

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・膠原病内科学（第三内科）教授）

研究要旨

後天性慢性赤芽球癆（pure red cell aplasia, PRCA）における標準的治療の確立を目的として全国調査を行なった。185例の登録中、悪性リンパ腫関連 PRCA は8例であった。寛解導入療法として副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、化学療法のいずれか単独、あるいはそれらの併用が8例中7例において奏功していた。奏功例7例中 PRCA の再燃は1例において観察され、シクロスポリンで再寛解を得た。4例において免疫抑制療法による維持療法なしに PRCA は寛解を維持していた。

A. 研究目的

PRCA 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。特発性 PRCA、胸腺腫関連 PRCA、LGL 関連白血病における治療実態と標準的治療の提言については既に報告した。

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年度調査で185例の登録が得られた。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.）に基づいて行なった。8例が悪性リンパ腫関連 PRCA であった。

C. 研究結果

年齢中央値は68歳（48～82歳）。悪性リンパ腫の組織型は follicular lymphoma（1例）、splenic marginal zone lymphoma（1例）、diffuse large B cell lymphoma（2例）、angioimmunoblastic lymphoma t cell type（2例）、precursor T lymphoblastic lymphoma（1例）、adult T cell lymphoma（1例）であった。悪性リンパ腫の診断から PRCA 発症までの期間は、1カ月以内の同時発症が4例、6カ月以上が3例、PRCA がリンパ腫の発症に先行した症例が1例（4か月）であった。悪性リンパ腫先行の3例において、PRCA 発症時のリンパ腫は寛解2例、非寛解1例であった。PRCA に対する寛解導入療法として副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、化学療法のいずれか単独、あるいはそれらの併用が8例中7例において奏功した。奏功例7例中 PRCA の再燃は1例において観察され、シクロスポリンで再寛

解を得た。4 例において免疫抑制療法による維持療法なしに PRCA は寛解を維持していた。8 例中 2 例が PRCA、リンパ腫ともに無病生存中であった(81 ヶ月、128 ヶ月)。

D. 考察

悪性リンパ腫の組織型および赤芽球癆の発症時期は一定の傾向を有しないことから、リンパ腫に伴う赤芽球癆の発症メカニズムは heterogenous である可能性が示唆された。

E. 結論

悪性リンパ腫に合併した PRCA は維持療法に依存しない寛解を継続可能な症例が存在し、免疫抑制療法依存性の特発性や胸腺腫合併 PRCA と異なった特徴を有している。

F. 研究発表

1. 論文発表

● Hirokawa, M., Sawada, K., Fujishima, N., Kawano, F., Kimura, A., Watanabe, T., Arai, A., Matsui, T., Nakao, S., Urabe, A., Omine, M. and Ozawa, K. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Am J Hematol.* (in press)

● Sawada, K., Hirokawa, M., Fujishima, N. Diagnosis and Management of Acquired Pure Red Cell Aplasia. *Hematol Oncol Clin N.* (in press)

● Sawada, K., Fujishima, N., Hirokawa, M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol.* 142,505-514,2008.

● Fujishima, N., Sawada, K., Hirokawa, M., Oshimi, K., Sugimoto, K., Matsuda, A., Teramura, M., Karasawa, M., Ara, A., Yonemur, Y., Nakao, S., Urabe, A., Omine, M.,

Ozawa, K. PRCA Collaborative Study Group. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica.* 93,1555-1559,2008.

● Hirokawa, M., Sawada, K., Fujishima, N., Nakao, S., Urabe, A., Dan, K., Fujisawa, S., Yonemura, Y., Kawano, F., Omine, M., Ozawa, K.; for the PRCA Collaborative Study Group. Long-Term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA collaborative study group. *Haematologica*, 93, 27-33, 2008.

2. 学会発表

廣川誠、澤田賢一、藤島直仁、河野文夫、木村昭郎、渡辺隆、新井文子、松井利充、中尾真二、浦部晶夫、小峰光博、小澤敬也；悪性リンパ腫に合併した赤芽球癆の臨床病理学的特徴：特発性造血調査研究班による全国調査報告。第70回日本血液学会総会、京都、2008。

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

FAB 分類の不応性貧血における日本・中国・ドイツ例の臨床像の比較

研究分担者 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(原研内科) 教授）

研究要旨

我々は、これまでに FAB 分類の不応性貧血において、日本例とドイツ例で臨床像が異なることを報告してきたが、その差異がアジアと欧米の民族差によるものかどうかを明らかにするために、日本、ドイツの FAB-RA 症例に中国を加えた 993 例（日本:131 例, ドイツ:597 例, 中国:265 例）を対象とし、臨床像を比較検討した。日本例と中国例はドイツ例と比較し、有意に診断時年齢が低く、好中球数、Hb 濃度、血小板数が有意に低値で、2 系統以上の血球減少を認める頻度が有意に高かった。染色体異常を有する頻度がドイツ例と比較し有意に低く、5q-症候群の頻度が低かった。Overall survival と Leukemia-free survival では、ドイツ例と比較し、日本例と中国例の予後が有意に良好であった。ドイツ例と比較し認められた日本の特徴は、中国例にも共通して認められた。アジアの MDS (RA) は共通点が多く、ドイツ例とは異なることがより明らかになった。

A. 研究目的

我々はこれまでに日本とドイツの FAB 分類における refractory anemia (RA) 症例を検討し、その臨床像の違いを報告してきた (Matsuda A, et : Blood. 2005;106:2633-2640)。その結果、日本の症例は若年である (日本:57 才, ドイツ:71 才)、血球減少が著明であり、多血球減少が多いこと、正常核型が多い、OS が良好である、白血病への進展のリスクが少ないなどといった特徴が認められた。アジアと欧米の MDS の臨床像の差については、これまでも報告が見られているが、共通の基準をもって診断した上で、比較する必要がある。我々は中国と共同研究を行い、日本と中国の FAB-RA 患者の特徴を比較し、それがアジアの FAB-RA 患者の特徴として確定できるかどうかを検討した。

