

後天性慢性赤芽球癆における免疫抑制療法と予後追跡調査

特発性造血障害班赤芽球癆コホート調査 (PRCA2016)

研 究 実 施 計 画 書

研究責任者 信州大学医学部保健学科 病因・病態検査学

石田 文宏

版数	作成日
第 1.0 版	2020 年 3 月 25 日
第 2 版	2022 年 6 月 6 日

1. 背景

赤芽球癆(pure red cell aplasia:PRCA)は、正球性正色素性貧血と網赤血球の著減及び骨髓赤芽球の著減を特徴とする症候群である。先天性と後天性があり、先天性赤芽球癆として Diamond-Blackfan 貧血がある。後天性は臨床経過から急性と慢性に区分される。後天性慢性赤芽球癆は病因不明の特発性と基礎疾患を有する続発性に分類される。後天性慢性赤芽球癆は比較的稀な疾患で、年間罹患率は 100 万人あたり約 0.3 人と考えられる。日本血液学会の疾患登録では年間 100 例程度の新規症例が登録されている。後天性慢性赤芽球癆の病型は多様であり、その原因によって治療効果が異なり、それぞれの病型ごとの免疫抑制の有効率、寛解維持療法の要否、長期予後についてはほとんど明らかにされていなかった。そのため厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班は 2004 年と 2006 年に全国調査を行い、その結果を踏まえて診療の参照ガイドを作成した。また全国調査の結果から、後天性慢性赤芽球癆の予後に負の影響を与えることが予測される因子として、非寛解による輸血依存性と臓器障害、感染症などの治療関連合併症、悪性腫瘍の合併などが推定された。診療の参照ガイドでは、原病に対する治療指針と共に、輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の推奨にも言及している。^{1,2,3)}

本研究は、2006 年～2015 年の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録及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後天性慢性赤芽球癆症例について前向き観察研究を行うものである。

前述の診療の参照ガイドが作成されたことにより、比較的統一された方針で治療が行われるようになった。本研究は、このことが後天性慢性赤芽球癆の予後改善に繋がったか否か明らかにすることを主目的としている。

本研究は、秋田大学総合診療・検査診断学講座の廣川誠教授が研究責任者として実施されていたが、同氏の退職に伴い本学が引き継ぐこととなった。

2. 目的

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。

3. 対象者

2006～2015 年度の 10 年間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

4. 適格性の基準

4.1. 選択基準

1 後天性慢性赤芽球癆と診断された 20 歳以上の者
2006～2015 年度の 10 年間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ている者

4.2. 除外基準

研究責任者が被験者として不適当と判断した者

4.3. 代諾者による同意が必要な被験者とその理由

該当なし

5. 方法

5.1. 研究の種類・デザイン

介入を伴わない前向きコホート縦断的観察研究

5.2. 研究のアウトライン

・2006～2015 年度の 10 年間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施設名、登録医師名、匿名化システム番号の提供を依頼する。登録医に研究協力依頼し、承諾の得られた登録医に症例登録票を送付する。

・2017 年から症例登録が開始となり、現在までに 103 例が登録された。

2019 年 11 月に第 1 回の追跡調査が実施された。

・本研究は多施設共同研究であり、本学は主任施設として参加施設からのデータを収集し解析する。

5.3. 中止基準

研究責任者又は研究分担者は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。また、中止の理由の詳細を症例報告書に記載する。

1)被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

- 2)登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3)研究全体が中止された場合
- 4)その他の理由により、研究責任者又は研究分担者が研究を中止することが必要と判断した場合

6. 観察・検査項目とスケジュール

6.1. 調査項目

6.1.1 登録時調査項目

- 1) 宿主因子
 - (1) 診断時年齢
 - (2) 体重
 - (3) 併存症：慢性腎臓病

 - 2) 診断に関連する項目
 - (1) 赤芽球癆の診断日
 - (2) 家族内赤芽球癆症例の有無
 - (3) 先天奇形の有無
 - (4) 病型
 - (5) 重症度
 - (6) 検査成績
- 末梢血液学的検査：WBC、RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、網赤血球数および%、白血球分画、MCV, MCH, MCHC、フェリチン
 - 骨髄検査：有核細胞数、巨核球数、赤芽球比率、骨髄芽球比率、異型性の有無
 - 骨髄染色体分析：異常の有無
 - 病歴
 - 薬剤服用歴
 - 感染症の先行
 - 血清エリスロポエチン濃度を含む血液生化学検査
 - 自己抗体を含む免疫学検査
 - 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等による他の造血器疾患の判定
 - リンパ球サブセット解析
 - T細胞抗原受容体（TCR）遺伝子の再構成
 - ヒトパルボウイルス B19 を含むウイルス学検査
 - 画像検査による胸腺腫、悪性腫瘍の検索

3) 寛解導入療法に関連した項目

- (1) 輸血開始日
- (2) 輸血終了日
- (3) 免疫抑制療法
- (4) 効果

6.1.2 フォローアップ

- 1) 1年に1回調査票を登録医に送付。
- 2) 調査項目(全て各施設からの情報)
 - (1) 再発の有無
 - (2) 輸血開始日
 - (3) 輸血終了日
 - (4) 再発時投与中の薬剤
 - (5) 再寛解導入療法に用いた薬剤
 - (6) 効果
 - (7) 入院を要する有害事象
 - (8) 最終観察日
 - (9) 最終観察日における転帰

7.有害事象の評価・報告

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であり、本研究による新たな侵襲はなく、研究に伴う有害事象の発生の可能性はない。

8. 期待される利益及び予想される不利益

8.1. 臨床研究に参加することによる利益

本研究に参加することにより、被験者に直接的な利益は生じない。しかし、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

8.2. 臨床研究に参加することによる不利益

本研究に参加することにより、被験者に直接的な不利益は生じない。

9. 研究の終了、中止、中断

9.1. 研究の終了

研究の終了時に研究責任者は、速やかに終了報告書を医学部長に提出する。また、共同研究機関での研究の終了時には、研究責任者は、速やかに終了報告書を研究機関の長に提出する。

9.2. 研究の中止、中断

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- ・ 倫理指針及び研究実施計画書からの逸脱、契約違反等を行い、適切な研究継続が困難と判断された場合
- ・ 本学倫理委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

10. 目標症例数と研究期間

10.1. 目標症例数及び設定根拠

対象症例数 全体 103 例、うち信州大学症例なし

【設定根拠】2006 年から 2015 年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ている成人赤芽球癆症例を対象としており、今後の追加症例はない。

10.2 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。

登録期間：終了している。

研究・解析期間：倫理委員会承認後～2025 年 4 月 30 日

11. エンドポイント

- 1) 一次エンドポイント：後天性慢性赤芽球癆の全生存
二次エンドポイント：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

12. 解析・分析方法

「6. 観察項目とスケジュール」に記載されているデータを使用し、後天性赤芽球癆

の全生存率、免疫抑制療法の奏効率、輸血依存性の割合。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などについて、t 検定、 χ^2 検定、logrank 検定、多変量解析等にて解析する。

13.倫理的事項

13.1. 遵守すべき規則

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年5月29日一部改正）に従って本研究を実施する。

13.2.実施計画書の変更

本研究の研究実施計画書等の文書の変更又は改訂を行う場合は、あらかじめ本学倫理委員会の承認を得る。

13.3. インフォームドコンセント

本研究は登録時の既存情報と登録後に新たな情報を取得するものであり、試料は取得しない。研究対象者に対する侵襲ならびに介入はなく、かつ取得する情報は匿名化（登録施設において連結可能）されている。「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（文書IC、あるいは口頭IC+診療録に記録を残す）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（<http://zoketsushogaihan.com>）、UMIN-CTR に登録している（UMIN000024807）。なお5.3.に記載の通り、被検者は一度研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できる。しかし撤回以前のデータについて、すでに分析を行っていたり結果が公表されていた場合、その結果は破棄できないことがあることを患者に伝える。

13.4 個人情報の取り扱い

参加施設には1年に1度調査票を送付し、主任施設で返送された情報を管理する。登録実施施設において個人情報は匿名化される。本研究は前向きコホート研究であるため研究対象者の追跡情報を取得することから、連結可能な登録番号を付与するが、対応表は登録施設でのみ管理される。調査対象者の氏名および個人を特定する情報の公表はいかなる形でも行われたい。

連結可能匿名化された情報は、研究代表者及び研究事務局が管理する専用パソコンで管理し、電子データはパスワードをかけた状態で保管される。パソコンへのアクセスはパスワード設定を行う。パソコンは鍵のかかる部屋で保管する。

13.5 倫理委員会等の承認

研究実施計画書等その他必要な文書について共同研究機関の倫理委員会等の審査を受け、当該機関の長による実施の許可を得た上で、研究を開始することとする。

14. 研究の資金及び利益相反

本研究は、特発性造血障害に関する調査研究班から支出される研究資金で実施する。また、本研究の研究担当者は、「信州大学医学部倫理審査申請の手順」にしたがって、信州大学臨床研究に係る利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。共同研究機関においては各機関で定められた利益相反に関する規程に基づき、本研究に係る利益相反に関する状況について必要な手続きを行う。

15. 被験者の費用負担又は謝礼

本研究は日常診療を行って被験者の情報を収集する観察研究であるため、研究に参加することによって被験者の費用負担が増加することはない。

16. 健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、日常診療を行って被験者の情報を利用するものである。従って、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

17. 情報の保存及び使用方法

17.1 情報の保存等について

本研究に係る情報（研究に係わる文書及び研究データ等）は、管理責任者（研究責任者）のもと、論文等の成果発表後 10 年間、研究事務局の施錠可能な保管庫に保管する。保管期間終了後、紙データは匿名化されたままシュレッダー等を用いて廃棄し、電子データはデータを完全に消去する。共同研究機関での対応については、主任施設に準ずることとする。

17.2 データの二次利用について

本試験で得られた情報については、改めて研究計画書を作成し本学倫理委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人情報とリンクしない形で二次利用することがあり得る。その際は新たに、研究実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を得た上で実施する。

18. 試料・情報の提供に関する記録

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の「第 5 章／第 12 インフォームド・コンセントを受ける手続等」に基づき、下記の事項の記録を作成・保管する。

- (1) 提供元の機関名：別添資料 1 に記載の通り
- (2) 提供を受ける試料・情報：「6. 観察・検査項目とスケジュール」に記載の通り
- (3) 提供方法：郵送
- (4) 提供元の機関における取得の経緯：診療の過程で取得

試料・情報の提供に関する記録として、本研究実施計画書等、必要事項を記載した文書を「17.1 情報の保存等について」の保管期間に従い保管する。

なお、提供元の機関における記録作成・保管の義務は提供先の機関である信州大学が代行する。

19. 進捗状況の報告

研究の進捗状況を 1 年に 1 回本学倫理委員会に報告する。研究を終了したときは、医学部長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

共同研究機関においては、研究の進捗状況を 1 年に 1 回研究機関の長に報告する。研究を終了したときは、研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

20. 研究成果の帰属

本研究の成果は、本学および特発性造血障害に関する調査研究班に帰属するものとする。研究責任者は、本研究の成果を関連学会（日本血液学会等）や論文にて公表する。

21. 研究実施体制

【信州大学における実施体制】

<研究者>

- 石田 文宏 信州大学医学部保健学科 病因病態検査学・教授（統括・解析担当）
 - 中澤 英之 信州大学医学部附属病院 血液内科・講師（解析担当）
 - 酒井 香生子 信州大学医学部附属病院 血液内科・医員（データ収集、解析担当）
- （○：研究責任者）

【全体の研究代表者】

石田 文宏 信州大学医学部保健学科 病因・病態検査学・教授（統括・解析担当）
〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1
TEL:0263-37-2391
Email: fumishi@shinshu-u.ac.jp

【研究事務局】

酒井 香生子 信州大学医学部附属病院 血液内科・医員（データ収集、解析担当）
〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1
TEL:0263-35-4600
Email: kaokos@shinshu-u.ac.jp

【共同研究者】

廣川 誠 秋田大学総合診療・検査診断学・教授
藤島直仁 能代厚生医療センター・血液内科
張替秀郎 東北大学血液免疫学・教授
松田 晃 埼玉医科大学国際医療センター造血管腫瘍科・教授
小松則夫 順天堂大学血液学・特任教授
通山 薫 川崎医科大学検査診断学（病態解析学）・教授
米村雄士 熊本県赤十字血液センター/熊本大学病院 輸血細胞治療部・血液内科
中尾真二 金沢大学細胞移植学講座・教授
荒井俊也 東京警察病院血液内科・主任医長
黒川峰夫 東京大学血液腫瘍内科学・教授

【参加施設】

日本血液学会血液疾患登録参加施設
国立病院機構所属施設
詳細は「別添資料 1」の通り

22. 参考資料・文献リスト

1. 澤田賢一 廣川誠. 赤芽球癆. 難治性貧血の診療ガイド、難治性貧血の診療ガイド編集委員会. 2011;南江堂、東京:31-52.
2. 石田文宏. 赤芽球癆の診断と治療. 2019;血液内科 79(2):175-179
3. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Br J Haematol.* 2015;169(6):879-886.