

個人の情報を保護することは、法律で定められた医師の義務です。遺伝情報はそのなかでも最も厳重に管理されます。遺伝子解析の結果は、他人に漏れないように、厳密に慎重に行っています。解析を依頼する研究機関に検体を送付する前に、あなたの検体や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます(匿名化)。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、検体を採取した本機関で個人情報管理担当者が厳重に保管します(詳細可能匿名化)。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う際には符号しか分からず、誰の検体を解析しているのかわかりません。ただし、結果を本人と対応させる必要が生じた場合には、この符号を元どおりに戻します。

(5) 遺伝子解析の結果の伝え方

この研究では、多くの人々の協力を得て、MDS の原因遺伝子を探るものです。遺伝子の異常が見出されたとしても、病気の関係が明らかになることは、まだまだ多くの研究が必要となります。研究の結果がただちにあなたの個人の病気の治療などに役立つとは考えられませんので、解析の途中で個々の実験結果をお知らせすることはしません。

(6) 研究成果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、個人が誰であるかわからないようにした上で、学会や学術雑誌等で公開発表されることがあります。

(7) 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究者などに属し、提供者には属しませんのでご了承ください。

(8) 遺伝子解析が関わった検体がどう扱われるか

検体は、匿名化されたまま厳重に保存され、本研究のために使用されます。検体を提供する場合は、匿名のまま、絶対等時に開示あるいは絶対絶分します。将来、検体を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、倫理審査委員会の承認を受けます。

(9) 細胞・遺伝子・組織バンクへの寄附はありません。

(10) 遺伝子解析の費用は誰が払うのか

遺伝子解析は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。

(11) 遺伝子カウンセリングの体制

病気のことや遺伝子解析に関して、不安に思ったり、相談したいことがある場合は、本研究の実験責任者がカウンセリングにあたりますので、診療を担当する医師にその旨お伝えください。

「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意思の確認書

研究責任者:

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

<説明を受け理解した項目>

- 遺伝子について
- 研究協力は自由意志で、協力しない場合も不利益は受けません。文書による同意の撤回も自由です。
- 研究の目的と方法
- 遺伝子解析に必要な材料: 骨髄血 0.5 ml を採取します。
- 研究計画書等の開示: 希望により、研究計画書を見ることができます。
- 検体提供者に与えられる利益と不利益
- 個人情報保護の方法
- 遺伝子解析結果の開示の方針
- 研究結果の公表
- 研究から生じる知的財産権の帰属: 検体の提供者には属しません。
- 遺伝子解析研究終了後の試料の取り扱いの方針
- 遺伝子カウンセリングの体制
- 費用負担に関する事項: 解析に関する費用の負担はありません。

このたび、前記の項目について説明を受け、充分に内容を理解しましたので、この研究に協力することに同意いたします。

はい いいえ

平成 年 月 日

説明を受けた方のご氏名

住所 \_\_\_\_\_

署名 \_\_\_\_\_ 印

説明者の職名および氏名

職名 \_\_\_\_\_

署名 \_\_\_\_\_ 印

# 研 究 報 告

## I. 再生不良性貧血

## ATG 再投与に関する調査結果

浦部 晶夫<sup>1</sup>、壹岐 聖子<sup>1</sup>、白杵 憲祐<sup>1</sup>、大橋 春彦<sup>2</sup>、小峰 光博<sup>3</sup>

NTT関東病院 血液内科<sup>1</sup>、国立名古屋病院<sup>2</sup>、昭和大学藤が丘病院 内科血液<sup>3</sup>

**研究要旨** 再生不良性貧血患者に対する 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、特発性造血障害に関する調査研究班の関係施設に対しアンケート調査を行った。その結果、ATG 再投与の経験は 33 施設中 13 施設 (39%) においてみられ、全症例数は 36 例であった。有効率は約 42% であった。初回投与時と再投与時の有害事象の比較では明らかな差はなく、安全性についてはほぼ問題はないと考えられた。

### A. 研究目的

再生不良性貧血患者 (AA) 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。

### B. 研究方法

リンフォグロブリン (ウマ ATG) 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を対象に特発性造血障害に関する調査研究班の関係施設に対するアンケート調査を行った。効果判定は Camitta らによる効果判定基準<sup>1)</sup>を用いた。

### C. 研究成果

アンケート調査の詳細：アンケートを配布した施設は計 34 施設で、そのうち 33 施設から回答が得ることができた。13 施設 (39%) で ATG 再投与の経験があり、全症例数は 36 例であった。施設あたりの症例数は 12 例 (1 施設)、6 例 (1 施設)、3 例 (2 施設)、2 例 (3 施設)、1 例 (6 施設) という順であった。

患者の特徴：年齢別には 15-39 歳が 10 例、40-59 歳が 14 例、60 歳以上が 12 例であった。再投与時の重症度別では stage 1 (軽症) が 1 例、stage 2 (中等症) が 3 例、stage 3 (やや重症) が 13 例、stage 4 (重症) が 14 例、stage 5 (最重症) が 5 例であった。

ATG の投与方法：1 回目 2 回目ともにリンフォグロブリンを投与した症例が 22 例 (8 施設)、1 回目リンフォグロブリン 2 回目ゼットプリン (ウ

サギ ATG) が 13 例、1 回目ゼットプリン 2 回目リンフォグロブリンが 1 例であった。投与間隔については 3 ヶ月以内が 1 例、4-6 ヶ月が 2 例、7-12 ヶ月が 14 例、13-24 ヶ月が 10 例、25 ヶ月以上が 9 例であった。

治療効果：CR が 0 例、PR が 15 例、NR が 21 例で、有効例 (CR+PR) は 15 例、有効率は 41.7% であった。

有効例の特徴：有効例 15 例中 13 例は 1 回目の ATG 治療に対し一時的でも反応がみられた症例であった。

安全性：1 回目リンフォグロブリン 2 回目リンフォグロブリンの場合も 1 回目リンフォグロブリン 2 回目ゼットプリンの場合でも 2 回目治療時に明らかな有害事象の増加はみられなかった。

### D. 考 察

AA に対する ATG の再投与は、欧米では一般的に行われているにもかかわらず、本邦においては安全性の問題から制限されている。そのような背景から本邦における ATG 再投与の実態を知る事は興味深い。今回のアンケート調査は特発性造血障害に関する調査研究班の関係施設を対象とした小規模なものであるが、本邦全体の傾向を知る手がかりになると思われた。調査の結果、全体の約 4 割の施設で ATG の再投与が行われていることがわかった。しかし、1 施設あたりの症例数は 1 例から 12 例とばらつきがあり、症例数の施設間格差を認めた。1 回目-2 回目の ATG 製剤の組み合わせはリンフォグロブリン-リンフォグロブ

リンがリンフォグロブリン-ゼットプリンの約 2 倍であった。2 回ともリンフォグロブリンを使用していた施設は 8 施設 (24 %) であった。再投与の有効率は約 42 % と良好の結果であった。有効例と無効例の比較で注目される点は有効例の殆どが 1 回目の ATG 療法に反応を示した症例であることである。このことは初回 ATG に対する反応が再投与の効果予測に使える可能性を示唆している。初回投与から再投与までの間隔は半年から 2 年以内の再投与が大半を占めていた。実際、初回の ATG 投与後 3 ヶ月までに反応を示さないような症例はその後も効果は出現しない場合が多い。最近示された British Committee for Standards in Haematology (BCSH) のガイドラインでも初回 ATG 療法が無効であった症例は 3 ヶ月後に 2 回目の ATG 療法を行う事が推奨されている<sup>2)</sup>。同種 ATG 製剤の再投与の安全性はいまだ議論的であるが、今回の調査の結果では明らかな問題は見いだせなかった。

## E. 結 論

AA に対する ATG 再投与の有効率は 42 % であった。ウマ製剤の再投与を含む ATG 再投与の安全性についてはほぼ問題がなかった。

## F. 研究発表

臨床血液に投稿予定

## G. 知的所有権の取得状況

該当なし

## H. 参考文献

1. Camitta BM, et al, Acta Haematol 103: 16-18, 2000
2. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 123: 782-801, 2003

# 再生不良性貧血に対する ATG 療法におけるシクロスポリン併用の意義の検討

大橋 春彦、服部満美子、寺澤 晃彦、津下圭太郎、内海 眞

国立名古屋病院臨床研究センター

**研究要旨** ATG 治療に関するアンケート調査のデータを用いて、成人再生不良性貧血に対する ATG 療法におけるシクロスポリン (CsA) 併用の意義について、症例を層別化した上で検討を行った。CsA の併用は、解析の対象として最も優れていると考えられる未治療の重症例に関しては、有効率、OS、FFS のいずれについても影響を認めなかった。前治療歴のある重症例の 2 群に関しては、有効率については CsA 併用の意義が認められたが OS、FFS については差を認めなかった。中等症例については、有効率、OS、FFS のいずれについても CsA 併用の意義を認めなかった。

## A. 研究目的

Antithymoglobulin (ATG) の投与は再生不良性貧血 (再不貧) に対する免疫抑制療法であり、その有効性は確立している。一方、もう一つの免疫抑制療法であるシクロスポリン (CsA) は単剤でも再不貧に対して有効であるが、現在は ATG と CsA の併用療法が広く行われている。ATG 単剤投与と ATG と CsA の併用の比較試験としては、1991 年にドイツのグループから報告された prospective、randomized trial がある<sup>1)</sup>。この報告では重症例に関しては、ATG と CsA の併用群が ATG 単剤投与群と比較して、投与 3 ヶ月後の有効率が有意に優れており、生存率でも併用群が優れている可能性があるという結果であり、この報告が ATG 投与を行う際に CsA を併用する根拠となってきた。最近この試験のその後のフォローアップの成績が報告されたが<sup>2)</sup>、重症例については、投与 4 ヶ月後の有効率では併用群が優れていたが、生存率に関しては両群に差は認められなかったという結果であった。

我々は本邦における成人再不貧患者に対する ATG 治療の実態を調査する目的でアンケート調査を行い、その結果を平成 14 年度第 2 回合同班会議総会で報告した。今回我々は、本邦の再不貧患者に対する ATG 療法におけるシクロスポリン (CsA) の併用の意義について、アンケート調査のデータを用いて検討を行った。より正確な検討を行う目的で、ATG 投与前の背景により患者の層別化を行い、また重症例と中等症例を分けて解

析を行った。

## B. 研究方法

アンケートに対する回答の得られた 447 例中から以下の基準に基づいて解析対象症例を選択した。1) 16 歳以上の重症または中等症の再不貧患者であり、特発性、肝炎後、薬剤性のいずれかであること、2) 今回が ATG の初回投与であること、3) ATG が 45 mg/kg 以上投与されていること、4) 死亡例を除き 6 ヶ月以上の経過観察が行われていること、5) 患者背景データが十分記載されていること。その結果、重症例 208 例、中等症例 95 例を解析の対象とした。

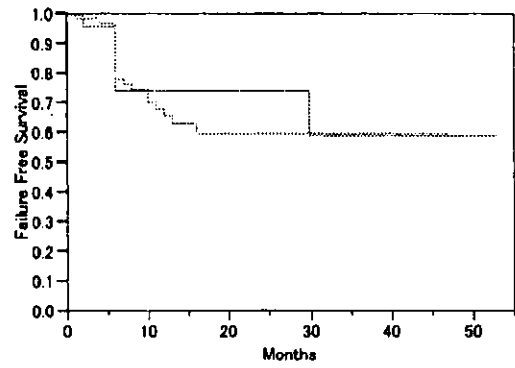
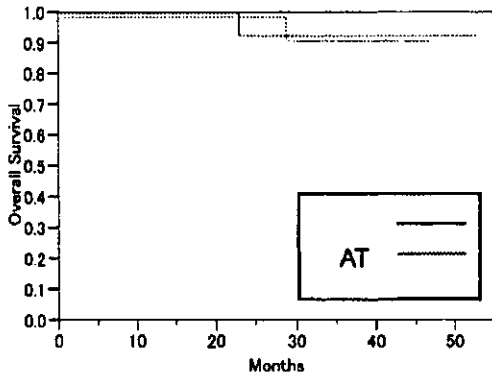
重症例を ATG 投与以前に行われた再不貧に対する治療 (但し ATG 投与前 1 ヶ月以内に開始された薬剤は併用薬とみなす) により未治療群、既治療群 (何らかの前治療があるが、診断から ATG 投与までが 3 ヶ月未満)、サルベージ治療群 (何らかの前治療があり、診断から ATG 投与までが 3 ヶ月以上経過) の 3 群に分類した。それぞれの群の症例数は、未治療群 68/23 (CSA 併用/ATG 単剤)、既治療群 29/21、サルベージ治療群 46/21 であった。中等症例については症例数が少なく解析が困難なため、前治療による群分けを行わず全症例をまとめて解析した。

検討は ATG 投与開始後 6 ヶ月時点での有効率 (GR/PR)、全生存率 (OS)、failure-free survival (FFS) について行った。FFS を規定するイベントは、投与後 6 ヶ月の時点での MR/NR、すべての

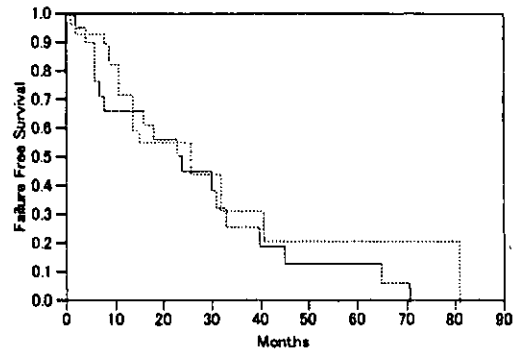
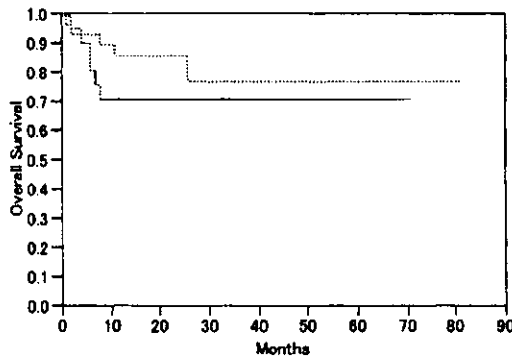
OS

FFS

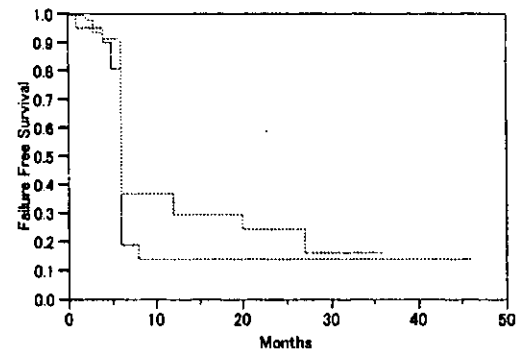
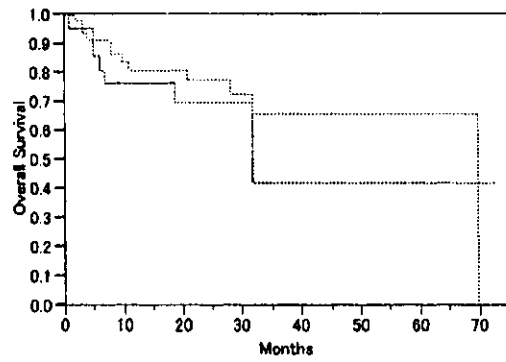
重症・未治療群



重症・既治療群



重症・サルベージ群



中等症群

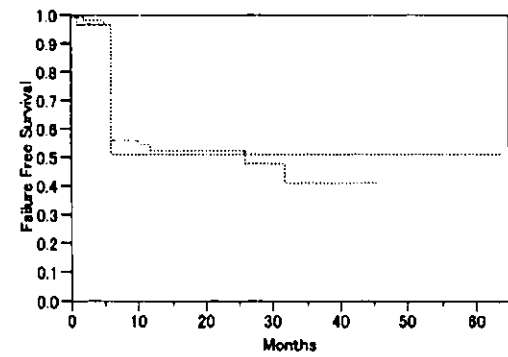
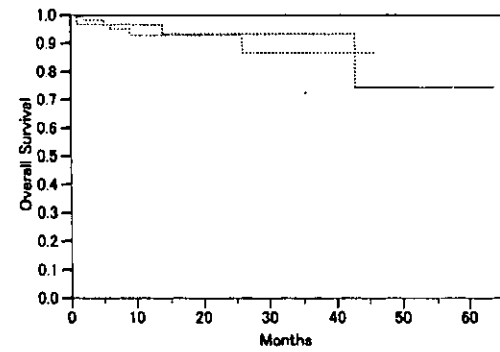


図1：各群におけるOSおよびFFS

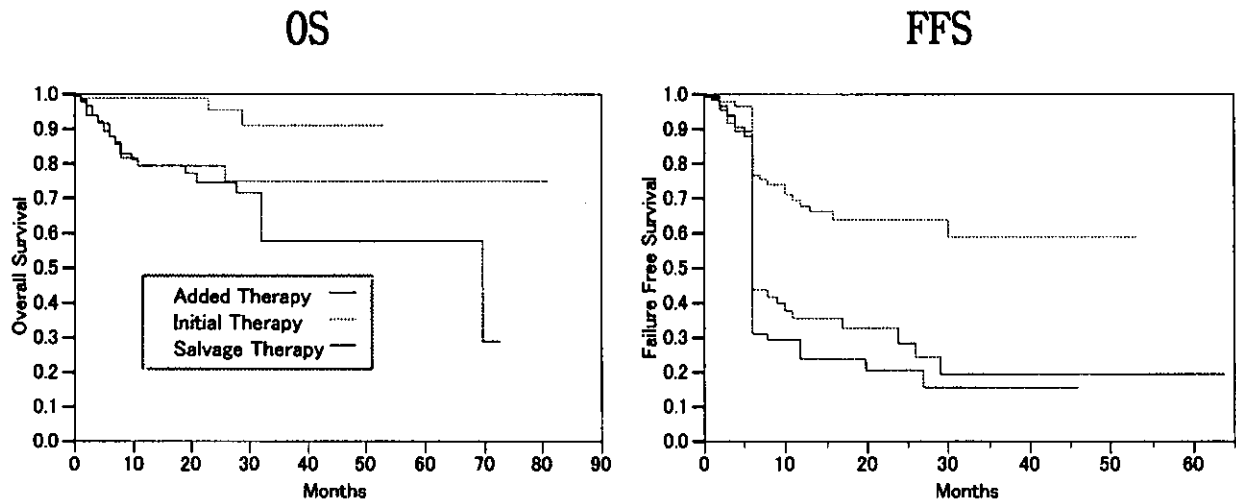


図2：重症例における前治療の有無によるOS, FFSの比較

死亡、再発、クローン性疾患の発症、とした。単変量解析における各因子間の有意差検定には t-test、 $\chi^2$  乗検定または Fishers exact 検定を、多変量解析には logistic regression または比例ハザードモデルを用いた。生存期間は Kaplan-Mayer 法で記述し、CsA が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

それぞれの群の有効率を CsA 併用例、ATG 単独投与例について比較したところ、重症・未治療群 (79.4 % / 73.9 %,  $p=0.582$ )、重症・既治療群 (55.2 % / 28.6 %,  $p=0.061$ )、重症・サルベージ治療群 (37.0 % / 19.1 %,  $p=0.168$ )、中等症 (56.5 % / 51.5 %,  $p=0.645$ ) であった。重症・未治療群と中等症群については、併用例、単独投与群で差を認めなかった。重症・既治療群と重症・サルベージ治療群については、予後因子に関する多変量解析の結果 CSA の併用が有意な因子として抽出され、有効率に関して CsA 併用例の方が優れていると判定した。

OS、FFS についての解析では、すべての群について CsA 併用例、ATG 単独投与例の間で有意な差は認められなかった (図1)。

重症例に関して、CsA 併用の有無に関わらず前治療の有無で分類した 3 群を比較すると、OS、

FFS のいずれについても明らかな違いが認められた (図2)。

### D. 考 察

CsA の併用は、解析の対象として最も優れていると考えられる未治療の重症例に関しては有効率、OS、FFS のいずれについても影響を認めなかった。前治療歴のある重症例の 2 群に関しては、有効率については CsA 併用の意義が認められたが、OS および FFS については差を認めなかった。中等症例については、有効率、OS、FFS のいずれについても CsA 併用の意義を認めなかった。ドイツグループからの prospective randomized trial の長期フォローアップの解析では、重症例については有効率、FFS に関して CsA 併用例が優れているという結果であった<sup>2)</sup>。彼我の結果の違いの原因として有効率の判定の時期の違い (4 ヶ月と 6 ヶ月)、検討症例の背景の違い (彼らの検討には前治療歴のある症例が含まれている) が考えられる。

重症例を前治療歴によって分類すると、CsA の併用の有無に関わらず、有効率、OS、FFS のいずれについても明らかな違いが認められた (図2)。これは前治療のある群では、他の治療が有効であった症例があらかじめ除かれているためではないかと考えられる。また、前治療のない重症例



については、有効率（70 %以上）、OS（約 90 %でプラトー）、FFS（約 60 %でプラトー）のいずれについても良好な成績が得られており、本邦における ATG 療法の有効性の高さが明らかとなった。

#### E. 結 論

アンケート調査のデータを用いて、成人再不貧患者に対する ATG 療法における CsA 併用の意義についての検討を行った。CsA の併用は、未治療の重症例に関しては有効率、OS、FFS のいずれについても影響を認めなかった。前治療歴のある重症例の 2 群に関しては、有効率については CsA 併用の意義が認められたが OS および FFS については差を認めなかった。中等症例については、有効率、OS、FFS のいずれについても CsA 併用の意義を認めなかった。重症例については、前治療の有無により ATG 療法の治療効果に明らかな差が認められ、未治療群に関しては良好な成績が確認された。

#### 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: 1297-1304, 1992.
2. Frickhofen N, et al, Blood 101: 1236-1242, 2003.

# 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

岡本真一郎

慶應義塾大学医学部内科

**研究要旨** 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後の実態を明らかにするために、207 の移植施設を対象に移植法、転帰、移植後後期合併症、Karnofsky score (KS) /SF36 で評価した QOL についてアンケート調査を実施した。98 例（血縁者間移植 83 %、非血縁者間移植 17 %）の中間解析では全体の長期生存率は 80 %で、非血縁者間移植の成績は有意に低下していた。移植後 6 ヶ月以上生存した症例の 8 %では KS の有意な低下が認められ、慢性 GVHD に加え感染症、非感染性肺・眼・関節骨合併症などの後期合併症との関連が示唆された。二次性発癌は 1 例に認められたが、前処置に放射線照射を受けた症例に発症は認められなかった。

## A. 研究目的

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。

## B. 研究方法

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、成人再生不良性貧血症例を対象としてアンケート調査を行った。調査用紙は日本造血細胞移植学会に移植症例を登録している 207 施設に、調査への参加の意思を確認した後送付した。調査内容は (1) 患者背景 [診断時期、診断から移植までの治療、再生不良性貧血の重症度と原因、移植までの輸血回数、移植時の臓器障害] (2) 移植関連データ [造血幹細胞ソース、HLA 適合度、移植細胞処理、移植前処置、GVHD 予防法、ATG 使用、移植年度] (3) 移植後早期合併症 [生着の有無、移植後のキメリズム、混合キメラ/拒絶に対する治療と結果、急性 GVHD] (4) 移植後後期合併症 [慢性 GVHD の発症時期/障害臓器/重症度/治療/現時点での慢性 GVHD の活動性と免疫抑制剤投与の有無、入院治療を必要とした感染症、眼合併症、非感染性肺合併症、肝合併症、関節および骨合併症、内分泌臓器合併症、生殖器合併症、二次性悪性腫瘍] (5) 転帰 [生死、現時点での造血状態、QOL の

評価、死因] (6) 移植後後期合併症に対する医療費の負担のソースとした。QOL の評価に関しては Karnofsky score に加えて SF-36 を用いた。

## C. 研究成果

2003 年 10 月から 2003 年 12 月までの期間に 37 施設より 114 症例に関する調査票を、24 施設より 57 症例の SF36 調査用紙が回収された。今回はこの内 98 症例について中間解析を行った。

(1) 移植の内訳：患者平均年齢は 24 歳で年齢は 15 から 48 歳に分布していた。血縁者間移植が 83 %、非血縁者間移植が 18 %であった。幹細胞ソースは 81 %が骨髄で、18 %が末梢血であった。HLA 不適合移植の頻度は低く、血清学的不適合移植は 3 %の症例で施行されているのみであった。

(2) 移植前処置と GVHD 予防：骨髄非破壊的移植は 8 %の症例で施行されていた。シクロフォスファミドと放射線 [48 例] あるいは ATG [23 例] を併用する前処置が大多数の症例で施行されていた。GVHD 予防に関してはシクロスポリン/タクロリムス単独あるいは MTX の併用が大多数の症例で用いられており、T 細胞除去移植を受けた症例はなかった。

(3) 移植成績：KM 法による全症例の生存率は 80 %であり、ドナー別に見た生存率を図 1 に示した。日本造血細胞移植学会データと同様に、非

血縁者間移植の成績は血縁者間移植と比較して有意に低下していた。生着不全は7%の症例で認められた。単変量解析では生着不全の有意な危険因子は同定できなかった。

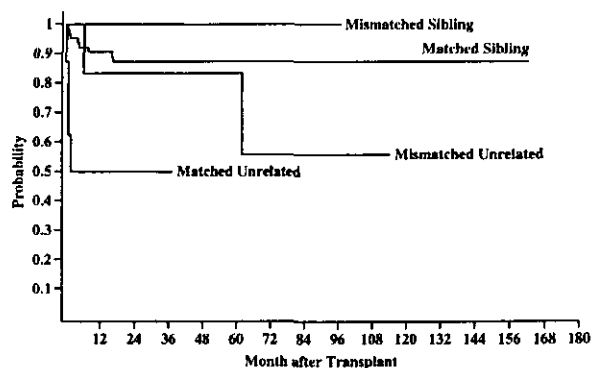


図 1

(4) 移植後期合併症：移植後6ヶ月以上生存した症例の92%ではKSが90%以上であったが、少数例においてKSの有意な低下が認められた。慢性GVHDの累積発症率は30%であった[図2]。この内61%では調査時に免疫抑制剤が中止され、34%の症例ではGVHDに伴う臓器障害も全く認められなかった。一方、48%の症例では

#### Cumulative Incidence of Chronic GVHD

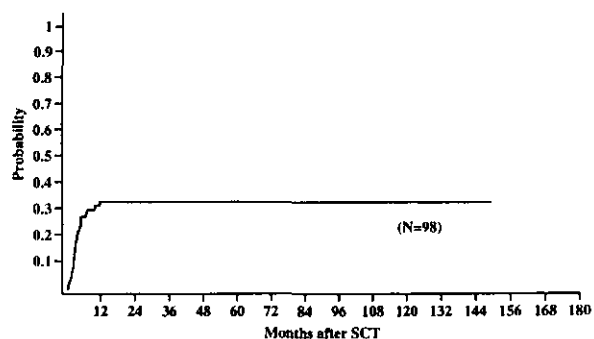


図 2

#### Prevalence of Chronic GVHD

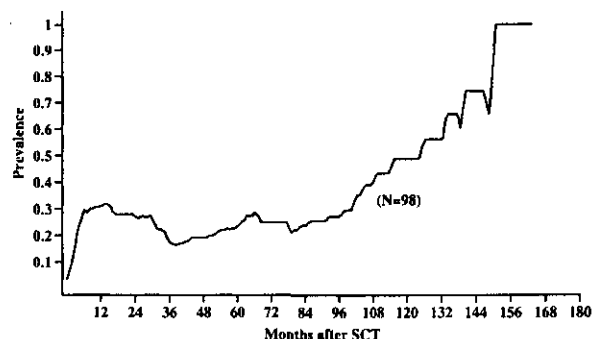


図 3

表 1

#### 移植後後期 [6ヶ月以降] の合併症

入院を必要とする感染症	27%
眼合併症	9%
非感染性肺合併症	7%
肝合併症	16%
関節/骨合併症	8%
内分泌合併症	7%
二次性悪性腫瘍	4%
その他	8%

慢性GVHDの活動性が認められ免疫抑制剤が投与されていた[図3]。移植後後期のGVHD以外の合併症を表1にまとめた。感染症では肺炎が最も頻度が高かった。眼合併症に白内障は無くドライアイが主なものであった。非感染性肺合併症は閉塞性細気管支炎が3例、肺線維症1例、喘息1例であった。関節骨合併症では大腿骨頭壊死が大部分をしめ、関節拘縮は認められなかった。二次性発癌はLPDが2例で、1例が口腔の扁平上皮癌を移植後5年後に発症していた。放射線照射を受けた症例に二次性発癌は認められなかった。女性患者の33%が移植後早期閉経で22%がホルモン補充療法を受けていた。妊娠/分娩は3例で報告があった。この後期合併症とKS低下との関連に関しては今回は検討できなかった。

#### D. 考 察

重症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。近年、移植前処置や支持療法の進歩により同種造血幹移植後の生存率は向上し、長期生存例が着実に増加している<sup>10)</sup>。しかし一方で、二次性発癌や慢性移植片対宿主病などの移植後後期合併症による継続加療の必要性、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ことも事実である。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、その至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破壊的移植に関してはその実態すら明らかにされていない。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。

今回の解析で、長期生存率に関しては日本造血幹細胞移植学会の報告と同様な結果が得られた。しかし、この中間解析では非血縁者間移植症例の割合が少なく、慢性 GVHD およびその他の移植後後期合併症の頻度に関しては実際よりも低く推定されている可能性が考えられる。移植後後期合併症に対して移植後長期に渡って治療を必要とする患者が 10 % 前後ある事が明らかとなった。この点に関しては、これらの移植後後期合併症の危険因子を多変量解析で明らかにし、至適な移植前処置や免疫抑制療法の確立に役立つ必要があると考える。二次性発癌が放射線を前処置として受けた症例に皆無である事は欧米の報告とは相反した結果である。この点に関しても観察期間やその他の危険因子を総合的に検討して最終的な結果を導く予定である。移植方法に関して骨髄非破壊的前処置は一部の症例で施行されていたのに対し、末梢血幹細胞移植が約 20 % の症例で使用されていたのは予想外の結果であった。これらの症例の後期合併症および QOL に関しても、詳細な検討を行い、重症再生不良性貧血に対する同種末梢血幹細胞移植の本邦での適応を明確にする必要がある。

## E. 結 論

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長期予後を検討した結果、20-30 % の症例が移植後も長期に渡って移植後合併症に対する治療を必要とし、その一部の症例では合併症により QOL が著しく低下している可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsuoka S, Okamoto S, Watanabe R, Mori T, Nagayama H, Hamano Y, Yokoyama K, Takayama N, Ikeda Y: Granisetron plus dexamethasone versus granisetron alone in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. *International Journal of Hematology* 77: 86-90, 2003.
2. Tsukada Y, Nagayama H, Mori T, Shimizu T, Sato N, Takayama N, Ishida A, Handa M, Ikeda Y, Okamoto S: Granulocyte transfusion as a treatment for enterococcal meningitis after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Bone Marrow Transplantation* 31: 69-72, 2003.
3. Naito K, Mori T, Miyazaki K, Tsukada Y, Ikeda Y, Okamoto S: Successful treatment of extramedullary blast crisis of chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate (ST1571). *Internal Medicine* 42 (8): 740-742, 2003.
4. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, Sakamaki H, Iseki T, Kodera Y, Karasuno T, Okamoto S, Hirabayashi N, Iwato K, Marurta A, Fujimori Y, Furukawa T, Mineishi S, Matsuo K, Hamajima N, Imamura M: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood* 102 (4): 1541-1547, 2003.
5. Mori T, Mori S, Kanda Y, Yakushiji K, Mineishi S, Takaue Y, Gondo H, Harada M, Sakamaki H, Yajima T, Iwao Y, Hibi T, Okamoto S: Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 33: 431-434, 2004.
6. Zheng Y, Watanabe N, Nagamura-Inoue T, Igura K, Nagayama H, Tojo A, Tanosaki R, Takaue Y, Okamoto S, Takahashi TA: Ex vivo manipulation of umbilical cord blood-derived hematopoietic

stem / progenitor cells with recombinant human stem cell factor can up-regulate levels of homing-essential molecules to increase their trans migratory potential. *Experimental Hematology*, 2004 (in press).

## 2. 学会発表

1. Mori T, Shimizu T, Aisa Y, Ikeda Y, Okamoto S: Prevention of cytomegalovirus (CMV) reactivation by standard dose valacyclovir (VACV) after allogeneic bone marrow transplantation. Tandem BMT Meetings. Orlando, Florida, 2004.

## G. 知的所有権の取得状況

なし。

## H. 参考文献

1. Kojima S, et al.: Outcome of 154 patients with aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 100: 799-803, 2002.
2. Deeg HJ, et al.: Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 91: 3637-3645, 1998.
3. Goerner M, et al.: Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transpl* 8: 47-56, 2002.

## 小児期発症造血障害疾患の病型頻度

月本 一郎<sup>1</sup>、小原 明<sup>1</sup>、小島 勢二<sup>2</sup>、中畑 龍俊<sup>2</sup>  
大賀 正一<sup>2</sup>、矢部みはる<sup>2</sup>、工藤 寿子<sup>2</sup>、麦島 秀雄<sup>2</sup>

東邦大学医学部第一小児科学教室<sup>1</sup>、日本小児血液学会再生不良性貧血委員会<sup>2</sup>

**研究要旨** 日本小児血液学会再生不良性貧血委員会は症例診断登録による後ろ向き研究を 1994 年から実施し、比較的稀な肝炎後再不貧・Fanconi 貧血・Diamond-Blackfan 貧血・染色体異常症例の臨床像・症例頻度を明らかにした。肝炎後は特発性の 1/8 程の頻度であり、Fanconi 貧血では確定診断方法が問題であり、家族性遺伝性 Diamond-Blackfan 貧血が欧州に比べて日本では少ない事が明らかとなった。

### A. 研究目的

小児期に発症する再生不良性貧血などの造血障害疾患の病型頻度と臨床像を明らかにする。

### B. 研究方法

診断施設登録による後ろ向き研究。小児血液学会会員施設において診断された 16 歳未満発症の造血障害疾患（骨髄異形成症候群症例を除く）を対象にして登録し、年次追跡調査を重ねた。対象症例は 1988 年 4 月から 2000 年 12 月末の期間に診断された 1058 例である。

### C. 研究成果

#### 1. 病型頻度（表 1）<sup>1)</sup>

病型別・診断年度別症例数を表 1 に示した。特発性再生不良性貧血の新規診断症例数は 45-82 例（平均 62 例）であり、肝炎後再生不良性貧血は特

発性のおよそ 1/8 であった。薬剤による二次性再不貧は少なく、原因薬剤として報告されているものでは、抗癌剤が多い。Fanconi 貧血は総計 68 例の登録があり、年間 2-6 例の頻度である。Diamond-Blackfan 貧血は 62 例の登録があり、年間 3-7 例の頻度である。その他の造血障害疾患として先天性重症好中球減少症年間 1-3 例が報告されている。

#### 2. 診断時染色体分析実施率と染色体異常症例（図 1）<sup>1)</sup>

特発性再生不良性貧血の診断時骨髄染色体分析実施率と、分析成功率を図 1 に示した。診断年度が上がるに従い実施率は上昇し、1994 年以降は 80 % を越えた。分析成功率はおよそ 90 % である。1994 年以降の症例で初診時に染色体異常が発見された症例は 25 例（分析実施症例 336 例中 7.4 %）であり、異常核型が 2 分析細胞以上で得られた症例が 9 例（2.7 %）であった。これらの症例

表 1 診断年度別・病型別登録症例数

year	Idiopathic	Hepatitis	2ndary	Fanconi	Diamond Blackfan	sever Neutropenia	other	total
1988	53	5	0	4	5	1	0	68
1989	53	6	0	6	3	4	2	74
1990	50	5	0	9	3	3	4	74
1991	69	10	1	4	4	1	3	92
1992	82	8	1	6	4	1	4	106
1993	62	8	1	8	9	3	4	93
1994	66	8	0	4	6	4	1	89
1995	48	8	2	3	7	2	4	74
1996	50	11	1	3	4	1	1	73
1997	73	5	0	7	5	1	5	96
1998	60	7	1	6	6	1	6	87
1999	50	5	1	2	5	0	6	69
2000	44	9	0	6	1	1	2	63
total	760	93	8	68	62	23	42	1058

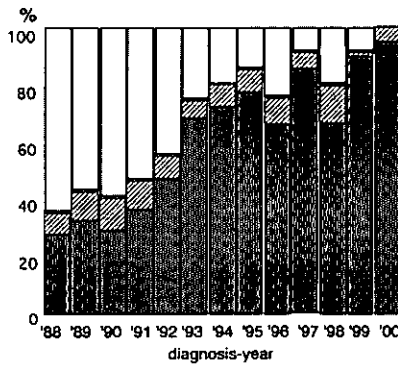


Fig. 1 Chromosome annalysis in idiopathic aplastic anemia

■ analysed ▨ failed □ not tested

図1 診断時染色体分析実施割合

はその後も再生不良性貧血として治療され、4 症例で染色体異常は消失し、全ての症例は現時点で MDS 白血病に移行していない。

### 3. 肝炎後再生不良性貧血<sup>2)</sup>

肝炎後再生不良性貧血 93 例の内、詳細の明らかな 85 例の検討では、63 例が重症型であり、肝炎原因ウイルスは殆どの例で同定されなかった。23 例が骨髄移植治療を施行され、死亡は 4 例のみ。60 例が免疫抑制療法を実施されて 33 例が治療に反応して改善したものの、治療関連死亡 (CMV 肺炎) が 1 例見られた。1994 年以降に診断された非移植例の生存率は 91.9+4.5 %であった。肝炎後再生不良性貧血からも 5 例の MDS 白血病移行例が報告されている<sup>3)</sup>。

### 4. Fanconi 貧血<sup>4)</sup>

68 例が登録されているものの、診断未定のま

ま MDS 白血病を発症して確定診断された症例が、この調査には含まれていない。90 年から 99 年の間に診断され、3 次調査にて詳細が明らかになった 36 例の検討では、Fanconi 貧血の家族例を有する例は 13 例であり、2 例に固形腫瘍を発症し、7 例が MDS に移行した。主要臓器 6 項目中 3 項目以上の内臓合併奇形を呈する重症例の頻度は 6 例であった。対象症例では染色体断裂試験が実施されたのは 23 例にすぎず、遺伝子検索が判明したのは 7 例のみであった。

### 5. Diamond-Blackfan 貧血<sup>5,6)</sup>

62 例が登録され、年間発生頻度は 100 万出生あたり 4.02 と推計された。59 %の症例が生後 3 ヶ月以内に発症し、家族内発症は 3 症例であった。治療第一選択薬はプレドニゾロン PSL であるが、76 %の症例が PSL 依存性となり、同時に輸血依存であった 13 例に造血細胞移植が施行された。

### 7. MDS 白血病移行例 (表 2)<sup>1)</sup>

特発性再生不良性貧血からの病型移行例について、その再不貧診断年度別・病型移行診断年度別症例数を表 2 に示した。移行症例は 1994 年以前に再不貧と診断された症例に多く、1995 年以降は少なくなっている。

## D. 考 察

小児血液学会再生不良性貧血委員会による全国調査 (症例登録による後ろ向き疫学研究) を 10 年間継続して行ったことにより、小児期発症造血障害の病型頻度を明らかにすることが出来た。殊に比較的稀な肝炎後再不貧・Fanconi 貧血、

表 2 特発性再不貧から MDS 白血病移行症例数

(A) 再不貧診断年度をもとにした移行症例数 (例) 1992 年に診断された 90 例の特発性再不貧から 7 例の移行症例がある。

(B) MDS 白血病移行が診断された年度をもとにした症例数 (例) 1994 年には 10 例の移行例が診断された。

Diag. Year	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	*00	*01	*02	total
No. of patients	58	59	55	79	90	68	74	56	61	78	67	55	54			
No. of MDS (A)	7	1	3	4	7	5	0	1	2	0	0	0	1			31
No. of MDS (B)	0	1	0	1	2	3	10	5	4	2	0	1	0	1	1	31

Diamond-Blackfan 貧血病型の詳細を検討することが可能となった。診断時骨髄染色体検査の実施率は当初低率であったが、次第に増加して診断精度は向上した。その中で再不貧の臨床像を呈しながら染色体異常を呈する症例があることを示すことが出来た<sup>7)</sup>。1994 年前後に MDS 白血病移行例が多数診断されその原因について議論された<sup>8)</sup>が、1994 年以降は治療成績が明らかに向上し<sup>9)</sup>、同時に移行例が減少した。Fanconi 貧血では確定診断方法が普及していないことが問題であったり。Diamond-Blackfan 貧血では欧州に比べて明らかな遺伝歴を持つ症例が少ないことが明らかとなった<sup>5)</sup>。

## E. 結 論

小児期の造血障害疾患を対象にした症例登録による後ろ向き疫学研究で、比較的稀な疾患の臨床全体像を明らかにする事が出来た。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ohga, S, Mugishima, H., Ohara, A., Kojima, S., Fujisawa, K., Yagi, K., Higashigawa, M., Tsukimoto, I., for the Aplastic Anemia Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology. Diamond-Blackfan Anemia in Japan: Clinical outcome of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 79:22-30, 2004
2. 小原明: 日本における小児特発性再生不良性貧血の現状. *日本小児血液学会雑誌* 17(6): 531-538, 2003
3. 麦島秀雄, 小原明, 大賀正一, 小島勢二, 藤沢康司, 月本一郎: Diamond-Blackfan 貧血の全国調査 -その疫学と治療反応性について-. *日本小児血液学会雑誌* 17(6): 544-553, 2003
4. 小島勢二: 再生不良性貧血治療の現況. *日本小児血液学会雑誌* 17(6): 539-543, 2003
5. 矢部みはる, 矢ヶ崎博, 迫 正廣, 秋山祐一: Fanconi 貧血の全国調査-二次調査報告-. *日本小児血液学会雑誌* 17(6): 554-556, 2003
6. 工藤寿子, 小島勢二: 肝炎後再生不良性貧血.

*日本小児血液学会雑誌* 17(6): 557-561, 2003

### 2. 学会発表

1. 小原明, 小島勢二, 日比成美, 小坂嘉之, 山本益嗣, 土田昌宏, 麦島秀雄, 杉田完爾, 矢部晋正, 月本一郎: 小児再生不良性貧血の長期予後: Childhood AA-92 治療研究治療後 8 年の解析. 第 65 回日本血液学会総会・第 45 回日本臨床血液学会総会 (合同総会). 大阪, 2003. 8
2. Ohara, A., Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, Sugita K, Yabe H, and Tsukimoto I: Long-term outcome of acquired aplastic anemia children treated with antithymocyte globulin, cyclosporine with or without G-CSF. 45th annual meeting of American Society of Hematology. San Diego, 2003. 12

## G. 知的所有権の取得状況

該当なし

## H. 参考文献

1. 小原明: 日本における小児特発性再生不良性貧血の現状. *日本小児血液学会雑誌* 17(6): 531-538, 2003
2. 工藤寿子, 小島勢二: 肝炎後再生不良性貧血. *日本小児血液学会雑誌* 17(6): 557-561, 2003
3. Ohara A, Kojima S, Okamura J, Inada H, Kigasawa H, Hibi S, and Tsukimoto I: Evolution of Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukaemia in Children with Hepatitis-associated Aplastic Anaemia. *Br J Haematol.* 116(1): 151-154, 2002
4. 矢部みはる, 矢ヶ崎博, 迫 正廣, 秋山祐一: Fanconi 貧血の全国調査-二次調査報告-. *日本小児血液学会雑誌* 17(6): 554-556, 2003
5. Ohga, S, Mugishima, H., Ohara, A., Kojima, S., Fujisawa, K., Yagi, K., Higashigawa, M., Tsukimoto, I., for the Aplastic Anemia Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology. Diamond-Blackfan Anemia in Japan: Clinical outcome of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 79: 22-30,



2004

6. 麦島秀雄, 小原明, 大賀正一, 小島勢二, 藤沢康司, 月本一郎: Diamond-Blackfan貧血の全国調査-その疫学と治療反応性について-. 日本小児血液学会雑誌 17(6): 544-553, 2003
7. Ohga S, Ohara A, Hibi S, Kojima S, Bessho F, Tsuchiya S, Ohshima Y, Yoshida N, Kashii Y, Nishimura S, Kawakami K, Nishikawa K, and Tsukimoto I: Treatment responses of childhood aplastic anemia with chromosomal aberration at diagnosis. *Br J Haematol.* 118: 313-319, 2002
8. Ohara A, Kojima S, Hamajima N, Tsuchida M, Imashuku S, Ohta S, Sasaki H, Okamura J, Sugita K, Kigasawa H, Kiriya Y, Akatsuka J, and Tsukimoto I: Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia as a Late Clonal Complication in Children with Acquired Aplastic Anemia. *Blood.* 90(3): 1009-1013, 1997
9. 月本一郎, 小原明, 小島勢二, 中畑龍俊, 大賀正一, 麦島秀雄: 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. 厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)特発性造血障害に関する調査研究班平成十四年度総括・分担研究報告書. 51-53, 2003

## 当科における中等症/重症再生不良性貧血の検討

別所 正美、石川 真穂、三角 素弘、矢ヶ崎史治、松田 晃

埼玉医科大学 血液内科

**研究要旨** 再生不良性貧血の新重症度分類の意義を検討するため、免疫抑制療法（IST）を施行された自験例 33 例を後方視的に解析した。結果、ATG+CyA が 13 例、CyA 単独が 20 例に施行され、治療後 6 ヶ月の有効性は 46.2 %、61.1 % であった。新分類重症度別に見て生存率に有意差を認めなかったが、予後因子として好中球 < 200 と網赤血球 < 2 万、治療有効性が抽出され、最重症を設定する根拠となると考えられた。

### A. 研究目的

当科における再生不良性貧血（AA）中等症/重症例に対する治療法および治療有効性、生存率をレトロスペクティブに解析し、新重症度分類の臨床的意義を検討する。

### B. 研究方法

当科で免疫抑制療法（以下 IST）が施行された AA 33 例を対象に治療法、有効性、生存率をレトロスペクティブに解析した。幹細胞移植を施行した 1 例、高齢により蛋白同化ステロイド単独治療を行った 1 例は解析から除外した。患者年齢中央値は 60 歳（20～84 歳）、男女比は 1:2.3 で、病因は特発性 32 例、薬剤性 1 例。中等症 13 例（Stage 2: 3 例、Stage 3: 10 例）、重症 20 例（Stage 4: 14 例、Stage 5: 6 例）（（）内は新重症度分類）であった。血小板を含め輸血依存例を治療の適応とし、ATG+CyA 療法を 13 例に施行した。ATG に対する同意が得られない際や血小板輸血不応性、合併症により ATG 施行困難だった 20 例に対しては CyA 単独療法を行った。G-CSF は好中球 200 未満の症例で使用した。治療効果判定は特発性造血障害調査研究班による基準に従い、治療後 4 ヶ月、6 ヶ月で行った。無効例以外を治療有効群とし、6 ヶ月で治療無効と考えられた症例に 2nd line の治療を行った。

### C. 研究成果

症例全体での 6 ヶ月における IST の有効性は 54.5 %、長期生存率は約 70 % であった。CyA 単

表 1 初回 IST と治療有効性および 2nd line treatment

#### 1st line treatment

	No. of Pts.	4 M (%)	6 M (%)
All	33	11 (33.3)	18 (54.5)
CyA	18	6 (33.3)	11 (61.1)
CyA with ANS	2	1 (50.0)	2 (100.0)
ATG+CyA	13	4 (30.8)	6 (46.2)

#### 2nd line treatment

1st line Tx.	No. of Pts.	2nd line Tx.	No. of Pts.
CyA	7	CyA continued	3
Early Death associated with sepsis	(1)	CyA + ANS	1
		ATG + CyA	2
ATG + CyA	6	2nd ATG + CyA	1
Early Death associated with liver chirrhosis	(1)	CyA + ANS	2
		TPO	1
		Planned to SCT	1

独による有効性（61.1 %）は ATG+CyA 療法（46.2 %）に比して劣らず、両群に 6 ヶ月以内の早期死亡例が 1 例ずつ認められた（表 1）。死亡例は 8 例（中等症 1 例、重症 7 例）であり、重症群に感染症死が認められた。クローン性疾患への移行は AML 1 例、MDS 1 例で CyA、G-CSF 依存例であった。生存率は中等症、重症群間に有意差はみられなかったが中等症の方が予後が良い傾向が認められた。この傾向は新分類でも同様だった（図 1）。予後因子解析では重症度別には有意差を認めなかったが、好中球 200 未満（ $p=0.024$ ）および網赤血球 2 万未満（ $p=0.025$ ）で有意差を認めた。非血球パラメータでは治療有効性が予後に影響を与えられた（ $p=0.081$ ）（表 2）。重症度別に治療有効性を解析すると Stage 5 50.0 %、Stage 4 71.4 %、Stage 3 50.0 %、Stage 2 33.3

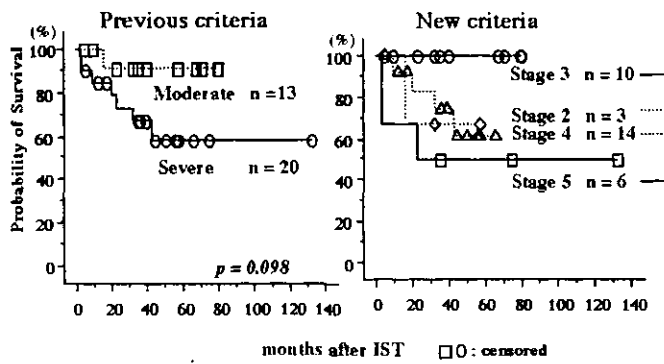


図1 旧/新重症度分類別生存曲線

表2 予後因子の解析 (単変量解析)

Severe vs Moderate		p = 0.103
<b>ANC</b>		
< 200 / $\mu$ l	vs $\geq$ 200 / $\mu$ l	p = 0.024
< 500 / $\mu$ l	vs $\geq$ 500 / $\mu$ l	p = 0.375
< 1000 / $\mu$ l	vs $\geq$ 1000 / $\mu$ l	*
<b>Platelet</b>		
< $2 \times 10^4$ / $\mu$ l	vs $\geq 2 \times 10^4$ / $\mu$ l	*
< $5 \times 10^4$ / $\mu$ l	vs $\geq 5 \times 10^4$ / $\mu$ l	*
<b>Reticulocytes</b>		
< $2 \times 10^4$ / $\mu$ l	vs $\geq 2 \times 10^4$ / $\mu$ l	p = 0.025
< $6 \times 10^4$ / $\mu$ l	vs $\geq 6 \times 10^4$ / $\mu$ l	*
<b>PNH</b> (+) vs (-) *		
<b>HLA-DRB1 1501</b> (+) vs (-) p = 0.817		
<b>Response to IST (6 months)</b>		
Response	vs No Response	p = 0.081 *not analyzable

表3 重症度別治療内容と治療有効性

Stage	No. of Pts.	4 M (%)	6 M (%)
<b>Stage 5</b>			
All	6	1 (16.7)	3 (50.0)
CyA + G-CSF	3	1 (33.3)	2 (66.7)
ATG + CyA + G-CSF	3	0 (0.0)	1 (33.3)
<b>Stage 4</b>			
All	14	5 (35.7)	10 (71.4)
CyA $\pm$ G-CSF	7	2 (28.6)	6 (85.7)
ATG + CyA $\pm$ G-CSF	7	3 (42.9)	4 (57.1)
<b>Stage 3</b>			
All	10	4 (40.0)	5 (50.0)
CyA $\pm$ G-CSF	7	3 (42.9)	4 (57.1)
ATG + CyA $\pm$ G-CSF	3	1 (33.3)	1 (33.3)
<b>Stage 2</b>			
All	3	1 (33.3)	1 (33.3)
CyA	3	1 (33.3)	1 (33.3)

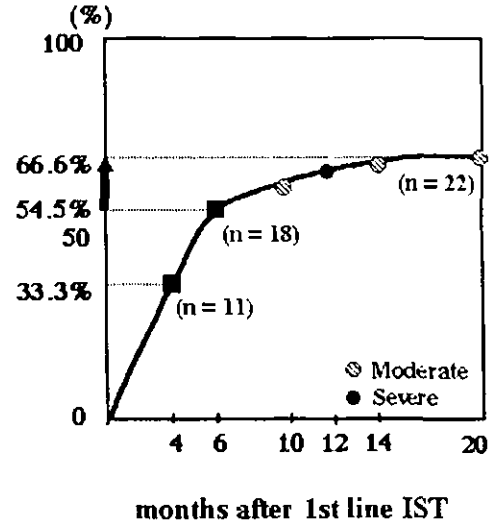


図2 初回 IST に対して有効性が認められるまでの期間

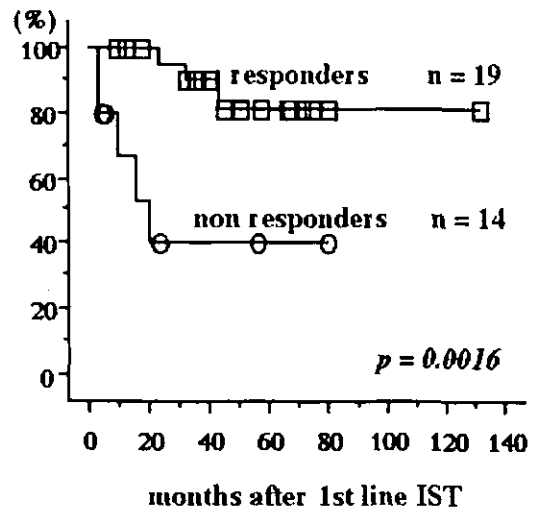


図3 初回 IST 反応性別生存曲線

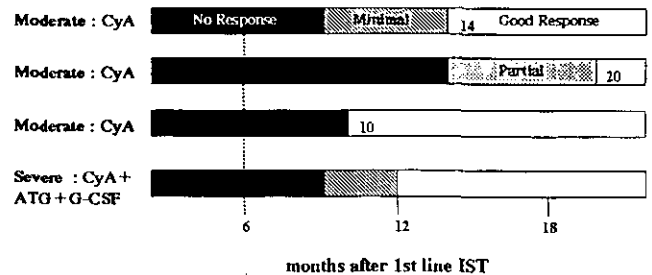


図4 初回 IST 6ヶ月以降に治療有効性を認めた4例の臨床経過

%と最重症と中等症で低い傾向が認められた。中等症では CyA 単独療法が 10/13 例と多く、6 ヶ月での有効性は 50 %であった (表 3)。

しかし初回治療継続症例の中に 6 ヶ月以降に有効となった症例を 4 例認めた。これらを加えると初回 IST 有効性は 54.5 %から 66.6 %まで向上し (図 2)、治療有効群と無効群の生存率は  $p=0.0016$  と更に差が明瞭となった (図 3)。4 例の臨床経過を図 4 に示す。3 例は中等症であり、これらを含めると中等症での CyA 単独療法の有効性は 80 %に上昇した。

#### D. 考 察

今回の検討から好中球 200 未満と網赤血球 2 万未満が予後因子として抽出され、重症を Stage 5 と Stage 4 に細分類する根拠となりうる。中等症における細分類では Stage 2 が 3 例と少なくその意義は不明であるが、血小板単独の輸血依存例を 3 例認め、輸血依存性の定義について再考する必要がある。非重症 AA において ATG+CyA 療法は CyA 療法に比して有効率が高いとする報告があるが、自験例では治療後 6 ヶ月以降に有効性を示し著効を維持する症例 (3/13 例) を認め、中等症における効果判定時期を再考する必要があると考えられた。

#### E. 結 論

予後因子解析の結果、最重症と重症を細分類する意義が明らかになった。また症例が少なく中等症を細分類する意義は不明であった。今後、本邦におけるエビデンスを確立するために症例を拡大したプロスペクティブな研究が必要である。

#### F. 研究発表

日本臨床血液学会第 148 回例会「当科における中等症/重症再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の有効性の検討」

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし

#### H. 参考文献

1. Marsh J, et al, BLOOD, 193, 2191-2195, 1999