

第25回国立病院血液同好会
(第1回国立病院機構血液同好会)

日時：平成17年10月13日

場所：広島

【一般講演】

1) 虚血性心疾患における血小板指数の検討

国立病院機構呉医療センター

内科 井原 章裕

虚血性心疾患 (IHD) の血小板容積は増大し, 冠動脈血栓の危険因子と報告されている。冠動脈造影を施行した IHD の血小板指数, すなわち血小板数 (PLT), MPV, 大型血小板比率 (P-LCR), 血小板分布幅 (PDW), 血中 von Willebrand 因子抗原 (VWF: Ag), D-dimer, TAT と血小板指数の関連を検討した。急性期を除いた IHD87例 (平均67歳) を冠動脈造影陰性群 (n=27), 1枝病変群 (n=23), 2枝以上病変群 (n=37) に分類し, 高齢者正常人 (OC) 70例 (平均74歳) と若年者 (YC) 38例 (平均30歳) の血小板指数と比較した。VWF: Ag の高値は血小板数の減少を示し, OC では MPV, P-LCR および PDW 値と正の相関があり, TAT の高値は IHD では MPV, P-LCR および PDW 値と正の相関があった。VWF: Ag は, 動脈硬化の初期に関与し, TAT 値は動脈硬化の進行期に関与すると考えられた。MPV, P-LCR および PDW の測定が IHD の病態の診断に有用であり, とくに P-LCR が低値を示す IHD は冠動脈病変の存在が推定される。

2) 慢性 ITP と診断されていた先天性巨大血小板症

国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター

止血血栓研究部 国島 伸治 岡田 浩美

山崎 鶴夫 浜口 元洋

齋藤 英彦

先天性巨大血小板症は, 先天性に巨大血小板性の血小板減少を呈する疾患群の総称である。近年, 本疾患群は従来考えられていた程まれではないことや, 慢性あるいは難治性 ITP と診断され, 不必要な治療を受ける症例が少なくないことが明らかになっている。今回, 慢性 ITP と診断されていた先天性巨大血小板症の 2 症例を報告する。両症例共に血小板

数は 5-10 万であり, ステロイドに対する反応は認めなかった。症例 1 ではフローサイトメトリー検査で血小板 GPIb 発現低下を認め, GPIb α 遺伝子にヘテロ接合性変異を検出した。症例 2 では末梢血塗抹標本における好中球細胞質内細胞性ミオシン重鎖 IIA 局在異常を認め, MYH 9 遺伝子にヘテロ接合性変異を検出した。

3) 妊娠経過中に発症し, TTP との鑑別が困難であった Upshaw-Schulman 症候群の一例

国立病院機構大阪医療センター

総合内科 井上 信正 佐竹裕美子

池田 弘和

症例: 49歳, 女性。昭和59年 TTP として発症。血小板減少が持続するため FFP の定期投与を行っていた。ADAMTS13 について検討すると活性は著減しているが, 抗 ADAMTS13 抗体は陰性で, USS と診断した。家族の検討で, 本例は父母両者由来の複合ヘテロであることが判明した。

4) 大竹地区に認められた新規家族性血小板減少症の遺伝的解析

国立病院機構広島西医療センター

藤元 貴啓 下村 壮司 名越 久朗

滝本 泰生 沖田 肇

発端者は11歳女兒。幼少時より紫斑, 鼻出血を繰り返し, 消炎鎮痛剤にて鼻出血止まらず, 輸血を受けた。家族歴にて4世代15名に10万以下の血小板減少を認めた。末梢血には巨大血小板を認めず, 血小板形態正常, 同種血小板寿命検査正常, ADP, リストセチン凝集正常, 骨髓巨核球数正常ないし増加, 血中 TPO 値正常, 血小板膜糖タンパクには FACS 検査上異常を認めず, 新規家族性血小板減少症と考えた。1家系24名 (患者15名, 正常5名, 配偶者4名) についてその原因遺伝子座を特定すべく, マクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析を行った。その結果, D17S950 から D17S1607 の間約12cM で最大 LOD score 3.27 (p=0.01) と有意差がみられた。したがって, この家系での血小板減少の原因遺伝子は染色体17番長腕17q21-22 に存在すると考えられた。

