいれば免疫抑制剤を投与することなく可及的すみやかに移植することが望ましい<sup>16)</sup>。

HLA適合同胞間移植の前治療について、Seattleからcyclophosphamide(CY)とATGの併用が拒絶反応頻度を低下させ、治療成績が向上したと報告された<sup>17)</sup>。しかし、International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR)でおこなったCY単剤とCY+ATGの比較試験では、両群間に拒絶頻度、生存率ともに差はみられていない<sup>18)</sup>。

GVHD予防に関しては、イタリアグループがシクロスポリン単剤とシクロスポリン+Methotrexate(MTX)の比較試験をおこない、急性、慢性GVHDの頻度に差はないものの、生存率においてシクロスポリン+MTX群が有意に優れていることを示した。上記の二つの無作為割付試験の対象患者は成人も含まれるが、小児例においても適用して良い結果と考えられる<sup>19)</sup>。

非血縁者間骨髄移植の治療成績は、拒絶やGVHDの頻度が高く、当初は5年生存率が $\sim 40\%$ であったが<sup>20)</sup>、最近では、ドナー選択にDNAタイピングが導入されるようになったこともあり、 $60 \sim 70\%$ に改善している<sup>21)</sup>。日本骨髄バンクを介して非血縁者移植を受けた154例の5年生存率は56%であり、1)患者年齢が20歳以下であること2)診断から移植までの期間が3年以内であること3)ATGを含む4)HLA-AあるいはB座が適合したドナーからの移植が統計学的に有意な予後良好因子であった<sup>22)</sup>。

### 3. 同種骨髄移植と免疫抑制療法の比較

小児再不貧に対する同種骨髄移植、免疫抑制療法ともに90%前後の生存率が得られ、両群間に差はみられない<sup>21)</sup>。そこで治療の選択にあたっては、とくに生存率のみでなく再発率や移植後の生活の質なども考慮しなければならない。

骨髄移植後にはほぼ完全に造血能の回復が得られるが、免疫抑制療法では輸血不要となっても造

血能の回復は不完全な場合が多く、再発の危険性も高い。  
治療による不妊は、免疫抑制療法後にはみられないが、骨髄移植後では頻度が高い。  
欧米からは骨髄移植後の固型がんの発症が増加したという報告がみられるが、わが国においてはその頻度は低い<sup>4)</sup>。一方、免疫抑制療法後のMDS/AMLへの移行は、以前わが国において高頻度にみられたが最近は～10%にまで減少している<sup>14)</sup>。

#### 4. 免疫抑制療法に反応がみられない患者に対する救済療法

日本小児再生不良性貧血治療研究会では前方視的に免疫抑制療法に反応がみられない205人の小児を対象にATGの再投与と代替ドナーからの造血幹細胞移植との比較試験をおこなった<sup>23)</sup>。HLA適合血縁ドナーが得られない18例にATGとシクロスポリンを再投与したが、反応がみられたのは2例のみであった。一方、移植した31例においては、26例が生着し、造血能回復が得られた。5年無病生存率は移植群が免疫抑制剤再投与群と比較して有意に優れていた(84% vs 10%,  $P < .001$ )。免疫抑制療法開始後6ヶ月たっても反応がみられない場合は、HLA適合非血縁ドナーからの同種骨髄移植を選択すべきである。

## VI. 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. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeir H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med.* 324: 1297-304, 1991.
3. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 95: 1931-1934, 2000.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, et al: Improved outcome of unrelated bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 110: 897a, 2007.
9. 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.
10. Schrezenmeir 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.
11. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S et al: Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 1057-1063, 2008.
12. 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.
13. 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
14. Ohara A, Kojima S, Kobayashi R, et al: 10-year-outcome of acquired aplastic anemia children treated with antithymocyte globulin, cyclosporine with or without G-CSF. *Blood* 108: 41a, 2006.
15. 日本造血細胞移植学会. 平成19年度全国調査報告書. *JSHCH monograph* 12: 116, 2008.
16. Kobayashi R, Yabe H, Hara J, et al: Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin 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.
17. 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.

18. Champlin RE, MD, 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.
19. 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.
20. Passweg JR, Perez WS, Eapen M, et al: Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* 37: 641-649, 2006.
21. 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.
22. 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
23. 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.

## 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

---

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

\* 委員長

## 小児再生不良性貧血ガイドライン部会

---

- 小島 勢二 (名古屋大学 小児科)





---

日本造血細胞移植学会  
造血細胞移植ガイドライン 小児再生不良性貧血

発行日 平成 22 年 1 月 31 日  
発行者 日本造血細胞移植学会  
印刷 名古屋大学消費生活協同組合

---

日本造血細胞移植学会