

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

研究分担者 石田 文宏 信州大学医学部保健学系検査技術科学専攻病因・病体検査学  
領域・教授

## 研究要旨

2004 年度から本研究班が実施した全国調査により特発性および続発性赤芽球癆に対する治療の有効性と予後が明らかになり、これらの研究成果をもとに病因別の赤芽球癆診療の参照ガイドが 2011 年度に作成された。同参照ガイドによる後天性慢性赤芽球癆の予後改善の有無および難治例における鉄キレート療法の有効性を明らかにすることを目的として、日本血液学会血液疾患登録事業との共同による前向き観察研究を計画し、2016 年度より開始した。全国から 103 例の後天性赤芽球癆症例が登録された。2026 年 3 月末日まで前向きに観察する計画である。2019 年および 2020 年に追跡調査を実施し、その結果を集計・解析中である。

### A. 研究目的

後天性慢性赤芽球癆は赤血球系前駆細胞の増殖・分化の障害による難治性貧血であり、2015 年 7 月に指定難病として認定された。後天性慢性赤芽球癆に対する至適治療の確立のため、前向きコホート研究のデザインのもとに、一次エンドポイントとして後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントとして免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後を縦断的に調査する。

### B. 研究方法

- 1) 研究デザイン：前向きコホート縦断的観察研究 (cohort longitudinal observational study)
- 2) 介入：なし
- 3) 登録対象症例の抽出：2006～2015 年度に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例の登録情報の一部提供を依頼する。登録医に研究協力依頼をし、承諾の得られた登録医に症例登

録票を送付する。

- 4) 調査項目：宿主因子、診断に関連する項目、治療奏効など。
- 5) フォローアップ：1 年に 1 回調査票を送付。
- 6) エンドポイント：一次エンドポイントは後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントは免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後とする。
- 7) 研究期間：最後に登録された症例の観察期間が 5 年を経過した時点で中間解析を行い、同じく 10 年を経過した時点で試験を終了する。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針平成 29 年 2 月 28 日一部改正」に則り、原則登録対象者より研究参加への同意（以下 IC）を取得することとし、IC 取得困難な場合には匿名化情報の提供について機関の長の承諾を得ることとする。なお本研究計画の概要は特発性造血障害に

関する調査研究班のホームページに公開し、UMIN-CTRに登録している（UMIN000024807）。

### C. 研究結果

本研究計画は2016年2月に秋田大学研究倫理審査委員会および日本血液学会学術・統計調査委員会および倫理委員会で承認された。2006～2015年度に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例554例が抽出され、日本血液学会学術・統計調査委員会よりデータの提供を受けた。登録医より181例について研究参加への同意を得た。103症例が登録された。免疫抑制薬の初回寛解導入療法奏効率は、プレドニゾロン8/9（89%）、シクロスポリン43/51（84%）、シクロホスファミド2/2（100%）であった。22例が死亡していた。2019年に初回予後調査を実施した。2020年4月の研究責任者の交代に伴い、研究代表施設の変更およびデータ移管に関して信州大学医倫理委員会で承認された。11月には第2回目の予後調査を実施した。現在調査票を回収し、結果を解析中である。

### D. 考察

2004年度の全国調査研究（Sawadaら、Haematologica 2007）での特発性赤芽球癆症例のシクロスポリン奏効率は74%で、本研究での初回寛解導入療法奏効率もほぼ同等であり、また、シクロスポリンは免疫抑制薬の中で最も多く選択されていた。赤芽球癆診療の参照ガイドでの記載を参照に臨床現場で治療されていることが示唆された。

今後、本研究の症例登録時登録項目や予後調査継続および結果の解析により赤芽球癆診療の参照ガイドの改定に役立つ情報の創出につなげたい。

### E. 結論

本事業により、国内外で類を見ない後天性慢性赤芽球癆のコホート研究の遂行が期待される。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 石田文宏. 後天性赤芽球癆の病態と治療研究の進歩. 臨床血液 61(9) 92-98, 2020.
- Yamane T, Kawakami T, Sekiguchi N, Kobayashi J, Ueki T, Kobayashi H, Kwakami F, Nishina S, Sakai H, Ohimi K, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. High frequency of *STAT3* gene mutations in TCR $\gamma\delta$  type T-cell large granular lymphocytic leukemia: Implications for molecular diagnostics. *British J Haematol* 2020 190(5);e301-e304.
- Fujishima N, Kohanaru J, Koyota S, Kuba K, saga T, Omokawa A, Moritoki Y, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Toyoma K, Yamasaki H, Usuki K, Nkashima Y, Sato S, Miyazaki Y, Nannya Y, Ogawa S, Sawada K, Hirokawa M. Clonal hematopoiesis in adult pure red cell aplasia. *Sci Reports* 2021; 11:2253.

#### 2. 学会発表

- Kawakami T, Yamane T, Kawakami F, Kobayashi J, Sekiguchi N, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. Specific immunophenotype of CD8+T cells in patients with refractory pure red cell aplasia. 第82回日本血液学会学術集会, オンライン, 2020.
- Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Kobayashi J, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakao S, Hirokawa M, Nakazawa H, Ishida F. Clonal T cells and *STAT3* mutations in acquired pure red cell aplasia. 第82回日本血液学会学術集会, オンライン, 2020.
- Ishida F. Recent progress in the diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. 第82回日本血液学会学術集会, オンライン, 2020.
- Barila G, Teramo A, Cheson H, Calabretto G, Chahal J, Vienzetto C, Almeida J, Shemo B, Min S, Gasparini VR, Pavan L, Oshimi K, Sokol L, Ishida F, Lamy T, Orfao A, Morice WG, Loughran T, Semenzato G, Zambello R. T-gamma/delta large granular lymphocyte leukemia identified a subset of patients with more symptomatic disease: Analysis of a collaborative international cohort of 130 patients. 25<sup>th</sup> EHA meeting. June 11-22, オンライン, 2020.

#### 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