

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成  
に向けた疫学研究

平成30年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 黒川峰夫

令和2年(2020)年5月

## 目 次

### I. 総合研究報告書

特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究	黒川峰夫	.....	2
--------------------------------	------	-------	---

(添付資料) 一次調査票、二次調査票

### II. 分担研究報告書

1. 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究	小松則夫	.....	31
2. 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究	片山義雄	.....	39
3. 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究	齋藤明子	.....	41

III. 研究成果の刊行に関する一覧表			44
---------------------	--	--	----

# I. 総合研究報告

## 研究総括

研究代表者：黒川峰夫

（東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科 教授）

## 研究要旨

特発性好酸球増多症候群(Hypereosinophilic syndrome, HES)は末梢血における慢性的な好酸球増加および好酸球浸潤による臓器障害を特徴とする症候群である。これまで行われた研究によりチロシンキナーゼの恒常的活性化を起こす特異的な染色体転座によって好酸球増多が引き起こされる疾患群、およびクローナルな好酸球増加が証明される慢性好酸球性白血病などが原因として同定され、独立した疾患として分類されてきている。それらに当てはまらない慢性好酸球増加症例についてはHESとして診断されるが、希少疾患であることもありその臨床像および分子生物学的な病態については未解明のままである。今研究は上記のHESに診断される症例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行うことで希少疾患であるHESの本邦における診療実態を明らかにすることを目的としておこなった。これまでの調査の結果、本邦におけるHES患者数や年齢・性別の分布および地域別分布が明らかとなった。今後は、詳細な臨床情報の収集により臨床像を明らかにすることで、診療ガイドライン作成を目指す。

## 分担研究者

黒川峰夫 東京大学・医学部附属病院・教授  
小松則夫 順天堂大学・医学部・教授  
片山義雄 神戸大学・医学部附属病院・講師  
齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター・室長

ない慢性好酸球増加症例についてはHESとして診断されるが、希少疾患であることもありその臨床像および分子生物学的な病態については未解明のままである。上記のチロシンキナーゼ恒常的活性化を引き起こす染色体転座が証明される疾患群については、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが分子標的治療薬として試みられており、その有用性が報告されているものの(Blood. 2004; 103: 473-478.)、いまだ保険診療では行われていない。HESに対する治療法としてはステロイド療法が中心に行われているが、診療ガイドラインではなく、個々の医療機関での経験をもとに診療が行われている。長期間の治療が必要となることや上記薬剤の長期使用による副作用の観点からは、HES患者の治療は現状で十分ではない。

## A．研究目的

特発性好酸球増多症候群(Hypereosinophilic syndrome, HES)は末梢血における慢性的な好酸球増加および好酸球浸潤による臓器障害を特徴とする症候群である。上記の慢性好酸球増加を来たす疾患群からは、これまで行われた研究によりPDGDRA・PDGFRB・FGFR1といったチロシンキナーゼの恒常的活性化を起こす特異的な染色体転座によって好酸球増多が引き起こされる疾患群、およびクローナルな好酸球増加が証明される慢性好酸球性白血病(Chronic eosinophilic leukemia, CEL)が独立した疾患として分類されてきている(IARC Press; 2008: 68-73.)。それらに当てはまら

本研究は上記のHESに診断される症例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行うことで希少疾患であるHESの本邦における診療実態を明らかにすることを目的とする。

## B . 研究方法

### B-1. HES 症例収集

本研究では多施設共同後方視的調査研究を行う。HES は希少疾患であることから、その頻度や臨床背景を調べるために症例登録システムを構築し、全国の診療施設からの登録を受ける。一次調査として全国の主要な施設の血液内科を対象に質問票（資料1）を用いたHESの診療実態の調査を行い、HES 症例数を予測する。一次調査において HES 症例があると回答が得られた施設の代表者に対しては、より詳細な臨床情報を得るため二次調査として質問票（資料2）を用いた調査を行う。二次調査の調査内容としては、具体的な患者背景、家族歴、発症日、診断日、症状、浸潤臓器、合併症、血液検査所見、病理所見、染色体検査所見、これまでの治療内容と反応性、生存期間等が含まれる。調査する臨床情報に個人情報を含めず臨床情報は連結可能匿名化した上で対応表は各施設の研究責任者が保管し、経過情報は定期的に更新するものとする。臨床情報の保存及び解析は研究代表者の施設にて行う。なお、本研究は HES の症例数を明らかにすること自体を目的にしているため、目標症例数は設定しない。後述の検体集積についても、全体の症例数が不明な上に各施設の検体保存の状況等が様々であると考えられるため、目標数は設定しない。

### B-2. HES 症例収集

二次調査によって得られた情報をもとに、日本における HES 症例の男女比、年齢中央値、実際に行われている治療内容の割合等の基本的だが未知の情報をまとめる。臨床情報の解析は、統計調査を専門とする研究分担者が関与し、統計学的手法を用いた解析が行われる。

### B-3. 検体集積および遺伝子情報の解析

HES は最新の診断基準では PDGDRA ・ PDGFRB ・ FGFR1 などのチロシンキナーゼ遺伝

子関連の染色体転座が無いことが診断項目に含まれるが、以前の診断項目には含まれておらず、必ずしもこれらの遺伝子異常情報が十分に検索されずに診断されている可能性がある。そのため、本研究においては染色体転座の有無に関して研究代表者の施設において検体集積のもと中央診断を行う。HES 症例のうち、事前に倫理審査委員会の承認を得た施設で、患者に対して文書による説明と同意を得られ、かつ検体が入手可能な患者については、診療上の目的で採取された末梢血もしくは骨髄の残余検体の提供を依頼する。検体からのゲノム DNA および RNA 抽出を研究代表者らの施設にて行い、既知の PDGDRA ・ PDGFRB ・ FGFR1 といったチロシンキナーゼ遺伝子に関する染色体転座の有無を検索し、臨床像や治療反応性、予後との関連性を調査する。本調査研究期間内に基礎研究の発展により新たな変異等が報告され臨床像への相関が強く考えられた場合には、それらの検索も行う。サーマルサイクラーやシークエンサー等の検体解析に際して必要な機器については当研究室が所有しているものを使用することが可能である。

### B-4. 予後予測因子の同定、重症度分類の確立及び診療ガイドラインの策定

上記で得られた情報をもとに、HES 患者の臨床像を明らかにすると共に発症関連因子、予後関連因子の同定を行い、重症度分類を確立する。また、本邦で行われている治療の実態を把握した上で HES の診療ガイドラインを策定する。また、本研究で得られた臨床データや、策定した診療ガイドラインについてその内容を日本血液学会等の関連学会へ発表を行う。

## C . 研究結果

一次調査として日本血液学会に登録されている研修施設 498 施設に対して調査を行い、そのうち 160 施設（32.1%）回答を得た。このうち HES 症

例の診療経験があると回答したのは 51 施設 (10.2%) だった。HES の診療経験がある施設毎の診療患者数の中央値は 2 例 (最少 1 例、最多 16 例、図 1) であり、合計で 152 例の HES 症例が同定された。

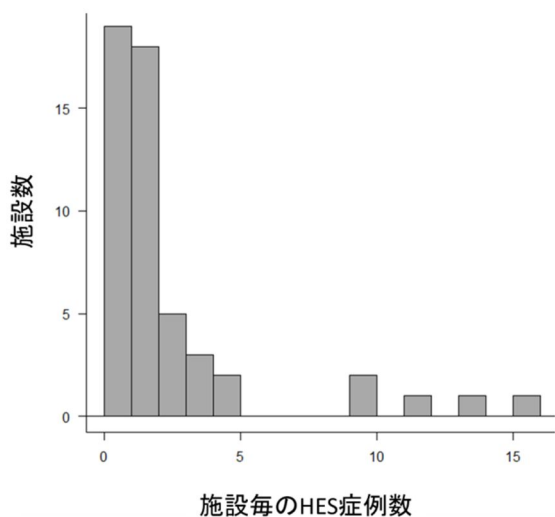


図 1. 施設毎 HES 症例患者数

同定された HES 症例 152 例の性別は男性 87 例 (57.2%)、女性 65 例 (42.8%) でやや男性に多かった (図 2)。HES 症例の 10 歳毎に区切った年齢分布については、中央値が 60 歳台であり、一桁から 90 歳台まで広い年齢層に分布が見られ (図 3)、70 歳台をピークとして年齢が上昇するにしたがって症例数が多かった。

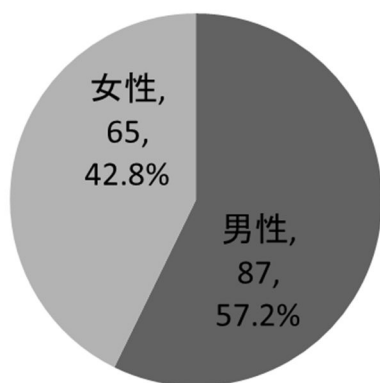


図 2. HES 症例男女割合

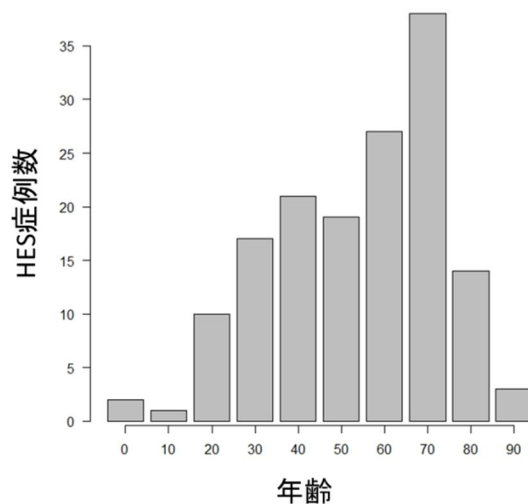


図 3. 年代別 HES 症例数

地方別の HES 症例数の分布については関東 47 例 (30.9%)、近畿 39 例 (25.7%)、中部 25 例 (16.4%)、九州 13 例 (8.6%)、東北 8 例 (5.3%)、中国 7 例 (4.6%)、四国 7 例 (4.6%)、北海道 6 例 (3.9%) の順に多かった (図 4、表 1)。平成 27 年度国勢調査における各地域別の人口 1000 人当たりの HES 症例数は中央値 1.10 人 (最少 0.89 人 ~ 最大 1.82 人) となり (表 1)、四国地方や近畿地方でやや多い傾向にあった。

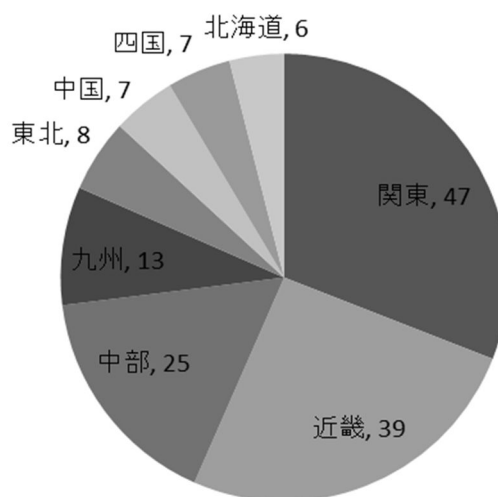


図 4. 地方別 HES 症例数

表 1.

	H27 年 人口 (千人)	HES 症 例数 (人)	(%)	人口 100 万人当 たり症 例数 (人)
関東	42995	47	30.9%	1.09
近畿	22541	39	25.7%	1.73
中部	21460	25	16.4%	1.16
九州	14450	13	8.6%	0.90
東北	8983	8	5.3%	0.89
中国	7438	7	4.6%	0.94
四国	3845	7	4.6%	1.82
北海道	5382	6	3.9%	1.11

一次調査で HES 症例が存在する施設に対してはさらなる詳細な臨床情報収集のため二次調査の依頼を行っている。現在、計 30 施設より二次調査協力の同意を得られており、計 16 症例分の二次調査票を集積している。

#### D . 考察

好酸球増加症を引き起こす原因として挙げられるものとしてはアレルギー性、薬剤性、感染性、白血病やリンパ腫などの腫瘍性、免疫不全症、自己免疫疾患などがある。(Blood. 2015;126:1069)。

欧米の多施設における好酸球増多症候群の後方視的解析 (J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1319) では好酸球増多症候群 188 症例のうち、104 症例(55%)が男性であり、当研究での男性割合 57.2%はこの既報と同程度でありやや男性に多い傾向にあった。ただしこの既報では、PDGDRA といった知られている染色体異常を有する症例も含まれている解析であり、今研究で抽出を試みている特発性好酸球増加症候群とは母集団が異なることに留意する必要がある。この既報では、PDGFRA 染色体異常を有する 18 症例 (評

価した 161 症例中 11%) は全員男性であり、このことが男性割合が高いことに影響している可能性がある」と記述されている。好酸球増加症候群におけるチロシンキナーゼ遺伝子の転座と性差の関係については、病態的にその機序は明らかになっておらず、今研究の対象となる特発性好酸球増加症候群においてもその性差が存在するのかどうかを確認することは今後病態を明らかにするうえでも重要なデータと考えられる。

前述の既報においては、年齢中央値 45 歳であり 6 歳から 85 歳までの分布であったと記述されている (J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1319) 。当研究における年齢分布は、中央値が 60 歳台であり、欧米と比べてやや高齢での発症である可能性がある。

今後詳細な臨床情報の検討を行い、本邦における多施設症例のデータを積み重ねることで、欧米との発症原因の差異などにおいても明らかにできる可能性があると考えられる。

今回の一次調査の結果からは、近畿地方や四国地方で人口あたりの症例数がやや高い傾向が見られた。この原因として、近年神戸大学の研究チームにおいて好酸球増加症患者の質問票調査研究が行われており (Rinsho Ketsueki. 2010;51:515) 、地域的な疾患認知度の差がこの地域差に影響を与えている可能性もあると考えられる。特発性好酸球増加症候群は希少な疾患であることから、疾患認知度が診断機会上昇に直接結びつきやすいと考えられ、今後我々の研究班による疾患認知度の上昇も、本邦における特発性好酸球増加症候群の診療の質の上昇において重要になると考えられる。

#### E . 結論

一次調査の結果、本邦における特発性好酸球増加症候群の症例数、および性別、年齢分布、地域差などが明らかになった。さらなる情報収集のため、一次調査で HES 症例が存在する施設には二次調査を依頼し、調査票の集積、検体収集を進めて

いる。今後は二次調査について、より詳細な臨床情報の解析を行い、本邦における HES 症例の臨床的特徴や最適な治療方針などまとめ、診療ガイドラインの作成を行う。

## F . 健康危険情報

該当なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

<英語論文>

- Goyal G, Heaney M, Collin M, Aubart FC, Vaglio A, Durham B, Hershkovitz-Rokah O, Girschikofsky M, Jacobsen E, Toyama K, Goodman A, Hendrie P, Cao X, Estrada-Veras J, Shpilberg O, Abdo A, Kurokawa M, Dagna L, McClain K, Mazor R, Picarsic J, Janku F, Go R, Haroche J, and Diamond E. Erdheim-Chester disease: Consensus recommendations for the evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*, 2019003507. doi: 10.1182/blood.2019003507,2020.
- Iida T, Nozawa H, Sonoda H, Toyama K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Shuno Y, Kaneko M, Muroto K, Emoto S, Ishii H, Kurokawa M, and Ishihara S. Upfront surgery for small intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *Anticancer Research* 40(4): 2373-2377, 2020.
- Hirano Y, Miyawaki S, Satou M, Taoka K, Toyama K, Ikemura M, Tanaka R, Takayanagi S, Tanaka S, Nakatomi H, Kurokawa K, and Saito N. Small cell variant of anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma of the dura mimicking tentorial meningioma. *World Neurosurgery* 138: 169--173, 2020.
- Yokoyama Y, Maie K, Fukuda T, Uchida N, Mukae J, Sawa M, Kubo K, Kurokawa M, Nakamae H, Ichinohe T, Yoshiko Atsuta Y, and Chiba S. A high CD34+cell dose is associated with better disease-free survival in patients with low-risk diseases undergoing peripheral blood stem cell transplantation from HLA-matched related donors. *Bone Marrow Transplantation*, 2020 Feb 10. doi: 10.1038/s41409-020-0817-5.
- Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, and Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: A multicenter retrospective study. *Leukemia and Lymphoma*, 2020. in press.
- Shull LC, Sen R, Menzel J, Goyama S, Kurokawa M, and Artinger KB. The conserved and divergent roles of Prdm3 and Prdm16 in zebrafish and mouse craniofacial development. *Developmental Biology*, S0012-1606(20)30057-9, 2020.
- Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, Toya T, Ishiura H, Mitsui J, Tanaka M, Hao A, Shinohara A, Ogura M, Kataoka K, Seo S, Kumano K, Hosoi M, Narukawa K, Yasunaga M, Maki H, Ichikawa M, Nannya Y, Imai Y, Takahashi T, Takahashi Y, Nagasako Y, Yasaka K, Koshi Mano K, Kawabe Matsukawa M, Miyagawa T, Hamada M, Sakuishi K, Hayashi T, Iwata A, Terao Y, Shimizu J, Goto J, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Hayashi S, Nakamura F, Arai S, Momma K, Ogata K, Yoshida T, Abe O, Inazawa J, Toda T, Kurokawa M, and Tsuji S. Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Communications*, Volume 2, Issue 1, 2020.
- Ito Y, Toyama K, Honda A, Nakazaki K, Arai S, and Kurokawa M. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Concurrent with Human Herpesvirus-6B Encephalitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Infection and Chemotherapy* 26(2):265-268, 2020.
- Ebisawa K, Masamoto Y, Koya J, Shimura A, Shinozaki-Ushiku A, Toyama K, Nakazaki K, and Kurokawa M. Long-term remission by brentuximab vedotin for non-mediastinal gray zone lymphoma refractory to autologous stem cell transplantation. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19(11): e602-e604, 2019.
- Ito Y, Miyauchi M, Nakamura T, Takahara N, Nakai Y, Taoka K, Toyama K, Shinozaki-Ushiku A, Koike K, Kurokawa M. Significance of biopsy with ERCP for diagnosis of bile d



- uct invasion of DLBCL. *Int J Hematol*. 2019 May 15. doi: 10.1007/s12185-019-02661-7. [Epub ahead of print]
- Sasaki K, Miyauchi M, Ogura M, Shimura-Nukina A, Toyama K, Nakazaki K, Watadani T, Abe O, Kurokawa M. Arteritis after administration of granulocyte colony-stimulating factor: a case series. *Int J Hematol*. 2019 May 14. doi: 10.1007/s12185-019-02662-6. [Epub ahead of print]
  - Yokomizo T, Watanabe N, Umemoto T, Matsuo J, Harai R, Kihara Y, Nakamura E, Tada N, Sato T, Takaku T, Shimono A, Takizawa H, Nakagata N, Mori S, Kurokawa M, Tenen DG, Osato M, Suda T, Komatsu N. Hlf marks the developmental pathway for hematopoietic stem cells but not for erythro-myeloid progenitors. *J Exp Med*. 2019 May 10. pii: jem.20181399. doi: 10.1084/jem.20181399. [Epub ahead of print]
  - Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, Kato C, Kai T, Kanda Y, Kurokawa M, Tanaka M, Ashida T, Sawayama Y, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamazaki H. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2019 Jun;109(6):711-717. doi: 10.1007/s12185-019-02644-8. Epub 2019 Apr 8.
  - Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Takaoka K, Maki H, Muddineni SSNA, Wang CQ, Sushima H, Kawakita M, Asou N, Matsuoka M, Kurokawa M, Osato M, Suda T. TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability. *Br J Haematol*. 2019 Mar 10. doi: 10.1111/bjh.15835. [Epub ahead of print]
  - Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi K, Matsumura I, Naoe T; New TARGET investigators. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system. *Int J Hematol*. 2019 Apr;109(4):426-439. doi: 10.1007/s12185-019-02613-1. Epub 2019 Feb 14.
  - Ebisawa K, Masamoto Y, Tokushige J, Nishi H, Honda K, Hinata M, Toyama K, Nanguku M, Kurokawa M. Tocilizumab for focal segmental glomerulosclerosis secondary to multicentric Castleman's disease. *Ann Hematol*. 2019 Feb 13. doi: 10.1007/s00277-019-03616-y. [Epub ahead of print].
  - Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno T, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia*. 2019 Jan 29. doi: 10.1038/s41375-019-0385-0. [Epub ahead of print]
  - Uni M, Kurokawa M. Role of ASXL1 mutation in impaired hematopoiesis and cellular senescence. *Oncotarget*. 2018 Dec 7;9(96):36828-36829. doi: 10.18632/oncotarget.26423. eCollection 2018 Dec 7.
  - Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, Ishikawa T, Seike M, Katsumbe T, Ochiai T, Kimura K, Fukuhara T, Kano T, Nagata T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;17(6):1192-1200. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.047. Epub 2018 Nov 28.
  - Dumas PY, Mansier O, Prouzet-Mauleon V, Koya J, Villacreces A, Brunet de la Grange P, Luque Paz D, Bidet A, Pasquet JM, Praloran V, Salin F, Kurokawa M, Mahon FX, Carinaud B, Lippert E. MiR-10a and HOXB4 are overexpressed in atypical myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2018 Nov 12;18(1):1098. doi: 10.1186/s12885-018-4993-2.
  - Senda N, Miyagaki T, Oka T, Itoigawa A, Kikuchi K, Kobayashi T, Nakamura F, Kurokawa M, Sugaya M, Sato S. Case of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, accompanied by Epstein-Barr virus-positive nasopharyngeal carcinoma. *J Dermatol*. 2019 May;46(5):e161-e163. doi: 10.1111/1346-8138.14701. Epub 2018 Oct 31.
  - Takaoka K, Arai S, Kataoka K, Hosoi M, Miy

- auchi M, Yamazaki S, Honda A, Aixinjueluo W, Kobayashi T, Kumano K, Yoshimi A, Otsu M, Niwa A, Nakahata T, Nakauchi H, Kurokawa M. Using patient-derived iPSCs to develop humanized mouse models for chronic myelomonocytic leukemia and therapeutic drug identification, including liposomal clodronate. *Sci Rep.* 2018 Oct 26;8(1):15855. doi: 10.1038/s41598-018-34193-1.
- Harashima S, Yoneda R, Horie T, Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, Yoshiuchi K. Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation scale (PACT) and survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Oct 23. doi: 10.1038/s41409-018-0371-6. [Epub ahead of print]
  - Aoki T, Yamada A, Takahashi M, Niikura R, Toyama K, Ushiku T, Kurokawa M, Momose T, Fukayama M, Koike K. Development and internal validation of a risk scoring system for gastrointestinal events requiring surgery in gastrointestinal lymphoma patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr;34(4):693-699. doi: 10.1111/jgh.14452. Epub 2018 Sep 19.
  - Matsuda K, Koya J, Arai S, Nakazaki K, Nakamura F, Kurokawa M. Cyclosporine Therapy in Patients with Transfusion-independent Non-severe Aplastic Anemia: A Retrospective Analysis. *Intern Med.* 2019 Feb 1;58(3):355-360. doi: 10.2169/internalmedicine.1372-18. Epub 2018 Aug 24.
  - Ebisawa K, Koya J, Nakazaki K, Arai S, Nakamura F, Kurokawa M. Usefulness of pre-psi for early detection of infections in patients with hematologic disorders. *Clin Chim Acta.* 2018 Nov;486:374-380. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.032. Epub 2018 Aug 23.
  - Matsuda K, Honda A, Arai S, Maki H, Nakazaki K, Kurokawa M. Retrospective analysis on transient recurrence of steroid-sensitive acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Feb;54(2):316-319. doi: 10.1038/s41409-018-0274-6. Epub 2018 Aug 14.
  - Tateishi R, Seike M, Kudo M, Tamai H, Kawazoe S, Katsube T, Ochiai T, Fukuhara T, Kano T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M. A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *J Gastroenterol.* 2019 Feb;54(2):171-181. doi: 10.1007/s00535-018-1499-2. Epub 2018 Aug 13.
  - Chiba A, Toya T, Mizuno H, Tokushige J, Nakamura F, Nakazaki K, Kurokawa M. Chronic myelogenous leukemia presenting with central nervous system infiltration, successfully treated with central nervous system-directed chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2018 Dec;108(6):640-646. doi: 10.1007/s12185-018-2511-6. Epub 2018 Aug 4. Review.
  - Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Hosoya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M. Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan. *Haematologica.* 2018 Nov;103(11):1815-1824. doi: 10.3324/haematol.2018.190728. Epub 2018 Jul 5.
  - Uni M, Masamoto Y, Sato T, Kamikubo Y, Arai S, Hara E, Kurokawa M. Modeling ASXL1 mutation revealed impaired hematopoiesis caused by derepression of p16Ink4a through aberrant PRC1-mediated histone modification. *Leukemia.* 2019 Jan;33(1):191-204. doi: 10.1038/s41375-018-0198-6. Epub 2018 Jul 2.
  - Matsuda A, Kawabata H, Tohyama K, Maeda T, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Nakao S, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Mitani K, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study. *Leuk Res.* 2018 Nov;74:137-143. doi: 10.1016/j.leukres.2018.06.003. Epub 2018 Jun 7.
  - Koya J, Kurokawa M. [Functional role of DNMT3A mutation in acute myeloid leukemia]. *Rinsho Ketsueki.* 2018;59(5):602-610. doi: 10.11406/rinketsu.59.602. Review. Japanese.
  - Oka T, Miyagaki T, Nakamura R, Funamizu K, Sugaya M, Ebisawa K, Koya J, Kuroka

wa M, Sato S. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting as giant ulcers on the leg. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Dec; 43(8):930-933. doi: 10.1111/ced.13660. Epub 2018 May 31.

•Furuya G, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Yamashita A, Ihara S, Hirata Y, Chiba A, Fujiooka Y, Kurokawa M, Koike K, Fukayama M. Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal cavity developed in a patient with intestinal Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder. *Pathol Res Pract*. 2018 Jul;214(7):1051-1055. doi: 10.1016/j.prp.2018.05.022. Epub 2018 May 22.

•Masamoto Y, Kurokawa M. Targeting chronic myeloid leukemia stem cells: can transcriptional programs be a druggable target for cancers? *Stem Cell Investig*. 2018 Apr 24;5:10. doi: 10.21037/sci.2018.03.05. eCollection 2018. Review.

•Suzuki Y, Honda A, Nakazaki K, Mizuno H, Ikemura M, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Fukayama M, Kurokawa M. Histological transformation of MALT lymphoma to plasma cell leukemia after rituximab-containing therapy. *Ann Hematol*. 2018 Jul;97(7):1297-1298. doi: 10.1007/s00277-018-3300-2. Epub 2018 Mar 26.

•Yoshinaga N, Kanda J, Aisa Y, Hagiwara S, Mori T, Fukuda T, Ishida Y, Hashimoto H, Iwato K, Kanda Y, Kurokawa M, Nakazawa H, Ota S, Uchida N, Ichinohe T, Atsuta Y, Takaori-Kondo A. Impact of HIV Infection on Transplant Outcomes after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study of Japanese Registry Data. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Aug;24(8):1596-1601. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.009. Epub 2018 Mar 15.

•Yasunaga M, Taoka K, Nakagawa H, Yamada A, Abe H, Jona M, Nishikawa M, Nakazaki K, Yatomi Y, Fukayama M, Koike K, Kurokawa M. Eculizumab treatment for ischemic enteritis accompanied with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review. *Ann Hematol*. 2018 Aug;97(8):1513-1515. doi: 10.1007/s00277-018-3286-9. Epub 2018 Mar 13. Review.

•Toyama K, Yasumoto A, Nakamura F, Arai

S, Kurokawa M. The Development of Acute Systemic Multiple Thrombosis after Achieving Remission during Systemic Glucocorticoid Therapy for Acquired Hemophilia A. *Intern Med*. 2018 Aug 1;57(15):2237-2241. doi: 10.2169/internalmedicine.0450-17. Epub 2018 Mar 9.

•Suzuki Y, Koya J, Ebisawa K, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Kurokawa M. Sequential development of monoclonal B cell lymphocytosis-derived small lymphocytic lymphoma and plasma cell leukemia. *Ann Hematol*. 2018 May;97(5):917-919. doi: 10.1007/s00277-018-3248-2. Epub 2018 Feb 7.

•Morita K, Honda A, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Misawa Y, Okugawa S, Nakamura F, Moriya K, Kurokawa M. Three cases of *Candida fermentati* fungemia following hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2018 Jul;24(7):576-578. doi: 10.1016/j.jiac.2017.12.015. Epub 2018 Jan 19.

•Osumi T, Tsujimoto SI, Nakabayashi K, Taniguchi M, Shirai R, Yoshida M, Uchiyama T, Nagasawa J, Goyama S, Yoshioka T, Tomizawa D, Kurokawa M, Matsubara Y, Kiyokawa N, Matsumoto K, Hata K, Kato M. Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jun;65(6):e26959. doi: 10.1002/pbc.26959. Epub 2018 Jan 22.

•Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka KI, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y. Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Apr;24(4):840-848. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.016. Epub 2017 Nov 28.

•Karakawa A, Taoka K, Kaburaki T, Tanaka R, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi H, Miyagi-Maeshima A, Nishimura Y, Uekusa T, Kojima Y, Fukayama M, Kurokawa M, Aihara M. Clinical features and outcomes of secondary intraocular lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(4):668-671. doi: 10.1111/bjh.15005. Epub

ub 2017 Nov 16.

Tsukui D, Kanda H, Shinozaki-Ushiku A, Tateishi S, Takeshima Y, Nagafuchi Y, Sasaki O, Iwasaki Y, Harada H, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Kubo K, Fujio K, Nakamura F, Kurokawa M, Fukayama M, Yamamoto K. Polymorphic lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis are associated with a better clinical outcome. *Mod Rheumatol*. 2018 Jul;28(4):621-625. doi: 10.1080/14397595.2017.1387223. Epub 2017 Oct 23.

<和文総説>

中崎 久美、黒川 峰夫「系統不明な急性白血病」WHO分類改訂第4版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学 中外医学社,191-199,2019

黒川峰夫 「はじめに」 白血病UPDATE 医学のあゆみ 医歯薬出版 268(1),1, 2019

黒川 峰夫「エミシズマブ(遺伝子組換え)」日本医師会雑誌 日本医師会,147(12),2019

高岡賢輔、黒川 峰夫「家族性MDSの原因遺伝子の探索」血液内科 科学評論社, 79(1), 87-92, 2019-07

正本庸介、黒川峰夫「造血系の制御とその破綻による病態形成」実験医学増刊 羊土社,37(7): 1077-1083, 2019

黒川峰夫「白血病とリンパ腫における最新のトピックス」BIOClinica, 34(6): 566-567, 2019

中原史雄、黒川峰夫「白血病がん遺伝子」がん生物学 イラストレイテッド(第2版)羊土社,95-103, 2019

黒川峰夫 「はじめに」 白血病UPDATE 別冊・医学のあゆみ 医歯薬出版, 1, 2019

## 2. 学会発表

<国際学会>

Masashi Miyauchi, Fumi Nakamura, Yusuke Ito, Yuki Iwasaki, Taiki Kawagoshi, Yuki Kagoya, Shunya Arai, and Mineo Kurokawa. GENETICALLY ENGINEERED HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELLS ENABLE THE ROBUST PRODUCTION OF NEUTROPHILS FROM HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS. International Society of Stem Cell Research (ISSCR) 2019 annual meeting Los Angeles, CA, USA. June 26-29, 2019

Masashi Miyauchi, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Shunya Arai and Mineo Kurokawa. Patient-derived induced pluripotent stem cells revealed calcium/calmodulin dep

endent protein kinase 2 as a potential therapeutic target of myelofibrosis (ポスター). 23rd Congress of EHA, Stockholm, Sweden June 14-17, 2018

Hideaki Mizuno, Yuki Kagoya, Junji Koya, Yosuke Masamoto, and Mineo Kurokawa. Activated Pentose Phosphate Pathway Mediated By Fbp-1 Upregulation Supports Progression of Acute Myeloid Leukemia with High EVI-1 Expression (口演). 60th ASH Annual Meeting and Exposition San Diego, CA, USA. December 1-4, 2018

Masashi Miyauchi, Ken Sasaki, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Shunya Arai, and Mineo Kurokawa. Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase 2 Gamma Is Identified As a Potential Therapeutic Target of Myelofibrosis Using Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells (ポスター). 60th ASH Annual Meeting and Exposition San Diego, CA, USA. December 1-4, 2018

<国内学会>

安永 愛 安田 陽平 伊藤 謙太郎 本田 晃 牧 宏彰 遠山 和博 正本 庸介 武城 千恵 網谷 英介 波多野 将 小室 一成 黒川 峰夫. 心移植後PTLDに対し自家末梢血幹細胞移植を施行した1例(日本語・ポスター) 第42回 日本造血細胞移植学会総会(東京 2020.3.5-7)

正本庸介、遠山和博、本田晃、黒川峰夫. R-HyperCVAD/MA療法で治療した初発MCL患者の長期生存に対する自家末梢血幹細胞移植の影響(日本語・口演) 第42回 日本造血細胞移植学会総会(東京 2020.3.5-7)

Ken Sasaki, Masashi Miyauchi, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Shunya Arai, Yuki Kagoya, Mineo Kurokawa. 骨髄線維症の治療標的としてのカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ2G(日本語・ポスター) 第42回 日本分子生物学会年会(福岡 2019.12.3-6)

水野 秀明、籠谷 勇紀、古屋 淳史、正本 庸介、黒川 峰夫. FBP1は糖代謝の変容を介してEVI1高発現白血病の進展に寄与する(日本語・口演) 第81回 日本血液学会学術集会(東京 2019.10.11-13)

Hirota Miyashita, Kazuki Taoka, Ayako Kume, Kazuhiro Toyama, Aya Shinozaki-Ushiku, Yosuke Masamoto, Tetsuo Ushiku, Mineo Kurokawa. Link between distribution patterns of tumor-infiltrating T-cells and transformation in follicular lymphoma(英語・口演) 第81回

日本血液学会学術集会(東京 2019.10.11-13)

田岡和城、唐川綾子、遠山和博、田中理恵、正本庸介、蕪城俊克、相原一、黒川峰夫. 眼内悪性リンパ腫に対する集学的治療の優位性と遺伝子変異による影響(日本語・口演) 第81回 日本血液学会学術集会(東京 2019.10.11-13)

大山悠、本田晃、遠山和博、黒川峰夫. 血清 CTPが高値を示す形質細胞腫患者におけるボルテゾミブ投与の有効性(日本語・ポスター) 第81回 日本血液学会学術集会(東京 2019.10.11-13)

Masashi Miyauchi, Fumi Nakamura, Yusuke Ito, Yuki Iwasaki, Taiki Kawagoshi, Yuki Kagoya, Shunya Arai, Mineo Kurokawa. Genetically engineered progenitor cells from human iPSCs enable the robust production of neutrophils(英語・口演) 第81回 日本血液学会学術集会(東京 2019.10.11-13)

Ken Sasaki, Masashi Miyauchi, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Syunya Arai, Yuki Kagoya, Mineo Kurokawa. Interactions between MPL and Calcium/Calmodulin dependent protein kinase 2 gamma in myelofibrosis(英語・口演) 第81回 日本血液学会学術集会(東京 2019.10.11-13)

佐々木謙、宮内将、小倉瑞生、志村有香、遠山和博、中崎久美、渡谷岳行、阿部修、黒川峰夫. 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与後に動脈炎様画像所見を呈した非ホジキンリンパ腫四例の報告(日本語・口演) 第81回 日本血液学会学術集会(東京 2019.10.11-13)

松田健佑、城大祐、遠山和博、中崎久美、永秀生、黒川峰夫. APL発症時にDICを合併した患者の院内死亡に関する全国疫学研究(日本語・口演) 第81回 日本血液学会学術集会(東京 2019.10.11-13)

佐々木謙 宮内将 田岡和城 正本庸介 山崎翔 籠谷勇紀 黒川峰夫. 骨髄線維症におけるMPLシグナルとカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ の関連について(英語・ポスター) 第78回 日本癌学会学術総会(京都 2019.9.26-28)

Hideaki Mizuno, Yuki Kagoya, Junji Koya, Yosuke Masamoto, Mineo Kurokawa. Glucose metabolism alteration mediated by FBP1 upregulation supports progression of EVI1high AML(英語・口演) 第78回 日本癌学会学術総会(京都 2019.9.26-28)

栗原 祐也, 田岡 和城, 正本 庸介, 遠山和博, 蕪城 俊克, 黒川 峰夫. リンパ形質細

胞性リンパ腫の骨髄及び眼内病変から中枢病変に進展を来した1症例(日本語・口演) 第11回 日本血液学会関東甲信越地方会(日光 2019.7.27)

Kensuke Matsuda, Taisuke Jo, Masashi Miyachi, Kazuhiro Toyama, Kumi Nakazaki, Hideo Yasunaga, Mineo Kurokawa. Relative dose intensity of R-CHOP treatment and febrile neutropenia incidence: a nationwide survey(英語・口演) 第17回 日本臨床腫瘍学会学術集会(京都 2019.7.18-7.20)

遠山和博、塚本彩人、山崎翔、中村文彦、黒川峰夫. 未治療B細胞リンパ腫患者における骨髄病理陰性IgHクローナリティ陽性が予後に与える影響(日本語・ポスター) 第59回 日本リンパ網内系学会総会(出雲 2019.6.27-6.29)

遠山和博、塚本彩人、山崎翔、中村文彦、黒川峰夫. 未治療B細胞リンパ腫患者における骨髄病理陰性IgHクローナリティ陽性が予後に与える影響(日本語・ポスター) 第56回 日本臨床分子医学会(名古屋 2019.4.26-27)

松田健佑、城大祐、宮内将、遠山和博、中崎久美、康永秀生、黒川峰夫. 初発悪性リンパ腫におけるペグフィルグラスチムの有効:DPCデータを用いた全国疫学調査(日本語・ポスター) 第116回 日本内科学会総会(名古屋 2019.4.26-28)

海老澤和俊 黒川峰夫. 血液疾患を有する患者の感染症早期診断におけるプレセプシンの有用性(日本語・ポスター) 第116回 日本内科学会総会(名古屋 2019.4.26-28)

小倉瑞生 遠山和博 遠矢嵩 吉見昭秀 本田晃 村上有香子 齋藤明子 片山一郎 小倉高志 黒川峰夫. 本邦におけるエルドハイム・チェスター病に関する疫学研究(口演). 第115回 日本内科学会総会(京都 2018.4.13-15)

佐々木謙、宮内将、小倉瑞生、志村有香、渡谷岳行、遠山和博、中崎久美、黒川峰夫. 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与後に動脈炎様画像所見を呈した非ホジキンリンパ腫三例の報告(ポスター). 第115回 日本内科学会総会(京都 2018.4.13-15)

鈴木雄太郎、本田晃、古屋淳史、遠山和博、荒井俊也、黒川峰夫. 悪性リンパ腫に対する化学療法後に形質細胞白血病への形質転換を認めた2症例(ポスター). 第55回 日本臨床分子医学会(京都 2018.4.13-14)

山崎 翔、宮内 将、黒川 峰夫. 疾患特異的iPS細胞による慢性骨髄単球性白血病の原因遺伝子

SLITRK4の同定 (口演). 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会 (東京 2018.5.16-5.18)

鈴木雄太郎、本田晃、古屋淳史、遠山和博、荒井俊也、黒川峰夫. 悪性リンパ腫に対する化学療法後に形質細胞白血病への形質転換を認めた2症例 (ポスター). 第43回 日本骨髄腫学会学術集会 (千葉 2018.5.12-13)

Masahiro Uni, Yosuke Masamoto, Tomohiko Sato, Yasuhiko Kamikubo, Shunya Arai, Eiji Hara, Mineo Kurokawa. ASXL1 mutation revealed impaired hematopoiesis caused by derepression of p16Ink4a through aberrant histone modification (口演). 第16回 幹細胞シンポジウム (福岡 2018.6.1-2)

竹崎俊晶、木暮泰寛、遠山和博、千葉晶輝、中村文彦、中崎久美、黒川峰夫. 低悪性度B細胞リンパ腫に対するベンダムスチン/ リツキシマブ療法による (ポスター). 第58回 日本リンパ網内系学会総会 (愛知 2018.6.28-6.30)

中崎久美、中村文彦、田中將太、荒井俊也、遠山和博、渡谷岳行、田岡和城、阿部修、齊藤延人、黒川峰夫. 中枢神経原発悪性リンパ腫患者に対するR-MPV療法, 全脳照射及びシタラピン大量療法の有用性と長期予後の検討 (口演). 第16回 日本臨床腫瘍学会学術集会 (神戸 2018.7.19-7.21)

安永 愛、田岡 和城、中川 勇人、山田 篤生、阿部 浩幸、常名 政弘、西川 真子、中崎久美、矢富 裕、深山 正久、小池 和彦、黒川 峰夫. 発作性夜間血色素尿症 (PNH) に伴った虚血性腸炎に対するEculizumab療法 (口演). 第9回日本血液学会関東甲信越地方会 (所沢 2018.7.14)

徳重淳二、正本庸介、黒川峰夫. 骨髄異形成症候群における、腫瘍細胞による正常顆粒球の分化抑制効果の解析 (口演). 第77回 日本癌学会学術総会 (大阪 2018.9.27-29)

水野秀明、古屋淳史、住友嘉樹、中崎久美、黒川峰夫. mTOR経路の抑制によるオートファジー活性化はマウス白血病モデルにおいて白血病幹細胞を維持する (口演). 第77回 日本癌学会学術総会 (大阪 2018.9.27-29)

Masashi Miyauchi, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Shunya Arai and Mineo Kurokawa. Calcium/calmodulin dependent protein kinase 2 is identified as a potential therapeutic target of myelofibrosis (口演). 第77回 日本癌学会学術総会 (大阪 2018.9.27-29)

田岡和城、唐川綾子、中崎久美、遠山和博、荒井俊也、田中理恵、蕪城俊克、相原一、黒川峰夫.

再発眼内悪性リンパ腫の臨床的特徴と治療効果 (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

遠山和博、塚本彩人、山崎翔、中村文彦、黒川峰夫. 未治療B細胞リンパ腫患者における骨髄病理陰性IgHクローナリティ陽性が予後に与える影響 (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

中村 文美、宮内 将、荒井 俊也、黒川 峰夫. iPS細胞由来好中球の効率的な産生法の開発 (ポスター). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

Masashi Miyauchi, Kazuki Taoka, Yosuke Masamoto, Sho Yamazaki, Shunya Arai and Mineo Kurokawa. Calcium/calmodulin dependent protein kinase 2 is identified as a potential therapeutic target of myelofibrosis (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

Hideaki Mizuno, Junji Koya, Yoshiki Sumitomo, Megumi Yasunaga, Kumi Nakazaki, Mineo Kurokawa. Suppression of mTOR pathway-induced autophagy maintains leukemia stem cell in murine AML model. (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

徳重淳二、正本庸介、黒川峰夫. 骨髄異形成症候群における、腫瘍細胞による正常顆粒球の分化抑制効果の解析 (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

松田健佑、本田晃、荒井俊也、牧宏彰、中崎久美、黒川峰夫. ステロイド感受性急性GVHDの一次的再燃に関する後方視的解析 (口演). 第80回 日本血液学会学術集会 (大阪 2018.10.12-14)

佐々木謙、本田晃、種井善一、牛久綾、牧宏彰、遠山和博、深山正久、黒川峰夫. 移植関連微小血管症(TA-TMA)による致死的心筋虚血を発症した一例 (ポスター). 第41回 日本造血細胞移植学会総会 (大阪 2019.3.7-9)

栗原祐也、牧宏彰、本田晃、遠山和博、中崎久美、黒川峰夫. TKI不応の髓外病変をもつCML-BCに対しHLA一致同種造血幹細胞移植後、TKI維持療法によりMolecular Responseを獲得した症例 (ポスター). 第41回 日本造血細胞移植学会総会 (大阪 2019.3.7-9)

栗原 祐也、藤岡 洋成、志村 有香、牧 宏彰、本田 晃、遠山 和博、中崎 久美、正本庸介、中原 史雄、黒川 峰夫. t(13;14)(q12;q32)の染色体異常を伴うMPNを背景としてT-LBLを発症した症例 (口演). 第10回日本血液学会関東甲信越地方会 (東京 2019.3.23)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

## ( 添付資料 )

- 1 . 一次調査票
- 2 . 二次調査票



# 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

## 一次調査票

貴施設名： \_\_\_\_\_

御記入者： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_

1. 2008年4月1日から2018年11月30日までの期間に、貴施設において特発性好酸球増加症候群と診断された症例はありますか？

はい

いいえ

「はい」と回答された方は、下記の質問にもお答えください。

2. 特発性好酸球増加症候群と診断された症例について教えてください。

症例1：男・女 年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_ 主治医： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生 \_\_\_\_\_

症例2：男・女 年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_ 主治医： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生 \_\_\_\_\_

症例3：男・女 年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_ 主治医： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生 \_\_\_\_\_

症例4：男・女 年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_ 主治医： \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生 \_\_\_\_\_

枠が不足する場合、裏面をお使い下さい。

3. 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究の二次調査にご協力頂けますか？

はい

いいえ

ご協力いただき、誠にありがとうございました。お手数ですが同封の封筒にて2019年1月31日までにご返送ください。

**厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業**

**特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究**

**研究代表者 黒川峰夫**

**事務局 遠山和博**

住所 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

電話：03-3815-5411(代) 内線：33116

東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 遠山和博

ktoyama-hok@umin.ac.jp

症例 5 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 6 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 7 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 8 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 9 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 10 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 11 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 12 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 13 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 14 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

症例 15 : 男 · 女    年代 \_\_\_\_\_ 歳代 \_\_\_\_\_    主治医 : \_\_\_\_\_ 科 \_\_\_\_\_ 先生

**特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究  
二次調査票**

記入日	西暦	年	月	日
貴施設名				
御担当者	科			
御連絡先	e-mail:			
	TEL:		FAX:	

各患者毎に、下記の各項目にご記入ください。

<b>患者背景</b>	
患者番号 ※各施設毎に作成 (診療録IDは記入しないでください)	
患者性別・生年月	1. 男 2. 女 西暦 年 月生
既往歴(ある場合のみ)	1. 悪性腫瘍( ( 年 月頃)) (1) 抗癌剤治療歴: あり or なし 種類: ( 年 月頃)) 種類: ( 年 月頃)) 種類: ( 年 月頃)) (2) 放射線治療歴: あり or なし ( Gy) ( 年 月頃)) 2. その他( ( 年 月頃)) 3. その他( ( 年 月頃)) 4. その他( ( 年 月頃))
家族歴(ある場合のみ)	好酸球増加症候群: あり or なし その他:

<b>発症～診断</b>	
初発症状	時期: 西暦 年 月頃～
初診時期	西暦 年 月頃
受診契機	初発症状と同じ or ( )
診断確定時期	西暦 年 月頃
症状のみられた臓器	1. 造血器 (生検の有無: あり or なし ) (貧血・出血傾向・血栓傾向・易感染性・脾腫など) 2. 皮膚 (生検の有無: あり or なし ) (皮疹など) 3. 呼吸器 (生検の有無: あり or なし ) (呼吸困難・咳嗽・喀痰増加など) 4. 消化器 (生検の有無: あり or なし ) (食思不振・下痢・便秘・腹水・腹痛など) 5. 循環器・大血管 (生検の有無: あり or なし ) (心不全・虚血性心疾患・弁疾患・心膜炎・心タンポナーデ・血栓塞栓症など) 6. 神経・内分泌 (生検の有無: あり or なし ) (神経症状・内分泌異常など) 7. 腎 (生検の有無: あり or なし ) (腎不全・電解質異常など) 8. 上記以外(部位: ) (生検の有無: あり or なし ) 9. 上記以外(部位: ) (生検の有無: あり or なし )



	時期: 年 月頃～ 年 月頃
4. 寝汗	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
5. その他	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

### 造血器症状 (あり or なし)

1. 貧血	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2. 出血傾向	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
3. 血栓傾向	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
4. 易感染性	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
5. 脾腫	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
6. その他	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

### 皮膚 (あり or なし)

■症状・所見・疾患	
皮疹	あり or なし 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
1.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

### 呼吸器 (あり or なし)

■症状・所見・疾患	
呼吸困難 (Hugh-Jones分類はページ下参照)	あり or なし ⇒Hugh-Jones分類: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V 時期: 年 月頃～ 年 月頃
咳嗽	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
喀痰増加	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( )

	部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
施行した検査	<input type="checkbox"/> ロスパイログラム <input type="checkbox"/> 動脈血液ガス検査 <input type="checkbox"/> CT
換気障害	あり or なし ( <input type="checkbox"/> 拘束性 <input type="checkbox"/> 閉塞性 ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
血ガス異常	あり or なし ( <input type="checkbox"/> 低O2血症 <input type="checkbox"/> 高CO2血症 <input type="checkbox"/> 低CO2血症 ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
CT所見	あり or なし 所見( ) その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

◆Hugh-Jones分類

I度: 同年齢・同体格の人と同様の労作が可能で、歩行、階段の昇降もできる。
II度: 同年齢・同体格の健常人と平地では同様に歩行できるが、坂、階段ではついて行けない。
III度: 平地でも健常人と一緒に歩けないが、自分のペースでなら平地なら1.6km(1マイル)以上歩ける。
IV度: 休まなければ平地でも50m以上は歩けない。
V度: 会話や衣服の着脱でも苦しく、そのため外出もできない。

消化管症状 ( あり or なし )	
1. 食思不振	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2. 下痢	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
3. 便秘	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
4. 腹水	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
5. 腹痛	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

◆NYHA分類

I度: 心疾患があるが身体活動には特に制約がなく、
---------------------------

日常労作により特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないもの。

II度：心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 安静時または軽労作時には障害がないが、日常労作のうち比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）によって、上記の愁訴が出現するもの

III度：心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の主訴が出現するもの。

IV度：心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状または狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

### 循環器・大血管（あり or なし）

<b>■症状・所見・疾患</b>	
心不全 (NYHA分類は前ページ参照)	あり or なし ⇒NYHA分類： <input type="checkbox"/> I度 <input type="checkbox"/> II度 <input type="checkbox"/> III度 <input type="checkbox"/> IV度 時期： 年 月頃～ 年 月頃
虚血性心疾患	あり or なし ⇒場所： <input type="checkbox"/> 右冠動脈 <input type="checkbox"/> 左主幹部 <input type="checkbox"/> 左前下行枝 <input type="checkbox"/> 左回旋枝 時期： 年 月頃～ 年 月頃
弁疾患	あり or なし ⇒ <input type="checkbox"/> AR <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> MS 時期： 年 月頃～ 年 月頃
心膜炎	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
心タンポナーデ	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
血栓塞栓症	<input type="checkbox"/> 深在静脈血栓 <input type="checkbox"/> 肺塞栓 <input type="checkbox"/> 矢状静脈血栓 <input type="checkbox"/> 上大静脈閉塞 <input type="checkbox"/> 冠状静脈洞血栓 その他( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
<b>■検査所見</b>	
施行した検査	<input type="checkbox"/> 心電図 <input type="checkbox"/> 心エコー <input type="checkbox"/> 心臓カテーテル検査 <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> MRI
心電図異常	あり or なし <input type="checkbox"/> PR短縮 <input type="checkbox"/> 洞ブロック <input type="checkbox"/> 洞助脈 <input type="checkbox"/> 非梗塞性異常Q波 <input type="checkbox"/> ST上昇 その他( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
心筋肥厚	あり or なし <input type="checkbox"/> 心室壁 <input type="checkbox"/> 心房壁 <input type="checkbox"/> 冠状溝 <input type="checkbox"/> 中隔 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期： 年 月頃～ 年 月頃

### 中枢神経・内分泌（あり or なし）

<b>■症状・所見・疾患</b>	
中枢神経	症状、所見( )

	部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
内分泌	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
1.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

腎・後腹膜 (あり or なし)	
■症状・所見・疾患	
腎不全	あり or なし ⇒ eGFR □G1 □G2 □G3a □G3b □G4 □G5 ⇒ 尿蛋白 □A1 □A2 □A3 時期: 年 月頃～ 年 月頃
副腎不全	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
1.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2.	検査( ) 所見( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

◆GFRによる慢性期腎臓病の分類

GRF区分 (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )
G1期: GFR ≥90mL (正常)
G2期: GFR 60～89
G3a期: GFR 45～59
G3b期: GFR 30～44
4期: GFR 15～29

◆尿蛋白による慢性期腎臓病の分類

		A1	A2	A3
原疾患	糖尿病	尿alb定量 (mg/day) 尿alb/Cr比 (mg/gCr) 正常 <30	微量alb尿 30～299	顕性alb尿 ≥300
	高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白量 (g/day) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr) 正常 <0.15	軽度蛋白尿 0.15～0.49	高度蛋白尿 ≥0.5



5期:GFR < 15

その他 ( あり or なし )	
■病変部位 精巣	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
甲状腺	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
骨格筋	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
乳房	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見( ) 検査( ) 部位( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃

※以下は治療内容についてお答え下さい。根治的治療は1st line, 2nd line, 3rd lineまででお答え下さい。  
また、治療反応性についてもご記入願います。

治療 (1st line)	
積極的治療の有無	あり or なし
■TKI	あり or なし ⇒ありの場合、以下についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( )
■ステロイド	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃

■HU	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
■インターフェロン	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
■その他の治療	1: 薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	2: 薬剤名( )
	使用量( )
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
3: 薬剤名( )	
使用量( )	
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
4: 薬剤名( )	
使用量( )	
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
5: 薬剤名( )	
使用量( )	
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
<b>治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)</b>	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃

	<input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
--	---

### 治療 (2nd line)

積極的治療の有無	あり or なし
■TKI	あり or なし ⇒ありの場合、以下についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■ステロイド	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■HU	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■インターフェロン	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	他の使用法( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■その他の治療	
	1: 薬剤名( )
	使用量( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	2: 薬剤名( )
	使用量( )
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
3: 薬剤名( )	
使用量( )	
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
4: 薬剤名( )	
使用量( )	
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
5: 薬剤名( )	
使用量( )	
時期: 年 月頃～ 年 月頃	
<b>治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)</b>	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容( )
	<input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( )
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃

	<input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容( )  <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容( )  <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

治療 (3rd line)	
積極的治療の有無	あり or なし
■TKI	あり or なし ⇒ありの場合、以下についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■ステロイド	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■HU	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■インターフェロン	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■その他の治療	1: 薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 2: 薬剤名( )

	使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
3:	薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
4:	薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
5:	薬剤名( ) 使用量( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
<b>治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)</b>	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容( ) <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に( ) : <input type="checkbox"/> その他( ) 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

<b>血液検査</b>	
WBC (/μL)	初診時
	1st line治療後 時期: 年 月頃
	2nd line治療後 時期: 年 月頃
	現在
Neu (%)	初診時
	1st line治療後 時期: 年 月頃
	2nd line治療後 時期: 年 月頃
	現在
Eosino (%)	初診時
	1st line治療後 時期: 年 月頃
	2nd line治療後 時期: 年 月頃
	現在
Baso (%)	初診時
	1st line治療後 時期: 年 月頃

	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
Lym (%)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
Mono (%)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
Hb (g/dL)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
Plt (×万/μL)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
LDH (U/L)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
AST (U/L)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
ALP (U/L)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
CRP (mg/dL)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
IgE (IU/mL)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
IL-5 (pg/mL)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
VitB12 (pg/mL)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
TARC(Th2ケモカイン) (pg/mL)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
PT-INR	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
APTT (秒)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
フィブリノーゲン (mg/dL)	初診時				

	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
D-dimer (μg/mL)	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
その他 検査名( )	初診時				
※病勢を反映するマーカーがあれば 以下にご記入ください	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
その他 検査名( )	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
その他 検査名( )	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				
その他 検査名( )	初診時				
	1st line治療後	時期:	年	月	頃
	2nd line治療後	時期:	年	月	頃
	現在				

転帰	
調査票記入時の状況	生存 or 死亡
(死亡していれば)死亡時期、死因	西暦 年 月
	1. 直接死因 (HES or その他: ) 発症から死亡までの時間:約 年・月・日
	2. 1の元となった疾患 (HES or その他: ) 発症から死亡までの時間:約 年・月・日
	3. 2の元となった疾患 (HES or その他: ) 発症から死亡までの時間:約 年・月・日

■検体提供の可否	
特発性好酸球増加症候群の研究のため、検体提供にご協力頂ける可能性はございますか？  (複数回答可)	1: はい(骨髓残余検体) 2: はい(末梢血残余検体) 3: はい(カルノア固定保存検体) 4: はい(パラフィン包埋検体) 5: いいえ

ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究  
 研究代表者 黒川峰夫  
 事務局 本田晃  
 住所 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1  
 電話: 03-3815-5411(代) 内線: 34702  
 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 本田晃  
 ahonda-spr@umin.org

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

課題名

特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

研究分担者：小松 則夫（順天堂大学・教授）

研究要旨

特発性好酸球増加症候群（HES）は稀な疾患であり、本邦における診療実態の解明には多施設における患者情報の集積が必要である。今研究班では全国的な疫学調査を行い、診療ガイドライン作成に向けた臨床情報の収集を行っている。平成30年度に行われた班員会議においては調査内容についての議論が行われ、詳細な調査内容を検討した。令和元年度に行われた班員会議においては作成した二次調査票の内容について再検討し修正を行った。

A．研究目的

特発性好酸球増加症候群に診断される症例を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行うことで本邦における診療実態を明らかにすることを目的とする。

特発性好酸球増加症候群については診断の決め手となるようなものが無く、除外診断であることが診断を難しくしている。今後、今研究班で臨床情報の集積を行うことで、明確で簡便な診断基準を含んだ診療ガイドラインの作成が望まれる。

B．研究方法

全国の主要な医療施設の血液内科を対象とした質問票形式による調査（一次調査）を行う。該当症例が存在する施設に対してはさらに詳細な臨床情報収集のための調査（二次調査）および検体の提供を依頼する。当施設において特発性好酸球増加症候群の患者の臨床情報が得られた場合には、疫学調査に協力する。

E．結論

研究代表者と協力し、一次調査票の結果に基づいた解析および二次調査票の作成を行った。特発性好酸球増加症候群疑い患者の来院実績はない状態である。今後も症例登録のため、患者の臨床症状を注視していく。

（倫理面への配慮）

現在のところ、特発性好酸球増加症候群疑い患者の来院実績がないため、倫理面の問題は存在しない。

F．研究発表

1. 論文発表

英文原著

1. Maekawa T, Kato S, Kawamura T, Takada K, Sone T, Ogata H, Saito K, Izumi T, Nagao S, Takano K, Okada Y, Tachi N, Teramoto M, Horiuchi T, Hikota-Saga R, Endo-Umeda K, Uno S, Osawa Y, Kobayashi A, Kobayashi S, Sato K, Hashimoto M, Suzu S, Usuki K, Morishita S, Araki M, Makishima M, Komatsu N, Kimura F. Increased

C．研究結果

研究代表者と協力し、収集した一次調査票の結果に基づいた解析を行った。また二次調査票の作成を行った。

現在のところ、特発性好酸球増加症候群疑い患者の来院実績はない状態である。

D．考察



- SLAMF7high monocytes in myelofibrosis patients harboring JAK2V617F provide a therapeutic target of elotuzumab. *Blood* 2019;134(10):814-825.
2. Hayashi Y, Harada Y, Kagiya Y, Nishikawa S, Ding Y, Imagawa J, Shingai N, Kato N, Kitaura J, Hokaiwado S, Maemoto Y, Ito A, Matsui H, Kitabayashi I, Iwama A, Komatsu N, Kitamura T, Harada H. NUP98-HBO1-fusion generates phenotypically and genetically relevant chronic myelomonocytic leukemia pathogenesis. *Blood Adv* 2019;3(7):1047-1060.
  3. Inano T, Araki M, Morishita S, Imai M, Yasuda H, Nitta H, Ito M, Edahiro Y, Ochiai T, Misawa K, Fukuda Y, Ohsaka A, Komatsu N. JAK2 exon 12 mutation in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis: Not an exclusive mutation to polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2019;187(1):e27-e31.
  4. Tsukune Y, Sasaki M, Komatsu N. Reactivation of Hepatitis B Virus in Patients with Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)* 2019;11(11):1819.
  5. Edahiro Y, Araki M, Inano T, Ito M, Morishita S, Misawa K, Fukuda Y, Imai M, Ohsaka A, Komatsu N. Clinical and molecular features of patients with prefibrotic primary myelofibrosis previously diagnosed as having essential thrombocythemia in Japan. *Eur J Haematol* 2019;102(6):516-520.
  6. Fukuda Y, Araki M, Yamamoto K, Morishita S, Inano T, Misawa K, Ochiai T, Edahiro Y, Imai M, Yasuda H, Gotoh A, Ohsaka A, Komatsu N. Evidence for prevention of renal dysfunction associated with primary myelofibrosis by cytoreductive therapy. *Haematologica* 2019;104(11):e506-e509.
  7. Iriyama N, Tokuhira M, Sato E, Sugimoto K-J, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T, Fujita H, Kimura Y, Fujioka I, Asou N, Komatsu N, Kizaki M, Hatta Y, Kawaguchi T. Smoking influences the outcomes of patients receiving tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in the chronic phase: A retrospective analysis. *Hematol Oncol* 2019;37(3):323-325.
  8. Hatsumi N, Miyawaki S, Yamauchi T, Takeshita A, Komatsu N, Usui N, Arai Y, Ishida F, Morii T, Kano Y, Ogura M, Machida S, Nishii K, Honda S, Ohnishi K, Naoe T. Phase II study of FLAGM (fludarabine + high-dose cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor + mitoxantrone) for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2019;109(4):418-425.
  9. Yasuda H, Tsutsui M, Ando J, Inano T, Noguchi M, Yahata Y, Tanaka M, Tsukune Y, Masuda A, Shirane S, Misawa K, Gotoh A, Sato E, Aritaka N, Sekiguchi Y, Sugimoto K, Komatsu N. Vitamin B6 deficiency is prevalent in primary and secondary myelofibrosis patients. *Int J Hematol* 2019;110(5):543-549.
  10. Tsukune Y, Sasaki M, Isoda A, Ando J, Koike M, Matsumoto M, Sawamura M, Tamura H, Handa H, Imai Y, Yahata Y, Komatsu N. Safety of lenalidomide, dexamethasone, and cyclophosphamide in elderly Japanese patients with relapsed

and refractory multiple myeloma: results of phase 1 study. *International Journal of Myeloma* 2019;9(2):1-6.

11. Yokomizo T, Watanabe N, Umemoto T, Matsuo J, Harai R, Kihara Y, Nakamura E, Tada N, Sato T, Takaku T, Shimono A, Takizawa H, Nakagata N, Mori S, Kurokawa M, Tenen D G, Osato M, Suda T, Komatsu N. Hlf marks the developmental pathway for hematopoietic stem cells but not for erythro-myeloid progenitors. *J Exp Med* 2019;216(7):1599-1614.
12. Sugiyama M, Ueno Y, Kamo H, Edahiro Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka R, Shimo Y, Komatsu N, Hattori N. Specific mechanisms of subarachnoid hemorrhage accompanied by ischemic stroke in essential thrombocythemia: two case reports and a literature review. *J Neurol* 2019;266(8):1869-1878.
13. Araki M, Yang Y, Imai M, Mizukami Y, Kihara Y, Sunami Y, Masubuchi N, Edahiro Y, Hironaka Y, Osaga S, Ohsaka A, Komatsu N. Homomultimerization of mutant calreticulin is a prerequisite for MPL binding and activation. *Leukemia* 2019;33(1):122-131.
14. Gerds A T, Tauchi T, Ritchie E, Deininger M, Jamieson C, Mesa R, Heaney M, Komatsu N, Minami H, Su Y, Shaik N, Zhang X, DiRienzo C, Zerefski M, Chan G, Talpaz M. Phase 1/2 trial of glasdegib in patients with primary or secondary myelofibrosis previously treated with ruxolitinib. *Leukemia Res* 2019; 79: 38-44.
15. Ishikawa M, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Sato E, Sugimoto K-J, Nakazato T, Fujita H, Kimura Y, Fujioka I, Komatsu

N, Asou N, Kizaki M, Hatta Y, Kawaguchi T. Potential role for second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia harboring additional clonal chromosome abnormalities: A retrospective CML Cooperative Study Group analysis. *Oncol Rep* 2019;42(6):2836-2843.

16. Kimura K, Tabe Y, Ai T, Takehara I, Fukuda H, Takahashi H, Naito T, Komatsu N, Uchihashi K, Ohsaka A. A novel automated image analysis system using deep convolutional neural networks can assist to differentiate MDS and AA. *Sci Rep* 2019;9(1):13385.

#### 英文総説

1. De Marchi F, Araki M, Komatsu N. Molecular features, prognosis, and novel treatment options for pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2019;12(5):285-293.

#### 英文症例報告

1. Tsutsui M, Yasuda H, Ota Y, Komatsu N. Splenic Marginal Zone Lymphoma with Prominent Myelofibrosis Mimicking Triple-Negative Primary Myelofibrosis. *Case Rep Oncol* 2019;12(3):834-837.
2. Mori T, Watanabe N, Kitahara H, Iwao N, Koike M, Komatsu N. Acquired Factor VIII Inhibitor in a Patient of Rheumatoid Arthritis on Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2019;35(1):192-193.

#### 和文原著

1. 小松則夫. 巻頭言. *臨床血液* 2019;60(3):223.
2. 小松則夫. *Jaapan MPN Summit ~ Kralovics*

先生をお迎えして～. 血液フロンティア 2019;29:89.

3. 枝廣陽子, 小松則夫. 骨髄線維症患者に対する ruxolitinib の有効性と安全性—単施設での後方視的検討—. 臨床血液 2019;60(7):755-760.
4. 筒井深雪, 後藤明彦, 小松則夫. 稽留流産後の eculizumab 導入により速やかに妊娠・出産できた発作性夜間ヘモグロビン尿症. 臨床血液 2019;60(4):281-285.

### 和文症例報告

1. 飯塚弘子, 福田泰隆, 森洋輔, 岩尾憲明, 小池道明, 野口雅章, 小松則夫. 肝硬変合併慢性骨髄性白血病加療中に急速な致死的経過をたどった Streptococcus agalactiae による劇症型溶連菌感染症. 臨床血液 2019;60(8):910-914.

### 和文総説

1. 荒木真理人, 森下総司, 小松則夫. 骨髄増殖性腫瘍の遺伝子異常. 臨床検査 2019;63(7):790-796.

### 和文書籍

1. 小松則夫. 真性赤血球増加症. 血液専門医テキスト 改定第3版 南江堂 2019:244-246.
2. 小松則夫. 本態性血小板血症. 未来型血液治療学 中外医学社 2019:105-113.
3. 小松則夫. 巻頭言. ヘマトロジー1 - 血液学からみるがん免疫療法の新時代— 2019 クリニコ出版.
4. 小松則夫. 赤血球増加症 骨髄増殖性腫瘍. 今日の処方 改訂第6版 南江堂 2019:378-383.
5. 小松則夫. 造血障害治療薬. Pocket Drugs 2019 医学書院 2019:435-440.

2. 学会発表

### 国際学会

1. Morishita S, Ochiai T, Misawa K, Inano T, Fukuda Y, Kurokawa Y, Edahiro Y, Araki M, Ohsaka A, Komatsu N. Mutations in epigenetic and splicing related genes among japanese overt and prefibrotic primary myelofibrosis using target sequencing. The 10th JSH INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2019 in Ise-Shima, 鳥羽国際ホテル, May 17.
2. Kato S, Maekawa T, Ogata K, Osawa Y, Nagao S, Takano K, Okada Y, Tachi N, Teramoto M, Kawamura T, Horiuchi T, Kobayashi A, Kobayashi S, Sato K, Hashimoto M, Suzu S, Usuki K, Morishita S, Araki M, Komatsu N, Kimura F. SLAMF7high CD16negative Monocytes Increase in Peripheral Blood of Patients with Myelofibrosis in Correlation with JAK2V617F Mutation. 24th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam, June 13-16.
3. Ishibashi M, Kinoshita R, Inokuchi K, Handa H, Sasaki M, Komatsu N, Imai Y, Hiroike N, Tanaka J, Tanosaki S, Ito S, Sunakawa M, Asayama T, Kuribayashi-hamada Y, Morita R, Tamura H. Serum Soluble CD86, Still a Prognostic Factor in the Novel Agent Era in Multiple Myeloma Patients, Is Produced By Myeloma Cells with High CD86 Variant 3 Expression. American Society of Hematology, Orange County Convention Center (OCCC), Orlando, FL, USA, December 9.

### 国内学会

1. 小松則夫. 骨髄増殖性腫瘍の病態と治療戦略.

- 第 116 回日本内科学会総会・講演会, ポートメッセなごや, 4 月 26 日-28 日.
2. 荒木真理人, 楊印杰, 増淵菜弥, 林英里奈, 水上喜久, 木原慶彦, 今井美沙, 弘中由美, 櫛島麻衣, 枝廣陽子, 大坂顯通, 小松則夫. calreticulin 変異による骨髄増殖性腫瘍発症の分子メカニズム. 第 29 回日本サイトメトリー学会学術集会, 順天堂大学, 5 月 25 日.
  3. 増淵菜弥, 荒木真理人, 木原慶彦, 楊印杰, 今井美沙, 水上喜久, 林英里奈, 弘中由美, 竹井拓, 枝廣陽子, 大坂顯通, 小松則夫. 分泌経路における変異型分子シャペロンとサイトカイン受容体の会合による細胞の腫瘍化. 第 29 回日本サイトメトリー学会学術集会, 順天堂大学, 5 月 25 日.
  4. 原田早希子, 安藤美樹, 安藤純, 山口智之, 山崎聡, 石井翠, 本田匡宏, 小原一男, 豊田积子, 中沢洋三, 中内啓光, 小松則夫. 難治性 EB ウイルス関連リンパ腫に対する iPS 細胞由来 LMP1-CART 療法の開発. 第 29 回日本サイトメトリー学会学術集会, 順天堂大学, 5 月 25 日.
  5. 枝廣陽子, 竹井拓, ChangLiu, 櫛島麻衣, 森下総司, 大坂顯通, 荒木真理人, 小松則夫. The impact of allelic burden of JAK2V617F on human hematopoietic cell differentiation. 第 29 回日本サイトメトリー学会学術集会, 順天堂大学, 5 月 26 日.
  6. 水上喜久, 荒木真理人, 今井美沙, 林英里奈, 増淵菜弥, 楊印杰, 木原慶彦, 弘中由美, 大坂顯通, 小松則夫. 変異型特異的配列による変異型 CALR の細胞内局在の規定. 第 29 回日本サイトメトリー学会学術集会, 順天堂大学, 5 月 26 日.
  7. 角南義孝, 荒木真理人, 山本誠司, 白根脩一, 堀内祥行, 辻岡一也, 茂櫛薫, 山口茂夫, 今井美沙, 森下総司, 大坂顯通, 小松則夫. 全トランス型レチノイン酸による白血病細胞分化制御因子の同定. 第 29 回日本サイトメトリー学会学術集会, 順天堂大学, 5 月 26 日.
  8. 稲野資明, 荒木真理人, 森下総司, 今井美沙, 新田英昭, 伊藤雅文, 福田泰隆, 大坂顯通, 小松則夫. JAK2 exon 12 変異および SF3B1 変異を有する MDS/MPN-RS-T における腫瘍クローンの様相の解明. 第 29 回日本サイトメトリー学会学術集会, 順天堂大学, 5 月 26 日.
  9. 吉田英太郎, 筒井深雪, 安藤純, 枝廣陽子, 増田安土, 新田英昭, 近藤聡英, 小松則夫. 硬膜に発生し濾胞性リンパ腫から形質転換したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫. 日本内科学会関東地方会, 東京, 5 月 26 日.
  10. 小松則夫. 遺伝子変異からみた骨髄増殖性腫瘍. 第 4 回日本検査血液学会九州支部学術集会, 第 1 回九州・アジア血液シンポジウム, 福岡大学病院メディカルホール, 6 月 1 日.
  11. 新田英昭, 筒井深雪, 安藤純, 佐々木純, 小松則夫. 両側眼瞼下垂を契機に診断された高齢者眼瞼マントル細胞リンパ腫. 第 52 回老年者造血器疾患研究会, 新宿住友ビル 47 階「スカイルーム 1」, 7 月 6 日.
  12. 増淵菜弥, 荒木真理人, 楊印杰, 今井美沙, 木原慶彦, 水上喜久, 枝廣陽子, 大坂顯通, 小松則夫. 分子シャペロン CALR の変異による細胞腫瘍化メカニズムの解明. 2019 年度若手支援技術交流会, 先端モデル動物支援プラットフォーム, 蓼科グランドホテル長野, 9 月 5 日.
  13. Araki M, Komatsu N. Oncogenic activation of thrombopoietin receptor by mutant calreticulin on cell surface. 第 78 回日本癌学会学術総会, 国立京都国際会館, 9 月 28 日.
  14. 小松則夫. UT-7 とともに歩んだ血液人生. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
  15. 枝廣陽子, 劉暢, 荒木真理人, 櫛島麻衣, 森下総司, 今井美沙, 増淵菜弥, 水上喜久, 眞野修

- 一、竹井拓, 大坂顯通, 小松則夫. 真性多血症患者由来 iPS 細胞における JAK2 V617F 変異の修正. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
16. 白根脩一, 浜埜康晴, 稲野資明, 福田泰隆, 枝廣陽子, 後藤明彦, 小松則夫. 骨髓線維化を伴う造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植の後方視的解析. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
17. 原田早希子, 安藤美樹, 安藤純, 山崎聡, 石井翠, 本田匡宏, 小原和男, 崎山祐未, 中沢洋三, Brenner M.K., 中内啓光, 小松則夫. 難治性 EB ウイルス関連リンパ腫に対する iPS 細胞由来 LMP1-CART 療法の開発. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
18. 本田匡宏, 安藤美樹, 崎山祐未, 石井翠, 原田早希子, 小原和男, 安藤純, 中内啓光, 小松則夫. 子宮頸がんに対する iPS 細胞由来 HPV 抗原特異的 CTL 療法の開発. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
19. 福田泰隆, 枝廣陽子, 森下総司, 筒井深雪, 新田英昭, 安藤純, 荒木真理人, 小松則夫. 腫瘍随伴性血管炎を合併した真性多血症. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
20. 石井翠, 安藤美樹, 崎山祐未, 原田早希子, 本田匡宏, 安藤純, 小松則夫, 中内啓光. ユーイング肉腫に対するネオアンチゲン特異的 iPSC 由来若返り CTL 療法. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
21. 今井美沙, 福田泰隆, 田口鉄平, 三澤恭平, 童紅連, 荒木喜美, 大里元美, 荒木真理人, 大坂顯通, 小松則夫. CALR 遺伝子変異による骨髓増殖性腫瘍モデルマウスの作出. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
22. 増淵菜弥, 荒木真理人, 楊印杰, 林英里奈, 今井美沙, 枝廣陽子, 弘中由美, 水上喜久, 木原慶彦, 小池正人, 大坂顯通, 小松則夫. 変異型 CALR は MPL と分泌経路で相互作用し細胞表面で活性化を引き起こす. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
23. 水上喜久, 荒木真理人, 今井美沙, 林英里奈, 増淵菜弥, 楊印杰, 木原慶彦, 弘中由美, 大坂顯通, 小松則夫. 変異型 calreticulin 特異的配列によるゴルジ体への局在. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
24. 新谷直樹, 原田浩徳, 原田結花, 林嘉宏, 茅野秀一, 小松則夫. 骨髓線維化を伴う骨髓異形成症候群での巨核球集簇の意義. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
25. 関口康宣, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 坂尻さくら, 杉元啓二, 泉浩, 富田茂樹, 大久保光夫, 澤田朝寛, 小松則夫, 野口雅章. R-CHOP 抵抗性の難治性胸腹水に対してオビヌツマブ併用のベンダムスチンが奏効した初発濾胞性リンパ腫の一例. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
26. 関口康宣, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 坂尻さくら, 杉元啓二, 泉浩, 富田茂樹, 大久保光夫, 澤田朝寛, 小松則夫, 野口雅章. 当施設における血小板増多症での本態性血小板血症のスクリーニングの実態. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10 月 11 日.
27. 関口康宣, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 坂尻さくら, 杉元啓二, 泉浩, 富田茂樹, 大久保光夫, 澤田朝寛, 小松則夫, 野口雅章. Ruxolitinib 投与後に線維症の改善と脂肪髄を呈した原発性骨髓線維症の一例. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム,

- 10月11日.
28. 瀧澤春子, 関口康宣, 若林睦, 飯塚弘子, 杉元啓二, 坂尻さくら, 泉浩, 富田茂樹, 大久保光夫, 澤田朝寛, 小松則夫, 野口雅章. オビヌツマブ併用のベンダムスチンの再投与が奏効した再発難治性の濾胞性リンパ腫の一例. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月11日.
  29. 大熊智子, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 澤田朝寛, 大久保光夫, 三宅一徳, 富田茂樹, 泉浩, 小松則夫, 野口雅章. EBV+CD5+DLBCL の一例. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月11日.
  30. 篁悠太, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 澤田朝寛, 大久保光夫, 三宅一徳, 富田茂樹, 泉浩, 小松則夫, 野口雅章. R-MPV 療法が著効した中枢神経原発DLBCLの一例. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月11日.
  31. 荒木真理人. Calreticulin 遺伝子変異による骨髄増殖性腫瘍の発症メカニズム. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月12日.
  32. 三澤恭平, 藤岡功, 岩尾憲明, 小松則夫, 小池道明. 非小細胞肺癌に対するニボルマブ加療後に発症したATLの一例. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月12日.
  33. 木原慶彦, 増淵菜弥, 張黎臨, 荒木真理人, 小松則夫. 抗 Tfr1 抗体による真性多血症内因性赤芽球コロニーの形成阻害. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月12日.
  34. 北澤爽汰, 荒木真理人, 塩入香穂, 森下総司, 増淵菜弥, 馬場照美, 山本誠司, 堀内祥行, 今井美沙, 大坂顯通, 小松則夫. JAK2 V617F のコピー数はサイトカイン受容体の活性化に重要である. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月12日.
  35. 佐藤恵理子, 入山規良, 得平道英, 高久智生, 石川真穂, 仲里朝周, 杉元啓二, 藤田浩之, 木村勇太, 藤岡功, 麻生範雄, 小松則夫, 木崎昌弘, 八田善弘, 川口辰哉. ELTS score は白血病死と分子学的反応を明確に予測する. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月13日.
  36. 枝廣陽子, 森下総司, 稲野資明, 福田泰隆, 黒川安満, 森洋輔, 大坂顯通, 荒木真理人, 小松則夫. 若年性本態性血小板血症の特徴. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月13日.
  37. 筒井深雪, 森下総司, 西野隆, 枝廣陽子, 常田聡, 荒木真理人, 大坂顯通, 小松則夫. 心筋梗塞・脳梗塞患者における JAK2 V617F 変異の頻度. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月13日.
  38. 稲野資明, 荒木真理人, 森下総司, 落合友則, 三澤恭平, 福田泰隆, 緑川直子, 櫛島麻衣, 伊藤雅文, 大佐賀智, 枝廣陽子, 今井美沙, 田口鉄平, 奥田真帆, 大坂顯通, 小松則夫. 真正トリプルネガティブ本態性血小板血症における臨床的・分子生物学的特異性. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月13日.
  39. 森下総司, 落合友則, 三澤恭平, 大佐賀智, 稲野資明, 福田泰隆, 黒川安満, 枝廣陽子, 櫛島麻衣, 緑川直子, 荒木真理人, 大坂顯通, 小松則夫. 非ドライバー変異と予後予測システム DIPSS/DIPSS-plus. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月13日.
  40. 齋藤里奈, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 澤田朝寛, 大久保光夫, 三宅一徳, 富田茂樹, 泉浩, 小松則夫, 野口雅章. 脾原発濾胞性リンパ腫の一例. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォー

ラム, 10月13日.

と治療の進歩 -, 11月28日

41. 鈴木隆誠, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 澤田朝寛, 大久保光夫, 三宅一徳, 富田茂樹, 泉浩, 小松則夫, 野口雅章. Gamma delta T 細胞由来疑いの ENKTL、nasal type の一例. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月13日.
42. 本田沙矢加, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 澤田朝寛, 大久保光夫, 泉浩, 富田茂樹, 小松則夫, 野口雅章. 骨髄原発 DLBCL に初発時から中枢神経浸潤を認めた一例. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月13日.
43. 飯塚和秀, 入山規良, 森下総司, 三浦勝浩, 飯塚芳一, 西崎祐史, 柳澤尚武, 安藤純, 内野慶人, 高橋宏通, 中川優, 濱田高志, 八田善弘, 中山智祥, 武井正美, 小松則夫. JAK2 アレルバーデンの高い患者は血小板コントロールが良好でも vWF 活性低値のリスクが高い. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月13日.
44. 山名智人, 関口康宣, 杉元啓二, 坂尻さくら, 若林睦, 瀧澤春子, 飯塚弘子, 澤田朝寛, 大久保光夫, 三宅一徳, 富田茂樹, 泉浩, 小松則夫, 野口雅章. MALT から DLBCL へ組織学的形質転化した一例. 第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 10月13日.

G . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他
  1. 小松則夫, 荒木真理人, 森下総司. 「骨髄増殖性腫瘍の診断と治療の進歩」. 第56回(2019年度)ベルツ賞受賞論文 造血器腫瘍 - 診断





厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

課題名 特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

研究分担者：片山義雄（神戸大学医学部附属病院血液内科・講師）

研究要旨

稀少疾患である特発性好酸球増加症候群（HES）の臨床像および分子生物学的な病態は未解明である。臨床現場ではステロイドを主体とした治療が試みられているが、診療ガイドラインはなく HES 患者の治療は現状で十分でない。本研究では HES 症例の情報を全国的に収集し、その臨床像の解析・分類を行う事で本疾患の本邦における臨床実態を明らかにする。また、予後関連因子および現在行われている治療の効果を評価し、診療ガイドラインの作成を行う。

A．研究目的

平成 30 年度は、本邦における HES 患者数と臨床的特徴を同定した。令和元年度は研究代表者と協力し一次調査票の結果に基づいた解析および二次調査票の作成を行った。さらに予後関連因子および行われている治療法の効果の解析を行う。

B．研究方法

HES 症例の診療実績について質問票を研究代表者や他の研究分担者と合議の上作成し、郵送による全国の医療機関を対象とした調査（一次調査）を施行し、一次調査の結果に基づいた解析を行った。協力が得られる医療機関からは詳細な臨床情報の収集を行った（二次調査）。倫理面への配慮：平成 30 年度における調査票での診療実績調査に関しては、研究代表者施設の当該委員会より倫理面の問題は無い旨の確認を得ている。）

また、研究分担者自らの診療現場においての HES 診療の流れが文献的なフローチャートと整合性があるかどうか、ないしは当科診療での問題や他施設よりのセカンドオピニオン依頼時の主治医や患者からの質問のポイントについて考察した。

C．研究結果

質問表については、現在、研究代表者施設において調査票の集計中である。

図 1 は、文献的な好酸球増加診療アルゴリズムである（文献 1. Butt NM et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Brit J Haematol. 176, 553-572, 2017; 文献 2. 若橋香奈子, 川野宏樹, 片山義雄. 好酸球増多と関連疾患 腫瘍性好酸球増多. 臨床免疫・アレルギー

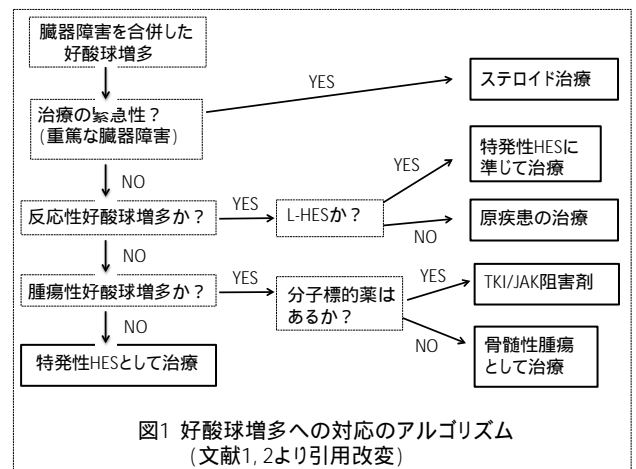


図1 好酸球増多への対応のアルゴリズム  
(文献1, 2より引用改変)

