

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

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、日本血液学会血液疾患登録事業との共同による前向き観察研究を計画し、2016 年度より開始した。全国から 103 例の後天性赤芽球癆症例が登録された。2026 年 3 月末日まで前向きに観察する計画である。2019 年 11 月に第 1 回目の予後調査が行われた。現在その結果を解析中である。

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 カ月、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。2019 年 11 月に生存例および登録時予後不明であった計 71 例について予後調査を行った。現在調査票を回収し、結果を解析中である。

D . 考察

2004 年度に行われた全国調査研究によると特発性赤芽球癆の予測平均生存期間は 213 カ月 (95% 信頼区間: 183～242 カ月) 胸腺腫関連赤芽球癆および大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆の予測生存期間中央値はそれぞれ 142 カ月、148 カ月であった。2016 年度に登録された特発性赤芽球癆においては生存に大きな差はないものと推察される。今後のフォローアップにより予後における差の有無が明らかにされることが期待される。

E . 結論

本事業は国内外で類を見ない規模の後天性慢性赤芽球癆の前向き観察研究であり、研究の継続が望まれる。

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 . 血液専門医テキスト第 3 版 , 日本血液学会(編) , 南江堂 , 東京 , 211-213, 2019.

廣川 誠 . 赤芽球癆 . 今日の治療指 2019 年版 , 福井次矢 , 高木 誠 , 小室一成 (編) . 医学書院、東京、666-667, 2018 .

廣川 誠 . 赤芽球癆 . 未来型血液治療学 , 小松則夫(編) , 中外医学社 , 東京 , 76, 21-31, 2019.

Hirokawa M, Fujishima N, Togashi M, Saga A, Omokawa A, Saga T, Moritoki Y, Ueki S, Takahashi N, Kitaura K, Suzuki R. High-throughput sequencing of IgG B-cell receptors reveals frequent usage of the rearranged IGHV4-28/IGHJ4 gene in primary immune thrombocytopenia. Sci. Rep. 2019; 9: 8645.

2. 学会発表

幸丸純貴, 小代田宗一, 久場敬二, 藤島直仁, 嵯峨知生, 面川 歩, 植木重治, 石田文宏, 中尾眞二, 松田 晃, 太田晶子, 通山 薫, 鈴木隆二, 三谷絹子, 廣川 誠 . 後天性赤芽球癆における骨髄性腫瘍関連遺伝子の体細胞変異に関する研究(P RCA-NGS2017) 第 81 回日本血液学会学術集会、東京、2019

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