B. 研究方法

日本の参加施設は長崎大学と埼玉医大、中国は蘇州大学附属第一医院、北京協和医院、復旦大学崑山病院、浙江大学病院である。検討した症例数は長崎大学と埼玉医大の 131 例、蘇州大学附属第一医院と復旦大学崑山病院の 265 例である。2005 年 10 月中国蘇州大学附属第一医院での合同カンファレンスを第一回とし、2006 年 10 月に長崎大学、2008 年 5 月に中国蘇州大学附属第一医院にて合計 3 回の合同カンファレンスを行った。まず、両国の診断基準の統一を確認するために、両国から持参した症例 (FAB-RA : 50 例, AA : 10 例) について、お互いに診断し、一致率を検討した。次に、日本と中国の臨床的特徴の比較を行い、さらにドイツ症例と比較検討した。

(倫理面への配慮)

個人を特定するような情報は用いていない。

C. 研究結果

日中両国の検鏡者の形態学的診断の一致率は98.3%であった。また、FAB分類を用いた診断一致率は94% ($p < 0.001$)と高率であった。従って両国の診断が一致し、その後の臨床像を検討することが可能であると判断した。

日本と中国のFAB-RA患者を比較すると、中国の方が、日本例よりも好中球とヘモグロビンが有意に減少していた。また、二血球以上減少している割合が多かった。しかし、それ以外は非常に似通った特徴を有していた。次に、ドイツを加えた3国間で比較を行った結果、以下のような結果が得られた。

診断時年齢が日中において低かった(日本:57才、中国:52才、ドイツ:71才)、血球減少の程度が強い、二/汎血球減少の割合が多い、正常核型が多い(異常核型 日本:29%、中国:33%、ドイツ:53%) / 5q-の割合が少ない。また、血球減少の予後に対する影響が弱く、日中はドイツよりOS (75%OS; 日本:52ヶ月、中国:38ヶ月、ドイツ:16ヶ月) / LFS (90%LFS; 日本:92ヶ月、中国:到達せず、ドイツ:23ヶ月)が良好であった。

D. 考察

日本と中国を比較すると、血球減少の程度には有意差を認めしたが、全体的に日本と中国のFAB-RAの臨床像は非常に類似しており、ドイツとは異なっていることが確認された。従って、アジアと欧米のRAは臨床像が異なっていることが示唆された。MDSの治療を行う上において、民族差を考慮した治療方針決定が必要であろう。

E. 結論

日本と中国のRA症例は臨床像に共通点が多く見られ、アジア人と欧米人のFAB-RA患者の臨床的特徴は異なっていることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Matsuda A, Jinnai I, Miyazaki Y, Tomonaga M; Proposals for a Grading System for Diagnostic Accuracy of Myelodysplastic syndromes. *Clinical Leukemia*. 2008. 2(2); 102-106.
- Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Nakao S, Ohyashiki K, Matsumura I, Kohgo Y, Niitsu Y, Kojima S, Ozawa K.; Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol*. 2008 Jul;88(1):30-5.
- Miyazawa K, Oyashiki K, Urabe A, Hata T, Nakao S, Ozawa K, Ishikawa T, Kato J, Tatsumi Y, Mori H, Kondo M, Taguchi J, Tani H, Rojkaier L, Omine M: A safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of deferasirox (Exjade, ICL670) in patients with transfusion-dependent anemias and iron-overload: a Phase I study in Japan. *Int J Hematol*. 2008, 88(1), 73-81.
- Tasaka T, Tohyama K, Kishimoto M, Ohyashiki K, Mitani K, Hotta T, Kanamaru A, Okamoto S, Karasawa M, Kimura A, Tomonaga M, Uchiyama T, Ozawa K.: Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities: a nationwide survey in Japan. *Leukemia*. 2008, 22(10):1874-1881.
- Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC; International Council for Standardization in Hematology. : ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol*. 2008. 30(5):349-364.
- Bennett JM, MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload : Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J*

Hematol. 2008, 83(11):858-861.

- Mufli GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, Cazzola M, Fenaux P, Germing U, Hellström-Lindberg E, Jinnai I, Manabe A, Matsuda A, Niemeyer CM, Sanz G, Tomonaga M, Vallespi T, Yoshimi A. : Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. Haematologica. 2008, 93(11):1712-1717.

2. 学会発表

- 朝長万左男: S27-1 遺伝子診断時代における血液細胞形態学の進化; 第113回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2008年3月27日~29日, 大分.
- 鶴田一人, 宮崎泰司, 波多智子, 濱崎典子, 松野貴子, 本村裕実子, 山本梨絵, 朝長万左男, 山田恭暉, 上平 憲: S-III-4 骨髄異形成症候群(MDS)の形態学的異形成に基づく診断確度区分-分類の変遷と検査室の対応- MDSの診断 当院の対応; 第9回日本検査血液学会学術集会, 2008年7月26日~27日, 三重.
- 朝長万左男: 教育講演 V 骨髄異形成症候群 (MDS) の診断と治療; 第22回日本臨床内科医学会, 2008年9月14日~15日, 長崎.
- 波多智子, 對馬秀樹, 岩永正子, 糸永英弘, 堀尾謙介, 澤山靖, 田口潤, 今泉芳孝, 今西大介, 福島卓也, 宮崎泰司, 塚崎邦弘, 朝長万左男: OS-1-35 骨髄異形成症候群に対する免疫抑制療法の長期経過の検討-再生不良性貧血との比較; 第70回日本血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都.
- 松田晃, 荒関かや, 陣内逸郎, 別所正美, 岩永正子, 波多智子, 宮崎泰司, 朝長万左男, Xiao-qin Wang, Xiao-qin, Jin Jie, Lin Guo-Wei, Chen Shu-Chang, Chen

Zi-Xing, Germing Ulrich: OS-1-36 FAB 分類の不応性貧血における日本・中国・ドイツ例の臨床像の比較; 第70回日本血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都.

- 宮崎泰司: シンポジウム5 輸血後鉄過剰症と鉄キレート療法の臨床的意義 (Transfusion induced iron overload and clinical significance of iron chelation); 第8回国際ポルフィリン・ヘムシンポジウム/The 8th International Porphyrin-Heme Symposium, 2008年10月16日~17日, 島根.

