

200400800A

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

平成 16 年度総括・分担研究報告書

平成 17 年 3 月

主任研究者 小 峰 光 博

各 位

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

本研究班の活動に関しましては、日頃より格別なご高配を賜っておりますこと、厚く感謝申し上げます。

さて、大変遅くなりましたが、この度、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の平成 16 年度総括・分担研究報告書が出来上がりましたので、ここにお届け申し上げます。お目通しいただければ幸甚に存じます。

今後ともお力添え下さいますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

末筆ですが、皆様のご健勝とご発展を心よりお祈り申し上げます。

敬 具

平成 17 年 5 月

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
主任研究者 小 峰 光 博

昭和大学藤が丘病院 内科
〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘 1-30
☎ 045-971-1151 (内線 6336)
Fax 045-973-8833

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

平成 16 年度総括・分担研究報告書

平成 17 年 3 月

主任研究者 小 峰 光 博

序

この総括・分担研究報告書には、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 における平成 16 年度の研究経過とその成果が記載されている。

平成 16 年度は、先行する平成 11 ～ 13 年度の第 1 期に続く第 2 期の最終年度に当たる。いうまでもなく本班は再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血（骨髄異形成症候群）および骨髄線維症の 4 疾患を研究対象としている。

今年度は最終年度であることから、継続課題とされたものを完了させることを最優先の目標とした。それらの主な研究成果として、再生不良性貧血については、免疫抑制療法が一般化した 1995 年以降の班研究者施設での全経験例の収集解析、再生不良性貧血新症例のセントラルレビューを含めた前方視登録、1991 年以降に造血幹細胞移植療法を受けた全国成人症例の長期追跡調査のまとめなどが行われた。PNH については国際共同研究の動きに協調して我が国の症例登録体制が整えられ、また治療薬として開発中の補体阻害薬の国際治験への参加に向けて可能性が追求された。不応性貧血に対する免疫抑制療法の前方視治療研究への登録が完了し成績の解析が進められるなど、それぞれに大きな成果が得られた。

対象 4 疾患について診断基準および重症度基準の点検と見直しを行い必要な改訂を加えることとし、その作業を終えた。研究成果の臨床現場への還元の方途のひとつとして、対象疾患の診療に有益と考えられる診療方針を提示する目的で、「診療の参照ガイド」を作成・提示することを申し合わせ、疾患毎にワーキンググループを編成した。研究期間内に最終稿を確定し、総合研究報告書にまとめて掲載することとした。

赤芽球癆は、血液臨床において再生不良性貧血の特殊型として位置づけられており、慢性経過をとり等しく難治性であるが、これまで研究対象疾患として正式には取り上げられておらず、診断基準や重症度基準も設定されていない。臨床病態や治療実態についてもまとまった調査成績に乏しかった。そこで、本年度には赤芽球癆を班の研究課題として改めて取り上げ、班研究者施設を中心に症例を収集して解析を開始した。その成績を踏まえて他疾患と同じく「診療の参照ガイド」も作成した。

また、対象疾患の多くは骨髄不全を共通のキーワードとすることから、平成 16 年 9 月に難病医学研究財団主催で、「骨髄不全症候群の治療に関する国際コンセンサス会議」を京都において開催することができた。これには欧米 5 か国から 8 名の著名な研究者を招聘し、我が国から班研究者を含め 30 余名が参加し、再生不良性貧血、不応性貧血、PNH を中心に、病態と治療について共通認識の形成と合意に向けて実り多い討論が展開された。

さらに、平成 14 年度から治療研究事業の対象疾患である再生不良性貧血について新しい臨床調査個人票による症例登録が全国自治体からなされ、入力データの研究目的の利用への途が開かれた。班では早速データの使用許可を得て平成 15 年度と 16 年度登録例のうち解析可能な 4,049 例について初めての解析を行い、成績を報告した。

以上のように、2 期 6 年間の研究計画をほぼ順調に実施に移し、各疾患について意義のある重要な成績を取りまとめることができたと考えている。

最後に、研究の遂行に当って親身のご指導をいただいた健康局疾病対策課の各位に心から感謝の意を表したい。

平成 17 年 3 月 31 日

主任研究者 小 峰 光 博

序

目 次

特発性造血障害に関する調査研究班 構成員名簿	1
平成 16 年度総括研究報告	3
	小峰 光博
付 1 平成 16 年度 第 1 回 合同班会議総会プログラム	
付 2 平成 16 年度 第 2 回 合同班会議総会プログラム	
付 3 共同研究の研究計画書	
(1) 赤芽球瘍	
(2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症	
付 4 再生不良性貧血患者の臨床調査個人票データの研究目的利用について ；誓約書と使用の許可について	
付 5 骨髄不全症候群の治療に関する国際コンセンサス会議プログラム	
付 6 調査研究対象疾患の診断基準および重症度基準（平成 16 年度改訂版）	
(1) 再生不良性貧血	
付) 赤芽球瘍	
(2) 溶血性貧血	
1) 自己免疫性溶血性貧血	
2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症	
(3) 不応性貧血（骨髄異形成症候群）	
(4) 原発性骨髄線維症	

研究報告

I. 再生不良性貧血

1. 再生不良性貧血の新しい臨床調査個人票からみた疫学臨床像	52
小峰光博・原田浩史・浦部晶夫・中尾眞二	
2. 再生不良性貧血の前方視症例登録：「セントラルレビュー」登録状況報告	56
別所正美・松田 晃・三角素弘・陣内逸郎・朝長万左男・對馬秀樹・中尾眞二 山崎宏人・杉盛千春・中条達也・真部 淳・土田昌宏・増永敦子	
3. 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	59
中尾眞二・山崎宏人・杉盛千春・小峰光博	
4. NTT 関東病院における成人再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の成績	63
浦部晶夫・壺岐聖子・白杵憲祐・飯島喜美子	

