

## [7] 自己免疫疾患

### 7 自己免疫疾患 (長藤 宏司) 155

#### I . 対象患者 155

#### II . 疾患別適応基準 156

1. 全身性硬化症 156
2. 全身性エリテマトーデス 157
3. 関節リウマチ 157
4. 皮膚筋炎 157
5. その他の自己免疫疾患 157
6. 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) 158
7. クローン病 158
8. 自己免疫性血球減少症 158

#### III . 成績 159

1. SSc 159
2. SLE 160
3. RA 160

#### IV . 幹細胞ソース 160

1. 自家か同種か 160
2. 骨髄か末梢血か 160
3. 移植片からのリンパ球除去は必要か 161

#### V . PBSC 動員方法 161

#### VI . 移植前治療 161

#### VII . 移植後管理 162

## 自己免疫疾患

(2013年11月)

### はじめに

自己免疫疾患(autoimmune disease:AD)の生命予後は、悪性腫瘍に比べると良好だが、一部の症例では、恒久的な機能障害や臓器障害が進行し、生活の質のレベルに重大な低下をもたらす、まれには急激に臓器障害が進行し死の転帰をとる。骨髄移植(bone marrow transplantation:BMT)は、造血器腫瘍や固形腫瘍に対する治療として実施されてきたが、輸注される造血幹細胞として近年末梢血幹細胞(peripheral blood stem cell:PBSC)や臍帯血も用いられるようになり、これらを用いる移植は造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation:HSCT)と総称されている。

末梢血幹細胞移植(peripheral blood stem cell transplantation:PBSC)は、1980年代後半の臨床応用開始後急速に普及し、血液成分分離装置の技術的改良や支持療法の発達により安全性が向上してきた。さらに血液疾患に合併したADがHSCT後、軽快するという臨床経験が相次いで報告された<sup>1, 2)</sup>。以上のような背景のもとに、ヨーロッパを中心に1990年代半ばより、難治性ADに対する自家PBSCの臨床応用が開始された<sup>3, 4)</sup>。わが国では、小児科領域でjuvenile rheumatoid arthritisに対する報告<sup>5)</sup>、成人領域で北海道大学、九州大学から少数例の報告がなされている<sup>6)</sup>。

現在のところ、移植適応を明確に示し得る前方向的無作為試験の報告はない。従ってADに対するHSCTは、臨床試験としてのみ実施すべきである。また、現在進行中の臨床試験の成績や、新規薬剤の開発によって本ガイドラインの位置づけが変わりうるため、注意が必要である。(2013年11月 付記 本ガイドラインは、2009年8月に発行されている。日本造血細胞移植学会の全国集計によると、自己免疫疾患に対する移植症例数は2009年4例、2010年3例、2011年4例と、ごく少数である。)

### I . 対象患者

移植の適応は、難治性ADによって生命が脅かされる状態、あるいは、その疾患自体は

## 7. 自己免疫疾患

コントロール可能であっても、後遺症により、生活の質が著しく低下する場合のみに限られる。ADは、その重症度および進行が多様である。状態の良い患者にHSCTを選択することにより、その移植関連死亡(transplant-related mortality: TRM)は減少させることが出来るが、反面、状態の良い患者にTRMのあり得るような治療を行うべきか、ということが問題になる。HSCTに最適のAD患者群は、現在比較的全身状態が保たれているが、標準的治療に抵抗性で、今後重篤な臓器障害が起こる・生命予後が不良であることが予想される群と考えることが出来る。年齢は一般的に16歳以上60歳未満が対象とされる場合が多い。60～65歳の患者においては、個々の症例における検討を要する。

HSCTの除外基準として、以下のいずれかの重症の臓器合併症が既に存在する場合はあげられる<sup>7)</sup>。これは、重症の臓器障害のある患者は、TRMが増加すること、不可逆性の臓器障害に対しては治療効果が期待できないためである。

