

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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」
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（主に、PNH）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄線維症、ランゲルハンス細胞組織球症の6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、免疫病態の存在を最も強く示唆するHLAクラスⅠアレル欠失血球（HLA-LLs）を検出する全国的な観察研究を2016年2月より開始した。2019年1月の時点で、44施設から192症例の登録があり、HLL-LLsをフローサイトメトリー、droplet digital PCR及び次世代シーケンサーを用いたシーケンシングにより検出した。その結果、HLA-Aアレル欠失血球、6pLOH、HLAクラスⅠアレルの機能喪失型変異のいずれかを認める例は、35例（26.2%）であった。

赤芽球癆の領域では、2011年度作成の「診療の参照ガイド」による後天性慢性赤芽球癆の予後改善の有無及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、研究参加に対する患者同意の取得及び臨床調査票の回収を行い、2018年6月16日時点で103例の登録を得た。

溶血性貧血の領域では、PNHにおけるC5遺伝子多型によるエクリズマブ不応例の検討を国際的に推進した。エクリズマブは、補体終末経路でC5を遮断することによって、PNH患者の血管内溶血を効率的に改善する。本研究では、日本人PNH患者の3-4%がC5多型のためにエクリズマブに反応しないことを報告している。今回世界中のエクリズマブ不応例のC5遺伝子多型の検討を行い、これらの知見に基づいて最適な管理を提案した。

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30年末までの通算登録症例数は410例であり、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、骨髄芽球が5%未満で、中央診断がMDSあるいはMDS/MPNの患者について、診断時の血清フェリチン値、網赤血球数、MCVによる予後解析を行った。その結果、高フェリチン群は低フェリチン群に比べて有意に全生存期間が短かったが、白血病への移行率には差がなかった。網赤血球数低値及びMCV低値も全生存率に負の影響を与えたが、白血病への進行も高頻度であった。また、低リスクMDSに対するアザシチジンの治療効果・有効性を検討する目的で長崎県内の対象となる症例を集積し、治療の実施状況、治療効果などについて検討した。その結果、低リスク例に対するアザシチジン投与理由は輸血依存の改善が最も多かった。治療反応では23%で血球回復が得られたが、その持続は長くはなかった。最後に、低リスクMDSの治療方法の選択や予後について現状把握のために、アンケートによる全国調査の準備を行った。

骨髓線維症の領域では、わが国の原発性骨髓線維症について、17年間で782例の臨床情報を集積して解析した。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、感染症及び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。最近では、JAK2阻害薬による治療や同種造血幹細胞移植を施行される症例が増加している。

疫学領域では、厚生労働統計「衛生行政報告例」を用いて、本研究班対象の指定難病(2015年難病法施行により、新たに指定難病となった疾患を含む)について、受給者数や年齢分布、その年次推移を観察した。2015年の難病法施行前から医療費助成対象であった再生不良性貧血の受給者数は2015年度以降減少しており、2017年度受給者数は8,007であった。受給者数に影響を及ぼす要因として、2015年からの認定における重症度基準の導入、軽症高額特例の制度、小児慢性特定疾患の対象への移行等が考えられた。また、新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、PNH、後天性赤芽球癆の3疾患の受給者数、年齢分布を明らかにした。3疾患の2017年度受給者数は、それぞれ、898、622、435であった。3疾患の受給者数は、いずれの年齢階級でも増加していた。

社会学領域では、造血器腫瘍患者の在宅医療を多く手がけている施設における造血器腫瘍症例と固形腫瘍症例の臨床経過を比較し、造血器腫瘍症例の在宅医療における特徴を解析した。その結果、造血器腫瘍では抗生剤の使用と輸血回数が有意に多かったが、在宅看取り率や病院への入院率、全生存率は造血器腫瘍と固形腫瘍で同等であった。

造血幹細胞移植の領域では、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実施した。また、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行うための、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例を対象に、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定及び臨床所見を検討した。その結果、遺伝性骨髓不全では獲得性骨髓不全に比較して異形成の程度が強く、またそれは病型によって異なることが明らかになった。また、国内においてもAYA世代の骨髓不全患者でShwachman-Diamond症候群と診断される例の存在が明らかになった。さらに、小児からAYA世代に好発するGATA2遺伝子等の生殖細胞系列変異について検討する研究の計画書が完成し、各施設の研究倫理審査委員会の審査に付されている。これは、本研究班の成人領域の研究者との共同研究である。

ランゲルハンス細胞組織球症は、奔放における臨床データの乏しい稀少疾患である。本年度より、本班の研究対象となった。今後は、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」と共同で、実態を明らかにするための全国調査、診療ガイドラインの策定、レジストリの構築を目指して研究を進める。本年度はキックオフ会議を開催し、東京大学医科学研究所附属病院で診療した症例、肺を主病変とする成人例、小児例に関する臨床情報を共有した。

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・ヒバクシャ
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

東條 有伸

東京大学
医科学研究所 教授

巽浩一郎

千葉大学医学部

呼吸器内科 教授

井上義一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター長

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（主に、PNH）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄線維症、ランゲルハンス細胞組織球症を対象として、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

再生不良性貧血のほとんどと低リスク MDS の一部では、細胞傷害性 T 細胞（CTL）による造血幹細胞の傷害が骨髄不全を引き起こしていると考えられている。その最も直接的な証拠は、特定の HLA クラス I アレルを欠失した白血球（HLA allele-lacking leukocytes: HLA-LLs）の存在である。実際に、HLA-LLs 陽性再生不良性貧血患者のほとんどは免疫抑制療法によって改善することがこれまでの研究によって明らかになっている。未治療骨髄不全例を対象とする観察研究「骨髄不全症患者を対象とした HLA アレル欠失白血球の検出」を 2016 年から開始した。3 年が経過したため、今回は中間解析を実施した。

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. 溶血性貧血 (PNH)

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) におけるエクリズマブ治療は、PNH患者の血管内溶血を効率的に改善するが、日本人患者の3-4%がC5多型のためにエクリズマブに反応しないことを報告している。本年度は、世界中から寄せられたエクリズマブ不応例のC5遺伝子多型の最新の解析結果に基づいて、最適な管理法を提唱する。

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

本研究は、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。

低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

本邦で保険適用になっている低リスク MDS に対するアザシチジン (AZA) の使用状況、治療効果などを解析し、低リスク例に対する AZA の適切な使用方法を検討する。

低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

全国アンケート調査により、低リスク群と IPSS-R 中間型リスク群の臨床像・予後・治療選択の実情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ことを目的とする。

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、予後及び治療実態を明らかにすることにより、予後不良因子を抽出し、治療成績の向上をはかる。

6. 疫学

厚生労働統計「衛生行政報告例」を用いて、本研究対象の指定難病について受給者数や性・年齢分布、その年次推移を観察した。また、難病法施行前からの医療費助成対象疾患である再生不良性貧血については、重症度基準の導入及び 2017 年度の医療費助成継続申請の経過措置終了に伴う受給者数の変化について検討し、制度変更が受給者動向にどのような影響を及ぼすのかを評価・検討した。

7. 社会学

本研究では造血器腫瘍の在宅診療における特徴と問題点を明らかにすることを目的に、普段より造血器腫瘍患者の在宅診療を行っている施設における MDS を含む造血器腫瘍患者と固形腫瘍患者の臨床経過やその特徴について後方視的に比較した。

8. 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。さらに、造血幹細胞移植のリソース利用の最適化のために、適応や実態について、関係学会とも連携して検討する。

9. 小児領域

小児の再生不良性貧血と MDS の中央診断登録例を解析し、ガイドラインの作成を行う。また、遺伝性骨髄不全症候群の思春期・若年成人 (AYA) 世代発症例の問題点を検討する。さらに、小児から AYA 世代に好発する *GATA2* 遺伝子等の生殖細胞系列変異についても解析する。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

本邦においては臨床データの乏しい稀少疾患である「成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)」について、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」と協力して診療科横断的な実態調査を行い、LCH の診療ガイドラインの策定、治療開発と

臨床研究を進めるためのレジストリの構築を目指す。

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

血小板数 10 万/ μ l 未満を満たす再生不良性貧血、骨髄不全型 PNH、MDS (MDS-RA、MDS-RCMD、MDS-U)、移植後造血不全例を対象として、治療前の EDTA 血 7ml を採取した。HLA をタイピング後、HLA-A2、A24、A26、A31、B61 陽性者に対してはフローサイトメトリーによる HLA-LLs の検出、HLA-A・B のヘテロ接合体例に対しては droplet digital PCR による 6pLOH の検出をそれぞれ実施した。一部の例に対しては、次世代シーケンサーを用いて、6pLOH による欠失が起こりやすいアレルを対象とした変異解析を行った。

2. 赤芽球癆

2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録データベース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赤芽球癆症例を対象として、前向きコホート縦断的観察研究を行う。調査項目は、宿主因子、診断に関連する項目、治療奏効などであり、1年に1回フォローアップを行う。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とする。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。

3. 溶血性貧血 (PNH)

PNH のエクシズマブ不応疑い例からインフォームド・コンセントを得た後、臨床データと末梢血サンプルの送付を受けた。サンプルから DNA を抽出し、エキソン 21 の C5 多型のホットスポットの塩基配列をサンガー法により決定した。多型が同定されなかった場合は、C5 の 41 エクソンすべての塩基配列を決定した。

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も行った。登録時の臨床情報、セントラルレビューの結果、及び、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。

低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

長崎県の主要な血液診療施設(5施設)において低リスク MDS と診断され、AZA 投与を受けた症例を後方視的に同定し、疾患に関する基本的な臨床情報、治療効果、効果持続期間などのデータを集積した。MDS の臨床リスクは International Prognostic Scoring System (IPSS)を用いて決定し、IPSS 低リスクとなる例を対象とした。治療反応性は 2006 年に発表された International Working Group Response Criteria (IWG2006)を用いて評価した。

低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

低リスク 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の実施を計画した。一次調査では、日本血液学会認定施設を対象に各施設の症例数についてアン

ケート調査を施行する。二次調査では後方視的に各 MDS 症例に対し、IPSS, revised 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、PNH 型血球の有無、治療選択及び予後(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を対象に、新規に診断された原発性骨髄線維症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、予後調査及びフォローアップ調査を行った。臨床情報、予後をもとに、原発性骨髄線維症のリスクファクターの抽出と予後予測の検討、治療実態の把握を行った。

6. 疫学

資料として、厚生労働統計「衛生行政報告例(2010 年度～2017 年度)」による各年度末現在の受給者数を用いた。本研究班対象の指定難病である再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、PNH、後天性赤芽球癆について、受給者数や年齢分布、その年次推移を観察した。再生不良性貧血については、重症度基準の導入、2017 年度の医療費助成継続申請の経過措置終了に伴う受給者数の変化について検討した。

7. 社会学

トータスホームケアクリニックにおいて在宅緩和医療を行っている造血器腫瘍患者20名および固形腫瘍患者99名を対象とした。主要評価項目は死亡まで在宅医療を継続できた患者割合とし、副次的評価項目では、造血器腫瘍患者と固形腫瘍患者における病院への入院率、抗生剤使用率、輸血使用率、抗不安薬使用率などを比較した。

8. 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する。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。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。

9. 小児領域

小児血液・がん学会の中央診断に登録された 1500 例の中には、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床情報を検討しても確定診断が困難な例があったが、一部の例ではターゲットシーケンス法を用いて診断が可能であった。これらの例の予後追跡を行い、診断と治療のガイドラインを作成する。また、小児と AYA 世代の Shwachman-Diamond 症候群と Fanconi 貧血患者の発生状況を調査し、その特徴と問題点を明らかにする。さらに、小児血液・がん学会の疾患登録集計結果を用いてデータベースを作成する。最後に、患者登録を行って遺伝子変異を検索し、欧米に比較して患者が少ないと考えられる日本国内の *GATA2* 変異陽性患者の発生状況を把握する。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