5) 脳転移をおこしたホジキンリンパ腫

国立病院機構九州医療センター

血液内科 甲斐 亮三 岩崎 達也

園本格士朗 奥 誠道
栗山 拓郎 近藤 誠司
久保田 晃 岡村 精一

患者は65歳男性，平成15年9月頃から全身掻痒感が出現した。平成16年2月からは腰部から左大腿部痛が出現。平成17年3月に脳の右傍矢上部から円蓋部にかけて腫瘤指摘され，その部分の生検で悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫結節硬化型）と診断された。CBC正常，LDH上昇，HTLV-1抗体陽性。脳脊髄液は軽度の蛋白増加を認めるのみ。脳MRIで前述の部位に腫瘤を認め，近傍の骨髄の一部に造影で強調を認めた。左腸腰筋付近の左後腹膜に大きな腫瘤を認め原発巣と考えた。左右の腸骨などに転移巣を認めた。平成17年5月から大量MTX療法1回。以後ABVD療法，頭蓋内病変に対して放射線療法（40Gy）などを行った。経過中に眼振をともなった小脳失調をおこした。ホジキンリンパ腫の中樞性病変はまれで，0.5%程度の発生とされている。本例はHTLV-1キャリアに発症した中枢神経系にも病変を形成したホジキンリンパ腫であり，まれな一例として報告した。なお，掻痒感や小脳失調はホジキンリンパ腫の随伴症状と考えられた。

6) 悪性リンパ腫の骨髄浸潤における LDH 値の検討

国立病院機構九州医療センター

臨床検査科 飯田 嘉昭

(はじめに)

今回LDH値の上昇が悪性リンパ腫の骨髄浸潤の際の重要な情報となりうるか検討したので報告する。

(対象)

2000年から2005年までの非ホジキンリンパ腫と診断され，骨髄浸潤を認めた62症例と非浸潤例64症例を対象とした。

(方法)

骨髄浸潤症例と非浸潤症例に分け，ROC曲線からLDH値のCut off値を設定し，有意差検定を行い，骨髄浸潤の際の参考値になり得るかどうかが検討した。なお，Cut off値はCut off値の1.5倍，2倍の3ポイントで設定した。IL-2値も同様に検討した。

(結果)

(1)骨髄浸潤の際に，B-cell lymphoma, Diffuse large B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, 成人T細胞リンパ腫(ATLL)はLDHの上昇(Cut off値336U/l)をともなう症例が多く，非浸潤群とも有意差を認めることから，これらの組織型にはLDH

値の上昇は有用であると考えられた。(2)Follicular lymphoma, Lymphoplasmacytic lymphoma, Small lymphocytic lymphomaはLDHの上昇をともなう症例は少数だが，IL-2の上昇をともなう症例は多い。しかしながら，IL-2のみでは非浸潤例と有意差がなく，骨髄浸潤の際のマーカーとはなりえないと考えられた。(3)今後も症例を重ね，検討を続けていく必要があると考えられた。

7) 治療関連 MDS/AML～単一施設における50症例の臨床的検討

国立病院機構九州がんセンター

血液内科 井筒 拳策 喜安 純一
前川 愛子 崔 日承
油布 祐二 鷗池 直邦

症例は1984年から2005年1月までの50例。白血病症例は14例，MDS症例は36例，発症年齢中央値は64歳(20-84歳)であった。一次癌は血液疾患が24例，固形癌が26例であった。死亡例は48例で，直接死因は一次癌によるものは約10%，治療関連MDS/白血病やそれともなう感染症，出血によるものが75%であった。50%生存期間は約8カ月，3年生存率は約10%であった。同種移植を行った5例中，4例は早期の再発等で死亡した。積極的治療群および支持療法群の両群間で生存期間の差は認めず(7カ月vs8カ月)，予後不良であった。予後の改善へ向けて治療法の確立が急務であり，本疾患に対する関心が高まることを期待しここに報告する。

8) 11年前にRAEB-tで発症，6年半後から血小板血症を合併し，AMLに移行後3年半経過している興味ある症例

国立病院機構東京医療センター

血液内科 吉水 夏子 西田 浩子
上野 博則 朴 載源
矢野 尊啓

国立がんセンター中央病院

臨床検査部 熊澤 寛子

(財)駒沢病院

内科 川戸 正文 福井谷祐一

症例は診断時55歳の女性。RAEB-t診断後11年経過していること，血小板数が200万/μlを超える血小板血症を合併したこと，AMLに移行後寛解が得られぬまま現在まで3年半経過していること，長期間投与したスタラシドによる間質性肺炎を合併した

ため化学療法を中断しているが AML の悪化がみられないことなど、まれな経過を示している症例と考えられた。

9) 当院における同種造血幹細胞移植

国立病院機構岡山医療センター

血液内科 角南 一貴 原 嘉孝
朝倉 昇司

平成11年4月1日から平成17年3月31日まで当院で行った同種造血幹細胞移植を報告する。対象症例は48例で、年齢の中央値は43歳、疾患は造血器腫瘍が47例、非腫瘍性疾患が1例であった。血縁間症例は20例、非血縁者骨髄移植症例は28例であった。急性GVHDはI度が7例、II度が13例、III度が9例、IV度が1例であり、慢性GVHDはLDが1例、EDが20例であった。48例中死亡例は29例で原病死は17例、合併症死は12例であった。移植前のリスク別での死因は低リスク群では合併症死が多く、高リスク群では原病死が多かった。急性GVHDの発症頻度、重症度は非血縁者骨髄移植に高く、急性GVHDの重症度が高いほど生存期間が短かった。慢性GVHDも非血縁者骨髄移植に多く、発症症例の生存期間は短かった。

10) 当院で行っている同種造血幹細胞移植後のキメリズム解析

国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター
大橋 春彦

当院で同種造血幹細胞移植後に細胞系統ごとに分画した末梢血細胞を用いた経時的なキメリズム解析を行った44症例（47回の移植、AML19例、MDS6例、ALL6例、CML2例、MM4例、NHL3例、AA3例、神経芽腫2例）について検討を行った。経過中いずれかの分画でレシピエント由来細胞の残存（MC）を認めた症例は18例であった。移植後最初の解析におけるキメリズム状態と種々の条件（原疾患の寛解の有無、前処置、ドナー、幹細胞ソース）、移植後の経過（再発の有無、生存）との間には明らかに関連は認めなかった。一方、早期からMCが持続した症例および経過中MCとなった症例のほとんど（12例中11例）で再発を認め、この解析が移植後の再発の早期診断に有用である可能性が示唆された。

11) 血液・造血器疾患ネットワーク研究の目指すもの

国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター
堀部 敬三

国立病院機構では、機構が目指す質の高い医療サービスの実現のために、各分野において臨床評価指標のデータ収集を通じた臨床レベルの向上や臨床研究を通じた医療レベルの向上が求められている。名古屋医療センターでは、血液・造血器疾患分野政策医療ネットワーク（血液ネット）の高度専門医療施設として中心的役割を担うことから、血液・造血器疾患分野の臨床研究推進計画を立案した。目標達成のために、現状の分析のための患者データベースの構築、後方視的調査研究による過去の情報分析、新たな検査法を通じた診療連携の構築、新たな治療法の確立のための臨床試験に関する10課題を計画した。血液ネットは、11の専門医療施設のほか、機構の医療機関で血液臨床を行っているすべての施設の協力を得て臨床研究を推進していきたいと考えている。これにより、機構内にとどまらず、わが国の血液・造血器疾患の診療の質と治療成績の向上が期待される。

