

改訂前

6. 症例の登録方法
 担当医師は必要事項（患者名はイニシャル）を記入した登録報告書を FAX で事務局に送付する。事務局は対象患者の適格性を検討し、試験参加の可否を FAX で担当医師に伝え、適格例には初回投与量換算で 32 週間分薬剤（用量・用法を明記する）と、患者認識番号を記載した調査票一式を担当医師に送付する。（以後の患者情報のやりとりはイニシャルと認識番号で行う。）担当医師は薬剤と調査票到着後に臨床試験を開始する。

事務局 〒606-8507 京都市左京区聖蹟院川原町 54
 京都大学医学研究科 血液病態学（第一内科）
 TEL: 075-751-3150
 FAX: 075-751-3201
 担当：通山 薫（検査部） e-mail: ktohyama@kuhp.kyoto-u.ac.jp
 石川隆之（第一内科） tishi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

改定後

6. 症例の登録方法
 担当医師は必要事項（患者名はイニシャル）を記入した登録報告書を FAX で事務局に送付する。事務局は対象患者の適格性を検討し、試験参加の可否を FAX で担当医師に伝え、適格例には初回投与量換算で 32 週間分薬剤（用量・用法を明記する）と、患者認識番号を記載した調査票一式を担当医師に送付する。（以後の患者情報のやりとりはイニシャルと認識番号で行う。）担当医師は薬剤と調査票到着後に臨床試験を開始する。

事務担当 〒606-8507 京都市左京区聖蹟院川原町 54
 京都大学医学研究科 血液病態学（血液・腫瘍内科）
 TEL: 075-751-3150
 FAX: 075-751-3201
 担当：石川隆之 e-mail tishi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(3) 6 頁

改訂前
 *1 セントラルレビューについて
 試験担当医師は治療終了後に治療前後の末梢血塗抹標本（May-Giemsa 染色）、骨髄塗抹標本（May-Giemsa または Wright-Giemsa 染色、ペルオキシダーゼ染色、鉄染色）を調査票とともに研究事務局に送付する。標本は研究事務局（鑑査者：川崎医科大学検査部・通山薫）においてセントラルレビューを行ったのち返却される。

- 5 -

検査部・通山）においてセントラルレビューを行ったのち返却される。

改定後
 *1 セントラルレビューについて
 試験担当医師は治療終了後に治療前後の末梢血塗抹標本（May-Giemsa 染色）、骨髄塗抹標本（May-Giemsa または Wright-Giemsa 染色、ペルオキシダーゼ染色、鉄染色）を調査票とともに研究事務局に送付する。標本は研究事務局（鑑査者：川崎医科大学検査部・通山薫）においてセントラルレビューを行ったのち返却される。

(4) 6-7 頁

改訂前
 注 5：HUMARA 法によるコロナリテ解析
 女性患者に限る。
 末梢血 15ml をヘパリン採血し、クール宅配便で（料金前納、凍結しないよう注意）東海大学第四内科・堀田先生宛に郵送する。発送日は月曜から木曜とし、発送に先立って依頼書（別紙）を FAX で連絡する。解析結果は事務局を通じて各施設にも返却する。

改定後
 注 5：HUMARA 法によるコロナリテ解析
 女性患者に限る。
 末梢血 15ml をヘパリン採血し、クール宅配便で（料金前納、凍結しないよう注意）東海大学血液リウマチ内科・堀田知光先生宛に郵送する。発送日は月曜から木曜とし、発送に先立って依頼書（別紙）を FAX で連絡する。解析結果は事務局を通じて各施設にも返却する。

7 頁

改訂前
 注 7：TCR レパトア解析
 末梢血 15ml をヘパリン採血し、クール宅配便で（料金前納、凍結しない

- 6 -

よう注意）塩野製薬創薬研究所・基礎医薬研究部門・鈴木先生宛に郵送する。発送日は月曜から木曜とし、発送に先立って依頼書（別紙）を FAX で送付する。解析結果は後日各施設にも返却する。

注 8：PNH 顆粒球の検索
 治療前（2 週間以内）と治療 24 週後に末梢血を用いて PNH 顆粒球の検索を行う。末梢血 10ml をヘパリンまたは EDTA 採血し、クール宅配便で（料金前納、凍結しないよう注意）金沢大学第三内科・中尾先生宛に郵送する。発送日は月曜から木曜とし、発送に先立って依頼書（別紙）を FAX で送付する。解析結果は各施設にも返却する。

改定後
 注 7：TCR レパトア解析
 末梢血 15ml をヘパリン採血し、クール宅配便で（料金前納、凍結しないよう注意）塩野製薬創薬研究所・基礎医薬研究部門・松谷隆治先生宛に郵送する。発送日は月曜から木曜とし、発送に先立って依頼書（別紙）を FAX で送付する。解析結果は後日各施設にも返却する。
ただし、契約の関係上、平成 15 年 5 月以降に参加される患者に関しては、依頼書、検体ともに京都大学医学部血液・腫瘍内科・石川隆之宛に郵送する。

注 8：PNH 顆粒球の検索
 治療前（2 週間以内）と治療 24 週後に末梢血を用いて PNH 顆粒球の検索を行う。末梢血 10ml をヘパリンまたは EDTA 採血し、クール宅配便で（料金前納、凍結しないよう注意）金沢大学医学部血液腫瘍学・中尾眞三先生宛に郵送する。発送日は月曜から木曜とし、発送に先立って依頼書（別紙）を FAX で送付する。解析結果は各施設にも返却する。

(4) 11 頁

改訂前

13. 研究組織、実施責任者、事務局、緊急連絡先、試験統計家、独立データモニタリング委員

研究代表者 厚生科学研究 特発性造血障害に関する研究班・班長
 昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博

研究実施責任者 京都大学医学研究科 血液病態学 内山 卓

研究事務局 〒606-8507 京都市左京区聖蹟院川原町 54
 京都大学医学研究科 血液病態学（第一内科）
 TEL: 075-751-3150

- 7 -

FAX: 075-751-3201
 実施担当 通山 薫（検査部）
 石川隆之（第一内科）

緊急連絡先 石川隆之
 E mail: tishi@kuhp.kyoto-u.ac.jp
 TEL: 075-751-3160/3156
 FAX: 075-751-4963
 携帯電話: 090-9709-2773

試験統計家 京都大学医学研究科 医療統計学 佐藤俊哉

研究参加施設

北海道大学医学部第二内科	沢田賢一
札幌医科大学第四内科	新津洋司郎
岩手医科大学第三内科	石田陽治
群馬大学附属病院輸血部	唐沢正光
自治医科大学血液学	小澤敬也
自治医科大学法医学・人類遺伝学	梶井英治
獨協医科大学血液内科	三谷翔子
埼玉医科大学第一内科	別所正美
東京大学医学部血液腫瘍内科	平井久丸
東京大学医学部研究所内科	浅野茂隆
NTT 関東病院血液内科	浦部晶大
国立感染症研究所感染病理部	岩崎琢也
東京医科大学第一内科	大屋敷一馬
東京女子医科大学血液内科	寺村正尚
東邦大学医学部第一小児科学	月本一郎
昭和大学藤が丘病院内科血液	小峰光博
東海大学医学部血液リウマチ内科	堀田知光
金沢大学医学部第三内科	中尾眞二
福井医科大学第一内科	上田孝典
愛知県がんセンター	大野竜三
名古屋大学医学部保健学科	村手 隆
名古屋大学医学部成長発達医学	小島勢二
京都大学医学部血液病態学	内山 卓
京都大学医学部臨床病態検査学	通山 薫
大阪大学医学部血液腫瘍内科	金倉 謙
大阪大学微生物病研究所	木下タロウ
近畿大学医学部第三内科	金丸昭久
岡山大学医学部第二内科	原田実根
川崎医科大学血液内科	八幡義人
広島大学医研血液内科	木村昭昭

- 8 -

九州大学医学部第一内科 仁保喜之
長崎大学医学部原研内科 朝長万左男

独立データモニタリング委員
京都大学医学研究科薬劑疫学 福島雅典

改定後

13 研究組織、実施責任者、事務局、緊急連絡先、試験統計家、独立データモニタリング委員

研究代表者 厚生科学研究 特発性造血障害に関する研究班・班長
昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博

研究実施責任者 京都大学医学研究科 血液病態学 内山 卓

研究事務局 〒606-8507 京都市左京区駿河院川原町 54
京都大学医学研究科 血液病態学（血液・腫瘍内科）
TEL: 075-751-3150
FAX: 075-751-3201
実務担当 通山 薫（川崎医科大学検査部）
石川隆之（血液・腫瘍内科）

緊急連絡先 石川隆之
E-mail: tishi@kuhp.kyoto-u.ac.jp
TEL: 075-751-3160/3156
FAX: 075-751-4963
携帯電話: (090)9709-2773

試験統計家 京都大学医学研究科 医療統計学 佐藤俊哉

研究参加施設

北海道大学医学研究科制御医学	今村雅寛
札幌医科大学第四内科	新津洋司郎
秋田大学医学部第三内科	澤田賢一
岩手医科大学第三内科	石田陽治
群馬大学附属病院輸血部	唐沢正光
自治医科大学血液学	小澤敬也
自治医科大学法医学・人類遺伝学	襦井英治
自治医科大学ゲノム機能研究部	関野博行
關西医科大学血液内科	三谷桐子
埼玉医科大学第一内科	別所正美
東京大学医学部血液腫瘍内科	平井久丸

- 9 -

東京大学医科学研究所内科	浅野茂隆
NIT 関東病院血液内科	清部品大
慶応義塾大学医学部血液内科	岡本真一郎
東京医科大学血液内科	大藤敷一馬
東京女子医科大学血液内科	寺村正尚
東邦大学医学部第一小児科学	月本一朗
昭和大学藤が丘病院内科血液	小峰光博
東海大学医学部血液リウマチ内科	堀田知光
金沢大学医学部第三内科	中尾真二
福井医科大学第一内科	上田孝典
浜松医科大学医学部第三内科	大西一功
名古屋大学医学部保健学科	村手 隆
名古屋大学医学部成長発達医学	小島勢二
名古屋大学医学研究科臨床感染統御学	直江知樹
国立名古屋病院血液内科	大橋孝彦
京都大学医学部血液病態学	内山 卓
京都大学医学部小児科	中畑龍俊
大阪大学医学部血液腫瘍内科	金倉 謙
大阪大学微生物病研究所	木下タロウ
近畿大学医学部血液・腎臓・膠原病内科	金丸昭久
岡山大学医学部血液・腫瘍・呼吸器内科	谷本光音
川崎医科大学検査診断学	通山薫
広島大学原医研究科病態修復内科	木村昭郎
九州大学医学研究科病態修復内科	原田実根
長崎大学医学部原研内科	朝長万左男

独立データモニタリング委員
京都大学医学研究科薬劑疫学 福島雅典

(5) 13 頁

改訂前

5. 調査票、採血管を受けとった後、治療開始前の末梢血検体を発送

TCR レパトア解析→	塩野義製薬創薬研究所
HLA 検査→	HLA 研究所
HUMARA 法→	東海大学血液リウマチ内科
PNH 顆粒球→	金沢大学第三内科

7. 第 1 回効果判定（投与開始 24 週後）

末梢血所見、輸血必要性から Chesco からの評価基準により判定
骨髄検査、特殊検査

TCR レパトア解析→	塩野義製薬創薬研究所、または京都大学医学部血液・腫瘍内科 （治療開始前の検体送付施設）
HUMARA 法→	東海大学血液リウマチ内科
PNH 顆粒球→	金沢大学医学部研究科細胞移植学

- 10 -

TCR レパトア解析→	塩野義製薬創薬研究所
HUMARA 法→	東海大学第四内科
PNH 顆粒球→	金沢大学第三内科

改定後

5. 調査票、採血管を受けとった後、治療開始前の末梢血検体を発送

TCR レパトア解析→	塩野義製薬創薬研究所、 03 年 5 月以降は京都大学医学部血液・腫瘍内科
HLA 検査→	HLA 研究所
HUMARA 法→	東海大学血液リウマチ内科
PNH 顆粒球→	金沢大学医学部研究科細胞移植学

7. 第 1 回効果判定（投与開始 24 週後）

末梢血所見、輸血必要性から Chesco からの評価基準により判定
骨髄検査、特殊検査

TCR レパトア解析→	塩野義製薬創薬研究所、または京都大学医学部血液・腫瘍内科 （治療開始前の検体送付施設）
HUMARA 法→	東海大学血液リウマチ内科
PNH 顆粒球→	金沢大学医学部研究科細胞移植学

(6) 18-24 頁

登録表、依頼表の宛先、確認書の連絡先の名称を現在のものに書き改めた。

3. 患者説明文書の変更の概略

シクロスポリン、ならびにその血中濃度測定に要する費用負担に関する記載不足、研究目的の曖昧さなど本学を含め複数の審査委員会から改訂を求められた経緯があります。今回の研究計画改訂に際して、それらの指摘事項に沿うかたちで説明文書の改訂を行いました。

以下に各項目での主な変更箇所を記します。

1. 本研究の目的
研究の経緯、目的をわかりやすく書き改めた。
2. 薬剤ならびに治療の方法
シクロスポリン製剤の商品名を明記した。薬剤の費用負担も記した。

- 11 -

3. 予想される副作用、危険性
副作用の中で易感染性の記載をふやした。
シクロスポリンの血中濃度測定の意義、費用負担に関して明記した。
追跡調査を行うことをその目的とともに明記した。

4. この治療による健康被害に対する治療および補償
健康被害に対する治療は保険医療に則って行われることを明記した。

5. 従来の治療法の有無とその内容
同種移植の説明を加えた。

- 12 -

日本血液学会認定研修施設
血液疾患担当医 殿
原発性慢性骨髄線維症の全国調査について (お願い)

拝啓
舊の上では立冬を迎え、秋というよりは冬のような寒さを感じる今日この頃、先生方におかれましては、ますますご清栄のことと存じ申し上げます。
さて、平成 9 年に厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班 (班長：溝口秀昭教授) 特発性造血腫瘍分科会では、骨髄線維症の日本における実態を把握するための調査を行い、その後引き続き平成 11 年度より第 2 次調査を開始いたしております。その結果につきましては、同封させていただきましたので、ご一読頂ければ幸いです。2002 年度も引き続き症例の登録をお願いさせていただきたいと存じます。2002 年 1 月以降に新たに診断された**原発性慢性骨髄線維症症例**がございましたら、別紙にご記載の上、ご登録をお願いします。また、一昨年、昨年度ご登録いただきました症例の現在の状態につきましてもご報告をお願いいたします。個人プライバシーの問題などありますので、患者の名前は、full name でなくイニシャルでも結構です。2 例以上の場合は、誠に申し訳ありませんが、用紙をコピーして記載および返送をお願い致します。
なお、平成 14 年新規登録症例および昨年度までの登録例の調査用紙は、平成 14 年 11 月 29 日までに FAX で送達下さいますようお願い申し上げます。また、症例がない施設におかれても、ご返送いただきますようお願い申し上げます。
また、原発性慢性骨髄線維症の治療に関しては、造血幹細胞移植が有効であることが報告されています。そこで、本邦での症例を累積し、予後因子等に関し全国調査をさせていただきますと考えています。平成 14 年に、**原発性慢性骨髄線維症症例**に対し、**造血幹細胞移植をした症例**がございましたら、今回同時に登録をお願いいたします。
お忙しい折、誠に恐縮ですが、何卒ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

敬具
平成 14 年 11 月 12 日
厚生科学研究 特発性造血腫瘍に関する研究班 班長
昭和大学藤が丘病院内科血液 教授 小嶋光博
九州大学病態修復内科学 (第一内科) 教授 原田美穂
実務担当 九州大学第一内科 下田和哉

連絡先
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学 第一内科 下田和哉
TEL: 092-642-5230
FAX: 092-642-5247
E-mail: kshimoda@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

原発性慢性骨髄線維症登録用紙
(平成 14 年 新規登録および過去の移植症例の調査)

FAX: 092-642-5247 九州大学 第一内科 下田 和哉 宛
登録番号 _____

施設名: _____ 記載者名: _____
電話番号: _____ FAX 番号: _____
E-mail address: _____

平成 14 年 1 月 1 日以降新たに診断された原 平成 14 年に、骨髄線維症に対し、造血幹細胞移植
発性骨髄線維症症例がございましたか? された症例はありますか?

造血幹細胞移植をした症例
新たに原発性骨髄線維症と あり、 なし
診断した症例 あり、 なし

「あり」の場合、下記にご記入お願いいたします。
「あり」の場合、下記および別紙の調査用紙にご記入お願いいたします。

患者名: _____ 患者番号 (貴院での): _____
生年月日: 明・大・昭・平 年 月 日 生年月日: 明・大・昭・平 年 月 日
性別: 男・女、年齢: 歳 性別: 男・女、年齢: 歳
出身地: 都道府県 出身地: 都道府県
診断日: 昭和、平成 年 月 日 診断日: 昭和、平成 年 月 日
推定発症時期: 昭和、平成 年 月 日 推定発症時期: 昭和、平成 年 月 日
移植時期: 昭和、平成 年 月 日 移植時期: 昭和、平成 年 月 日
移植 regimen: _____
幹細胞の種類: 血縁、非血縁
: BM, PBSC, Cord Blood, CD34
HLA 適合度: full match, 1locus mismatch, 2 locus mismatch, haplo identical
GVHD の予防: _____
GVHD の発症: あり(Grade)、なし
生後日: day (年 月 日)
経過: 生、死 (平成 年 月 日)
死因: _____
治療効果: 骨髄で fibrosis が 消失した、しなかった、評価不能 (昭和、平成 年 月 日)

原発性慢性骨髄線維症 調査用紙 登録番号 _____
(平成 14 年 新規症例分) (事務局的ほうで記載いたします)
FAX: 092-642-5247 九州大学 第一内科 下田 和哉 宛

施設名: _____ 記載者名: _____
記載日: 平成 年 月 日

患者名: _____ 患者番号 (貴院での): _____

初発症状: なし、あり (内容: _____)
合併症: なし、あり (内容: _____)
家族集積性: なし、あり (内容: _____)
診断根拠: 骨髄生検 +、- dry tap +、- 白赤芽球症 +、- 脾腫 +、-
骨髄 MRI +、- 骨髄シンチ +、- CT +、- エコー +、-
検査所見 (診断時):
RBC x10⁴/μl, Hb g/dl, Ht %, Ret %, Plt x10⁴/μl
WBC /μl (Blast %, Promyelo %, Myelo %, Meta %, St %, Seg %, Mono %, Lym %, Eos %, Baso %, Other %, Erythroblast /100W)
血液細胞染色体分析: (骨髄、末梢血)

Flowcytometry: (骨髄、末梢血)
LDH U/L, AST U/L, ALT U/L, Tbil mg/dl,
BUN mg/dl, Creat mg/dl, UA mg/dl, T Chol mg/dl,
T.Prot g/dl, Alb g/dl, CRP mg/dl

骨髄線維症に対する治療: なし、あり (内容: _____)

経過: 生、死 (平成 年 月 日) 死因: _____

最近の病態 平成 年 月 日
Hb g/dl, WBC /μl, Blast %, Plt x10⁴/μl
その他: _____

原発性慢性骨髄線維症調査用紙
(平成 11,12,13 年度 既登録症例分)

FAX: 092-642-5247 下田 和哉
No. _____

施設名: _____ 記載者名: _____
電話番号: _____ FAX: _____
Eメールアドレス: _____
記載日: 年 月 日

患者名: _____ 患者番号 (貴院での): _____
年齢: 歳 生年月日 年 月 日
性別: 男、女
現在の状況: 生、死 (死亡日: 年 月 日)
死因: _____
治療: _____

生存の場合:
現在の症状: なし、有り (内容: _____)
合併症: なし、有り (内容: _____)
検査所見: (平成 14 年 月 日)
RBC x10⁴/μl, Hb g/dl, Ht %, Ret %, Plt x10⁴/μl,
WBC /μl (Blast %, Promyelo %, Myelo %, St %, Seg %, Mono %, Lym %, Eos %, Baso %, Other %, erythroblast /100W)
LDH U/L, AST U/L, ALT U/L, BUN mg/dl,
Creat mg/dl, UA mg/dl, CRP mg/dl
その他: _____
今までの治療: なし、あり (内容: _____)

研 究 報 告

I. 再生不良性貧血

特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票からみた 我が国の再生不良性貧血の疫学臨床像（第二報）

小峰 光博¹、原田 浩史¹、浦部 晶夫²、溝口 秀昭³

昭和大学藤が丘病院・内科血液¹、NTT 関東病院・血液内科²、東京女子医大・血液内科³

研究要旨 平成 11～13 年度に全国自治体から送付された調査個人票を匿名化の後、電算入力した。総数 8,282 例について集計した。新規登録と継続申請分が含まれ、全年齢層、各病型、重症度別等によって解析した。この 3 年間に於ける我が国の再不貧の実態がほぼ全数調査に近い形で把握された意義は大きい。治療内容、臨床経過、病像移行、予後や生存率、患者 QOL などに関する情報は得られていないので、今後の改善が望まれる。

A. 研究目的

再生不良性貧血（AA）は昭和 47 年に特定疾患治療研究事業の対象疾患とされ、毎年各症例の病態が各都道府県に報告されている。我々は平成 12 年度に 6,662 例分を集計した。その後平成 13 年度末までに 1,510 例が追加登録されたので、計 8,282 例について再集計した。この結果は平成 11～13 年度における我が国の再不貧患者の実態を正しく反映すると考える。

B. 研究対象と方法

AA として平成 11～13 年度に登録・更新された患者のうち平成 14 年末までに臨床調査個人票コピーが自治体から研究班宛に送付されたものを対象とした。一部の自治体からは平成 13 年度分の追加報告がされておらず完全な全数調査とはなっていない。個人票取扱指針に沿って、患者個人情報を暗号化し電算入力した。病型分類は主治医の分類に従い、重症度は主治医の判定により重症、中等症、軽症の 3 区分に分類した。検査データ、主治医の意見なども読みとることが可能な限り入力した上で解析の参考にした。今回は発症 1 年以内の新規登録例について重点的に集計した。

C. 研究結果

送付させた患者総数は 8,282 例で、特発性が約 85 % を占め、二次性が 2.1 %、特殊型が 6.2 % であった（表 1）。病型の記載のないもの（空白）が 6.7 % みられた。男女比は、特殊型では男女が

ほぼ同数だったが、他の病型では女性が約 6 割を占めていた。

表 1 病型別症例数

分類	男性	女性	不明	総数
(1) 特発性	2907	4055	73	7035
(2) 二次性	58	114	2	174
(3) 特殊型	261	256	2	519
空白	224	324	6	554
合計	3450	4749	83	8282

特発性の年齢分布は、調査時では（図 1）0 歳から 90 歳以上まで広範囲にわたるが 60 歳から 70 歳代に最大のピークを認めた。（図 1）。

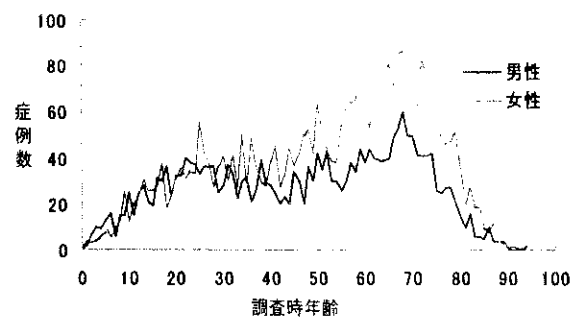


図 1 特発性の年齢分布（調査時点）

小児期から青年期までは男女ほぼ同数だが、30 歳以降は常に女性が男性を上回り女性患者のピークは 60 代後半であった。平成 11 年度の新規登録患者は 337 例（男性 147 例、女性 190 例）であった。発症時の年齢は調査時の年齢分布と大差なく、やはり 60～70 歳にピークを認めた（図 2）。

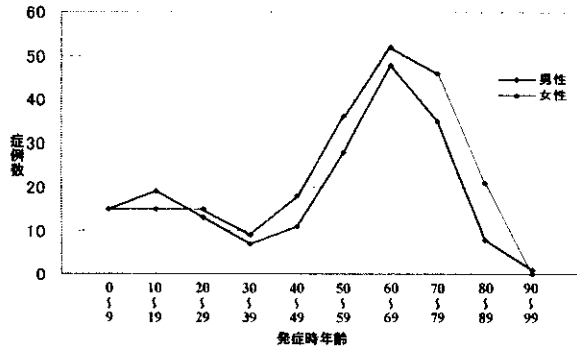


図2 特発性の年齢分布（発症1年以内）

特発性について重症度の割合と罹病期間を検討した（図3、4）。発症後1年未満では重症が約6割を占め、軽症は少ないが（図3）、発症後5年以上以降では明らかに重症が少なくなり、次第に中等症・軽症の割合が増加する（図4）。

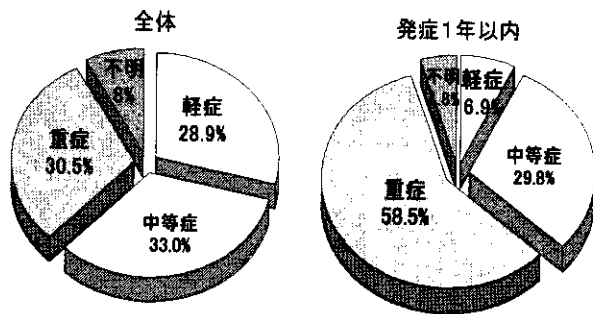


図3 重症度の割合（特発性）

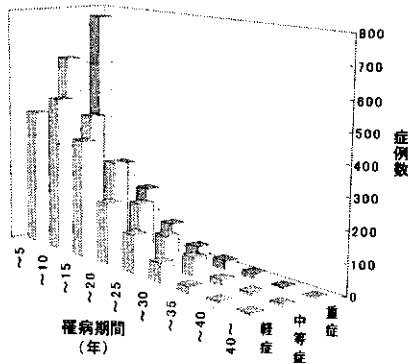


図4 罹病期間と重症度（特発性）

重症度と症状の関係をみると、発症1年以内では重症度とともに症状のあるものが多くなる。しかし貧血症は軽症から比較的多くみられるのに対して発熱は重症でも半数以下でしかみられていない。

発症1年以内の末梢血所見は、おおむね重症度

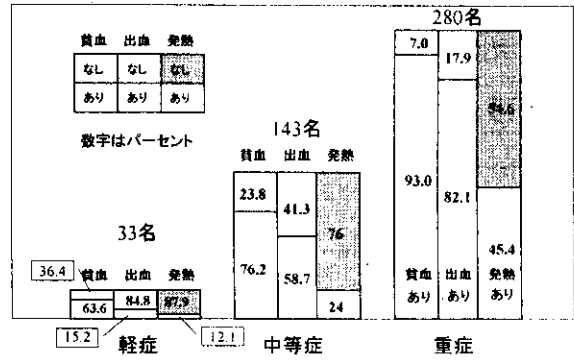


図5 重症度と症状（特発性、発症1年以内）

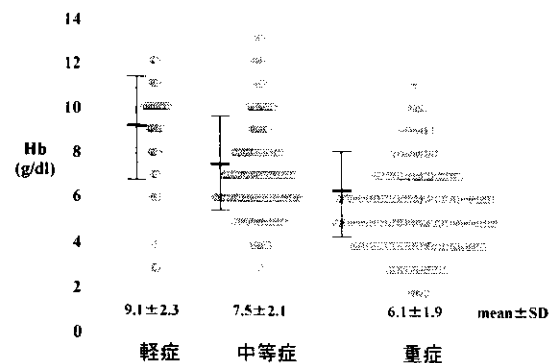


図6 重症度とHb値（特発性、発症1年以内）

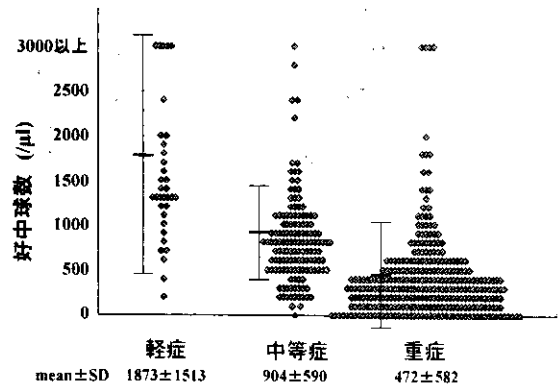


図7 重症度と好中球数（特発性、発症1年以内）

に応じた分布を示したが（図6～8）、重症度と比べて高値を示すものも多くみられた。

二次性再不貧は173例で、発症1年以内の例は11例であった（図9）。全体では原因は薬剤（疑いを含む）が過半数を占め、1年以内の例では11例中9例を占めた。次いで血液疾患、肝疾患、膠原病などであった。膠原病では、薬剤の関与の可能性も否定できないと思われる。肝疾患の種類と

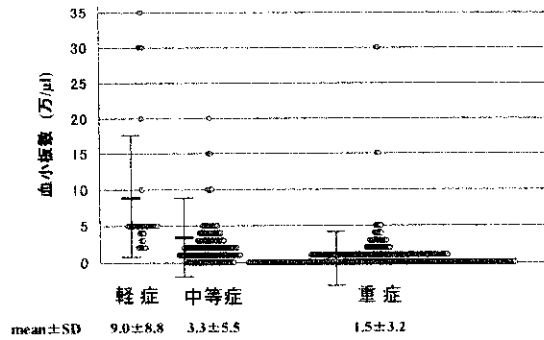


図8 重症度と血小板数（特発性、発症1年以内）

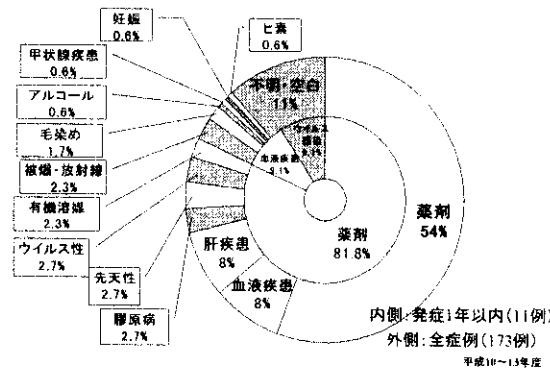


図9 二次性の原因

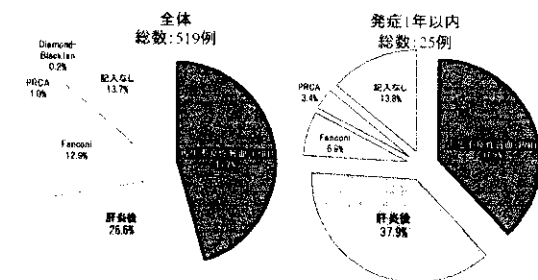


図10 二次性再生不良性貧血

しては肝炎、肝硬変などがあげられており、その一部は肝炎後 AA に分類すべき症例が混入している可能性がある。

特殊型は 519 例報告された（図 10）。PNH-AA が約 50 % を占め、約 25 % を肝炎後 AA が占めていた。発症 1 年以内では再不貧-AA と肝炎後の割合が同率であった。PRCA は認定の対象外とされているが一部の症例の混入があったものとみられる。

D. 考 察

平成 11 ～ 13 年度に再生不良性貧血として新規登録あるいは継続申請された 8,282 例について検討した。本調査は疾患を横断的に観察するには有用で、今後もデータの蓄積が重要と思われるが、個々の症例については信頼度が低いと考えられるものも散見された。また、症例の追跡調査はされておらず、経過中の死亡や脱落の理由なども調査されていない。より有意義な調査を進めるために、今後は調査票の見直しや調査方法の修正も必要であろう。

（謝辞）調査票をご記入いただいた全国諸施設の関係各位および自治体担当者に深謝する。

E. 結 論

我が国における最近数年間の再不貧患者の実態について、ほぼ全数が把握され、その基本的な臨床像が集計された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1. 原田浩史, 他; Int J Hematol 73 (Suppl 1), 82, 2001
2. 原田浩史, 他; 65 回日血 45 回臨血総会 (大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

再生不良性貧血の SCF と G-CSF の併用療法

浦部 晶夫、白杵 憲祐、壹岐 聖子

NTT 関東病院 血液内科

研究要旨 再生不良性貧血に対する SCF と G-CSF の併用療法が行われた。治験全体の 31 例（重症 22 例、中等症 9 例）において有効以上の効果は 2 例（6.5%）であった。しかし、自験例 1 例では、治験としては無効に判定されたが、SCF/G-CSF 併用の継続投与によって著効を呈した。SCF/G-CSF 併用療法では期待された程の効果はみられなかったが、確かに効果が認められた症例が少数みられた。

A. 研究目的

Stem cell factor (SCF) は in vitro で他の造血因子との共存下で相乗的に作用し、造血幹細胞の増殖を著明に促進することが明らかにされている。また、悪性腫瘍患者の末梢血造血幹細胞移植において、Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) との併用投与によって末梢血の造血幹細胞の著明な動員効果が明らかにされている。再生不良性貧血患者では SCF 血中濃度は低いことが多く、血中濃度が高い症例は輸血非依存性であり生存期間が長い傾向があることが報告されており、再生不良性貧血の原因の 1 つが SCF 欠損あるいは産生低下である可能性が示唆されている。

そこで、再生不良性貧血に対して SCF と G-CSF を併用投与し、その併用療法の有効性と安全性を調べた。自験例 3 例の詳細と治験全体の結果の概略を報告する。

B. 研究方法

文書による informed consent が得られた ATG/シクロスポリンまたは高用量ステロイド療法に不応の中等症または重症の再生不良性貧血の症例に、SCF と G-CSF の併用療法をおこなった。SCF は 25 μ g/kg を週 3 回 24 週間皮下投与した。G-CSF は 400 μ g/kg を連日 4 週間皮下投与し、引き続き週 3 回 20 週間皮下投与した。24 週目までに改善傾向が認められた症例では引き続き 12 週間の継続投与に移行できることとした。

C. 研究成果

[症例 1] 66 才、女性、罹病期間：2.3 年、中等症 (図 1)

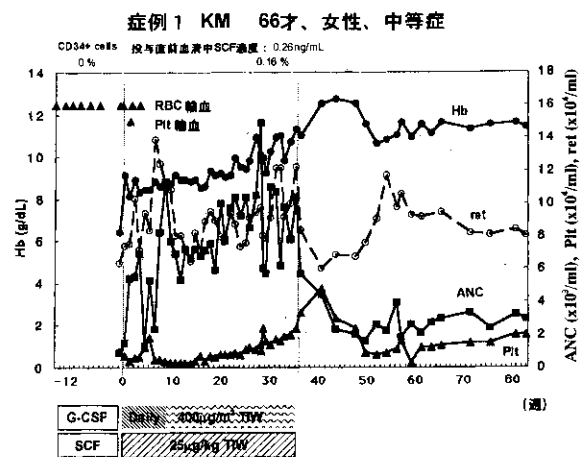


図 1

1998 年 8 月末に易疲労感で発症。この時、WBC2000、ANC 428、Hb 3.5、retic 1.4 万、Plt 0.1 万、であり、重症再生不良性貧血と診断された。1998 年 11 月 ATG/CyA/G-CSF 療法施行し、効果がみられたが再燃し 1999 年 4 月に 2 回目の ATG/CyA/G-CSF 療法を施行した。

2000 年 3 月再燃し、SCF+G-CSF の投与を開始した。この時点では WBC 1800、ANC 963、Hb 6.4、retic 6.3 万、Plt 1.0 万と、中等症で、赤血球輸血依存性であった。

SCF+G-CSF 併用療法開始 1 週間後より好中球が増加し始め、3 週後から赤血球輸血が不要となり、7 週間には網赤血球数が 10 万を越えるピークを示し、16 週後から Hb と血小板が増加し始めた。36 週間の投与終了時には、WBC 12500、ANC 10375、Hb 11.3、retic 12.2 万、Plt 2.4 万と中

等症から軽症に改善し、血液2系統の改善を認め、効果は著効と判断された。この間、副作用としては注射部位の軽度の局所反応を認めるのみであった。36週で投与中止後、白血球数は正常値に戻ったが、赤血球と血小板は増加を続け、投与終了後約2年現在、WBC 5900、ANC 3599、Hb 12.9、retic 10.5万、Plt 5.7万と良好である。

[症例2] 54才、男性、罹病期間：1.6年、中等症(図2)

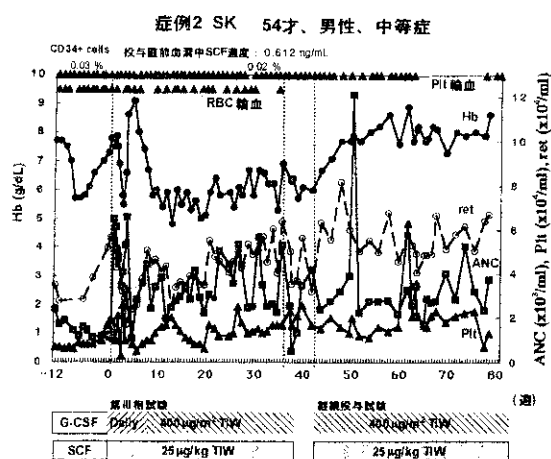


図2

1999年10月全身倦怠感で発症。他院にて、WBC 2300、ANC 207、Hb 5.5、retic 4.6万、Plt 3.8万、ATG/CyA/G-CSF療法施行し、2000年5月出血傾向で再燃、ステロイドパルス療法2回施行するも効果なく、8月当院転院。WBC 700、ANC 13、Hb 5.6、retic 1.9万、Plt 3.5万であり、重症再生不良性貧血と診断し、2回目のATG/CyA/G-CSF療法を施行したが効果はなかった。

2001年5月にSCF+G-CSFの投与を開始した。この時点ではWBC 2800、ANC 1596、Hb 5.8、retic 2.8万、Plt 0.8と、中等症であり、赤血球・血小板輸血依存性であった。

SCF+G-CSF併用療法開始1週間後には好中球が増加し始め、7週間後より網赤血球が増加し始め、20週後から赤血球輸血を要する頻度が減少し始めた。36週間の投与終了時は、WBC 3100、ANC 2558、Hb 6.3、retic 5.0万、Plt 2.3万で、重症度は中等症のままであり、無効と判定された。しかし、この時点で血液2系統の改善を認めたと

めに、プロトコール規定の投与終了5週間後の2002年3月1日よりSCFとG-CSFの継続提供を受けて継続投与を再開した。継続投与開始直後より好中球とHbの増加を認め、赤血球輸血非依存性となり、継続投与開始11ヶ月後現在も投与を続けており、WBC 5200、ANC 4576、Hb 10.2、retic 7.2万、Plt 2.0万と中等症から軽症に改善し、赤血球・血小板輸血非依存性となり、著効と判断されている。この間、副作用としては注射部位の軽度の局所反応を認めるのみであった。

[症例3] 39才、男性、罹病期間：13.7年、中等症(図3)