本年度は、厚生労働科学研究費「特異性造血障害に関する調査研究班」と厚生労働科学研究費「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」による合同会議を開催し、年齢、臓器、診療科を超えた LCH に関する情報を共有した。その結果を踏まえて、診療ガイドラインの策定、レジストリ構築の可能性について検討を始めた。一方、東京大学医科学研究所附属病院を 2005～2018 年の間に受診(セカンドオピニオンを含む)した 60 症例を対象として、診療録に基づく各種臨床情報を解析した。

(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及び保管に関しては、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

2019年1月18日の時点で、44施設から192症例が登録された。内訳は再生不良性貧血・骨髄不全型PNH 137例、MDS（MDS-RA、MDS-RCMD、MDS-U）23例、移植後造血不全 10例、分類が困難な骨髄不全 22例であった。HLA タイピング済みの154例から、HLA-A・Bがホモ接合体であるため、解析できなかった20例を除く134例中35例（26.2%）にHLA-LLsまたは6pLOHが検出された。この陽性例の中で、8例はPNH型血球が陰性であった。

HLA-LLsまたは6pLOHが陽性であった例のうち、HLA-B*40:02を保有しない22例については、自己抗原提示の責任アレルを同定するため、HLA遺伝子のシーケンシングを行った。その結果12例に、1症例当たり1-3種類（中央値1種類）の機能喪失型変異が同定された。変異を認めたHLAクラスIアレルと症例数はそれぞれHLA-A*02:06（5例）、A*31:01（1例）、B*13:01（1例）、B*40:01（2例）、B*40:03（1例）、B*54:01（2例）であった。興味深いことに、ナンセンス変異のほとんどはHLA-A、B exon 1の特定の部位に集中していた。

2. 赤芽球癆

2006～2015年度の10年間に日本血液学会血液疾患登録データベース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赤芽球癆症例554例が抽出され、181例が研究に同意した。平成30年6月16日時点で回収された症例調査票は103症例、特発性赤芽球癆52例、続発性41例である。免疫抑制薬の初回寛解導入療法奏効率（完全寛解+部分寛解）は、プレドニゾロン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。全生存期間中央値は特発性211カ月、続発性は中央値に達せず、両群で有意差は認められなかった。22例の死亡が確認され、主な死因は、感染症7例、心不全6例、脳血管障害2例であった。症例調査票の回収を継続し、生存例については予後調査を行う予定である。

3. 溶血性貧血（PNH）

日本においてエクリズマブで治療された約600人のPNH患者のうち、合計22人にC5遺伝子多型（c.2654G->A）が同定された（3.7%）。同じC5多型がイギリスの症例で報告され（Blood Advances 1:1254, 2017）、韓国のエクリズマブで治療された89人の患者のうちの1人でも新たに同定された。類似の多型c.2653C->T（p.Arg885Cys）は、アルゼンチン患者において以前に同定されている。別の類似多型c.2653C->A（p.Arg885Ser）は、オランダの患者において同定された。さらに、イスラエルの不応例で、新規多型c.2422G>A（p.Val808Ile）が検出された。

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

2018年には30例の登録があり、累計で410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、治療歴を考慮しない場合、再生不良性貧血91例、WHO 2017分類でのMDS 233例、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）8例、MDS/骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms, MPN）15例、意義不明の特発性血球減少症（idiopathic cytopenias of undetermined significance, ICUS）16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。MDSおよびMDS/MPNと診断された症例中、39例（15%）は治療関連であった。診断時年齢中央値は、再生不良性貧血で56歳、MDSでは68歳、MDS/MPNでは72歳、ICUSでは67.5歳であった。男女比は、再生不

良性貧血では0.86対1で女性に多く、MDSでは1.84対1と男性に多かった。

WHO分類でMDSもしくはMDS/MPNと診断され、骨髄の芽球が5%未満で、追跡不適格例(診断から1年以上を経て登録、あるいは、追跡期間が4週間未満)を除いた症例について、診断時の血清フェリチン値が予後に与える影響を検討した。追跡データが得られ骨髄芽球が5%未満のMDS及びMDS/MPN 164例中、診断時の血清フェリチン値の情報が得られたのは111例であった。210 ng/mLをカットオフ値に設定して低フェリチン群と高フェリチン群に分けると、高フェリチン群では男性が多く、環状鉄芽球(RS)を伴う症例が多かった。 Kaplan-Meier解析では、高フェリチン群は低フェリチン群に比べて有意に全生存期間が短かったが、白血病への移行は両群で差がなかった。また、赤血球容積(MCV)による予後解析も行った。MCVが102 fL未満のMDS及びMDS/MPNは、MCVが102 fL以上の症例に比べて、有意に全生存期間が短く、また、白血病への移行が高率であった。網状赤血球(Ret)数 4万/μL及びMCV 102 fLをカットオフにしてスコア化し、芽球5%未満のMDS及びMDS/MPN患者を3群に分けると、その全生存率と白血化率はきれいに層別化出来た。

低リスクMDSに対するアザシチジンの有効性の検討

対象となる症例46例を同定した。これらの年齢中央値は70歳(26-85歳)、男/女比は28例/18例であり、男性に多かった。2例は造血器疾患(再生不良性貧血)から進展した二次性MDSで、4例は治療関連MDSであった。白血球の中央値は2595/μL(500-8,200)、好中球の中央値は1150/μL(198-5263)、ヘモグロビン中央値は7.8g/dL(4.1-14.0)、血小板数中央値は3.8万/μL(0.3-32.7)であった。46例のうち30例が輸血依存であった。疾患分類ではFAB分類において不応性貧血(RA)が39例、芽球の増加したRA(RAEB)が7例であった。IPSSにおいては全例が低リスクと

