

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」

分担研究報告書

「再生不良性貧血診療の参照ガイド：令和4年度改訂版」の作成

研究分担者 山崎宏人 金沢大学附属病院・准教授

研究要旨

「再生不良性貧血診療の参照ガイド」は、3年毎に改訂がなされてきた。前版では、トロンボポエチン受容体作動薬の適応追加を踏まえて、治療指針が大きく変更された。その後実臨床でも、これらの使用が急速に広まったが、選択肢が増えたことで治療方針の選択に悩む例も増えてきた。「診療の参照ガイド：令和4年度改訂」の全体方針として、CQの設定が掲げられた。そこで、「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」を新たに立ち上げ、10個のCQの設定と、それに対する推奨・解説の作成を行った。今後もエビデンスの収集に努めていくとともに、本邦におけるエビデンス構築を目指した臨床試験の推進が必要である。

A. 研究目的

トロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）であるエルトロンボパグ（EPAG）やロミプロスチム（ROMI）（再発・難治例のみ）の適応追加に伴い、令和2年3月に公表された「再生不良性貧血診療の参照ガイド：令和1年度改訂版」では、治療指針が大きく変更された。その後実臨床でも、これらの使用が急速に広まったが、選択肢が増えたことで治療方針の選択に悩む例も増えてきた。

「診療の参照ガイド：令和4年度改訂」の全体方針として、CQの設定が掲げられた。そこで、「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（AA-WG）」を新たに立ち上げ、CQの設定と、それに対する推奨・解説の作成を行った。

B. 研究方法

AA-WG メンバーから CQ 案を募り、WG 内での検討を経て 10 個に絞った。CQ 評価委員会、班会議で承認を受けたあと、各委員が CQ に対する推奨・

解説の作成を分担した。CQ ごとにメーリングリスト上でディスカッションを行い、内容を確定した。

【WG 委員】山崎宏人（金沢大学）板垣充弘（広島赤十字・原爆病院）臼杵憲祐（NTT 東日本関東病院）太田晶子（埼玉医科大学）小笠原洋治（東京慈恵会医科大学）小原直（筑波大学）賀古真一（自治医科大学）神田善伸（自治医科大学）黒川峰夫（東京大学）島田直樹（国際医療福祉大学）鈴木隆浩（北里大学）濱麻人（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院）山口博樹（日本医科大学）中尾眞二（石川県赤十字血液センター）

C. 研究結果

今回検討した CQ の概要を以下に示す。

CQ1. 軽症（stage 1）および輸血を必要としない中等症（stage 2a）に治療介入は必要か。シクロスポリン（CsA）単剤による免疫抑制療法を推奨する。CsA 不応例には TPO-RA の使用を推奨する。なお、この病期に関するエビデンスは乏しく、非重症例に対する CsA 単剤の有用性については、本

班協力施設の多くが参加した臨床試験（W-JHS AA01）の解析結果が待たれる。

CQ2. 重症・最重症（stage 4, 5）および輸血が必要な非重症例（stage 2b, 3）の再生不良性貧血に対する治療選択肢は何か。重症(stage 4)以上で HLA 適合血縁者を有する 20 歳以下の患者では骨髄移植が推奨されるが、免疫抑制療法も選択肢となる。21-40 歳までの患者では好中球数を考慮しつつ移植の適応にはさらに慎重になる必要がある。40 歳以上ではまずは免疫抑制療法を考慮すべきである。

CQ3. 最重症（stage 5）のうち、好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない再生不良性貧血に対する治療は何か。劇症型患者に対する免疫抑制療法の奏効率は低く、速やかな造血回復が期待できる同種移植を推奨する。

CQ4. HLA 適合同胞が存在する若年成人重症再生不良性貧血患者に直ちに同種移植を実施すべきか。HLA 適合同胞が存在する若年成人重症再生不良性貧血患者に直ちに同種移植を実施すべきという明確な根拠は存在せず、まずは免疫抑制療法を行って奏効不十分の場合や再発がみられた場合などに同種移植を行うという方針も有力な選択肢である。年齢、好中球数、免疫抑制療法の奏効予測因子、TPO-RA の併用、長期的な QOL、患者・家族の人生観を踏まえて総合的に選択すべきである。

CQ5. ATG の適切な投与量は。ウサギ ATG（サイモグロブリン®） 2.5 mg/kg・5 日間の投与を推奨する。

CQ6. ATG 投与に年齢の上限はあるか。年齢上限を規定するエビデンスは存在しないため、年齢に関わらず重症度、全身状態、併存症、患者・家族の希望などを考慮して決定する。

CQ7. 免疫抑制療法時に必要な感染症予防薬は何か。高度の好中球減少が遷延する患者には、フルオロキノロン系抗菌薬およびアスペルギルス

にも予防効果が期待できる抗真菌薬の予防投与を推奨する。ATG 療法を受ける患者には、抗真菌薬および抗ウイルス薬（アシクロビル）の予防投与を推奨する。リンパ球が高度に減少している場合を除き、ニューモシチス肺炎予防目的の ST 合剤投与は推奨しない。

CQ8. 免疫抑制療法時に G-CSF を併用すべきか。感染症を併発しているなどの理由でいち早く好中球回復を得たいような場合を除いて、G-CSF の併用は推奨しない。

CQ9. 初発例に対する ATG+CsA 療法にトロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）を併用すべきか。肝機能障害がないことを確認したうえで、ATG 治療のできるだけ早期から EPAG を併用することを推奨する。

CQ10. 免疫抑制療法後の再発・難治例に対する治療は何か。ATG 奏効後の再燃例には、CsA±ATG による再治療、EPAG 不応例には ROMI への切り替えを推奨する。免疫抑制剤、TPO-RA、蛋白同化ステロイド剤のいずれでも輸血非依存が得られない場合は、造血幹細胞移を推奨する。

D. 考察

今回の改訂にあたり、初めて CQ を設定したが、疾患の希少性のため十分なエビデンスが得られないテーマもあり、課題が浮き彫りになった。

EPAG や ROMI については臨床の現場で既に数多く使用されてはいるが、本邦における治療成績や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。これら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+CsA+EPAG 療法については、西日本臨床研究グループを母体とした臨床試験（W-JHS AA02）を実施中である。

E. 結論

「再生不良性貧血診療の参照ガイド：令和4年

度改訂版」を作成した。CQに対する推奨については、今後もエビデンスの収集に努めていくとともに、本邦におけるエビデンス構築を目指した臨床試験の推進が必要である。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuji N, Hosokawa K, Urushihara R, Tanabe M, Katagiri T, Ozawa T, Takamatsu H, Ishiyama K, Yamazaki H, Kishi H, Ogawa S, Nakao S. Frequent HLA-DR loss on hematopoietic stem progenitor cells in patients with cyclosporine-dependent aplastic anemia carrying HLA-DR15. *Leukemia*. 2022;36:1666-1675.
2. Ishiyama K, Dung TC, Imi T, Hosokawa K, Nannya Y, Yamazaki H, Ogawa S, Nakao S. Clinical significance of the increased expression of the WT1 gene in peripheral blood of patients with acquired aplastic anemia. *EJHaem*. 2022;3:1116-1125.
3. Kanda Y, Usuki K, Inagaki M, Ohta A, Ogasawara Y, Obara N, Kako S, Kurokawa M, Shimada N, Suzuki T, Hama A, Yamaguchi H, Nakao S, Yamazaki H. Decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy for young adult patients with aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2023.

2. 学会発表

本参照ガイド改訂に関する学会発表は行っていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし