

課題名

特発性好酸球増加症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

以上より本研究において、希少疾患である HES

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

B. 研究方法

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

令和元年度は、一次調査結果の集計・解析を行い、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)を行う。

令和二年度、三年度は詳細な臨床情報収集のための二次調査を行い、チロシンキナーゼ関連染色体情報の解析のための患者検体集積および解析を行い、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。一次調査は全国の主要な施設の血液内科を対象とするため、日本血液学会に登録されている研修施設 498 施設に対し質問票を用いた HES の診療実態の調査を行い、160 施設(32%)より回答を得た。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）などを調査項目に含めた。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こととした。一次調査にて、HES 症例の診療経験があると回答したのは 51 施設(10%)で、152 例の HES 症例が確認された。性別、年齢分布、地域差などが確認された。

二次調査は、一次調査で HES 症例の存在が確認された施設に対して行い、2020 年 12 月 7 日の班会議時点で、68 例の二次調査票回答が得られており、68 症例のうち 23 症例は iHES の基準を満たさなかった。好酸球<1500、臓器障害なし、BMA 未施行、FIP1L1-PDGFR 未施行などが除外理由であった。45 症例分の解析結果について中間報告され、各 iHES 症例について詳細な臨床情報が明らかとなった。本研究で同定された予後因子は過去に報告がなかったこと、予後因子と年齢との比較検討など吟味が必要であること、予後因子間の関連性についても吟味した上で予後因子の同定は慎重に行われることなどが議論された。

### 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・解析内容など確認し、ガイドライン策定も念頭においた形で研究成果をまとめていく。

### 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。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Takahashi Y, Ishida H, Imamura T, Tamefusa K, Suenobu S, Usami I, Yumura-Yagi K, Hasegawa D, Nishimura S, Suzuki N, Hashii Y, Deguchi T, Moriya-Saito A, Kosaka Y, Kato K, Kobayashi R, Kawasaki H, Hori H, Sato A, Kudo T, Nakahata T, Oda M, Hara J, Horibe K. JACLS ALL-02 SR protocol reduced-intensity chemotherapy produces excellent outcomes in patients with low-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2022 Mar 8. doi: 10.1007/s12185-022-03315-x. Epub ahead of print.
- Moriya K, Imamura T, Katayama S, Kaino A, Okamoto K, Yokoyama N, Uemura S, Kitazawa H, Sekimizu M, Hiramatsu H, Usami I, Ishida H, Hasegawa D, Hama A, Moriya-Saito A, Sato A, Sasahara Y, Suenobu S, Horibe K, Hara J; Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS). The incidence of symptomatic osteonecrosis is similar between Japanese children and children in Western countries with acute lymphoblastic leukaemia treated with a Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)95-based protocol. *Br J Haematol*. 2021 Dec 8. doi: 10.1111/bjh.17988. Epub ahead of print.
- Kumamoto T, Goto H, Ogawa C, Hori T, Deguchi T, Araki T, Saito AM, Manabe A, Horibe K, Toyoda H. Correction to: FLEND (nelarabine, fludarabine, and etoposide) for relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia in children: a report from Japan

- Children's Cancer Group. *Int J Hematol.* 2021 Feb;113(2):308-309. doi: 10.1007/s12185-020-03077-4. Erratum for: *Int J Hematol.* 2020 Nov;112(5):720-724.
- Iwafuchi H, Nakazawa A, Sekimizu M, Mori T, Osumi T, Iijima-Yamashita Y, Ohki K, Kiyokawa N, Fukano R, Saito AM, Horibe K, Kobayashi R; Lymphoma Committee and Pathology Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Clinicopathological features and prognostic significance of programmed death ligand 1 in pediatric ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: results of the ALCL99 treatment in Japan. *Hum Pathol.* 2021 Oct;116:112-121. doi: 10.1016/j.humpath.2021.07.011. Epub 2021 Aug 4.
  - Kada A, Kikuta A, Saito AM, Kato K, Iguchi A, Yabe H, Ishida H, Hyakuna N, Takahashi Y, Nagasawa M, Hashii Y, Umeda K, Matsumoto K, Fujisaki H, Yano M, Nakazawa Y, Sano H. Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia. *Kurume Med J.* 2021 Oct 6;66(3):161-168. doi: 10.2739/kurumemedj.MS663004. Epub 2021 Aug 20.
  - Takachi T, Watanabe T, Miyamura T, Saito AM, Deguchi T, Hori T, Yamada T, Ohmori S, Haba M, Aoki Y, Ishimaru S, Sasaki S, Ohshima J, Iguchi A, Takahashi Y, Hyakuna N, Manabe A, Horibe K, Ishii E, Koh K, Tomizawa D. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2021 Oct 12;5(19):3891-3899. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004157.
  - 山口拓洋, 高原志津子, 齋藤明子, 齋藤俊樹. 企業との連携円滑化のための CDISC 標準情報共有体制提案のためのアンケート調査 薬理と治療 2021 Sep;49(1):47-56.
  - Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, Terui K, Toki T, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Ito E, Hama A, Ito M, Koh K, Hasegawa D, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. *Leukemia.* 2021 Sep;35(9):2508-2516. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w. Epub 2021 Feb 15. Erratum in: *Leukemia.* 2021 Sep 1
  - Ohki K, Kiyokawa N, Watanabe S, Iwafuchi H, Nakazawa A, Ishiwata K, Hiroko Ogata-Kawata, Nakabayashi K, Okamura K, Tanaka F, Fukano R, Hata K, Mori T, Saito AM, Hayashi Y, Taga T, Sekimizu M, Kobayashi R, for the Japan Children's Cancer Study Group (JCCG). Characteristics of genetic alteration of peripheral T-cell lymphoma on childhood including identification of novel fusion genes: Japan Children Cancer Group(JCCG) *Br J Haematol.* 2021 Aug;194(4):718-729. doi: 10.1111/bjh.17639. Epub 2021 Jul 13
  - Yamato G, Deguchi T, Terui K, Toki T,

Watanabe T, Imaizumi T, Hama A, Iwamoto S, Hasegawa D, Ueda T, Yokosuka T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K, Muramatsu H. Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome. *Leukemia*. 2021 May;35(5):1480-1484. doi: 10.1038/s41375-021-01171-y. Epub 2021 Mar 3.

- Aoki T, Takahashi H, Tanaka S, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Horibe K, Kinoshita A, Tawa A, Taga T16, Adachi S, Tomizawa D. Predisposition to prolonged neutropenia after chemotherapy for paediatric acute myeloid leukaemia is associated with better prognosis in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. *Br J Haematol*. 2021 Apr;193(1):176-180. doi: 10.1111/bjh.16656. Epub 2020 Apr 26.

## 2. 学会発表

- Prognostic Factors of Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome: A Nationwide Survey in Japan. Akira Honda, Kazuhiro Toyama, Yu Oyama, Kensuke Matsuda, Hideaki Mizuno, Akiko M Saito, Yoshio Katayama, Norio Komatsu, Mineo Kurokawa. 63th ASH Annual Meeting & Exposition., December 13, 2021, Atlanta,GA, Poster
- Chemotherapy with the Use of TKIs Based on MRD Has the Potential to Avoid Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Treatment for Children with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). Results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study ALL-Ph13. Atsushi Sato, Hirohide Kawasaki, Takao Deguchi, Yoshiko Hashii, Yuka Iijima-Yamashita, Sachiko Yonezawa, Chiyo K Imamura, Haruko Shima, Hirotohi Sakaguchi, Yuichi Kodama, Keisuke Kato, Motohiro Kato, Hidefumi Hiramatsu, Nobutaka Kiyokawa, Akiko Kada, Akiko M Saito, Keizo Horibe, Atsushi Manabe, Hiroyuki Shimada. 63th ASH Annual Meeting & Exposition., December 13, 2021, Atlanta,GA, Poster
- Intensification of Early-Phase Therapy to Diminish the Prognostic Effect of Myeloid Antigen Expression in Infants with KMT2A-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the JPLSG MLL-10 Trial. Yuki Arakawa, Takashi Ishihara, Takako Miyamura, Takao Deguchi, Masashi Sanada, Toshinori Hori, Tomomi Yamada, Yuki Aoki, Sae Ishimaru, Takayuki Takachi, Mio Yano, Shinya Sasaki, Akiko M Saito, Atsushi Manabe, Keizo Horibe, Toshihiko Imamura, Daisuke Tomizawa. 63th ASH Annual Meeting & Exposition., December 12, 2021, Atlanta,GA, Poster
- Impact of Nelarabine, Intensive L-Asparaginase, and Protracted Intrathecal Therapy on Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma

Study Group and the Japan Adult Leukemia Study Group. Atsushi Sato, Yoshihiro Hatta, Chihaya Imai, Koichi Oshima, Yasuhiro Okamoto, Takao Deguchi, Yoshiko Hashii, Takashi Fukushima, Toshinori Hori, Nobutaka Kiyokawa, Motohiro Kato, Shoji Saito, Kenichi Anami, Tatsuhiro Sakamoto, Akiko Kada, Akiko M Saito, Atsushi Manabe, Hitoshi Kiyoi, Itaru Matsumura, Keizo Horibe, Katsuyoshi Koh, Yasushi Miyazaki, Arata Watanabe. 63th ASH Annual Meeting & Exposition., December 13, 2021, Atlanta,GA, Poster

- 血液内科医から臨床研究品質管理の専門家まで、育児とキャリアの振り返り 女性医師キャリアシンポジウム「多様な女性医師のキャリアを考える」、齋藤明子、第 83 回日本血液学会、2021 年 9 月、国内/Web,
- Impact of TFR on adverse events and QOL in children with long-term exposure to TKI for CML. Shima H, Sato I, Kamibeppu K, Kada A, Tanizawa A, Tono C, Ito M, Watanabe A, Yuza Y, Uryu H, Fujita N, Koh K, Imai C, Yoshida N, Koga Y, Saito A, Adachi S, Ishii E, Shimada H. 第 83 回日本血液学会, 2021 年 9 月, Oral 仙台/Web
- The molecular landscape of pediatric and adult minimally differentiated acute myeloid leukemia. Kamitori T, Ueno H, Saida S, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito A, Adachi S, Tomizawa D, Shiba N, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. 第 83 回日本血液学会 2021 年 9 月, Oral 仙台/Web
- Phase II study of dose-adjusted R-GDP in elderly relapsed or refractory DLBCL. Yamasaki S, Kada A, Choi I, Iida H,

Sekiguchi N, Harada N, Sawamura M, Shimomura T, Komeno T, Yano T, Yoshida I, Yoshida S, Sunami K, Hishita T, Takatsuki H, Ohshima K, Takeshita M, Saito A, Iwasaki H, Nagai H. 第 83 回日本血液学会 2021 年 9 月, Oral 仙台/Web

- Clinical characteristics of Japanese patients with polycythemia vera: JSH MPN-R18 study results. Edahiro Y, Hashimoto Y, Ito T, Gotoh A, Nakamae M, Kimura F, Koike M, Kirito K, Wada H, Usuki H, Tanaka T, Mori T, Wakita S, Saito T, Kada A, Saito A, Shimoda K, Sugimoto Y, Kurokawa T, Tomita A, Akashi K, Matsumura I, Takenaka K, Komatsu N. 第 83 回日本血液学会 2021 年 9 月, Oral 仙台/Web
- A nationwide survey on Japanese patients with essential thrombocythemia: JSH-MPN-R18 study. Hashimoto Y, Edahiro Y, Ito T, Gotoh A, Nakamae M, Kimura F, Koike M, Kirito K, Wada H, Usuki H, Tanaka T, Mori T, Wakita S, Saito T, Kada A, Saito A, Shimoda K, Sugimoto Y, Kurokawa T, Tomita A, Akashi K, Matsumura I, Takenaka K, Komatsu N. 第 83 回日本血液学会 2021 年 9 月, Oral 仙台/Web
- Secondary malignancies in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms: JSH-MPN-R18 study. Ochiai T, Hashimoto Y, Edahiro Y, Ito T, Gotoh A, Nakamae M, Kimura F, Koike M, Kirito K, Wada H, Usuki H, Tanaka T, Mori T, Wakita S, Saito T, Kada A, Saito A, Shimoda K, Sugimoto Y, Kurokawa T, Tomita A, Akashi K, Matsumura I, Takenaka K, Komatsu N. 第

83 回日本血液学会 2021 年 9 月,Oral 仙台 /Web

- Factors critical for the results of panel sequencing using DNA from FFPE samples in lymphoma. Iriyama C, Yasuda T, Miyoshi H, Ohshima K, Takahashi N, Tsukasaki K, Shimada K, Hiraga J, Kagami Y, Fukuhara S, Izutsu K, Suzuki R, Fukuhara N, Kajiya R, Yamaoto K, Ishida T, Kobayashi Y, Sanada M, Saito A, Saito T, Nagai H, Horibe K, Tomita A. 第 83 回日本血液学会 2021 年 9 月,Oral 仙台/Web
- Phase I Study of Inotuzumab Ozogamicin in Children with Relapsed/Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan (INO-Ped-ALL-1). Hideki Nakayama, Chitose Ogawa, Masahiso Sekimizu, Hiroyuki Fujisaki, Yoshiyuki Kosaka, Hiroya Hashimoto, Akiko Saito, Keizo Horibe. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021 年 11 月, ポスター/Web
- Comprehensive genetic analysis of Pediatric minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). Tetsuya Kamitori, Hiroo Ueno, Satoshi Saida, Akiko Saito, Souichi Adachi, Daisuke Tomizawa, Norio

Shiba, Yashihide Hayashi, Seishi Ogawa, Junko Takita. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021 年 11 月, ポスター/Web

- Clonality analysis of patients with infant leukemia by target-capture sequence. Tomomi Yamada, Yuka Iijima, Takako Miyamura, Toshihiko Imamura, Toshinori Hori, Akiko Saito, Atsushi Manabe, Keizo Horibe, Daisuke Tomizawa, Masashi Sanada. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会 ポスター, 2021 年 11 月, ポスター /Web
- 
- 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