判定されたが、その中でlow riskは5例、intermediate-1リスクが41例だった。診断からAZA投与までの期間中央値は2.9ヶ月、投与されたAZAの治療コース数中央値は7コースであった。AZA治療に至った理由としては、輸血依存(26例)、RAEBの診断(7例)、血球減少(9例)、染色体異常の存在(3例)等であった。治療反応としては、complete response(CR)が13%、骨髄CR(marrow CR)が2.2%、病勢安定(stable disease)が60.9%、治療失敗(failure)が15.2%だった。AZA治療開始を起点とした全例の生存期間中央値は26.8ヶ月で、2年の全生存割合は56.7%。AZA治療終了後のevent free survivalは中央値7.4ヶ月と短時間であった。

低リスクMDSに対する治療方法の選択や予後に關する全国アンケート調査

前年度の予備調査結果に基づき、全国アンケート調査を計画した。日本血液学会認定施設(497施設)に一次調査(全国調査)を施行し、72施設から回答を得た。66施設で合計4,453症例がMDSと診断されており、そのうちIPSS-Rが判明している2,793症例のリスク別の症例数分布は、very low 222例(7.9%) / low 882例(31.6%) / intermediate 626例(22.4%) / high 457例(16.4%) / very high 568例(20.3%) / 判定不能 38例(1.4%)であった。

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52~64%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時の主な理由であった。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。国際予後スコアリングシステム(International Prognostic Scoring System :

IPSS)を用いて1999年以降2015年まで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を用いて分類すると、DIPSS plus (Dynamic IPSS 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。治療として、同種造血幹細胞移植を受けた症例が53例、JAK2阻害薬ルキソリニチニブによる治療を受けた症例が73例と、最近3年間でこれらの治療を受けた症例が増加している。

6. 疫学

2015年の難病法施行前から医療費助成対象であった再生不良性貧血の受給者数は、2010年度9,417、2011年度10,148、2012年度10,287、2013年度10,428、2014年度11,152、2015年度10,505、2016年度10,523、2017年度8,007と、2015年度以降減少していた。特に受給者数は、2016年度から2017年度にかけては、25%減と大きく減少していた。2014年度から2015年度にかけては、20歳未満での減少率が大きかったのに対し、2016年度から2017年度にかけては、20歳以上で減少率が大きかった。2015年に新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、PNH、後天性赤芽球癆の2017年度受給者数は、それぞれ、898、622、435であった。3疾患とも受給者数はいずれの年齢階級でも増加していた。

7. 社会学

研究対象者(造血器腫瘍:20例、固形腫瘍:99例)における年齢、性別、介護家族数および要介護度に有意な差は認められなかった。基礎疾患は造血器腫瘍では白血病とMDS(計50%)、固形腫瘍では胃癌(33%)が最も多くを占めていた。在宅医療における赤血球輸血の割合(造血器腫瘍70% vs 固形腫瘍5.1%)及び血小板輸血の割合(造血器腫瘍40% vs 固形腫瘍0%)は、有意に造血器腫瘍で高度であった($p<0.0001$)。静注用抗生剤の使用割合も造血器腫瘍で有意に高値であった(造血器腫瘍80% vs 固形腫瘍25.3%, $p<0.0001$)。一方、抗不安薬の使用割合(造血器腫瘍10.0% vs 固形腫瘍

8.1%, $p=0.674$)と在宅酸素療法割合(造血器腫瘍40.0% vs 固形腫瘍55.6%, $p=0.227$)には有意差は認められなかった。さらに、在宅移行後の全生存率は造血器腫瘍群と固形腫瘍群で有意差は認められなかった(中央値 造血器腫瘍97.5日 vs 固形腫瘍56日, $p=0.25$)。そして造血器腫瘍群、固形腫瘍群共に大多数の患者は自宅で最期を看取られており、両者において差は認められなかった(造血器腫瘍70% vs 固形腫瘍66.6%, $p=1.00$)。在宅で過ごした日数も造血器腫瘍群86.5日、固形腫瘍群46.0日であり、有意差を認めない($p=0.152$)。以上の結果より、適切な抗生剤治療と輸血を受けていれば、血球減少や造血器腫瘍の罹患は在宅診療を妨げる要因にはならないことが明らかとなった。

8. 造血幹細胞移植

MDSに対して移植を決断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。

9. 小児領域

遺伝性骨髄不全では獲得性骨髄不全に比較して異形成の程度が強く、病型によって異なることが明らかになった。また、国内においてもAYA世代の骨髄不全患者でShwachman-Diamond症候群と診断される例の存在が明らかになった。最後に、小児からAYA世代に好発するGATA2遺伝子等の生殖細胞系列変異について検討する研究の計画書が完成し、各施設の研究倫理審査委員会の審査に付されている。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

本研究班と厚生労働科学研究費「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」及び「日本LCH研究グループ」との合同会議が、2018年10月6

日聖路加国際病院で行われ、全国調査、ガイドライン策定、レジストリ構築に関する意見交換が行われた。一方、本年度は、東京大学医科学研究所の診療経験がまとめられた。発症時年齢は20代25%、30代22%、40代18%、50代17%とAYA世代が約半数を占めたが、70代以上で発症した症例も3%認められた。性別は男性40%、女性60%であった。病型では多臓器型が52%と過半数を占め、単一臓器型では弧発性と多発性（主に骨）が共に24%であった。罹患臓器別では、骨が60%で、以下中枢神経（主に下垂体）、肺・縦隔がそれぞれ約30%、皮膚が約20%という分布であった。また、初診の診療科については、初発症状として頻度の高い頭蓋骨病変や中枢性尿崩症を反映して脳神経外科が最も多く、皮膚科、整形外科、内分泌代謝科の順であった。

