

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
総括研究報告書

研究代表者：三谷 絹子（獨協医科大学 血液・腫瘍内科・教授）

研究要旨

本研究班では、再生不良性貧血、赤芽球癆、溶血性貧血、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄線維症の5疾患を主な対象として、造血幹細胞移植、小児領域、疫学調査の観点からの解析も加えつつ、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などの幅広い領域にわたって全国規模の調査研究を推進した。

再生不良性貧血の領域では、2017年8月に、再生不良性貧血に対するシクロスポリンの適応が非重症再生不良性貧血に拡大されるとともに、トロンボポエチンレセプター作動薬であるエルトロンボパグが難治性再生不良性貧血とATG療法を受ける初発再生不良性貧血の両者に保険適応となった。これを受けて、再生不良性貧血の「治療の参照ガイド」のワーキンググループ内で意見を交換することにより、改訂版を作成した。主な変更点は、stage 1と輸血不要なstage 2aに対してはシクロスポリンで治療を開始すること、輸血が必要なstage 2bとstage 3～5に対してはATG＋シクロスポリンにエルトロンボパグを加えることである。疫学領域では、臨床調査個人票のデータベースを用いて、2013年度受給者の重症度分布、重症度別の治療実態を明らかにした。新規発症例におけるstage 3～5（やや重症、重症、最重症）の割合は65%で、更新症例のそれは18.6%であった。新規発症例の約15%、更新症例の約60%が軽症のstage 1で、stage 1の更新受給者のうち17.7%が無治療で経過観察されていた。

赤芽球癆の領域では、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、日本血液学会との共同による前向き観察研究を計画した。全国から181例の後天性赤芽球癆症例について登録医による研究参加同意が得られ、患者同意の取得後に臨床調査票の回収を行い、2018年1月6日時点で96例の登録を得た。最大181例の新たな後天性赤芽球癆症例について、予後調査が可能となることが期待される。

溶血性貧血の領域では、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）における血管内容血と尿沈渣ヘモジデリン顆粒との関係を解析した。尿中に出現するヘモジデリン顆粒は血管内容血を反映する簡便な検査法であるが、エクリズマブに代表される抗補体薬により溶血を抑制した際には、治療期間が2年半以上の11例全例で消失し、腎障害の要因が解除されていた。

MDSの領域では、再生不良性貧血とMDSの臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューを継続した。平成29年末までの登録症例数は380例で、このうち骨髄芽球が5%未満の症例については末梢血標本および骨髄標本のセントラルレビューを行った。また、登録された症例について毎年追跡調査を実施している。今回は、中央診断が再生不良性貧血、意義不明の特発性血球減少症（ICUS）、もしくはFAB分類でのMDSの患者についての予後解析を行った。その結果、ICUSの予後は本邦においては再生不良性貧血と同様に良好であること、MDSの予後はWHO分類による病型ごとに大きく異なること、多系統の異形成を伴うMDSのうち環状核

芽球を有するものの予後は欧米と異なり不良であることが示された。さらに、芽球増加がみられない MDS のうち、診断時の網状赤血球数が維持されている群は網状赤血球数が減少している群に比べて全生存期間が長いことが示された。また、MDS の様々な臨床像に関して、日本人と欧米人とで比較した。症例の年齢構成では、日本人例で若年症例が多かった。血液学的な検査では、日本人例では貧血、好中球減少、血小板減少の程度が欧米人例と比較して優位に強く、末梢血及び骨髄の芽球割合は有意に低かった。核型では、5 番染色体長腕の欠失が日本人で有意に少なく、20 番染色体長腕の欠失を含めた複数の染色体異常を伴う核型が有意に多かった。全生存期間は日本人で有意に延長していたが、白血病移行までの期間には差が無かった。一般的に予後予測に利用される臨床的因子（血球減少、芽球割合、染色体核型）が症例の生存期間、白血病移行までの期間に与えるインパクトには日本人と欧米人とで差が見られ、予後因子としての意義にも違いが存在した。こうした結果は、MDS の臨床像に民族間差があることを示唆していた。最後に、本邦における治療方法の選択や予後についての現状把握のためのアンケート調査を計画した。

骨髄線維症の領域では、17 年間で 782 例の臨床情報を集積した。生存期間の中央値は 4.0 年で、3 年生存率は 59%である。主な死因は、感染症、白血病への移行であった。国際的な予後スコアリングシステムである DIPSS-Plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)は、わが国の症例においても予後不良群の抽出が可能で、予後指標として有用であった。

造血幹細胞移植の領域では、造血幹細胞移植の至適化を目指し、MDS については移植決断時点からの前方視的コホート研究を、再生不良性貧血については造血幹細胞移植と免疫抑制療法を比較する臨床決断分析を実施する。前者については平成 29 年度に症例登録を完了し、今後観察期間に移行する。後者については、免疫抑制療法群のデータベースの確立が今後の課題である。

小児領域では、小児血液・がん学会が 2009 年から行ってきた小児 MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された 1500 例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは 823 例 (55%)、進行期 MDS または AML と診断されたものは 132 例 (9%)、JMML が大部分を占める骨髄増殖性疾患は 160 例 (11%)、その他の貧血は 119 例 (8%)、血小板減少症は 82 例 (5%)、好中球減少症は 44 例 (3%)、その他が 140 例 (9%) であった。いまだに診断困難な症例も数多く存在することから、今後網羅的な診断システムを確立し、予後追跡を行って検証する必要があると思われる。また、本研究ではさらに病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2017 年 4 月に診療ガイドとして公表した。本年度は新たな知見を加えて内容を更新した。最後に、先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多いことがわかってきた。GATA2 の生殖細胞系列変異を有する MDS も思春期から若年成人（いわゆる AYA 世代）に多くみられる。今後、本研究班の成人領域の研究者との共同研究が推進される予定である。

研究分担者

金倉 謙

大阪大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科 教授

中尾 眞二

金沢大学医薬保健研究域医学系
血液・呼吸器内科 教授

廣川 誠

秋田大学大学院医学系研究科
総合診療・検査診断学 教授

赤司 浩一

九州大学大学院医学研究院
病態修復内科学 教授

宮崎 泰司

長崎大学原爆後障害医療研究所・原爆・ヒパクシャ
医療部門 血液内科学研究分野 教授

高折 晃史

京都大学大学院医学研究科
血液・腫瘍内科学研究分野 教授

黒川峰夫

東京大学大学院医学研究科
血液・腫瘍病態学講座 教授

岡本 真一郎

慶應義塾大学医学部
血液内科学 教授

神田善伸

自治医科大学 内科学講座
血液学部門・総合医学第1講座 教授

真部 淳

聖路加国際大学・聖路加国際病院・医長

太田晶子

埼玉医科大学医学部
社会医学 准教授

A. 研究目的

本研究班では再生不良性貧血、赤芽球癆、溶血性貧血、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄線維症を

対象として、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などの幅広い領域にわたって全国規模の調査研究を推進する。そのために各疾患において症例登録システムを充実させ患者の実態把握を行い、海外の研究との比較も取り入れて、本邦の実態に即した治療法の開発・最適化に努める。さらに、難治性疾患実用化研究事業（「オミクス解析技術と人工知能技術による難治性造血器疾患の病因解明と診断向上に貢献する解析基盤の開発」とも協力する。得られた知見は、診断基準の策定や「診療の参照ガイド」の改訂作業を通じて、広く臨床の場で利用できるようにする。

1. 再生不良性貧血

臨床研究

2017年8月25日に、トロンボポエチンレセプター作動薬であるエルトロンボパグ（EPAG）が難治性再生不良性貧血とATG療法を受ける初発再生不良性貧血の両者に保険適応となった。また同時に、シクロスポリンの適応も非重症再生不良性貧血に拡大された。このため、これらの2剤を取り入れた治療ガイドラインの改訂が必要と考えられた。そこで、特発性造血障害に関する調査研究の「再生不良性貧血の治療の参照ガイド作成ワーキンググループ」内で、治療に関するフローチャートの刷新を目的に検討を開始した。

疫学研究

現在利用可能な2014年までの（従来の）臨床調査個人票データベースを用いて、再生不良性貧血の重症度分布、重症度別の治療実態の分析を行うことにより最新の実態を明らかにした。2015年1月以降の重症度基準の導入や登録システムの変更が今後の受給者データの疫学特性に及ぼす影響を検討するための基礎資料とする。

2. 赤芽球癆

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を実施した。一次エンドポイントは全生存、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である。

3. 溶血性貧血

エクリズマブに代表される抗補体薬により治療を受けた発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者を対象に、尿沈渣ヘモジデリンと他の血管内溶血の指標の動向を検討した。

4. 骨髄異形成症候群 (MDS)

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

再生不良性貧血と MDS の臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに本邦における標準的治療法の開発のための基礎資料の作成を目的としている。

日本と欧米 MDS の臨床像の比較

MDS において民族間で病態・予後が異なるのかどうかを検討し、欧米の症例を中心に作成された予後予測スコアリングシステムが本邦においても利用可能なのかどうかを検討した。

治療法・予後に関する全国調査

低リスク群と IPSS-R 中間リスク群の MDS における臨床像・治療選択の実情・予後を把握することによって、より適正化された治療選択を目指す。

5. 骨髄線維症

わが国における原発性骨髄線維症の臨床像・予後を明らかにする。予後不良因子を同定し、治療成績向上をはかる

6. 造血幹細胞移植

再生不良性貧血、MDS などの特発性造血障害に対する造血幹細胞移植の実態調査を行い、患者の社会復帰を目指した質の向上とリソース利用の最適化を追究する。また、疫学的解析から移植療法の適応と時期についての検討を行う。

7. 小児領域

小児の骨髄不全および MDS は、頻度が低く、診断は難しく、予後不良な症候群である。2009 年に開始された小児血液・がん学会の再生不良性貧血・

MDS 委員会による中央診断を用いた前方視的登録により、1700 例を超える小児例が把握された。本研究では病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進した。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、診療ガイドとして公表した。

B. 研究方法

本領域でわが国を代表する専門家に、研究分担者・研究協力者として全国から参加を得て、研究を推進する。日本血液学会、日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会等の関連諸学会の協力も得た。全国の施設から参加者を得て、班会議総会を本年度 2 回開催した。

1. 再生不良性貧血

臨床研究

輸血が不要な stage 1 と 2 の再生不良性貧血と stage 2 のうち輸血が必要な例 (stage 2b) と stage 3~5 に対する治療のフローチャート改訂案を作成した。2018 年 1 月 12 日に開催された「特発性造血障害に関する調査研究」第二回班会議総会でフローチャート改訂案を紹介し、班員の意見を求めた。

疫学研究

資料として、2017 年 7 月現在電子入力済みの 2003~2014 年度の再生不良性貧血臨床調査個人票を用いた。個人票は厚生労働省に文書で利用申請を行い、使用許可を得た。各年度のデータ入力率を確認した上で、入力率が比較的高い最新年次の 2013 年度データを対象として、重症度分布、重症度別治療状況を新規・更新別に解析した。

2. 赤芽球癆

前向きコホート縦断的観察研究 (cohort longitudinal observational study) をデザインした。登録対象症例の抽出は、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ことにより行った。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した。宿主因子、診断に関連する項目、治療奏効などを調査した。フォローアップは1年に1回行う。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である。5年で中間解析を行い、10年で試験を終了する。

3. 溶血性貧血

大阪大学医学部附属病院に通院中で、エクリズマブに代表される抗補体薬治療を受けているPNH患者（2008年2月～2017年11月に開始）16例を対象として、尿沈渣ヘモジデリン顆粒の有無を定期的に検査した。尿沈渣中ヘモジデリン顆粒が、便宜的に100/HPF以上を多数、99～1/HPFを中等度、1/HPF未満を少数、認めないものを認めずと判定した。ハプトグロビン値、LDH値、血清補体価（CH50）などの血管内容血の指標の推移と経時的に比較した。

4. 骨髄異形成症候群（MDS）

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

本研究参加施設において新規に診断された再生不良性貧血、MDS、ならびに診断困難な血球減少症患者を前方視的に登録し、追跡調査を行った。骨髄の芽球比率が5%未満の症例については、骨髄・末梢血塗抹標本と病理組織標本のセントラルレビューを行った。登録時の臨床情報、セントラルレビューの結果、および、最大10年分の追跡情報は、データベース内に一元的に管理している。これらの情報をもとに、診断時の臨床情報と予後との関連の解析を行った。

日本と欧米MDSの臨床像の比較

日本人症例と欧米人症例とで主に改訂版国際予後スコアリングシステム（IPSS-R）に関連する臨床因子の比較を実施した。国内症例の一部は特発性

造血障害に関する調査研究班を通じて収集された。欧米症例は世界の13データベースから収集された。その中で民族情報が明らかな症例を対象とし、最終的に日本人症例300例、欧米症例5,838例を用いて、臨床的背景、血液学的パラメータ、染色体核型の種類、白血球化を含む予後について比較した。臨床因子の予後および白血球化に与えるインパクトはDxy指数として示した。

治療法・予後に関する全国調査

低リスク群MDSの治療方法の選択や予後について現状を把握するために、アンケートによる全国調査を計画する。後方視的に各MDS症例に対し、IPSS、IPSS-Rによるリスク分類を行ない、輸血依存の有無、血清LDH値、血清フェリチン値、PNH型血球の有無、治療選択、および、予後（全生存、AMLへの進展率）との関係を調べる。

5. 骨髄線維症

日本血液学会認定施設で新規に原発性骨髄線維症と診断した症例をアンケート調査により集積した。1999年から2015年3月までの診断例に関し、予後調査を行った。臨床情報、予後をもとに、原発性骨髄線維症の危険因子、予後予測の検討を行った。

6. 造血幹細胞移植

MDSに対して移植を決定した時点から移植後観察期間までの前方視的コホート研究を実施した。また、再生不良性貧血の初期治療としての造血幹細胞移植と免疫抑制療法を比較する臨床決断分析を実施するために必要となる情報として、免疫抑制療法における早期死亡の解析をメタアナリシスの手法を用いて行う予定である。十分な情報が得られた時点で、免疫抑制療法と造血幹細胞移植の成績を比較する臨床決断分析を実施する。

7. 小児領域

小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1500例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから遺伝性骨髄不全症候

群と診断された小児例について検討を行った。

(倫理面への配慮)

全国規模の臨床情報の調査にあたっては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、患者の人権擁護と個人情報保護の観点から、資料の収集と取り扱いには十分留意する。公費負担対象疾患の臨床調査個人票データの取り扱い、および、保管に関しては、施設の倫理審査を受ける。その他の医学研究あるいは患者検体の収集と利用に関しては、十分な説明の上、患者の自由意思による同意（インフォームド・コンセント）を取得する。ヒト遺伝子解析研究に該当する場合には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

1. 再生不良性貧血

臨床研究

主な変更点は、stage 1と輸血不要な stage 2a の重症度の患者に対しては比較的少量(3.5 mg/kg)のシクロスポリンを 8 週間投与し、反応をみるという点と、HLA 一致同胞ドナーからの移植適応がない輸血が必要な stage 2b あるいは stage 3~5 の患者に対しては ATG+シクロスポリンに EPAG を加えるという点である。シクロスポリンによる改善の徴候が見られなかった非重症例において、血球減少が進行し、輸血が必要になった場合には、重症例に準じて ATG+シクロスポリン+EPAG 療法を行う。血球減少が進行するが、輸血までは必要としない例に対しては、二次治療として EPAG を投与する。これも無効であった場合は、タンパク同化ステロイドを考慮する。ATG+シクロスポリン療法を受ける患者に対しては原則として全例に EPAG を併用するが、「EPAG によって、染色体異常を持つ造血幹細胞の増殖が誘発される可能性が否定できないため、PNH 型血球や HLA クラス I アレル欠失血球などの免疫病態マーカーが陽性の若年者に対しては、EPAG の併用は慎重に行う。」という但し書きを加える

こととした。これらの原案を班会議総会で紹介したところ異論は見られず、承認が得られた。

疫学研究

重症度分布の検討では、新規における stage 3~5 (やや重症、重症、最重症) の割合は 65%で、更新のそれは 18.6%であった。軽症 stage 1 の割合は、新規 14.5%、更新 61.4%であり、更新において軽症の割合が高かった。stage 3~5 の重症の割合は、新規では 30 歳未満で低年齢になるほど高く、また、60 歳以上の高齢になるほど高かった。新規における stage 1 の占める割合は、年齢によりやや異なっていたが、更新では大きな違いは認められなかった。重症度別の治療状況としては、新規、更新ともに stage 3~5 の重症では stage 1~2 の軽症・中等症に比べて無治療での経過観察が少なく、免疫抑制療法、造血幹細胞移植療法、その他の支持療法が多かった。stage 1 においては、新規では無治療経過観察が 33.3%、更新では 17.7%を占めていた。

2. 赤芽球癆

平成 30 年 1 月 6 日時点で回収された症例調査票は 96 症例、特発性赤芽球癆 48 例、続発性 45 例、病型不明 3 名である。免疫抑制薬の初回寛解導入療法奏効率(完全寛解および部分寛解)は、特発性赤芽球癆においてはプレドニゾロン 11/15 (73%)、シクロスポリン 23/28(82%)、胸腺腫関連赤芽球癆ではプレドニゾロン 1/1(100%)、シクロスポリン 10/12(83%)、大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆ではシクロスポリン 2/3(67%)、シクロホスファミド 1/2(50%)であった。96 例中 20 例の死亡が確認され、特発性 11 例、続発性 9 例で、死因は感染症 7 例、臓器不全 3 例、両者の合併 1 例、その他 9 例であった。

3. 溶血性貧血

抗補体薬治療を受けている PNH 患者 16 例中、全例で CH50 は速やかに検出感度以下になった。2 年半以上に渡って治療されている 11 例では、全例が尿中ヘモジデリンが消失していた。残りの 5 例は

治療歴が短く消失には至っていないが、段階的に減少している。5例でハプトグロビンが検出されたが、いずれも尿中へモジデリンは消失していた。ハプトグロビンが検出されるようになった5例では、1例を除いてLDH値は正常化していた。治療開始前から尿中へモジデリン消失まで経過の追えた3例では、治療開始後概ね2~3年で尿中へモジデリンは完全に消失した。ハプトグロビンを検出した5例のうち2例で尿中へモジデリン消失までの経時的観察が行えたが、いずれもハプトグロビンの検出が尿中へモジデリン消失に先行していた。

4. 骨髄異形成症候群 (MDS)

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

2017年には18例の登録があり、累計で380例の登録数となった。セントラルレビュー後の中央診断の内訳は、再生不良性貧血82例、WHO 2017分類でのMDS 206例、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 9例、MDS/骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms, MPN) 21例、意義不明の特発性血球減少症 (idiopathic cytopenias of undetermined significance, ICUS) 11例、意義未確定の特発性骨髄異形成症 (idiopathic dysplasia of uncertain significance, IDUS) 3例などであった。診断時年齢中央値は、再生不良性貧血で56歳、FAB分類でのMDS (WHO分類のMDS, MDS/MPN, 芽球30%未満のAML)では69歳であった。FAB分類でのMDSのうち16%は抗がん剤治療あるいは放射線治療後の二次性MDSであった。男女比は、再生不良性貧血で0.9対1とほぼ半々、FAB分類でのMDSでは1.8対1と男性に多かった。

追跡不適格例を除いた症例について、中央診断別に追跡データを解析した。再生不良性貧血もしくはICUS患者の全生存期間(OS)は良好であった。一方、MDSもしくはFAB分類でMDSに属する慢性骨髄単球性白血病(CMML)と診断された患者のOSは、WHO分類上の病型によって大きく異なっていた。す

なわち、MDS-SLDのOSは比較的良好で、MDS-EB1, EB2, およびCMMLのOSは不良であった。MDS-MLDの生存曲線はこれらの中に位置していたが、環状鉄芽球を有するMDS-RS-MLDの予後はMDS-EBと同様に不良であった。

日本と欧米MDSの臨床像の比較

症例の年齢構成では、日本人例で若年症例が多かった。男女比には差は見られなかった。血液学的な検査としては、日本人例では貧血、好中球減少、血小板減少の程度が欧米症例と比較して有意に強く、末梢血及び骨髄の芽球割合は有意に低かった。FAB分類、WHO分類における症例分布にも有意差が見られた。骨髄細胞の核型では、両群間で正常染色体症例の割合には差が見られなかった。しかしながら、5番染色体長腕の欠失は日本人症例で有意に少なく、20番染色体長腕の欠失を含めた複数の染色体異常を伴う核型が有意に多かった。その中には、1番と7番染色体に見られる派生染色体[der(1;7)]も含まれていた。全生存期間は日本人で有意に長かったが、白血病移行までの期間には差がなかった。一般に予後予測に利用される臨床的な因子(血球減少、芽球割合、染色体核型)が症例の生存期間、白血病移行までの期間に与えるインパクトには、日本人と欧米人とで差が見られた。日本人症例において、血球減少は予後への影響が小さく、骨髄芽割合のそれは大きかった。染色体核型の種類は、日本人例で予後への影響が大きいものの白血病化への影響は逆に小さかった。治療法・予後に関する全国調査

本年度は単施設における予備調査として、2012年1月~2017年3月までにMDSと診断された79症例に対して、治療選択、全生存率、および、AMLへの進展率を解析した。IPSS-Rにおけるvery low/ low群では、約半数が輸血も含めて未治療であった。治療には、輸血、赤血球造血刺激因子製剤、免疫抑制剤、あるいは、その併用等が選択されていた。予備調査結果に基づき、全国アンケート調査に向けて項目を作成し、内容の検討を実施した。

5. 骨髄線維症

294 施設より計 782 例の原発性骨髄線維症の新規症例を集積した。初回アンケート調査への返信率は 48%、フォローアップ調査への返信率は 64%であった。主な調査終了理由は、患者死亡、転院であった。発症年齢中央値は 66 歳、男女比は 2:1 である。診断時に自覚症状を有する症例は全体の約 20%で、検査値異常が初回受診の主な理由であった。*JAK2* 変異の検索は 185 例に施行されており、変異が 56%に認められた。生存期間の中央値は 4.0 年であり、3 年生存率は 59.0%であった。死因は感染症、白血病への移行、出血、原疾患の増悪、の順に多く見られた。

1999 年以降 2015 年までに前向きに経過を観察しているわが国の原発性骨髄線維症の予後を診断時のリスク因子別に解析すると、DIPSS plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus) が最もわが国の原発性骨髄線維症の予後予測に有用であった。また、DIPSS-Plus は、診断時だけでなく、臨床経過中の任意の時点においても、高リスク群の分離が可能であった。

治療として、同種造血幹細胞移植を受けた 43 例の移植後 3 年生存率は 84%と良好で、生存期間の有意な延長がみられている。

6. 造血幹細胞移植

MDS については、移植を決定した時点からの前方視的コホート研究(関東造血幹細胞移植共同研究グループにおける多施設共同研究)を継続実施した。平成 30 年 1 月末時点で目標の 100 症例に到達し、予定通りに登録を終了した。

再生不良性貧血については、免疫抑制療法群の既存のデータが存在しないため、データベースの確立の方策を検討している。

7. 小児領域

小児血液・がん学会が 2009 年から行ってきた小児 MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された 1712 例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テ

ロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは 939 例 (55%)、進行期 MDS または AML と診断されたものは 152 例 (9%)、JMML が大部分を占める骨髄増殖性疾患は 176 例 (10%)、その他の貧血は 149 例 (8%)、血小板減少は 96 例 (6%)、好中球減少は 49 例 (3%)、その他が 151 例 (9%) であった。

成人領域との共同研究として、先天性骨髄不全からは CDA (Congenital dyserythropoietic anemia) を、MDS としては *GATA2* の生殖細胞系列変異を有する症例を取り上げた。無効造血と骨髄形態異常から CDA II と診断した 6 症例のうち 2 例 (33%) で先天性溶血性貧血の原因遺伝子が同定された。先天性溶血性貧血で形態学的に CDA と鑑別困難な症例が存在するため、CDA が疑われる症例では、全エクソーム解析またはターゲットシーケンスによる網羅的な遺伝子解析を行うことが望ましい。一方、非家族性小児 MDS の約 10% に生殖細胞系列の *GATA2* 変異を認め、特に AYA 世代に多いことが知られている。

D. 考察

1. 再生不良性貧血

臨床研究

改訂フローチャートに従って治療を行うことにより、非重症・重症再生不良性貧血の治療成績が飛躍的に向上することが期待できる。EPAG は初回 ATG 投与例だけでなく、シクロスポリンが無効であった非重症例に対する救済療法としても使用できるため、従来難治性とされていた罹病期間の長い症例も改善させられる可能性が高い。また、かつて ATG 療法を受けたものの無効であったため、治療関連死亡率の高い非血縁ドナーからの移植を待っていた患者も EPAG によって輸血が不要となる可能性が高いことから、非血縁ドナーからの移植を必要とする例が激減する可能性もある。ただし、これらの治療は経験の少ない治療であるため、多数例を対象とした前向きの臨床試験によって真の

有用性を確認する必要がある。現在、西日本臨床研究グループを母体とする臨床試験を計画している。

疫学研究

本疫学研究は、再生不良性貧血の最新の実態を把握するとともに、今後受給者データを活用するうえで考慮すべき事項となる制度変更の影響、つまり、医療費助成認定基準に重症度基準を導入して軽症者 stage 1 を対象外とする変更が、受給者データから得られる疫学特性（受給者数、性・年齢、重症度分布、臨床所見など）にどのような影響を及ぼすのかを検討するための基礎資料になる。今後、さらに詳細に重症度と臨床所見、治療等の関連を検討する。また、2018年度以降利用可能となる予定の新たな難病登録システムによるデータの現状を確認するとともに、2015年1月からの難病法施行による難病対策の制度変更が受給者データにどのような影響を及ぼすのかを評価・検討した上で、新たなデータベースでの疫学像の把握を試みる。

2. 赤芽球癆

本事業により国内外で類を見ない規模の後天性慢性赤芽球癆のコホート研究が遂行されるものと期待される。

3. 溶血性貧血

PNH患者に対し抗補体薬治療を開始した場合、概ね2~3年で尿中ヘモジデリンは段階的に減少し、最終的に消失する。ヘモジデリンが消失したのは16例中11例に対し、ハプトグロビンが検出されたのは5例であった。これには、ハプトグロビンの産生に個人差が大きいことも影響しているが、血管内溶血のマーカーとしてはハプトグロビンがより鋭敏であることを示唆しているのかもしれない。

4. 骨髄異形成症候群 (MDS)

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

今年度も、新規登録症例についての中央診断を行うとともに、登録症例の追跡調査を継続した。

今年度の解析では、ICUSの生命予後が再生不良性貧血と同程度に良好であることが示された。また、MDS患者のWHO分類別の生存解析では、芽球の増加したMDS-EBの予後が不良であることのほかに、多系統に異形成を伴うMDS-MLDの中でRSを有するMDS-RS-MLDの生命予後が不良であることが示された。この結果は、過去の欧米からの報告と合致せず、*SF3B1*などの遺伝子変異解析も含めたさらなる検証が必要である。このほか、本研究では中央診断で検鏡者間の診断に不一致がみられた症例を対象とした合同検鏡会を開催している。この活動は、血液疾患の形態診断の啓蒙にも有用である。

日本と欧米MDSの臨床像の比較

本研究では、これまで日本、韓国、中国、タイなどより報告されてきた当該国のMDS症例と欧米症例の差に関する検討を、より大規模、かつ、詳細に実施した。これにより、日本人と欧米人のMDSでは臨床的な差があることが示唆された。一方で、今回の検討では、総合的な予後予測スコアリングシステムは日本人症例においても十分有用であることも示された。これは、複数因子をスコア化しているIPSS-Rの有利な点と思われる。今後、こうした臨床的な差を基礎として、ゲノムの比較検討を進めていく必要がある。

治療法・予後に関する全国調査

予備調査は少数例の解析であり、低リスクMDSにおける最適化された治療選択を行う為、多施設の現状を把握することが望ましい。

5. 骨髄線維症

現時点でわが国において診断時の予後予測には、これまで提唱されている予後予測モデルの中で、DIPSS plusの適応が最もよく、診断時および経過観察中の原発性骨髄線維症患者の治療方針を決定する指標としても有用であると考えられた。

6. 造血幹細胞移植

MDSについては、平成30年度は登録された症例の観察を継続するとともに、観察期間が終了した症例のデータ回収を行い、平成31年度には全登録

症例のデータを固定し、解析を開始する。

再生不良性貧血については、臨床決断分析を実施するための十分なデータがそろっていないため、今後のデータベースの構築が重要である。

7. 小児領域

2009年に開始された小児の造血不全およびMDSの中央診断は着実に症例数の蓄積が進んでおり、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定の結果を臨床所見と合わせることで、特徴が明らかになってきた。本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2017年4月に診療ガイドとして公表した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多いことがわかってきた。また、GATA2の生殖細胞系列変異を有するMDSも、思春期から若年成人（いわゆるAYA世代）に多くみられる。本研究班に参加している小児領域と成人領域の専門家との議論を密にし、今後、診断および治療に関する共同研究が行われる予定である。

E. 結論

1. 再生不良性貧血

臨床研究

新規に使用できるようになった「非重症例に対するシクロスポリン」とEPAGの両者を取り入れて「再生不良性貧血の診療の参照ガイド」の治療のフローチャートを改定した。

ワーキンググループ作成委員：中尾眞二（金沢大学）、小島勢二・濱 麻人（名古屋大学）、大橋春彦（トヨタ記念病院）、小原 明（東邦大学）、臼杵憲祐（NTT 関東病院）、猪口孝一（日本医科大学）、鈴木隆浩（北里大学）、小原 直（筑波大学）、小笠原洋治（慈恵医大）、太田晶子（埼玉医科大学）、島田直樹（国際医療福祉大学）、黒川峰夫（東京大学）

疫学研究

再生不良性貧血の受給者の重症度分布、重症度別治療実態を明らかにした。本研究結果は、再生不良性貧血の最新の実態を把握するとともに、2015年1月の難病法施行による医療費助成認定における重症度基準の導入や登録システムの変更などの制度変更が、今後の受給者データとそこから得られる疫学特性にどのような影響を及ぼすのか、データの有効利用が可能性かどうかを評価・検討するのに資すると考える。

2. 赤芽球癆

最大181例の新たな後天性赤芽球癆症例について予後調査が可能となる

3. 溶血性貧血

PNHの尿中ヘモジデリンの検査は、血管内容血の指標であると同時に、抗補体薬治療投与後、腎臓への鉄沈着による腎障害のリスクが回避されたことを確認する良い指標になる可能性がある。

4. 骨髄異形成症候群（MDS）

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

今回の解析では、わが国の再生不良性貧血、ICUS、および病型別のMDS患者の予後に関する貴重な情報が得られた。本研究で構築されているデータベースには、セントラルレビューにより診断が担保されている多くの症例の登録時データと、追跡調査データが蓄積されている。今後、さらなる症例登録と追跡調査によって本邦における再生不良性貧血およびMDSの特徴を分析し、これに基づいた診療指針を作成し公開していくことが重要であると考えられる。

日本と欧米MDSの臨床像の比較

日本人と欧米人のMDSには臨床像に差が見られる可能性がある。それは民族差による可能性があるが、ゲノムの検討を含めた今後の解析が待たれる。

治療法・予後に関する全国調査

予備調査の結果に基づいて全国調査を行う準備

を開始しており、調査票・項目について検討した。
多施設の疫学調査に向けて準備中である。

5. 骨髄線維症

わが国の原発性骨髄線維症 780 例の臨床情報を集積した。国際予後スコアリングシステムの DIPSS-Plus は、わが国の原発性骨髄線維症の予後予測に有用である。

6. 造血幹細胞移植

国際的にも特発性造血障害に対する造血幹細胞移植の適応や至適な実施時期についての研究は少なく、本研究の成果は本調査研究班の「診療の参照ガイド」や日本造血細胞移植学会のガイドラインを通して全国の診療施設で利用可能とすることによって、広く社会に還元されることが期待される。

7. 小児領域

小児の骨髄不全および MDS は、頻度が低く、診断は難しく、また予後不良な疾患群である。全国の患者を対象とした病理中央診断ならびに遺伝子検索を含む詳細な解析により、多くの患者で的確な診断が行われるようになってきた。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2017 年 4 月に診療ガイドとして公表しており、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多いことがわかってきた。また *GATA2* の生殖細胞系列変異を有する MDS も、思春期から若年成人（いわゆる AYA 世代）に多くみられる。今後、本研究班の成人領域の研究者との共同研究が推進される予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maruyama K, Aotsuka N, Kumano Y, Sato N, Kawashima N, Onda Y, Maruyama H, Katagiri T, Zaimoku Y, Nakagawa N, Hosomichi K, Ogawa S, Nakao S.: Immune-Mediated Hematopoietic Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Common Cause of Late Graft Failure in Patients with Complete Donor Chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:43-49, 2018.
2. Espinoza JL, Elbadry MI, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Harada K, Nakagawa N, Zaimoku Y, Imi T, Hassanein HA, Khalifa ANA, Takenaka K, Akashi K, Hamana H, Kishi H, Akatsuka Y, Nakao S.: Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T-cell attack. *Blood Adv* 2:390-400, 2018.
3. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H, Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase K, Nakao S.: Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood* 129:2908-2916, 2017.
4. ●廣川 誠. 赤芽球癆. 血液疾患最新の治療 2017-2019, 小澤敬也, 中尾眞二, 松村 到(編), 南江堂, 東京, 109-112, 2017.
5. ●廣川 誠. 赤芽球癆. 1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版, 猿田享男, 北村惣一郎(編), 日本医事新報社, 東京, 693-694, 2017.
6. ●廣川 誠. 赤芽球癆. 貧血症診断と治療の ABC125, 桐戸啓太(編). 最新医学社、大阪、99-106, 2017.
7. ●廣川 誠. 赤芽球癆: 疾患概念・病因・病態. *日本臨床*, 75 (増刊号), 431-436, 2017.
8. ●廣川 誠. 後天性赤芽球癆の特徴と治療の実際. *新薬と臨床*, 66, 62-67, 2017.
9. ●Nagao T, Hirokawa M.: Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med* 18:200-204, 2017.
10. ●Nishimura J, Kinoshita T, Kanakura Y.: Clinical effects of eculizumab in PNH: Poor responders. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From bench to bedside. (Kanakura Y, Kinoshita T, Nishimura J, eds.) Springer, Tokyo, 2017, pp297-pp306.
11. ●Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, Wada K, Matsuda T, Akiyama H, Ikezoe T, Chiba S, Kanda Y, Kawaguchi T, Shichishima T, Nakakuma H, Okamoto S, Nishimura JI, Kanakura Y, Ninomiya H.: Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol* 2018 [Epub ahead of print]

12. Yamazaki H, Kondo T, Aoki K, Yamashita K, Takaori-Kondo A.: Occurrence and improvement of renal dysfunction and serum potassium abnormality during administration of liposomal amphotericin B in patients with hematological disorders: A retrospective analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 90:123-131, 2018.
13. Yamazaki H, Aoki K, Kondo T, Nishikori M, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Takaori-Kondo A.: Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in cases of mature T/NK-cell neoplasms: a single-center retrospective analysis. *Ann Hematol* 96:323-326, 2017
14. Sugino N, Kawahara M, Tatsumi G, Kanai A, Matsui H, Yamamoto R, Nagai Y, Fujii S, Shimazu Y, Hishizawa M, Inaba T, Andoh A, Suzuki T, Takaori-Kondo A.: A novel LSD1 inhibitor NCD38 ameliorates MDS-related leukemia with complex karyotype by attenuating leukemia programs via activating super-enhancers. *Leukemia* 31:2303-2314, 2017.
15. Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kitano T, Kondo T, Hishizawa M, Tomosugi N, Takaori-Kondo A.: High pretransplant hepcidin levels are associated with poor overall survival and delayed platelet engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Med* 6:120-128, 2017.
16. Okuda H, Stanojevic B, Kanai A, Kawamura T, Takahashi S, Matsui H, Takaori-Kondo A, Yokoyama A.: Cooperative gene activation by AF4 and DOT1L drives MLL-rearranged leukemia. *J Clin Invest* 127:1918-1931, 2017.
17. Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakakuma H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M.: A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). *Am J Hematol* 92:1324-1332, 2017.
18. Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A.: Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. *Int J Hematol* 106:375-384, 2017.
19. Jo T, Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Takaori-Kondo A.: Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis at a Single Institute. *Biol Blood Marrow Transplant* 23:2159-2165, 2017.
20. Chonabayashi K, Yoshida Y, Takaori-Kondo A.: Reprogramming technology reveals genetic and functional diversity of subclones in myelodysplastic syndromes. *Rinsho Ketsueki* 58:787-791, 2017.
21. Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A: Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 58:1840-1848, 2017.
22. Li L, Sheng Y, Li W, Hu C, Mittal N, Tohyama K, Seba A, Zhao Y, Ozer H, Zhu T, Qian Z: β -Catenin is a candidate therapeutic target for myeloid neoplasms with del(5q). *Cancer Res* 77:4116-4126, 2017.
23. Oben KZ, Alhakeem SS, McKenna MK, Brandon JA, Mani R, Noothi SK, Jinpeng L, Akunuru S, Dhar SK, Singh IP, Liang Y, Wang C, Abdel-Latif A, Stills Jr HF, St. Clair DK, Geiger H, Muthusamy N, Tohyama K, Gupta RC, Bondada S: Oxidative stress-induced JNK/AP-1 signaling is a major pathway involved in selective apoptosis of myelodysplastic syndrome cells by withaferin-A. *Oncotarget* 8:77436-77452, 2017.
24. 松田晃, 張替秀郎, 通山薫: 骨髓異形成症候群, 血液細胞アトラス第6版(通山薫, 張替秀郎 編集), 文光堂(東京), pp271-282, 2018.
25. 松田晃. 骨髓異形成症候群の形態診断. *臨床血液* 58:336-346, 2017.
26. Horai M, Satoh S, Matsuo M, Iwanaga M, Horio K, Jo T, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Yoshida S, Taguchi M, Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Haase D, Yoshiura KI, Miyazaki Y.: Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Br J Haematol* 180:381-390, 2018.
27. ●Minami M, Arita T, Iwasaki H, Muta T, Aoki T, Aoki K, Yamasaki S, Matsushima T, Kato K, Takenaka K, Tanimoto K,

- Kamimura T, Ogawa R, Akashi K, Miyamoto T.: Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib. *Br J Haematol.* 177: 578-587, 2017.
28. ● Miyawaki K, Iwasaki H, Jiromaru T, Kusumoto H, Yurino A, Sugio T, Uehara Y, Odawara J, Daitoku S, Kunisaki Y, Mori Y, Arinobu Y, Tsuzuki H, Kikushige Y, Iino T, Kato K, Takenaka K, Miyamoto T, Maeda T, Akashi K.: Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis. *Blood* 129: 3332-3343, 2017.
 29. ● Yuda J, Miyamoto T, Odawara J, Ohkawa Y, Semba Y, Hayashi M, Miyamura K, Tanimoto M, Yamamoto K, Taniwaki M, Akashi K.: Persistent detection of alternatively spliced BCR-ABL variant results in a failure to achieve deep molecular response. *Cancer Sci.*: 108: 2204-2212, 2017.
 30. ● Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Oritani K, Akashi K, Okada H, Amagasaki T, Suzuki K, Yonezu T, Komatsu N.: Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol* 107: 92-97, 2018.
 31. ● Mizuno S, Iino T, Ozawa H, Arinobu Y, Chong Y, Akashi K.: Notch1 expression is regulated at the post-transcriptional level by the 3' untranslated region in hematopoietic stem cell development. *Int J Hematol* 107:311-319, 2018.
 32. ● Oritani K, Ohishi K, Okamoto S, Kirito K, Komatsu N, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Okada H, Amagasaki T, Wakase S, Shimozuma K, Akashi K.: Effect of ruxolitinib therapy on the quality-of-life of Japanese patients with myelofibrosis. *Curr Med Res Opin* 34: 531-537, 2018.
 33. ● Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, Harada N, Kameda K, Ugai T, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Kimura SI, Kikuchi M, Yamazaki R, Kako S, Kanda Y.: Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. *Int J Hematol* 105:578-586, 2017.
 34. ● Kako S, Kanda Y., Kato J, Yamamoto W, Kato S, Onizuka M, Yokota A, Tatara R, Yokoyama H, Hagihara M, Usuki K, Gotoh M, Watanabe R, Kawai N, Saitoh T, Kanamori H, Takahashi S, Okamoto S.: The bridge treatment selected at the decision for transplantation did not affect the outcomes in patients with MDS. *Hematol Oncol* 35,341-349, 2017.
 35. Kuwatsuka Y, Kanda J, Yamazaki H, Mori T, Miyamura K, Kako S, Uchida N, Ohashi K, Ozawa Y, Takahashi Y, Kato C, Iwato K, Ishiyama K, Kobayashi H, Eto T, Kahata K, Kato J, Miyamoto T, Kato K, Mori S, Atsuta Y, Kimura F, Kanda Y.: Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. A Comparison of Outcomes for Cord Blood Transplantation and Unrelated Bone Marrow Transplantation in Adult Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 22:1836-1843, 2016.
 36. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S.: Clinical utility of next-generation sequencing for bone marrow failure syndrome. *Genet Med* 19:796-802, 2017.
 37. Kanamitsu K, Shimada A, Nishiuchi R, Shigemura T, Nakazawa Y, Koike K, Kodama Y, Shinkoda Y, Kawano Y, Yasui K, Sasaki K, Kajiwarra R, Tsukahara H, Manabe A.: Pediatric intestinal Behcet disease complicated by myeloid malignancies. *Int J Hematol* 105:377-382, 2017.
 38. Hirabayashi S, Seki M, Hasegawa D, Kato M, Hyakuna N, Shuo T, Kimura S, Yoshida K, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kiyokawa N, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Manabe A.: Constitutional abnormalities of IDH1 combined with secondary mutations predispose a patient with Maffucci syndrome to acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, in press.
 39. Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka D, Nakamura H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M.: A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter

- retrospective study). *Am J Hematol*, in press.
40. Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, Nakadate H, Manabe A, Taki M, Shima M: Pediatric Thromboembolism: A National Survey in Japan. *Int J Hematol* 105:52-58, 2017.
 41. Hasegawa D, Manabe A: Myelodysplastic syndrome and JMML. In: Ishii E, editor. *Hematological disorders in children - Pathogenesis and treatment*, p87-108, 2017, Springer (Berlin).
 42. 平林真介、真部淳.: 家族性造血器腫瘍。臨床血液 58:1878-1883, 2017.
2. 学会発表
1. ● 廣川 誠、藤島直仁、澤田賢一、張替秀郎、松田 晃、小松則夫、通山 薫、米村雄士、中尾眞二、斎藤明子、松村 到、荒井俊也、黒川峰夫、三谷絹子. 後天性慢性赤芽球癆の長期予後を明らかにするための多施設共同前向き観察研究 (PRCA2016) 中間報告. 第 79 回日本血液学会学術集会、東京、2017.
 2. ● Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, Tsurumi H, Nakao S, Urabe A, Fujisawa S, Yonemura Y, Kawano F, Oshimi K, Sugimoto K, Matsuda A, Karasama M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Tohyama K, Saito A, Matsumura I, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M, Arai T, Mitani K. Identification of adverse risk factors for survival in acquired pure red cell aplasia receiving immunosuppressive therapy by the Japan PRCA2004/2006 study and introduction to the new cohort study PRCA2016. 59th ASH Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta (誌上发表)
 3. ● Osato M, Murakami Y, Murata S, Nishimura J, Ueda Y, Kinoshita T, Kanakura Y. Elucidation of autoinflammatory mechanism in PIGT-PNH. The American Society of Hematology 59th Annual Meeting, 2017.12.9-12, Atlanta, USA.
 4. ● Jang JH, Okamoto S, Sakurai M, Chou W, Kim JS, Wilson A, Nishimura J, Chiou T, Lee JW, Kanakura Y. Comparison of baseline clinical characteristics between Asian vs. Non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) from international PNH registry. The American Society of Hematology 59th Annual Meeting, 2017.12.9-12, Atlanta, USA.
 5. ● Yonemura Y, Kawaguchi T, Ishiyama K, Sugimori C, Hosokawa K, Obara N, Noji H, Shirasugi Y, Ueda Y, Shichishima T, Chiba S, Ninomiya H, Ando K, Nishimura J, Kanakura Y, Takahashi M, Nakao S. Baseline assessment of patients with newly-diagnosed acquired bone marrow failure enrolled in a prospective observational study, "Search for unidentified links between PNH clone size and the related clinical manifestations by high precision flow cytometry (SUPREMACY)". The American Society of Hematology 59th Annual Meeting, 2017.12.9-12, Atlanta, USA.
 6. 松田晃. 骨髄不全の診断-血小板減少に潜むゴージェ病の可能性-第 79 回日本血液学会学術集会 (東京) 2017 年 10 月 22 日 (東京)
 7. 前田智也、松田晃、佐伯豪士、阿久澤有、岡村大輔、石川真帆、郡美佳、高橋直樹、塚崎邦弘、川井信孝、麻生範雄、別所正美. 骨髄異形成症候群 30 例におけるアザシチジン治療反応の解析 第 79 回日本血液学会学術集会 (東京) 2017 年 10 月 20 日 (東京)
 8. 廣川誠、藤島直仁、澤田賢一、張替秀郎、松田晃、小松則夫、通山薫、米村雄士、中尾眞二、斎藤明子、松村到、荒井俊也、黒川峰夫. 後天性慢性赤芽球癆の長期予後を明らかにするための多施設共同前向き観察試験 (PRCA2016) 中間報告 第 79 回日本血液学会学術集会 (東京) 2017 年 10 月 22 日 (東京)
 9. ● 赤司浩一: 「がん幹細胞研究の進歩と治療開発」第 114 回日本内科学会総会・講演会、2017 年 4 月 14 日、東京国際フォーラム、東京
 10. ● 赤司浩一: 「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第 54 回日本臨床分子医学会学術集会、2017 年 4 月 14 日、東京国際フォーラム、東京
 11. ● 赤司浩一: 「ヒトがん幹細胞研究の進歩」第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2017 年 6 月 16 日、九州大学医学部百年講堂・同窓会館、福岡
 12. ● 赤司浩一: 「骨髄性白血病幹細胞成立における TIM-3/Gal-9 オートクラインシグナルの役割」第 76 回日本癌学会学術総会、2017 年 9 月 28-30 日、パシフィコ横浜、横浜
 13. Hasegawa D, Hirabayashi S, Nishimura A, Aiga S, Yamamoto S, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Manabe A: Clonal evolution with monosomy 7 in Pearson syndrome. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, Italy, September 28-30, 2017.
 14. Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Suzuki K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S: Bone marrow transplantation for children with acquired bone marrow failure. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, Italy, September 28-30, 2017.
 15. Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Wang X, Kojima D, Xu Y, Kawashima N, Nishio N,

Hama A, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Sakaguchi H, Yoshida N, Kato K, Miyano S, Ito M, Ogawa S, Kojima S: Genetic background of idiopathic bone marrow failure syndromes in children. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, Italy, September 28-30, 2017.

16. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S: Clinical sequencing of 375 patients with inherited and acquired bone marrow failure syndromes. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, Italy, September 28-30, 2017.
17. Ohta A, Nagai M, Nishina M, Kamei M, Shimada N, Nakao S, Arai S, Kurakawa M. Incidence of aplastic anemia in Japan. The 21st international Epidemiological Association(IEA) World Congress of Epidemiology 2017(August), Saitama.
18. 仁科基子、太田晶子、永井正規、亀井美登里。再生不良性貧血の重症度分布 臨床調査個人票の解析。第76回日本公衆衛生学会総会、2017. 11. 鹿児島。

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

研究班ホームページ：

<http://zoketsushogaihan.umin.jp>