

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。昨年度（本研究班のI期3年目）は、「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た。本年度は製本版を全国規模で配布した。

再生不良性貧血の領域では、HLA クラス I アレル欠失（HLA (-)）白血球の有無の解析を行った663例の予後調査を行った。その結果、中央値で51か月の観察期間中、HLA(-)白血球が検出された127例の中でMDS/AMLに進展した例は1例もなかったのに対して、HLA(-)白血球陰性の418例のうち17例がMDS/AMLに移行し、10年時点での移行率は5.8%であった。年齢、性別、再生不良性貧血の重症度を含む多変量解析において、HLA(-)白血球の存在はMDS/AMLへの移行リスクが低いことを示す有意な因子であった。したがって、HLA(-)白血球の存在は、免疫抑制療法に対する高反応性だけでなく、クローン性造血異常への進展が起こりにくいことを示す予後良好因子であると考えられた。

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、令和元年および令和2年に第1回目の追跡調査が行われた。現在、結果を集計・解析中である。

溶血性貧血の領域では、遺伝子解析が必要と判断された発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）症例を対象として、責任遺伝子として圧倒的に多いPIGA遺伝子をまず大阪大学血液・腫瘍内科において解析し、PIGA遺伝子異常が同定できない場合においてのみ、大阪大学微生物病研究所（木下タロウ博士）に、他のGPI-AP生合成関連遺伝子の網羅的変異解析を依頼する、PNH責任遺伝子解析スクリーニングシステムを構築した。

MDSの領域では、再生不良性貧血とMDSの臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューを継続した。令和2年末までの登録症例数は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が予後を改善するという結果は得られなかった。一方で血球回復などの臨床的効果は一定の例において見られていた。低リスク MDS に対するアザシチジン治療適応については、さらに詳細な検討が必要と考えられる。一方、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、アンケートによる全国調査を実施した。最後に、北里大学病院における骨髄検査施行全症例を対象に環状鉄芽球 (RS) の存在状況を調査し、RS に関する疫学検討を行った。その結果、MDS-RS は全 MDS の 17% を占めており、低リスク MDS の 26.7% に達することが明らかとなった。

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。最近では、JAK2 阻害薬による治療や同種造血幹細胞移植が施行され、予後の改善がみられる。二次性骨髄線維症も 8 年間で 486 例の症例集積があり、2 年生存率は 71.4% で、原発性骨髄線維症とほぼ同等の予後であった。

疫学領域では、新たな指定難病患者データベースを用いて、我が国の再生不良性貧血の最新の疫学像として、新規受給者数、性・年齢分布、発病年齢分布、重症度分布、有所見状況、治療状況、治療効果などの基本的実態を明らかにした。指定難病患者データベースの入力率は約 60% で、従前の旧データベースと大きな違いはなく、全国規模の疫学像を把握できる有用なデータベースと考えられた。

造血幹細胞移植の領域では、再生不良性貧血、MDS などの特発性造血障害に対する造血幹細胞移植の至適化を目指し、MDS に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を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として実施し、平成 30 年 1 月に 110 症例の登録を完了した。R2 年度は全症例のデータを固定し解析に移行した。

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では、「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。また、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班(1997, 2007) による診断基準の見直しも計画している。

## 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

石田 文宏

信州大学医学部保健学系

検査技術科学専攻病因・病体検査学 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・ヒパクシヤ

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

鈴木 隆浩

北里大学医学部

血液内科学 教授

太田晶子

埼玉医科大学医学部

社会医学 准教授

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

張替秀郎

東北大学大学院医学系研究科

血液免疫病学分野 教授

東條 有伸

東京大学

医科学研究所 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、京都大学 小川誠司教授と協力して、特発性造血障害疾患に対するゲノム解析研究を推進している。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

日本人患者における HLA クラス I アレル欠失（HLA (-)）白血球と再生不良性貧血の長期予後との関係を明らかにするため、これまで HLA (-) 白血球検出を試みた 663 例の再生不良性貧血患者の予後調査を行った。

## 2. 赤芽球癆

後天性慢性赤芽球癆に対する至適治療の確立のため、前向きコホート研究のデザインのもとに、一次エンドポイントとして後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントとして免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後を縦断的に調査した。

## 3. 溶血性貧血（PNH）

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、長年、

“*PIGA* 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、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(*PIGA*-PNH)”と定義されてきたが、*PIGT* 変異(*PIGT*-PNH)や*PIGB*変異(*PIGB*-PNH)によるPNH症例の報告がなされ、定義も見直された。PNHの遺伝子診断のための系統的な解析システムを構築した。

#### 4. 骨髄異形成症候群 (MDS)

##### 前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

本研究は、再生不良性貧血とMDSの臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに本邦における標準的治療法の開発のための基礎資料の作成を目的としている。

##### 低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

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。

##### 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。

##### 造血器疾患における骨髄環状鉄芽球割合についての解析

MDSやその他造血器疾患全症例における環状鉄芽球(RS)の存在割合を解析し、その疫学を検討する。

#### 5. 骨髄線維症

わが国における原発性骨髄線維症の臨床像、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

指定難病患者データベースを用いて、再生不良性貧血の患者数(受給者数)、性・年齢分布、発病年齢分布、生活状況、重症度、臨床所見の有所見状況、治療実態の分析を行い最新の疫学像を明らかにするとともに、データベースの有用性を検討することを目的とする。

#### 7. 造血幹細胞移植

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求する。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も行う。

#### 8. 小児領域

##### 小児再生不良性貧血／骨髄異形成症候群

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。

##### 遺伝性鉄芽球性貧血

本邦における遺伝性鉄芽球性貧血の病態・遺伝子異常を明らかにし、鉄芽球性貧血の診断ガイドラインを確立させることを目的とする。

#### 9. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

##### 成人LCHに関する研究

「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を構築する。

##### 肺LCH (PLCH) に関する研究

PLCHの診断に必要なバイオマーカーを同定し、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班、難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班(1997, 2007, 2018)による診断基準のアップデートを目指す。

##### B. 研究方法

本領域でわが国を代表する専門家に、研究分担者・研究協力者として全国から参加を得て、研究

を推進する。日本血液学会、日本造血細胞移植学会、日本小児血液・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2年7月10日、令和3年1月29日）開催した。

## 1. 再生不良性貧血

2010年から2020年にかけてフローサイトメトリー、droplet digital PCR、SNP アレイ、次世代シーケンス法などにより、HLA(-)白血球の検出を試みた633例の再生不良性貧血患者を対象とした。患者の年齢は2歳から91歳（中央値60歳）、重症度の内訳は、非重症例が69.8%、重症例が30.2%、最重症例が9.0%であった。観察期間は1-492か月（中央値55か月）であった。

## 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、登録医の承諾が得ら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）

*PIGA* 遺伝子変異の頻度が極めて高いので、まず、*PIGA* 遺伝子に対してターゲットディープシーケンスを行う。*PIGA* 遺伝子変異を認めない場合は、GPI-AP 生合成関連遺伝子を対象とした網羅的なシーケンスやエクソーム解析を行い、その他の変異を同定する。

## 4. 骨髄異形成症候群（MDS）

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

本研究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。

造血器疾患における骨髄環状鉄芽球割合についての解析

2016年1月より2020年9月の間に骨髄検査を施行した全症例における骨髄RS割合を集計し、MDS 全症例における MDS-RS 発症頻度および MDS 以外の造血器疾患における RS の存在状況を網羅的に解析した。

## 5. 骨髄線維症

日本血液学会認定施設を対象に、原発性・二次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。原発性は、1999年から2015年3月まで、二次性は2012年以降の診断例に関し、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り

スクファクター、予後予測の検討、治療実態の把握をおこなった。

## 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2015年～2017年の再生不良性貧血臨床調査個人票(2020年10月現在入力済みデータ)を入手した。各年のデータ入力率を確認したうえで、各年の受給者数(患者数)を、性別、年齢階級別、発病年齢階級別、都道府県別、新規・更新別に分析した。介護認定状況、生活状況、病型、診断、臨床所見、検査所見、重症度、治療などの個人票の各項目について、新規・更新別に分析した。

## 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

### 小児再生不良性貧血／骨髓異形成症候群

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。

### 遺伝性鉄芽球性貧血

難治性疾患克服事業「遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準と治療法の確立」班から引き続き行っている全国調査で見出された症例・家系について既知の鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異解析を行う。既知の遺伝子変異が認められない家系については、「稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究」班において次世代シーケンサーによる全エクソン解析あるいは全ゲノム解析を行う。この解析において候補遺伝子が見出された場合は、本班でその機能解析を行う。

## 9. ランゲルハンス細胞組織球症

### 成人LCHに関する研究

全国483の日本血液学会認定研修施設を対象として行った一次調査の結果、診療経験を有し二次調査に参加可能な施設に研究倫理申請を依頼し、東京大学医科学研究所において一括申請を含めて承認された調査票(疾患登録票)を送付した。調査票は、①患者背景、②発症・診断、③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。

### 肺LCH (PLCH) に関する研究

- (1) PLCH 喫煙モデルから得られた成績から示唆される血清バイオマーカーを用いて、喫煙関連肺疾患、嚢胞性肺疾患との鑑別への応用を検討する。
- (2) 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班、難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班(1997, 2007, 2018)による診断基準のアップデートを行い、案を作成した後、検証を行う。

(倫理面への配慮)

全国規模の臨床情報の調査にあたっては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づ

き、患者の人権擁護と個人情報保護の観点から、資料の収集と取り扱いには十分留意する。公費負担対象疾患の臨床調査個人票データの取り扱い及び保管に関しては、施設の倫理審査を受ける。その他の医学研究あるいは患者検体の収集と利用に関しては、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

HLA(-)白血球は、127例(29%)の患者に検出され、全顆粒球中のHLA(-)顆粒球の占める割合は、0.04%~100% (中央値19.7%)であった。免疫抑制療法に対する反応性は、HLA(-)白血球陽性例で87.5%、陰性例で75.2%と、前者が有意に高かった。中央値で51か月の観察期間中、HLA(-)白血球が検出された127例の中でMDS/AMLに進展した例は1例も見られなかった。これに対して、HLA(-)白血球陰性の418例では17例がMDS/AMLに移行していた。10年時点でのMDS/AMLへの移行率はHLA(-)白血球陽性例では0%であったのに対して、陰性例では5.8%であった。年齢、性別、AAの重症度などを含めて多変量解析を行ったところ、HLA(-)白血球の存在は、MDS/AMLへの移行リスクが有意に低いことを示す唯一の因子であった。以上の結果から、HLA(-)白血球は再生不良性貧血患者において、免疫抑制療法に対する高反応性だけでなく、クローン性造血異常への進展が起こりにくいことを示す予後良好因子であると考えられた。

### 2. 赤芽球癆

研究計画は2016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。登録医より181例について研究参加への同意を得た。103症例が登録された。免疫抑制薬の初回寛解導入療法奏効率は、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。22例が死亡していた。2019年に初回予後調査を実施した。2020年4月の研究責任者の交代に伴い、研究代表施設の変更およびデータ移管に関して信州大学医倫理委員会で承認された。11月には第2回目の予後調査を実施した。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)

システム構築に先立って、当院通院中の症例に対して検証を行った。現在までに5例の解析を行い、全例にPIGA遺伝子変異を認めた。また5例中2例に対しては、それぞれのPIGA遺伝子変異に対してサンガー法による確認を行った。ターゲットディープシーケンシングで同定された変異を、サンガー法でも確認することができた。PIGA遺伝子変異を複数認め、オリゴクローナルに存在している症例を確認した。

### 4. 骨髄異形成症候群 (MDS)

#### 前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

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、再生不良性貧血98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)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、再生不良性貧血57歳、MDS69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。再生不良性貧血に関しては、施設診断 99 例のうち、セントラルレビューで再生不良性貧血と診断されたのは 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 例が再生不良性貧血と診断された。再生不良性貧血と診断された症例 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。

#### 低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

対象となる症例は 491 例で、AZA 治療を受けたのは 53 例 (AZA 群)、AZA 以外の治療を受けたのは 456 例 (非 AZA 群) であった。年齢中央値は AZA 群 70 歳、非 AZA 群 76 歳でいずれの群も男性が多かった。非 AZA 群はさらに、免疫抑制療法を受けた例 (IST 群 50 例)、ダルベポエチン投与を受けた例 (ESA 群 39 例)、最良支持療法を受けた例 (BSC 群 347 例) に分けられた。AZA 投与がなされた理由としては、輸血依存、経過中の芽球増加、予後不良染色体の存在が多かった。AZA 群を含めたそれぞれの生存期間中央値は、IST 群：未到達、ESA 群 91 か月、BSC 群 58 か月、AZA 群 29 か月であり、有意差がみられた ( $P < 0.001$ )。治療法選択を含めて、生存に関連する因子を多変量解析を用いて検討した。年齢 (若年で良好)、性別 (女性で良好)、IPSS リスク群、輸血依存、免疫抑制療法、ダルベポエチン治療が挙げられたが、AZA 治療については BSC からの予後改善効果が明らかではなかった。さらに、AZA 治療反応の有無を加えたモデルで多変量解析を行ったが、AZA 治療抵抗性は予後不良と関連したものの ( $P < 0.001$ )、AZA 治療反応あり、AZA 治療後不変は予後改善には結びついていなかった。

#### 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 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。令和元年度・二年度は二次調査について東京大学医学部附属病院及び研究協力施設において倫理委員会承認後、低リスク MDS 症例 (IPSS-R 中間型リスク群を含む) について症例別の調査票を作成している。現時点で全国 24 施設から調査票 (1065 症例) を提出頂き、現在も調査票の回収・集計中である。現時点で回答が得られている 1065 症例について、年齢中央値 76 歳、男女比 60.2%対 39.8%、診断時輸血依存症例は赤血球 19.4%、血小板 4.3% であった。輸血療法以外では、赤血球造血刺激因子製剤、蛋白同化ホルモン、アザシチジンが選択される頻度が高かった。また輸血非依存症例の約 60% で診断時 MDS に対して経過観察をされていた。

#### 造血器疾患における骨髓環状鉄芽球割合についての解析

対象期間中に骨髓検査を行った症例は、1,409 例であり、性別は男性 791 例、女性 618 例、年齢中央値は 70 歳 (16～96 歳) であった。対象症例中、94 例が MDS と診断され、芽球増加を伴わない MDS (MDS- $\langle$ RS $\rangle$ -SLD, MDS- $\langle$ RS $\rangle$ -MLD, MDS-U; MDS without EB) は 60 例、芽球増加を伴う MDS (MDS-EB) は 34 例であった。ICUS と診断された症例は 30 例であった。MDS-RS と診断された症例は 16 例 (MDS-RS-SLD 7 例、MDS-RS-MLD 9 例) であり、MDS 症例の 17.0% であった。また、MDS-RS は MDS without EB の 26.7% を占めていた。MDS-EB において RS $\geq$ 5% となる症例は 7 例認められ、MDS-EB の 20.6% を占めており、高リスク MDS においても比較的多数例で 15% 以上の RS を伴うことが明らかとなった。ま

たRSが5%以上15%未満となる症例はMDS without EBにおいて3例(5%)、MDS-EBにおいて4例(11.8%)に認められた。AML-MRCで15%以上のRSを伴う症例は5例(AML-MRCの13.8%)とやや高頻度で認められたが、それ以外の骨髄性疾患(MPNおよびAML without MRC)では5%以上のRSを伴う症例は4例(2.6%)に留まり、低頻度であった。一方、非骨髄系疾患1,094例において5%以上のRSを伴う症例は11例(1.0%)であり、骨髄性疾患と比較してさらに低頻度であった。

同一症例のRS割合の推移を最大3年間にわたって追跡したところ、ICUS, MDS without EB, MDS-EB, AML-MRC, AML without MRCでそれぞれ1例ずつRS $\geq$ 5%までRSが増加する症例が存在し、経過中にRSが増加する症例の存在が明らかとなった。

## 5. 骨髄線維症

原発性骨髄線維症は、294施設より計782例の新規症例を集積した。初回アンケート調査への返信率は48%、フォローアップ調査への返信率は52~64%であった。主な調査終了理由は、患者死亡、転院であった。発症年齢中央値は66歳、男女比は2:1である。生存期間の中央値は4.0年であり、3年生存率は59.0%であった。死因は感染症、白血病への移行、出血、原疾患の増悪、の順に多く見られた。

二次性骨髄線維症は、143施設より486例を集積した。基礎疾患は、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、MDSが大半を占めた。前2者から移行した骨髄線維症の2年生存は、71.4%で、原発性骨髄線維症とほぼ同等であったが、死因は白血病への移行が多い傾向にあった。

国際予後スコアリングシステム DIPSS plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)は、わが国の原発性・二次性骨髄線維症の予後予測に有用であった。

治療として、原発性骨髄線維症では、同種造血幹細胞移植を受けた症例が53例、JAK2阻害薬ルキソリチニブによる治療を受けた症例が87例と、最

近3年間でこれらの治療を受けた症例が増加し、予後の改善がみられている。

## 6. 疫学

2015年、2016年の再生不良性貧血個人票の入力件数(入力率)はそれぞれ約5,617件(53.5%)、6499件(61.8%)であり、2014年以前の旧データベースの入力率と大きな違いはなかった。2017年の入力件数は2,901件(36.2%)と低かった。2017年の入力率が低いのは、2017年4月に個人票の書式変更があり、新書式のデータが含まれていないためである。2015年、2016年で、新規の占める割合は約11%、更新は約89%であり、2014年以前の旧データベースでの構成割合と大きな違いはなかった。

2016年受給者数(入力件数)は、新規729人、更新5,770人、全体で6,499人であった。2016年の個人票の新規受給の入力件数729と入力率61.8%から新規受給者の全数を「新規受給者全数=新規受給の入力件数/個人票入力率」として推計すると、1,180人であった。性比(女/男)は全体が1.46、新規1.15、更新1.53であった。

受給者の年齢分布では、40歳代で小さなピークを認め、50歳代から上昇し70歳代でピークを示した。発症年齢は20歳代と60歳代にピークを認めた。高齢層における発症年齢のピークは現在年齢分布よりも10歳ほど若くなっている。

病型分布では、新規・更新ともに特発性が約90%、特殊型7.4%であった。特殊型の内訳は、肝炎後が13.8%、AA-PNH症候群が69.7%、MDSとの境界型が13.4%であった。

重症度分布では、2016年の新規でStage3, 4, 5(やや重症、重症、最重症)が約70%を占め、治療後の更新では、これらは約20%と少なくなっていた。Stage1の占める割合は、新規で、2013年度14.5%から2015年8.2%、2016年8.4%と減少していた。更新においても2013年度61.4%から2015年56.8%、2016年56.3%と減少していた。

2016年新規受給者(n=729)の臨床所見有所見率

は、貧血症状 74.6%、出血症状 55.8%、感染の徴候 26.2%、骨髄低形成 90.4%、造血細胞の形態異常 8.4%であった。更新受給者 (n=5,770) では、貧血症状 39.4%、出血症状 21.7%、感染の徴候 9.8%、骨髄低形成 55.1%、造血細胞の形態異常 4.5%であった。新規における検査値中央値は Hb7.5g/dl、血小板  $1.7 \times 10^4$ /dl、好中球  $756/\mu\text{l}$  であり、更新では、Hb10.8g/dl、血小板  $9.0 \times 10^4$ /dl、好中球  $1,708/\mu\text{l}$  であった。

2016年受給者の治療状況では、免疫抑制療法は、新規で 55.6%、更新で 65.1%で実施されていた。更新では新規に比べて赤血球輸血、血小板輸血、サイトカイン類といった支持療法が大きく減少していた。アンドロゲン療法や造血幹細胞移植療法は増加していた。各療法とも、改善と判断された者は、更新では約 60~70%であったが、新規では約 20~40%と半数に満たなかった。(なお各療法とも悪化の割合は 10%未満であった。)

## 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開始した。令和 2 年度はデータ固定を完了し、解析を開始した。

再生不良性貧血については免疫抑制療法群の既存のデータが存在しないため、データベースの確立の方策を検討している。

## 8. 小児領域

### 小児再生不良性貧血／骨髄異形成症候群

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、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。

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。

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、北海道大学の研究倫理審査委員会の審査に付されている。今後、北海道内の小児と AYA 世代の血液疾患を扱っている施設および本研究班に参加している施設の倫理審査に付し、研究を開始する予定である。

### 遺伝性鉄芽球性貧血

本年度は新規の遺伝性鉄芽球性貧血症例の登録はなかったが、以前に登録された先天性鉄芽球性貧血疑いの症例についてエクソーム解析を行った結果、本邦では報告のない *HSPA9* 遺伝子の変異が認められたため、この変異が病態に有意に関連しているかどうか検討中である。

後天性鉄芽球性貧血の代表疾患である MDS-RS (MDS with ring sideroblasts) では、RNA スプライシング機構に関わる *SF3B1* 遺伝子変異を高頻度に認める。同遺伝子変異に伴う環状鉄芽球形成機構を明らかにする目的で、患者検体を用いた RNA-seq を行った結果、鉄-硫黄クラスターの合成に関わる *ABC7* の発現が低下していること、この *ABC7* の発現低下は先天性鉄芽球性貧血の原因遺伝子である *ALAS2* の翻訳低下をもたらすことが明らかとなった。

さらに、*ALAS2* 変異による鉄芽球性貧血モデルを解析した結果、*ALAS2* 変異が、グルタチオン合成の低下・鉄代謝の変化を介して脂質過酸化およびフェロトシス感受性を増大させる可能性が示された。

## 9. ランゲルハンス細胞組織球症 LCH に関する研究

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 38 施設(125 症例)に研究倫理申請を依頼し、27 施設より調査票を回収した 104 例中該当する 89 例について解析した結果、死亡 6 例(原病死 3 例)、性別は男性優位(61%)、発症時年齢は AYA 世代 47%、病型は多臓器型 56%、単一臓器多発性(主に多発骨型) 16%、病変部位の頻度は骨 50%、肺 30%、下垂体 20%、リンパ節 18%、皮膚 15%、肝臓 9%の順であった。

#### 肺LCH (PLCH) に関する研究

(1) BRAF-V600E 変異マウスを用いた PLCH 喫煙モデルからの検討で、各種サイトカインの発現を含めて喫煙との関連を報告した。

(2) 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班(1997, 2007)による診断基準は、最新の診断技術や、エビデンスを加味した診断基準案が求められる。

### D. 考察

#### 1. 再生不良性貧血

アメリカ NIH での検討とは異なり、HLA(-)白血球を有する再生不良性貧血患者では MDS/AML に移行するリスクが非常に低いことが明らかになった。これは欠失する HLA アレルが人種によって異なることが影響していると考えられる。2019 年の「再生不良性貧血診療の参照ガイド」では、年齢が 40 歳までの輸血依存性再生不良性貧血患者が HLA 一致同胞を有する場合、同種骨髄移植が第一選択の治療として推奨されている。この主な理由は、同種骨髄移植の成功率が高く、免疫抑制療法後の患者で問題となる「MDS/AML への移行」を心配する必要がないためである。今回の成績によって、HLA(-)白血球が陽性であった場合には、免疫抑制療法後であっても MDS/AML に移行するリスクが非常に低いことが示された。したがって、HLA 一致同胞からの同種骨髄移植が通常は勧められる再生不良性貧血患者においても、HLA(-)白血球が検出された場合には、治療関連毒性の低い免疫抑制療法を選択することが許容される可能性がある。

#### 2. 赤芽球癆

2004 年度の全国調査研究(Sawada ら、Haematologica 2007)での特発性赤芽球癆症例のシクロスポリン奏成功率は 74%で、本研究での初回寛解導入療法奏成功率もほぼ同等であり、また、シクロスポリンは免疫抑制薬の中で最も多く選択されていた。「赤芽球癆診療の参照ガイド」での記載を参照に臨床現場で治療されていることが示唆された。今後、本研究の症例登録時登録項目や予後調査継続および結果の解析により「赤芽球癆診療の参照ガイド」の改定に役立つ情報の創出につなげたい。

#### 3. 溶血性貧血 (PNH)

非典型 PNH 症例など示唆に富む症例では、大阪大学に相談が寄せられることが多い。まず、医学部において *PIGA* 遺伝子のスクリーニングを行い、変異を見出せない場合においてのみ、微生物病研究所で、GPI-AP 生合成関連遺伝子の網羅的解析を行う、PNH 責任遺伝子解析スクリーニングシステムを構築した。

#### 4. 骨髄異形成症候群 (MDS)

##### 前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

本研究では、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、日本で適応となっている低リスク MDS に対する AZA 治療の効果、特に予後への影響について他の治療との比較検討を行った。その結果、AZA 投与例は、輸血依存、芽球増加、予後不良染色

体陽性など、予後不良因子を有する例が多く、全体でみると免疫抑制療法、ダルベポエチン投与、最良支持療法を受けた症例より、有意に予後が不良であった。しかし、こうした生存にかかわる因子を調整したところ、AZA 治療は最良支持療法と予後に与える影響に差がみられなかった。さらに、AZA 治療への反応（血液学的改善、血球回復など）を考慮した解析においても、AZA 治療に反応することは予後改善には影響していなかった。つまり、AZA 治療抵抗性は予後不良と関連するが、AZA 治療という介入によって予後が改善するという結果は得られなかった。AZA 治療後に輸血非依存や血球回復など、低リスク MDS のマネージメントで临床上最も問題となる点の改善が得られた例があり、有効な例があることは確実であるが、それが生存の改善には結びついていなかったことになる。前向き試験で AZA 治療による予後改善が示されている高リスク例とは異なる結果となった。上述のように血球減少、輸血依存に対しては一定の効果があり、低リスク MDS に対する AZA 治療の際には、治療目的を十分に考慮する必要があると考えられた。低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

低リスク MDS 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。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。現在は調査進行中であるが、診断時情報や実際の治療選択・予後について実態が明らかになりつつある。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。

#### 造血器疾患における骨髓環状鉄芽球割合についての解析

MDS-RS の頻度は全 MDS の 17.0%であり、従来想定されていたわが国の MDS-RS 発症頻度より高値であった。MDS without EB（大多数は低リスク MDS と想定される）中では 26.7%を占めており、低リス

ク MDS における MDS-RS は従来認識されていたものより高頻度であることが想定される。また、MDS-EB 中にも RS □□5%となる症例が 20.6%認められており、RS はこれまで予想されていた以上に MDS 症例において高頻度で認められることが判明した。

RS □□5%となる症例は AML-MRC でも 10%以上に認められたが、AML without MRC や MPN など異形成を伴わない骨髓性疾患では頻度が大幅に低下している。これは異形成と RS の関連性を示唆する所見であると考えられる。また、非骨髓性疾患において 5%以上の RS を伴う症例は僅か 1.0%であり、ほとんど認められない。RS はやはり骨髓性疾患、特に異形成を伴う骨髓性疾患に偏在しており、この点も RS が骨髓系細胞および異形成と強く関連していることを支持している。後天的な RS 発生要因として *SF3BI* 変異が極めて重要であることが知られているが、今後は RS 陽性症例における *SF3BI* 変異の状態について解析を加えていくことが必要と考えられる。

本研究は単施設における解析結果であるため、施設バイアスの影響を受けている可能性は否定できない。わが国の MDS-RS 発症頻度をより明確にするためには、全症例を連続的に観察する多施設レジストリ研究が必要と考えられる。

#### 5. 骨髓線維症

現時点でわが国において診断時の予後予測には、これまで提唱されている予後予測モデルの中で、DIPSS plus の適応が最もよく、原発性・二次性骨髓線維症患者の治療方針を決定する指標として有用である。最近の傾向として、JAK2 阻害薬による治療や同種造血幹細胞移植を受ける症例が増加している。

#### 6. 疫学

新たな指定難病患者データベースを用いて、再生不良性貧血の臨床調査個人票の解析を行った。2015 年、2016 年の再生不良性貧血個人票の入力率は、約 54~62%で、従前の旧データベースの入力状況と大きな違いはなかった。新規・更新の構成

割合も過去のデータと比べ大きな違いは認められなかった。入力率が100%でないのは、都道府県により入力率が異なるためである。再生不良性貧血個人票の全体の入力率は60%前後であり、新規・更新の構成割合もこれまでと変わりがなく、都道府県によって疾患の疫学像が大きく異なるのであれば、指定難病患者データは、全国規模の疫学像を観察できる有用なデータベースと考えられた。

2016年新規受給者の全数は1,180人と推計された。性比(女/男)は全体が1.46、新規1.15、更新1.53であり、過去の個人票データから得られる知見とほぼ同様の結果であった。年齢分布、発病年齢分布も過去の報告での特性とほぼ同様の結果であった。

重症度分布で、Stage1の占める割合は、新規で2013年度14.5%から2015年8.2%、2016年8.4%と減少していた。難病法施行(2015年)にともない、2015年以降、受給認定において重症度基準(Stage2以上)が導入されたことの影響と考えられた。

臨床所見の有所見率、治療状況、治療効果について新規・更新患者のそれぞれの基本的実態を明らかにした。今後、年齢、発病後期間、重症度と、有所見状況・治療状況との関連などを詳しく検討する必要があると考える。

新たな指定難病患者データベースの入力状況は従前の旧データベースと大きな違いはなく、疾患の疫学特性を全国規模で把握できる有用なデータベースと考えられた。2017年以降の指定難病患者データベースでは個人票の書式変更やOCR入力導入など大きな変更がなされている。今後2017年以降のデータベースによる検討を継続することが重要と考える。