5. 小児期発症特発性再生不良性貧血中等症・軽症症例の臨床像	67
月本一郎・小原 明・小島勢二・中畑龍俊・麦島秀雄	
6. 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に関する検討 (II)	71
岡本真一郎	
7. 再生不良性貧血に対する血清型 HLA1 座不一致非血縁ドナーからの同種骨髄移植	77
小島勢二・谷ヶ崎博・工藤寿子	
8. PRCA の治療ガイドラインの作成を目指したアンケート調査報告	80
澤田賢一・茂木睦仁・廣川 誠・間宮繁夫・浦部晶夫・中尾真二・小峰光博	
9. Fanconi 貧血における p15/INK4b、p16/INK4a、DAP キナーゼのメチル化異常	88
浅野茂隆・山下孝之・浜之上聡・矢部みはる・矢部普正	
10. X 染色体遺伝子を用いたクローン性解析の精度向上の試み (1) : 対照細胞の検討	91
唐沢正光・三井健輝・山根有人・塚本憲史・野島美久	
11. 造血器疾患における血清 SCGF 定量の意義	93
伊東千絵・安藤 潔・堀田知光	
12. 特発性造血障害における Positron Emission Tomography (PET) 検査の有用性に関する検討	96
小澤敬也・高德正昭・佐藤俊彦・永井 正	
II. 溶血性貧血	
13. 抗 Rh 抗体 mimotope 同定へのアプローチ	100
梶井英治・亀崎豊実・小山田隆・熊田真樹・近江俊徳・奥田 浩・岩本禎彦・小峰光博	
14. RNA アプタマーを用いた C8、C9 に対する補体阻害薬の開発とその補体溶血阻止効果	104
金倉 譲・西村純一・Bruce Sullenger・小峰光博	
15. PNH 異常幹細胞のクローナルな拡大メカニズム	107
木下タロウ・井上徳光・泉井朋久・村上良子・植田康敬	

Ⅲ. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）

16. 不応性貧血症例の新規登録とその解析…………… 110
通山 薫・伊藤 満・内山 卓・小峰光博
17. 低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法…………… 113
内山 卓・通山 薫・石川隆之
18. MDS 診断に有用な血球異形成の再評価（1）好中球の Pelger-Huet 核異常 …… 116
朝長万左男・対馬秀樹・境 麻里・波多智子
19. 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 …… 120
谷本光音・池田和真・藤井伸治・近藤英生・豊嶋崇徳・品川克至・石丸文彦
原田実根
20. MDS の鑑別診断における p53、HbF 免疫染色の意義について …… 122
村手 隆・杉崎千穂・浅野治彦・木下朝博・直江知樹・大橋春彦・伊藤雅文
21. ハイリスク骨髄異形成症候群における予後因子の解析—dCK と 5'-NT の発現に関して— …… 125
石田陽治・鈴木啓二郎・村井一範
22. 骨髄異形成症候群、高齢者白血病に対するシタラピン、メルファラン、ミトキサントロン
3 剤併用少量（AMA）療法、ならびに
AL アミロイドーシスに対するメルファラン大量療法と同種ミニ移植の検討 …… 129
上田孝典・河合泰一・山内高弘
23. 化学療法後に発現した NUP98 転座と 6p23 異常…………… 133
大西一功・杉浦 綾・竹下明裕
24. WAVE System を用いた MDS 症例における FLT3 遺伝子変異の高感度検出の試み …… 136
大橋春彦
25. 骨髄異形成症候群における細胞障害性 T 細胞による骨髄幹細胞のアポトーシス機序の解析
—パーフォリン／グランザイム陽性 MDS 由来 T 細胞株 K2-MDS を用いて— …… 139
金丸昭久・森田泰慶・松田光弘・嶋田高広・辰巳陽一・前田裕弘
26. AML1 点変異をもつ MDS/AML の多段階発症機構…………… 141
木村昭郎・原田浩徳・新美寛正・原田結花・稲葉俊哉

27. 骨髄異形成症候群におけるヒストン H3 メチル化プロファイリング	143
別所正美・矢ヶ崎史治・石川真穂・松田 晃・陣内逸郎	

IV. 骨髄線維症

28. 原発性慢性骨髄線維症に対する新規治療法開発のためのモデルマウスの作成	146
原田実根・下田和哉・石川文彦・角光晴子・亀崎健次郎・岡村 孝	
29. 骨髄線維化を伴った骨髄異形成症候群 (MDS-MF) の 病態形成における TGF-beta と TPO の役割	148
新津洋司郎・松永卓也・秋山剛英	

V. 造血細胞移植

30. 骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植におけるキメリズム解析に関する研究	152
今村雅寛・三浦洋子・東梅友美・平手大輔・加藤菜穂子・重松明男・岩尾憲明 田中淳司	

発表文献リスト

1. 再生不良性貧血に関する研究業績	156
2. 溶血性貧血に関する研究業績	157
3. 不応性貧血に関する研究業績	159
4. 骨髄線維症に関する研究業績	162
5. 細胞移植療法に関する研究業績	163
6. 遺伝子治療に関する研究業績	169
7. その他／各領域に共通する研究業績 (造血幹細胞、サイトカイン、血球代謝などを含む)	171

特発性造血障害に関する調査研究班 構成員名簿

平成16年度

区分	氏名	所属	職名	備考
主任研究者	小峰 光博	昭和大学藤が丘病院内科血液	教授	AIHA
分担研究者	浅野 茂隆	早稲田大学理工学部	教授	細胞移植領域
	内山 卓	京都大学大学院血液・腫瘍内科	教授	不応性貧血
	浦部 晶夫	NTT 関東病院血液内科	部長	再生不良性貧血
	小澤 敬也	自治医科大学血液学	教授	遺伝子治療領域
	金倉 譲	大阪大学大学院血液・腫瘍内科	〃	PNH
	朝長万左男	長崎大学医学部原研内科	〃	
	中畑 龍俊	京都大学大学院発達小児科	〃	小児科領域
	原田 実根	九州大学大学院病態修復内科	〃	骨髓線維症
	村手 隆	名古屋大学保健学科病因・病態検査学	〃	
研究協力者	石田 陽治	岩手医科大学医学部第3内科	助教授	
	今村 雅寛	北海道大学大学院医学研究科癌制御医学	教授	
	上田 孝典	福井医科大学第1内科	〃	
	大西 一功	浜松医科大学医学部内科学第三講座	助教授	
	大橋 春彦	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター	部長	
	岡本真一郎	慶応義塾大学医学部内科血液研究室	助教授	
	梶井 英治	自治医科大学地域医療学センター 人類遺伝学部門	教授	
	金丸 昭久	近畿大学医学部血液・腎臓・膠原病内科	〃	
	唐沢 正光	群馬大学医学部附属病院輸血部	助教授	
	木下タロウ	大阪大学微生物病研究所	教授	
	木村 昭郎	広島大学原医研血液内科	〃	
	小島 勢二	名古屋大学大学院医学系研究科発育・加齢医学講座小児科学	〃	
	澤田 賢一	秋田大学医学部内科学第三講座	〃	
	谷本 光音	岡山大学大学院医歯学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学	〃	
	月本 一郎	東邦大学医学部小児科学第1講座	〃	
	通山 薫	川崎医科大学検査診断学	〃	
	中尾 眞二	金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学	〃	
	新津洋司郎	札幌医科大学医学部内科学第四講座	〃	
	別所 正美	埼玉医科大学第1内科	〃	
	堀田 知光	東海大学医学部血液腫瘍リウマチ内科	教授・学部長	
	佐多徹太郎	国立感染症研究所感染病理部	部長	微生物班
杉田 稔	東邦大学医学部衛生学	教授	疫学班	
事務局	原田 浩史	昭和大学藤が丘病院内科血液 〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘1-30 TEL 045-971-1151 (EXT 6385) FAX 045-973-8833	講師	
経理事務 担当	内野 康博	昭和大学藤が丘病院経理課 TEL 045-971-1151 (EXT 6206) FAX 045-973-1019	課長補佐	

