

2003年9月19日

ATG再投与に関する調査のお願い

特発性造血障害に関する調査研究班
班員、研究協力者ならびに御関係の先生方へ

前略

本年7月の研究会でお計り致しましたように、再生不良性貧血に対するATG再投与の有用性と安全性を我が国の最近のデータによって明らかにするために、アンケート調査を実施することになりました。症例がありでしたら、同封の調査票に御記入の上、10月末日迄に同封の封筒で御返送下さいませお願い申し上げます。 勿々

特発性造血障害に関する調査研究班
講師 轟夫
大橋 春彦
小崎 光博

対象はリンフォグロブリンが上市(1995年12月)されてから以降の15歳以上の再生不良性貧血とします。
尚、患者ID番号は記入しないこととしますので、患者へのインフォームド・コンセントや施設での倫理委員会承認等は必要ありません。
用紙が足りない場合はコピーしてお使い下さい。
関連施設の症例も加えて頂ければ幸いです。
症例がない場合は、症例なしとお書きの上御返送下さい。

2. ATG 2回目

薬剤名 リンフォグロブリン・□その他 _____
治療開始日 西暦 _____年 _____月 _____日
ATG1回目から _____年 _____月 _____日
治療開始時の重症度 (□中等症、□やや重症、□重症、□最重症) 別表1参照
多剤との併用 (□なし、□シクロスポリン、□副腎皮質ステロイド、□G-CSF、□蛋白同化ステロイド、□その他 _____)

特記すべき副作用
薬剤名 _____
副作用 _____
処置 _____
転帰 _____

血算推移 (数値はなるべく輸血の影響の少ないものを記入してください)

	好中球数 (f/μl)	ヘモグロビン (g/dl)	血小板数 (f/μl)	網赤血球数 (f/μl)
治療前		□輸血必要	□輸血必要	□輸血必要
3ヶ月後		□輸血必要	□輸血必要	□輸血必要
6ヶ月後		□輸血必要	□輸血必要	□輸血必要
12ヶ月後		□輸血必要	□輸血必要	□輸血必要

治療効果 Camittaらの基準(別表2参照)により判定
3ヶ月後 □CR、□PR、□NR
6ヶ月後 □CR、□PR、□NR
12ヶ月後 □CR、□PR、□NR

ATG再投与患者調査票

記入日 西暦 _____年 _____月 _____日
患者イニシャル _____
年齢 _____性別 □男・□女
施設名 _____病院 _____科
担当医師氏名 _____先生 E-mail _____

1. ATG 1回目

薬剤名 リンフォグロブリン・□その他 _____
治療開始日 西暦 _____年 _____月 _____日
AA診断から _____年 _____月 _____日
治療開始時の重症度 (□中等症、□やや重症、□重症、□最重症) 別表1参照
多剤との併用 (□なし、□シクロスポリン、□副腎皮質ステロイド、□G-CSF、□蛋白同化ステロイド、□その他 _____)

特記すべき副作用
薬剤名 _____
副作用 _____
処置 _____
転帰 _____

血算推移 (数値はなるべく輸血の影響の少ないものを記入してください)

	好中球数 (f/μl)	ヘモグロビン (g/dl)	血小板数 (f/μl)	網赤血球数 (f/μl)
治療前		□輸血必要	□輸血必要	□輸血必要
3ヶ月後		□輸血必要	□輸血必要	□輸血必要
6ヶ月後		□輸血必要	□輸血必要	□輸血必要
12ヶ月後		□輸血必要	□輸血必要	□輸血必要

治療効果 Camittaらの基準(別表2参照)により判定
3ヶ月後 □CR、□PR、□NR
6ヶ月後 □CR、□PR、□NR
12ヶ月後 □CR、□PR、□NR

表1 再生不良性貧血の重症度分類

Stage1 軽症	下記以外の場合
Stage2 中等症	下記の2項目以上を満たす 好中球: 1,000/μl未滿、血小板: 50,000/μl未滿、 網赤血球: 60,000/μl未滿
Stage3 やや重症	下記の2項目以上を満たし、定期的な輸血を必要とする 好中球: 1,000/μl未滿、血小板: 50,000/μl未滿、 網赤血球: 60,000/μl未滿
Stage4 重症	下記の2項目以上を満たす 好中球: 500/μl未滿、血小板: 20,000/μl未滿、 網赤血球: 20,000/μl未滿
Stage5 最重症	好中球の200/μl未滿に加えて、下記の1項目以上を満たす 血小板: 20,000/μl未滿、網赤血球: 20,000/μl未滿 注) 定期的な輸血とは、毎月2単位以上の赤血球輸血が必要な時をいう。

表2 Camittaらによる治療効果判定基準 (Acta Haematol 103:16-18,2000)

重症、最重症例の場合	効果判定基準 CR 年齢相応の正常ヘモグロビン値 好中球>1,500/μl 血小板>150,000/μl PR 輸血からの離脱 重症の範囲に入らない。 重症のままである
やや重症、中等症の場合	効果判定基準 CR 年齢相応の正常ヘモグロビン値 好中球>1,500/μl 血小板>150,000/μl PR (輸血が必要であった場合) 輸血からの離脱 または、少なくとも1つの血球系の前値の2倍への増加または正常化 または、前値からの ヘモグロビンで3g/dl (前値が6g/dl以下の場合) 好中球で500/μl (前値が1500/μl以下の場合) 血小板で20,000/μl (前値が20,000/μl以下の場合)の増加 さらに悪化するが、CRまたはPRに当てはまらない。

施設名 _____

施設代表者名 _____ 以下

拝啓、初秋の候、先生におかれましてはますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

さて、特発性造血障害に関する調査研究班と日本造血細胞移植学会は共同研究として、同種造血幹細胞移植後の成人再生不良性貧血患者の予後調査を計画いたしました。再生不良性貧血では、移植前処置法の改善、免疫抑制剤や支持療法法の進歩により長期生存例が着実に増加する一方で、二次性免疫や慢性移植片対宿主病などの移植後合併症による健康加療の必要性、生活の質の低下などの問題克服の重要性が指摘されております。さらに最近では、ミニ移植等の新しい移植療法が検討され始めました。これらの現状を明らかにすることは、再生不良性貧血に対する移植治療の位置づけ、医療経済の視点から見た再生不良性貧血患者への支持体制の見直しに不可欠な資料となり、多くの移植医そして再生不良性貧血患者に極めて有用な情報を提供できるのではないかと考えております。

ご多忙の折、大変恐縮ではありますが、この調査研究の趣意をご理解いただきご協力くださいますようお願い申し上げます。

2003年10月10日

厚生労働科学研究費補助金 特発性造血障害に関する調査研究班 主任研究者 小嶋光博 【昭和大学医学部が丘病院血液内科】	日本造血細胞移植学会 会長 加藤保一 【東海大学医学部基盤診療学系】
---	--

同班研究協力者
調査担当 岡本 真一郎
【慶應義塾大学医学部血液内科】

添付書類：研究参加意思確認 FAX、調査計画書、同種造血幹細胞移植調査票、QOL調査票 (SF36 質問票)、調査研究に関する注意事項

同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血患者の予後に関する調査への参加確認用紙

記入後 FAX で 03-3358-0349(岡本)までご返送ください。

1) 同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血患者の予後調査へご協力いただけるかをご記入ください (いずれかを○で囲んでください)

参加する。
参加しない。

2) ご協力いただける場合、調査可能な症例数を教えてください。(大体で結構です)
約 _____ 症例

3) 参加いただけない場合、よろしければ理由を教えてください。(症例がない等)

施設名 _____

施設研究担当者名 _____

TEL _____

FAX _____

E-mail _____

宜しくお願い申し上げます。

調査研究に関する注意事項

1) 移植時年齢が16歳以上で1991年から2001年12月までに同種造血幹細胞移植を受けた奨励が対象です。

2) 調査票の III 以降の項目は6ヶ月以上生存した症例に限って記入してください。

3) SF-36によるQOLの調査用紙は、患者さん本人に記載をお願いしてください。調査票とSF-36の回答用紙は出来るだけ一緒に返送していただければ幸いです。無理な場合は別々に送っていただいてもかまいません。

4) 不明な点がございましたら、以下のアドレスにご連絡下されば幸いです。

岡本 真一郎
電話 03-3353-1211 内線 62385
FAX 03-3358-0349
E-Mail okamoto@sc.itc.keio.ac.jp

同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血患者の予後に関する調査計画書

1. 背景
再生不良性貧血は非腫瘍性疾患の中で同種造血幹細胞移植が適応となる代表的疾患である。移植前処置に加えて免疫抑制剤や支持療法法の進歩により移植後の生存率は向上し、長期生存例が増加しているのが現状である。しかし、移植により多くの症例で長期生存が可能となった一方で、二次性免疫や慢性移植片対宿主病などの移植後合併症による健康加療の必要性、生活の質の低下などの問題克服の重要性が指摘されている。生存率から見た移植成績向上に関しては、多数の基礎、臨床研究が成果を上げているが、その最適な前処置法が確立されたとはいえず、近年盛んに施行されている骨髄非腫瘍的移植に関してはその真摯すら明らかになっていない。また、長期生存例における移植関連合併症およびQOLに関する検討は限られている。わが国においても、移植症例の登録システムによって長期の生存率や再発率に関するデータは蓄積されているが、移植後の長期生存者のQOLあるいは後期合併症の実態については、殆ど把握されていないのが現状である。これらの点を明らかにすることは、再生不良性貧血に対する移植治療の位置づけや医療経済の視点から見た再生不良性貧血患者への支持体制の見直しに不可欠なことと考えられる。

そこで今回は、同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血症例を対象として、最近の移植法の実態と、移植後の長期予後(後期合併症およびQOL)をレトロスペクティブに調査する事を計画した。

2. 目的
同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血患者の移植法の実態と長期予後について明らかにする。

3. 対象
1991年1月から2001年12月までに、骨髄細胞、末梢血細胞あるいは臍帯血を用いて同種造血幹細胞移植を受けた、成人例を対象とする。

4. 方法
(1) 日本造血細胞移植学会に移植症例を登録している施設に調査への参加の意思を確認した後、参加医療機関の診療記録を用い、添付の調査票に基づきデータを収集し統計学的な解析を行う。
(2) 評価項目

1

移植後後期合併症の種類、内容、重症度、治療、転帰
SF-36 および Karnofsky スコアによる QOL

5. データ収集期間
2003年10月10日より同年12月31日まで

6. データ収集担当者
160-8582
東京都新宿区信濃町35 慶応義塾大学医学部血液内科
岡本 真一郎
電話 03-3353-1211 内線 62385
FAX 03-3358-0349
E-Mail okamoto@sc.itc.keio.ac.jp

7. データの公表
平成15年小幡班第二回総会を予定。
論文化を目標とし、その場合には研究責任者、研究担当者に加えて登録症例数の多い施設の代表者によって writing committee を組織し検討する。

2

同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血患者の
予後に関する調査票

記入日 西暦_____年_____月_____日
患者イニシャル 姓_____名_____施設ID_____

移植時の年齢_____歳 性別 男[] 女[]
施設名_____

担当医氏名_____

連絡先 TEL_____ FAX_____

E-mail_____

対象は①移植時年齢15歳以上で ②1991年から2001年12月までに同種造血幹細胞移植を受けた症例です。

以下の項目の該当するところをチェック (X) してください。 項目の内容によっては複数のチェックあるいは具体的な記載をお願いします。

I. 患者背景

1) 診断時期 西暦_____年_____月

2) 診断から移植までに受けた治療 (複数選択可)
[] ATG/ALG [] シクロスポリン [] 蛋白同化ステロイド
[] ステロイド [] その他: 具体的に_____

