

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「特発性造血障害に関する調査研究」  
分担研究報告書

令和元年度「再生不良性貧血の診療の参照ガイド」改訂のポイント

研究分担者 中尾眞二 金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学・教授

## 研究要旨

2016年に再生不良性貧血の診療の参照ガイドが改訂されて以降、再生不良性貧血の治療においては、①シクロスポリン(CsA)の非重症再生不良性貧血に対する保険適用拡大に加えて、②トロンボポエチンレセプター作動薬であるエルトロンボパグ(EPAG)の難治性再生不良性貧血に対する適用と、抗胸腺細胞グロブリン療法との併用における適用が認められ、さらに③ロミプロスチムの難治性再生不良性貧血に対する適用が相次いで認められた。これらを受けて2019年6月には、「特発性造血障害に関する調査研究」のホームページにおいて、フローチャートの改訂版を公開していた。今回は、これらの新規治療薬の使い方を中心として、「再生不良性貧血の診療の参照ガイド改訂ワーキンググループ」の各委員に分担執筆を依頼し、本文の全面的な改訂を実施した。新規に使用できるようになった薬剤の使用指針については、いずれも国内外でのエビデンスが十分にあるとは言えないので、今後はこのフローチャートの妥当性を前向きな臨床試験で確認する必要がある。

以下の委員が各領域を分担した(敬称略):(疫学)

### A. 研究目的

再生不良性貧血に対する治療体系は、トロンボポエチンレセプター作動薬のエルトロンボパグ(EPAG)とロミプロスチム(ROMI)の使用が再生不良性貧血に対して認められてから大きく様変わりした。特発性造血障害に関する調査研究班(三谷班)では、これを治療指針に反映させるために、2019年7月、「再生不良性貧血の診療の参照ガイド」の重症度別フローチャートを改訂し、これを同班のホームページに掲載した。一方、本文の記載は2016年に改訂されたままであったため、記載内容とフローチャートの内容との間に齟齬が生じていた。これを解決するため、2019年7月より「再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ」による本文の改訂作業を開始した。

### B. 研究方法

改訂は「再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ」が行い、

太田、(病因・病態発生)、先天性再生不良性貧血、濱;後天性の機序における幹細胞自身の異常、猪口、(支持療法)山崎、(軽症と、輸血を必要としない中等症の治療)小笠原、(Stage 3以上の重症の治療)小原、(造血幹細胞移植)神田、賀古、(免疫抑制療法無効例に対する治療)臼杵、(予後)鈴木。その他の個所の改訂と全体の調整は中尾が、または全体のレビューは他の委員(大橋、島田、黒川)が担当した。

### C. 研究結果

主な変更点を以下に示す。

1. 平成10年度の改訂後、わが国では最重症、重症、やや重症、中等症、軽症の5段階に重症度が分けられてきた。平成29年に、stage 2が、輸血を全く必要としないstage 2aと、頻度は低い輸血を必要とするstage 2bに再分類された。また、重症再生不良性貧血の基準として用いられている網赤血球数2万/ $\mu$ l未満は、好中球数で

は 200/ $\mu$ l 未満に相当する造血能の低下であるため、stage 4 の網赤血球を 4 万/ $\mu$ l 未満に変更した。

2. 赤血球輸血・血小板輸血のトリガー値とそれに関する記載を輸血学会の輸血指針に準じて改変した。
3. ステージ1と輸血不要なステージ2a の重症度の患者に対しては、比較的少量(3.5 mg/kg)のシクロスポリンを 8 週間投与し、反応をみる。改善の徴候が見られなかった非重症例において血球減少が進行し、輸血が必要になった場合には、重症例に準じて ATG+シクロスポリン+EPAG 療法を行う。血球減少が進行するが、輸血までは必要としない例に対しては、二次治療として EPAG または ROMI を投与する。これも無効であった場合はタンパク同化ステロイドを考慮する。この方針に関する文献的考察を追加した。
4. HLA 一致同胞ドナーからの移植適応がない輸血が必要なステージ 2b・ステージ 3-5 の患者に対しては、ウサギ ATG+シクロスポリンに EPAG を加えた併用療法を行う。ただし、EPAG によって、染色体異常を持つ造血幹細胞の増殖が誘発される可能性が否定できないため、PNH 型血球や HLA クラス I アレル欠失血球などの免疫病態マーカーが陽性の若年者に対しては、EPAG の併用は慎重に行う。
5. ウサギ ATG の投与量については、2.5 mg/kg と 3.5 mg/kg 間で有効率・生存率に差がないことを追加した。
6. ウサギ ATG+シクロスポリン+EPAG 療法後 3 か月を経過しても網赤血球数や血小板数の増加がみられない例に対しては ROMI または蛋白同化ステロイドを追加する。
7. 同種造血幹細胞移植の適応、前処置に関して最新の文献を引用し、日本造血細胞移植学会移植ガイドラインに沿って記載を刷新した。

