

- 荒関かやの、松田 晃、陣内逸郎、岡村大輔、石川真穂、前田智也、矢ヶ崎史治、川井信孝、岩永正子、別所正美、朝長万左男：本邦 MDS 症例における WHO classification-Based Prognostic Scoring System(WPSS)の有効性の検討。第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜
- 中谷綾、森毅彦、相佐好伸、清水隆之、塚田唯子、矢部麻里子、安達昌子、山崎理絵、加藤淳、佐川森彦、山根明子、三原愛、渡邊玲子、高山信之、池田康夫、岡本真一郎：同種造血幹細胞移植前臓器障害が移植成績に及ぼす影響。第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜。
- 祖父江沙矢加、村上真史、根本 聡、伊藤裕美、木村亜美、高 四強、古畑彩子、高木 明、小嶋哲人、坂野喜子、野澤義則、村手 隆 白血病細胞株における SPHK1 発現と抗癌剤 Daunorubicin 耐性との相関 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜。
- 松田晃. 骨髓異形成症候群における形態学診断、分類、予後スコアリングシステムの新たな展開.第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜。
- 田坂大象、岸本光代、辻岡貴之、近藤敏範、松岡亮仁、栃木亜紀、通山 薫、小澤敬也：本邦における染色体異常 5q-を伴う MDS の実態調査。第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜。
- Sugimori, C., Mochizuki, K., Yamazaki, H., Nakao, S.:Donor-Cell Derived Aplastic Anemia (AA) with a Small Population of CD55-CD59- Blood Cells after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Evidence for the Immune System Attack Against Normal Hematopoietic Stem Cells in AA. Session Type: Poster Session, Board #901-III: The American Society of Hematology 49th Annual Meeting, December 8-11, 2007. Atlanta, Georgia, USA
- Mochizuki, K., Sugimori, C., Qi, Z., Lu, X., Nakao, S.: CD55-CD59- Granulocytes in Patients with Aplastic Anemia Are Clonal Populations Derived from Single PIG-A Mutant Stem Cells without Any Proliferative Advantage. Session Type: Poster Session, Board #856-I: The American Society of Hematology 49th Annual Meeting, December 8-11, 2007. Atlanta, Georgia, USA
- Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., Ozawa, K.: Retrospective survey highlighting the iron burden in Japanese transfusion-dependent patients with MDS. International MDS symposium, May 16-19, 2007, Florence, Italy
- Fujishima, N., Sawada, K., Hirokawa, M., Oshimi, K., Matsuda, A., Teramura, M., Karasawa, M., Nakao, S., Urabe, A., Omine, M., Ozawa, K. Responses and outcome following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: A Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. American Society of Hematology, Dec 8-11, 2007, Atlanta, U.S.A.
- Ikeda, K., Takahashi, N., Kameoka, J., Tajima, K., Murai, K., Tamai, Y., Noji, H., Ishida, Y., Sawada, K., Shichishima, T. Low Level of Serum Haptoglobin in Patients with Acquired Bone Marrow Failure (BMF) Syndromes. American Society of Hematology, Dec 8-11, 2007, Atlanta, U.S.A.
- Nishimura, J., DeOliveira, D., Chen, B.J., Kanakura, Y., Rother, R.P., Chao, N.J. Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Mouse Model Using Anti-mouse C5 Antibody. American Society of

Hematology 49th annual meeting, December 8-11, 2007,  
Atlanta, GA, USA.

- Matsuda, A., Jinnai, I., Araseki, K., et al.: Proposals of  
divisin for diagnostic accuracy in myelodysplastic  
syndromes. 9th International MDS symposium, May  
16-19, 2007, Florence, Italy.
- Saito N, Ishikawa F, Harada M et al. : Transplantation  
of Primary Human CD34+CD38 - Hematopoietic Stem  
Cells Recapitulates Idiopathic Myelofibrosis in the  
NOD/scid/IL2rgKO Mice.アメリカ血液学会 2007年  
12月, Atlanta, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 資料 1. 班員構成および研究領域

