

4) 太田晶子、仁科基子、石島英樹、永井正規、井戸正利. 特定疾患受給申請に関する都道府県調査一申請・審査、臨床調査個人票の電子入力状況一. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 平成20年度総括・分担研究報告書 2009 : 25-28.

F. 研究発表
1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

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

表1. 再生不良性貧血の臨床調査個人票入力率 (2012年8月現在)

年度	入力件数	特定疾患医療受給者数証所持者数*	入力率	登録者証所持者数*	
	①		①/②	③	②+③
2003	6,956	9,680	0.719		9,680
2004	6,162	9,173	0.672	1,336	10,509
2005	5,835	8,997	0.649	1,825	10,822
2006	5,081	9,010	0.564	2,149	11,159
2007	4,558	9,162	0.497	2,515	11,677
2008	6,436	9,301	0.692	2,714	12,015
2009	7,505	9,479	0.792	2,914	12,393
2010	6,754	9,417	0.717	2,952	12,369
2011	5,163		0.548		

*: 衛生行政報告例^{1)~3)}による。なお、2010年度は東日本大震災の影響により、宮城県及び福島県が含まれていない。

表2. 再生不良性貧血の臨床調査個人票入力率、都道府県別（2012年8月現在）

年度	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
00全国	0.72	0.67	0.65	0.56	0.50	0.69	0.79	0.72	0.55
01北海道	0.00	0.00	0.82	0.00	0.00	0.91	0.57	0.00	0.00
02青森	0.98	1.01	0.97	0.96	0.57	0.96	0.98	0.96	0.95
03岩手	0.29	1.01	1.03	1.08	0.99	1.03	1.04	1.13	1.21
04宮城	0.99	0.92	0.67	1.13	1.07	1.02	0.95
05秋田	1.03	0.88	0.88	1.01	0.95	1.03	1.06	1.01	1.10
06山形	1.33	1.09	1.07	1.09	0.99	0.98	0.93	0.92	0.00
07福島	1.07	1.06	0.99	0.16	0.10	0.15	1.03
08茨城	1.01	0.82	1.11	0.00	0.02	1.07	0.96	1.01	0.99
09栃木	1.20	1.02	1.04	1.10	1.07	1.12	1.09	1.05	1.14
10群馬	0.81	0.97	0.94	0.98	0.99	1.03	1.06	1.06	1.01
11埼玉	0.69	0.12	0.20	0.28	0.14	0.13	0.98	0.04	1.06
12千葉	0.75	0.76	0.76	0.47	0.88	1.01	1.02	0.87	0.55
13東京	0.54	0.85	0.10	0.10	0.07	1.01	1.00	1.01	1.05
14神奈川	0.83	0.90	0.77	0.74	0.86	0.95	0.20	0.65	0.81
15新潟	1.19	0.85	0.65	0.77	0.00	0.89	0.80	0.01	0.01
16富山	1.29	1.11	1.09	1.05	1.10	1.03	1.11	1.06	1.13
17石川	0.92	0.95	1.23	1.04	1.01	0.99	1.02	0.99	0.93
18福井	1.20	1.07	1.04	1.09	1.04	0.98	1.00	0.99	1.10
19山梨	1.00	0.98	1.10	1.04	1.02	1.06	1.06	1.08	1.08
20長野	0.77	0.10	0.18	0.12	0.11	0.36	0.30	0.27	0.00
21岐阜	0.91	0.93	1.02	1.05	1.06	0.03	1.09	1.11	1.06
22静岡	0.90	0.15	0.84	0.00	0.94	0.00	1.02	1.03	1.13
23愛知	0.88	0.78	0.16	0.00	0.00	0.00	1.08	0.05	0.36
24三重	0.00	0.49	0.00	0.87	0.68	0.16	0.03	0.00	0.00
25滋賀	0.54	0.00	0.00	0.86	1.01	0.76	0.86	0.00	0.00
26京都	0.00	0.96	1.04	1.02	0.06	0.01	1.01	1.06	0.09
27大阪	0.90	0.99	0.99	0.90	1.01	1.02	0.13	1.04	0.14
28兵庫	0.80	0.91	1.04	1.01	0.00	1.03	1.01	1.03	0.00
29奈良	0.98	0.99	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.85	0.00
30和歌山	1.15	0.19	1.03	1.07	0.82	0.54	0.72	1.03	0.00
31鳥取	0.75	0.84	1.05	1.06	0.89	0.67	1.06	1.06	0.92
32島根	1.16	0.00	1.31	0.00	0.00	0.00	0.99	1.03	1.05
33岡山	0.91	0.10	0.84	0.90	1.06	0.91	0.92	0.19	0.07
34広島	0.40	0.91	0.07	0.89	0.92	1.01	0.92	0.11	0.07
35山口	1.05	0.33	1.06	1.04	1.04	1.05	1.10	1.07	0.00
36徳島	0.00	1.06	1.06	1.03	0.00	0.09	1.05	1.06	0.00
37香川	0.76	0.88	1.02	1.00	0.92	1.07	1.06	1.10	0.21
38愛媛	0.94	0.88	1.17	1.07	0.89	1.12	1.09	1.08	1.18
39高知	1.06	1.11	1.04	1.10	0.00	0.94	0.83	1.02	1.00
40福岡	0.00	0.00	0.00	0.04	0.14	0.11	0.99	0.17	0.00
41佐賀	0.76	1.06	0.00	0.91	0.00	0.00	0.05	0.51	0.00
42長崎	0.96	1.05	1.08	0.94	0.00	1.07	1.08	0.95	1.08
43熊本	0.65	0.91	0.77	0.80	0.00	0.87	0.90	1.06	1.02
44大分	1.23	0.00	0.00	0.00	0.14	1.06	1.03	1.03	0.96
45宮崎	0.00	0.89	0.91	0.00	0.79	0.00	0.14	0.59	0.90
46鹿児島	0.97	0.00	0.00	1.01	0.85	0.00	0.99	1.04	0.39
47沖縄	0.70	0.00	0.00	0.11	0.78	1.00	1.04	1.11	1.08

表3. 個人票入力率別にみた都道府県数（2012年8月現在）

入力率	年度									
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
0.1未満	6	8	9	9	14	10	3	6	16	
0.1-0.79	13	8	10	9	9	9	6	7	6	
0.8-0.94	9	14	5	7	10	5	7	3	4	
0.95-	19	17	23	22	14	23	31	29	19	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

再生不良性貧血の記述疫学—重症度と臨床所見の関係—

研究分担者：太田晶子（埼玉医科大学医学部公衆衛生学・講師）

研究協力者：島田直樹（国際医療福祉大学基礎医学研究センター・教授）

研究要旨

特発性再生不良性貧血で、罹患後間もない患者における、重症度と臨床所見の関係を明らかにすることを目的とした。再生不良性貧血の臨床調査個人票を利用し、入力率が72%と比較的良好な最新年度である2010年度受給者で、入力された特発性再生不良性貧血6,019人の中の、新規受給、発病後1年未満、重症度記載ありの672人について、その重症度と性、年齢、臨床所見との関係を検討し、以下の知見を得た。男に重症が多い。40歳以上では、重症度分布は大きな違いはないが、小児ではStage4-5の重症がやや多い。有所見割合は貧血症状、出血症状、発熱の順に高く、それぞれ重症者に高い。末梢血所見（Hb値、網赤血球数、好中球数、血小板数）は、それぞれ重症度が高くなるにつれて低値を示す。重症度Stage1-2とStage3-5を判別するために有用な所見（すなわち関連のある症状）としては、重症度判定基準に採用されている網赤血球数、好中球数、血小板数の他、貧血症状、出血症状、発熱の各症状があり、ロジスティック回帰分析によるオッズ比は、貧血症状6.41、出血症状、発熱はそれぞれ4.13、4.36で、この3つの症状の中では、貧血症状のオッズ比が最も大きい値であった。これらは重症度判定基準に採用されている項目を利用したうえでもさらに判定に有用であることがわかった。特発性再生不良性貧血、新規受給、発病後1年未満、重症度記載ありの者について、その重症度と性、年齢、臨床所見との関係を示し、最新の受給者の基本的臨床疫学像について一定の所見を得た。今後の課題として、重症度の（個人の）変化に関連する要因の検討を行うことが考えられる。

A. 研究目的

患者数の把握とその疫学特性の把握は疾病対策の基本である。再生不良性貧血は、厚生労働省により特定疾患治療研究事業として医療受給対象疾患に指定されている。臨床調査個人票（個人票）は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。個人票は、本来、治療研究のために利用されるべきものとして作られているが、電子入力が行われるまではその利用が難しかった。しかし2003年度以来、厚生労働省によって本格的に電子

入力されるようになり、その利用が可能となっている。

昨年度、個人票を利用し、再生不良性貧血の性、年齢、発病年齢、病型、重症度分布などの基本的疫学特性を明らかにした。本研究では、特発性再生不良性貧血で、罹患後間もない患者における、重症度と臨床所見の関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

資料として、2012年8月現在電子入力済みの、

2003 年度から 2011 年度までの再生不良性貧血の個人票を利用した。個人票は厚生労働省に文書で利用申請し、使用許可を得た。

同じ年度に新規、更新両方が入力されていた例については、新規のみ採用した。その他、同一症例が重複して入力されていた場合は 1 件のみを採用して解析した。

個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、その割合、入力率を確認することが必要である。2003 年度から 2011 年度の個人票の入力率は、本年度、我々が別稿にまとめた分担報告書「臨床調査個人票データベースの入力率と有用性の検討」に記載したとおりである。

本研究の対象は、入力率が比較的良好な最新年度である 2010 年度の再生不良性貧血個人票が入力された 6,754 件（入力率 72%）のうち、特発性再生不良性貧血、新規受給者、発病後 1 年未満、重症度の記載がある者とした。

分析では、基本的特性である性、年齢別の重症度分布を示した。症状（貧血症状、出血症状、発熱）の有所見割合を重症度 Stage 別に示し、末梢血所見（Hb 値、網赤血球数、好中球数、血小板数）の分布を重症度 Stage 別に示した。

ロジスティック回帰分析を用いて、重症度判定の有用性を臨床所見項目それぞれについてオッズ比で示した。重症度を、Stage1-2 と Stage3-5 の 2 分類にして従属変数とした。説明変数は、性、年齢、貧血症状、出血症状、発熱、網赤血球数、好中球数、血小板数の 8 変数とした。貧血症状、出血症状、発熱は、症状のあり/なしの 2 値に 2 分類し、網赤血球数、好中球数、血小板数は Stage3 以上に分類される基準値（網赤血球数 60,000/ μ l 未満、好中球数 1,000/ μ l 未満、血小板数 50,000/ μ l 未満）を境にした 2 値に分類した変数とした。単変量解析において、上記の 8 変数それぞれについて、各因子（あり/なし）についての重症オッズ（Stage3-5/Stage1-2）のオッズ比を求めた。さらに、上記説明変数の 8 変数すべてを投入した多変

量解析モデルでオッズ比を評価した。
（倫理面への配慮）

本研究は、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱に基づき実施した。利用したデータには、個人名、住所など個人を同定できるものは含まれていない。

C. 研究結果

2010 年度再生不良性貧血の個人票が入力された 6,754 件（入力率 72%）のうち、特発性再生不良性貧血の患者数は 6,019 である。これらの新規、更新別、発病後期間別の患者数を表 1 に示した。特発性再生不良性貧血の患者数 6,019 のうち、新規受給者は 971 人であり、そのうち発病後期間 1 年未満の者は 675 人であった。これら 675 人のうち重症度の記載のある 672 人を解析対象とした。

解析対象 672 人は、男 307 人、女 365 人であった。これらの性・年齢分布を図 1 に示した。年齢分布は男女ともに 2 峰性（10~20 歳代と 70 歳代にピーク）を示した。全体で 20 歳未満が 8.0%、65 歳以上が 53.4%を占めていた。

解析対象（672 人）の重症度分布を、特発性再生不良性貧血患者全体（新規と更新受給を合わせた 6,019 人）と比較して、図 2 に示した。解析対象の重症度分類 Stage3-5 の者は 484 人（72%）であり、特発性再生不良性貧血患者全体と比べ重症の者が多い。

性別と重症度の関係を図 3 に示した。男の方が重症度が高い者が多く、男では、Stage3-5 の者が 76%を占め、そのうち Stage4-5 の者は 56%を占めていた。

年齢と重症度の関係を図 4 に示した。40 歳以上では、重症度分布は大きな違いはなかった。Stage3-5 の者およそ 70%を占めていた。小児では Stage4-5 の重症がやや多かった。

症状と重症度の関係を図 5 に示した。貧血症状、出血症状、発熱の有所見割合は、貧血症状、出血症状、発熱の順に高く、いずれも重症度が高くな

るにつれて高くなっていた。貧血症状を有する者は、軽症、中等症の Stage1、Stage 2 でも約 55% と比較的高く、Stage3 になると上昇し、Stage3-5 では約 90% であった。出血症状は Stage が高くなるにつれて有所見割合も比較的直線的に高くなり、Stage5 で有所見割合は 90% である。発熱は、Stage3、Stage 4 においても、有所見割合は 14~23% 程度であるが、Stage5 になると 61% であった。

末梢血所見 (Hb 値、網赤血球数、好中球数、血小板数) の重症度 Stage 別分布を箱ひげ図に示した (図 6 ~ 図 9)。図の箱の中の横線が中央値、箱の下の横線が 25 パーセントイル、箱の上の横線が 75 パーセントイルである。図 6 に Hb 値 (g/dl) の Stage 別分布を示した。Hb 値の分布は Stage1-2 と Stage3-5 の間でやや差があり、中央値で見ると、Stage1-2 は Hb 値 8~9 g/dl であり、Stage3-5 では Hb 値 6~7 g/dl であった。図 7 に網赤血球数 ($/\mu l$) の Stage 別分布を示した。中央値は、重症度 Stage が高くなるに従って、低くなっていた。Stage4、Stage5 では中央値がそれぞれ、14, 138/ μl 、4, 752/ μl であった。図 8 に好中球数 ($/\mu l$) の重症度 Stage 別分布を示した。重症度が高くなるに従って、中央値は低くなっていた。Stage4、Stage5 の中央値は、それぞれ 466/ μl 、103/ μl であった。図 9 に血小板数 (万/ μl) の重症度 Stage 別分布を示した。重症度が高くなるに従って、中央値は低くなっていた。Stage2、Stage3 の中央値はそれぞれ、2.8 万/ μl 、1.8 万/ μl で、Stage4、Stage5 の中央値はそれぞれ、1 万/ μl 、0.8 万/ μl であった。

ロジスティック回帰分析による、重症度と各臨床所見項目とのオッズ比を表 2 に示した。性、年齢、貧血症状、出血症状、発熱、網赤血球数、好中球数、血小板数の 8 つの各因子 (あり/なし) についての重症オッズ (Stage3-5/Stage1-2) のオッズ比を示している。

単変量モデルにおけるオッズ比をみると、貧血症状はオッズ比 6.41 で、出血症状、発熱のオッズ

比はそれぞれ 4.13、4.36 で、この 3 つの症状の中では、貧血症状のオッズ比が最も大きい値であった。重症度判定基準に採用されている、網赤血球数、好中球数、血小板数、これらのオッズ比は 7.64 から 10.54 と大きな値であった。8 つの因子すべてをまとめて評価した多変量モデルにおけるオッズ比をみると、網赤血球数、好中球数、血小板数の 3 因子が関連するのはもちろんであるが、これらを利用してさらに、貧血症状、出血症状、発熱のオッズ比はそれぞれ 5.67、1.91、3.82 であり、これらが判定に有用であることが示された。

D. 考察

再生不良性貧血の臨床調査個人票を利用し、入力率が 72% と比較的良好な最新年度である 2010 年度受給者で、入力された特発性再生不良性貧血 6,019 人の中の、新規受給、発病後 1 年未満、重症度記載ありの 672 人について、その重症度と性、年齢、臨床所見との関係を検討し、以下の知見を得た。男に重症が多い。40 歳以上では、重症度分布は大きな違いはないが、小児では Stage4-5 の重症がやや多い。有所見割合は貧血症状、出血症状、発熱の順に高く、それぞれ重症者に高い。末梢血所見 (Hb 値、網赤血球数、好中球数、血小板数) は、それぞれ重症度が高くなるにつれて低値を示す。重症度 Stage1-2 と Stage3-5 を判別するために有用な所見 (すなわち関連のある症状) としては、重症度判定基準に採用されている網赤血球数、好中球数、血小板数の他、貧血症状、出血症状、発熱の各症状があり、ロジスティック回帰分析によるオッズ比は、貧血症状 6.41、出血症状、発熱はそれぞれ 4.13、4.36 で、この 3 つの症状の中では、貧血症状のオッズ比が最も大きい値であった。これらは重症度判定基準に採用されている項目を利用したうえでもさらに判定に有用であることがわかった。これらの知見は、個人票の解析によって明らかになる貴重な情報であると考えられる。ただし、これらは新規受給申請し受給した患者につい

てのものであり、初めから受給を受けない患者は含まれていない。

今後の課題として、重症度の（個人の）変化に関連する要因の検討を行うことが考えられる。しかし、受給非継続者の中止理由（死亡、軽快など）が把握されていないため、限界があると考えられる。

今回、特発性再生不良性貧血、新規受給、発病後1年未満、重症度記載ありの者について、その重症度と性、年齢、臨床所見との関係を示し、最新の受給者の基本的臨床疫学像について一定の所見を得た。個人票は、再生不良性貧血の疫学特性を全国規模で経年的に把握できる貴重な情報源であり、今後も有効活用が望まれる。

E. 結論

臨床調査個人票を利用し、特発性再生不良性貧血の重症度と性、年齢、臨床所見の関係を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

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

表 1. 2010 年度入力された特発性再生不良性貧血受給者数、新規・更新別、発病後期間別

	合計		新規		更新	
	n	%	n	%	n	%
合計	6,019	100	971	100	5,048	100
発病後期間(年)						
0	725	12.0	675	69.5	50	1.0
1	505	8.4	92	9.5	413	8.2
2	431	7.2	34	3.5	397	7.9
3	387	6.4	18	1.9	369	7.3
4	375	6.2	11	1.1	364	7.2
5-9	1,300	21.6	39	4.0	1,261	25.0
10-14	795	13.2	14	1.4	781	15.5
15-19	412	6.8	14	1.4	398	7.9
20-	650	10.8	19	2.0	631	12.5
不明	439	7.3	55	5.7	384	7.6
平均(n=5,580)	8.5		1.6		9.8	
標準偏差(SD)	8.99		5.46		8.93	