平成16年度総括研究報告

主任研究者 小 峰 光 博

昭和大学藤が丘病院

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
平成 16 年度 総括研究報告

特発性造血障害に関する調査研究

主任研究者 小峰 光博 昭和大学藤が丘病院内科 教授

研究要旨

再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血（骨髄異形成症候群）、骨髄線維症の 4 疾患を対象疾患とし、継続課題と新たに計画された課題とを着実に進展させ、3 年間の目標とした事項の達成に向けて研究活動を推進した。再生不良性貧血では新しい臨床調査個人票による入力データを集計した。我が国における免疫抑制療法の成績がまとめられ、骨髄移植療法の長期成績が把握された。Fanconi 貧血の分子機構の解明が一層進んだ。赤芽球癆の病態と治療実態が把握された。発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）では国際的な診断基準と症例登録が開始され、臨床試験に向けた動きに参加するとともに分子病態研究を進展させた。自己免疫性溶血性貧血では Rh 抗原の分析が進展した。不応性貧血では、免疫抑制療法の評価研究が終了し成績がまとめられた。各個研究による分子病態究明が多面的に進められ成果をあげた。骨髄線維症は多数例の解析から予後因子が同定され、治療研究にも有用なマウスモデルが作成された。研究計画はほぼ予定通りに終了できた。最終年度であることから、診断基準と重症度基準を見直し改訂を行った。これらの成果に基づき我が国での診療に役立つ「各疾患診療の参照ガイド」を作成し、総合研究報告書において公表することとした。

分担研究者

浅野 茂隆 早稲田大学理工学部 教授
内山 卓 京都大学血液・腫瘍内科 教授
浦部 晶夫 NTT 関東病院 血液内科 部長
小澤 敬也 自治医科大学 血液学 教授
金倉 譲 大阪大学 血液・腫瘍内科 教授
朝長万左男 長崎大学原研 内科 教授
中畑 龍俊 京都大学 発達小児科 教授
原田 実根 九州大学 病態修復内科 教授
村手 隆 名古屋大学 保健学科 教授

指した。今期の目標としてすべての対象疾患について、①診断基準、重症度基準の点検・見直しと改訂、②多数例を対象とした臨床経過・予後の実態把握、③新症例の登録システムの整備、④検体集中による病因・分子病態研究の推進、⑤多施設共同前方視治療研究の完了とまとめ、⑥実地臨床に役立つ「診療の参照ガイド」の作成・公表、のすべてを達成することを目標とした。また、⑦国際的な視点を重視し、積極的に国際協調を図るよう努める、⑧各個研究も大いに奨励する。これらにより、次に解決すべき課題に向けてのしっかりしたエビデンスを形成する。

A. 研究目的

本年度は研究期間の第 2 期の 3 年目に当たり、3 年間の目標達成に向けて計画に沿って着実に研究を進めることとした。再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血（骨髄異形成症候群）、骨髄線維症の 4 疾患を対象とし、本研究の利点を生かし、各疾患の基礎的および臨床的な広範な課題に取り組んで、その成果を医療現場に還元することを目

今年度に継続された課題と新たに立案された課題と到達目標について、共同研究を中心に疾患別に列記する。

1. 再生不良性貧血

1) 平成 14 年度に改正された制度による新しい臨床調査個人票の入力データを研究目的に使用

- し、再生不良性貧血患者の実態を集計する。
- 2) 病因ウイルスの検索を目的とする血液・骨髄試料の集中送付
 - 3) 重点研究で登録され免疫抑制薬の併用療法を受けた重症例の定期的追跡調査への関与
 - 4) 免疫抑制療法が一般化した平成7(1995)年以降に班研究者施設で経験された症例の後方視的収集による病態と治療成績・予後の調査集計
 - 5) 新発症成人例のセントラルレビューを組込んだ前方視登録システムの稼動と中間取りまとめ
 - 6) 造血幹細胞移植療法を受けた成人例の長期予後と QOL の全国調査の最終取りまとめ
 - 7) 赤芽球癆の臨床病態と治療実態を把握するための班施設症例調査と取りまとめ
 - 8) 赤芽球癆の診断基準と病型分類・重症度基準の作成
 - 9) 小児例における中等症・軽症例の実態把握と予後調査
 - 10) 小児例における血清学的 HLA1 座不一致ドナーからの移植療法の評価
 - 11) Fanconi 貧血の遺伝分子病態の究明
2. 溶血性貧血
- 1) 赤血球結合 IgG のサブクラス別定量と Rh 血液型特異性、寒冷凝集素の検体集中による解析の継続
 - 2) Rh 自己抗原としてのミモトープの解析研究
 - 3) PNH の臨床病態・自然歴についての日米共同研究の成果を踏まえたグローバルな協調体制の確立と国際診断基準および診療ガイドラインの作成への寄与
 - 4) 補体インヒビター薬剤を含む新しい治療法の臨床開発への関与
 - 5) 補体阻害薬としての RNA アプタマーの探索的研究
 - 6) PNH クロウンの拡大機序としての HMGA2 遺伝子変異の関与の検証
3. 不応性貧血 (骨髄異形成症候群)
- 1) 新症例登録の継続と追跡調査の集計、新 WHO 病型分類への対応、データベースの有効

- 利用の検討
- 2) 低リスク MDS に対するシクロスポリン療法的前方視研究の完了と集計、付帯検討事項 (クローン解析、遺伝子異常、HLA タイプ、T 細胞レパトア、PNH 血球) の解析
 - 3) 高齢者および高リスク MDS に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植療法的前方視研究の推進と結果の取りまとめ
 - 4) 関連学会との共同による骨髄移植療法の長期成績についての実態調査
 - 5) ビタミン K2 と D3 の併用による治療研究 (重点研究班) への参加
 - 6) 重点研究班との協力による遺伝子機序や分子病態の究明と治療法の開発研究
 - 7) 検体集中および各個研究による分子機構の究明
4. 骨髄線維症
- 1) 新症例の登録体制の継続と既登録症例の追跡調査の継続、臨床病態、予後因子の解析
 - 2) 治療計画における造血幹細胞移植療法の適応と位置づけの評価
 - 3) 動物モデルの作製とそれを用いた病態・治療研究の検討
5. 造血細胞移植
- 1) 造血幹細胞移植に伴う免疫現象の分子細胞病態の詳細解析
- B. 研究方法
- 本年度の班構成は主任研究者 1、分担研究者 9、研究協力者 22 の計 32 名であり、総数および構成員に変わりはない。研究協力者には横断的基盤研究グループからの 2 名 (微生物班、疫学班) が含まれる。本年度に 2 期目として新たに発足した重点研究; 「骨髄異形成症候群に対する画期的治療法に関する研究班」(主任研究者 三谷絹子 獨協医科大学教授) と密に連携協力し、班員会議および班会議総会を合同で開催した。共同研究、とくに不応性貧血 (骨髄異形成症候群) の治療と病態解析に関わる研究計画には重点研究班も同等に

参加し、MDS の分子機構の解明や治療法開発に関わる臨床試料の提供などにおいては本班研究者が積極的に協力した。今年度は合同班会議総会を2回、班員会議を2回開催した。前年度と同様、再生不良性貧血領域は浦部晶夫、溶血性貧血領域のうち自己免疫性溶血性貧血は小峰光博、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は金倉謙、不応性貧血領域は内山卓、骨髄線維症領域は原田実根が担当し、横断的領域では小児造血障害を中畑龍俊、細胞移植療法領域を浅野茂隆、遺伝子治療領域を小澤敬也がそれぞれ分担して主導した。

全国規模の調査研究にはこれまでと同じく、班研究者施設の他に国立病院をはじめとする全国主要病院、血液学会、臨床血液学会、造血細胞移植学会、小児血液学会など、関連諸学会の理解と協力を得た。

本班は臨床班であることから、必要度の高い臨床的課題に組織的体系的に取り組むことに重点を置き、医学研究や治療研究を共同研究の形で進めることにより臨床現場への還元を図り患者福祉の向上に資することを最大の目標としてきた。3年間の研究課題と到達目標について初年度に合意した内容に沿って研究を進めた。中でも、各疾患に共通するテーマとして、診断基準および重症度基準の見直しと改訂、既登録例の長期追跡調査の実施と自然歴の把握、新症例の登録体制の整備と確立、有力な新規治療法の臨床評価への努力、診療参照ガイドの作成などについて重点的計画的に準備を進めた。各病態について分子・遺伝子レベルでの究明を目指した共同研究も提案され、必要に応じて検体集中による協力体制をとった。

第1期に開始された数種の治療研究で、目標到達が遅れているもの、即ち、(1) 不応性貧血に対するシクロスポリン療法、(2) 高齢者/高リスクMDSに対するミニ移植、(3) 免疫抑制療法に不応/再発の再生不良性貧血に対するダナゾール療法、については今期内の完結に向けて一層努力することを確認した。特に成人再不貧の諸問題について、研究班として把握すべき知見や治療実態、患者実態の把握など、重要度と緊急度が高い課題について検討小委員会 (ワーキンググループ) が設定し

たテーマについて具体的に取り組みを進め最終結果をまとめることを優先課題とした。それらの課題は以下の5項である。(1) 免疫抑制療法 (主に抗胸腺細胞グロブリン) の成人患者における反復施行の安全性と有効性に関する再調査、(2) 1991年からの10年間に同種造血細胞移植を受け、6カ月以上生存した16歳以上の患者についての長期予後とQOLの全国実態調査、(3) 免疫抑制療法薬 (ATGとシクロスポリン) が保険収載された1995年以降に診断された成人再不貧の全症例を対象とした班研究者施設の経験例の後方視的調査研究、(4) 成人再不貧症例のセントラルレビューを組み込んだ前方視登録の開始、(5) 中等症 (5段階区分でstage 2 (中等症) とstage 3 (やや重症)) に対するシクロスポリン単独の免疫抑制療法の有効性・安全性を評価する前方視治療研究、である。この中(5)については適応外使用に当たることから、メーカーからの薬剤提供を受ける必要があり、症例登録の進捗を考慮して開始時期を決め、(2)については造血細胞移植学会との共同研究として進めることを申し合わせ、昨年度後半に開始し、今年度に集計を完了する。また、(4)の準備過程として基幹施設の担当者による鏡検目合わせ検討会を平成16年3月に持ち、判定基準の共通化を図った。赤芽球癆は再不貧の一特殊型として位置づけられているが、治療研究対象疾患とされていない。我が国における診療実態についても不明の点が多く、難治性疾患であることに変わりないことから、今期に班施設の症例を収集して詳細に検討することとし、その成績に基づいて参照ガイドの作成を試みることにした。

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) については、平成15年5月のDuke Symposium on PNHにおいて、国際PNH専門家会議 (International PNH interest group (I-PIG) meeting) の結成を提案し賛同を得たのに続き、同年12月に第1回I-PIG会議がSan Diegoで開催され、国際共同研究体制の構築が検討され、国際的なコンセンサス形成と診療ガイドライン作成が提案された。引き続き平成16年12月に第2回I-PIG会議が持たれ、班研究者をはじめ複数のPNH研究者が我が国から参加

した。国際症例登録の開始と補体阻害薬による輸血依存性患者の国際治療研究が開始される運びとなった。治験への我が国の参加の可能性について前向きに当局と相談することを申し合わせた。なお、PNHについては、昨年度に引き続きヒューマンサイエンス振興財団による外国研究機関への委託事業の補助を受け、補体阻害薬 RNA アプタマーの開発研究を Duke 大学に委託した。

平成 16 年 9 月 20 日に難病医学研究財団とノバルティスファーマ社との共同主催で「骨髄不全症候群の治療に関する国際コンセンサス会議」を 1 日の日程で京都で開催するに当たり実行委員会を本班研究者を中心に編成し準備にあたった。再不貧、不応貧、PNH を主な対象疾患とし、各領域の指導的研究者を欧米 5 か国から 8 人招聘し、本班を中心に我が国から 7 人の発表者を選定し、40 人余りが参加して意義深い討論が進められ目的を十分に達成した。会議要約を英文誌に公表する予定である。

診断基準・重症度基準の見直しと改訂、および診療参照ガイドの作成のために 1 年間をかけ、疾患毎にワーキンググループを編成して作業にあたった。対象は 4 疾患・7 病型とした。第 1 回班会議総会で素案を提案し、手直しを加えた後、第 2 回総会の議論を経て最終案とすることとした。これにより改訂した診断基準・重症度基準は本年度の総括研究報告書に収載して公表する。また、対象 4 疾患の診療ガイドについては、得られている臨床的なビデンスレベルが必ずしも高いとはいえない現状を否認しないこと、治療選択肢の中には保険診療の枠外のものが多数含まれること、研究班が推奨する指針として臨床現場に理解されることの危険性など、重要な諸点の指摘がなされたことから、それらの不可避の問題を考慮した上で、班研究活動の成果を取り込んだ現状での最善のまとめとして、種々な留保事項を付記した上で提示することが望ましいとの判断に基づき、タイトルを「疾患診療の参照ガイド」とすることが合意された。班の研究成果の一環として位置づけ、本年度の総合研究報告書に付録として掲載し公表することとした。

治療研究事業の制度改正に基づき、臨床調査個人票も改訂され、データの電子入力が行われるようになった。平成 16 年 12 月に入力データの研究目的の使用について通知があったので直ちに研究計画書を作成し、当局に申請して使用許可を得た。平成 17 年 1 月には年度をまたがる症例の連結データの使用についても申請し許可を得た。使用期間は研究期間終了の 3 月末日までである。平成 15 年度の新規申請例 315 件、更新申請例 3,734 件、15 年度に新規登録され 16 年度に更新された 48 例について集計することができた。全数登録に近いこの資料の持つ意義は極めて大きいと考えられる。

本年度の合同班会議総会では、第 1 回（平成 16 年 7 月 30 日）には 20 題が、第 2 回（平成 17 年 1 月 28 日）には 27 題の演題が発表された。

臨床研究および検体研究にあたっては、患者情報の秘匿、説明と同意による患者の自由意思の尊重、倫理規定の遵守、研究の公開性、患者支援団体との連携、健康被害報告規定の遵守など、求められる水準を満たすことに常に留意した。

また、一昨年度から補助金の管理を各機関の事務当局へ委任することが原則とされたのに伴い、本年度は研究協力者を含むほぼすべての施設で事務委任による補助金の管理が行われた。

C. 研究成果

再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血、骨髄線維症の 4 疾患が対象疾患であり、溶血性貧血では自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) を主な対象とした。本年度は再不貧の特殊型としての赤芽球癆を取り上げ、病態調査を行うとともに、今後取り組むべき課題を整理した。平成 16 年度における主な研究結果を疾患別に述べる。

1. 再生不良性貧血

1) 平成 14 年度の制度改正に伴う新調査個人票の入力データ入手し集計した。15 年度の新規 315 件、更新 3,734 件、15 年度に新規で 16 年度に更新された 48 件の連結データである。

全数調査に近い本資料の重要性は論を待たない。今後連結データの活用によって広く治療反応性、経過、予後等についての実態把握が可能となると見込まれる。集計成績は報告書に詳細を記載したが、症例集団としての一般的特性はこれまでのものとほぼ同様であることが確認された。

- 2) 病因研究の一つとして、病因ウイルス検索のための検体集中による共同研究が感染症研究所感染病理部佐多徹太郎協力者のもとで開始されたが、データをまとめる段階には至っていない。
- 3) 免疫抑制薬の組合せによる免疫抑制療法が多施設共同前方視研究(重点研究)症例の追跡調査が行われ、集計成績がまとめられた。成人重症再不貧 101 例に抗胸腺細胞グロブリン (ATG) とシクロスポリン (CyA) が投与され、G-CSF 併用が半数に割り付けられた。6 か月後の有効率は 70 % で G-CSF 併用による差はなく、4 年生存率は 89 % で両群に差はなかった。4 年までの再発は G-CSF 非併用で 36 %、併用で 15 % であり、併用群で 3 例の 7 番染色体異常が出現した。MDS・AML・PNH などクローン性造血異常への移行は非併用で 2 例、併用で 3 例に認められた。これは我が国ではじめて行われた重要な試験であり、今後さらに長期にわたる追跡調査が必要である。5 年までの累積再発率は 20-30 % と推定された。
- 4) 免疫抑制療法が一般化した 1995 年以降に班施設で診断されたすべての成人例を収集して解析する後方視研究は昨年度に開始され本年度に集計された。IRB の承認を必要とした。13 施設から 225 例が収集され、199 例が解析された。特発性が 90 %、20 代と 60 代にピークがあり、stage 2 と stage 4 が目立った。観察期間中央値は 2.8 年であり、5 年生存率は 86 %、治療別有効率は ATG+CyA±G-CSF が 82 %、CyA 単独は 49 %、前者による有効率は重症度および年齢層による差異が少なく、再発率は 18.3 % である。MDS・AML・PNH などのクローン性造血異常への移行は 2.0 % であり、欧米の報告より低率であるなど我が国の特徴として注目すべ

き結果が得られた。資料の収集をさらに徹底し、詳細な解析によってこれからの比較標準となる集団としての位置づけを不動のものにする必要がある。また、追跡調査の意義がある。

- 5) 同種造血幹細胞移植を受けた成人再不貧患者の長期予後と QOL を把握し、移植治療の長期的実態を明らかにする目的で、1991-2001 年に移植を受けた症例の全国調査を造血細胞移植学会と共同で昨年度に実施し、最終集計を今年度に行った。QOL 評価には KS のほか、SF-36 を用いた。41 施設から 138 例の回答が得られた。生存率は 12 年で 83 % であり、慢性 GVHD の累積比率は 34 %、免疫抑制薬を中止したのは 6 年後までに 42 % であった。後期合併症では感染が多く、その他の合併症も 6-10 % に認め、患者 QOL に強く影響した。二次発癌は 4 例 (3.1 %) であった。長期生存者の QOL は概して良好であることが判明したが、約 10 % では身体面での QOL 低下がみられた。
- 6) 成人再不貧のセントラルレビューを組み入れた前方視登録システムを新たに構築し稼働を開始した。これまで前方視登録は小児例を対象としたもののみであったが、その必要性が班研究者によって強く認識された。20 例が登録され、研究的な検索事項も組み込まれた。この登録システムを利用し、中等症の適格例を対象に CyA 単独による免疫抑制療法を評価する前方視研究が計画されている。
- 7) 小児血液学会再不貧委員会に 1994 年 1 月から 2002 年 12 月に登録された再不貧例は全体で 498 例、うち中等症 136 例、軽症 40 例である。重症の予後は著しく改善したが中等症、軽症の成績は必ずしも樂觀できないことから、データの揃った中等症 109 例と軽症 30 例を検討した。生存率は軽症で 89 %、中等症で 88 % であり、重症例とほぼ同等であり、経過中に悪化して治療が必要となることが少なくなき、免疫抑制薬に不応であったり、移植を受けて移植関連死亡に至るなど経過は多様である。これらは慢性型に発症する造血不全とも考えられ適切な治療計画を確立する必要があることが明らかとなっ

た。

- 8) 小児再不貧で 2002 年から 2004 年に血清型 HLA1 座不一致非血縁ドナーからの同種骨髄移植を受けた 8 例を検討したところ、7/8 で生着し、他の 1 例も再移植で生着した。このことから免疫抑制療法に不応で、血縁・非血縁の完全一致ドナーが得られない場合には血清学的 1 座不一致非血縁ドナーからの移植も選択肢として考慮することが妥当と考えられた。
- 9) 赤芽球癆は、再不貧の特殊病型の一つとして本班では位置づけており、従来から研究対象としてきた。赤芽球癆は再不貧よりさらに頻度が低く、我が国での実態は十分には把握されていないことから、今年度に班施設の経験例を収集してデータベース化し解析した。1990 年以降診断の成人例とし、129 例が把握され、詳細な資料が 99 例で得られた。その際、診断基準と病型分類案を作成提示した。今年度は慢性特発性の 34 例を解析した。初回治療の有効率は CyA で 80 %、PSL 60 %、CY 0 % であった。観察期間中央値は 3.2 年であり、再発率は CyA 36 %、PSL 56 % であった。寛解維持率、寛解持続ともに CyA が優れており、第一選択薬と考えられたが、本症の長期管理には多くの問題が存在することが判明した。これらの知見に基づき診療の参照ガイドの作成を試みた。
- 10) Fanconi 貧血にみられる MDS/AML の発症の分子機構を検討するためにプロモータのメチル化亢進による腫瘍抑制遺伝子の失活の可能性を検討した。11 例中 8 例の骨髄で、検討した 3 遺伝子 (p15/INK4b、p16/INK4a、DAP キナーゼ) のいずれかのプロモータ領域のメチル化亢進がみられたことから、FA の病態とメチル化異常が密接に関連する可能性が示唆された。
- 11) 幹細胞成長因子 (SCGF) の血中濃度の測定によって造血機能を推定できることから、再不貧の診断や治療効果の判定および MDS との境界例の治療選択の補助情報として有用と考えられた。
- 12) FDG-PET (positron emission tomography) が再不貧と低形成性 MDS の鑑別に有用か否かを

検討した。PET の取り込み値は再不貧では健常者と同程度であるのに対して低形成 MDS では高値であったことから、両者の鑑別に有用な可能性がある。

2. 溶血性貧血

- 1) 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) については検体集中による赤血球結合 IgG の定量を行い臨床所見との対応を検討した。Coombs 試験陽性および陰性 AIHA が疑われる症例について IgG サブクラスを ELISA 法で検討した。16 例中各 8 例が Coombs 陽性と陰性 AIHA であった。後者では IgG3 が IgG1 より多い傾向であり、IgG3 が赤血球あたり 14 分子以上なら Coombs 陰性 AIHA である可能性が高く、29 分子以上なら Coombs 陽性 AIHA の可能性が高いと考えられた。
- 2) AIHA の自己抗原として Rh 蛋白の抗原構造の検討が続けられた。Rh ポリペプチドの膜表面ループの立体構造が形成するミモトープを想定し、外来因子との交差反応性を示す構造を探る試みを行った。その結果、抗 D と抗 E 抗体に共通して反応性を示すコンセンサス配列と各抗体に特異的な配列の存在が示唆された。
- 3) PNH 患者の臨床病態と自然歴に関する日米共同比較研究によって本邦例 209 例、米国例 267 例が解析され、その結果が刊行された。発症・診断年齢、臨床像、PNH 血球比率の推移、合併症、予後等における両国間の差異の存在が確認された。我が国では米国に比し年齢が高齢側に幅広く、骨髄不全が前景に立つ例が目立ち米国では溶血発作や血栓症で発症する頻度が高かった。死因における血栓症の寄与率も米国で高い成績が確認された。50 % 生存期間は両国とも約 25 年で同等であった。第 2 回 I-PIG 会議が San Diego で開催され、国際共同研究体制の始動に向けて合意がなされ、平成 16 年 12 月から開始された。
- 4) PNH における変異クローンの拡大機序の解明に広範な実験的研究が行われた。変異クローンの優勢化には自己 T リンパ球による幹細胞

障害からの逸脱の可能性と、増殖に関わる転写促進因子の遺伝子 (HMGA2) の追加変異の関与する可能性が詳細な分子遺伝学的検討によって示された。患者骨髓細胞における HMGA2 の発現が一部の症例で亢進していることが観察された。

5) ヒューマンサイエンス振興財団の支援のもと、PNH の溶血抑制薬として、SELEX 法による補体成分 C8、C9 に対する RNA アプタマーの開発研究が日米共同研究として進められ、高い溶血阻止活性をもつアプタマーのクローンが得られた。新しい治療薬としての可能性がある。

3. 不応性貧血 (骨髓異形成症候群)

1) 1998 年以降に登録されたのは 388 例で、年齢中央値 65 歳で欧米より若年であり、男/女 2/1 で、新 WHO 分類に従って再分類を試みた。WHO-RCMD は全体の約 30 % を占めた。染色体異常の頻度は約 50 % で、7 番染色体異常の予後は不良であった。家族歴で家族内発症が 5 例にみられた。形態異常所見、合併症についても集計した。有用なデータベースとなるので今後も登録体制の継続が必要である。

2) 低リスク MDS に対するシクロスポリン単独による治療の前方視研究の登録が完了し、22 例が登録された。汎血球減少を示し形態異常の軽度な例が多い。24 週の経口投与で効果判定し、有効例ではさらに 8 週続け、効果が持続するときを有効とした。評価可能な 19 例中 11 例 (58 %) に血球改善効果がみられ、貧血、血小板減少に対して高い改善効果がみられた。1 例で重篤な感染をみたが、白血病移行例はなかった。年齢、性、血液・骨髓所見と治療反応性に相関を認めなかった。

3) 高齢者および高リスク MDS に対するフルダラビンとシクロホスファミドによる骨髓非破壊的前処置による同種末梢血幹細胞移植の第 I/II 相試験で 7 例が登録され、移植が行われた 6 例中 3 例で完全キメラが形成され、3 例で MDS クローンが残存した。生着の 3 例は生存していることから、芽球がコントロールされている例

には有効な治療法となり得ることが示されたので、期間を延長して研究を継続することとした。

4) MDS の診断には、血球形態の異形成所見の判定が重要であるが客観化・定量化に困難がある。異形成所見の一つとして重要な好中球の Pelger-Huet 核異常について、家族性、MDS、AML の 3 者間で比較し類似点と相違点を明らかにした。分葉異常と核クロマチン凝集粗大化の組合せは家族性では 100 % 一致したが、MDS では分葉異常は低率、粗大化は高率で一致しないことが判明した。家族性では遺伝子異常 (Lamin-B receptor) が知られているので、MDS での検討を予定している。

5) X 染色体遺伝子 HUMARA を用いたクローン性解析の精度向上に向けた検討では、加齢に伴う CD8 リンパ球集団の偏りの影響を除くため CD4 分画を用いることのクローン性判定上の有用性を調べた。健常女性 34 例と MDS 13 例について検討し、対象として CD4 リンパ球がより適当との結論を得た。

6) AML1 点変異をもつ MDS/AML の多段階発症機構の研究では、RAEB、RAEBt、MDS からの AML (MDS/AML) の約 25 % に AML1 点変異が認められ、AML1 点変異をもつ MDS/AML では -7/7q- や +8 が高率で、もたない MDS/AML では -5/5q- や複雑異常が多くみられた。MDS の発症過程は染色体異常から -5/5q- 経路と -7/7q- 経路などに大別できるが、AML1 点変異は -7/7q- 経路での分化抑制のマスタイベントであると考えられた。

7) MDS の診断における p53、HbF 免疫染色の有用性を検討するために、MDS 49 例と再不貧 7 例の骨髓クロットの DNA を用いて p53 遺伝子変異、p53 免疫染色、HbF 染色を行い染色体異常と併せて検討した。p53 染色、HbF 染色、染色体異常は再不貧では陰性、MDS ではいずれかが陽性であることから、3 者の組合せが両者の鑑別診断に有用と考えられた。

8) 高リスク MDS の予後因子としてデオキシシチジンキナーゼと 5'-ヌクレオチダーゼに着目し、19 例の骨髓単核球での mRNA 発現を real-

time PCR 法で測定した。高リスク MDS 例では 5'-NT 発現が高かったが、dCK は正常と差がなかった。5'-NT 増加による ara-C 感受性低下が予後に影響する可能性が考えられた。

- 9) MDS の治療法としてシタラビン、メルファラン、ミトキサントロンの 3 剤少量併用療を試み 9 例中 3 例に寛解を得た。これは ara-C が非 DNA 合成期にも DNA 修復を阻害することによる細胞障害効果によると考えられ、MDS の治療法として有用性が期待された。また、AL アミロイドーシスの治療としてのメルファラン大量療法と同種ミニ移植療法を行いその有効性を確認した。
- 10) 急性前骨髄球性白血病の化学療法後に NUP98 転座と 6p23 異常が同時期に認められ、その後次々に付加的染色体異常を来した症例を解析し、MDS 発症における意義を考察した。
- 11) 遺伝子の長さの変化を伴う変異を検出する方法として non-denaturing HPLC-GeneScan 法を用い、FLT3/ITD (internal tandem duplication) 陽性患者の移植後に臨床的再発に先行して同遺伝子変異の出現を検出することができた。
- 12) MDS 骨髄における無効造血には細胞障害性 T 細胞によるアポトーシス誘導が関与すると考えられる。その機序を解析するため、MDS 由来 T 細胞株 (K2-MDS) による骨髄 CD34 陽性細胞障害を検討し、T 細胞は fractalkine/CX3CR1 系を介して認識し、パーフォリン/グランザイムによってアポトーシスを誘導すると考えられた。
- 13) ヒストンのメチル化修飾による遺伝子発現調節が発癌と関連すると考えられることから、MDS 好中球のヒストン H3 のメチル化状態を検討した。MDS では H3K4 および H3K9 で global hypermethylation が生じており、後者の hyper-di-methylation は -7/ 複雑核型異常の 3 例すべてで認め、その他の核型での 43 % に比し高頻度であった。染色体異常の発生にヒストンメチル化を介した epigenetic な機構の関与を示唆する。現在、メチル化の標的遺伝子の検索を進めている。

4. 骨髄線維症

- 1) 1997 年までの 10 年間の 322 例とその後の 175 例を合わせた臨床像と追跡調査による予後調査、予後因子の解析は昨年度までに取りまとめた。また唯一の根本治療法となる骨髄移植の 22 例の検討成績もすでに記載した通りである。今年度はそれらの知見を組み込んで診療参照ガイドを作成した。
- 2) 骨髄線維症には好適な実験モデルのないことが治療研究を一層困難にしていることから、モデル動物の作成を試みてきた。患者 CD34+ 細胞を NOD/SCID/ $\beta 2$ ミクログロブリン欠損新生児マウスに移植する系で、生着によりヒトに極めて近似した骨髄線維化の出現が観察された。また、トロンボポエチン (TPO) の過剰発現細胞の移植によっても骨髄線維化が起こることから、TPO を組み込んだトランスジェニックマウスを作成したところ、12 か月で骨髄線維化と骨硬化と著明な脾腫の出現を認めた。これらの実験系は動物モデルとして、病因・病態の解明とともに、サリドマイド誘導体などの新規薬物療法の有効性の検討にも利用しようと考えられた。
- 3) 骨髄線維化を伴う骨髄異形成症候群では、核分葉の乏しい巨核球の増加をみるが、そのような患者では CD61 陰性単核球から過剰に産生される TGF- β が線維化と巨核球増加に関与している可能性が示された。

5. 造血細胞移植

- 1) 造血幹細胞移植後のキメリズム解析は移植後の病態管理に際して重要である。末梢血全血による解析では不十分な情報しか得られないが、CD3、CD14/15、CD56 陽性分画の解析を行えばより詳細な情報が得られることから、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植 30 例について 4 種類のマイクロサテライト DNA をプローブとして PCR を行い、キャピラリー電気泳動法でキメリズム解析を行った。移植後の生着、拒絶、GVHD、再発等の早期把握に有用であり、適切な対応が可能となることを示した。

以上のように、対象 4 疾患について臨床病態、分子病態、治療、予後等の各側面について着実にデータが集積され、当初の目標の達成に向けて成果が得られた。長期予後や患者 QOL についての追跡調査も行われ、各疾患の自然歴の把握に有用な成績が得られた。治療研究および検体集中による共同研究においてもほぼ順調な進捗をみて各領域で高水準の成果が得られた。これらのデータを踏まえ、集約する形で、各疾患について疫学、病態、診断基準、重症度基準等を含めた幅広く実地臨床に有用な診療の参照ガイド作成のための基盤が整えられた。

D. 考 察

前項に述べた成績に沿って、共同研究成績を中心に、その意義と今後への課題について考察する。

1. 再生不良性貧血

1) 臨床調査個人票データの有効利用の途が開かれたことは今後の再生不良性貧血の診療・研究に多大な意義を持つことは明白である。行政当局と研究者との円滑な連携がさらに必要と考えられる。特にデータの連結により経過の追跡が可能となることの意義はこれまで把握しきれなかった経過・予後に関する側面の把握や問題点の指摘にも大きく寄与するであろう。この集計成績は班会議と年次報告書のみでなく関連学会への報告を通じて還元される。行政施策の立案にも有用な資料となるはずである。もちろん「診療の参照ガイド」などにも反映される。