12) 国立病院機構施設内における血液・造血器疾患登録

国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター
濱口 元洋 横澤 敏也 堀部 敬三

目的：血液・造血器疾患分野において、疾患登録を実施することにより、治療法、治療効果、問題点を国立病院機構各施設で共有し、評価と分析をすることが医療レベルの向上に必須である。患者データベースを構築することにより、質の高い臨床研究ならびに診療の高度化、標準化が可能となる。方法：データセンターを名古屋医療センター臨床研究センターに設置し、各施設の端末から、疾患登録を行う。Web上に疾患登録サイトを作成し、患者情報を直接入力する。データベースは、個人情報保護され、①病院名、担当医、患者（イニシャル、IDは暗号化）、性別、年齢、診断日、診断、最終確認日、転帰、②病名は腫瘍性疾患、非腫瘍性疾患に分類し、血液疾患が洩れなく登録できるシステムとする。

13) 政策医療ネットワークにおける低悪性度B細胞性リンパ腫に対するRituximabの新規臨床試験の紹介

国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター
永井 宏和

目的

寛解導入療法（リツキシマブ単独療法）後に維持療法（リツキシマブ単独療法）を行いその有効性と安全性を評価する。

対象・方法

初発・再発の低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対しリツキシマブ集中療法（ $375\text{mg}/\text{m}^2 \times 8$ ）による寛解導入を行い、以後 6 カ月毎に $375\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$ による維持療法を 2 年間行う（臨床 II 相試験）。多施設共同研究であり、国立病院機構の血液専門施設 25 施設の参加予定である。登録期間 3 年、目標症例数 42 例。Primary endpoint は全奏効率、secondary endpoint は無増悪生存率、腫瘍増殖抑制期間、安全性、全生存率とする。

結語

リツキシマブの単独寛解導入療法と維持療法が確立した治療法となれば、他の抗癌剤を併用せず外来（入院期間がきわめて短い）を中心とした QOL の高い治療が可能となる。

14) 政策医療ネットワークにおける中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）に対する Rituximab を併用した MTX 大量療法の新規の紹介

国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター
横澤 敏也

PCNSL は、まれな疾患であるが近年増加している。欧米では MTX 大量療法を含む化学療法 + 全脳放射線照射が標準的治療として確立している。今回我々は、導入療法としての Rituximab と MTX 大量の併用療法の有効性と安全性を検討する臨床第 II

相試験を計画中である。Day 1 に Rituximab を点滴静注し、Day 2 に MTX ($3.5\text{g}/\text{m}^2$) を点滴静注（4 時間）する化学療法を 5 コースし、終了後に、60 歳未満の CR 例は 30Gy、Non-CR 例は 40Gy、60 歳以上で CR 例では RT なし、Non-CR 例は 40Gy の全脳照射を行う。また一部の症例では Rituximab の血中濃度と髄液濃度の測定を行う。

【特別講演】

HLA 不一致移植の現状

国立病院機構呉医療センター

血液内科 西浦 哲雄

近年、造血幹細胞移植は種々の造血器悪性腫瘍の根治的治療の一つとして当院では同胞や公的バンクにおいて HLA 一致提供者の得られない絶対予後不良の患者において HLA 2/3 座不一致移植を行いその成績について検討し良好な成績を得たので報告する。当院では現在まで 7 例の HLA 2/3 座不一致移植の母児間、NIMA 相補移植を行ってきた。前処置はフルダラ、ブスルファンを中心とした骨髄非破壊的あるいは TBI、CY 大量の通常の骨髄破壊的前処置を行い、GVHD 予防は FK506、MTX、ステロイド、MMF を併用した。7 例中 6 例は生着し急性 GVHD はステロイド等でコントロール可能であった。1 例は早期に死亡した。6 例中 4 例は長期生存し、肺等の慢性 GVHD が問題となっている。2 例は再発死亡した。当院の検討から予後不良の造血器悪性腫瘍患者において未処理の HLA 不一致造血幹細胞移植は GVHD の工夫により十分実施可能な治療法であることが示唆された。