## 7. 造血幹細胞移植

令和2年度は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完了し、解析段階に入った。

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年度に国内治験が開始された。

## 8. 小児領域

### 小児再生不良性貧血/骨髄異形成症候群

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、2019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。*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。

### 遺伝性鉄芽球性貧血

遺伝性鉄芽球性貧血では、本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、計29例が登録され、うち69%と大多数は*ALAS2*の異常を認めた。うち約半数は*ALAS2*の補酵素であるビタミンB6が有効であるが、無効例は生涯にわたり輸血・鉄キレート療法を中心とした支持療法に依存する必要があるため新規治療法の開発が重要である。

*SF3B1*変異陽性のMDS-RSの臨床検体を用いたRNA-seqの結果、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の1つである*ABCB7*の発現異常を認めた。さらに*ABCB7*をノックダウンした遺伝性鉄芽球性貧血のモデル細胞の解析の結果、*ALAS2*の発現低下が環状鉄芽球形成機序として重要であることを明らかにした。

以上より、遺伝性・後天性鉄芽球性貧血には *ALAS2* 機能不全という共通の分子基盤が存在する可能性が示唆され、従ってフェロトーン経路の制御は *XLSA* のみならず、MDS-RS を含む多くの難治性鉄芽球性貧血に対する新規治療標的として有用である可能性が示唆された。

## 9. ランゲルハンス細胞組織球症

### LCH (PLCH) に関する研究

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。今回の全国調査によって一ヶ国89例の臨床データを解析できたことは非常に貴重である。また、成人LCHの患者背景、病型、罹患臓器および予後について欧米中心のAricoらの報告と人種差等を比較した所、性差や病型については特に差異は認めなかったが、罹患臓器でリンパ節と肝臓の頻度が高い点が注目される。どちらもリスク臓器であるため、治療方針を決定する場合の重要な情報となる。一方、成人LCHでは受診する診療科が多岐にわたることが判明したため、把握できない症例が相当数存在する可能性を考慮し、日本病理学会の協力を得て全国の病理診断科を対象とする同様の調査も並行して進めている。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。

### 肺LCH (PLCH) に関する研究

経気管支肺生検、気管支肺胞洗浄は小児では実施困難であるが成人では一般的な検査である。小児のLCHと成人のLCHの異なる点、アプローチの

相違を理解した上で、最終的には全年齢の診断基準、ガイドラインの作成が必要である。

## E. 結論

### 1. 再生不良性貧血

HLA(-)白血球は再生不良性貧血患者において、免疫抑制療法に対する高反応性だけでなく、クローン性造血異常への進展が起こりにくいことを示す予後良好因子であると考えられた。

### 2. 赤芽球癆

本事業により、国内外で類を見ない後天性慢性赤芽球癆のコホート研究の遂行が期待される。

### 3. 溶血性貧血 (PNH)

PNH 責任遺伝子解析スクリーニングシステムを構築した。引き続き症例を蓄積し、新規遺伝子変異の関与の解析とPNHの病態解明に努める。

### 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 治療では一定の血球回復効果が見られるが、予後改善効果は明らかではなかった。治療のリスク/ベネフィットを十分に考慮し、低リスク群への AZA 治療適応を確立するためのさらなる検討が必要である。

#### 低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

全国調査（アンケート調査）により MDS のリスク別の症例数分布が明らかとなった。上記結果に基づき低リスク MDS 症例について、症例毎の臨床情報を調査する二次調査を実施中である。

#### 造血器疾患における骨髓環状鉄芽球割合についての解析

MDS-RS は全 MDS の 17% を占めており、従来想定されていた以上の発症頻度であることが明らかとなった。わが国における MDS 病型を明らかにするため、今後は多施設共同レジストリ研究が必要であり、また各診療施設における鉄染色施行の徹底が重要である。

#### 5. 骨髓線維症

わが国の原発性・二次性骨髓線維症の臨床情報を集積した。国際予後スコアリングシステムの DIPSS-Plus は、わが国の症例においても予後予測に有用である。

#### 6. 疫学

新たな指定難病患者データベースを用いて、我が国の再生不良性貧血の最新の疫学像として、新規受給者数、年齢分布、発病年齢分布、重症度分布、有所見状況、治療状況、治療効果などの基本的実態を明らかにした。新たな指定難病患者データベースの入力率は約 60% で従前の旧データベースと大きな違いはなく、全国規模の疫学像を把握できる有用なデータベースと考えられた。

#### 7. 造血幹細胞移植

国際的にも再生不良性貧血・MDS 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

##### 小児再生不良性貧血／骨髓異形成症候群

先天性骨髓不全は、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る予定である。

##### 遺伝性鉄芽球性貧血

先天性・後天性鉄芽球性貧血の細胞モデルの解析及び臨床検体の解析を通じて、新たな鉄芽球性貧血の分子病態を見出した。

#### 9. ランゲルハンス細胞組織球症

##### LCH (PLCH) に関する研究

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し、貴重な臨床情報が取得できた。

##### 肺LCH (PLCH) に関する研究

喫煙関連物質は PLCH の発症に関連していると考えられる。成人の診断基準のアップデートを行う。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

- 論文発表
- Hosokawa K, Mizumaki H, Yoroidaka T, Maruyama H, Imi T, Tsuji N, Urushihara R, Tanabe M, Zaimoku Y, Nguyen MAT, Tran DC, Ishiyama K, Yamazaki H, Katagiri T, Takamatsu H, Hosomichi K, Tajima A, Azuma F, Ogawa S, Nakao S. HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. Blood, 2021 in press.
- Mizumaki H, Hosomichi K, Hosokawa K, Yoroidaka T, Imi T, Zaimoku Y, Katagiri T, Nguyen MAT, Tran DC, Elbadry MIY, Chonabayashi K, Yoshida Y, Takamatsu H, Ozawa T, Azuma F, Kishi H, Fujii Y, Ogawa S, Tajima A, Nakao S. A frequent

- nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia. *Haematologica*, 2020, in press.
3. Hosokawa K, Yamazaki H, Tanabe M, Imi T, Sugimori N, Nakao S. High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag. *Leukemia*, 2020, in press.
  4. 石田文宏. 後天性赤芽球癆の病態と治療研究の進歩. *臨床血液* 61(9) 92-98, 2020.
  5. Yamane T, Kawakami T, Sekiguchi N, Kobayashi J, Ueki T, Kobayashi H, Kwakami F, Nishina S, Sakai H, Ohimi K, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. High frequency of *STAT3* gene mutations in TCR  $\gamma\delta$  type T-cell large granular lymphocytic leukemia: Implications for molecular diagnostics. *Br J Haematol* 190(5):e301-e304, 2020.
  6. Fujishima N, Kohanaru J, Koyota S, Kuba K, saga T, Omokawa A, Moritoki Y, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Toyoma K, Yamasaki H, Usuki K, Nkashima Y, Sato S, Miyazaki Y, Nannya Y, Ogawa S, Sawada K, Hirokawa M. Clonal hematopoiesis in adult pure red cell aplasia. *Sci Reports* 11:2253, 2021.
  7. 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.
  8. Röth A, Araten DJ, Larratt L, Kulasekararaj AG, Maciejewski JP, Wilson A, Gustovic P, Kanakura Y. Beneficial effects of eculizumab regardless of prior transfusions or bone marrow disease: Results of the International PNH Registry. *Eur J Haematol* 105:561-570, 2020.
  9. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, Wilson A, Shayan G, Maciejewski JP. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 99:1505-1514, 2020.
  10. 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, Neuberger 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.
  11. Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobek AT, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. *Blood* 137(3): 336-348, 2021.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
15. 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. *Br J Haematol* 192(1): 190-199, 2021.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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 in response to azacytidine in MDS: A single-centre analysis. *Leuk Res Rep* 15: 100231, 2020.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Kawabata H. The pathogenesis of anemia in inflammation. *Rinsho Ketsueki* 61(9): 1105-1111, 2020.
  23. Toriyama E, Hata T, Yokota KI, Chiwata M, Kamijo R, Hashimoto M, Taguchi M, Horai M, Matsuo M, Matsuo E, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Tsushima H, Jo T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y. No clear survival benefit of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes: A retrospective study of Nagasaki. *Cancer Sci* 111(12):4490-4499, 2020.
  24. 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*. 61(7):1688-1694, 2020.
  25. Suzuki T. Treatment of transfusional iron overload. *Rinsho Ketsueki* 61(9):1205-11, 2020.
  26. Suzuki T. Iron metabolism and iron-refractory iron deficiency anemia. *Rinsho Ketsueki* 61(5):475-83, 2020.
  27. Horigome Y, Tadera N, Michishita Y, Motohashi T, Ishida T, Okina S, Kamata H, Miyazaki K, Suzuki T. Acute leukemia developing in the second trimester of pregnancy. *Rinsho Ketsueki* 61(8):865-9, 2020.
  28. 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(3):164-171, 2019.
  29. 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(6):675-682, 2019.
30. Mori Y, Choi I, Yoshimoto G, Muta T, Yamasaki S, Tanimoto K, Kamimura T, Iwasaki H, Ogawa R, Akashi K, Miyamoto T; Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. Phase I/II study of bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone treatment for relapsed and refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 111(5):673-680, 2020.
  31. Sakurai M, Okamoto S, Matsumura I, Murakami S, Takizawa M, Waki M, Hirano D, Watanabe-Nakaseko R, Kobayashi N, Iino M, Mitsui H, Ishikawa Y, Takahashi N, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Kizaki M, Ohnishi K, Naoe T, Akashi K. New TARGET investigators. Treatment outcomes of chronic-phase chronic myeloid leukemia with resistance and/or intolerance to a 1st-line tyrosine kinase inhibitor in Japan: the results of the New TARGET study 2nd-line. *Int J Hematol* 111(6):812-825, 2020.
  32. Jinnouchi F, Yamauchi T, Yurino A, Nunomura T, Nakano M, Iwamoto C, Obara T, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Maeda T, Miyamoto T, Baba E, Akashi K, Takenaka K. Establishment of a human SIRPA knock-in xenograft mouse model to study human hematopoietic and cancer stem cells. *Blood* 35(19):1661-1672, 2020.
  33. Tochigi T, Miyamoto T, Hatakeyama K, Sakoda T, Ishihara D, Irifune H, Shima T, Kato K, Maeda T, Ito T, Handa H, Akashi K, Kikushige Y. Aromatase is a novel neo-substrate of cereblon responsible for immunomodulatory drugs-induced thrombocytopenia. *Blood* 135(24):2146-2158, 2020.
  34. Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. *Int J Hematol* 113:134-144, 2021.
  35. Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, Umeda K, Mitsui T, Fujita N, Tomizawa D, Urayama KY, Ishida Y, Taga T, Takagi M, Adachi S, Manabe A, Imamura T, Koh K, Shimada A. Clinical features of children with polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. *eJHaem* 1:86-93, 2020.
  36. Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraiishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a RUNX1 mutation in Pearson syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 68:e28799, 2021.
  37. Hirabayashi S, Butler ER, Ohki K, Kiyokawa N, Bergmann AK, Möricke A, Boer JM, Cavé H, Cazzaniga G, Yeoh AEJ, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan C, Loh ML, Norén-Nyström U, Pastorczak A, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas OA, Harrison CJ, Moorman AV, Manabe A. Clinical characteristics and outcomes of B-ALL with *ZNF384* rearrangements: A retrospective analysis by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. *Leukemia*, in press.
  38. Ichikawa S, Fujiwara T, Saito K, Fukuhara N, Yokoyama H, Hatta S, Onodera K, Onishi Y, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H. A novel case of  $\gamma\delta$  T-cell leukemia with recurrent genetic abnormalities accompanied by agranulocytosis. *Ann Hematol* 2020. Doi: 10.1007/s00277-020-04241-w. in press.
  39. Kobayashi M, Ando S, Kawamata T, Makiyama J, Yokoyama K, Imai Y, Tojo A. Clinical features and outcomes of adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center experience. *Int J Hematol* 112(2): 185-92, 2020.
  40. Matsubara Y, Kobayashi M, Hijikata Y, Ota Y, Hirata Y, Lim LA, Yotsuyanagi H, Tojo A. Gastrointestinal lesion in adult-onset Langerhans cell histiocytosis. *Int J Clin Oncol* 25(11):1945-50, 2020.
  41. 東條有伸, 小林真之. ランゲルハンス細胞組織球症の基礎と臨床. *臨床血液* 61(9):1028-34, 2020.
  42. Huan Liu, Andrew R. Osterburg, Jennifer Flury, Zulma Swank, Dennis W. McGraw, Nishant Gupta, Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp, Ashish Kumar, Abdellatif Tazi, Yoshikazu Inoue, Masaki Hirose, Francis X. McCormack, Michael T. Borchers. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight* 5(4): e132048, 2020.
  43. 高野峻一, 橋和延, 榎本貴俊, 足立雄一, 東浩志, 井上義一. ネオシーダーによって再燃した肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例. *日呼吸誌* 9(1): 43-47. 2020.

