

- patient-derived iPSCs. Stem Cell Reports in press.
- 12) 中畑龍俊：iPS細胞からHTSに耐えうる疾患モデル評価系の構築。国際医薬品情報通巻第1026号：25-27 2015年1月26日
- 13) 中畑龍俊：特集によせて。(iPS細胞を用いた難病研究—臨床病態解明と創薬に向けた研究の最新知見、編集：中畑龍俊) ; 遺伝子医学MOOK27：23-26, 2015年2月5日メディカルドゥ発行
2. 学会発表
- 1) Hasegawa D, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaiki Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A: Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Refractory Cytopenia of Childhood. 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco
- 2) Taga T, Watanabe T, Kudo K, Tomizawa, D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H., Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S:: Risk-Oriented Therapy for Myeloid Leukemia of Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study By the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco
- 3) Takahashi H, Watanabe T, Kinoshita A, Yuza Y, Moritake H, Terui K, Iwamoto S, Nakayama H, Shimada A, Kudo K, Taki T, Yabe M, Matsushita H, Yamashita, Y, Koike K, Ogawa A, Kosaka Y, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Horibe, K, Nakahata T, Miyachi H, Tawa A, Adachi S:: High Event-Free Survival Rate with Minimum-Dose- Anthracycline Treatment in Childhood Acute Promyelocytic Leukemia: A Nationwide Prospective Study By the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco
- 4) Nishinaka Y, Niwa, A, Osawa M, Watanabe A, Nakahata T, Saito MK: Exploring the Pathogenesis of Down Syndrome-Related Myeloproliferative Disorders Using iPSCs. 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco (poster).
- 5) Niwa A, Ho+a A, Saito MK, Nakahata T: Phenomic Screen in Vivo and in Vitro to Explore Novel Pathogenesis of AML1-ETO-Positive Leukemia Using PSC-Derived Hematopoietic Cells. 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco (poster).
- 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（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

## 特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

研究分担者：神田 善伸（自治医科大学内科学講座血液学部門・総合医学第1講座・教授）

### 研究要旨

再生不良性貧血の初期治療の決断のために必要となる情報として、免疫抑制療法における早期死亡の解析をメタアナリシスの手法を用いて行う。平成26年度はメタアナリシスの研究計画を立案し、さらに、対象となる臨床研究の検索を行い、抽出された研究について綿密な調査に基づいて取捨選択を行った。将来的に免疫抑制療法と造血幹細胞移植の成績と比較する臨床決断分析を計画する。

#### A. 研究目的

再生不良性貧血の初期治療の決断のために必要となる情報として、免疫抑制療法における早期死亡の解析をメタアナリシスの手法を用いて行う。さらに免疫抑制療法と造血幹細胞移植の成績と比較する臨床決断分析を計画する。これらの研究成果を元にして、再生不良性貧血患者の移植適応について再考し、ガイドラインに反映させる。

#### B. 研究方法

平成26年度はメタアナリシスの研究計画を立案した。さらに、対象となる臨床研究の検索を行い、抽出された研究について綿密な調査に基づき、メタアナリシスに含めるべき研究の取捨選択を行った。

（倫理面への配慮）

連結不可能匿名化された既存資料を用いる研究である。

#### C. 研究結果

平成26年度はメタアナリシスのための予備

的調査にとどまり、具体的な研究結果は得られていない。

#### D. 考察

研究結果には到達していないが、メタアナリシスは文献検索などの準備段階が重要であり、十分な時間をかけて予備調査を継続した後に、実際の解析に移行する。

#### E. 結論

研究計画は順調に推移している。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A & Mori S. Changes in the clinical impact of high-risk human leukocyte antigen allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bo

ne marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20 (526-535).

● Kanda J, Ichinohe T, Fuji S, Maeda Y, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Nakamae H, Kobayashi N, Mori T, Mori SI, Morishima Y, Atsuta Y & Kanda Y. The impact of HLA mismatch direction on the outcome of unrelated bone marrow transplantation: A retrospective analysis from the JSHCT. Biol Blood Marrow Transplant (in press).

● Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Eto T, Kobayashi N, Iwato K, Morishima Y, Sakamaki H, Atsuta Y & Kanda Y. Decision analysis for donor selection in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1AG mismatched related donor. Blood Cancer J 2014;4 (e263).

## 2. 学会発表

該当なし

## 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.

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

再生不良性貧血の受給継続率の把握—臨床調査個人票の解析—

研究分担者：太田 晶子（埼玉医科大学医学部公衆衛生学・准教授）

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

2008～2012 年度の臨床調査個人票を経年的にデータリンケージすることにより、再生不良性貧血の受給継続率を明らかにした。データ入力率が良い 13 都県を解析対象とした。2008 年度受給者の 1～4 年後の受給継続の有無を確認し、2008 年度受給者のうち 2009、2010、2011、2012 年度に受給している割合をそれぞれ 1、2、3、4 年後受給継続率として算出した。2008 年度受給者の解析対象数は、2,357 であった。全体の継続率は、1 年後 82.3%、2 年後 75.4%、3 年後 66.5%、4 年後 60.8% であった。受給開始後 1 年で継続率は大きく低下し、その後は緩やかに低下していた。受給継続率の把握は、今後の受給者の動向を把握する上で有用な情報である。継続率は疾患の生存率、治癒率の反映であり、今後、臨床調査個人票の登録システムにおいて受給非継続の理由（死亡、治癒・軽快）の把握ができれば疾患の予後把握が可能となり、より有用なデータベースになると考える。

A. 研究目的

再生不良性貧血は、厚生労働省の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において、臨床調査個人票（個人票）は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、電子化された臨床調査個人票データベースを利用し、再生不良性貧血の医療受

給継続率を明らかにする。また、性、年齢、重症度別に受給継続率（継続率）を明らかにし、受給継続に影響を与える要因を明らかにする。

B. 研究方法

2014 年 8 月現在入力済みの 2008 年度から 2012 年度の臨床調査個人票を用いた。都道府県によりデータの電子入力状況十分でないため各年度の入力状況を都道府県別に確認し、入力率（入力された受給者数／衛生行政報告例から得られる受給者数（全数））が 2009～2012 年度ともに 0.90 以上、2008 年度のそれが 0.80 以上の 13 都県（岩手、茨城、栃木、群馬、東京、富山、福井、山梨、兵庫、山口、愛媛、熊本、沖縄）を解析対象とした。2008 年度医療受給者の 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後の受給継続の有無を確認し、2008 年度受給者のう

ち 2009 年度、2010 年度、2011 年度、2012 年度に受給している割合をそれぞれ 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後受給継続率として算出した。

(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則り実施した。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

2008 年度受給者の解析対象数は、2,357 (男 989、女 1,368) であった。新規・更新別では、新規 313、更新 2,044 であった。

表 1 に 2008 年度受給者の受給継続率を示した。全体の受給継続率は、1 年後 82.3%、2 年後 75.4%、3 年後 66.5%、4 年後 60.8% であった。受給開始後 1 年で継続率は大きく低下し、その後は緩やかに低下していた。性別にみると、4 年後継続率は男 55.8%、女 64.4% と、女が男に比べて高かった。観察期間が長くなるほど性差が拡大していた。年齢別では 30 歳代～60 歳代で継続率が比較的高かった。重症度分類 stage 1,2,3,4,5 で、4 年後継続率は、それぞれ 64.0%、68.6%、54.1%、48.0%、28.3% であり、重症度が高いほど継続率は低かった。

新規受給者の継続率は更新受給者に比べて低かった。新規の継続率は、1 年後 69.3 %、2 年後 59.4%、3 年後 52.4%、4 年後 46.6% であり、受給開始後 1 年で継続率は大きく低下し、その後は緩やかに低下していた。

### D. 考察

臨床調査個人票を経年的にデータリンクージュすることにより、再生不良性貧血の受給継続率を明らかにした。臨床調査個人票の入力状況の良い 13 都県を選んで継続率を観察すること

で、入力漏れのために受給継続しているにもかかわらず非継続と判定された者の数はごくわずかであると考ええる。

継続率は疾患の生存率、治癒率の反映である。2003 年度以降、軽快者は受給者から登録者へ変更する登録者制度ができた。この登録者への変更数は衛生行政報告例で把握されている。これに基づく 2008 年～2011 年における再生不良性貧血の受給者から登録者への変更割合は、年間 2～4% であり<sup>1)</sup>、少なくともこれは軽快・治癒による受給非継続者の割合といえる。

新規受給者に比べ更新受給者の方が継続率が高いこと、女が男より継続率が高いこと、30～60 歳代で継続率が高い傾向があることなどは、これまでの医療受給者調査の知見<sup>2),3)</sup> と同様の特徴であった。今後、新規受給者を対象にして受給継続率に影響を与える要因をさらに詳細に検討したい。

受給継続率の把握は、今後の受給者の動向を把握する上で有用な情報である。継続率は疾患の生存率、治癒率の反映であり、今後、臨床調査個人票の登録システムにおいて受給非継続の理由(死亡、治癒・軽快)の把握ができれば疾患の予後把握が可能となり、より有用なデータベースになると考える。

### E. 結論

臨床調査個人票を経年的にデータリンクージュすることにより、再生不良性貧血の受給継続率を明らかにした。継続率は疾患の生存率、治癒率の反映であり、今後、臨床調査個人票の登録システムにおいて受給非継続の理由(死亡、治癒・軽快)の把握ができれば疾患の予後把握が可能となり、より有用なデータベースになると考える。

## 文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 平成 20～23 年度衛生行政報告例. 東京：厚生統計協会. 2008-2011.
- 2) 柴崎智美, 永井正規, 瀧上博司, 他. 特定疾患治療研究事業医療受給者の経年変化 受給者調査リンケージデータを用いた解析. 日本公衆衛生雑誌 2005; 52: 1009-1020.
- 3) 太田晶子, 仁科基子, 石島英樹, 泉田美知子, 永井正規. 臨床調査個人票を用いた受給継続状況の検討. 特定疾患の疫学に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書. p87-101. 2008.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

● Ohta A, Nagai M, Nishina M, Shimada N, Nakao S, Kurokawa M. Incidence of aplastic anemia in Japan: analysis of data from a nationwide registration system. The 20th International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology. 2014.8.17-21, Anchorage, Alaska, USA

● Nagai M, Ohta A, Nishina M, Shimada N, Nakao S, Kurokawa M. Sex, age and other epidemiological characteristics of aplastic anemia patients in Japan. The 20th International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology. 2014.8.17-21, Anchorage, Alaska, USA

● 島田直樹、太田晶子、中尾眞二、黒川峰夫. 再生不良性貧血患者の新規申請から 3 年目までの縦断的検討. 第79回日本民族衛生学会総会、2014年11月21-22日、茨城

## 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

表1. 再生不良性貧血 2008年度受給者の受給継続率、2008-2012年度

	2008年度受給者		2009年度		2010年度		2011年度		2012年度	
	n	%	n	継続率	n	継続率	n	継続率	n	継続率
全体	2,357	100%	1,940	82.3%	1,778	75.4%	1,568	66.5%	1,433	60.8%
新規・更新										
新規	313	100%	217	69.3%	186	59.4%	164	52.4%	146	46.6%
更新	2,044	100%	1,723	84.3%	1,592	77.9%	1,404	68.7%	1,287	63.0%
性										
男	989	100%	795	80.4%	715	72.3%	619	62.6%	552	55.8%
女	1,368	100%	1,145	83.7%	1,063	77.7%	949	69.4%	881	64.4%
年齢										
0～9	43	100%	29	67.4%	28	65.1%	17	39.5%	16	37.2%
10～19	110	100%	95	86.4%	84	76.4%	71	64.5%	62	56.4%
20～29	185	100%	144	77.8%	126	68.1%	104	56.2%	98	53.0%
30～39	221	100%	191	86.4%	177	80.1%	156	70.6%	144	65.2%
40～49	203	100%	174	85.7%	171	84.2%	162	79.8%	154	75.9%
50～59	289	100%	252	87.2%	241	83.4%	226	78.2%	213	73.7%
60～69	465	100%	391	84.1%	366	78.7%	343	73.8%	321	69.0%
70～79	550	100%	453	82.4%	413	75.1%	355	64.5%	313	56.9%
80～	291	100%	211	72.5%	172	59.1%	134	46.0%	112	38.5%
重症度										
stage1	1,218	100%	1,043	85.6%	967	79.4%	844	69.3%	780	64.0%
stage2	503	100%	429	85.3%	404	80.3%	373	74.2%	345	68.6%
stage3	270	100%	220	81.5%	194	71.9%	167	61.9%	146	54.1%
stage4	229	100%	164	71.6%	142	62.0%	124	54.1%	110	48.0%
stage5	92	100%	50	54.3%	39	42.4%	30	32.6%	26	28.3%
不明	45	100%	34	75.6%	32	71.1%	30	66.7%	26	57.8%

### III. 協力者研究報告書



## 骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植法の検討

研究協力者：直江 知樹（国立病院機構名古屋医療センター・院長）

### 研究要旨

近年、骨髄異形成症候群の治療としてメチル化阻害剤が導入されたが、未だ根治を目指せる治療法は同種造血幹細胞移植のみである。当研究では、最近 10 年間の名古屋医療センターでの骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植成績について検討を行った。白血球化した症例でも長期生存が得られる例がある一方で、死因の多くは合併症であった。移植成績向上のためには、骨髄非破壊的前処置法を用いるなど治療関連死亡を減らす試みが必要である。また、最適な移植時期、ドナー、移植までの病勢コントロールについてはさらなる検討課題である。

### A. 研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）は、クローン性造血幹細胞疾患であり、造血不全あるいは白血病に移行する難治性の疾患である。近年、メチル化酵素阻害薬であるアザシチジンが使用可能となり、MDS の予後の改善が期待されているが、根治を目指せる治療法は造血幹細胞移植のみである。元来高齢者に多い疾患のため移植適応となる患者は少なかったが、最近の移植方法の発展により、移植対象年齢の上限は上昇しており、今後造血幹細胞移植を施行する症例は増加すると考えられる。そこで、これまで当院で行った MDS に対する移植成績を後方視的に検討することにより、今後の移植成績向上、治療戦略開発の基礎的データをを得ることを目的とする。

### B. 研究方法

2004 年 1 月～2013 年 12 月に名古屋医療センターで施行された MDS に対する同種造血幹細胞移植を症例について、患者カルテより診療情報を取得することにより背景因子、移植成績の解析を行った。

（倫理面への配慮）

後方視的研究であり、個人の特定につながる

情報は収集していない。

### C. 研究結果

期間中、初回同種造血幹細胞移植を受けた MDS および MDS から進展した白血病患者数は 13 例であった。

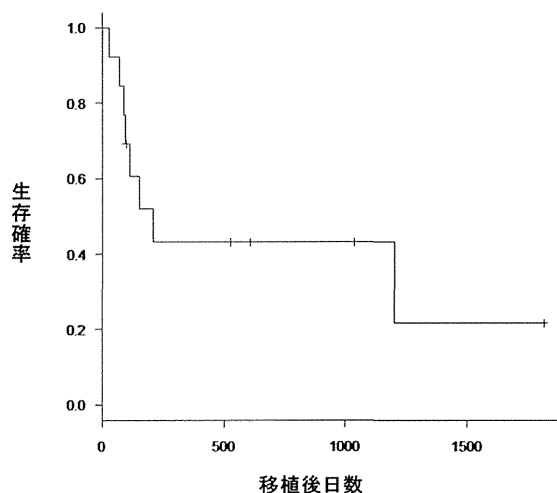
### 患者背景

年齢中央値(範囲)、歳	44(19-65)
性別(男/女)	10/3
診断時の病型	
RCMD	8
RAEB-1	1
RAEB-2	4
診断時のIPSS	
Low	1
Intermediate-1	2
Intermediate-2	5
High	5
移植時の病型	
RCMD	6
RAEB-2	1
AML	6
ドナー	
HLA一致同胞	2
HLA一致非血縁	5
HLA半合致血縁	1
臍帯血	5
前処置	
骨髄破壊的	9
骨髄非破壊的	4
診断から移植までの期間中央値(範囲)、日	283(86-2316)

診断時 RAEB-2 の患者の全例が移植時白血病

化していた。白血病の状態に移植した6例全例が移植前に化学療法を受けていたが、寛解に至ったのは2例のみであった。他にアザシチジンの治療を受けた患者も2例あったが、いずれも無効であった。診断時IPSSでIntermediate-2以上の患者10例のうち、途中で通院を自己中断した1例を除く9例の移植までの中央値は145日であった。

#### 全生存率



移植後2年の全生存率は43.3%であった。白血病状態で移植した症例とそれ以外の症例とでは、全生存率に大きな差を認めなかった。

#### 死因

本解析の時点で5例が生存しており、8例が死亡していた。死因の内訳を以下に示す。

急性GVHD	3
間質性肺炎	1
間質性肺炎以外の肺合併症	2
出血	1
原疾患	1

急性GVHDや肺合併症といった治療関連死亡が7例であり、原疾患の再発・悪化による死亡は1例のみであった。治療関連死亡例のうち4例が移植後100日以内に死亡していた。

#### D. 考察

少数例の検討ではあるが、当院での移植症例の特徴がいくつか観察された。一つは、診断時IPSSでIntermediate-2以上であり当初より移植を計画したであろう患者でも、移植まで多くは100日以上が経過しており、その間に病期の進行が認められていることである。この場合、移植前に化学療法やアザシチジンによる治療が行われているが、その治療は限定的であった。移植が適応となる患者に対しては、代替ドナーを検討するなど、適切な時期に移植を行うことが必要と考えられた。また、死因のほとんどが治療関連死亡であった。我々の症例は比較的若年者が多く、そのため骨髄破壊的前治療を行った症例が多かったことも、要因の一つと考えられる。MDS患者の場合、移植までの間に感染症の合併などによって状態が悪化することもありうる。今後より年齢の高い患者の移植が増えることを考えても、MDSの移植における骨髄非破壊的前処置法の確立は重要な課題である。

#### E. 結論

MDSに対する同種造血幹細胞移植は長期生存が期待できる有望な治療法であるが、今後の成績向上のためには、治療関連死亡を減らす試みが必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Miyamura K, Okamoto S, Usui N, Hino M, Akashi K, Nakaseko T, Takahashi N, Nakatani K, Takahashi K, Nobori T, Naoe T : Evaluation of clinical performance of the major BCR-ABL mRNA detection kit which enables conversion to international standard scale using the reference material

calibrator.Rinsho Ketsueki. 2014; 55(5):534-40.

- Hayakawa F, Tomita A, Naoe T :  
Development of acute pure red  
cell aplasia after deferasirox  
administration in two c  
ases of myelodysplastic synd  
rome.Rinsho Ketsueki. 2014;55  
(4):445-9.

## 2. 学会発表

該当なし

## 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

## 先天性造血不全症候群の研究

研究協力者：真部 淳（聖路加国際病院小児科）

### 研究要旨

小児の骨髄不全として先天性あるいは家族性疾患が一定の割合を占める、中でも遺伝性骨髄不全症候群は重要なカテゴリーと考えられる。小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1000例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから遺伝性骨髄不全症候群と診断された小児例について検討を行った。先天性造血不全症候群としてFanconi 貧血 (FA) : 21例、Shwachman 症候群 (SDS) : 12例、Dyskeratosis congenita (DC) : 8例、Diamond-Blackfan 貧血 (DBA) : 28例、先天性重症好中球減少症 (SCN) : 7例、先天性血小板減少症 (巨大血小板性血小板減少症、先天性無巨核球性血小板減少症など、診断困難例含む) : 21例、その他先天性造血不全症候群疑い : 17例が集計された。今回の結果より、いまだに診断困難な症例も数多く存在することから、今後、網羅的な診断システムを確立し、予後追跡を行って検証する必要があると思われる。

### A. 研究目的

小児のMDSは、頻度は低く診断は難しく予後は不良な症候群である。2009年に開始された小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS委員会による中央診断を用いた前方視的登録により、1000例を超える小児例が把握された。小児のMDSの大きな特徴として、先天性疾患あるいは家族性疾患が多いことがあげられるが、新たなカテゴリーに属する疾患も明らかになってきた。本研究では病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進する。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、診療ガイドとして公表し、全国の医療機関で使用可能とすることにより、我が国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

### B. 研究方法

小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1000例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから遺伝性骨髄不全症候群と診断された小児例について検討を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験は、

- ⑤ ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。
- ⑥ 調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。
- ⑦ 患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。
- ⑧ 協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

### C. 研究結果

日本小児血液・がん学会の協力の下、1000例の中央診断がなされ、その中で先天性造血不全症候群としてFanconi 貧血 (FA) : 21例、Shwachman 症候群 (SDS) : 12例、Dyskeratosis congenita (DC) : 8例、Diamond-Blackfan 貧

血 (DBA) : 28 例、先天性重症好中球減少症 (SCN) : 7 例、先天性血小板減少症 (巨大血小板性血小板減少症、先天性無巨核球性血小板減少症など、診断困難例含む) : 21 例、その他先天性造血不全症候群疑い : 17 例が集計された。

#### D. 考察

再生不良性貧血/MDS と診断された成人例における 2-4%が潜在性 DC であると報告されている (H Yamaguchi. Blood 2003 & NEJM 2005)。一方、小児の再生不良性貧血/低形成 MDS でも約 2%でテロメラーゼ複合体関連遺伝子の変異が報告されている (CA Ortmann. Haematologica 2006, J Liang, Haematologica, 2006)。小児に特有な MDS である RCC と診断された 117 例中 17 例で染色体断裂試験が陽性で、そのうち 9 例 (8%) では FA を疑わせる所見や家族歴がなかった (A Yoshimi. BJH 2012)。一方、RCC と診断された 120 例において SBDS 遺伝子を解析したが、潜在性 SDS は認められなかった (A Karow. Haematologica 2011)。

今回の結果より、いまだに診断困難な症例も数多く存在することから、今後、網羅的な診断システムを確立し、予後追跡を行って検証する必要があると思われる。

#### E. 結論

前方視的中央診断により、5 年間に 97 例が遺伝性骨髄不全症候群症例と診断された。DBA、DC、FA、SCN、SDS の 5 病型各々の特徴が明らかになったが、いまだに診断困難な症例も数多く存在し、今後、網羅的な診断システムを確立することが望まれる。

#### 研究協力者

中畑龍俊 (京都大学 iPS 細胞研究所)、長谷川大輔、平林真介 (聖路加国際病院小児科)

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi H, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A: Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. Br J Haematol 166:758-766, 2014
- 2) Niemeyer CM, Loh ML, Cseh A, Cooper T, Dvorak CC, Chan R, Xicoy B, Germing U, Kojima S, Manabe A, Dworzak M, De Moerloose B, Stary J, Smith OP, Masetti R, Catala A, Bergstraesser E, Ussowicz M, Fabri O, Baruchel A, Cave H, Zwaan M, Locatelli F, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Flotho C, Yoshimi A: Criteria for evaluating response and outcome in clinical trials for children with juvenile myelomonocytic leukemia. Haematologica 100:17-22, 2015
- 3) Moriwaki K, Manabe A, Taketani T, Kikuchi A, Nakahata T, Hayashi Y: Cytogenetic and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan. Int J Haematol, in press
- 4) Ono R, Hasegawa D, Hirabayashi S, Kamiya T, Yoshida K, Yonekawa S, Ogawa C, Hosoya R, Toki T, Terui K, Ito E, Manabe A: Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and GATA1 mutations in phenotypically normal children. Eur J Pediatr, in press

##### 2. 学会発表

- 6) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Okuno Y, Irie M, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S: Central Morphology Review in Childhood Bone Marrow Failure in Japan. アメリカ血液学会 (2014年12月、サンフランシスコ)
- 7) Hasegawa D, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A: Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Refractory Cytopenia of Childhood. アメリカ血液学会 (2014年12月、サンフランシスコ)

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

## 冷温保存検体におけるクームス試験陽転化の意義

研究協力者：亀崎 豊実（自治医科大学地域医療学センター・教授）

### 研究要旨

当教室へ赤血球結合 IgG 定量を依頼されたクームス試験陰性溶血性貧血症例の 19%が、4°C 数日保存後のクームス試験で陽性を示した。補体のみ陽性であった 50 例とクームス陰性のままであった 302 例について、1 年後の臨床診断を見ると、AIHA81 例、非 AIHA83 例であり、補体クームス陽転例の 75%が AIHA と診断された。補体クームス陽転温式 AIHA14 例とクームス陰性温式 AIHA63 例の臨床データを比較すると、補体クームス陽転例で網赤血球比率と貧血は優位に高値であり、赤血球結合 IgG は補体クームス陽転例で高い傾向にあった。採血時の抗凝固剤間での有意な陽転率の違いは認められなかったことから、C3b を介した代替え経路による補体の活性化が示唆された。In vivo での補体活性化には、IgG サブクラスや自己抗原の膜上密度も関与するとされており、in vivo でのクームス感度以下の補体結合量が代替え経路による in vitro で活性化され、C3b3d クームス陽転化した可能性がある。冷温保存後の補体クームス試験陽転はクームス陰性 AIHA の 18%に認められ、新たな病型である可能性がある。

### A. 研究目的

クームス陰性自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) 診断目的に当教室へ赤血球結合 IgG 定量を依頼されたクームス試験陰性溶血性貧血検体は、4°C に数日保存後検査となるが、一部の症例で補体特異的クームス試験の陽転化を認める。今回、冷温保存後の補体クームス陽転化の意義を明らかにすることを目的に、全国から精査依頼された溶血性貧血症例の解析を行った。

### B. 研究方法

当研究室へ2012年～2014年の3年間に全国から精査依頼のあったクームス試験陰性溶血性貧血374例を対象とした。

全症例について、特異的クームス試験 (IgG, IgA, IgM, C3b3d) と赤血球結合IgG定量を行った。検査の1年後に主治医に対して臨床診断と経過についてのアンケートをおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は、自治医科大学臨床研究倫理審査委

員会および生命倫理委員会で承認されている (臨 A07-63 号)。

### C. 研究結果

クームス試験陰性溶血性貧血 374 例中 72 例が、4°C に数日保存後のクームス試験で陽性を示した。IgG 陽性 13 例、IgA 陽性 5 例、IgG+IgA 陽性 1 例、IgM 陽性 3 例であった。補体のみ陽性であった 50 例とクームス陰性のままであった 302 例について 1 年後の臨床診断を見ると、AIHA81 例、非 AIHA83 例であった。AIHA 症例の内訳は温式 77 例、寒冷凝集素症(CAD)4 例で、補体クームス陽転例 20 例の内訳は、温式 AIHA14 例、CAD1 例、非 AIHA5 例であった。すなわち、補体クームス陽転例の 75%が AIHA と診断された。補体クームス陽転温式 AIHA14 例とクームス陰性温式 AIHA63 例の臨床データを比較すると、補体クームス陽転例で網赤血球比率と貧血は有意に高値であり、赤血球結合 IgG は補体クームス陽転例で高い傾向にあった。採血時の抗凝固剤(EDTA もしく

はヘパリン)間での有意な陽転率の違いは認められなかった

#### D. 考察

クームス試験陰性溶血性貧血例において冷温保存後に補体クームス陽転した 75%が AIHA と診断された。補体クームス陽転温式 AIHA 例ではクームス陰性温式 AIHA 例と比較すると、網赤血球比率と貧血は有意に高値であり、赤血球結合 IgG は高い傾向にあり、溶血の病態が異なった集団であると推測される。また、EDTA 採血例でも同等に陽転が認められることから、抗体結合による古典経路での活性化ではなく、C3b を介した代替え経路による補体の活性化が示唆された。In vivo での補体活性化には、IgG サブクラスや自己抗原の膜上密度も関与するとされており、in vivo でのクームス感度以下の補体結合量が代替え経路による in vitro で活性化され、C3b3d クームス陽転化した可能性が考えられた。

#### E. 結論

冷温保存後の補体クームス試験陽転例は、クームス陰性 AIHA の 18%に認められる新たな病型である可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

● Park BS, Park S, Jin K, Kim YM, Park KM, Lee JN, Kamesaki T, Kim YW. Coombs negative autoimmune hemolytic anemia in Crohn's disease. *Am J Case Rep.* 2014;15(550-553)

● 吉村卓朗, 中根孝彦, 亀崎豊実, 稲葉晃子, 西本光孝, 向井悟, 坂部真奈美, 大澤政彦, 藤野惠三, 康秀男, 中尾吉孝, 中前博久, 日野雅之. Evans 症候群罹患後 20 年を経過して発症した 溶血発作を伴う diffuse large B-cell lymphoma. *臨床血液.* 2014;55(546~

5515)

● 山田充子, 黒田裕行, 定免渉, 前田征洋, 亀崎豊実. 関節リウマチに合併した Coombs 陰性自己免疫性溶血性貧血に対して rituximab が奏効した 1 例. *内科.*2013;112(1049-1052)

##### 2. 学会発表

● Kamesaki T, Kajii E. Positive Coombs test following chilled storage predicts Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia. 第 76 回日本血液学会学術集会, 2014.10.31-11.2, 大阪

● Kamesaki T. Symposium 3 / Basic and clinical topics on red blood cell membranes. Molecular mechanisms of autoimmune hemolytic anemia. 第 76 回日本血液学会学術集会, 2014.10.31-11.2, 大阪

● 望月宏樹, 夏本文輝, 小山田亮祐, 樋口敬和, 岡田 定, 亀崎豊実, 小倉浩美, 菅野 仁. ジアフェニルスルホン (ダプソン) による溶血発作を契機として診断された Coombs 陰性自己免疫性溶血性貧血と免疫性血小板減少症を合併した 1 例. 第 604 回日本内科学会関東地方会例会. 2014. 3. 8, 東京

#### 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



## 骨髄線維症に対する脾照射

研究協力者：下田 和哉（宮崎大学・教授）

### 研究要旨

本邦における骨髄線維症に対する脾照射の実態を調査した。脾照射は大多数の骨髄線維症症例に対して脾腫に伴う腹部圧迫症状、門脈圧上昇、血球減少の改善をもたらすものの、効果の持続は短期間であった。

#### A. 研究目的

脾腫は骨髄線維症患者において高頻度にみられる臨床所見である。巨大脾腫に伴う痛み、血球減少、門脈圧亢進に伴う症状等を呈し、薬物療法では十分な症状の改善が得られない患者に対してQOLの改善を目的とした脾照射が行われてきたが、本邦よりのまとまった報告は無い。本研究では、これまでの全国調査で見いだされた脾照射を実施された骨髄線維症患者について、治療効果および合併症の頻度とその程度を調査し、本邦における骨髄線維症に対する脾照射の実態を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

これまでに日常診療のなかで脾照射が実施された症例について、調査票を用いて後方視的に臨床情報の集積を行った。

（倫理面への配慮）

宮崎大学及び各施設の倫理委員会の承認を得て調査を行った。調査は患者名を匿名化して行った。

#### C. 研究結果

脾照射が実施された13例の臨床像を解析した。男女比は3.33:1であり、脾照射実施時の年齢中央値は67歳（範囲：48~77歳）であった。脾照射実施理由は、脾腫による圧迫症状(77%)、門脈圧亢進(23%)、貧血(15%)、血小板減少(8%)

であった。脾照射前に、輸血(62%)、タンパク同化ホルモン(31%)、抗腫瘍剤(31%)の投与が行われていた。脾照射は、総線量中央値5 Gy（範囲：2~10.8 Gy）、分割回数は中央値8分割（範囲：5~10 Gy）で実施され、一回の線量は中央値0.5 Gy（範囲：0.2~1.8 Gy）であった。ほとんどの例(92%)に脾臓サイズの縮小と臨床症状の改善を認めたものの、その持続期間は中央値3ヶ月（範囲：0.3~16.5ヶ月）と短期間であった。有害事象は、血小板減少(<2.5万/ $\mu$ l)(46%)、好中球減少(<500/ $\mu$ l)(38%)、感染症(31%)、発熱性好中球減少症(15%)であった。脾照射実施後の生存期間は中央値9.9ヶ月（範囲：0.5~67.4ヶ月）である。脾照射後の予後予測、層別化に、骨髄線維症の予後予測モデルであるDIPSS plusが有用であった(Int-2リスク：生存期間中央値13.2ヶ月、Highリスク：生存期間中央値3.7ヶ月)。2症例(15%)が、脾照射に起因する血球減少によって、治療後0.6ヶ月、1.9ヶ月で死亡した。

#### D. 考察

本邦において骨髄線維症患者に実施されている脾照射の実施理由、総線量、分割回数、合併症、治療効果は、海外からの報告と同様な結果であった。骨髄線維症に対する脾照射はQOL改善を目的として行われる緩和的治療である

ことを考えると、脾照射を原因とする血球減少により2症例(15%)が死亡していることに留意が必要である。JAK阻害剤の保険収載により脾腫のコントロールが容易となり、今後の脾照射の対象症例はJAK阻害剤無効例、不耐用例となることが予想される。

#### E. 結論

本邦では、骨髄線維症に伴う腹部圧迫症状、門脈圧亢進、血球減少等の改善を目指して脾照射(照射線量中央値5 Gy)が行われており、大多数(92%)において、脾サイズの縮小と臨床症状の改善を認めたものの、効果持続期間は中央値3ヶ月と短期間であった。主な有害事象は、血小板減少、好中球減少、感染症であり、脾照射後の生存期間中央値は9.9ヶ月であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

●Kameda T, Shide K, Yamaji T, Kamiunten A, Sekine M, Taniguchi Y, Hidaka T, Kubuki Y, Shimoda H, Marutsuka K, Sashida G, Aoyama K, Yoshimitsu M, Harada T, Abe H, Miike T, Iwakiri H, Tahara Y, Sueta M, Yamamoto S, Hasuike S, Nagata K, Iwama A, Kitanaka A, Shimoda K.: Loss of TET2 has dual roles in murine myeloproliferative neoplasms: disease sustainer and disease accelerator. *Blood*. 2015 125:304-315.

●Muto T, Sashida G, Hasegawa N, Nakaseko C, Yokote K, Shimoda K, Iwama A.: Myelodysplastic syndrome with extramedullary erythroid hyperplasia induced by loss of Tet2 in mice. *Leuk Lymphoma*. 2015 56:520-523.

●Nakaya Y, Shide K, Naito H, Niwa T, Horio T, Miyake J, Shimoda K.: Effect of NS-018, a selective JAK2V617F inhibitor, in a murine model of myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2014 4:e174.

##### 2. 学会発表

●Shide K, Kameda T, Kamiunten A, Sekine M, Akizuki K, Shimoda H, Hidaka T, Kubuki Y, Kitanaka A, Shimoda K.: CALR mutation and clinical correlates in myeloproliferative neoplasms. 第76回日本血液学会学術集会 2014.10.31-11.2,大阪

●Sashida G, Tomioka T, Wang C, Shide K, Shimoda K, Iwama A.: Ezh2 loss accelerates JAK2V617F-driven primary myelofibrosis. 第76回日本血液学会学術集会 2014.10.31-11.2,大阪

●Shide K, Kameda T, Kamiunten A, Sekine M, Akizuki K, Shimoda H, Hidaka T, Kubuki Y, Kitanaka A, Shimoda K.: Therapies Targeting the MAPK Pathway Improve Bone Marrow (BM) Fibrosis Induced By JAK2V617F. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 2014.12.6-9, San Francisco

##### 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。

## PIGA 変異によらない非典型的 PNH の存在について

研究協力者：木下 タロウ (大阪大学微生物病研究所・教授)

### 研究要旨

PIGA 変異によらない PNH 症例、すなわち常染色体遺伝子である PIGT の germline 変異と体細胞変異が重なったことによる PNH 症例が、2013 年にドイツから報告された。この症例は、血管内溶血に加え、じんましん、関節炎、潰瘍性大腸炎といった PIGA による PNH 症例には見られない特異な症状を伴っていた。今回、我が国において、同様に PIGT 変異による PNH 症例を見いだした。本症例も、血管内溶血に加え、じんましん、頻回の好中球遊走性髄膜炎といった特異な症状を伴っている。PIGA は GPI アンカー生合成経路の最初のステップに位置するので、変異したときに GPI 中間体が蓄積することは無い。一方、PIGT は生合成された GPI アンカーをタンパク質に付加するステップに働くので、変異すると GPI アンカーが蓄積する。このことが、特異な症状に関係しているのかもしれない。これら 2 症例は、PIGA 変異によらない非典型的な PNH の存在を示しており、今後診療ガイドラインへの記載を検討する必要があるのではなかろうか。

### A. 研究目的

PIGA 変異によらない PNH 症例、すなわち常染色体遺伝子である PIGT の germline 変異と体細胞変異が重なったことによる PNH 症例が、2013 年にドイツから報告された。特異な症状を有する PNH 症例の精査を行い、本症の診療の質の向上に資することを目的とした。

### B. 研究方法

非典型的な症状を有する PNH 症例の遺伝子解析と症状の精査を行った。

(倫理面への配慮)

診断の確定に遺伝子検査が必要であることを対象者に説明し、同意を得たうえで、血液の提供を受けた。

### C. 研究結果

PIGT 変異による PNH 症例を見いだした。本症例は、血管内溶血に加え、じんましん、頻回の好中球遊走性髄膜炎といった特異な症状を伴っていた。

### D. 考察

PIGA は GPI アンカー生合成経路の最初のステップに位置するので、変異したときに GPI 中間体が蓄積することは無い。一方、PIGT は生合成された GPI アンカーをタンパク質に付加するステップに働くので、変異すると GPI アンカーが蓄積する。このことが、特異な症状に関係しているのかもしれない。

### E. 結論

2013 年にドイツから報告された症例と合わせ、これら 2 症例は、PIGA 変異によらない非典型的な PNH の存在を示しており、今後診療ガイドラインへの記載を検討する必要があるのではなかろうか。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

木下タロウ、村上良子、西村純一：発作性夜間へ

モグロビン尿症(PNH)に関する新知見、Annual Review 血液 2014、2014 年

2. 学会発表  
該当なし

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