

後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

研究分担者：廣川 誠（秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学講座・教授）

研究要旨

2004年度から本研究班が実施した全国調査により、特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆、悪性リンパ腫関連赤芽球癆、そして ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆に対する治療の有効性と予後が明らかにされ、これらの研究成果をもとに病因別の赤芽球癆診療の参照ガイドが 2011 年度に作成された。これによる後天性慢性赤芽球癆の予後改善の有無および難治例における鉄キレート療法の有効性を明らかにすることを目的として、日本血液学会との共同による前向き観察研究を計画した。全国から 181 例の後天性赤芽球癆症例について登録医による研究参加同意が得られ、現在、研究参加に対する患者同意の取得および臨床調査票の回収を行い、2018 年 6 月 16 日時点で 103 例の登録を得た。

A．研究目的

後天性慢性赤芽球癆は赤血球系前駆細胞の増殖・分化の障害による難治性貧血であり、平成 27 年 7 月に指定難病として認定された。後天性慢性赤芽球癆に対する至適治療の確立のため、前向きコホート研究のデザインのもとに、一次エンドポイントとして後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントとして免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後を縦断的に調査する。

B．研究方法

- 1) 研究デザイン：前向きコホート縦断的観察研究 (cohort longitudinal observational study)
- 2) 介入：なし
- 3) 登録対象症例の抽出：2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例の登録施設名、登録医師名、匿名化

システム番号の提供を依頼。登録医に研究協力を依頼し、承諾の得られた登録医に症例登録票を送付する。

4) 調査項目：宿主因子、診断に関連する項目、治療奏効など。

5) フォロアアップ：1 年に 1 回調査票を登録医に送付。

6) エンドポイント：一次エンドポイントは後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントは免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後とする。

7) 研究期間：最後に登録された症例の観察期間が 5 年を経過した時点で中間解析を行い、同じく 10 年を経過した時点で試験を終了する。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針平成 29 年 2 月 28 日一部改正」に則り、原

則登録対象者より研究参加への同意（以下 IC）を取得する（文書 IC、あるいは口頭 IC + 診療録に記録を残す）こととし、IC 取得困難な場合には匿名化情報の提供について機関の長の承諾を得ることとする。なお本研究計画の概要は特発性造血障害に関する調査研究班のホームページに公開し、UMIN-CTR に登録している（UMIN000024807）。

C . 研究結果

本研究計画は平成 28 年 2 月に秋田大学研究倫理審査委員会および日本血液学会学術・統計調査委員会および倫理委員会で承認された。2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例 554 例が抽出され、日本血液学会学術・統計調査委員会よりデータの提供を受けた。登録医に本研究への参加同意について問い合わせをし、181 例について同意を得た。平成 30 年 6 月 16 日時点で回収された症例調査票は 103 症例、特発性赤芽球癆 52 例、続発性 41 例である。免疫抑制薬の初回寛解導入療法奏効率(完全寛解および部分寛解)は、プレドニゾロン 8/9(89%)、シクロスポリン 43/51(84%)、シクロホスファミド 2/2(100%)であった。全生存期間中央値は特発性 211 か月、続発性は中央値に達せず、両群で有意差はみられなかった。22 例の死亡が確認され、主な死因は感染症 7 例、心不全 6 例、脳血管障害 2 例であった。症例調査票の回収を継続し、生存例については予後調査を行う予定である。

D . 考察

本事業により国内外で類を見ない規模の後天性慢性赤芽球癆のコホート研究が遂行されるものと期待される。

E . 結論

最大 181 例の新たな後天性赤芽球癆症例について予後調査が可能となる。

F . 健康危険情報 該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

廣川 誠 . 赤芽球癆 . 血液細胞アトラス第 6 版 , 通山 薫 , 張替秀郎 (編) , 文光堂 , 東京 , 207-210 , 2018 .

廣川 誠 . 再生不良性貧血 . 今日の治療指針 2018 年版 , 福井次矢 , 高木 誠 , 小室一成 (編) . 医学書院 , 東京 , 647-649 , 2018 .

藤島直仁 , 廣川 誠 . 赤芽球癆の診療・最新の動向 . 血液内科 , 76 , 15-19 , 2018 .

Kawakami T, Sekiguchi N, Kobayashi J, Imi T, Matsuda K, Yamane T, Nishina S, Senoo Y, Sakai H, Ito T, Koizumi T, Hirokawa M, Nakao S, Nakazawa H, Ishida F. Frequent STAT3 mutations in CD8⁺ T cells from patients with pure red cell aplasia. *Blood Advances* 2018;2:2704-2712.

2. 学会発表

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, Sigimoto K, Matsuda A, Karasawa M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Tohyama K, Saito A, Matsumura I, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M, Arai S, Mitani K. Adverse Risk Factors for Survival in Acquired PRCA: the Second Interim Analysis of PRCA2016 Study. 第 80 回日本血液学会学術集会、大阪、2018

Hirokawa M, Kohmaru J, Koyota S, Kuba K, Fujishima N, Saga T, Omokawa A, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Tohyama K, Suzuki R, Mitani K. Somatic Mutations of Myeloid Malignancy-Associated Genes in Acquired Pure Red Cell Aplasia in Adults. 60th ASH Annual Meeting, December 1-4, 2018, San Diego.

Fujishima N, Hirokawa M, Sawada K, Nakao S, Yonemura Y, Matsuda A, Komatsu N, Harigae H, Saito A, Tohyama K, Matsumura I, Kurokawa M, Arai S, Mitani K. Overall Survival in Acquired Pure Red Cell Aplasia in Adults Following Immunosuppressive Therapy: Preliminary Results from the Nationwide Cohort Study (PRCA2016) 60th ASH Annual Meeting, December 1-4, 2018, San Diego.

H . 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