G. 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

巨核球減少性血小板減少症における免疫病態マーカー検出の意義

研究分担者 中尾 眞二（金沢大学大学院医学系研究科 細胞移植学 教授）

研究要旨

血小板減少を主訴とする患者の中で、巨核球が減少していることから特発性血小板減少性紫斑病（ITP）とは診断し難い症例には、発作性夜間血色素尿症（PNH）型血球がしばしば検出される。そこで、そのような巨核球減少性慢性血小板減少症における PNH 型血球の意義を明らかにするため、PNH 型血球陽性・陰性例の臨床的特徴を検討した。白血球数とヘモグロビン値が正常でありながら血小板数が 10 万/ μ l 以下で骨髄巨核球が増加していない 29 例中 16 例（55%）で PNH 型血球が検出され、そのうち免疫抑制療法が施行された 10 例中 8 例で血小板が増加した。血小板減少症患者の中には、PNH 型血球陽性の「前再生不良性貧血」と考えられる病態の患者が含まれており、そのような症例では免疫抑制療法が奏効する可能性が示唆された。

A. 研究目的

血小板減少を主訴とする患者の中には、未成熟血小板分画や巨核球の増加を認めないために、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）とは診断できない症例がしばしば経験される。一方、再生不良性貧血は汎血球減少を特徴とするが、その発症様式は様々であり、血小板減少症から移行する症例もある。我々は、ITP とは診断し難い血小板減少症患者の中に、骨髄が低形成で PNH 型血球陽性であり、シクロスポリン（CsA）により血小板減少が経験したを経験した。そこで、同様の特徴を有する血小板減少症例について PNH 型血球を検出し、それらの症例の臨床的特徴と免疫抑制療法に対する反応性検討した。

B. 研究方法

2007 年 10 月から 2008 年 1 月までの間に、高感度フローサイトメトリーを用いた PNH 型血球検査が当科で行われた症例の中で、①白血球数 $3000/\mu$ l 以上、②ヘモグロビン 10 g/dl 以上、③血小板 10 万/ μ l 以

下で、骨髄穿刺塗抹標本または骨髄生検にて骨髄巨核球の増加が認められない症例を対象とした。

C. 研究結果

29 例中 16 例（55%）で PNH 型血球が検出された。PNH 型血球陽性例と陰性例との間に採血データ上の差はみられなかった。28 例中 15 例で抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（ATG、3 例）またはシクロスポリン A（CsA、12 例）による免疫抑制療法が施行され、PNH 型血球陽性例の 80% が CsA に、また 1 例が ATG+CsA に反応して改善した。PNH 型血球陰性例で免疫抑制療法が施行されたのは 3 例のみ（25%）であったが、そのうち 1 例は CsA 無効、2 例は ATG+CsA に反応して改善した。

D. 考察

PNH 型血球陽性の再生不良性貧血や骨髄異形成症候群の不应性貧血には、他の血球系統に比べて血小板減少が顕著であるという特徴がある。一方、進

行の遅い再生不良性貧血の中には、発病当初は血小板減少だけしか認めなかった例がしばしば経験される。このため、慢性的な血小板減少症患者の中には、PNH型血球陽性の骨髄不全が隠れていることが予想されていた。今回の検討から、巨核球減少性の血小板減少症患者の中には、PNH型血球陽性の「前再生不良性貧血」と考えられる病態の患者が含まれていることが示唆された。

このようなPNH型血球陽性例は、これまでの成績通り、免疫抑制療法に対する反応性が非常に良好であった。ただし、血小板減少が発覚してから7年目に治療を行った一例ではCsAが無効であった。一般に免疫病態によると考えられる骨髄不全であっても診断から治療までの期間が長くなると、免疫抑制療法の奏効率が著しく低下する。一方、程度の軽い血小板減少患者に対しては、無治療で経過をみるのが一般的である。そのような患者がPNH型血球陽性であった場合、治療を先送りすることによって、血小板数が回復する機会を失う可能性がある。また、当初は血小板減少だけであったため経過をみた結果、その後急速に汎血球減少が進行し、状態が悪化してから免疫抑制療法を行わざるを得なくなる例もある。したがって、巨核球が減少している血小板減少法患者をみた場合にはPNH型血球を検索し、陽性であった場合には、初期の再生不良性貧血と診断し、躊躇することなく免疫抑制療法を施行すべきと考えられる。

E. 結論

PNH型血球の検出は、汎血球減少症だけでなく血小板減少症の患者においても重要である。巨核球増加がみられない血小板減少患者に対しては高感度フローサイトメトリーを用いてPNH型血球を検出し、陽性であった場合には積極的に免疫抑制療法を施行すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mochizuki K, Sugimori C, Qi Z, Lu X, Takami A, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Okumura H, Nakao S. Expansion of donor-derived hematopoietic stem cells with PIGA mutation associated with late graft failure after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112: 2160-2162
2. Takamatsu H, Espinoza JL, Lu X, Qi Z, Okawa K, Nakao S. Anti-moesin antibodies in the serum of patients with aplastic anemia stimulate peripheral blood mononuclear cells to secrete TNF-alpha and IFN-gamma. *J Immunol*. 2009;182: 703-710

2. 学会発表

- 望月果奈子、杉盛千春、山崎宏人、高見昭良、中尾眞二：再生不良性貧血患者に見られる微小PNH型顆粒球は単一のPIG-A変異クローンに由来する；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

G. 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

小児骨髄異形成症候群に関する研究

分担研究者 ○中畑 龍俊（京都大学大学院研究科 発達小児科学 教授）

真部 淳（聖路加国際病院小児科）

研究要旨

小児血液学会 MDS 委員会では 1999 年から MDS が疑われる症例に対する病理中央診断を行っている。2006 年までに登録された 453 例についてその予後を調査した。各病型の 4 年生存率：一次性 MDS は 69% (n=96)、JMML は 57% (n=71)、治療関連性 MDS は 70% (n=19)、先天要因を有する例は 58% (n=35) であった。一次性 MDS において核型では 7/7 のある例は 42% (n=14)、複雑核型異常は 25% (n=9)、その他の核型異常は 80% (n=28)、正常核型は 78% (n=42) であった。中央診断された小児 MDS 多数例の予後が明らかになった。今後このデータをもとに治療方針を決定していく予定である。

A. 研究目的

小児血液学会 MDS 委員会では 1999 年から MDS が疑われる症例に対する病理中央診断を行っている。2006 年までに登録された 453 例について予後を調査した。

B. 研究方法

小児血液学会会員の属する施設で発症した MDS が疑われる症例を対象とした。末梢血および骨髄の塗抹標本は 2 カ所でレビューし、骨髄生検標本は 1 カ所でレビューした。各症例について主治医が記載した調査票をもとに解析を行った。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報に漏洩しないよう、学会の指針に従った運営を行った。

C. 研究結果

各病型の 4 年生存率：一次性 MDS は 69% (n=96)、JMML は 57% (n=71)、治療関連性 MDS は 70% (n=19)、先天要因を有する例は 58% (n=35) であった。一次性 MDS を FAB 分類で分けると RA は 90% (n=52)、RAEB は 37% (n=25)、RAEBT は 40% (n=19) であった。また一次性 MDS において核型では 7/7 のある例は 42% (n=14)、複雑核型異常は 25% (n=9)、その他の核型異常は 80% (n=28)、正常核型は 78% (n=42) であった。

D. 考察

小児血液学会が以前行った 1990 年から 1997 年に発した症例に対する後方視的調査（診断は各施設で行われた）によると、各病型の 4 年生存率は、一次性 MDS では RA は 87% (n=41)、RAEB は 44% (n=20)、RAEBT は 52% (n=28)、JMML は 45%

(n=62)、治療関連性 MDS は 30% (n=71)、先天要因を有する例は 56% (n=53) であり、JMML と治療関連性 MDS では予後の改善がみられたが、他の病型では改善はみられなかった。しかしながらこの 2 つの研究は当然のことながら診断の正確性が異なるため、その予後を比較することは意味がないかもしれない。今回初めて小児 MDS 全体の予後が明らかになったともいえよう。今後中央診断された個々の症例が受けた治療を詳細に検討する予定である。

E. 結論

中央診断された小児 MDS 多数例の予後が明らかになった。今後はこのデータをもとに治療方針を決定していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Masunaga A, Mitsuya T, Kadofuku T, Iwamoto S, Manabe A, Zaïke Y, Tsuchida M, Nakahata T: Mutation analysis of AML 1 gene in pediatric primary myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia. *Leuk Res.*2008; 32:995-997,
- Yabe M, Sako M, Yabe H, Osugi Y, Kurosawa H, Nara T, Tokuyama M, Adachi S, Kobayashi C, Yanagimachi M, Ohtsuka Y, Nakazawa Y, Ogawa C, Manabe A, Kojima S, Nakahata T: A conditioning regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Transplant.*2008;12:862-867
- Kosaka Y., Sano K., Kobayashi R., Ayukawa H., Kaneko T., Yabe H., Tsuchida H., Mugishima M., Ohara A., Morimoto A., Otsuka Y., Ohga S., Bessho F., Nakahata T., Tsukimoto I., Kojima S.: Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood.*2008; 111:1054-1059
- Honda Y, Manabe A, Tsuchida M, Zaïke Y, Masunaga A, Inoue M, Kobayashi R, Ohtsuka Y, Kikuchi A, Nakahata T: Clinicopathological characteristics of erythroblast-rich RAEB and AML M6a in children. *Int J Hematol.*2008; 88:524-529

2. 学会発表

- Hirabayashi S, Manabe A, Watanabe S, Zaïke Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Ito M, Kikuchi A, Tsuji K, Ohara A, Kojima S, Nakahata T: Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Myeloproliferative Disease (MPD) in Children: A Prospective Registration of 222 Cases. 50 th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY December 6-9, San Francisco, California

G. 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

GATA1 および GATA2 の WT1 遺伝子 3' enhancer への結合が白血病および固形腫瘍細胞株の
WT1 高発現に必須である。

研究分担者 村手 隆（名古屋大学医学部保健学科 教授）

研究要旨

白血病細胞株における WT1 発現レベルは、GATA1 ないし GATA2 の mRNA およびタンパクレベルと良い正の相関を示した。今回検討した固形腫瘍細胞株では、WT1 と GATA2 の発現レベルが良く相関していた。WT1 遺伝子の 5' Promoter および転写調節との関連が報告されている intron 3 ならびに 3' enhancer を組み込んだ各種 luciferase vector を作成し、それらの転写活性への影響を詳細に検討した。結果として 3' enhancer に存在する GATA motif の中で最も 3' 側に存在する一つの motif が発現に必須であること、GATA1 ないし GATA2 の発現レベルを発現ベクターおよび siRNA で変化させると WT1 がそれに呼応した変化を示すことを明らかにした。さらに GATA 転写因子と GATA motif との実際の結合は EMSA, ChIP assay にて証明された。

A. 研究目的

白血病細胞で良く知られ臨床的にも重要視されている WT1 遺伝子の高発現のメカニズムを転写調節の観点から解析する。

B. 研究方法

20種の白血病細胞株、4種の固形腫瘍細胞株（内3種はWT1高発現が報告されている）においてWT1, GATA1, GATA2 遺伝子の発現レベルを定量RT-PCRにて解析し、あわせて23名の白血病患者骨髄検体についても同様の解析を行った。代表的な細胞株についてはタンパクレベルも解析した。WT1 遺伝子の 5' promoter, intron 3 および 3' enhancer 領域をクローニングして、各々レポーターベクターに組み込み転写活性を測定した。さらに WT1 mRNA レベルの低い細胞株に GATA 発現ベクターを導入、逆に WT1 高発現細胞株に GATA1 および GATA2 siRNA を導入し WT1 発現レベルの変化を解析した。GATA1, GATA2

タンパクと 3' enhancer に存在する GATA motif との結合は EMSA, ChIP assay にて解析した。

（倫理面への配慮）

23例の白血病患者骨髄における mRNA レベルの測定は、名古屋大学医学部倫理委員会の承認と患者からの文書による informed consent を取得して行った。

C. 研究結果

白血病細胞株では GATA1, GATA2 のいずれかの発現と、固形腫瘍では GATA2 の発現が WT1 発現レベルと正の相関を示した。転写の調節では 5' promoter 領域の既報の Sp1 motif よりも 3' enhancer に存在する GATA motif が WT1 mRNA の調節に必須であった。

D. 考察

我々の報告により白血病細胞株における WT1 高発現機序と WT1 遺伝子における転写調節責任部位、責

転写因子が明らかとなった。固形腫瘍においては WT1 高発現株における GATA2 の関与を初めて明らかにした。

E. 結論

腫瘍細胞における WT1 発現は GATA1,ないし GATA2 転写因子が WT1 3' enhanser に直接結合することが実際の mRNA レベルの調節に重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Furuhashi A, Murakami M, Ito H, Gao S, Yoshida K, Sobue S, Kikuchi R, Iwasaki T, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Abe A, Naoe T, Murate T. GATA-1 and GATA-2 binding to 3' enhanser of WT1 gene is essential for its transcription in acute leukemia and solid tumor cel lines. Leukmia in press.

2. 学会発表

- 古畑彩子、村上真史、高四強、木村有美、伊藤裕美、高木明、小嶋哲人、安部明弘、直江知樹、村手隆：GATA-1, GATA-2 による WT1 発現調節の解析：第70回日本血液学会総会、2008年10月10日～12日、京都

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし

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

再生不良性貧血の新規申請患者における臨床的特徴 ～認定基準の観点から～

研究分担者 杉田 稔（東邦大学医学部・社会医学講座衛生学 教授）

研究要旨

平成 15 年度途中から平成 19 年度までの間に新規に申請された再生不良性貧血患者 3269 名を対象として、臨床調査個人票を用いて、認定基準の観点から対象者の臨床的特徴を検討した。認定基準の臨床所見 3 項目を全て認めない者が 13.1% 存在した。末梢血でヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少を全て認めない者が男女とも 8 名ずつ存在した。認定基準の観点から、現在の臨床調査個人票には鑑別診断の記載、末梢血の好中球・網赤血球検査の記載、骨髓生検所見の記載、血清生化学検査結果の記載方法などに問題点が認められ、また、鑑別診断に有用だが施行率が低い（未施行または無回答である）検査が多く認められた。以上より、再生不良性貧血の新規申請患者には、再生不良性貧血ではない者がかなり含まれている可能性が考えられる。また、認定基準の観点から、現在の臨床調査個人票には改善すべき点が少なくないと考えられる。

A. 研究目的

日本における再生不良性貧血の患者数は、欧米や東南アジアに比較して多いと報告されている。その理由として、実際の地域差に加えて、日本の調査では骨髓異形性症候群や赤芽球癆などの類縁疾患が含まれていた可能性が指摘されている。特発性造血障害に分類される特定疾患の中で、特定疾患治療研究事業による医療費助成の対象となっている疾患は再生不良性貧血のみであることから、臨床調査個人票を使用する際には、特に類縁疾患の混入に注意が必要である。そこで本研究では、認定基準の観点から、再生不良性貧血の新規申請患者における臨床的特徴を検討することを目的とした。

B. 研究方法

臨床調査個人票が現在の様式に改訂された平成 15 年度途中から平成 19 年度までの間に、新規に申請された再生不良性貧血患者を対象とした。臨床調査

個人票を用いて、認定基準の観点から対象者の臨床的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

臨床調査個人票は、厚生労働省から提供される段階で匿名化されている。

C. 研究結果

対象者は男性 1484 名（平均年齢 52.3 ± 24.3 歳）、女性 1785 名（平均年齢 57.7 ± 22.0 歳）だった。臨床所見の有所見率は貧血 75.3%、出血傾向 58.5%、発熱 27.4% だった。全く臨床所見を認めない者が男性で 13.3%、女性で 12.8% 存在した。末梢血でヘモグロビン減少を認めない者は男性 7.2%、女性 7.1%、白血球減少を認めない者は男性 9.9%、女性 8.0%、血小板減少を認めない者は男女とも 8.7% だった。血小板減少のみ認められた者は男性 19 名、女性 12 名で、3 項目とも減少を認めない者は男性 8 名、女性 8 名だった。病型で発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）

合併は 67 名 (2.0%) だった。ただし、PNH 関連検査である Ham 試験の施行率は 18.6% (607 名)、陽性者は 32 名 (施行者中 5.3%) のみだった。また、CD59 陰性細胞の記載率は 1.3% (43 名) のみだった。末梢血白血球数と好中球比率から好中球数を算出したところ、好中球減少を認めない者は男性 15.6%、女性 17.2% だった。骨髄穿刺所見で有核細胞数減少を認めない者は 21.3%、巨核球数減少を認めない者は 2.6% だった。血清生化学で血清鉄値の上昇は 55.0%、不飽和鉄結合能の低下は 55.1% だった。

D. 考察

臨床所見に関して、異常所見の認められない患者もしばしば存在するとされているが、認定基準の観点からは、これだけ有所見率が低いことは問題と考えられる。末梢血で血球減少を認めなかった 16 名 (0.5%) については、再生不良性貧血ではない可能性が高く、問題と考えられる。認定基準の観点から、現在の臨床調査個人票の記載内容には次のような問題点が認められた。①鑑別診断は 10 の疾患について (鑑別できる、鑑別できない) から選択するのみである。これは鑑別の根拠の記載が望ましいと考えられる。②補足所見として重要な末梢血の好中球、網赤血球が比率での記載になっている。これは実数の記載が望ましいと考えられる。③骨髄生検所見は過形成、正形成、低形成から選択するのみである。これは造血細胞比率の記載が望ましいと考えられる。④血清生化学は血清鉄の上昇、不飽和鉄結合能の低下ともに (あり、なし) から選択するのみである。これは実測値の記載が望ましいと考えられる。

また、現在の臨床調査個人票には鑑別診断に有用だが施行率が低い (未施行または無回答である) 検査が多く認められた点も問題と考えられる。具体的な施行率または回答率は PNH 関連検査 (Ham 試験 18.6%、CD59 陰性細胞 1.3%)、骨髄穿刺所見 (有核

細胞数 80.7%、巨核球数 74.6%)、骨髄生検所見 (90.0%)、血清生化学 (血清鉄の上昇 83.7%、不飽和鉄結合能の低下 77.9%)、骨髄染色体検査 (64.1%) である。再生不良性貧血を正確に診断、認定するためには、これらの検査を確実に施行して、その結果が出るのを待ち、それを記載して申請するように指導することが望ましいと考えられる。

E. 結論

①再生不良性貧血の新規申請患者には、再生不良性貧血ではない者がかなり含まれている可能性が考えられる。②認定基準の観点から、現在の臨床調査個人票には改善すべき点が少なくないと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

Ⅲ. 研究協力者報告書

研究協力者 今村 雅寛 (北海道大学大学院医学研究科血液内科学 教授)

研究要旨

T cell receptor excision circles (TREC)は胸腺機能を示す一つの指標であり、移植片対宿主病 (GVHD) が胸腺上皮細胞に障害を与えると、TREC にも影響が出ることが知られている。本研究では、同種造血幹細胞移植後の種々の T 細胞における TREC レベルを解析し、その臨床的意義を明らかにすることを目的とした。結果として、GVHD で TREC レベルは低下したが、特に慢性 GVHD において CD8⁺CD94⁺T 細胞の TREC レベルが有意に低下していた。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後の種々の胸腺依存性 T 細胞の再構築過程を、T cell receptor excision circles (TREC) レベルを用いて検討することを目的とした。従来、CD4⁺T 細胞における検討が多くなされてきているが、今回はそのほかに CD8⁺T 細胞、特に移植片対宿主病 (GVHD) の制御にかかわることが示唆されている CD8⁺CD94⁺T 細胞における TREC レベルも解析することに主眼を置いた。

B. 研究方法

同種造血幹細胞移植を受けた 24 症例 (年齢中央値 42.5 歳; 男女比 16/8; 急性骨髄性白血病 6 例、急性リンパ性白血病 1 例、急性混合性白血病 2 例、急性成人 T 細胞白血病 1 例、慢性骨髄性白血病 5 例、骨髄異形成症候群 3 例、多発性骨髄腫 1 例、ホジキンリンパ腫 1 例、非ホジキンリンパ腫 3 例、PNET 1 例; 骨髄移植 16 例、末梢血幹細胞移植 4 例、臍帯血移植 3 例、末梢血幹細胞移植+骨髄移植 1 例; 血縁ドナー 13 例、非血縁ドナー 11 例; 前処置: 骨髄破壊の前処置 14 例、骨髄非破壊の前処置 8 例、その他 2 例; 免疫抑制剤: CsA +/- 短期 MTX 17 例、FK506+短期 MTX 7 例; 急性 GVHD I 度 6 例、II 度 8 例、III 度 4 例、IV 度 1 例、慢性 GVHD 限局型 2 例、広範囲型

10 例; 臨床成績: 無病生存例 18 例、再発例 1 例、再発死亡例 3 例、移植関連死亡例 2 例) から、当大学倫理委員会の承認を得た同意説明書に則り、賛同を得られた症例より適宜末梢血を採取し、免疫磁気ビーズ法にて、T 細胞を CD4⁺、CD8⁺CD94⁺、CD8⁺CD94⁻ に分画した。分画した各種 T 細胞より DNA を抽出し、TREC DNA コピー数/10⁶T 細胞を real-time PCR 法にて定量した。統計処理は Mann-Whitney U test で行った。

健康人ドナーから得られた末梢血を抗 CD3 抗体 (1mg/mL) と IL-15 (5ng/mL) 存在下で、RPMI - 1640 (10%FCS 含有) を用いて T25 フラスコで 8 日間培養し、CD8⁺CD94⁺、CD8⁺CD94⁻ T 細胞の TREC レベルを解析した。統計処理は Student's *t* test で行った。

C. 研究結果

CD4⁺、CD8⁺CD94⁺、CD8⁺CD94⁻ T 細胞を用いて、移植前、GVHD 非発症時、急性 GVHD 時、慢性 GVHD 時、GVHD 軽快時で TREC レベルを解析した。CD4⁺T 細胞では、急性 GVHD 時に GVHD 非発症時に比して TREC レベルが低下する傾向にあった。一方、CD8⁺T 細胞では、急性 GVHD 時に GVHD 改善時に比して TREC レベルが低下し、CD8⁺CD94⁺T 細胞では、慢性 GVHD 時に GVHD 非発症時に比して TREC

レベルが低下し、GVHDの改善とともに回復した。いずれの細胞分画においても、移植前と比べて移植後のTRECは低下傾向にあった。

試験管内で増幅したCD8⁺CD94⁺、CD8⁺CD94⁻T細胞では未処理CD8⁺T細胞に比し、明らかにTRECレベルが低値であった。TRECレベルでみると前者では後者の10倍の細胞増幅が認められた。

D. 考察

今回の解析では、移植前処置でもある程度TRECレベルが低下し、GVHDによってさらに低下することが確認された。したがって、確かに移植前処置やGVHDによる胸腺上皮細胞傷害はナイーブT細胞の新規産生に影響する。しかし、注目すべきは慢性GVHDでTRECレベルの低下が顕著に認められ、GVHDの改善とともに、TRECレベルが回復したことである。GVHDの際に、CD8⁺T細胞の増幅がおこり、希釈されて低下したことが主原因と考えられる。TRECは細胞分裂に際し、複製されることはなく、細胞の増殖が盛んであればある程、低下する。実際、試験管内で増幅させたCD8⁺CD94⁺およびCD8⁺CD94⁻T細胞は、未処理CD8⁺T細胞に比し、TRECレベルの低下が顕著であったことは、その可能性を支持する。そして、CD94はCD8⁺T細胞の活性化の指標となり得ることも示している。GVHDの際に、それを制御すべく、多くのCD8⁺CD94⁺T細胞が増殖するのは、生体にとって合目的であり、GVHDが改善すると、増殖の必要はなくなり、TRECも増加することになると推測される。したがって、今回認められた現象は、従来いわれてきたGVHDによる胸腺上皮細胞傷害によるTRECの低下とは異なった現象を見ている可能性がある。

E. 結論

GVHDによるTRECレベルの低下が認められたが、

特に慢性GVHDの際にCD8⁺CD94⁺T細胞のTRECレベルの低下が顕著であった。これは、CD8⁺CD94⁺T細胞の増幅に起因すると考えられた。したがって、TRECレベルの低下には、胸腺機能低下のほかにもそれを発現する細胞の増幅も関与することが示唆され、T細胞活性化の指標として有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Sugita J, Iwao N, Tanaka J, Kato N, Shiratori S, Wakasa K, Shigematsu A, Toubai T, Takahata M, Kondo T, Asaka M, Imamura M.: T cell receptor excision circle levels in CD94-expressing CD8 T cells during graft-versus-host disease. *Leuk. Lymphoma* 2008 Jul; 49(7): 1030-1010.

2. 学会発表

- 該当なし

本態性血小板血症症例におけ MPL 遺伝子変異の解析

研究協力者 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

研究要旨

JAK2-V617F 変異陰性の本態性血小板血症 (ET) および原発性骨髄線維症 (PMF) の一部において thrombopoietin receptor (MPL) 遺伝子のコドン 515 変異が認められることが報告されている。当施設でこれまでに JAK2 変異についての検討を行った ET 症例について MPL 遺伝子変異の検討を行った。28 例の ET 症例の中で、JAK2-V617F 変異陰性の 5 例に MPL 遺伝子のコドン 515 に関わる変異を認めた。既に広く知られた変異のほか、未報告の変異も認められた。

A. 研究目的

骨髄増殖性疾患 (MPD) の中で真性多血症 (PV) においてはほとんどの症例で JAK2-V617F 変異が認められるが、本態性血小板血症 (ET) および原発性骨髄線維症 (PMF) の症例の約半数は変異陰性である。JAK2/V617F 変異陰性の ET および PMF 症例の一部においては thrombopoietin receptor (MPL) 遺伝子のコドン 515 変異 (MPL-W515L および MPL-W515K) が認められることが報告されており、PV と比較して ET および PMF の間に病態の上での連続性が想定される。我々は本邦の ET における MPL 遺伝子変異の有無を明らかにするために、臨床検体を用いた検討を行った。

B. 研究方法

当施設および他施設において ET または ET 疑いと診断された 28 症例を対象とした。骨髄細胞単核球、末梢血顆粒球、末梢血 T リンパ球からゲノム DNA を抽出し、MPL 遺伝子のエクソン 10 および JAK2 遺伝子のエクソン 14 のダイレクトシーケンスを行った。

(倫理面への配慮)

MPD 患者を対象とした遺伝子解析に関しては当施設のヒトゲノム・遺伝子解析研究審査委員会の承認を受けており、また検体採取に当たっては同意を得ている。

C. 研究結果

骨髄細胞単核球または末梢血顆粒球についての検討では、28 例中 10 例が JAK2-V617F 変異陽性であり、5 例が MPL 遺伝子変異陽性であった。残りの 13 例ではどちらの遺伝子変異も認められなかった。

認められた MPL 遺伝子変異は、3 例で MPL-W515K、1 例では MPL-W515A、1 例ではコドン 515 の変化を含み 2 個のアミノ酸の欠失を示すものであった。すべての症例で顆粒球における変異アリル比率は 50% 以上であったが、T リンパ球における変異アリル比率は 10% 未満であった。

D. 考察

我々の検討においても ET 一部の症例において MPL 遺伝子のコドン 515 変異が認められた。3 例ではこれまで最も高頻度に認められた変異の 1 つ (MPL-W515K) が認められ、1 例では稀な変異

(MPL-W515A) が認められた。他の 1 例に認められた変異は未報告のものと考えられた。すべての症例において T リンパ球での変異アレル比率が顆粒球におけるより有意に低値であり、これら 3 種の遺伝子変化は後天的な変異と考えられた。

今回検討した ET 症例については、MPL 変異陽性症例は 5/28 (18%) であり、JAK2-V617 変異陰性症例に関しては 5/18 (28%) であった。この比率はこれまで欧米からの報告 (ET 全体の 1~3%) より明らかに高いが、本邦の ET 症例における MPL 遺伝子変異の頻度については今後症例数を増やして検討する必要がある。

MPL 遺伝子変異を認めた 5 症例では血小板数はいずれも 100 万/ μ L 以上の高値を示していたが、血栓症は認めなかった。他の症例と比較して臨床的に明らかな特徴は認めなかった。

E. 結論

28 例の ET 症例について JAK2 および MPL 遺伝子の変化解析を行い、JAK2-V617 変異陰性の 5 例に MPL 遺伝子のコドン 515 に関わる変異を認めた。既に広く知られた変異のほか、未報告の変異も認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Iwasaki T, Murakami M, Sugisaki C, Sobue S, Ohashi H, Asano H, Suzuki M, Nakamura S, Murate T: Characterization of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia by immunostaining of p53 and hemoglobin F and karyotype analysis: differential diagnosis between refractory anemia and aplastic anemia. *Pathol Int.* 2008 Jun;58(6):353-60.
- Murata M, Ishikawa Y, Ohashi H, Terakura S, Ozeki K, Kiyoi H, Naoe T: Donor cell leukemia after allogeneic

peripheral blood stem cell transplantation: a case report and literature review. *Int J Hematol.* 2008 Jul;88(1):111-5.

2. 学会発表

- 林磨由子, 神谷悦功, 国富あかね, 飯田浩充, 佐尾浩, 大橋春彦, 横幕省三, 緒方完治: 血縁者間骨髄移植施行 22 年後にレシビエント由来造血の回復, 汎血球減少が出現し, 同一ドナーからの再移植を施行した急性リンパ性白血病の一例. 第 31 回日本造血細胞移植学会総会, 2009 年 2 月 5 日・6 日, 札幌

研究協力者 小原 明 (東邦大学医療センター大森病院輸血部 教授)

研究要旨

小児血液学会疾患登録事業を一次調査とする小児期発症の造血障害疾患のデータベースを構築開始した。2006年診断症例は80症例登録され、45例の特発性再不貧について二次調査が完了した。本邦小児の造血疾患診療の質向上に貢献することが期待される。また2009年2月から中央診断事業を開始する。

A. 研究目的

本邦小児の造血障害疾患診療の質向上に貢献する事を目的に、小児血液学会疾患登録事業(全数把握)を一次調査とした疫学観察研究(小児血液再不貧2005研究・MDS2006研究)を実施する。中央診断事業を開始し、診断精度を高めることにより、疫学データベース・臨床試験の質を保証する。質の高いデータベース構築は、これを基盤とした臨床試験実施を可能にする。

B. 研究方法

治療介入を行わない、疫学観察研究として実施する。研究計画は、疾患登録事業、小児血液再不貧2005研究・MDS2006研究により構成され、いずれも小児血液学会臨床研究審査委員会の科学倫理審査承認を得た(2006年)。小児血液学会会員230施設を対象にした全例登録(疾患登録事業)は、前年診断症例を対象にWeb登録にて実施され、およそ診断から1年経過した段階で二次調査(再不貧2005研究・MDS2006研究)が実施された。MDS症例に対する中央診断事業は、これとは別に症例発生時に施設からMDS委員会(小児血液学会)に検体が送付されて実施された。

C. 研究結果

現在研究は進行中であり、今回は2006年診断症例を対象にして報告する。

a. 疾患登録(一次調査)症例 総数80例

特発性58例、肝炎後5例、その他の二次性0例、Fanconi貧血4例、Diamond-Blackfan貧血9例、先天性重症好中球減少症3例、その他の造血障害1例。

b. 二次調査症例 総数62例(2008年11月現在)

特発性45例、肝炎後5例、その他の二次性(抗痙攣剤による)1例、Fanconi貧血4例、Diamond-Blackfan貧血6例、先天性重症好中球減少症2例。

c. 2006年診断特発性再不貧45例の診療状況

重症28例(stage5 16例、stage4 12例)、診断後1年間の治療:同種骨髄移植15例、免疫抑制療法15例、治療前死亡1例。1年後(2008年9月)予後 無治療14例、治療中12例、MDS移行1例、死亡1例。

中等症10例(stage3 6例、stage2 4例)、診断後1年間の治療:免疫抑制療法8例、その他2例。1年後予後、無治療4例、治療中6例。

軽症(stage1)6例、診断後1年間の治療:無治療6例。1年後予後、無治療5例、治療中1例。

D. 考察

小児血液学会疾患登録事業は2006年に開始され、会員施設において診断された全ての血液疾患を対象にした、全数把握疫学研究事業である。2006年診断症例では、造血障害は総数80例(内、特発性再不貧58例)であり、同時に登録されたMDS症例は37例、

窮せ AML160 例、ALL436 例であった。この事業により、直接同じデータベースの中で造血障害とその他の血液疾患を比較検討することが出来るようになった。

報告書とりまとめ時点における二次調査症例は、特発性 45 例であった。二次調査は、診断時と 6 か月後の血液所見、診断後 1 年間の治療内容、調査時点の予後を調査項目とした観察研究である。その結果は、重症症例の半数に対して免疫抑制療法 IST が実施され、IST に対する治療反応性は、重症例で良好である一方、中等症例では反応良好群の頻度は重症例に比較して低いものであった。以上の様な観察結果は、今後の前向き臨床試験企画の重要な情報として活用できる。

小児血液学会再生不良性貧血、MDS 委員会では会員施設の診療の質向上を目的に、造血障害疾患の中央診断事業を計画し、2009 年 2 月から実施する。この中央診断事業によりデータベースの質は更に向上するものと期待される。

E. 結論

小児血液学会疾患登録事業を一次調査とする、小児造血障害疾患のデータベース構築は、診療の質向上を達成するのみならず、新たな臨床試験の課題を探索できる有用な方策で有ることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 多賀崇, 伊藤剛, 浅見恵子, 井上雅美, 吉益哲, 菊地陽, 杉田憲一, 鈴木信寛, 真部淳, 岩崎史記, 小坂嘉之, 右田昌宏, 小原明: Congenital Dyserythropoietic Anemia の全国調査. 日本小児血液学会雑誌. 2008 22:233-8.

2. 学会発表

- Ohara A: Symposium: Immunosuppressive treatment for pediatric SAA; AA-92 and AA-97 study in Japan, and a proposal for an international Korea-Japan AA-08

study. The 4th Memorial symposium of the Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology.2008.9 Seoul, Korea.

- 吉田奈央, 谷ヶ崎博, 小坂嘉之, 小林良二, 矢部晋正, 金子隆, 土田昌宏, 小原明, 中畑龍俊, 小島勢二: 小児再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の反応性は治療開始前の臨床像、検査所見から予測可能か. 第 70 回日本血液学会総会, 2008 年 10 月 京都.
- 大賀正一, 古賀友紀, 石村匡崇, 高田英俊, 原寿郎, 麦島秀雄, 伊藤悦郎, 小島勢二, 小原明: Diamond-Blackfan 貧血(DBA)の病態と治療の現況. 第 50 回日本小児血液学会, 2008 年 11 月 千葉.
- Hirabayashi S, Manabe A, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Ito M, Kikuchi A, Tsuji K, Ohara A, Kojima S, Nakahata T: Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Myeloproliferative Disease (MPD) in Children: A Prospective Registration of 222 Cases. 50th annual meeting of American Society of Hematology, December 2008, San Francisco, USA.
- Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Yagasaki H, Bessho F, Nakahata T, Kojima S: Relapse of Children with Aplastic Anemia after Immunosuppressive Therapy. 50th annual meeting of American Society of Hematology, December 2008, San Francisco, USA.
- Yoshida N, Yagasaki H, Kosaka Y, Kobayashi R, Yabe H, Kaneko T, Tsuchida M, Ohara A, Nakahata T, Kojima S: Predicting Response to Immunosuppressive Therapy in Childhood Aplastic Anemia. 50th annual meeting of American Society of Hematology, December 2008, San Francisco, USA.