科 68, 303-309, 2017)。この図における特発性 HES の治療には、ステロイド、チロシンキナーゼ阻害剤の試用、インターフェロン、免疫抑制剤（シクロスポリン、アザチオプリン）、ヒドロキシカルバミドが含まれる。最近では抗 IL-5 抗体なども検討されている。

研究分担者の施設での実臨床ではステロイド不応例ないしは不耐性の症例にステロイド以外の治療を試みることもあり、図 1 の流れに沿ったものである。現実的に最も多い問題ないしは他施設からの医師間のみでの問い合わせやセカンドオピニオン外来の依頼の主たる案件は、ステロイドに反応性ではあるものの減量に伴って好酸球増多が再燃し、プレドニン量で 10 - 15mg/日以下に下げられない症例についてのものが主体である。また、プレドニン量が 7mg/日程度まで減量できて病勢コントロールも良好ではあるもののその後中止ができず長期的にどうすべきか、についての問い合わせも多い。当施設では、この主旨での質問医や患

者に対して、以下の3点を重点的にお伝えしている。1)末梢血中TARC(Th2サイトカイン)値が高い症例ではプラタストシル塩酸の併用によって、更なる減量が可能になる場合があること。2)ステロイドの減量を非常に緩徐に、例えば数ヶ月から半年かけて1mgの減量幅や、減量時に減量幅を1mg/日と0.5mg/日の交互を数ヶ月単位で行うなど、年単位で考慮していくこと。3)ある程度の維持量が必要になる場合が多い事を治療初期から十分ご理解いただき、その間の副作用対策に十分配慮すること。

#### D. 考察

ステロイド不応例の未解明遺伝子異常の解析ももちろん重要であるが、実臨床で頻度の多いと思われるステロイド反応後の減量困難例について、診療医の経験も含めた症例の蓄積とそれに基づいた診療ガイドライン作成は、血液内科医のみでなく一般内科医にも診療機会が及ぶ本症候群の診療レベルの向上に必須と考えられる。

#### E. 結論

本研究により全国レベルでの症例集積が行われ、本邦における診療の現状が明らかになるとと思われる。漠然とした不安をかかえながら経過観察をしていることも多い主治医や患者にとって、全国レベルでの現状把握は大変有益な情報となると予想される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

<英文原著>

Wakahashi K, Minagawa K, Kawano Y, Kawano H, Suzuki T, Ishii S, Sada A, Asada N, Sato M, Kato S, Shide K, Shimoda K, Matsui T, Katayama Y. Vitamin D receptor-mediated skewed differentiation of macrophages initiates myelofibrosis and subsequent osteosclerosis. Blood. 2019;133(15):1619-1629.

<和文書籍>

松井利充, 片山義雄. 好酸球増多症候群・慢性好酸球性白血病 (p124 - 133), 未来型血液治療学. 編集 小松則夫, 中外医学社, 2019

##### 2. 学会発表

該当なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

課題名

特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

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

研究要旨

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

A．研究目的

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

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

の側面から、研究デザイン、解析方法を検討する。

B．研究方法

平成 30 年度は研究計画をたて、全国の医療機関を対象として、研究協力可否に関する調査(一次調査)を行い、本邦における患者数の概数を把握する。

令和元年度以降は、研究計画について、倫理審査承認を得た上で、研究協力が得られる医療機関を対象とした詳細な調査(二次調査)を行い、HES の臨床的特徴、治療法、予後などの情報を取得し、治療法や予後因子に関する解析を行う。また、患者検体集積およびチロシンキナーゼ遺伝子情報の解析も計画する。本邦における HES の診療ガイドラインの作成を目指す。

(倫理面への配慮)

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

C．研究結果

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

さらに、詳細な臨床情報を得るための二次調査実施に先立ち、研究計画書、二次調査票などを作成し、倫理審査委員会へ申請を行った。患者・疾患特性（患者背景、家族歴、発症日、診断日、症状、浸潤臓器、合併症、血液検査所見、病理所見、染色体検査所見）治療内容とそのアウトカム（治療反応、生存期間）などが調査項目に含まれている。調査する臨床情報は施設において匿名化を施し、対応表は各施設の研究責任者が保管し施設外に出さないこととした。臨床情報の保存及び解析は研究代表者らと共に、統計を専門とする研究分担者が関与して行う予定である。

#### D．考察

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

#### E．結論

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

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

- Sakamoto K, Shiba N, Deguchi T, Kiyokawa N, Hashii Y, Moriya-Saito A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Imamura T. Negative CD19 expression is associated with inferior relapse-free survival in children with RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. *Br J Haematol.* 2019 Nov;187(3):372-376. doi: 10.1111/bjh.16080. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31247675
- Hasegawa D, Yoshimoto Y, Kimura S, Kumamoto T, Maeda N, Hara J, Kikuta A, Kada A, Kimura T, Iijima-Yamashita Y, Saito AM, Horibe K, Manabe A, Ogawa C. Bortezomib-containing therapy in Japanese children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2019

Nov;110(5):627-634. doi: 10.1007/s12185-019-02714-x. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31401767

- Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther.* 2019 Jan 14;10:84-91. doi: 10.1016/j.reth.2018.12.001. eCollection 2019 Jun. PMID: 30705924
  - Hara Y, Shiba N, Yamato G, Ohki K, Tabuchi K, Sotomatsu M, Tomizawa D, Kinoshita A, Arakawa H, Saito AM, Kiyokawa N, Tawa A, Horibe K, Taga T, Adachi S, Taki T, Hayashi Y. Patients aged less than 3 years with acute myeloid leukaemia characterize a molecularly and clinically distinct subgroup. *Br J Haematol.* 2020 Feb;188(4):528-539. doi: 10.1111/bjh.16203. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31612466
- ##### 2. 学会発表
- 小児血液がん領域の研究における臨床研究法への対応, 齋藤 明子, 日本臨床試験学会 教育セミナー 第 5 回 倫理審査委員会を考える！～研究者から見た、特定臨床研究を取り巻く環境～（東京）, 2019 年 8 月 31 日
  - 特定臨床研究における COI 管理支援の紙ベース運用と EDC 運用の労力比較  
中島 真理子、永井 かおり、西岡 絵美子、三和 郁子、佐藤 則子、生越 良枝、竹内 一美、米島 麻三子、岡野 美江、長崎 智代香、渡邊

莉紗、今井 優子、高村 圭、早瀬 環、山田 紫布、縣 久美子、宇津野 美登里、森下 明野、堀部 敬三、永井 宏和、齋藤 明子

日本臨床試験学会 第 11 回学術集会総会（東京） 2020 年 2 月 14 日

- 多施設共同研究における認定臨床研究審査委員会への医薬品疾病等報告支援体制の構築

永井 かおり、齋藤 俊樹、山本 松雄、西岡 絵美子、三和 郁子、佐藤 則子、生越 良枝、竹内 一美、米島 麻三子、岡野 美江、長崎 智代香、渡邊 莉紗、今井 優子、高村 圭、早瀬 環、中島 真理子、山田 紫布、縣 久美子、宇津野 美登里、森下 明野、堀部 敬三、永井 宏和、齋藤 明子

日本臨床試験学会 第 11 回学術集会総会（東京） 2020 年 2 月 14 日

- 問合わせの内容分析と IT 化による省力化の効果

西岡 絵美子、永井 かおり、三和 郁子、佐藤 則子、生越 良枝、竹内 一美、岡野 美江、長崎 智代香、渡邊 莉紗、今井 優子、高村 圭、早瀬 環、中島 真理子、山田 紫布、縣 久美子、宇津野 美登里、森下 明野、濱野 康司、近藤 修平、齋藤 俊樹、堀部 敬三、永井 宏和、齋藤 明子

日本臨床試験学会 第 11 回学術集会総会（東京） 2020 年 2 月 14 日

- 有害事象 grade 収集形式の標準化による集計時間の省力化に関する検討

米島 麻三子、永井 かおり、西岡 絵美子、三和 郁子、佐藤 則子、生越 良枝、竹内 一美、岡野 美江、長崎 智代香、渡邊 莉紗、今井 優子、高村 圭、早瀬 環、中島 真理子、山田 紫布、縣 久美子、宇津野 美登里、森下 明野、堀部 敬三、永井 宏和、齋藤 明子

日本臨床試験学会 第 11 回学術集会総会（東京） 2020 年 2 月 14 日

- 多施設共同研究における臨床研究法への対応、

齋藤 明子, 第 11 回日本臨床試験学会 シンポジウム 12 CRB 審査が上手く行く工夫を教えて！（東京）, 2020 年 2 月 15 日 口演

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし

## II. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

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
小松則夫	本能性血小板血症.	直江知樹, 小松則夫, 宮崎泰司, 中村栄男, 飯田真介, 大島孝一, 木下朝博, 吉野正	骨髓系腫瘍. WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために改訂版.	医薬ジャーナル社	東京	2018	53-5
枝廣陽子, 小松則夫.	真性赤血球増加症 (真性多血症).	直江知樹, 小松則夫, 宮崎泰司, 中村栄男, 飯田真介, 大島孝一, 木下朝博, 吉野正	骨髓系腫瘍. WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために改訂版.	医薬ジャーナル社	東京	2018	43-6

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
Ito Y, Miyauchi M, Nakamura T, Takahara N, Nakai Y, Taoka K, Toyama K, Shinozaki-Ushiku A, Koike K, Kurokawa M.	Significance of biopsy with ERCP for diagnosis of bile duct invasion of DLBCL.	Int J Hematol		[Epub ahead of print]	2019
Sasaki K, Miyauchi M, Ogura M, Shimura-Nukina A, Toyama K, Nakazaki K, Watadani T, Abe O, Kurokawa M.	Arteritis after administration of granulocyte colony-stimulating factor: a case series.	Int J Hematol		[Epub ahead of print]	2019



Yokomizo T, Watanabe N, Umemoto T, Matsuo J, Harai R, Kihara Y, Nakamura E, Tada N, Sato T, Takaku T, Shimono A, Takizawa H, Nakagata N, Mori S, Kurokawa M, Tenen DG, Osato M, Suda T, Komatsu N.	Hlf marks the developmental pathway for hematopoietic stem cells but not for erythro-myeloid progenitors.	J Exp Med		[Epub ahead of print]	2019
Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, Kato C, Kai T, Kanda Y, Kurokawa M, Tanaka M, Ashida T, Sawayama Y, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamazaki H.	Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia.	Int J Hematol	109(6)	711-717	2019
Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Takaoka K, Maki H, Muddineni SSNA, Wang CQ, Suzushima H, Kawakita M, Asou N, Matsuoka M, Kurokawa M, Osato M, Suda T.	TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability.	Br J Haematol		[Epub ahead of print]	2019
Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi K, Matsumura I, Naoe T; New TARGET investigators.	Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system.	Int J Hematol	109(4)	426-439	2019
Ebisawa K, Masamoto Y, Tokushige J, Nishi H, Honda K, Hinata M, Toyama K, Nangaku M, Kurokawa M.	Tocilizumab for focal segmental glomerulosclerosis secondary to multicentric Castleman's disease.	Ann Hematol		[Epub ahead of print]	2019

Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno T, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M.	A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination.	Leukemia		[Epub ahead of print]	2019
Uni M, Kurokawa M.	Role of ASXL1 mutation in impaired hematopoiesis and cellular senescence.	Oncotarget	9(96)	36828-36829	2018
Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, Ishikawa T, Seike M, Katsube T, Ochiai T, Kimura K, Fukuhara T, Kano T, Nagata T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M.	Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures.	Clin Gastroenterol Hepatol	17(6)	1192-1200	2019
Dumas PY, Mansier O, Prouzet-Mauleon V, Koya J, Villacreces A, Brunet de la Grange P, Luque Paz D, Bidet A, Pasquet JM, Praloran V, Salin F, Kurokawa M, Mahon FX, Cardinaud B, Lippert E.	MiR-10a and HOXB4 are overexpressed in atypical myeloproliferative neoplasms.	BMC Cancer	18(1)	1098	2018
Senda N, Miyagaki T, Oka T, Itoigawa A, Kikuchi K, Kobayashi T, Nakamura F, Kurokawa M, Sugaya M, Sato S.	Case of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, accompanied by Epstein-Barr virus-positive nasopharyngeal carcinoma.	J Dermatol	46(5)	e161-e163	2019

Taoka K, Arai S, Kataoka K, Hosoi M, Miyauchi M, Yamazaki S, Honda A, Aixinjueluo W, Kobayashi T, Kumano K, Yoshimi A, Otsu M, Niwa A, Nakahata T, Nakauchi H, Kurokawa M.	Using patient-derived iPSCs to develop humanized mouse models for chronic myelomonocytic leukemia and therapeutic drug identification, including liposomal clodronate.	Sci Rep	8(1)	15855	2018
Harashima S, Yoneda R, Horie T, Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, Yoshiuchi K.	Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation scale (PACT) and survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant		[Epub ahead of print]	2018
Aoki T, Yamada A, Takahashi M, Niikura R, Toyama K, Ushiku T, Kurokawa M, Momose T, Fukayama M, Koike K.	Development and internal validation of a risk scoring system for gastrointestinal events requiring surgery in gastrointestinal lymphoma patients.	J Gastroenterol Hepatol	34(4)	693-699	2019
Matsuda K, Koya J, Arai S, Nakazaki K, Nakamura F, Kurokawa M.	Cyclosporine Therapy in Patients with Transfusion-independent Non-severe Aplastic Anemia: A Retrospective Analysis.	Intern Med	58(3)	355-360	2019
Ebisawa K, Koya J, Nakazaki K, Arai S, Nakamura F, Kurokawa M.	Usefulness of presepsin for early detection of infections in patients with hematologic disorders.	Clin Chim Acta	486	374-380	2018
Matsuda K, Honda A, Arai S, Maki H, Nakazaki K, Kurokawa M.	Retrospective analysis on transient recurrence of steroid-sensitive acute graft-versus-host disease.	Bone Marrow Transplant	54(2)	316-319	2019