- (a) 心臓：コントロール不能な不整脈が存在する場合、重症心不全が存在する場合、心臓超音波検査において、左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)が50%未満は、除外すべきとされる。全身性硬化症の患者において、早期の心合併症によるTRMが多く、その解析から、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)/European League against Rheumatism (EULAR)からの勧告が発表されている<sup>8)</sup>。移植前スクリーニングとして、胸部レントゲン、心電図、心臓超音波検査、ホルター心電図を行うこと、LVEF < 50%、労作時の息切れを伴う場合は、三尖弁圧較差(tricuspid valve pressure gradient: TVPG) > 30 mmHg、無症状の場合はTVPG > 40 mmHgは、心合併症の危険性が高く、移植の適応を慎重に考慮すべきと勧告されている。
- (b) 肺：一酸化炭素拡散能(DLco)が45%未満である場合。
- (c) 腎臓：クレアチンクリアランスが40 mL/分未満の場合、血清クレアチニン値が2 mg/dL以上の場合。
- (d) 悪性新生物の合併がある場合。
- (e) コントロール不能な感染症を有する場合。  
ただし、以下に述べるように疾患ごとに若干異なるので注意が必要である。

## II. 疾患別適応基準

ADの中で、従来の治療に抵抗性で、重症または予後不良の病態が適応になる<sup>9)</sup>。

### 1. 全身性硬化症

全身性硬化症(systemic sclerosis: SSc)/間質性肺炎(interstitial pneumonia: IP)に

対するシクロホスファミド (CY) の間欠的大量静注療法以外、確立された有効な治療法が存在しないため適応となりうる。発症3年以内のびまん型SScで、肺、腎または心臓のいずれかの合併症を有するものが適応になる。

前方視的Ⅲ相臨床試験として、ヨーロッパで実施されているASTIS (autologous stem cell transplantation international scleroderma) Trial<sup>10)</sup>における適格基準は、(i) 年齢16～60歳、(ii)SScの確定診断例、(iii)びまん型で発症後4年以内、(iv)modified Rodnan skin score 15点以上、(v)肺、腎臓、心臓の病変があるが、(vi)以下の重篤な臓器障害がない。

呼吸器：平均肺動脈圧> 50 mmHg, DLco < 40% predicted, 呼吸不全

腎 臓：クレアチニクリアランス< 40 mL/min

循環器：難治性心不全, LVEF < 45%, 慢性的な心房細動, コントロール不良の心室性不整脈, 血行動態に影響する心嚢水

## 2 . 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) では、従来の免疫抑制療法に抵抗性のループス腎炎 (WHO Ⅲ型, Ⅳ型), 中枢神経症状 (CNS ループス), 血管炎による重篤な臓器障害および劇症型抗リン脂質抗体症候群などが適応とされる。しかし、最近の生物学的製剤を含む新規薬剤の開発により、その適応は変化する。十分な薬物療法に不応性の状態で、かつ移植に耐えうる全身状態を保つ患者群を選択する必要がある。

## 3 . 関節リウマチ

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) では、従来の抗リウマチ薬および抗 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 療法<sup>11)</sup> やトシリズマブ<sup>12)</sup> を含む生物学的製剤に抵抗性のものが適応とされるわが国では、ほとんどRAに対する移植経験がない。

## 4 . 皮膚筋炎

筋症状を伴わない皮膚筋炎 (amyopathic dermatomyositis : ADM) において、シクロスポリンを含む免疫抑制療法に抵抗性で急速に進行するIPを有する症例では、進行速度を考慮したうえで慎重に適応を考える。

## 5 . その他の自己免疫疾患

症例報告レベルで、ウェゲナー肉芽腫症 (wegener granulomatosis : WG)<sup>7)</sup>, 血管炎症

## 7 . 自己免疫疾患

候群, 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD)<sup>13)</sup>, ベーチェット病 (Behcet's disease)<sup>14)</sup>などが報告されているが, ガイドラインとして勧告を行えるほどの臨床データが存在しない<sup>9)</sup>。

## 6 . 多発性硬化症 ( multiple sclerosis : MS )

AD に対する HSCT として欧米で報告されている中で, 単一疾患として最多は MS である。MS は, 中枢神経白質を侵す炎症性脱髄疾患の 1 つであり, 症候が時間的・空間的に多発するのが特徴である。欧米では, 若年成人を侵す神経疾患のなかで最も多い疾患であり, 人口 10 万人あたりの有病率は 50 前後だが, わが国での有病率は欧米の約 10 分の 1 とされる。

$\beta$ -interferon, ステロイドパルス療法, CY, ミトキサントロンなどの治療効果が不十分な症例において, 自家 PBSCT が行われその有用性が報告されている<sup>15)</sup>。

現在, the Autologous Stem Cell Transplantation International Multiple Sclerosis Trial (ASTIMS : <http://www.astims.org/index.html>) study が, 臨床第Ⅲ相試験として, 患者を登録中である。これは, 自家 PBSCT 群と, 最良の標準的治療ミトキサントロン 20 mg/月×6 を比較する試験である。適格基準は, (i) 年齢 18 ~ 50 歳, (ii) 臨床的および MRI で MS の診断確定, (iii) Expanded Disability Status Scale (EDSS) が 3.5 から 6.5, (iv) 治療にもかかわらず EDSS の上昇と MRI による進行性の病変を伴う secondary progressive MS, (v) 治療にもかかわらず EDSS の上昇と MRI による進行性の病変を伴い disability が増悪する寛解再発を繰り返す MS である。この第Ⅲ相試験の結果により, MS における自家 PBSCT の位置づけが明らかになると期待される。わが国では MS に対する HSCT の報告がなく, 本ガイドラインでは勧告を行わない。

## 7 . クローン病

主として若い成人にみられ, 繊維化や潰瘍を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり, 消化管のどの部位にも起こりえる。人口 10 万人に対する有病率は 16.7 で近年増加傾向にある。抗 TNF- $\alpha$  抗体を含む標準的な治療に対して抵抗性の CD に対しての自己 PBSCT の有効性が報告されている<sup>16,17)</sup>。Autologous Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease (ASTIC ; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00297193>) study が臨床第Ⅲ相試験として進行中である。

## 8 . 自己免疫性血球減少症

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP)<sup>18)</sup>, 自己免疫

性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia : AIHA), Evans 症候群などに対して, 自家および同種 HSCT の有効性が報告されている<sup>19)</sup>。最近, この病態に関してリツキシマブを含む種々の治療進歩が報告されており<sup>20~22)</sup>, 一般的には HSCT の適応とならない。

### Ⅲ . 成 績

ヨーロッパを中心に 500 例以上の AD 患者に対して施行された HSCT の成績が報告されている。EBMT/EULAR の集計では, 1995 年から 2003 年 8 月現在まで 473 例の自家 HSCT が行われ, 全体の TRM は 7% であった<sup>23)</sup>。TRM は, 近年減少傾向にあり, 患者選択基準の改善, 移植施設が AD に対する HSCT に対して習熟した, いわゆる learning curve の影響, などの要素が関与すると考えられている。

#### 1 . SSc

EBMT/EULAR へ登録された 57 例については詳細に報告されている<sup>24)</sup>。年齢中央値は 40 歳で, 男性 10 人, 女性 47 人であった。PBSC 採取は, CY + 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) で行われることが多く, 移植前治療は, CY を中心に単独または抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin : ATG) ± 全身放射線照射 (total body irradiation : TBI), との併用が行われ, 移植片としては大部分の症例で末梢血純化 CD34 陽性細胞が用いられた。移植後 23 カ月で, 奏効率は 92% であった。TRM は 8.7% であり, SSc 進行による死亡が 14% 観察された。移植後 5 年での SSc 進行の可能性は 48%, 5 年推定生存率は 72% と報告された。

米国からは, TBI 8 Gy (肺野遮蔽併用) + CY 120 mg/kg の移植前治療後, 自家末梢血純化 CD34 陽性細胞移植を行った 34 名の観察中央期間 4 年の長期成績が報告された。

TRM が 8 名, SSc 関連死亡が 4 名に観察された。推定 5 年無増悪生存率は, 64% であった。皮膚および総合的に, 著明な改善が最終評価時に観察され, 肺, 心臓, 腎臓病変は安定化する傾向であった<sup>25)</sup>。

