

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。令和 2 年度は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った。令和 3 年度は研究代表者と協力し本邦における特発性 HES の臨床症状・行われている治療のまとめと予後因子の抽出を行った。

### 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（一次調査）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ない旨の確認を得ている。二次調査については、研究代表者施設の倫理委員会から研究計画の承認を受け、被験者保護を遵守し実施された。

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。

更に、班員会議で集積されたデータの解釈について議論を行った。

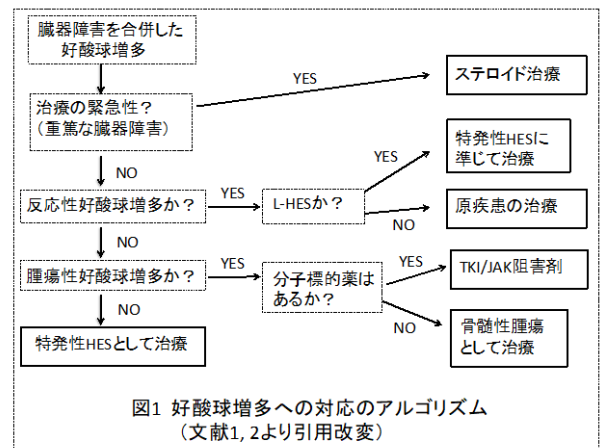


図1 好酸球増多への対応のアルゴリズム  
(文献1, 2より引用改変)

### C. 研究結果

質問表について研究代表者施設において二次調査票の集計が行われ、患者背景に本邦における過去の報告や海外からの報告と同様に男性にやや多く、症状としては全身に極めて多彩な症状が発現することが明らかとなった。治療に関してはステロイドが多く用いられていたが、その多くで2次治療を要しており、そのコントロールの難しさが浮き彫りになった。予後に関しては腎障害・呼吸器症状・貧血がリスク因子として抽出されたが、研究分担者がこれまで実臨床で重視してきた治療前のD-ダイマー値軽度上昇については、予後を反映していなかった。

図1は、文献的な好酸球増多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。

二次調査票の集計結果からは、本邦においても図 1 のフローチャートは実臨床にとって適切であると考えられた。

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) 値が高い症例ではス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。

また、実臨床では血栓症で発症し抗凝固剤の投与を必要とする例もみられるため、好酸球増多に

おける血栓予見マーカーの抽出は実践的に重要と考えられる。今回の疫学研究からは、治療前の D-ダイマー値上昇だけでは十分な指標とはいえ、新たなマーカーの抽出、ないしはマーカーに頼らない注意深い診療が求められている。

#### 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った。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と本研究による日本人症例における予後因子の抽出は実臨床に大変有益な情報となった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

<英文原著>

Ishii S, Suzuki T, Wakahashi K, Asada N, Kawano Y, Kawano H, Sada A, Minagawa K, Nakamura Y, Mizuno S, Takahashi S, Matsui T, Katayama Y. FGF23 from erythroblasts promote hematopoietic progenitor mobilization. *Blood* 2021;137(11):1457-1467.

Ishikawa Y, Kitaoka S, Kawano Y, Ishii S, Suzuki T, Wakahashi K, Kato T, Katayama Y, Furuyashiki T. Repeated social defeat stress induces neutrophil mobilization in mice: maintenance after cessation of stress and strain-dependent difference in response. *Brit J Pharmacol.* 2021; 178(4):827-844.

Wakahashi K, Katayama Y. Bone: a key aspect to understand phenomena in clinical hematology. *J Bone Miner Metab.* 2020;38:145-150.

Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of

recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2019;54(5):674-680.

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