

201024001B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性造血障害に関する調査研究

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 小澤 敬也

平成23（2011）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

## 特発性造血障害に関する調査研究

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 小澤 敬也

平成23（2011）年3月

## 目 次

### I. 総合研究報告書

特発性造血障害に関する調査研究  
別表

小澤 敬也

### II. International Seminar on Bone Marrow Failure Syndromes プログラム

### III. 市民公開講座プログラム

### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

### V. 研究成果の刊行物・別刷

特発性造血障害疾患「診療の参照ガイド」

別冊として配布



# I . 総合研究報告書

## 特発性造血障害に関する調査研究

研究代表者 小澤 敬也（自治医科大学医学部 内科学講座血液学部門 教授）

### 研究要旨

本研究班では、3年間にわたり再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血（骨髄異形成症候群）、骨髄線維症を対象疾患とした全国規模の調査研究を、疫学・病因・病態・診断・予後などの幅広い領域にわたって実施した。

再生不良性貧血の領域として、①再生不良性貧血の臨床調査個人票の記載について再評価を行い、これにより客観的で有用な資料とするための改訂案を提案した。また、治療内容について検討を行い、ほぼ診療ガイドにそった診療が行われていることを明らかにした。②症例のセントラルレビューを行い、再生不良性貧血と骨髄異形成症候群（不応性貧血）の鑑別法について検討を継続した。③PNH型血球や自己抗体などの免疫病態マーカーの意義を調べるための共通免疫抑制療法プロトコールによる臨床試験の結果解析をまとめた。また、PNH型血球の有無を予測するPNH陽性スコアを提唱した。④再生不良性貧血の1亜型である赤芽球癆の治療実態について全国調査を行い、特発性赤芽球癆に加えて続発性赤芽球癆についての標準的治療法を提唱した。⑤患者数が少ないためこれまで実態が不明であった小児に発生する様々な先天性骨髄不全症について、わが国初となる大規模臨床調査を行い、その実態を明らかにした。

溶血性貧血領域の発作性夜間ヘモグロビン尿症については、新規溶血治療薬 *eculizumab* の有効性・安全性に関する臨床試験の調査を行い、忍容性良好で溶血に対して極めて有効な薬剤であることを確認した。また、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）については、赤血球結合 IgG の年齢別基準値の再評価を行い、高齢者では RBCIgG がやや高値を示すことを再確認した。また、クームス陽性 AIHA と陰性 AIHA で免疫学的背景が異なる可能性があることを見出した。

不応性貧血の領域では、①骨髄異形成症候群（MDS）、再生不良性貧血の前方視的症例登録、セントラルレビュー、追跡調査研究を継続した。②造血不全の診断のため行われている骨髄検査の細胞比率算定方法についてアンケート調査を行い、算定方法についての基準案を提唱した。③MDS の予後予測として広く使用される IPSS の国際的改訂事業に参加し、より有効性の高い国際的予後予測システムの作成を進めた。④FAB 分類で不応性貧血とされた日本とドイツの患者を WHO 分類 2008 で再分類し、病型について日独比較を行った。⑤しばしば鑑別診断が困難な MDS と再生不良性貧血の簡便な鑑別診断方法を提唱し、また WT1 や JAK2 変異の細胞増殖に与える影響について解析した。⑥日本造血細胞移植学会から発表された MDS の移植適応ガイドラインについて実際の臨床現場でどのように扱われているかアンケート調査を行い、今後どのように診療を行っていくべきか問題点を明らかにした。⑦MDS 関連遺伝子 AML1 による NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路の制御機構を明らかにし、NF- $\kappa$ B が AML1 変異陽性 MDS における新たな治療標的候補であることを明らかにした。

骨髓線維症の領域では、1999年から2010年の11年間に登録された511例の原発性骨髓線維症症例の臨床情報を集積し、日本における骨髓線維症の予後が5年生存率38%であること、また、男性、高齢、貧血・白血球数異常の存在、持続する全身症状、末梢血への骨髓芽球の出現が予後不良因子であることを明らかにした。

その他、特発性造血障害疾患患者の多くが罹患する鉄過剰症について、体内の鉄動態を検討し、鉄キレート剤の効果を検証する臨床研究を開始した。鉄過剰症の病態理解に重要と考えられる血清非トランスフェリン結合鉄（NTBI）およびヘプシジンの測定システムの構築を行い、患者検体におけるこれらマーカーの測定研究も開始している。また、平成16年度に策定し、19年度に部分改訂された「診療の参照ガイド」の全面改定を行った。本ガイドは冊子にして全国の医療機関に配布すると共に、造血障害班ホームページに掲載し、本研究班の成果が血液内科専門医に広く活用されるように配慮した。さらに、研究成果の国民へのフィードバックも大きな責務と考え、市民公開講座を開催し、治療法の進歩などを分かり易く紹介した。

<研究分担者>

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

内山 卓（平成20年度）

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 教授

石川 隆之（平成21-22年度）

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

高折 晃史（平成22年度）

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 教授

岡本真一郎

慶應義塾大学医学部内科 血液内科 教授

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

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

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

中尾 眞二

金沢大学医薬保健研究域医学系

細胞移植学 教授

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

朝長万左男（平成20年度）

長崎大学医学部・歯学部附属病院

血液内科学 教授

宮崎 泰司（平成21-22年度）

長崎大学医学部・歯学部附属病院

血液内科学 教授

村手 隆

名古屋大学医学部 保健学科 教授

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

A. 研究目的

再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血（骨髓異形成症候群 MDS-RA）、骨髓線維症の4疾患を対

象とした全国規模の調査研究が、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などの幅広い領域にわたって、我が国を代表する専門医の力を結集して継続的に進められてきた。その研究成果の多くは臨床現場に反映され、患者福祉の向上に多大な貢献をなしている。

しかしながら、これら4疾患の本質的な分子病態には依然として不明の点が多く残されており、診断の不一致が問題になることもしばしばであり、また根本的治療の確立には至っていないのが実情である。

そこで、本研究班では、3年間にわたる調査研究期間において、以下の点について調査研究を行った。

#### ①再生不良性貧血（再不貧）

1) 特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票を解析し、再不貧の新規申請患者における臨床的特徴を明らかにする。そしてこの調査個人票をより疫学資料として充実させるため改訂案を提案する。