ASTIS Trial<sup>10)</sup> は, 自家 HSCT (CY 200 mg/kg + ATG 7.5 mg/kg による前治療を行い, 幹細胞ソースとして CY + G-CSF によって動員された CD34 陽性 PBSC を使用) 群と, CY パルス療法 (750 mg/m<sup>2</sup>/月 × 12) 群を比較するものである。ほぼ同様の適格基準による臨床試験が米国で SCOT (Scleroderma : Cyclophosphamide Or Transplantation) study (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00114530>) が進行中である。これらの第Ⅲ相試験の結果により, SSc に対する自家 PBSCT の位置づけが明らかになることが期待される。

## 7 . 自己免疫疾患

### 2 . SLE

EBMT/EULAR へ登録された 53 例については詳細に報告されている<sup>26)</sup>。年齢中央値は 29 歳で、男性 9 人、女性 44 人であった。62%の患者がループス腎炎を合併していた。PBSC 採取は、93%で CY + G-CSF で行われていた。幹細胞ソースとして CD34 陽性細胞が 42% の症例で使用された。移植前治療は、CY が 84%、ATG が 76%、リンパ組織照射(lymphoid irradiation) が 22%で使用されていた。

移植観察期間中央値 26 カ月で、移植後 6 カ月の時点で寛解率 33/50(66%;95%CI 52 ~ 80)、そのうち 10 人は、その後 6 カ月以内に再発した。7 例(12%)の TRM が観察されている。

### 3 . RA

EBMT/EULAR へは 72 例が登録され、最初の 51 例については詳細に検討されている<sup>27)</sup>。PBSC 動員は G-CSF 単独、または CY + G-CSF で行われ、移植前治療には大部分が CY 単独または CY + ATG が用いられ、78%に著効例が得られた。治療関連死亡率は 2%と他疾患に比し低かった。73%に再燃がみられたが、大部分は移植前に無効であった抗リウマチ薬への反応性が回復した。移植前治療における CY 投与量比較試験では、CY 100 mg/kg の場合、寛解期間が 1 ~ 2 カ月であったのに対し、CY 200 mg/kg では 18 ~ 20 カ月で用量依存性が認められた<sup>28)</sup>。

移植片について、PBSC をそのまま移植した群と、CD34 陽性細胞を分離して移植した群では、その治療効果に有意差は無かったと報告されている<sup>29)</sup>。

## IV . 幹細胞ソース

### 1 . 自家か同種か

根治性の点からは、自家より同種 HSCT が優れていると考えられる<sup>30)</sup>。しかしながら、同種 HSCT は自家 HSCT に比して移植片対宿主病などによる TRM が問題となり、一般的には自家 HSCT が選択される。以下、自己 HSCT について述べる。

### 2 . 骨髄か末梢血か

移植後の造血回復が速いために、ほぼ全ての移植が PBSC で行われる。目標採取細胞数は CD34 陽性細胞数で  $2 \sim 5 \times 10^6$ /kg とされる<sup>31)</sup>。

### 3 . 移植片からのリンパ球除去は必要か

採取後に細胞分離装置 (CliniMACS<sup>®</sup> , Isolex<sup>®</sup> など) を用いて CD34 陽性細胞を免疫学的に選択し、その結果、リンパ球が除去された純化 CD34 陽性細胞が得られる。CD34 純化の目的は、自己反応性のリンパ球を除去することであるが、その意義は明確にされていない。

## V . PBSC 動員方法

PBSC を動員する方法として、G-CSF を単独で使用する方法和、CY を中心とした抗癌剤治療と G-CSF を併用する方法がある<sup>32)</sup>。G-CSF 単独で動員した場合、MS、SLE、SSc など基礎疾患の重篤な増悪が報告されており、注意を要する。ステロイドを併用・増量することでこの増悪を予防でき可能性がある。CY は AD 自体の治療効果も期待できる。CY は 2 g/m<sup>2</sup>/日、2 日間の投与が一般的である。この CY 後の骨髄抑制回復期に G-CSF を併用して PBSC 採取を行うことが一般的である。比較的大量の CY であり、投与中は大量輸液を必要とするので不整脈・心不全などの心合併症、骨髄抑制期は感染症、G-CSF 併用の骨髄回復期は IP を代表とする基礎疾患の増悪に注意する必要がある。時として、回復期にステロイドを併用・増量が必要となることがある。

## VI . 移植前治療

移植前治療の目的は、自己反応性リンパ球の根絶である。移植前治療は主として、① CY ± ATG、② CY + TBI、③ CY + ブスルファン (busulfan : BU)、④ BEAM 療法 (カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン)、⑤ CY + TBI + ATG の 5 種類から選択される<sup>33, 34)</sup>。TBI を使用すると、治療関連毒性が増加するとの報告がある<sup>35)</sup>。EBMT/EULAR は、CY 大量単独と比較すると、CY + Bu や TBI を含む移植前治療は、TRM が高いが移植後の AD のコントロールは良好であると報告している<sup>23)</sup>。

AD に対する治療薬として、CY パルス療法の有用性は確立しており、その用量を増加させることにより、治療効果が増強されることは容易に理解される<sup>36)</sup>。しかし、高用量の CY は、その投与にあたり大量の輸液が必要であること、不可逆性の心障害を起こす可能性があること、などから、心臓および腎臓に障害を持つことが多い AD 患者の移植前治療薬としては、不適当な副作用を持っている。フルダラビンはその強い免疫抑制作用から、同種造血幹細胞移植の前治療として頻用されている。フルダラビンを移植前治療に併用することにより CY の投与量を減少されることが出来るか否かは、今後の重要な検討課題である。ATG や抗 CD52 抗体などを移植前治療に併用することで、より強い免疫抑制効果を得る試みも行われているが、移植後の感染症、移植後リンパ増殖性疾患の合併<sup>37)</sup>、および移



植後の二次性 AD の合併など<sup>38)</sup>が報告されており、慎重な適応の決定が必要である。

## VII . 移植後管理

治療抵抗性の AD 患者では、種々の臓器合併症があること、長期間にわたって免疫抑制療法を受けていること、から移植関連合併症が起きやすい。慎重な全身管理が必要不可欠である<sup>32)</sup>。さらに、CD34 陽性細胞移植を行った場合、サイトメガロウイルス抗原血症、アデノウイルスによる出血性膀胱炎など、通常の自家 PBSCT では、ほとんど経験しない日和見感染症を経験する<sup>7, 39)</sup>。したがって、移植後は同種 HSCT に準じた感染症に対するモニタリングと早期治療介入が必要である。

(長藤 宏司)

### 文 献

- 1) Snowden JA, Patton WN, O'Donnell JL, et al : Prolonged remission of longstanding systemic lupus erythematosus after autologous bone marrow transplant for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* **19** : 1247-1250, 1997.
- 2) Meloni G, Capria S, Vignetti M, et al : Blast crisis of chronic myelogenous leukemia in long-lasting systemic lupus erythematosus : regression of both diseases after autologous bone marrow transplantation. *Blood* **89** : 4659, 1997.
- 3) Hough RE, Snowden JA, Wulffraat NM : Haemopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases : a European perspective. *Br J Haematol* **128** : 432-459, 2005.
- 4) Burt RK, Loh Y, Pearce W, et al : Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA* **299** : 925-936, 2008.
- 5) Kishimoto T, Hamazaki T, Yasui M, et al : Autologous hematopoietic stem cell transplantation for 3 patients with severe juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Hematol* **78** : 453-456, 2003.
- 6) 深谷修作, 鳥飼勝隆: 造血幹細胞移植の適応拡大に向けて— 膠原病合併症例における現状— 厚生科学研究費補助金, ヒトゲノム・再生医療等研究事業「造血細胞移植の自己修復能力, 再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」平成 12 年度総括・分担研究報告書, 166 頁.
- 7) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, et al : A phase I - II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* **65** : 508-514, 2006.
- 8) Saccardi R, Tyndall A, Coghlan G, et al : Consensus statement concerning cardiotoxicity occurring during haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases, with special reference to systemic sclerosis and multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant* **34** : 877-881, 2004.
- 9) Tyndall A, Gratwohl A : Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease. A consensus report written on behalf of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Rheumatol* **36** : 390-392, 1997.
- 10) Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al : Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis : a randomized clinical trial. *JAMA* **311** (24) : 2490-2498, 2012.

- 11) Scott DL, Kingsley GH : Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. [see comment]. *N Engl J Med* **355** : 704-712, 2006.
- 12) Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al : Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) : a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. [see comment]. *Lancet* **371** : 987-997, 2008.
- 13) Myllykangas-Luosujärvi R, Jantunen E, Kaipainen-Seppänen O, et al : Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with severe mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* **29** : 326-327, 2000.
- 14) Hensel M, Breitbart A, Ho AD : Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for Behcet's disease with pulmonary involvement. *N Engl J Med* **344** : 69, 2001.
- 15) Burt RK, Traynor AE, Pope R, et al : Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **92** : 3505-3514, 1998.
- 16) Burt RK, Traynor A, Oyama Y, et al : High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *Blood* **101** : 2064-2066, 2003.
- 17) Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al : Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* **128** : 552-563, 2005.
- 18) Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, et al : High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* **101** : 71-77, 2003.
- 19) Passweg JR, Rabusin M, Musso M, et al : Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. *Br J Haematol* **125** : 749-755, 2004.
- 20) Stasi R, Pagano A, Stipa E, et al : Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **98** : 952-957, 2001.
- 21) Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, et al : Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* **90** : 1273-1274, 2005.
- 22) Norton A, Roberts I : Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* **132** : 125-137, 2006.
- 23) Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, et al : Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* **35** : 869-879, 2005.
- 24) Farge D, Passweg J, van Laar JM, et al : Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* **63**:974-981, 2004.
- 25) Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, et al : High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis : long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood* **110** : 1388-1396, 2007.
- 26) Jayne D, Passweg J, Marmont A, et al : Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus* **13** : 168-176, 2004.
- 27) Tyndall A, Gratwohl A : The use of high dose immunoablative therapy with hematopoietic stem cell support therapy in the treatment of severe autoimmune diseases. *Int J Hematol* **76** : 218-222, 2002.
- 28) Snowden JA, Biggs JC, Milliken ST, et al : A phase I / II dose escalation study of intensified cyclophosphamide and autologous blood stem cell rescue in severe, active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **42** : 2286-2292, 1999.
- 29) Moore J, Brooks P, Milliken S, et al : A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **46** : 2301-2309, 2002.
- 30) Griffith LM, Pavletic SZ, Tyndall A, et al : Feasibility of allogeneic hematopoietic stem cell trans-

## 7 . 自己免疫疾患

- plantation for autoimmune disease : position statement from a National Institute of Allergy and Infectious Diseases and National Cancer Institute-Sponsored International Workshop, Bethesda, MD, March 12 and 13, 2005. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 862-870, 2005.
- 31) Burt RK, Fassas A, Snowden J, et al : Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* **28** : 1-12, 2001.
  - 32) Storb RF, Lucarelli G, McSweeney PA, et al : Hematopoietic cell transplantation for benign hematological disorders and solid tumors. *Hematology* : 372-397, 2003.
  - 33) Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A : Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000. *Ann Rheum Dis* **60** : 702-707, 2001.
  - 34) McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, et al : High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis : initial outcomes. *Blood* **100** : 1602-1610, 2002.
  - 35) Burt RK, Patel D, Thomas J, et al : The rationale behind autologous autoimmune hematopoietic stem cell transplant conditioning regimens : concerns over the use of total-body irradiation in systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant* **34** : 745-751, 2004.
  - 36) Brodsky RA, Petri M, Smith BD, et al : Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stemcell rescue for refractory, severe autoimmune disease. *Ann Intern Med* **129** : 1031-1035, 1998.
  - 37) Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, et al : High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood* **102** : 2364-2372, 2003.
  - 38) Loh Y, Oyama Y, Statkute L, et al : Development of a secondary autoimmune disorder after hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases : role of conditioning regimen used. *Blood* **109** : 2643-2548, 2007.
  - 39) Crippa F, Holmberg L, Carter RA, et al : Infectious complications after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **8** : 281-289, 2002.

# 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