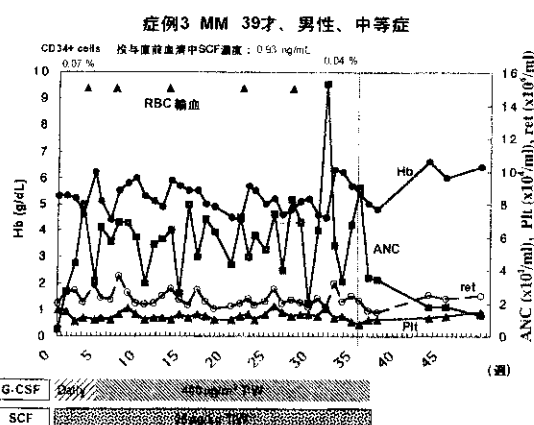


図3

1987年8月健診で発見。WBC 2100、ANC 483、Hb 7.0、retic 1.5万、Plt 1.9万、再生不良性貧血症。アナドロール投与でHb 12に改善、その後、次第に悪化、輸血依存性となり、1999年1月にATG療法施行し効果なく、2000年1月に2回目のATG/CyA/G-CSF療法を施行したが効果なく、2000年10月にTPOを投与したが効果なかった。

2001年4月にSCF+G-CSFの投与を開始した。この時点ではWBC 3400、ANC 1496、Hb 5.7、retic 2.5万、Plt 1.4万と、中等症であり、赤血球輸血依存性であった。

SCF+G-CSF併用療法開始1週間後には好中球が増加し始めたが、それ以降、改善を認めず、36週間の投与終了時は、WBC 10300、ANC 8961、Hb 5.4、retic 2.1万、Plt 0.7万で、重症度は中等症のままであり、無効と判定された。この間、副作用としては注射部位の軽度の局所反応を認めるの

みであった。

[臨床治験全体の結果の概略]

重症 22 例、中等症 9 例の計 31 例に SCF+G-CSF 併用療法が行われた。造血障害調査研究班の基準による血液 1 系統の改善を 71 % (重症 19 例、中等症 3 例) の症例で認め、2 系統の改善は 19.4 % (重症 2 例、中等症 4 例)、3 系統の改善は 3.2 % (重症 0 例、中等症 1 例) であった。また、無効は 74.2 % (重症 18 例、中等症 5 例)、やや有効は 19.4 % (重症 4 例、中等症 2 例)、有効は 0 %、著効は 6.5 % (重症 0 例、中等症 2 例) であった。29 例 (93.5 %) の症例で注射部位局所の反応を認めた。4 例 (13 %) ではアレルギー反応 (ショック 2 例・全身性蕁麻疹 1 例・過敏症状 1 例) のために投与が中止となった。

D. 考 察

海外の第 I/II 相試験においてわが国の治験と同用量の SCF を投与された 17 例の中間報告では有効率が 41.2 % であることから、再生不良性貧血に対する SCF/G-CSF 併用療法の効果が期待されたが、わが国での成績では、有効以上の効果は 2 例 (6.5 %) でしか認められなかった。しかし、自験例 2 は、治験としては無効に判定されたが、SCF/G-CSF 併用の継続投与によって著効を呈した。また、SCF/G-CSF 併用療法終了後に G-CSF の単独投与を続けて著明な造血回復を認めた 1 例が報告されており¹⁾、実際の有効率は治験プロトコルに基づく集計よりも高いものと考えられる。海外の第 I/II 相試験の最終結果も、中間報告

の時点よりも有効率は下がっており、わが国での成績が著しく劣っているとは考えられない。

E. 結 論

自験例 3 例のうち、2 例において 2 系統改善効果を認め、うち 1 例では SCF/G-CSF 投与中止後も改善傾向がみられた。臨床治験全体 (31 例) では、6.5 % で有効以上の効果を認めた。93.5 % の症例で注射部位の局所反応を認め、13 % (4 例) でアレルギー反応を認め、うち 2 例は薬剤性ショックを呈した。

SCF/G-CSF 併用療法では期待された程の効果はみられなかったが、確かに効果が認められた症例が少数みられた。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

1. 米村雄士, 他: SCF+G-CSF 療法後著明な造血回復を認めた再生不良性貧血の一例, 臨床血液 43 (8); 709a, 2002

再生不良性貧血に対する ATG 療法に関するアンケート調査

大橋 春彦、津下圭太郎、服部満美子、内海 眞

国立名古屋病院臨床研究センター

研究要旨 本邦において ATG 治療を行った成人症例についての全国 454 施設を対象としてアンケート調査を行った。回答の得られた 447 例のうち、中等症以上の特発性再生不良性貧血で、ATG の初回投与例である 372 例を対象として有効率および生存率についての統計学的な検討を行った。従来報告されてきた因子の関与を確認したことに加え、シクロスポリンの併用が有効率の上昇には寄与するが、再発等の event の発生率が有意に高いことが明らかとなった。

A. 研究目的

本邦において ATG 治療を行った症例を retrospective に解析することにより、再生不良性貧血 (AA) の治療についての予後因子を抽出することを目的として、ATG 療法についてのアンケート調査を行った。

B. 研究方法

血液内科専門医が勤務していると考えられる全国 454 施設にアンケート用紙を送付し、回答の得られた症例について解析を行った。アンケートの項目は 22 項目 (病型、重症度、投与前血球数、染色体検査、罹病期間、前治療の有無、前治療の種類、ATG 投与前回数、投与前の合併症、投与前の感染症、ATG の製品名・投与量・投与日、併用薬、投与 6 ヶ月後の効果、効果発現までの期間、再発の有無、不応、再発に対する治療の有無とその効果、重篤な合併症、その他のイベント、MDS・PNH・急性白血病への移行、転帰、現在の効果判定、死因) であった。

単変量解析における各因子間の有意差検定には χ^2 乗検定または Fishers exact 検定を、多変量解析には比例ハザードモデルを用いた。生存期間は Kaplan-Mayer 推定量で記述し、各因子の生存期間に及ぼす影響を Wilcoxon および Logrank 法を用いて検定した。

C. 研究成果

1. アンケートの集計

200 施設から成人症例 447 例についての回答が

得られ、アンケートの回収率は 44 % であった。今回の検討はこの 447 例の中で、疾患が中等症以上の特発性 AA であること、年齢が 16 歳以上であること、今回の検討が初回の ATG 投与についてであること、アンケートの記載が十分なされていること、を満たした 372 例を対象として行った。

年齢分布は 16 - 82 歳で、50 歳以上が 38.8 %、男女比は 0.84 であった。重症度に関しては、中等症 34.7 %、重症および超重症が 65.3 % であった。罹病期間は 6 ヶ月以内が 70.6 %、6 ヶ月以上が 29.4 % であった。ATG 投与時にシクロスポリン (CyA) を併用した症例は 62.5 % であった。ATG 投与後 6 ヶ月の時点での有効率 (GR + PR) は 53.6 %、調査の時点での生存率は 85.6 % であった。重篤な合併症は 18.1 % に認められ、治療関連死は 4.0 % に認めた。

2. 有効率についての統計学的検討

ATG 投与後 6 ヶ月の時点での有効率に関する単変量解析では 13 の因子 (罹病期間、前治療、CyA の前治療、ステロイドパルスの前治療、蛋白同化ホルモンの前治療、G-CSF の前治療、CyA の併用、重篤な合併症、投与前の肝障害、投与前の発熱、発熱、赤血球輸血、投与前の呼吸器疾患) について有意差を認めた。罹病期間については 3 ヶ月未満と 3 ヶ月～6 ヶ月、3 ヶ月～6 ヶ月と 6 ヶ月以上のそれぞれの間で有意に短い群で有効率が高かった。前治療および合併症についてはいずれも、それがあつた群で有効率が低かった。CyA の併用に関しては、併用群で有効率が明らかに高かった。

以下の11個の因子（性別、年齢、罹病期間、重症度、CyAの併用、CyAの前治療、前治療、リンパ球数、投与前の合併症、G-CSFの併用、投与後の合併症）について有効率に関する多変量解析を行ったところ、罹病期間が短いこと、CyAの併用があること、CyAの前治療がないこと、前治療歴がないことが高い有効率に寄与する因子として抽出された。