D. 考察

1. 再生不良性貧血

今回の中間解析により、治療前の造血不全例においても、約30%弱の例にHLA-LLsが検出されることが確認された。これまでの研究で、再生不良性貧血における自己抗原提示に最も重要なクラスIアレルはB4002であることが分かっていたが、今回の研究により、さらに6種類のアレルが自己抗原提示に関わっていることが示唆された。症例登録とHLA遺伝子変異検索を今後も続けることにより、再生不良性貧血の自己抗原に関わる全てのクラスIアレルが明らかになることが期待される。免疫抑制療法に対する反応性とHLA-LLsとの関係は今後の解析で明らかにする予定である。

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）

C5遺伝子多型は、日本人だけでなく他の人種間でも見出され、アジア以外でも多型（p.Arg885）

によるエクリズマブ不応例が存在することが明らかになった。エクリズマブで治療されたPNH患者では、血清LDH値は通常初回投与直後に低下し、2回目または3回目の投与後には概ね正常範囲の上限に到達する。導入期後も血清LDH値高値が持続する場合は、多型による不応を検討する必要がある。また、CH50は通常エクリズマブ反応患者では検出感度以下まで抑制されているので、CH50レベルのモニタリングはエクリズマブに対する反応性を評価する上で重要である。不応が疑われた場合には、エクソン21のホットスポットの塩基配列をまず確認すべきで、認められない場合には、C5の全41エクソンの塩基配列を決定する必要がある。同定された変異がp.Arg885でない場合、変異を有する組換えC5を用いた機能分析を行う意義がある。不応が確定すれば、エクリズマブの中止が可能となる。

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

本研究では、登録症例数が400例を超え、長期の追跡情報も集積されて、さまざまな解析に用いることが可能なデータベースが構築されてきた。今後も、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研究を継続していく。また、本研究では、中央診断で検鏡者間の所見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役立っているものと思われる。検鏡者間の形態診断の一致度についても解析を行い、論文化した。

さらに、今年度の解析では、わが国のMDS患者の予後予測に関する貴重な情報が得られた。芽球が5%未満のMDS及びMDS/MPN患者における診断時の血清フェリチン値と予後との関連の解析では、予想外に低い210 ng/mLのカットオフで2群に分けた場合に、血清フェリチン高値が生存に負の影響を与えていた。一方、白血病への進行について

は差がなかった。血清フェリチン値は体内貯蔵鉄のマーカーであるとともに炎症や網内系の活性化マーカーであり、これらが複合的に予後に影響している可能性が示唆された。また、芽球が5%未満のMDS及びMDS/MPN患者においては、診断時のRet数及びMCVによって予後の層別化が可能であることが示された。

低リスクMDSに対するアザシチジンの有効性の検討

本研究では、日本で保険適用となっている低リスクMDSに対するAZA治療の状況を解析した。その結果、輸血依存や血球減少など、低リスクMDSの管理上最も問題となる血球減少に対する対処法（治療法）として、多くの場合AZA投与が選択/実施されていることが明らかとなった。CRや骨髄CR、血球回復が得られた、いわゆる治療反応群に入るのは18例（39.1%）であり、治療によって血球減少への効果が得られたのは半数に満たなかった。AZAは投与後に血球減少を引き起こし、感染症等を合併することがあるため、一定期間の予後が期待できる低リスク例に投与する際には、治療の効果、合併症とそれに伴うリスクについて十分な配慮が必要であると思われた。本研究によって、AZA治療を受けた低リスク症例全体の生存については、2年生存割合が56.7%と、報告されている高リスク例よりは明らかによく、低リスク例の血球減少にも一定の効果があることが示されたが、AZA治療によってどのような有害事象が生じたのかなど、更に詳細な検討が必要である。

低リスクMDSに対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

予備調査では少数例の解析であったが、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。一次調査では72施設と多施設から回答が得られており、今後二次調査により、多数の低リスクMDS症例を対象とした調査解析をすることで、現在の日本の低リスクMDSの治療選択・予後が判明することが

期待される。これにより低リスクMDSに対する治療の標準化・均てん化が期待される。

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が最も優れており、診断時及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有用である。最近の傾向として、JAK2阻害薬による治療や同種造血幹細胞移植を受ける症例が増加している。

6. 疫学

2015年の難病法施行前から医療費助成対象であった再生不良性貧血の受給者数は2015年度以降減少していた。受給者数に影響を及ぼす要因として、2015年からの認定における重症度基準の導入、軽症高額特例の制度、小児慢性特定疾患の対象への移行等の影響が考えられた。特に受給者数は、2016年度から2017年度にかけて、25%減と大きく減少しており、2017年度の継続申請における経過措置終了の影響の程度が明らかになった。一方、2015年に新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、PNH、後天性赤芽球癆の受給者数は、3疾患ともいずれの年齢階級でも増加していた。

7. 社会学

人口高齢化に伴い、最近では医療費および医療資源の観点から、病院から在宅医療への移行の重要性が注目されている。しかし、固形腫瘍患者と比較して、造血器腫瘍患者は在宅医療への移行が困難であるケースが多く、病院での看取りが依然として多い。その原因として、造血器腫瘍における急変の多さ、感染症などに対する抗生剤使用、輸血の必要性が挙げられており、これらの要因に対する在宅診療医の不安が強いことも原因の一つとされている。しかしながら、今回の解析では、造血器腫瘍患者では抗生剤の使用や輸血使用が固形腫瘍患者と比較して有意に多かったものの、これらの投薬・投与を適切に行う事ができていれば、急変（病院への緊急入院）の頻度や期間は固形腫

瘍の場合と変わりなく、在宅日数や在宅での看取りは固形腫瘍と変わりなく行うことができることが明らかとなった。終末期在宅医療を可能とするための、適切な輸血施行や抗生剤投与を支援するための環境整備が望まれる。

8. 造血幹細胞移植

平成 30 年度は、登録された症例の観察を続けた。平成 31 年度から観察期間が終了した症例について順次データの回収を行い、全登録症例のデータを固定した上で、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。また、前班において、ウマ ATG はウサギ ATG よりも優れている可能性が高いことをメタアナリシスによって示したが、現状において日本国内ではウマ ATG を使用することができない。ウマ ATG 製剤である ATGAM は 1990 年代に国内治験が完了しているため、当該薬について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出し、平成 30 年 10 月の審査において承認された。今後の国内承認に向けた動きが期待できる。

9. 小児領域

2009 年に開始された小児の造血不全及び 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、臨床所見と合わせ、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「診療の参照ガイド」として公表した。「診療の参照ガイド」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 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の共同研究の成果が期待される。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

東京大学医科学研究所の症例の解析では、発症(診断)時年齢、病型、罹患臓器については、欧米中心の Histiocyte Society レジストリからの報告とほぼ同様であった。従って、単一施設での調査ではあったが、本疾患の発症に人種差はない可能性が示唆された。一方、成人 LCH 患者の初診診療科は症状や病変部位に応じて多岐にわたることが判明した。この事実は診断や治療の遅れにつながるリスクの存在を示唆しており、LCH が血液疾患であることを医師など診療者側に啓発する必要がある。

E. 結論

1. 再生不良性貧血

観察研究「骨髄不全症患者を対象とした HLA アレル欠失血球の検出」の中間解析により、HLA-LL は血小板減少を伴う治療前骨髄不全患者の 26.2% に検出されることが明らかになった。2021 年 3 月 31 日まで本研究を継続する予定である。

2. 赤芽球瘍

最大 181 例の新たな後天性赤芽球瘍症例について予後調査が可能となる。

3. 溶血性貧血 (PNH)

PNH 患者でエクリズマブ不応が疑われた場合、C5 遺伝子多型は、最初にスクリーニングされるべきである。C5 多型は日本だけでなく、他の人種グループにも検出された。不応例に対しては、エクリズマブとは異なるエピトープを標的とする、または異なる機序を有する C5 阻害剤、ならびに、D 因子または C3 などさらに上流を標的とする補体阻害剤の開発が期待される。

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

本研究は、かつては検体集積や遺伝子診断研究

と連携して行われていたが、これらの研究が終了したのは純粋な疫学研究として継続されてきた。しかしながら、WHO 分類でも遺伝子診断検査が必須とされる時代となっており、現在の枠組みだけでは十分な解析が難しくなっている。今後は、本データベースの難病プラットフォームへの登録を進めるとともに、検体集積、遺伝子診断研究も包含した研究へと発展させていく必要がある。また、本研究を通じて、わが国における再生不良性貧血や MDS の診療実態や予後を明らかにし、これを診療ガイドライン策定のための基礎資料とするとともに、海外に向けても情報を発信していく必要がある。

低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

低リスク MDS 症例に対する AZA 治療では一定の血球回復効果が見られたが、治療のリスク/ベネフィットを明らかにするためにも詳細な治療反応性、有害事象等を含めた更なる検討が必要である。

低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

全国調査により MDS のリスク別の症例数分布が明らかになった。上記結果に基づき二次調査を実施する。

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、本邦においても予後予測に有用である。

6. 疫学

2015 年の難病法施行前から医療費助成対象であった再生不良性貧血の受給者数は、2015 年度以降大きく減少しており、2015 年の制度変更とその経過措置終了の影響の程度が明らかになった。2015 年に新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、PNH、後天性赤芽球癆の受給者数は増加傾向にあった。

7. 社会学

造血器腫瘍患者においても終末期在宅管理は可能であり、今後在宅診療を推進するために、在宅における適切な輸血や抗生剤の使用を支援することなどを含めた環境整備が望まれる。

8. 造血幹細胞移植

国際的にもこれらの疾患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できる。

9. 小児領域

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。GATA2 の生殖細胞系列変異を有する MDS も AYA 世代に多くみられる。本研究班の成人領域の研究者との共同研究が開始された。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

成人発症 LCH の臨床像は欧米と本邦で有意な違いはないと推測され、その発症は AYA 世代を中心に広く分布しており、治療を必要とする多臓器型が過半数を占める。今後、全国調査、ガイドラインの策定、レジストリの構築が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hino T, Imi T, Hangaishi A, Kamoda Y, Iizuka H, Hirao M, Kida M, Tojo A, Nakao S, Usuki K: Escape hematopoiesis by donor-derived 6pLOH(+) hematopoietic stem cells in a marrow transplant recipient with late graft failure. Bone Marrow Transplant, in press.
- Elbadry MI, Mizumaki H, Hosokawa K, Espinoza JL, Nakagawa N, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Hosomichi K, Zaimoku Y, Imi T, Nguyen MAT, Fujii Y, Tajima A, Ogawa S, Takenaka K, Akashi K, Nakao S: Escape hematopoiesis by HLA-B5401-lacking hematopoietic stem progenitor cells in men with acquired aplastic anemia. Haematologica, in press.