8. EPAG、ROMI に関する文献をレビューし、使用の注意点を詳述した。

この改訂案の査読を日本血液学会診療委員会に依頼したところ、フローチャートにおけるトロンボポエチンレセプター作動薬の位置づけについてはエビデンスが乏しいため、その旨を明記すべきである、という指摘を受けた。このため、フローチャートの「輸血不要の軽症（ステージ 1）及び中等症（ステージ 2a）に対する治療指針」のコメント欄に、d として、「この重症度に対するトロンボポエチンレセプター作動薬の有用性は少数例での治験に基づくものであるためエビデンスレベルは低い」を追加した。

#### D. 考察

今回、2019 年 6 月に「特発性造血障害に関する調査研究班」ホームページに公開した改訂フローチャートの内容説明を主な目的として、診療の参照ガイドを改訂した。実際に、トロンボポエチンレセプター作動薬が使用できるようになってから、再生不良性貧血治療が一変しているため、この薬剤使用のエビデンスや問題点に関する記載が多くなっている。また、これまでは記載が十分とは言えなかった同種造血幹細胞移植についても、過去 3 年間で多くの新知見が得られていることから、大幅な改訂となっている。

EPAG や ROMI については臨床の現場で既に数多く使用されているが、長期投与に伴う有害事象についてはほとんど知られていない。これを明らかにするために前向き臨床試験を行う必要がある。現在、ATG+シクロスポリン療法における EPAG 投与の有用性について、西日本臨床研究グループを母体とする臨床試験(W-JHS AA02 試験)を実施中である。

#### E. 結論

「再生不良性貧血の診療の参照ガイド」令和元年度改訂版を作成した。治療に関するフローチャートの妥当性は今後臨床試験により明らかにする必要がある。

る。

ワーキンググループ作成委員：中尾眞二（金沢大学）、濱 麻人（名古屋第一赤十字病院）、大橋春彦（トヨタ記念病院）、臼杵憲祐（NTT 東日本関東病院）、猪口孝一（日本医科大学）、鈴木隆浩（北里大学）、小原 直（筑波大学）、小笠原洋治（慈恵医大）、太田晶子（埼玉医科大学）、神田善伸・賀古真一（自治医科大学）、山崎宏人（金沢大学）、島田直樹（国際医療福祉大学）、黒川峰夫（東京大学）

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Matsushashi Y, Sakura T, Onizuka M, Miyakoshi S, Takanashi M, Fukuda T, Atsuta Y, **Nakao S**, Miyazaki Y: Graft-versus-MDS effect after unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis of 752 patients registered at the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. **Blood Cancer J** 9:31, 2019
2. Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry MI, Saito C, Espinoza JL, Thi Thanh Dao A, Katagiri T, Harashima A, Kikuchi A, Kanai A, Matsui H, Inaba T, Taniwaki M, Yamamoto Y, **Nakao S\***: Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. **Leukemia** 33:2732-2766, 2019
3. Hino T, Imi T, Hangaishi A, Kamoda Y, Iizuka H, Hirao M, Kida M, Tojo A, **Nakao S\***, Usuki K: Escape hematopoiesis by donor-derived 6pLOH(+) hematopoietic stem cells in a marrow transplant recipient with late graft failure. **Bone Marrow Transplant** 54:1129-1132, 2019

4. Elbadry MI, Mizumaki H, Hosokawa K, Espinoza JL, Nakagawa N, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Hosomichi K, Zaimoku Y, Imi T, Nguyen MAT, Fujii Y, Tajima A, Ogawa S, Takenaka K, Akashi K, **Nakao S\***: Escape hematopoiesis by HLA-B5401-lacking hematopoietic stem progenitor cells in men with acquired aplastic anemia. **Haematologica** 104:e447-e450, 2019

## 2. 学会発表

本ガイドライン改訂に関する学会発表は行っていない。

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許出願

発明者:水牧 裕希、中尾眞二

依頼整理番号:P18-062

出願国:日本

出願番号:2019-090219

出願日:2019年5月10日

発明名称:HLAクラスIアレルにおける機能喪失型共通変異の検出方法

状態:出願未公開

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし