

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

全例登録を基盤とした高リスク骨髓異形成症候群に
対する標準治療の確立および予後マーカー探索
に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮崎 泰司

平成26（2014）年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
全例登録を基盤とした高リスク骨髓異形成症候群に対する標準治療の確立 および予後マーカー探索の研究に関する研究	-----	1
長崎大学原爆後障害医療研究所		宮崎泰司
II. 分担研究報告		
1. 全例登録を基盤とした高リスク骨髓異形成症候群に対する標準治療の確立 および予後マーカー探索の研究	-----	6
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科		小林幸夫
2. 二次性MDS/AMLに関する研究	-----	11
名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学		清井 仁
3. 高リスク骨髓異形成症候群における遺伝子変異解析	-----	14
筑波大学医学医療系		千葉 滋
4. JALSG参加施設に新たに発生する全AML、全MDS、全CMML症例を対象とした 5 年生存率に関する観察研究(前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11	-----	17
NTT東日本関東病院 血液内科		白杵憲祐
5. 臨床研究データの収集とその品質保証に関する研究	-----	26
金沢大学医薬保健研究域保健学系		大竹茂樹
6. 骨髓異形成症候群のAzacitidine耐性機序をもたらす遺伝子異常 に関する研究	-----	31
東京大学医学系研究科		南谷泰仁
7. 全例登録を基盤とした高リスク骨髓異形成症候群症例の臨床的特徴 に関する研究	-----	33
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科		本田純久
8. 全例登録を基盤とした高リスク骨髓異形成症候群に対する標準治療の確立 および予後マーカー探索の研究	-----	37
浜松医科大学付属病院		竹下明裕
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	41

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立
および予後マーカー探索の研究に関する研究

研究代表者 宮崎 泰司 長崎大学原爆後障害医療研究所 教授

研究要旨

研究施設で新たに診断される全ての急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病に関して 122 施設が参加して全例登録研究を行い、それを基盤として高リスク MDS を対象としたアザシチジンの投与法に関する臨床第Ⅲ相試験を実施した。第Ⅲ相試験には現在 62 施設が参加している。症例登録、データ入力システム、症例からの検体収集システムも整い登録症例が蓄積されつつある。一部では遺伝子異常に関する検討がなされ、新たにコピー数異常が同定された。これに加えて二次性造血器腫瘍の調査準備が進んでいる。また、アザシチジンの耐性化に関する検討、治療を受けた急性前骨髄球性白血病の研究登録例からの二次性造血器腫瘍の発生に関する検討も実施した。更に、アザシチジン認可以前の高リスク MDS 症例の予後についても検討し、化学療法、移植療法を受けた例の生存を解析した。

分担研究者

小林 幸夫	国立がん研究センター中央 病院・外来医長
清井 仁	名古屋大学大学院医学系研 究科・准教授
千葉 滋	筑波大学医学医療系・教授
白杵 憲祐	NTT 東日本関東病院・部長
大竹 茂樹	金沢大学医薬保健研究域保 健学系・教授
南谷 泰仁	東京大学医学系研究科・特 任講師
本田 純久	長崎大学大学院医歯薬学総 合研究科・教授
竹下 明裕	浜松医科大学医学部・病院 教授

化学療法による治癒は望めない。治癒をもたらす唯一の治療法として同種造血幹細胞移植があるが、年齢などによりほとんどの例は実施不可能である。アザシチジン（AZA）は本疾患の予後を延長しうると証明された唯一の薬剤であり、従って現状では AZA によって大多数の例が治療を受けることになる。しかし、AZA の最適投与法は世界的にも確立されていない。国内では、著しい高齢化に伴う患者数の増加や、固形腫瘍に対する化学療法の普及に伴う二次性 MDS も増加する中、AZA による標準治療確立と治療反応予測因子、予後因子の探索が急がれる。本研究の目的は、第Ⅲ相臨床試験による高リスク骨髄異形成症候群（MDS）に対するアザシチジン（AZA）標準投与法の確立ならびに予後マーカーの探索である。本疾患は高齢者に多く、生存期間中央値が1年程の予後不良な造血器腫瘍で、化学療法での治癒は望めない。AZA は本疾患の予後を延長しうると証明された唯一の薬剤だが最適投与法は世界的にも確立

A. 研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）は高齢者に多く発症し、生存期間中央値が1年程の極めて予後不良の造血器腫瘍だが、初発急性白血病と異なり

されていない。国内の著しい高齢化や固形腫瘍に対する化学療法の普及に伴う二次性 MDS 増加で患者数が増加する中、AZA による標準治療確立が急がれる。本研究では同時に（１）参加施設で診断される全 MDS の前向き登録試験、（２）腫瘍細胞の分子異常に基づく AZA 治療効果予測の探索的研究、（３）二次性 MDS の調査研究による総合的な MDS の研究を目的とする。

B. 研究方法

本研究は Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) と連携して展開する。高リスク MDS を含めた全例登録研究 (CS11 研究) と平行して AZA 投与法に関する無作為比較試験 (MDS212 試験) を実施する。MDS212 試験では患者試料を採取し、腫瘍細胞の分子異常と AZA 治療成績の関連を検討する。以前の高リスク MDS 全例登録研究 CS07 研究では AZA 認可前的高リスク MDS 症例が登録されており、その治療実態並びに予後解析を行う。CS07 および CS11 研究から二次性 MDS 症例を抽出し、詳細な調査を行う。収集された検体を用いた遺伝子解析を実施する。臨床試験ではセントラルモニタリングを、研究組織として選択した施設を対象に施設監査を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究の計画書は JALSG プロトコール審査委員会で審査され、実施施設は「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り倫理委員会の審議と施設長の承認を得て実施されている。試験は JALSG データセンターによってモニタリングされ、JALSG 施設審査・監査委員会によって監査される。

C. 研究結果

平成 23 年 8 月から参加施設で新たに診断される急性骨髄性白血病 (AML)、MDS 症例登録を開始し、現在、122 施設が施設登録し、2753 例が登録されている。登録開始後 2 年 3 ヶ月の時点のモニタリングでは、de novo の症例は 2282 例 (83%)、

治療関連 AML/MDS 248 例 (9%)、造血異常が先行するものは 223 例 (8%) であった。AML が MDS よりも 1.4 倍多く、従来の報告にくらべて、AML が多かった。AML の中では、M2 が最も多く 40% を占め、次いで M1、M3、M4 がほぼ同数で、M1～M4 が AML の 8 割を占めた。MDS では、RA/RARS と RAEB-1/2 がほぼ同数であり、JALSG 参加施設では従来の欧米からの報告にくらべて高リスクが多かった。生存について記入のあった例の中で、死亡例が 35% であり、生存例のうち 52% は非寛解であった。予想を上回る登録の進捗状況を鑑み、低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を副次的評価項目として新たに追加して継続している。

この中で高リスク MDS に対する AZA 投与法に関する臨床第Ⅲ相試験 (MDS212 試験) を実施しているが、症例登録用のプログラムに加えて、データ入力 (CRF 登録) 用のプログラムを開発・稼働させた。さらにデータモニタリング用のプログラムを開発し、運用を開始することにより登録されたデータのセントラルモニタリングによる品質保証業務を可能とした。

症例登録は順調に行われており、平成 26 年 3 月末までに 45 例が登録された。その内訳は、年齢 43 歳～84 歳と高齢者が多く、男性 31 例、女性 15 例であった。2 次性 MDS は 6 例で、染色体異常では good 群 14 例、intermediate 群 9 例、poor 群 19 例、分析不能 3 例であった。治療群は Permuted block 法により、5 日間投与群 24 例、7 日間投与群 21 例に無作為に割り付けられた。参加施設は 62 施設に増加し、今後の症例集積が期待される。

MDS212 試験では貴重な患者検体を収集、保存している。そのため民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付等についてシステムを構築し、それを用いて試験が順調に進んでいる。また、京都大学・小川誠司教授らと共同で、骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析研究を推進し、多数のコヒーシン複合体蛋白をコードする遺伝子に変異が集積していることを見出した。MDS212 研究に関連して、AZA 治療抵抗性と関連する遺伝子異常を

エクソーム解析によって探索しており、現在候補遺伝子が14個挙がってきている。

こうした検討に加えて JALSG 参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげることを目的として、JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータ集積を開始した。こうした実態調査から化学療法が広くなされる現時点での二次性造血器腫瘍の実像が明らかになると期待される。さらに、急性前骨髄球性白血病 (APL97) 研究における二次性 APL の解析を行ったところ、全体の 3.3% が二次性 APL であった。また APL に対する治療後には 283 例中 11 例 (3.9%) で二次性の造血障害が発症していた。

D. 考察

本研究によって本邦の AML, MDS の全体像が明らかになると共に、高リスク MDS に対する至適 AZA 投与法が確立されると期待される。同時に高リスク MDS の実臨床における生存、治療の実態が示されることになる。こうした試みはこれまでに国内にはなく、重要な臨床情報が提供できると期待される。さらに、世界的に多数の MDS 関連遺伝子異常が報告される中、この分野における本邦の貢献は極めて大きい。今後 AZA 治療成績に関連する分子病態が検討される予定であり、それに基づく治療層別化の可能性が探索できることになる。こうした情報は、難治性造血器腫瘍である高リスク MDS の標準治療確立に寄与するばかりでなく将来の治療戦略展開にも役立つものである。

また、近年、固形がんに対する化学療法の進歩に伴って増加が懸念される二次性造血器腫瘍の実態を明らかにして行くことは、がん治療全体に対して重要な情報を提供することになる。

E. 結論

施設で診断される AML, MDS 全例登録を基盤とし

た高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立のための研究を推進しており、試験の体制が整備されて症例が登録されている。また、二次性造血器腫瘍の研究、患者検体を用いたゲノム研究についても準備が進んでいる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuda A, Germing U, Miyazaki Y : Correlation between the low marrow blast cutpoint and WHO classification for myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 90(1):79-80, 2013
2. Niino D, Tsuchiya T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Ohshima K. : Clinicopathological features of acute megakaryoblastic leukaemia: Relationship between fibrosis and platelet-derived growth factor. *Pathol Int.* 63(3):141-149, 2013
3. Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horio K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi R, Kiyoi H, Nimer S, Mano H, Naoe T, Tomonaga M, Miyazaki Y. : Mutations in the nucleolar phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation. *J Biol Chem.* 288(13) : 9457-9467, 2013
4. Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K. : The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950-2001. *Radiat Res.* 179(3):361-382, 2013
5. Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y. : Distinct Clinical Features of

- Infectious Complications in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis in the Nagasaki Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19(4) : 607-615, 2013.
6. Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Sawayama Y, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y : Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *Int J Hematol.* 97(4):485-490,2013
 7. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N. : Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 121(16) : 3095-3102, 2013
 8. Taguchi M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Sasaki D, Hasegawa H, Tsushima H, Hata T, Miyazaki Y. : Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient. *Blood.* 121(21):4428-4430, 2013
 9. Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F : Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 54(7) : 1450-1458, 2013
 10. Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, Kawai N, Miyazaki Y, Bessho M, Tomonaga M : Correlation Between Dysplastic Lineage and Type of Cytopenia in Myelodysplastic Syndromes Patients With Refractory Anemia According to the FAB Classification. *Am J Clin Pathol.* 140(2):253-257. 2013
 11. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y : The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplant.* 48(8):1077-1083, 2013
 12. Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T. : CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res.*;37(9):1021-1026. 2013
 13. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; for the Japan Adult Leukemia Study Group. : The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer.* 119(18) : 3326-3333, 2013.
 14. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura

S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; the Japan Adult Leukemia Study Group. : Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97. Cancer Sci 104(10):1339-1345, 2013.

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立および予後マーカー探索の研究

研究分担者 小林幸夫 国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科 外来医長

研究要旨

多施設共同臨床研究の質を向上させるために 11 施設に対して訪問施設監査を行った。倫理委員会対応状況を確認し、抽出された報告書の記載事項が原資料で裏付けることが出来るかどうかの確認を行った。倫理委員会書類は確認され、報告書の記載も一定の質を保っていると考えられたが、改善すべき点があることを指摘した。

監査担当者が不足気味である実態がわかり、監査委員の増員を行なった。

A. 研究目的

JALSG のプロトコルが、科学的かつ倫理的となるよう論議を深め、エビデンスが得られる臨床研究が円滑に遂行できるように計る。プロトコル研究既参加施設ではデータの質が保たれていることを保証するために、監査体制を確立し、また、新規参加施設ではその審査をする。施設訪問監査で発見されたプロトコルの不具合は改良を図るために、フィードバックを行う。

B. 研究方法

JALSG 内に監査委員会を設置し、監査手順書を作成し、監査体制を整え、監査を行う。平成 16 年 1 月から監査を開始し手順書を作成。それにしたがって、訪問施設監査を行ない、そこで得られた情報を研究事務局に還元した。また、研究の実施体制に対する監査も行い、必要に応じ、研究計画の修正の検討を指示した。

JALSG に参加するすべての施設は、JALSG 監査委員会による原資料直接閲覧による監査を受け入れることを前提とし、JALSG の臨床試験プロトコルには資料閲覧による監査が実施されることが記載することを求められていた。したがって、現在施

行中のプロトコルには、「診療録が関係者に関連され正しくデータが記載されているかどうかどうかを調査される可能性があります」などの説明文書が記載されており、これらのプロトコルでの直接閲覧の可能性を含めて参加同意を得ることになっていた。

監査対象症例は治療プロトコル例では全症例を対象とはせず、登録症例から最大 15 例ほどを抽出して行い、監査対象試験および症例の選定はデータマネジメントセンターが作成する対象施設の登録症例一覧をもとに監査委員会が行った。

監査受入施設では、あらかじめ施設長に了解を取り、通知された診療録、IRB、説明同意文書その他の資料を準備する。監査時の不明点に答えられる医師あるいは CRC が監査に立ち会うこととした。

監査実施者は、JALSG 監査委員会および事務局、施設医師から 1 名の監査実施責任者および 1-2 名の監査担当者を監査委員会で選定し監査を実施した。

報告は、施設長、データマネジメント委員会、JALSG 運営委員会へ行なうこととした。監査で確

認する個別データは監査前に各施設へ連絡してデータの整合性を確認したものであり、固定されたものを用いた。

現参加施設に対しては、以上のような監査体制で質の保証を得ることが可能であるが、新規参加希望施設に関しては、施設審査小委員会への自己申告書類審査だけで受け入れていたのを改め、比較的早期に監査体制に組み込むことを行った。

班会議の時に監査委員会からの報告を行い、共通して認められる漏れ、誤りに関して注意喚起を行った。

研究事務局の研究体制に対する監査に対しては、臨床研究の指針に完全に適合するよう、次回改定時に修正を行うべき点を指摘した。

(倫理面への配慮)

JALSG の臨床研究プロトコルは国立がん研究センターでの倫理委員会で承認され、他の施設でも当該委員会へ諮ることを要求し、最終的に施設への監査を行ない、GCP 対応の状況を確認した。

C. 研究結果

【監査の実施】

平成 25 年度は、平成 26 年 2 月 8 日、14 日、21 日、28 日、3 月 1 日、7 日、8 日、14 日、15 日の計 9 日間に、11 施設の監査を行った。順に NTT 東日本病院、都立大塚病院、神戸大学附属病院、金沢医科大学附属病院、青森県立病院、埼玉医科大学埼玉総合医療センター(川越)、東京大学附属病院、一宮市立病院、公立陶生病院(一宮市立病院病院と同日)、自治医科大学埼玉医療センター、PL 病院であった。

8 施設の監査では 3 人の監査委員が監査を行った。3 施設では監査委員 2 名のみで行った。今回の施設のうち大多数の 10 施設は東京、大阪、名古屋圏であり、各施設の委員が主体として行った。

今回は、周辺施設への監査の依頼は行わなかったが、手順上は、監査を最初に参加する委員は、次に監査される側に回り、さらにその次には、監査経験者として、中心メンバーとなって新たな施設

の監査を行う立場に回ることになっていた。

施設選択は試験参加施設のうち、CS11 (AML, MDS の新規発症例でのコホート研究)、AML209 (治療に對刷るゲノム変化を前方指摘に検討する研究)の登録症例の多い施設を選んだ。それぞれ計 15 例までの抽出を行った上で症例の記録データの確認を行った。

時間的には、電子カルテの操作法を施設の運営委員あるいは、施設の担当者に教わり、同時進行的あるいは、順番に症例の記録データとの突き合わせを行ったが、委員の慣れもあり、すべての 1 時間半以内には終了した。

【倫理委員会対応状況】

各施設では、いずれも、AML201 以降、すなわち最近 7 年間は、プロトコルは倫理委員会の承諾を得ることとされていた。しかしながら 1 施設では、委員の引き継ぎ時に引き渡されておらず、書類の確認が出来なかった。

一昨年までの監査で複数の施設で指摘されていたのは個人情報扱いについて匿名連結不可能化を要求されることであったが、昨年のゲノム倫理指針の改正により、指摘施設は少なくなり、2 施設でのみ匿名連結化の操作がされていた。問題とされやすい遺伝子情報の取り扱いも遺伝子と遺伝病との混同がなく、承認は速やかであった施設が大部分であった。

【症例監査結果】

1. 診療録、説明同意書の保管

説明同意書の確認できなかった症例が 1 施設で見つかった。カルテにはプロトコル症例との記載がされており、説明がされた証拠はあるのであるが、保管されていなかった。複数症例であったので系統的な逸脱と判断し、改善報告書を要求した。AML209 では、初発時の検体が遺伝子解析に使用することを目的に採取されるが骨髓であっても末梢血であっても、日常診療に用いる検体とは別に採取される。もちろん、そのためだけに骨髓穿刺、末梢血採取がされるわけではなく、その負

担は最小にとどめられてはいるが、説明文書の保管が確認されないことは重大である。

同意なしに、通常の検査を装って骨髄採取、採血がされたことを否定できなくなるためこの施設は改善計画を提出してもらった。

検体同意日の確認できない同意書が1施設の1例でも見つかったが、系統的なものではなかった。

匿名化を要求されていた2施設があったが、匿名化対応表は保管されており、正しくカルテ照合ができた。

2. エンドポイントに関係する記載

AML209, CD11 では EFS, OAS がそれぞれ主たる観察項目である。診断日、再発日、生存あるいは死亡確認日が重要であるが、各施設により、記載が不正確な部分が確認されている。

診断日に関しては不正確になる要因は少ないが、それでも、骨髄穿刺を行った日を記載するのか、結果がわかった日を記載するかで数日のずれが生じ得る。事実、今回の監査でも骨髄を鏡検した日に診断されたとして、登録された施設があった。当日に診断すれば、このような例はなかったはずであるが、グループ内でコンセンサスを得ておく必要がある。

再発日は、すべての施設で骨髄施行日となっていた。再発有無を確認する骨髄検査は、当日直ちに鏡検され、再発有無が確認されているものと考えられる。

施設が患者および病院の都合で移動することは十分あり得ることであるが、今年度も昨年度の CS07 コホート研究に引き続き CS11 のコホート研究での症例監査の結果、複数施設で経過観察のために他施設へ移動している複数症例があり、入力データに反映されていなかったり、カルテ記載がなかったりした。CS11 は予後を移植の有無と合わせて追跡することが目的の前向き試験なので、結果の精度に影響を及ぼす。以上2点は、各施設に重大事象として改善を促した。

3. CRF の記載

治療方法、量、回数は正確に記載されており、

また、各症例の検査結果の数字は、ほぼ一致しており、完全には一致しなかったものはほとんどなかった。

昨年までの治療研究での治療中の今までの計 81 施設の結果で、 1. 数字の誤記載（白血球数と好中球数との誤り、速報値と、最終値との違い）。 2. いくつかの定義が明らかなでない数字を記載するようになっている（診断確定日、白血球回復日）。 3. カテゴリー化された数字を記載する場合の基準が明確でない（リゾチーム値の低値、高値） 4. 治療適格性が監査される項目と一致していない（pO₂ の適格性が CRF に反映されておらず、監査で確認できない）。 5. CRF の形式不備（移植後の再発と再発期の移植とが区別できないことおよび、自由記載欄がなく、臨床的には妥当な判断が不明）。 6. 定義が明らかなでない数字の記載として単位の記載のない FDP 値。 7. 登録システムの改善が必要な点（一方の報告書で誤入力を取り消されていた点）。 8. 薬剤の使用量を報告するところで /m² と /B と混合しやすいことが判明していたが、これらの治療中の数字の記載を要求しなかったこともあり、誤記は殆ど見られなくなった。

CRF にある記載のうちカルテでは確認できない数字は、多くはないが、PS 記載、転帰確認日はそれぞれ、10 施設、2 施設で見つかった。すなわち今回の監査を行った 11 施設中、全症例で PS の数字そのものが記載確認出来たのは 1 施設だけであり、PS 記載がされていないことが判明した。

【プロトコール委員会、事務局などへの対応】

カルテに PS の記載がない例が多いこと、コホートスタディでは、予後追跡が施設によって、不十分となっている実態を現行のコホート研究事務局に伝えた。他施設への症例移動の際の手続きを再度アナウンスした。

臨床研究の指針に完全に合致するように提案を行った。計画書で追加した主な部分は、1. 補償、2. 遺伝カウンセリング、3. 遺伝子解析の結果の開示。4. COI 記載である。

1の補償に関しては、通常の診療と同様に病状に

応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金、各種手当てなど経済的な補償は行わないことが追記された。

2. 遺伝カウンセリングは、結果の開示がないので原則行われないこととしているが偶発的な、遺伝子異常が知られたときの対応を記載した。

3. 遺伝子解析の結果の開示はただし、偶然に、重大な病気に係わる遺伝子異常が見つかることがある。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあることの記載が加わった。

4. COI は NPO 法人の JALSG として、本研究に資金を提供する「NPO 法人 成人白血病治療共同研究支援機構」の運営資金は、複数の製薬企業からの寄付により成り立っており、特定の企業からの寄付に依存していない」との記載がされた。

【新規参加施設への対応、施設調査】

今年度は 10 施設の新規希望があり、9 施設が承認され、1 施設が手続き中である。

各施設の活動度を確認し、参加動機付けとするために、施設毎に登録総例数を公表することを行った。症例数が著しく少ない施設をこのまま留まらせるか否かは、講習会の参加状況などで確認し、あまりに、活動度が低い施設は、取消しをすることも考えている。

現行の登録症例が多い施設の監査を行う方法では、活動度が低い施設の実態が分からない。何らかの方法でそのような施設を取り上げ、実情を把握する必要がある。

D. 考察

監査を行うことにより、CRF 記載の実態を調べることができ、よりよい CRF 作成をすることに反映させることが可能であった。年間の経費、時間

的負担の概略が理解できた。慣れと人員の拡充により、時間、費用を大幅に低減させることが可能であった。今回は関東、関西、名古屋地区の監査施設が多かったため各地区の監査委員に依存する部分が多かった。メンバーの入れ替わりもあるため、そのため、この地区の監査委員が增強された。昨年など、航空路しか利用できない施設が多かった。交通の便の良い、空港に近い施設の委員を増やすことが必要である。

プライマリーエンドポイントにも関連してくる生死確認に関しては、ルールはできているので、施設内外での移動に際して、記載を徹底するように再度アナウンスする予定である。

現状ではこの監査は教育的な観点からの監査であり、懲罰的なものではない。しかし、そのため、改善報告書を義務付け、再監査を予定した施設も出てきており。今後も不適格な施設の参加を防ぐ機能が必要である。

E. 結論

○臨床試験の質の保証を行うために JALSG 参加施設に対する施設監査を実施した。現在までのところ、各施設でプロトコールが遵守されており、記載上もおおむね許容範囲の誤記にとどまっている。来年度も引き続き各地域での監査を既存監査施設を中心に全施設に広げる予定である。今年度の新規参加施設の増加を踏まえて、さらに適切な監査が必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iriyama N, Kobayashi Y, et al. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+CD15+CD34+HLA-DR+ immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. Ann Hematol. 2014. (Epub ahead of print)
- 2) Tamura S, Kobayashi Y, et al. Epstein-Barr virus-associated enteropathy as a complication of infectious mononucleosis mimicking peripheral

T-cell lymphoma. Intern Med. 52(17):1971-1975.
2013

なし

- 3) Maeshima, A.M, Kobayashi Y, et al. Prognostic implications of histologic grade and intensity of Bcl-2 expression in follicular lymphomas undergoing rituximab- containing therapy. Hum Pathol. 44:2529-2535. 2013
- 4) Abe S, Kobayashi Y, et al. A retrospective study of 5-year outcomes of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to *Helicobacter pylori* eradication therapy. JPN J Clin Oncol. 43:917-922. 2013
- 5) Yanada M, Kobayashi Y, et al; Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. Cancer. 119(18):3326-33. 2013
- 6) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. Cancer Sci. 104:952-957. 2013

2. 学会発表

3. その他

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

二次性 MDS/AML に関する研究

研究分担者 清井 仁 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 准教授

研究要旨

高齢化や化学療法の進歩などにより、治療関連骨髄系腫瘍の頻度が増加傾向にあるが、日本では厚労省白血病班（上田班）において、1985 年から 1994 年の 10 年間に発症した治療関連白血病/MDS の実態調査が行われて以降、全国規模での調査・解析は行われていない。JALSG 参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の実態調査を行い、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげることを目的として、JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータ集積を開始した。

A. 研究目的

高齢化や化学療法の進歩などにより、治療関連骨髄系腫瘍の頻度が増加傾向にあるが、日本では厚労省白血病班（上田班）において、1985 年から 1994 年の 10 年間に発症した治療関連白血病/MDS の実態調査が行われて以降、全国規模での調査・解析は行われていない。本研究では日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の実態調査を行い、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげるために、試料収集の体制整備を行うことを目的とした。

B. 研究方法

JALSG で実施されている CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、その CRF より一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータを抽出し集積を行うと同時に固定化を行う。CRF より十分な情報が得られない場合には、個別にアンケート調査を実施する。

（倫理面への配慮）

JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験は、各参加施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得て、厚生労働省の臨床研究・疫学研究の倫理指針、およびゲノム指針に従って実施されている。臨床情報および検体の収集・保存においては、連結可能匿名化により個人情報の保護を行っている。また、臨床研究の概要ならびに参加施設名は JALSG ホームページで公開している（<http://www.jalsg.jp/index.html>）。

C. 研究結果

JALSG CS-07 試験では 2866 例中 197 例(6.9%)、CS-11 試験では 2529 例中 235 例 (9.3%) の二次性 MDS または AML 症例の登録があり、AML209GS 試験では 1491 例中 71 例 (4.8%) の二次性 AML 症例の登録が確認された。AML209GS 試験登録例には CS-07、CS-11 試験との重複登録例が存在するが、過去の JALSG 試験登録例において 300～400 例の二次性 MDS または AML 症例が存在することが確認された。今後、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータを個々の症例 CRF より抽出するとともに臨床像と

の相関性、分子生物学的特徴につき解析を進める予定である。

D. 考察

JALSG で実施されている疫学研究登録症例から、5395 例の MDS/AML 症例のうち、432 例 (8%) が発症前に一次腫瘍に対する化学療法または放射線治療を受けている二次性 MDS/AML であることが明らかとなった。今後実施される詳細な解析により、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげることが期待される。日本での前回の調査から 20 年以上経過し、新規抗がん剤、分子標的薬、放射線療法など悪性疾患に対する治療状況は大きく変貌しており、改めて日本における治療関連骨髄系腫瘍の実態と病態解析を行う意義は高いと考えられる。

E. 結論

JALSG で実施されている疫学研究登録症例から、5395 例の MDS/AML 症例のうち、432 例 (8%) が発症前に一次腫瘍に対する化学療法または放射線治療を受けている二次性 MDS/AML であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S and Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. **Leukemia**. 2014 Feb 3. doi: 10.1038/leu.2014.55. [Epub ahead of print].

2. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. **Cancer Sci**. 2014; 105: 97-104.
3. Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Shirahata-Adachi M, Suzuki Y, Mizuno H, Kiyoi H, Asano N, Nakamura S, Kinoshita T, Naoe T. De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: Molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. **Cancer Sci**. 2014; 105: 35-43.
4. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. **Leukemia**. 2014; 28: 426-428.
5. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97. **Cancer Sci**. 2013; 104: 1339-45.
6. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y,

- Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies. **Cancer**. 2013; 119: 3326-33.
7. Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia. **Int J Hematol**. 2013; 97: 717-25.
 8. Kiyoi H. Guest editorial: efficacy of and resistance to molecularly targeted therapy for myeloid malignancies. **Int J Hematol**. 2013; 97: 681-2.
2. 学会発表
1. 鈴木弘太郎、清井仁、直江知樹他 「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会（仙台市）2013年8月
 2. Kiyoi H. Prognostic impacts and clonal heterogeneity of recurrently identified mutations in AML. XXVI Symposium International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. TORINO, LINGOTTO CONFERENCE CENTER, SEPTEMBER 11-14, 2013. (招待講演)
 3. 木原里香、清井仁 「IDH2変異は必ずしも急性骨髄性白血病発生の初期イベントではない」 第72回日本癌学会学術総会（横浜市）2013年10月
 4. 木原里香、清井仁、直江知樹他 「急性骨髄性白血病の病勢進行におけるクローン多様性および進化」 第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
 5. 鈴木弘太郎、清井仁 「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」 第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
 6. 加藤貴大、清井仁、直江知樹他 「Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on same allele in AML」 第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
 7. 陳昉里、清井仁、直江知樹他 「正常及び変異FLT3共発現細胞の細胞増殖及びFLT3阻害剤効果に対するFLの抑制効果」 第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
- G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
該当無し。
 2. 実用新案登録
該当無し。
 3. その他
該当無し

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

高リスク骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析

研究分担者 千葉 滋 筑波大学医学医療系 教授

研究要旨

登録が進んでいる臨床試験「高リスク成人骨髄異形成症候群を対象としたアザシチジン投与方法に関する臨床第Ⅲ相試験－検体集積事業に基づく遺伝子解析研究を含む－ JALSG MDS212 study および厚生労働科学研究費補助金による検体集積事業との合同研究－ JALSG MDS212 Study (MDS212)－」（以下 JALSG MDS212）の計画作成にあたり、民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付等について構築したシステムを用いて試験が順調にスタートした。また、京都大学・小川誠司教授らと共同で、骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析研究を推進し、多数のコヒーシン複合体蛋白をコードする遺伝子に変異が集積していることを見出した。

A. 研究目的

JALSG MDS212 試験において、民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付について構築したシステムを用いて上記臨床試験を開始する。また、骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析を推進する。

B. 研究方法

民間企業として選択された三菱化学メディエンスとの協議を進め、検体収集の流れとその後の検体の流れについて検討し、試験スタート後は問題点を抽出する。また、過去に骨髄異形成症候群サンプルを用いて行われた全エクソン解析結果を再検討し、新たに変異が集積する遺伝子を同定する。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析については、臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して行う。

C. 研究結果

三菱化学メディエンスと協議を重ねて検体の流

れを確定し、臨床試験をスタートした。検体収集、調整・保存、付随研究施行施設へのサンプル送付はいずれも概ね順調に進んだ。一部検体量が不足していたケースでは、その都度適切な保存方法等を三菱化学メディエンスに指示することで、問題なく進んだ。一方、骨髄異形成症候群の遺伝子解析では、18/224（8%）でコヒーシン複合体構成要素の遺伝子に遺伝子変異が生じていることを見出した。これらの遺伝子変異は相互排他的に生じていた。

D. 考察

JALSG MDS212 試験において、民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付は順調に進むことが証明された。骨髄異形成症候群でコヒーシン複合体構成要素遺伝子に排他的に遺伝子異常が生じていたことから、コヒーシン複合体が骨髄異形成症候群で重要な役割を演じていることが示唆された。また、本複合体構成要素の2つ以上に障害が生じると、細胞が生存できないことが示唆された。

E. 結論

臨床試験に付随する検体収集と解析において、民間企業を利用した検体収集システムが機能することが確認された。骨髓異形成症候群の8%で、コヒーシン複合体構成要素遺伝子に相互排他的に遺伝子異常が生じていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, Muto H, Tsuyama N, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Sakata S, Kamada Y, Nakamoto-Matsubara R, Tran NB, Izutsu K, Sato Y, Ohta Y, Furuta J, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Noguchi M, Noguchi E, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Suzukawa K, Nanmoku T, Hasegawa Y, Nureki O, Miyano S, Nakamura N, Takeuchi K, Ogawa S, Chiba S. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 46(2):171-175, 2014

(2) Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Chiba S. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *Int J Hematol* 98(3):319-322, 2013

(3) Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Okuno Y, Bando M, Nakato R, Ishikawa S, Sato-Otsubo A, Nagae G, Nishimoto A, Haferlach C, Nowak D, Sato Y, Alpermann T, Nagasaki M, Shimamura T, Tanaka H, Chiba K, Yamamoto R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Nakamaki T, Ishiyama K, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Chiba S, Mori H, Nakauchi H, Koeffler HP, Aburatani H, Haferlach T, Shirahige K, Miyano S, Ogawa S. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet* 45(10):1232-1237, 2013

2. 学会発表

(1) Hideki Makishima, Thomas LaFramboise, Bartlomiej P Przychodzen, Kenichi Yoshida, Matthew Ruffalo, Inés Gómez-Seguí, Holleh D Husseinadeh, Yuichi Shiraishi, Masashi Sanada, Yasunobu Nagata, Yusuke Sato, Aiko Sato-Otsubo, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Tsuyoshi Nakamaki, Wolf-Karsten Hofmann, Shuichi Miyawaki, Lee-Yung Shih, Shigeru Chiba, Satoru Miyano, Naoko Hosono, Chantana Polprasert, Swapna Thota, Brittney Dienes, Kathryn M Guinta, Yogen Sauntharajah, Mikkael A. Sekeres, Seishi Ogawa, Jaroslaw P. Maciejewski. Clinical “MUTATOME” Of Myelodysplastic Syndrome; Comparison To Primary Acute Myelogenous Leukemia. The American Society of Hematology 55th Annual Meeting and Exposition, 2013/12/7-10, New Orleans, LA, USA

(2) Naoshi Obara, Shigeru Chiba, Kohei Hosokawa, Chiharu Sugimori, Masaki Yamamoto, Hideyoshi Noji, Yuji Yonemura, Yoshihiko Nakamura, Kiyoshi Ando, Tatsuya Kawaguchi, Tsutomu Shichishima, Haruhiko Ninomiya, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura, Shinji Nakao. Baseline Assessment Of GPI-Anchored Protein Deficient Blood Cells In Patients With Bone Marrow Failure (The OPTIMA study). The American Society of Hematology 55th Annual Meeting and Exposition, 2013/12/7-10, New Orleans, LA, USA

(3) Tatsuhiro Sakamoto, Naoshi Obara, Masanori Seki, Naoki Kurita, Yasuhisa Yokoyama, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Kazumi Suzukawa, Yuiichi Hasegawa, Shigeru Chiba. Impact of cyclosporine A on renal function under the combined use of deferasirox. 第 75 回日本血液学会学術集会, 2013/10/11-13, 札幌

(4) 榎並輝和, 坂田(柳元)麻実子, 浅部幸紹, 三宅康行, 世良田聡, 仲 哲治, 武藤秀治, 錦井秀和, 横山泰久, 小原 直, 鈴川和己, 千葉 滋.

TET2 は O-linked N-acetylglucosamine Transferase
と結合し、その機能を制御する. 第 72 回日本癌学
会学術総会, 2013/10/3-5, 横浜

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

T 細胞リンパ腫の検出方法 (特願 2013-96582)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

JALSG 参加施設に新たに発生する全 AML、全 MDS、全 CMML 症例を対象とした
5 年生存率に関する観察研究(前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11

研究分担者 白杵 憲祐 NTT 東日本関東病院 血液内科 部長

研究要旨

JALSG 参加施設に発生した全 AML、全 MDS、全 CMML 症例を対象とした観察研究である。平成 23 年 8 月から症例登録を開始し、現在、122 施設が施設登録し、2753 例が登録されている。登録開始後 2 年 3 ヶ月の時点のモニタリングでは、de novo の症例は 2282 例（83%）、治療関連 AML/MDS 248 例（9%）、造血異常が先行するものは 223 例（8%）であった。AML が MDS よりも 1.4 倍多く、従来の報告にくらべて、AML が多かった。AML の中では、M2 が最も多く 40%を占め、次いで M1、M3、M4 がほぼ同数で、M1～M4 が AML の 8 割を占めた。MDS では、RA/RARS と RAEB-1/2 がほぼ同数であり、従来の欧米からの報告にくらべて高リスクが多かった。生存について記入のあった例の中で、死亡例が 35%であり、生存例のうち 52%は非寛解であった。予想を上回る登録の進捗状況を鑑み、低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を副次的評価項目として新たに加えた。目標症例数は 4980 例、登録期間は 3 年 7 ヶ月、登録締め切りは 2015 年 3 月末日の予定である。今後、観察を続けることで、国内 AML、MDS、CMML の 5 年生存率、レナリドミドと脱メチル化薬の新規治療の実態が明らかになる。

A. 研究目的

日本では白血病など造血器腫瘍の治癒率、治療の質の向上を目指してさまざまな臨床研究が実施されているが、それらの臨床試験の参加施設に発生した症例には、それらの臨床試験に参加できなかった症例が多数あることも知られており、そうした症例の予後は不良であると考えられている。こうした症例の実態を明らかにするべく、JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) では治療に関して化学療法と造血幹細胞移植に焦点をあてた CS-07 研究が実施され、これまでの JALSG 臨床研究では得られなかった急性骨髄性白血病 (Acute Myelogenous Leukemia, AML)、骨髄異形成症候

群 (Myelodysplastic syndrome; MDS) の高リスク症例の実態が示されつつある。例えば、登録患者の 20%以上が二次性 AML もしくは先行する造血異常に伴う AML であること、年齢中央値が AML201 試験では 47 歳であったのに対して CS-07 中間解析では 62 歳であることなどが指摘されている。その後、これまでの化学療法とは全く異なる作用機序のレナリドミドや脱メチル化薬などの新規治療薬が導入され、これらの症例の実態が大きく変化していると考えられる。それに対応して、CS-07 では対象が AML とその類縁である MDS の高リスク群に限られていたが、新規治療薬の治療対象となる MDS の低リスク群と慢性骨髄単球性白血病

(Chronic myelomonocytic leukemia; CMML) をも包含した AML と MDS 全体の実態を把握して研究を拡張することが必要と考えられる。本研究の目的は国内の AML、MDS、CMML、特に高齢者におけるこれらの全体像を明らかにし、新たな治療戦略を立案し、病態研究の基盤を確立することである。

B. 研究方法

試験参加施設において新たに発生する全 AML (WHO 分類による定義) と全 MDS (WHO 分類による定義)、全 CMML (WHO 分類による定義) 症例を対象とし、症例を登録して 5 年間観察する。主要評価項目は、(1) MDS 患者の 5 年生存率、(2) MDS 患者に対する新規治療 (レナリドミドおよび脱メチル化薬) の実施状況、(3) 国内 AML、MDS、CMML の年齢、性別、病型スペクトラム、(4) 既知の AML と MDS、CMML 予後因子による症例層別化の可能性の確認、(5) AML 患者の 5 年生存率、(6) AML209 登録例と非登録例の生存の比較、(7) CMML 患者の 5 年生存率、(8) CMML 患者に対する新規治療 (脱メチル化薬) の実施状況、以上の 8 項目である。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究の倫理指針」に則り、参加施設はそれぞれの倫理委員会 (又は相当機関) の承認を得て実施することとした。

C. 研究結果

本観察研究は、本研究の委員会委員長の施設の倫理委員会で平成 23 年 7 月 12 日に承認された。インターネット上で登録、データ入力できる環境を調べ、平成 23 年 8 月 23 日から症例の登録を開始した。平成 25 年 10 月 31 日現在、JALSG の 122 施設が施設登録し、2753 例が登録された。

この時点でのモニタリングレポートでは、de novo の症例が 2282 例 (83%)、化学療法や放射線療法の既往のある二次性 248 例 (9%)、MDS・再生不良性貧血・PNH などの造血異常が先行するものが 223 例 (8%) であった。AML1444 例 (52%)、

MDS1041 例 (38%) であり、AML の方が 1.4 倍多かった。CMML は 69 例であり、MDS の 6.4% であった。なお、分類不能例などが 194 例あった。

AML の中では、M0; 105 例、M1; 196 例、M2; 574 例、M3; 184 例、M4; 195 例、M5; 107 例、M6; 64 例、M7; 19 例であり、M2 が最も多く 40% を占めた。次いで M1 (14%)、M3 (13%)、M4 (14%) がほぼ同数で多く、M1~M4 で AML の 81% を占めた。M7 が最も少なく 1.3% であった。

MDS のなかでは、RA 469 例、RARS 64 例、RAEB-1; 240 例、RAEB-2; 268 例であり、RA と RARS を低リスク、RAEB-1/2 を高リスクとすると、低リスク 563 例、高リスク 508 例であり、低リスクと高リスクがほぼ同数であった。

化学療法の施行について記入のあった例は全体の 53% (1448 例) であり、その中で化学療法実施例は 739 例、未実施例 709 例であり、化学療法は 51% で実施されていた。造血幹細胞移植の施行について記入のあった例は 1448 例 (53%) であり、その中で移植実施例 158 例、未実施例 1290 例 (89%) であり、造血幹細胞移植は 11% で実施されていた。

登録開始 2 年 3 ヶ月の時点で生存について記入のあった例は全体の 50% (1364 例) であり、その中で生存例は 819 例 (60%)、死亡 472 例 (35%)、不明 73 例 (5%) であった。生存例 819 例のうち寛解生存 325 例 (40%)、非寛解生存 427 例 (52%)、不明生存 67 例 (8%) であった。死亡例 472 例のうち寛解期死亡 26 例 (5.5%)、非寛解中の死亡 419 例 (89%)、不明 27 例 (5.7%) であった。

当初、主要評価項目の解析に必要な症例数として目標症例数は 2670 例 (うち、AML 症例 1250 例、MDS および MDS 由来 AML 症例 1250 症例、CMML 170 例) で、3 年間の登録期間で達成する予定で研究を開始した。しかし、登録開始 2 年 3 ヶ月の時点で既に 2753 例が登録され、予想を上回る進捗状況を鑑み、副次的評価項目として、低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を新たに加えた。低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を調べる

ために、それぞれの症例の IPSS から OS の予測値を算出し、それらの平均値を脱メチル化薬 投与例では 5%上回っていると仮定して、その差を有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力 95%で検出するには、各群 470 例が必要である。日本で入手可能な唯一の脱メチル化薬であるアザシチジンの販売メーカーである日本新薬からの情報では、アザシチジン販売開始の 2011 年 3 月 11 日から 2013 年 3 月 31 日まで(約 2 年間) にアザシチジンを投与した 600 施設における 4000 例の約 31% (1240 例) が低リスク MDS である。JALSG の CS11 参加施設数は 120 施設(1/5) であることから、2 年間で約 248 例の登録があったと推定され、2011 年 3 月 11 日から 3.8 年の 2014 年 12 月 30 日までの登録期間が必要である。算定上の誤差も考慮に入れて、全体の登録期間は 2015 年 3 月末日とした。本研究のモニタリングにおいて 1 年間 (2012 年 12 月～2013 年 11 月) の毎月の登録数は平均で 131 例 (98-199 例) であり、2013 年 10 月 31 日時点の登録数 2753 例であり、2015 年 3 月末日の予測登録数である 4980 例を目標症例数とした。

D. 考察

AML/MDS のうち de novo の症例が 83%、化学療法や放射線療法の既往のある二次性、すなわち治療関連 AML/MDS が 9%、MDS・再生不良性貧血・PNH などの造血異常が先行するものが 8% であった。MDS に較べて AML の方が 1.4 倍多く、これまでの報告にくらべて、AML が多かった。また、MDS のなかで RA と RARS を低リスク、RAEB-1/2 を高リスクとすると、低リスクと高リスクがほぼ同数であり、これまでの欧米からの報告にくらべて高リスクが多かった。これらの結果は、JALSG 参加施設には先進医療施設が多いために一次診療施設から AML や高リスク MDS などのより高悪性度の疾患が紹介されて受診することを反映している可能性が考えられた。

化学療法の施行について記入のあった例のうち、化学療法は 51%で実施されていた。AML が全体の 51%を占めることを考え合わせると、AML の全例

で化学療法が行なわれていることが推察された。

造血幹細胞移植の施行について記入のあった例中で造血幹細胞移植は 11%で実施されていた。移植の対象疾患である AML と高リスク MDS が全体の 71% (1952 例) を占めることから、移植対象疾患の症例のうち実際に造血幹細胞移植が行なわれている症例は 15%に過ぎないことが示唆された。

登録開始 2 年 3 ヶ月の時点で生存について記入のあった例の中で、生存例は 60%、死亡 35%、不明 5%であった。生存例のうち寛解生存 40%、非寛解生存 52%であり、生存期間の長い低リスク MDS が 533 例 (全体の 19%) を占めることを考え合わせると、従来考えられているよりも緩徐な経過を辿る AML や高リスク MDS が多い可能性が考えられた。死亡は 89%が非寛解中の死亡であり、これは原病死と考えられる。寛解中の死亡 5.5%は治療関連死亡と自然死などによるものと考えられる。

「がん登録等の推進に関する法律 (がん登録法)」に基づくがん登録事業では、各県で疾患分類が統一されていない。具体的には、疾患分類に ICD-10 と国際疾病分類腫瘍学第 3 版(ICD-O-3)が用いられしており、また、小児例では ICD-O-3 が用いられている。MDS は、ICD-O-3 では C967 あるいは C969 (リンパ組織、造血組織および関連組織のその他の明示された悪性新生物)に分類されることが多い。一方、ICD-10 では MDS は、D46 骨髄異形成症候群として D37-D48 の性状不詳又は不明の新生物に分類される。以上から、がん登録では MDS という疾患分類がなく、そのために MDS の頻度や死亡数などの統計はわからない。一方、日本血液学会の疾患登録では、急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群は WHO 分類に沿って分類されている。

調査項目について、日本血液学会の疾患登録では、診断日、診断時の年齢、生存期間、死因、住所である。癌登録では、診断日、診断時の年齢、来院経路、自他覚症状、発見経緯、診断施設、診断法、生存期間、出生地、治療法 (照射/化学療法/BRM・免疫療法)、死因である。以上から、いずれにおいても診断日、診断時の年齢、生存期間、死因、地域は明らかにになる。日本血液学会の疾患登録では、治療法

による生存期間への影響は調査できない。また癌登録では、大まかな治療法は明らかになるとはいえ、化学療法はひとまとめであり、白血病や骨髄異形成症候群における治療についての詳細は不明なままとなる。更には、いずれも白血病および MDS のリスク分類には対応していない。

以上のことから、本臨床観察研究の主要評価項目のうちの (2) MDS 患者に対する新規治療 (レナリドミドおよび脱メチル化薬) の実施状況、(4) 既知の AML と MDS、CMML 予後因子による症例層別化の可能性の確認、6) AML209 登録例と非登録例の生存の比較、(7) CMML 患者の 5 年生存率、

(8) CMML 患者に対する新規治療 (脱メチル化薬) の実施状況、以上の 5 項目は、本研究によってのみ明らかになるものであり、さらには癌登録や日本血液学会疾患登録の結果と本研究の結果を照合することによって、本研究の結果を適正に評価できる。

今後、観察を続け、また収集されたデータを詳細に検討することで国内 AML、MDS、CMML の 5 年生存率、レナリドミドと脱メチル化薬の新規治療の実態が明らかになり、全体像がより明らかになってくると考えられる。2011 年 8 月 23 日に登録を開始し、登録期間は 3 年 7 ヶ月で、登録締め切りは 2015 年 3 月末日の予定である。追跡期間は最終登録後 5 年間で、観察期間終了は 2020 年 3 月 31 日の予定である。この間、随時、中間解析 (主たるエンドポイントについては算出し、データを参加施設に公表) を行う予定としている。データモニタリング、データ解析に 1 年間ほどかかると計算すると、最終解析結果は 2021 年の予定である。

E. 結論

国内の AML、MDS、CMML の 5 年生存率を明らかにするには、JALSG 参加施設に発生した症例を対象とした観察研究を計画した場合に、4980 例の登録が必要である。登録期間 3 年 7 ヶ月の観察研究を開始し、平成 25 年 10 月末現在までの 2 年 3 ヶ月で JALSG の 122 施設が施設登録し、2753 例が登録された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, Fukuda T. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 390-39.

2) Shinichi Kako, Heiwa Kanamori, Naoki Kobayashi, Akio Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mika Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzukawa, Masahiro Takeuchi, Motohiro Tsuzuki, Kensuke Usuki, Kazuo Hatanaka, Kazuei Ogawa, Kinuko Mitani, Yuichiro Nawa, Yoshihiro Hatta, Ishikazu Mizuno, Yoshinobu Kanda. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology. 2013; 161 (1); 95-103.

3) Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma. 2013; 54(7): 1450-1458.

4) Camille Abboud; Ellin Berman; Adam Cohen; Jorge Cortes; Daniel DeAngelo; Michael Deininger; Steven Devine; Brian Druker; Amir Fathi; Elias Jabbour; Madan Jagasia; Hagop Kantarjian; Jean Khoury; Pierre Laneuville; Richard Larson; Jeffrey Lipton; Joseph O. Moore; Tariq Mughal; Susan O'Brien; Javier Pinilla-Ibarz; Alfonso Quintas-Cardama; Jerald Radich; Vishnu Reddy; Charles Schiffer; Neil Shah; Paul Shami; Richard T. Silver; David Snyder; Richard Stone; Moshe Talpaz; Ayalew Tefferi; Richard A. Van Etten; Meir Wetzler; Elisabetta Abruzzese; Jane Apperley; Massimo Breccia; Jenny Byrne; Francisco Cervantes; Ekaterina Chelysheva; R. E. Clark; Hugues de Lavallade; Iryna Dyagil; Carlo Gambacorti-Passerini; John Goldman; Ibrahim Haznedaroglu; Henrik Hjorth-Hansen; Tessa Holyoake; Brian Huntly; Philipp le Coutre; Elza Lomaia; Francois-Xavier Mahon; David Marin-Costa; Giovanni Martinelli; Jiri Mayer; Dragana Milojkovic; Eduardo Olavarria; Kimmo Porkka; Johan Richter; Philippe Rousselot; Giuseppe Saglio; Guray Saydam; Jesper Stentoft; Anna Turkina; Paolo Vigneri; Andrey Zaritskey; Alvaro Aguayo; Manuel Ayala; Israel Bendit; Raquel Maria Bengio; Carlos Best; Eduardo Bullorsky; Eduardo Cervera; Carmino DeSouza; Ernesto Fanilla; David Gomez-Almaguer; Nelson Hamerschlag; Jose Lopez; Alicia Magarinos; Luis Meillon; Jorge Milone; Beatriz Moiraghi; Ricardo Pasquini; Carolina Pavlovsky; Guillermo J. Ruiz-Arguelles; Nelson Spector; Christopher Arthur; Peter Browett; Andrew Grigg; Jianda Hu; Xiao-jun Huang; Tim Hughes; Qian Jiang; Saengsuree Jootar; Dong-Wook Kim; Hemant Malhotra; Pankaj Malhotra; Itaru Matsumura; Junia Melo; Kazunori Ohnishi; Ryuzo Ohno; Tapan Saikia; Anthony P. Schwarzer; Naoto Takahashi; Constantine Tam; Tetsuzo Tauchi;

Kensuke Usuki; Jianxiang Wang; Fawzi Abdel-Rahman; Mahmoud Deeb Saeed Aljurf; Ali Bazarbachi; Dina Ben Yehuda; Naeem Chaudhri; Muheez Durosinmi; Hossam Kamel; Vernon Louw; Bassam Francis Matti; Arnon Nagler; Pia Raanani; Ziad Salem. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013; 121:4439-4442.

5) Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S. Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up. *Int J Hematol.* 2014; 99(2): 141-53.

6) 白杵憲祐、4 治療コンセプト、in インフォームドコンセントのための図説シリーズ 白血病・骨髄異形成症候群、直江知樹編、医薬ジャーナル社、大阪、p24-27, 2013.

7) 白杵憲祐、骨髄不全(再生不良性貧血、骨髄異形成症候群)、in G-CSFの基礎と臨床、東條有伸編、医薬ジャーナル社、大阪、p138-153, 2013.

8) 白杵憲祐、急性リンパ性白血病の治療、日本内科学会雑誌 2013, 102; 1696-1704.

9) 白杵憲祐、冷式抗体による自己免疫性溶血性貧血、内科 2013, 112(2); 271-274.

10) 白杵憲祐、再生不良性貧血に対するエルトロンボパグ、血液フロンティア 2013, 23(10); 1448-1452.

11) 白杵憲祐、MDSにおけるG-CSFの使用法、血液内科 2013; 67: 313-318.

12) 白杵憲祐、再生不良性貧血、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p480-484, 2013.

13) 白杵憲祐、溶血性貧血、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p485-489, 2013.

14) 白杵憲祐、骨髓異形成症候群、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p496-500, 2013.

15) 白杵憲祐、急性白血病、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p501-506, 2013.

16) 白杵憲祐、慢性骨髄性白血病、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p507-509, 2013.

17) 白杵憲祐、二次性(症候性)貧血、in カラーテキスト血液学、木崎昌弘編、中外医学社、p322-325, 2013.

18) 白杵憲祐、巨赤芽球性貧血、in カラーテキスト血液学、木崎昌弘編、中外医学社、p326-331, 2013.

19) 白杵憲祐、高リスク骨髄異形成症候群、in 血液疾患 最新の治療 2014-2016、直江知樹、小澤敬也、中尾真二編、南江堂、p.153-156, 2014

20) 白杵憲祐、エルトロノボパグによる再生不良性貧血の治療、in Annual review 血液 2014、高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二編、中外医学社、p.59-66, 2014

21) 岡田定、東光久、白杵憲祐、座談会 非血液専門医が血液診療にどう関わればよいか. medicina 51(3): 396-405, 2014.

22) 白杵憲祐、貧血の誤診、medicina 51(3): 476-479, 2014

2. 学会発表

1) Interim analysis of clinical trial of MPB followed by bortezomib maintenance therapy for elderly patients with ND-MM. Tokuhira M, Takezako N, Nakazato T, Sasaki M, Handa T, Ikuta K, Ikezoe T, Matsumoto M, Aotsuka N, Taguchi J, Shimomura S, Chin K, Ichikawa K, Usuki K, Ohyashiki K, Nara M, Kishi K, Kuroda Y, Nakamura Y, Yokoyama A, Kamata H, Ichikawa Y, Hattori Y, Akazawa K, Murakami H, Uchimarui K, Tomoyasu S, Suzuki K, Kizaki M. 14th International Myeloma Workshop, 2013 April 3-7, In Kyoto, Japan

2) Prolonged hypogammaglobulinemia after chemotherapy for Burkitt's lymphoma. Makoto Saika, Akira Hangaishi, Yayoi Funahashi, Michiko Kida, Kensuke Usuki. The 4th JSH International Symposium 2013 in Ehime, 2013 May 24-25, In Matsuyama, Japan

3) アザシチジンが奏効したレナリドマイド抵抗性の 5q- を伴う骨髄異形成症候群の 1 例. 安藤弥生、半下石明、斎賀真言、遅塚明貴、木田理子、白杵憲祐. 第 170 回日本血液学会例会、2013 年 7 月 13 日、東京、虎の門病院

4) Sustained Molecular Response with Maintenance Dose of Interferon Alfa after Imatinib Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Kensuke Usuki, Nozomi Yusa, Akira Hangaishi, Rieko Sekine, Kenshi Suzuki, Shinya Kimura, Arinobu Tojo. 第

75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

5) Association between CD34 and p53 expression in bone marrow and clinical features in MDS patients. Akira Hangaishi, Atsushi Kihara, Yayoi Ando, Makoto Saika, Aki Chizuka, Michiko Kida, Kenichiro Murata, Kensuke Usuki. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

6) WT1-expression level in BM is the great prognostic marker with revised IPSS. Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dan, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Ko Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasuhi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Toyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

7) Preliminary results of a randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in MDS in Japan and Korea. Hirohiko Shibayama, Hironori Harada, Jun Ho Jang, Kenshi Suzuki, Mitsuru Tsudo, Takayuki Ishikawa, Naokuni Uike, Michihiro Hidaka, Kensuke Usuki, Seiichi Shimizu, Yoo-Jin Kim, Hawk Kim, Masahiro Kizaki, Shigeru Chiba, Yasuhito Nannya, Yuji Yonimura, Masashi Sawa, Hidemi Ogura, Tomonori Nakazato, Takashi Kumagai, Toku Kiguchi, Takeshi Takahashi, Siji Irie, Sung-Soo Yoon, Ho-Jin Shin, Young Don Joo, Yoo Hong Min, Sang-Kyun Sohn, Kinuko Mitani, Kenichi Sawada, Je-Hwan Lee, Hyeoung-Joo Kim. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

8) The prognostic impact of complex gene mutation in de novo AML patients with the intermediate risk karyotype. Satoshi Wakita, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Seiji Gomi, Kenji Tajika, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

9) Renal Impairment Induced by Tyrosine-Kinase Inhibitor as The Treatment of CML. Yayoi Ando, Akira Hangaishi, Makoto Saika, Aki Chizuka, Michiko Kida and Kensuke Usuki. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

10) A multicenter study on the profile of chronic low-grade adverse events after TKI therapy in CML. Takashi Kumagai, Yasuhito Nannya, Hisashi Sakamaki, Go Yamamoto, Kenshi Suzuki, Tsuyoshi Nakamaki, Kensuke Usuki, Naoki Asazuma, Mineo Kurokawa. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

11) Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a review of 10 cases. PNH における妊娠管理:10 症例の経験. Tatsuya Kawaguchi, Naoyuki Miyasaka, Osamu Miura, Eriko Morishita, Nobuyoshi Arima, Kensuke Usuki, Yasuyoshi Morita, Kaichi Nishiwaki, Haruhiko Ninomiya, Akihiko Gotoh, Kentaro Horikawa, Shinsaku Imasyuku, Tsutomu Shichishima, Akio Urabe, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

12) Extremely poor prognosis in MDS patients with monosomy-7 or more than 3 chromosomal abnormalities. Hiroshi Kawabata, Takayuki Ishikawa, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Yuji Zaike, Tomoko Hata, Takahiro Suzuki, Kayano Araseki, Kensuke Usuki, Shigeru Chiba, Nobuyoshi Arima, Masaharu Nohgawa, Keiya Ozawa, Mineo Kurokawa, Akifumi Takaori-Kondo. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

13) Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for adult severe aplastic anemia. 木田理子、安藤弥生、齋賀真言、遅塚明貴、半下石明、臼杵憲祐. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

14) The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with Runx1 mutation (Runx1 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病の臨床的特徴) . Kentaro Azuma, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Kenji Tajika, Gomi Seiji, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Satoshi Wakita, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihiro Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

15) The prognostic impact of additional gene mutations among intermediate risk AML patients with CEBPA and NPM1 mutation. Keiko Fukunaga, Hiroki Yamaguchi, Satoshi Wakita, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Seiji Gomi, Kenji Tajika, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihiro Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25

年 10 月 11-13 日、札幌

16) Prolonged Hypogammaglobulinemia After Chemotherapy For Burkitt's Lymphoma. Makoto Saika, Akira Hangaishi, Yayoi Ando, Chizuka Aki, Michiko Kida, Kensuke Usuki 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

17) The Genetic Landscape Of FPD/AML Revealed CDC25C Mutation As a Driver That Promotes Malignant Transformation. Akihito Yoshimi, Takashi Toya, Masahiro Nakagawa, Masahito Kawazu, Yasuhito Nannya, Motoshi Ichikawa, Shunya Arai, Hironori Harada, Kensuke Usuki, Yasuhito Hayashi, Etsuro Ito, Keita Kirito, Hideaki Nakajima, Hiroyuki Mano, and Mineo Kurokawa. Blood 2013 122:739. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013 年 12 月 7-10 日、New Orleans, USA