特発性造血障害に関する調査研究班 平成19年度 班員・研究協力者名簿

区分	No.	氏名	所属	職名	担当領域
主任研究者	1	小澤 敬也	自治医科大学 内科学講座血液学部門	教授	研究全体の統括 先端医療、溶血性貧血- AIHA
分担研究者	2	内山 卓	京都大学医学研究科 医学専攻内科系 内科学講座血液・腫瘍内科学	教授	不応性貧血 (MDS)
	3	岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部内科血液研究室	准教授	造血幹細胞移植、骨髄線維症
	4	金倉 譲	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	教授	溶血性貧血- PNH
	5	澤田 賢一	秋田大学大学院医学系研究科 内科学第三講座	教授	赤芽球癆
	6	朝長 万左男	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害 医療研究施設 分子医療部門 分子治療研究分野	教授 研究科長	不応性貧血 (MDS)
	7	中尾 眞二	金沢大学大学院医学系研究科 細胞移植学	教授	再生不良性貧血
	8	中畑 龍俊	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	教授	小児科領域
	9	原田 実根	九州大学大学院 医学研究院病態修復内科学	共同研究員	骨髄線維症、造血幹細胞移植
	10	村手 隆	名古屋大学医学部保健学科	教授	不応性貧血
	11	杉田 稔	東邦大学医学部医学科 社会医学講座衛生学分野	教授	疫学調査
	研究協力者	12	安藤 潔	東海大学医学部内科学系 血液・腫瘍内科	教授
13		今村 雅寛	北海道大学大学院医学研究科血液内科学	教授	造血幹細胞移植領域
14		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	再生不良性貧血 不応性貧血 (MDS)
15		小原 明	東邦大学医療センター大森病院 輸血部	教授	小児科領域(再生不良性貧血・MDS)
16		梶井 英治	自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門	教授	溶血性貧血- AIHA
17		金丸 昭久	近畿大学医学部 血液内科	教授	不応性貧血 (MDS) 溶血性貧血- PNH
18		唐澤 正光	群馬大学医学部附属病院輸血部	准教授	再生不良性貧血 慢性赤芽球癆
19		木下 タロウ	大阪大学微生物病研究所 免疫不全疾患研究分野	教授	溶血性貧血- PNH
20		木村 昭郎	広島大学原爆放射線医科学研究所血液内科	教授	不応性貧血 (MDS) 骨髄線維症
21		黒川 峰夫	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	教授	不応性貧血 (MDS)
22		小島 勢二	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学	教授	再生不良性貧血 小児科領域 (AA, MDS)
23	小松 則夫	山梨大学附属病院血液内科	教授	慢性赤芽球癆、不応性貧血 (MDS) 骨髄線維症	
(事務局)	24	鈴木 隆浩	自治医科大学 内科学講座血液学部門	講師	(事務局)
	25	谷本 光音	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学	教授	造血幹細胞移植領域 (MDS)
	26	東條 有伸	東京大学医科学研究所 附属先端医療研究センター分子療法分野	教授	造血幹細胞移植領域 (骨髄異形成症候群)
	27	通山 薫	川崎医科大学 検査診断学	教授	不応性貧血 (MDS)
	28	中熊 秀喜	和歌山県立医科大学 輸血・血液疾患治療部	教授	溶血性貧血- PNH
	29	新津 洋司郎	札幌医科大学内科学 第四講座	教授	再生不良性貧血、不応性貧血 (MDS) 骨髄線維症
	30	松田 晃	埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科造血障害部門	教授	再生不良性貧血 不応性貧血 (MDS)
	31	山下 孝之	群馬大学 生体調節研究所 遺伝子情報分野	教授	不応性貧血 (MDS) 小児科領域 (ファンconi貧血)

## 研究領域と担当者

総括 小澤敬也（主任研究者）

		分担研究者	研究協力者	
再生不良性貧血		○中尾眞二 杉田 稔	大橋春彦 唐澤正光	
	特殊型	赤芽球癆	○澤田賢一	小松則夫
		ファンconi貧血		山下孝之
溶血性貧血	発作性夜間ヘモグロビン尿症	○金倉 譲	木下タロウ 金丸昭久 中熊秀喜	
	自己免疫性溶血性貧血	○小澤敬也	梶井英治	
不応性貧血（骨髄異形性症候群）		○内山 卓 朝長万左男 村手 隆	安藤 潔 木村昭郎 黒川峰夫 通山 薫 松田 晃 鈴木隆浩	
骨髄線維症		○原田実根 （岡本真一郎）	新津洋司郎	
造血幹細胞移植領域		○岡本真一郎 （原田実根）	今村雅寛 谷本光音 東條有伸	
小児科領域		○中畑龍俊	小原 明 小島勢二	

## II. 分担研究報告書

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

分担研究者 内山 卓（京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学講座 教授）

## 研究要旨

再生不良性貧血と骨髄異形成症候群に関する疫学統計の作成、治療成績、臨床像の把握、形態学的異形成所見のコンセンサス作成を通じての WHO 分類の普及と検証などを目的として、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、追跡調査研究が行われている。平成 18 年 9 月から 20 年 1 月にかけて登録された症例は 20 例にすぎず、セントラルレビューも 10 例で行われたのみであった。初期の目標を達成するにはこのペースでは不十分であり、来年度以降は参加施設の拡大などにより症例登録事業の推進を図りたい。また、セントラルレビューを本班参加施設以外に拡大することで、形態学的異形成に関するコンセンサスの普及にも大きく寄与するものと期待される。

### A. 研究目的

骨髄細胞密度の評価や、形態学的異形成の判定基準の曖昧さから、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（MDS）の鑑別は必ずしも容易でなく、検鏡者間での診断不一致もしばしば見られてきた。最近提唱された MDS の WHO 分類において、高リスク群 MDS の範囲が縮小された一方、低リスク群では形態学的異形成の定義が明確になされ、異形成の程度に基づく病型の細分化がなされた。最近の報告では、WHO 分類の RA と RCMD では白血病移行率、生存率ともに有意差が得られており、低リスク群 MDS の予後予測における WHO 分類の有用性が示されている。一方、FAB 分類での RAEBt を MDS から除外したことの意義は十分検証されていない。本研究は、本邦における再不貧、(FAB 分類に従った)MDS 患者を前方視的に登録し、追跡調査することで、高リスク群 MDS においては、長期予後、治療成績を検討し、azacytidine などの新規薬剤導入に向けて新たな治療戦略の提案を目指すことを目的とする。低リ

スク群 MDS ならびに再不貧においては、WHO 分類に即したセントラルレビューを通じて、WHO 分類で用いられた異形成の定義を広く普及すること、再不貧と MDS の境界領域の特徴を明らかにすることを目的とする。MDS 全体を通じての WHO 分類の検証も大きな目的の一つである。

### B. 研究方法

本研究班参加施設において新規に診断された再不貧と FAB 分類での MDS、ならびにその境界例を前方視的に登録するとともに、骨髄芽球比率が 5%以下の例（再不貧、不応性貧血など）では骨髄塗抹標本、末梢血塗抹標本などを登録センターに送付する。送付された標本は、セントラルレビュー検鏡担当施設委員会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、再不貧もしくは 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、再不貧および 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、本研究の施行にあたっては、参加各施設の倫理審査委員会での審査をへること、患者登録に際した連結可能匿名化、研究参加に関するインフォームド・コンセントの取得が前提となる。

#### C. 研究結果

平成 18 年 9 月から 20 年 1 月までに 20 例の患者登録がなされた。内訳は再不貧 7 例 (年齢 27-71 歳、男性 1 例、やや重症 3 例、重症 2 例、最重症 2 例) MDS 13 例 (年齢 35-75 歳、男性 8 名、FAB 分類で RA 5 例、RAEB 6 例、RAEB-t 2 例) であった。セントラルレビューは対象となる 12 例中 10 例で行われ、再不貧か MDS かの診断が分かれた例は今のところ認められていない。再不貧の患者登録は平成 15 年度に始まった前方視的症例登録と合わせると 49 例に達した。

#### D. 考察

前方視的な登録と、末梢血・骨髓標本のセントラルレビューで質が担保された、再不貧と MDS の両者を対象とした疾患登録システムは国際的にも貴重である。十分な数の症例をこのシステムで集積し、一定期間追跡することで、WHO 分類の妥当性、両疾患の全体像の把握、新規薬剤の適応を含めた治療方針の決定など多くの点において重要な情報をもたらす。残念ながら今年度は十分な患者登録が得られず、意

味のある解析には至らなかった。従来から再不貧と MDS の鑑別は難問であったが、WHO 分類の導入によりさらに (WHO 分類における) RA と RCMD の鑑別をも求められるようになった。WHO 分類の考えにそった形態的異形成に関するコンセンサスを作り、再不貧、RA、RCMD の診断一致率を高めることを目的として、松田・朝長らにより不応性貧血の形態学的診断基準が作成された。このコンセンサスの普及には、本試験における前方視的疾患登録システムと連動したセントラルレビューが不可欠と思われる。疾患登録の充実と、形態学的異形成の普及のため、来年度以降セントラルレビューへの参加依頼対象施設の拡大を検討したい。

#### E. 結論

再生不良性貧血、骨髓異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査が開始され 1 年あまりが過ぎた。残念ながら患者登録が進まず、今年度は意味のある解析に至らなかった。来年度以降、患者登録を促進させる方策を講じることで、有意義な患者レジストリーの作成を目指したい。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

● Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., Ozawa, K. on behalf of the Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur. J.



Haematol. 78: 487-494, 2007.

- Ishikawa, T., Tohyama, K., Nakao, S., Yoshida, Y., Teramura, M., Motoji, T., Takatoku, M., Kurokawa, M., Mitani, K., Uchiyama, T., Omine, M. A prospective study of cyclosporine a treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55-CD59-Blood cells predicts platelet response. Int J Hematol. 86: 150-157, 2007.

## 2. 学会発表

- Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., Ozawa, K.: Retrospective survey highlighting the iron burden in Japanese transfusion-dependent patients with MDS. International MDS symposium, May 16-19, 2007, Florence, Italy.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

同種造血幹細胞移植前フェリチンが移植成績に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 岡本 真一郎（慶應義塾大学医学部 内科学講座 准教授）

研究要旨

今回は、移植後の非再発死亡率/生存率と移植前フェリチン値の相関について検討し、フェリチン値が移植適応症例選択の適切な指標となり得るかを検討した。1995年から2005年までに造血器疾患に対して骨髄破壊的前処置あるいはRISTによって同種造血幹細胞移植を受けた283を対象とした。移植前フェリチン値の中央値は448 ng/mL(26-3010 ng/mL)で疾患による差は認められなかった。5年生存率はフェリチン値が first quartile (フェリチン 0-193 ng/mL) (Q1)の場合 76.2%, Q2 (194-448 ng/mL)で 58.6%, Q3 (449-1060 ng/mL)で 50.7%, Q4 (>1061ng/mL)で 43.6%であった(P=0.001)。5年生存率はフェリチン値>1000 ng/mL の場合においても有意に低下した(61.8% vs 43.8% P=0.004)。HCT-CIスコアの平均値はQ1で1.3, Q2で1.6, Q3で1.62.5, Q4で2.5であり、HCT-CIスコアの平均値はフェリチン値>1000 ng/mL の症例で有意に高く (2.5 vs 1.5 P= 0.001)、HCT-CIスコアと負フェリチン値には有意な相関が認められた。5年の非再発死亡率も移植前フェリチン値と有意に相関した (28.8% フェリチン 1000 ng/mL, 11.2 % フェリチン<1000 ng/mL P=0.004)が HCT-CIスコアほど明確な相関は得られなかった。MDS および急性骨髄性白血病に限定した解析においても同様の傾向が認められた。この結果より、移植前フェリチン値は、移植後の生存率/無再発死亡率に予測にある程度有用であるが、HCT-CIスコアに対する優位性あるいはHCT-CIとの併用による相補的有効性は確認できなかった。

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。前回のアンケート調査の解析では、シアトル移植チームが提唱している移植前 HCT-CI スコアが MDS に対する同種造血幹細胞移植後の非再発死亡率と相関し、特に高齢者 MDS の移植適格性の判定に有用である事を確認した。今回は、今回は、移植後の非再発死亡率/生存率と移植前フェリチン値の相関について検討し、フェリチンが移植適応症例の適切な指標となり得るかを検討した。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院において1995年から2005年までに造血器疾患に対して骨髄破壊的前処置あるいはRISTによって同種造血幹細胞移植を受けた283を対

象とした。35例は移植直前のフェリチン値及びCRP値の値が確認できず調査対象から除外した。患者のDemographic data および HCT-CI スコア算定に必要な情報は慶應義塾大学造血幹細胞移植データベースから抽出した。HCT-CI スコアシアトル移植チームの基準(BLOOD 2005 ; 106、2912-2919)を用いて算定した。

症例の平均年齢は 38.3 年 (15-63)であった。移植対象疾患は骨髄性造血器腫瘍が 67%、リンパ系造血器腫瘍が 33%でハイリスク症例が 70%を占めていた。82%の症例が骨髄破壊的前処置を受けたのに対して、RIST は 12%の症例で施行されていた。造血幹細胞ソースは 41%が血縁者、59%が非血縁者で骨髄が 82%と大多数を占め、臍帯血は 5%にとどまった。GVHD 予防は原則として血縁者間移植ではシクロスポリン、非血縁者間移植ではタクロリムスと MTX の併用が行われた。

### C. 研究結果

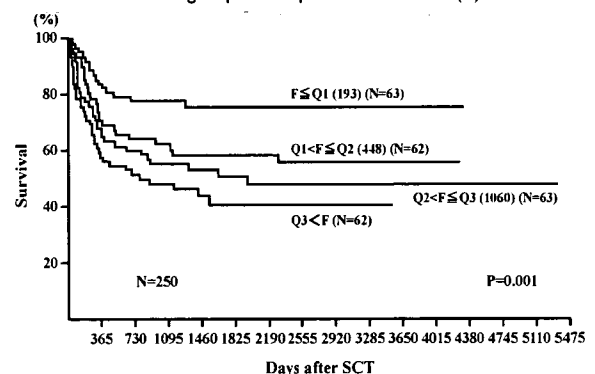
解析にあたって、CRP 値と血清フェリチンの関連を検討した。フェリチン値 >1000 の 60 例中、CRP が陽性であった症例は 7 例、1000 以下の症例では CRP 陽性例が 3 例認められた。これらの症例はいずれも非寛解症例であり臨床所見から CRP 値は病勢を反映するもので、フェリチン値が急性期反応として上昇している可能性は低いと考え、これらの症例を加えて解析を行った。

全症例のフェリチン値の中央値は 448 であり、first quartile(Q1)以下のフェリチン値 (0-193ng/mL) の症例が 63 例、Q2 (194-448 ng/mL)の症例が 62 例、Q3 (449-1060 ng/mL)の症例が 63 例、そして Q4 (>1061ng/mL)の症例が 62 例であった。各疾患のフェリチン値 >Q1=193 の症例数の割合は、慢性骨髄性白血病で 65.9%、急性リンパ性白血病 82.6%、急性骨髄性白血病 85.9%、骨髄異形成症候群 78.2%、重症

再生不良性貧血 100%、そしてその他の疾患 56.2%であった。その他の疾患を除いてその頻度に有意差は認められなかった。

5 年生存率はフェリチン値が first quartile (フェリチン 0-193 ng/mL) (Q1)の場合 76.2%、Q2 (194-448 ng/mL)で 58.6%、Q3 (449-1060 ng/mL)で 50.7%、Q4 (>1061ng/mL)で 43.6%であった(P=0.001)(図 1)。5 年生存率はフェリチン値 >1000 ng/mL、フェリチン値 >2000 ng/mL をカットオフとして検討した場合においても各々有意に低下した 61.8% vs 43.8% (P=0.004)、59.4% vs. 34.6% (p=0.005)とフェリチン高値は移植後生存率と負の相関を示した。急性骨髄性白血病+骨髄異形成症候群に限った解析では、5 年生存率はフェリチン値が first quartile (フェリチン 0-193 ng/mL) (Q1)の場合 77.8%、Q2 (194-448 ng/mL)で 66.7%、Q3 (449-1060 ng/mL)で 58.0%、Q4 (>1061ng/mL)で 51.2%とフェリチン値と生存率が逆相関する傾向にあったが症例数が少なく有意差は認められなかった。

(図1)Overall Survival after Allogeneic SCT for Hematological Disorders  
- According to pretransplant ferritin level (F) -



全症例をフェリチン値で層別した場合の HCT-CI スコアについて検討した。フェリチン値が Q1 以下の場合のスコアの平均値は 1.3、Q1<-Q2 で 1.6、Q2<-Q3 で 1.6、Q3<で 2.5 であった。カットオフ値を 1000 および 2000 とした場合のスコアの平均値は、フェリチン値 <1000 で 1.5、1000 以上で 2.5 (p=0.0001)、フ

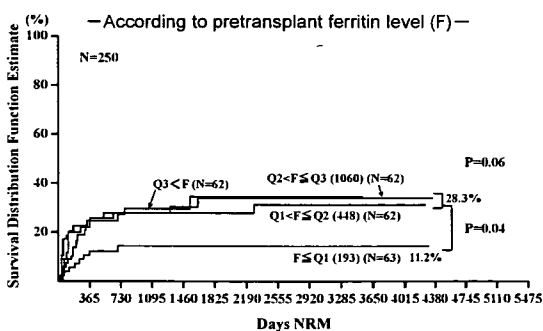
フェリチン値<2000 で 1.6,2000 以上で 3.0(p=0.008)と  
いずれの場合も有意差が認められた (表 1)。急性骨  
髄性白血病と MDS に限定した解析においても、カッ  
トオフ値を 1000 および 2000 とした場合のスコアの  
平均値は、フェリチン値<1000 で 1.4、1000 以上で  
2.5 (p=0.002)、フェリチン値<2000 では 1.5,2000 以  
上で 3.2(p=0.008)といずれの場合も有意差が認めら  
れた。

(表1)HCT-CI Score and Pretransplant Serum Ferritin (N=250)

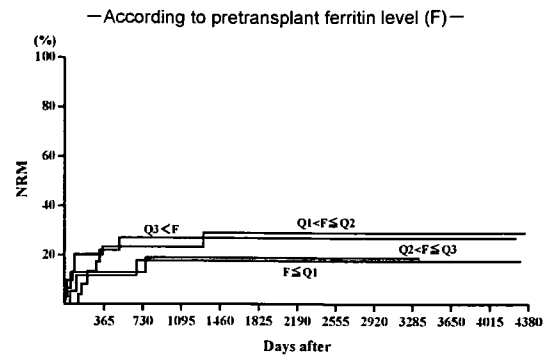
Ferritin (F)	HCT-CI score (mean ± SD)	P
F < 1000 (N=186)	1.5 ± 1.57	0.00014
1000 ≤ F (N=64)	2.5 ± 1.99	
F < 2000 (N=224)	1.6 ± 1.65	0.0008
2000 ≤ F (N=26)	2.0 ± 2.07	

5 年の非再発死亡率も移植前フェリチン値と有意に  
相関したが、5 年生存率ほどの相関は認められなかつ  
た。全症例での解析では、フェリチン値が Q1 以下、  
Q1<-Q2、Q2<-Q3、Q3<での非再発死亡率は各々  
12.7%、14.7%、28.6%、27.4%であった (p=0.05、  
フェリチン値 Q1 以下とフェリチン値<Q1 での非再  
発死亡率は各々 11.3%、28.2% p=0.004)と明らか  
な有意差が認められた (図 2)。急性骨髄性白血病と  
MDS に限定した解析においては、両者に優位な創刊  
は認められなかった(図 3)。

(図2)Non-relapse Mortality after Allogeneic SCT  
for Hematological Disorders



(図3)Non-relapse Mortality after Allogeneic SCT for AML and MDS



#### D. 考察

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前回の調査においても、  
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。その後  
の多変量解析の結果からは、HCT-CI スコアは非再発  
死亡率と生存率に影響を及ぼす有意な因子として確  
認された。

今回の解析では、移植前フェリチン値が HCT-CI  
スコアと同様に移植後の非再発死亡と生存の危険因  
子となるかについて検討を加えた。移植前後のフェ  
リチン値に関しては、予後予測因子としての有用性

を示唆する報告が散見される。ボストンのグループは今回と同様の解析を行い移植前の鉄過剰状態が移植成績を左右する重要な要因の1つであると結論している。彼らの解析ではAML/MDSにおいて鉄過剰状態が移植成績に影響を及ぼすと結論している。今回の解析では、AML/MDSを対象として検討では、フェリチン値と生存率、非再発死亡率が相関する傾向が認められたが有意な結果ではなかった。少数例での検討による可能性に加えて、前処置の違いなどの影響がある可能性が考えられた。今後、経口除鉄剤の導入によって、移植成績の向上が期待できる可能性が示唆されるが、移植における徐鉄剤の指摘用法を明らかにする臨床試験が必要である。

移植前フェリチン値とHCT-CIスコアの間には有意な相関が認められ、両者とも移植後生存の予測因子としては有用である事が示唆された。しかし、フェリチン値と移植後の非再発死亡率との相関は、HCT-CIと比較して高くなく、フェリチン値が臓器障害に加えて移植対象となった疾患の病勢なども反映している可能性が示唆された。より多くのMDS症例を対象とした検討に加えて、フェリチン値とHCT-CIスコアの両者を加味した、適格症例選定の指標作成に関する検討が必要であると考えられる。

#### E. 結論

この結果からは、移植前フェリチン値が移植前臓器障害を総合的に判断するHCT-CIスコア同様に症例の移植適格性の判定にある程度有用である事が示唆されたが、移植後の生存率/無再発死亡率に予測にある程度有用であるが、HCT-CIスコアに対する優位性あるいはHCT-CIとの併用による相補的有効性は確認できなかった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

● Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., Ozawa, K. on behalf of the Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur. J. Haematol.* 78: 487-494, 2007.

● 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, 堀田知光, 村手隆, 小峰光博, 不応性貧血(骨髓異形成症候群)の診断基準と診療参照ガイド作成のためのワーキンググループ: 不応性貧血(骨髓異形成症候群)診察の参照ガイド. *臨床血液* 47; 47-68, 2006.

● Mori T., Aisa Y., Yokoyama A., Nakazato T., Yamazaki R., Shimizu T., Mihara A., Kato J., Watanabe R., Takayama N., Ikeda Y., Okamoto S., Total body irradiation and granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine as a conditioning regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome: a single-institute experience. *Bone Marrow Transplant* 39; 217-221, 2007

##### 2. 学会発表

● 廣川 誠, 澤田賢一, 藤島直仁, 中尾眞二, 浦部晶夫, 檀 和夫, 藤澤 信, 米村雄士, 河野文夫, 小峰光博, 小澤敬也: 胸腺腫合併赤芽球癆に対する免疫抑制療法の反応性と予後; 特発性造血障害調査研究班による全国調査報告. 第69回日本血液学会・

第49回日本臨床血液学会合同総会, 2007年10月11日～13日, 横浜.

- Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., Ozawa, K.: Retrospective survey highlighting the iron burden in Japanese transfusion-dependent patients with MDS. International MDS symposium, May 16-19, 2007, Florence, Italy.
- 中谷綾、森毅彦、相佐好伸、清水隆之、塚田唯子、矢部麻里子、安達昌子、山崎理絵、加藤淳、佐川森彦、山根明子、三原愛、渡邊玲子、高山信之、池田康夫、岡本真一郎：同種造血幹細胞移植前臓器障害が移植成績に及ぼす影響。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会, 2007年10月11日～13日, 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

補体阻害剤（Eculizumab）の臨床応用に向けた研究

分担研究者 金倉 譲 （大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講座 教授）

研究要旨

補体 C5 阻害剤（Eculizumab）は、PNH の溶血をコントロールする薬剤として極めて良好な効果を示し、欧米では既に承認され、本邦でも臨床試験が開始された。この Eculizumab の他疾患に対する臨床応用拡大を検討する目的で、マウス骨髄移植モデルにおける移植片対宿主病（GvHD）に対する治療効果を、Eculizumab のマウス surrogate 抗体を用いて検討したところ、良好な結果を得、C5 阻害剤（Eculizumab）が GvHD に対する治療に有用であることが示された。

A. 研究目的

移植片対宿主病（GvHD）は、造血幹細胞移植（BMT）後の重篤な合併症の 1 つである。異系移植片対宿主反応は、ドナーリンパ球のホストマイナー／メジャー組織適合抗原に対する反応である。ドナー T リンパ球は、自然または獲得免疫機構を介して活性化される。ドナー B リンパ球は、ホスト細胞に対して抗体を産生する。これらの機構が、補体経路を活性化させることが考えられる。事実、補体 C5b-9 の沈着とアポトーシス細胞の蓄積が、急性 GvHD マウスにおける主要臓器における組織損傷の程度と良く相関しているという報告がある。このように、移植片対宿主反応で起こる炎症反応において、補体が中心的役割を担っているかもしれない。しかしながら、この事実は完全にはまだ証明されていない。

補体 C5 阻害剤（Eculizumab）は、PNH の溶血をコントロールする薬剤として極めて良好な効果を示し、欧米では既に承認され、本邦でも臨床試験が開始された。この Eculizumab の他疾患に対する臨床応用拡大を検討する目的で、マウス骨髄移植後急性 GvHD モデルにおける GvHD に対する治療効果を、

Eculizumab のマウス surrogate 抗体（BB5.1）を用いて検討した。

B. 研究方法

マウス骨髄移植後急性 GvHD モデル

ドナー：C57BL/6（H2b）

レシピエント：BALB/c（H2d）

ドナー由来  $1 \times 10^6$  T 細胞 +  $1 \times 10^7$  T 細胞除去骨髄細胞を、致死放射線照射（8.5Gy）レシピエントに移植。

抗マウス C5 抗体（BB5.1）またはアイソタイプコントロール（HFN）を投与（1 mg/mouse, 3 doses/week, for 4 weeks）。

体重減少と生存を追跡。

（倫理面への配慮）

本研究課題は、大阪大学と米国デューク大学との共同研究として行われたもので、動物実験に関してはデューク大学にて承認を受けている。

C. 研究結果

移植後マウス平均体重の経過を図 1 に示す。治療

群では、治療前 19.2 g から治療後 84 日 15.8 g までの減少にとどまった。一方コントロール群では、治療前 19.2 g から治療後 84 日 13.3 g まで減少した ( $P=0.05$ , Student's t-test)。

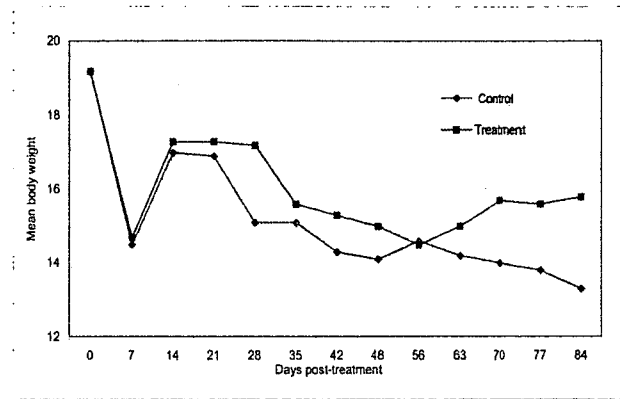


図1 移植後マウス平均体重の経過 (Exp 1)

移植後マウス生存曲線を図2に示す。治療群の12匹中8匹が治療後84日に生存していたのに対し、コントロール群の生存は12匹中2匹にとどまった ( $P=0.03$ , Logrank test)。

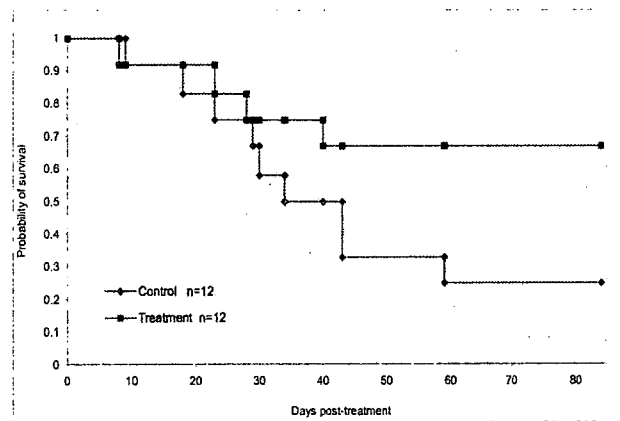


図2 移植後マウス Kaplan-Meier 生存曲線 (Exp 1)

さらに追加実験を行ったが、結果は初期実験と同様であった (図3) 治療群の6匹中3匹が治療後124日に生存していたのに対し、コントロール群の生存は6匹中1匹のみであった ( $P=Not\ Significant\ (NS)$ , Logrank test)。

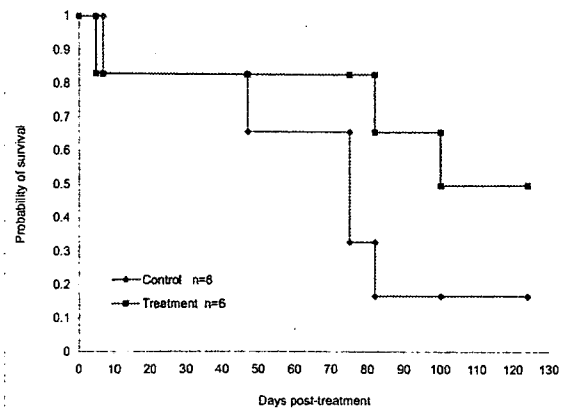


図3 移植後マウス Kaplan-Meier 生存曲線 (Exp 2)

このように我々のマウス骨髄移植後急性 GvHD モデルにおいて、抗マウス C5 抗体の GvHD に対する治療効果を確認したので、抗マウス C5 抗体の投与量を増量することによって効果がさらに増強するかどうか検証した (図4)。コントロール群の生存は治療後63日10匹中4匹のみであったのに対し、治療群の生存は10匹中7匹 ( $P=NS$ , Logrank test)、高頻度投与群 (1 mg/mouse, 5 doses/week for initial 2 weeks, 3 doses/week for following 2 weeks) の生存は10匹中7匹 ( $P=NS$ , Logrank test) であった。高頻度投与群の方が若干生存率が高いように見えたが、統計的には有意差はなかった。

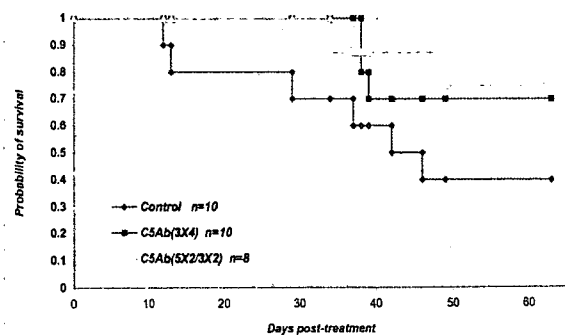


図4 移植後マウス Kaplan-Meier 生存曲線 (Exp 3)

#### D. 考察

自然免疫機構は、宿主生体防御に寄与しているのみならず、獲得免疫反応を制御することにも関与している。補体と Toll 様受容体は、この自然免疫機構



の重要な要因である。これまでの事実によると、この機構の活性化は移植における主要な病態に関与していると考えられる。事実、補体活性化が Toll 様受容体のシグナルを、アナフィラトキシン受容体である C5aR や C3aR、MAPKs、NFkB や他の転写因子を介して制御しているという報告がある。今回我々は、抗マウス C5 抗体の GvHD に対する治療効果を、マウス骨髄移植後急性 GvHD モデルを用いて検討した。

これまでの一連の実験結果を統合した結果を図 5 に示す (P=0.003, Logrank test)。これらの結果は、急性 GvHD に対する治療法に新たな扉を開くものである。今回の基準投与量 (1 mg/mouse, 3 doses/week, for 4 weeks) は、これまでのマウスの予備実験から正常のマウスにおいては補体を完全に抑制するのに十分な量であったが、GvHD マウスでは消化管からの漏出が予想されるので、増量試験を試みた。高頻度投与群の方がより効果がありそうであったが、さらなる実験が必要と思われる。補体と GvHD の詳細な機構を明らかにするために、補体活性測定、炎症性サイトカイン定量、組織病理などの追加実験を現在行っているところである。

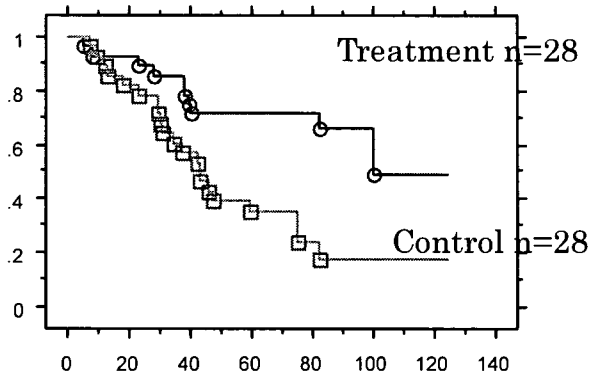


図 5 統合移植後マウス Kaplan-Meier 生存曲線

#### E. 結論

補体阻害剤である抗マウス C5 抗体は、マウス骨髄移植後急性 GvHD モデルにおける GvHD 症状を明

らかに改善した。このことは、GvH 反応の炎症反応において補体が重要な役割を演じていることを示唆するものである。我々のマウス骨髄移植後急性 GvHD モデルにおいて、補体阻害剤である抗マウス C5 抗体が GvHD の予防に有効であったことは、マウスの急性 GvHD において補体と Toll 様受容体が重要な要因であることを示唆するものである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Nishimura, J., DeOliveira, D., Chen, B.J., Kanakura, Y., Rother, R.P., Chao, N.J. Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Mouse Model Using Anti-mouse C5 Antibody. *Blood*. 110: 953a, 2007.

