

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

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

造血不全では 50 歳以上の患者に対する同種造血幹細胞移植の件数が着実に増加している。ここでは、限られた社会のリソースを有効に用い、移植後後期合併症なく社会復帰できる症例を選択する指標と、至適な時期に移植を施行する支援体制を構築することが求められている。この研究では、これらの課題について検討を加えた。

A. 研究目的

様々な分子標的療法が開発・臨床応用され、多くの造血器腫瘍の治療成績は着実に向上している一方で、この研究班が担当する high-risk MDS、骨髄線維症などの骨髄性造血器腫瘍においては、現時点においても、根治あるいは QOL を保った生存期間を比較的長期に渡って維持する新規治療はなく、現時点においても同種造血幹細胞移植が最も有効かつ唯一の治療として盛んに施行されている。しかし、ここ 10 年間、その移植成績、特に高齢者における移植成績に有意な改善は認められていない。

高齢化が急速に進む我が国においては、これらの疾患に対する同種造血幹細胞移植において、単に移植後の生存率の向上を目指すのではなく、治療の毒性、治療のコスト、治療後後期合併症、社会全体のリソースの有効活用を考慮して、生活の質を保った社会復帰を目指した移植を施行することが極めて重要となる。そのためには、移植前処置、移植後の支持療法を改善するだけでなく、移植に用いる造血幹細胞の供給体制、高齢者の移植適応、そして移植施行までの治療の最適化を図る必要がある。

本研究では、これらの点についての現状と最適

化について検討を行った。

B. 研究方法

骨髄不全に対する同種造血幹細胞移植の動向について、日本骨髄バンクおよび日本造血細胞移植データセンターの資料を用いて検討した。

骨髄異形成症候群に対する移植達成率の評価に関しては、後方視的コホート研究を関東造血細胞移植検討会(KSGCT)との共同研究として進め、移植前治療の最適化についての検討を行った。

多様化する造血幹細胞ソースに関しては、日本造血移植学会の WGs の臨床研究に参画するとともに、今後の日本骨髄バンク(JMDP)に求められる至適当ドナープールサイズについて、他の造血幹細胞ソースとの比較、ドナーコーディネート期間の短縮の可能性、非血縁者からの末梢血幹細胞採取の導入を視野に入れて検討を加えた。

C. 研究結果

高齢者に対する同種造血幹細胞移植の件数は着実に増加していた。高齢者と定義される 65 歳以上の移植件数は 2004 年の 3.2% から 2014 年の 9.9%、50 歳以上の移植件数も 34.6% から 46.4% に着実に増加していた。50 歳以上の症例に限った検討では、この高齢者に対する移植件数増加には主に骨

髓系腫瘍に対する移植の増加が関与していることが示された。この内の約 70%が MDS に対する移植であった(図 1, 2)。一方で、日本骨髄バンクのドナー登録件数は着実に増加している一方で、移植達成率は 2010 年頃よりほとんど増加していない。この傾向は骨髄バンクドナーだけでなく臍帯血移植においても認められている。また、現時点においては HLA 不一致血縁者 (haplo) 移植の件数の増加は、現時点では明らかではなかった。また、

日本骨髄バンクの資料では、移植患者だけではなく、ドナー年齢の高齢化も着実に進行していることが示されており、2004 年にはドナー年齢の中央値が 30 歳であったのが、2013 年には 41 歳となっていることが確認された (図 3)。

MDS の移植前治療の最適化に関する後方視的研究では、2007 年から 2012 年に成人進行期 MDS124 例を対象として後方視的検討を行った。その結果、急性骨髄性白血病と同様の化学療法あるいは azacytidine による治療を受けた群と、支持療法のみを受けた群との間で、移植後の生存率及び移植目の治療を決定して時点からの生存率に有意な差は認められなかった。移植に到達しなかった症例が除外されている解析なので、現在、この結果を前方視的臨床試験において確認している。

移植によって生活の質を保った良好な予後期待できる患者の選択に関しては、すべての造血幹細胞ソースの移植症例 248 例を用いた HCT-CI スコアの前向き validation を施行したが全生存率はスコア 5 以上とそれ以外の 2 群に分けられるが、スコア 5 未満での層別化は出来なかった。一方、多変量解析においてはスコア 5 以上のみが有意な因子として同定され、非再発死亡率に関してはこのスコアの有用性は明らかではなく、全生存率と非再発死亡率の両者において P S と移植細胞ソースが有意な因子として同定された。これを受けて、JSHCT の WG と連携し、Co-morbidities、年齢、疾患リスク、移植細胞ソース、そして年齢をすべて

組み込んだ骨髄不全における移植後予後予測スコアリングの作成を開始した。

ドナープールの最適化に関しては、臍帯血移植件数の増加、今後の人口動態、海外および国内での骨髄、末梢血採取件数と骨髄採取件数の比率、そして今後の donor coordination 期間の短縮率から、中長期的な至適ドナープールサイズの検討を開始した。JMDP のドナーに関するデータの解析からは、高齢ドナーでは、医学的理由によって採取まで至らない割合が有意に高い事、高齢のドナーを用いた移植後生存率は若年ドナーを用いた移植と比較して有意に低い事が明らかとなり、現時点では、約年ドナーリクルートと retention が最重要課題と考えられた。

#### D. 考察

造血幹細胞ソースの多様化が進む中でいる実際の移植まで(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」の枠組みの中で進められている。こ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 が検討されてきた。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、前向き観察研究によって実態が明らかにされるとともに、今後の効率化を図る基礎データを提供することが期待される。

移植後の良好な予後を期待できる骨髄性腫瘍患

者の選択は、社会全体のリソースの有効利用という視点から、既に急速に高齢化が進んでいる我が国では早急に検討すべき課題である。そのスコアリングシステムの構築は現在進行中であるが、将来的には、結果に記載した因子に加えて、老年学的評価、Caregiverの有無、栄養状態などの因子を検討する必要がある。また、現時点では haplo 移植を組み込んだ解析は行われていない。高齢・少子化が進む現状において、haplo 移植と臍帯血移植の比較は、今後の幹細胞の選択にとって必要な検討であると考ええる。

#### E. 結論

高齢化社会における骨髓性腫瘍・骨髓不全に対する至適な同種造血細胞移植とそれを支える医療体制について検討を加え、現状、移植の最適化に関する研究結果、そして現在進行中の解析について報告した。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
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

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

先天性造血不全症候群の研究

研究分担者：中畑龍俊（京都大学 iPS 細胞研究所）

## 研究要旨

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1300例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは685例（53%）、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは132例（10%）、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は143例（11%）、その他の貧血は105例（8%）、血小板減少は80例（6%）、好中球減少は38例（3%）、その他が117例（9%）であった。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。

一方、1999年7月から2014年8月の間に小児血液・がん学会に登録され二次性MDS/AMLと中央診断されたものは40例あり、今回その詳細を調査した。性差はなく、発症時年齢中央値は11.7歳で、先行するがんからの期間の中央値は3.6年だった。先行がんの内訳は固形腫瘍19例、造血器腫瘍15例、脳腫瘍5例で、髄芽腫と骨肉腫の治療後に発症した例が1例あった。芽球増加を伴う病型が65%を占め、全体の82%に何らかの染色体異常を認めた。31例に造血細胞移植が行われ、全体の5年全生存率は53%であった。死因としては治療合併症が最も多かった。二次性MDS/AMLの一層の予後の改善には移植合併症の軽減と新規薬剤の導入が必要であろう。

## 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、1300例を超える小児例が把握された。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1300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。

1999年7月から2014年8月の間に小児血液・がん学会に登録され二次性MDS/AMLと中央診断された例について二次調査を行い、特徴を明らかにした。

（倫理面への配慮）

本研究で行われる臨床試験は、

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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

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1300例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは685例(53%)、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは132例(10%)、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は143例(11%)、その他の貧血は105例(8%)、血小板減少は80例(6%)、好中球減少は38例(3%)、その他が117例(9%)であった。

一方、1999年7月から2014年8月の間に小児血液・がん学会に登録され二次性MDS/AMLと中央診断されたものは40例あり、今回その詳細を調査した。性差はなく、発症時年齢中央値は11.7歳で、先行するがんからの期間の中央値は3.6年だった。先行がんの内訳は固形腫瘍19例、造血器腫瘍15例、脳腫瘍5例で、髄芽腫と骨肉腫の治療後に発症した例が1例あった。芽球増加を伴う病型が65%を占め、全体の82%に何らかの染色体異常を認めた。31例に造血細胞移植が行われ、全体の5年全生存率は53%であった。死因としては治療合併症が最も多かった。

#### D. 考察

2009年に開始された小児の造血不全およびMDSの中央診断は着実に症例数の蓄積が進んでおり、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見と合わせ、特徴が明らかになってきた。加えて、今回40例の二次性MDS/AMLについて調査を行った。5年生存率は53%であった。これより以前、小児血液学会が行った1990年から1999年の発症した二次性MDSの32例の調査によると、移植は半数の16例で行われたが、全体の5年生存率はわずかに16%であったが、移植を受けなかった例に生存者はいなかった(Tsurusawa M, et al. *Leukemia Res* 2005;29:625-632)。今回は40例のうち31例で移植が行われた。このように生存率改善の要因として移植例の増加があげられる。しかしながら今回死亡原因で多かったのは治療合併症であった。今後は移植合併症の軽減と新規薬剤の導入が必要であろう。

#### E. 結論

小児の二次性MDS/AMLの予後は改善してきたが、なお一層の工夫改善の余地がある。

#### 研究協力者

真部淳(聖路加国際病院小児科)、長谷川大輔(聖路加国際病院小児科)、小島勢二(名古屋大学小児科)、矢部普正(東海大学小児科)、小原明(東邦大学小児科)

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Saida S., Watanabe K., Kato I., Fujino H., Umeda K., Okamoto S., Uemoto S., Hishiki T., Yoshida H., Tanaka S., Adachi S., Niwa A., Nakahata T. & Heike T. Prognostic significance of aminopeptidase-N (CD13) in hepatoblastoma. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 57, 558-566, doi:10.1111/ped.12597, Aug 2015.
- 2) Suzuki NM, Niwa A, Yabe M, Hira A, Okada C, Amano N, Watanabe A, Watanabe K, Heike T,

- Takata M, Nakahata T, Saito MK, Pluripotent cell models of Fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors. *Stem Cells Transl Med.* ;4(4):333-8. 2015 Apr, doi: 10.5966/sctm.2013-0172.
- 3) Nemoto A., Saida S., Kato I., Kikuchi J., Furukawa Y., Maeda Y., Akahane K., Honna-Oshiro H., Goi H., Kagami K., Kimura S., Sato Y., Okabe S., Niwa A., Watanabe K., Nakahata T., Heike T., Sugita K. and Inukai T.: Specific Antileukemic Activity of PD0332991, a CDK4/6 Inhibitor, against Philadelphia Chromosome-Positive Lymphoid Leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2016 Jan;15(1):94-105. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-1065.
  - 4) Taga T, Watanabe T, Tomizawa D, Kudo K, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Md SI, Md HN, Md HT, Md AS, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H, Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S.: Preserved High Probability of Overall Survival with Significant Reduction of Chemotherapy for Myeloid Leukemia in Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Feb;63(2):248-54. doi: 10.1002/pbc.25789.
  - 5) 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 leukaemia: a nationwide prospective study by the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. *Br J Haematol.* 2016 Mar 31. doi: 10.1111/bjh.14068. [Epub ahead of print]
  - 6) 齋藤潤、中畑龍俊：iPS細胞を使った血液疾患研究。 *病理と臨床* Vol33, No6：582-586 2015年6月
  - 7) 中畑龍俊：Ⅱ．臨床応用を目指した基礎研究疾患モデル細胞、iPS細胞を用いた毒性評価と創薬研究「iPS細胞を用いた疾患モデル研究(総論)」(増刊号 再生医療－新たな医療を求めて－) *日本臨床* 37巻増刊号5(通巻第1080号)：374-380 2015年6月
  - 8) 中畑龍俊：iPS細胞研究の現状と今後の臨床展開 いよいよ本格化する再生医療と創薬の世界。 *血液事業* Vol.38, No.2：359 2015年8月
  - 9) 齋藤潤、中畑龍俊：血液・免疫疾患のiPS細胞研。 *月刊細胞* Vol.48 No.2(通巻633号)(特集 疾患特異的iPS細胞研を用いた病態解明の最前線)：13(65)-16(68) 2016年2月
  - 10) 中畑龍俊：iPS細胞を用いた今後の医療。 *長野県医学会雑誌* 第46巻：75-76 2016年3月
- ## 2. 学会発表
- 1) Shigehru Oh, Akira Niwa, Megumu K.Saito, Tatsutoshi Nakahata: Modeling Chediak-Higashi syndrome using patient's specific iPS cells. The 11th Asian society for pediatric research (ASPR2015), April 15 – 18, 2015 Osaka International Convention Center
  - 2) Shigehru Oh, Akira Niwa, Megumu K.Saito, Tatsutoshi Nakahata: Modeling Chediak-Higashi syndrome using patient's specific iPS cells. The 64<sup>th</sup> meeting of Japanese society of allergology, May 26 – 28, 2015 Grand Prince Hotel Takawawa
  - 3) 中畑龍俊(特別講演)：iPS細胞を用いたこれからの医療。一般社団法人みどり青色申告会創立30周年記念講演会 2015年5月29日 新横浜グレイスホテル3Fグレイスの間
  - 4) 中畑龍俊(特別講演)：iPS細胞を用いた難治性血液疾患の病態解析と新規治療法の開発。第7回信州血液疾患フォーラム 2015年6月6日 信州大学医学部旭総合研究棟9F 修士講義室
  - 5) Niwa Akira, Saito Megumu, Nakahata Tatsutoshi; PSC-Derived hematopoietic cells as a new tool for exploring leukemia pathogenesis. (poster) ISSCR 2015 Annual Meeting 2015/6/24-27(24) Stockholmsmässan Exhibition and Convention Center(Stockholm, Sweden)
  - 6) Saiki Norikazu, Ozaki Hitomi, Hirayama Akiyoshi, Soga Tomoyoshi, Tomita Masaru, Nakahata Tatsutoshi, Saito Megumu K.; The contribution of metabolites of the TCA cycle to maintenance of pluripotent stem cells.(poster) ISSCR 2015 Annual Meeting 2015/6/24-27(25) Stockholmsmässan Exhibition and Convention Center(Stockholm, Sweden)
  - 7) Nishinaka Yoko, Niwa Akira, Osawa Mitsujiro, Nakahata Tatsutoshi, Saito Megumu K.; Exploring the pathogenesis of

該当なし

- transient myeloproliferative disorder using iPSCs. (poster) ISSCR 2015 Annual Meeting 2015/6/24-27(26) Stockholmsmässan Exhibition and Convention Center(Stockholm, Sweden)
- 8) Ohta Ryo, Niwa Akira, Nakahata Tatsutoshi, Saito Megumu; Sequential switching of matrices directs human pluripotent stem cells into endothelial lineage. (poster) ISSCR 2015 Annual Meeting 2015/6/24-27(26) Stockholmsmässan Exhibition and Convention Center(Stockholm, Sweden)
- 9) 中畑龍俊:疾患特異的 iPS 細胞の創薬研究への応用. 医療薬学フォーラム 2015/第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム(シンポジウム 3「ヒト iPS 細胞由来分化細胞を用いた創薬研究の課題と現状」) 2015 年 7 月 4 日 名古屋国際会議場
- 10) 伊藤真理、村上美帆、丹羽明、大澤光次郎、齋藤潤、中畑龍俊、西本憲弘:関節リウマチ患者由来 iPS 細胞から分化した単球は、破骨細胞分化能が高い. 第 36 回日本炎症・再生医学会 2015 年 7 月 21-22 日 虎ノ門ヒルズフォーラム (ポスター)
- 11) 中畑龍俊 (特別講演): iPS 細胞を用いた今後の医療. 第 66 回長野県医学会 2015 年 7 月 26 日 上田東急 REI ホテル 3 階「信濃の間」
- 12) 中畑龍俊:疾患特異的 iPS 細胞を用いた今後の医療. 第 39 回阿蘇シンポジウム 2015 年 8 月 1 日 阿蘇リゾートグランヴィリオホテル
- 13) 中畑龍俊: iPS 細胞が拓くこれからの医療. 再生つばさの会「名古屋医療講演会・個別相談会」 2015 年 9 月 12 日 名古屋市中小企業振興会館 (吹上ホール)
- 14) 中畑龍俊 (特別講演): iPS 細胞研究の現状と今後の臨床展開ーいよいよ本格化する再生医療と創薬の世界ー 第 39 回日本血液事業学会総会 2015 年 10 月 4-6 日 (4 日) グランキューブ大阪
- 15) 中畑龍俊 (特別講演): i P S 細胞を用いた今後の医療. 第 29 回日本臨床内科医学会 2015 年 10 月 11-12 日 (12 日) ホテル日航熊本
- 16) 中畑龍俊:アカデミアの取り組み. Bio Japan 2015 主催者セミナー(「新法適用から 1 年で「再生医療はどう変わったか (1) ~産官学から俯瞰~」) 2015 年 10 月 14-16 日 (16 日) パシフィコ横浜アネックスホール

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



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

重症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27年度は実際にメタアナリシスを実施し、ウサギATG(サイモグロブリン)はウマATG(リンフォグロブリン、ATGAM)と比較して早期死亡リスクが高いということが示した。今後は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

重症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27年度は免疫抑制療法としてウサギATG(サイモグロブリン)とウマATG(リンフォグロブリン、ATGAM)を比較するメタアナリシスを実施した。研究計画に沿って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。最終的に研究対象とした過去の研究について、主要評価項目を治療開始3ヶ月以内の早期死亡率、二次評価項目を治療開始6ヶ月の奏効率として統計学的に統合し、さらに感度分析を行った。

(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

13件の臨床研究の結果がメタアナリシスの対象となった。早期死亡のオッズ比(OR)は1.38(95%CI 0.69-2.76、 $P=0.36$ )で有意差は見られなかったが、有意な異質性が検出された。感度分析の結果、古い年代のウマATGと新しい年代のウサギATGを比較した一つの臨床研究を除外したところ、ウサギATG群で有意に早期死亡が多いということが示された(OR 2.01; 95% CI 1.12-3.63;  $P=0.020$ )。また、6ヶ月後の奏効率はウサギATG群が有意に劣っていた(OR 0.59; 95% CI 0.39-0.89;  $P=0.012$ )。以上の結果から、重症再生不良性貧血に対する初期治療としてはウサギATGよりもウマATGのほうが好ましいということが示された。

D. 考察

現状において日本国内ではウマATGを使用することができない。今後、国内で使用できるようにするための方策が必要である。

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

● Kako S, Kanda Y, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis to compare the outcomes of chemotherapy for T- and B- lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL): The use of dexamethasone, L-asparaginase, and/or methotrexate may improve the outcome of T-lineage ALL. *Annals of Hematology* 2016;95:87-92

● Kanda Y, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2016;51:103-109

● Kako S, Kanda Y, et al. The bridge treatment selection at the decision of transplantation did not affect the outcomes in patients with advanced myelodysplastic syndromes. *Hematological Oncology* (in press)

2. 学会発表

● Hayakawa J, Kanda Y, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. 第77回日本血液学会総会 2015年10月 金沢

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

再生不良性貧血の重症度分布の変化—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

再生不良性貧血の年齢分布、重症度分布の経年変化を明らかにすることを目的とする。2015年8月現在入力済みの2003～2013年度の臨床調査個人票を用いた。各年度のデータ入力状況を都道府県別に確認した上で、2003年度～2013年度の、年齢階級別患者数、重症度別患者数を新規、更新別に観察した。新規および更新受給者ともに、2003～2008年度に比べて2009～2013年度では、高齢者の占める割合が増えていた。新規では、2003～2008年度に比べて2009～2013年度では、重症度分類 Stage1-2 の割合が増えていたが、更新受給者では変化はなかった。年齢分布、重症度分布の経年変化を確認しておくことは、2015年1月に受給認定基準を stage1-5 から stage2-5 として軽症者を除外したことに伴う、受給者数、疫学像への影響を検討するための基礎資料にもなると考える。

### 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きた。特定疾患治療研究事業において、臨床調査個人票（診断した医師が記載）が全ての医療受給申請で提出され、これにより患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、臨床調査個人票の内容は、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。

2015年1月「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」が施行され、これまで予算措置

による特定疾患治療研究事業として医療費助成がなされていたものが、難病法に基づく指定難病として医療費助成が行われる仕組みとなった。これに伴い支給認定にかかる基準として、日常生活または社会生活に支障がある者とするのが適切とされ、個々の指定難病について、診断基準の他に重症度分類を定め、一定程度以上の重症度の者を医療費助成の対象とすることとされた。本制度のもと再生不良性貧血は2015年1月から、重症度分類 stage2 以上が医療費助成の対象となった（助成対象を stage1-5 から stage2-5 として軽症者を除外した）。また、これまで臨床調査個人票の内容が入力されてきた臨床調査個人票データベースに関しても、これに代わるものとして、新たな難病患者データベースを構築することが検討されている。

本研究では、従来の電子化された臨床調査個人

票データベースを利用し、再生不良性貧血の年齢分布、重症度分布の経年変化を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

2015年8月現在入力済みの2003～2013年度の臨床調査個人票を用いた。各年度のデータ入力率（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））を確認した上で、2003年度～2013年度の、年齢階級別患者数、重症度別患者数を新規、更新別に観察した。

（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

再生不良性貧血の臨床調査個人票の入力率を表1に示した。2009年～2011年度の入力率は80～90%程度と高かったが、2013年度は50%程度と低かった。

本研究の解析対象である、2003年度～2013年度の入力患者数を新規、更新別に表2に示した。各年の入力率に応じた解析対象数となっている。年齢階級別患者数の構成割合の推移を新規、更新別に図1に示した。新規および更新ともに、2003～2008年度に比べて2009～2013年度では、高齢者の占める割合が増えていた。新規において60才以上の占める割合は2003～2008年度56.2%、2009～2013年度61.3%であった。

重症度別患者数の構成割合の推移を新規、更新別に図2に示した。新規では、重症度分類 Stage1の割合が、2003～2008年度12.7%、2009～2013年度15.5%とやや増えていたが、更新受給者では変化はなかった。

新規受給者における、年齢別の重症度別患者数の構成割合の推移を図3に示した。2003～2008年

度に比べて2009～2013年度では、20歳未満を除いた全ての年齢階級で重症度分類 Stage1～2の占める割合が増えていた。

## D. 考察

再生不良性貧血の受給者の年齢分布、重症度分布の変化を明らかにした。2003～2008年度に比べて2009～2013年度では、受給者において高齢者の占める割合が増えていた。新規では、軽症者の割合が増えていたが、更新受給者では変化はなかった。年齢分布、重症度分布の経年変化を確認しておくことは、2015年1月に受給認定基準を stage1-5 から stage2-5 として軽症者を除外したことに伴う、受給者数、疫学像への影響を検討するための基礎資料にもなると考える。

## E. 結論

再生不良性貧血の受給者の年齢分布、重症度分布の変化を明らかにした。年齢分布、重症度分布の経年変化を確認しておくことは、2015年1月に受給認定基準を stage1-5 から stage2-5 として軽症者を除外したことに伴う、受給者数、疫学像への影響を検討するための基礎資料にもなると考える。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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. 再生不良性貧血の臨床調査個人票入力率 (2015 年 8 月現在)

年度	入力件数	特定疾患医療受給 者数証所持者数*	入力率	登録者証 所持者数*	
	①	②	①/②	③	②+③
2003	6,956	9,680	0.719		9,680
2004	6,162	9,173	0.672	1,336	10,509
2005	5,835	8,997	0.649	1,825	10,822
2006	5,081	9,010	0.564	2,149	11,159
2007	4,558	9,162	0.497	2,515	11,677
2008	6,565	9,301	0.706	2,714	12,015
2009	8,363	9,479	0.882	2,914	12,393
2010**	7,211	9,417	0.766	2,952	12,369
2011	8,146	10,148	0.803	3,200	13,348
2012	7,661	10,287	0.745	3,217	13,504
2013	5,462	10,428	0.524	3,581	14,009

\*各年度の衛生行政報告例による

\*\*注:2010年度は東日本大震災の影響により、宮城県及び福島県が含まれていない。

表 2. 2003 年度～2013 年度の入力患者数、新規、更新別 (2015 年 8 月現在)

年度	合計	新規		更新	
		n	%	n	%
2003	6,956	448	6.4	6,508	93.6
2004	6,162	719	11.7	5,443	88.3
2005	5,835	852	14.6	4,983	85.4
2006	5,081	667	13.1	4,414	86.9
2007	4,558	669	14.7	3,889	85.3
2008	6,565	915	13.9	5,650	86.1
2009	8,363	1,028	12.3	7,335	87.7
2010**	7,211	1,108	15.4	6,103	84.6
2011	8,146	1,207	14.8	6,939	85.2
2012	7,661	1,097	14.3	6,564	85.7
2013	5,462	686	12.6	4,776	87.4

\*\*注:2010年度は東日本大震災の影響により、宮城県及び福島県が含まれていない。

図1 再生不良性貧血の年齢階級別患者数の構成割合の推移、新規、更新別

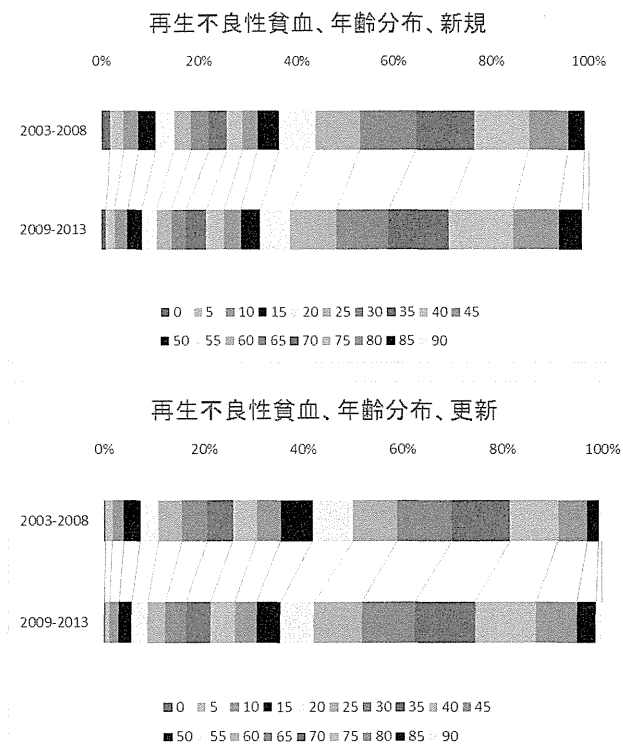


図2 再生不良性貧血の重症度分類別患者数の構成割合の推移、新規、更新別

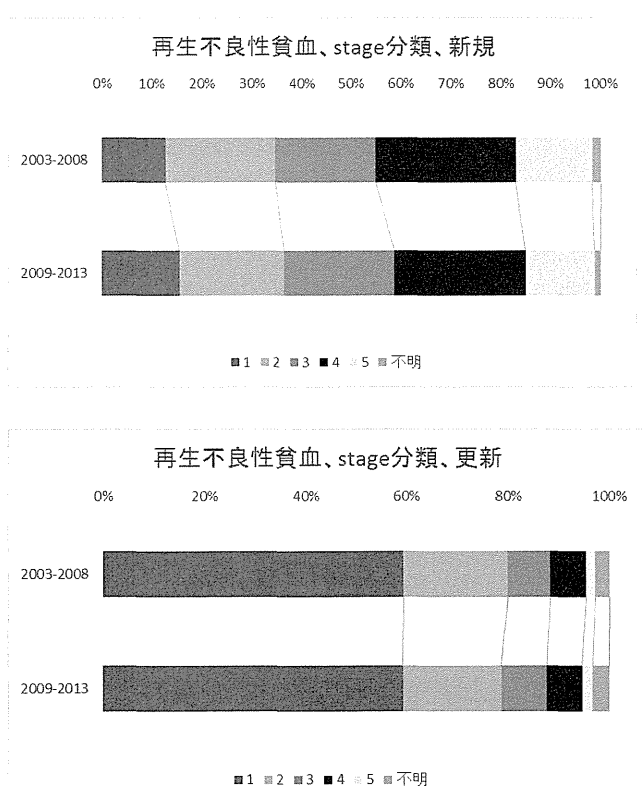
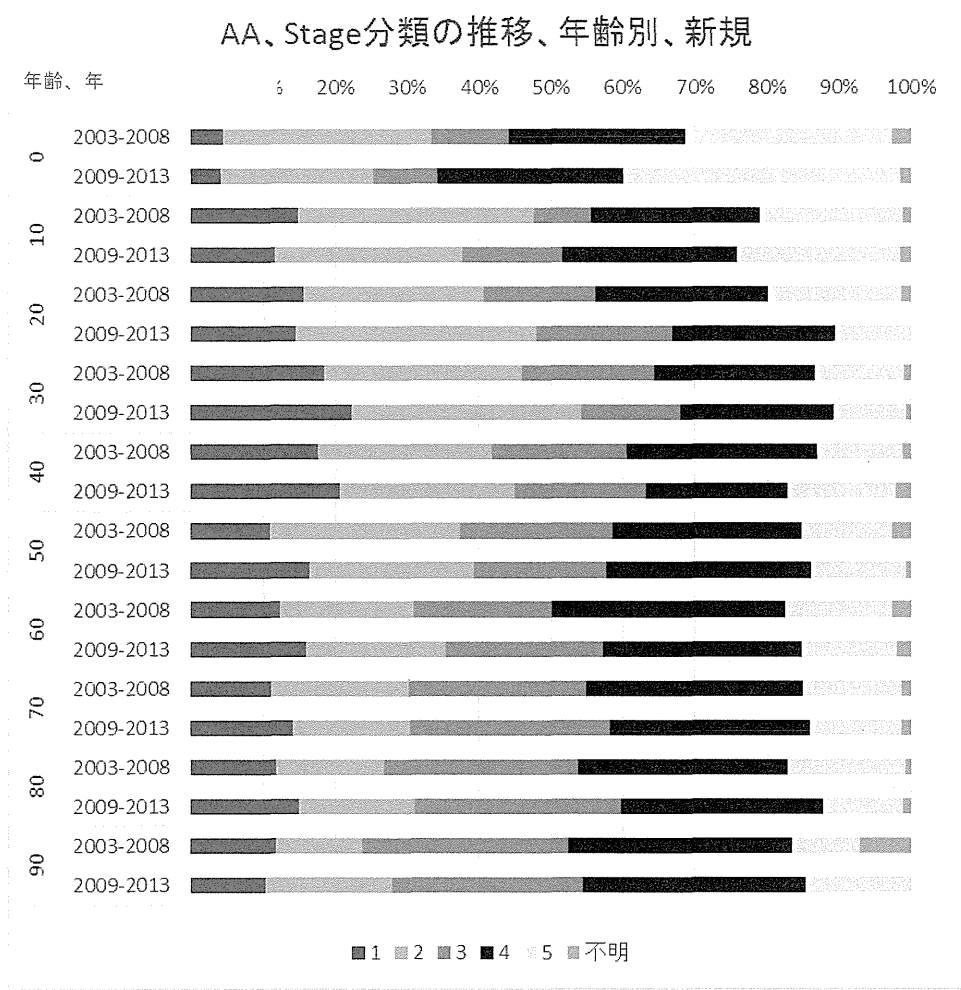


図3 新規受給者における年齢別の再生不良性貧血症度別患者数の構成割合の推移



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
廣川 誠	赤芽球癆	日本血液学会	血液専門医テキスト改訂第2版	南江堂	東京	2015	196-198
廣川 誠	赤芽球癆	山口徹・北原光夫	今日の治療指針2015	医学書院	東京	2015	650-651
廣川 誠	赤芽球癆	金倉讓	最新ガイドライン準拠血液疾患診断・治療指針	中山書店	東京	2015	214-218
廣川 誠	慢性赤芽球癆の診断と治療	松田晃	ブラッシュアップ骨髄不全症	中外医学社	東京	2015	74-85
廣川 誠, 澤田賢一	赤芽球癆	吉田彌太郎	診療の手引きと臨床データ集 血液疾患診療ハンドブック改訂3版	医療ジャーナル社	大阪	2015	59-69
廣川 誠, 澤田賢一	血液腫瘍と止血・血栓	鈴木 重統ほか	止血・血栓ハンドブック	西村書店	東京	2015	145-147
廣川 誠, 澤田賢一	赤芽球癆		免疫症候群第2版Ⅰ-その他の免疫疾患を含めて-	日本臨牀社	大阪	2015	325-330
長尾貴代, 守時由起, 廣川 誠	悪性貧血		免疫症候群第2版Ⅰ-その他の免疫疾患を含めて-	日本臨牀社	大阪	2015	277-280
川端浩, 高折晃史	特発性造血障害調査研究班による症例登録と中央診断の現状	朝長万左男	骨髄異形成症候群 (MDS) の基礎と臨床改訂版	医薬ジャーナル社	大阪市	2015	160-169

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagai S.and Ozawa K.	Clinical trial designs to obtain marketing authorization of drugs for haematologic malignancy in Japan, the EU and the US	British Journal of Haematology	March 27, 2016 Epub		2016
Kitanaka, A., Takenaka, K., Shide, K., Miyamoto, T., Kondo, T., Ozawa, K., Kurokawa, M., Akashi, K., and Shimoda, K.	Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis: a report on 14 patients.	Int. J. Hematol.,	103(4)	423-438	2016
Muroi, K., Miyamura, K., Okada, M., Yamashita, T., Murata, M., Ishikawa, T., Uike, N., Hidaka, M., Kobayashi, R., Imamura, M., Tanaka, J., Ohashi, K., and Taniguchi, S.,	Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study.	Int. J. Hematol.	103(2)	243-250	2016
Onishi, A., kimoto, T., Urabe, M., Hirahara, I., Muto, S., Ozawa, K., Nagata, D., and Kusano, E	Attenuation of methylglyoxal-induced peritoneal fibrosis: immunomodulation by interleukin-10.	Lab. Invest.	95(12)	1353-1362	2015

Hirokawa, M., Sawada, K., Fujishima, N., Teramura, M., Bessho, M., Dan, K., Tsurumi, H., Nakao, S., Urabe, A., Fujisawa, S., Yonemura, Y., Kawano, F., Oshimi, K., Sugimoto, K., Matsuda, A., Karasawa, M., Arai, A., Komatsu, N., Harigae, H., Omine, M., Ozawa, K., Kurokawa, M. and PRCA Collaborative Study Group	Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group.	Br. J. Haematol.	169(6)	879-886	2015
Suzuki, T., Oh, I., Ohmine, K., Meguro, A., Mori, M., Fujiwara, S., Yamamoto, C., Nagai, T., and Ozawa, K.	Distribution of serum erythropoietin levels in Japanese patients with myelodysplastic syndromes.	Int. J. Hematol.	101(1)	32-36	2015
Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura JI, and Kanakura Y.	Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review.	Int J Hematol	Epub ahead of print		2016

Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura J, Matsumura I, Kanakura Y, and Kimura T	Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses.	Blood Coagul Fibrinolysis	27(1)	109-112	2016
Inaguma Y, Akatsuka Y, Hosokawa K, Maruyama H, Okamoto A, Katagiri T, Shiraishi K, Murayama Y, Tsuzuki-Iba S, Mizutani Y, Nishii C, Yamamoto N, Demachi-Oka mura A, Kuzushima K, Ogawa S, Emi N, and Nakao S.	Induction of HLA-B*40:02-restricted T cells possessing cytotoxic and suppressive functions against haematopoietic progenitor cells from a patient with severe aplastic anaemia.	Br J Haematol	172	131-4	2016
Dao AT, Yamazaki H, Takamatsu H, Sugimori C, Katagiri T, Maruyama H, Zaimoku Y, Maruyama K, Ly TQ, Espinoza L, and Nakao S.	Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia.	Ann Hematol	95	771-81	2016
Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsend D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu CO, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka	Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia.	N Engl J Med	373	35-47	2015