3. 生存率についての統計学的検討

生存率に関する単変量解析では21個の因子について有意差を認めた。このうち10個の因子（治療効果、性別、年齢、罹病期間、前治療、CyAの併用、G-CSFの併用、投与前の合併症、重症度、投与後の合併症）について多変量解析を行ったところ、6つの因子（ATGが有効、年齢50歳以下、罹病期間6ヶ月未満、再不貧中等症、ATG投与前に合併症なし、ATG投与後に合併症なし）が高い生存率に寄与する因子として抽出された。

4. シクロスポリンの併用についての検討

有効率および生存率についての統計学的検討によって、CyAの併用が有効率の上昇には寄与するが、生存率には寄与しないことが明らかになった（図1）。投与後6ヶ月の時点でATGが有効であった症例（CyA併用群146例、非併用群54例）についてその後のevent-free survival（EFS：再不貧の再発、MDS、PNH、ALの発症、癌の発症、死亡をeventとする）を比較すると、CyA併用群で明らかにEFSが短いことが明らかになった（図2）。またCyAの併用を含む11の因子につい

てEFSに関する多変量解析を行ったところ、CyAの併用のみが有意な因子として抽出された。しかしATG治療開始時点から見ると、調査時にEFSを維持していた比率はCyA併用群で49.6%（242例中120例）、CyA非併用群で39.2%（130例中51例）であった。

D. 考 察

本邦においてATG療法を行ったAA症例のretrospectiveな検討により以下の点が明らかになった。1) ATG療法は本邦の中等症・重症AA患者に対しても有効な治療法である。2) ATG療法は比較的安全な治療法である。3) 診断からATG療法開始までの期間が治療効果を決定する重要な因子である。4) CyAの併用は6ヶ月の時点での有効率、調査時点でのEFSを高めるが、有効群において再発等のeventの発生率が高く、生存率については非併用群との間に差を認めなかった。

E. 結 論

アンケート調査によってATG療法を行ったAA症例を検討することにより、有効率、生存率について従来認められていた因子が本邦においても重要であることが確認されたのに加え、CyAの併用の意義について新たな知見が得られた¹⁾。

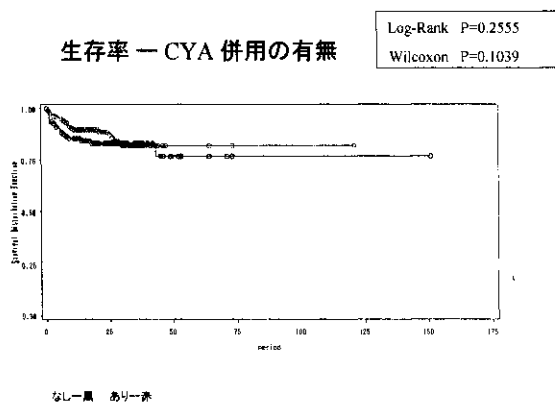


図1

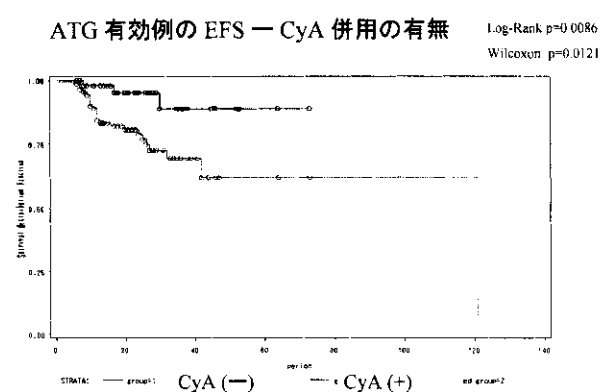


図2

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

服部満美子、大橋春彦、他、ATG 療法の効果に関する全国調査、第 42 回日本臨床血液学会総会（平成 12 年度、倉敷）

G. 知的所有権の取得状況

なし

H. 参考文献

1. Frickhofen N, et al, N Engl J Med 324: 1297, 1992

小児期発症特発性再生不良性貧血の予後調査 免疫抑制療法・非血縁者間骨髄移植治療導入後の予後変化

月本 一郎、小原 明、小島 勢二、中畑 龍俊、大賀 正一、麦島 秀雄

東邦大学医学部第一小児科学教室・日本小児血液学会再生不良性貧血委員会

研究要旨 日本小児血液学会の疫学調査により、小児期発症特発性再生不良性貧血重症例の予後が改善していることが明らかとなった。88-93年診断 369例、94-98年診断 391例の重症度分類別 KM 生存率はそれぞれ、最重症 65.7%、86.7% ($p<.002$)、重症 70.8%、87.5% ($p<.002$)、中等症 81.6%、88.9% (NS)、軽症 76.9%、89.9% (NS) であった。有効な免疫抑制療法の導入と非血縁者間骨髄移植治療、MDS 移行症例の減少がこれに寄与していると考えられた。

A. 研究目的

小児期発症特発性再生不良性貧血の予後が改善しているか否かを明らかにする。

B. 研究方法

診断施設症例登録による後ろ向き試験。小児血液学会会員施設により診断された 16 歳未満発症特発性再生不良性貧血を対象にし登録して、年次追跡調査を重ねた。対象症例は 1988 年 4 月-1993 年 12 月 (前期) 369 例、1994 年 1 月-1998 年 12 月 (後期) 391 例であった。

C. 研究成果

1. 年間新規診断症例数は 53-82 例 (平均 60 例) であり、前期と後期に差は認められなかった。

2. 移植例、MDS 移行例を含む全症例の診断後 KM 生存率 (図 1-a) は前期 74.7+2.5%、後期 88.0+1.9% であり、KM 生存率に有意差は認めないものの、MDS 移行例が前期に 23 例後期に 4 例と前期に集中した。

3. 非移植例の予後は、前期 205 例 (MDS 移行 23 例含む) 71.4+3.3%、後期 232 例 (MDS 移行 4 例含む) 92.6+1.9% ($p=0.0002$) と、有意に改善した (図 1-b)。

4. 最重症例の予後は、前期 83 例 (MDS 移行 10 例含む) 65.7+5.3%、後期 96 例 (MDS 移行 1 例を含む) 86.7+5.3% であり有意に改善した (図 2)。しかし、中等症の予後は前期後期でそれぞれ 118 例 (81.6+3.6%) 128 例 (88.9+3.3%) と改

善傾向が無く、軽症例も同様であった。

5. 後期診断症例に対する造血幹細胞移植は、157 例 (MDS 移行例を含まず) に行われた。診断後 2 年未満に行われた 108 例の移植成績に比べ、2 年以上以降に実施された症例の予後が不良であった。一方、HLA 一致兄弟からの移植に比べ一致非血縁からの移植成績も有意に悪かったが、診断 2 年未満に移植された非血縁者間骨髄移植の成績は 31 例 86.4+6.3% と良好であった (図 3)。