2) 再不貧における免疫抑制療法の効果予測に役立つと期待される微小PNH血球の存在を推測できるスコアシステムの確立、およびPNH血球・抗DRS-1抗体・抗モエシン抗体の臨床的意義を確認するための多施設共同前方視的臨床試験を行う。

3) 赤芽球癆（PRCA）における基礎疾患毎の標準的治療法を明らかにする。

#### ②溶血性貧血

1) 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の溶血治療薬として開発されたeculizumabのわが国における有効性と安全性に関して検討する。

2) 自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の診断に必要な赤血球結合IgG（RBCIgG）の年齢別基準値の推定およびクームス陰性AIHAの免疫動態の解析を行う。

#### ③不応性貧血（MDS）

1) 従来より続けている、再不貧、MDSの前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査を継続する。

2) 骨髄異形成症候群の特徴について国際比較を行い、さらに国際的な大規模予後因子検討事業に参加する。

3) 診断に必要な骨髄検査において分母として用いられる全有核細胞（ANC）については必ずしも施設

間統一がなされていないため、その実態調査を行い統一基準を提唱する。

4) MDSおよび骨髄増殖性腫瘍（MPN）を対象として、診断に有用なマーカーの探索、ならびにそれらの病態への関与を解析する。

5) 日本造血細胞移植学会より提示されたMDSに関するガイドラインの妥当性を検証する。また、NIHから提唱された慢性GVHDの診断基準と重症度分類が本邦での臨床研究に応用可能か検証する。

6) 骨髄異形成症候群の発症原因のひとつと予想される、MDS関連遺伝子AML1/Runx1の分子生物学的メカニズムについて研究を行う。

#### ④骨髄線維症

症例数が少なく、世界的にも信頼できる臨床データの少ない原発性骨髄線維症（PMF）に対して、本邦における臨床像、予後を明らかにし、治癒的治療法である同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）の治療成績を明らかにする。

#### ⑤小児造血障害

これまでわが国における実態がほとんど不明であった、小児先天性骨髄不全症について、新たに発足した厚生労働省研究班4班と協力して実態調査を行う。

#### ⑥造血障害全般

1) 造血障害患者の多くが経験する輸血後鉄過剰症における鉄キレート療法の効果を検証する。

2) 平成16年度に策定され、19年度に部分改訂を行った、本班取り扱いの疾患について、「診療の参照ガイド」の大改訂を行う。

3) 研究成果の国民へのフィードバックを行う。

#### B. 研究方法

本研究班は、研究代表者1名、研究分担者11名、研究協力者20名の計32名より構成される。研究協力者は広く全国をカバーし、効率的な共同研究を実施できる布陣とした。症例調査などの全国規模の調査研究は、国立病院機構病院をはじめとする全国主要病院、日本血液学会・日本造血細胞移植学会・日

本小児血液学会など関連諸学会の協力を得て実施した。さらに、重点研究グループ「骨髄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（三谷班）および「不応性貧血の治癒率向上を目指した分子・免疫病態研究班」（小川班）とも密接に連携をとった。

#### ①再生不良性貧血

1) 平成 20 年度は、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 年度までの間で、新規に申請された再生不良性貧血患者を対象として、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。平成 21 年度は平成 20 年度の研究結果を基に、記載項目の見直し、申請方法の改善など臨床調査個人票の改訂項目を抽出した。次に、本研究班に関係する再生不良性貧血に造詣の深い 13 名（研究協力者や過去の研究分担者を含む）を対象として改訂項目に関するアンケート調査を実施した。その結果を基にして臨床調査個人票の改訂案を作成した。そして、平成 22 年度には、新規申請患者、継続申請患者の各々について、①各種治療法の選択状況、②性別、年齢、病型、重症度と各種治療法の選択状況との関連、を検討した。年齢は 19 歳以下、20 歳以上 39 歳以下、40 歳以上の 3 群に分類した。また病型は特発型、二次性、特殊型の 3 種類（複数選択）に分類し、重症度は Stage 1～2、Stage 3～5 の 2 群に分類した。

2) 2009 年 3 月より 9 月までに PNH 型血球を検索した骨髄不全症例 514 例のうち、スコアリングシステムの適用が可能であった 175 例を対象とした。PNH 陽性スコアとして 1.血小板減少が先行する pancytopenia または bicytopenia（血小板減少＋貧血）である＝2 点、2.MCV>100fL＝1 点、3.巨核球または未成熟血小板割合が減少している＝1 点、4.健康診断などで偶然発見された血球減少である＝1 点、とし、合計点数 4 点以上を高 PNH 陽性スコア例、3 点以下

を低 PNH 陽性スコア例と定義した。

また、「成人再生不良性貧血における免疫病態マーカーの意義を明らかにするための多施設共同前方向視的臨床試験」は以下の方法で行った。

#### A 主要評価項目

各マーカーの有無による有効率の差

#### B 対象患者

Stage 3～5 の再生不良性貧血と診断された患者で、HLA 適合同胞ドナーからの同種骨髄移植を受けられないか、または HLA 適合ドナーがいても免疫抑制療法を希望する患者。

#### C 試験デザイン

オープン試験

FAX による中央登録方式

#### D 試験の概要

●本試験への参加に文書で同意が得られた患者より、治療前に EDTA 血 10 mL を採血し、PNH 型血球・抗 DRS-1 抗体および抗モエシン抗体を測定。

●ATG＋シクロスポリン（±G-CSF）による免疫抑制療法を施行。

●治療開始から 3 か月経過した時点で中間治療効果判定を実施し、全く反応がない例に対しては酢酸メテノロン 20 mg/日を追加。

●治療開始から 6 か月経過した時点で最終治療効果判定を実施。

●以後、5 年間追跡調査を実施。

#### E 試験登録期間

平成 18 年 4 月～平成 21 年 3 月

3) 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。2006 年度調査として、第一次アンケート調査を 2005 年 11 月から 2006 年 1 月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 月まで第二次調査を行い、個人調査票を回収し 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。

### ②溶血性貧血

1) eculuzumab の本邦第2相試験 (AEGIS study N=29, 12週) と継続試験 (N=27, 26週) の成績をもとに、これまでの海外での成績とも比較し、eculuzumab の有効性と安全性に関して検討を行った。

2) RBCIgG の検討については、2003～2007年の5年間に検査依頼された239例の貧血症例で、1年後の主治医へのアンケートにより AIHA もしくは非 AIHA と診断された131例、108例を検討対象とした。年齢別に RBCIgG 値のヒストグラムを作成し、分布パターンを検討した。平均・モード、95%信頼区間を算出し、各平均値の統計学的検定を行った。また網赤血球と RBCIgG との相関について検討を行った。

また、免疫病態の検討では、RBCIgG 定量依頼され、1年後の主治医へのアンケートにより溶血性貧血患者と診断された症例 (20歳以上、かつステロイド治療前) から、クームス陽性 AIHA 群10例、クームス陰性 AIHA 群20例、非 AIHA 群10例を抽出し、IL-4、IL-10、IL-12、IL-33、ST2 の血中濃度を ELISA 法により測定し、3群間で比較検討した。

### ③不応性貧血 (MDS)

1) 本研究班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減少症を前方視的に登録し、半年ごとに追跡調査を行った。登録例のうち再不貧ならびに芽球増多を伴わない MDS

と、診断困難症例については、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った。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した。

2) ドイツ MDS 症例との比較研究では、FAB 分類で refractory anemia (RA) と診断された、いわゆる低リスク MDS を中心とする症例の検討を実施した。国内102例、ドイツ198例を対象に2008年 WHO 分類を適用して病型の比較、並びに WHO 分類病型ごとの予後の比較を実施した。

新たな予後予測システムの構築は、国際的な MDS 研究組織である MDS foundation が事務局となり、16のグループが参加して実施されている。本邦の症例は、本班参加施設より MDS 症例のデータベースの提供を受け、対応表のない連結可能匿名化のデータとして長崎大学にてそれを取りまとめ日本 MDS 症例データとした。各国のグループからのデータは本班と同様に対応表の無い連結可能匿名化データとして MDS foundation が契約している統計解析会社 (ClinSmart) へ提出され、データクリーニングが実施された。その後、オランダグループの統計担当とともに各国の代表からなる研究者グループが話し合いでデータ解析に関する方針を決定し、その解析計画に従って解析が行われている。また、染色体所見と予後との関連は染色体解析グループが作られ、別途解析が行われた。

3) 当班参加施設および川崎医科大学近隣施設にアンケート用紙を送付し、骨髄像検査時の ANC および非赤芽球系細胞 (NEC) の算出方法について調査を行った。

4) 診断に有効なマーカー検討のため、免疫染色では名古屋大学医学部附属病院病理部の MDS 患者骨髄検体クロットセクションを用いた。病態解析に関しては各種白血病細胞株を用いて実験を行なった。

5) 移植ガイドラインの検討では、アンケートを施行した。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。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%等]を収集することとした。

NIH 基準の validation に関しては、1997 年から 2007 年までの間に慶應義塾大学移植チームで同種造血幹細胞移植を受けた成人患者 (年齢 16 歳以上) 143 例を選択した。これらの症例を対象として、NIH 診断基準に基づいて慢性 GVHD の診断 (病型分類) と重症度スコアの算定し、これらの慢性 GVHD の病型と重症度が全生存率(OS)、慢性 GVHD の再発(FU)、GVHD 特異的生存率(GSS)、移植関連死亡率(TRM)、再発率(RR)、免疫抑制剤中止までの期間との相関について多変量解析を施行した。OS および TRM に関しては、患者年齢、ドナー年齢と性別、造血幹細胞ソース、HLA and sex disparity、移植時の病期、前処置の強度、GVHD 予防、急性 GVHD、シアトル診断基準での病型/重症度を、FU/DCIS、R、R/GSS に関してはこれらの因子に加えて AKPEC スコア、IBMTR スコア、慢性 GVHD 診断時の血小板数とビリルビン値を加えて解析を行った。

6) AML1 遺伝子の検討では、AML1 遺伝子をマウスの造血前駆細胞で欠失させ、遺伝子発現ファイルを解析し、AML1 の欠失により活性化する遺伝子群を

検討した。これらの遺伝子の AML1 との相互作用について分子生物学的手法を用いて解析した。AML1 欠失により発現が亢進している遺伝子群として NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路に属する遺伝子群が同定されたため、さらに、MDS で見いだされた AML1 の変異体を細胞株に導入し、これらの遺伝子の機能の活性化状態を評価し MDS 発症における AML1 遺伝子変異の意義を検討した。

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。

#### ④骨髄線維症

日本血液学会認定施設を対象に、原発性骨髄線維症と新規診断した症例をアンケート調査により集積した。1999 年以降の診断例に関し、予後調査を行った。臨床情報、予後をもとに、原発性骨髄線維症のリスクファクター、予後予測の検討をおこなった。造血幹細胞移植症例も同様にアンケート調査により集積し、回答が得られた施設に 2 次調査を行った。

#### ⑤小児造血障害

先天性骨髄不全を扱う 4 つの研究班が 2009 年に相次いで発足した。すなわち、先天性赤芽球癆 (Diamond Blackfan 貧血: DBA) (研究代表者: 伊藤悦朗)、先天性角化不全症 (DC) (研究代表者: 小島勢二)、遺伝性鉄芽球性貧血 (研究代表者: 張替秀郎)、および Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) (研究代表者: 真部淳) の 4 班である。いずれの疾患も近年、責任遺伝子が明らかになったが、きわめて稀であり、本邦における実態は把握されていない。そこで全国の小児科施設 (520 施設) および小児血液学会評議員 (150 名) を対象に、2000 年 1 月以降の症