##### 2. 学会発表

- Nishimura, J., DeOliveira, D., Chen, B.J., Kanakura, Y., Rother, R.P., Chao, N.J. Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Mouse Model Using Anti-mouse C5 Antibody. American Society of Hematology 49th annual meeting, December 8-11, 2007, Atlanta, GA, USA.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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（秋田大学大学院医学研究科医学部内科学講座 教授）

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、新たに後天性赤芽球癆(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例の解析結果を報告した。両者においてシクロスポリン(CsA)が治療効果と寛解持続期間において副腎皮質ホルモンより優れていることを証明した。後天性慢性PRCAにおいては薬剤中止後の再発がほぼ必発であることから、長期の寛解維持療法を念頭においた治療戦略が必要である。

A. 研究目的

赤芽球癆の治療実態を把握し、有効な治療を明らかにする目的で全国アンケート調査を行なった。本報告では、これまでに公表した特発性PRCAと胸腺腫関連PRCAに関する解析結果とともに、その他の続発性PRCAの解析状況を報告する。また、長期の寛解維持を念頭においた治療戦略について考察する。

B. 研究方法

1. 対象

1990年以後に新たに後天性赤芽球癆と診断された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。

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。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(CR)、貧血は認めるが輸血が不要となった状態を部分寛解(PR)、輸血依存の状態を無効(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。骨髄異形成もしくは染色体異常を伴う赤芽球低形成/無形成の症例(erythroidhypoplasia/aplasia associated with myelodysplasia or cytogenetic abnormality, E-H/A-MC)の解析に際しては骨髄標本のセントラルレビューを行なった。生存率はKaplan-Meier法を用いて解析し、2群間の有意差はGeneralized Wilcoxon testもしくは $\chi^2$ 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

特発性 73 例 (39%)、続発性 112 例 (61%) の登録が得られた。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。解析可能症例は特発性赤芽球癆 62 例、胸腺腫関連赤芽球癆 41 例、顆粒リンパ球増多症 (GLPD) 関連赤芽球癆 14 例、E-H/A-MC11 例、悪性リンパ腫関連赤芽球癆 8 例であった。

## 2. 特発性赤芽球癆

### 1) 治療反応性

詳細を平成 18 年度に報告しているので概略に留める。論文として報告する段階で症例の亜分類が前回報告と異なる部分が生じたため、当該箇所について注釈を文中に記載した。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。解析可能 62 例の初回投与薬剤は、シクロスポリン A (CsA) 32 例、methyl- prednisolone (mPSL) によるパルス療法を含む副腎皮質ステロイド (CS) 26 例、シクロフォスファミド (CY) 3 例、蛋白同化ホルモン (AS) 1 例であった。CsA 有効率 (CR+PR) は 75%、投与量は有効例で  $4.9 \pm 1.2$  mg/kg (平均 ± SD, n=24; 2.9-7.6 mg/kg) であった。治療開始から無輸血までの期間は  $115 \pm 232$  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  $0.8 \pm 0.2$  mg/kg (n=15; 0.5-1.1 mg/kg) であった。治療開始から無輸血までの期間は  $44 \pm 82$  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。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。

### 2) 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。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 ( $p < 0.01$ )。

### 3) 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 14 例中 12 例 (86%) が再発した。これに対し、維持療法継続中の 27 例中の再発は 3 例 (11%) であり、維持療法中止と再発が強く相関していた ( $p < 0.001$ )。 (注釈; 前回報告では維持療法中止例 13 例中の再発 11 例 (85%)、維持療法継続 28 例中の再発 4 例 (14%) と記載) CsA 中止から再発までの期間は中央値で 3 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。24 ヶ月以上寛解を維持している CsA 群の維持投与量は  $2.2 \pm 0.8$  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。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。

### 4) 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

平成 18 年度にその詳細を報告しているので概略に留める。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。

#### 1) 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(2.0-6.3mg/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1.0mg/kg(0.3-1.1mg/kg)、無効例で0.8mg/kg(0.3-1.2mg/kg)であった。CYは1例に試みられ有効(CR)であった。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。

#### 3) 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。

#### 4. その他の続発性赤芽球癆

顆粒リンパ球増多症(GLPD)関連赤芽球癆14例、E-H/A-MC11例、悪性リンパ腫関連赤芽球癆8例について現在解析中である。GLPD関連赤芽球癆ではCYの有効性が高い傾向が伺われた。CY中止後5年以上を経過して再発した症例を認めた。比較的長期間のCY維持療法を必要としている症例もあり、CsAなどの非アルキル化剤への変更の必要性が示唆された。E-H/A-MC11例については、解析可能症例8例のセントラルレビューの結果、6例が骨髄異形成症候群(MDS)、2例が赤芽球癆に該当すると判定された。6例で免疫抑制療法が行なわれ、全例で有効であった。悪性リンパ腫関連赤芽球癆では、リンパ腫の治療開始後に発症する赤芽球癆を認めた。現在、これら続発性赤芽球癆の治療実態と長期予後について解析中である。

#### 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。本研究は、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である。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。胸腺腫以外の続発性赤芽球癆の解析を通じて明らかになりつつあることは、本疾患が極めて難治性であり、ほぼ全例に長期の寛解維持療法が必要なことである。そのため、治療薬剤の長期使用が必要となる。個々の薬剤の副作用と毒性から鑑みて、CS(副腎皮質ステロイド)とCY(シクロフォスファミド)は、寛解維持薬剤として不適切であると考えられた。

#### E. 結論

特発性赤芽球癆と胸腺腫関連赤芽球癆の現時点