

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」
分担研究報告書

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録
・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

研究分担者 高折 晃史 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学講座・教授
研究協力者 通山 薫 川崎医科大学 検査診断学・教授
研究協力者 松田 晃 埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科・教授
研究協力者 川端 浩 金沢医科大学 血液・リウマチ膠原病科・特任教授

研究要旨

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, 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からなる。令和元年末までの通算登録症例数は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およ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、さらなる症例の集積と追跡調査を行って、わが国における再不貧や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。

A．研究目的

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, 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。

B．研究方法

本研究参加施設において新規に診断された再不貧、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。

（倫理面への配慮）

本研究の施行においては、疫学研究に関する倫理指針に基づき、各参加施設での倫理審査委員会での承認を受け、患者登録に際しての文書による同意を取得した。患者情報は連結可能匿名化を行っている。

C．研究結果

（1）症例登録とセントラルレビュー

2019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、再不貧91例、WHO分類でのMDS250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、再不貧56歳、MDS69歳、MDS/MPN78歳、ICUS67歳であった。男女比は、再不貧では女性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。また、2017年から2019年の間に32例に対してセントラルレビューを行った。

（2）予後解析

骨髄芽球が5%未満で、中央診断がMDSおよび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210ng/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/ μ L 未満および 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および白血病への進行がきれいに層別化された。これらの結果は International Journal of Hematology にて発表した。

D . 考察

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。

このほか、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。

E . 結論

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ち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、わが国における再不貧や 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。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada F, Kondo T, Nakamura M, Chonabayashi K, Nishikori M, Hishizawa M, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Successful treatment of Hodgkin lymphoma-like EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with nivolumab. *Ann Hematol.* 2020Apr;99(4):887-889.
- 2) Kimura S, Imagawa J, Murai K, Hino M, Kitawaki T, Okada M, Tanaka H, Shindo M,

Kumagai T, Ikezoe T, Uoshima N, Sato T, Watanabe R, Kowata S, Hayakawa M, Hosoki T, Ikeda K, Kobayashi T, Kakinoki Y, Nishimoto T, Takezako N, Shibayama H, Takaori-Kondo A, Nakamae H, Kawaguchi A, Ureshino H, Sakamoto J, Ishida Y; DADI Trial Group. Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020 Mar;7(3):e218-e225.

- 3) Izumi K, Kanda J, Nishikori M, Arai Y, Ishikawa T, Yoshioka S, Ueda Y, Maeda T, Yonezawa A, Anzai N, Moriguchi T, Imada K, Akasaka T, Nohgawa M, Itoh M, Aiba A, Tsunemine H, Watanabe M, Kondo T, Takaori-Kondo A. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation for DLBCL: a multi-center study from the Kyoto Stem Cell Transplantation Group. *Ann Hematol.* 2019 Dec;98(12):2815-2823.
- 4) Shimizu T, Kondo T, Matsumoto K, Hishizawa M, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Neutropenia and renal dysfunction due to intravesical cidofovir for virus-associated hemorrhagic cystitis after kidney and allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transpl Infect Dis.* 2019 Dec;21(6):e13185.
- 5) Hamada R, Kondo T, Murao M, Miyasaka J, Yoshida M, Nankaku M, Kanda J, Takaori-Kondo A, Ikeguchi R, Matsuda S. Effect of the severity of acute graft-versus-host disease on physical function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2019 in Press
- 6) 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.* 2019 Nov;110(5):533-542.
- 7) Kazuma Y, Shimazu Y, Hishizawa M, Nishikori M, Kitano T, Kondo T, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Effectiveness of cord blood transplantation for the treatment of refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a series of three cases. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Oct;54(10):1710-1712.

- 8) Iemura T, Kitano T, Ishii A, Hishizawa M, Kondo T, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Metronidazole-induced encephalopathy during treatment for refractory diarrhea after cord blood transplantation. *Clin J Gastroenterol*. 2019 Oct;12(5):414-419.
- 9) Watanabe M, Kanda J, Hishizawa M, Kondo T, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Impact of cumulative steroid dose on infectious diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2019 Apr;21(2):e13049.
- 10) Watanabe M, Kanda J, Hishizawa M, Kondo T, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Lymphocyte Area Under the Curve as a Predictive Factor for Viral Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Mar;25(3):587-593.
- 11) Iwasaki M, Kanda J, Hishizawa M, Kitano T, Kondo T, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Effect of laminar air flow and building construction on aspergillosis in acute leukemia patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2019 Jan 9;19(1):38.
- 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*. 2019 Aug;110(2):187-196.
- 13) Kohri M, Tsukasaki K, Akuzawa Y, Tanae K, Takahashi N, Saeki T, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Kawai N, Matsuda A, Arai E, Arai S, Asou N. Peripheral T-cell lymphoma with gastrointestinal involvement and indolent T-lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract. *Leuk Res*. 2020 Feb 29;91:106336.
- 14) Sakakibara K, Tsujioka T, Kida JI, Kurozumi N, Nakahara T, Suemori SI, Kitanaka A, Arao Y, Tohyama K: Binimetinib, a novel MEK1/2 inhibitor, exerts anti-leukemic effects under inactive status of PI3Kinase/Akt pathway. *Int J Hematol*. 2019 Aug;110(2):213-227.
- 15) 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*. 2019 Mar;10(23):2270-2281.
- 16) 松田晃：「MDSの診断 細胞形態学的所見」日本臨床 2019, 77: 1467-1482
2. 学会発表
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
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。