例について調査を行った。なお、DCについては全国の大学病院の皮膚科教室（110施設）も対象とした。

また、先天性造血不全を扱う他の研究班と合同でシンポジウムを行い、情報交換を行うとともに、問題点を討議した。

#### ⑥造血障害全般

1) 輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法研究では、輸血後鉄過剰症と診断され、デフェラシロクス（DFX）による鉄キレート療法を開始する患者を登録し、その後最大5年間にわたって、病状など一般情報、血清フェリチン、不飽和鉄結合能（UIBC）、NTBI、ヘプシジンなどの鉄代謝マーカー、血算や各種生化学検査データを収集した。データは、治療前・2週間後・1ヶ月後、その後12ヶ月後まで1ヶ月毎、その後は最大5年間3ヶ月毎のものを収集し、鉄過剰症の改善、血球数の改善、鉄代謝マーカーの変化について解析を行った。

2) 当班が研究対象とする各疾患に対して、その分野に造詣の深い研究者によるワーキンググループ（WG）を編成し、最新の知見を組み込んだ「診療の参照ガイド」改訂版を作成した。

3) 研究成果の国民へのフィードバックを目的に、市民公開講座を患者団体の「再生つばさの会」と共同で開催し、治療法の進歩などを分かりやすく紹介した。

#### （倫理面への配慮）

全国実態調査など必要に応じて行う全国規模の調査にあたっては、患者個人情報の守秘について遺漏のないよう資料の収集と取り扱いに留意した。公費負担対象疾患の臨床調査個人票データの取り扱い保管は評価委員会の勧告に従った。前方視治療研究、病態研究では研究者の所属施設毎に施設内審査委員会・倫理審査委員会に諮り、事前に書面での承認を得た。その他の医学研究あるいは患者検体の収集と

利用に関しては、事前の十分な説明と患者の自由意思による同意を取得した。ヒト遺伝子解析研究に該当する場合は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に示された基準と進め方の具体的手順を遵守した。

その他、研究活動の公開性に配慮し、研究成果発表の場である班会議総会には、班研究者以外に関心をもつ他の研究者などにも広く通知するほか、患者支援団体へ案内するなど配慮した。

#### C. 研究結果

##### ①再生不良性貧血

1) 臨床調査個人票の検討について、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。骨髓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。

その後、より有効な個人調査票の利用を可能にす

るため、記載項目の見直し、および申請方法の改善について改訂案を作成した。

## 1. 記載項目の見直し

1) 網赤血球の記載を‰から実数表記に変更する。

→ 13名全員が賛成(‰も残す:2名)

2) 好中球について白血球百分率に加えて実数も記載する。

→ 13名中10名が賛成(%は不要:1名)

3) MCVの記載を追加する。

→ 13名中10名が賛成(Htを削除:1名)

4) データの信頼性を高めるため、骨髓穿刺所見および骨髓生検所見の病理報告書のコピーを添付する。

→ 賛成6名、反対3名、その他4名

5) 骨髓生検所見の記載に造血細胞比率を記載する(但し、病理報告書のコピーが添付されている場合は不要)。

→ 賛成7名、反対3名、その他3名

6) 血清鉄、不飽和鉄結合能、鑑別診断(鑑別できる・できない)は疫学・福祉行政上の価値が低く、記入する医師の負担も少なくないので削除する。

→ 賛成8名、反対4名、その他1名

## 2. 申請方法の改善

1) 医療費の公費負担は、申請日ではなく、再生不良性貧血の診断日に遡って実施される。

→ 13名全員が賛成(付帯意見:2名)

2) 記載もれや病理報告書が添付されていない申請者は保健所の受付で受理しない。

→ 賛成4名、反対9名

上記の結果から、1. 1) 2) 3) および 2. 1) を改訂案に採用した。また、1. 4) はオプションとして採用した。これらに加えて、血清鉄、不飽和鉄結合能、血清フェリチンを実数表記にするなどの修正を加えて、臨床調査個人票の改訂案を作成した。

本報告書の末尾にその改訂案を示す。なお、その改訂箇所を波下線で示す。

また、新規申請患者、継続申請患者の各々における各種治療法の選択状況の検討では、継続申請患者では新規申請患者に比較して、経過観察、アンドロゲン療法、造血幹細胞移植療法が増加していた一方で、免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類が減少していた。

男女別にみた治療状況では、新規申請患者、継続申請患者ともに男女で各種治療法の選択に大きな違いは認められなかった。

年齢別にみた治療状況では、新規申請患者、継続申請患者ともに、経過観察および造血幹細胞移植療法は若い年齢群ほど多かったのに対して、アンドロゲン療法、免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類は若い年齢群ほど少ない傾向が認められた。特に造血幹細胞移植療法は40歳以上ではほとんど選択されていなかった。

病型別にみた治療状況では、新規申請患者については、特発型ではアンドロゲン療法、免疫抑制療法が多く、二次性では成分輸血、サイトカイン類が多く、特殊型では経過観察、造血幹細胞移植療法が多かった。継続申請患者については、特発型ではアンドロゲン療法、免疫抑制療法、サイトカイン類が多く、二次性では経過観察が多く、特殊型では造血幹細胞移植療法、成分輸血が多かった。

重症度別にみた治療状況では、重症例(Stage3~5)では軽症例(Stage1~2)に比較して経過観察が減少して、各種治療法が増加していたが、特に免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類の増加が著しかった。

2) PNH型血球陽性31例中、高PNHスコア群は22例(71%)、PNH型血球陰性例144例中、高PNHスコア群は14例(10%)、陽性的中率61%、陰性的中率94%、免疫抑制療法の奏効率は高PNHスコア群で81%(11例中9例で有効)であった。

「成人再生不良性貧血における免疫病態マーカー



一の意義を明らかにするための多施設共同前方視的臨床試験」には 50 施設から 110 例の登録があった。男女比は 58 : 62、年齢の中央値は 58 才（16 才～75 才）であった。

このうち 2 例は試験開始後登録が取り消されたため、以下の解析は 108 例を対象とした。

PNH 型血球陽性例は全体の 75%であった。重症度別では stage 3 が 87%、stage 4 が 72%、stage 5 が 57%であった。男女別では差を認めなかったものの、年齢別では 10 代の陽性率(50%)が低い傾向にあった。

抗 DRS-1 抗体陽性率は 35%、抗モエシン抗体陽性率は 37%であった。また、PNH 型血球陰性例(n=39)に限ると、抗 DRS-1 抗体陽性率は 28%、抗モエシン抗体陽性率は 14%であり、少なくともどちらか一方を保有する例は 31%であった。

