

末梢血塗抹標本（メイギムザ染色）を登録センターに送付する。これらの標本はセントラルレビュー検鏡担当施設委員会（埼玉医科大学血液内科学）において複数の検鏡担当者によりセントラルレビューがなされ、AA もしくは MDS（FAB および WHO 分類）との中央診断を下す。この際検鏡担当者の意見が分かれた標本は、検鏡担当施設委員会において審査され、判断がなされる。中央診断の結果は登録センターを経て患者担当施設に通知される。一方、登録時患者情報とセントラルレビューの結果は、AA および MDS の追跡調査担当施設に送られ、追跡調査担当施設において定期的に登録例の臨床経過を調査する。本研究班参加施設においては、登録責任者を定め、患者登録、登録センター並びに追跡調査担当施設との連絡を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は疫学研究に関する倫理指針に基づいて行われる。すなわち、各施設の登録責任者は、前方視的患者登録に際して、患者の氏名、生年月日等と無関係な匿名化 ID を設定し、それを用いて登録する。登録事務局は登録 UPN により登録例の匿名化を行なう。以後の標本のやり取りや、追跡調査においては登録 UPN を用いる。患者氏名と匿名化 ID、登録 UPN の照合は登録施設でのみ可能であることから、セントラルレビューや追跡調査において、患者の個人情報流出する危険性は極めて低いと思われる。

3. 研究結果

平成 17 年度の第二回班会議で研究計画案が討議され、修正に付された後、平成 18 年 6 月に最終研究案が本研究の研究代表者の所属機関である自治医科大学の倫理審査委員会、ついで前方視

的症例登録、ならびにセントラルレビューの事務局である京都大学、埼玉医科大学の倫理審査委員会で承認され、研究計画が決定した。平成 18 年 9 月に第一例目の症例登録があり、その後 5 ヶ月で 11 例が登録された。うち 9 例でセントラルレビューが行われている。追跡調査も今年度内に開始される予定である。

4. 考察

本年度が研究の初年度であり、現時点では登録例は限られるが、症例登録、ならびにセントラルレビューのシステムは良好に作動しており、今後予想される数多くの患者登録に十分耐えうるものであることが確認された。セントラルレビューを介して AA と MDS の境界に関する共通認識が広がることで、AA や MDS の治療法に大きな進歩が見られることが期待される。その一方、形態学的異形成所見を裏付ける分子生物学的解析研究の進展も望まれる。本研究は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の検体集積事業ならびに遺伝子解析研究ともリンクしたものであり、セントラルレビューを含めた十分な臨床的情報をもつ検体の蓄積と、それらを用いた解析により、AA や MDS の病態解析の進展、新規治療法開発のための基礎研究がなされることも期待したい。

5. 結論

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究の計画書が作成され、前方視的症例登録、セントラルレビューが開始された。来年度以降、本研究参加施設の拡大と、患者登録の促進により、有意義な研究の土台となることが望まれる。

6. 健康危険情報
該当なし。

7. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawamura, K., Kadowaki, N, Kitawaki, T. and Uchiyama, T.: Virus-stimulated plasmacytoid dendritic cells induce CD4+ cytotoxic regulatory T cells. Blood 107: 1031-1038, 2006.
2. Yamada, H., Arai, T., Yamashita, K., Sasada, M. and Uchiyama, T.: LPS-induced ROS generation and changes in glutathione level and their relation to the maturation of human monocyte-derived dendritic cells. Life Sci. 78: 926-933, 2006.
3. 内山卓、朝長万左男、大屋敷一馬、三谷絹子、通山薫、上田孝典、大西一功、小川誠司、木村昭郎、小澤敬也、谷本光音、中畑龍俊、堀田智知光、村手隆、小峰光博： 不応性貧血（骨髓異形成症候群）診療の参照ガイド 臨

床血液 47 ; 47-68、2006

4. 通山薫 骨髓異形成症候群-この難解な疾患へのアプローチ 臨床血液 47 ; 167-175、2006

2. 学会発表

1. 石川隆之 学会シンポジウム 2. 骨髓異形成症候群の分子病態と新しい治療法 The indication of cyclosporine for the treatment of myelodysplastic syndrome. 第68回日本血液学会総会、第48回日本臨床血液学会総会合同総会、福岡、2006年10月6-8日

5. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

3. 特許取得

該当なし

4. 実用新案登録

該当なし

5. その他

該当なし

高齢者 MDS に対する同種造血幹細胞移植に関する研究

分担研究者 岡本 真一郎（慶應義塾大学医学部血液内科 助教授）

研究要旨

高齢者骨髄異形成症候群（MDS）に対する至適同種造血幹細胞移植法を明らかにするために、日本造血細胞移植学会登録症例の解析を行うとともに、班研究協力施設を対象として移植前臓器障害（co-morbidity）と移植成績に関するアンケート調査を行った。高齢者 MDS に対しては、血縁者末梢血、非血縁者臍帯血を用いた骨髄非破壊的移植（RIST）が近年急増しており、その成績は生存率で見ると限りは骨髄破壊的移植と同等であった。しかし、解析結果は MDS の病型、移植前化学療法との関連において、RIST がより有効な症例群を選択できる可能性が示唆された。さらに、移植前臓器障害を総合的に判断する指標である HCT-CI スコアを用いた評価も同様に有用である可能性が示唆された。今後は MDS 患者の移植後の QOL とそれに影響を及ぼす因子の解析を行い、これらの結果を総合的に評価し、MDS に対する同種造血幹細胞移植のガイドラインを策定することを検討する。

A. 研究目的

骨髄非破壊的移植（RIST）に代表される移植法および支持療法の進歩、骨髄バンクあるいは臍帯血バンクの整備、造血幹細胞ソースの多様化によって、造血幹細胞移植の対象となる症例は着実に増加し、特に高齢者 MDS において移植適応は急速に拡大しつつある。MDS において、高齢者に対しても移植をより積極的に適応とする背景には、他の疾患とは異なり病勢コントロールを図る効果的な治療法が未確立であることが考えられる。高齢者 MDS における移植成績は報告によって大きく異なり、移植によって QOL も考慮した良好な予後が期待できる MDS 症例の選択（移植適応）、及びそれに対する至適移植法は明らかにされていない。本研究では、以下の調査研究の結果をも

とに、現時点での MDS に対する移植適応、移植法に関する指針を作成することを目的とする。

B. 研究方法

1995 年から 2004 年 12 月までに日本造血細胞移植学会（JSHCT）データベースに登録された MDS および MDS/AML に対する第一回目の同種造血幹細胞移植症例を用いて、今回は 50 歳以上の症例に限定した解析を行った。主要解析項目は、同時期に施行された RIIST と骨髄破壊的移植（Full）の成績比較、RIST における移植前化学療法が移植成績に及ぼす影響とした。

次に、班会議参加施設と関東造血幹細胞移植共同研究グループ（KSGCT）参加施設に対してアンケート調査を行った。1995 年 1 月から 2004 年

12月までに、同種造血幹細胞移植を受けたMDS(MDS/AMLを含む)で、移植時年齢20歳以上の成人症例とした。前処置の内容、HLAの適合度は問わないこととした。調査項目は患者性別、移植時年齢、移植日、移植前の化学療法の有無、染色体異常の有無(good vs. intermediate vs. poor risk)、移植時のMDS病型(FAB)、造血幹細胞ソース、ドナー性別/年齢、HLA disparity、移植前処置に用いた薬剤/放射線照射、GVHD予防法、生着の有無、急性GVHD発症の有無/重症度、慢性GVHD発症の有無/重症度、再発の有無/再発日、生存の有無/最終確認日、死因/NRM、Karnofsky scoreとした。Co-morbidityの評価はHCT-CIスコア (BLOOD 2005; 106、2912 - 2919)を用いるとともに、具体的なco-morbidityの内容を選択/記載することとした。主要評価項目は移植後Day 100、1年の時点での累積NRM率、生存率とし、これに患者背景(特にCo-morbidity)、疾患背景、移植前処置が及ぼす影響を検討することとした。

プライバシーの保護に関しては、患者の氏名、生年月日、IDナンバーは完全に切り離した連結不能調査とし、調査アンケート内容からは個人が特定できない形式とした。その他、個人情報の取り扱いには十分注意を払うこととした。

C. 研究結果

1) 日本造血細胞移植学会に1995年から2004年までに登録された初回同種造血幹細胞移植症例のうち、年齢50歳以上のMDS及びMDSより移行した急性骨髄性白血病(MDS/AML)に対する移植症例407例を対象として解析を行った。

50歳以上のMDSに対する移植の78.3%が2001年から2004年にかけて施行されていた。年齢で

見ると、55歳以上が55.7%、60歳以上が32.4%、70歳以上が1.1%を占めていた。MDSのsubtypeでは、芽球の増加を伴うRAEB, RAEBT, MDA/AMLが77.7%で、評価可能症例の中では、予後不良と考えられる染色体異常が65%を占めていた。移植前化学療法も詳細不明な13%の症例を除く65%の症例で施行されていた。

移植される造血幹細胞ソースは末梢血が50.8%で、血縁者骨髄(20.6%)、非血縁者臍帯血(18.6%)がこれに続いた。興味深いことに、非血縁者骨髄の割合は4.7%で高齢者MDSの主要な移植細胞ソースではなかった。また、HLA適合造血幹細胞ソースは61.4%を占めた。前処置に関してはFullが33.1%でそれ以外はRISTであった。骨髄破壊的前処置では75%にTBIが用いられ、RISTでは91.9%にfludarabineが組み込まれていた。移植後の免疫抑制剤は骨髄破壊的移植、RISTのいずれにおいても、シクロスポリンあるいはタクロリムスが大多数の症例で用いられていた。

解析対象とした全症例の5年生存率は39.5%であった。MDSの病型では、RA+RARSの5年生存率が70%とその他の病型と比較して有意に勝っていたが($p < 0.0001$ - $p = 0.007$)、進行病期間での生存率は35-45%で、病期間で有意差は認められなかった。

移植前処置別に見ると、FullとRISTでは移植後1年までは両者の生存率は同等であり、その後RISTの生存曲線が低下する傾向が認められたが、有意差は認められなかった(図1)。次に移植法とMDSの病型から見た生存率を図2,3に示す。Fullでは病型による生存率の差は認められなかったが、RISRTにおいてはRA+RARS, RAEB+RAEBT, MDS/AML間で生存率に有意な差が認

められた。Full との比較では RA+RARS の生存率は RIST で高く、MDS/AML の生存率は RIST で低い傾向が認められた。一方、年齢に関しては、Full で 65 歳以上の症例の生存率が低下する傾向が認められたが、RIST では年齢により生存率の差は認められなかった。次に、移植前化学療法施行の有無と化学療法の効果が Full 及び RIST を用いた移植成績に及ぼす影響について検討した (図 4, 5)。Full においては、化学療法未施行、化学療法施行後の寛解例では移植後の生存率は同等であったが、これらの生存率は化学療法施行後非寛解例の生存率と比較して有意に勝っていた。一方、RIST では、化学療法未施行例の移植後の生存率が Full と比較して低い傾向が認められた。また、化学療法施行後非寛解例の生存率は化学療法施行後寛解例と比較して有意に低下するが、化学療法未施行群の生存率は化学療法後寛解例と比較して低下する傾向が認められた。さらに、化学療法未施行例と化学療法施行後非寛解例の生存率の差は、Full ほど明らかではなかった。

2) 班会議参加施設と関東造血幹細胞移植共同研究グループ(KSGCT)を対象として、HCT-CI スコアで評価した移植前臓器障害(Co-morbidity)が、MDS に対する同種造血幹細胞移植成績に及ぼす影響についてアンケート調査を行った。20 施設より 289 例のデータを収集しその中間解析を行った。

アンケート調査で集積した症例の背景を、1) で解析した症例のそれと比較すると、比較的若年者が多く、Full を用いた移植が 77% を占め、RIST は 23% にとどまっていた。また、造血幹細胞ソースに関しては、非血縁者骨髄が最も多く (34.9%)、血縁者骨髄 (28.8%)、末梢血 (18.3%)、非血縁者臍帯血 (17.3%) となっていた。MDS 病

型の分布、移植前化学療法施行歴、予後不良染色体の割合、移植後免疫抑制療法の割合は両群で同等であった。

この cohort の 5 年全生存率は 60% であり、Full の成績が RIST と比較して有意に勝っていた ($p=0.0002$)。症例が登録された 20 施設間では、50 歳以上の症例が占める割合は 0-55% と広く分布したが、HCT-CI では 2 施設を除き、スコアが 3 以上の症例が占める割合は 0-20% であった。具体的な臓器障害内訳を表 1 に示した。最も頻度が高い臓器障害は呼吸器系であり、肝/胆道系、内分泌/代謝系、感染症がこれに続いた。この割合は 50 歳以上の症例 102 例においても同様であった。

スコア別の移植後生存率を、Full と RIST に分けて図 6, 7 に示す。Full においてはスコア 0, 1-2 の群の 1-2 年生存率がスコア 3 以上の群の生存率と比較して有意に向上した、しかし、RIST に関してはこの 3 群間で移植後 1-2 年の生存率に差はまったく認められなかった。

D. 考察

高齢者 MDS に対する同種造血幹細胞移植の成績、および HCT-CI スコアが MDS に対する同種造血幹細胞移植に及ぼす影響についての中間解析結果を報告した。

日本造血細胞移植学会のデータ解析では、移植後 1 年間の生存率が Full と RIST で同等という結果が得られた。この結果からは移植後早期の前処置に伴う移植関連死亡が低下するとする RIST の有用性が明らかではなかった。この点に関しては、各群の移植後 1-2 年の死亡の原因、再発率、非再発死亡率を解析し検討を進める必要があると考えられた。RA+RARS の成績を見ると RIST の成

績は Full と比較して良好であった。また、移植前化学療法の有無と移植時の病期が移植成績に及ぼす影響は、Full と RIST では大きく異なっていた。これらの点からは、これまでの報告と同様に、進行病型においては RIST に伴う抗 MDS は高くなく、移植前化学療法などによって腫瘍量を低下させるアプローチの必要性とともに、化学療法によって移植の支障となる臓器障害を起こすことなく寛解導入が期待できる症例の選択に関する検討も重要であることが示唆された。これまでの検討で、骨髄破壊的移植においては慢性 GVHD に伴う抗 MDS 効果が生存率向上に有用であることを明らかにしてきたが、RIST に関しても同様な効果が期待できるかについても解析する予定である。

慶應義塾大学移植チームでは、同種造血幹細胞移植を施行された 238 例を対象として、移植成績に及ぼす HCT-CI スコアの影響を検討した。HCT-CI スコアは、移植後 1-2 年の非再発死亡率及び生存率と有意に相関し、多変量解析の結果においても、年齢とスコアが非再発死亡率と、スコアが生存率と相関する因子であることが明らかにされた。加えて、HCT-CI スコアは移植後 1-2 年の生活の質とも相関することを明らかにした。この HCT-CI スコアの validation の結果を基に、MDS に対する同種造血幹細胞移植の成績に及ぼす移植前臓器障害 (HCT-CI スコア) の影響について検討した。今回の調査で症例を登録した施設では、臓器障害の点では、一部の施設を除いて、比較的慎重に移植症例が選択されおり、全国データとの患者背景及び移植成績の違いをある程度説明すると考えられた。生存率で見た場合、HCT-CI スコアが高い症例においては生存率が低下することが明らかとなった。高齢者の限った解析でも同

様の傾向が認められたが、症例数が少なく有意な差は認められなかった。この結果からは、移植前臓器障害を有する症例においては、RIST を選択することの妥当性が示唆された。引き続き HCT-CI スコアと非再発死亡率、生存率との相関を多変量解析で明らかにするとともに、PS を用いて HCT-CI スコアが移植後比較的早期の生活の質に及ぼす影響についても明らかにする必要があると考えられた。

E. 結論

高齢者 MDS に対する同種造血幹細胞移植では、RIST と Full 移植では同等の成績が得られていたが、MDS の病型、移植前化学療法、移植前臓器障害 (HCT-CI スコア) によって、RIST が有用な症例を選択できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 岡本真一郎: 造血幹細胞移植による MDS の治療. 血液・腫瘍科 53(2): 170-179, 2006.
- (2) Imamura M., Asano S., Harada M., Ikeda Y., Kato K., Kato S., Kawa K., Kojima S., Morishima Y., Morishita Y., Nakahata T., Okamura J., Okamoto S., Shiobara S., Tanimoto M., Tsuchida M., Atsuta Y., Yamamoto K., Tanaka J., Hamajima N., and Kodera Y.: Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. International Journal of Hematology

83: 164-178, 2006.

(3) Kanda Y., Hyo R., Yamashita T., Fujimaki K., Oshima K., Onoda M., Mori T., Sakura T., Tanaka M., Sakai M., Taguchi J., Kurakawa M., Maruta A., Okamoto S., and Sakamaki H., for the Kanto Study Group of Cell Therapy: Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor. *American Journal of Hematology* 81: 838-844, 2006.

(4) Yamazaki R., Kuwana M., Mori T., Okazaki Y., Kawakami Y., Ikeda Y., and Okamoto S.: Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone Marrow Transplantation* 38:

377-384, 2006.

2. 学会発表

1. Okamoto S., Urabe A., Omine M., for the Research Committee for Idiopathic Hematopoietic Disorders, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.: Late complications and quality of life after allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia. 31st Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Prague, Czech Republic, March 20-23, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

6. 特許取得なし。
7. 実用新案登録なし。
8. その他なし

PNH の異常クローン拡大のメカニズムの解析

研究分担者 金倉 譲（大阪大学医学部血液腫瘍内科・教授）

研究要旨

夜間血色素尿症（PNH）は1つの造血幹細胞の *PIG-A* 遺伝子に突然変異が起きて GPI 欠損細胞となり、それがクローン性に増殖することにより生ずる疾患であるが、その増殖機序については未だ不明な点が多い。我々は、*PIG-A* の異常に加え、12 番染色体異常を持つ2人の PNH 患者を解析し、両者ともに共通の遺伝子 *HMGA2* が染色体の切断点に存在することを見いだした。2 症例とも骨髄細胞において *HMGA2* が高発現しており、これによって GPI 欠損造血幹細胞の拡大が良性腫瘍性に起こっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

発作性夜間血色素尿症（PNH）は、GPI アンカー生合成に関わる *PIG-A* 遺伝子が後天的に異常となった造血幹細胞がクローナルに拡大する疾患である。PNH では、すべての系統の末梢血細胞に、GPI アンカー欠損異常細胞が出現する。PNH の主症状である溶血発作は、GPI アンカー型補体制御因子である DAF や CD59 が、赤血球において欠損するために、感染などで活性化された自己補体の攻撃を異常赤血球は防御できないことによって起こる。GPI アンカー欠損により DAF や CD59 の欠損が引き起こされ、それが溶血発作の原因となることは、*PIG-A* 遺伝子の異常のみによって説明できる。しかし、*PIG-A* 遺伝子に異常のある1造血幹細胞が、末梢血のほとんどを占めるほどに拡大するメカニズムには、さらなる異常が必要であることが示唆されている（図1）。そこで、PNH における GPI アンカー欠損細胞の拡大機序として免疫的機序による選択に加えて、良性腫瘍性増

殖を起こす遺伝子変異を証明したいと考え、12 番染色体に異常のある2症例の解析から候補遺伝子の同定を試みた。

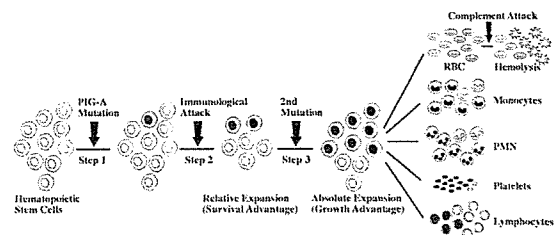


図1. PNH クローンの拡大機序 -多段階説

PNH クローンが拡大して症状を呈するには複数の step が必要である。

Step1: *PIG-A* 変異が造血幹細胞に起こる

Step2: 免疫学的攻撃による正常幹細胞の減少と PNH 幹細胞の相対的増加

Step3: 第2の異常による PNH 幹細胞のクローン性拡大

B. 研究方法

1. 患者の異常染色体を持つ細胞株の樹立

患者単球を分離し、HPRT欠損マウスミエローマ細胞株と融合し、HAT選択し、患者12番染色体をもつ細胞株を樹立した。

2. FISH解析

予想される切断部位のBacterial artificial chromosome (BAC) をプローブとして使って、FISH解析を行い、q13領域およびp12領域の切断点を含むBACを同定した。

3. 切断点の決定

染色体切断点の決定は、FISH解析の結果から予想される領域にサザンブロットングプローブを設計し、切断点を絞り込み、Inverse PCRにより、すべての切断点を同定した。

4. HMGA2転写産物の解析

患者骨髄細胞からRNAを採取し、HMGA2遺伝子のどのような転写産物が発現しているかを3' RACEを行い解析した。また、リアルタイムPCRにより、HMGA2転写産物の発現量を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究課題は、大阪大学、大阪府立成人病センターおよび米国ユタ大学医学部の倫理審査委員会において承認を受け、患者本人のインフォームドコンセントをとって行っている。

C. 研究結果

PNHの2症例はGPI欠損細胞にのみ12番染色体異常をもち、それにより形成された切断点に共通の遺伝子HMGA2を同定した(図2)。

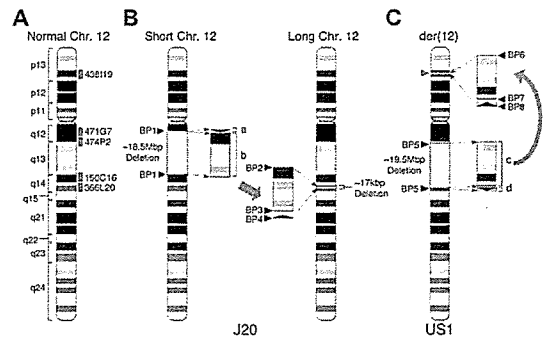


図2. 12番染色体とHMGA2遺伝子 (A) 健康人 (B) PNH患者J20 (C) PNH患者US1 染色体切断により2症例とも片方のアレルのHMGA2の3' UTRが欠損した形になっていることがわかった(図3)。

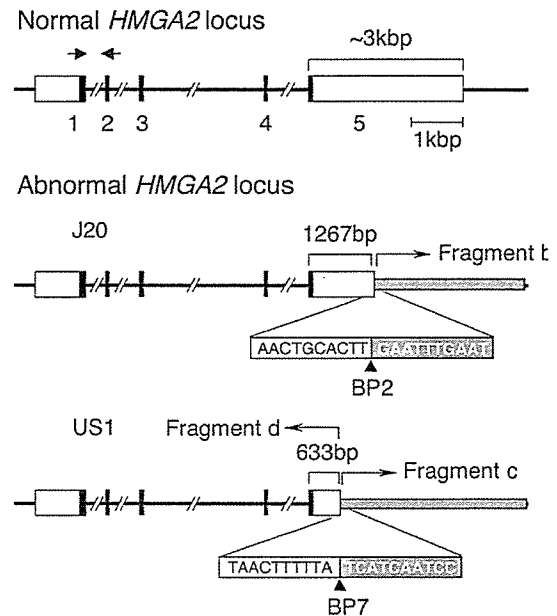


図3. 健康人と2例のPNH患者におけるHMGA2の切断点
2症例の骨髄細胞の定量RT-PCRでは正常コントロールに比べて有意にHMGA2の発現が上昇しておりこの発現はHMGA2の切断が起こっているアレル由来のものであった(図4)。

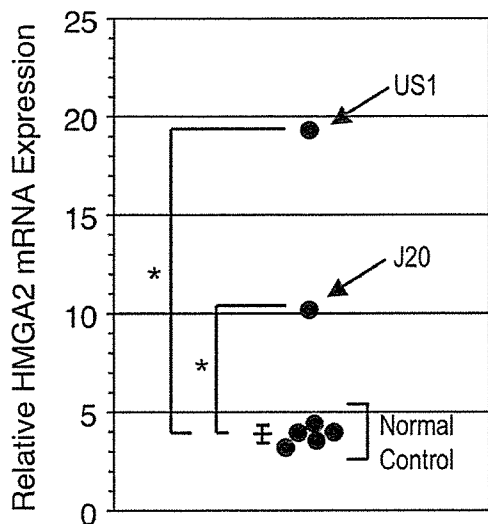


図4. 定量RT-PCRによるHMGA2の発現量

D. 考察

PNHは、再生不良性貧血と高頻度に合併することから、今まで、GPI アンカー欠損細胞の免疫的な選択による拡大であると考えられてきた。しかし、正常者にも GPI アンカー欠損細胞が存在することや、PNH患者では、複数種類のGPI アンカー欠損細胞が存在することが知られているが、1つのクローンが拡大していても、他のクローンは、必ずしも拡大しているとは限らないことから、PIG-Aの異常、免疫的な選択に加え、最近、さらなる何らかの異常の関与が示唆されてきた。これ

らの2症例の解析によりHMGA2の異常が、PNH発症に深く関与することが示唆された。また、HMGA2は、良性の間葉系腫瘍の発症に関わることが知られており、PNHが良性腫瘍様増殖をしていることが示唆された。

E. 結論

今回の結果は、脂肪種や子宮筋腫等の良性腫瘍の原因遺伝子であるHMGA2が、2例のPNHクローンにおいて異所性に発現し、良性腫瘍性を与えている事を強く示唆するものである。PNHが、少なくともGPI欠損造血幹細胞の良性腫瘍様の増殖により発症する症例が存在することを証明した。

G. 研究発表

1. 論文発表

Inoue N., Izui-Sarumaru T., Kanakura Y. et al: Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in two patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) Blood 108: 4232-4236, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

赤芽球癆の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 澤田 賢一（秋田大学医学部内科学講座 血液・腎臓内科学分野）

研究要旨

赤芽球癆の標準的治療の確立を目的として、1990年-2006年の期間中、新たに後天性PRCAと診断した15歳以上の症例を対象として全国調査を行った。185例の登録が得られた。うち、特発性62例、胸腺腫関連赤芽球癆42例について解析した。シクロスポリン(CsA)は治療効果と寛解持続期間において、副腎皮質ホルモンに対し有意に優れていた。全生存率に差を認めなかった。しかし、寛解維持にはCsAによる維持療法がほぼ必須であり、CsAによる本疾患の治癒は極めて困難であると考えられた。治癒に向けた新たな治療戦略の確立が必要である。

A. 研究目的

赤芽球癆 (pure red cell aplasia: PRCA) の発症頻度は極めて低いため、その治療法についてはメタ分析をはじめ無作為の前向き介入試験、前向き cohort 研究は行われていない。従って、これまでの治療は後ろ向き対照試験と症例報告および過去の報告を集積した総説を参考にして個々に行われてきたのが現状であった。一方で、これまでの報告から PRCA の寛解導入療法として、シクロスポリン (cyclosporin A, CsA) の有効率が最も高いことは疑いない。しかし UpToDate® や Wintrobe's Clinical Hematology では、初回治療にステロイドが推奨されている。理由は、PRCA は再発率が高いため、初回有効率のみではなくその後の再発率や長期生存を考慮して初回薬剤が選択されるべきであるという点にある。実際、CsA 使用後の再発率や寛解持続期間、長期生存率は不明であった。

本研究班による 2004 年度アンケート調査によ

って、CsA 使用後の再発率、寛解持続期間、長期生存の一端が明らかとなった。しかし、解析症例数が限られていたことから (34 例)、副腎皮質ホルモン (corticosteroid, CS) 使用群と CsA 使用群の寛解持続期間について有意差を明らかにすることはできなかった。そのため、2006 年度研究では、調査対象施設を全国に拡大するとともに、2004 年度登録症例の追跡調査を行った。

本研究では、アンケート調査をもとに、1) 初回治療選択の実際、2) 各治療薬および治療法の有効率と寛解期間、3) 再発率および再治療の内容と有効率・寛解期間、4) 再々再発以後の治療内容と有効率・寛解期間、5) 各治療モダリティにおける全生存率・無病生存率・合併症発症頻度等、を明らかにすることを目的とした。なお、赤芽球癆の治療反応性と予後はその基礎疾患によって異なると推定される。従って本検討では基礎疾患ごとの解析を行なった。本報告は、特発性 PRCA と胸腺腫関連 PRCA に関する解析結果である。

B. 研究方法

1. 対象

1990年以後に新たに後天性PRCAと診断された15歳以上の症例を対象とした。ヒトB19パルボウイルス感染症によるものは除外した。アンケート対象施設を「特発性造血障害に関する調査研究班」(小峰班、小澤班)および「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」(三谷班)に属する研究者の施設および関連施設、および全国都道府県庁に所在する血液診療施設とし、総計109施設において診断・治療または経過観察を受けた全ての症例を対象とした。

2. 方法

2006年度調査として、第一次アンケート調査を2005年11月15日から2006年1月15日まで実施して赤芽球癆の概数を把握した。引き続き2006年3月31日まで第二次調査を行い、個人調査票を回収した。また、2004年度登録症例の追跡調査を行った。以下の項目、1)初回治療選択の実際、2)各治療薬および治療法の有効率と寛解期間、2)再発率および再治療の内容と有効率・寛解期間、3)再々再発以後の治療内容と有効率・寛解期間、4)各治療モダリティにおける全生存率・無病生存率・合併症発症頻度等、を解析した。治療効果判定は、薬剤継続の有無に関わらず、輸血を必要とせず血液学的に正常である状態を完全寛解(complete remission: CR)、貧血は認めるが輸血が不要となった状態を部分寛解(partial remission: PR)、輸血依存の状態を無効(no response: NR)とした。輸血不要例における再発は、薬剤の変更もしくは継続薬剤の初期投与量復帰とした。基礎疾患の分類はDessypris

& Liptonの分類(Wintrobe's Clinical Hematology, 11th ed.)に基づいて行った。生存率はKaplan-Meier(K-M)法を用いて解析し、2群間の有意差はGeneralized Wilcoxon testもしくは χ^2 検定で検定し、 $P < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

プライバシー保護を目的として、個人調査表の匿名化を行った。

C. 研究結果

1. 分類

第一次調査で273例の解答があり、第二次調査で185例(2004年度の解析可能症例87例を含む)の登録が得られた。基礎疾患ごとの分類では、特発性73例(39%)、続発性112例(61%)であった。続発性では胸腺腫関連赤芽球癆が最も多く42例(23%)であり、次いで顆粒リンパ球増多症14例(8%)であった。詳細な治療内容が解析可能な症例は特発性赤芽球癆62例、胸腺腫関連赤芽球癆41例であった。

2. 特発性赤芽球癆

1) 年齢・性別

発症時年齢は18-89歳(55±18歳)、男女比は23:39(1:1.7)であった。発症年代は1990-2006年(1998±5年)であった。

2) 初回治療反応性

62例の初回投与薬剤は、CsA 32例、methylprednisolone(mPSL)によるパルス療法を含む副腎皮質ホルモン(CS) 26例、シクロフォスファミド(cyclophosphamide, CY) 3例、蛋白同化ホルモン(anabolic steroid, AS) 1例であった。

CsA 有効率 (CR+PR) は 75%、投与量は有効例で 4.9 ± 1.2 mg/kg (平均 \pm SD, $n=24$; 2.9-7.6 mg/kg)、無効例で 3.9 ± 1.3 mg/kg ($n=8$; 2.1-5.6 mg/kg) であった。治療開始から無輸血までの期間は 115 ± 232 日 (0-910 日) であった。期間別の反応率は、2 週間以内が 59%、1 ヶ月以内が 68%、3 ヶ月以内が 77% であった。

CS 有効率は 62%、投与量は有効例で 0.8 ± 0.2 mg/kg ($n=15$; 0.5-1.1 mg/kg)、無効例の投与量と比較して有意差を認めなかった。治療開始から無輸血までの期間は 44 ± 82 日 (0-311 日) であった。期間別の反応率は、2 週間以内が 38%、1 ヶ月以内が 62%、3 ヶ月以内が 69% であった。

CsA、CS の両者で最終輸血日までの期間と薬剤投与量に相関を認めなかった。CY および AS では初回治療反応例を認めなかった。

3) 初回治療無効例に対する治療反応性

CsA 無効の 8 例のうち、3 例は CS、2 例は CY、1 例は抗胸腺グロブリン (anti-thymocyte globulin, ATG) に反応した。他の 2 例中、1 例は高齢 (84 歳) のため CsA の減量投与 (2.8 mg/kg) を継続中で 125 日間を経過して輸血依存性であり、他の 1 例は CS/CY 併用に反応せず鉄過剰症で死亡した。CsA 無効と判断された 8 例中 5 例の CsA 投与期間は 3 ヶ月以上、3 例は 2 ヶ月未満であった。

CS 無効の 10 例のうち、7 例は CsA、1 例は CY に反応した。他の 2 例中、1 例は CY 投与中に通院中断 (follow-up end) となり、他の 1 例は CsA/AS 併用に反応せず感染で死亡した。

CY 無効の 3 例のうち、2 例は CsA、1 例は CS に反応した。AS 無効の 1 例は CsA に反応した。

救済療法を含めた有効率は、CsA 84%、CS 66%

であり、全 62 例中 58 例 (94%) が免疫抑制療法に反応した。

4) 初回寛解持続期間

有効薬剤別に CsA 群 ($n=41$)、CS 群 ($n=15$) に分類した。発症時年齢は CsA 群 54 ± 18 歳 (18-82 歳)、CS 群 56 ± 20 歳 (18-89 歳) で両群に差を認めなかった。発症年は CsA 群 1999 ± 5 年、CS 群 1996 ± 4 年であった。

CsA 群の無再発 (輸血) 生存期間 (relapse free survival, RFS) の推定中央値は 103 ヶ月 (平均観察期間 48 ヶ月; 3-196 ヶ月)、CS 群の RFS 推定中央値は 33 ヶ月 (平均観察期間 52 ヶ月; 6-182 ヶ月) であり、CsA 群で有意な RFS の延長を認めた ($p < 0.01$)。

5) 初回再発と寛解維持療法

58 例中 24 例 (41%) が再発した。うち 15 例が CsA 群、8 例が CS 群、1 例が CY 群であった。CsA 群の再発率は 37%、寛解維持療法の有無では、維持療法を中止した 13 例中 11 例 (85%) が再発した。これに対し、維持療法継続中の 28 例中の再発は 4 例 (14%) であり、維持療法中止と再発が強く相関していた ($p < 0.001$)。CsA 中止から再発までの期間は 10 ± 14 ヶ月 (1.5-40 ヶ月) であった。2 例が維持療法中止後も寛解を維持していたが、観察期間はそれぞれ 1 ヶ月と 5 ヶ月であった。CsA 維持期間は、CsA 中止群で 75 ± 33 ヶ月 (10-108 ヶ月)、CsA 維持継続群で 47 ± 50 ヶ月 (1-126 ヶ月) と両者に差を認めなかった。24 ヶ月以上寛解を維持している CsA 群の維持投与量は 2.2 ± 0.8 mg/kg ($n=10$; 1.1-3.8 mg/kg) であり、初期量のおよそ 40% であった。CS 群の再発率は 53%、8 例中 7 例 (88%) が維持療法中の再発であった。

6) 再寛解導入療法

初回再発を呈した 24 例中 18 例 (75%) が再寛解導入療法に反応した。再発 CsA 群 15 例中 12 例に再度 CsA が試みられ 9 例 (75%) に有効であった。無効 3 例のうち 1 例は服薬コンプライアンス不良、1 例は腎機能障害による低用量投与、1 例は CsA 抵抗性と推定された。再発 CS 群 8 例中 6 例に再度 CS が試みられた。うち 3 例は CS 単独投与が行われ、1 例が反応したが他の 2 例はその後に投与された CsA で緩解した。その他の 3 例のうち 2 例が CS/CsA、1 例が CS/CY 併用投与に反応した。1 例は CY 無効で CS に反応、他の 1 例は mPSL に反応した後、CsA で維持された。3 例が再寛解導入後もしくは再寛解導入後に通院を中止した。

7) 再々発以降

第 2 回目の再発を 17 例中 9 例 (53%) に認めた。9 例中 7 例に再々寛解導入療法が試みられ全例 (100%) で寛解が得られた。第 3 回目の再発を 7 例中 4 例 (57%) に認めた。第 2 回目の再発以後は CsA 維持療法と再発の有無に相関を認めなかった。第 3 回目以後、CS 単独で寛解を維持している症例を認めなかった。初回再発以降の再発 (再々発以降) では、CsA 維持療法と再発防止の間に相関を認めなかった。

8) 全生存率 (overall survival, OS)

全 62 例中 6 例が死亡した。生存期間中央値は未だ到達せず、推定 10 年生存率は 95% であった。2 例が寛解に到らず鉄過剰症および感染で死亡した。寛解後に CsA 群の 4 例が死亡した。それぞれの死因は、再生不良性貧血移行後の感染、膜性腎症による腎不全、B 型肝炎による肝不全、赤芽

球癆診断 4 年後に発症した胃癌であった。CsA 群と CS 群の OS に有意差を認めなかった。

3. 胸腺腫関連赤芽球癆

1) 年齢・性別

41 例の発症時平均年齢は 66 歳 (27~82 歳)、男女比は 3:4 であった。自己免疫疾患の合併は 11 例、悪性腫瘍の合併は 5 例であった。

2) 胸腺摘出術

摘出術を施行した 31 例中 25 例で、赤芽球癆発症との時相的解析が可能であった (3 例は無施行、8 例は無回答)。25 例中 17 例 (68%) が赤芽球癆発症以前の胸腺腫であった。胸腺摘出後から赤芽球癆発症までの平均期間は 77 ヶ月 (1-366 ヶ月) であった。赤芽球癆発症後に胸腺摘出術を受けた 8 例のうち、5 例が免疫抑制療法を施行せずに観察され、2 例で非寛解、他の 3 例の反応は不明であった。

2) 初回治療反応性

CsA 有効率は 19/20 例 (95%)、投与量は有効例で 4.6mg/kg (2.0-6.3 mg/kg) であった。治療開始から無輸血までの期間は解析可能な 15 例全員で 2 週間以内であった。CS 有効率は 6/13 例 (46%)、投与量は有効例で 1.0 mg/kg (0.3-1.1 mg/kg)、無効例で 0.8 mg/kg (0.3-1.2 mg/kg) であった。CY は 1 例に試みられ有効 (CR) であった。

3) 初回治療無効例に対する治療反応性

CsA 無効の 1 例は支持療法のみで経過観察された。CS 無効 7 例中 5 例に CsA が試みられ、3 例に有効であった。

4) 寛解持続期間と全生存率 (OS)

有効薬剤別に CsA 群(n=19)、CS 群(n=6)に分類した。CsA 群の再発は 0% (観察期間中央値 26 ヶ月) で、CS 群の再発は 50% (観察期間中央値 61 ヶ月) であった。CsA 群 17 例で維持療法が継続され、平均投与量は 2.4mg/kg (0.5-4.0mg/kg) であった。2 例は CsA 中止後それぞれ 19 ヶ月、67 ヶ月の時点で寛解を維持していた。

全症例の OS 推定中央値は 142 ヶ月であった。7 例が死亡し、内訳は感染症 4 例、悪性胸腺腫 1 例、不明 2 例であった。寛解期間中の死亡を CsA 群で 2 例、CS 群で 1 例認めた。CsA 群と CS 群の OS に有意差を認めなかった。

D. 考察

2006 年度調査による登録症例の増加によって、赤芽球癆の治療実態の解析が基礎疾患ごとに可能となった。今回の報告は、特発性赤芽球癆と胸腺腫関連赤芽球癆の治療実態において、内外でも類を見ない多数例の解析となった。その結果、両疾患において CsA 治療後の再発率と再発要因、寛解持続期間、長期生存率を明らかにすることができた。特発性の CsA 群において 4 例の死亡例が認められたが、うち 3 例(再生不良性貧血への移行、膜性腎症、B 型肝炎)については、CsA 自体がこれらの疾患に対して有効な薬剤であることから、死亡との因果関係は不明である。CsA の催腫瘍性が報告されており、胃癌との関連は否定できない。

E. 結論

①特発性赤芽球癆と胸腺腫関連赤芽球癆の現時点における標準的治療は CsA である。②胸腺腫関連赤芽球癆の CsA 反応性は特発性より迅速である。③大多数の症例は CsA 依存性であり、治癒を

目指すためには新規の治療戦略が必要である。④新規治療は有効率のみならず、維持療法中止後の再発の有無、生存率などの観点から評価する必要がある、そのための観察期間は少なくとも 4 年以上必要である。⑤生物学的製剤を用いたより強力な免疫抑制療法は、有望な治療法と考えられている。しかし、本疾患における良好な生命予後から鑑みてその導入には注意が必要である。⑥治療効果と感染死防止の観点から、過不足のない新規免疫抑制療法の導入が理想的である。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Saito K, Hirokawa M, Inaba K, Fukaya H, Kawabata Y, Komatsuda A, Yamashita J, Sawada K. Phagocytosis of co-developing megakaryocytic progenitors by dendritic cells in culture with thrombopoietin and tumor necrosis factor- α and its possible role in hemophagocytic syndrome. Blood 107: 1366-1374, 2006.

(2) 学会発表

1. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, Nakao S, Urabe A, Omine M, Ozawa M. Long-term relapse-free survival and overall survival of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine: A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. The 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2006. 12.9, Orlando, FL, USA. (ASH Annual

Meeting Abstracts, Part 1, 108, Issue 11:379a, 2006)

2. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Nakao S, Urabe A, Omine M, Ozawa M. Responses and outcome of immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2006. 12.11, Orlando, FL, USA. (ASH Annual Meeting Abstracts, Part 1, 108, Issue 11:196a, 2006)

3. Saito Y, Hirokawa M, Saito K, Guo YM, Hebiguchi M, Kawabata Y, Komatsuda A, Takahashi N, Yamashita J, Sawada K. Phagocytosis of co-developing neutrophil progenitors by dendritic cells in culture with granulocyte-colony stimulating-factor and tumor necrosis factor- α : Induction of T regulatory cells by co-developing dendritic cells. 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2006. 12.9, Orlando, FL, USA. (ASH Annual Meeting Abstracts, Part 1, 108, Issue 11:488a, 2006)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当無し

アンケート協力施設

東京大学医科学研究所, 京都大学医学部附属病院, NTT 関東病院, 自治医科大学附属病院, 大阪大学医学部附属病院, 長崎大学医学部附属病院, 九州大学附属病院, 名古屋大学医学部附属病院, 岩手医科大学附属病院, 北海道大学医学部附属病院, 福井大学医学部附属病院, 浜松医科大学医

学部附属病院, 名古屋医療センター, 慶応義塾大学医学部附属病院, 近畿大学医学部附属病院, 群馬大学医学部附属病院, 広島大学原医研, 岡山大学医学部附属病院, 東邦大学医学部附属病院, 川崎医科大学附属病院, 金沢大学医学部附属病院, 札幌医科大学医学部附属病院, 埼玉医科大学医学部附属病院, 東海大学医学部附属病院, 獨協医科大附属病院, 東京大学医学部附属病院, 東京女子医科大学附属病院, 東京医科大学附属病院, 熊本医療センター, 九州医療センター, 岡山医療センター, 大阪医療センター, 福井病院, 東京医療センター, 仙台医療センター, 西札幌病院, 香川小児病院, 名古屋医療センター, 国立がんセンター中央病院, 旭川医科大学附属病院, 弘前大学医学部附属病院, 山形大学医学部附属病院, 東北大学医学部附属病院, 福島県立医科大学医学部附属病院, 筑波大学医学部附属病院, 千葉大学医学部附属病院, 日本大学医学部附属病院, 帝京大学医学部附属病院, 日本医科大学附属病院, 順天堂大学医学部附属病院, 東京医科歯科大学医学部附属病院, 東京医科大学附属病院, 東京慈恵会医科大学附属病院, 昭和大学藤が丘病院, 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター, 聖マリアンナ医科大学附属病院, 北里大学医学部附属病院, 山梨大学医学部附属病院, 信州大学医学部附属病院, 新潟大学医歯学総合病院, 金沢医科大学附属病院, 岐阜大学医学部附属病院, 名古屋市立大学医学部附属病院, 藤田保健衛生大学医学部附属病院, 愛知医科大学附属病院, 三重大学医学部附属病院, 奈良県立医科大学附属病院, 京都府立医科大学医学部, 関西医科大学, 大阪医科大学附属病院, 大阪市立大学医学部附属病院, 和歌山県立医科大学附属病院, 神戸大学医学部附属病院, 兵庫

医科大学附属病院, 鳥取大学医学部附属病院,
島根大学医学部附属病院, 山口大学医学部附属
病院, 徳島大学医学部附属病院, 愛媛大学医学部
附属病院, 高知大学医学部附属病院, 香川大学医
学部附属病院, 産業医科大学附属病院, 福岡大学

医学部附属病院, 久留米大学医学部附属病院,
佐賀大学医学部附属病院, 熊本大学医学部附属
病院, 大分大学医学部附属病院, 鹿児島大学医
学部附属病院, 琉球大学医学部附属病院

長崎市および長崎原爆被爆者における MDS 発生率に関する研究

分担研究者 朝長 万左男（長崎大学医歯薬学総合研究科・原爆後障害医療研究施設・教授）

研究協力者 岩永 正子（長崎大学医歯薬学総合研究科・原爆後障害医療研究施設）

研究要旨

長崎市内で診断された MDS を後方視的に症例収集し、人口統計データを用いて原爆被爆者集団・非被爆者集団（一般集団）に分けて発生率を比較した。1980 年から 2004 年の 25 年間に診断された MDS 総数は 368 例（平均粗罹患率 7.34/10 万人年）、うち被爆者 174 例（平均粗罹患率 9.23/10 万人年）、非被爆者 194 例（平均粗罹患率 6.20/10 万人年）であり、原爆被爆者集団で高値であった（ $p=0.001$ ）。MDS の発生に原爆放射線曝露の既往が関与している可能性が示唆されるが、病型・性・年齢などを考慮したさらなる疫学解析を行い、真の差違であるかどうかの検討が必要である。

