

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、現在もお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。

令和二年度以降は二次調査を行い、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、2011 年 10 月末時点で 20 施設、48 例の二次調査票回答、及び 8 例の患者検体が回収された。2020 年 11 月 10 日に開催された班会議にて、48 例分の中間解析結果が示され、鑑別のための検査の不完全性やその地域差に関する追加解析の必要性、多彩な疾患特性から他診療科の症例見逃しの可能性、血栓症の詳細確認など、各 HES 症例についての検討を行う方針となった。

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、引き続き円滑な遂行につとめる。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Koga Y, Sekimizu M, Iguchi A, Kada A, Saito AM, Asada R, Mori T, Horibe K. Phase I study of brentuximab vedotin (SGN-35) in

Japanese children with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2020 May;111(5):711-718. doi: 10.1007/s12185-020-02820-1. Epub 2020 Jan 20.

- Sakaguchi K, Imamura T, Ishimaru S, Imai C, Shimonodan H, Fujita N, Okada K, Taketani T, Kanai R, Tauchi H, Kato M, Kojima Y, Watanabe A, Deguchi T, Hashii Y, Kiyokawa N, Taki T, Saito AM, Horibe K, Manabe A, Sato A, Koh K. Nationwide Study of Pediatric B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Chromosome 8q24/MYC Rearrangement in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Jul;67(7):e28341. doi: 10.1002/pbc.28341. Epub 2020 Apr 23.
- Kumamoto T, Goto H, Ogawa C, Hori T, Deguchi T, Araki T, Saito AM, Manabe A, Horibe K, Toyoda H. 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* 2020 Nov;112(5):720-724. doi: 10.1007/s12185-020-02962-2. Epub 2020 Aug 6.
- Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Attempts to optimize postinduction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core - binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma

Study Group (JPLSG). *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Dec;67(12):e28692. doi: 10.1002/pbc.28692. Epub 2020 Sep 4.

- Yamasaki S, A Kada, 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 AM, mi Iwasaki H, Nagai H. Phase II study of dose - adjusted gemcitabine, dexamethasone, cisplatin, and rituximab in elderly relapsed diffuse large B - cell lymphoma patients. RESEARCH ARTICLE <https://doi.org/10.1002/jha2.111>
- Fukano R, Mori T, Sekimizu M, Choi I, Kada A, Saito AM, Asada R, Takeuchi K, Terauchi T, Tateishi U, Horibe K, Nagai H. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial *Cancer Sci*. 2020 Dec;111(12):4540-4547. doi: 10.1111/cas.14671. Epub 2020 Oct 28.
- Saito T, Hatta Y, Hayakawa F, Takahashi T, Hagihara M, Iida H, Minauchi K, Yamazaki E, Sugiura I, Murayama T, Sakura T, Mori N, Imai K, Yahagi Y, Atsuta Y, Saito AM, Hirakawa A, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y, Japan Adult Leukemia Study Group. Combination of clofarabine,

etoposide, and cyclophosphamide in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: A phase 1/2 dose-escalation study by the Japan Adult Leukemia Study Group *International Journal of Hematology Int J Hematol*. 2021 Mar;113(3):395-403. doi: 10.1007/s12185-020-03032-3. Epub 2020 Nov 23.

2. 学会発表
 - 再発・難治 T 細胞性急性リンパ性白血病に対する FLEND 療法 (ネララビン、フルダラビン、エトポシド) — JCCG 研究, JPLSG ALL-RT11. 熊本忠史, 後藤裕明, 小川千登世, 堀嘉成, 出口隆生, 荒木拓也, 齋藤明子, 真部淳, 堀部敬三, 豊田秀実. 第 62 回日本小児血液・がん学会学術集会 (オンライン) 2020 年 11 月 20 日 口頭発表
- 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