各マーカー別の 6 か月時点での奏効率および 2 年全生存率を表に示す。

	奏効率		全生存率	
	陽性	陰性	陽性	陰性
PNH 型血球	63%	63%	88%	96%
抗 DRS-1 抗体	67%	61%	86%	92%
抗モエシン抗体	57%	60%	87%	92%

PNH 型血球陽性例と陰性例との間で、治療開始から 6 ヶ月後の治療効果を比較したところ、従来のレトロスペクティブな解析結果とは異なり、両群間に有意な差は認められなかった。

また、抗 DRS-1 抗体および抗モエシン抗体の有無による治療効果の差を、治療開始から 6 ヶ月時点で検討したところ、陽性・陰性群間で有意な差は認められなかった。同様に、いずれの群間比較でも 2 年全生存率に有意差は認められなかった。

なお、いずれのマーカーも保有しない例の 6 か月時点での奏効率 (47%) は、いずれか一つ以上のマーカーを保有している例の奏効率 (67%) に比べて

低い傾向にあった (p=0.11)。

6 か月時点で有効と判断された 61 例のうち、PNH 型血球陽性の 46 例中 6 例 (13%)、陰性の 15 例中 4 例 (27%) では、3 か月時点での中間評価が無効であったためメテノロンが追加されていた。

3) PRCA の研究では、185 例の登録が得られた。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%)、悪性リンパ腫 8 例(4.7%)であった。特発性赤芽球癆については既に報告した。以下、胸腺腫、顆粒リンパ球増多症および悪性リンパ腫を基礎疾患とする赤芽球癆の解析結果を示す。

A : 胸腺腫関連赤芽球癆 (Hirokawa et al. Haematologica 2008;93:27)

胸腺腫関連赤芽球癆 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。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。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。

初回治療反応性として、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。シクロフォスファミド (cyclophosphamide, CY) は 1 例に試みられ有効 (CR) であった。

初回治療無効例に対する治療反応性は、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。

寛解持続期間と全生存率(OS)は、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。

B : 顆粒リンパ球増多症関連赤芽球癆 (Fujishima et al. *Haematologica* 2008;93:1555)

顆粒リンパ球増多症関連赤芽球癆14例の解析では、シクロホスファミド(CY)が投与された8例中6例に反応が得られ、CsA不応の3例に対してもCYが全例において有効であった。一方、CYあるいはCSが無効であった症例に対してCsAが有効の場合もあり、CY、CsA、CSのいずれを第一選択薬とするかは不明に留まった。従来、CYで寛解した症例では維持療法が必要でないとの報告もあったが、本検討において維持療法が不要であるとの証拠は得られなかった。CYで寛解が得られた症例の一部では、維持療法が長期にわたるため、一定期間のCYによる維持療法の後、CsAへの薬剤変更がなされていた。

C : 悪性リンパ腫関連赤芽球癆 (Hirokawa et al. *Am J Hematol* 2009;84:144)

悪性リンパ腫関連赤芽球癆8例に内外の症例を加えて解析した。悪性リンパ腫と赤芽球癆発症の時間関係からみると2つの型、すなわち同時発症例とリンパ腫が先行して赤芽球癆が続発する症例とに分けられることが明らかとなった。赤芽球癆を同時発症

した悪性リンパ腫において、原病に対して化学療法が有効であった場合、貧血の改善も期待される。また、他の病型と異なり、赤芽球癆に対する寛解維持療法は不要のことが多い。悪性リンパ腫と赤芽球癆の同時発症例の中にはクームス試験陽性の症例も含まれていることから、自己抗体依存性のメカニズムによって発症する例が存在することを示唆している。一方、リンパ腫が先行し、化学療法後に赤芽球癆を発症する症例の中にはヒトパルボウイルスB19感染によるものがあり、注意が必要である。γグロブリンの投与によって軽快する。リンパ球に作用する抗体薬を用いた化学療法の普及にともなってこのタイプの赤芽球癆が増加する可能性がある。したがって、化学療法後に発症した赤芽球癆においてヒトパルボウイルスB19のDNA検査は必須である。

D : ABO不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆

造血幹細胞移植においてABO major不適合ドナーからの同種移植は赤芽球癆(pure red cell aplasia, PRCA)の誘因となることが知られている。その治療の多くは貧血に対する赤血球輸血により対処されていると推定される。難治例に対しては、血漿交換、シクロスポリンの急速減量、ドナーリンパ球輸注、エリスロポエチン、リツキシマブ、アザチオプリンなどが報告されている。しかしそれぞれの治療法の有効性は不明に留まっている。本アンケート調査にはABO不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆の症例は含まれていなかった。対象施設として移植施設が少なかったためであると推定される。そこで本疾患についてあらためてアンケート調査を実施した。

日本造血細胞移植学会が管理する一元化データベースに登録された2003年1月から2007年12月までの5年間を対象とした。ABO major不適合ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた2,846例から、赤芽球癆の疑われる145症例のコホートを作成した。最終的に赤芽球癆症例46例の解析対象症例を得た。今

後、本疾患に対する治療実態、その効果および長期予後について明らかになるものと考えられる。

## ②溶血性貧血

1) PNH に対する eculizumab の有効性試験に関する調査：

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（ $P<0.001$ ）（下図）。

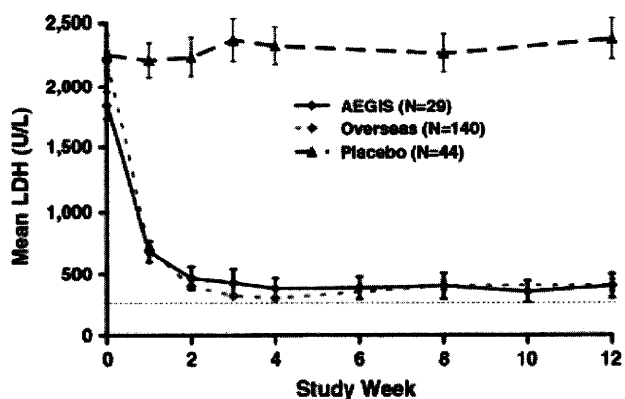


図 Eculizumab による溶血抑制効果

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（ $P<0.001$ ）。

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（ $P<0.001$ ）。疲労を含めた QOL の改善は、貧血の改善よりも迅速で、LDH 値の減少等溶血の抑制とよく連動していた。

慢性腎臓病（CKD）の改善効果に関しては、約 2/3（27 例中 17 例）の症例で何らかの CKD 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。

AEGIS 試験における安全性については、eculizumab の投与により 29 例中 27 例(93.1%)に副作用が発現し、主なものは頭痛(51.7%)、鼻咽頭炎(37.9%)、悪心(20.7%)であったが、副作用による脱落は存在しなかった。38 週時点で死亡例はなく、血栓症（既往 5 例）も報告されていない。欧米では髄膜炎菌への感染リスクが増すことが報告されているが、本邦では 2010 年 12 月まで eculizumab 投与中の髄膜炎菌感染症の報告はない。

2) RBCIgG の測定については、非 AIHA 症例における RBCIgG 量は、全年齢並びに各年齢とも対数正規分布を示した。1-9 歳、1-19 歳、20-49 歳、50-69 歳、70 歳以上の各年齢層での平均(95%信頼区間)は 47(31-72)、45(35-57)、35(27-46)、42(33-54)、56(50-68)であり、20-49 歳と 70 歳以上の 2 群間において有意差が認められた。

網赤血球と RBCIgG の間の相関を見ると C-AIHA では明らかな相関が認められなかったが、非 AIHA 群では負の相関傾向が認められた。

免疫病対の比較では、IL-4 はクームス陰性 AIHA 群でクームス陽性 AIHA 群と比較して高い傾向にあった。逆に、IL-12 はクームス陽性 AIHA 群でクームス陰性 AIHA 群と比較して高い傾向にあった。IL-10 についてはクームス試験陽性・陰性に関わらず、AIHA 群で非 AIHA 群より高い傾向にあった。ST2 は非 AIHA、クームス陰性 AIHA 群、クームス陽性 AIHA 群の順に有意に高く、IL-33 も同様な傾向を示したが、ST2 と IL-33 の間に正の相関は認められなかった。

## ③不応性貧血（MDS）

1) MDS の症例登録、追跡調査、セントラルラルレビューについて

<症例登録> 患者登録数は、平成 19 年以前の 16 例に加えて、平成 20 に 31 例、平成 21 年に 30 例、平成 22 年に 33 例、平成 23 年には 2 月末までに 5 例

が登録され、総登録数は115例となっている。

〈セントラルレビュー〉 平成20年以降の登録症例のうち、平成22年末までに78例のセントラルレビューが終了している。このうち、検鏡者の一方または両方が診断不能または診断困難とした症例が5例あった。これらを除く73例中、両検鏡者の診断が異なっていたのは2例のみであった（両検鏡者間の診断の一致率は約97%）。

セントラルレビューが終了している症例のうち、9例で症例登録された施設の診断とセントラルレビュー診断の間での不一致が認められた。再不貧と施設診断された18例の内、2例がMDSのRAと診断され、1例がセントラルレビューで診断が分かれた。MDS, RAと施設診断された31例の内、セントラルレビューにて1例が再不貧、1例がMDS/MPN、1例がRAEBと診断された。施設診断が「診断不能」であった6例では、セントラルレビューの両検鏡者ともに診断不能としたものが3例、再不貧あるいはICUSとしたものが3例であった。このように、症例登録施設の診断とセントラルレビュー診断の一致率は約87%であった。

各施設の診断技術の向上を目的として、セントラルレビューの結果は各施設に随時フィードバックされている。また、合同班会議に合わせて年に2回、セントラルレビューで診断が確定しなかったり一致しなかった症例の標本の合同検鏡会を開催した。

〈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、平成20年12月までに診断された再不貧症例を対象として、平成21年末に1回目の追跡調査が行われた。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、旧登録症例のうち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例で奏功していた。複数回のATG使用は2例に見られ、ATG投与後の造血回復に15年を要した例も見られた。同時に行われたMDSの追跡調査（32例が対象）では、1例でPNHを併発した他、1例で施設診断をPNHに変更された例が見られた。

平成22年末には、平成21年12月までに登録された再不貧およびMDS症例について2回目の追跡調査が行なわれた。その結果、87例について追跡情報が得られた。病型移行については、新WHO分類でRCUDに該当する7例は全例で移行を認めなかったのに対し、RCMDでは17例中3例でRAEBまたはAMLに移行していた。ICUSとされた3例、診断不能であった5例については、その後に診断が確定または病型移行した例はなかった。

2) 国内とドイツのFAB分類-RA症例の比較研究では、両国間でWHO分類病型に大きな差が見られた。RCUD, MDS-U, RCMD, 5q-症候群に分類される症例の割合(%)は、国内例ではそれぞれ45, 27, 25, 3%であったが、ドイツ例では19, 3, 58, 20%であった。これらの病型分布の違いには統計学的な有意差を認めた。国内例ではRCUD, MDS-Uと診断された症例が多かった。MDS-Uが日本に多かったのは、赤芽球系のみに有意な異形成が認められるが汎血球減少を持つ例が多かったことによる。こうした例をMDS-Uと分類することは2008年版WHO分類の一つの特徴である。また、5q-症候群の頻度には両国で極めて大きな差が見られた。WHO病型間の予後比較ではRCMDにおいて有意に国内症例の全生存率が優れていた。しかし、無白血病生存には差がなかった。

国際予後因子検討プロジェクトでは2009年12月および2010年12月、米国において世界の研究者グループによる会議が開かれ、進捗報告と今後の方針



が話し合われた。2010年12月の時点で16グループより8800例を超える症例データが提出され、そのうちで4417例のデータを用いて”Rivised IPSS”の素案が作成された。本邦から提出された496例についても、セントラル統計解析担当によってデータクリーニングが行われ、基礎解析が実施された。統合データベースでは患者年齢中央値69才、男女比は1.6:1である。染色体所見を5グループに分類し、その染色体分類、骨髄芽球割合、三血球系統それぞれの減少を因子として症例を5群に分けると、生存期間中央値は6.8年、4.3年、2.3年、1.5ヶ月、0.9年であり、それぞれの25%白血病化期間は、未到達、10.1年、2、8年、1.2年、0.7年であり、IPSSより詳細に予後分類が可能であった。今後、さらにデータ解析をすすめる、2011年中のスコアリングシステムの作成を目指している。