3. Elbadry MI, Espinoza JL, Nakao S: Disease modeling of bone marrow failure syndromes using iPSC-derived hematopoietic stem progenitor cells. *Exp Hematol* 71:32-42, 2019.
4. 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.
5. Kawakami T, Sekiguchi N, Kobayashi J, Imi T, Matsuda K, Yamane T, Nishina S, Senoo Y, Sakai H, Ito T, Koizumi T, Hirokawa M, Nakao S, Nakazawa H, Ishida F: Frequent STAT3 mutations in CD8(+) T cells from patients with pure red cell aplasia. *Blood Adv* 2:2704-2712, 2018.
6. Imi T, Katagiri T, Hosomichi K, Zaimoku Y, Hoang Nguyen V, Nakagawa N, Tajima A, Yoshizato T, Ogawa S, Nakao S: Sustained clonal hematopoiesis by HLA- lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia. *Blood Adv* 2:1000-1012, 2018.
7. Hosokawa K, Sugimori C, Ishiyama K, Takamatsu H, Noji H, Shichishima T, Obara N, Chiba S, Ninomiya H, Shirasugi Y, Nakamura Y, Ando K, Ueda Y, Yonemura Y, Kawaguchi T, Nishimura JI, Kanakura Y, Nakao S*: Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. *Ann Hematol* 97: 2289-2297, 2018.
8. Espinoza JL, Elbadry MI, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Harada K, Nakagawa N, Zaimoku Y, Imi T, Takamatsu H, Ozawa T, Maruyama H, 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.
9. 廣川 誠 . 赤芽球癆 . 血液細胞アトラス第 6 版, 通山 薫, 張替秀郎(編), 文光堂, 東京, 207-210, 2018.
10. 廣川 誠 . 再生不良性貧血 . 今日の治療指針 2018 年版, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編). 医学書院, 東京, 647-649, 2018 .
11. 藤島直仁, 廣川 誠 . 赤芽球癆の診療・最新の動向 . 血液内科 , 76, 15-19, 2018.
12. 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* 107:656-665, 2018.
13. Matsuda A, Kawabata H, Tohyama K, Maeda T, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Nakao S, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Mitani K, Takaori-Kondo A: Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study. *Leuk Res* 74:137-143, 2018.
14. Masuda K, Shiga S, Kawabata H, Takaori-Kondo A, Ichiyama S, Kamikubo Y: PAS positivity of erythroid precursor cells is associated with a poor prognosis in newly diagnosed myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol* 108: 30-38, 2018.
15. Tohyama K: Present status and perspective of laboratory hematology in Japan: On the standardization of blood cell morphology including myelodysplasia: On behalf of the Japanese Society for Laboratory Hematology. *Int J Lab Hematol* 40(Suppl 1): 120-125, 2018.
16. Nakahara T, Suemori S, Tsujioka T, Kataoka M, Kataoka H, Shibakura M, Tohyama K: Utility of a fluorescence microscopy imaging system for analyzing the DNA ploidy of pathological megakaryocytes including 5q- syndrome. *Acta Medica Okayama* 72: 249-256, 2018.
17. Kida J, Tsujioka T, Suemori S, Okamoto S, Sakakibara K, Takahata T, Yamauchi T, Kitanaka A, Tohyama Y, Tohyama K: An MDS-derived cell line and a series of its sublines serve as an *in vitro* model for the leukemic evolution of MDS. *Leukemia* 32: 1846-1850, 2018.
18. Sun J, He X, Zhu Y, Ding Z, Dong H, Feng Y, Du J, Wang H, Wu X, Zhang L, Yu X, Lin A, McDonald T, Zhao D, Wu H, Hua WK, Zhang B, Feng L, Tohyama K, Bhatia R, Oberdoerffer P, Chung YJ, Aplana PD, Boultonwood J, Pellagatti A, Khaled S, Kortylewski M, Pichiorri F, Kuo YH, Carlesso N, Marcucci G, Jin H, Li L: SIRT1 activation disrupts maintenance of myelodysplastic syndrome stem and progenitor cells by restoring TET2 function. *Cell Stem Cell* 23: 355-369, 2018.

19. Morita H, Matsuoka A, Kida JI, Tabata H, Tohyama K, Tohyama Y: KIF20A, highly expressed in immature hematopoietic cells, supports the growth of HL60 cell line. *Int J Hematol.* 108: 607-614, 2018.
20. Miyazaki Y, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Santini V, Lübbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SMM, Pfeilstöcker M, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL: Differing clinical features between Japanese and Caucasian patients with myelodysplastic syndromes: Analysis from the International Working Group for Prognosis of MDS. *Leuk Res* 73:51-57, 2018.
21. Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka KI, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y: Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:840-848, 2018.
22. 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.
23. Yamauchi T, Masuda T, Canver MC, Seiler M, Semba Y, Shboul M, Al-Raqad M, Maeda M, Schoonenberg VAC, Cole MA, Macias-Trevino C, Ishikawa Y, Yao Q, Nakano M, Arai F, Orkin SH, Reversade B, Buonamici S, Pinello L, Akashi K, Bauer DE, Maeda T: Genome-wide CRISPR-Cas9 Screen Identifies Leukemia-Specific Dependence on a Pre-mRNA Metabolic Pathway Regulated by DCPS. *Cancer Cell* 33: 386-400, 2018.
24. Takenaka K, Shimoda K, Akashi K: Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med* 33: 679-690, 2018.
25. Mashima K, Ikeda T, Kawaguchi SI, Toda Y, Ito S, Ochi SI, Nagayama T, Umino K, Minakata D, Nakano H, Yamasaki R, Morita K, Kawasaki Y, Sugimoto M, Ishihara Y, Ashizawa M, Yamamoto C, Fujiwara SI, Hatano K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Muroi K, Kanda Y: Comparison of blast percentage calculated based on bone marrow all nucleated cells and non-erythroid cells in myelodysplastic syndromes with erythroid hyperplasia. *Ann Hematol*, in press.
26. Mashima K, Ikeda T, Toda Y, Ito S, Umino K, Minakata D, Nakano H, Morita K, Yamasaki R, Kawasaki Y, Sugimoto M, Ashizawa M, Yamamoto C, Fujiwara S, Hatano K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Muroi K, Kanda Y: Associations between the peripheral blood Wilms tumor gene 1 level and both bone marrow blast cells and the prognosis in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 6:1-8, 2018.
27. Konuma T, Shimomura Y, Ozawa Y, Ueda Y, Uchida N, Onizuka M, Akiyama M, Mori T, Nakamae H, Ohno Y, Shiratori S, Onishi Y, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K: Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol* 37:85-95, 2019.
28. Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S: Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia. *Int J Hematol*, in press.
29. Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M: A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia*, in press.
30. 平林真介, 鈴木美慧, 真部淳. TP53変異と造血器腫瘍. *臨床血液*, in press.
31. Kobayashi M, Tojo A: Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci* 109: 3707-13, 2018.
32. 巽浩一郎, 井上義一. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH). *呼吸器内科* 35: 142-149, 2019.
33. 井上義一. ランゲルハンス細胞組織球症. *今日の治療指針 2017 年版*. 2017.
34. Hirose M, (7人) Inoue Y: Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioliomyomatosis. *PLoS One* 28:

e0212776, 2019.

2. 学会発表

1. Mizumaki H, Hosomichi K, Tanabe M, Yoroidaka T, Imi T, Takamatsu H, Zaimoku Y, Ozawa T, Kishi H, Tajima A and Nakao S. Loss-of-function mutations in HLA-class I alleles in acquire aplastic anemia: Evidence for the involvement of limited class I alleles in the auto-antigen presentation of aplastic anemia. The 60th ASH Annual Meeting & Exposition, December 2, 2018, San Diego USA.
 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, Sigimoto K, Matsuda A, Karasawa M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Tohyama K, Saito A, Matsumura I, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M, Arai S, Mitani K. Adverse risk factors for survival in acquired PRCA: the Second interim analysis of PRCA2016 study. 第80回日本血液学会学術集会, 2018年10月12日~14日, 大阪.
 3. Hirokawa M, Kohmaru J, Koyota S, Kuba K, Fujishima N, Saga T, Omokawa A, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Tohyama K, Suzuki R, Mitani K. Somatic mutations of myeloid malignancy-associated genes in acquired pure red cell aplasia in adults. The 60th ASH Annual Meeting & Exposition, December 1-4, 2018, San Diego USA.
 4. Fujishima N, Hirokawa M, Sawada K, Nakao S, Yonemura Y, Matsuda A, Komatsu N, Harigae H, Saito A, Tohyama K, Matsumura I, Kurokawa M, Arai S, Mitani K. Overall survival in acquired pure red cell aplasia in adults following immunosuppressive therapy: preliminary results from the nationwide cohort study (PRCA2016) The 60th ASH Annual Meeting & Exposition, December 1-4, 2018, San Diego USA.
 5. Ueda Y, Takamori H, Jang JH, Ganzel C, Langemeijer S, Osato M, Muus P, Lee JW, Nishimura J, Kanakura Y. Current status and optimal management of eculizumab poor-responders due to C5 polymorphisms. The 60th ASH Annual Meeting & Exposition, December 1-4, 2018, San Diego USA.
 6. 川端浩, 臼杵憲祐, 新堂真紀, 通山薫, 松田晃, 荒関かやの, 波多智子, 鈴木隆浩, 茅野秀一, 新保敬, 千葉滋, 石川隆之, 北野俊行, 直川匡晴, 宮崎泰司, 黒川峰夫, 荒井俊也, 三谷絹子, 高折晃史. 芽球の少ないMDS患者の診断時のMCVと網状赤血球数による予後予測(MCV and reticulocyte count at diagnosis predict prognosis of MDS patients with low blast percentages). 第80回日本血液学会学術集会, 2018年10月12日~14日, 大阪.
 7. 川端浩, 臼杵憲祐, 新堂真紀, 通山薫, 松田晃, 荒関かやの, 波多智子, 鈴木隆浩, 茅野秀一, 新保敬, 千葉滋, 石川隆之, 北野俊行, 直川匡晴, 宮崎泰司, 黒川峰夫, 荒井俊也, 三谷絹子, 高折晃史, 特発性造血障害に関する調査研究班. 芽球増加のない骨髄異形成症候群の診断時の血清フェリチン高値は予後不良因子である. 第42回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会, 2018年9月1日~2日, 内灘.
 8. 鈴木隆浩. 骨髄異形成症候群—診断のポイント—第19回日本検査血液学会学術集会 シンポジウム, 2018年7月21日~22日, さいたま.
 9. 横山泰久, 小原直, 五所正彦, 鈴木隆浩, 高見昭良, 宮崎泰司, 赤司浩一, 千葉滋. A nation-wide study of adult chronic neutropenia in Japan: 2nd report. 第80回日本血液学会学術集会, 2018年10月12日~14日, 大阪.
 10. 大橋晃太, 石田隆, 翁千香子, 大橋志保, 翁祖誠, 宮崎浩二, 鈴木隆浩. Characteristics of palliative home care for hematological tumors in comparison with solid tumors. 第80回日本血液学会学術集会, 2018年10月12日~14日, 大阪.
 11. 横山泰久, 小原直, 五所正彦, 鈴木隆浩, 高見昭良, 宮崎泰司, 赤司浩一, 千葉滋. 成人慢性好中球減少症の予後追跡調査. 第115回日本内科学会講演会, 2018年4月13日~15日, 京都.
 12. 赤司浩一. ヒト白血病幹細胞の進歩: メタボローム解析が明らかにした新しい幹細胞性維持機構. 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2018年7月19日, 神戸.
 13. 赤司浩一. がん幹細胞を標的とするプレシジョンメディシンと腫瘍循環器学. 第1回日本腫瘍循環器学会学術集会, 2018年11月4日, 東京.
 14. 濱麻人, 長谷川大輔, 真部淳, 野沢和江, 成田敦, 奥野友介, 村松秀城, 高橋義行, 渡邊健一郎, 小原明, 伊藤雅文, 小島勢二. 遺伝性骨髄不全症における骨髄形態学的特徴. 小児血液がん学会, 2018年11月11日~14日, 京都.
 15. Watanabe K, Kanegane H, Hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Ito M, Kojima S, Ito E. Clinical and genetic characteristics of patients with Shwachman-Diamond syndrome in Japan. The 60th ASH Annual Meeting & Exposition, December 2, 2018, San Diego USA.
 16. Kobayashi M, Tojo A. Combined hydroxyurea and methotrexate therapy for relapsed/refractory adult Langerhans cell histiocytosis. The 34th Annual Meeting of the Histiocyte Society, October 22-23, 2018, Lisbon Portugal.
- 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>