

- 對馬秀樹, 宮崎泰司 骨髓異形成症候群／骨髓異形成症候群の病因・病態 日本臨床 2012;70 (347-351)
- 波多智子, 宮崎泰司 骨髓異形成／骨髓増殖性腫瘍の分類と治療 日本臨床 2012; 70 (342-346)
- 澤山 靖, 宮崎泰司 骨髓異形成症候群に対する経口azacitidineとrigosertib 血液内科2013; 66 (15-20)

- 波多智子, 宮崎泰司 [教科書には載っていない臨床検査Q&A] Question 1 MDSにおける形態異常の判定について教えてください 臨床検査 2012; 56 (1146-1147)
- 宮崎泰司 MDSに対する新規治療薬の開発と展望 血液内科 2012; 65 (383-387)
- 波多智子, 宮崎泰司 MDSにおけるrevised international prognostics scoring system (IPSS-R) 血液フロンティア 2012; 22 (1248-1251)
- 宮崎泰司 急性骨髄性白血病. 成人病と生活習慣病 2012; 42 (678-683)

2. 学会発表

- 宮崎泰司 IPSS-R の改訂 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日-21日 京都市

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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 高折 晃史（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学講座 教授）

研究協力者 通山 薫（川崎医科大学 検査診断学 教授）

研究協力者 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）

研究要旨

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群(MDS)の臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューからなる。平成24年には新たに91例の症例登録があり、平成24年度末までの通算登録証例数は243例となった。これらの登録症例のうち、骨髄芽球が5%未満の症例については骨髄標本のセントラルレビューを行い、計213例の中央診断が終了している。平成24年末には4回目の追跡調査を実施し、これまでに175症例についての生存期間を含めた臨床情報が得られている。今年度は特に年齢別、中央診断病型別、染色体核型別の予後に関する解析などを行った。

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）の臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに標準的治療法の開発のための基礎資料の作成を目的としている。

B. 研究方法

本研究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患者を前方視的に登録し、追跡調査を行う。骨髄の芽球比率が5%未満の症例については、骨髄・末梢血塗抹標本と病理組織標本のセントラルレビューを行う。

（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を受け、患者登録に際しての文書によ

る同意を取得している。患者情報は連結可能匿名化がなされている。

C. 研究結果

<症例登録>患者登録数は、平成23年以前の142例に加えて、平成24年に91例が登録され、平成24年度末の時点で総登録数は243例となった。施設診断別登録数は、再不貧50例、MDS168例、診断不能・その他25例であった。

<セントラルレビュー>提出されたそれぞれの骨髄標本について、埼玉医科大学（松田晃）、川崎医科大学（通山薫）、長崎大学（波多智子）、東京大学医科学研究所（在家裕司）、自治医科大学（鈴木隆浩）、京都大学（川端浩）のうち少なくとも2施設の専門家が形態診断を行っている。診断が一致しない症例については年に2回行われる合同顕鏡会にて最終診断を行った。これらの結果は随時、

各施設に報告されている。

＜追跡調査＞平成 24 年度末時点で、175 例についての追跡情報が得られている。追跡期間中央値は 1.5 年であった。

中央診断別の全生存期間を図 1 に示す。生存曲線は、再不貧、ICUS、MDS の RCUD と RCMD の予後良好群と、RAEB-1、RAEB-2 および AML (MDS 関連) の予後不良群に分かれた。再不貧、RCUD と RCMD 間で差が見られず、また、RAEB-1 と RAEB-2 の間でも差は見られなかった。

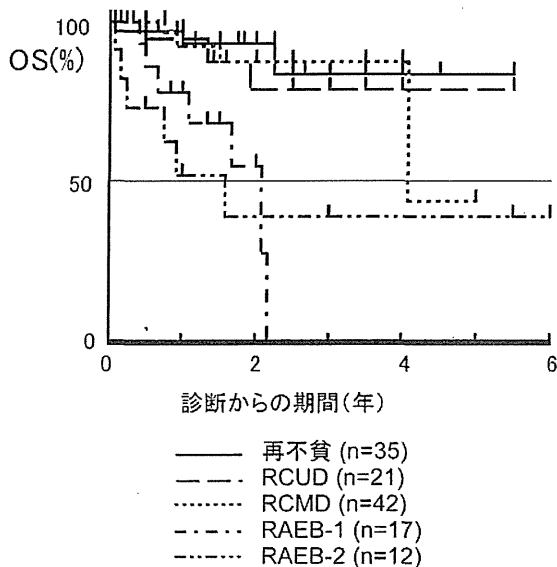


図1 中央診断別の再不貧およびMDSの全生存期間。

MDS における年齢別の生存期間の解析では、50 歳未満の患者の予後が良好である一方、50 歳を越えると年齢層による生存期間の違いは見られなかった。

MDS における染色体分析結果別の生存期間の解析では、4 つ以上の染色体異常を伴う複雑核型とモノソミー 7 のいずれかを有する場合にきわめて予後不良であったが、正常核型と 1 - 2 個の染色体異常の患者群では、生存曲線に明らかな違いは見られなかった (図 2)。

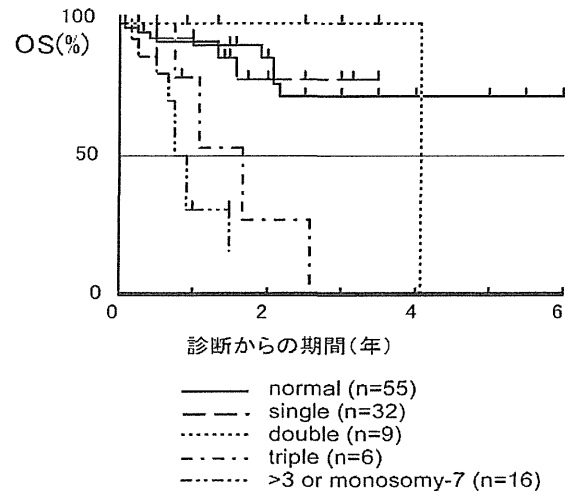


図2 核型異常別のMDSおよびその他の骨髄系腫瘍患者の全生存期間。

D. 考察

近年、造血幹細胞移植や免疫抑制療法の普及とメチル化阻害薬やレナリドミドなどの新薬の登場によって、再不貧や MDS の診療は変革の時期にある。特に MDS においては、WHO 診断分類の改訂、IPSS-R 等の予後予測システムの開発、スプライゾーム関連遺伝子群の病態への関与の発見などの新知見が次々にもたらされ、臨床の現場もこれを懸命に追いかけている状況にある。こういった中で、本邦におけるこれらの疾患の診療実態を明らかにすることは、わが国における診療指針の作成上、極めて重要である。

本研究によって、再不貧および MDS の診断確度の高い、かつ詳細な臨床情報を含んだデータベースが構築されつつある。今年度は、これを利用してさまざまな予後解析を実施したが、その結果は過去のさまざまな報告と矛盾しないものであった。多施設共同研究でもたらされたこれらの成果の一部は、日本血液学会総会などで公表されている。

このほか、本研究では、年に 2 回の合同検鏡会の開催と各施設への中央診断結果の還元を通して、全国の血液内科医の形態診断技術の向上にも寄与している。

E. 結論

現在、本データベースには、引き継いだ旧再不貧の疫学研究を含めると、セントラルレビューによって診断確度が担保された 280 例を超える登録時データと、このうち 170 例を超える追跡調査データが含まれている。今後も、さらなる症例の集積と追跡調査の継続によってデータベースの充実を図っていくとともに、これをさまざまな研究に活用し、その成果を広く一般に公開していくことが重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Shimazu Y, Kondo T, Ishikawa T, Yamashita K, Takaori-Kondo A: Human herpesvirus-6 encephalitis during hematopoietic stem cell transplantation leads to poor prognosis. *Transpl Infect Dis*, in press.
- Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kondo T, Yamashita K, Ichinohe T, Ishikawa T, Kadowaki N, Takaori-Kondo A: Differing impacts of pretransplant serum ferritin and c-reactive protein levels on the incidence of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2013;97 (109-116)
- Shinohara M, Io K, Shindo K, Matsui M, Sakamoto T, Tada K, Kobayashi M, Kadowaki N, Takaori-Kondo A: Apobec3b can impair genomic stability by inducing base substitutions in genomic DNA in human cells. *Sci Rep* 2012;2 (806)
- Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Watanabe T, Kondo T, Kitano T, Kawabata H, Kadowaki N, Takaori-Kondo A: Familial mediterranean fever mutations in a patient with recurrent episodes of acute respiratory distress syndrome. *Clin Immunol* 2013;147 (58-60)
- Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A, Chiba T, Watanabe T: The implications of myelodysplastic syndrome - associated chromosomal abnormalities in the development of graft-versus-host disease. *Eur J Haematol*, in press.
- Kawabata H, Doisaki S, Okamoto A, Uchiyama T, Sakamoto S, Hama A, Hosoda K, Fujikura J, Kanno H, Fujii H, Tomosugi N, Nakao K, Kojima S, Takaori-Kondo A: A case of congenital dyserythropoietic anemia type 1 in a japanese adult with a cdan1 gene mutation and an inappropriately low serum hepcidin-25 level. *Intern Med* 2012;51 (917-920)
- Ito T, Akagi K, Kondo T, Kawabata H, Ichinohe T, Takaori-Kondo A: Splenic irradiation as a component of a reduced-intensity conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis with massive splenomegaly. *Tohoku J Exp Med* 2012;228 (295-299)
- Chonabayashi K, Kondo T, Yamamoto K, Tanaka Y, Nagai Y, Hishizawa M, Takaori-Kondo A: Successful use of second cord blood transplantation to achieve long-term remission in cord blood donor cell-derived aml harboring a flt3-itd and an npml mutation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47 (1252-1253)
- Chonabayashi K, Hishizawa M, Kawamata S, Nagai Y, Ohno T, Ishikawa T, Uchiyama T, Takaori-Kondo A: Direct binding of grb2 has an important role in the development of

- myeloproliferative disease induced by *etv6/flt3*. Leukemia, in press.
- Araseki K, Matsuda A, Tohyama K, Ishikawa T, Kawabata H, Miyazaki Y, Nakao S, Tomonaga M, Takaori-Kondo A, Kurokawa M, Omine M, Ozawa K: Survey on examinations for diagnosis of bone marrow failure in japan: A report from the japanese national research group on idiopathic bone marrow failure syndromes. *Rinsho Ketsueki* 2012;53 (691-697)
 - Matsuda A, Taniwaki M, Jinnai I, Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Tohyama K, Takatoku M, Ozawa K. Morphologic analysis in myelodysplastic syndromes with *del(5q)* treated with lenalidomide. A Japanese multiinstitutional study. *Leuk Res* 2012; 36 (575-580)
 - Matsuda A, Germing U, Miyazaki Y. Correlation between the low marrow blast cutpoint and WHO classification for myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*, in press
 - Kiyoyuki Ogata, Keiji Kakumoto, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Hideto Tamura, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Jin Takeuchi, Hirohik Shibayama, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Yoshihide Miyazaki, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama, Fumimaro Takaku Differences in blast immunophenotypes among disease types in myelodysplastic syndromes: A multicenter validation study *Leuk Res.* 2012; 36 (1229-1236)
 - Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of *WT1* mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*, in press
 - 松田晃 MDSの診断とリスク分類 *臨床血液* 2013; 54 (14-28)
 - 通山 薫: IV. 血液像 6. 造血器腫瘍のWHO分類 3. 骨髄異形成症候群. 顕微鏡検査ハンドブック—臨床に役立つ形態学(菅野治重 他編集)、医学書院(東京)、p235-p237、2012.
 - 通山 薫: IV. 骨髄系腫瘍の臨床 5. 骨髄異形成症候群. 4) 5q-症候群. 日本臨床増刊号・造血器腫瘍学、日本臨床社(大阪)、p362-p366、2012.
 - 通山 薫: IV. 骨髄系腫瘍の臨床 5. 骨髄異形成症候群. 5) 骨髄異形成症候群の治療. 日本臨床増刊号・造血器腫瘍学、日本臨床社(大阪)、p367-p372、2012.
 - 通山 薫: 骨髄異形成症候群: 病態解明と診療の最前線「骨髄異形成症候群の層別化と治療指針」*Medical Science Digest* 2012; 38 (203-206)
 - 通山 薫: [特集 骨髄不全症候群(特発性造血障害): 診断と治療の進歩] II. 診断へのアプローチ 2. 血液形態学. *日本内科学会雑誌* 2012; 101 (1919-1927)
 - 通山 薫: [総論] MDS の病態とその理解の変遷. 今月の主題: MDS (骨髄異形成症候群). *臨床検査* 2012; 56 (1310-1316)

● 辻岡貴之、通山 薫：MDS の染色体異常と予後に関する新たな分類. 血液内科 2012; 65 (644-650)

2. 学会発表

● 川端 浩, 石川隆之, 松田 晃, 通山 薫, 在家裕司, 波多智子, 鈴木隆浩, 荒関かやの, 臼杵憲祐, 小澤敬也, 黒川峰夫, 高折晃史. 「再生不良性貧血と骨髓異形成症候群との鑑別が困難な特発性血球減少症の臨床像」 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都. 10 月 19-21 日, 2012.

● 通山 薫. 教育講演「骨髓不全症候群：再生不良性貧血と MDS の鑑別—内科の立場から—」. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都. 10 月 19-21 日, 2012.

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

骨髄異形成症候群(MDS)に対する同種造血幹細胞移植後の最適化に関する研究

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

MDS に対する移植の最適化を図ることを目的として、高齢者 MDS における至適な移植適応症例の選択について継続的に詳細な検討を行うとともに、至適なタイミングで移植を施行するための基礎データについて検討を加えた。前回の中間解析では移植前臓器障害 (co-morbidity) の総合的指標 HCT-CI スコアが移植後 2 年の時点での非再発死亡率・生存率と相関しないことを報告したが、詳細な検討の結果、各 co-morbidities の重み付けの調整に加えて年齢・PS を総合的に評価することで移植成績をある程度正確に予測できることが明らかとなった。加えてこのデータからは、造血幹細胞ソースの効率良い供給体制の整備の重要性が示唆された。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群(MDS)およびMDSより移行した急性骨髄性白血病においては、現時点においても同種造血幹細胞移植が唯一根治を期待できる治療法として盛んに施行されている。最近の移植前処置の進歩、支持療法の進歩、移植幹細胞ソースへの容易なアクセスは、その適応をより高齢者へと拡大している。しかし、限られた医療資源の適切な使用という視点からは、今後の移植の需要の予測、至適な移植症例の選択、移植の抗 MDS 効果の選択的増強についての検討が不可欠である。本研究では、これまでに適切に移植適応症例を選択する指標としての移植前の co-morbidity の評価について検討を加えてきた。しかし、前回報告した前向き臨床試験の中間解析の結果では、欧米で頻用される HCT-CI スコアは、本邦の移植後非再発死亡の予測には、必ずしも有用でないことが明らかにされた。支持療法の進歩、移植医療の多様化に加えて、各 co-morbidities の重み付け (scoring) の本邦における妥当性などがその理由として考えられた。

今回は、これらの点をさらに詳細に検討した結果を報告するとともに、今後の移植資源の至適利用という視点での今後の調査研究計画について報告する。

B. 研究方法

2007 年 8 月から 2009 年 7 月までに、関東造血幹細胞移植共同研究グループ (KSGCT) に参加する 14 施設で同種造血幹細胞移植を施行されたすべての症例を、移植に関連する様々な情報 (移植前処置、造血幹細胞ソース、GVHD 予防、移植対象疾患と病期など) とともに HCT-CI スコアを移植前に登録し 2 年間の経過観察を行った。研究の実施にあたっては各参加施設の承認を得た。対象は 16 歳以上の初回移植症例に限定したが、疾患に関してはすべての血液疾患を対象とした。2 年間で 244 例の登録があったが、臨床データが明らかでない 1 例を除外した 243 例を解析対象とした。内訳は急性骨髄性白血病 102 例、MDS 45 例と骨髄性腫瘍が過半数を占めた。患者の平均年齢は 45.3 歳で、移植前処置は骨髄破壊的 167 例、RIST 77 例であった。移植され

た造血幹細胞ソースは骨髄 156 例、末梢血 58 例、臍帯血 30 例で、骨髄と末梢血が 85%を占めていた。登録された症例の co-morbidity では、軽度および中等度の肺障害の頻度が高く (27.6%、24.3%)、続いて軽度肝障害 14.6%、感染症 9.3%、精神・神経障害 4.8%、糖尿病 (耐糖能異常) 3.6%、中等度および高度肝障害 2.8%、固形がん 2.8%であった。腎機能、心臓・血管系に関する co-morbidity を有する症例は認められなかった。肺障害の評価に関しては、original では症状または肺機能検査結果でスコアリングを行ったが、この解析では肺機能検査の結果のみを評価に用いた。その他の臓器障害の評価は原法に従った。

C. 研究結果

全症例の 2 年 OS は 59%で非再発死亡率は 20%であった。全症例を用いた解析では、移植前 HCT-CI スコアと移植後の非再発死亡率の間には有意差は認められなかった (図 1)。次に急性骨髄性白血病と MDS142 例について同様の解析を行ったが、この群における移植前 HCT-CI スコアと移植後の非再発死亡率の間にも有意差は認められず、生存率、再発率に関しても有意差は認められなかった。

そこでスコアの重みを変えた flexible HCT-CI スコアを用いた再解析を行った。ここでは、スコア 0-3 を low risk、4 以上を high risk と定義した。スコアの分布は score 0: 32% (38%) score 1-3: 53%、score ≥ 4 15% (11%) で欧米のスコア分布 51%とほぼ同等であった。もっとも頻度の高かった非再発死亡率の原因は感染症であり、スコア 4 以上で明らかに増加する傾向が認められた。また、移植時の年齢 (younger vs. older than 51 years)、造血幹細胞ソース (BM vs. PB vs. CB)、移植前処置 (MAC vs. RIC) によってスコアの分布に有意な偏りは認められなかった。この flexible スコアは原法とことなり有意に移植 2 年後の生存率と非再発死亡率と相関することが明らかとなった ($p=0.003$) (図 1)。

多変量解析の結果では年齢 51 歳以上、($p=0.01$, HR=1.80)、PS ($\geq 90\%$) ($p=0.0102$, HR=2.57)、ドナータイプ donor type (HLA-mismatched/unrelated donor) ($p=0.02$, HR=1.82)そして flexible HCT-CI score (≥ 4) ($p=0.019$, HR=1.82) が 2 年全生存率と有意に相関する因子として同定された (表 1)。しかし、非再発死亡率に関しては年齢 ($p=0.017$, HR=2.17), PS ($p=0.0001$, HR =4.60) とドナータイプ ($p =0.0189$, HR=2.80) は有意な因子として同定されたが、flexible HCT-CI は有意な相関は認められなかった。

次に、骨髄性腫瘍 (急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群) に限った解析を行ったが 2 年全生存率と非再発死亡率との間に有意な相関は認められなかった。しかし、標準リスク群 (移植時病期が寛解) と高リスク群 (それ以外の群) に分けた場合には、flexible HCT-CI スコアは 2 年の全生存率と非再発死亡率と良好に相関した (図 2)。

D. 考察

我が国における数施設での後方視的検討では、同種造血幹細胞移植における HCT-CI スコアの有用性が示唆されている。我々も同様の結果を報告しているが、そこでは原法とは若干異なる腎機能障害の評価を用いての解析であった。最近になって、2 つの前方視的検討によって HCT-CI スコアの有用性を確認された。スコアによるいくつかの subgroup への分類は、全生存率および非再発死亡率の予測に有用である結論されているが、非再発死亡率との相関は明確なものではなかった。我々も後方視的な 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) の影響について前方視的検討を行った。この研究に参加した施設では、臓器障害の点では、一部の施設を除いて、比較的慎重に移植症例が選択されおり、全国データとの患者背景及び移植成績の違いをある程度説明すると考えられた。しかし、その中間解

析では、原法でのスコアリングでは移植後の生存率と非再発死亡率を正確に予測することはできなかった。

今回の最終解析で明らかとなったことは、各因子の重みを変更することによってある程度の予後予測が可能となったことである。解析対象となった症例では肺合併症の頻度が最も高く、この点は原法が用いた cohort とは大きく異なっていた。対象とする疾患群での co-morbidity の頻度によっても、その重みを検討することの必要性が示唆された。各 co-morbidity スコアの重みに加えて、従来、至適な移植症例を選択する指標であった年齢及び PS が生存率と非再発死亡率の両者を予測する有意な因子として確認された。一方で HCT-CI スコアは、非再発死亡率ではなく生存率とのみ相関することが確認された。この結果は移植前処置開始直前の臓器障害に関しては、移植までの原病に対する治療に伴う臓器障害がそれなりの割合を占めることを示唆していると考ええる。最近では、Barbara が 0-3, 4-5, 5< とスコアリングを変更する flexible HCT-CI を提唱している。しかし、この重みづけでは 85% の症例が low risk に分類されるという難点がある。

この点からは以下に迅速に移植を施行するか、加えていかに選択的に意側前処置および移植後同種免疫反応に付随する抗 MDS 効果を増強するかが重要な課題となる。この点に関しては、すでに個別研究として白血病幹細胞の動員によって選択的に前処置の抗腫瘍効果を増強する plerixafor (選択的 CXCR4 阻害剤) を組み込んだ POC スタディを開始し、すでに 2 例の症例に治療を実施した。実際の移植まで (特に非血縁者間骨髄/末梢血幹細胞移植の場合) の期間短縮に関しては、既に「移植に関する造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」が既に可決され、その具体的な枠組みを決める作業の中で検討が進められている。この活動の中ではデータセンターを充実されることに加えて、donor search/coordination の one point

access が検討されている。このシステムを効率よく利用することにより、実際に移植のドナーサーチを開始した時点時から実際の移植までの期間に、どのようなことが起こっているのかを明らかにすることが可能となる。しかし、日本造血幹細胞移植学会のデータベースには診断から移植までの治療を含めた治療経過の詳細なデータはなく、この点に関しては、前向きの observational study を行うことによって、個々の MDS 症例での造血幹細胞ソースの緊急性を明らかにするとともに、幹細胞提供までの至適な治療法を明らかにする必要がある、現在具体的なプロトコールを作成中である (表 2)。

E. 結論

同種造血幹細胞移植後の移植前臓器障害の程度から見た予後予測に関して、我が国では臓器障害の頻度に基づいた flexible HCT-CI スコアがある程度有効であることが示唆された。また、各 co-morbidities の重み付けの調整に加えて年齢・PS を総合的に評価することで移植成績をある程度正確に予測できることが明らかとなった。加えてこのデータからは、造血幹細胞ソースの効率良い供給体制の整備の重要性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Nakaya A, et al. Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplant outcomes? : A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT) at ASH 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

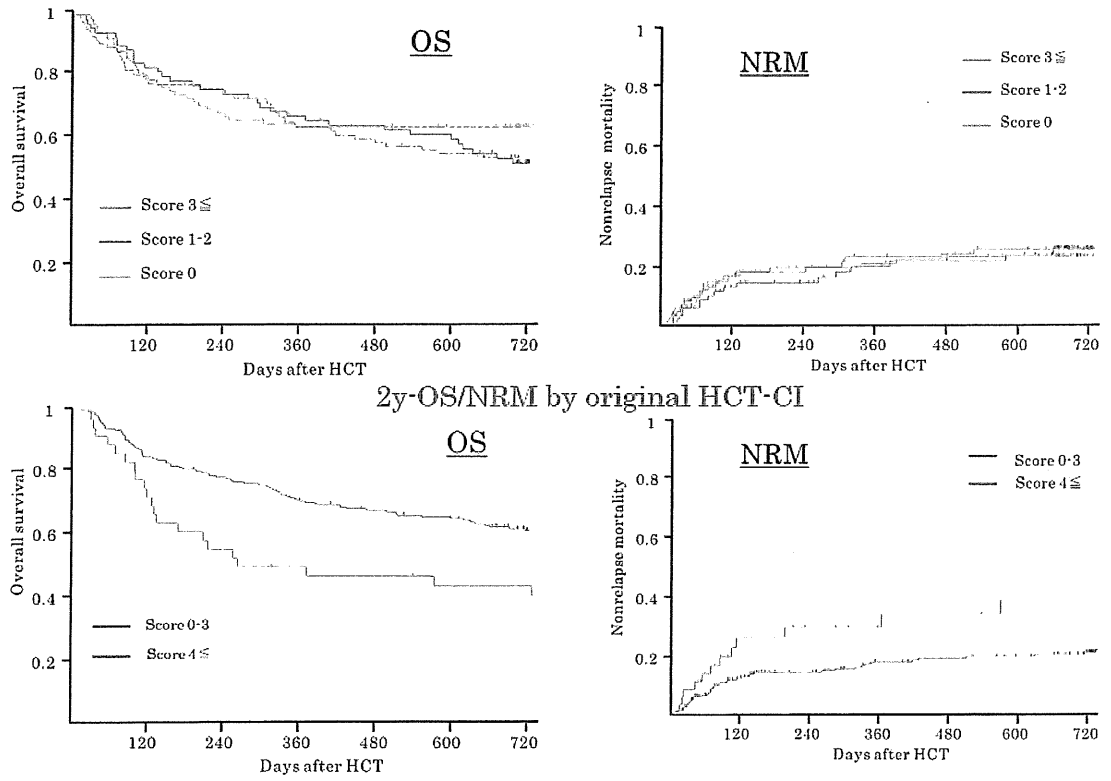
2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

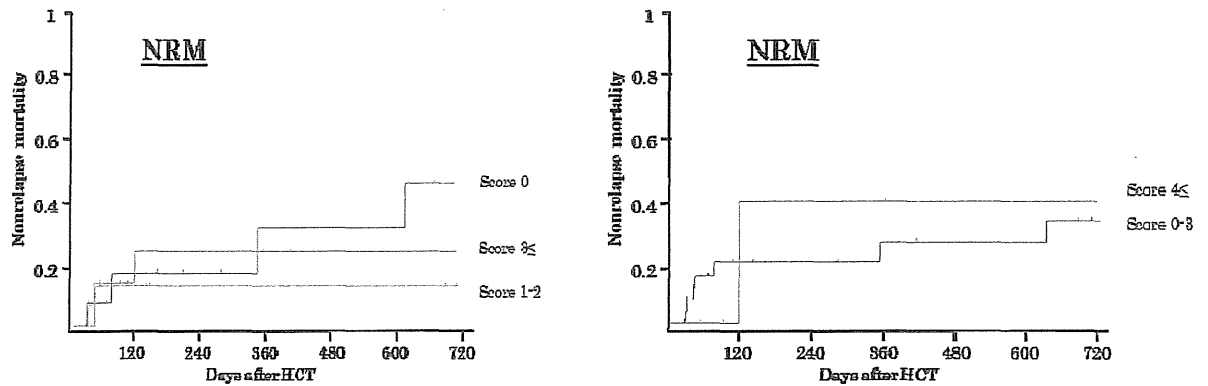
(図1) 2y-OS/NRM by original HCT-CI



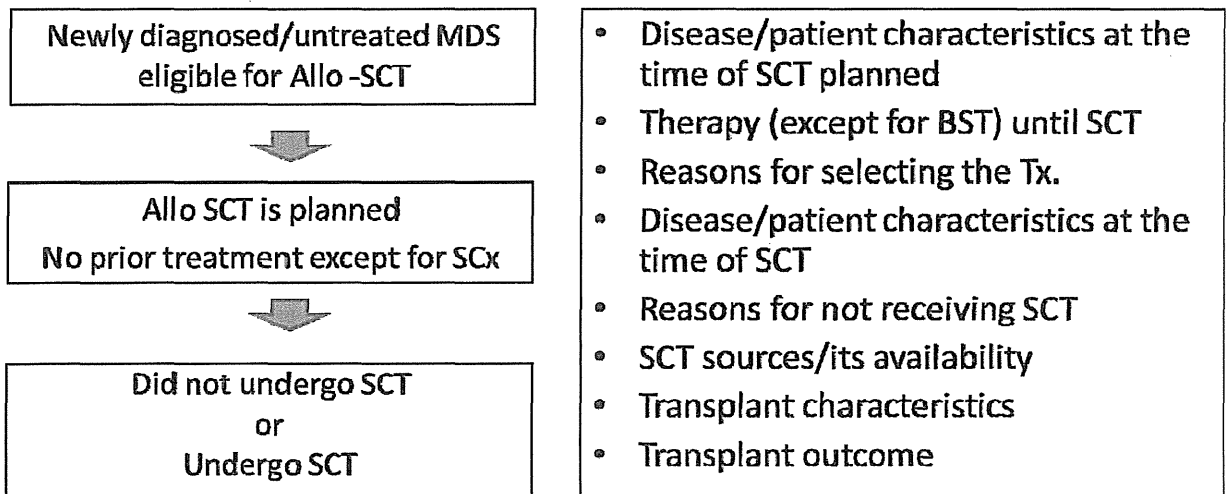
(表1) Multivariate analysis

	2y-OS		2y-NRM	
	HR(95%CI)	p	HR(95%CI)	p
age				
50 ≥	1		1	
50 <	1.79(1.13-2.82)	<0.05	2.20(1.16-4.16)	<0.05
SEX				
M	1		1	
F	0.92(0.61-1.37)	0.68	0.81(0.46-1.43)	0.46
PS				
90 ≥	1		1	
90 <	2.48(1.32-4.66)	<0.05	4.77(2.19-10.39)	<0.05
disease risk				
low	1		1	
high	1.19(0.75-1.88)	0.46	0.99(0.53-1.86)	0.98
remission status at HSCT				
low	1		1	
high	1.21(0.71-2.06)	0.49	0.76(0.33-1.73)	0.51
conditioning				
MAC	1		1	
RIC	0.72(0.44-1.15)	0.71	0.59(0.30-1.16)	0.13
donor type				
MRD	1		1	
not	1.83(0.09-3.07)	<0.05	2.8(1.18-6.63)	<0.05
HCT-CI				
0-3	1		1	
4 ≤	1.82(1.10-3.01)	<0.05	1.69(0.83-3.42)	0.15

(圖2) OS and NRM according to the HCT-CI in patients stratified by remission risk status at HSCT.



(表2) Prospective follow up of untreated MDS patients from the donor search to transplantation



Fanconi 貧血患者 iPS 細胞由来血液・血管内皮細胞は ALDH2 酵素活性により影響を受ける

研究分担者：中畑龍俊（京都大学 iPS 細胞研究所・特定拠点教授）

研究協力者：前川直也、丹羽明、斎藤潤（京都大学 iPS 細胞研究所）

矢部みはる、矢部普正（東海大学小児科）

研究要旨

A. 研究目的

Fanconi 貧血 (FA) は、進行性の造血障害を特徴とする遺伝性の希少な疾患である。原因遺伝子は FA 経路と呼ばれる DNA 修復に関わることが示されているが、造血障害と FA 経路の関係については依然よくわかっていない。本研究では、iPS 細胞技術を用いて患者の病態を解析することで、今まで知られていなかった病態に迫るとともに、そこから得られた知見をもとに新規治療法の開発を目的としている。

B. 研究方法

まず我々は FA 患者由来 iPS 細胞を樹立した。iPS 細胞樹立には、エピソーマルベクターを用いた。このベクターは、OCT3/4、SOX2、KLF4、L-MYC、LIN28、shRNA による p53 ノックダウンシステムが発現するように設計されている。樹立された FA 患者由来 iPS 細胞は、多能性マーカーの発現、三胚葉の形成により評価された。またこの iPS 細胞は、FANCA 遺伝子の変異、及び FANCD2 形成の欠損を調べることで、患者独自の表現型を持っていることを示した。FA 患者由来 iPS 細胞は、以前我々の研究室で開発した方法で、血球細胞へ分化させた。血球・血管内皮前駆細胞は、CD34 と KDR をマーカーとしてソートし、ALDH2mRNA の発現量を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疾患を有する患者さんから検体を頂き iPS 細胞を作成して行う研究であるため、患者さんの同意・協力を必要とする研究である。また、作成する iPS 細胞を用いた疾患解析においては、遺伝子解析が必須であり、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究である。この2点に対して、京都大学医学部医の倫理委員会に、「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」および「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」の2申請を行い、承認を得た。本研究においては、文書による IC の取得などその内容を忠実に順守して行った。患者の遺伝子情報の取り扱いに際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿って、人権及び利益の保護について、十分配慮しながら実験を行った。動物使用に関しては、動物愛護上の配慮に基づいて、苦痛の軽減、安楽死等に配慮し研究を行った。遺伝子組み換え動物はカルタヘナ法を順守して扱った。組み換え DNA 実験については、“組み換え DNA 実験指針”に基づき、研究計画が同指針に示されている基準に適合することを確認したうえで、計画の申請を京都大学に対して行い、承認を受けた後、規定されている封じ込め手段を適切に行った。

C. 研究結果

国内で始めて、遺伝子を修復していない FA 患者由来繊維芽細胞より iPS 細胞を作製することができた。患者由来 iPS 細胞は、FA 患者特異的な変異を維持しており、三胚葉へと分化する能力を示した。しかし、これらの iPS 細胞は、導入したエピソーマルベクター由来遺伝子の発現が確認され、尚且つ得られたすべての細胞で核型に異常が見られた。

血球分化の際に、FA 患者由来 iPS 細胞は有意に血球分化障害を示した。また、血液・血管内皮前駆細胞の割合も修復株に比べて、若干の低下が認められた。この血液・血管内皮前駆細胞の遺伝子発現を調べると、ALDH2 遺伝子が優位に増加していた。このことより、ALDH2 の agonist である Alda-1 を添加し、再度実験を行ったところ、FA 患者由来 iPS 細胞にのみ、有意に血液・血管内皮前駆細胞の割合の上昇が確認された。

D. 考察

FA 患者由来 iPS 細胞において、エピソーマルベクター由来遺伝子の発現が残っていたこと、及び核型に異常が見られたことより、FA 経路は初期化において重要な働きをしていることが示唆されている。

血液・血管内皮前駆細胞において、ALDH2 遺伝子発現の亢進がみられたことは、発生段階において、内因性のアルデヒドが生じていることを示唆している。また、FA 患者由来 iPS 細胞より得られた前駆細胞において、特に高い発現がみられたことから、ALDH2 と FA 経路には何かしらのクロストークが存在している可能性がある。

Alda-1 添加により、血液・血管内皮前駆細胞の分化障害は緩和されたが、血液細胞への分化を回復するに至らなかった。このことは、造血障害には、アルデヒド以外の因子が関わっていることが示唆される。

E. 結論

FA 患者における造血不全は、造血幹細胞の維持に異常があることに起因していると考えられてきたが、我々の結果より、発生のより初期段階において異常が生じている可能性がある。

FA 患者由来 iPS 細胞を用いた疾患解析は、Alda-1 のような新規化合物の有用性を評価するための良い手法になるだろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Sakai H., Okafuji I., Nishikomori R., Abe J., Izawa K., Kambe N., Yasumi T., Nakahata T., Heike T.: The CD40-CD40L axis and INF- γ play critical roles in Langerhans giant cell formation. *Int. Immunol.* 24(1):5-15, 2012.
- Izawa K., Hijikata A., Tanaka N., Kawai T., Saito M.K., Goldbach-Mansky R., Aksentijevich I., Yasumi T., Nakahata T., Heike T., Nishikomori R., Ohara O.: Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. *DNA Res.* 19(2):143-152, 2012.
- Morishima T., Nomura A., Saida S., Watanabe K., Yagi H., Matsumoto M., Fujimura Y., Heike T., Nakahata T., Adachi S.: Pediatric idiopathic TTP diagnosed with decreased ADAMTS13 activity. *Pediatr. Int.* 54(3):422-3, 2012.
- Tsuchiya A., Imai M., Kamimura H., Takamura M., Yamagiwa S., Sugiyama T., Nomoto M., Heike T., Nagasawa T., Nakahata T., Aoyagi Y.: Increased susceptibility to severe chronic liver damage in CXCR4 conditional knock-out mice. *Dig. Dis. Sci.* 57(11):2892-2900, 2012.
- Hiejima E., Komatsu H., Takeda Y., Sogo T., Inui A., Okafuji I., Nishikomori R., Nakahata T., Fujisawa T.: Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases. *J. Pediatr. Child Health* 48(3):E122-5, 2012.
- Kawai T., Nishikomori R., Izawa K., Murata Y., Tanaka N., Sakai H., Saito M., Yasumi T., Takaoka Y., Nakahata T., Mizukami T., Nunoi H., Kiyohara Y., Yoden A., Mutara T., Sasaki S., Ito E., Akutagawa H., Kawai T., Imai C., Okada S., Kobayashi M., Heike T.: Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency. *Blood* 119(23):5458-66, 2012.
- Tsumura M., Okada S., Sakai H., Yasunaga S., Ohtsubo M., Murata T., Obata H., Yasumi T., Kong X., Abhyankar A., Heike T., Nakahata T., Nishikomori R., Al-Muhsen S., Boisson-Dupuis S., Casanova J., AlZahrani M., Shehri MA., ElGhazali G., Takihara Y., Kobayashi M.: Dominant-negative STAT1 SH2 domain

mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Human Mutation* 33(9):1377-87, 2012.

- ○Kikuchi A., Hasegawa D., Ohtsuka Y., Hamamoto K., Kojima S., Okamura J., Nakahata T., Manabe A.: Outcome of children with Refractory Anaemia with Excess of Blast (RAEB) and RAEB in Transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. *Brit. J. Haematol.* 158(5):657-661, 2012.
- Tanaka T., Takahashi K., Yamane M., Tomida S., Nakamura S., Oshima K., Niwa A., Nishikomori R., Kambe N., Hara H., Mitsuyama M., Morone N., Heuse J. E., Yamamoto T., Watanabe A., Sato-Otsubo A., Ozawa S., Asaka I., Heike T., Yamanaka S., Nakahata T., Saito M. K.: Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. *Blood* 120(6):1299-308, 2012.
- Kawai T., Saito M., Nishikomori R., Yasumi T., Izawa K., Murakami T., Okamoto N., Mori Y., Nakagawa N., Imai K., Nonoyama S., Wada T., Yatie A., Oomori K., Nakahata T., Heike T.: Multiple reversions of an IL2RG mutation restore combined immunodeficiency patient. *J. Clin. Immunol.* 32(4):690-7, 2012.
- Awaya T., Kato T., Mizuno Y., Chang H., Niwa A., Umeda K., Nakahata T., Heike T.: Selective development of myogenic mesenchymal cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells. *PLoS ONE.* 01/2012; 7(12):e51638.
- Nakazawa Y., Saito S., Yanagisawa R., Suzuki T., Toshiro Ito T., Ishida F., Muramatsu H., Matsumoto K., Kato K., Ishida H., Umeda K., Souichi Adachi S., Nakahata T., Koike K.: Recipient seropositivity for adenovirus type 11 is highly predictive of the development of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* in press.
- Saida S., Watanabe K., Sato-Otsubo A., Terui K., Yoshida K., Okuno Y., Toki T., Wang RN., Shiraishi Y., Miyano S., Kato I., Morishima T., Fujino H., Umeda K., Hiramatsu H., Adachi S., Ito E., Ogawa S., Ito M., Nakahata T., Heike T.: Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome. *Blood* in press.
- Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S, Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T, Nakahata T., Saito MK: Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions. *PLoS ONE.* in press.
- 中畑龍俊: 総論 再生医療の進歩 (II 再生医療の進歩). (特集 最先端医療の進歩—臓器移植・再生医療・遺伝子治療), *小児科診療* 75(1):57-63, 2012.
- 中畑龍俊: 白血病治療の進歩と今後の展望. *日本小児血液・がん学会雑誌* 49(1・2):11-15, 2012.
- 中畑龍俊、丹羽明: 幹細胞増幅、第10章

内科疾患と再生医療、カラー版内科学、門脇孝、永井良三(総編集)、p447-450, 2012, 西村書店、東京.

- 齋藤潤、中畑龍俊: 疾患特異的 iPS 細胞. *再生医療* 12(1):19-29, 2013.

2. 学会発表

- Manabe A, Kikuchi A, Kojima S, Tsuchida M, Hayashi Y, Koike K, Ohara A, Ishii E, Komada Y, Nakahata T.: Long-term follow-up of more than 545 children with myelodysplastic syndrome (MDS) and myeloproliferative neoplasms (MPN). VI International Symposium on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures in Childhood, November 7-9, 2012, Prague
- Honda Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Kojima S, Ito M, Kikuchi A, Nakahata T., Manabe A: Clinic characteristics of 23 children with juvenile myelomonocytic leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of LSPHO. VI International Symposium on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures in Childhood, November 7-9, 2012, Prague
- Hasegawa D, Chen X-j, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T., Manabe A: Treatment outcome of 67 cases with refractory cytopenia of childhood (RCC): A Propective Registration Through The Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). VI International Symposium on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures in Childhood, November 7-9, 2012, Prague
- Tomizawa D., Tawa A., Watanabe T., Saito A.M., Kudo K., Taga T., Iwamoto S., Shimada A., Terui K., MD, Moritake H., Kinoshita A., Takahashi H., Nakayama H., Koh K., Kigasawa H., Kosaka Y., Miyachi H., Horibe K., Nakahata T., Adachi S.: Excess reduction of anthracyclines results in inferior event-free survival in core binding factor acute myeloid leukemia in children; A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 8-11, 2012, Atlanta.
- Suzuki N., Hira A., Niwa A., Saito M., Matsuo K., Nakahata T., Takata M., Yabe M.: Mesodermal development from reprogrammed Fanconi anemia cells is affected by ALDH2 enzymatic activity. 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 8-11, 2012, Atlanta

- Yagasaki H., Watanabe K., Kudo K., Tsuchida M., Shichino H., Morimoto A., Kobayashi R., Yabe H., Kikuchi A., Ohga S., Ito E., Ohara A., Nakahata N., Kojima S.: Immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and Cyclosporine for fulminant aplastic anemia. 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 8-11, 2012, Atlanta
- Tomizawa D., Tawa A., Watanabe T., Saito A.M., Kudo K., Taga T., Iwamoto S., Shimada A., Terui K., Moritake H., Kinoshita A., Takahashi H., Nakayama H., Koh K., Kigasawa H., Kosaka Y., Miyachi H., Horibe k., Nakahata T., Adachi S.: Appropriate dose modification in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia; A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 8-11, 2012, Atlanta
- Hasegawa D., Tawa A., Tomizawa D., Watanabe T., Saito A., Kudo K., Taga T., Iwamoto S., Shimada A., Terui K., Moritake H., Kinoshita A., Takahashi H., Nakayama H., Koh K., Kigasawa H., Kosaka Y., Miyachi H., Horibe K., Nakahata T., Adachi S.: Attempts to optimize post-induction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 8-11, 2012, Atlanta
- 中畑龍俊：特別講演、iPS 細胞研究の今、その可能性と将来展望. 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20 日 福岡国際会議場 福岡市
- 井澤和司、土方敦司、西小森隆太、小原収、田中尚子、河合朋樹、八角高裕、斎藤潤、中畑龍俊、平家俊男：次世代シーケンサーによる NLRP3 体制モザイクの診断. 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20-22 日 (21 日) 福岡国際会議場 福岡市 (口演)
- 石田宏之、今井耕輔、本間健一、田村真一、今村俊彦、斎藤潤、大嶋宏一、伊藤雅文、中畑龍俊、野々山恵章：白血球減少、骨髄異形成とリンパ浮腫を呈する GATA-2 異常. 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20-22 日 (21 日) 福岡国際会議場 福岡市 (口演)
- Yanagimachi M, Niwa A, Tanaka T Oshima K, Saito M Nakahata T: Differentiation of monocytic lineage cells from human iPS cells by using a serum and feeder free culture method. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), June13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
- Niwa, Akira, Saito, Megumu, Oshima, Koich, Yanagimachi, Masakatsu, Tanaka, Takayuki, Kato, Itaru, Nakahata, Tatsutoshi: Human ESC/IPSC-Derived mesenchymal stroma can support hematopoietic progenitors. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), June13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
- Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Tanaka T, Saida S, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Matsubara K, Adachi S, Nakahata T, Heike T: Induced pluripotent stem cell model of severe congenital neutropenia with HAX1 gene deficiency. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), June13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
- Yokoyama K, Ikeya M, Nasu A, Tanaka T, Saito M, Umeda K, Nishikomori R, Nakahata T, Heike T, Toguchida J: Understanding the pathology of the arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome by using iPS cells technology. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), June13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
- Tanaka T, Saito MK., Takahashi K, Yamanaka S, Nakahata T: Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), June13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
- 井澤和司、西小森隆太、吉岡耕平、斎藤潤、中畑龍俊、平家俊男：CINCA 症候群における NLRP3 体細胞モザイク変異. 第 33 回日本炎症・再生医学会 2012 年 7 月 5-6 日 (5 日) ホテル日航福岡 (ポスター)
- 中畑龍俊：招待講演、難治性血液疾患と iPS 細胞. 再生つばさの会 (再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間ヘモグロビン素尿症患者・家族の会)「横浜医療講演会」 2012 年 9 月 8 日 神奈川県総合薬事保健センター
- 中畑龍俊：教育講演、小児患者における iPS 細胞の応用. 第 49 回日本小児アレルギー学会 2012 年 9 月 16 日 大阪国際会議場
- 中畑龍俊：特別講演、iPS 細胞の今とこれから. 第一回市民公開講座「iPS 細胞こんにちわ！～さい帯血は生命のお母さん～」 2012 年 11 月 29 日 よみうりホール (東京)
- 中畑龍俊：招請講演、iPS 細胞研究の進展. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 2012 年 11 月 29 日～12 月 2 日 (11/30) 国立京都国際会館

- 本田裕子、土田昌宏、増永敦子、吉見礼美、小島勢二、伊藤雅文、菊池陽、中畑龍俊、真部淳：経過中に急性転化した JMML23 例の検討；MDS 委員会のデータベースから（口演）第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012 年 11 月 30-12 月 2 日（11/30）パシフィコ横浜会議センター
- 才田聡、渡邊健一郎、佐藤亜以子、照井君典、吉田健一、奥野友介、土岐力、王汝南、白石友一、宮野悟、加藤格、森嶋達也、梅田雄嗣、平松英文、藤野寿典、足立壮一、丹羽明、中畑龍俊、伊藤悦朗、小川誠司、平家俊男：NOG マウスを用いた TAM の病態解析（口演）第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012 年 11 月 30-12 月 2 日（12/2）パシフィコ横浜会議センター
- Hasegawa D, Chen X-j, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A: Treatment outcome of refractory cytopenia of childhood(RCC):A prospective registration through the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology(JSPHO) between 1999 and 2008. (ワークショップ) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012 年 11 月 30-12 月 2 日（12/2）パシフィコ横浜会議センター
- Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kudo K, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Watanabe K, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Ohga S, Nakahata T, Kojima S on behalf of Japanese Childhood Aplastic Anemia Study Group: Outcome of Immunosuppressive therapy in children with fulminant aplastic anemia. (ワークショップ) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012 年 11 月 30-12 月 2 日（12/2）パシフィコ横浜会議センター

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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」

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

臨床調査個人票データベースの入力率と有用性の検討

研究分担者：太田晶子（埼玉医科大学医学部公衆衛生学・講師）

研究協力者：島田直樹（国際医療福祉大学基礎医学研究センター・教授）

研究要旨

再生不良性貧血の臨床調査個人票（個人票）を利用し、個人票データベースの入力状況、データベースの仕組みの現状について、観察・検討し、本データベースの有効活用、有用性について議論する。2012年8月現在、個人票の入力率は、2009年度が79%と最も高く、その他の年度は約50~70%であった。入力率は都道府県により大きく異なり、同じ県でも年度によって入力率は異なる。全体の入力率が79%と最も高かった2009年度では、入力率が95%以上であるのは31県、10%未満であるのは3県であった。入力率が最も低かった2007年度では、入力率が95%以上であるのは14県、10%未満であるのは14県であった。全体の入力率（約50~79%）は一部の県の入力率が著しく低いことの反映と考えられた。

これまで個人票に基づく様々な疫学的知見（性・年齢分布、発病年齢分布、臨床所見の有所見状況、治療状況、治療効果等の臨床疫学特性）を示してきているが、個人票は全国規模で経年的に疫学的知見が得られる有用な情報源と考える。個人票データベースにはいくつかの問題点がある。診断の妥当性、記載内容の正確性、個人票記載項目の有用性、入力率の問題、受給非継続者の受給中止理由が未把握である問題などである。特に、受給非継続者の受給中止理由を把握することは、患者をフォローアップして観察していく上で重要な課題と考える。個人票データベースは、このような課題を含んでいるが、難病の疫学特性を全国規模で経年的に把握できる貴重な情報源であり、現状ではこのようなデータベースの特性を考慮した上で有効活用してみせるとともに、問題点については、具体的に改善を進めていく必要がある。国において進められている難病対策の改革の議論において、難病患者データの精度向上と有効活用についての検討が行われているが、難病患者のデータベースの仕組みの改善が期待される。

A. 研究目的

再生不良性貧血は、厚生労働省により特定疾患治療研究事業として医療受給対象疾患に指定されている。特定疾患治療研究事業は、患者の医療費の自己負担分を公費で補助し、受療を促進することで多くの患者情報を得て病因解明や治療法開発などの調査研究を推進しようとするものである。

特定疾患治療研究事業において、臨床調査個人

票（以下、個人票）が全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。厚生労働省の難病患者認定適正化事業において、個人票の内容は、都道府県（あるいは保健所）によって、WISH（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムによって電子入力され、オンラインで厚生労働省へデータが届く仕組みに

なっている。2003年度以来、本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となっている。

本研究では、再生不良性貧血の臨床調査個人票を利用し、臨床調査個人票データベースの入力状況、データベースの仕組みの現状について、観察・検討し、本データベースの有効活用、有用性について議論する。

B. 研究方法

2012年8月現在電子入力済みの、2003年度から2011年度までの再生不良性貧血の個人票を利用した。個人票は厚生労働省に文書で利用申請し、使用許可を得た。

2003～2011年度の個人票の入力件数を確認した。個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、その割合、入力率を確認することが必要である。そのための分母、受給者の全数を厚生労働統計の「衛生行政報告例」^{1)～3)}から得た。なお、ここから得られる受給者の全数は各年度末現在の受給者証所持者数である。入力率は、「各年度の電子入力された個人票数／衛生行政報告例による各年度末現在の受給者数」として求めた。

なお、同じ年度に新規、更新両方が入力されていた例については、新規のみ採用した。その他、同一症例が重複して入力されていた場合は1件のみを採用して解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱に基づき実施した。利用したデータには、個人名、住所など個人を同定できるものは含まれていない。

C. 研究結果

再生不良性貧血の個人票データベースの入力状況を示す。

表1に2003～2011年度の再生不良性貧血の個人票の入力件数、入力率(2012年8月現在)を示した。各年の個人票入力件数は約4,500～7,500件であり、2009年が7,505件と最も多い。入力率でみ

ると、2009年度が79%と最も高く、その他の年度は約50～70%である。最新年度の2011年度は入力完了していない県があると思われ、入力率は55%と低い。

表2に2003～2011年度データの都道府県別入力率(2012年8月現在)を、表3に個人票入力率別にみた都道府県数を示した。都道府県(県)により入力率は大きく異なる。同じ県でも年度によって入力率は異なる。全体の入力率が79%と最も高かった2009年度では、入力率が95%以上であるのは31県、10%未満であるのは3県であった。入力率が最も低かった2007年度では、入力率が95%以上であるのは14県、10%未満であるのは14県であった。多くの県の入力率が低いために全体の入力率が低いのではなく、入力率が著しく低い県が少数あることが全体の入力率を低くしている。

D. 考察

個人票の入力率は、2009年度が79%と最も高く、その他の年度は約50～70%である。入力率は都道府県により大きく異なり、全体の入力率(約50～79%)は一部の県の入力率が著しく低いことの反映と考えられた。一部の県が入力しない理由として、入力にかかる事務的負担(入力を委託する費用あるいは人件費)が主な理由⁴⁾と考えられる。入力率は、データの代表性に関わることである。考え方として患者の特性が都道府県によって異なっているということでないなら、入力された患者についての所見が全体に当てはまる、患者全体と大きな違いはないだろうと期待できると考えられるが、批判はあり得るだろう。今後も入力状況については継続的に観察していく必要があると考える。

個人票データベースの有効活用、有用性について議論する。

有用性については、これまで個人票に基づく様々な疫学的知見を示してきたとおりである。性・年齢分布、発病年齢分布、重症度分布、臨床

所見の有所見状況、治療状況、治療効果等の臨床疫学特性などである。また、各患者データを縦断的に連結できるので、連結した患者の所見の変化を知ることができる。個人票は全国規模で経年的に疫学的知見が得られる有用な情報源と考える。

個人票データベースにはいくつかの問題点がある。一つは、診断の妥当性の問題である。例えば、患者の利益のために、診断が多少曖昧でも受給させてあげようという臨床家の判断が紛れ込む余地がある。県は専門医による認定審査を行っているが、これがどこまで厳格であるかという問題もあるかもしれない。また、記載内容が正確でなければ、認定審査も確実にはできず、そこから得られる臨床情報も正確性が下がる。また、患者であっても受給しなければその者は受給者データからは漏れている。例えば、収入が充分で医療費補助のメリットがない者、他の保健福祉制度を利用するため受給しない患者はある程度いると考えられる。例えば、小児は市町村が医療費助成をしているので受給者データからは漏れやすく、また生活保護の医療扶助を受けている者も漏れるだろうと考えられる。また、臨床調査個人票の内容が、適切な診断、認定、臨床情報（治療効果、予後を反映する指標などを含めた）の把握に有用な内容となっているかなどは継続的に検討していく課題と思われる。データベースの入力率の問題については、前述の通りである。最後に、現在のデータベースの大きな課題として、受給非継続者の受給中止理由が未把握である問題が挙げられる。個人票データベースでは、データ抽出時に割り当てられた受給者の番号で各年の各患者データが連結できるので、連結した患者の所見の変化を知ることができる。受給を中止するとデータはそこで途切れ、中止が、治癒軽快したからなのか、死亡したから受給しなくなったのかはわからない。受給を継続しない者について、その理由の確認ができる制度になれば患者のコホート研究（フォローアップ研究）になるのであるが、残念な点である。今後、患者

をフォローアップしていく形の情報収集になるとより有用なデータベースになると考える。

個人票データベースは、上記のような課題を含んでいるが、難病の疫学特性を全国規模で経年的に把握できる貴重な情報源であり、現状ではこのようなデータベースの特性を考慮した上で有効活用してみせるとともに、問題点については、具体的に改善を進めていく必要がある。現在、国において進められている難病対策の改革の議論において、難病患者データの精度向上と有効活用についての検討がなされているが、難病患者のデータベースの仕組みの改善が期待される。国は平成26年度から臨床調査個人票データベース、つまり受給者の登録システムの改変を目指している。これまでの個人票データベースとの整合性も含めて必要な改善を検討し、より有用なデータベースになることを期待する。

E. 結論

再生不良性貧血の臨床調査個人票（個人票）を利用し、個人票データベースの入力状況、データベースの仕組みの現状について、観察・検討し、本データベースの有効活用、有用性について議論した。個人票データベースは、いくつかの課題を含んでいるが、難病の疫学特性を全国規模で経年的に把握できる貴重な情報源であり、現状ではこのようなデータベースの特性を考慮した上で有効活用してみせるとともに、問題点については、具体的に改善を進めていく必要がある。

文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：地域保健・老人保健事業報告（地域保健編）（平成15年度）
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）（平成16、17、18、19、20年度）
- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：衛生行政報告例（平成21、22年度）