3) 当班参加施設 22 施設、川崎医科大学近隣施設 30 施設、計 52 施設から回答をいただいた。以下に質問内容と回答を示す。

1. 骨髄芽球比率は【骨髄芽球数÷総有核細胞数 (all nucleated cell count; ANC)】で表されますが、この場合の ANC とは貴施設ではどのような細胞群ですか？

[回答結果]

- ・リンパ球、形質細胞、肥満細胞、マクロファージを含む (38 施設)
- ・リンパ球、形質細胞、肥満細胞、マクロファージを含まない (14 施設)
- ・その他 (0 施設)

2. 次のような症例は、貴施設ではどのように病型判定されますか？

(A) 汎血球減少で末梢血芽球 0%。骨髄は多系統異形成あり、500 個カウントにて、骨髄芽球 23 個、赤芽球 130 個、その他骨髄系細胞 247 個、リンパ球等非骨髄系 100 個。

[回答結果]

- ・骨髄芽球比率は  $23 \div 500 \times 100 = 4.6\%$
- RCMD と判定 (34 施設)
- ・骨髄芽球比率は  $23 \div (500-100) \times 100 = 5.8\%$
- RAEB-1 と判定 (14 施設)
- ・その他 (0 施設)

(B) 汎血球減少で末梢血芽球 0%。骨髄は多系統異形成あり、500 個カウントにて、骨髄芽球 45 個、赤芽球 230 個、その他骨髄系細胞 165 個、リンパ球等非骨髄系 60 個。

[回答結果]

- ・赤芽球は 500 個中 230 個で、50%未満である。
- ∴ 骨髄芽球比率は  $45 \div 500 \times 100 = 9.0\%$
- RAEB-1 と判定 (31 施設)
- ・赤芽球は 500 個中 230 個で、50%未満である。
- ∴ 骨髄芽球比率は  $45 \div (500-60) \times 100 = 10.2\%$
- RAEB-2 と判定 (7 施設)
- ・赤芽球はリンパ球等非骨髄系を除く 440 個中 230 個で、50%を超える。
- ∴ 骨髄芽球比率は  $45 \div (440-230) \times 100 = 21.4\%$
- acute erythroid/myeloid leukemia と判定 (10 施設)
- ・その他( 0 施設)

4) 診断に有用なマーカーの探索研究では以下の事項が明らかになった。

1: 骨髄異形成症候群 (MDS) と再生不良性貧血 (AA) との鑑別には p53, hemoglobin F ならびに染色体分析の結果の 3 者の組み合わせが有用である。

2: MDS の病態進展あるいは一部固形腫瘍の悪性度のマーカーである WT1 遺伝子の発現には GATA1 ならびに GATA2 転写因子が WT1 3' 側エンハンサー領域に結合することが重要である。

3: 抗がん剤の感受性にスフィンゴ脂質代謝酵素の sphingosine kinase 1 の発現レベルとそれにより規定される細胞内セラミド/スフィンゴシン 1 リン酸の比率が重要である。

4: 骨髄増殖性疾患の原因となる JAK2V617F 変異はユビキチンリガーゼ Skp2 の過剰発現を通して細胞周期調節蛋白 p27 の発現を抑制する。

5) 移植適応に関するアンケートでは、年齢、性別、MDS の病期、臓器障害、造血幹細胞ソースから 20 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。疾患の病期に関しては大多数の移植施設でガイドラインに沿った移植が施行されていた。リスク分類に関しては IPSS と WPSS は同等の頻度で用いられていた。Co-morbidity と年齢からみた移植前処置と造血幹細胞ソースの選択も、多くの施設でガイドラインに沿った選択がなされていた。臨床研究としての移植の割合は低く、臨床研究の必要な部分をより明確に記載する必要性が感じられた。また、経験年数とガイドラインに沿った移植は負に相関する傾向が認められた。

多変量解析の結果では、NIH 診断基準に基づく慢性 GVHD の病型と重症度は、FU と有意に相関した。FU に関しては、単変量解析ではシアトル移植チームの重症度分類も有意な因子であり、多変量解析では患者の年齢と IBMTR スコアも有意な因子として同定された。さらに、late acute subtype を persistent, late onset, recurrent に分けて解析すると、persistent type において FU が優位に高いことが確認された。しかし、NIH 診断基準と重症度スコアと FU 以外の endpoints の間には全く相関が認められなかった。また、慢性 GVHD subtype が経過中に shift した症例の OS/TRM/FU/RR/DCIS/GSS は、shift のない症例と同等であった。

6) AML1 遺伝子を欠失したマウスの造血前駆細胞では、細胞の増殖に関わる NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路の遺伝子群の発現が亢進していた。一方、AML1 を高発現させた細胞株において、NF- $\kappa$ B シグナル活性がシグナル分子のリン酸化阻害を介して抑制されてい

た。さらに、MDS 症例で見いだされた AML1 の D171N 変異体ではこの NF- $\kappa$ B シグナル活性の抑制作用がみられなかった。NF- $\kappa$ B シグナル活性の抑制において、AML1 は NF- $\kappa$ B シグナル古典的経路の構成分子 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 (A224fsX228, S291fsX300, R293X) 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、古典的経路のみならず、非古典的経路においても AML1 の欠失は NF- $\kappa$ B シグナルを活性化していることが示された。

さらに、この経路が MDS の治療標的となる可能性を評価した。NF- $\kappa$ B 阻害能を欠く D171 変異体の骨髄細胞への導入によって MDS/AML を発症したマウス骨髄移植モデルでは NF- $\kappa$ B 阻害剤 bortezomib によって生存期間が延長した。

#### ④骨髄線維症

511 例の原発性骨髄線維症の新規症例を集積した。発症年齢中央値は 65 歳、男女比は 1.99:1 である。診断時に何らかの臨床症状を 82%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 70%に、血小板数 10 万/ $\mu$ L 未満が 33%、50 万/ $\mu$ L 以上が 11%であった。染色体検査

では 169 例は正常核型であったが、114 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。

362 例(70%)に対し治療が行われており、蛋白同化ホルモンが 158 例に、サリドマイドが 28 例に投与されていた。5 年生存率は 38%であった。観察期間中に 235 例の死亡が確認されており、感染症 64 例、白血化 37 例である。

原発性骨髄線維症の現時点での治癒的治療法は造血幹細胞移植であるため、予後予測が重要となる。Lille 分類(Hb<10 g/dL, WBC<4,000 or  $\geq 30,000/\mu\text{L}$ )、Cervantes ら(貧血、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現)、International working group(年齢 $\geq 65$  歳、持続する臨床症状、Hb<10g/dL, WBC>25,000, 末梢血の芽球 $\geq 1\%$ )、谷本ら(貧血、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現、男性)の、いずれの予後不良因子を用いても、本邦の原発性骨髄線維症の予後を二分することが可能であった。

1993 年から 2008 年の 15 年間に、原発性骨髄線維症に対し 64 例の同種造血幹細胞移植が施行された。患者年齢は 21-71 歳、中央値 51 歳である。HLA 一致血縁者間移植が 37 例、非血縁者間移植が 21 例である。造血幹細胞のソースは、骨髄が 30 例、末梢血幹細胞が 24 例、臍帯血が 7 例である。移植前治療は、骨髄破壊的前治療が 28 例、非破壊的前治療が 32 例である。生着不全は 4 例(6.5%)、移植後 1 年の移植関連死亡は 34%であり、5 年予測生存率は 48%であった。

#### ⑤小児造血障害

2009 年 11 月にアンケートを送付し、2010 年 1 月末までに 70%の施設から回答が得られ、DBA 132 例、DC 34 例、遺伝性鉄芽球性貧血 5 例、CDA 17 例が把握された。

平成 23 年 2 月 5 日に小児血液学会の水谷修紀理事長(東京医科歯科大学)と CDA 研究班の真部淳班

長(聖路加国際病院)を世話人として先天性造血不全シンポジウムを千葉県で行った。1. 遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立: 大場理恵、張替秀郎(東北大学血液免疫科)、2. 先天性巨大血小板性血小板減少症: 國島伸治(名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部)、3. リバージョーン・モザイク型 Fanconi 貧血の診断と臨床: 矢部みはる、矢部普正(東海大学医学部細胞移植科)、4. 造血不全症における血球テロメア長の測定意義: 坂口大俊(名古屋大学小児科)、5. Shwachman-Diamond 症候群の病態: 渡邊健一郎(京都大学大学院発達小児科学)、6. サラセミア疾患の胎児診断に向けての母体血中有核赤血球の分離・同定法(レクチン法)の最適化: 大坂享史(国立成育医療センター研究所周産期病態研究部)、7. 重症先天性好中球減少症(Severe congenital neutropenia, SCN): 中村和洋(広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学)、8. Ataxia Telangiectasia と細胞分化、腫瘍化の関連: 高木正稔(東京医科歯科大学大学院発生発達病態学)、9. 先天性赤芽球癆(Diamond Blackfan 貧血)の効果的診断法の確立に関する研究: 伊藤悦朗(弘前大学小児科)、10. 本邦における Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) の責任遺伝子の解析: 土居崎小夜子(名古屋大学小児科)、神谷尚宏(聖路加国際病院)、11. 先天性顆粒放出異常症: 石井栄一(愛媛大学大学院小児医学)、12. iPS 細胞を用いた、先天性造血不全疾患の解析への取り組み: 丹羽明(京都大学 i P S 細胞研究所)の 12 演題が発表された。検体の送付、保存など共通の基盤を整備する必要性が討議された。

#### ⑥造血障害全般

1) 鉄キレート療法臨床研究においては、平成 23 年 2 月現在、全国 21 施設より 37 例の登録があり、その疾患内訳は MDS および再生不良性貧血(AA)で 73% が占められており、その年齢分布は、年齢中央値 71

歳であった。

6ヶ月以上観察可能であった24例中1例に血液学的改善を認めている。改善を認めた症例は、登録時72歳の原発性骨髄線維症の男性であり、赤血球 Major response (13ヶ月)、血小板 Major response (6ヶ月) → Super response (9ヶ月)、白血球 Major response (8ヶ月) と全血球数に改善が認められ、赤血球、血小板では輸血依存からの離脱が認められている。

血中 NTBI 測定については、報告書作成時現在9症例のデータが解析可能であるが、いずれもキレート療法後早期(2週間~1ヶ月)に有意な減少を認めているが、その後は減少が緩やかになり、正常範囲内(0.3μM以下)まで低下した症例は、血球回復が認められた1例のみであった。

2) 「診療の参照ガイド」はワーキンググループ参加の研究者らにより改訂が加えられ、平成22年度版「診療の参照ガイド」が完成した。

3) 2011年2月19日(土)に、市民公開講座「難治性貧血の診断と治療に関する最近の進歩」を患者団体の「再生つばさの会」と共同で開催し、再生不良性貧血・不応性貧血(骨髄異形成症候群)・発作性夜間ヘモグロビン尿症・自己免疫性溶血性貧血・骨髄線維症及び輸血後鉄過剰症に関する病態と治療法の進歩などを分かりやすく紹介した。

#### D. 考察

##### ①再生不良性貧血

1) 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。

本研究により、再生不良性貧血の臨床調査個人票の改訂案を提案することができた。さらに、この改訂案について本研究班の班員の意見をもとに必要な修正を加えた上で、厚生労働省健康局疾病対策課に改訂を申し入れた。

この改訂案が採用されれば、再生不良性貧血の臨床調査個人票の記載にかかる主治医の負担が軽減され、かつ認定審査が改善されることが期待される。さらに、記載項目の見直しにより、より正確な臨床疫学的特徴の把握が可能になることが期待される。

再生不良性貧血の一般的な治療方針では、性別および病型には関係なく、重症度、年齢、治療への反応などを参考にしながら治療方針が決定されている。