

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。

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。

(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。

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

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。

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。引き続き患者の臨床症状を注視し、症例登録を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

英文原著

1. Komatsu N, Jun G, Yonezu T, Ohashi Y. Real-world, retrospective study evaluating thromboembolic events, associated risk factors, and health-care resource utilization in Japanese patients with polycythemia vera. *Int J Hematol.* 2020 Aug;112(2):176-184.
2. Tanabe Y, Kawamoto S, Takaku T, Morishita S, Hirao A, Komatsu N, Hara E, Mukaida N, Baba T. Expansion of senescent megakaryocyte-lineage cells maintains CML cell leukemogenesis. *Blood Adv.* 2020 Dec 22;4(24):6175-6188.

3. Honda T, Ando M, Ando J, Ishii M, Sakiyama Y, Ohara K, Toyota T, Ohtaka M, Masuda A, Terao Y, Nakanishi M, Nakauchi H, Komatsu N. Sustainable Tumor-Suppressive Effect of iPSC-Derived Rejuvenated T Cells Targeting Cervical Cancers. *Mol Ther.* 2020 Nov 4;28(11):2394-2405.
4. Morishita S, Ochiai T, Misawa K, Osaga S, Inano T, Fukuda Y, Edahiro Y, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N. Clinical impacts of the mutational spectrum in Japanese patients with primary myelofibrosis. *Int J Hematol.* 2021;113(4):500-7.
5. Edahiro Y, Yasuda H, Gotoh A, Morishita S, Suzuki T, Takeda J, Ando J, Tsutsui M, Itakura A, Komatsu N. Interferon therapy for pregnant patients with essential thrombocythemia in Japan. *Int J Hematol.* 2021;113(1):106-11.
6. Sato E, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T, Sugimoto KJ, Fujita H, Kimura Y, Fujioka I, Asou N, Komatsu N, Kizaki M, Hatta Y, Kawaguchi T. The EUTOS long-term survival score predicts disease-specific mortality and molecular responses among patients with chronic myeloid leukemia in a practice-based cohort. *Cancer Med.* 2020;9(23):8931-9.
7. Morishita S, Yasuda H, Yamawaki S, Kawaji H, Itoh M, Edahiro Y, Imai M, Kogo Y, Tsuneda S, Ohsaka A, Hayashizaki Y, Ito M, Araki M, Komatsu N. CREB3L1 overexpression as a potential diagnostic marker of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Sci.* 2020;112(2):884-92.
8. Masuda A, Isobe Y, Sugimoto K, Yoshimori M, Arai A, Komatsu N. Efficient recruitment of c-FLIPL to the death-inducing signaling complex leads to Fas resistance in natural killer-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2020;111(3):807-16.
9. Masubuchi N, Araki M, Yang Y, Hayashi E, Imai M, Edahiro Y, Hironaka Y, Mizukami Y, Kihara Y, Takei H, Nudejima M, Koike M, Ohsaka A, Komatsu N. Mutant calreticulin interacts with MPL in the secretion pathway for activation on the cell surface. *Leukemia.* 2020;34(2):499-509.
10. Komatsu N, Jun G, Yonezu T, Ohashi Y. Real-world, retrospective study evaluating thromboembolic events, associated risk factors, and health-care resource utilization in Japanese patients with polycythemia vera. *Int J Hematol.* 2020;112:176-84.
11. Edahiro Y, Yasuda H, Ando K, Komatsu N. Self-limiting pregnancy-associated pure red cell aplasia developing in two consecutive pregnancies: case report and literature review. *Int J Hematol.* 2020;111(4):579-84.
12. Araki M, Komatsu N. The role of calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* 2020;111(2):200-5.
13. Ando M, Ando J, Yamazaki S, Ishii M, Sakiyama Y, Harada S, Honda T, Yamaguchi T, Nojima M, Ohshima K, Nakauchi H, Komatsu N. Long-term eradication of extranodal Natural killer /T-cell lymphoma, nasal type, by induced pluripotent stem cell-derived Epstein-Barr virus-specific rejuvenated T cells in vivo. *Haematologica.* 2020;105(3):796-807.
14. Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Minakawa K, Sugimoto K, Ishida T, Morishita S, Komatsu N, Ikeda K, Takeishi Y. Crucial role of hematopoietic JAK2V617F in the development of aortic aneurysms. *Haematologica.* doi:

10.3324/haematol.2020.264085, online ahead of print.

15. Cervantes F, Ross DM, Radinoff A, Palandri F, Myasnikov A, Vannucchi AM, Zachee P, Gisslinger H, Komatsu N, Foltz L, Mannelli F, Passamonti F, Gilotti G, Sadek I, Tiwari R, Zor E, Al-Ali HK. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. *Leukemia*. doi: 10.1038/s41375-021-01261-x, online ahead of print.
16. Komatsu N, Arita K, Mitsui H, Nemoto T, Hanaki K. Efficacy and safety of ferric citrate hydrate compared with sodium ferrous citrate in Japanese patients with iron deficiency anemia: a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Int J Hematol*. doi: 10.1007/s12185-021-03123-9, online ahead of print.

英文総説

1. Edahiro Y, Araki M, Komatsu N. Mechanism underlying the development of myeloproliferative neoplasms via mutant calreticulin. *Cancer Sci*. 2020;111(8):2682-8.
2. Araki M, Komatsu N. The role of calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2020;111(2):200-5.
3. Yasuda H, Yasuda M, Komatsu N. Chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma in the hemodialysis patient: a comprehensive review. *Cancer Sci*. doi: 10.1111/cas.14933, online ahead of print.

英文症例報告

1. Yasuda H, Tsukune Y, Inano T, Mori Y, Ota Y, Komatsu N. Successful Long-Term Ibrutinib

Treatment in a Hemodialysis Patient With Leukemic Nonnodal Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;21(2):E176-8.

2. Yamashita Y, Takahashi Y, Tsunemi T, Shirane S, Nakazato-Taniguchi T, Taniguchi D, Takanashi M, Sasaki M, Komatsu N, Hattori N. Systemic Sclerosis Precedes POEMS Syndrome. *Can J Neurol Sci*. 2020;48(3):446-9.

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. Jaoan 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

和文総説

和文書籍

2. 学会発表

国際学会

1. Morishita S, Yasuda H, Yamawaki S, Kawaji H, Itoh M, Edahiro Y, Imai M, Kogo Y, Tsuneda S, Ohsaka A, Hayashizaki Y, Araki M, Komatsu N. 3082CREB3L1Overexpression Can Reliably Discriminate Ph-MPNs from Reactive Cases. 62nd ASH; 2020 Dec7.

2. Kihara Y, Araki M, Imai M, Mori Y, Mei H, Ogata S, Yoshikawa S, Taguchi T, Masubuchi N, Mabuchi Y, Yang Y, Fukuda Y, Morishita S, Suzuki T, Domae N, Shimonaka M, Akazawa C, Ohsaka A, Komatsu N. 716Therapeutic Potential of an Antibody Targeting the Cleaved Form of Mutant Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. 62nd ASH; 2020 7 Dec.
3. Inano T, Araki M, Morishita S, Imai M, Kihara Y, Okuda M, Ito M, Osaga S, Yang Y, Edahiro Y, Ochiai T, Misawa K, Fukuda Y, Ohsaka A, Komatsu N. 2177 Concomitant Occurrence of Polyclonal Hematopoiesis and Cell-Autonomous Megakaryopoiesis in Triple-Negative Essential Thrombocythemia. 62nd ASH; 2020 6 Dec.
- Hatta Y, Asou N, Kizaki M, Komatsu N, Tokuhira M, Kawaguchi T. Risk factors and management of pleural effusion in the dasatinib treated Japanese CML patients. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日 ~11 月 8 日; Web.
5. Tokuhira M, Kimura Y, Iriyama N, Tsuchiya S, Takaku T, Fujita Y, Nakazato T, Sato E, Sugimoto K, Fujita H, Ishikawa M, Fujioka I, Hatta Y, Komatsu N, Asou N, Kizaki M, Iwanaga E, Kawaguchi T. Clinical results of dasatinib treatment in elderly patients with newly diagnosed CML-CP. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
6. Tokuhira M, Kimura Y, Fujita Y, Nakazato T, Ishikawa M, Sugimoto K, Iriyama N, Tsuchiya S, Takaku T, Fujita H, Sato E, Fujioka I, Asou N, Hatta Y, Komatsu N, Kizaki M, Iwanaga E, Kawaguchi T. Clinical results of nilotinib treatment in elderly patients with newly diagnosed CML-CP. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.