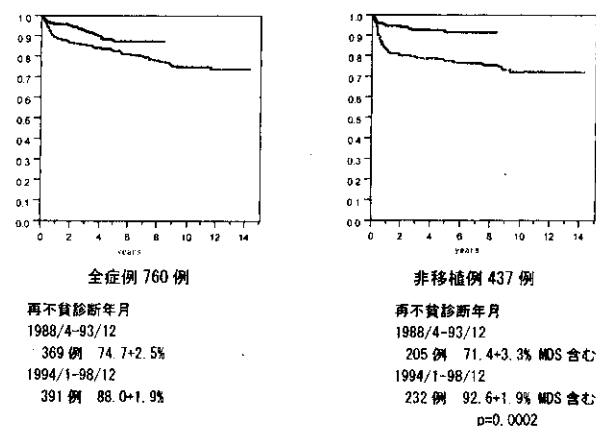


図 1 特発性再生不良性貧血の診断年度別生存率

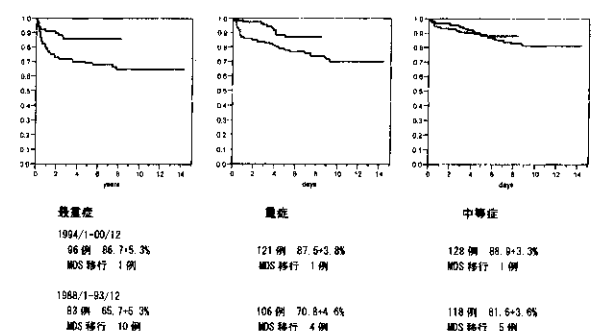


図 2 特発性再生不良性貧血重症度別生存率の診断年度別変化

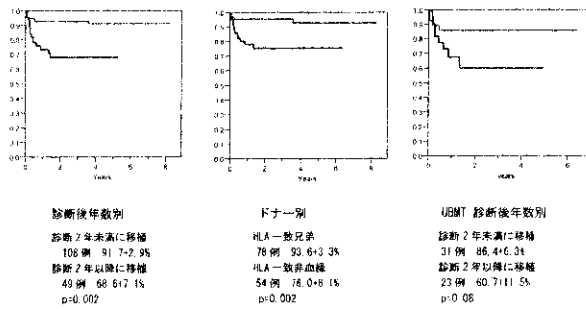


図3 94年以降診断の特発性再不貧に対する移植
(MDS症例を含まず)

D. 考 察

1992年小児血液学会に再不貧委員会が設置され、会員によって診断された症例の追跡調査が1994年6月に開始された。一方1993年には名古屋大学小島勢二らにより小児再生不良性貧血治療研究会が発足し、抗リンパ球グロブリン・シクロスポリンを中心とする強力な免疫抑制療法の前方視的治療研究が全国規模で開始された。公的骨髓バンクによる非血縁者間骨髓移植は1993年1月に第一例の移植が行われた。すなわち1994年以前と以降では特発性再生不良性貧血治療の医療背景は大きく変化した。前記している。

今回、登録症例の年次追跡調査による後ろ向き研究を行った結果、94年以前と以降では重症例の予後が改善し、それまでに見られていたMDS移行症例の発生も減少していることが明らかとなった。重症例に対する免疫抑制療法の効果は小島等によれば6ヵ月時点の反応率70%と良好である。今回示したように移植成績は診断後2年未満であれば非血縁者移植であっても良好で、免疫抑制療法反応不良な重症例は移植治療により救済されている。

一方、中等症・軽症症例の予後はこの期間に改善傾向は見られていない。免疫抑制療法に対する反応性が重症例ほど顕著でないことは臨床上経験することである。前方視的治療研究が現在進行中であり、その結果により適切な治療戦略が示されることが期待される。

MDS移行症例は94年以前の診断症例に集中し、94年以降症例では激減した。染色体分析や

十分な細胞観察による再不貧診断精度の向上や、有効な免疫抑制療法により結果的にG-CSF投与期間が短期間となっている事が要因として考えられる。

E. 結 論

1994年以降、小児期発症重症型特発性再生不良性貧血の予後は明らかに改善した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ohara A., et al., Evolution of Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukaemia in Children with Hepatitis-associated Aplastic Anaemia. *Br J Haematol*, 116: 151-154. 2002
- Kojima, S., et al., Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood*, 100: 786-790. 2002
- Ohga, S., et al., Treatment responses of childhood aplastic anemia with chromosomal aberration at diagnosis. *Br J Haematol*, 118: 313-319. 2002

2. 学会発表

- 麦島秀雄、大賀正一、小原明、藤沢康司、Diamond Blackfan 貧血の疫学調査. 第44回日本小児血液学会, 2002. 10. 東京.
- 小原明, シンポジウム: 小児再生不良性貧血の全国調査成績. 第44回日本小児血液学会, 2002
- 大杉夕子, 迫正廣, 小坂嘉之, 多賀崇, 伊藤剛, 山本益嗣, 小原明, 月本一郎, 林修平, 佐藤武幸, 磯谷光治, 三間屋純一, 小島勢二, 肝炎後再生不良性貧血に対する免疫抑制療法. 第64回日本血液学会総会, 2002
- 月本一郎, 小原明, 小島勢二, 今宿晋作, 別所文雄, 麦島秀雄, 迫正廣, 豊田恭徳, 日比成美, 中畑龍俊, 小児の再生不良性貧血診療の現状: 小児血液学会再生不良性貧血委員会調査. 第105回日本小児科学会総会, 2002

G. 知的所有権の取得状況

なし

H. 参考文献

1. Ohara, A., et al., Evolution of Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukaemia in Children with Hepatitis-associated Aplastic Anaemia. *Br J Haematol*, 116: 151-154. 2002
2. Kojima, S., et al., Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood*, 100: 786-790. 2002
3. Ohga, S., et al., Treatment responses of childhood aplastic anemia with chromosomal aberration at diagnosis. *Br J Haematol*, 118: 313-319. 2002
4. Ohara, A., New perspectives on the differentiation of aplastic anemia and MDS in children. *Pediatric Pathology and Molecular Medicine* 19: 261-267. 2001
5. Kojima, S., 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(6): 2049-2054. 2000
6. Ohara, A., et al., Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia as a Late Clonal Complication in Children with Acquired Aplastic Anemia. *Blood*, 90: 1009-1013. 1997

小児再生不良性貧血患者における病態移行と危険因子

小島 勢二

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学

研究要旨 113例の小児再生不良性貧血患者においてMDS/AMLへの移行が12例みられ、その8年累積移行率は $13.7 \pm 3.9\%$ であった。免疫抑制療法への反応がみられないことと、G-CSFの長期間投与が移行に関する危険因子であった。

A. 研究目的

免疫抑制療法の導入により、再生不良性貧血(再不貧)患者の予後の改善は著しい。しかし一方では、長期生存例からの骨髄異形成症候群(MDS)や急性骨髄性白血病(AML)への移行が新たな問題となっている。今回小児再不貧患者におけるMDS/AMLへの移行率、その危険因子について前方視的に検討をおこなった。

B. 研究方法

1992年11月から1997年9月の期間に日本小児再不貧治療研究会の治療研究に登録された18歳未満の重症および中等症再不貧患者は134例である。初診時にクローナルな骨髄染色体異常が発見された3例と骨髄染色体分析の結果が得られなかった18例を除く113例について前方視的にMDS/AMLへの移行を検討した。全例が抗胸腺リンパ球グロブリン(ATG)、シクロスポリン、ダナゾールの投与をうけ、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は無作為に割り付けられた。

C. 研究結果

113例のうち12例が再不貧診断9ヶ月から81ヶ月後(中央値37ヶ月)にMDS/AMLに移行した。移行時の骨髄染色体検査では、-7(6例)、-7/+21(1例)、+11(1例)、del 11(1例)、+9(1例)、+9q(1例)、+7q(1例)の異常がみられた。診断後8年における累積移行率は $13.7 \pm 3.9\%$ であった。これら12例の予後は不良で、同種骨髄移植をうけた2例、診断後まもない1例を除いて死亡した。他に+8(3例)やdel(13)(1例)の染色体異常はみられるものの骨髄塗沫標本では異

形性が確認されずMDSとは診断されない症例があったが、これらの症例は予後良好で全例生存中である。多変量解析では、1)免疫抑制療法への反応がみられないこと、2)G-CSFの長期間投与がMDS/AMLへ移行する危険因子であった。

D. 考 案

再不貧からMDS/AMLへの移行に関する危険因子を本研究のように前方視的に研究した報告はみられない。本研究の結果は、これまでの全国登録データに基づく後方視的調査研究の結果とも一致する。G-CSFの投与は最重症例に限り必要最小限の期間に限定すべきであろう。

E. 結 論

HLA適合移植ドナーが得られない小児再不貧の治療はATGとシクロスポリンによる免疫抑制療法が基本である、無効例に対するG-CSFの投与は必要最小限とすべきで、早期に非血縁ドナーからの同種骨髄移植の選択が薦められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kojima S et al: Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood* 100: 786, 2002
2. Ohara A, Kojima S et al: Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in children with hepatitis-associated aplastic anemia. *Br J Haematol* 116: