

別添 1

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三谷 絹子

令和2年(2020)年5月

## 目次

I. 総括研究報告書		
特発性造血障害に関する調査研究	三谷 絹子	3
II. 分担研究報告書		
1. 「再生不良性貧血の診療の参照ガイド」改訂のポイント	中尾 眞二	18
2. 後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究	廣川 誠	21
3. PNH 国際レジストリーへの患者登録と、アジア症例-非アジア症例の比較疫学研究	金倉 譲	23
4. 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	高折 晃	25
5. 長崎県内での低リスク骨髄異形成症候群に対するアザシチジン治療の実態	宮崎 泰司	28
6. 低リスク骨髄異形成症候群の治療法に関する全国調査	黒川 峰夫	31
7. 輸血後鉄過剰症 診療の参照ガイドの改訂	鈴木 隆浩	33
8. わが国の原発性骨髄線維症の臨床像	赤司 浩一	37
9. 臨床調査個人票に基づく再生不良性貧血の疫学研究	太田 晶子	39
10. 特発性造血障害に対する造血幹細胞移植	神田 善伸 岡本真一郎	41
11. 小児再生不良性貧血 / 骨髄異形成症候群	真部 淳	43
12. 成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に関する研究	東條 有伸	45
13. ランゲルハンス細胞組織球症の成因から治療を考える	巽 浩一郎	47

14. 成人型ランゲルハンス細胞組織球症（肺病変を中心に）に関する研究 喫煙と BRAF-V600E の関連について	井上義一	53
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		55
IV. 研究成果の刊行物・別刷		63

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) との関係を調べる。

### 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/ $\mu\text{l}$ 未満は、好中球数では200/ $\mu\text{l}$ 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/ $\mu\text{l}$ 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/ $\mu\text{L}$  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/ $\mu\text{L}$  (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/ $\mu$ 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な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、中尾眞二

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>

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

令和元年度「再生不良性貧血の診療の参照ガイド」改訂のポイント

研究分担者 中尾眞二 金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学・教授

## 研究要旨

2016年に再生不良性貧血の診療の参照ガイドが改訂されて以降、再生不良性貧血の治療においては、①シクロスポリン(CsA)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、②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)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③ロミプロスチムの難治性再生不良性貧血に対する適用が相次いで認められた。これらを受けて2019年6月には、「特発性造血障害に関する調査研究」のホームページにおいて、フローチャートの改訂版を公開していた。今回は、これらの新規治療薬の使い方を中心として、「再生不良性貧血の診療の参照ガイド改訂ワーキンググループ」の各委員に分担執筆を依頼し、本文の全面的な改訂を実施した。新規に使用できるようになった薬剤の使用指針については、いずれも国内外でのエビデンスが十分にあるとは言えないので、今後はこのフローチャートの妥当性を前向きな臨床試験で確認する必要がある。

以下の委員が各領域を分担した(敬称略):(疫学)

### A. 研究目的

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)の使用が再生不良性貧血に対して認められてから大きく様変わりした。特発性造血障害に関する調査研究班(三谷班)では、これを治療指針に反映させるために、2019年7月、「再生不良性貧血の診療の参照ガイド」の重症度別フローチャートを改訂し、これを同班のホームページに掲載した。一方、本文の記載は2016年に改訂されたままであったため、記載内容とフローチャートの内容との間に齟齬が生じていた。これを解決するため、2019年7月より「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」による本文の改訂作業を開始した。

### B. 研究方法

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」が行い、

太田、(病因・病態発生)、先天性再生不良性貧血、濱;後天性の機序における幹細胞自身の異常、猪口、(支持療法)山崎、(軽症と、輸血を必要としない中等症の治療)小笠原、(Stage 3以上の重症の治療)小原、(造血幹細胞移植)神田、賀古、(免疫抑制療法無効例に対する治療)臼杵、(予後)鈴木。その他の個所の改訂と全体の調整は中尾が、または全体のレビューは他の委員(大橋、島田、黒川)が担当した。

### C. 研究結果

主な変更点を以下に示す。

1. 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/ $\mu$ l未満は、好中球数で

は 200/ $\mu$ l 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/ $\mu$ l 未満に変更した。

2. 赤血球輸血・血小板輸血のトリガー値とそれに関する記載を輸血学会の輸血指針に準じて改変した。
3. ステージ1と輸血不要なステージ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。この方針に関する文献的考察を追加した。
4. 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。
5. ウサギ ATG の投与量については、2.5 mg/kg と 3.5 mg/kg 間で有効率・生存率に差がないことを追加した。
6. 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。
7. 同種造血幹細胞移植の適応、前処置に関して最新の文献を引用し、日本造血細胞移植学会移植ガイドラインに沿って記載を刷新した。

8. EPAG、ROMI に関する文献をレビューし、使用の注意点を詳述した。

この改訂案の査読を日本血液学会診療委員会に依頼したところ、フローチャートにおけるトロンボポエチンレセプター作動薬の位置づけについてはエビデンスが乏しいため、その旨を明記すべきである、という指摘を受けた。このため、フローチャートの「輸血不要の軽症（ステージ 1）及び中等症（ステージ 2a）に対する治療指針」のコメント欄に、d として、「この重症度に対するトロンボポエチンレセプター作動薬の有用性は少数例での治験に基づくものであるためエビデンスレベルは低い」を追加した。

#### D. 考察

今回、2019 年 6 月に「特発性造血障害に関する調査研究班」ホームページに公開した改訂フローチャートの内容説明を主な目的として、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、この薬剤使用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。

#### E. 結論

「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。



る。

ワーキンググループ作成委員：中尾眞二（金沢大学）、濱 麻人（名古屋第一赤十字病院）、大橋春彦（トヨタ記念病院）、臼杵憲祐（NTT 東日本関東病院）、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）、神田善伸・賀古真一（自治医科大学）、山崎宏人（金沢大学）、島田直樹（国際医療福祉大学）、黒川峰夫（東京大学）

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Matsushashi 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

## 2. 学会発表

本ガイドライン改訂に関する学会発表は行っていない。

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許出願

発明者:水牧 裕希、中尾眞二

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

該当なし

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

後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

研究分担者 廣川 誠 秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学講座・教授

### 研究要旨

2004年度から本研究班が実施した全国調査により、特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆、悪性リンパ腫関連赤芽球癆、そして ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆に対する治療の有効性と予後が明らかにされ、これらの研究成果をもとに病因別の赤芽球癆診療の参照ガイドが 2011 年度に作成された。これによる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、日本血液学会血液疾患登録事業との共同による前向き観察研究を計画し、2016 年度より開始した。全国から 103 例の後天性赤芽球癆症例が登録された。2026 年 3 月末日まで前向きに観察する計画である。2019 年 11 月に第 1 回目の予後調査が行われた。現在その結果を解析中である。

#### A. 研究目的

後天性慢性赤芽球癆は赤血球系前駆細胞の増殖・分化の障害による難治性貧血であり、平成 27 年 7 月に指定難病として認定された。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。

#### B. 研究方法

1) 研究デザイン：前向きコホート縦断的観察研究 (cohort longitudinal observational study)

2) 介入：なし

3) 登録対象症例の抽出：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。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

付する。

4) 調査項目：宿主因子、診断に関連する項目、治療奏効など。

5) フォロアアップ：1 年に 1 回調査票を登録医に送付。

6) エンドポイント：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。

7) 研究期間：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。

#### (倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針平成 29 年 2 月 28 日一部改正」に則り、原則登録対象者より研究参加への同意 (以下 IC) を取得する (文書 IC、あるいは口頭 IC + 診療録に記録を残す) こととし、IC 取得困難な場合には匿名

化情報の提供について機関の長の承諾を得ることとする。なお本研究計画の概要は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、UMIN-CTR に登録している ( UMIN000024807 )。

#### C . 研究結果

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および日本血液学会学術・統計調査委員会および倫理委員会で承認された。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 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(完全寛解および部分寛解)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。2019 年 11 月に生存例および登録時予後不明であった計 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。

#### D . 考察

2004 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平均生存期間は 213 カ月 ( 95% 信頼区間: 183～242 カ月 ) 胸腺腫関連赤芽球癆および大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆の予測生存期間中央値はそれぞれ 142 カ月、148 カ月であった。2016 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における差の有無が明らかにされることが期待される。

#### E . 結論

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。

#### F . 健康危険情報 該当なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

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 .

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.

Hirokawa M, Fujishima N, Togashi M, Saga A, Omokawa A, Saga T, Moritoki Y, Ueki S, Takahashi N, Kitaura K, Suzuki R. High-throughput sequencing of IgG B-cell receptors reveals frequent usage of the rearranged IGHV4-28/IGHJ4 gene in primary immune thrombocytopenia. Sci. Rep. 2019; 9: 8645.

##### 2. 学会発表

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( P RCA-NGS2017 ) 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

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

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

PNH 国際レジストリーへの患者登録とアジア症例-非アジア症例の比較疫学研究

研究分担者 金倉 譲 一般社団法人 住友病院・院長

## 研究要旨

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大徴候とする補体介在性の血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。PIGA変異クローンの拡大に起因する幹細胞疾患である。PNH国際レジストリーを用いて、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た。

### A．研究目的

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、PIGA 遺伝子に後天的変異を持つ造血幹細胞がクローン性拡大した結果、補体介在性の血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。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、臨床像の差異が指摘されてきた。これまで PNH 国際レジストリーに参画し、患者登録を推進してきた（世界 18 カ国 2719 例中 81 例登録、世界第 10 位）。本研究の目的は、PNH 国際レジストリーの 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。

### B．研究方法

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、この分析の対象とした。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。

### （倫理面への配慮）

本臨床研究については、各国の登録施設における審査委員会の承認を経て、すべての患者から登録前に書面によるインフォームドコンセントを取得している。

### C．研究結果

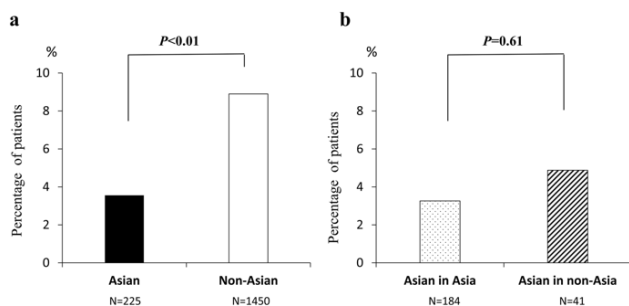
アジアのコホートでは、顆粒球での PNH クローンサイズが有意に高く、乳酸デヒドロゲナーゼレベルが高く、ヘモグロビンレベルが低かった。しかし、ベースラインでの腹痛、腰痛、易出血、疲労、頭痛などの症状の頻度は、アジアのコホートで有意に低かった。

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%、 $P < 0.01$ ）（**図 1a**）。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なかった（3.3%対 4.9%、 $P = 0.61$ ）（**図 1b**）。

### D．考察

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。



**図1 TEの既往がある患者の割合** a TEの既往がある患者の割合は、アジアコホートよりも非アジアコホートで有意に高かった。b TEの既往歴のある患者の割合は、アジア系アジア人コホートと非アジア系コホートのアジア人の中で有意差はなかった。

#### E. 結論

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国際レジストリーを推進していくことが重要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

Höchsmann B, Murakami Y, Osato M, Knaus A, Kawamoto M, Inoue N, Hirata T, Murata S, Anliker M, Eggerman T, Jäger M, Floettmann R, Hölllein 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.

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.

#### 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

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/ $\mu$ 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 allogenic 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 Allogenic 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, Tanai 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。



## 長崎県内での低リスク骨髄異形成症候群に対するアザシチジン治療の実態

分担研究者 宮崎 泰司 国立大学法人長崎大学原爆後障害医療研究所・教授

### 研究要旨

長崎県内の低リスク骨髄異形成症候群患者(MDS)を対象に調査を行い、どのような治療が実施されているかについて検討した。特に、どの程度の例がアザシチジン治療を受けているのかについて臨床情報を収集し、アザシチジン投与がなされた理由、治療反応性、予後について解析した。アザシチジン治療を受けた低リスク MDS は 65 例で、年齢中央値は 70 歳であった。アザシチジン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%の例はアザシチジン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。アザシチジンへの反応性は、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。他治療による治療反応性の詳細、生存への影響を含めてさらに検討が必要と考えられる。

#### A. 研究目的

骨髄異形成症候群(MDS)は未分化な造血細胞に遺伝子異常が蓄積した結果生ずる血液疾患で、極めて多様な臨床経過をとる。臨床的な因子を組み合わせると高リスク MDS、低リスク MDS に分類し、予後不良な高リスク例に対しては同種造血幹細胞移植を含めた積極的な治療を実施することが標準的な治療戦略である。アザシチジン(AZA)は移植非適応の高リスク例を対象とした第 Ⅱ 相試験において他の治療より有意に生存期間を延長することが示されており、移植が実施できない高リスク例には第一選択の薬剤となっている。本邦では、AZA は低リスク MDS に対しても使用可能であるが、一方で AZA 治療は血球減少を高率に伴うため、比較的良好な低リスク症例に対してはどのような効果がみられるのか十分な検討はなされていない。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。

#### B. 研究方法

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。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。

#### C. 研究結果

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/ $\mu$ L (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

/ $\mu$ L(0.8-61.1)であった。46例のうち30例が輸血依存。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への反応性は、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。

#### D. 考察

AZAは高リスクMDSに対して予後延長効果が前向き試験で示された薬剤であるが、低リスクMDSに対して用いられた場合の予後に対する効果は明らかではない。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、予後不良と関連する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%に治療反応性がみられた。また、赤血球およ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は投与後には血球減少を引き起こしており、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。

#### E. 結論

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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes.

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. *Int J Hematol.* 2019 Nov;110(5):533-542.

Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study.

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; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.

*Leuk Res.* 2018 Nov;74:137-143.

Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment With Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome.

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. *Intern Med.* 2019 in press

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし



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

低リスク群 MDS の治療法に関する全国調査

分担研究者 黒川 峰夫 東京大学医学部附属病院・教授

## 研究要旨

- 1) 低リスク群 MDS の治療方法は様々あり、治療方法の選択や予後について現状把握の為、アンケートによる全国調査を実施する。
- 2) 前班から継続し解析していた家族性 MDS・AML の全国調査について 41 家系を同定、20 家系 31 症例を解析し論文発表を行なった。

### A. 研究目的

2012 年に MDS の予後予測指標として、改訂国際予後予測指標 (IPSS-R) が提唱された。IPSS-R は、それ以前に使用された IPSS に更に染色体異常を細分化した指標で、治療選択に重要な指標として用いられ始めているが、現在も IPSS に基づく治療選択も行われている。MDS の低リスク群はサイトカイン製剤、メチル化阻害剤、輸血、鉄キレート療法、5q-症候群に対するレナリドミドなど様々な治療選択がある群である。本研究では低リスク群と IPSS-R 中間型リスク群の MDS において、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。

### B. 研究方法

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、アンケートによる全国調査実施を計画する。一次調査では日本血液学会研修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。倫理委員会承認後に行う二次調査では後方視的に各 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、PNH 型血球の有無や治療選択、予後（全生存、AML への進展率）との関係を調べる。

#### （倫理面への配慮）

介入を伴わない疫学的な研究に該当する。予備調査として施行した単施設における後方視解析については東京大学医学部附属病院倫理委員会の承

認を得ている。

一次調査については症例数のみの調査であり、今後行う二次調査について倫理委員会申請中である。

### C. 研究結果

平成 29 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、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 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。

### D. 考察

予備調査で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。

## E. 結論

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。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他



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

輸血後鉄過剰症 診療の参照ガイドの改訂

研究分担者 鈴木 隆浩 北里大学医学部 血液内科学・教授

## 研究要旨

鉄過剰症は体内に過剰な鉄が存在している病態を示し、わが国では頻回の赤血球輸血による輸血後鉄過剰症がほとんどを占める。過剰鉄は様々な臓器障害を引き起こし、一部の疾患では予後への悪影響が示唆されているため、鉄過剰症の適切な管理は臨床上極めて重要である。当班では平成 20 年に輸血後鉄過剰症の診療ガイドを策定し、本ガイドは多くの臨床医に利用されているが、発行から 10 年が経過し、その間に新たな知見や臨床上の問題点が認められるようになったため、この度改訂版を策定した。

本改訂版は、Minds 基準に可能な限り準拠すると共に、数少ない鉄過剰症の参考書としての機能を持たせるため、総説部分と Clinical Question 部分から構成されており、本改訂版から原発性鉄過剰症についての記述も追加した。本改訂版は鉄過剰症の診療に従事する多くの医師にとって有益な参考書、ガイドラインになることが期待される。

### A．研究目的

輸血後鉄過剰症は、頻回の赤血球輸血の結果、体内に大量の鉄が沈着した病態である。過剰鉄は活性酸素を産生し、この活性酸素が脂質膜、タンパク、核酸を傷害することで様々な臓器障害や遺伝子変異を誘発することが知られている。そして、低リスク骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome; MDS）など一部の疾患においては、高フェリチン血症は独立した予後不良因子であることが報告されており、鉄過剰症の予後への悪影響が示唆されている。

以上の知見から、鉄過剰症の適切な管理は重要な課題と考えられるため、当研究班では平成 20 年に「輸血後鉄過剰症 診療の参照ガイド」を作成した。同ガイドは発行以来多くの臨床医に利用され、その内容は国内におけるスタンダードとして定着しているが、初版発行から十年余りが経過し、わが国を含む各国から新たな知見が集積されてき

たため、今回改訂版を作成することとした。

### B．研究方法

改訂版の作成は、当研究班が行っている他領域の診療参照ガイドの改訂と並行して行った。鉄過剰症診療に精通した 14 名の専門家からなるワーキンググループを編成し、各メンバーが執筆、査読を分担した。

ワーキンググループが作成した改定案は日本血液学会の査読を受け、指摘を受けた点を再度検討した上で、最終稿を確定した。

### （倫理面への配慮）

ガイドラインの公平性を担保するため、必要な利益相反の開示と管理を行った。

### C．研究結果

診療ガイド改訂版は以下の 5 章で構成した。

第 1 章：鉄代謝の基礎



近年の研究成果によりこれまで不明であった体内での鉄代謝の分子生物学的メカニズムが明らかになってきている。本章では鉄過剰症を理解するために必要な鉄代謝の分子生物学的基礎的事項について最新の知見を加えて解説した。

## 第2章：鉄過剰症総論

本章では輸血後鉄過剰症だけではなく遺伝性鉄過剰症を含めた鉄過剰症の病態、診断法について解説した。

## 第3章：輸血後鉄過剰症総論

本章では、本診療ガイドの中心部分である輸血後鉄過剰症について疫学、病態、診断、治療、予後について解説した。本章の記述は次章にあるClinical Questionの内容を含めたものになっており、Clinical Questionに記述された事項が総論として理解できるよう配慮した。

## 第4章：輸血後鉄過剰症 Clinical Question

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。

推奨内容はほぼ前版のものを継続しているが、以下の点について追記、修正を行った。

### 鉄過剰症の診断基準について(CQ-2)

輸血後鉄過剰症の診断基準は前版同様、血清フェリチン値 500 ng/mL 以上および総赤血球輸血量 20 単位以上であるが、体内鉄の予測式を用いると、この基準以下でも鉄過剰症をきたす場合があり得る。そこで、フェリチン値が単調増加を来している場合など、鉄過剰症の発生を疑う合理的な理由がある場合には、鉄過剰症と同様の注意を払うべきであることを追記した。

### 輸血後鉄過剰症の治療適応(CQ-3)

近年の報告を踏まえ、低リスク MDS や造血幹細胞移植症例では予後改善を期待して除鉄療法が推奨されることを記載した。

### 鉄キレート療法後の造血改善(CQ-4)

近年キレート療法後の造血能の改善が報告されている。除鉄により一部症例で造血能回復が認められるのは確かであるが、その臨床的特徴やメカニズムは依然明らかになっていないため、現時点では血球回復を目的とした除鉄治療は推奨されないことを記載した。

### 鉄キレート療法の開始基準(CQ-5)

鉄キレート療法の開始基準は、前版において血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上、総赤血球輸血量 40 単位以上の双方を考慮するとされていたが、本記述の曖昧さがこれまで指摘されていた。このため、本改訂版では治療開始の第一基準は血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上とし、総輸血量はフェリチン値の信頼性に疑義がある場合の補助基準であると記述を修正し、より分かりやすい表現へと改めた。

### 造血幹細胞移植症例の除鉄治療について(CQ-9)

造血幹細胞移植前に鉄キレート療法によってフェリチン値が低下した症例では予後の改善が報告されている。このため、可能な症例では移植前に鉄キレート療法を行う事が望ましいことを記載した。また、移植後の除鉄治療の意義についても記載を行った。

## 第5章：Clinical Columns

本診療ガイドは「輸血後鉄過剰症」に関する診療ガイドであるが、わが国には低頻度ながら原発性(遺伝性)鉄過剰症症例が存在する。このため本診療ガイドではClinical Columnとして、原発性鉄過剰症についても項目を設けて解説を行った。また、Columnではそれに関連して小児の鉄過剰症についても項目を設けて解説した。

## D. 考察

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、原発性鉄過剰症では若年時より体内鉄が過剰になるため、患者は若年時より肝障害や内分泌腺障害を発症し、小児科や消化器内科などで診療されることが多い。しかし、原発性鉄過剰症は日本では極めて稀であること、わが国には鉄過剰症の診療に精通した医師が極めて少なく、さらに本疾患について記述した参考書も極めて少ないために、担当医は診療に際して困難を感じる人が多いと想定される。本改訂版では原発性鉄過剰症についても新たに項目を設けて解説しており、多くの専門科の医師に利用していただける、領域横断的な診療ガイドになることも期待される。

## E. 結論

今回の改訂作業で、輸血後鉄過剰症の診療ガイド改訂版が策定された。本診療ガイドは、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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Ishida T, Miyazaki K, Okina S, Miyata T, Hayama K, Higashihara M, Suzuki T. The clinical outcomes of chronic myeloid leukemia patients harboring alternatively spliced BCR-ABL variants. *Hematology*. 24(1):49-51, 2019.
  - 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*. 2019 Aug;110(2):237-243.
  - 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 Jul 29.
- ### 2. 学会発表
- 江畑 晃一、石田 隆、道下 雄介、羽山 慧以、堀米 佑一、田寺 範行、鎌田 浩稔、翁 祖誠、堀江 良一、宮崎 浩二、鈴木 隆浩. イブルチニブ投与中に繰り返し爪周囲炎、肉芽形成をきたし、抗生剤治療で改善した症例. 第10回 日本血液学会関東甲信越地方会(2019/3/23)、東京
  - 堀米 佑一、翁 祖誠、鎌田 浩稔、田寺 範行、道下 雄介、石田 隆、羽山 慧以、本橋 知美、江畑 晃一、泉山 和久、宮崎 浩二、鈴木 隆浩. リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)に対してBR療法を施行中にKaposi肉腫(KS)の増悪を来した一例. 第11回 日本血液学会関東甲信越地方会(2019/7/27)、日光
  - 堀米 佑一、田寺 範行、道下 雄介、本橋 知美、石田 隆、翁 祖誠、鎌田 浩稔、宮崎 浩二、鈴木 隆浩. 妊娠第2期に発症した急性白血病の2症例. Two cases of acute leukemia (AL) which occurred during the 2nd trimester of pregnancy. 第81回 日本血液学会学術集会(2019/10/11~10/13)、東京
  - 本橋 知美、鎌田 浩稔、翁 祖誠、田寺 範行、堀米 佑一、道下 雄介、羽山 慧以、泉山 和久、江畑 晃一、石田 隆、宮崎 浩二、鈴木 隆

浩. 慢性骨髄性白血病患者における各チロシンキナーゼ阻害剤による腎障害の比較. Risk of Renal Dysfunction Induced by Each Tyrosine Kinase Inhibitor in CML. 第81回日本血液学会学術集会(2019/10/11~10/13) 東京

- 宮島 律子、鎌田 浩稔、鈴木 隆浩、厚田 幸一郎. 腎障害患者におけるベンダムスチンの血液毒性に関する後方視的検討. Hematological Toxicity of Bendamustine in Patients with Renal Dysfunction. 第81回日本血液学会学術集会(2019/10/11~10/13) 東京

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

研究分担者 赤司浩一 九州大学病態修復内科学・教授

## 研究要旨

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。

### A．研究目的

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。わが国における治療実態を把握し、治療成績の向上をはかる。

### B．研究方法

日本血液学会認定施設を対象に、原発性骨髄線維症と新規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、予後調査およ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、予後予測の検討、治療実態の動向について解析をおこなった。

### (倫理面への配慮)

臨床調査は、患者名を匿名化して行っている。

### C．研究結果

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、フォローアップ対象の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を用いて1999年以降2015年までに前向きに経過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 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。

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。

### D．考察

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。

## E . 結論

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。

## F . 健康危険情報

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

Sunami K, Matsumoto M, Fuchida SI, Omoto E, Takamatsu H, Adachi Y, Choi I, Fujishima N, Kiguchi T, Miyamoto T, Maeda A, Suzumiya J, Yamamura R, Nagafuji K, Nakazato T, Kuroda Y, Yujiri T, Takamatsu Y, Harada M, Akashi K. Bortezomib-based strategy with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a phase II study by the Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT-MM12). *Int J Clin Oncol*. 2019 24(8):966-975.

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*. 2019;104(10):e447-e450.

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*. 2019;25(8):1576-1585.

Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, Ogawa R, Okumura H, Takase K, Kawano N, Miyazaki Y, Fujisaki T, Wake A, Ohno Y, Kurokawa T, Kamimura T, Takamatsu Y, Yokota S, Akashi K. Prospective evaluation of minimal residual disease monitoring to predict prognosis of adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2019;103(3):164-171.

Kodama T, Kochi Y, Nakai W, Mizuno H, Baba T, Habu K, Sawada N, Tsunoda H, Shima T, Miyawaki K, Kikushige Y, Mori Y, Miyamoto T, Maeda T, Akashi K. Anti-GPRC5D/CD3 B

specific T-Cell-Redirecting Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma. *Mol Cancer Ther*. 2019;18(9):1555-1564.

Nagafuji K, Matsumura I, Shimose T, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Kadowaki N, Ishikawa J, Imamura Y, Yamazaki H, Akashi K, Kanakura Y. Cessation of nilotinib in patients with chronic myelogenous leukemia who have maintained deep molecular responses for 2 years: a multicenter phase 2 trial, stop nilotinib (NILSt). *Int J Hematol*. 2019;110(6):675-682.

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*. 2019;98(11):2579-2591.

### 2. 学会発表

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20回日本病院総合診療医学会学術総会、2020年2月21日、ラフレさいたま、さいたま

## 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

「該当なし」

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

臨床調査個人票に基づく再生不良性貧血の疫学研究

研究分担者 太田 晶子 埼玉医科大学医学部社会医学・准教授  
研究協力者 島田 直樹 国際医療福祉大学基礎医学研究センター・教授

**研究要旨**

臨床調査個人票に基づき、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。厚生労働省は、これまでの臨床調査個人票データベースを改変し、2015年から新たな指定難病患者データベースを構築してきた。その新指定難病患者データベースによるデータ提供が2019年度から開始されることになった。本年度、2019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。現在、審査手続き中である。今後、データ提供を受け、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および経年比較を行い、データベースの有用性を評価する予定である。

**A．研究目的**

本邦における再生不良性貧血患者の臨床像、診断、治療実態を把握することは、基本的かつ極めて重要と考えられる。これまで我々は、臨床調査個人票を用いて、再生不良性貧血の罹患率、有病率、診断、重症度、治療実態、重症度変化とその関連要因などを明らかにしてきた。

厚生労働省は、従来の臨床調査個人票データベースを改変し、2015年から新たな指定難病患者データベースを構築してきた。その新指定難病患者データベースによるデータ提供が2019年度から開始されることになった。そこで我々は指定難病患者データベースを利用し、臨床調査個人票データを用いた再生不良性貧血の臨床疫学像の記述疫学的研究を継続して進めた。2015年度～2017年度の医療費助成対象の全患者を対象とし、記述疫学的に分析することで、近年の再生不良性貧血の罹患率、有病率、性年齢分布、診断、重症度、治療実態等の臨床疫学特性の把握および経年比較を行うこととし、進捗状況を報告する。

**B．研究方法**

資料として、2015年度～2017年度の再生不良性貧血の臨床調査個人票を用いる。「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実施する。2015年度～2017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。臨床調査個人票データベースの入力状況を確認した上で、我が国における再生不良性貧血の罹患率、有病率、性・年齢・発症年齢の分布、日常生活状況、病型、重症度、臨床症状・所見、治療状況などの有所見状況を解析する。

**（倫理面への配慮）**

本研究は「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）」に基づき実施する。本研究の実施については、埼玉医科大学倫理審査委員会の承認を得た。

**C．研究結果**

2019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。2020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。

**D．考察**

今後、データ提供を受け、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および経年比較を行い、データベースの有用性を評価する予定である。

#### E．結論

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、近年の臨床疫学特性の把握および経年比較を行い、データベースの有用性を評価する予定である。

#### F．研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

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

特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

研究分担者：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  
岡本 真一郎 慶應義塾大学 血液内科・教授

## 研究要旨

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群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、骨髄異形成症候群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、平成30年度の観察期間を経て、令和1年度(平成31年度)からデータ固定作業を開始した。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。

### A．研究目的

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群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。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。

### B．研究方法

骨髄異形成症候群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。

（倫理面への配慮）

全ての研究は倫理委員会での審査、承認を受けて実施する。前方視的コホート研究については被験者から文書での同意を得た上で研究に登録する。

### C．研究結果

骨髄異形成症候群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。

### D．考察

令和1年度(平成31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。

#### E . 結論

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。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

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* 2020;95:251-257

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.* 2020;26:445-450.

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* 2019;109:711-717

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.* 2019;37:85-95

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.* 2019;60:703-710.

##### 2. 学会発表

該当無し

#### G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3.

該当なし

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

小児再生不良性貧血 / 骨髄異形成症候群

研究分担者 真部 淳 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室・教授

**研究要旨**

本研究は小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録例を解析し、ガイドラインを作成することと、遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点を明らかにすることを目的とする。特に、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の検討を行う。

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、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。

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もまた、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。

A. 研究目的

- a. 小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録例の解析・ガイドラインの作成
- b. 遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点の検討
- c. 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の検討

B. 研究方法

- a. 小児血液・がん学会の中央診断に登録された1500例について染色体断裂試験、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、診断と治療のガイドラインを作成する。
- b. 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。また小児血液・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。
- c. 患者登録を行い、遺伝子変異を検索し、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 *GATA2* 変異陽性症例の発生状況を把握する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。

調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。

患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。

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

C. 研究結果

- a. 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疾患についてのガイドラインを更新した。

骨髄異形成症候群と骨髄増殖性疾患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、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例のみでみられた。染色体異常は7例でみられた (Monosomy 7, Trisomy 8, 他)。今後、生殖細胞系列の遺伝子バリエーションを検索する必要がある (下記学会発表1)。

b. 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ている。

c. 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。MDS 発症まで特に既往歴はなかったが、単球、B細胞、NK細胞の減少があり、サブクリニカルには免疫不全があると考えられた (下記学会発表2)。

#### D. 考察

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、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 もまた、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。

#### E. 結論

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 もまた、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。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### 研究協力者

小島勢二、高橋義行、濱麻人、村松秀城 (名古屋大学)、長谷川大輔 (聖路加国際病院)、矢部普正、矢部みはる (東海大学)、小原明 (東邦大学)、渡辺健一郎 (静岡こども病院)、伊藤悦朗、照井君典 (弘前大学)、平林真介 (北海道大学)、山

口博樹 (日本医大)、多賀崇 (市街だい)、大賀正一 (九州大学)、張替秀郎 (東北大学)、神谷尚宏 (東京医科歯科大学)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1 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
- 2 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*, in press
- 3 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
- 4 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

##### 2. 学会発表

- 1 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* (2019.11. 14-16, 広島)
- 2 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* (2019.7.27, 日光)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 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

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

成人ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に関する研究

研究分担者 東條 有伸 東京大学医科学研究所・教授

### 研究要旨

本邦における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）」の実態について、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当該疾患診療に関する後方視的調査を行った。

#### A. 研究目的

本邦における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、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めざす。

#### B. 研究方法

成人 LCH のレジストリ構築に必要な臨床情報がない状況で開始しなければならなかったため、まず全国 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（2013～2018 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。

#### C. 研究結果

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 診療経験を有し二次調査に参加

可能と回答された 37 施設（122 症例）に研究倫理申請を依頼した。内訳は東大医科研における一括申請 15 施設、自施設での申請 22 施設であった。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

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す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

本邦における成人発症 LCH の臨床像や治療、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

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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)39  
～40 頁、2020 年

##### 2. 学会発表

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 2019 年 10 月 13 日 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特になし

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

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の成因から治療を考える

研究分担者 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学・教授

研究要旨

pulmonary LCH (PLCH : 肺LCH) は炎症性の要素を有している骨髄増殖性腫瘍 (myeloid neoplasm) であるとの考えもあるが、2017年のThorax、Eur Respir RevのLCHに関する総説では、neoplasticな要素はあるが、neoplasma (腫瘍) とは記載していない。PLCHを構成する細胞は細胞表面にCD1aが発現しており、半分かりの細胞ではBRAFないしはMAPK系変異を有している。PLCHは多臓器病変を伴う可能性がある。PLCHの自然歴は一部の患者では予測不可能である。病変は寛解する可能性があり、禁煙により進行が止まる可能性がある。一部の患者では肺病変が進行して、閉塞性換気障害、肺血管障害 (肺高血圧症) を呈する。自然歴の予測が不可能であるため、すべての患者は定期的経過観察が必要になる。Low grade malignancyとも考えられるが、自然寛解がありうるのが悪性腫瘍の概念には合致しない。

A. 研究目的

LCHは一つの病気ではなく、広いスペクトラムを有する病態である。成人LCHと小児LCHでは病態が異なると想定されるが、日本では成人LCHを診ている呼吸器内科医師と小児LCHを診ている小児血液専門医の議論が行われていないため詳細は不明である。

pulmonary LCH (PLCH : 肺LCH) はびまん性肺疾患の一つであり、若年喫煙者に多く認められている。PLCHの病変は、肺構造において細気管支、間質、肺血管を様々な程度に巻き込んでおり、細気管支炎関連間質性肺疾患、剥離性間質性肺炎と共に喫煙関連間質性肺疾患に分類されている。

LCHの概念は以下のように説明されている。膜結合型小型GタンパクであるRASは活性化によりserine/threonine protein kinase (RAF) を活性化する。RAFの活性化により、第二のprotein kinase MEK、次いで第三のprotein kinase ERKが順次活性化される。RAFにはA、B、Cと3種類の類似体が存在するが、BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) のT1796がAに変異するV600E変異が悪性腫瘍の一部で認められている。PLCHの組織検索では、RAS、BRAFV600E、MEKの変異によりMPAK (mitogen-activated protein kinase) 系が常時活性化している。

PLCHは炎症性の要素を有している骨髄増殖性腫瘍 (myeloid neoplasm) であるとの考えもあるが、2017年のThorax、Eur Respir RevのLCHに関する総説では、neoplasticな要素はあるが、neoplasma (腫瘍) とは記載していない。PLCHを構成する細胞は細胞表面にCD1aが発現しており、半分かりの細胞ではBRAFないしはMAPK系変異を有している。PLCHは多臓器病変を伴う可能性がある。PLCHの自然歴は一部の患者では予測不可能である。病変は寛解する可能性があり、禁煙により進行が止まる可能性がある。一部の患者では肺病変が進行して、閉塞性換気障害、肺血管障害 (肺高血圧症) を呈する。自然歴の予測が不可能であるため、すべての患者は定期的経過観察が必要になる。Low grade malignancyとも考えられるが、自然寛解がありうるのが悪性腫瘍の概念には合致しない。

全身性LCHで、肝臓、脾臓、骨髄系病変を有する急性型 (Letterer-Siwe病) は、主に幼児にみられ予後不良とされている。局所型LCH (好酸球性肉芽腫症) は、骨、皮膚、肺に病変を有し、進行が遅く、時に自然寛解する。しかし初発時に局所型LCHであっても、その後全身性LCHに進展する場合もある。肺病変は全身性LCHの部分症としてもみられるが、最も多くみられるPLCHは若年喫煙者にみられ、肺病変のみに限局することが多い。

そこで LCH の成因から治療戦略を考察した。

## B. 研究方法

1953 年 Lichtenstein は、好酸球性肉芽腫症、Hand-Schüller-Christian 病、Letterer-Siwe 病の 3 疾患は、病変の部位・程度、罹患年齢に相違はあるものの、いずれも Langerhans 細胞（組織球 Histiocyte）の浸潤・増殖を共通の組織学的特徴とするとの理解から、これらを Histiocytosis X という名称で総括することを提唱した。以後、この名称が内外で広く使用されていたが、その後の研究はこれら 3 疾患には移行はありうるものの、基本的には病態・臨床経過が大きく異なるものであるという考え方が主流であるように思われる。現在では、LCH という名称で総括されるようになり、さらに研究が進行中である。

Letterer-Siwe 病は、乳幼児にみられる Langerhans 細胞の腫瘍性増殖による疾患であり、予後不良で数年以内に死亡することが多い。Hand-Schüller-Christian 病は、頭蓋骨の欠損（骨の黄色腫様変化）・眼球突出・尿崩症を 3 主徴とし、病理学的には Langerhans 細胞の非腫瘍性増殖を特徴とする原因不明の慢性進行性全身性疾患である。発症時期の多くは小児期であり、肺好酸球性肉芽腫症と異なり大多数は非喫煙者で、病因・病態は肺好酸球性肉芽腫症とは異なるものと考えられる。

成人型ランゲルハンス細胞組織球症（Adult Langerhans cell histiocytosis：成人型 LCH）は、ランゲルハンス細胞の主にポリクローナルな増殖と臓器浸潤により特徴付けられる全身性の難治性稀少疾患である。かつて、Letterer-Siwe 病、Hand-Schüller-Christian 病、好酸球性肉芽腫、Histiocytosis-X など種々の疾病名で呼ばれていた。WHO（2007 年）は、成人に多くみられる成人型 LCH は反応性増殖としており、腫瘍ではないとしている。成人型 LCH は、単一臓器型と多臓器型に分類され、単一臓器型は単一臓器限局型、単一臓器多発型に分類される。確定診断は主に肺の組織生検によりランゲルハンス細胞の増殖を証明することであるが、気管支肺胞洗浄液検査で 5%以上のランゲルハンス細胞（CD1a）増多を認めた場合診断に有用とされている。現在有効とされる治療法は確立していない。米国 NIH 研究費による稀少肺疾患コンソーシアム

（Rare Lung Disease Consortium）では、アメリカ胸部疾患学会（ATS）、ヨーロッパ呼吸器学会（ERS）と日本呼吸器学会（JRS）合同による、成人型ランゲルハンス細胞組織球症に関する診断と管理のためのガイドラインの準備会議を開催したが、ガイドライン作成には至らなかった。

## C. 研究結果

発症機序は不明である。成人例の多くは喫煙が契機になると推定されているが、喫煙者のごく一部が発症し、何らかの不明の遺伝的素因が関与すると想定される。樹状細胞由来と考えられるランゲルハンス細胞の反応性ポリクローナルな増殖が病態形成の主と考えられている。ランゲルハンス細胞は、細胞質に特有な Birbeck 顆粒、S100 蛋白、ランゲリン（CD207）をもち、細胞膜には CD1a 抗原を発現し、IgG Fc レセプターを持つ。

LCH は全年齢に発症するが、小児と成人に発症する LCH は様々な面で臨床像、予後は異なる。成人で肺に好発する LCH は、かつて肺好酸球性肉芽腫症と呼んでいたものと同等と考えられる。成人型 LCH、肺 LCH と呼ばれることが多い。

成人 PLCH では喫煙の関与が強く示唆されている。小児 LCH 症例で、成人になって PLCH を発症する症例はしばしば喫煙者である。PLCH の中に筋炎だけで自然軽快する患者がいる。喫煙者は極めて多いが PLCH の稀少性を考慮すると、LCH の発症には遺伝的素因を含めて別の因子が関与していると想定される。

### A) 肺 LCH の病因における未解決課題

LCH は肺において原因不明の肉芽腫症を形成する。肺 LCH の病因として以下の主要な 4 項目が明らかになっていない。

- 1) 細気管支を中心とした肉芽腫形成に CD1a 陽性細胞が集簇する機序は？
- 2) この肉芽腫病変が周囲組織を破壊して組織改築を起こす機序は？
- 3) PLCH は炎症性病態なのか腫瘍性病態なのか？
- 4) 成人 PLCH における喫煙の役割は？

B) 肉芽腫形成に CD1a 陽性細胞が集簇、その由来は？

PLCH の肉芽種における CD1a 陽性細胞は、循環血中の骨髓造血系前駆細胞に由来しており、それが肺組織において分化したと考える説がある。この分化の過程には PLCH 病変周囲に発現している増殖因子である GM-CSF およびケモカイン CCL20、CCL2 が関与していると推定される。