2. 学会発表
1. Hosokawa K, et al. Clonal hematopoiesis by HLA class I allele-lacking hematopoietic stem cells and concomitant aberrant stem cells is rarely associated with clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. The 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. San Diego, 2020.
2. Kawakami T, Yamane T, Kawakami F, Kobayashi J, Sekiguchi N, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. Specific immunophenotype of CD8+T cells in patients with refractory pure red cell aplasia. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
3. Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Kobayashi J, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakao S, Hirokawa M, Nakazawa H, Ishida F. Clonal T cells and STAT3 mutations in acquired pure red cell aplasia. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
4. Ishida F. Recent progress in the diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
5. Barila G, Teramo A, Cheson H, Calabretto G, Chahal J, Vienzetto C, Almeida J, Shemo B, Min S, Gasparini VR, Pavan L, Oshimi K, Sokol L, Ishida F, Lamy T, Orfao A, Morice WG, Loughran T, Semenzato G, Zambello R. T-gamma/delta large granular lymphocyte leukemia identified a subset of patients with more symptomatic disease: Analysis of a collaborative international cohort of 130 patients. The 25<sup>th</sup> EHA meeting. Frankfurt, 2020.
6. 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. 京都, 2020.
7. 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, 白杵 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, 中尾真二, 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. 京都, 2020.
8. 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. 京都, 2020.
9. 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. The 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. San Diego, 2020.
10. 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. 京都, 2020.
11. Toriyama E, Hata T, Yokota K, Chiwata M, Kamijo R, Hashimoto M, Taguchi M, Horai M, Matsuo M, Matsuo E, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Tsushima H, Jo T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y. Azacitidine for lower-risk MDS in clinical practice: at multiple facilities in Nagasaki prefecture. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
12. Tsutsue S, Suzuki T, Kim H, Kuan YH W, Crawford B. Real-World Assessment of Nationwide Health Economic Burden and Treatment-Based Survival for Current Myelodysplastic Syndromes Treatment Practice in Japan. The 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. San Diego, 2020.
13. 田寺範行、羽山慧以、横山真喜、泉山和久、江畑晃一、道下雄介、堀米佑一、鎌田浩稔、翁祖誠、宮崎浩二、鈴木隆浩. 寒冷凝集素症ではリンパ性腫瘍が高率に合併する: 単施設後方視的解析の結果. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
14. 泉山和久、翁祖誠、江畑晃一、羽山慧以、横山真喜、田寺範行、堀米佑一、道下雄介、鎌田浩稔、宮崎浩二、鈴木隆浩. ダサチニブ関連腸炎の発症と治療についての単施設後方視的解析. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
15. 宮島律子、鎌田浩稔、鈴木隆浩、厚田幸一郎. CD20 陽性濾胞性リンパ腫患者におけるオビヌツズマブの血小板減少に関する検討. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
16. 堀米佑一、翁祖誠、鎌田浩稔、田寺範行、羽山慧以、横山真喜、道下雄介、泉山和久、江畑晃一、鈴木隆浩. 再発・難治性多発性骨髄腫における低用量開始イキサゾミブ療法の有効性についての後方視的検討. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
17. 横山真喜、新井翔太、江畑晃一、泉山和久、

該当なし

3. その他

研究班ホームページ：

<http://zoketsushogaihan.umin.jp>

羽山慧以、堀米佑一、田寺範行、鎌田浩稔、翁祖誠、鈴木隆浩、宮崎浩二。エミシズマブ定期投与患者の重篤な出血性事象に対して rFVIII 製剤の補充療法で管理した症例について。第 82 回日本血液学会学術集会。京都、2020。

18. 鈴木隆浩. 輸血後鉄過剰症の診療. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都、2020.
19. 鈴木隆浩. 造血器疾患と輸血後鉄過剰症. 第 44 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会シンポジウム. 2020.
20. 鈴木隆浩. 輸血後鉄過剰症の治療指針と今後の展開. 第 68 回日本輸血・細胞治療学学術総会. シンポジウム. 2020.
21. Fujiwara T, Suzuki C, Sasaki K, Sano S, Ono K, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Harigae H. FOG1-DEPENDENT TRANSCRIPTIONAL NETWORK INVOLVES GLUCOSE METABOLIC REGULATION OF ERYTHROID CELLS. The 25<sup>th</sup> EHA meeting. Frankfurt, 2020.
22. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. The 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. San Diego, 2020.
23. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. ROLE OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. The 25<sup>th</sup> EHA meeting. Frankfurt, 2020.
24. Fujiwara T, Ochi T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Establishment of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defect. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都、2020.
25. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都、2020.
26. 東條有伸. ランゲルハンス細胞組織球症の基礎と臨床. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都、2020.

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