3) 再生不良性貧血の移植時の重症度
[] 最重症 [] 重症 [] 中等症

4) 再生不良性貧血の原因
[] 特発性 [idiopathic]
[] 二次性 [] 薬毒性 [] 妊婦 [] 肝炎後
[] その他: 具体的に_____

5) 移植までの輸血回数
赤血球輸血 [] 0 [] <10 [] 10-20 [] 20-50 [] >50 [] 不明
血小板輸血 [] 0 [] <10 [] 10-20 [] 20-50 [] >50 [] 不明

1

6) 移植時の臓器障害の有無
心機能障害 [] 有 [] 無 有の場合具体的に: _____
肺原病 [] 有 [] 無
耐糖能異常 [] 有 [] 無
肝機能障害 [] 有 [] 無 有の場合具体的に: _____
HBV 抗原 [] 陽性 [] 陰性
HCV 抗体 [] 陽性 [] 陰性
腎機能障害 [] 有 [] 無 有の場合具体的に: _____

II. 移植関連データ/移植早期合併症

1) 造血幹細胞
(1) HLA 型 [] アリル適合 [] アリル不適合/血清型適合
[] 血清型不適合
(2) ドナー [] 血縁者 [] 非血縁者
(3) ソース [] 骨髓 [] 末梢血 [] 臍帯血
(4) 移植片の処理 [] T細胞除去 [] CD34 陽性細胞純化 [] 処理無し

2) 移植前処置
[] シクロホスファミド
[] シクロホスファミド+ATG/ALG
[] シクロホスファミド+TLI [] Gy
[] シクロホスファミド+TAI [] Gy
[] シクロホスファミド+TBI [] Gy
ATG/ALG=antithymocyte globulin/antilymphocyte globulin
TLI=total lymphoid irradiation TAI=thoracoabdominal irradiation
TBI=total body irradiation
[] その他(具体的に薬剤名と総投与量、放射線の場合は総量を記入)

シクロホスファミドを用いた場合は、その投与量を記載

2

総投与量 [] mg/kg mg/m² (いずれかに0を付けて下さい)

ATG/ALGを用いた場合は、その種類、投与日、総投与量を記載
製薬/商品名 [] _____
投与日 Day - () から Day - ()
総投与量 [] mg/kg mg/m² (いずれかに0を付けて下さい)

3) GVHD 予防
[] シクロスポリン
[] シクロスポリン+メトトレキサート
[] タクロリムス
[] タクロリムス+メトトレキサート
[] その他: 具体的に_____

4) 移植日
(1) 西暦_____年_____月_____日

5) 生着
(1) 臨床的生着(移植後好中球絶対数が3日間連続して500/mm³を超える)の有無 [] 有 [] 無
(2) キメリズムの検査 [] 実施した [] 未施行
検査法(具体的に) _____
検査時期 移植後 [] 日
キメリズムの結果 [] 100%ドナー [] 100%レシピエント
[] 混合キメラ
(3) 混合キメラ/拒絶に対する対応
[] 再移植 造血幹細胞
HLA 型 [] アリル適合 [] アリル不適合/血清型適合
[] 血清型不適合
ドナー [] 血縁者 [] 非血縁者
ソース [] 骨髓 [] 末梢血 [] 臍帯血
移植片の処理 [] T細胞除去 [] CD34 陽性細胞純化
[] 処理無し
[] DLI [] その他(具体的に) _____

3

(4) (3) の転帰：(具体的に)

(5) 生着確認後の拒絶、または拒絶以外の生着不全の有無
有 無 不明

(6) (5) での有の場合、発症の時期 西暦_____年_____月
 または移植後_____年_____月
 転帰：具体的に_____

6) 急性移植片対宿主病 (AGVHD)

(1) AGVHDの発症 有 無

(2) 有の場合
 Grade I II III IV
 臓器臓器 肝臓 有 無
 皮膚 有 無
 消化管 有 無

7) 慢性移植片対宿主病 (CGVHD)

(1) CGVHDの発症 有 無

(2) 有の場合
 発症時期 西暦_____年_____月または
 移植後_____年_____月

(3) 治療の有無 有 無

(4) 有の場合、治療の内容
免疫抑制剤の増量あるいは追加/変更投与
 具体的な薬剤名
プレドニン タクロリムス シクロスポリン
その他：具体的に_____
支持療法

(5) 臓器障害の種類と程度
皮膚/頭皮 皮膚 強皮症様皮膚病変 色素異常
皮膚拘縮 脱毛
その他：具体的に_____
眼 角結膜炎 ドライアイ

4

その他：具体的に_____

口腔 扁平苔癬様結核 口内炎/口腔潰瘍
その他：具体的に_____

肝臓 黄疸 肝胆道系障害上昇
消化管 食道病変 慢性下痢/吸収不全 慢性悪心嘔吐
その他：具体的に_____

筋骨格系 筋炎 関節炎 筋無力症
その他：具体的に_____

その他：具体的に_____

(6) 現時点あるいは最終確認時でのCGVHDの状態
CGVHDの活動性を認めない、CGVHDによる臓器障害を認めない。
CGVHDの活動性はないが、CGVHD後に残存する臓器障害を認める。
CGVHDの活動性を認める。

(7) (6) で活動性を認めないと回答した場合、活動性がないと判断した時期は：西暦_____年_____月または
 移植後_____年_____月

(8) (6) で活動性はないが、CGVHD後に残存するCGVHDによる臓器障害を認めると回答した場合、臓器障害について具体的に記載

(9) 現時点でのCGVHDに対する治療
無治療経過観察
支持療法のみ
免疫抑制剤投与中

(10) 免疫抑制剤投与による治療が行われ、後に免疫抑制剤が完全に中止できた場合、中止の時期は：西暦_____年_____月または
 移植後_____年_____ヶ月

以下の項目については初回移植後6ヶ月以上生存した症例を対象に記入してください。

5

III. 移植後合併症

1) 移植6ヶ月以降の入院治療を必要とした感染症の有無 有 無
 (1) 有の場合、感染症の種類、原因病原体、発症時期[移植後月数]、転帰[治癒、軽快、死亡]を以下に記載してください。

感染症の種類	原因病原体	発症時期	転帰

2) 腫合併症
 (1) 発症の有無 有 無
 (2) 有の場合 白内障 その他：具体的に_____
 (3) 有りの場合、発症時期：西暦_____年_____月または
 移植後_____年_____月
 治療の有無 有 無
 最終確認時での転帰 治癒 軽快 不変 悪化

3) 非感染性腫合併症
 (1) 発症の有無 有 無
 (2) 有の場合、閉塞性細気管支炎 その他：具体的に_____
 (3) 有りの場合、発症時期：西暦_____年_____月または

6

移植後_____年_____月
 治療の有無 有 無
 最終確認時での転帰 治癒 軽快 不変 悪化/死亡

4) 肝合併症
 (1) 発症の有無 有 無
 (2) 有の場合 C型肝炎 B型肝炎 肝硬変 その他：具体的に_____
 (3) 有りの場合、発症時期：西暦_____年_____月または
 移植後_____年_____ヶ月
 治療の有無 有 無
 最終確認時での転帰 治癒 軽快 不変 悪化/死亡

5) 膵臓および骨合併症
 (1) 発症の有無 有 無
 (2) 有の場合、大膵膵臓腫瘍 骨粗しょう症 その他：具体的に_____
 (3) 有りの場合、発症時期：西暦_____年_____月または
 移植後_____年_____ヶ月
 治療の有無 有 無
 最終確認時での転帰 治癒 軽快 不変 悪化

6) 内分泌臓器合併症
 (1) 発症の有無 有 無
 (2) 有の場合 糖尿病 甲状腺機能低下症 その他：具体的に_____
 (3) 有りの場合、発症時期：西暦_____年_____月または
 移植後_____年_____ヶ月
 治療の有無 有 無
 最終確認時での転帰 治癒 軽快 不変 悪化

7) 生殖系合併症
 (1) 移植後の無月経[早期閉経]の有無 有 無
 (2) 女性ホルモン補充療法の有無 有 無
 (3) 妊娠[男性の場合はパートナー]の有無 有 無
 (4) 分娩[男性の場合はパートナー]の有無 有 無

7

(5) (4) が有る場合、児の状態を具体的に_____

8) 二次性悪性腫瘍

(1) 二次性悪性腫瘍発症の有無 有 無

(2) 有る場合、診断時期 移植後_____年または西暦_____年_____月

(3) 悪性腫瘍細胞の由来 ドナー 患者 不明

(4) 悪性腫瘍の種類

AML

形態異常を伴わないclonal cytogenetic abnormalities

MDS

リンパ腫またはLPD

その他の悪性腫瘍 部位[_____] 組織[_____]

治療の有無 有 無

最終確認時の転帰 治癒 軽快 不変 悪化 死亡

9) その他の臓器障害

(1) 発症の有無 有 無

(2) 有る場合、具体的に_____

(3) 有る場合、発症時期：西暦_____年_____月または移植後_____年_____ヶ月

治療の有無 有 無

最終確認時の転帰 治癒 軽快 不変 悪化/死亡

10) 転帰

(1) 生存 死亡 追跡不能

(2) 生存の場合、現在の再生不良性貧血[造血]の状態

検査日 西暦_____年_____月_____日

白血球数 _____/cmm

好中球 _____%

網赤血球 _____/cmm

ヘモグロビン値 _____g/dl

血小板数 _____x 10E4/cmm

造血依存性 有 無

免疫抑制剤の投与 有 無

8

現在の社会復帰の状態 復学 復職 主婦業 結婚 未婚

Karnofsky score

100: 正常。自覚症状がない。

90: 通常の活動が出来る。軽度の自覚症状がある。

80: 通常の活動に努力が要る。中等度の自覚症状がある。

70: 自分の身の回りのことは出来る。通常の活動や活動的な作業は出来ない。

60: 時に介助は必要だが、自分でやりたいことの大部分は出来る。

50: かなりの介助と頻回の医療ケアが必要。

40: 活動にかなりの障害があり、特別なケアや介助が必要。

30: 高度に活動が障害され、入院が必要。死が迫った状態ではない。

20: 非常に重症で入院が必要。死が迫った状態ではない。

10: 死が迫っており、死に至る経過が急速に進行している。

SF-36 スコア: 別紙に患者さん本人に記載をお願いしてください。

(2) 追跡不能の場合は、その理由は
転居 転医 その他: 具体的に_____

(3) 死亡した場合は
死亡日 西暦_____年_____月_____日または移植後_____年_____ヶ月
死因: 具体的に_____

死亡時の再生不良性貧血の状態 治癒 再発
その他: 具体的に_____

免疫抑制剤の投与の有無 有 無

(4) 追跡不能の場合は
追跡不能となった日 西暦_____年_____月_____日または移植後_____年_____ヶ月
追跡不能の時点での再生不良性貧血の状態 治癒 再発
その他: 具体的に_____

免疫抑制剤の投与の有無 有 無

9

11) 移植後の後期合併症に対する医療費の負担

(1) 難病指定による公費負担の有無 有 無

(2) 有る場合、移植後[_____]年まで

ご協力有難うございました。不明な点につきましては下記までご連絡ください。

岡本 真一郎
慶應義塾大学医学部血液内科
TEL03-3353-1211 内線 62385 FAX03-3358-0349
E-mail okamoto@sc.itc.keio.ac.jp

10

平成 16 年 2 月 27 日

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班および重点研究：骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班
 班員・研究協力者各位

特発性造血障害に関する調査研究班
 班長 小嶋光博
 研究協力者 中尾眞二

「再生不良性貧血の治療と予後に関するレトロスペクティブ調査」
 に関するお願い

平成 15 年度の第一回班会議でご承認いただきました上記「再生不良性貧血の治療と予後に関するレトロスペクティブ調査」を平成 16 年 3 月より開始いたします。貴施設の倫理委員会でご承認を受けていただいたのち、症例の登録と調査個人票の記入をお願いしたいと存じます。実施計画書と調査個人票を同封いたします。なお、これらについては後日電子メールの郵付ファイルとして先生方にお送りする予定です。調査個人票への入力は、手書きでも、ファイルメーカーへの入力でもどちらでも結構です。

調査結果の一部は、本年 9 月に京都で行われます第 46 回日本臨床血液学会総会学会シンポジウム「特発性造血障害」で発表させていただく予定にしております。本調査の目的の一つは、過去 9 年間の我が国における成人再生不良性貧血治療の真相を知ることにありますので、この期間にご経験された再生不良性貧血の全症例について調査をお願いしたいと存じます。ご記入いただいた調査個人票はお手紙ですが事務局（〒920-8641 金沢市宝町 13-1 金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学 山崎宏人 hyamazaki@med3.u.kanazawa-u.ac.jp）までお送り下さい。期限は平成 16 年 6 月 30 日とさせていただきます。

大変お忙しいところ無理をお願いして誠に申し訳ありませんが、何卒ご協力下さいますようお願い申し上げます。

**再生不良性貧血の治療と予後に関する
レトロスペクティブ調査**

実施計画書

第 1 版 2003 年 9 月 30 日
 第 2 版 2004 年 2 月 24 日

調査研究実施責任者
 中尾 眞二
 金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学

主任研究者
 小嶋 光博
 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班
 昭和大学藤が丘病院内科血液

目次

1. 背景	3
2. 目的	3
3. 対象	4
4. 方法	4
5. 登録患者の連絡可能匿名化	4
6. 調査期間	5
7. データの公表	5
8. 研究事務局	5
9. 付録	6
患者調査票	8

2

1. 背景

再生不良性貧血の治療成績は抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) やシクロスポリンの登場によって大幅に改善された。EBMT、アメリカ NIH、および我が国の小児再生不良性貧血治療研究グループの最近の研究では、重症再生不良性貧血の 70~80%が免疫抑制療法によって輸血不要となり、長期生存率は 90%以上に達することが示されている。

我が国の成人再生不良性貧血においても、重点研究班（班長：溝口秀昭教授）が主催した多施設共同研究によって、欧米とほぼ同等の治療成績が得られることが確認された。この研究で対象とされたのは平成 8 年から平成 12 年までに重症再生不良性貧血と診断された 101 例であった。実際には、この 10 倍以上の成人再生不良性貧血患者がこの 8 年間に ATG やシクロスポリンで治療されているはずであるが、それらの治療成績についてはほとんど検討されていない。このため、我が国の成人重症再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の長期成績については不明な点が多い。諸外国に比べて再生不良性貧血の頻度が高いとされる我が国において、成人患者における免疫抑制療法を含めた治療成績の全体像が把握されていないのは大変残念なことである。

一方、ATG 療法の対象になりにくい軽症再生不良性貧血や、輸血を必要としない中等症再生不良性貧血については、治療の標準となる臨床研究は世界的にも皆無と書つてよい。このため、各病院の主治医が良いと信じる治療を手探りでやっているのが現状と考えられる。骨髄移植の際に用いる移植前処置や二次発がんなどについても、我が国の成人患者では不明な点が多い。

再生不良性貧血の治療成績をさらに向上させるためには、治療の実態を把握し問題を明らかにする必要がある。再生不良性貧血例の治療経過や予後に関する正確な情報が集積できれば、今後新たな臨床試験を進める上で重要な資料になるはずである。このような資料を整備することは、特定疾患の診療レベルの向上を主な目的として結成された「特発性造血障害に関する調査研究班」の責務と考えられる。

そこで、ATG の薬価収載後に新たに診断された成人再生不良性貧血患者全例を対象に以下のようなレトロスペクティブ調査を計画した。

2. 目的

過去 8 年間における成人再生不良性貧血の治療実績とその成績・予後を明らかに

3

かにする。具体的には以下の点を明らかにしたい。

- ① 治療選択の実際
- ② 各治療薬および治療法の有効率、再発率および長期予後
- ③ 診断の妥当性

3. 対象

1995年11月24日にATG(リンフォグロブリン)が使用可能となつてから2003年12月31日までの約8年間に新たに再生不良性貧血と診断された15歳以上の例のうち、「特発性造血障害に関する調査研究班」(小嶋班)および「重点研究: 骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班」(三谷班)に属する研究者の施設および関連施設において診断・治療または経過観察を受けたすべての症例。

4. 方法

- ① 小嶋班および三谷班の分担研究者および研究協力者が所属する施設へ患者調査票を送付する。
- ② 各参加施設は患者の匿名化(後述)を行った後、診療記録等を参考にして郵付の患者調査票にデータを記入し研究事務局(金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学)へ郵送する。
- ③ 研究事務局にて各症例の「症例登録番号」を決定し、登録施設にFaxにて通知する。同時に「診断に苦慮した症例」のうち骨髄標本貸与可能例に関しては、研究事務局より標本送付方法の手引きと標本送付専用ケースを郵送する。
*「診断に苦慮した症例」としては、
骨髄異形成症候群との鑑別が困難した例
染色体異常が検出された例
などが挙げられる。
- ④ 「症例登録番号」の通知を受けた後、「診断に苦慮した症例」に関しては、診断時の骨髄塗抹標本(MG染色またはWG染色、鉄染色)、骨髄生検標本または骨髄フロー標本(HB染色)を標本送付専用ケースに収めて標本管理施設(埼玉医科大学血液内科)へ郵送する。
- ⑤ 「診断に苦慮した症例」に関しては、骨髄標本のセントラルレビューを行い以

下の点を検討する。

- (ア) 骨髄細胞密度
- (イ) 異形成の有無を含む形態学的所見
- (ウ) 形態学的診断
- ⑥ 回収された患者調査票に基づきデータを収集し統計学的解析を行う。

5. 患者の連絡可能匿名化

- ① 患者調査票には各参加施設ごとの「患者匿名化番号」を記入し、患者個人を特定可能な情報(名前、カルテ番号、患者ID番号など)は記入しない。
- ② 研究事務局は症例登録番号を決定し、Faxにて登録施設に通知する。
- ③ 「症例登録番号」と「患者匿名化番号」・「患者名」・各施設の「患者ID番号」の対応表は各施設の個人情報管理者が作成し保管する。
- ④ 研究事務局から各施設への照会は全て「登録症例番号」を用いて行う。

6. 調査期間

調査期間は本申請の倫理委員会承認日から平成16年6月までとする。

7. データの公表

平成16年度小嶋班第1回総会
第46回日本臨床血液学会総会(予定)

8. 研究事務局(調査票の送付先)

〒920-8641
金沢市宝町13-1
金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学
Tel: 076-265-2274, 2275
Fax: 076-234-4252
調査研究実施責任者: 中尾真二
事務局担当: 山崎宏人 hyamazaki@med3.n.kanazawa-u.ac.jp

9. 付表

表1. 再生不良性貧血の重症度分類(特発性造血障害に関する調査研究班)

	Stage 5 最重症	Stage 4 重症	Stage 3 やや重症	Stage 2 中等症	Stage 1 軽症
	下記の2項目以上を満たす				
好中球	200/ μ l未満 (必要)	500/ μ l未満	1,000/ μ l未満		左記以外
	下記の1項目 以上を満たす				
血小板	20,000/ μ l未満		50,000/ μ l未満		
網赤血球	20,000/ μ l未満		60,000/ μ l未満		
			毎月2単位以上の 赤血球輸血を 必要とする		

表2. Camittaによる治療効果判定基準(改定)
(Acta Haematol 103:16-18, 2000)

最重症・重症の場合	
	効果判定基準
CR	ヘモグロビン値>11g/dl 好中球>1,500/ μ l 血小板>150,000/ μ l のすべてを満たす
PR	輸血からの離脱 重症の範疇に入らない。
NR	重症のままである。
やや重症・中等症・軽症の場合	
	効果判定基準
CR	ヘモグロビン値>11g/dl 好中球>1,500/ μ l 血小板>150,000/ μ l のすべてを満たす
PR	(輸血が必要であった場合) 輸血からの離脱 または、少なくとも1つの血球系の前値の2倍への増加または正常化 または、前値からの ヘモグロビンで3g/dl(前値が6g/dl未満の場合) 好中球で500/ μ l(前値が500/ μ l未満の場合) 血小板で20,000/ μ l(前値が20,000/ μ l未満の場合) の増加
NR	さらに悪化するが、CRまたはPRに当てはまらない。

再生不良性貧血の治療と予後に関するレトロスペクティブ調査

調査個人情報

症例登録番号 (研究事務局で決定しますので、記入しないでください)

R

患者匿名化番号 (各施設で割り振ってください)

記入日 西暦 年 月 日

現在の年齢 歳 性別 男 女

施設名 病院 科

担当医氏名 先生

セントラルレビューの希望 あり なし

1. 発病年月 西暦 年 月 日 (発病時 歳)

2. 初発症状

- 1. なし
- 2. 動悸・息切れ・倦怠感などの貧血症状
- 3. 出血 (口皮下出血、口内出血、鼻出血、その他)
- 4. 発熱
- 5. その他

8

3. 発病の原因

- 1. 不明 (特異性)
- 2. 二次性 (二次性 (関連性が疑われる薬剤)、ウイルス感染 (ウイルス名)、妊娠、化学物質、その他)
- 3. 肝炎関連
- 4. 発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 5. 先天性 (Fanconi 貧血、その他)

4. 診断時の検査所見

4-1. 血液検査 西暦 年 月 日

白血球数 / μ l

好中球 %

赤血球数 $\times 10^9/\mu$ l 輸血あり 輸血なし

ヘモグロビン g/dl

MCV fl

網赤血球数 $\times 10^9/\mu$ l

血小板数 $\times 10^9/\mu$ l 輸血あり 輸血なし

重症度 (軽症、中等症、重症、最重症) (別表1参照)

4-2. 骨髄所見

4-2-1. 骨髄生検

未施行 施行 西暦 年 月 日 (低形成、正形成、過形成)

●セントラルレビューのための骨髄生検標本貸与 可能 不可能

4-2-2. 骨髄穿刺 西暦 年 月 日

穿刺部位 (胸骨、腸骨、その他)

有核細胞数 $\times 10^9/\mu$ l

芽球 %

9

赤芽球系 %

骨髄球系 %

リンパ球 %

形態異常 なし あり (赤芽球、顆粒球、巨核球)

骨髄染色体検査: 未施行

施行: 異常なし 異常あり (核型、異常核型数/分析核型数) 解析不能

●セントラルレビューのための塗抹または圧搾標本貸与 可能 不可能

●セントラルレビューのためのクロット標本貸与 可能 不可能

●セントラルレビューのための染色体核型異常貸与 可能 不可能

染色体検査が複数回行われている場合には結果を記入して下さい。

西暦 年 月 日 異常なし 異常あり (核型、異常核型数/分析核型数) 解析不能

西暦 年 月 日 異常なし 異常あり (核型、異常核型数/分析核型数) 解析不能

西暦 年 月 日 異常なし 異常あり (核型、異常核型数/分析核型数) 解析不能

4-3. 血液生化学

肝障害を伴わないLDHの上昇

なし あり (LDH IU/ml (施設の正常上限値 IU/ml))

ハプトグロビン 未測定 測定済み (正常 低下)

4-4. 骨髄シンチグラフィ

未施行

施行 西暦 年 月 日

核種 ¹¹¹In ^{99m}Tc

中心骨髄への取り込み 低下 正常

10

Peripheral expansion あり なし

4-5. 骨髄MRI

未施行

施行 西暦 年 月 日

撮影条件

胸壁性における造血量の減少 あり なし

●セントラルレビューのためのフィルムの貸与 可能 不可能

4-6. Ham 試験

未施行

施行 西暦 年 月 日 陰性 陽性

4-7. 砂眼水試験

未施行

施行 西暦 年 月 日 陰性 陽性

4-8. 骨髄細胞の検索

未施行

施行 西暦 年 月 日 検査機関

調べられた GPI アンカー蛋白の種類 CD65、CD69、CD14、その他

GPI アンカー蛋白陰性細胞 なし あり

陰性細胞の割合 (複数の GPI アンカー蛋白を検索した場合、陰性細胞の割合がもっとも高いものを記載してください)

赤血球 %

好中球 %

その他の血球 () %

4-9. HLA-DR15の有無

未検査

検査済み DR15の有無 なし あり

11

ありの場合：DRB1 アレルの種類 DRB1*1501・DRB1*1502・不明
 不明の場合：HLA-A, B のタイピング結果 なし・あり
 ありの場合 A (), B ()
 A (), B ()

5. 治療 (前述での治療も記載して下さい)
 治療開始時までの白血球数
 0 <20 単位 20-50 単位 >50 単位 不明
 赤血球
 血小板

6-1. 診断時から無治療で経過観察
 (現在も無治療・西暦____年____月まで無治療)

以下の治療を複数回行った場合には、該当する頁をコピーして記入してください。

6-2. ATG
施行 (製剤名 _____) ・未施行
 投与量 _____mg/kg/日、____日間
 治療開始日 西暦____年____月
 治療開始時の重症度 (重症度・重症・中等症)

副作用予防のための副腎皮質ステロイド ¹⁾
 ATG 投与期間中：薬剤名 _____ 投与量 _____mg
 ATG 投与終了後：薬剤名 _____、_____ (複数可)
 副腎皮質ステロイドの総投与期間 _____日間

他剤との併用 なし
シクロスポリン・副腎皮質ステロイド (上記を除く) ・G-CSF
蛋白同化ステロイド (薬剤名 _____) ・その他 (_____)

12

治療効果
 Camitta の基準 (別表 2 参照) により判定
CR、PR、NR (効果判定時期 西暦____年____月)

ATG 療法後の白血球数の推移

	ATG 投与前		3ヵ月後		6ヵ月後		12ヵ月後	
	年	月 日	年	月 日	年	月 日	年	月 日
白血球 / μ l								
好中球 / μ l								
赤血球 $\times 10^4/\mu$ l								
ヘモグロビン g/dl								
網赤血球 $\times 10^2/\mu$ l								
血小板 $\times 10^3/\mu$ l								
輸血の必要性	<input type="checkbox"/> なし・ <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> 赤血球・ <input type="checkbox"/> 血小板)		<input type="checkbox"/> なし・ <input type="checkbox"/> あり		<input type="checkbox"/> なし・ <input type="checkbox"/> あり		<input type="checkbox"/> なし・ <input type="checkbox"/> あり	
効果判定	<input type="checkbox"/> CR、 <input type="checkbox"/> PR、 <input type="checkbox"/> NR		<input type="checkbox"/> CR、 <input type="checkbox"/> PR、 <input type="checkbox"/> NR		<input type="checkbox"/> CR、 <input type="checkbox"/> PR、 <input type="checkbox"/> NR		<input type="checkbox"/> CR、 <input type="checkbox"/> PR、 <input type="checkbox"/> NR	

NR 判明後の治療 なし
あり (併用薬継続・変更 (_____) (項目番号による記載可))

寛解 (CR または PR) 後の再発 なし・あり 再発時期 西暦____年____月

再発時の血液検査所見
 白血球数 _____ / μ l
 好中球 _____ %
 赤血球数 _____ $\times 10^4/\mu$ l 輸血あり 輸血なし
 ヘモグロビン _____ g/dl
 MCV _____ fl
 網赤血球数 _____ $\times 10^2/\mu$ l
 血小板数 _____ $\times 10^3/\mu$ l 輸血あり 輸血なし

13

*再発の定義
 治療前に輸血が必要であった例→輸血が再度必要になる。
 治療前に輸血が不要であった例→最高値から 2g/dl 以上ヘモグロビンが低下する。
 再発に対する治療 なし・あり _____ (項目番号による記載可)

以下の 5-3~5-7 の薬剤が ATG との併用療法として用いられた場合は投与期間・投与薬剤名・投与量のみ記入して下さい。

5-3. シクロスポリン
 投与期間 西暦____年____月ー (____年____月まで・現在も投与中)
 投与量 _____mg/kg/日、投与中の血中トラフ濃度 _____ng/ml

治療効果
 Camitta の基準により判定
CR、PR、NR (効果判定時期 西暦____年____月)
 併用薬 なし・
副腎皮質ステロイド・G-CSF・蛋白同化ステロイド (_____)
その他 (_____)
 シクロスポリン依存性の有無 なし・あり

NR 判明後の治療 なし
あり (併用薬継続・変更 (_____) (項目番号による記載可))

寛解後の再発 (シクロスポリン減量・中止による悪化を再発に含む)
なし・あり 再発時期 西暦____年____月

初回再発時の血液検査所見
 白血球数 _____ / μ l
 好中球 _____ %
 赤血球数 _____ $\times 10^4/\mu$ l 輸血あり 輸血なし
 ヘモグロビン _____ g/dl

14

MCV _____ fl
 網赤血球数 _____ $\times 10^2/\mu$ l
 血小板数 _____ $\times 10^3/\mu$ l 輸血あり 輸血なし

初回再発に対する治療 なし・あり _____ (項目番号による記載可)

5-4. 蛋白同化ステロイド
 投与期間 西暦____年____月ー (____年____月まで・現在も投与中)
 薬剤名 _____
 投与量 _____mg/kg/日単独投与

併用薬 なし
シクロスポリン・G-CSF・副腎皮質ステロイド・その他 (_____)

治療効果
 Camitta の基準により判定
CR、PR、NR (効果判定時期 西暦____年____月)

NR 判明後の治療 なし
あり (併用薬継続・変更 (_____) (項目番号による記載可))

寛解後の再発 なし・あり 西暦____年____月

再発時の血液検査所見
 白血球数 _____ / μ l
 好中球 _____ %
 赤血球数 _____ $\times 10^4/\mu$ l 輸血あり 輸血なし
 ヘモグロビン _____ g/dl
 MCV _____ fl
 網赤血球数 _____ $\times 10^2/\mu$ l
 血小板数 _____ $\times 10^3/\mu$ l 輸血あり 輸血なし

15

再発に対する治療 なし・あり _____ (項目番号による記載可)

5-5. 副腎皮質ステロイド (ATG 治療時は除く)
 投与期間 西暦____年____月~ (□____年____月まで・□現在も投与中)
 薬剤名 _____
 投与量 _____mg/日
 併用薬 なし
シクロスポリン・G-CSF・蛋白同化ステロイド (_____)
その他 (_____)

治療効果
 Camitta の基準により判定
CR、PR、NR (効果判定時期 西暦____年____月)
 NR 判明後の治療 なし
あり (□併用薬継続・□変更 (_____) (項目番号による記載可))
 寛解後の再発 なし・あり 再発時期 西暦____年____月

再発時の血液検査所見
 白血球数 _____ / μ l
 好中球 _____ %
 赤血球数 _____ $\times 10^9/\mu$ l 輸血あり 輸血なし
 ヘモグロビン _____ g/dl
 WCY _____ fl
 網赤血球数 _____ $\times 10^9/\mu$ l
 血小板数 _____ $\times 10^9/\mu$ l 輸血あり 輸血なし

再発に対する治療 なし・あり _____ (項目番号による記載可)

5-6. G-CSF (感染症予防または治療を目的とする1ヶ月以内の短期使用は除く)
 投与期間 西暦____年____月~ (□____年____月まで・□現在も投与中)
 薬剤名 _____
 投与量 _____ μ g/日

16

併用薬 なし
シクロスポリン・蛋白同化ステロイド (_____)
副腎皮質ステロイド・その他 (_____)

治療効果
 Camitta の基準により判定
CR、PR、NR (効果判定時期 西暦____年____月)

NR 判明後の治療 なし
あり (□併用薬継続・□変更 (_____) (項目番号による記載可))

寛解後の再発 なし・あり 再発時期 西暦____年____月

再発時の血液検査所見
 白血球数 _____ / μ l
 好中球 _____ %
 赤血球数 _____ $\times 10^9/\mu$ l 輸血あり 輸血なし
 ヘモグロビン _____ g/dl
 WCY _____ fl
 網赤血球数 _____ $\times 10^9/\mu$ l
 血小板数 _____ $\times 10^9/\mu$ l 輸血あり 輸血なし

再発に対する治療 なし・あり _____ (項目番号による記載可)

5-7. その他の薬物療法
 薬剤名 _____
 投与量 _____/日
 投与期間 西暦____年____月~ (□____年____月まで・□現在も投与中)
 他剤との併用 なし
シクロスポリン・副腎皮質ステロイド・G-CSF
蛋白同化ステロイド (薬剤名 _____)・その他 (_____)

17

治療効果
 Camitta の基準により判定
CR、PR、NR (効果判定時期 西暦____年____月)

NR 判明後の治療 なし
あり (□併用薬継続・□変更 (_____) (項目番号による記載可))

寛解後の再発 なし・あり 再発時期 西暦____年____月

再発時の血液検査所見
 白血球数 _____ / μ l
 好中球 _____ %
 赤血球数 _____ $\times 10^9/\mu$ l 輸血あり 輸血なし
 ヘモグロビン _____ g/dl
 WCY _____ fl
 網赤血球数 _____ $\times 10^9/\mu$ l
 血小板数 _____ $\times 10^9/\mu$ l 輸血あり 輸血なし

再発に対する治療 なし・あり _____ (項目番号による記載可)

5-8 副作用のため投与を中止した薬剤 なし・あり
 薬剤名 _____
 投与期間 年 ____月 ____日
 副作用 _____
 処置 _____
 転帰 回復・軽快・不変
後遺症 (_____)・その他 (_____)

5-9. 造血幹細胞移植
施行していない。
施行した。

18

移植施行日 西暦____年____月

5-9-1. ドナー
血縁ドナー (□HLA 一致同胞・□HLA 表現型一致血縁ドナー・□HLA 不一致血縁ドナー____座不一致・□その他 _____)
非血縁ドナー □DNA レベルですべて一致・□DNA ____座不一致・□その他 ____

5-9-2. 移植片
骨髓・□末梢血幹細胞・□臍帯血

5-9-3. 移植前処置
シクロホスファミドのみ
シクロホスファミド+ATG (製剤 _____)
シクロホスファミド+全身放射線照射 (_____)Gy
シクロホスファミド+全身リンパ節照射 (_____)Gy
その他 (_____)

5-9-4. 移植の転帰
再燃なく生存 (移植後____ヶ月経過)
死亡 (移植後____日目) 死亡原因 _____

6. 現在または最終確認日 (西暦____年____月) の状態 (無治療の場合も Camitta の基準に当てはめて記載して下さい)
 1. CR
 2. PR
 3. NR で輸血 (赤血球 2 単位/____週、血小板 10 単位/____週) が必要
 4. MDS (FAB 分類の _____) に移行 (西暦____年____月)
 5. AML (FAB 分類の _____) に移行 (西暦____年____月)
 6. PNH に移行 (西暦____年____月)
 7. 死亡 (西暦____年____月) 死亡原因 _____
 8. 不明 (_____)のため

19

7. 経過中の染色体異常の出現

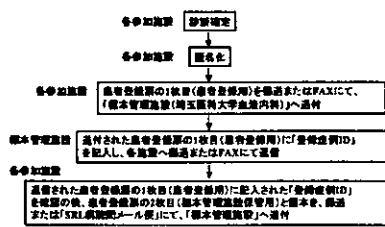
なし・あり(出現時期 西暦 年 月、検型)

異常検出数/分析検型数 (/)

各参加施設に送付されるもの

1. 患者登録票(3枚綴り)
 - 1枚目「患者登録用」
 - 2枚目「標本管理施設保管用」
 - 3枚目「参加施設保管用」
2. 登録標本送付ケース
3. 送付ケース用ラベル
4. 標本用ラベル

症例登録方法



送付ケース用ラベル記入事項

登録症例ID:
 骨髓生検番号:B (部位)
 骨髓穿刺番号:A (部位)
 ※標本登録番号は標本管理施設が記入したもの

記入例)胸骨骨髓穿刺の場合
 登録症例ID:10-001
 骨髓生検番号:B (部位:)
 骨髓穿刺番号:A1(部位:胸骨)

記入例)腸骨骨髓生検の場合
 登録症例ID:10-001
 骨髓生検番号:B1(部位:腸骨)
 骨髓穿刺番号:A (部位:)

標本用ラベル記入事項

登録症例ID-骨髓生検番号(または骨髓穿刺番号)
 部位
 染色体法

記入例)胸骨骨髓穿刺の場合
 10-001 - A1 胸骨 HE染色
 10-001 - A1 胸骨 MG染色
 10-001 - A1 胸骨 Fe染色

記入例)腸骨骨髓生検の場合
 10-001 - B1 腸骨 HE染色

平成 15 年度・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班」(班長:小嶋光博)

再生不良性貧血の前方視症例登録:セントラルレビュー

実施責任者 別所 正典
埼玉医科大学血液内科

主任研究者 小嶋 光博
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班
昭和大学藤が丘病院 内科血液
〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘 1-30
TEL:045-971-1151(ext.6336)
FAX:045-973-8833
E-mail online@med.showa-u.ac.jp

実施計画書

第 1 版 2003 年 11 月 01 日
第 2 版 2003 年 11 月 12 日
第 3 版 2003 年 11 月 25 日
第 4 版 2003 年 12 月 01 日
第 5 版 2003 年 12 月 15 日

1

1. 前方視症例登録およびセントラルレビューの背景と目的
背景

再生不良性貧血には骨髓に特徴的な異形成を認める症例もあり、骨髓異形成症候群との鑑別が困難である症例も少なくない。再生不良性貧血の本邦の診断基準では骨髓異形成症候群の除外が明記されているが、異形成の有無の判定基準は明確ではない。「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班」による再生不良性貧血に対するプロスペクティブな治療研究が行われる場合、その診断に際し「特発性造血障害に関する調査研究班」としてのコンセンサスを得ることが望ましい。

そこで、「特発性造血障害に関する調査研究班」で予定されている成人再生不良性貧血患者のプロスペクティブな症例登録に、以下のセントラルレビュー方式を組み込む必要がある。

目的

- (1) プロスペクティブな治療研究に際し、「特発性造血障害に関する調査研究班」としての診断のコンセンサスを得る。
- (2) 異形成の判定基準を作成し、再生不良性貧血の診断基準を明確にする。

2. 対象

2003 年 12 月 1 日以降、「特発性造血障害に関する調査研究班」および「骨髓異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班」参加施設のうち、本症例登録に参加する施設において新規に再生不良性貧血と診断されたすべての症例。ただし、添付の同意説明文書によって患者本人ないし代読者から文書による同意が得られない症例は除外する。

3. 実施期間

実施期間(症例登録の受付期間)は、本申請の倫理委員会承認日より、2006 年 3 月 31 日までとする。

4. 前方視症例登録およびセントラルレビューの方法

登録の方法は、2.に該当する症例について添付の患者登録票(1 枚目「患者登録用」、2枚目「標本管理施設保管用」、3 枚目「参加施設保管用」)にて症例の登録を行

3

目次

1. 前方視症例登録とセントラルレビューの背景と目的	3
2. 対象	3
3. 実施期間	3
4. 前方視症例登録およびセントラルレビュー方法	3
(4-1) セントラルレビューにおける主たる検料項目	5
(4-2) 患者登録票記載上の留意点	5
5. プライバシーの保護と匿名化の方法	5
6. 同意の取得	5
7. 登録、セントラルレビュー結果の公表	6
8. 登録、セントラルレビュー参加施設	6
9. 登録、セントラルレビューに関する問い合わせ	6
10. 登録票送付要領	7
付録 1 同意説明文書	8
付録 2 同意書(マルチ保存用)	11
付録 3 同意書(患者保存用)	12

2

う、各参加施設は、匿名化(匿名化の項目を参照)を行った後、患者登録票の 1 枚目(患者登録用)を郵送または FAX にて、「標本管理施設(埼玉医科大学血液内科)」へ送付する。標本管理施設は、送付された患者登録票の 1 枚目(患者登録用)に「登録症例 ID」を記入し、各施設へ郵送または FAX にて返信する。各参加施設は返信された患者登録票の 1 枚目に記入された「登録症例 ID」を確認の後、患者登録票の 2 枚目(標本管理施設保管用)と標本を、郵送または「SRL 病院間メール便」にて、「標本管理施設」へ送付する。送付する標本は、診断時骨髄生検標本(H/E 染色)・クロット標本(H/E 染色)・骨髓塗抹標本(MG 染色 又は WG 染色、鉄染色)とする。標本の送付は別記の要領(登録票送付要領の項目を参照)で、標本管理施設で用意した登録票送付専用のケースを用い「生検、穿刺の部位」、「登録症例 ID」等を明記し送付する(別項参照)。診断に際し、複数回の穿刺/生検を行った場合は、その複数回の穿刺/生検標本がセントラルレビューの対象になる。標本のセントラルレビューは「換臓担当施設」がおこなう。換臓担当施設による小委員会を開催し、セントラルレビュー結果の評価をおこなう。

患者登録票は郵送、または FAX にて下記宛に送信する。

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
埼玉医科大学血液内科(第一内科)
松田 晃
FAX 送信先 049-295-8025
E-mail: amatsu@saitama-med.ac.jp
TEL: 049-276-1186

標本管理施設

埼玉医科大学血液内科

換臓担当施設(現在調査中)

長崎大学原研内科
金沢大学血液内科
東京大学医学部研究所小児科
埼玉医科大学血液内科

4

(4-1) センtralレビューにおける主たる検討項目

1. 骨髓細胞密度の評価
2. 異形成の有無とその程度
3. その他の特記すべき形態学的所見の有無と評価
4. 形態学的診断

(4-2) 患者登録票記載上の留意点

「患者匿名化 ID」は、各登録参加施設が後日の照会が可能となるように重複なく割り振る(匿名化の項目を参照)。

5. プライバシーの保護と匿名化の方法

- (1) 登録症例に関してカルテ等を参照して患者登録票を記入する。
- (2) 患者登録票には各参加施設ごとの「患者匿名化 ID」を記入し、個人を特定可能な情報(名前、カルテ番号、患者 ID 番号など)は記入しない。
- (3) 「患者名」各施設の「患者 ID」「患者匿名化 ID」「登録症例 ID」の対応表は各施設の個人情報管理者が別途これを作成し、保管する(連絡可能匿名化)。「根本管理施設/検体担当施設」から各施設への参照はすべて「登録症例 ID」を通じておこなう。

6. 同意の取得

該当する患者本人ないし患者が 18 歳未満の場合は代際者に、添付の同意説明文書を用いて以下の点に関して説明し、添付の「同意書」の書式により文書により同意を取得する。同意書は二部作成し、一部はカルテに一部は患者ないし家族が保管するものとする。

- (1) 本登録が厚生科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業の一部として行われること。
- (2) 登録、センtralレビューの意義、目的と方法
- (3) 同意は任意であること、および同意の撤回は結果の公表以前においてはいつの時点でも可能であること。また、同意を拒否することによりいかなる不利益も被らないこと。
- (4) 登録、センtralレビューに参加することにより、健康被害は生じないこと。
- (5) 登録、センtralレビューにともなう経済的負担はないこと。また登録、センtral

5

レビュー参加に報酬は伴わないこと。

- (6) 登録、センtralレビューの成果は学会発表、学術論文として公表されることがある。
- (7) プライバシーは保護されること。
- (8) 登録、センtralレビューに関する相談窓口を設置すること。

7. 登録、センtralレビュー結果の公表

検討結果については、学会報告および学術雑誌に掲載される可能性がある。また、厚生科学研究費補助金・特定疾患対策事業「特発性造血障害に関する調査研究班」で実施される他の研究に検討結果が使用されることがある。

8. 登録、センtralレビュー参加施設

厚生科学研究費補助金・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班」および「骨髓異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班」の班員、班友の所属する施設のうち、各施設が設置する倫理委員会の承認を受けた施設。

9. 登録、センtralレビューに関する問い合わせ

研究に関する質問、疑問については、下記の研究事務局で適宜受け付けるものとする。

登録、センtralレビュー事務局
埼玉医科大学 血液内科
代表者 別所正典
問い合わせ担当 松田 晃
TEL: 049-276-1186
FAX: 049-295-8025
E-mail: amatsu@saitama-med.ac.jp

6

10. 登録標本送付要領

各参加施設は下記の要領に従い、記入事項を送付ケース用・標本用ラベルに記入し、それぞれのラベルを送付ケース、標本に貼り、根本管理施設に送付する。

(10-1) 送付ケース用ラベル記入事項

登録症例 ID:
骨髓生検番号: B (部位)
骨髓穿刺番号: A (部位)

記入例) 胸骨骨髓穿刺の場合
登録症例 ID: 10-001
骨髓生検番号: B (部位)
骨髓穿刺番号: A 1 (部位 胸骨)

記入例) 腸骨骨髓生検の場合
登録症例 ID: 10-001
骨髓生検番号: B 1 (部位 腸骨)
骨髓穿刺番号: A (部位)

(10-2) 標本用ラベル記入事項

登録症例 ID-骨髓生検番号(または骨髓穿刺番号)
部位
染色法

記入例) 胸骨骨髓穿刺の場合
10-001-A 1 胸骨クワット HE 染色
10-001-A 1 胸骨 MG 染色
10-001-A 1 胸骨 Fe 染色

記入例) 腸骨骨髓生検の場合
10-001-B 1 腸骨生検 HE 染色

7

付録 1 同意説明文書
「再生不良性貧血の前方視症例登録：センtralレビュー」
同意説明文書

はじめに

本登録は、平成 15-18 年度厚生科学研究費補助金・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班」の研究事業の一部としておこなわれるものです。再生不良性貧血では貧血、白血球減少、血小板減少などを示す骨髓異形成症候群という病気との鑑別が容易ではない場合が少なくありません。

本登録では、再生不良性貧血と診断された患者さん、あるいは、患者さんが 18 歳未満の場合にはその御家族の方に登録へのご協力をお願いしています。

症例登録の意義と目的

再生不良性貧血と骨髓異形成症候群とは一見似ていますが、これらを正確に区別することは、適切な治療法を選択したり、病気の将来の見通しを予測する上で重要な問題です。現在の再生不良性貧血の診断には、「特発性造血障害に関する調査研究班」の診断基準がもちいられています。この診断基準では、再生不良性貧血と診断するためには、患者さんの診断が骨髓異形成症候群でないことが必要とされています。しかし、再生不良性貧血と骨髓異形成症候群を明確に区別するために決め手となる検査はなく、骨髓検査、骨髓染色体検査などの結果を総合的に判断し、注意深く診断しているのが実状です。

今回本登録への参加をお願いしているのは、各病院で再生不良性貧血と診断された患者さんです。本登録では、センtralレビュー方式という方法で、複数の専門医が再生不良性貧血の患者さんの骨髓検査の標本を顕微鏡を用いて詳細に観察・検討することにより、その成果を診断基準、治療研究等に反映していくことを目的としています。あなた、もしくは御家族の方が、本登録に参加されることによって、必ずしもその成果を享受できる可能性がない場合もあり

8

ますが、こうした検討を通じて、現在満足できる診断法が確立されていない再生不良性貧血の診断精度の向上を図ることは大変大切なことであると考えています。登録の趣旨をご理解いただき、ご協力願えれば幸いです。

研究の方法

御本人ないし御家族の方の同意の得られた患者さんについて、参加施設の担当医師が病院の診療記録(カルテ)をもとに解析に必要な項目について「患者登録票」が記入されます。その際、患者さんの個人情報(氏名)がわからないよう匿名化がなされています。「原本管理施設」(埼玉医科大学 血液内科)に「患者登録票」および「骨髓標本」が送付されます。「検体担当施設」では、骨髓標本を顕微鏡を用いて検討します。

研究期間

2003年12月1日から2006年3月31日

健康被害について

本検討は、各病院ですすでに行われた骨髓検査の標本と診療記録に基づいて記入された「患者登録票」による解析を行うものです。従って、本登録に参加することにより患者様に健康上の被害が生ずる危険性は一切ありません。

同意は任意であること

この検討への参加は患者さん、もしくは患者さんが18歳未満の場合にはご家族の方の自由意思によるものです。本登録の説明をよく理解された上で、ご自身の判断によって参加の決定を行ってください。また一旦同意されたあとも、検討が終了して学会・学術論文誌上で公表される以前であればいつでも同意を取り消すことができます。あなたがこの登録に参加しない場合や同意を取り消した場合においても、患者さんに最も適した治療を行い、治療上の不利な扱いを受けたり、不利益を被ったりすることはありません。

研究成果の公表とプライバシーの保護について

本検討で得られた結果は、専門の学会や学術雑誌に発表されることがありますが、患者さんのプライバシーは厳重に保護されます。検討結果発表の際には慎重な配慮をし、個人に関する情報(氏名など)が外部に公表されることは一切ありません。

登録参加に伴う経済的負担および報酬について

本登録は、厚生科学研究費補助金により遂行される検討です。本登録に参加されることにより、患者さんないし御家族の方にいかなる経済的負担も生じません。また、本登録にご協力いただくことに対する報酬はありません。

登録に対するご相談に関して

本登録に関して、ご協力いただく患者さん、ないしその御家族の方からの御質問、御相談には随時対応させていただいております。本登録に対する疑問、苦情、御相談などがございましたら、下記までご連絡ください。

連絡先

問い合わせ担当者 松田 晃
TEL: 049-276-1166
FAX: 049-255-9025
〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38
埼玉医科大学血液内科(第一内科)

付録2 同意書(カルテ保存用)

同意書

「再生不良性貧血の前方視症例登録：セントラルレビュー」
同意書説明文書

私はこの登録に参加するにあたり、下記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容を十分理解いたしましたので、本登録に参加することに同意します。

- (1) はじめに
- (2) この登録の方法
- (3) この登録の予定期間
- (4) この登録に参加することにより健康被害は生じないこと
- (5) この登録への参加は、患者の自由意思によるものであること
- (6) 同意は検討終了以前のいかなる時点においても撤回が可能なこと
- (7) この登録への参加に同意しない場合にも不利益を被らないこと
- (8) 検討結果は学会および学術論文で公表される可能性があること
- (9) プライバシーは厳守されること
- (10) この登録に参加することによる経済的負担は生じないこと
- (11) この登録に対する報酬はないこと
- (12) 相談窓口について

【患者さんの署名欄】

私は自由意志により、この登録に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日
患者 氏名 : _____
患者ないし家族 氏名 : _____ (自署)
患者との関係 本人・家族(説明)

【医師の署名欄】

私は、上記患者に、この登録について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日
所属 : _____
氏名 : _____ (自署)

付録3 同意書(患者保存用)

同意書

「再生不良性貧血の前方視症例登録：セントラルレビュー」
同意書説明文書

私はこの登録に参加するにあたり、下記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容を十分理解いたしましたので、本登録に参加することに同意します。

- (1) はじめに
- (2) この登録の方法
- (3) この登録の予定期間
- (4) この登録に参加することにより健康被害は生じないこと
- (5) この登録への参加は、患者の自由意思によるものであること
- (6) 同意は検討終了以前のいかなる時点においても撤回が可能なこと
- (7) この登録への参加に同意しない場合にも不利益を被らないこと
- (8) 検討結果は学会および学術論文で公表される可能性があること
- (9) プライバシーは厳守されること
- (10) この登録に参加することによる経済的負担は生じないこと
- (11) この登録に対する報酬はないこと
- (12) 相談窓口について

【患者さんの署名欄】

私は自由意志により、この登録に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日
患者 氏名 : _____
患者ないし家族 氏名 : _____ (自署)
患者との関係 本人・家族(説明)

【医師の署名欄】

私は、上記患者に、この登録について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日
所属 : _____
氏名 : _____ (自署)

再生不良性貧血患者登録個人票 (患者登録用) version 3

患者匿名化 ID: _____ (※各施設が記入)
 登録症例 ID : _____ (※本管理施設が記入)
 記入日 西暦 ____年 ____月 ____日
 現在の年齢 ____歳 性別 男 女
 施設名 _____ 病院 _____ 科 _____
 記入または連絡先医師氏名 _____ 先生
 連絡先電話番号 _____
 連絡先 FAX 番号 _____
 連絡先 E-Mail アドレス _____

患者登録票の 1 枚目 (患者登録用) は下記宛に郵送、または FAX にて送信をお願いします。

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
 埼玉医科大学血液内科 (第一内科)
 松田 晃
 FAX 送信先 049-295-8025
 E-mail: amatsu@satama-med.ac.jp
 TEL: 049-276-1180

患者登録票の 2 枚目 (本管理施設保管用) は原本と共に、下記宛に郵送、または「SRL 病院間メール」にて送付をお願いします。

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
 埼玉医科大学血液内科 (第一内科)
 松田 晃

患者登録票の 3 枚目 (参加施設保管用) は各施設で保管をお願いします。

再生不良性貧血患者登録個人票 (本管理施設保管用) version 3

患者匿名化 ID: _____ (※各施設が記入)
 登録症例 ID : _____ (※各施設が記入)
 記入日 西暦 ____年 ____月 ____日
 現在の年齢 ____歳 性別 男 女
 施設名 _____ 病院 _____ 科 _____
 記入または連絡先医師氏名 _____ 先生
 連絡先電話番号 _____
 連絡先 FAX 番号 _____
 連絡先 E-Mail アドレス _____

発病年月 西暦 ____年 ____月 (発病時 ____歳)

発病の原因

- 1. 不明 (特発性)
- 2. 二次性 (薬剤性 (関連性が疑われる薬剤 _____)、ウイルス感染 (ウイルス名 _____)、妊娠、化学物質 _____、その他 _____)
- 3. 肝臓関連
- 4. 発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 5. 先天性 (Fanconi 貧血、その他 _____)

診断時の血液検査所見

白血球数 _____ / μ l
 好中球 _____ %
 赤血球数 _____ $\times 10^9$ / μ l 輸血あり 輸血なし
 ヘモグロビン _____ g/dl
 MCV (赤血球輸血前の値) _____ fl
 網赤血球数 _____ $\times 10^9$ / μ l
 血小板数 _____ $\times 10^9$ / μ l 輸血あり 輸血なし

血液生化学

肝障害を伴わない LDH の上昇
なし あり (LDH _____ IU/ml (施設の正常上限値 _____ IU/ml))
 ハプトグロビン 未測定 測定済み (正常 低下)

重症度 軽症 中等症 やや重症 重症 最重症

診断時の骨髄所見 (複数回おこなった場合はそのすべてを記載する)

骨髓生検 (骨髓生検番号は B1、B2 と記載)

骨髓生検番号 (B) _____
低形成 正形成 過形成
 骨髓生検番号 (B) _____
低形成 正形成 過形成

骨髓穿刺 (骨髓生検番号は A1、A2、A3 と記載)

骨髓穿刺番号 (A) _____
 穿刺部位 (胸骨 腸骨 その他 _____)
 有核細胞数 _____ $\times 10^9$ / μ l
 芽球 _____ % 赤芽球系 _____ % 骨髄球系 _____ % リンパ球 _____ %
 形態異常 なし・あり (赤芽球、顆粒球、巨核球)
 染色体検査 未施行・施行: 異常なし・異常あり・解析不能
 (核型 _____、異常核型数/分析核型数 /)

骨髓穿刺番号 (A) _____

穿刺部位 (胸骨 腸骨 その他 _____)
 有核細胞数 _____ $\times 10^9$ / μ l
 芽球 _____ % 赤芽球系 _____ % 骨髄球系 _____ % リンパ球 _____ %
 形態異常 なし・あり (赤芽球、顆粒球、巨核球)
 染色体検査 未施行・施行: 異常なし・異常あり・解析不能
 (核型 _____、異常核型数/分析核型数 /)

骨髓穿刺番号 (A) _____

穿刺部位 (胸骨 腸骨 その他 _____)
 有核細胞数 _____ $\times 10^9$ / μ l
 芽球 _____ % 赤芽球系 _____ % 骨髄球系 _____ % リンパ球 _____ %
 形態異常 なし・あり (赤芽球、顆粒球、巨核球)
 染色体検査 未施行・施行: 異常なし・異常あり・解析不能
 (核型 _____、異常核型数/分析核型数 /)

その他特記事項

再生不良性貧血患者登録個人票 (参加施設保管用) version 3

患者匿名化 ID: _____ (※各施設が記入)
 登録症例 ID : _____ (※各施設が記入)
 記入日 西暦 ____年 ____月 ____日
 現在の年齢 ____歳 性別 男 女
 施設名 _____ 病院 _____ 科 _____
 記入または連絡先医師氏名 _____ 先生
 連絡先電話番号 _____
 連絡先 FAX 番号 _____
 連絡先 E-Mail アドレス _____

発病年月 西暦 ____年 ____月 (発病時 ____歳)

発病の原因

- 1. 不明 (特発性)
- 2. 二次性 (薬剤性 (関連性が疑われる薬剤 _____)、ウイルス感染 (ウイルス名 _____)、妊娠、化学物質 _____、その他 _____)
- 3. 肝臓関連
- 4. 発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 5. 先天性 (Fanconi 貧血、その他 _____)

診断時の血液検査所見

白血球数 _____ / μ l
 好中球 _____ %
 赤血球数 _____ $\times 10^9$ / μ l 輸血あり 輸血なし
 ヘモグロビン _____ g/dl
 MCV (赤血球輸血前の値) _____ fl
 網赤血球数 _____ $\times 10^9$ / μ l
 血小板数 _____ $\times 10^9$ / μ l 輸血あり 輸血なし

血液生化学

肝障害を伴わない LDH の上昇
なし あり (LDH _____ IU/ml (施設の正常上限値 _____ IU/ml))
 ハプトグロビン 未測定 測定済み (正常 低下)

重症度 軽症 中等症 やや重症 重症 最重症

診断時の骨髄所見 (複数回おこなった場合はそのすべてを記載する)

骨髓生検(骨髓生検番号は B1、B2 と記載)

■骨髓生検番号(B__)
低形成・正形成・過形成
■骨髓生検番号(B__)
低形成・正形成・過形成

骨髓穿刺(骨髓生検番号は A1、A2、A3 と記載)