肺肉芽腫における CD1a 陽性細胞は組織在住の前駆細胞（樹状細胞）が分化した可能性もある。

肉芽種の一部では、CD1a 陽性、ランゲリン（CD207、表皮樹状細胞の表面マーカー）陰性細胞が集簇しており、樹状細胞の分化過程を表している可能性がある。

局所での血管新生、接着因子などの発現には、CD1a 陽性細胞、T リンパ球、炎症性細胞の集積が関与していると推定される。PLCH の肺肉芽腫における CD1a 陽性細胞は増殖マーカーを発現しておらず、アポトーシス抵抗性のようなものである。

#### C) PLCH 肉芽腫を構成する細胞

PLCH の肉芽腫は周囲組織を破壊して組織改築を起こす。肉芽腫における CD1a 陽性細胞は、正常組織における CD1a 陽性細胞とは異なる生物学的特性を有している。肉芽腫におけるランゲリン陽性細胞も、正常組織における樹状細胞、表皮ランゲルハンス細胞とは異なる生物学的特性を有している。肉芽腫における CD1a 陽性細胞は活性化した樹状細胞と同様の表面マーカーを有しているようである。

PLCH の肉芽腫 CD1a 陽性細胞は活性化した表面マーカーを有しているが、機能的には障害されているようである。肉芽腫に数多く認められる T リンパ球は制御性 T 細胞であるが、組織改変はサイトカインを介した免疫反応の結果ではないようである。組織には種々のメタロプロテアーゼが同定されており、これが組織改築と関係しているようである。IL-17 の関与、Notch1 シグナルの関与などが研究されており、LCH 細胞の活動性と関係している可能性がある。

#### D) PLCH は炎症性病態なのか腫瘍性病態なのか？

この疑問に対しては回答がでない。最近まで PLCH は喫煙が誘因になった炎症性病変という考え方が優勢であった。炎症説の支持理由としては下記が挙げられる。1) 肉芽腫病変においては CD1a 陽性細胞に分裂像・生物学的異常が観察されない、2)

禁煙により PLCH の肉芽腫は消退する、3) 肉芽腫には炎症性細胞の浸潤が認められる、4) 成人 PLCH の CD1a 陽性細胞はポリクローナルである。

腫瘍説の支持理由としては下記が挙げられる。1) 多臓器病変を伴う症例がある、2) PLCH の重症全身型では化学療法が有用な場合もある。3) 主に小児 LCH では、CD1a 陽性細胞は肺外由来である。

近年、腫瘍説を支持する研究結果が示されている。BRAF<sup>V600E</sup> 変異が PLCH の半数に認められていることである。PLCH の免疫組織学的検討では、MAPK の活性化がほぼ全例で認められている。MAPK の活性化は、BRAF<sup>V600E</sup> 変異以外の経路（MAP2K1、NRAS<sup>Q61K/R</sup>）も関与していると考えられる。

BRAF<sup>V600E</sup> 変異が全身 LCH のみならず肺 LCH でも認められる最も多い型であることは腫瘍説を支持している。BRAF<sup>V600E</sup> 変異は MAPK 系の活性化に繋がりが、PLCH の 35-50% に、全身型 LCH の 50% に認められている。小児全身型 LCH では、BRAF<sup>V600E</sup> 変異は肺組織のみに認められる体細胞変異（somatic mutation）でなく、循環血および骨髓由来樹状細胞（前駆細胞）にも認められる。さらに全身性 LCH 動物モデルの病理学的検索により、樹状細胞に BRAF<sup>V600E</sup> 変異が認められている。しかし、成人 PLCH において、この結果が当てはまるかどうかは明らかではない。

#### D. 考察

難治性稀少疾患であり、有効な治療方法は確立していない。成人では、まず禁煙指導を行うが、改善しない症例も多い。気胸、肺高血圧、呼吸不全が併存する場合はその治療を行う。悪化例ではステロイドが投与されるが、効果は必ずしも一定でない。多臓器型を主体に免疫抑制剤、抗腫瘍剤、分子標的治療などが試みられることがある。では、成人型 LCH は腫瘍なのか？

腫瘍性疾患に対しては広義の抗腫瘍薬（抗がん剤）/分子標的治療薬/免疫抑制薬/免疫チェックポイント阻害薬が使用されている。既報論文では、cytarabine、vinblastine という抗がん剤が治療薬候補として挙げられているが、限定的/個別的な有用性とされている。

成人型 LCH、肺 LCH で増加している細胞は、喫煙が契機となった反応性の増殖細胞と考えられてお



り、小児ではモノクローナルな腫瘍性の増殖と議論されてきた。肺 LCH 症例では、35 ~ 50% に BRAFV600E 遺伝子変異がみられ (半数以上は遺伝子変異なし) 全身型 LCH では少なくとも 50% の患者の LCH 肉芽腫で変異が認められると報告されている。成人型 LCH では MAPK の活性化が病態の基盤にありそうであると考えられている。BRAF の遺伝子変異は確かにがん細胞の増殖に関する遺伝子変異であり、成人型 LCH の中でも全身型 LCH および肺 LCH で肉芽腫形成が強く生じる群は、腫瘍性増殖とも言えるが、がんの全身転移/局所浸潤が強いがんと同じ病態とは考えられない。

肺腺癌のドライバー遺伝子変異の 1% に BRAF が ありと報告されている。BRAF 変異陽性の非小細胞肺癌に対して、BRAF 阻害薬ダブラフェニブメシル酸塩(タフィンラー®)と MEK 阻害薬トラメチニブジメチルスルホキシド付加物(メキニスト®)の併用が 2018 年 7 月に保険承認された。MAPK 経路の BRAF と MEK を垂直かつ二重に阻害することで腫瘍増殖を阻害する作用機序である。BRAFV600E 遺伝子変異が成人型 LCH のドライバー遺伝子となるようであれば、腫瘍性 LCH の治療戦略の一助になる可能性がある。

## E. 結論

LCH の成因から今後の治療戦略を考察した。

## G. 研究発表

Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the diffusing capacity in pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013310.

Sakao S. The updated classification of PVOD/PCH: A slight but meaningful change. *Respir Investig.* 2019;57:408-409.

Shigeta A, Huang V, Zuo J, Besada R, Nakashima Y, Lu Y, Ding Y, Pellegrini M, Kulkarni RP, Hsiai T, Deb A, Zhou B, Nakano H, Nakano A. Endocardially derived macrophages are essential for valvular remodeling. *Dev Cell.* 2019;48:617-630.

Sanada TJ, Tanabe N, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Sakao S, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Taniguchi Y, Masuda M,

Tatsumi K. Involvement of pulmonary arteriopathy in the development and severity of reperfusion pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ.* 2019;9:2045894019846439.

Sanada TJ, Sakao S, Naito A, Ishibashi-Ueda H, Suga M, Shoji H, Miwa H, Suda R, Iwasawa S, Tada Y, Ishida K, Tanabe N, Tatsumi K. Characterization of pulmonary intimal sarcoma cells isolated from a surgical specimen: In vitro and in vivo study. *PLoS ONE* 2019;14:e0214654.

Kasai H, Ito S, Tajima H, Takahashi Y, Sakurai Y, Kawata N, Asahina M, Sakai I, Tatsumi K. The positive effect of student-oriented clinical clerkship rounds employing role-play and peer review on the clinical performance and professionalism of clerkship students. *Med Teach.* 2019 Aug 31:1-6. doi: 10.1080/0142159X.2019.1656330. [Epub ahead of print]

Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO<sub>2</sub> level to avoid tissue hypoxia. *Respirology* 2019 May 16. doi: 10.1111/resp.13574. [Epub ahead of print]

Naito A, Hiwasa T, Tanabe N, Sanada TJ, Sugiura T, Shigeta A, Terada J, Takizawa H, Kashiwado K, Sakao S, Tatsumi K. Elevated levels of autoantibodies against EXD2 and PHAX in the sera of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2019;14:e0211377.

Abe M, Tsushima K, Tatsumi K. Utility of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center retrospective study [Response to letter]. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1687-1688.

Ishiwata T, Abe M, Kasai H, Ikari J, Kawata N, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K. Safety of diagnostic flexible bronchoscopy in patients with echocardiographic evidence of pulmonary hypertension. *Respir Investig.* 2019; 57:73-78.

Ishiwata T, Terada J, Nakajima T, Tsushima K, Tatsumi K. Transbronchial evaluation of peripheral pulmonary lesions using ultrasonic spectrum analysis in lung cancer patients. *Respirology.* 2019;24:1005-1010.

- Ishiwata T, Nakajima T, Terada J, Tatsumi K. A novel biosimulator based on ex vivo porcine lungs for training in peripheral tissue sampling using endobronchial ultrasonography with a guide sheath. *J Thorac Dis.* 2019;11:4152-4158.
- Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 15. pii: S0167-5273(19)30981-7. [Epub ahead of print]
- Tanaka N, Ikari J, Anazawa R, Suzuki M, Katsumata Y, Shimada A, Suzuki E, Matsuura Y, Kawata N, Tada Y, Tatsumi K. S100A12 inhibits fibroblast migration via the receptor for advanced glycation end products and p38 MAPK signaling. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2019;55:656-664.
- Anazawa R, Terada J, Sakao S, Shigeta A, Tanabe N, Tatsumi K. The features of radiological and physiological findings in pulmonary capillary hemangiomatosis: an updated pooled analysis of confirmed diagnostic cases. *Pulm Circ.* 2019. [Epub ahead of print]
- Katsumata Y, Terada J, Abe M, Suzuki K, Ishiwata T, Ikari J, Takeda Y, Sakaida E, Tsushima K, Tatsumi K. An analysis of the clinical benefit of 37 bronchoalveolar lavage procedures in patients with hematologic disease and pulmonary complications. *Intern Med.* 2019;58:1073-1080.
- Shimomura I, Yokoi A, Kohama I, Kumazaki M, Tada Y, Tatsumi K, Ochiya T, Yamamoto Y. Drug library screen reveals benzimidazole derivatives as selective cytotoxic agents for KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Lett.* 2019;451:11-22.
- Naito Y, Yamamoto Y, Sakamoto N, Shimomura I, Kogure A, Kumazaki M, Yokoi A, Yashiro M, Kiyono T, Yanagihara K, Takahashi RU, Hirakawa K, Yasui W, Ochiya T. Cancer extracellular vesicles contribute to stromal heterogeneity by inducing chemokines in cancer-associated fibroblasts. *Oncogene.* 2019;38:5566-5579.
- Sakayori M, Terada J, Abe M, Hirasawa Y, Suzuki K, Yoshioka K, Tsushima K, Tatsumi K. Differences in tolerability of pirfenidone between elderly and younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2295-2303.
- Tajima H, Kasai H, Tanabe N, Sugiura T, Miwa H, Naito A, Suda R, Nishimura R, Sanada TJ, Sakao S, Tatsumi K. Clinical characteristics and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a concomitant psychiatric disorder. *Pulm Circ.* 2019;9:2045894019836420.
- Takahashi Y, Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of Japanese elderly patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2019 in press.
- Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H, Tatsumi K. Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. *Respir Investig.* 2019;57:183-190.
- Matsumura T, Terada J, Yoshimura C, Koshikawa K, Kinoshita T, Yahaba M, Nagashima K, Sakao S, Tatsumi K. Single-use suvorexant for treating insomnia during overnight polysomnography in patients with suspected obstructive sleep apnea: a single-center experience. *Drug Des Devel ther.* 2019;13:809-816.
- Saito K, Tanaka N, Ikari J, Suzuki M, Anazawa R, Abe M, Saito Y, Tatsumi K. Comprehensive lipid profiling of bleomycin-induced lung injury. *J Appl Toxicol.* 2019;39:658-671.
- Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, Matsuno Y, Araki T, Shimizu H, Hayashi R, Fukuda T, Nakamoto N, Iijima H, Nakamura S, Kataoka M, Tamura Y, Tatsumi K, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T; INDIGO survey Group. Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2019;54:891-896.
- Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Tode N, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Hashimoto A,

Tanaka T, Takada T, Mikami A, Kitamura N, Nakata K. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2019;381:923-932.

Murase K, Tanizawa K, Minami T, Matsumoto T, Tachikawa R, Takahashi N, Tsuda T, Ohi M, Akahoshi T, Tomita Y, Narui K, Nakamura H, Ohdaira T, Yoshimine H, Tsuboi T, Yamashiro Y, Ando S, Kasai T, Kita H, Tatsumi K, Burioka N, Tomii K, Kondo Y, Takeyama H, Handa T, Hamada S, Oga T, Nakayama T, Sakamaki T, Morita S, Kuroda T, Hirai T, Chin K. Telemedicine for obstructive sleep apnea

patients undergoing long-term CPAP treatment. *Annals ATS*. 2019 in press.

Nishiyama A, Kawata N, Yokota H, Sugiura T, Matsumura Y, Higashide T, Horikoshi T, Oda S, Tatsumi K, Uno T. A predictive factor for patients with acute respiratory distress syndrome: CT lung volumetry of the well-aerated region as an automated method. *Eur J Radiol*. 2019;122:108748.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特記すべき条項なし

分担研究報告書

成人型ランゲルハンス細胞組織球症（肺病変を中心に）に関する研究  
喫煙と BRAF-V600E の関連について

研究分担者 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

研究要旨

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は全年齢に発症する全身性の稀少疾患であり、かつ年齢によって病変の臓器分布が異なる。成人では肺病変が主体であるが、喫煙と BRAF-V600E の関連が示唆されている。我々は今回米国シンシナティ大学との共同研究で BRAF-V600E 変異マウスを用いて喫煙暴露実験を行い、肺 LCH 病変と喫煙および BRAF-V600E との関連を報告した。

A．研究目的

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は全年齢に発症する全身性の稀少疾患であり、かつ年齢によって病変の臓器分布が異なる。成人では喫煙の影響が示唆されるとともに 50% の患者で BRAF-V600E 変異がみとめられている。肺 LCH 病変と喫煙および BRAF-V600E との関連を明らかにする。米国シンシナティ大学との共同研究である。

B．研究方法

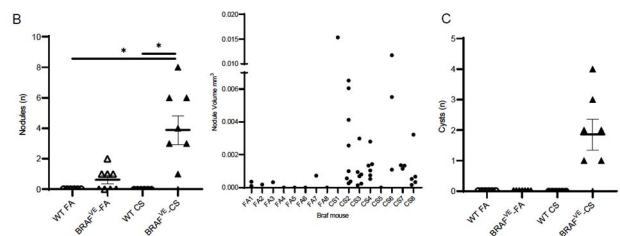
肺 LCH 病変と喫煙および BRAF-V600E との関連をあきらかにするために BRAF-V600E 変異マウスを用いて喫煙暴露実験を行った。

C57BL/6J, CD45.1, CD45.2 のマウスを用いて、CD11c-BRAFV600E マウスを作成した。マウスは、フィルターを通した空気（FA）と、4ヶ月間、一日4時間、週5日間、TE-10z 喫煙マシンを用いて、全身性の喫煙暴露（CS）を行った。FA と CS の病理像を検討した。

C. 結果

BRAFve-CS マウスで喫煙曝露させたマウスで LCH 様の肺の結節が認められた。フィルター空気を吸わせたマウス BRAFve-FA でもわずかに認められた。一方ワイルドマウス WT のフィルター空気 WT FA や、喫煙 WT CS では肺病変を認めなかった。また結節の容量も BRAFve-CS マウスで多く認められた。また肺の嚢胞の数も BRAFve-CS マウスで多く認められた（図1）。

図1 BRAFve-マウスを用いて非喫煙群（FA）喫煙群（CS）とそれ以外のモデルを作成。喫煙群 BRAFve-CS で嚢胞、結節を認めた。



（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平

成 29 年 2 月 28 日一部改正) は非該当。動物の指針に従った。

#### D. 考察と今後の展望

BRAFve-マウスへの喫煙負荷で LCH 様病変(結節と嚢胞)を認めた。肺病変に集積する細胞の解析、各種バイオマーカーの解析を行い、LCH 患者での発現を確認する。

#### E. 研究発表

- (1) 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. 2020 Feb 27;5(4). pii: 132048.
- (2) Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, Young LR, McCormack FX, Inoue Y. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioliomyomatosis. PLoS One. 2019 Feb 28;14(2):e0212776.
- (3) 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 (2) : 142-149, 2019

#### G. 知的財産権の出願・登録状況：該当なし

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
廣川 誠	赤芽球癆	福井次矢, 高木 誠, 小室一成	今日の療指針2019年版	医学書院	東京	2019	666-667
廣川 誠	第34章アレルギー疾患	日本薬学会	知っておきたい臨床検査値第2版	東京化学同人	東京	2019	157-160
廣川 誠	1章赤芽球癆疾患赤芽球癆	小松則夫	未来型血液治療学	中外医学社	東京	2019	21-31
通山 薫	骨髓穿刺 / 骨髓生検	日本血液学会	血液専門医テキスト改訂第3版	南江堂	東京	2019	53-55
通山 薫	細胞化学的検査	日本血液学会	血液専門医テキスト改訂第3版	南江堂	東京	2019	56-58
北中 明、 通山 薫	高リスク骨髓異形成症候群	中尾眞二、 松村 到、 神田善伸	血液疾患最新の治療2020-2022	南江堂	東京	2019	154-157
鈴木隆浩	骨髓異形成症候群	日本血液学会	血液専門医テキスト(改定第3版)	南江堂	東京	2019	263-275
鈴木隆浩	鉄キレート療法	日本血液学会	血液専門医テキスト(改定第3版)	南江堂	東京	2019	498-499
鈴木隆浩	骨髓異形成症候群	南学正臣	内科学書(改定第9版)	中山書店	東京	2019	124-131

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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

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
植木重治, 宮部 結, 廣川 誠	好酸球性炎症とアレルギーー プログラム細胞死とシャルコー・ライデン結晶の形成の関連	実験医学増刊	37	1593-1599	2019
宮部 結, 植木重治, 廣川 誠	好酸球 ETosis による Charcot-Leyden 結晶の形成とその意義	血液内科	79	365-371	2019
Maeda Y, Ugai T, Kondo E, Ikegame K, Murata M, Uchida N, Miyamoto T, Takahashi S, Ohashi K, Nakamae H, Fukuda T, Onizuka M, Eto T, Ota S, Hirokawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	HLA discrepancy between graft and host rather than that graft and first donor impact the second transplant outcome.	Haematologica	104	1055-1061	2019
Hirokawa M, Fujishima N, Togashi M, Saga A, Omokawa A, Saga T, Moritoki Y, Ueki S, Takahashi N, Kitaura K, Suzuki R.	High-throughput sequencing of IgG B-cell receptors reveals frequent usage of the rearranged IGHV4-28/IGHJ4 gene in primary immune thrombocytopenia.	Sci Rep	9	8645	2019
Ueki S, Miyabe Y, Yamamoto Y, Fukuchi M, Hirokawa M, Spencer LA, Weller PF.	Charcot-Leyden Crystals in Eosinophilic Inflammation: Active Cytolysis Leads to Crystal Formation.	Curr Allergy Asthma Rep	19	38	2019
Murata M, Takenaka K, Uchida N, Ozawa Y, Ohashi K, Kim SW, Ikegame K, Kanda Y, Kobayashi H, Ishikawa J, Ago H, Hirokawa M, Fukuda T, Atsuta Y, Kondo T.	Comparison of Outcomes of Allogeneic Transplantation for Primary Myelofibrosis among Hematopoietic Stem Cell Source Groups.	Biol Blood Marrow Transplant	25	1536-1543	2019
Fukuchi M, Ueki S, Saito H, Miyabe Y, Konno Y, Omokawa A,	Comparison of CD16-negative selection vs. MACSxpress system	Allergol Int	68	S11-S13	2019

Saga T, Moritoki Y, Takeda M, Yamada T, Hirokawa M.	for isolation of blood eosinophils.				
Höchsmann B, Murakami Y, Osato M, Knaus A, Kawamoto M, Inoue N, Hirata T, Murata S, Anliker M, Eggermann 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
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
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	2019
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	98	2815-2823	2019
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.	Transplant Infectious Disease	21	e13049	2019
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	110	213-227	2019
Murakami Y, Kimura Y, Kawahara A, Mitsuyasu S, Miyake H, Tohyama K, Endo Y, Yoshida N, Imamura Y, Watari K, Ono M,	The augmented expression of the cytidine deaminase gene by 5-azacytidine predicts therapeutic efficacy in myelodysplastic	Oncotarget	10	2270-2281	2019



Okamura T, Kuwano M.	syndromes.				
通山 薫	骨髓異形成症候群の検査診断の最新情報	血液フロンティア	29	333-343	2019
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
Mika Kohria, Kunihiro Tsukasakia, Yu Akuzawaa, Ken Tanaea, Naoki Takahashia, Tsuyoshi Saekia, Daisuke Okamuraa, Maho Ishikawaa, Tomoya Maedaa, Nobutaka Kawaia, Matsuda A, Eiiichi Araib, Shin Araic, Norio Asoua.	Peripheral T-cell lymphoma with gastrointestinal involvement and indolent T-lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract.	Leuk Res	91	106336-106341	2020
松田晃	MDSの診断 細胞形態学的所見	日本臨床	77	1467-1482	2919
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.	Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes.	Int J Hematol	110	533-542.	2019
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.	Int Med	59	1081-1086	2020
Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi	Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: a multicenter retrospective	Leuk Lymphoma	11	1-7	2020

D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M.	study.				
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
Ishida T, Miyazaki K, Okina S, Miyata T, Hayama K, Higashihara M, Suzuki T.	The clinical outcomes of chronic myeloid leukemia patients harboring alternatively spliced BCR-ABL variants.	Hematology	24	49-51	2019
Sunami K, Matsumoto M, Fuchida SI, Omoto E, Takamatsu H, Adachi Y, Choi I, Fujishima N, Kiguchi T, Miyamoto T, Maeda A, Suzumiya J, Yamamura R, Nagafuji K, Nakazato T, Kuroda Y, Yujiri T, Takamatsu Y, Harada M, Akashi K.	Bortezomib-based strategy with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a phase II study by the Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT-MM12).	Int J Clin Oncol	24	966-975	2019
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	1576-1585	2019
Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, Ogawa R, Okumura H, Takase K, Kawano N, Miyazaki Y, Fujisaki T, Wake A, Ohno Y, Kurokawa T, Kamimura T, Takamatsu Y, Yokota S, Akashi K.	Prospective evaluation of minimal residual disease monitoring to predict prognosis of adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia.	Eur J Haematol	103	164-171	2019
Kodama T, Kochi Y, Nakai W, Mizuno H, Baba T, Habu K, Sawada N, Tsunoda H, Shima T, Miyawaki K, Kikushige Y, Mori Y, Miyamoto T, Maeda T, Akashi K.	Anti-GPRC5D/CD3 Bispecific T-Cell-Redirecting Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma.	Mol Cancer Ther	18	1555-1564-	2019

Nagafuji K, Matsumura I, Shimose T, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Kadowaki N, Ishikawa J, Imamura Y, Yamazaki H, Akashi K, Kanakura Y.	Cessation of nilotinib in patients with chronic myelogenous leukemia who have maintained deep molecular responses for 2 years: a multicenter phase 2 trial, stop nilotinib (NILSt).	Int J Hematol	110	675-682	2019
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
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
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
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

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
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
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 familialMDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination.	Leukemia	33	1773-1782	2019
Nakano Y, Tsunematsu Y, Yamazaki F, Manabe A, Nakagawara A, Hiyama E, Kumamoto T.	Pediatric patientswith cancer predisposition:results of a questionnaire survey.	Pediatr Blood Cancer	66	e27937	2019
Nishimura A, Hasegawa D, Hirabayashi S, Kanabuchi S, Yamamoto K, Aiga S, Nishitani M, Hosoya Y, Noguchi Y, Ohki K, Kiyokawa N, Mori S, Manabe A.	Very late relapse cases of TCF3-ZNF384-positive acute lymphoblastic leukemia.	Pediatr Blood Cancer	66	e27891	2019
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	5002	39~40	2020
Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K.	Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Int J Cardiol	299	263-270	2020

Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Tode N, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Hashimoto A, Tanaka T, Takada T, Mikami A, Kitamura N, Nakata K.	Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis.	N Engl J Med	381	923-932	2019
Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H, Tatsumi K.	Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review.	Respir Investig	57	183-190	2019
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	e132048	2020



## Clonal hematopoiesis by *SLIT1*-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia

Kohei Hosokawa<sup>1</sup> · Hiroki Mizumaki<sup>1</sup> · Mahmoud I. Elbadry<sup>1</sup> · Chizuru Saito<sup>1</sup> · J. Luis Espinoza<sup>1</sup> · An Thi Thanh Dao<sup>1,2</sup> · Takamasa Katagiri<sup>3</sup> · Ai Harashima<sup>4</sup> · Akihiro Kikuchi<sup>5,6</sup> · Akinori Kanai<sup>7</sup> · Hirotaka Matsui<sup>7</sup> · Toshiya Inaba<sup>7</sup> · Masafumi Taniwaki<sup>8</sup> · Yasuhiko Yamamoto<sup>4</sup> · Shinji Nakao<sup>1</sup>

Received: 7 February 2019 / Revised: 23 April 2019 / Accepted: 1 May 2019 / Published online: 11 June 2019  
© Springer Nature Limited 2019

### To the Editor:

Acquired aplastic anemia (AA) is a hematopoietic disorder caused by an immune attack on hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) and has been thought to be rarely associated with the acquired genetic defects in HSPCs. However, recent studies have found that clonal hematopoiesis from HSPCs with genetic alterations is not so

uncommon in AA [1]. For instance, clonal granulocyte populations of the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) phenotype and uniparental disomy of chromosome 6p are detected in 50 and 13% patients with AA, respectively [2, 3], and represent the immune pathophysiology of bone marrow (BM) failure. Given that even a chromosomal abnormality like del(13q) is associated with good response to immunosuppressive therapy (IST) [4], hematopoiesis in AA patients in remission after IST is likely supported by a limited number of HSPCs, with acquired genetic changes that survived the attack on the immune system. At present, however, how these mutant HSPCs contribute to hematopoiesis in AA patients remains largely unknown.

Slit1 is a member of the Slit family that binds to members of the Robo receptor family [5]. The interaction between Slit and Robo inhibits leukocyte chemotaxis, migration, and proliferation, and induces apoptosis in normal and tumor cells [6]. Some studies have found that the Slit/Robo pathway regulates cell function in both an autocrine and paracrine manner [7, 8]. However, little is known about the role of this pathway in the regulation of hematopoiesis. We detected clonal hematopoiesis by HSPCs with *SLIT1* mutations in two patients with acquired AA, who were in remission after IST. Since Slit1 negatively regulates various cell types, mutations in Slit1 could represent a novel mechanism underlying “benign” clonal hematopoiesis in patients with immune-mediated BM failure. To test this hypothesis, we investigated the mechanism underlying clonal hematopoiesis, using a mutant Slit1 protein that harbors a mutation identified in one of the AA patients.

Three moderate AA patients with minor populations of GPI(−) granulocytes who readily responded to cyclosporine monotherapy were chosen for the first screening of genetic abnormalities associated with clonal hematopoiesis. DNA extracted from granulocytes of these three patients was subjected to exome sequencing, using the Illumina Genome

These authors contributed equally: Kohei Hosokawa, Hiroki Mizumaki

**Supplementary information** The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41375-019-0510-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Shinji Nakao  
snakao8205@staff.kanazawa-u.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Hematology & Respiriology, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

<sup>2</sup> Pediatric Department, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>3</sup> Department of Clinical Laboratory Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

<sup>4</sup> Department of Biochemistry, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

<sup>5</sup> Department of Endocrinology and Metabolism, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa, Japan

<sup>6</sup> Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Homeostatic Regulation, National Institute for Physiological Sciences, National Institute of Natural Sciences, Okazaki, Japan

<sup>7</sup> Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

<sup>8</sup> Department of Hematology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan



CORRESPONDENCE



## Escape hematopoiesis by donor-derived 6pLOH(+) hematopoietic stem cells in a marrow transplant recipient with late graft failure

Toshiya Hino<sup>1</sup> · Tatsuya Imi<sup>2</sup> · Akira Hangaishi<sup>1</sup> · Yoshimasa Kamoda<sup>1</sup> · Hiromitsu Iizuka<sup>1</sup> · Masako Hirao<sup>1</sup> · Michiko Kida<sup>1</sup> · Arinobu Tojo<sup>3</sup> · Shinji Nakao<sup>2</sup> · Kensuke Usuki<sup>1</sup>

Received: 14 September 2018 / Revised: 12 November 2018 / Accepted: 28 November 2018 / Published online: 10 January 2019  
© Springer Nature Limited 2019

Late graft failure (LGF) is a rare but serious complication in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HSCT) recipients with complete donor chimerism. A second allo-HSCT from the original donor with or without pre-conditioning may be effective [1, 2]; however, it is often associated with transplant-related mortality. Some patients with LGF can be successfully treated with immunosuppressive therapy to inhibit donor T cells capable of specifically eliminating autologous hematopoietic stem cells [3, 4]. However, it is difficult to confirm the involvement of donor-derived cytotoxic T cells in the development of LGF. Here, we report a case of donor-type LGF, which occurred 17 years after an allogeneic bone marrow transplantation from a 6/8 human leukocyte antigen (HLA)-matched half-sibling donor. Immune-mediated hematopoietic failure was diagnosed based on the presence of HLA-A allele-lacking leukocytes (HLA-LLs) attributed to copy number neutral loss of heterozygosity in the short arm of chromosome 6 (6pLOH).

A 38-year-old female was diagnosed with having severe aplastic anemia in November 1997. She did not respond to treatment with horse anti-thymocyte globulin (ATG), cyclosporine (CsA), and danazol; thus, there was a risk of

death due to severe pancytopenia. As no HLA-matched donors were available from her family and the Japan Marrow Donor Program, she underwent bone marrow transplantation from an HLA-haploidentical donor at the age of 40 after a myeloablative conditioning regimen with cyclophosphamide (60 mg/kg/day on days -4 and -3), TBI (3 Gy × 2/day on days -9 and -8), and cytarabine (3 g/m<sup>2</sup> × 2/day on days -6 and -5). The HLA haplotypes of the donor were A\*02:01-B\*54:01-C\*01:02-DRB1\*15:02/A\*26:01-B\*40:02-C\*03:04-DRB1\*09:01 and the HLA haplotypes of the patient were A2/A24-B54/B61-Cw1/Cw9-DRB1\*15:02/DRB1\*09:01, which were estimated to be A\*02:01-B\*54:01-C\*01:02-DRB1\*15:02/A\*24:02-B\*40:02-C\*03:03-DRB1\*09:01 based on the HLA frequency in the Japanese population. Neutrophil engraftment occurred on day 19, and transfusion independence was achieved on day 91 after bone marrow transplantation. She developed chronic graft-versus-host disease (cGVHD) of the skin, liver, and lungs on day 366 and required long-term treatment with CsA and prednisolone until August 2010. When CsA was discontinued at the age of 51, her white blood cell count was 9.4 × 10<sup>9</sup>/L, hemoglobin level was 12.2 g/dL, and platelet count was 92 × 10<sup>9</sup>/L. Six years later, pancytopenia developed without any signs of infection and recurrence of cGVHD. The complete blood counts were as follows: white blood cells 2.9 × 10<sup>9</sup>/L with 78% neutrophils and 7.5% lymphocytes, hemoglobin level 9.6 g/dL, platelets 12 × 10<sup>9</sup>/L, and reticulocytes 65 × 10<sup>9</sup>/L. Bone marrow examination showed hypocellularity without abnormal cells and dysplastic signs. Sex chromosome analyses of her peripheral blood granulocytes and T cells showed complete donor chimerism. LGF with complete donor chimerism was diagnosed. A high-sensitivity flow cytometry assay revealed glycosylphosphatidylinositol-anchored protein (GPI-AP)-deficiency in 0.082% granulocytes and 0.006% erythrocytes (Fig. 1a), suggesting that the patient's LGF was immune-mediated [3].

These authors contributed equally: Toshiya Hino, Tatsuya Imi.

✉ Toshiya Hino  
thino-tky@umin.ac.jp

✉ Shinji Nakao  
snakao8205@staff.kanazawa-u.ac.jp

- <sup>1</sup> Department of Hematology, NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan
- <sup>2</sup> Department of Hematology, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan
- <sup>3</sup> Department of Hematology/Oncology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan



### Escape hematopoiesis by HLA-B\*5401-lacking hematopoietic stem progenitor cells in men with acquired aplastic anemia

Leukocytes that lack HLA class I alleles derived from hematopoietic stem and progenitor cells (HSPC) that undergo copy number-neutral loss of heterozygosity of the short arm of chromosome 6 (6pLOH) or HLA allelic mutations are often detected in patients with aplastic anemia (AA). The presence of HLA class I allele-lacking leukocytes provides compelling evidence that cytotoxic T-lymphocytes (CTL) are involved in the development of AA,<sup>1-5</sup> but the precise mechanisms underlying HLA lack and clonal hematopoiesis by such HLA(-) HSPC is unknown.

We recently showed that B\*54:01 was one of three HLA alleles that were most likely to be possessed by 6pLOH<sup>+</sup> patients [29% (5/17)] when only patients not carrying HLA-B\*40:02 were analyzed.<sup>5</sup> To gain insight into the mechanism underlying clonal hematopoiesis by HLA-B\*5401-lacking HSPC, we studied the role of HLA-B\*54:01 in the pathogenesis of AA in a larger number of patients as well as HSPC derived from induced pluripotent stem cells (iPSC) that were generated from an AA patient whose monocytes lacked B5401.

A total of 733 AA patients were enrolled in an observational study to determine the prevalence of HLA class I allele-lacking leukocytes by GeneChip 500 K arrays (Affymetrix, Japan) and droplet digital polymerase chain reaction using a QX200 AutoDG Droplet Digital PCR System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) or a next-generation sequencer (MiSeq; Illumina, San Diego, CA, USA) as previously described.<sup>1,5</sup> Informed consent was obtained from the study participants for the genetic analyses and iPSC generation. The diagnosis and severity of AA were determined according to standard criteria.<sup>6</sup> The character-

istics of the AA patient (KANA6) who was selected to generate iPSC from monocytes are described in the *Online Supplementary Material* and in *Online Supplementary Figures S1* and *S2* and *Online Supplementary Tables S1* and *S2*. This study was approved by the ethics committee of the Kanazawa University Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences.

The generation of iPSC (*Online Supplementary Figure S3*), induction of HSPC from iPSC, and transplantation of the induced iPSC-HSPC human CD34<sup>+</sup> cells into sublethally (150 cGy) irradiated 57BL/6.Rag2<sup>null1127null</sup> NOD-Sirpa (BRGS) young mice were carried out according to the methods we described previously. Details are provided in the *Online Supplementary Methods* and the monoclonal antibodies and primer sets used for this study are listed in *Online Supplementary Tables S3-S6*. Statistical analyses of the patients' clinical parameters, 6pLOH determination and calculation were performed as described previously.<sup>1,5</sup> For all iPSC experiments, statistical analyses were performed using the GraphPad Prism software package, version 5.02 (San Diego, CA, USA). The results were analyzed using a Student *t*-test.

The presence of 6pLOH was evaluable in 618 (84.3%) of 733 patients with AA, and 6pLOH was detected in 107 (17.3%) of the patients. The 6pLOH<sup>+</sup> patients were assessed for the allelic frequency in their lost haplotypes. Consistent with our previous report,<sup>5</sup> HLA-B\*40:02 was most strongly involved in 6pLOH (46.7%), and HLA-B\*54:01 (10.3%) was the second most frequent HLA-B allele in the lost haplotype (*Online Supplementary Table S7*). When only 6pLOH<sup>+</sup> patients not carrying HLA-B\*40:02 were analyzed, the frequency of HLA-B\*54:01 (19.3%) was the highest among all HLA-B alleles included in the lost haplotype (*Online Supplementary Table S8*).

Of the 733 patients with AA in this study cohort, 115 (15.7%) had HLA-B\*54:01, which is a significantly higher frequency than that previously reported in a general

**Table 1.** Clinical characteristics of aplastic anemia patients with loss of heterozygosity of 6p carrying HLA-B\*54:01.

Case	Age (years)	Sex	Severity	Treatments	Response to IST	Missing haplotype				Retained haplotype				PNH cells
						A	B	C	DRB1	A	B	C	DRB1	
1	65	M	VSAA	ATG/CsA	NR	24:02	54:01	01:02	04:05	31:01	15:01	03:03	08:02	(+)
2	71	M	NSAA	AS	NA	11:01	54:01	01:02	04:05	02:06	35:01	03:03	15:01	(+)
3	69	M	NSAA	ATG/CsA/AS	CR	11:01	54:01	01:02	04:05	02:01	40:01	04:01	15:01	(+)
4	77	M	SAA	ATG/CsA	PR	24:02	54:01	01:02	04:05	24:02	15:01	03:03	15:01	(+)
5	71	M	SAA	NA	NA	24:02	54:01	08:01	09:01	02:01	40:06	01:02	15:01	(-)
6 (KANA6)	53	M	NSAA	CsA/AS	CR	24:02	54:01	01:02	04:01	01:01	37:01	06:02	01:01	(+)
7	81	M	SAA	NA	NR	24:02	54:01	01:02	01:01	24:02	52:01	12:02	15:02	NT
8	80	M	NSAA	CsA/ELT	PR	24:02	54:01	03:03	15:02	02:06	35:01	01:02	04:05	(+)
9	18	M	SAA	ATG/CsA	NA	11:01	54:01	03:04	04:05	26:05	40:06	15:02	09:01	(+)
10	55	M	SAA	ATG/CsA/ELT	PR	02:07	54:01	01:02	04:05	24:02	15:18	07:04	12:01	(+)
11	77	F	NSAA	CsA	NA	24:02	54:01	01:02	15:02	24:02	15:07	03:03	04:03	(+)
12	32	M	VSAA	ATG/CsA	PR	11:01	40:02	01:02	08:03	24:02	54:01	03:04	12:01	(-)
13	11	M	SAA	BMT	NR	02:01	40:02	03:04	09:01	24:02	54:01	01:02	04:05	NT
14	30	M	SAA	BMT	NR	31:01	40:02	03:04	15:01	24:02	54:01	01:02	04:05	NT
15	20	F	SAA	ATG/CsA	PR	02:06	39:01	08:03	15:01	24:02	54:01	07:02	04:05	(+)
16	51	F	NSAA	Romiplostim	PR	02:06	46:01	01:02	09:01	24:02	54:01	01:03	15:01	(-)

PNH cells: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells (glycosylphosphatidylinositol-anchored protein deficient, GPI-AP<sup>-</sup> cells); IST: immunosuppressive therapy; M: male; F: female; VSAA: very severe aplastic anemia; NSAA: non-severe aplastic anemia; SAA: severe aplastic anemia; ATG: antithymocyte globulin; CsA: cyclosporine A; AS: anabolic steroids; ELT: eltrombopag; BMT: bone marrow transplantation; NR: no response; NA: not available; CR: complete response; PR: partial response; NT: not tested; B5401(-) leukocytes, leukocytes that lost B5402 expression as a result of 6pLOH or B\*54:01 mutations.



## HLA discrepancy between graft and host rather than that graft and first donor impact the second transplant outcome

Yoshinobu Maeda,<sup>1\*</sup> Tomotaka Ugai,<sup>2,3\*</sup> Eisei Kondo,<sup>4</sup> Kazuhiro Ikegame,<sup>5</sup> Makoto Murata,<sup>6</sup> Naoyuki Uchida,<sup>7</sup> Toshihiro Miyamoto,<sup>8</sup> Satoshi Takahashi,<sup>9</sup> Kazuteru Ohashi,<sup>10</sup> Hirohisa Nakamae,<sup>11</sup> Takahiro Fukuda,<sup>12</sup> Makoto Onizuka,<sup>13</sup> Tetsuya Eto,<sup>14</sup> Shuichi Ota,<sup>15</sup> Makoto Hirokawa,<sup>16</sup> Tatsuo Ichinohe,<sup>17</sup> Yoshiko Atsuta,<sup>18</sup> Yoshinobu Kanda<sup>3,19</sup> and Junya Kanda,<sup>20</sup> on behalf of the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

<sup>1</sup>Department of Hematology and Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences; <sup>2</sup>Division of Cancer Epidemiology and Prevention, Department of Preventive Medicine, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya; <sup>3</sup>Division of Hematology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Tochigi; <sup>4</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Okayama; <sup>5</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo Medical College; <sup>6</sup>Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine; <sup>7</sup>Department of Hematology, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Toranomon Hospital, Tokyo; <sup>8</sup>Hematology, Oncology & Cardiovascular medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka; <sup>9</sup>Division of Molecular Therapy, The Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo; <sup>10</sup>Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo; <sup>11</sup>Department of Hematology, Osaka City University Hospital; <sup>12</sup>Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo; <sup>13</sup>Department of Hematology/Oncology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa; <sup>14</sup>Department of Hematology, Hamanomachi Hospital, Fukuoka; <sup>15</sup>Department of Hematology, Sapporo Hokuyu Hospital, Hokkaido; <sup>16</sup>Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine; <sup>17</sup>Department of Hematology and Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine (RIRBM), Hiroshima University; <sup>18</sup>Department of Healthcare Administration, Nagoya University Graduate School of Medicine; <sup>19</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi and <sup>20</sup>Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan

\*YM and TU contributed equally to this work.