国内学会

1. 小松則夫. 骨髓増殖性腫瘍の分子病態の解明と臨床への応用. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
2. Yokomizo T, Ideue T, Araki K, Kurokawa M, Komatsu N, Osato M, Suda T. In vivo tracing of hematopoietic stem and progenitor cell formation in the mouse embryo. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
3. Yasuda S, Aoyama S, Yoshimoto R, Watanabe D, Yamamoto K, Fujiwara T, Edahiro Y, Imai M, Araki M, Komatsu N, Miura O, Kawamata N. Overexpression of MPL causes ruxolitinib-resistance in MPN with CALR frame-shift mutations. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
4. Tsuchiya S, Takaku T, Fujioka I, Watanabe N, Iriyama N, Sato E, Nakazato T, Kimura Y, Sugimoto K, Fujita H, Ishikawa M, Iwanaga E,
7. Takaku T, Tsuchiya S, Endo D, Tsutui M, Nitta H, Kajimoto K, Amano A, Komatsu N. The development of primary cardiac large B cell lymphoma during the treatment for CML. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
8. Shioiri K, Araki M, Kitazawa S, Masubuchi N, Morishita S, Imai M, Ohsaka A, Komatsu N. Analysis of behavior of erythropoietin receptor on the cell surface in JAK2 mutant cells. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
9. Sato E, Aritaka N, Kitahara H, Masuda A, Ochiai T, Kinoshita S, Ota Y, Hirano T, Komatsu N. Bortezomib therapy of

- Waldenstrom's macroglobulinemia with simultaneous IgM and IgG paraproteinemia. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
10. Ochiai T, Sato E, Sugimoto K, Tsunoda A, Fukai T, Komatsu N. Successful treatment Sezary syndrome with bexarotene monotherapy. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
 11. Moriyama M, Akahane D, Moriya S, Yamada A, Imai M, Araki M, Komatsu N, Miyazawa K, Gotoh A. Targeting ER stress enhances inhibitory effect of ruxolitinib in mutated-CALR transfected cells. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
 12. Morishita S, Yasuda H, Yamawaki S, Kawaji H, Itoh M, Eda Hiro Y, Imai M, Kogo Y, Tsuneda S, Ohsaka A, Hayashizaki Y, Araki M, Komatsu N. CREB3L1 overexpression as a novel diagnostic marker of myeloproliferative neoplasms. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
 13. Misawa K, Furukawa Y, Fujioka I, Iwao N, Komatsu N, Koike M. Characteristics of the elderly patients with AML in the Juntendo Shizuoka Hospital. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
 14. Kinoshita R, Ishibashi M, Handa H, Sasaki M, Komatsu N, Imai Y, Ito S, Tanaka N, Tanaka J, Isoda A, Matsumoto M, Tanosaki S, Sunakawa M, Asayama T, Inokuchi K, Tamura H. FGFR3 overexpression was not associated with poor survival in t(4;14)+ multiple myeloma patients. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
 15. Kihara Y, Araki M, Imai M, Fukuda Y, Mori Y, Taguchi T, Masubuchi N, Mabuchi Y, Yang Y, Mizukami Y, Morishita S, Akazawa C, Ohsaka A, Komatsu N. Therapeutic potential of myeloproliferative neoplasms by antibody targeting mutant calreticulin. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
 16. Fukuda Y, Takaku T, Furuya C, Shirane S, Eda Hiro Y, Hamano Y, Komatsu N. Two cases of R-CHOP therapy combined with eltrombopag for treatment DLBCL complicated with AA. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.
 17. Eda Hiro Y, Takaku T, Fukuda Y, Harada S, Kinoshita S, Inano T, Shirane S, Hamano Y, Komatsu N. The development of IVLBCL after the treatment for PNCSL. 第 82 回日本血液学会学術集会; 2020 10 月 10 日~11 月 8 日; Web.

3. その他