2) 病因研究としてのウイルス検索は、一旦中断されたが新しい手法を取り込んで再開された。今後も継続することにより新知見を期待することができる。

3) 免疫抑制療法の前方視研究の追跡調査結果は、我が国における重症例の治療成績と長期経過の実態を客観的に示す基準となる最も重要なデータとして位置づけられ、同時に薬物療法の限界と新たな問題点を提示することとなる。本班がその追跡調査を継続する立場にあると考えられる。追跡調査によりこの研究の意義はさらに高

まるはずである。

4) 昨年度に開始した後方視症例調査研究は過去 10 年間のすべての重症度を含む成人症例についての全体像を把握するためのものであり、昨年度に開始した前方視症例登録体制による研究の基盤データとしても不可欠のものとなり、治療法の評価や位置づけ、検討すべき治療研究のテーマの設定などに客観的な根拠を提供するものとなる。

5) 造血幹細胞移植療法が再不貧治療に占める位置づけを患者の立場からも適正に行うには多数例についてグローバルに、かつ細心に検討した長期成績の実態把握が不可欠であるが、これまで体系的な取り組みはなかった。今回の全国調査が始めてのものである。移植に用いる幹細胞ソースが近年多様化してきており、それぞれに最善の前処置の検討も今後は前方視的に取り組む必要がある。移植例は現在軽快者の判定対象から除外されているが、長期経過後の安定度を確認すれば、問題なく判定できるケースの枠付けも可能となるであろう。逆に、晩期障害に対する対策にも新たな関心を寄せる必要が生じてくると考えられる。

6) ATG を含む免疫抑制療法の反復施行の実態については昨年度に成績をまとめたが、その比較的安全なこと、有意の有効性を期待できることなどから一定条件下での禁忌条項の緩和が必要となると考えられる。そのためにも異なる種類のグロブリン製剤の選択肢があることが望まれ、今後前方視的な検討を要する課題として残るであろう。

7) 新たに発症する成人再不貧症例を系統的に登録し、血液・骨髄所見のセントラルレビューなどを組み入れて、病態・治療研究に前方視的に活用することとした。前方視的な試みは本班においてもこれまで行われていなかったが、今後その意義は益々大きくなると考えられる。当面、輸血を要する中等症 (stage 3) に対する CyA 単独療法の評価も臨床現場からの要望も強く、班として取り組むべき重要な課題であるが、適応外使用に当たることから臨床試験として実施

する必要がある。

- 8) 小児再不貧例は数年以上前から全国規模の症例登録がなされ、種々な前方視研究によって世界をリードする知見を集積してきていることは高い評価に値する。今年度は、非重症例（中等症と軽症）の長期予後を解析し問題点を整理した。両者とも長期生存率は 80 % 台で、重症例と大きく変わらないことから、これら患者に対する対策も重症例と同等に関心を集中させる必要性が指摘された。成人例ではまだこれに比肩し得る成績はまとめられていないが、おそらく事態は類似したものと考えられる。早急に信頼度の高い成績を整理する必要がある。
- 9) 小児例で免疫抑制療法に不応で、完全一致ドナーがない場合の選択として、血清学的 1 座不一致ドナーの成績がまとめられ、事実上 8 例全例で生着をみたとの成績はドナーの選択範囲を拡大する上で重要な根拠として臨床現場に影響力を持つものとなるであろう。
- 10) 赤芽球癆は、再不貧よりさらにまれだが治療上の困難は同様に大きく、未確立であり、患者の負担も極めて大きい重要疾患である。今年度に班施設からの 129 例のデータベースを作成し、うち慢性特発性病型の解析を行い、治療実態と長期予後の一端が明らかにされた。併せて診断基準と病型区分案を作成し検討した。治療法の標準を何にすべきか異論があるが、今回の成績からシクロスポリンが第 1 選択薬となると考えられ、診療の参照ガイドにおいて提示した。今後も体系的に検討を続ける必要がある。
- 11) 再不貧の病態発生における細胞障害性 T リンパ球クローンの出現はその基本となるが、障害細胞が標的として認識する抗原の同定は病因の核心に関わる重要課題である。班研究者の個別研究で、骨髄細胞膜上の抗原物質が候補として同定され注目されている。病因解明にも繋がる新知見として高く評価される。
- 12) 造血のクローン性の検討に X 染色体上の遺伝子のランダムな不活化パターンが利用されるが、臨床資料での結果の解釈にあたって種々な注意が必要である。その方法の精密化を図り、

結果の解釈をより明確なものとするための地道な検討が行われたが、クローン性の問題は血液疾患の病態解明に広く適用される側面であることから、対象疾患の研究にも有益な示唆を与えるものと期待される。

- 13) Fanconi 貧血の分子機構の解明は我が国の症例を対象に体系的に進められ着実に知見を集積してきた。今年度は本症が MDS/AML に移行しやすいことの背景要因を検討するためキーとなる癌抑制遺伝子 3 種のプロモータ領域のメチル化を検討した。本症の分子機序は解明が進むにしたがって多様性に富むことが明らかになりつつある。まだ、直接的な臨床への反映が可能な段階ではないが、細胞機構の基本設計図を描くことに繋がる課題である。

2. 溶血性貧血

- 1) 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) における自己抗原として Rh ポリペプチドの重要性は疑いのないものとなった。班研究者は Rh 抗原の分子立体構造の追求を進め、抗原構造からミトープの同定に迫っており、自己抗体産生にいたる発症機序の解明を目指している。この研究は検体集中による患者の自己抗体を用いて進める共同研究である。
- 2) 赤血球結合 IgG の定量とサブクラス判定、Rh 特異性、寒冷凝集素の反応温度特性の検索などは従来から継続し、全国の施設からの要望に応えており、Coombs 陰性 AIHA、低力価寒冷凝集素症、混合型 AIHA などの診断に貢献している。
- 3) AIHA の治療は副腎皮質ステロイド薬を中心とする従来の治療計画が踏襲されている。近年、免疫系に作用する薬物が種々臨床応用されてきており、中には 2/3 次選択として利用し得るものがでてきたことに鑑み、今後班としてそれらを補助薬として適正に位置づけるための臨床評価研究が必要になるものと考えられる。
- 4) PNH 研究における我が国の貢献は大きい。平成 15 年度に国際 PNH 専門家会議 (I-PIG) が結成され、平成 16 年度の第 2 回会議で国際