■骨髓穿刺番号(A__)
穿刺部位(胸骨・腸骨・その他__)
有核細胞数____ $\times 10^6/\mu\text{l}$
芽球____% 赤芽球系____% 骨髄球系____% リンパ球____%
形態異常 なし・あり(赤芽球、顆粒球、巨核球)
染色体検査 未施行・施行:異常なし・異常あり・解析不能
(核型_____, 異常核型数/分析核型数____/____)
■骨髓穿刺番号(A__)
穿刺部位(胸骨・腸骨・その他__)
有核細胞数____ $\times 10^6/\mu\text{l}$
芽球____% 赤芽球系____% 骨髄球系____% リンパ球____%
形態異常 なし・あり(赤芽球、顆粒球、巨核球)
染色体検査 未施行・施行:異常なし・異常あり・解析不能
(核型_____, 異常核型数/分析核型数____/____)
■骨髓穿刺番号(A__)
穿刺部位(胸骨・腸骨・その他__)
有核細胞数____ $\times 10^6/\mu\text{l}$
芽球____% 赤芽球系____% 骨髄球系____% リンパ球____%
形態異常 なし・あり(赤芽球、顆粒球、巨核球)
染色体検査 未施行・施行:異常なし・異常あり・解析不能
(核型_____, 異常核型数/分析核型数____/____)
■その他特記事項

日本血液学会臨床研究部
血液疾患科 庶務
原発性慢性骨髄腫症の全国調査について (お問い合わせ)

拝啓
 題の上では立冬を迎える今日この頃、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: 山口秀昭教授) 特発性造血幹細胞病分科では、骨髄腫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。2000年度も引き続き症例の登録をお願いさせていただきたく存じます。2002年12月以降に新たに診断された原発性慢性骨髄腫症の症例がございましたら、別紙にご記載の上、ご登録をお願いいたします。また、一昨年、昨年に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送付をお願いします。
 なお、平成16年分新規登録症例および昨年までの登録例の調査用紙は、平成16年12月18日までにFAXで送付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、ご返送いただけますようお願い申し上げます。
 また、原発性慢性骨髄腫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、本邦での症例を把握し、予後因子等に関し全国調査をさせて頂いております。平成16年に、原発性慢性骨髄腫症症例に対し、造血幹細胞移植した症例がございましたら、今回同封にご登録をお願いします。
 お忙しい所、誠に恐縮ですが、何卒ご協力のはばよろしくお願い申し上げます。
 敬具

平成16年11月16日

厚生科学研究所 特発性造血幹細胞に関する研究班 班長
 昭和大学が在病院内科血液 教授 小嶋光博
 九州大学附属病院内科 (第一内科) 教授 原田英樹
 血液科 九州大学第一内科 下田和哉

連絡先
 〒812-8582 福岡市東区馬場3-1-1 九州大学 第一内科 下田和哉
 TEL: 092-642-6230
 FAX: 092-642-6247
 E-mail: kabimoda@intmed1.med.kyusyu-u.ac.jp

原発性慢性骨髄腫症登録用紙
 (平成16年 新規登録および過去の移植症例の調査)

FAX: 092-642-6247 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12月1日以前新たに診断された原発性慢性骨髄腫症症例がございましたか? _____
 平成16年に、骨髄腫症に対し、造血幹細胞移植をされた症例はありますか? _____

新たに原発性慢性骨髄腫症と診断した症例 _____
 あり、 なし

「あり」の場合、下記および別紙の調査用紙にご記入をお願いします。

患者名: _____
 患者番号 (病院での): _____
 生年月日: 男・女・昭和・平成 年 月 日
 性別: 男・女、年齢: _____ 歳
 出身地: _____ 都道府県
 診断日: 昭和、平成 年 月 日
 確定診断時期: 昭和、平成 年 月 日
 移植時期: 昭和、平成 年 月 日
 移植 regimen: _____
 移植後の状態: 血腫、赤血球
 HLA 適合性: full match, Hlocus mismatch, 3 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)

原発性慢性骨髄腫症 調査用紙
 (平成16年 新規症例分) (事務局のほうで記載いたします)
 FAX: 092-642-6247 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 (病院での): _____

初発症状: なし、あり (内容: _____)
 合併症: なし、あり (内容: _____)
 PNHの合併を疑わせる所見、またはPNHからの移行などはありませんでしょうか? (あり、なし、不明)
 「あり」とお答えいただいた場合には、表面抗原の結果などありましたらお教えください。()

血液検査結果: なし、あり (内容: _____)
 診断検査: 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
 血液型: _____
 血液凝固検査: (骨髄、末梢血)
 Flowcytometry: (骨髄、末梢血)
 LDH U/L, AST U/L, ALT U/L, Thil 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
 骨髄腫症に対する治療: 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: _____

原発性慢性骨髄腫症調査用紙
 (平成11,12,13,14年度 既登録症例分)

FAX: 092-642-6247 下田 和哉 宛
 No. _____

施設名: _____ 記載者名: _____
 電話番号: _____ FAX: _____
 E-mailアドレス: _____
 記載日: _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者名: _____ 患者番号 (病院での): _____
 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、あり (内容: _____)
 合併症: なし、あり (内容: _____)
 PNHの合併を疑わせる所見、またはPNHからの移行などはありませんでしょうか? (あり、なし、不明)
 「あり」とお答えいただいた場合には、表面抗原の結果などありましたらお教えください。()

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: _____)

高齢者または臓器障害を有する
high-risk 骨髄異形成症候群症例に対す
る骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種
末梢血幹細胞移植に関する臨床第 I/II 相
試験プロトコール

厚生科学研究補助金（特定疾患対策事業）
特異性造血器障害に関する研究班（小嶋班）

研究協力者 谷本光音
岡山大学大学院医学総合研究科・血液・腫瘍・呼吸器内科
連絡先：700-8558 岡山市農田町 2-5-1
TEL：086-235-7224
FAX：086-232-8226

作成：20000120
改訂：20000703
改訂：20000704
改訂：20000706
改訂：20000714
改訂：20000717
改訂：20000726
改訂：20000913
改訂：20001011
改訂：20001025
改訂：20001214
改訂：20010625
改訂：20020822
改訂：20031109

平成 16 年 2 月 5 日

厚生科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）
特異性造血器障害に関する研究班（小嶋班）
分担研究者・研究協力者各位

班 長	小嶋光博
岡山大学血液腫瘍呼吸器内科	谷本光音
九州大学病態移植内科	原田真穂

讀者の皆様、先生方にはますますご理解のこととお喜び申し上げます。
さて、昨年11月にお知らせし、また、先日の平成 15 年度第二回合同委員会でも発表さ
せていただきましたように、共通プロトコールによる共同研究「高齢者または臓器障害を有
する high risk 骨髄異形成症候群症例に対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血
幹細胞移植に関する臨床第 I/II 相試験」は、症例登録期間を本年末まで延長しました。また、
登録例7例のうち移植実施は6例で、このうち2例で生着後に一時ドナータイプが優勢とな
った後に、MDS クローンが優勢となっています。このため、プロトコールの「7-1 移植前治
療」の「最初の7例で2例以上の拒絶がみられたら、cyclophosphamide の1回投与量を
45mg/kg に増量する。また、cyclophosphamide の1回投与量を 45mg/kg にしても、7例中4
例以上で full chimerism が得られなければ、cyclophosphamide の1回投与量を 60mg/kg に
増量する。」を適用して、移植前治療を下 記の様に変更することいたしました。

fludarabine	25 mg/m ² , iv,	days -5, -4, -2, -1
cyclophosphamide	45 mg/kg, iv,	days -7, -6

研究期間の延長と併せてプロトコールの小改訂を行いましたので、先生方におかれま
しては、それぞれの参加施設の IRB に対して必要 な手続きをお取りいただき、積極的に症例
を登録いただきますようお願い申し上げます。

プロトコール改定点

1. 13-1 の「症例登録期間を平成 13 年1月から3年間」を「症例登録期間を平成 13 年1月
から4年間に変更
2. 研究実施責任者を「九州大学病態移植内科 原田真穂」から「岡山大学血液・腫瘍・呼
吸器内科 谷本光音」移植後2年報告書を追加
3. 患者登録票、ドナー登録票、採取データ票、移植後 day30 報告書、移植後 day100 報
告書の「岡山大学第二内科」を「岡山大学血液・腫瘍・呼吸器内科 池田和真」に変更
4. ドナー登録票の「患者氏名」を「患者イニシャル」に変更し、「ドナー氏名」を「ドナーイ
ニシャル」に変更
5. 「移植後2年報告書」を追加

連絡先 700-8558 岡山市農田町 2-5-1 岡山大学血液・腫瘍・呼吸器内科 池田和真
TEL:086-235-7227, FAX:086-232-8226, e-mail:kazkade@md.okayama-u.ac.jp

MDSにおけるAML1遺伝子変異に関する研究

1. 研究目的

骨髄異形成症候群 (MDS) は造血幹細胞レベルにおいて複数の遺伝子異常がおこることにより発症すると考えられている。白血病では病型特異的なバランス型相互転座などの染色体異常が原因と深く関係するキメラ蛋白が知られているのは対照的に、MDS では t(8;21)(q24;q22) などの欠失型染色体異常が認められるのみで、原因となる遺伝子異常は見つかっていない。また MDS における遺伝子レベルでの異常としては RAS, p53 などの点突然変異が報告されているが、疾患特異的なものとは考えにくく、未だに不明な点が多い。

転座因子 AML1 の点変異は、先天性あるいは後天性が様々な血液疾患を惹起することが報告されてきた。高頻度に白血病を発症する家族性血小板減少症 (FPD/AML) の系系では、AML1 遺伝子の点変異が原因であると考えられている。また未分化型急性骨髄性白血病 (AML-M0) では、高率に点突然変異が認められる。われわれも原簿検査や放射線治療後、抗がん剤投与後に発症した AML や MDS に AML1 の変異が高頻度に認められることを見出し、これらの報告では AML1 の点突然変異は runt ドメインを中心に分布していた。

さらにわれわれは、MDS 症例とりわけ RAEB, RAEBt, MDS から移行した AML (これを MDS/AML と定義) において AML1 遺伝子全長を解析した結果、約 20% の症例に AML1 の点突然変異が見られ、runt ドメインより C 末端側の領域にも変異があることを見出した。AML1 変異を持つ MDS/AML 症例は、特たない症例と比較して有害に予後不良であった。以上のことから、MDS/AML における AML1 点突然変異は、AML におけるキメラ蛋白と同様に原因のマスターイベントとなっている可能性があり、疾患単位を形成するのではないかと考えられる。

そこで本研究では、多数の MDS 症例について AML1 点突然変異を解析し、変異を有する症例の臨床病態と予後を明らかにする。そして遺伝子レベルから MDS の分類を再検討して AML1 点突然変異を新たな疾患単位として精確していくことを目的とする。

2. 試料提供者及び試料

MDS あるいは MDS 由来の AML と診断された患者のうち、文書で同意していただいた方を試料提供者とする。試料として骨髓血の一部 (ヘパリン加 0.5ml 程度) を採取された試料は、検体採取施設において固有の ID を割り当て、さらに、広島大学個人識別情報管理室により連絡可能匿名化が行われる。研究実施者には臨床検査データなどの情報と匿名化された ID のみが提示され、研究実施者はこれらの情報のもとで解析を行う。患者固有 ID は後日の照会が可能となるよう重複なく割り振っていただくようお願いいたします。

3. 研究成果公表

特異性造血障害に関する調査研究並びに学会で報告するとともに、学術雑誌に発表する。

4. 倫理委員会の審査について

本研究では、遺伝子解析に関する倫理委員会の承認を得ていただく必要があります。倫理委員会申請に必要な書類のひな形を添付しておりますので、各施設の倫理委員会の要件に合わせて変更して申請してください。

