

厚生労働科学研究費補助金（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する。また本年度は、本研究班の1期3年目にあたるため、「再生不良性貧血」、「赤芽球癆」、「骨髄異形成症候群」、「輸血後鉄過剰症」、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、「発作性夜間ヘモグロビン尿症-周術期管理-」、「発作性夜間ヘモグロビン尿症-妊娠ガイドライン-」、「自己免疫性溶血性貧血」、「骨髄線維症」、「先天性骨髄不全 Fanconi 貧血」、「先天性骨髄不全 先天性角化不全症」、「先天性骨髄不全 Diamond-Blackfan 貧血」、「先天性骨髄不全 先天性赤血球形成異常性貧血」、「先天性骨髄不全 遺伝性鉄芽球性貧血」の各「診療の参照ガイド」令和元年度改訂版を「利益相反の開示」を含めて、ホームページ上で公開した。本「診療の参照ガイド」は、日本血液学会診療委員会による査読を受けている。

再生不良性貧血の領域では、この3年間で シクロスポリンの非重症再生不良性貧血に対する保険適用拡大に加えて、 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の難治性再生不良性貧血に対する適用と、抗胸腺細胞グロブリン療法との併用における適用が認められ、さらに ロミプロスチムの難治性再生不良性貧血に対する適用も認められた。これらを踏まえて、「診療の参照ガイド」の治療のフローチャートを改定した。今後はこのフローチャートの妥当性を前向き臨床試験で検証する予定である。

赤芽球癆の領域では、平成23年度の「診療の参照ガイド」発表後の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実施した。全国から103例の後天性赤芽球癆症例が登録され、令和元年11月に第1回目の予後調査が行われた。令和8年3月末日まで前向きに経過を観察する予定である。

溶血性貧血の領域では、PNH国際レジストリを用いて、PNH患者の臨床的特徴が民族的背景によって異なるかどうかについて検討した。血栓塞栓症（TE）の既往のある患者の割合は、アジアでは非アジアのコホートよりも有意に低かったが、アジアのアジア人と非アジアのアジア人の間に差はなかった。これらの結果は、遺伝的要因がライフスタイル要因よりもTEの発症に大きな役割を果たす可能性があることを示唆していた。

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。令和元年末までの登録症例数は435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及び骨髄標本のセントラルレビューを行っている。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。今後は、本データベースの難病プラットフォーム

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予定である。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目的は輸血依存の改善が最も多かった。全反応率は 44.6%であり、赤血球輸血非依存は 26.7%、血小板輸血非依存は 16%で獲得された。しかしながら、輸血非依存の効果は数ヶ月程度しか持続しなかった。最後に、低リスク MDS の治療方法の選択や予後についての現状把握のために、アンケートによる一次全国調査を実施した。全国 66 施設で合計 4453 症例が MDS と診断されていた。輸血後鉄過剰症の領域では、可能な範囲で Minds 基準に準拠して、10 年ぶりの「診療の参照ガイド」の改定が行われた。

骨髄線維症の領域では、わが国の原発性骨髄線維症について、17 年間で 782 例の臨床情報を集積し、解析した。生存期間の中央値は 4.0 年で、3 年生存率 60%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。最近では、JAK2 阻害薬による治療や、同種造血幹細胞移植など積極的な治療を施行される症例が増加している。

疫学領域では、令和元年より利用可能となった指定難病患者データベースの中で、再生不良性貧血に関するデータベースの提供を申請した。現在審査手続き中であるが、今後データが提供されたら、入力状況を確認した後、罹患率、有病率、診断、治療実態などを分析し、最近年の臨床疫学特性の把握及び経年比較を行い、データベースの有用性を評価する予定である。

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的として、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・がん学会が平成 11 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、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。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、本邦における臨床データの乏しい稀少疾患である。本年度は、「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調査研究を実施するにあたり、日本血液学会認定研修施設を対象として診療に関する後方視的調査を行った。

研究分担者

金倉 謙

一般社団法人 住友病院

院長

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

北海道大学大学院医学研究院

小児科学教室 教授

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している。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

再生不良性貧血に対する治療体系は、トロンボポエチンレセプター作動薬のエルトロンボパグ（EPAG）とロミプロスチム（ROMI）が保険償還されてから大きく様変わりした。本年度は、これらの変更を治療指針に反映させて、「診療の参照ガイド」を改定することを目的とした。

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 of 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ことを目的とした。

3. 溶血性貧血 (PNH)

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は、血管内溶血とヘモグロビン尿、血栓症、造血不全を 3 大徴候とするが、アジア症例では造血不全が強く、欧米症例では血栓症と血管内溶血が強く、臨床像の差異が存在することが指摘されてきた。本研究の目的は、PNH 国際レジストリ (世界 18 カ国が参加し、2719 例を登録) の PNH 患者の臨床的特徴が民族的背景によって異なるかどうかを明らかにすることである。

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

本研究は、再生不良性貧血と骨髄異形成症候群 (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

MDS の治療において、アザシチジン (AZA) は移植非適応の高リスク例で第一選択の薬剤となっている。低リスク MDS に対する AZA を含めた治療の状況、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目的で本研究を計画した。

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

本研究は、国際予後予測指標 (IPSS) 低リスク群と改訂 IPSS (IPSS-R) 中間リスク群の MDS の臨床像・現在の治療選択の実情・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ことを目的とする。

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

平成 20 年に作成した「輸血後鉄過剰症 診療の参照ガイド」を十年ぶりに改定することを目的とした。

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、治

療実態及び予後を明らかにすることにより、治療成績の向上をはかる。

6. 疫学

厚生労働省が令和元年から提供を開始する指定難病患者データベースを利用し、再生不良性貧血の臨床疫学像の記述疫学的研究を継続することを目的とした。

7. 造血幹細胞移植

本研究の目的は、再生不良性貧血あるいは 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ことである。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も行う。

8. 小児領域

小児の再生不良性貧血と MDS の中央診断登録例の解析を行い、「診療の参照ガイド」を改定することを目的とする。また、遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点を検討し、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解析する。

9. ランゲルハンス細胞組織球症

「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、治療開発と臨床研究を進めるためのレジストリシステムの構築を目的とする。

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・がん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 (令和元年 7 月 5 日、令和 2 年 1 月 31 日) 開催した。

1. 再生不良性貧血

改訂は、再生不良性貧血の診断基準と診療の参

照ガイド作成のためのワーキンググループが担当した。

2. 赤芽球癆

本研究は、前向きコホート縦断的観察研究であり、平成 18～平成 27 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録及び国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された症例を対象とする。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。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)

エクリズマブ未治療であり、PNH クローンサイズが 1%以上の患者を対象とした。合計 1793 人の患者が登録され、アジア人 (N = 246) と非アジア人 (N = 1547) の 2 つのコホートに分けた。アジアコホートは、地理的地域に基づいて、アジアコホートのアジア人 (N = 202) と非アジアコホートのアジア人 (N = 44) にさらに分けて解析を行った。

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。

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 と診断された症例を収集し、AZA 投与を含むどのような治療が実施されたのかについて

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。

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

低リスク群 MDS の治療方法の選択や予後について現状把握のために、アンケートによる一次全国調査を実施した。倫理委員会承認後に行う二次調査では、後方視的に 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、PNH 型血球の有無や治療選択、予後 (全生存、AML への進展率) との関係調べる。

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

改訂版の作成は、14 名の専門家からなるワーキンググループが担当した。

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、リスクファクターの抽出と予後予測の検討、治療実態の動向についての解析を行った。

6. 疫学

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン (平成 31 年 2 月厚生労働省) に基づき、厚生労働省に指定難病患者データ (臨床調査個人票のデータ) の提供に関する申請を行い、承認を得てデータ提供を受ける。平成 27 年度～平成 29 年度の再生不良性貧血の臨床調査個人票を利用し、記述疫学的検討を行う。

7. 造血幹細胞移植

MDS に対して移植を決断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。移植決断時点で登録することによって、これまでの移植症例を対象とした後方視的研究の欠点を補うことができる。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。

8. 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、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、「診療の参照のガイド」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、欧米に比較して患者数が少ないと考えられる日本国内の胚性GATA2変異陽性症例の発生状況を把握する。

9. ランゲルハンス細胞組織球症

全国483の日本血液学会認定研修施設を対象として過去5年間(平成25～平成30年)の診療経験を訊ねる一次調査を行った。診療経験を有し二次調査に参加可能な施設については研究倫理申請を依頼し、東京大学医科学研究所(東大医科研)における一括申請を含めて承認され次第調査票(疾患登録票)を送付する。調査票は、患者背景、発症・診断、治療・予後の3項目に大別して、臨床情報を記入する形式としている。

(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

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、施設の倫理審査を受けるとともに、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

平成10年度の改訂後、わが国では最重症、重症、やや重症、中等症、軽症の5段階に重症度が分けられてきた。平成29年に、stage 2が、輸血を全く必要としないstage 2aと、頻度は低い輸血を必要とするstage 2bに再分類された。また、重症再生不良性貧血の基準として用いられている網赤血球数2万/ μl 未満は、好中球数では200/ μl 未満に相当する造血能の低下であるため、stage 4の網赤血球を4万/ μl 未満に変更した。本年度改定の「診療の参照ガイド」においては、ステージ1と輸血が不要なステージ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。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またはROMI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。HLA一致同胞ドナーからの移植適応がない輸血が必要なステージ2b・ステージ3-5の患者に対しては、ウサギATG+シクロスポリンにEPAGを加えた併用療法を行う。ただし、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。ウサギATG+シクロスポリン+EPAG療法後3か月を経過しても網赤血球数や血小

板数の増加がみられない例に対しては、ROMI または蛋白同化ステロイドを追加する。

2. 赤芽球癆

本研究計画は平成 28 年 2 月に秋田大学研究倫理審査委員会、日本血液学会学術・統計調査委員会及び倫理委員会で承認された。平成 18～平成 27 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録及び国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例 554 例が抽出され、日本血液学会学術・統計調査委員会よりデータの提供を受けた。登録医に本研究への参加同意について問い合わせをし、181 例について同意を得た。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(完全寛解及び部分寛解)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、両群で有意差はみられなかった。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。令和元年 11 月に生存例及び登録時予後不明例計 71 例について予後調査を行った。現在調査票を回収し、結果を解析中である。

3. 溶血性貧血 (PNH)

アジアのコホートでは、顆粒球での PNH クローンサイズが有意に高く、乳酸デヒドロゲナーゼレベルが高く、ヘモグロビンレベルが低かった。しかし、ベースラインでの腹痛、腰痛、易出血、疲労、頭痛などの症状の頻度は、アジアのコホートで有意に低かった。血栓塞栓症 (TE) の既往のある患者の割合は、アジアでは非アジアのコホートよりも有意に低かった(3.6%対 8.9%、 $P < 0.01$)。ただし、アジアのアジア人と非アジアのアジア人の間に差は認められなかった(3.3%対 4.9%、 $P = 0.61$)。

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

令和元年には 24 例の登録があり、累計で 435 例の登録数となった。登録患者の年齢の中央値は 67 歳(範囲 12 歳～96 歳)。男性 266 名。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 91 例、WHO 分類での MDS 250 例、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 12 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) 17 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 56 歳、MDS 69 歳、MDS/MPN 78 歳、ICUS 67 歳であった。男女比は、再生不良性貧血では女性 48 名 (53%)、男性 43 名 (47%) と女性に多く、MDS では女性 86 名 (34%)、男性 167 名 (66%) と男性に多かった。

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、診断時の血清フェリチン値 210 ng/mL をカットオフにした場合、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。網赤血球数 4 万/ μL 未満及び MCV 102 fL 未満も全生存率に負の影響を与え、白血病への進行も高頻度で、これら 2 項目だけで全生存期間及び白血病への進行が明確に層別化された。

低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

長崎県内で 489 例の低リスク MDS 症例の情報を収集した。その中で、AZA 治療を受けていたのは 65 例である。AZA 治療を受けた例の年齢中央値は 70 歳、それ以外の 424 例の年齢中央値は 77 歳で、AZA 治療群の年齢が有意に低かった。全体の男女比は 1.25 で男性優位であった。これは AZA 治療群では更に高くなり、2.1 であった。AZA 治療を受けた例の好中球数の中央値は 1700/ μL (290-7000)、ヘ

モグロビン中央値は9.1g/dL (4.0-14.7)、血小板数中央値は8.6万/ μ L(0.8-61.1)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52例、芽球の増加したRA (RAEB)が13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13例、Intermediate-1リスクが52例だった。AZA治療が選択された理由は、(1)輸血依存(40%) (2)芽球増加(35.4%) (3)7番染色体異常の存在(7.7%)で、34%の例はAZA開始時に低リスクから高リスクへの進展が見られていた。AZAへの全反応割合は44.6%で、完全反応(CR)が9.2%に見られた。赤血球輸血非依存は26.7%、血小板輸血非依存は16%で獲得された。それぞれの維持期間中央値は8.5ヶ月と4.5ヶ月であった。治療反応性と関連する因子として有意なものは、診断から治療開始までの期間で、性別、年齢、IPSS、輸血依存性の有無は関連が見られなかった。

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

平成29年度は単施設における予備調査として、平成24年1月～平成29年3月までにMDSと診断された79症例に対して、治療選択、全生存率及びAMLへの進展率を解析した。予備調査結果に基づき、全国アンケート調査を計画した。平成30年度・令和元年度は日本血液学会研修施設(497施設)に一次全国調査を施行し、72施設から回答を得た。66施設で合計4453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2793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。

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

本改訂版より、Minds基準に可能な限り準拠するよう構成を変更しており、臨床的に問題となる項目について、Clinical Question (CQ) を設けた。CQは診断から治療、造血幹細胞移植に至る全9項

目からなり、最新のエビデンスを元に推奨内容を記載した。追記、修正を行ったのは、鉄過剰症の診断基準について(CQ-2)、輸血後鉄過剰症の治療適応(CQ-3)、鉄キレート療法後の造血改善(CQ-4)、鉄キレート療法の開始基準(CQ-5)、造血幹細胞移植症例の除鉄治療について(CQ-9)である。また、Clinical Columnsを設けて、「原発性(遺伝性)鉄過剰症」及び「小児の鉄過剰症」について解説した。

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。登録症例については、年1回のアンケート調査により、予後調査およびフォローアップ調査を行っている。令和元年度は、フォロー対象の82施設131例にフォローアップ調査を行い、返信率は52%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60.0%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80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

令和元年10月に再生不良性貧血の臨床調査個人票のデータ提供を厚生労働省に申請した。令和2年3月現在、審査手続き中である。今後データ提供を受け、解析を実施する。

7. 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。観察期間を経て、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の固定作業を行っている。

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。

8. 小児領域

内外の最新の知見を盛り込み、遺伝性骨髄不全症候群のうちでも比較的頻度の高い「Fanconi 貧血」、「Diamond-Blackfan 貧血」、「遺伝性鉄芽球性貧血」、「先天性角化不全症」、「CDA (先天性赤血球形成異常性貧血)」の 5 疾患についての「診療の参照ガイド」を更新した。

MDS と MPN の両者の特徴を併せ持つ慢性骨髄単球性白血病 (CMML) と非定型慢性骨髄性白血病 (aCML) は小児では極めて稀と考えられているが、小児血液・がん学会のレジストリでは、8 例 (CMML 3 例 ; aCML 5 例) の小児が診断された。aCML で特徴的とされる *SETBP1* の変異は 1 例のみで観察された。染色体異常は 7 例でみられた (monosomy 7、trisomy 8、他)。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。

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。実際に、正常核型の MDS の 17 歳男性において、生殖細胞系列の *GATA2* 変異が同定された。

9. ランゲルハンス細胞組織球症

全国 483 施設へ一次調査のアンケート用紙を送付し、212 施設から回答を得た。このうち、成人

LCH の診療経験を有し、二次調査に参加可能と回答した 37 施設 (122 症例) に研究倫理申請を依頼した。現在までに承認された 24 施設へ調査票を送付しており、19 施設から回収している。

D. 考察

1. 再生不良性貧血

令和元年 6 月に「特発性造血障害に関する調査研究班」のホームページに公開した診療に関する改訂フローチャートの内容を説明することを主な目的として、「診療の参照ガイド」を改訂した。実際に、トロンボポエチンレセプター作動薬が使用できるようになってから、再生不良性貧血治療が一変しているため、この薬剤のエビデンスや問題点に関する記載が多くなっている。また、これまでは記載が十分とは言えなかった同種造血幹細胞移植についても、過去 3 年間で多くの新知見が得られていることから、大幅な改訂となっている。

EPAG や ROMI については臨床の現場で既に数多く使用されてはいるが、長期投与に伴う有害事象についてはほとんど知られていない。これを明らかにするためには、前向き臨床試験を行う必要がある。現在、ATG+シクロスポリン療法における EPAG 投与の有用性について、西日本臨床研究グループを母体とする臨床試験 (W-JHS AA02 試験) を実施中である。

2. 赤芽球癆

平成 16 年度に行われた全国調査研究によると、特発性赤芽球癆の予測生存期間は 213 ヶ月 (95% 信頼区間: 183 ~ 242 ヶ月)、胸腺腫関連赤芽球癆及び大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆ではそれぞれ 142 ヶ月、148 ヶ月であった。平成 28 年度に登録された特発性赤芽球癆においては、生存に大きな差はないものと推察される。今後のフォローアップにより、予後の差の有無が明らかにされることが期待される。

3. 溶血性貧血 (PNH)

これらの結果は、従来から提唱されている「欧

米患者の方がアジア人患者に比べ TE 発症が多い」というデータをさらに裏づけるものであった。

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研究を継続している。また、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役立っているものと思われる。

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の悪化、芽球増加、予後不良な染色体異常の存在など、低リスク MDS のマネージメントで臨床上問題となる事態に基づいて AZA 治療が選択されていることが明らかとなった。一定の症例で CR や骨髄 CR、血球回復などがみられ、全体で 44.6% に治療反応がみられた。また、赤血球及び血小板輸血非依存がそれぞれ 26.7%、16% で達成されており、血球回復には一定の効果があると確認できた。しかし、それらの持続期間は赤血球輸血非依存で 8.5 ヶ月、血小板輸血非依存では 4.5 ヶ月であり、比較的予後の長い低リスク MDS では十分な持続期間とはいえないところもあった。AZA 投与後には血球減少が起こっており、グレード 3/4 の発熱性好中球減少症と感染症が合わせて 21.5% に観察された。比較的予後の良い集団であるため、高率の重症感染症が予後にどのような影響を与えているのかを含めて十分な検討が必要である。また、AZA 以外の治療とどのように使い分けられているのか、更に詳細に調査する必要がある。

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。一次調査では 72 施設と多数の施設から回答が得られている。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により、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。

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

輸血後鉄過剰症の診療では、平成 20 年に発行された前版が広く日本国内で参照されてきたが、その間に新たな clinical question の発生など、様々な問題が生じていた。本改訂でこれらの問題は一旦解消し、より臨床現場での診療が行いやすくなるものと期待される。また、本改訂版では原発性鉄過剰症についても解説を加えた。

5. 骨髄線維症

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おり、治療選択が、ここ数年で変化しつつある。新規治療の実施状況の動向の把握や、原発性骨髄線維症の予後に対する影響などの評価のために、本研究では、今後も登録症例のフォローアップ調査を継続する予定である。

6. 疫学

今後、データの提供を受け、再生不良性貧血の臨床調査個人票データの入力状況を確認し、罹患率、有病率、診断、治療実態などを分析し、最近年の臨床疫学特性の把握及び経年比較を行い、データベースの有用性を評価する予定である。

7. 造血幹細胞移植

令和元年度は上記研究に登録された症例のデータを収集し、内容を確認した上でデータを固定する作業を行った。

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。令和 2 年度の国内治験開始を計画している。

8. 小児領域

平成 21 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、臨床所見とを合わせて、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、平成 29 年 4 月に「診療の参照ガイド」として公表したが、今年度は最新の知見を盛り込んで更新した。「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の共同研究の成果が期待される。

9. ランゲルハンス細胞組織球症

本調査はまだ進行中で中間解析も行っていないため、結果報告は次年度を予定している。成人 LCH の疫学データは国際的にも十分整備されておらず、Histiocyte Society が 13 ヶ国から集計した 274 例の臨床データを元に発表された 2003 年の報告 (Arico, et al., Eur J Cancer 39:2341, 2003) が唯一といえる。その意味で、今回の全国調査によって一ヶ国 122 症例の臨床データを解析できる

機会は非常に貴重である。また、成人 LCH の患者背景や病型、罹患臓器、予後について、欧米中心の Arico らの報告と人種差等を比較できることも重要である。この調査研究の成果がレジストリ構築と介入試験を含む今後の臨床研究に貢献することが期待される。

E. 結論

1. 再生不良性貧血

再生不良性貧血の「診療の参照ガイド」令和元年度改訂版を作成した。治療に関するフローチャートの妥当性は今後臨床試験により明らかにする必要がある。

2. 赤芽球癆

本事業は国内外で類を見ない規模の後天性慢性赤芽球癆の前向き観察研究であり、研究の継続が望まれる。

3. 溶血性貧血 (PNH)

今回の結果は、遺伝的要因が PNH 患者のライフスタイル要因よりも TE の発症に大きな役割を果たす可能性があることを示唆している。引き続き PNH 国際レジストリを推進していくことが重要である。

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

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後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。現在、難病プラットフォームへの登録を前提として、他班とも情報が共有できるような新規研究計画書を作成しており、令和 2 年度に開始予定としている。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「診療の参照ガイド」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 治療は、マネージメントが困難と考えられる状況で選択されており、治療によって一定の血球回復効果が見られるが、感染症の合併も多かった。治療のリスク/ベネフィットを明らかにするためにもさらに検討が必要であり、AZA 以外の治療実態についても明らかにする必要がある。

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となった。上記結果に基づき二次調査を実施中である。

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

今回の作業で、輸血後鉄過剰症の「診療の参照ガイド」改訂版が策定された。本参照ガイドは、頻回の赤血球輸血を行う造血器疾患患者、そして若年時より障害が出現する原発性鉄過剰症患者の診療に有益であると期待される。

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。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など積極的な治療を受ける症例が増加している。

6. 疫学

新たな指定難病患者データベースによる再生不良性貧血の臨床疫学像を把握するための記述疫学研究を継続して進めた。今後、データの提供を受け、再生不良性貧血の臨床調査個人票データの入力状況を確認し、罹患率、有病率、診断、治療実態などを分析し、最近年の臨床疫学特性の把握及び経年比較を行い、データベースの有用性を評価する予定である。

7. 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。

8. 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、思春期から若年成人（いわゆる AYA 世代）に多くみられる。本研究班の成人領域の研究者との共同研究が開始された。

9. ランゲルハンス細胞組織球症

本邦における成人発症 LCH の臨床像、治療及び予後に関する初めての全国調査を実施中であり、その結果は次年度報告予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Matsuhashi Y, Sakura T, Onizuka M, Miyakoshi S, Takanashi M, Fukuda T, Atsuta Y, Nakao S, Miyazaki Y: Graft-versus-MDS effect after unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis of 752 patients registered at the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. Blood Cancer J 9:31, 2019.
2. Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry MI, Saito C, Espinoza JL, Thi Thanh Dao A, Katagiri T, Harashima A, Kikuchi A, Kanai A, Matsui H, Inaba T, Taniwaki M, Yamamoto Y, Nakao S: Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. Leukemia 33:2732-2766, 2019.
3. 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* 54:1129-1132, 2019.
4. 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* 104:e447-e450, 2019.
 5. 廣川 誠: 赤芽球癆. 血液専門医テキスト第3版, 日本血液学会(編), 南江堂, 東京, 211-213, 2019.
 6. 廣川 誠: 赤芽球癆. 今日の治療指 2019年版, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編). 医学書院, 東京, 666-667, 2018.
 7. 廣川 誠: 赤芽球癆. 未来型血液治療学, 小松則夫(編), 中外医学社, 東京, 76, 21-31, 2019.
 8. Sakurai M, Jang JH, Chou WC, Kim JS, Wilson A, Nishimura JI, Chiou TJ, Kanakura Y, Lee JW, Okamoto S: Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 110:411-418, 2019.
 9. Höchsmann B, Murakami Y, Osato M, Knaus A, Kawamoto M, Inoue N, Hirata T, Murata S, Anliker M, Eggerman T, Jäger M, Floettmann R, Höllein A, Murase S, Ueda Y, Nishimura JI, Kanakura Y, Kohara N, Schrezenmeier H, Krawitz PM, Kinoshita T: Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. *J Clin Invest* 129:5123-5136, 2019.
 10. Schols S, Nunn MA, Mackie I, Weston-Davies W, Nishimura JI, Kanakura Y, Blijlevens N, Muus P, Langemeijer S: Successful treatment of a PNH patient non-responsive to eculizumab with the novel complement C5 inhibitor coversin (nomacopan). *Br J Haematol* 188:334-337, 2020.
 11. Kawabata H, Usuki K, Shindo-Ueda M, Kanda J, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Miyazaki Y, Kurokawa M, Arai S, Mitani K, Takaori-Kondo A: Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes: Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 110:533-542, 2019.
 12. Yamazaki H, Ohta K, Iida H, Imada K, Obara N, Tokumine Y, Tomiyama Y, Usuki K, Imajo K, Miyamura K, Sasaki O, Fanghong Z, Hattori T, Tajima T, Matsuda A, Nakao S: Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy. *Int J Hematol* 110:187-196, 2019.
 13. Murakami Y, Kimura Y, Kawahara A, Mitsuyasu S, Miyake H, Tohyama K, Endo Y, Yoshida N, Imamura Y, Watari K, Ono M, Okamura T, Kuwano M: The augmented expression of the cytidine deaminase gene by 5-azacytidine predicts therapeutic efficacy in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget* 10:2270-2281, 2019.
 14. 松田晃: MDS の診断 細胞形態学的所見. 日本臨床 77: 1467-1482, 2019.
 15. Hashimoto M, Itonaga H, Nannya Y, Taniguchi H, Fukuda Y, Furumoto T, Fujioka M, Kasai S, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Sawayama Y, Atogami S, Iwasaki K, Hata T, Soda H, Moriuchi Y, Nakata K, Ogawa S, Miyazaki Y: Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment With Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome. *Intern Med* 2019.
 16. Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M: Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: a multicenter retrospective study. *Leukemia Lymphoma* 2020.
 17. Ishida T, Ohashi K, Okina C, Ohashi S, Okina S, Miyazaki K, Suzuki T: Characteristics of palliative home care for patients with hematological tumors compared to those of patients with solid tumors. *Int J Hematol* 110:237-243, 2019.
 18. Aoki T, Kamimura T, Yoshida S, Mori Y, Kadowaki M, Kohno K, Ishihara D, Urata S, Sugio T, Kamezaki K, Kato K, Ito Y, Eto T, Akashi K, Miyamoto T: Safety and seropositivity after live attenuated vaccine in adult patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 25:1576-158, 2019.
 19. Yoshida S, Ohno Y, Nagafuji K, Yoshimoto G, Sugio T, Kamimura T, Ohta T, Takase K, Henzan H, Muta T, Iwasaki H, Ogawa

- R, Eto T, Akashi K, Miyamoto T: Comparison of calcineurin inhibitors in combination with conventional methotrexate, reduced methotrexate, or mycophenolate mofetil for prophylaxis of graft-versus-host disease after umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol* 98:2579-2591, 2019.
20. Kako S, Kanda Y, Onizuka M, Aotsuka N, Usuki K, Tachibana T, Kobayashi T, Kato J, Yano S, Shimizu H, Shono K, Tanaka M, Tsukamoto S, Mori T, Yamazaki E, Najima Y, Hangaishi A, Hoshino T, Watanabe R, Matsumoto K, Okamoto S; for Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCT prospective study. *Am J Hematol* 95:251-257, 2020.
 21. Kako S, Yamazaki H, Ohashi K, Ozawa Y, Ota S, Kanda Y, Maeda T, Kato J, Ishiyama K, Matsuoka KI, Miyamoto T, Iida H, Ikegame K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation: Mixed Chimerism and Secondary Graft Failure in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 26:445-450, 2020.
 22. Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, Kato C, Kai T, Kanda Y, Kurokawa M, Tanaka M, Ashida T, Sawayama Y, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamazaki H: Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia. *Int J Hematol* 109:711-717, 2019.
 23. 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.
 24. 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* 60:703-710, 2019.
 25. 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* 33:1773-1782, 2019.
 26. 真部淳: 小児における生殖細胞系列の遺伝子検索の問題点. *臨床血液*, in press.
 27. 平林真介, 真部淳: 小児がんと家族性腫瘍. *家族性腫瘍* 19:28-31, 2019.
 28. 東條有伸: ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)(成人)「専門家による私の治療」. *日本医事新報* No.5002 (3月1週号) pp39~pp40, 2020.
 29. 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.
 30. Liu H, Osterburg AR, Flury J, Swank Z, McGraw DW, Gupta N, Wikenheiser-Brokamp KA, Kumar A, Tazi A, Inoue Y, Hirose M, McCormack FX, Borchers MT: MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight* 27;5(4). pii: 132048, 2020.
2. 学会発表
 1. 幸丸純貴, 小代田宗一, 久場敬二, 藤島直仁, 嵯峨知生, 面川 歩, 植木重治, 石田文宏, 中尾眞二, 松田 晃, 太田晶子, 通山 薫, 鈴木隆二, 三谷絹子, 廣川 誠: 後天性赤芽球癆における骨髄性腫瘍関連遺伝子の体細胞変異に関する研究 (PRCA-NGS2017) 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 2019.
 2. Kawabata H, Takaori-Kondo A, Tohyama K, Matsuda A, Masaki Y, Kurokawa M, Arai S, Mitani K: Clinical Aspects of Myelodysplastic Syndromes in Japan. Symposium. 2019 Joint Annual Congress of HST and TSBMT. Taipei, 2019.
 3. 赤司浩一: ヒト白血球幹細胞の進歩: 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20回日本病院総合診療医学会学術総会. さいたま, 2019.
 4. Hama A, Ito M, Hasegawa D, Nozawa K, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Manabe A, Kojima S: Clinical and laboratory findings of atypical chronic myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia in Japanese children. *小児血液がん学会*. 広島, 2019.

5. 水城和義、平林真介、長谷川大輔、山本俊亮、山本薫、足洗美穂、小野林太郎、細谷要介、鈴木美慧、松本公宏、川口裕之、真部淳: Germline GATA2 変位を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) の 1 例. 53 変異と造血器腫瘍. 日本血液学会 関東甲信越地方会. 日光、2019.
6. 小林真之、川俣豊隆、牧山純也、横山和明、今井陽一、東條有伸: 単一施設における成人ランゲルハンス細胞組織球症 56 例の臨床的検討. 口頭発表 第 81 回日本血液学会学術集会. 東京、2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

発明者: 水牧 裕希、中尾真二

依頼整理番号: P18-062

出願国: 日本

出願番号: 2019-090219

出願日: 2019 年 5 月 10 日

発明名称: HLA クラス I アレルにおける機能喪失型

共通変異の検出方法

状態: 出願未公開

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>