図 1. 解析対象*の性・年齢分布

* : 2010 年度特発性再生不良性貧血新規受給、発病後 1 年未満、重症度記載ありの 672 人

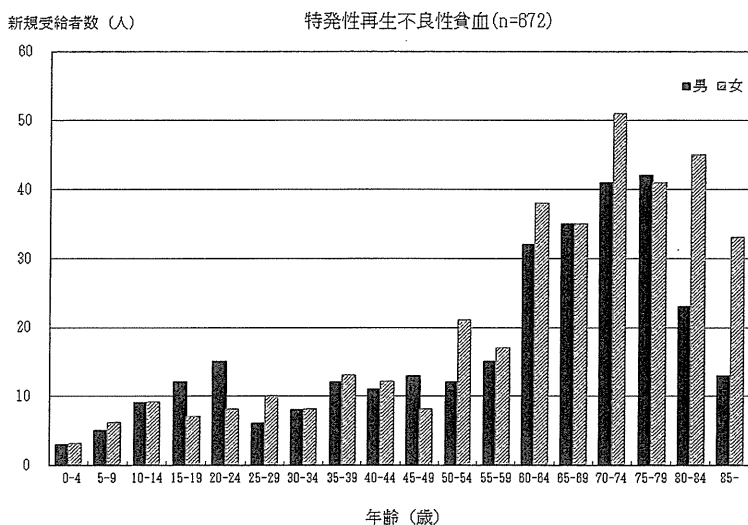


図 2. 解析対象*の重症度分布

* : 2010 年度特発性再生不良性貧血新規受給、発病後 1 年未満、重症度記載ありの 672 人

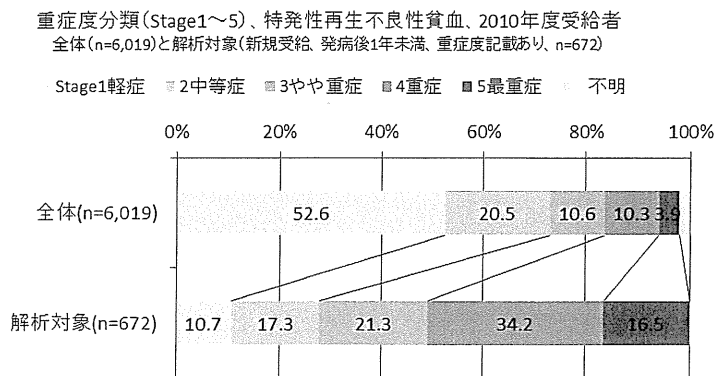


図 3. 性別と重症度の関係

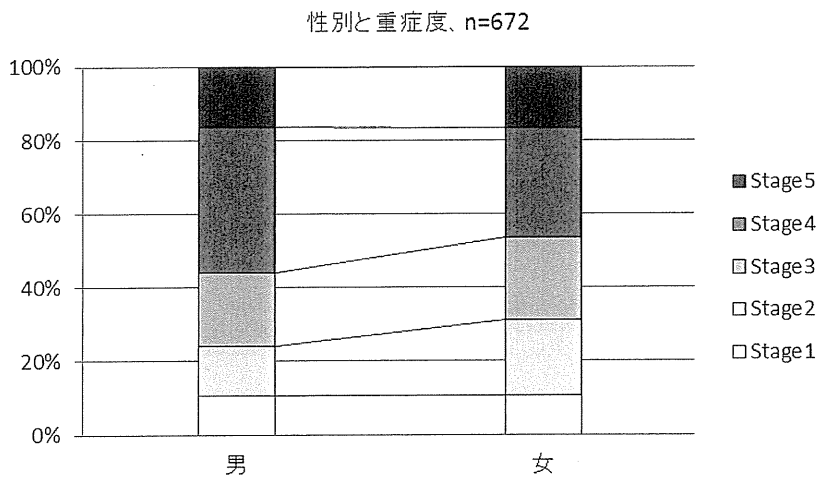


図 4. 年齢と重症度の関係

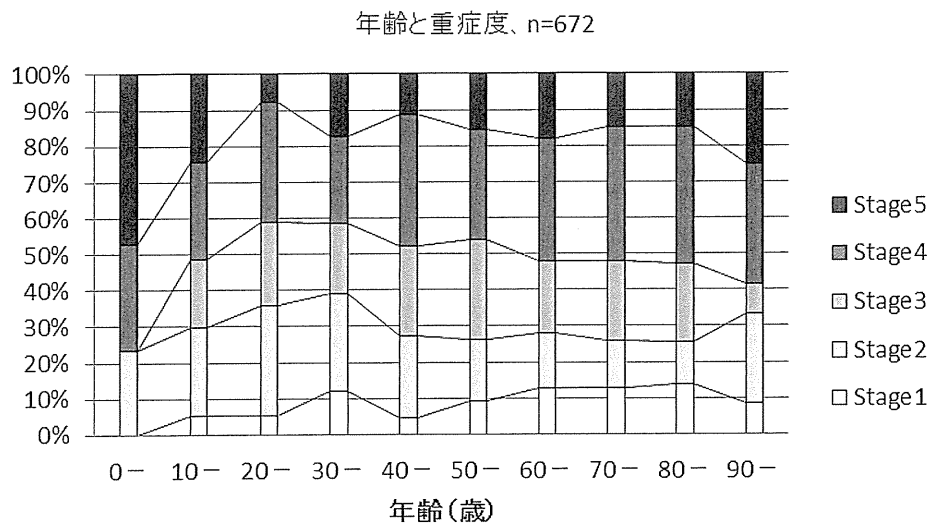


図 5. 症状と重症度の関係、重症度 Stage 別有所見割合

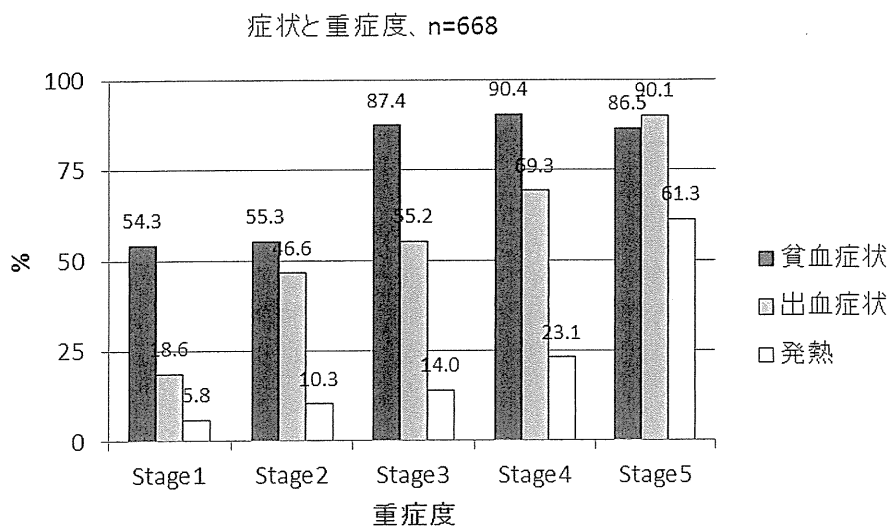
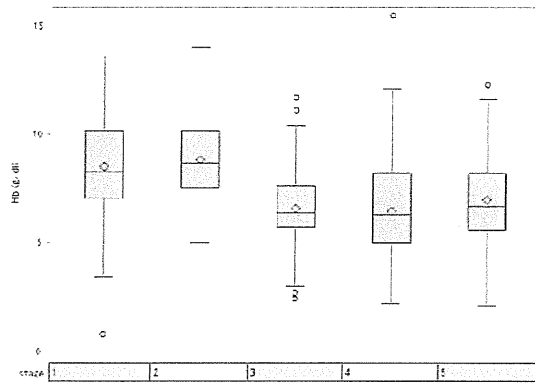
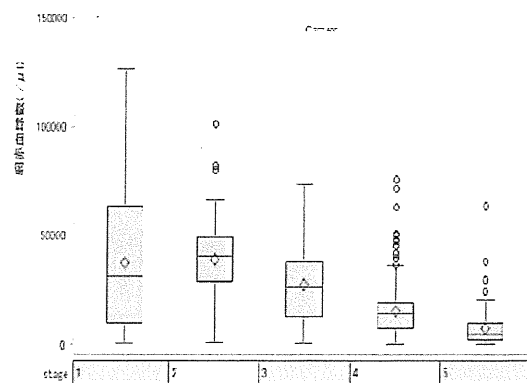


図6. Hb値(g/dl)と重症度、n=663



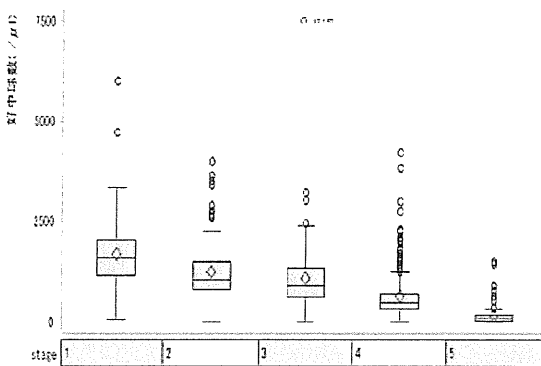
	Stage1	2	3	4	5
中央値	8.3	8.7	6.4	6.3	6.7

図7. 網赤血球数(/μl)と重症度、n=627



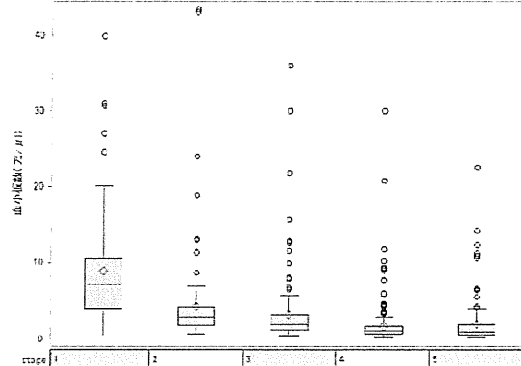
	Stage1	2	3	4	5
中央値	31,535	40,950	26,508	14,138	4,752

図8. 好中球数(/μl)と重症度、n=661



	Stage1	2	3	4	5
中央値	1612	1050	880	466	103

図9. 血小板数(万/μl)と重症度、n=665



	Stage1	2	3	4	5
中央値	7.1	2.8	1.8	1	0.8

図6～図9において、箱の中の横線が中央値、箱の下の横線が25パーセントイル、箱の上の横線が75パーセントイルである。

表2. ロジスティック回帰分析による、各因子(あり/なし)の重症オッズ(Stage3-5/Stage1-2)のオッズ比
従属変数 0:stage1,2、1:stage3-5

説明変数		単変量モデル		多変量モデル: 投入した変数1-8		
		オッズ比	95%CI	オッズ比	95%CI	
1 性	0女 1男	1.43	1.015 2.014	1.32	0.800 2.172	
2 年齢	10歳階級	1.05	0.970 1.126	1.26	1.131 1.409	
3 貧血症状	0なし 1あり	6.41	4.280 9.599	5.67	3.281 9.791	
4 出血症状	0なし 1あり	4.13	2.888 5.899	1.91	1.152 3.172	
5 発熱	0なし 1あり	4.36	2.515 7.540	3.82	1.801 8.121	
6 網赤血球数	1 6万/μl未満 0 6万/μl以上	10.54	4.715 23.553	9.36	3.398 25.756	
7 好中球数	1 1000/μl未満 0 1000/μl以上	8.09	5.536 11.821	8.42	5.009 14.147	
8 血小板数	1 5万/μl未満 0 5万/μl以上	7.64	4.829 12.073	9.16	4.605 18.232	

95%CI:95%信頼区間

オッズ比= 因子あり(1)の者の重症オッズ(stage3-5の確率/stage1-2の確率)

因子なし(0)の者の重症オッズ(stage3-5の確率/stage1-2の確率)

III. 研究協力者報告書

初発時から鉄過剰症を合併し鉄キレート剤投与を行った MDS-RARS の 1 症例

研究協力者：大橋 春彦

(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 再生医療研究部長)

研究要旨

赤血球輸血歴がないにもかかわらず初診時から高度の鉄過剰症を合併した鉄芽球貧血の症例を経験した。TET2 および SF3B1 遺伝子の後天性変異を認め、MDS-RARS の診断が確定した。ALAS-2 遺伝子および 5 つのヘモクロマトーシス関連遺伝子に関しては変異を認めなかった。経口鉄キレート剤の投与により鉄過剰症は改善したが、貧血は改善しなかった。本症例の解析により、MDS-RARS のみにより高度の鉄過剰症が引き起こされ得る可能性が示された。

A. 研究目的

初発時から高度の鉄過剰症を合併した鉄芽球性貧血症例に対して治療介入を行うとともに、病態の解明を目的として遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

臨床経過：

症例は初診時 60 歳の男性であり、貧血を主訴として当院を紹介受診となった。血液疾患の家族歴はない。初診時には大球性貧血 (Hb 7.6 g/dl, MCV 106 fl) を認めたが、好中球減少は認めず、血小板数は正常上限であった。骨髄穿刺では赤芽球過形成を認めたが、造血細胞には明らかな形態異常は認めず、芽球の増生も認めなかった。骨髄細胞の染色体は正常核型であった。暫定的に骨髄形成症候群のサブタイプである refractory anemia with ringed sideroblasts (MDS-RARS : FAB 分類および WHO 分類) と診断した。酢酸メテロノン、ビタミン B6 の経口投与は無効であったが貧血の進行は認めず、その後も赤血球輸血は行わなかった。

赤血球輸血の既往がないにもかかわらず血清フェリチンは初診時から 3,278 ng/ml と著明に上昇していた。肝機能の軽度上昇 (AST 60 IU/l, ALT 84 IU/l)、腹部単純 CT における肝臓の輝度の上昇を認め、鉄過剰症と診断した。肝硬変への進展を予防する目的で、デフェラシロクスの経口投与を開

始した。血清フェリチンは著明に低下し 500 ng/ml 未満となった。肝機能障害は改善したが、貧血は改善しなかった。

遺伝子解析：

末梢血細胞から抽出した DNA を用いてダイレクトシーケンスによる変異解析を行った。MDS 関連遺伝子 (TET2, JAK2, MPL, SF3B1)、X-linked sideroblastic anemia の原因遺伝子 (ALAS-2)、日本人で変異が報告されている 5 個のヘモクロマトーシス関連遺伝子 (HFE, HJV, HAMP, TFR2, SLC40A1) について解析した。JAK2, MPL, SF3B1 遺伝子については一部のエクソンのみの、その他の遺伝子についてはすべてのエクソンの解析を行った。

(倫理面への配慮)

当症例の遺伝子解析については名古屋医療センターのヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理審査委員会承認を受けた (研究課題名：鉄過剰症を伴う鉄芽球性貧血の遺伝子解析)。

C. 研究結果

検討した 10 個の遺伝子の中で、TET2 および SF3B1 遺伝子で変異 (それぞれ 1 塩基の欠失および 1 塩基置換) を認めた。これらの変異は顆粒球では認められたが T リンパ球では認められず、後天性に獲得された変異であると考えられた。残りの 8 個の遺伝子に関しては変異は認めなかった。

D. 考察

鉄芽球性貧血は環状赤芽球を認める貧血であり、その中にはXLSAのような先天性疾患、薬剤、アルコール等の環境因子によるもの、MDSのような腫瘍性疾患など多彩な病態が含まれる。本症例は初診時の年齢が60歳であったことよりMDS-RARSの可能性が高いと考えたが、通常の臨床検査では確定診断には至らなかった。

鉄過剰症の原因としては先天性の鉄代謝異常(ヘモクロマトーシス)、C型肝炎、赤血球輸血、無効造血などが知られている。無効造血は鉄の吸収を高めることにより鉄過剰状態を来すと考えられているが、通常高度の鉄過剰症を合併するのはサラセミア等の先天性疾患である。以上より、XLSAは本症例の病態を一元的に説明し得る疾患と考えられた。また、ヘモクロマトーシスの素因を持つ個体が後天的にMDS-RARSを発症したという可能性も考えられた。

遺伝子解析によりMDS-RARSの診断が確定し、XLSAは否定された。また、先天性の鉄代謝異常の存在は確認できなかった。本症例の解析により、MDS-RARSのみにより高度の鉄過剰症が出現し得る可能性が示された。また、鉄キレート剤の投与により鉄過剰症が改善したにも関わらず貧血の改善が見られなかったことより、本症例における鉄過剰状態の存在が赤血球造血に影響を与えていなかったことが示唆された。

E. 結論

鉄過剰症を合併した鉄芽球貧血の症例において、遺伝子解析によりMDS-RARSの診断を確定した。鉄キレート剤の投与により鉄過剰症は改善したが、貧血は改善しなかった。

なお、本研究は名古屋大学大学院医学研究科血液・腫瘍教室、愛知学院大学薬学部薬物治療学教室との共同研究である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ohashi H, Arita K, Suzuki Y, Tomita A, Naoe T, Hattori A, Tatsumi Y, Kato K, Nagai H. Iron chelation therapy for a case of transfusion-independent MDS-RARS with significant iron overload. *Int J Hematol.* 2013;97:151-3.

2. 学会発表

- 斎藤宏、前田秀明、富田章裕、直江知樹、大橋春彦、林久男：ヘモジデリン鉄の代謝. 第36回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 2012.9.1-2(札幌)
- Kojima Y, Ohashi H, Nakamura H, Yamamoto H, Sugimoto K, Miyata Y, Kato C, Iida H, Nagai H: Azacitidine treatment for patients with myelodysplastic syndrome: Single institution experience. 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21. (京都)

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

特発性造血障害に関する調査研究

小児の骨髄異形成症候群（MDS）の研究

研究協力者：真部 淳（聖路加国際病院小児科医長）

研究要旨

小児の骨髄異形成症候群（MDS）は、頻度は低く診断は難しく予後は不良な症候群である。小児血液学会が1999年から2008年まで行ってきた小児MDS中央診断に登録された618例のうちなんらかの先天性素因、家族性素因を有する可能性がある72例について後方視的解析を行った。病理学的検索、遺伝子検査、そのほかの特殊検査等により10例において遺伝性骨髄不全症候群の診断が確定された。すなわち、Shwachman-Diamond症候群（4例）、Fanconi貧血（3例）、先天性角化不全症（1例）、X連鎖性血小板減少症（1例）、Congenital dyserythropoietic anemia（1例）であった。これらの症例の骨髄像はRCMD（refractory cytopenia with multilineage dysplasia）やRAEBなどのMDSと酷似していた。診断が確定しなかった62例のうち、小児MDSの家族歴を有するものは2例であった。8例において再生不良性貧血、汎血球減少、慢性特発性血小板減少性紫斑病、腎の悪性ラブラドイド腫瘍、多発奇形、合趾症、先天性副腎不全、死産（各1例ずつ）の家族歴があった。合併所見としては、奇形徴候（21例）、低身長（14例）、発達遅延（6例）、けいれん（5例）、腓外分泌異常（4例）、色素沈着（3例）、指趾異常（3例）、肝機能障害（3例）、脳腫瘍（2例）、心奇形（2例）がみられた。新規疾患が含まれている可能性も高く、ゲノム検索による検討が望まれる。

A. 研究目的

小児のMDSは、頻度は低く診断は難しく予後は不良な症候群である。1999年に開始された小児血液学会MDS委員会による中央診断を用いた前方視的登録により、500例あまりの小児例が把握されてきた。小児のMDSの大きな特徴として、先天性疾患あるいは家族性疾患が多いことがあげられるが、新たなカテゴリーに属する疾患も明らかになってきた。本研究では基礎研究のさらなる推進と治療方法の確立をめざす。本年度は小児に特有な問題として、先天性素因を疑う分類不能骨髄不全症候群について検討した。

B. 研究方法

小児血液学会が1999年から2008年まで行って

きた小児MDS中央診断に登録された618例のうちなんらかの先天性素因、家族性素因を有する可能性がある72例について後方視的解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究で行われる臨床試験は、

- ① ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。
- ② 調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。
- ③ 患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。

- ④ 協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

C. 研究結果

家族性素因を有する可能性がある 72 例のうち、10 例では病理学的検索、遺伝子検査、そのほかの特殊検査等により遺伝性骨髄不全症候群の診断が確定された。すなわち、Shwachman-Diamond 症候群 (4 例)、Fanconi 貧血 (3 例)、先天性角化不全症 (1 例)、X 連鎖性血小板減少症 (1 例)、Congenital dyserythropoietic anemia (1 例) であった。これらの症例の骨髄像は RCMD (refractory cytopenia with multilineage dysplasia) や RAEB などの MDS と鑑別することは困難であった。

診断が確定しなかった 62 例のうち、小児 MDS の家族歴を有するものは 2 例であった。8 例においてそのほかの疾患の家族歴があった。すなわち、再生不良性貧血、汎血球減少、慢性特発性血小板減少性紫斑病、腎の悪性ラブラドイド腫瘍、多発奇形、合趾症、先天性副腎不全、死産 (各 1 例ずつ)。

合併所見としては、奇形徴候 (2 1 例)、低身長 (1 4 例)、発達遅延 (6 例)、けいれん (5 例)、腓外分泌異常 (4 例)、色素沈着 (3 例)、指趾異常 (3 例)、肝機能障害 (3 例)、脳腫瘍 (2 例)、心奇形 (2 例) がみられた。

11q23 欠損を伴う例が 4 例おり、Paris-Trousseau 症候群が疑われた。同症候群は巨大血小板 α 顆粒を伴う先天性血小板減少症で、顔貌異常 (眼間解離や長い人中、耳介低位など) や発達遅延などを合併しうる。生殖細胞系列の 11q23 欠失を有し、責任遺伝子として FLI1 が考えられている疾患である。なお、同様に 11q23 の生殖細胞系列の欠失を有する Jacobsen 症候群においても先天性の血小板減少に顔貌異常、発達異常、頭蓋変形、心奇形などを合併する。両疾患の病像は重複すると考えられる。

D. 考察

MDS が疑われて中央診断に登録された 618 例中 72 例 (12%) になんらかの先天性素因、家族性素因を疑う所見を認めた。このうち、遺伝性骨髄不全症候群と診断された 10 例の骨髄像は RCMD や RAEB と類似していた。小児の MDS を診断するにあたっては遺伝性骨髄不全症候群を考慮することがきわめて重要であることが再認識された。

診断が確定しなかった例の中に、先天性 11q23 欠失による血球減少を呈した例が 4 例あり、Paris-Trousseau 症候群あるいは Jacobsen 症候群が疑われた。今後の症例の蓄積が必要である。

診断が確定しなかった例の大部分は最終診断にいたっていない。これらの中に新規疾患が隠れている可能性がある。今後、エクソンシーケンスなどのゲノム解析により検討を加えることが必要であろう。

E. 結論

MDS が疑われて中央診断に登録された小児 618 例中 72 例 (12%) になんらかの先天性素因、家族性素因を疑う所見を認めた。このうち 11 例では最終的に既知の遺伝性骨髄不全症候群と診断が確定したが、大部分の症例では最終診断が得られなかった。新規疾患が含まれている可能性も高く、ゲノム検索による検討が望まれる。

共同研究者：長谷川大輔、吉原宏樹 (聖路加国際病院小児科)

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiba N, Hasegawa D, Park M-j, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Yagasaki H, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y: *CBL* mutation in familial platelet disorder with propensity to acute myeloid leukemia (FPD/AML) patient in a Japanese pedigree with *RUNX1* Mutation. Blood 119:2612-2614, 2012

- 2) Matsuda K, Yoshida N, Miura S, Nakazawa Y, Sakashita K, Hyakuna N, Saito M, Kato F, Ogawa A, Watanabe A, Sotomatsu M, Kobayashi C, Ito T, Ishida F, Manabe A, Kojima S, Koike K: Long-term haematological improvement after non-intensive or no chemotherapy in juvenile myelomonocytic leukaemia and poor correlation with adult myelodysplasia spliceosome-related mutations. *Br J Haematol* 157:647-650, 2012
- 3) Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, Hamamoto K, Kojima S, Okamura J, Nakahata T, Manabe A: Outcome of children with Refractory Anaemia with Excess of Blast (RAEB) and RAEB in Transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. *Br J Haematol* 158:657-661, 2012
- 4) Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y, Manabe A, Ito E, Ozawa K, Kojima S, Ogawa S, Harigae H: Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol*, in press
- 5) Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, Sasahara Y, Jakob M, Morio T, Ehl S, Manabe A, Niemeyer C, Kojima S. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*, in press
- 6) Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K: Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia associated with duplication of oncogenic KRAS in consequence of acquired uniparental disomy. *J Pediatr*, in press
- 7) 多賀崇、真部淳。Congenital Dyserythropoietic Anemia —現状と今後の課題— *日児誌* 116:1075-1080, 2012
- 8) 真部淳。若年性骨髄単球性白血病 (JMML) の分子機構と治療。 *臨床血液* 53:729-733, 2012
- 9) 真部淳。本邦における骨髄不全症候群の現況。 *小児血液・がん学会雑誌* 49:249-250, 2012
2. 学会発表
- 1) Doisaki S, Kasashima N, Narita A, Sakaguchi H, Muramatsu H, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Kojima S, Kamiya T, Manabe A, Taga T, Kanno H. Molecular analysis of Japanese patients with congenital dyserythropoietic anemia (CDA). *小児血液がん学会総会* (2012年11月30-12月2日、横浜)
- 2) 真部淳、小島勢二、小原明、中畑龍俊、ほか。 Long-term follow-up of 545 children with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms. 第6回 International Symposium on MDS and bone marrow failure syndromes in childhood (2012年11月7-9日、プラハ)
- 3) 長谷川大輔、小島勢二、中畑龍俊、真部淳、j ほか。 Treatment outcome of 67 Cases with refractory cytopenia of childhood (RCC): a prospective registration of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). 第6回 International Symposium on MDS and bone marrow failure syndromes in childhood (2012年11月7-9日、プラハ)

4) 濱麻人、真部淳、小原明、小島勢二。

Histological classification of acquired
bone marrow failure syndrome in children.

第6回 International Symposium on MDS and
bone marrow failure syndromes in childhood

(2012年11月7-9日、プラハ)

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

クームス陰性自己免疫性溶血性貧血 154 例の解析

研究協力者：亀崎豊実（自治医科大学地域医療学センター・准教授）、梶井英治

研究要旨

溶血性貧血 582 例の主治医へアンケート調査を行い、クームス陽性温式 AIHA 62 例とクームス陰性温式 AIHA 154 例について比較検討した。クームス陰性 AIHA は、クームス陽性 AIHA より軽度の貧血/溶血を呈し、同等のステロイド反応性と 1 年後生存率を示した。多変量解析結果から、特発性クームス陰性 AIHA のステロイド反応性に血清総たんぱく量が関係しており、Evans 症候群の合併が短期予後のリスクとなることが明らかとなった。

A. 研究目的

ステロイド治療は自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の第一選択薬であり、80%の有効率が報告されているが、クームス陰性 AIHA についての検討は乏しい。今回 154 例のクームス陰性 AIHA についてクームス陽性 AIHA 62 例と比較して、ステロイドの有用性について検討した。

B. 研究方法

当研究室へ 2003 年～2010 年の 8 年間に全国から精査依頼のあった 582 例 (クームス陽性 78 例、クームス陰性 480 例) を対象とした。検査の 1 年後に主治医に対して臨床診断と経過についてのアンケートをおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会および生命倫理委員会で承認されている (臨A07-63号)。

C. 研究結果

455 例についてアンケートの回答があった (71%)。アンケート回答例と非回答例の間に年齢・性比の優位差は無かった。回答例中 227 例が AIHA と診断され、クームス陽性 AIHA 64 例 (温式 62 例、冷式 2 例)、クームス陰性 AIHA 163 例 (温式 154 例、冷式 9 例) であった。

温式 AIHA について、クームス陽性例と陰性例間で比較検討すると、年齢・性比、特発性/続発性比、Evans 合併割合に有意差を認めなかった。網赤血球、

MCV、白血球数、総蛋白、赤血球結合 IgG 量、ハプトグロブリンはクームス陽性 AIHA 例で有意に高く、ヘモグロブリンは有意に低値であった。ステロイドの有効性と診断年後の生存率には有意差がなかった。クームス陰性 AIHA では、寛解維持に必要なステロイド量が有意に少なかった。

ステロイド以外の治療については、免疫グロブリンと輸血単独は主に小児に若年患者に使用されており、免疫抑制薬は高齢者に使用される傾向にあった。また、脾摘例や経過観察例は主に成人にみられた。Rituximab は、2010 年までの特発性クームス陰性 AIHA には使用されていない。

多変量解析の結果、特発性クームス陰性 AIHA のステロイド反応性に総たんぱく量が関係しており (adjusted odds ratio [aOR], 1.36/[0.1 g/dl]; 95% CI, 1.01-1.84)、また、1 年後の生存に Evans 合併がリスク (aOR, 0.1; 95% CI, 0.01-0.88) となることが明らかになった。

D. 考察

本研究から、クームス陰性 AIHA 患者は、一般的に、クームス陽性 AIHA より貧血・溶血は軽度であり、同等のステロイド反応性と 1 年後生存率を示すことが明らかになった。クームス陰性 AIHA を診断する意義が改めて明らかになったといえる。

E. 結論

クームス陰性 AIHA は一般の AIHA と同等のステロイド反応性を示す。特発性クームス陰性 AIHA の予後因子とステロイド反応性関連因子を同定した。

該当なし
3. その他
該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

● Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E: Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: A study of 154 cases. Am J Hematol. 2013; 88(93-96).

2. 学会発表

● Toyomi Kamesaki, Tomonori Toyotsuji, Eiji Kajii. Characterization of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia: A study of 154 cases. 第74回日本血液学会学術総会, 平成24年10月19日～21日, 京都

● Yuka Aida, Toshimitsu Ueki, Wataru Takeda, Takehiko Kirihara, Keiji Sato, Yuko Fujikawa, Ikuo Shimizu, Daigo Akahane, Masahiko Sumi, Mayumi Ueno, Naoaki Ichikawa, Toyomi Kamesaki, Hikaru Kobayashi. Systemic lupus erythematosus complicated by Coombs negative-Evans syndrome: A case report. 第74回日本血液学会学術総会, 平成24年10月19日～21日, 京都

● 澤絢, 森上浩和, 吉川慎一, 廣渡要, 佐久間知子, 川口祐司, 前野孝明, 北谷香代子, 亀崎豊実, 久米田靖郎. 2型糖尿病患者の足潰瘍治療中に Coombs 試験陰性の自己免疫性溶血性貧血を発症した1例. 第55回日本糖尿病学会学術集会, 平成24年5月17日～19日, 横浜

● 石山謙, 佐久間香枝, 寺谷美雪, 二木由里, 亀崎豊実, 宮脇修一. 妊娠中に急速な貧血の進行を呈したクームス陰性自己免疫性溶血性貧血の1例. 第60回日本輸血・細胞治療学会総会, 平成24年5月25日～27日, 福島

● 金子冴子, 川口裕之, 佐藤公則, 末吉真衣, 外山陽子, 本田美沙, 高木優樹, 佐々木悟郎, 亀崎豊実, 江口博之. CMV 感染症を契機に発症したと思われるクームス陰性自己免疫性溶血性貧血の1例. 第115回日本小児科学会学術総会, 平成24年4月20日～22日, 福岡

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

本邦の二次性骨髄線維症

研究協力者：下田和哉（宮崎大学・教授）

研究要旨

本邦の二次性骨髄線維症の臨床情報を集積した。二次性骨髄線維症の基礎疾患は、ET 46%、MDS 24%、PV 8%であった。二次性骨髄線維症診断時の年齢中央値は65歳であり、臨床症状を83%に認めた。

A. 研究目的

骨髄線維症は、造血幹細胞に生じる遺伝子変異により発症する原発性骨髄線維症と、他の疾患に続発する二次性骨髄線維症に大別される。本邦における二次性骨髄線維症の臨床像、予後、原発性骨髄線維症との相違を明らかにし、治療成績の向上をはかるための資とする。

B. 研究方法

日本血液学会認定施設を対象に、現在診療中の二次性骨髄線維症例数をアンケート調査した。このうち、2011-12年に発症した症例に関し、原疾患、臨床症状、検査値、予後調査を行った

(倫理面への配慮)

各施設の倫理委員会の承認を得て調査を行った。臨床像の調査は、患者名を匿名化して行っている。

C. 研究結果

一次調査では、現在診療中の症例数114例あり、そのうち50例が二次調査へ登録された。二次性骨髄線維症の基礎疾患は、ET 46%、MDS 24%、PV 8%、CML 2%、その他の疾患が20%であった。このうち2011-12年に二次性骨髄線維症と診断された29例の年齢中央値は65歳、範囲は40-86歳であった。二次性骨髄線維症と診断時、なんらかの臨床症状が83%に認められている。全身倦怠感を24%に、発熱を24%に、体重減少を31%に認めている。平均Hbは8.8g/dL、Pltは21.7万/ μ L、末梢血の芽球は2.5%であった。

D. 考察

本邦の二次性骨髄線維症の原疾患は、原発性骨髄線維症と同様に骨髄増殖性腫瘍に分類されるPV、ETと、MDSが主であった。集積した症例数は少ないものの、発症年齢、臨床症状の頻度、検査成績は、原発性骨髄線維症のそれとほぼ同様であった。予後、および予後因子を、今後症例を集積して明らかにしていく必要がある。

E. 結論

本邦の二次性骨髄線維症の臨床情報を集積した。二次性骨髄線維症の基礎疾患は、ET 46%、MDS 24%、PV 8%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

● Shide K, Kameda T, Shimoda H, Yamaji T, Abe H, Kamiunten A, Sekine M, Hidaka T, Katayose K, Kubuki Y, Yamamoto S, Miike T, Iwakiri H, Hasuike S, Nagata K, Marutsuka K, Iwama A, Matsuda T, Kitanaka A, Shimoda K.: TET2 is essential for survival and hematopoietic stem cell homeostasis. *Leukemia*. 2012;26(2216-2223)

● Matsunaga T, Fukai F, Kameda T, Shide K, Shimoda H, Torii E, Kamiunten A, Sekine M, Yamamoto S, Hidaka T, Kubuki Y, Yokokura S, Uemura M, Matsuoka A, Waki F, Matsumoto K, Kanaji N, Ishii T, Imataki O, Dobashi H, Bandoh S, Shimoda K.: Potentiated activation of VLA-4 and VLA-5 accelerates proplatelet-like formation. *Ann Hematol*. 2012;91(1633-1643)

● Matsunaga T, Imataki O, Torii E, Kameda T, Shide K, Shimoda H, Kamiunten A, Sekine M, Taniguchi Y, Yamamoto S, Hidaka T, Katayose K, Kubuki Y, Dobashi H, Bandoh S, Ohnishi H, Fukai F, Shimoda K.: Elevated HIF-1 α expression of acute myel

ogenous leukemia stem cells in the endosteal hypoxic zone may be a cause of minimal residual disease in bone marrow after chemotherapy. *Leuk Res.* 2012;36(e122-124)

● Matsunaga T, Yamashita K, Kubuki Y, Toyama T, Imataki O, Maeda K, Kawano N, Satou S, Kawano H, Ishizaki J, Yoshida S, Kameda T, Sasaki T, Sekine M, Kamiunten A, Taniguchi Y, Hidaka T, Katayose K, K-Shimoda H, Shide K, Yamamoto S, Moritake H, Nunoi H, Makino S, Kitanaka A, Matsuoka H, Shimoda K.: Acute myeloid leukemia in clinical practice: a retrospective population-based cohort study in Miyazaki Prefecture, Japan. *Int J Hematol.* 2012;96(342-349)

● Kawano N, Ochiai H, Yoshida S, Yamashita K, Shide K, Shimoda H, Hidaka T, Kubuki Y, Katayose K, Toyama T, Kawano H, Matsuoka H, Ishizaki J, Maeda K, Satou S, Yano T, Yamaguchi K, Takenaka K, Shimao Y, Oshima K, Ueda A, Shimoda K.: Clinical features and treatment outcomes of isolated secondary central nervous system lymphomas in Miyazaki Prefecture. *Int J Clin Oncol.* 2012; 17(336-340)

● Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K: Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2012 ;26(1238-1246)

2. 学会発表

● Shimoda K. New issues of treatment in hematological malignancies. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012.7.26-28, 大阪

● 下田和哉. 白血病. 第50回日本癌治療学会学術集会 2012.10.26, 横浜

● Shide K, Kameda T, Shimoda H, Kamiunten A, Sekine M, Hidaka T, Kubuki Y, Marutsuka K, Iwama A, Kitanaka A, Shimoda K. TET2 is essential for survival and hematopoietic stem cell homeostasis. 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.19, 京都

● Kameda T, Shide K, Shimoda H, Kamiunten A, Hidaka T, Katayose K, Kubuki Y, Kitanaka A, Shimoda K, Marutsuka K. Cooperation of JAK2V617F and CBF β -MYH11 is insufficient for leukemic transformation of mouse MPNs. 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.19, 京都

「該当なし」

2. 実用新案登録
「該当なし」

3. その他
「該当なし」

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得