Tateishi R, Seike M, Kudo M, Tamai H, Kawazoe S, Katsube T, Ochiai T, Fukuhara T, Kano T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M.	A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation.	J Gastroenterol	54(2)	171-181	2019
Chiba A, Toya T, Mizuno H, Tokushige J, Nakamura F, Nakazaki K, Kurokawa M.	Chronic myelogenous leukemia presenting with central nervous system infiltration, successfully treated with central nervous system-directed chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation.	Int J Hematol	108(6)	640-646	2018
Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Hosoya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M.	Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan.	Haematologica	103(11)	1815-1824	2018
Uni M, Masamoto Y, Sato T, Kamikubo Y, Arai S, Hara E, Kurokawa M.	Modeling ASXL1 mutation revealed impaired hematopoiesis caused by derepression of p16Ink4a through aberrant PRC1-mediated histone modification.	Leukemia	33(1)	191-204	2019

Matsuda A, Kawabata H, Tohyama K, Maeda T, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Nakao S, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Mitani K, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.	Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study.	Leuk Res	74	137-143	2018
Koya J, Kurokawa M.	[Functional role of DNMT3A mutation in acute myeloid leukemia].	Rinsho Ketsueki	59(5)	602-610	2018
Oka T, Miyagaki T, Nakamura R, Funamizu K, Sugaya M, Ebisawa K, Koya J, Kurokawa M, Sato S.	Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting as giant ulcers on the leg.	Clin Exp Dermatol	43(8)	930-933	2018
Furuya G, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Yamashita A, Ihara S, Hirata Y, Chiba A, Fujioka Y, Kurokawa M, Koike K, Fukayama M.	Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal cavity developed in a patient with intestinal Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder.	Pathol Res Pract	214(7)	1051-1055	2018
Masamoto Y, Kurokawa M.	Targeting chronic myeloid leukemia stem cells: can transcriptional program be a druggable target for cancers?	Stem Cell Investig	5	10	2018
Suzuki Y, Honda A, Nakazaki K, Mizuno H, Ikemura M, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Fukayama M, Kurokawa M.	Histological transformation of MALT lymphoma to plasma cell leukemia after rituximab-containing therapy.	Ann Hematol	97(7)	1297-1298	2018

Yoshinaga N, Kanda J, Aisa Y, Hagiwara S, Mori T, Fukuda T, Ishida Y, Hashimoto H, Iwato K, Kanda Y, Kurokawa M, Nakazawa H, Ota S, Uchida N, Ichinohe T, Atsuta Y, Takaori-Kondo A.	Impact of HIV Infection on Transplant Outcomes after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study of Japanese Registry Data.	Biol Blood Marrow Transplant	24(8)	1596-1601	2018
Yasunaga M, Taoka K, Nakagawa H, Yamada A, Abe H, Jona M, Nishikawa M, Nakazaki K, Yatomi Y, Fukayama M, Koike K, Kurokawa M.	Ecilizumab treatment for ischemic enteritis accompanied with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review.	Ann Hematol	97(8)	1513-1515	2018
Toyama K, Yasumoto A, Nakamura F, Arai S, Kurokawa M.	The Development of Acute Systemic Multiple Thrombosis after Achieving Remission during Systemic Glucocorticoid Therapy for Acquired Hemophilia A.	Intern Med	57(15)	2237-2241	2018
Suzuki Y, Koya J, Ebisawa K, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Kurokawa M.	Sequential development of monoclonal B cell lymphocytosis-derived small lymphocytic lymphoma and plasma cell leukemia.	Ann Hematol	97(5)	917-919	2018
Morita K, Honda A, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Misawa Y, Okugawa S, Nakamura F, Moriya K, Kurokawa M.	Three cases of Candida fermentati fungemia following hematopoietic stem cell transplantation.	J Infect Chemother	24(7)	576-578	2018
Osumi T, Tsujimoto SI, Nakabayashi K, Taniguchi M, Shirai R, Yoshida M, Uchiyama T, Nagasawa J, Goyama S, Yoshioka T, Tomizawa D, Kurokawa M, Matsubara Y, Kiyokawa N, Matsumoto K, Hata K, Kato M.	Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality.	Pediatr Blood Cancer	65(6)	e2695	2018

Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka KI, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y.	Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan.	Biol Blood Marrow Transplant	24(4)	840-848	2018
Karakawa A, Taoka K, Kaburaki T, Tanaka R, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi H, Miyagi-Maeshima A, Nishimura Y, Uekusa T, Kojima Y, Fukayama M, Kurokawa M, Aihara M.	Clinical features and outcomes of secondary intraocular lymphoma.	Br J Haematol	183(4)	668-671	2018
Tsukui D, Kanda H, Shinozaki-Ushiku A, Tateishi S, Takeshima Y, Nagafuchi Y, Sasaki O, Iwasaki Y, Harada H, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Kubo K, Fujio K, Nakamura F, Kurokawa M, Fukayama M, Yamamoto K.	Polymorphic lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis are associated with a better clinical outcome.	Mod Rheumatol	28(4)	621-625	2018
正本 庸介, 黒川 峰夫	限局期濾胞性リンパ腫に対する治療と放射線照射後化学療法の意義	血液内科	78 巻 3 号	424-429	2019
遠山 和博, 黒川 峰夫	限局期古典的ホジキンリンパ腫に対する中間 PET に基づく層別化治療	血液内科	78 巻 3 号	419-423	2019
遠山 和博, 黒川 峰夫	リンパ形質細胞性リンパ腫に対するボルテゾミブ	血液内科	77 巻 5 号	683-687	2018

正本 庸介, 黒川 峰夫	濾胞性リンパ腫に対する初回治療の選択 R-CVP vs. R-CHOP vs. R-FM のフォローアップデータ(FOLL05 試験)を踏まえて	血液内科	77 巻 5 号 2	677-68 2	2018
中崎 久美, 黒川 峰夫	急性骨髄性白血病の微小残存病変評価と予後	血液内科	77 巻 5 号 2	627-63 2	2018
本田 晃, 黒川 峰夫	慢性GVHD制御におけるATGの役割	血液内科	77 巻 1 号 1	137-14 1	2018
遠山 和博, 黒川 峰夫	PD-1/PD-L1 に関する最近の基礎的知見	血液内科	77 巻 1 号 0	126-13 0	2018
正本 庸介, 黒川 峰夫	Double-hit リンパ腫(DHL)に対する最適なレジメンの考え方	血液内科	77 巻 1 号 0	114-12 0	2018
宮内 将, 黒川 峰夫	TKI 抵抗性 CML 細胞の新たなマーカー-ADAM8	血液内科	77 巻 1 号 3	109-11 3	2018
中崎 久美, 黒川 峰夫	【再生不良性貧血の関連疾患と注目される血球減少症】 低リスク MDS の貧血に対する TGF-阻害薬 luspatercept の臨床効果 (PACE-MDS 試験)	血液内科	77 巻 1 号	48-53	2018



小林 隆, 南谷 泰仁, 荒井 俊也, 黒川 峰夫	【再生不良性貧血の関連疾患と 注目される血球減少症】 わが国 における低形成性 MDS の実態	血液内科	77 巻 1 号	43-47	2018
古屋 淳史, 黒川 峰夫	New insights into AML biology 急性骨髄性白血病における DNMT3A 変異の機能的役割	臨床血液	59 巻 5 号	602-61 0	2018
中崎 久美, 黒川 峰夫	低リスクの MDS の治療 エリス 口ポエチン受容体作動薬反応性 と予後	血液内科	76 巻 5 号	688-69 3	2018
中崎 久美, 黒川 峰夫	【ガイドライン改訂にみるがん 診療の変遷】 臓器別がん診療・ 治療ガイドライン 造血器腫瘍 診療ガイドライン	腫瘍内科	21 巻 4 号	435-44 1	2018
Araki M, Yang Y, Imai M, Mizukami Y, Kihara Y, Sunami Y, Masubuchi N, Edahiro Y, Hironaka Y, Osaga S, Ohsaka A, Komatsu N.	Homomultimerization of mutant calreticulin is a prerequisite for MPL binding and activation.	Leukemia.	33(1)	122-31	2019
小松則夫	JAK 阻害薬における感染症とそ の対策.	血液フロン ティア	5	49-58	2018
Watanabe N, Takaku T, Takeda K, Shirane S, Toyota T, Koike M, Noguchi M, Hirano T, Fujiwara H, Komatsu N.	Dasatinib-induced anti-leukemia cellular immunity through a novel subset of CD57 positive helper/cytotoxic CD4 T cells in chronic myelogenous leukemia patients.	Int J Hematol.	108(6)	588-97	2018

Watanabe N, Kitahara H, Iwao N, Ohta Y, Koike M, Komatsu N.	Retroperitoneal relapse in an older patient with multiple myeloma during pomalidomide and dexamethasone treatment.	Geriatr Gerontol Int	18(6)	977-9	2018
Takei H, Edahiro Y, Mano S, Masubuchi N, Mizukami Y, Imai M, Morishita S, Misawa K, Ochiai T, Tsuneda S, Endo H, Nakamura S, Eto K, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N.	Skewed megakaryopoiesis in human induced pluripotent stem cell-derived haematopoietic progenitor cells harbouring calreticulin mutations.	Br J Haematol.	181(6)	791-802	2018
Takaku T, Iriyama N, Mitsumori T, Sato E, Gotoh A, Kirito K, Noguchi M, Koike M, Sakamoto J, Oba K, Komatsu N.	Clinical Efficacy and Safety of First-Line Dasatinib Therapy and the Relevance of Velocity of BCR-ABL1 Transcript Decline for Achievement of Molecular Responses in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Report from the Juntendo Yamanashi Cooperative Study Group.	Oncology.	94(2)	85-91	2018
Ochiai T, Yasuda H, Araki M, Misawa K, Morishita S, Nudejima M, Hironaka Y, Shirane S, Edahiro Y, Gotoh A, Ohsaka A, Komatsu N.	The 2014 BCSH criteria and the 2016 WHO criteria for essential thrombocythemia: A comparison in a large-scale cohort.	Eur J Haematol.	100(6)	544-9.	2018
Misawa K, Yasuda H, Araki M, Ochiai T, Morishita S, Shirane S, Edahiro Y, Gotoh A, Ohsaka A, Komatsu N.	Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms.	Int J Hematol	107(6)	673-80	2018
Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Oritani K, Akashi K, Okada H, Amagasaki T, Suzuki K, Yonezu T, Komatsu N.	Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis.	Int J Hematol	107(1)	92-7	2018

青田泰雄, 後藤明彦, 奥田優子, 本田匡宏, 渡辺直紀, 安藤純, 小松則夫.	繰り返す再燃に pomalidomide, carfilzomib が奏効したアミラーゼ産生型多発性骨髄腫.	臨床血液	59(7)	865-71	2018
枝廣陽子, 後藤明彦, 稲野資明, 筒井深雪, 築根豊, 安田肇, 小松則夫.	Pomalidomide が著効し輸血依存から離脱した原発性骨髄線維症.	臨床血液	59(3)	323-5	2018
桐戸敬太, 小池道明, 野口雅章, 木崎昌弘, 杉本由香, 片山直之, 土橋史明, 薄井紀子, 小松則夫.	骨髄増殖性腫瘍症例および健常者を対象にした 新規 JAK2 V617F 変異量測定キットの臨床性能試験.	臨床血液	59(6)	669-74	2018
Yasuda H, Tsutsui M, Ota Y, Tanaka M, Komatsu N.	Indolent T-lymphoblastic proliferation concomitant with acinic cell carcinoma mimicking T-lymphoblastic lymphoma: case report and literature review.	Histopathology	72(5)	862-6.	2018
Watanabe N, Gotoh A, Shirane S, Hamano Y, Hirai Y, Shimizu M, Nakamura A, Matsumoto K, Morita K, Mori T, Ohsaka A, Komatsu N.	Breakthrough Exophiala dermatitidis infection during prophylactic administration of micafungin during second umbilical cord blood transplantation after graft failure.	Transpl Infect Dis	20(2)	e12833	2018
Edahiro Y, Ando J, Suzuki T, Fukumura Y, Masuda A, Sakayori S, Takeda J, Maruyama Y, Makino S, Itakura A, Komatsu N.	Multiple Placental Infarcts in a Pregnant Woman with Essential Thrombocythemia.	Internal Medicine	57(24)	3647-50	2018
Araki M, Komatsu N.	Mutant molecular chaperone activates cytokine receptor as a homomultimer .	Oncotarget	9(81)	35201-2	2018

Usami I, Imamura T, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Hashii Y, Deguchi T, Horii T, Shimada A, Kato K, Ito E, Moriya-Saito A, Kawasaki H, Horii H9, Yumura-Yagi K, Hara J16, Sato A, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS).	Discontinuation of L-asparaginase and poor response to prednisolone are associated with poor outcome of ETV6-RUNX1-positive pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	Int J Hematol	109(4)	477-482	2019
Tomizawa D, Tanaka S, Hasegawa D, Iwamoto S, Hiramatsu H, Kiyokawa N, Miyachi H, Horibe K, Saito AM, Taga T, Adachi S.	Evaluation of high-dose cytarabine in induction therapy for children with de novo acute myeloid leukemia: a study protocol of the Japan Children's Cancer Group Multi-Center Seamless Phase II-III Randomized Trial (JPLSG AML-12).	Jpn J Clin Oncol.	48(6)	587-593	2018
Koh K, Kato M, Saito AM, Kikada A, Kawasaki H, Okamoto Y, Imamura T, Horibe K, Manabe A.	Phase II/III study in children and adolescents with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: protocol for a nationwide multicenter trial in Japan.	Jpn J Clin Oncol.	48(7)	684-691	2018
Kurosawa H, Tanizawa A, Muramatsu H, Tono C, Watanabe A, Shima H, Ito M, Yuza Y, Hamamoto K, Hotta N, Okada M, Saito AM, Manabe A, Mizutani S, Adachi S, Horibe K, Ishii E, Shimada H.	Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Pediatr Blood Cancer.	65(12)	e27368	2018