

Komatsu, N., Hatake, K., Ozawa, K.: Familial sideroblastic anemia associated with cardiac atrial septal defect. *Am. J. Hematol.* 84(7): 451-452, 2009.

- Kobayashi, H., Matsuyama, T., Ueda, M., Suzuki, T., Ozaki, K., Mori, M., Nagai, T., Muroi, K., Ozawa, K.: Predictive factors of response and survival following chemotherapy treatment in acute myeloid leukemia progression from myelodysplastic syndrome. *Intern. Med.* 48(18): 1629-1633, 2009.

## 2. 学会発表

- 奥誠道、竹中克斗、熊野孝、栗山拓郎、浦田真吾、山内拓司、幣光太郎、下田晴子、宮本敏浩、下田和哉、赤司浩一：Elevated neutrophil alkaline phosphatase scores induced by Jak2 V617F mutation via Stat3；第71回日本血液学会総会，2009年10月23日～25日，京都。
- 塚田唯子、淡谷典弘、吉村公雄、清水隆之、池田康夫、岡本真一郎：輸血未施行の骨髓異形成症候群における血清フェリチン値の解析—再生不良性貧血との比較；第71回日本血液学会学術集会 2009年10月23日～25日，京都。
- 道下吉広、藤島直仁、藤島眞澄、郭永梅、鶴生川久美、廣川誠、澤田賢一：後天性慢性赤芽球癆の免疫病態に関する研究。第71回日本血液学会総会、京都、2009。
- 亀崎豊実、小山田隆、梶井英治。赤血球結合IgGの年齢別正常値の推定。第71回日本血液学会総会，2009年10月25日，京都。
- 村上良子、井上徳光、金倉譲、西村純一、七島勉、野地秀義、木下タロウ：発作性夜間血色素尿症患者におけるHMGA2の発現について 第71回日本血液学会学術集会 京都 2009年
- 佐々木勝則、高後裕、大竹孝明、生田克哉、鳥本悦宏；Non-metal HPLCを用いた高感度NTBI測定

法の確立—健常人および鉄過剰症患者のNTBI測定。第33回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会，2009.9.12-13，倉敷（口演）

- 濱麻人、小島勢二：小児再生不良性貧血の中央診断；第51回日本小児血液学会総会，2009年11月14日，千葉。
- 濱麻人、小島勢二：小児骨髓異形成症候群の中央診断；第51回日本小児血液学会総会，2009年11月14日，千葉。
- 荒関かやの、松田晃、Gerding U、陣内逸郎、Andrea Kuendgen A、Corinna Strupp、岩永正子、宮崎泰司、波多智子、別所正美、Norbert Gattermann、朝長万左男：Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with Refractory Anemia according to the FAB classification in Myelodysplastic Syndromes. 第71回日本血液学会，2009年10月23日～25日，京都。
- Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine ME, Ozawa K, Omine M.; Chronic renal insufficiency in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Safety and efficacy of Eculizumab in Japanese PNH patients: AEGIS phase II clinical study results; 第71回日本血液学会総会，2009年10月23日～25日，京都。
- Murate T, Furuhashi A, Kimura A, Murakami M, Ito H, Gao S, Yoshida K, Takagi A, Kojima T, Naoe T. 第71回日本血液学会・2009年10月23日～25日，京都。
- Ikuta K, Shimonaka Y, Hosoki T, Sasaki Y, Yasuno H, Okamura N, Shindo M, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, Kohgo Y; A novel simultaneous quantification of hepcidin isoforms by liquid chromatography-mass spectrometry. 第71回日本血液学会学術集会，

2009.10.23-25, 京都 (ポスター、優秀演題)

- Oku, S., Takenaka, K., Shide, K., Kumano, T., Kikushige, Y., Kuriyama, T., Urata, S., Iwamoto, C., Yamuchi, T., Shimoda, H., Miyamoto, T., Shimoda, K., Akashi, K.: JAK2V617F mutation selectively exerts the Stat3 pathway for enhancing a neutrophil activation marker. Session Type: Poster Session, Board I-924: The American Society of Hematology 51th Annual Meeting, December 5-8, 2009. New Orleans, LA, USA
- Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine ME, Ozawa K, Omine M.; Chronic renal insufficiency in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Improvement with Eculizumab treatment in the long-term follow-up of the AEGIS study. Session Type: Poster Session: The American Society of Hematology 51st Annual meeting, December 5-8, 2009. New Orleans, USA
- Nakagawa, M., Shimabe, M., Nishimoto, N., Watanabe-Okochi, N., Ichikawa, M., Nannya, Y., Imai, Y., Kurokawa, M : AML1/Runx1 is a cytoplasmic attenuator of NF- $\kappa$ B signaling: implication in pathogenesis and targeted therapy of AML1-related leukemia. Session Type: Poster Session: The American Society of Hematology 51th Annual Meeting, December 5-8, 2009. New Orleans, Louisiana, USA
- Ohyagi, H., Onai, N., Guo, Y-M., Takahashi, N., Hirokawa, M., Sawada, K. and Ohteki T. Prevention of hemophagocytosis by TNF- $\alpha$  and IL-6 blockade in TLR9- and Nod1- ligand induced hemophagocytic syndrome. Saturday, December 5, 2009, Poster Board I-373, 51th The American Society of Hematology, New Orleans, Louisiana, USA, December 5-8, 2009
- Katagiri T, Qi Z, Seiki Y, Sugimori N, Espinoza JL, Takami A, Ohtake S, Nakao S: Hematopoietic stem cell differentiation pathway in humans deduced from the lineage diversity of PNH-type cells in patients with bone marrow failure. Poster Session, Board I-511: The American Society of Hematology 51th Annual Meeting, December 8-11, 2009. New Orleans, LA, USA
- Manabe A, Hirabayashi S, Watanabe S, Zaïke Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Ito E, Kikuchi A, Ohara A, Kojima S, Nakahata T: Myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disease in children: A prospective registration of 222 cases. *Haematologica* 2009;94 (s1): S1 (国際小児 MDS/骨髄不全学会、オランダ, 2009)
- Murakami, Y., Inoue, N., Noji, H., Shichishima, T., Nishimura, J., Kanakura, Y., Kinoshita, T.: Wnt Pathway is Upregulated in Blood Cells from Patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: 51st ASH Annual Meeting, New Orleans, 2009.
- Ikuta K, Shimonaka Y, Hosoki T, Sasaki Y, Yasuno H, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, Kohgo Y ; A novel simultaneous quantitative method for hepcidin isoforms using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *BiolIron* 2009.6.7-11, Portugal (Poster)
- Kohgo Y ; Evaluation and monitoring of body iron. Asia Pacific Iron Academy Conference 2009, 2009.11.26-29, Chiang Mai (Oral Presentation)
- Ikuta K, Hosoki T, Shimonaka Y, Sasaki Y, Yasuno H, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, Kohgo Y ; Diferric transferrin-sensed hepcidin upregulation in human hepatoma-derived cell line is differentially controlled in each isoform 20, 22, 25; confirmation by a novel simultaneous quantification by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. 51<sup>st</sup> ASH Annual Meeting 2009.12.5-8, New Orleans (Poster presentation, III-981) (Session Name: Regulation of

Iron Metabolism Poster II)

- Uehara, E., Suzuki, T., Okabe, H., Ueda, M., Nagai, T., Sanada, M., Ogawa, S., Ozawa, K.: C-Cbl Regulates Interaction of Immature Hematopoietic Cells with the Bone Marrow Microenvironment by Rac GTPase-Mediated Cytoskeletal Signals. 51th ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans, LA, USA, Dec. 5-8, 2009.

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21年度 班員・研究協力者名簿

区分	No.	氏名	所属	職名	担当領域
研究代表者	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
研究分担者	2	赤司 浩一	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学	教授	骨髄線維症
	3	石川 隆之	京都大学大学院医学研究科医学専攻内科学講座（血液・腫瘍内科学）	講師	不応性貧血（MDS）
	4	岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部内科（血液内科）	教授	造血幹細胞移植
	5	金倉 謙	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
	6	黒川 峰夫	東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	教授	不応性貧血（MDS）
	7	澤田 賢一	秋田大学大学院医学系研究科 血液・腎臓病・膠原病内科学分野	教授	赤芽球癆
	8	中尾 真二	金沢大学医薬保健研究域医学系 細胞移植学	教授	再生不良性貧血
	9	中畑 龍俊	京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS細胞研究センター 医療応用技術開発部門 疾患解析学分野	教授	小児科領域
	10	宮崎 泰司	長崎大学病院 血液内科	教授	不応性貧血（MDS）
	11	村手 隆	名古屋大学医学部保健学科	教授	不応性貧血
	12	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	再生不良性貧血
研究協力者	13	今村 雅寛	北海道大学大学院医学研究科医学専攻内科学講座血液内科学分野	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 再生医療研究部	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 内科学教室 血液内科部門	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	高後 裕	旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野	教授	鉄過剰症、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	山梨大学医学部血液・腫瘍内科学講座	教授	慢性赤芽球癆、不応性貧血（MDS）
	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・アレルギー内科学	教授	造血幹細胞移植領域（MDS）
	26	檀 和夫	日本医科大学 血液内科	教授	再生不良性貧血 不応性貧血（MDS）
	27	千葉 滋	筑波大学 大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻血液病態制御医学分野	教授	不応性貧血（MDS）
	28	通山 薫	川崎医科大学 検査診断学（病態解析）	教授	不応性貧血（MDS）
	29	中熊 秀喜	和歌山県立医科大学 輸血・血液疾患治療部（血液内科）	教授	溶血性貧血- PNH
	30	松田 晃	埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科	教授	再生不良性貧血 不応性貧血（MDS）
	31	山下 孝之	国立大学法人 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 (研究代表者)

		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 松田 晃 檀 和夫
	特殊型	赤芽球癆	○澤田賢一 小松則夫
		ファンconi貧血	
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 (骨髓異形成症候群)		○黒川峰夫 宮崎泰司 村手 隆 石川隆之	木村昭郎 通山 薫 千葉 滋
骨髓線維症		○赤司浩一	
造血幹細胞移植領域		○岡本真一郎	今村雅寛 谷本光音
小児科領域		○中畑龍俊	小原 明 小島勢二
その他 (鉄過剰症)		○小澤敬也	高後 裕 鈴木隆浩

## II. 分担研究報告書

本邦における原発性骨髄線維症臨床像

研究分担者 赤司浩一（九州大学 教授）

研究要旨

1999年から2009年の10年間に、466例の原発性骨髄線維症の新規登録を得た。男女比は1.96:1、年齢中央値は65歳。Hb 10 g/dL未満の貧血を71%に、血小板数の異常を45%に認めた。72%の症例は治療を要し、蛋白同化ホルモンが147例に、サリドマイドが27例に投与されている。5年生存率は38%であった。観察期間中に216名の死亡が確認されており、感染症、白血化が主な原因である。

A. 研究目的

原発性骨髄線維症の本邦における疫学、臨床像を明らかにし、効果的な治療法の検討を行う。原発性骨髄線維症の予後不良因子を明らかにし、治療法選択の一助とする。

B. 研究方法

日本血液学会認定施設にアンケート調査を行い、2009年に新たに原発性骨髄線維症と診断した患者登録、臨床情報の集積を行うと同時に、1999年から2008年までの登録症例の追跡調査を行った。集積したデータをもとに、本邦からのものも含めて、現在まで報告がある原発性骨髄線維症の予後予測分類の妥当性を検討した。

（倫理面への配慮）

臨床症状の調査は、患者名などを匿名化することにより行っている。

C. 研究結果

1999年から2009年の11年間に、466例の原発性骨髄線維症の新規登録があった。発症年齢中央値は65

歳、男女比は1.96:1であった。臨床症状を80%に認めており、貧血症状が33%と最も多い。しかし、症状がなく、偶然の機会に診断された症例もある。検査成績では、Hb 10g/dl未満の貧血を71%に、血小板数10万/ $\mu$ L未満が33%、50万/ $\mu$ L以上が12%であった。染色体検査では154例は正常核型であったが、104例(40%)は異常核型を示し、複雑な染色体異常や、del 13、del 20、+8などの異常が認められた。

334例(72%)に対し治療が行われており、蛋白同化ホルモンが147例に、サリドマイドが27例に投与されていた。抗腫瘍剤やステロイドが使用された症例もある。輸血は200例に行われていた。5年生存率は38%であった。観察期間中に216例の死亡が確認されており、感染症59例、白血化33例が原因として多い。

原発性骨髄線維症の予後不良因子として、低Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現、男性（谷本ら）、低Hb値、白血球数の増加または減少（Lille分類）、低Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現（Cervantesら）、高齢、持続する全身症状、Hb低値、白血球数高値、末梢血への骨髄芽球の出現（International Working group for Myelofibrosis



Research and Treatment) などが報告されている。これらの予後不良因子をもとに本邦で前向きに集積中のコホートの予後を解析すると、Lille 分類と International Working group for Myelofibrosis Research and Treatment の分類では有意差が認められない群間が存在するが、谷本らの分類、Cervantes の分類では高リスク群、低リスク群を区別することが可能であった。また、染色体異常の有無は、多変量解析では予後不良因子としては抽出されないものの、13q-, 20q-以外の染色体異常を有する例の予後は、それ以外の症例と較べ不良であった。

#### D. 考察

原発性骨髄線維症の予後は、5 生 38%と不良である。低 Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現、男性（谷本ら）、あるいは、低 Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現（Cervantes ら）のリスクファクターの数により、本邦の原発性骨髄線維症の予後が予測可能である。しかし、いまだ観察期間は十分でなく、今後も前方視的に新規発症例の登録と登録済み症例の予後調査をすすめ、本邦における予後予測因子の妥当性を検討する必要がある。

#### E. 結論

1999 年から 2009 年の 11 年間に、466 例の原発性骨髄線維症の新規発症例の臨床情報を集積した。低 Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現、男性（谷本ら）、あるいは、低 Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現（Cervantes ら）のリスクファクターの数が、本邦の原発性骨髄線維症の予後予測に有用である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Yoshimoto G, Miyamoto T, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Iino T, Rocnik JL, Kikushige Y, Mori Y, Shima T,

Iwasaki H, Takenaka K, Nagafuji K, Mizuno SI, Niiro H, Gilliland GD, Akashi K.; FLT3-ITD upregulates MCL-1 to promote survival of stem cells in acute myeloid leukemia via FLT3-ITD-specific STAT5 activation. *Blood*. 2009; 114:5034-43.

- Hidaka T, Shide K, Shimoda H, Kameda T, Toyama K, Katayose K, Kubuki Y, Nagata K, Takenaka K, Akashi K, Okamura T, Niho Y, Mizoguchi H, Omine M, Ozawa K, Harada M, Shimoda K.; The impact of cytogenetic abnormalities on the prognosis of primary myelofibrosis: a prospective survey of 202 cases in Japan. *Eur J Haematol*. 2009; 83:328-33.

#### 2. 学会発表

- 奥誠道、竹中克斗、熊野孝、栗山拓郎、浦田真吾、山内拓司、幣光太郎、下田晴子、宮本敏浩、下田和哉、赤司浩一：Elevated neutrophil alkaline phosphatase scores induced by Jak2 V617F mutation via Stat3；第 71 回日本血液学会総会、2009 年 10 月 23 日～25 日、京都。
- Oku, S., Takenaka, K., Shide, K., Kumano, T., Kikushige, Y., Kuriyama, T., Urata, S., Iwamoto, C., Yamuchi, T., Shimoda, H., Miyamoto, T., Shimoda, K., Akashi, K.: JAK2V617F mutation selectively exerts the Stat3 pathway for enhancing a neutrophil activation marker. Session Type: Poster Session, Board I-924: The American Society of Hematology 51th Annual Meeting, December 5-8, 2009. New Orleans, LA, 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

##### 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、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

研究分担者 石川 隆之 （京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学講座 講師）

## 研究要旨

平成 16 年に開始された本研究は着実に登録患者数が増えている。平成 21 年には 31 名の新規患者登録がなされた。セントラルレビューの結果をフィードバックしていくことで、患者施設診断とセントラルレビュー診断の一致率が上昇してきた。また、平成 16 年より再生不良性貧血に行われていた登録事業への参加者を含んで追跡調査を行った。より多くの患者に対して、長期間の追跡調査を行うことで、本邦における両疾患の貴重なデータベースが構築され、診療成績の向上と、新規治療法の開発に役立てるものと期待される。

### A. 研究目的

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（MDS）の疫学統計の作成、診断一致率の向上、臨床像と治療成績の把握、ならびに標準的治療法の開発のための基礎資料を作成することを目的として、平成 18 年度に始められた。三谷絹子獨協医科大学教授を班長とする MDS 班の行う検体集積事業ともリンクしている。その後、日本血液学会の疾患登録事業が開始されたことから、疫学統計の作成よりも、セントラルレビューを介した診断一致率の向上と、追跡調査を通じての疾患データベースの充実が主目的となっている。

### B. 研究方法

本研究汎参加施設において新規に診断された再不貧、MDS、ならびに診断困難な血球不減少症を前方視的に登録し、半年ごとに追跡調査を行う。登録例のうち再不貧ならびに芽球増多を伴わない MDS と、診断困難例の全例に対しては、骨髄ならびに末梢血塗抹標本と病理標本を用いたセントラルレビューを行う。登録事務局は京都大学血液・腫瘍内科に

おかれ、セントラルレビューは埼玉医科大学の松田晃教授と川崎医科大学の通山薫教授が担当する。

#### （倫理面への配慮）

本研究の施行においては、疫学研究に関する倫理指針にもとづき、各参加施設での倫理審査委員会での承認と、患者登録に際しての文書による同意取得が必要である。また患者情報は連結可能匿名化がなされている。

### C. 研究結果

<セントラルレビュー>平成 21 年には再不貧 8 例、MDS 21 例、診断不能 2 例の登録がなされ、うち 28 例でセントラルレビューが行われた。本年の登録例において、セントラルレビューでは再不貧と MDS に関する施設診断との不一致例は見られなかったが、FAB/WHO 分類別の MDS の病型に関しては 3 例で施設診断との不一致が確認された。

<追跡調査>平成 16 年より埼玉医科大学の松田晃らにより行われた再不貧の前方視的登録（旧登録）に参加した 42 例を含め、2008 年 12 月までに診断された例を対象として、アンケートによる追跡調査を

行った。旧登録においては試験計画書に追跡調査の記載がなかったため、新たに同意の取得が必要であり、実際に情報が得られたのは16例であった。旧登録に参加した患者のうち、死亡例は調査対象となっていないという限界はあるが、追跡可能であった重症ならびに最重症の再不貧13例のすべてにATGを用いた免疫抑制療法が行われ、9例で奏功した。複数回のATG使用は2例に見られ、ATG投与後造血回復に1.5年を要した例も見られた。MDSは32例に追跡調査が行われ、FAB分類でのRAEBならびにRAEB-tでは同種移植施行例においてのみ長期生存が確認された。芽球増加を伴わないMDS例では、1例でPNHを併発した他、1例でMDSとの施設診断(セントラルレビューではRA, possible)をPNHに変更された例が見られた。新WHO分類でRCUD、MDS-Uに該当する7例は全例病型移行を認めなかった一方、RCMD例では9例中2例でAMLに移行した。

#### D. 考察

セントラルレビューに継続的に参加されている施設では、再不貧とMDSに関する診断一致率が年々高まっている。診断一致率の向上において平成19年に作成された「MDSの形態学的異形成に基づく診断確度区分」の果たした役割は大きい。今後セントラルレビュー参加施設をさらに増やしていくことと、MDS病型分類の一致率を高めていくことが望まれる。特にMDSにおいては観察期間が短い例が多いことから、追跡調査の結果の評価は時期尚早であるが、登録例の増加と追跡期間の延長に伴い、再不貧とMDSにおける優れたデータベースとなることが期待される。

#### E. 結論

セントラルレビューと追跡調査を含む前方視的症例登録研究により得られた情報は、近い将来、両

疾患の臨床像と治療成績の把握を介して診療の質の向上に役立つと共に、新規治療法の開発や新規薬剤の臨床試験に際して有用性の高いものとなることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

● Kanda J, Mizumoto C, Kawabata H, Ichinohe T, Tsuchida H, Tomosugi N, Matsuo K, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T.; Clinical significance of serum hepcidin levels on early infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Aug;15(8):956-962.

● Mizumoto C, Kanda J, Ichinohe T, Ishikawa T, Matsui M, Kadowaki N, Kondo T, Imada K, Hishizawa M, Kawabata H, Nishikori M, Yamashita K, Takaori-Kondo A, Hori T, Uchiyama T. Mycophenolate mofetil combined with tacrolimus and minidose methotrexate after unrelated donor bone marrow transplantation with reduced-intensity conditioning. *Int J Hematol.* 2009 May;89(4):538-545.

#### 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

成人骨髄異形成症候群の移植適応に関する検討

研究分担者 岡本真一郎（慶應義塾大学医学部血液内科 教授）

研究要旨

成人骨髄異形成症候群(MDS)の病態は徐々に明らかにされてきたが、その分子病態に基づく治療法は一部の症例を除いて確立していない。従って、根治療法として同種造血幹細胞移植が現状では多くの症例で施行されている。これまでの臨床データの蓄積に基づき幾つかの移植適応に関するガイドラインが報告されているが、その妥当性に関する outcome research はこれまで積極的に施行されていない。今回我々は、日本造血幹細胞移植学会から2009年に発表されたMDSの移植適応ガイドラインに基づいた移植適応に関するアンケート調査を行い、practice variation と JSHCT のガイドラインとの比較、移植医療の質と医療経済効率の向上を目指して標準的practiceとしてガイドラインなどで普及を図るべき項目、臨床研究が強く推奨されるpractice、practice variation に影響を及ぼす non-patient factors 等を明らかにすることを計画した。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群(MDS)における唯一の根治療法は現時点においても同種造血幹細胞移植である。移植に必要な造血幹細胞ソースの拡大と新規移植法及び支持療法の進歩によって、その適応は高齢者 MDS の向かって着実に拡大している。しかし一方で、新規鉄キレート剤、メチル化阻害剤のように根治は得られないとしても QOL を保った生存期間を可能な限り延長することを目標とした治療に関する選択肢も広がりつつある。このような状況に於いて欧米では様々なガイドラインが提示されているが（表1）、本邦に於いても2009年に日本造血幹細胞移植学会（JSHCT）よりMDSに対する移植適応に関するガイドラインが報告された。

今回我々は、このガイドラインの妥当性を検証する outcome research として臨床研究ではなく clinical practice としての MDS の移植適応および移植方法に

(表1)成人骨髄異形成症候群の移植適応に関するGuidelines

- Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndrome (The Italian Society of Hematology) . Hematologica 2002;87(12):1286-1306
- Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndrome. (TF of the British Committee for Standards in Hematology) Brit J Haematol 2003;123: 22-33
- Myelodysplastic syndromes clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:58-77
- The Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes. (ASBMT) Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:13-136
- 造血細胞移植ガイドライン骨髄異形成症候群(成人)(JSHCT) 2009

における移植施設および移植医間での practice variation の実態を アンケート調査によって明らかにすることを計画した。

B. 研究方法

アンケートは移植適応の decision making に必要な複数の要因を含んだシナリオを、施設単位ではなく個々の医師に提示し、各々が行っている practice を選択肢の中から選択させることとした。対象は成人

(20歳以上)骨髄異形成症候群の同種造血幹細胞移植診療にスタッフとして携わり、実際に適応決定に関与している(最終決定をする医師に加えて移植適応決定のための会議体で意見を述べるができる)血液内科医(日本造血細胞移植学会の医師会員)を対象として調査を行うこととした。アンケートの具体的内容に関しては数名の移植医によるシナリオ(案)を作成後、限られた施設で試験的に調査を行い、修正を加えた後に全国調査を行う事とした。Practice variationを評価するシナリオは、JSHCTのガイドラインに規定される内容に加えて、ガイドラインでは明確に規定されていない適応決定に影響を及ぼす因子(病勢の進行速度、治療の目標=根治を目指すかQOLを保った生存期間を延長するか、線維化やスコアリングシステムの個別因子など)についても確認することとした。Practice variationに影響を及ぼす因子としては、移植医のdemographic data:(academic center、community settingなどの所属する施設のlocation/type、所属施設の年間移植件数(造血幹細胞ソース別)とサイズ(スタッフ数など)、移植医の年齢、性別、経験年数、移植診療に費やすeffort%(100%でない場合、移植以外の診療に関与する%)等)についてデータを収集することとした。

### C. 研究結果

移植適応に関するアンケートは、年齢、性別、MDSの病期、臓器障害、造血幹細胞ソースから8症例を提示し、移植を適応とするか否か、もし移植を適応とするのであれば骨髄破壊的移植かRIST/ミニ移植かを選択する設問とした。具体的なアンケートの内容を資料1に示した。アンケートは次年度に施行予定である。

### D. 考察

MDSの移植適応は移植以外の治療法が限られてい

ることから、従来は移植以外の支持療法による生存予測率(IPSSスコア)と実際のMDS病型別に見た移植後生存率の比較によってその適応が決定されてきた。しかし、移植可能年齢が高齢者に広がるにつれ、臓器障害やQOLを考慮した移植適応の決定が重要となった。さらに最近では、メチル化阻害剤の導入によって移植前の病勢のコントロールがある程度可能となりつつある。また、一方で、MDSの分類は形態学的基準を軸として変貌し続けている一方で、最新の形態学的分類から見た移植成績に関する十分なデータが蓄積されていないという問題がある。

提示されたJSHCTの移植適応に関するガイドラインが、移植のpracticeに及ぼす影響を検討することは極めて重要である。これまでこのようなoutcome researchは殆ど施行されていないが、ガイドラインが提示されて1年が経過した時点でのpractice variationとJSHCTのガイドラインとの違いを詳細に検討することによって、標準的practiceとしてガイドラインなどで普及を図るべき項目、臨床研究が強く推奨されるpracticeを明らかにできるとともに、地域性や医師の経験などのpractice variationに影響を及ぼすnon-patient factorsを抽出することによって、移植医療の質と医療経済効率の向上を目指した、具体的なガイドラインの改訂点や重点的普及対象を明らかにすることが期待できると考える。また、移植細胞ソース、移植対象患者年齢、移植時のMDS病期等の推移をregistry dataを用いて解析することもoutcome researchの一環として今後検討していく予定である。

### E. 結論

日本造血幹細胞移植学会から2009年に発表されたMDSの移植適応ガイドラインに基づいた移植適応に関するアンケート調査を通して、practice variationとJSHCTのガイドラインとの比較、移植医療の質と医療経済効率の向上を目指して標準的practiceとし

てガイドラインなどで普及を図るべき項目、臨床研究が強く推奨される practice、practice variation に影響を及ぼす non-patient factors 等を明らかにすることによって移植医療の質の向上を期待できる。

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

● Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Tatematsu Y, Uchino M, Kamoi M, Okada N, Okamoto S, Tsubota K; Baseline profiles of ocular surface and tear dynamics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with or without chronic GVHD-related dry eye. Bone Marrow Transplant.2009 Nov 9. 【Epub ahead of print】

● Mori T, Tanaka-Taya K, Satoh H, Aisa Y, Yamazaki R, Kato J, Ikeda Y, Okamoto S. Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A from a parent to children leading to misdiagnosis of active HHV-6 infection. Transpl Infect Dis.2009 Dec;11(6):503-6.

● Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. Int J Hematol. 2009 Jul;90(1):103-7.

### 2. 学会発表

● 塚田唯子、淡谷典弘、吉村公雄、清水隆之、池田康夫、岡本真一郎：輸血未施行の骨髓異形成症候群における血清フェリチン値の解析—再生不良性貧血との比較；第71回日本血液学会学術集会 2009年10月23日～25日、京都

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

### 1. 特許取得

(資料1)

厚生労働省科学研究費補助金 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/重点研究；骨髓異形成症候群に対する病態解明・治療法の開発に関する研究班

成人骨髓異形成症候群の移植適応に関するアンケート

臨床研究(Clinical study)外の clinical practice として、以下 8 例の成人 MDS の移植適応について回答をお願いします。

1. 45 歳男性。MDS RA 輸血依存性 (3 週に 1 回 2 単位の RBC が必要)。臓器障害はなく HLA 適合非血縁ドナーがいる。  
 骨髓破壊的移植     RIST     移植を勧めない
2. 57 歳女性。MDS RAEB-1。末梢血中に芽球が増加してきた。臓器障害はなく 45 歳の HLA 適合血縁者ドナーがいる。  
 骨髓破壊的移植     RIST     化学療法で病勢をコントロールして RIST  
 移植を勧めない
3. 60 歳男性。MDS RA。赤血球輸血依存状態だが臓器障害/染色体異常はない。現状での QOL を維持したい。62 歳の HLA 適合血縁者ドナーがいる。  
 RIST     経過観察し病勢が増悪した時点で RIST     移植は勧めない
4. 50 歳男性。MDS RCMD Intermediate-I。臓器障害はなく 52 歳の HLA 適合血縁ドナーがいる。  
 骨髓破壊的移植     RIST     移植は施行しない
5. 55 歳男性。MDS RA 輸血依存性 (3 週に 1 回 2 単位の RBC が必要)。臓器障害はないが、血縁者とバンクに適合ドナーはいない。HLA 抗体はない。  
 骨髓破壊的臍帯血移植     臍帯血 RIST     移植を行わず経過観察
6. 57 歳女性。MDS RAEB-2。DLCO 低下によって HCT-CI スコアが 2。HLA 適合非血縁ドナーがいる。  
 骨髓破壊的移植     RIST     移植は施行しない
7. 60 歳男性。MDS IPSS Intermediate-2。移植前化学療法の結果は NC。HLA 適合血縁ドナーがいる。心筋梗塞の既往あり。Karnofsky スコアは 90%  
 骨髓破壊的移植     RIST     移植は施行しない





17. 記載者の性別

男性 女性

18. 記載者の移植の経験年数

2年未満 3-5年未満 5-10年未満 10-20年未満 20年以上

19. 記載者の業務の中で臨床業務の占める割合

25%未満 25-50%未満 50-75%未満 75%以上

20. その臨床業務の中で造血幹細胞移植の診療の占める割合

25%未満 25-50%未満 50-75%未満 75%以上

21. 記載者の造血幹細胞移植医療での立場

主治医 病棟責任者 施設責任者 その他（具体的に ）

ご協力ありがとうございました。

記載する際に不明な点がありましたら、慶應義塾大学医学部血液内科の岡本まで連絡いただければ幸いです ([okamoto@sc.itc.keio.ac.jp](mailto:okamoto@sc.itc.keio.ac.jp))

アンケート送付先 E-Mail [okamoto@sc.itc.keio.ac.jp](mailto:okamoto@sc.itc.keio.ac.jp)

FAX 03-3353-3515

本邦 PNH 患者におけるヒト化抗マウス C5 抗体（eculizumab）の有用性に関する研究

研究分担者 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

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH）の溶血に対する治療薬としてヒト化抗 C5 抗体 eculuzumab（Soliris、Alexion 社）が開発され、欧米の多くの国で承認されている。本邦でも臨床試験が開始され、12 週の第 2 相試験（AEGIS）とその後の継続試験の成績の一部が報告された。AEGIS 試験の成績は、これまでの欧米での成績とほぼ同等の有効性と安全性を示すものであった。26 週の継続試験においてもこれらの有効性と安全性の持続が確認された。本邦 PNH 患者における補体阻害剤の有用性に関して検討を行った。

A. 研究目的

PNH の溶血治療薬として開発された eculuzumab の臨床試験が本邦でも開始され、12 週の第 2 相試験（AEGIS）とその後の継続試験の成績の一部が報告されたので、補体阻害剤の有用性に関して検討した。

輸血量（平均）は、治療前 38 週 14.7 単位/患者であったが、治療期間中 38 週に 5.3 単位/患者と著明に改善した（ $P=0.004$ ）。血中 Hb(中間)は、治療前 7.5g/dL から治療後 12 週 9.0g/dL と増加し（ $P<0.001$ ）、38 週でも 9.75g/dL とさらに増加した（ $P<0.001$ ）。

表 1. 本邦 AEGIS 試験と継続試験の成績

B. 研究方法

Ecuzumab の本邦での 12 週の第 2 相試験（AEGIS study N=29, Blood.2008;112:1179a）と 26 週の継続試験（N=27, Blood.2009;114:783a）の成績をもとに補体阻害剤の有用性に関して検討を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験については、全て当該倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果（表 1）

溶血の指標である血清 LDH 値（中間、正常 103-223）は、投与前 1814 単位/L と高値であったが、12 週には 244 単位/L に低下し（ $P<0.001$ ）、38 週でも 232 単位/L と安定していた（ $P<0.001$ ）。

Parameter	Baseline	12 Weeks	P-value	38 weeks	P-value
LDH (U/L) median	1,814	244	$P<0.001$	232	$P<0.001$
Hemoglobin (g/dL) median	7.5	9.0	$P<0.001$	9.75	$P<0.001$
Transfusions Units / 38 weeks	14.7 ±2.83	N/A	N/A	5.3 ±2.5	$P=0.004$
FACIT-fatigue Score median	41	43	$P=0.04$	47	$P<0.001$

  

Study	Change in Stage of CKD with Eculizumab Treatment				
	Baseline Stage	Improvement	No Change	Worsening	P† value
Japanese Trial (38 weeks)	All patients (n=27)	33.3% (9/27)	66.7% (18/27)	0%	$<0.05\#$
	Stage 3-5 (n=3)	33.3% (1/3)	66.7% (2/3)	0%	
	Stage 1-2 (n=14)	57.1% (8/14)	42.9% (6/14)	0%	
	No CKD (n=10)	NA	100.0% (10/10)	NA	
Multinational Trials (26 weeks)	All patients (n=189)	31.7% (60/189)	60.3% (114/189)	7.9% (15/189)	$<0.001$
	Stage 3-5 (n=40)	20.0% (8/40)	75.0% (30/40)	5.0% (2/40)	
	Stage 1-2 (n=81)	64.2% (52/81)	24.7% (20/81)	11.1% (9/81)	
TRIUMPH study (26 weeks)	Ecuzumab (n=43)	25.6% (11/43)	69.8% (30/43)	4.7% (2/43)	$<0.007$
	Placebo (n=44)	13.6% (6/44)	72.7% (32/44)	13.6% (6/44)	NS

NA= not applicable; NS= not significant ( $P>0.05$ )

疲労に関して FACIT-Fatigue 法を用いると、治療前 41 ポイント（中間）から 12 週に 43 ポイントに回復し（ $P=0.04$ ）、38 週ではさらに 47 ポイントまで回復

した (P<0.001)。

慢性腎障害の改善効果：約 2/3 (27 例中 17 例) の症例で何らかの腎障害を認めた。33% (27 例中 9 例) の症例で、eculizumab による腎機能の改善 (38 週) を認め (P<0.05)、悪化例は認めなかった。

安全性については、死亡例はなく、血栓症 (既往 5 例)、髄膜炎菌性髄膜炎も 38 週時点で報告されていない。

#### D. 考察

溶血の指標である血清 LDH 値は、これまでの報告と同様に投与後速やかに下降し、38 週まで効果は持続した。血中 Hb 濃度は、12 週で有意に増加し、38 週でさらに増加した。疲労 (FACIT-Fatigue 法) に関しても、12 週～38 週と継続して改善効果を認めた。腎障害の改善効果は、欧米例に比し本邦例でより顕著であった。安全性に関しても、これまでの報告と同様に、安全かつ忍容性も良好と判断された。eculizumab により血管内溶血が抑制されると、腹痛、嚥下困難、勃起不全等の多くの平滑筋緊張症状が緩和される。溶血により血漿中に遊離したヘモグロビンに Nitric Oxide (NO) が吸着され、平滑筋が緊張するが、eculizumab により血管内溶血が抑制されると、遊離ヘモグロビンが減少し NO の作用が復活するものと理解される。

#### E. 結論

Ecuzumab は、安全かつ忍容性も良好で、PNH の溶血に対して極めて有効な薬剤であると言える。この効果と安全性は 38 週にわたって持続し、多くの福音をもたらすものと期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S,

Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine ME, Ozawa K, Omine M.; Chronic renal insufficiency in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Improvement with Eculizumab treatment in the long-term follow-up of the AEGIS study. Blood. 2009Nov; 114(22):783a.

##### 2. 学会発表

- Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine ME, Ozawa K, Omine M.; Chronic renal insufficiency in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Safety and efficacy of Eculizumab in Japanese PNH patients: AEGIS phase II clinical study results; 第 71 回日本血液学会総会, 2009 年 10 月 23 日～25 日, 京都.
- Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine ME, Ozawa K, Omine M.; Chronic renal insufficiency in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Improvement with Eculizumab treatment in the long-term follow-up of the AEGIS study. Session Type: Poster Session: The American Society of Hematology 51st Annual meeting, December 5-8, 2009. New Orleans, USA

#### 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

MDS 関連遺伝子 AML1/Runx1 による NF- $\kappa$ B シグナルの制御とその異常

研究分担者 黒川 峰夫（東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授）

研究要旨

MDS 関連遺伝子 AML1/Runx1 による NF- $\kappa$ B シグナルの制御機構と AML1 変異による NF- $\kappa$ B シグナル異常を明らかにした。変異型 AML1 による NF- $\kappa$ B シグナルの恒常的活性化が、MDS の発症機構の一つであると考えられ、NF- $\kappa$ B が AML1 変異陽性 MDS における新たな治療標的候補として同定された。

A. 研究目的

AML1/Runx1 は骨髄異形成症候群（MDS）において遺伝子変異を認め、その機能異常は MDS の発症に関与する。これまでに我々は AML1 欠失マウスにおいて NF- $\kappa$ B シグナルが活性化されることを明らかにした。今回、AML1 による NF- $\kappa$ B シグナルの抑制の分子メカニズムを解析し、さらに AML1 変異による NF- $\kappa$ B シグナル異常が MDS の発症において果たす意義を検討した。

B. 研究方法

細胞株を用いて AML1 の強制発現による NF- $\kappa$ B シグナルの変化およびその分子メカニズムについて解析した。同様に、MDS 症例にみられる変異型 AML1 の強制発現による NF- $\kappa$ B シグナル、細胞増殖能の変化を解析した。NF- $\kappa$ B 阻害能を欠く AML1 変異体の導入による MDS/AML モデルマウスにおいて NF- $\kappa$ B 阻害剤投与の効果を検討した。

（倫理面への配慮）

ヒトの症例検体を研究に使う遺伝子解析研究では、科学技術会議生命倫理委員会の「ヒトゲノムに関する基本原則について」および「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守するとともに、事前に施

設倫理審査委員会の承認を得て研究を遂行している。また動物実験については動物福祉に配慮し、法令及び施設の規定に沿って行った。遺伝子組み換え実験については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に従い、適切な拡散防止措置のもとに行っている。

C. 研究結果

AML1 は NF- $\kappa$ B の構成分子 p65 の核内移行を阻害する。p65 は I $\kappa$ B と結合して細胞質に存在するが、上流刺激により IKK キナーゼ複合体が活性化され、I $\kappa$ B をリン酸化し、リン酸化された I $\kappa$ B はプロテオソームにより分解される。遊離した p65 は核内に移行し、標的遺伝子の発現を制御する。免疫沈降法により AML1 は IKK と結合することが示され、さらに AML1 は IKK のキナーゼ活性を阻害した。MDS 症例に見られる変異型 AML1 の一部は、IKK のキナーゼ活性の抑制能を失い、p65 の核内移行を抑制しなかった。MDS 症例から発見された 3 種類の NF- $\kappa$ B 阻害能力を欠く AML1 変異体についてコロニーアッセイを行ったところ、コロニー形成能を有し造腫瘍性が示唆された。これらのコロニー形成能は、NF- $\kappa$ B 阻害剤に高い感受性を示した。また、NF- $\kappa$ B 阻害能を欠