18) Management Of Pregnancy In Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report Of 10 Cases From The Working Group On Pregnancy Of The Japan PNH Study Group. Kensuke Usuki, Akio Urabe, Tatsuya Kawaguchi, Naoyuki Miyasaka, Osamu Miura, Eriko Morishita, Nobuyoshi Arima, Yasuyoshi Morita, Kaichi Nishiwaki, Haruhiko Ninomiya, Akihiko Gotoh, Shinsaku Imashuku, Tsutomu Shichishima, Jun-ichi Nishimura, and Yuzuru Kanakura. Blood 2013 122:2480. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013 年 12 月 7-10 日、New Orleans, USA

19) WT-1 Expression Level In BM Is The Great Prognostic Marker In Three Of Classification IPSS, WPSS, and Latest Revised IPSS(IPSS-R). Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Kiyoyuki Ogata, Hirohiko Shibayama,

Nobuhiko Emi, Kensuke Usuki, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Yasushi Miyazaki, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, and Haruo Sugiyama. Blood 2013 122:2795. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013年12月7-10日、New Orleans, USA

20) 移植決断時の治療方針が骨髄異形成症候群の治療成績に与える影響に関する後方視的検討. 賀古真一、神田善伸、加藤淳、山本渉、加藤せい子、鬼塚真仁、多々良礼音、横山洋紀、萩原真紀、白杵憲祐、後藤守孝、渡部玲子、川井信孝、齋藤貴之、金森平和、高橋聡、岡本真一郎. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

21) TBIとCYの順序の同種造血細胞移植成績への影響. 本橋賢治、藤澤信、鬼塚真仁、賀古真一、堺田恵美子、鐘野勝洋、多々良礼音、土岐典子、森毅彦、佐倉徹、青墳信之、大草恵理子、富田直人、川井信孝、齋藤貴之、白杵憲祐、田口淳、金森平和、高橋聡、岡本真一郎. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

22) 同種造血幹細胞移植における移植前血清フェリチン値の臨床的意義. 多施設前方視的試験の結果. 田中正嗣、金森平和、大橋一輝、中世古知昭、神田善伸、山崎悦子、藤澤信、佐倉徹、青墳信之、横田朗、町田真一郎、加藤淳、白杵憲祐、渡部玲子、田口淳、矢野真吾、齋藤貴之、高橋聡、坂巻壽、岡本真一郎. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

23) 治療抵抗性/再発のリンパ性悪性腫瘍に対する同種移植の成績. 遅塚明貴、半下石明、安藤弥生、齋賀真言、木田理子、白杵憲祐. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

24) 当院における悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植後の成績. 水野秀明、半下石明、安藤弥生、齋賀真言、遅塚明貴、木田理子、白杵憲祐. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

25) 同種移植後 PRCA に対する鉄キレート療法の有効性に関する後方視的解析. 清水亮、武内正博、町田真一郎、鬼塚真仁、横田朗、小野田昌弘、矢野真吾、田中正嗣、藤澤信、森毅彦、多々良礼音、白杵憲祐、高橋聡、金森平和、坂巻壽、中世古知昭、岡本真一郎. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

26) 当院で同種移植を複数回実施した7症例の検討. 木田理子、安藤弥生、齋賀真言、遅塚明貴、半下石明、白杵憲祐. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

臨床研究データの収集とその品質保証に関する研究

研究分担者 大竹 茂樹 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

研究要旨

症例登録用のプログラムに加えて、データ入力（CRF 登録）用のプログラムを開発・稼働させた。さらにデータモニタリング用のプログラムを開発し、運用を開始することにより登録されたデータのセントラルモニタリングによる品質保証業務を可能とした。

症例登録は順調に行われており、平成 26 年 3 月末までに 45 例が登録された。その内訳は、年齢 43 歳～84 歳と高齢者が多く、男性 31 例、女性 15 例であった。2 次性 MDS は 6 例で、染色体異常では good 群 14 例、intermediate 群 9 例、poor 群 19 例、分析不能 3 例であった。治療群は Permuted block 法により、5 日間投与群 24 例、7 日間投与群 21 例に無作為に割り付けられた。参加施設は 62 施設に増加し、今後順調に症例登録が行われると思われる。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）の中でも、高齢者に多く、生存期間の中央値が 1 年程度と予後不良な高リスク群（RAEB-1 および RAEB-2）に対する治療は、困難を極め標準的な化学療法は確立していない。アザシチジン（AZA）は本疾患の予後を延長しうると証明された唯一の薬剤だが、最適投与法は世界的にも確立されていない。

国内の著しい高齢化や固形腫瘍に対する化学療法の普及に伴う二次性 MDS 増加で患者数が増加する中、AZA による標準治療法の確立と治療反応予測因子、予後因子の探索が急がれている。

本研究の目的は、第 III 相臨床試験による高リスク MDS に対する AZA の標準投与法の確立ならびに予後マーカーの探索であるが、分担者の役割は、臨床研究データの収集をスムーズに行うシステムを開発・運用し、研究成果の品質保証を担保することである。

B. 研究方法

本研究では、JALSG 参加施設で診断される全 MDS の前向き登録試験（CS-11 研究）を同時に行っており、この研究のデータ登録のシステムは既に完成し運用している。これに加えて、新たに本研究（MDS212 研究）用にデータベースを作成し、これにインターネット経由で症例登録およびデータ入力可能な web application を開発した。また、品質保証の第一段階として、この web application にクライアントサイドで動作する「論理チェック機能」を付加し、データ入力時の誤入力を可能な限り防止するように工夫した。さらに、登録されたデータのセントラルモニタリング用の機能を追加し、品質保証の第二段階をスタートさせた。

これにより、本研究で同時に実施される①腫瘍細胞の分子異常に基づく AZA 治療効果予測の探索的研究、②二次性 MDS の調査研究に関するデータも取得できることとなった。

（倫理面への配慮）

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（1964 年、以後の改訂を含む）、疫学研究

の倫理指針、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って本研究を実施する。

研究への参加は、当該施設の倫理委員会の審査を経て、その承認証を本分担研究者（大竹茂樹）に送付することにより可能となる。承認証を提出した施設のみが、データベースにアクセスできる様にセキュリティ管理を行っている。

CS-11 研究は治療介入を一切行わない「観察研究」であるため、「疫学研究の倫理指針」に従い当該施設の倫理委員会等の承認と施設の長の許可が得られれば、患者個人に対しての同意取得は必ずしも行っていない。ただし、当該施設と JALSG ホームページ上で、研究が実施されていること、その意義、目的、方法、試験不参加の表明方法、研究参加施設、連絡先を公開している。

MDS212 研究は介入を伴う「臨床試験」であるため、担当医は当該施設の倫理委員会等で承認が得られている説明文書を患者本人に渡し、起こりうる危険や不利益などを含めて試験についての説明を行い、充分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得て試験への登録を行っている。同意撤回の自由、中断の自由についても十分に説明している。

臨床情報および臨床検体の取扱いは、登録時に付与される登録番号および遺伝子解析番号によって各施設で連結可能匿名化を行うことにより、個々の研究・検査実施機関および JALSG データセンター・検体保存センターにおける個人情報の匿名化を担保している。本研究で収集される情報には、参加施設やその職員の有する患者情報に不正なアクセスをしない限り、第三者が直接患者を同定できるもの(氏名、生年月日、住所など)は含まれていない。

本研究における情報管理責任者は本分担研究者である。本研究に伴って収集される情報には個人情報は含まれていないが、施錠されたサーバー室に設置されたパスワード保護されたサー

バーにデータが保存されている。研究結果の公表は、国際学術雑誌に発表予定であり、データは集団として報告されるので個人情報に関わるデータは公表されない。

C. 研究結果

Data Base は Mac mini Server (Apple Japan 社、東京) 上に FileMaker Server (ファイルメーカー社、東京) を用いて構築した。Web application は XSLT (Extensible Stylesheet Language Transformations) または PHP (Hypertext Preprocessor) で記述し、入力されたデータはクライアントサイド (client side) で Java Script による論理チェックを行った上で、サーバーに送るように設計した。

データベースへのアクセスは、FileMaker が提供するセキュリティシステムで管理され、アクセス ID (施設固有 ID) とパスワードで認証される。通信の安全性は hypertext transfer protocol secure (https) により確保されている。

登録番号 (症例番号) および遺伝子検査番号の付番は、FileMaker の機能を利用してサーバーサイド (server side) で行われる。無作為割り付け (randomization) も、データベースの計算機能を工夫し、層別化を併用した置換ブロック (permuted blocks design with stratification) 法を実施して、自動的に割り付けすることを可能とした。

入力された結果は、e-mail で任意の宛先に通知することも可能である。症例登録と同時に、参加施設、データセンターおよび遺伝子検査のための検体を提出する外注の検査機関への通知が自動的に行われる。

データセンターで行うセントラルモニタリングのために、①登録番号による検索、②施設 ID による検索、および③全症例閲覧の機能を追加した。これにより、必要なデータをリアルタイムで csv (comma-separated values) ファイルとして取得することができ、定期的なモニタリ

ングが実施可能となった。

CS-11 研究には、3361 例が登録されており、AML 1789 例、MDS 1471 例および CMMoL 101 例であった。年齢は 16 歳～97 歳、中央値 69 歳、男性 2134 例、女性 1227 例である。このうち MDS は RA 563 例、RARS 68 例、RAEB-1 294 例および RAEB-2 323 例であった。

MDS212 研究には、45 例が登録されており、年齢は 43 歳～84 歳と高齢者が多く、男性 31 例、女性 15 例であった。2 次性 MDS は 6 例で、染色体異常では good 群 14 例、intermediate 群 9 例、poor 群 19 例、分析不能 3 例であった。治療群は Permuted block 法により、5 日間投与群 24 例、7 日間投与群 21 例に無作為に割り付けられた。参加施設は 62 施設に増加し、今後順調に症例登録が行われると思われる。

D. 考察

CS-11 研究は順調に症例が集積されており、本邦における AML、MDS および CMMoL の発生状況とその治療状況が明らかとなるものと思われる。CS-11 研究では平成 25 年度中に 637 例の MDS 患者が登録され、そのうち MDS212 研究の対象となる高リスク群患者（RAEB-1 および RAEB-2）は 265 例であった。これに比べて MDS212 研究への症例登録状況は不良であり、対象症例の約 15% 程度しか登録されていない。この原因として、参加施設数が CS-11 研究では 128 施設であるのに対して、MDS212 研究では約半数の 62 施設に留まっていることが挙げられる。MDS212 研究では AZA の投与法が 7 日間投与群に割り付けられた場合に、土曜日および日曜日でも AZA の投与が必要となるが、週末には外来での投与を行えない施設のあることが問題点として指摘されている。この問題を解決するために、プロトコールの改訂も含めた検討が行われている。

E. 結論

CS-11 研究は順調に症例の集積が進んでおり、

MDS の本邦における実態を明らかにできるものと期待される。MDS212 研究は症例登録に若干の遅れがあるものの、参加施設も増加してきた。セントラルモニタリングも可能となり、次の年度に向けて順調に推移している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S.
Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages.
Stem Cells. 31(3):536-46, 2013.
- 2) Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N; Japan Adult Leukemia Study Group.
Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.
Blood. 121(16):3095-102, 2013.
- 3) Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group.
The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies.
Cancer. 119(18):3326-33, 2013.
- 4) Maruyama K, Morishita E, Karato M, Kadono

- T, Sekiya A, Goto Y, Sato T, Nomoto H, Omi W, Tsuzura S, Imai H, Asakura H, Ohtake S, Nakao S.
Antithrombin deficiency in three Japanese families: one novel and two reported point mutations in the antithrombin gene.
Thromb Res. 132(2):e118-23, 2013.
- 5) Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T.
CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21).
Leuk Res. 37(9):1021-6, 2013.
 - 6) Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group.
Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97.
Cancer Sci. 104(10):1339-45, 2013.
 - 7) Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group.
Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts.
Cancer Sci. 105(1): 97-104, 2014.
 - 8) Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T.
Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ CD34+ HLA-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome.
Ann Hematol. 2014 Jan 19. [Epub ahead of print]
 - 9) Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T.
Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients.
Leukemia. 2014 Feb 3. [Epub ahead of print]
 - 10) 大竹 茂樹
急性骨髄性白血病の寛解導入療法におけるイダルビシン vs. ダウノルビシン.
血液内科. 67(3): 376-382, 2013
 - 11) 大竹茂樹
急性骨髄性白血病に対する大量シタラビン療法の意義
血液内科. 67(4): 519-527, 2013
 - 12) 大竹茂樹
再発成人 Ph 陰性 ALL に対する救援療法
血液内科. 68(2): 168-175, 2014
 2. 学会発表
 - 1) 加藤 貴大、木原 里香、麻生 範雄、大竹 茂樹、宮脇 修一、宮崎 泰司、佐倉 徹、小澤 幸泰、薄井 紀子、金森 平和、木口 亨、今

井 陽俊、鶴池 直邦、木村 文彦、北村 邦朗、中世古 千昭、坪井 康介、竹下 明裕、石田 文宏、鈴島 仁、加藤 裕一、三輪 啓志、金田 典雄、直江 知樹、清井 仁

Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on the same allele in AML.

第 75 回日本血液学会学術総会. 2013 年 10 月. 札幌.

- 2) 柳田 正光、大竹 茂樹、宮脇 修一、坂巻 壽、佐倉 徹、前田 智也、宮村 耕一、麻生 範雄、翁 家國、宮武 淳一、神林 裕行、竹内 仁、高橋 正知、土橋 史明、清井 仁、宮崎 泰司、恵美 宣彦、小林 幸夫、大野 竜三、直江 知樹

The demarcation between younger and older AML patients: A pooled analysis of 3 JALSG studies.

第 75 回日本血液学会学術総会. 2013 年 10 月. 札幌.

- 3) 片桐 孝和、斉藤 千鶴、丸山 裕之、細川 晃平、大竹 茂樹、山崎 宏人、中尾 眞二
Evidence that HSCs are redundant and only

a limited number of HSCs support hematopoiesis in humans.

第 75 回日本血液学会学術総会. 2013 年 10 月. 札幌.

- 4) 藤田浩之、恵美宣彦、柳田正光、熱田由子、藤巻克通、角南一貴、坪井康介、前田彰男、谷脇雅史、大和田啓、藤澤信、品川克至、竹下明裕、大西一功、麻生範雄、大竹茂樹、宮崎泰司、宮脇修一、直江知樹

再発時血小板数減少は急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸と自家末梢血幹細胞移植による治療での予後不良因子である-JALSG APL205R study の解析より

日本造血細胞移植学会総会. 2014 年 3 月, 宜野湾.

