

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・病態検査学領域・教授

研究要旨

2004 年度以降、本研究班が実施してきた後天性赤芽球癆に関する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改訂されてきた。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検証するために、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。2019 年から追跡調査を実施しており、5 年が経過し中間解析のため 91 例に関してデータ固定作業を行った。後天性赤芽球癆に対する近年の治療法の実態と生命予後が明らかになることが期待される。

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。登録医に研究協力を依頼し、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した。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 年秋田大学研究倫理審査委員会、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のうち 103 症例が本研究に登録された。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。2020 年 4 月に研究代表施設を変更し、データを移管した。2019 年以降は予後調査を実施中である。2022 年に 5 年の中間解析時期を迎え、91 例のデータ固定作業を行っている。

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はほぼ同等であり、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し臨床現場で治療されていることが示唆された。予定されていた中間解析の実施で近年の治療成績及び予後が明らかになることが期待される。

今後、本研究の症例登録時登録項目や予後調査の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

●Nakazawa H, Sakai K, Ohta A, Fujishima N, Matsuda A, Hosokawa K, Nakamura F, Nakao S, Mitani K, Ishida F. Incidence of acquired pure red cell aplasia: A nationwide epidemiologic analysis with two registry databases in Japan. *Blood Adv* 6;6282-90. 2022.

●Kawakami T, Nakazawa H, Ishida F. Somatic mutations in acquired pure red cell aplasia. *Seminars in Hematology* 2022 59;131-136.

Huhtanen J, Bhattacharya D, Lönnberg T, Kankainen M, Kerr C, Theodoropoulos J, Rajala H, Gurnari C, Kasanen T, Braun T, Teramo A, Zambello R, Herling M, Ishida F, Kawakami T, Salmi M, Loughran T, Maciejewski JP, Lähdesmäki H, Kelkka T, Mustjoki S. Single-cell characterization of leukemic and non-leukemic immune repertoires in CD8⁺ T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Nat Commun* 2022 13 ;1981.

●Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Maruyama M, Kobayashi J, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Hamanaka K, Hirokawa M, Nakao S, Nakazawa H, Ishida F. T cell clonal expansion and STAT3 mutations: a characteristic feature of acquired chronic T cell-mediated pure red cell aplasia. *Int J Hematol* 2022 115; 816-825.

2. 学会発表

● Ishida F. Clinical and pathophysiological features of acquired pure red cell aplasia. 第 84 回日本血液学会学術集会, 福岡, 2022.

● Kawakami T, Yamane T, Kawakami F, Maruyama M, Ida N, Mizuno Y, Asakura A, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. Mutational profiles of *STAT3* and clonal hematopoiesis-related genes characteristic of acquired PRCA. 第 84 回日本血液学会学術集会, 福岡, 2022.

● Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Kobayashi J, Maruyama M, Ida N, Mizuno Y, Asakura A, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. Chronological alterations of thymoma-associated PRCA. 第 84 回日本血液学会学術集会, 福岡, 2022.

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