

厚生労働省科学研究費補助金（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

課題名 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 27～28 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を国際専門誌に発表した。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 27～28 年度に、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。本研究成果を平成 28 年度の国際専門誌に発表した。

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。既にウマ ATG 製剤である ATGAM について 1990 年代に国内治験が完了しており、当該薬について「医療上の必要性の高

い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出した。

E . 結論

再生不良性貧血についての今後の診療、研究に役立つ重要な知見が得られた。

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)

Hayakawa J, Kanda Y, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. *International Journal of Hematology* 2017; 105:578-586

2. 学会発表

該当無し

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