

課題名

特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

研究分担者：齋藤明子（独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター
臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室）

研究要旨

希少疾患である特発性好酸球増多症候群(Hypereosinophilic syndrome, HES)診断例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行い、本邦における診療実態を明らかにする。分担研究者は、統計や質管理の側面から、研究デザイン、解析方法を検討する。

A. 研究目的

特発性好酸球増多症候群(Hypereosinophilic syndrome, HES)は骨髄で好酸球系細胞が原因不明に自立性増殖し、末梢血中の慢性的な好酸球増加と好酸球浸潤による臓器障害を特徴とする症候群である。慢性好酸球増加を来たす疾患群からは、これまで行われた研究により PDGDRA・PDGFRB・FGFR1 といったチロシンキナーゼの恒常的活性化を起こす特異的な染色体転座によって好酸球増多が引き起こされる疾患群や、クローナルな好酸球増加が証明される慢性好酸球性白血病(Chronic eosinophilic leukemia, CEL)が独立した疾患として分類されてきた(IARC Press; 2008: 68-73.)。これらの新しい疾患を除外し、現在もなお原因不明のものが idiopathic HES と診断される。希少疾患であり、臨床像や分子生物学的病態が十分解明されていない。前述したチロシンキナーゼの恒常的活性化を引き起こす染色体転座が証明される疾患群については、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが分子標的治療薬として試みられており、その有用性が報告されているが(Blood. 2004; 103: 473-478.)、適応症には含まれていない。HES に対する治療法としてはステロイド療法が中心に行われているが、診療ガイドラインなどもなく、個々の医療機関での経験をもとに診療が行われている。長期治療が必要となることや上記薬剤の長期使用による副作用の観点からは、HES 患者の治療は現状で十分とは言えない。

以上より本研究において、希少疾患である HES 診断例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行い、本邦における診療実態を明らかにすることを目的とした。分担研究者は、統計や質管理の側面から、研究デザイン、解析方法を検討する。

B. 研究方法

平成 30 年度は研究計画をたて、全国の医療機関を対象として、研究協力可否に関する調査を行い、本邦における患者数の概数を把握する。

令和元年度以降は、研究計画について、倫理審査承認を得た上で、研究協力が得られる医療機関を対象とした詳細な調査を行い、HES の臨床的特徴、治療法、予後などの情報を取得し、治療法や予後因子に関する解析を行う。また、患者検体集積およびチロシンキナーゼ遺伝子情報の解析も計画する。本邦における HES の診療ガイドラインの作成を目指す。

(倫理面への配慮)

多施設共同観察研究であり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に沿って実施する。一次調査においては、医療機関側の調査協力の可否を問う内容であることから、研究代表者施設の倫理審査の対象外と判断された。二次審査に際しては、研究計画の倫理審査を受け、被験者保護に留意しつつ研究を実施する。

C. 研究結果

本研究は多施設共同後方視的調査研究（観察研究）として行う。一次調査として全国の主要な施設の血液内科を対象に質問票を用いた HES の診療実態の調査を行った。なお、一次調査に先駆けての研究代表者施設における研究計画書の倫理審査は不要と判断された。

今後より詳細な臨床情報を得るための二次調査実施に先立ち、研究計画書を作成し、倫理審査委員会へ申請する予定である。患者・疾患特性（患

者背景、家族歴、発症日、診断日、症状、浸潤臓器、合併症、血液検査所見、病理所見、染色体検査所見)、治療内容とそのアウトカム(治療反応、生存期間)などを調査項目に含める予定である。調査する臨床情報は施設において匿名化を施し、対応表は各施設の研究責任者が保管し施設外に出さないこととした。臨床情報の保存及び解析は研究代表者らと共に、統計を専門とする研究分担者が関与して行う予定である。

D. 考察

希少疾患 HES の詳細調査を進めるため、研究デザインを検討し、研究計画の作成を引き続き進める予定である。

E. 結論

希少疾患 HES 診断例の実態調査を行い、その臨床像や本邦における診療実態を明らかにする予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

●Usami I, Imamura T, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Hashii Y, Deguchi T, Hori T, Shimada A, Kato K, Ito E, Moriya-Saito A, Kawasaki H, Hori H9, Yumura-Yagi K, Hara J16, Sato A, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS). Discontinuation of L-asparaginase and poor response to prednisolone are associated with poor outcome of ETV6-RUNX1-positive pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*.2019

●Tomizawa D, Tanaka S, Hasegawa D, Iwamoto S, Hiramatsu H, Kiyokawa N, Miyachi H, Horibe K, Saito AM, Taga T, Adachi S.

Evaluation of high-dose cytarabine in induction therapy for children with de novo acute myeloid leukemia: a study protocol of the Japan Children's Cancer Group Multi-Center Seamless Phase II-III Randomized Trial (JPLSG AML-12). *Jpn J Clin Oncol*.48(6)587-593,2018

●Koh K, Kato M, Saito AM, Kada A, Kawasaki H, Okamoto Y, Imamura T, Horibe K, Manabe A. Phase II/III study in children and adolescents with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: protocol for a nationwide multicenter trial in Jap

an. *Jpn J Clin Oncol*.48(7)684-691,2018

●Kurosawa H, Tanizawa A, Muramatsu H, Tono C, Watanabe A, Shima H, Ito M, Yuza Y, Hamamoto K, Hotta N, Okada M, Saito AM, Manabe A, Mizutani S, Adachi S, Horibe K, Ishii E, Shimada H. Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer*.65(12)e27368,2018

●Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Ho soya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M.

Prognostic factors of Erdheim-Chester Disease: A nationwide survey in Japan. *Hematologica*.103(11)1815-1824,2018

2. 学会発表

●Akiko M. Saito. Impact of Reduced Relative Dose Intensity on Clinical Outcome in Children with Acute Myeloblastic Leukemia. 29th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Helsinki, Finland, May 19, 2018.

●Toshihiko Imamura, Kenichi Sakamoto, Norio Shiba, Takao Deguchi, Nobutaka Kiyokawa, Yoshiko Hashii, Akiko Saito, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga and Souichi Adachi.

Negative CD19 Expression Is Associated with Inferior Relapse-Free Survival in RUNX1-RUNX1T1-Positive Acute Myeloid Leukemia; The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group Experience from the AML-05 Study. 60th ASH Annual Meeting & Exposition., December 2, 2018 San Diego, CA

●Masahiro Sekimizu, Reiji Fukano, Ilseung Choi, Akiko Kada, Akiko Saito, Ryuta Asada, Tetsuya Mori and Hirokazu Nagai. Phase II Trial of CH5424802 (alectinib hydrochloride) for Recurrent or Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. 60th ASH Annual Meeting & Exposition., December 2, 2018| San Diego, CA

●Naohito Fujishima, Makoto Hirokawa, Kenichi Sawada, Shinji Nakao, Yuji Yonemura, Akira Matsuda, Norio Komatsu, Hideo Harigae, Akiko Saito, Kaoru Tohyama, Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Shunya Arai and Kinuko Mitani. Overall Survival in Acquired Pure Red Cell Aplasia in Adults Following Immunosuppressive Therapy: Preliminary Results from the Nationwide Cohort Study (PRCA 2016). 60th ASH Annual Meeting & Exposition., December 2, 2018 San Diego, CA

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