A. 研究目的

日本では MDS に関する疫学研究が少なく、ヨーロッパにおける MDS の発生率（10 万人あたり年に 4-5 人）と比較することが出来ないうでいた。長崎大学および関連施設では 2004 年より原爆被爆者集団における MDS の発生状況について調査しているが、まず原爆被爆者かどうか区別せず症例集積を行い、次いで被爆者データベースと照合して被爆者 MDS を特定し、被爆者コホート内での疫学解析をおこなってきた（Acta Med Nagasaki, 2005）。今回は、一般集団（非被爆者集団）における MDS の発生状況についても検討し、被爆者集団との比較を行った。

B. 研究方法

1) 母集団の設定：長崎市内主要病院を医療圏とす

る長崎市および近郊町を対象地域とした（人口約 45 万人、うち被爆者数は約 8 万人）。国勢調査に基づく年齢別男女別人口を基に、対象地域内で被爆者と同年齢人口を 1980 から 5 年毎に計算し被爆者集団人口を差し引いて一般集団人口とした。被爆者については公表されている被爆者手帳所持者数を基に対象地域内で 1980 年から 5 年毎の被爆者数を計算し被爆者集団人口とした。

2) MDS 症例：MDS の診断は、施設診断・骨髄スメアの再鏡検・染色体情報などによって再診断した。再診断がつかない症例、診断時住所が対象地域外、二次性 MDS、生年月日が 1946. 5. 31 以降、診断年月が 1980. 1. 1 以前などの症例は除外した。

3) 統計解析：症例数を 5 年毎の人年の総数で除して年平均粗罹患率を計算し、Poisson regression で被爆者・非被爆者間を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は2004年度の時点ですでに関連病院を含めた全施設における倫理委員会の承諾を得ている。被爆者特定時に症例を被爆者データベースと照合する必要があったが、照合後はすべて通し番号化し、患者名が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

1980年から2004年の25年間に長崎市内及びその近郊で診断されたMDS総数は368例で、うち被爆者174例、非被爆者194例であった。平均粗罹患率は、全体で7.34/10万人年、被爆者9.23/10万人年、非被爆者6.20/10万人年であった。被爆者集団におけるMDSの発生率は相対リスク(RR: relative risk)が1.49(95%CI:1.2-1.8)と有意に非被爆者集団より高値であった(p=0.001)。

D. 考察

長崎市一般集団(非被爆者集団)におけるMDSの発生率(6.20/10万人年)はヨーロッパの疫学データ(10万人あたり年に4-5人)および日本におけるこれまでのMDSの疫学研究(10万人あたり年に1人)と比較して高値であった。年齢構成や解析方法が異なるために単純な比較はできないが、我々の一般集団(非被爆者集団)は被爆者集団にあわせて毎年加齢がすすむ集団とみなしたために、結果的にヨーロッパの母集団(全年齢対象)よりやや年齢の高い母集団となり発生率が高くなったのではないかと考えられる。原爆被爆者におけるMDSの発生率は、今回の人口統計を基にした集団解析においても、これまで報告した被爆者コホート内解析に置いても10万人年あたりの発症率は一致していた(10人前後)。被爆者集団におけるMDSの発生率は非被爆者集団より高値で

あったことより、MDSの発生の病因として過去の放射線被ばくの影響が示唆された。両集団とも後方視的に症例収集したために収集漏れがあることを考慮すると、発生率はさらに高いのではないかと推測している。今後、病型・性・年齢などを考慮した検討が必要である。

E. 結論

1980年から25年間に被爆者と年齢構成をあわせた長崎市一般集団から194例のMDSが、被爆者集団から174例のMDSが診断され、平均粗罹患率はそれぞれ、10万人年あたり6.20人と9.23人で、被爆者集団に多く発生していた。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Taguchi J, Miyazaki Y, Tsutsumi C, Sawayama Y, Ando K, Tsushima H, Fukushima T, Hata T, Yoshida S, Kuriyama K, Honda S, Jinnai I, Mano H, Tomonaga M. : Expression of the myeloperoxidase gene in AC133 positive leukemia cells relates to the prognosis of acute myeloid leukemia. *Leuk Res* . 30(9) : 1105-1112, 2006
2. 朝長万左男 : 原子爆弾後障害研究の将来の展望_これからの10年間に期待される成果- 血液疾患のリスク-白血病・MDS・多発性骨髄腫-. *広島医学*. 59(4) : 302-306, 2006
3. 松田晃、陣内逸郎、岩永正子、別所正美、朝長万左男 : 話題 不応性貧血の臨床的特徴に関する日独比較. *血液・腫瘍科*. 52(4) : 428-434, 2006.

4. 朝長万左男：2. 血液疾患のリスク-白血病・MDS・多発性骨髄腫. 第46回原子爆弾後障害研究会講演集, 10-14, (財)広島原爆障害対策協議会編集, 2006
5. 朝長万左男：特集・骨髄異形成症候群(MDS)の病態と治療の進歩 MDS: 研究と治療のターニングポイント2006. 血液フロンティア. 16(8):1153-1156, 2006
6. 朝長万左男：特集 骨髄異形成症候群(MDS)：病態の解明と最新の診療 MDS-診断と分類・鑑別すべき病態. 血液・腫瘍科. 53(2):115-119, 2006
7. 松田晃、陣内逸郎、朝長万左男：III. 白血球系
1. 骨髄異形成症候群の日独比較. Annual Review 血液. 編集 高久史磨、溝口秀昭、坂田洋一、金倉譲、小島勢二. 87-94、(株)中外医学社(東京), 2007
2. 学会発表
1. M. Takatoku, T. Uchiyama, S. Okamoto, Y. Kanakura, K. Sawada, M. Tomonaga, S. Nakao, T. Nakahata, M. Harada, T. Murate, K. Ozawa : Retrospective Survey of Japanese Patients with Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndromes and Aplastic Anemia Highlights the Negative Impact of Iron Overload on Morbidity/Mortality, The 48th Annual Meeting of The American society of Hematology : Orlando, Florida, USA, December 9-12, 2006 (Blood 108(11) Part1 of 2Parts : 751a 2006)
2. 松田 晃、陣内逸郎、ULRICH GERMING, 岩永正子、三角素弘、荒関かやの、ANDREA KUENDGEN、CORINNA STRUPP、宮崎泰司、対馬秀樹、境 麻里、別所正美、NORBERT GATTERMANN、CORLO AUL、朝長万左男：FAB分類の不応性貧血の形態異常と予後に関する検討：日独共同研究、第68回日本血液学会総会・第48回日本臨床血液学会総会、福岡、2006.10.6-8 (臨床血液 47:1008 2006)
3. 岩永正子、早田みどり、木場隆司、山村政臣、跡上 直、雨森龍彦、樫田三郎、城 達郎、高崎由美、堤千寿子、吉田善春、朝長万左男：MDSの疫学研究：長崎市および長崎原爆被爆者集団における発生状況、第68回日本血液学会総会・第48回日本臨床血液学会総会、福岡、2006.10.6-8 (臨床血液 47:1019 2006)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
特になし