### ABSTRACT

Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a curative treatment option for patients with hematologic malignancies. However, it is unclear whether HLA discrepancy between graft and first donor has an impact on the outcome of second transplantation. We retrospectively analyzed 646 patients receiving second transplantation after an initial HLA mismatched transplantation. With regard to graft-versus-host, the one-allele mismatch (1 mismatch) group (SHR, 1.88; 95%CI: 0.79-4.45;  $P=0.163$ ) and more than one-allele mismatch group ( $\geq 2$  mismatch) (SHR, 1.84; 95%CI, 0.75-4.51;  $P=0.182$ ) had higher risks of grade III-IV acute graft-versus-host disease (GvHD) compared to the HLA-matched (0 mismatch) group. In contrast, no difference in risk of acute GvHD was found among the 0, 1, and  $\geq 2$  mismatch group with respect to graft-versus-first donor. With regard to graft-versus-host, the  $\geq 2$  mismatch group showed a significantly higher risk of treatment-related mortality (SHR, 1.90; 95%CI, 1.04-3.50;  $P=0.038$ ) compared to the 0 mismatch group, while the risk of relapse was slightly lower in the  $\geq 2$  mismatch group (SHR, 0.68; 95%CI, 0.44-1.06;  $P=0.086$ ). In contrast, with regard to graft-versus-first donor, there were no significant differences in treatment-related mortality or relapse among the three groups. These findings suggested that HLA discrepancy between graft and host induces transplant-related immunological responses in second transplantation leading to an increase in treatment-related mortality, in contrast, the biological effects of HLA discrepancy between graft and first donor on outcome may be negligible.



Haematologica 2019  
Volume 104(5):1055-1061

### Correspondence:

YOSHINOBU MAEDA  
yosmaeda@md.okayama-u.ac.jp

Received: August 20, 2018.

Accepted: November 23, 2018.

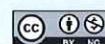
Pre-published: December 6, 2018.

doi:10.3324/haematol.2018.204438

Check the online version for the most updated information on this article, online supplements, and information on authorship & disclosures: [www.haematologica.org/content/104/5/1055](http://www.haematologica.org/content/104/5/1055)

©2019 Ferrata Storti Foundation

Material published in *Haematologica* is covered by copyright. All rights are reserved to the Ferrata Storti Foundation. Use of published material is allowed under the following terms and conditions: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>. Copies of published material are allowed for personal or internal use. Sharing published material for non-commercial purposes is subject to the following conditions: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>, sect. 3. Reproducing and sharing published material for commercial purposes is not allowed without permission in writing from the publisher.





# SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

## High-throughput sequencing of IgG B-cell receptors reveals frequent usage of the rearranged IGHV4–28/IGHJ4 gene in primary immune thrombocytopenia

Makoto Hirokawa<sup>1</sup>, Naohito Fujishima<sup>2,3</sup>, Masaru Togashi<sup>3</sup>, Akiko Saga<sup>1</sup>, Ayumi Omokawa<sup>1</sup>, Tomoo Saga<sup>1</sup>, Yuki Moritoki<sup>1</sup>, Shigeharu Ueki<sup>1</sup>, Naoto Takahashi<sup>3</sup>, Kazutaka Kitaura<sup>4</sup> & Ryuji Suzuki<sup>4,5</sup>

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired form of thrombocytopenia caused by IgG anti-platelet autoantibodies and represents an organ-specific autoimmune disorder. Although the glycoprotein (GP)IIb/IIIa and GPIb/IX have been shown to be targets for autoantibodies, the antigen specificity of autoantibodies is not fully elucidated. To identify the characteristics of IgG B-cell receptor (BCR) repertoires in ITP, we took advantage of adaptor-ligation PCR and high-throughput DNA sequencing methods for analyzing the clone-based repertoires of IgG-expressing peripheral blood B cells. A total of 2,009,943 in-frame and 315,469 unique reads for IGH (immunoglobulin heavy) were obtained from twenty blood samples. Comparison of the IGHV repertoires between patients and controls revealed an increased usage of IGHV4–28 in ITP patients. One hundred eighty-six distinct IGHV4–28-carrying sequences were identified in ITP patients and the majority of these clones used an IGHJ4 segment. The IGHV4–28/IGHJ4-carrying B-cell clones were found in all ITP patients. Oligoclonal expansions of IGHV4–28/IGHJ4-carrying B cells were accompanied by multiple related clones with single amino substitution in the CDR3 region suggesting somatic hypermutation. Taken together, the expansion of IGHV4–28/IGHJ4-carrying IgG-expressing B cells in ITP may be the result of certain antigenic pressure and may provide a clue for the immune pathophysiology of ITP.

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired form of thrombocytopenia caused by anti-platelet autoantibodies. The underlying mechanism is thought to involve the production of IgG autoantibodies specific for platelet membrane antigens, such as glycoprotein (GP)IIb/IIIa and GPIb/IX, although anti-platelet autoantibody testing is less sensitive for the diagnosis<sup>1,2</sup>. The ASH and IWG guidelines for the management of ITP do not recommend routine testing of anti-platelet autoantibodies for the diagnosis of ITP, and thus diagnostic biomarkers for ITP need to be developed<sup>3–5</sup>.

Although the principal pathophysiology of ITP is an IgG-mediated autoimmune disease, the B-cell receptor (BCR) repertoires associated with this disorder are largely unknown. The spleen is generally believed to be the primary site for the activation of T and B cells responsible for autoantibody production in primary ITP<sup>6,7</sup>. Interestingly, however, Kuwana *et al.* found that B cells secreting anti-GPIIb/IIIa or anti GPIb antibodies can be detected in the peripheral blood as well as spleen from primary ITP patients using an enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay<sup>7–9</sup>. In addition, others have reported that antigen-specific IgG-bearing memory B cells can be detected in circulating blood in humans<sup>10</sup>.

<sup>1</sup>Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan. <sup>2</sup>Division of Blood Transfusion, Akita University Hospital, Akita, Japan. <sup>3</sup>Department of Hematology, Nephrology and Rheumatology, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan. <sup>4</sup>Repertoire Genesis Incorporation, Ibaraki, Japan. <sup>5</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Sagami National Hospital, Sagami, Japan. Correspondence and requests for materials should be addressed to M.H. (email: [mhirokawa@hos.akita-u.ac.jp](mailto:mhirokawa@hos.akita-u.ac.jp))

Received: 3 January 2019

Accepted: 4 June 2019

Published online: 14 June 2019



# Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: [www.bbmt.org](http://www.bbmt.org)



## Comparison of Outcomes of Allogeneic Transplantation for Primary Myelofibrosis among Hematopoietic Stem Cell Source Groups



Makoto Murata<sup>1,\*</sup>, Katsuto Takenaka<sup>2</sup>, Naoyuki Uchida<sup>3</sup>, Yukiyasu Ozawa<sup>4</sup>, Kazuteru Ohashi<sup>5</sup>, Sung-Won Kim<sup>6</sup>, Kazuhiro Ikegame<sup>7</sup>, Yoshinobu Kanda<sup>8</sup>, Hikaru Kobayashi<sup>9</sup>, Jun Ishikawa<sup>10</sup>, Hiroatsu Ago<sup>11</sup>, Makoto Hirokawa<sup>12</sup>, Takahiro Fukuda<sup>6</sup>, Yoshiko Atsuta<sup>13,14</sup>, Takeshi Kondo<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>2</sup> Department of Hematology, Clinical Immunology and Infectious Diseases, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

<sup>3</sup> Department of Hematology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

<sup>4</sup> Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>5</sup> Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan

<sup>6</sup> Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<sup>7</sup> Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

<sup>8</sup> Division of Hematology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan

<sup>9</sup> Department of Hematology, Nagano Red Cross Hospital, Nagano, Japan

<sup>10</sup> Department of Hematology, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan

<sup>11</sup> Department of Hematology and Oncology, Shimane Prefectural Central Hospital, Izumo, Japan

<sup>12</sup> Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

<sup>13</sup> Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation, Nagoya, Japan

<sup>14</sup> Department of Healthcare Administration, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>15</sup> Department of Hematology, Aikou Hospital, Sapporo, Japan

### Article history:

Received 29 November 2018

Accepted 19 February 2019

### Keywords:

Primary myelofibrosis  
Allogeneic transplantation  
Unrelated donor

### A B S T R A C T

The choice of alternative donor is a major issue in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for patients with primary myelofibrosis (PMF) without an HLA-matched related donor. We conducted this retrospective study using the Japanese national registry data for 224 PMF patients to compare the outcomes of first allogeneic HSCT from HLA-matched related donor bone marrow (Rtd-BM), HLA-matched related donor peripheral blood stem cells (Rtd-PB), HLA-matched unrelated donor bone marrow (UR-BM), unrelated umbilical cord blood (UR-UCB), and other hematopoietic stem cell grafts. Nonrelapse mortality (NRM) rates at 1 year after Rtd-BM, Rtd-PB, UR-BM, UR-UCB, and other transplantations were 16%, 36%, 30%, 41%, and 48%, respectively. Multivariate analysis identified UR-UCB transplantation, other transplantation, frequent RBC transfusion before transplantation, and frequent platelet (PLT) transfusion before transplantation as predictive of higher NRM. Relapse rates at 1 year after Rtd-BM, Rtd-PB, UR-BM, UR-UCB, and other transplantation were 14%, 17%, 11%, 14%, and 15%, respectively. No specific factor was associated with the incidence of relapse. Overall survival (OS) at 1 and 4 years after Rtd-BM, Rtd-PB, UR-BM, UR-UCB, and other transplantation were 81% and 71%, 58% and 52%, 61% and 46%, 48% and 27%, and 48% and 41%, respectively. Multivariate analysis identified older patient age, frequent RBC transfusion before transplantation, and frequent PLT transfusion before transplantation as predictive of lower OS. In conclusion, UR-UCB transplantation, as well as UR-BM transplantation, can be selected for PMF patients without an HLA-identical related donor. However, careful management is required for patients after UR-UCB transplantation because of the high NRM. Further studies including more patients after HLA-haploidentical related donor and HLA-mismatched unrelated donor transplantation would provide more valuable information for patients with PMF when making decisions regarding the choice of alternative donor.

© 2019 American Society for Blood and Marrow Transplantation.

Financial disclosure: See Acknowledgments on page 1542.

\* Correspondence and reprint requests: Makoto Murata, MD, PhD, Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan.

E-mail address: [mmurata@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:mmurata@med.nagoya-u.ac.jp) (M. Murata).

### INTRODUCTION

It was initially anticipated that the use of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) to treat primary myelofibrosis (PMF) might decrease due to the widespread availability of Janus kinase (JAK) inhibitors [1]. However, so far JAK inhibitor therapy has not resulted in the induction of complete or partial

<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.019>

1083-8791/© 2019 American Society for Blood and Marrow Transplantation.



# Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation

Britta Höchsmann,<sup>1,2</sup> Yoshiko Murakami,<sup>3,4</sup> Makiko Osato,<sup>3,5</sup> Alexej Knaus,<sup>6</sup> Michi Kawamoto,<sup>7</sup> Norimitsu Inoue,<sup>8</sup> Tetsuya Hirata,<sup>3</sup> Shogo Murata,<sup>3,9</sup> Markus Anliker,<sup>1</sup> Thomas Eggermann,<sup>10</sup> Marten Jäger,<sup>11</sup> Ricarda Floettmann,<sup>11</sup> Alexander Höllein,<sup>12</sup> Sho Murase,<sup>7</sup> Yasutaka Ueda,<sup>5</sup> Jun-ichi Nishimura,<sup>5</sup> Yuzuru Kanakura,<sup>5</sup> Nobuo Kohara,<sup>7</sup> Hubert Schrezenmeier,<sup>1</sup> Peter M. Krawitz,<sup>6</sup> and Taroh Kinoshita<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Institute of Transfusion Medicine, University of Ulm, Ulm, Germany. <sup>2</sup>Institute of Clinical Transfusion Medicine and Immunogenetics, German Red Cross Blood Transfusion Service and University Hospital Ulm, Ulm, Germany. <sup>3</sup>Research Institute for Microbial Diseases and <sup>4</sup>WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Osaka, Japan. <sup>5</sup>Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan. <sup>6</sup>Institute for Genomic Statistics and Bioinformatics, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Germany. <sup>7</sup>Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan. <sup>8</sup>Department of Tumor Immunology, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan. <sup>9</sup>Department of Hematology/Oncology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan. <sup>10</sup>Institute for Human Genetics, Medical Faculty, RWTH University Aachen, Aachen, Germany. <sup>11</sup>Department of Medical Genetics, Charite Hospital, University of Berlin, Berlin, Germany. <sup>12</sup>MLL Muenchner Leukaemielabor GmbH, Munich, Germany.

Patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) have a clonal population of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored (GPI-anchored) proteins, resulting from a mutation in the X-linked gene *PIGA*. Here we report on a set of patients in whom PNH results instead from biallelic mutation of *PIGT* on chromosome 20. These *PIGT*-PNH patients have clinically typical PNH, but they have in addition prominent autoinflammatory features, including recurrent attacks of aseptic meningitis. In all these patients we find a germ-line point mutation in one *PIGT* allele, whereas the other *PIGT* allele is removed by somatic deletion of a 20q region comprising maternally imprinted genes implicated in myeloproliferative syndromes. Unlike in *PIGA*-PNH cells, GPI is synthesized in *PIGT*-PNH cells and, since its attachment to proteins is blocked, free GPI is expressed on the cell surface. From studies of patients' leukocytes and of *PIGT*-KO THP-1 cells we show that, through increased IL-1 $\beta$  secretion, activation of the lectin pathway of complement and generation of C5b-9 complexes, free GPI is the agent of autoinflammation. Eculizumab treatment abrogates not only intravascular hemolysis, but also autoinflammation. Thus, *PIGT*-PNH differs from *PIGA*-PNH both in the mechanism of clonal expansion and in clinical manifestations.

## Introduction

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is an acquired hematopoietic stem cell (HSC) disorder characterized by complement-mediated hemolysis, thrombosis, and bone marrow failure (1, 2). Affected cells harbor a somatic mutation in the *PIGA* gene, essential for the initial step in glycosylphosphatidylinositol (GPI) biosynthesis that occurs in the endoplasmic reticulum (ER) (Figure 1A, top and ref. 3). Loss of GPI biosynthesis results in the defective expression of GPI-anchored proteins (GPI-APs), including complement inhibitors CD59 and DAF/CD55 (Figure 1A, middle). The affected stem cells generate large numbers of abnormal blood cells after clonal expansion that occurs under bone mar-

row failure. The affected erythrocytes are defective in complement regulation and destroyed by the membrane attack complex (MAC or C5b-9) upon complement activation (1). Eculizumab, an anti-complement component 5 (C5) monoclonal antibody (mAb), has been used to prevent intravascular hemolysis and thrombosis (4, 5). Eculizumab binds to C5 and inhibits its activation and subsequent generation of C5b-9 complexes.

Among more than 20 genes involved in GPI biosynthesis and transfer to proteins, *PIGA* is X-linked whereas all others are autosomal (6). Because of X-linkage, one somatic mutation in *PIGA* causes GPI deficiency in both males and females (3). In contrast, 2 mutations are required for an autosomal gene, but the probability of somatic mutations in both alleles at the same locus is extremely low, which explains why GPI deficiency in most patients with PNH is caused by *PIGA* somatic mutations. Recently, we reported 2 patients with PNH whose GPI-AP deficiency was caused by germline and somatic mutations in the *PIGT* gene localized on chromosome 20q (7, 8). Both patients had a heterozygous germline loss-of-function mutation in *PIGT*, along with loss of the normal allele of *PIGT* by a deletion of 8 Mb or 18 Mb occurring in HSCs (7, 8). *PIGT*, forming a GPI transamidase complex with *PIGK*, *PIGS*, *PIGU*, and *GPAA1*, acts in the transfer of preassembled GPI to

### ► Related Commentary: p. 5074

**Authorship note:** BH, YM, and MO contributed equally to this paper. HS, PMK, and TK contributed equally to this paper.

**Conflict of interest:** HS receives research support through the University of Ulm from Novartis and Alexion Pharmaceuticals.

**Copyright:** © 2019, American Society for Clinical Investigation.

**Submitted:** July 19, 2018; **Accepted:** August 16, 2019; **Published:** October 22, 2019.

**Reference information:** *J Clin Invest.* 2019;129(12):5123–5136.

<https://doi.org/10.1172/JCI123501>



## Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Masatoshi Sakurai<sup>1</sup> · Jun Ho Jang<sup>2</sup> · Wen-Chien Chou<sup>3</sup> · Jin Seok Kim<sup>4</sup> · Amanda Wilson<sup>5</sup> · Jun-ichi Nishimura<sup>6</sup> · Tzeon-Jye Chiou<sup>7</sup> · Yuzuru Kanakura<sup>6</sup> · Jong Wook Lee<sup>8</sup> · Shinichiro Okamoto<sup>1</sup>

Received: 5 February 2019 / Revised: 26 June 2019 / Accepted: 26 June 2019 / Published online: 5 July 2019  
© Japanese Society of Hematology 2019

### Abstract

A difference in clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) among different races has been suggested. The aim of this study was to clarify whether the clinical characteristics of patients with PNH in the International PNH Registry differ by ethnic background. Patients, who were eculizumab naïve at baseline and had  $\geq 1\%$  PNH clone size, were eligible for this analysis. Totally, 1793 patients were enrolled and divided into two cohorts, Asian ( $N=246$ ) and non-Asian ( $N=1547$ ). The Asian cohort was further divided into Asians in Asia cohort ( $N=202$ ) and Asians in non-Asia cohort ( $N=44$ ), based on geographical region. The Asian cohort had significantly higher PNH clone size in granulocytes, higher lactate dehydrogenase levels, and lower hemoglobin levels. However, the frequencies of symptoms including abdominal pain, backache, easy bleeding, fatigue and headache at baseline were significantly lower in the Asian cohort. The proportion of patients with a history of thromboembolism (TE) was significantly lower in the Asian than in the non-Asian cohort (3.6% vs. 8.9%,  $P < 0.01$ ); however, there was no difference between Asians in Asia and Asians in non-Asia (3.3% vs. 4.9%,  $P = 0.61$ ). These findings suggested that genetic factors may play a stronger role in developing TE than lifestyle factors in PNH patients.

**Keywords** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria · Asian · Thromboembolism · International PNH Registry

Statement of Prior Presentation: This work was presented at the 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 9–12, 2017, Atlanta, GA.

Masatoshi Sakurai and Jun Ho Jang contributed equally to this study, and both should be regarded as the first authors.

✉ Jong Wook Lee  
jwlee@catholic.ac.kr

✉ Shinichiro Okamoto  
okamoto@a7.keio.jp

<sup>1</sup> Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

<sup>2</sup> Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Republic of Korea

<sup>3</sup> Department of Laboratory Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

<sup>4</sup> Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, Republic of Korea

### Introduction

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, acquired hematopoietic stem cell disease characterized by intravascular hemolysis, bone marrow failure and thrombosis [1]. PNH arises from a somatic mutation of

<sup>5</sup> Epidemiology Division, Alexion Pharmaceuticals, Boston, MA, USA

<sup>6</sup> Department of Hematology and Oncology, Osaka University, Suita, Japan

<sup>7</sup> Division of Transfusion Medicine, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital and National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan

<sup>8</sup> Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Republic of Korea

## Successful treatment of a PNH patient non-responsive to eculizumab with the novel complement C5 inhibitor coversin (nomacopan)

Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) is a rare acquired life-threatening disease characterised by complement-induced haemolysis and a high incidence of thrombosis. The monoclonal antibody eculizumab binds to complement C5 and prevents its activation and cleavage into C5a and C5b. Treatment of PNH patients with eculizumab decreases haemolysis, transfusion requirements and the risk of thrombosis (Hillmen *et al.*, 2004, 2006, 2007; Brodsky *et al.*, 2008; Kelly *et al.*, 2011). Failure to respond to eculizumab has been reported in a subgroup of Asian PNH patients (Nishimura *et al.*, 2014). These patients had a genetic variant of C5, a missense mutation leading to c.2654G>A (p.Arg885His), which occurs in approximately 3-5% of Japanese and 1% of Chinese Han populations. This genetic variant interferes with the binding of eculizumab to C5 (Nishimura *et al.*, 2014). For PNH patients with this genetic variant there is no effective treatment.

A new small (17 kDa) protein complement inhibitor named coversin is now in phase 2 clinical development. Like eculizumab, coversin prevents cleavage and activation of C5, but it binds C5 at a different site (Jore *et al.*, 2016). Administration to healthy volunteers proved safe and demonstrated inhibition of terminal complement activation. We report safety, efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic data from the first ever PNH patient treated with coversin. The patient, a 30-year-old Caucasian man (BMI 21 kg/m<sup>2</sup>) with a stable PNH granulocyte clone of 90% (monocyte and erythrocyte clone sizes shown in Table S1), suffered from severe haemolysis. LDH (lactate dehydrogenase) and haemoglobin levels before start of treatment are shown in Fig 1A. There were several episodes of very severe haemolysis with LDH levels >2500 U/l (ULN 250 U/l). Three episodes of increased haemolysis were accompanied by a transient deterioration in kidney function. During one episode (LDH 2813 U/l), eGFR decreased to 24 ml/min. Main symptoms were extreme fatigue and muscle dystonia. He had no history of thrombosis, no prior transfusions and no underlying aplastic anaemia or myelodysplastic syndrome. He started treatment with eculizumab four years after diagnosis. Unexpectedly, he remained severely haemolytic despite adequate trough drug levels and no antidrug antibodies (ADA). Other causes of haemolysis were excluded. The PNH clone size had not changed (Table S1). Treatment was discontinued when, several

months into treatment, the patient experienced increased haemolysis (LDH 9 × ULN) and macroscopic haemoglobinuria one day after receiving 900 mg eculizumab. DNA analysis of the coding region of C5 showed a heterozygous genetic variant in C5, c.2653C>A, which predicts p.Arg885Ser (Fig 2A). The amino acid substitution is different from that described previously (Nishimura *et al.*, 2014), but occurs with the same amino acid of the C5 protein. The same genetic variant was demonstrated in the DNA of the patient's healthy father and not in his healthy mother. *In vitro* studies confirmed a diminished response to eculizumab (measured by inhibition of CH50) compared to a normal control (NC), whereas coversin was equally effective in the patient and in the normal control, reducing CH50 to less than 8 U Eq/ml (Fig 2B)(the lower limit of quantification).

The AK578 study (ClinicalTrials.gov, NCT02591862) was an open label phase 2 study designed for this and potentially up to five other patients with genetic variants of C5, which rendered them unresponsive to treatment with Eculizumab (Data S1). The study was approved by the independent ethics committee of the Radboudumc and was conducted in agreement with Good Clinical Practice guidelines and according to the Declaration of Helsinki. When the inclusion period closed, the patient described here was the only participant in this trial.

Coversin was administered by subcutaneous injection at an ablating dose of 0.57 mg/kg/day on day 1, followed by a maintenance dose of 0.14 mg/kg/day thereafter. Protocol defined that blood samples were drawn for CH50 activity, free coversin levels and anti-drug antibodies (ADA). The primary efficacy goal was a reduction in serum LDH from day 0 (pre-dose) to day 28. Secondary goals were haemoglobin at days 28, 90 and 180 compared to baseline, LDH at days 90 and 180, haemoglobin level at days 28, 90 and 180 compared to baseline, transfusion independency and quality of life, assessed by the FACIT and EORTC QL-C30 instruments on days 0, 28, 90 and 180.

The patient started with the ablating dose of 0.57 mg/kg/day. There was a good initial response with CH50 decreasing from 100 U Eq/ml to <8 U Eq/ml (Fig 1B). He continued with the maintenance dose of 0.14 mg/kg every 24 h. Clinical symptoms and laboratory markers of haemolysis improved during the first five days of treatment. However, on day 6, the patient experienced haemolysis-associated symptoms with



## The augmented expression of the cytidine deaminase gene by 5-azacytidine predicts therapeutic efficacy in myelodysplastic syndromes

Yuichi Murakami<sup>1,2,\*</sup>, Yoshizo Kimura<sup>3,\*</sup>, Akihiko Kawahara<sup>4,\*</sup>, Shohei Mitsuyasu<sup>5</sup>, Hidetoshi Miyake<sup>5</sup>, Kaoru Tohyama<sup>6</sup>, Yoshio Endo<sup>7</sup>, Nao Yoshida<sup>8</sup>, Yutaka Imamura<sup>8</sup>, Kosuke Watari<sup>2</sup>, Mayumi Ono<sup>2</sup>, Takashi Okamura<sup>9</sup> and Michihiko Kuwano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Translational Research Center, St. Mary's Institute of Health Sciences, Kurume, Japan

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Oncology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<sup>3</sup>Department of Pathology, St. Mary's Hospital, Kurume, Japan

<sup>4</sup>Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital, Kurume, Japan

<sup>5</sup>Department of Pharmacy, St. Mary's Hospital, Kurume, Japan

<sup>6</sup>Department of Laboratory Medicine, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

<sup>7</sup>Central Research Resource Branch, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

<sup>8</sup>Department of Hematology, St. Mary's Hospital, Kurume, Japan

<sup>9</sup>Hematology and Oncology Center, St. Mary's Hospital, Kurume, Japan

\*These authors contributed equally to this work

**Correspondence to:** Yuichi Murakami, **email:** murakami@phar.kyushu-u.ac.jp

**Keywords:** myelodysplastic syndromes; cytidine deaminase; 5-azacytidine; DNA methylation; hypomethylating agent

**Received:** December 13, 2018

**Accepted:** March 04, 2019

**Published:** March 19, 2019

**Copyright:** Murakami et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 3.0 (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

### ABSTRACT

**5-Azacytidine (5AC), a hypomethylating agent, is clinically used for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Cytidine deaminase (CDA) is a key enzyme in the detoxification of 5AC. We investigated whether the CDA expression could predict response to 5AC in MDS. Among leukemia-derived cell lines, MDS-L, an MDS-derived cell line with a relatively low CDA expression level, was found to be the most sensitive to 5AC. Combination with tetrahydrouridine, an inhibitor of CDA, synergistically potentiated the cytotoxic effect of 5AC. Treatment with 5AC markedly enhanced the expression level of CDA mRNA and showed demethylation at CpG sites in the 5'-flanking region of the CDA gene. We further compared the protein expression levels of CDA in matched clinical samples before and after treatment with 5AC in bone marrow cells from 8 MDS patients by an immunohistochemical analysis. The CDA expression level showed an approximately 2- to 3-fold increase after 5AC treatment in 3 of these cases, and these three patients with relatively higher CDA expression levels after 5AC treatment all showed better clinical responses to 5AC. In contrast, the 5 remaining patients, whose CDA expression showed no augmentation, observed no clinical benefit. Taken together, the optimized determination of the CDA expression levels before and after 5AC treatment, and the methylation status at CpG sites of 5'-flanking region of the CDA gene, may contribute to the development of precise 5AC therapy for MDS.**



# Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy

Hirohito Yamazaki<sup>1</sup> · Kensuke Ohta<sup>2</sup> · Hiroatsu Iida<sup>3</sup> · Kazunori Imada<sup>4</sup> · Naoshi Obara<sup>5</sup> · Yukihiro Tokumine<sup>6</sup> · Yoshiaki Tomiyama<sup>7</sup> · Kensuke Usuki<sup>8</sup> · Kenji Imajo<sup>9</sup> · Koichi Miyamura<sup>10</sup> · Osamu Sasaki<sup>11</sup> · Zhang Fanghong<sup>12</sup> · Toshihiro Hattori<sup>12</sup> · Takeshi Tajima<sup>12</sup> · Akira Matsuda<sup>13</sup> · Shinji Nakao<sup>14</sup>

Received: 2 December 2018 / Revised: 3 June 2019 / Accepted: 4 June 2019  
© Japanese Society of Hematology 2019

## Abstract

Eltrombopag, an oral thrombopoietin-receptor agonist, stimulates hematopoiesis in patients with acquired aplastic anemia (AA) and has higher exposure in patients of East Asian origin. We evaluated the pharmacokinetics, efficacy, and safety of eltrombopag in Japanese patients with AA refractory or intolerant to immunosuppressive therapy (IST). Twenty-one patients (15 with non-severe AA, six with severe AA) with platelet counts <30,000/ $\mu$ L received eltrombopag in a dose-escalation fashion (25, 50, 75, or 100 mg once daily) depending on individual platelet responses; the responders continued eltrombopag treatment beyond 6 months. The primary endpoint was hematologic response at 6 months, defined as improvements in blood counts or transfusion requirements. Ten (48%) patients achieved hematologic responses in at least one lineage at 6 months. Six patients achieved tri- and/or bi-lineage responses with continuation of eltrombopag treatment, with two patients no longer requiring eltrombopag treatment. The most common adverse events were nasopharyngitis and abnormal hepatic function, with the majority being grade 1 or 2. Cytogenetic abnormalities were observed in three patients; however, no progression to myelodysplastic syndrome/other malignancy was observed. Eltrombopag can safely restore multi-lineage hematopoiesis in Japanese patients with AA refractory or intolerant to IST.

*Clinical Trial registration* NCT02148133.

**Keywords** Eltrombopag · Japanese patients · Aplastic anemia · Inter-ethnic difference

## Introduction

Acquired aplastic anemia (AA) is a rare bone-marrow failure disease mainly caused by immune-mediated suppression of hematopoiesis, and is characterized by peripheral

pancytopenia and marrow hypoplasia [1–3]. In Japan, AA is designated as a disease for which care and research are subsidized through the Specified Disease Treatment Research Program supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare. The number of patients with AA was estimated to be

✉ Hirohito Yamazaki  
h-yama@staff.kanazawa-u.ac.jp

<sup>1</sup> Division of Transfusion Medicine, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

<sup>2</sup> Hematology Ohta Clinic, Osaka, Japan

<sup>3</sup> National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>4</sup> Japanese Red Cross Osaka Hospital, Osaka, Japan

<sup>5</sup> University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

<sup>6</sup> Itami City Hospital, Itami, Hyogo, Japan

<sup>7</sup> Osaka University Hospital, Osaka, Japan

<sup>8</sup> NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>9</sup> Okayama City Hospital, Okayama, Japan

<sup>10</sup> Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>11</sup> Miyagi Cancer Center, Natori, Miyagi, Japan

<sup>12</sup> Novartis Pharma K.K., Tokyo, Japan

<sup>13</sup> International Medical Center, Saitama Medical University, Saitama, Japan

<sup>14</sup> Kanazawa University Institute of Medical Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa, Ishikawa, Japan



日本臨牀 77 卷 月刊号 9 (2019 年 9 月 1 日発行) 別刷

# 特集：骨髓異形成症候群 (MDS)

—基礎・臨床の最新動向—

## III. MDS の診断

### 細胞形態学的所見

松田 晃



## Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes

Hiroshi Kawabata<sup>1,2</sup> · Kensuke Usuki<sup>3</sup> · Maki Shindo-Ueda<sup>1</sup> · Junya Kanda<sup>1</sup> · Kaoru Tohyama<sup>4</sup> · Akira Matsuda<sup>5</sup> · Kayano Araseki<sup>6</sup> · Tomoko Hata<sup>7</sup> · Takahiro Suzuki<sup>8</sup> · Hidekazu Kayano<sup>9</sup> · Kei Shimbo<sup>10</sup> · Shigeru Chiba<sup>11</sup> · Takayuki Ishikawa<sup>12</sup> · Nobuyoshi Arima<sup>13</sup> · Masaharu Nohgawa<sup>14</sup> · Yasushi Miyazaki<sup>7</sup> · Mineo Kurokawa<sup>15</sup> · Shunya Arai<sup>16</sup> · Kinuko Mitani<sup>17</sup> · Akifumi Takaori-Kondo<sup>1</sup> · the Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes

Received: 9 April 2019 / Revised: 12 July 2019 / Accepted: 17 July 2019 / Published online: 29 July 2019  
© Japanese Society of Hematology 2019

### Abstract

Serum ferritin, a marker of systemic iron status, is considered a prognostic factor for patients with myelodysplastic syndromes (MDS), despite the lack of supporting evidence. We investigated the association between serum ferritin levels at diagnosis and the prognoses of Japanese MDS patients with bone marrow blasts < 5% and peripheral blood blasts < 2%. Three hundred and ninety patients with cytopenia were registered prospectively in the multicenter database, among whom 107 patients with MDS (72 males and 35 females, with a median age of 70 years) met the eligibility criteria. The median serum ferritin level at diagnosis was 204 ng/mL; we divided the cohort into low ( $n = 56$ ) and high ( $n = 51$ ) ferritin groups using a cutoff of 210 ng/mL. Kaplan–Meier analyses revealed that the 3-year overall survival (OS) of the high ferritin group was significantly shorter than that of the low ferritin group (66% and 79%, respectively). The cumulative incidences of leukemic progression were similar between the groups. On multivariate analysis, age, blast percentage, cytogenetic abnormalities, and serum ferritin levels at diagnosis were independently associated with OS in our patients. Thus, modest elevations of ferritin levels at diagnosis may influence the prognoses of patients with MDS who have low blast counts.

**Keywords** Myelodysplastic syndromes · Ferritin · Iron overload · Prognosis

### Introduction

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of disorders characterized by ineffective hematopoiesis that leads to cytopenia as well as a high susceptibility to leukemic transformation [1]. The clinical course of MDS is highly variable; some patients rapidly progress to leukemia while others remain stable for years. As such, disease risk stratification at presentation is important for selecting optimal treatments for individual patients. A number of prognostic scoring systems including the International Prognostic Scoring System (IPSS) [2, 3], World Health Organization

prognostic scoring system [4], MD Anderson risk model score for MDS [5], and revised IPSS (IPSS-R) [6] have been developed; these systems incorporate chromosomal abnormalities, degrees of cytopenia, and bone marrow (BM) blast percentages into their criteria. Notably, the serum level of ferritin, an iron storage protein in the cytoplasm that is actively secreted by macrophages [7], is routinely used for evaluating systemic iron status in clinical practice and is regarded as a negative prognostic factor when elevated in patients with hematopoietic malignancies including MDS [8]. Indeed, a number of studies demonstrated that elevated pre-transplant serum ferritin levels predict inferior overall survival (OS) in patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [9–11]. Furthermore, some retrospective studies showed that elevated serum ferritin levels at diagnosis or presentation are associated with shorter OS in patients with MDS [6, 12–14]. However, most such studies investigated patients both with and without excess blasts (EB), and serum ferritin

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12185-019-02710-1>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Hiroshi Kawabata  
hkawabat@kanazawa-med.ac.jp

Extended author information available on the last page of the article

[ CASE REPORT ]

## Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment With Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome

Miki Hashimoto<sup>1</sup>, Hidehiro Itonaga<sup>2</sup>, Yasuhito Nannya<sup>3</sup>, Hirokazu Taniguchi<sup>4</sup>,  
Yuichi Fukuda<sup>5</sup>, Takafumi Furumoto<sup>6</sup>, Machiko Fujioka<sup>1,7</sup>, Sachie Kasai<sup>1</sup>, Masataka Taguchi<sup>7</sup>,  
Hiroaki Taniguchi<sup>6</sup>, Shinya Sato<sup>7</sup>, Yasushi Sawayama<sup>7</sup>, Sunao Atogami<sup>8</sup>, Keisuke Iwasaki<sup>9</sup>,  
Tomoko Hata<sup>2</sup>, Hiroshi Soda<sup>5</sup>, Yukiyoshi Moriuchi<sup>6</sup>, Koh Nakata<sup>10</sup>,  
Seishi Ogawa<sup>3</sup> and Yasushi Miyazaki<sup>1,2,7</sup>

### Abstract:

Secondary pulmonary alveolar proteinosis (sPAP) is a complication of myelodysplastic syndrome (MDS). A 60-year-old woman was diagnosed with MDS with excess blasts-1. Fifty-four months after the initial diagnosis, treatment with azacitidine was initiated. Seventy-three months after the diagnosis, a bone marrow examination revealed increased myeloblasts, at which time computed tomography showed diffuse ground-glass opacities and interlobular septal thickening in the bilateral lower lung fields. A lung biopsy revealed the presence of PAP; therefore, the clinical diagnosis of MDS/sPAP was confirmed. Careful attention should be paid to the development of sPAP in MDS patients with pulmonary lesions during azacitidine treatment.

**Key words:** myelodysplastic syndromes, secondary pulmonary alveolar proteinosis, azacitidine, umbilical cord blood transplantation

(Intern Med Advance Publication)  
(DOI: 10.2169/internalmedicine.3770-19)

### Introduction

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare lung disease characterized by the abnormal accumulation of surfactant proteins and lipids within alveolar spaces, resulting in respiratory failure (1). PAP is classified into three subtypes: primary, congenital, and secondary. Primary PAP is an autoimmune disorder mediated by an antibody against granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (2). Germline mutations in the *GATA2* gene have been reported to include a predisposition to myelodysplastic syndromes (MDS)/acute myeloid leukemia and PAP (3, 4). Secondary PAP (sPAP) is associated with underlying diseases, such as

hematological neoplasms, cancers, infections, and the inhalation of silica or titanium, and the anti-GM-CSF antibody is not detected. MDS is the most frequent primary disease; 26 out of 40 sPAP cases (65.0%) were MDS patients (5). Although the cause of sPAP in MDS (MDS/sPAP) remains unclear, the abnormal numbers and functions of alveolar macrophages that originate from MDS cells are considered to result in impaired surfactant clearance (6, 7).

The emergence of sPAP is observed not only at the diagnosis of MDS but also under various clinical conditions (8-12). A previous study showed the development of sPAP at the time of disease progression after treatment with cytotoxic agents (10); however, limited information is currently available on the emergence of sPAP in MDS patients treated

<sup>1</sup>Department of Hematology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan, <sup>2</sup>Department of Hematology, Atomic Bomb Disease and Hibakusha Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan, <sup>3</sup>Department of Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, <sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, Japan, <sup>5</sup>Department of Respiratory Medicine, Sasebo City General Hospital, Sasebo, Japan, <sup>6</sup>Department of Hematology, Sasebo City General Hospital, Japan, <sup>7</sup>Department of Hematology, Nagasaki University Hospital, Japan, <sup>8</sup>Department of Clinical Laboratory, Sasebo City General Hospital, Japan, <sup>9</sup>Department of Pathology, Sasebo City General Hospital, Japan and <sup>10</sup>Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital, Japan  
Received: August 7, 2019; Accepted: October 23, 2019; Advance Publication by J-STAGE: December 26, 2019  
Correspondence to Dr. Hidehiro Itonaga, itonaga-ngs@umin.ac.jp



## Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: a multicenter retrospective study

Kensuke Takaoka<sup>a</sup>, Junji Koya<sup>a</sup>, Akihide Yoshimi<sup>a</sup>, Takashi Toya<sup>a</sup>, Takashi Kobayashi<sup>a</sup>, Yasuhito Nannya<sup>a</sup>, Kumi Nakazaki<sup>a</sup>, Shunya Arai<sup>a</sup>, Hironori Ueno<sup>b</sup>, Kensuke Usuki<sup>c</sup>, Takeshi Yamashita<sup>d</sup>, Daisuke Imanishi<sup>e</sup>, Shinya Sato<sup>f</sup>, Kenshi Suzuki<sup>g</sup>, Hironori Harada<sup>h</sup>, Atsushi Manabe<sup>i</sup>, Yasuhide Hayashi<sup>j</sup>, Yasushi Miyazaki<sup>f,k</sup> and Mineo Kurokawa<sup>a,l</sup>

<sup>a</sup>Department of Hematology & Oncology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>b</sup>Department of Hematology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan; <sup>c</sup>Department of Hematology, NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>d</sup>Department of Internal Medicine, Keiju Kanazawa Hospital, Ishikawa, Japan; <sup>e</sup>Department of Internal medicine, Nagasaki Goto Chuoh Hospital, Nagasaki, Japan; <sup>f</sup>Department of Hematology, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan; <sup>g</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan; <sup>h</sup>School of Life Sciences, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo, Japan; <sup>i</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido, Japan; <sup>j</sup>Institute of Physiology and Medicine, Jobu University, Gunma, Japan; <sup>k</sup>Department of Hematology, Atomic Bomb Disease and Hibakusha Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, Japan; <sup>l</sup>Department of Cell Therapy and Transplantation, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

### ABSTRACT

Although several pedigrees of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia (fMDS/AML) have been reported, the epidemiology and clinical features has been poorly understood. To explore the epidemiology of this entity, we performed a retrospective nationwide epidemiological survey in Japan using questionnaire sheets. The questionnaire was sent to 561 institutions or hospitals certified by Japanese Society of Hematology, unearthing the existence of 41 pedigrees of fMDS/AML. Among them, we obtained the clinical information of 31 patients in 20 pedigrees. The median age of the initial diagnosis was 51 years (range 9–88 years) and the WHO classification 2008 ranged from refractory anemia (RA) to AML. Focusing on the familial MDS patients, refractory anemia with excess blasts (RAEB)-2 was the largest group (27.3%). The median overall survival (OS) of fMDS and fAML in this study were 71.6 and 12.4 months, and the five-year OS were 61.3 and 50%, respectively.