5. 検体の送付

ID を記入した登録票に必要事項を記入の上、SRL の病院間メール(4℃)等でお送りください。

検体送付先：〒734-8553 広島市南区西一丁目二番三号
広島大学原簿放射線医学研究所血液内科 新美 寛正

6. 研究責任者 広島大学原簿放射線医学研究所血液内科 木村 昭郎

7. 文献

- Harada H, et al: Implications of somatic mutation in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Blood* 101:673-680, 2003
- Harada H, et al: High incidence of somatic mutations in the AML1/RUNX1 gene in myelodysplastic syndrome and low blast percentage myeloid leukemia with myelodysplasia. Emphasis on mutations in the carboxy-terminal region. *Blood* (in press)

MDSにおけるAML1遺伝子変異に関する研究

登録票

検体採取日 年 月 日

施設名 _____ 担当医師 _____

患者固有 ID _____ イニシャル _____ 年齢 _____ 才 男・女

診断日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

MDS由来のAMLの場合、MDSの診断時期 _____ 年 _____ 月

MDS	RA	RAEB	RAEBt	CMML	unclassified
① 染色体のAMLの場合	M0 M1 M2 M3 M4 M5 M6 M7				
IPSS	low	Int-1	Int-2	High	
骨髄中芽球	<5%	2~10%	11~20%	21~30%	

(○で囲んでください。)

染色体異常 以前に染色体分析がある場合 検査日 年 月 日

最近の末血所見
Hb _____ g/dl, WBC _____ /μl, IN _____ %, PLT _____ ×10⁹/μl

二次性MDSが疑われる場合

化学療法既往: 病名 () 薬剤名・時期 ()

放射線療法既往: 病名 () 部位・用量・時期 ()

その他疑われる原因・治療など ()

FAX 送付先 082-256-7108

広島大学原簿放射線医学研究所血液内科 新美 寛正 宛

研究代表者 広島大学原簿放射線医学研究所血液内科 木村 昭郎

(倫理審査関係書類ひな形)

研究計画書

申請者 (貴施設責任者) _____ 大学 _____ 教員 _____

- 課題名 骨髄異形成症候群 (MDS) のにおけるAML1遺伝子変異に関する研究
- 実施担当者 _____
- 研究の種類 体細胞変異
- 提供科等の区分 新設提供試料等
- 提供等を適正方針 骨髄異形成症候群 (MDS) からMDS由来の急性骨髄性白血病と診断された患者のうち、本研究への協力に同意した患者。
- 共同研究機関・共同研究者の所属と氏名
広島大学原簿放射線医学研究所血液内科 氏名 木村昭郎
広島大学原簿放射線医学研究所血液内科 氏名 新美寛正
広島大学原簿放射線医学研究所がん分子病室 氏名 原田修徳
- 研究の意義 AML1 遺伝子変異に基づく骨髄異形成症候群 (MDS) の臨床病態、予後が明らかとなり、MDS の遺伝子診断法及び治療法の開発が期待される。

8. 研究の背景と目的
骨髄異形成症候群 (MDS) は造血幹細胞レベルにおいて複数の遺伝子異常がおこることにより発症すると考えられている。白血病では病型特異的なバランス型相互転座などの染色体異常が原因と深く関係するキメラ蛋白が知られているのは対照的に、MDS では t(8;21)(q24;q22) などの欠失型染色体異常が認められるのみで、原因となる遺伝子異常は見つかっていない。また MDS における遺伝子レベルでの異常としては RAS, p53 などの点突然変異が報告されているが、疾患特異的なものとは考えにくく、未だに不明な点が多い。

転座因子 AML1 の点変異は、先天性あるいは後天性が様々な血液疾患を惹起することが報告されてきた。高頻度に白血病を発症する家族性血小板減少症 (FPD/AML) の系系では、AML1 遺伝子の点変異が原因であると考えられている。また未分化型急性骨髄性白血病 (AML-M0) では、高率に点突然変異が認められる。共同研究者も原簿検査や放射線治療後、抗がん剤投与後に発症した AML や MDS に AML1 の変異が高頻度に認められることを見出した。これらの報告では AML1 の点突然変異は runt ドメインを中心に分布していた。

さらに共同研究者は、MDS 症例とりわけ RAEB, RAEBt, MDS から移行した AML (これを MDS/AML と定義) において AML1 遺伝子全長を解析した結果、約 20% の症例に AML1 の点突然変異が見られ、runt ドメインより C 末端側の領域にも変異があることを見出した。AML1 変異を持つ

MDS/AML 症例は、特でない症例と比較して有意に予後不良であった。以上のことから、MDS/AML における AML1 点突然変異は、AML におけるキメラ遺伝子と両様に病因のマスターイベントとなっている可能性があり、疾患単位を形成するのではないかと考えられる。

そこで本研究では、多数の MDS 症例について AML1 点突然変異を解析し、変異を有する症例の臨床病態と予後を明らかにする。そして遺伝子レベルから MDS の分類を再検討して AML1 点突然変異を新たな疾患単位として提唱していくことを目的とする。

9. 研究の方法
 (1) 骨髓血より RNA、DNA を抽出する。PCR-SSCP 及び D-HPLC により異常を見出し、塩基配列を決定する。
 (2) 検体と同時に回収した臨床情報をもとに、臨床病態、病型、予後との関係を解析する。

10. 研究の期間 承認日～平成18年3月

11. 予想される研究結果及び提供等に対して予見される危険・不利益
 ・MDS の遺伝子診断が容易になることが予見される。
 ・本研究で用いられる検体は、MDS に対する診断のために通常行われる骨髓穿刺によって採取する骨髓の一部であり、特に危険や不利益はない。

12. 個人情報保護の方法
 個々の検体情報は本学の個人情報管理室の管理により匿名化することにより個人情報を保護するが、臨床情報が必要となるため連絡可能匿名化する。

13. 検体等の種類および量 骨髓液 0.5 ml

14. インフォームド・コンセントのための手続き及び方法
 インフォームド・コンセントの手続きにおける説明は、説明文書及び同意文書（添付書類3）に基づき実施責任者あるいは分譲者が行う。

15. 遺伝子情報の開示に関する考え方
 研究の結果は、検体提供者の要求により学術的な意義について解り易い形で公表を行う。また、研究の結果が治療、診断に有効であることが明らかとなった場合には、解析結果を学術誌などを通じて公開する。検体提供者個人が特定されかねない情報については一切を公開の対象としない。

16. 検体等又は遺伝子情報等を外部の機関に提供する場合の匿名化の方法等
 採取した骨髄液は共同研究機関へ提供するが、個人情報の保護の方法（上記12の項目）に従って連絡可能匿名化を行う。

17. 検体等の保存方法
 検体（DNA、RNA）はそれぞれ冷凍庫及び超低温冷凍庫を用いて保存する。

18. ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに検体等の提供はしない。

19. 検体等の廃棄方法及びその際の匿名化の方法
 研究期間終了後、検体は廃棄される。

調査地分する試料の記録は、厳重に保管する。

20. 遺伝子カウンセリングの必要性はない

21. 研究資金の調達方法
 厚生労働省科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 神経性造血障害に関する調査研究班（近長小嶋 充博）より研究資金を受けている。

「骨髄異形成症候群(MDS)におけるAML1 遺伝子変異に関する研究」への協力についてのお願い

説明書

1. はじめに

本機関は他大学の研究機関と共同で、骨髄異形成症候群(MDS)に關する遺伝子を調べています。そして近い将来、効果の高い治療法により、多くの患者を救済することを期待して研究を進めています。この文書は、この研究への協力をお願いしたい方々に、遺伝子、研究内容などについて説明するものです。具体的に協力をお願いしたい内容は、あなたの骨髄液をご提供いただくことです。この文書の内容をご理解いただき、研究協力にご同意いただける場合には「同意書」にご署名いただきたくお願い申し上げます。もちろん、ご同意いただけないからといって、不利益を蒙ることは一切ございません。

(1) 遺伝子について
 「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気に罹りやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付く「遺伝子」となる。「遺伝を決定する小単位」といふ科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」といふ物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつつながって遺伝子になります。

一つの細胞の中には数千万個の遺伝子が詰め込まれて存在しています。全ての遺伝子を総称して「ゲノム」といいます。人体は約60兆個の細胞から成り立っていて、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子は厳密な「体の設計図」です。受けた一つの細胞は、分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは肺の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。二つ目は「遺伝の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。放射線感受性もその人の生まれながらの体質（遺伝子）によって起こっている可能性があり、遺伝子の違い（一設計図の違い）が感受性の違いに影響していると考えられています。

(2) 骨髄異形成症候群(MDS)におけるAML1 遺伝子変異に関する研究への協力について
 これら、研究の内容を詳しく説明します。この説明を十分にご理解いただけた上で、研究に協力して骨髄液を提供していただくようお願いいたします。この説明を十分にご理解いただけた上で、研究に協力して骨髄液を提供していただくようお願いいたします。この説明を十分にご理解いただけた上で、研究に協力して骨髄液を提供していただくようお願いいたします。

II. 研究への協力をお願いいただくにあたって

(1) 研究に協力するかどうかは任意です。途中で気が変わるのも自由です。
 研究協力するかどうかは自由意志で決めてください。強制的にはしません。協力されなくても、当院では

同じように最善の医療を提供いたします。

一旦同意された場合でも、不利益を受けることなくいつでも一方的に文書により、同意を撤回することができます。その場合は採取した骨髄液や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回した時点で研究結果が論文などで公表されていた場合は結果を調査できないことがあります。

(2) このプロジェクトの実施計画は、以下の通りです。
 研究題目: 骨髄異形成症候群(MDS)におけるAML1 遺伝子変異に関する研究
 研究機関名:
 研究責任者所属氏名:
 共同研究機関名: 広島大学原爆放射線医科学研究所血液内科

対象とする方: 骨髄異形成症候群(MDS)及びその関連疾患
 解析対象: 骨髄液 0.5 ml 及び診療情報の一部
 検体の保存期間: 本プロジェクト承認期間中
 研究期間: 承認日～平成18年3月
 問い合わせ:

研究の意義目的:
 骨髄異形成症候群(MDSと略)は、原因不明の血液の病気で、慢性に経過する貧血・白血球減少・血小板減少に加えて、自然経過の中で急性白血病へ移行することもあります。MDS に対しては現在のところ有効な治療法が確立していません。そこで本研究では、AML1 という血液幹細胞から赤血球・白血球・血小板が作られるために重要な働きをしていると考えられている遺伝子の異常の有無を調べて、病気の関係を明らかにすることを目的としています。もしご協力いただけるのであれば、骨髄液をこの研究のためにご提供いただきたくお願い申し上げます。

研究方法:
 遺伝子解析に必要なものは、骨髄液 0.5 ml です。検体からはDNA(RNA)などを取り出して、その構造を解析します。

研究計画書の概要:
 ご希望があれば、この研究についての研究計画書をご覧ください。

(3) 検体の提供による利益と不利益
 この研究に協力することにより、検体提供者の方々が現在の治療法の選択に有用となる情報を手に入れる可能性があります。しかしこの点を除けば本遺伝子研究の結果が直接役立つ可能性は少ないと思われ、あなたが受ける不利益として考えられることは、遺伝子解析結果を含めた個人情報に知られることにより、不利益をこうむる可能性がある、ということです(しかし、この研究ではそのようなことが生じないようにするため、以下(4)、(5)のような方法で、あなたの個人情報外部に漏れぬよう厳重に管理いたします。)

(4) 個人情報の厳重な管理