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

骨髄異形性症候群の Azacitidine 耐性機序をもたらす遺伝子異常に関する研究

研究分担者 南谷泰仁 東京大学医学系研究科

研究要旨

骨髄異形性症候群に対する有効な治療法として近年では Azacitidine 療法が選択肢として挙げられるが、その治療効果は永続的ではなく、治療経過中に必ず耐性クローンの出現が認められる。そこで我々は Azacitidine 療法中に耐性を獲得する機序の解明を目的として、病勢増悪が認められた患者検体で次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンスを施行した。その結果、複数の遺伝子異常を抽出することができ、それらは耐性機序としての既報にない遺伝子異常であった。結果として、初回治療抵抗例と治療経過中の耐性獲得例では、耐性機序が異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

Azacitidine は当初、殺細胞作用を有するシチジンヌクレオシドアナログとして開発されたが、後に低用量での脱メチル化作用による抗腫瘍効果が注目され、大規模臨床試験で高リスク骨髄異形性症候群(MDS)に対して初めて延命効果が確認された薬剤として高リスク MDS の標準的治療に位置付けられた (Fenaux P, et al. Lancet Oncol 2009;10::223)。しかしその効果は一時的で、再増悪や急性骨髄性白血病への進行が高頻度に認められるため、耐性獲得機序の解明は喫緊の課題である。

今までに Azacitidine 耐性機序として、薬剤代謝に関係するウリジンシトシンキナーゼの欠損 (Grant S, et al. Cancer Res 1984;44:5505)、シトシンデアミナーゼの高発現(Mahfouz R, et al. Clin Cancer Res 2013;19:938)や BCL2L10 の過剰発現(Tomas C, et al. Oncotarget 2012;3:490)などが報告されている。また初回投与時に Azacitidine 耐性を認める遺伝子異常としては p53, TET2/IDH1/IDH2, SF3B1, U2AF1/2 などが挙げられている (Husseinazadeh D, et al. ASH abstracts 2012;120:1698)。しかしこれらの報告は cell line

を用いた in vitro での検討であったり、Azacitidine 投与中の耐性機序獲得を説明しきれないなどの問題点があった。

そこで我々は Azacitidine 療法への耐性因子を網羅的に解明するため、患者検体を用いた次世代シーケンサーを用いた全エクソンシーケンス (WES)を施行した。

B. 研究方法

当院で MDS に対して Azacitidine 療法を施行され、奏効が得られた後に、病勢増悪もしくは急性白血病への進展が認められた患者を対象とした。また奏効評価に関しては International Working Group の効果判定基準に従い、完全寛解、部分寛解、骨髄完全寛解もしくは病勢の安定と血液学的改善が得られたものを Azacitidine 奏効例とした。対象となった MDS 患者の骨髄検査の際に保存された単核球を用い、Ion Torrent 社の Ion Proton で WES を施行した。WES は治療前、奏効中、病勢増悪後の時点での検体に関してそれぞれ行い、コントロール検体としては骨髄血中の T 細胞を使用し、病勢増悪後に新規出現もしくは増加傾向を認める遺伝子異常を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は死亡症例を含む後方視的な研究であり、対象症例となる患者自身への説明は不可能である。しかし、検査施行時および治療開始時に本人および家族に対して、検査所見の研究的使用に対する同意を取得している。また本研究は後方視的研究のため、研究参加者に新たに生じる危険はないと考えられる。

C. 研究結果

対象となった4症例のWESを施行し、それぞれの結果に対してIon Proton 付属のVariant Callerで変異解析を行った。結果、minimal coverageが10以上、minimal variant allele frequency(VAF)が2%以上の条件において、Azacitidine療法の経過で増加傾向を示す遺伝子が各々5,000-10,000個認められた。さらにコントロール検体のWES結果から絞り込みを行い、VAF 30%以上の新出変異もしくは増加傾向を示す遺伝子97個、VAF 20%以上の新出変異遺伝子87個を抽出した。これらをサンガーシークエンスによりValidationし、計14個の新規出現もしくは増加傾向を示す遺伝子異常を同定した。またこれらの中には、今までAzacitidine療法の耐性機序として報告されている遺伝子異常は認められなかった。

D. 考察

Azacitidine療法に対する耐性機序に関しては研究目的の項に述べたような要因が指摘されているが、今回の研究結果では既報にない遺伝子異常を抽出することができた。特に腫瘍に起因する遺伝子異常としてはp53やTETなどの遺伝子異常が挙げられているが(Husseinadeh D, et al. ASH abstracts 2012;120:1698)、これらの遺伝子異常が認められないことから、初回治療からのAzacitidine療法抵抗例とAzacitidine療法治療中の耐性獲得例では耐性機序が異なっている可能性が示唆される。

E. 結論

MDSに対するAzacitidine療法耐性獲得機序の探索として4症例においてWESを施行し、現在、14個の遺伝子異常を抽出することができた。今後は更なる遺伝子異常の抽出を続行し、認められた遺

伝子異常に関して細胞株などを用いた機能解析を進める方針である。

F. 研究発表

1. 論文発表

● Nakazaki K, Nannya Y, Kurokawa M. Distribution of serum erythropoietin levels in lower risk myelodysplastic syndrome cases with anemia. *Int J Hematol.* 2014;99(1):53-6.

● Kobayashi T, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. The effect of decreased-dose idarubicin for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(10):1047-51.

● Iizuka H, Yoshimi A, Yamamoto G, Masuda A, Nannya Y, Ichikawa M, Yatomi Y, Kurokawa M. Effective azacitidine treatment for myelodysplastic syndrome transformed from essential thrombocythemia. *Rinsho Ketsueki.* 2013;54(5):468-72.

2. 学会発表

● 中崎久美、南谷泰仁、黒川峰夫 Outcome of off-guideline treatments for severe aplastic anemia: A single center study 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013.10.12-14

● 小林隆、南谷泰仁、市川幹、小原尚恵、小船雅義、原田浩徳、米村雄士、松田晃、川端浩、遠山薫、宮崎泰司、黒川峰夫 A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (A multicenter retrospective study) 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013.10.12-14

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群症例の臨床的特徴に関する研究

研究分担者 本田 純久 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

CS-07 プロトコールに登録された 377 人の高リスク骨髄異形成症候群(RAEB-2)の症例について、属性、performance status、登録時の検査値、化学療法の実施状況と結果、再発の有無、移植の実施状況および生存率の解析を行った。対象者の平均年齢は 67.3 歳（中央値 69 歳）で、性別の内訳は男 278 人(74%)、女 99 人(26%)であった。化学療法は 198 人(54%)が実施しており、化学療法の結果が寛解であったのは 56 人(29%)であった。対象者全体の 1 年生存率は 49%、2 年生存率は 29%、3 年生存率は 20%であり、年齢階級別の生存率の比較では、年齢が高いほど生存率が有意に低かった。また移植を実施していたのは 74 人(20%)であり、そのうち 15 例(20%)は第一寛解期での移植であった。

A. 研究目的

国内の急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)の 5 年生存率を明らかにすることを目的に、JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group)の参加施設において CS-11 プロトコールが実施され、現在症例登録が進行中である。本研究では、CS-11 プロトコールと同様に前向きコホート研究として実施され、既に登録が終了した CS-07 プロトコールに登録された高リスク骨髄異形成症候群(RAEB-2)の症例について、その臨床的特徴を明らかにすることを目的に、統計解析を行った。

B. 研究方法

CS-07 プロトコールは、参加する JALSG 施設において診断された全ての初診急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群 RAEB (refractory anemia with excess of blast)-2 を登録し、AML（急性骨髄性白血病）および高リスク骨髄異形成症候群(MDS)の 5 年生存率を検討することを目的とした前向きコホート研究である。CS-07 プロトコールにおいて 2007 年 7 月から 2011 年 12 月までに登録された症

例のうち、RAEB-2 と診断された症例（MDS の中で末梢血芽球が 5－19%、または骨髄中芽球が 10－19%の症例）を解析の対象とした。

（統計的方法）

CS-07 プロトコールに登録された RAEB-2 の症例について、属性（年齢、性別）、performance status、登録時の検査値（末梢血白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、総ビリルビン、クレアチニン）、化学療法の実施状況と結果（寛解の有無）、再発の有無、移植の実施状況（移植の有無、時期、種類、幹細胞源）を解析した。生存率の推定には Kaplan-Meier 法を用い、年齢階級別および移植の有無別の生存率の比較にはログランク検定を用いた。また年齢階級による寛解率の比較には、Cochran-Armitage 検定を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は前向きコホート研究であり、「疫学研究の倫理指針」（厚生労働省・文部科学省、平成 20 年）に基づき実施した。各施設は本研究の実施にあたり、事前に倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

CS-07 プロトコルにおいて 2007 年 7 月から 2011 年 12 月までに 3,329 例が登録された。FAB 分類による内訳は、M0 が 148 例(5%)、M1 が 289 例(10%)、M2 が 958 例(33%)、M3 が 245 例(9%)、M4 が 371 例(13%)、M5 が 171 例(6%)、M6 が 124 例(4%)、M7 が 48 例(2%)、RAEB-2 が 377 例(13%)、その他が 135 例(5%)であった。以下では、RAEB-2 の症例のみを解析の対象とする。

対象者の平均年齢は 67.3 歳 (標準偏差 13.0 歳)、中央値は 69 歳であった。性別の内訳は男 278 人(74%)、女 99 人(26%)であった。また登録時の performance status (ECOG)は 0 が 106 人(28%)、1 が 174 人(46%)、2 が 61 人(16%)、3 が 28 人(7%)、4 が 7 人(2%)、不明が 1 人であった。登録時の検査値については、末梢血白血球数 (μl) の中央値 2600 (第 1 四分位数 1600、第 3 四分位数 4300)、ヘモグロビン値 (g/dl) の中央値 7.8 (第 1 四分位数 6.6、第 3 四分位数 9.1)、血小板数 (万/ μl) の中央値 5.4 (第 1 四分位数 2.8、第 3 四分位数 9.55)、総ビリルビン (mg/dl) の中央値 0.7 (第 1 四分位数 0.5、第 3 四分位数 1.0)、クレアチニン (mg/dl) の中央値 0.8 (第 1 四分位数 0.645、第 3 四分位数 0.995) であった。

化学療法は 198 人(54%)が実施し、166 人(46%)が未実施であった (不明 13 人)。また化学療法の結果が寛解であったのは 56 人(29%)、寛解以外 (非寛解、判定不能を含む) であったのは 134 人(71%)であった (不明 8 人)。さらに寛解となった 56 例のうち 22 例(39%)で再発がみられた。

対象者の生存率について解析を行った結果、RAEB-2 症例の 1 年生存率は 49%、2 年生存率は 29%、3 年生存率は 20%であった。年齢階級別の生存曲線を図 1 に示す。各年齢階級の 1 年生存率は、49 歳以下が 82%、50—59 歳が 50%、60—69 歳が 54%、70—79 歳が 39%、80 歳以上が 34%で、生存率に統計的に有意な違いがみられた (ログランク検定、 $p<0.001$)。

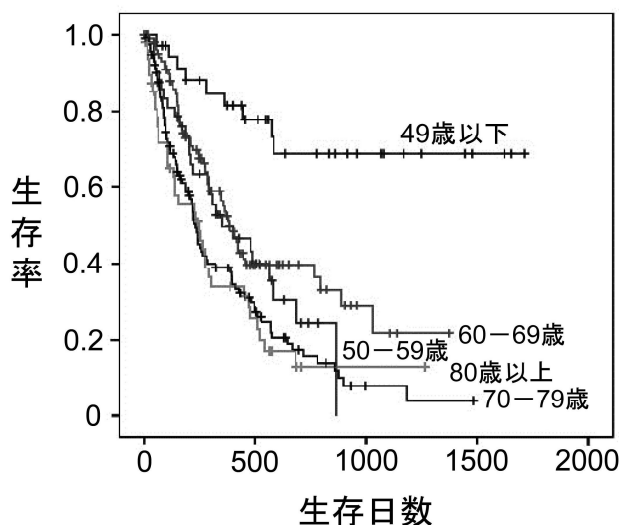


図 1 高リスク骨髄異型性症候群の年齢階級別生存曲線

また、化学療法を実施した症例における、年齢階級別の寛解率は、49 歳以下が 40%、50—59 歳が 50%、60—69 歳が 37%、70—79 歳が 17%、80 歳以上が 6%で、統計的に有意な違いがみられた (Cochran-Armitage 検定、 $p<0.001$)。

RAEB-2 の 377 症例のうち、移植を実施していたのは 74 例(20%)、未実施は 266 例(71%)、不明は 37 例(10%)であった。また移植を行った 74 例のうち、第一寛解期での移植は 15 例(20%)、第一寛解期以外での移植は 56 例(76%)、不明は 3 例(4%)であった。移植の種類は同種非血縁が 44 例(59%)、同種血縁が 24 例(32%)、不明が 6 例(8%)であった。さらに、移植の幹細胞源は骨髄が 32 例(43%)、末梢血幹細胞が 12 例(16%)、臍帯血が 27 例(36%)、不明が 3 例(4%)であった。

図 2 に移植有無別の生存曲線を示す。移植未実施群の 1 年生存率は 41%であったのに対し、移植実施群の 1 年生存率は 72%と統計的に有意に高かった (ログランク検定、 $p<0.001$)。

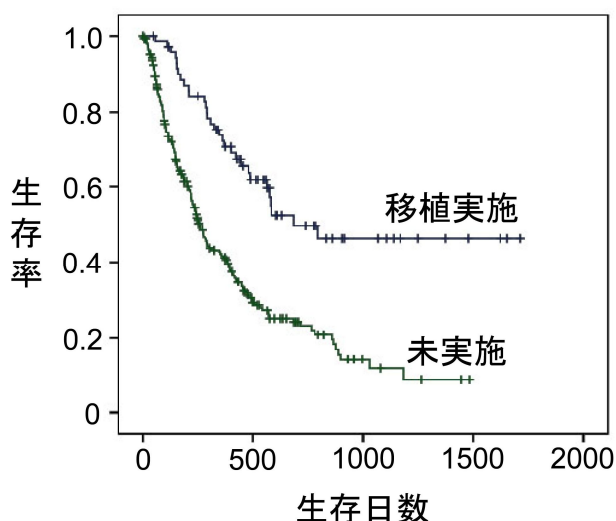


図2 高リスク骨髄異型性症候群の移植有無別生存曲線

D. 考察

CS-07 プロトコルに登録された高リスク骨髄異形成症候群症例の中央値は69歳で、70歳以上の症例が全体のおよそ半数をしめていた。また、年齢が高くなるにつれて生存率が低くなり、化学療法の結果が寛解となる割合も低かった。

図3に急性骨髄性白血病と高リスク骨髄異形成症候群の生存率を示す。

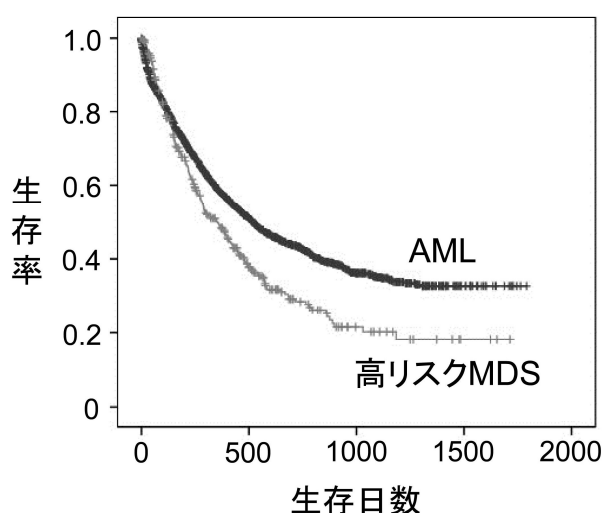


図3 高リスクMDSとAMLの生存曲線

急性骨髄性白血病の2年生存率は43%であるのに対し、高リスク骨髄異形成症候群の2年生存率は29%と有意に低かった(ログランク検定、 $p < 0.001$)。

移植実施群と未実施群での生存率の比較では、移植実施群の生存率が有意に高かった。しかし、移植には様々な交絡因子の影響があるため、傾向スコアを用いた解析による生存率の比較が必要であると考ええる。

E. 結論

CS-07 プロトコルに登録された377人の高リスク骨髄異形成症候群(RAEB-2)の平均年齢は67.3歳と高く、化学療法を実施したのは198人(54%)、そのうち化学療法の結果が寛解であったのは56人(29%)であった。対象者全体の1年生存率は49%、2年生存率は29%、3年生存率は20%であり、年齢が高いほど生存率は有意に低かった。移植の有無別の生存率の比較において、移植実施群の生存率は移植未実施群に比べ有意に高かったが、交絡因子によるバイアスを調整した傾向スコアを用いた詳細な解析が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T. CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). Leuk Res. 2013 Sep;37(9):1021-6.

Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y. Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Apr;19(4):607-15.

Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M,

Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ HLA-DR+ immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. Ann Hematol. 2014 Jan 19. [Epub ahead of print]

2. 学会発表
特になし

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)
特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立および予後マーカー
探索に関する研究

研究分担者 竹下明裕 浜松医科大学医学部附属病院 病院教授

研究要旨

予後の改善が明らかとなった急性前骨髄球性白血病（APL）をモデルに癌治療や骨髄異形成症候群（MDS）からの移行、治療後MDSの合併を調べた。JALSG APL97研究では癌治療を既往に認める2次性のAPLは11例（3.9%）あり、付加的染色体異常（ADA）や表面抗原の特徴はなかった。治療後、6例（2.1%）が2次性造血器疾患を発症し、MDS3例、AML2例、CMML1例発症した。225例の染色体解析ではADAを認めたのは67例であった。8番染色体異常が21例（31%）、7番染色体異常6例（9%）、5番染色体2例（3%）であった。5番、7番、8番染色体の異常はMDSに多く認められる異常であるが、ADAを認めない群と比較し、予後に差異は認めなかった。しかし、これらは母数を増やし検討する必要がある。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）は造血幹細胞の異常で、加齢とともにその頻度は高くなる。日本におけるMDSの年間発症は約5,000人程度とされるが、正確な疫学的な研究は十分にされているとは言えない。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)では、白血病、骨髄異形成症候群の全例登録と治療内容の解析を施行中であるが、本疾患は高齢化と生活環境の変化に伴い、今後増加することが予想される。さらに、一般に本疾患の認知が進めば、発症率はさらに増加すると思われる。

MDSの原因は幹細胞の遺伝子異常、骨髄微小環境の異常、等が考えられ、無症状で経過する軽度のものから、感染、出血などの重篤な合併症を併発、白血病化して、致死的となる高度のものまで存在する。MDSの重症度分類としては、国際予後判定基準（IPSS）が基

本とされている。

生命予後不良の高リスクMDSに対する治療は長年にわたり検討されてきた。急性骨髄性白血病（AML）に準じた強力な化学療法であるシタラビンやダウノルビシンを使用した治療は、対象患者が高齢者が多いこともあり、合併症の発現率も高く、治療効果も*de novo*のAMLに比較して低かった。このため、少量シタラビン療法、CAG療法などが行われてきたが、全体として、十分な治療効果が得られず、治療効果の得られている期間も短い。造血幹細胞移植（HSCT）は根治的な治療方法と言えるが、年齢、合併症、リスクを慎重に判断する必要がある。

最近、DNAメチル化阻害薬の登場により、造血能の改善と高リスク群の生存期間の延長が示された。（Keating GM et al, *Drugs* 72: 1111-1136; de Lima M et al, *Cancer* 116:5420

-5431) これらの薬剤と欧米を中心とした開発中の薬剤に対する期待は大きい。標準治療を確立し、予後マーカーを決定していくことは重要である。

MDSからの移行、そして治療関連MDSの発症として、AMLは問題とされる。その亜型である急性前骨髄球性白血病 (APL) はAMLの15%を占め、特異な染色体相互転座と癒合遺伝子をもつ。All-trans retinoic acid (ATRA)は特異的な分子標的薬として、白血病細胞を分化誘導し細胞死をおこす。ATRAの導入前は、AMLの中でも、出血などで死亡する難治性の疾患であった。しかし、ATRAを導入したJapan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL97研究では、評価可能な283例の7年全生存が75%と大きく改善した。ATRAに続き登場した亜ヒ酸(ATO)、Am80 (tamibarotene)、gemtuzumab ozogamicin (GO)もAPLに特異的に有効な分子標的薬として、さらに予後を向上させた。

APLは、MDSからの移行や癌治療後の2次性白血病としても存在する。その予後やAPL治療後のMDSの発症等に関しては不明な部分が多かった。分子標的治療にて、予後が明らかに改善したAPLのMDSとの関係を調査することは、化学療法の治療強度や高齢者への治療、そして2次性MDSの回避を考える上でも重要と考えられる。

B. 研究方法

JALSG APL97の部分研究と施行された。治療に関しては後述の既報に記載があるため、簡単に治療を紹介する。寛解導入療法は初診時白血球数に応じて3群に分類し、ATRAを単独または化学療法と併用して施行した。寛解後は併用化学療法を3コース施行

し、その後、化学療法6コースによる強化療法施行群と未施行群(経過観察群)にランダム化した。283例が解析され、230例に寛解を認め、そのうち175例がランダム化された。4年生存率(OS)は83.9%、無病生存率(DFS)は68.5%であった。強化療法を施行群のOSは観察群に比較して不良であった。(p=0.014)

このうち、癌治療を以前に受け、本病(APL)を発症した例の頻度を解析するとともに、それらの症例の予後を解析した。また、APL97治療を受けた症例のその後のMDS他の造血器腫瘍の合併頻度を解析した。

MDSの背景を考える上で染色体異常は重要であるとされる。APL97においても付加的染色体異常(ACA)の有無とその内容について追加解析を行った。

(倫理面への配慮)

JALSG APL97研究は研究組織内の委員会にて倫理的に審査され、各施設の委員の承認がなされた。施設では、各担当医が、患者の治療研究の参加を文書にて取得している。その主論文はAsou NらによりBlood. 2007; 110(1):59-66に論文化され、今回はその付随解析である。

C. 研究結果

癌治療を既往に認める2次性のAPLは11例(3.9%)であった。この11例の付加的染色体異常や表面抗原は明らかではなかった。この治療成績は癌治療を既往に認めない症例と比較して有意差を認めなかった。

ATRA登場後、明らかに予後の良くなったAPLでは、長期の血液毒性は、検討すべき項目であるが、6例(2.1%)が、2次性の造血器疾患を発症し、MDSが3例、AMLが2例、CMMLが1例発症した。

染色体解析では 225 例で解析可能であった。この内 ADA を認めたのは 67 例であった。8 番染色体の異常が 21 例 (31%)、7 番染色体、9 番染色体の異常がそれぞれ 6 例 (9%)、6 番染色体が 4 例 (6%)、21 番染色体が 3 例 (4%)、5 番染色体が 2 例 (3%) であった。5 番、7 番、8 番染色体異常は MDS に比較的多く認められるとされる異常であるが、ADA を認めない群と比較し、予後に差異は認めなかった。ADA を認めた群と認めなかった群間で、年齢に有意差を認めなかった。(P=0.079)

D. 考察

欧米では、予後の良くなった腫瘍を中心に、化学療法を減量し、分子標的療法を中心に治療が軽減化されつつある。本邦でも長期予後を見据え、MDS などの 2 次性造血器疾患に配慮した治療を開発していく必要がある。APL97 の解析では高齢者群が若年者群と比較して、OS が不良であった (65% vs. 87%, $p < 0.001$) が、DFS には差を認めなかった (65% vs. 67%, $P = 0.70$)。JALSG では高齢者 APL を対象とし、化学療法を白血病細胞の多い症例に限定し、分子標的治療をメインに施行する APL212G 研究がスタートした。内容を簡単に述べれば、ATRA にて寛解導入し、ATO にて地固めを施行し経過観察とする。白血球 (APL 細胞) が多い症例以外は化学療法を使用しない。目標症例数は 63 例で、2012 年 7 月に登録が開始となった。その後、IRB を通過した施設より、2014 年 3 月末までに 29 例が登録された。化学療法を大幅に減量することで、高齢者や MDS 由来の化学療法の合併症を軽減し、治療の遂行が容易になることが期待される。

E. 結論

MDS は AML の前疾患として、また AML の治療後の病態としても重要で、MDS の高リスク群を中心に、双方からの解析が重要である。APL は AML のうち、最も治療が進歩し、分子標的治療が進んだ AML であり、MDS の病態を解析する上で興味深い。これまでの多剤併用化学療法のデータと分子標的治療中心のデータを historical に比較しながら、検討することは有用であり、その結果に期待したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N; Japan Adult Leukemia Study Group. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(16):3095-102. doi: 10.1182/blood-2012-11-466862.

Takeshita A. Efficacy and resistance of gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2013;97(6):703-16. doi: 10.1007/s12185-013-1365-1.

Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Role of

hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97. *Cancer Sci.* 2013;104(10):1339-45. doi: 10.1111/cas.12230.

Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T. CD56 expression is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci.* 2014 Jan;105(1):97-104. doi: 10.1111/cas.12319.

2. 学会発表

Takeshita A, Ono T, Ohnishi K, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Fujita H, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Miyawaki S, Miyazaki Y, Naoe T. CD56 expression is one of the unfavorable prognostic factors for acute promyelocytic leukemia patients: Long-term follow-up results of the Japan Adult Leukemia Study Group. Promyelocytic Leukemia Symposium, Rome, September 29-October 2, 2013; 15, #C19. (http://www.apl2013.com/doc/ABSTRACT_BO OK.pdf)

Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga

M, Asou N, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Long-Term Outcome Of Acute Promyelocytic Leukemia (APL) With Lower Initial Leukocyte Counts By Using All-*Trans* Retinoic Acid (ATRA) Alone For Remission Induction Therapy: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 Study. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology. New Orleans, USA, December 7-10, 2013, #3950.

(<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/3950.abstract?sid=bd976bdb-d18e-4c99-9917-a0b4e0fe4ff1>)

Shimizu D, Fujihara H, Shibata H, Yamada C, Furumaki H, Watanabe H, Ishizuka K, Ono T, Sakaguchi K, Ogata T, Takeshita A. Difference In Erythrocyte Alloantibodies After Blood Transfusion In Patients With Hematological and Non-Hematological Diseases. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology. New Orleans, USA, December 7-10, 2013, #2404.

(<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/2404.abstract?sid=3f4111e3-3da1-4be5-9a25-09ee92a8322f>)

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

H. その他

なし

宮崎 泰司

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

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
Matsuda A, Ger ming U, Miyaza ki Y	Correlation between the low marrow blas t cutpoint and WHO classification for my elodysplastic syndro mes.	Eur J Haem atol	90	79-80	2013
Niino D, Tsuchi ya T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Ohshima K.	Clinicopathological fe atures of acute mega karyoblastic leukaem ia: Relationship betw een fibrosis and plat elet-derived growth f actor.	Pathol Int.	63	141-149	2013
Ando K, Tsushi ma H, Matsuo E, Horio K, To minaga-Sato S, Imanishi D, Im aizumi Y, Iwan aga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuc hi R, Kiyoi H, Nimer S, Mano H, Naoe T, To monaga M, Miy azaki Y.	Mutations in the nuc leolar phosphoprotei n, nucleophosmin, pr omote the expression of the oncogenic tra nscription factor ME F/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation.	J Biol Che m.	288	9457-9467	2013

Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings H M, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K.	The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950-2001.	Radiat Res	179	361-382	2013
Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawaya M, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Immanishi D, Imazumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y.	Distinct Clinical Features of Infectious Complications in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis in the Nagasaki Transplant Group.	Biol Blood Marrow Transplant	19	607-615	2013
Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imazumi Y, Immanishi D, Tsushima H, Sawaya M, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y	Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network.	Int J Hematol	97	485-490	2013
Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniguchi M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takehashita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N.	Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.	Blood	121	3095-3102	2013

Taguchi M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Sasaki D, Hasegawa H, Tsumashima H, Hata T, Miyazaki Y.	Transient proliferation of donor-derived A TL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient.	Blood	121	4428-4430	2013
Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Nii mi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Utsuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F	Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes.	Leuk Lymphoma	54	1450-1458	2013
Matsuda A, Jinai I, Iwanaga M, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, Kawai N, Miyazaki Y, Bessho M, Tomonaga M	Correlation Between Dysplastic Lineage and Type of Cytopenia in Myelodysplastic Syndromes Patients With Refractory Anemia According to the FAB Classification.	Am J Clin Pathol.	140	253-257	2013

Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y	The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis.	Bone Marrow Transplantation	48	1077-1083	2013
Iriyama N, Hattori Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakuraba T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T	CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21).	Leuk Res	37	1021-1026	2013
Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; for the Japan Adult Leukemia Study Group.	The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies.	Cancer	119	3326-3333	2013

Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; the Japan Adult Leukemia Study Group.	Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97.	Cancer Sci	104	1339-1345	2013
--	---	------------	-----	-----------	------

小林 幸夫

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

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
Iriyama N, Aso u N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Saku ra T, Maeda T, Handa H, Tak ahashi M, Ohta ke S, Hatta Y, Sakamaki H, H onda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, O hnishi K, Koba yashi Y, Naoe T.	Normal karyotype ac ute myeloid leukemil a with the CD7+ CD 15+CD34+HLA-DR+ immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorab le outcome.	Ann Hemato			2014 in press
Tamura S, Mar uyama D, Miya gi Maeshima A, Taniguchi H, Kakugawa Y, Mori M, Azuma T, Kim SW, Wa atanabe T, Kob ayashi Y, Tobin ai K.	Epstein-Barr virus-as sociated enteropathy as a complication of infectious mononucle osis mimicking perip heral T-cell lymphom a.	Int Med	52	1971-1975	2013
Maeshima AM, Taniguchi H, N omoto J, Miyae moto K, Fukuhl ara S, Munakat a W, Maruyam a D, Kim SW, Watanabe T, K obayashi Y, Tob inai K, Tsuda H	Prognostic implicatio ns of histologic grad e and intensity of Bc l-2 expression in folli cular lymphomas un dergoing rituximab- containing therapy.	Hum Pathol	44	2529-2535	2013

Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Maekura Y, Kimura D, Kimura SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Thomasuda H.	Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma.	Cancer Sci	104	952-957	2013
Abe S, Oda I, Inaba K, Suzuki H, Yoshinaga S, Nonaka S, Morota M, Murakami N, Itami J, Kobayashi Y, Maeshima A, M, Saito Y.	A retrospective study of 5-year outcomes of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy.	JPN J Clin Oncol	43	917-922	2013
Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamoto K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group.	The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies.	Cancer	119	3326-3333	2013

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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
該当なし							

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
Kihara R, Nagata Y, <u>Kiyoi H</u> , Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, <u>Miyano S</u> , <u>Ogawa S</u>	Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients.	Leukemia		in press	2014
Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, <u>Kiyoi H</u> , Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, <u>Naoe T</u> ; The Japan Adult Leukemia Study	Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts.	Cancer Sci	105	97-104	2014
Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Shirahata-Adachi M, Suzuki Y, Mizuno H, <u>Kiyoi H</u> , Asano N, Nakamura S, Kinoshita T, Naoe T.	De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: Molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity.	Cancer Sci	105	35-43	2014

Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, <u>Kiyoi H</u> , Naoe T, Mano H.	Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation.	Leukemia	28	426-428	2014
Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, <u>Kiyoi H</u> , Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group; Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, <u>Kiyoi H</u> , Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study	Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97.	Cancer Sci	104	1339-1345	2013
	The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies.	Cancer	119	3326-3333	2013
Tomita A, <u>Kiyoi H</u> , Naoe T.	Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As ₂ O ₃) in acute promyelocytic leukemia.	Int J Hematol	97	717-725	2013
<u>Kiyoi H</u> .	Guest editorial: efficacy of and resistance to molecularly targeted therapy for myeloid malignancies.	Int J Hematol	97	681-682	2013

千葉 滋

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
千葉 滋	第21章 血液系 血漿蛋白質	香川靖雄, 近藤和雄, 石田 均, 門脇 孝	人体の構造と 機能及び疾病 の成り立ち 各論(改訂第2 版)	南江堂	東京	2013	433-434
千葉 滋	第21章 血液系 白血球	香川靖雄, 近藤和雄, 石田 均, 門脇 孝	人体の構造と 機能及び疾病 の成り立ち 各論(改訂第2 版)	南江堂	東京	2013	435-436
千葉 滋	血液・造血器の構 造と機能 白血球 の形態と機能	小川 聡, 小澤敬也, 祖父江 元	改訂第8版 内科学書 Vo 1.6 血液・造 血器疾患 神 経疾患	中山書店	東京	2013	15-21

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
Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, Muto H, Tobisawa N, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Sakata S, Kamada Y, Nakamoto-Matsubara R, Tran NB, Izutsu K, Sato Y, Ohta Y, Furuta J, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Noguchi M, Noguchi E, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Suzuki K, Nanmoku T, Hasegawa Y, Nureki O, Miyano S, Nakamura N, Takeuchi K, Ogawa S, <u>Chiba S</u> .	Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma.	Nat Genet	46(2)	171-175	2014
Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, Suzuki K, Hasegawa Y, <u>Chiba S</u> .	Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia.	Int J Hematol	98(3)	319-322	2013

Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Okuno Y, Bando M, Nakato R, Ishikawa S, Sato-Otsubo A, Nagae G, Nishimoto A, Haferlach C, Nowak D, Sato Y, Alpermann T, Nagasaki M, Shimamura T, Tanaka H, Chiba K, Yamamoto R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Nakamaki T, Ishiyama K, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, <u>Chiba S</u> , Mori H, Nakauchi H, Koeffler HP, Aburatani H, Haferlach T, Shirahige K, Miyano S, Ogawa S.	Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms.	<i>Nat Genet</i>	45(10)	1232-1237	2013
---	---	------------------	--------	-----------	------

白杵 憲祐

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
白杵憲祐	治療コンセプト	直江知樹	インフォームド Consent のための図説	医薬ジャーナル社	日本	2013	24-27
白杵憲祐	骨髄不全（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群）	東條有伸	G-CSFの基礎と臨床	医薬ジャーナル社	日本	2013	138-153
白杵憲祐	再生不良性貧血	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	480-484
白杵憲祐	溶血性貧血	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	485-489
白杵憲祐	骨髄異形成症候群	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	496-500
白杵憲祐	急性白血病	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	501-506
白杵憲祐	慢性骨髄性白血病	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	507-509
白杵憲祐	二次性（症候性）貧血	木崎昌弘	カラーテキスト血液学	中外医学社	日本	2013	322-325
白杵憲祐	巨赤芽球性貧血	木崎昌弘	カラーテキスト血液学	中外医学社	日本	2013	326-331
白杵憲祐	高リスク骨髄異形成症候群	直江知樹、小澤敬也、中尾眞二	血液疾患 最新の治療 2014-2016	南江堂	日本	2014	153-156
白杵憲祐	エルトロンボパグによる再生不良性貧血の治療	高久史磨、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二	Annual review 血液 2014	中外医学社	日本	2014	59-66

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
Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, Fukuda T.	Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	48	390-39	2013
Shinichi Kako, Heiwa Kanamori, Naoki Kobayashi, Akio Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mika Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzukawa, Masahiro Takeuchi, Motohiro Tsuzuki, Kensuke Usuki, Kazuo Hatanaka, Kazuei Ogawa, Kinuko Mitani, Yuichiro Nawa, Yoshihiro Hatta, Ishikazu Mizuno, Yoshinobu Kanda.	Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia.	British Journal of Haematology	161	95-103	2013
Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakuraga T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hatta T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F	Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes.	Leuk Lymphoma	54	1450-1458	2013

Camille Abboud; Ellin Ber man; Adam Cohen; Jorge Cortes; Daniel DeAngelo; Michael Deininger; Steven Devine; Brian Druker; Ami r Fathi; Elias Jabbour; Ma dan Jagasia; Hagop Kanta rjian; Jean Khoury; Pierre Laneuville; Richard Larso n; Jeffrey Lipton; Joseph O. Moore; Tariq Mughal; S usan O'Brien; Javier Pinill a-Ibarz; Alfonso Quintas-C ardama; Jerald Radich; Vis hnu Reddy; Charles Schiffe r; Neil Shah; Paul Shami; Richard T. Silver; David S nyder; Richard Stone; Mos he Talpaz; Ayalew Tefferi; Richard A. Van Etten; Mei r Wetzler; Elisabetta Abru zzese; Jane Apperley; Mass imo Breccia; Jenny Byrne; Francisco Cervantes; Ekate rina Chelysheva; R. E. Cla rk; Hugues de Lavallade; I ryna Dyagil; Carlo Gambac orti-Passerini; John Goldm an; Ibrahim Haznedaroglu; Henrik Hjorth-Hansen; Te ssa Holyoake; Brian Huntl y; Philipp le Coutre; Elza Lomaia; Francois-Xavier M ahon; David Marin-Costa; Giovanni Martinelli; Jiri M ayer; Dragana Milojkovic; Eduardo Olavarria; Kimmo Porkka; Johan Richter; P hilippe Rousselot; Giuseppe Saglio; Guray Saydam; Je sper Stentoft; Anna Turkin a; Paolo Vigneri; Andrey Z aritskey; Alvaro Aguayo; Manuel Ayala; Israel Bend it; Raquel Maria Bengio; C arlos Best; Eduardo Bullor sky; Eduardo Cervera; Car mino DeSouza; Ernesto Fa nilla; David Gomez-Almagu er; Nelson Hamerschlak; J ose Lopez; Alicia Magarino s; Luis Meillon; Jorge Milo ne; Beatriz Moiraghi; Ricar do Pasquini; Carolina Pavl ovsky; Guillermo J. Ruiz-A rguelles; Nelson Spector; C hrisopher Arthur; Peter B	The price of drugs for chronic myeloid leukem ia (CML) is a reflectio n of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective o f a large group of CM L experts.	Blood	121	4439-4442	2013
--	---	-------	-----	-----------	------

Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S.	Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up.	Int J Hematol.	99	141-53	2014
臼杵憲祐	急性リンパ性白血病の治療	日本内科学会雑誌	102	1696-1704.	2013
臼杵憲祐	冷式抗体による自己免疫性溶血性貧血	内科	112	271-274	2013
臼杵憲祐	再生不良性貧血に対するエルトロンプラグ	血液フロンティア	23	1448-1452	2013
臼杵憲祐	MDSにおけるG-CSFの使用法	血液内科	67	313-318	2013
岡田定、東光久、臼杵憲祐	座談会 非血液専門医が血液診療にどう関わればよいか.	medicina	51	396-405	2014
臼杵憲祐	貧血の誤診	medicina	51	476-479	2014

大竹 茂樹

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
大竹茂樹	疾患概念と症候・病態疫学	金倉 譲	ここまできた白血病/MDS治療	中山書店	東京	2013	2-7 8-11
大竹茂樹	急性骨髄性白血病	直江知樹、小澤敬也、中尾眞二	血液疾患最新の治療 2014-2016	南江堂	東京	2014	119-124
大竹茂樹	急性骨髄性白血病	山口徹、北原光夫	今日の治療指針 2014	医学書院	東京	2014	628-633

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
Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S.	Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome substantially give rise to limited cell lineages.	Stem Cells	31(3)	536-546	2013
Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniguchi M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N; Japan Adult Leukemia Study Group.	Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.	Blood	121(16)	3095-3102	2013

Yanada M, <u>Ohtake S</u> , Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group.	The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies.	Cancer	119(18)	3326-3333	2013
Maruyama K, Morishita E, Kikarato M, Kadono T, Sekiya A, Goto Y, Sato T, Nomoto H, Ohtake S, Nakao S.	Antithrombin deficiency in three Japanese families: one novel and two reported point mutations in the antithrombin gene.	Thromb Res.	132(2)	e118-23	2013
Iriyama N, Hattori Y, Takeuchi J, Ogawa Y, <u>Ohtake S</u> , Sakuraba T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniguchi M, Naoe T.	CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21).	Leuk Res.	37(9)	1021-1026	2013
Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsudaira M, Yamauchi T, <u>Ohtake S</u> , Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group.	Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97.	Cancer Sci.	104(10)	1339-1345	2013

Ono T, Takeshi ta A, Kishimoto Y, Kiyoi H, O kada M, Yama uchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Sh inagawa K, Mo nma F, <u>Ohtake</u> S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, I wanaga M, Aso u N, Naoe T; T he Japan Adult Leukemia Stu dy Group.	Expression of CD56 is an unfavorable pr ognostic factor for ac ute promyelocytic le ukemia with higher initial white blood c ell counts.	Cancer Sci.	105(1)	97-104	2014
Iriyama N, Aso u N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Saku ra T, Maeda T, Handa H, Tak ahashi M, <u>Ohta</u> ke S, Hatta Y, Sakamaki H, H onda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, O hnishi K, Koba yashi Y, Naoe T.	Normal karyotype ac ute myeloid leukemil. a with the CD7+ C D15+ CD34+ HLA-D R + immunophenoty pe is a clinically dis tinct entity with a f avorable outcome.	Ann Hemato	Jan 19.	[Epub ahe ad of prin t]	2014
Kihara R, Naga ta Y, Kiyoi H, Kato T, Yamam oto E, Suzuki K, Chen F, Aso u N, <u>Ohtake S</u> , Miyawaki S, Miyazaki Y, Sa kura T, Ozawa Y, Usui N, Kan amori H, Kiguc hi T, Imai K, Uike N, Kimur a F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, T akeshita A, Ishi da F, Suzushim a H, Kato Y, Miwa H, Shirai shi Y, Chiba K, Tanaka H, Mi yano S, Ogawa S, Naoe T.	Comprehensive analy sis of genetic alterat ions and their progn ostic impacts in adul t acute myeloid leuk emia patients.	Leukemia.	2014 Feb 3.	[Epub ahe ad of prin t]	2014

大竹茂樹	急性骨髄性白血病の寛解導入療法におけるイダルビシンvs.ダウノルビシン	血液内科	67(3)	376-382	2013
大竹茂樹	急性骨髄性白血病に対する大量シタラビン療法の意義	血液内科	67(4)	519-527	2013
大竹茂樹	再発成人Ph陰性ALLに対する救援療法	血液内科	68(2)	168-175	2014

南谷 泰仁

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
南谷泰仁	遺伝・分子生物学的検査	金倉譲、松村到	ここまできた白血病MDS治療	中山書店	東京	2013	70-75
南谷泰仁	3. 分子標的治療薬 (1)低分子化合物 (2)DNAメチル化阻害薬	西條長宏	日本臨牀 最新がん薬物療法 最 新がん薬物療法 法 学	日本臨牀社	大阪	2013	224-228

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
南谷泰仁、黒川峰夫	CMMLの予後予測モデル	血液内科	68(2)	261-266	2014
南谷泰仁、黒川峰夫	低リスクMDSの新たな予後予測モデルと遺伝子変異の意義	血液内科	66(6)	775-780	2013
南谷泰仁、黒川峰夫	低リスク MDS に対する DNA メチル化阻害剤	血液内科	67(3)	300-304	2013
Nakazaki K, Nannya Y, Kurokawa M.	Distribution of serum erythropoietin levels in lower risk myelodysplastic syndrome cases with anemia.	Int J Hematol	99(1)	53-6	2014
Kobayashi T, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M.	The effect of decreased-dose idarubicin for elderly patients with acute myeloid leukemia.	Jpn J Clin Oncol.	43(10)	1047-51	2013

Iizuka H, Yoshimi A, Yamamoto G, Masuda A, Nannya Y, Ichikawa M, Yatomi Y, Kurokawa M.	Effective azacitidine treatment for myelodysplastic syndrome transformed from essential thrombocythemia.	臨床血液	54(5)	468-72	2013
--	--	------	-------	--------	------

本田 純久

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

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
Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakuragi T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T	CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21).	Leuk Res	37(9)	1021-6	2013 Sep
Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsuchida H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imamura D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y	Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group.	Biol Blood Marrow Transplant	19(4)	607-15	2013 Apr
Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakuragi T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T	Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ HLA-DR+ immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome	Ann Hematol	-	-	2014 Jan 19. [Epub ahead of print]

竹下 明裕

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
竹下明裕 他	血液症候群(第2版)-その他の血液疾患を含めて-	田村和夫	別冊 日本臨床	日本臨床	東京	2013	P13-21 P61-73
清水大輔, 竹下明裕	急性骨髄性白血病の予後因子としてのCD25発現		血液内科	科学評論社	東京	2013	P502-506
竹下明裕	急性前骨髄球性白血病	直江知樹, 小澤敬也, 中尾眞二	血液疾患 最新の治療 2014-2016	南江堂	東京	2014	P125-128

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
Ono T, <u>Takeshita A</u> , Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T.	CD56 expression is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts.	Cancer Sci.	104 (10)	1339-45	2013
<u>Takeshita A</u> .	Efficacy and resistance of gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia.	Int. J. Hematol.	97 (6)	703-16	2013
Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, <u>Takeshita A</u> , Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group.	Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97.	Cancer Sci.	104 (10)	1339-45	2013
Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohtsuka A, Tsuboi K, Maeda A, <u>Takeshita A</u> , Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N; Japan Adult Leukemia Study Group.	Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.	Blood.	121 (16)	3095-102	2013