### ARTICLE HISTORY

Received 7 November 2019  
Accepted 16 February 2020

### KEYWORDS



Myelodysplastic syndromes;  
familial MDS; familial AML;  
nationwide survey;  
retrospective study


### Introduction

The myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of clonal disorders of hematopoietic stem cells and are defined by ineffective hematopoiesis and/or bone marrow dysplasia [1–3]. More than 30,000 new cases of MDS occur in the US every year, and approximately 30% of MDS patients eventually progress to acute myeloid leukemia (AML) [4,5]. The median overall survival (OS) of MDS patients with International Prognostic Scoring System (IPSS) 'high' is around 0.4 years [6], thus, it is still challenging for physicians to treat severe MDS cases. Although allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is still the only treatment to cure MDS, very limited MDS patients are considered an indication for HSCT due to the elderly [7]. Moreover, it is reported that five-year OS after

allogeneic HSCT was 28% in the patients with refractory anemia with excess blasts (RAEB)-2 [8].

MDS or AML is mostly a sporadic disease, however, familial cases have been also recognized recently. Holme et al. [1] reported the large cohort of 27 families with familial MDS/AML (fMDS/AML) from the UK. Since many of the fMDS/AML cases have been recently defined, the guidelines for genetic analysis and clinical treatment are currently based on expert opinions [9]. In clinical settings, clinicians are required to take a detailed family history and consult with a certified genetic counselor when necessary [10]. The curative treatment for fMDS/AML is allogeneic HSCT only, same as the sporadic MDS [11]. Although epidemiology and disease characteristics of sporadic MDS/AML have been gradually uncovered, little is

CONTACT Mineo Kurokawa  kurokawa-ty@umin.ac.jp  Department of Hematology & Oncology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo City, Tokyo, Japan

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2020 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



## Characteristics of palliative home care for patients with hematological tumors compared to those of patients with solid tumors

Takashi Ishida<sup>1,2,3</sup> · Kota Ohashi<sup>2</sup> · Chikako Okina<sup>2,4</sup> · Shiho Ohashi<sup>2</sup> · Sosei Okina<sup>3</sup> · Koji Miyazaki<sup>1</sup> · Takahiro Suzuki<sup>3</sup>

Received: 8 January 2019 / Revised: 16 May 2019 / Accepted: 21 May 2019 / Published online: 31 May 2019  
© Japanese Society of Hematology 2019

### Abstract

Home care medicine is a platform for providing supportive care for end-stage cancers. However, for undefined reasons, patients with hematological tumors (HTs) often fail to receive opportunities for home care. We, therefore, sought to delineate the clinical differences between solid tumors (STs) and HTs and to determine whether home care is effective for patients with HTs, as well as those with STs. We retrospectively analyzed the treatments, prognosis, and places of death of patients with STs ( $n = 99$ ) and HTs ( $n = 20$ ) who received palliative home care in our clinic and subsequently died between May 2016 and May 2018. Patients with HTs commonly required intravenous antibiotics, platelet transfusion, and red blood cell transfusion, while patients with STs tended to more frequently require the use of opioids. Importantly, there were no significant differences between the cohorts with respect to survival time and frequency of emergent visits to patients after their referral to us. Furthermore, most patients in both groups died at home. More than 50% of patients were not admitted to hospitals during our follow-up. Collectively, while therapeutic approaches sometimes differ, this study provides clinical evidence that palliative home care can be feasible even for patients with HTs.

**Keywords** Home care · Home visiting · Palliative care · Hematological tumors · Transfusions at home · Frail patients

### Abbreviations

HTs	Hematological tumors
STs	Solid tumors
MDS	Myelodysplastic syndromes
QoL	Quality of life

### Introduction

With recent advancements in communication technologies, medical devices and various drugs, home care medicine is becoming more familiar as a platform of best supportive care to patients with intractable tumors. Patients have more treatment options at home than before, including intravenous antibiotics, transfusions, opioids and oxygen therapies. The development of electronic devices such as mobile phones, tablet computers and electronic clinical charts has also facilitated smooth communications between patients and medical staffs. Moreover, because of the increasing medical care expenditures especially for the elderly, the social health-care system is facilitating a transition of medical care from hospitals to patients' homes.

While home care can sometimes impose physical or mental burdens on caregivers, there are many advantages to home care such as reduced frequencies of hospital visits as well as facilitation of patient relaxation at home and increased time spent with family members, pets, and favorite surroundings. Furthermore, even for patients eligible for chemotherapy or radiation therapy, the incorporation of home care into outpatient clinics also helps continue ongoing treatments by reducing the frequencies

Takashi Ishida and Kota Ohashi contributed equally to this work.

✉ Takahiro Suzuki  
tasuzuki-ky@umin.net

<sup>1</sup> Department of Transfusion and Cell Transplantation, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0374, Japan

<sup>2</sup> TOTUS Home Care Clinic, 4-22-7-102 Iwato Minami, Komae, Tokyo 201-0005, Japan

<sup>3</sup> Department of Hematology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0374, Japan

<sup>4</sup> Department of Nephrology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0374, Japan





## Safety and Seropositivity after Live Attenuated Vaccine in Adult Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation



Takatoshi Aoki<sup>1</sup>, Tomohiko Kamimura<sup>1</sup>, Shuro Yoshida<sup>2</sup>, Yasuo Mori<sup>3</sup>, Masanori Kadowaki<sup>4</sup>, Kentaro Kohno<sup>5</sup>, Daisuke Ishihara<sup>1</sup>, Shingo Urata<sup>1</sup>, Takeshi Sugio<sup>3</sup>, Kenjiro Kamezaki<sup>3,6</sup>, Koji Kato<sup>3</sup>, Yoshikiyo Ito<sup>1,7</sup>, Tetsuya Eto<sup>2</sup>, Koichi Akashi<sup>3</sup>, Toshihiro Miyamoto<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Hematology, Harasanshin Hospital, Fukuoka, Japan

<sup>2</sup> Department of Hematology, Hamanomachi Hospital, Fukuoka, Japan

<sup>3</sup> Department of Medicine and Biosystemic Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<sup>4</sup> Department of Hematology, National Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

<sup>5</sup> Department of Hematology/Oncology, Japan Community Health Care Organization Kyusyu Hospital, Kitakyushu, Japan

<sup>6</sup> Department of Internal Medicine, Kyusyu University Beppu Hospital, Beppu, Japan

<sup>7</sup> Department of Hematology, Imamura General Hospitals, Kagoshima, Japan

### Article history:

Received 20 January 2019

Accepted 1 April 2019

### Key Words:

Vaccination  
HSCT  
Adult  
Measles  
Rubella  
Mumps  
VZV

### ABSTRACT

Vaccination against vaccine-preventable diseases (VPDs) is highly recommended for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients by several guidelines; however, the safety and seropositivity after live attenuated vaccines remain unclear in adult HSCT recipients. We analyzed titers of antibodies against measles, rubella, mumps, and varicella zoster virus (VZV) from Japanese adult patients who underwent allogeneic HSCT (allo-HSCT) (n = 74), autologous HSCT (auto-HSCT) (n = 39), or chemotherapy (n = 93). The seropositive rates for measles, rubella, mumps, and VZV in allo-HSCT recipients were 20.2%, 36.4%, 5.4%, and 55.4%, respectively. These rates were equivalent to those in auto-HSCT recipients but were significantly lower than those in patients receiving chemotherapy. Antibody titers tended to gradually decrease with time. Twenty-nine allo-HSCT recipients and 8 auto-HSCT recipients received live attenuated vaccines against VPDs for which they tested seronegative. The titers of antibodies against measles, rubella, and mumps significantly increased after 2 shots of vaccine, and the seropositive rate increased up to 19%, 30%, and 27%, respectively. Three patients (8.1%) experienced mild adverse events, which resolved promptly, indicating safe administration of the live attenuated vaccines. In multivariate analysis, history of chronic graft-versus-host disease was significantly associated with high seropositivity for measles as well as high seroconversion rate for measles after vaccination. Live attenuated vaccines against VPDs were safely administered in seronegative adult HSCT recipients. A further observational study is crucial to evaluate the efficacy of vaccination in seronegative HSCT patients.

© 2019 American Society for Blood and Marrow Transplantation.

### INTRODUCTION

Several guidelines for vaccination of the immunocompromised host recommend that recipients of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) receive vaccination against vaccine-preventable diseases (VPDs) [1–4]. Long-term survivors after HSCT can eventually develop life-threatening infectious complications as a result of the loss of their immunity, although the hematologic diseases remain cured. Therefore, it becomes more important to manage

infections adequately, especially if they can be prevented in advance. In addition, several outbreaks of measles have been documented around the world [5,6], and severe or fatal measles infections have been reported in HSCT recipients [7,8]. Previous reports have demonstrated the safety and efficacy of immunization against VPDs such as measles, rubella, mumps, and varicella zoster virus (VZV) in pediatric HSCT recipients [9–11]; however, few studies have evaluated the seropositivity for VPDs and safety of live attenuated vaccines in adult HSCT recipients. In addition to HSCT, the emergence of new, more effective therapies, such as molecular-targeted therapy and cancer immunotherapy, has increasingly benefited patients with hematologic malignancies. However, it is still unknown whether immunization against VPDs is needed for patients who receive the newly developed innovative treatments. In

Financial disclosure: See Acknowledgments on page 1585.

\* Correspondence and reprint requests: Toshihiro Miyamoto, MD, PhD, Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.

E-mail address: [toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp) (T. Miyamoto).

<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.04.006>

1083-8791/© 2019 American Society for Blood and Marrow Transplantation.



# 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

Shuro Yoshida<sup>1</sup> · Yuju Ohno<sup>2</sup> · Koji Nagafuji<sup>3</sup> · Goichi Yoshimoto<sup>4</sup> · Takeshi Sugio<sup>4</sup> · Tomohiko Kamimura<sup>5</sup> · Takanori Ohta<sup>2</sup> · Ken Takase<sup>6</sup> · Hideho Henzan<sup>1</sup> · Tsuyoshi Muta<sup>7</sup> · Hiromi Iwasaki<sup>6</sup> · Ryosuke Ogawa<sup>7</sup> · Tetsuya Eto<sup>1</sup> · Koichi Akashi<sup>4</sup> · Toshihiro Miyamoto<sup>4</sup>

Received: 11 May 2019 / Accepted: 11 September 2019 / Published online: 18 October 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

Umbilical cord blood transplantation (UCBT) is a curative treatment for hematological malignancies. However, appropriate prophylaxis against graft-versus-host disease (GVHD), aimed at obtaining rapid and stable engraftment and avoiding toxicity, remains controversial in UCBT. We retrospectively compared outcomes in 409 patients who received calcineurin inhibitors (CIs) plus conventional-dose methotrexate (conv-MTX/CIs,  $n = 77$ ; methotrexate, 10 mg/m<sup>2</sup> on day 1, 7 mg/m<sup>2</sup> on days 3 and 6) with those who received CIs plus reduced-dose methotrexate (reduced-MTX/CIs,  $n = 209$ ; methotrexate, 5 mg/m<sup>2</sup> or 5 mg/body on days 1, 3, and 6) or CIs with mycophenolate mofetil (MMF/CIs,  $n = 123$ ) for GVHD prophylaxis after UCBT. The cumulative incidence of neutrophil engraftment was significantly higher in the reduced-MTX/CI (82.3%) and MMF/CI (86.6%) groups than the conv-MTX/CI (71.4%) group ( $p = 0.014$ ), although there were no differences in platelet recovery or infectious complications among the three groups. The incidence and severity of GVHD were comparable among the three groups, and there were no significant differences in transplantation-related mortality among the three groups. In conclusion, GVHD prophylaxis with reduced-dose methotrexate and MMF was closely associated with high incidence of neutrophil engraftment without an effect on the incidence and severity of GVHD, which was compared to GVHD prophylaxis with conventional-dose methotrexate.

**Keywords** GVHD · Prophylaxis · Reduced-dose · Methotrexate · MMF · UCBT

✉ Toshihiro Miyamoto  
toshmiya@intmed1.mcd.kyushu-u.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Hematology, J, Hamanomachi Hospital, Fukuoka, Japan

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center, Kitakyushu, Japan

<sup>3</sup> Division of Hematology/Oncology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

<sup>4</sup> Department of Medicine and Biosystemic Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

<sup>5</sup> Department of Hematology, Harasanshin Hospital, Fukuoka, Japan

<sup>6</sup> Department of Hematology, National Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

<sup>7</sup> Department of Hematology, Japan Community Health Care Organization Kyushu Hospital, Kitakyushu, Japan

## Introduction

During the past decade, umbilical cord blood (UCB) has been increasingly used as an alternative hematopoietic stem cell source for allogeneic bone marrow (BM) or peripheral blood stem cells (PBSC) because of its potential advantages of rapid availability and lower risk of graft-versus-host disease (GVHD), which has permitted less stringent human leukocyte antigen (HLA) matching [1]. However, UCB transplantation (UCBT) is associated with delayed neutrophil and platelet recovery and a higher incidence of engraftment failure compared with BM or PBSC, which is a major issue that remains to be solved. In addition, GVHD is a major complication after UCBT as well. Thus, appropriate prophylaxis with immunosuppressants is important to obtain rapid engraftment to further improve outcomes in patients undergoing UCBT [2–4].



RESEARCH ARTICLE



# 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

Shinichi Kako<sup>1</sup> | Yoshinobu Kanda<sup>1</sup> | Makoto Onizuka<sup>2</sup> | Nobuyuki Aotsuka<sup>3</sup> | Kensuke Usuki<sup>4</sup> | Takayoshi Tachibana<sup>5</sup> | Takeshi Kobayashi<sup>6</sup> | Jun Kato<sup>7</sup> | Shingo Yano<sup>8</sup> | Hiroaki Shimizu<sup>9</sup> | Katsuhiko Shono<sup>10</sup> | Masatsugu Tanaka<sup>11</sup> | Shokichi Tsukamoto<sup>12</sup> | Takehiko Mori<sup>7</sup> | Etsuko Yamazaki<sup>13</sup> | Yuho Najima<sup>6</sup> | Akira Hangaishi<sup>4</sup> | Takumi Hoshino<sup>14</sup> | Reiko Watanabe<sup>15</sup> | Kenji Matsumoto<sup>11,13</sup> | Shinichiro Okamoto<sup>7</sup> for Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT)

<sup>1</sup>Division of Hematology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan

<sup>2</sup>Department of Hematology and Oncology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan

<sup>3</sup>Division of Hematology-Oncology, Japanese Red Cross Society Narita Hospital, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of Hematology, NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>5</sup>Department of Hematology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan

<sup>6</sup>Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan

<sup>7</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>8</sup>Division of Clinical Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>9</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University, Gunma, Japan

<sup>10</sup>Department of Hematology, Chiba Aoba Municipal Hospital, Chiba, Japan

<sup>11</sup>Department of Hematology, Kanagawa Cancer Center, Kanagawa, Japan

<sup>12</sup>Department of Hematology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>13</sup>Department of Hematology and Clinical Immunology, Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan

<sup>14</sup>Leukemia Research Center, Saiseikai Maebashi Hospital, Gunma, Japan

<sup>15</sup>Department of Hematology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama, Japan

## Correspondence

Shinichi Kako, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University Saitama Medical Center, 1-847 Amanuma, Omiya-ku, Saitama-city, Saitama 330-8503, Japan.  
Email: shinichikako@asahi-net.email.ne.jp

## Abstract

The optimal pre-transplant conditioning for aplastic anemia (AA) remains unclear. We performed a prospective study on allogeneic transplantation from a related or unrelated donor for adult patients with AA. We assessed whether reduced-dose cyclophosphamide (CY) could decrease toxicity while maintaining engraftment, and low-dose thymoglobulin could safely prevent graft-vs-host disease (GVHD). The pre-transplant conditioning regimen consisted of fludarabine 120 mg/m<sup>2</sup>, CY 100 mg/kg, and thymoglobulin 2.5 mg/kg with or without 2 Gy of total body irradiation. Twenty-seven patients with a median age of 36 years were analyzed. Sixteen patients received graft from related donors. The stem cell source was bone marrow in





ELSEVIER

# Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: [www.bbmt.org](http://www.bbmt.org)

Allogeneic – Adult

## Mixed Chimerism and Secondary Graft Failure in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia



Shinichi Kako<sup>1,\*</sup>, Hirohito Yamazaki<sup>2</sup>, Kazuteru Ohashi<sup>3</sup>, Yukiyasu Ozawa<sup>4</sup>, Shuichi Ota<sup>5</sup>, Yoshinobu Kanda<sup>1</sup>, Tetsuo Maeda<sup>6</sup>, Jun Kato<sup>7</sup>, Ken Ishiyama<sup>8</sup>, Ken-ichi Matsuoka<sup>9</sup>, Toshihiro Miyamoto<sup>10</sup>, Hiroatsu Iida<sup>11</sup>, Kazuhiro Ikegame<sup>12</sup>, Takahiro Fukuda<sup>13</sup>, Tatsuo Ichinohe<sup>14</sup>, Yoshiko Atsuta<sup>15</sup>, Takehiko Mori<sup>7</sup>, on behalf of the Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation

<sup>1</sup> Division of Hematology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan<sup>2</sup> Division of Transfusion Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan<sup>3</sup> Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan<sup>4</sup> Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Japan<sup>5</sup> Department of Hematology, Sapporo Hokuyu Hospital, Sapporo, Japan<sup>6</sup> Department of Hematology and Oncology, Osaka University Hospital, Osaka, Japan<sup>7</sup> Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan<sup>8</sup> Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan<sup>9</sup> Division of Hematology/Oncology, Okayama University Hospital, Hiroshima, Japan<sup>10</sup> Medicine and Biosystemic Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan<sup>11</sup> Division of Cell Therapy, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan<sup>12</sup> Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan<sup>13</sup> Hematopoietic Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan<sup>14</sup> Department of Hematology and Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan<sup>15</sup> Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation, Nagoya, Japan**Article history:**

Received 6 August 2019

Accepted 1 October 2019

**Keywords:**

Aplastic anemia  
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation  
Mixed chimerism  
Secondary graft failure

**A B S T R A C T**

Mixed chimerism (MC) and/or secondary graft failure (SGF) with recipient- or donor-type chimerism is a major obstacle in allogeneic transplantation for aplastic anemia (AA). From a registry database in Japan, patients with AA age >15 years who underwent a first allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation between 2000 and 2014 and achieved engraftment were included in this study. MC that did not require either granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) or transfusion support (group 1), MC (not SGF) that required G-CSF and/or transfusion support (group 2), SGF with MC or complete recipient-type chimerism (group 3), and SGF with complete donor-type chimerism (group 4) developed in 26, 16, 19, and 17 patients, respectively. The overall median duration of follow-up for survivors was 1727 days. The overall survival (OS) was 90.4% at 1 year and 83.5% at 5 years in patients without MC or SGF (n = 340), which was not different from the OS in groups 1 and 2. However, inferior OS was observed in group 3 (1 year, 52.1%; 5 years, 52.1%) and group 4 (1 year, 82.4%; 5 years, 56.3%). In multivariate analyses, the use of fludarabine (Flu) and the absence of irradiation in conditioning were associated with the development of SGF with MC or complete recipient-type chimerism, and the use of Flu in conditioning was associated with SGF with complete donor-type chimerism. In conclusion, the use of Flu may affect the occurrence of SGF with both recipient-type and donor-type chimerism.

© 2019 American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Published by Elsevier Inc.

**Financial disclosure:** See Acknowledgments on page 450.

\*Correspondence and reprint requests: Shinichi Kako, MD, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University Saitama Medical Center, 1-847 Amanuma, Omiya-ku, Saitama-city, Saitama 330-8503, Japan.

E-mail address: [shinichikako@asahi-net.email.ne.jp](mailto:shinichikako@asahi-net.email.ne.jp) (S. Kako).

**INTRODUCTION**

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective and curative treatment option for patients with aplastic anemia (AA). High-dose cyclophosphamide (Cy) (200 mg/kg) combined with antithymocyte globulin (ATG) is frequently used as a conditioning regimen and has shown excellent outcomes, especially in HSCT from an HLA-matched sibling [1]. However, the cardiotoxicity of high-dose Cy is a major problem [2], because patients with AA often have

<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.10.004>

1083-8791/© 2019 American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Published by Elsevier Inc.



## Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia

Takehiko Mori<sup>1</sup> · Yasushi Onishi<sup>2</sup> · Yukiyasu Ozawa<sup>3</sup> · Chiaki Kato<sup>4</sup> · Tatsuyuki Kai<sup>5</sup> · Yoshinobu Kanda<sup>6</sup> · Mineo Kurokawa<sup>7</sup> · Masatsugu Tanaka<sup>8</sup> · Takashi Ashida<sup>9</sup> · Yasushi Sawayama<sup>10</sup> · Takahiro Fukuda<sup>11</sup> · Tatsuo Ichinohe<sup>12</sup> · Yoshiko Atsuta<sup>13,14</sup> · Hirohito Yamazaki<sup>15</sup>

Received: 21 December 2018 / Revised: 1 April 2019 / Accepted: 2 April 2019 / Published online: 8 April 2019  
© Japanese Society of Hematology 2019

### Abstract

Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for hepatitis-associated aplastic anemia have not been fully evaluated. In the present study, the outcomes of 37 adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia who underwent allogeneic HSCT were retrospectively analyzed using the registry database of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The median age of the patients was 24 years (range, 16–61). The median period between diagnosis of hepatitis-associated aplastic anemia and HSCT was 6.0 months (range, 0.5–430.8). Stem cell sources were bone marrow ( $N=19$ ) or peripheral blood stem cells ( $N=5$ ) from an HLA-identical sibling or bone marrow ( $N=11$ ) and cord blood ( $N=2$ ) from an unrelated donor. The majority of conditioning regimens were fludarabine-based or high-dose cyclophosphamide-based. In all but 2 cases of early death, neutrophil engraftment was achieved. At the time of analysis, 32 patients were alive, with a median follow-up of 54.1 months. Five-year overall and failure-free survival rates were 86.0% (95% CI, 69.4–93.9%) and 75.0% (95% CI, 57.4–86.2%), respectively. Despite the heterogeneity in transplant procedures in a small number of patients, these results suggest that allogeneic HSCT is safe for use in hepatitis-associated aplastic anemia with a low rate of transplant-related mortality.

**Keywords** Hepatitis-associated aplastic anemia · Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation · Conditioning · Engraftment · Transplant-related mortality

✉ Takehiko Mori  
tmori@a3.keio.jp

<sup>1</sup> Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Hospital, Miyagi, Japan

<sup>3</sup> Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>4</sup> Department of Hematology, Meitetsu Hospital, Aichi, Japan

<sup>5</sup> Division of Hematology, Kita-Fukushima Medical Center, Fukushima, Japan

<sup>6</sup> Division of Hematology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan

<sup>7</sup> Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

<sup>8</sup> Department of Hematology, Kanagawa Cancer Center, Kanagawa, Japan

<sup>9</sup> Division of Hematology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan

<sup>10</sup> Department of Hematology, Atomic Bomb Disease and Hibakusha Medicine Unit, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

<sup>11</sup> Hematopoietic Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<sup>12</sup> Department of Hematology and Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

<sup>13</sup> Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation, Nagoya, Japan

<sup>14</sup> Department of Healthcare Administration, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>15</sup> Division of Transfusion Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan



# Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis

Takaaki Konuma<sup>1</sup> | Yoshimitsu Shimomura<sup>2</sup> | Yukiyasu Ozawa<sup>3</sup> | Yasunori Ueda<sup>4</sup> | Naoyuki Uchida<sup>5</sup> | Makoto Onizuka<sup>6</sup> | Megumi Akiyama<sup>7</sup> | Takehiko Mori<sup>8</sup> | Hirohisa Nakamae<sup>9</sup> | Yuju Ohno<sup>10</sup> | Souichi Shiratori<sup>11</sup> | Yasushi Onishi<sup>12</sup> | Yoshinobu Kanda<sup>13</sup> | Takahiro Fukuda<sup>14</sup> | Yoshiko Atsuta<sup>15,16</sup> | Ken Ishiyama<sup>17</sup> |

Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

<sup>1</sup>Department of Hematology/Oncology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Hematology, Kobe City Hospital Organization, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

<sup>3</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Japan

<sup>4</sup>Department of Hematology and Oncology, Kurashiki Central Hospital, Kurashiki, Japan

<sup>5</sup>Department of Hematology, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

<sup>6</sup>Department of Hematology and Oncology, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan

<sup>7</sup>Hematology Division, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

<sup>8</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>9</sup>Hematology, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan

<sup>10</sup>Department of Internal Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center, Kitakyushu, Japan

<sup>11</sup>Department of Hematology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan

<sup>12</sup>Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

<sup>13</sup>Division of Hematology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan

<sup>14</sup>Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Centre Hospital, Tokyo, Japan

## Abstract

To reduce post-transplant relapse, acute myeloid leukemia (AML) type remission induction chemotherapy has been attempted to reduce disease burden before allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in patients with advanced myelodysplastic syndrome (MDS). However, the efficacy of induction chemotherapy before HCT is unclear. We retrospectively analyzed the Japanese registration data of 605 adult patients, who had received allogeneic HCT for advanced MDS between 2001 and 2016, to compare the post-transplant relapse between patients who received induction chemotherapy followed by allogeneic HCT and those who received upfront HCT. Propensity score matching identified 230 patients from each cohort. There were no significant differences in overall survival and non-relapse mortality between the two groups. The cumulative incidence of relapse was significantly higher in patients who received induction chemotherapy than those who received upfront HCT. In the subgroup analyses, upfront HCT had a significantly reduced relapse incidence among patients with poor cytogenetics, those with higher international prognostic scoring system at diagnosis, and those who received reduced-intensity conditioning. Our results suggested that AML type remission induction chemotherapy before HCT did not improve post-transplant relapse and survival for adult patients with advanced MDS. Upfront HCT is preferable for patients with a poor karyotype.

## KEYWORDS

myelodysplastic syndrome, allogeneic hematopoietic cell transplantation, induction chemotherapy, cytoreductive treatment, relapse, propensity score matched analysis





## A germline *HLTF* mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination

Kensuke Takaoka<sup>1</sup> · Masahito Kawazu<sup>2</sup> · Junji Koya<sup>1</sup> · Akihito Yoshimi<sup>1</sup> · Yosuke Masamoto<sup>1</sup> · Hiroaki Maki<sup>1</sup> · Takashi Toya<sup>1</sup> · Takashi Kobayashi<sup>1</sup> · Yasuhito Nannya<sup>1</sup> · Shunya Arai<sup>1</sup> · Toshihide Ueno<sup>3</sup> · Hironori Ueno<sup>4</sup> · Kenshi Suzuki<sup>5</sup> · Hironori Harada<sup>6</sup> · Atsushi Manabe<sup>7</sup> · Yasuhide Hayashi<sup>8</sup> · Hiroyuki Mano<sup>3,9</sup> · Mineo Kurokawa<sup>1</sup>

Received: 9 July 2018 / Revised: 27 November 2018 / Accepted: 27 December 2018 / Published online: 29 January 2019  
© Springer Nature Limited 2019

### Abstract

Although several causal genes of familial myelodysplastic syndromes (MDS) have been identified, the genetic landscape and the molecular pathogenesis are not totally understood. To explore novel driver genes and their pathogenetic significance, we performed whole-exome sequence analysis of four individuals from a familial MDS pedigree and 10 candidate single-nucleotide variants (*C9orf43*, *CYP7B1*, *EFHB*, *ENTPD7*, *FAM160B2*, *HELZ2*, *HLTF*, *INPP5J*, *ITPKB*, and *RYK*) were identified. Knockdown screening revealed that *Hlrf* downregulation enhanced colony-forming capacity of primary murine bone marrow (BM) stem/progenitor cells.  $\gamma$ H2AX immunofluorescent staining assay revealed increased DNA damage in a human acute myeloid leukemia (AML) cell line ectopically expressing HLTF E259K, which was not observed in cells expressing wild-type HLTF. Silencing of *HLTF* in human AML cells also led to DNA damage, indicating that *HLTF* E259K is a loss-of-function mutation. Molecularly, we found that an E259K mutation reduced the binding capacity of HLTF with ubiquitin-conjugating enzymes, methanesulfonate sensitive 2 and ubiquitin-conjugating enzyme E2N, resulting in impaired polyubiquitination of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in *HLTF* E259K-transduced cells. In summary, our results indicate that a familial MDS-associated *HLTF* E259K germline mutation induces accumulation of DNA double-strand breaks, possibly through impaired PCNA polyubiquitination.

These authors contributed equally: Kensuke Takaoka, Masahito Kawazu

**Supplementary information** The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41375-019-0385-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Mineo Kurokawa  
kurokawa-ky@umin.ac.jp

- <sup>1</sup> Department of Hematology and Oncology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- <sup>2</sup> Department of Medical Genomics, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- <sup>3</sup> Department of Cellular Signaling, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- <sup>4</sup> Department of Hematology, Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

### Introduction

The myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of clonal disorders of hematopoietic stem cells, characterized by bone marrow (BM) dysplasia and ineffective hematopoiesis [1, 2]. Previous comprehensive mutational analyses uncovered the genetic landscape of sporadic MDS, including frequent alterations in *Tet methylcytosine dioxygenase 2 (TET2)*, *splicing factor 3b subunit 1 (SF3B1)*, *additional sex combs like 1, transcriptional*

- <sup>5</sup> Department of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan
- <sup>6</sup> School of Life Sciences, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo, Japan
- <sup>7</sup> Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan
- <sup>8</sup> Department of Hematology/Oncology, Gunma Children's Medical Center, Gunma, Japan
- <sup>9</sup> National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan

**LETTER TO THE EDITOR**

# Pediatric patients with cancer predisposition in Japan: Results of a questionnaire survey

To the Editor:

Approximately 10% of children with cancer have germline pathogenic variants in cancer predisposition genes.<sup>1-3</sup> Recent reports have demonstrated that patients with cancer predisposition benefit from a particular treatment and that surveillance according to the risk of developing certain cancers contributes to better survival.<sup>4-6</sup> Accordingly, there is an urgent requirement for establishing clinical infrastructure in Japan. To address these issues, the Japanese Pediatric Hereditary Tumor Study Group was formed in 2017. The group investigated the current medical condition of pediatric patients with cancer predisposition because presently no data are available on the number of pediatric patients with cancer predisposition and on the associated diagnosis and management by pediatric oncologists in Japan. A questionnaire was mailed to 107 hospitals accredited by the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. The questionnaire comprised close-ended questions regarding (1) the number and age of the patients they followed up in a 1-year period, (2) the diagnosis of the patients, (3) the use of genetic testing, and (4) whether they provide any particular care in addition to routine care for the survivors. Responses were received from 82 (76.6%) hospitals. In total, 937 patients with cancer predisposition underwent follow-up within a 1-year period in 2017. Of them, 451 were being treated for or had a history of malignancy and 486 did not; diagnosis was confirmed through genetic testing in 153 (33.9%) of the former and 193 (39.7%) of the latter patients. The remaining patients were diagnosed clinically without genetic testing (Figures 1A and B). Twenty-eight percent of all patients were aged  $\geq 15$  years (Figure 1C); of all hospitals, 64% experienced  $< 10$  cases per year (Figure 1D). For performing genetic analysis, 63 hospitals used institutional laboratories and 10 outsourced the testing to commercial laboratories. The cost of testing was covered by research funding in 59 hospitals; however, in nine hospitals, the patients paid themselves. During follow-up of cancer survivors, 42 (51%) hospitals offered specific/additional care according to cancer risk. Open-ended questions related to the problems and needs revealed several issues, including "limited availability of genetic testing," "lack of insurance coverage for surveillance and genetic testing," "difficulty in transition to adult care," and "lack of clinicians and genetic counselors with knowledge of this field."

This survey has several limitations. First, diagnostic criteria are not standardized across physicians and the availability of genetic testing is limited. Therefore, it is possible that we underestimated the number of patients. Second, respondents were pediatric oncologists, and

patients followed up by other specialists may not have been included. Importantly, however, our survey showed that in Japan, nearly 1000 children, adolescents, and young adults with cancer predisposition undergo follow-up. Most genetic testing was conducted in research settings with support from research funds. Surveillance strategies vary across institutions maybe because of the lack of insurance coverage for testing and the lack of a standard protocol of cancer surveillance in Japan. Furthermore, our results suggest that most patients and families are followed up by physicians with limited experience. Therefore, in addition to appropriate clinical care, promotion and standardization of genetic testing are needed to provide patients and practitioners with adequate information that comprises the pros and cons of this testing.

## ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to physicians who responded to this survey, and we thank the members of our study group. The authors would like to thank Enago for the English language review. This work was supported by MHLW KAKENHI Grant Number 201708007A (T.K.).

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

## ORCID

Yoshiko Nakano  <https://orcid.org/0000-0001-5394-8194>

Fumito Yamazaki  <https://orcid.org/0000-0002-3579-634X>

Eiso Hiyama  <https://orcid.org/0000-0001-9179-5037>

Tadashi Kumamoto  <https://orcid.org/0000-0001-7325-5950>


Yoshiko Nakano<sup>1,2</sup> 


Yukiko Tsunematsu<sup>3</sup>

Fumito Yamazaki<sup>4,5</sup> 

Atsushi Manabe<sup>6</sup>

Akira Nakagawara<sup>7</sup>

Eiso Hiyama<sup>8</sup> 

Tadashi Kumamoto<sup>9</sup> 

<sup>1</sup>Division of Brain Tumor Translational Research, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Immunology and Genomics, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan



ORIGINAL ARTICLE

## Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis

R. Tazawa, T. Ueda, M. Abe, K. Tatsumi, R. Eda, S. Kondoh, K. Morimoto, Takeshi Tanaka, E. Yamaguchi, A. Takahashi, M. Oda, H. Ishii, S. Izumi, H. Sugiyama, A. Nakagawa, K. Tomii, M. Suzuki, S. Konno, S. Ohkouchi, N. Tode, T. Handa, T. Hirai, Y. Inoue, T. Arai, K. Asakawa, T. Sakagami, A. Hashimoto, Takahiro Tanaka, T. Takada, A. Mikami, N. Kitamura, and K. Nakata

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Pulmonary alveolar proteinosis is a disease characterized by abnormal accumulation of surfactant in the alveoli. Most cases are autoimmune and are associated with an autoantibody against granulocyte–macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) that prevents clearing of pulmonary surfactant by alveolar macrophages. An open-label, phase 2 study showed some therapeutic efficacy of inhaled recombinant human GM-CSF in patients with severe pulmonary alveolar proteinosis; however, the efficacy in patients with mild-to-moderate disease remains unclear.

#### METHODS

We conducted a double-blind, placebo-controlled trial of daily inhaled recombinant human GM-CSF (sargramostim), at a dose of 125  $\mu$ g twice daily for 7 days, every other week for 24 weeks, or placebo in 64 patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis who had a partial pressure of arterial oxygen ( $P_{aO_2}$ ) while breathing ambient air of less than 70 mm Hg (or <75 mm Hg in symptomatic patients). Patients with severe pulmonary alveolar proteinosis ( $P_{aO_2}$  <50 mm Hg) were excluded to avoid possible exacerbation of the disease in patients who were assigned to receive placebo. The primary end point was the change in the alveolar–arterial oxygen gradient between baseline and week 25.

#### RESULTS

The change in the mean ( $\pm$ SD) alveolar–arterial oxygen gradient was significantly better in the GM-CSF group (33 patients) than in the placebo group (30 patients) (mean change from baseline,  $-4.50\pm 9.03$  mm Hg vs.  $0.17\pm 10.50$  mm Hg;  $P=0.02$ ). The change between baseline and week 25 in the density of the lung field on computed tomography was also better in the GM-CSF group (between-group difference,  $-36.08$  Hounsfield units; 95% confidence interval,  $-61.58$  to  $-6.99$ , calculated with the use of the Mann–Whitney U test and the Hodges–Lehmann estimate of confidence intervals for pseudo-medians). Serious adverse events developed in 6 patients in the GM-CSF group and in 3 patients in the placebo group.

#### CONCLUSIONS

In this randomized, controlled trial, inhaled recombinant human GM-CSF was associated with a modest salutary effect on the laboratory outcome of arterial oxygen tension, and no clinical benefits were noted. (Funded by the Japan Agency for Medical Research and Development and the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; PAGE ClinicalTrials.gov number, NCT02835742; Japan Medical Association Center for Clinical Trials number, JMA-IIA00205.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Nakata at the Clinical and Translational Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital, 1-754 Asahimachidori, Niigata 951-8520, Japan, or at radical@med.niigata-u.ac.jp.

N Engl J Med 2019;381:923-32.

DOI: 10.1056/NEJMoa1816216

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

# MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Huan Liu, ... , Francis X. McCormack, Michael Borchers

*JCI Insight*. 2020. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132048>.

Research

In-Press Preview

Immunology

Pulmonology

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rare, smoking-related, lung disease characterized by dendritic cell (DC) accumulation, bronchiolocentric nodule formation, and cystic lung remodeling. Approximately 50% of PLCH patients harbor somatic BRAF-V600E mutations in cells of the myeloid/monocyte lineage. However, the rarity of the disease and lack of animal models has impeded the study of PLCH pathogenesis. Here, we established a cigarette smoke (CS)-exposed, BRAF-V600E mutant mouse model that recapitulates many hallmark characteristics of PLCH. We show that CD11c-targeted expression of BRAF-V600E increases DC responsiveness to stimuli, including the chemokine CCL20, and that mutant DC accumulation in the lungs of CS-exposed mice is due to both increased cellular viability and enhanced recruitment. Moreover, we report that the chemokine CCL7 is secreted from DCs and human peripheral blood monocytes in a BRAF-V600E-dependent manner, suggesting a possible mechanism for recruitment of cells known to dominate PLCH lesions. Inflammatory lesions and airspace dilation in BRAF-V600E mice in response to CS are attenuated by transitioning animals to filtered air and treatment with a BRAF-V600E inhibitor, PLX4720. Collectively, this model provides mechanistic insights into the role of DCs, the BRAF-V600E mutation and CS exposure in PLCH pathogenesis, and provides a platform to develop therapeutic targets.

**Find the latest version:**

<https://jci.me/132048/pdf>



令和2年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 獨協医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉田 謙一郎



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 三谷 絹子 (ミタニ キヌコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学医科学研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	獨協医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



2020年 3月 3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 一般財団法人住友病院

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 秋山 富一 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 院長

(氏名・フリガナ) 金倉 譲 ・ カナクラ ユズル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健研究域医学系・教授  
(氏名・フリガナ) 中尾 眞二・ナカオ シンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 継続的にモニタリングを行う。 )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山本 文雄 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 廣川 誠 (ヒロカワ マコト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	秋田大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学  
 所属研究機関長 職名 総長  
 氏名 久保 千春



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院 ・ 教授  
 (氏名・フリガナ) 赤司 浩一 (アカシ コウイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂 印



次の職員の令和 元 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 原爆後障害医療研究所 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 宮崎 泰司 ・ ミヤザキ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科 血液・腫瘍内科学 教授  
(氏名・フリガナ) 高折 晃史 タカオリ アキフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学 医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



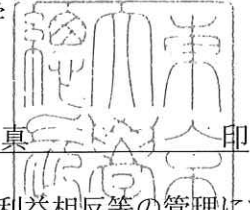
令和2年6月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授  
(氏名・フリガナ) 黒川 峰夫・ クロカウ ミネオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

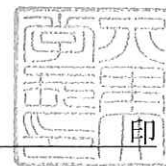
2020年3月2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北里大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 智夫



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授  
(氏名・フリガナ) 鈴木 隆浩・スズキ タカヒロ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北里大学医学部・病院 観察・疫学研究審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

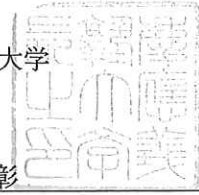
令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 岡本 真一郎・オカモト シンイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 9 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 神田 善伸 ・ カンダ ヨシノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学附属さいたま医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 准教授  
(氏名・フリガナ) 太田 晶子 (オオタ アキコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

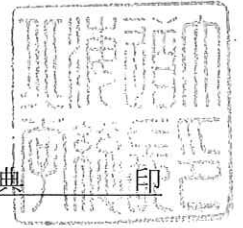
令和2年 3月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原正典 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究院・教授  
(氏名・フリガナ) 真部 淳・マナベ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



国立保健医療科学院長

殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 基

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医科学研究所 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 東條 有伸 ・ トウジョウ アリノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授  
(氏名・フリガナ) 巽 浩一郎・タツミ コウイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構  
近畿中央呼吸器センター  
所属研究機関長 職名 院長

氏名 林 清二 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター・臨床研究センター長  
(氏名・フリガナ) 井上 義一・イノウエ ヨシカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	近畿中央呼吸器センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。