

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 2 年末までの通算登録症例数は 452 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

2020 年には 17 例の登録があり、累計で 452 例

の登録数となった。登録患者の年齢の中央値は 69 歳（範囲 17 歳～99 歳）。男性 274 名。セントラルレビュー後の中央診断の内訳は、再不貧 98 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）14 例、意義不明の特発性血球減少症（idiopathic cytopenias of undetermined significance, ICUS）15 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 57 歳、MDS 69 歳、MDS/MPN 70 歳、ICUS 63 歳であった。

2017 年から 2020 年の間に 41 例に対してセントラルレビューを行った。

再不貧に関しては、施設診断 99 例のうち、セントラルレビューで再不貧と診断されたのは 82 名、その他、MDS 8 例、ICUS 1 例、PRCA 1 例であった。また MDS あるいは診断不明とされた症例のうち 9 例が再不貧と診断された。再不貧と診断された症例 91 例のフォローアップ期間は中央値 4.5 年。年齢中央値 57 歳（範囲 17 歳～92 歳）。男性 43 例。異形成を伴う症例 17 例。PNH 合併あり 38 例。経過中 7 例死亡、うち AML 1 例、感染症 3 例であった。

### D. 考察

本研究は、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に関して、倫理委員会の承認が得られ、令和 3 年度に開始予定である。

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) Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, Yoshizato T, Shiozawa Y, Saiki R, Malcovati L, Levine MF, Arango JE, Zhou Y, Solé F, Cargo CA, Haase D, Creignou M, Germing U, Zhang Y, Gundem G, Sarian A, van de Loosdrecht AA, Jädersten M, Tobiasson M, Kosmider O, Follo MY, Thol F, Pinheiro RF, Santini V, Kotsianidis I, Boulwood J, Santos FPS, Schanz J, Kasahara S, Ishikawa T, Tsurumi H, Takaori-Kondo A, Kiguchi T, Polprasert C, Bennett JM, Klimek VM, Savona MR, Belickova M, Ganster C, Palomo L, Sanz G, Ades L, Della Porta MG, Smith AG, Werner Y, Patel M, Viale A, Vanness K, Neuberg DS, Stevenson KE, Menghrajani K, Bolton KL, Fenaux P, Pellagatti A, Platzbecker U, Heuser M, Valent P, Chiba S, Miyazaki Y, Finelli C, Voso MT, Shih LY, Fontenay M, Jansen JH, Cervera J, Atsuta Y, Gattermann N, Ebert BL, Bejar R, Greenberg PL, Cazzola M, Hellström-Lindberg E, Ogawa S, Papaemmanuil E. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med*. 26(10): 1549-1556, 2020.
- 2) Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobeck AT, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. *Blood*. 137(3): 336-348, 2021.
- 3) Ochi Y, Kon A, Sakata T, Nakagawa MM, Nakazawa N, Kakuta M, Kataoka K, Koseki H, Nakayama M, Morishita D, Tsuruyama T, Saiki R, Yoda A, Okuda R, Yoshizato T, Yoshida K, Shiozawa Y, Nannya Y, Kotani S, Kogure Y, Kakiuchi N, Nishimura T, Makishima H, Malcovati L, Yokoyama A, Takeuchi K, Sugihara E, Sato TA, Sanada M, Takaori-Kondo A, Cazzola M, Kengaku M, Miyano S, Shirahige K, Suzuki HI, Ogawa S. Combined Cohesin-RUNX1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Discov*. 10(6): 836-853, 2020.
- 4) Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, C SK, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat*. 41(1): 122-128, 2020.
- 5) Mori J, Kaji S, Kawai H, Kida S, Tsubokura M, Fukatsu M, Harada K, Noji H, Ikezoe T, Maeda T, Matsuda A. Assessment of dysplasia in bone marrow smear with convolutional neural network. *Sci rep*. 10(1): 14734, 2020.
- 6) Jun Ho Jang, Tomiyama Y, Miyazaki K, Nagafuji K, Usuki K, Uoshima N, Fujisaki T, Kosugi H, Matsumura I, Sasaki K, Kizaki M, Sawa M, Hidaka M, Kobayashi N, Ichikawa S, Yonemura Y, Enokitani, K Matsuda A, Ozawa K, Mitani K, Jong Wook Lee, Nakao S. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/II , multicentre, open-label study. *Bri J Haematol*. 192(1): 190-199, 2021.
- 7) Imada K, Obara N, Iida H, majo K, Maeda T, Usuki K, Fanghong Z, Hombo Y, Tajima T, Kumagai A, Matsuda A, Nakao S.

Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-naïve Patients with Aplastic Anemia in Japan. *Intern Med.* 2020 in Press.

- 8) Fujishima N, Kohmaru J, Koyota S, Kuba K, Saga T, Omokawa A, Moritoki Y, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Tohyama K, Yamasaki H, Usuki K, Nakashima Y, Sato S, Miyazaki Y, Nannya Y, Ogawa S, Sawada K, Mitani, K, Hirokawa M. Clonal hematopoiesis in adult pure red cell aplasia. *Sci Rep.* 11(1): 2253, 2021.
- 9) Maeda T, Matsuda A, Asou C, Okamura D, Tanae K, Kohri M, Ishikawa M, Takahashi N, Tsukasaki K, Kawai N, Asou N, Bessho M. Prognostic impact of peripheral blood Wilms' tumour 1 mRNA expression levels in response to azacytidine in MDS: A single-centre analysis. *Leuk Res Rep.* 15: 100231, 2020.
- 10) Zhong C, Kayamori K, Koide S, Shinoda D, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Nagai Y, Mimura N, Sakaida E, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Yamaguchi K, Furukawa Y, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Iwama A. Efficacy of the novel tubulin polymerization inhibitor PTC-028 for myelodysplastic syndrome. *Cancer Sci.* 111: 4336-4347, 2020.
- 11) Kayamori K, Nagai Y, Zhong C, Kaito S, Shinoda D, Koide S, Kuribayashi W, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Yamashita M, Mimura N, Becker H, Izawa K, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Sakaida E, Yokote K, Iwama A. DHODH inhibition synergizes with DNA-demethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood Adv.* 5: 438-450, 2021.
- 12) Yanagisawa H, Mizuta S, Kawabata H, Fujimoto S, Sakai T, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Yamada K, Fukushima T, Kyoda K, Masaki Y. Faggot cells in acute myeloid leukemia with t(7;11)(p15;p15) and NUP98-HOXA9 fusion. *Ann Hematol.* 2020 in Press.
- 13) Kawabata H. The pathogenesis of anemia in inflammation. *Rinsho Ketsueki.* 61(9): 1105-1111, 2020.

## 2. 学会発表

- 1) 森甚一, 鍛冶静雄, 河合宏紀, 木田智士, 坪倉 正治, 深津真彦, 原田佳代, 野地秀義, 池添隆之, 前田智也, 松田晃. 深層学習モデルを用いた骨髄スメアの異形成判定. 第82回日本血液学会学術集会 2020/10/10 京都
- 2) 前田智也, 松田晃, 諫田淳也, 川端浩, 石川

隆之, 通山薫, 荒関かやの, 新保敬, 波多智子, 鈴木隆浩, 茅野 秀一, 臼杵 憲祐, 新堂真紀, 有馬 靖佳, 直川匡晴, 太田晶子, 千葉滋, 宮崎泰司, 中尾眞二, 小澤敬也, 荒井俊也, 黒川峰夫, 高折晃史, 三谷 絹子. 5q-を除く FAB-RA 症例での各血球系統の異形成が与える予後への影響: 特発性造血障害調査研究班報告. 第82回日本血液学会学術集会 2020/10/10 京都

- 3) Shibayama H, Morita Y, Ichikawa M, Nannya Y, Hanamoto H, Maeda T, Hata T, Miyamoto T, Kawabata H, Takeuchi K, Tanaka H, Kishimoto J, Miyano S, Matsumura I, Ogawa S, Akashi K, Kanakura Y, Mitani K: ASXL1 mutations predict a poor response to darbepoetin alfa in anemic patients with low-risk MDS. 第82回日本血液学会学術集会 2020/10/10 京都
- 4) Hanamoto H, Morita Y, Ichikawa M, Nannya Y, Shibayama H, Maeda Y, Hata T, Miyamoto T, Kawabata H, Takeuchi K, Tanaka H, Kishimoto J, Miyano S, Matsumura I, Ogawa S, Akashi K, Kanakura Y, Mitani K: ASXL1 Mutations Predict a Poor Response to Darbepoetin Alfa in Anemic Patients with Low-Risk MDS: A Multicenter, Phase II Study. 62nd Annual Meeting of the American Society of Hematology. 2020/12/7 San Diego, CA.
- 5) Fujimoto S, Kawabata H, Yanagisawa H, Sakai T, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y: Three patients who developed glycemic dysregulation after administration of azacitidine. 第82回日本血液学会学術集会 2020/10/10 京都

## 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。