

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・追跡調査研究・遺伝子研究

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 京都医療センター 血液内科・部長
研究協力者 諫田 淳也 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学講座・講師

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および遺伝子変異情報の収集からなる。令和 2 年度末までの通算登録症例数は 464 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い、登録された症例について毎年追跡調査を実施している。さらに、令和 3 年度から、難病プラットフォームを基盤とし、骨髄芽球が 5%以上の骨髄異形成症候群の症例登録も可能とした新たな研究を開始した。2023 年 3 月時点で 135 症例の登録が行われている。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登録し、追跡調査を行う。骨髄の芽球比率が 5%未満の症例や診断困難な症例については、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実施する。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。令和 3 年度から難病プラットフォームに基づく研究を開始、令

和 2 年度末までの旧研究登録 464 症例のうち 410 症例のデータが難病プラットフォームに移行可能となった。

（倫理面への配慮）

本研究の施行においては、「ヘルシンキ宣言」の倫理的精神に基づき、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」、「独立行政法人等の保有する個人情報に関する法律」、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」及び関連する法令、改正法令、研究実施計画書を遵守して実施する。

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な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

令和2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、再不貧57歳、MDS69歳、MDS/MPN70歳、ICUS63歳であった。

平成29年から令和2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、MDS8例、ICUS1例、PRCA1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AML1例、感染症3例であった。

さらに令和3年度からは難病プラットフォームに基づくあらたな研究を開始した。135症例の登録が行われ、そのうち99例に対してセントラルレビューが実施された。登録時診断の内訳は、再不貧33例、WHO分類でのMDS86例、意義不明の特発性血球減少症4例などであった。また紙ベースのCRFから、難病プラットフォームEDCを利用したeCRFに変更となった。

令和2年度までの旧研究登録464症例のうち410症例のデータが難病プラットフォームに移行可能となった。

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。遺伝子変異の情報も含めた上での議論を実施している。

E. 結論

本研究は、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。そのため、難病プラットフォームに基づき、遺伝子変異検査が実施可能な他班と情報共有できる体制を確立し、検体集積、遺伝子診断研究も包含した研究へと発展させた。症例登録数も増加しており、引き続き本研究を進めていきたい。

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. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nannya Y, Tobiasson M, Sato S, Bernard E, Ohtake S, Takeda J, Creignou M, Zhao L, Kusakabe M, Shibata Y, Nakamura N, Watanabe M, Hiramoto N, Shiozawa Y, Shiraiishi Y, Tanaka H, Yoshida K, Kakiuchi N, Makishima H, Nakagawa MM, Usuki K, Watanabe M, Imada K, Handa H, Taguchi M, Kiguchi T, Ohyashiki K, Ishikawa T,

- Takaori-Kondo A, Tsurumi H, Kasahara S, Chiba S, Naoe T, Miyano S, Papaemmanuil E, Miyazaki Y, Hellström Lindberg E, Ogawa S. Post-azacitidine clone size predicts outcome of patients with myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Blood Adv.* 2023 Mar 29. Online ahead of print.
- 2) Makishima H, Saiki R, Nannya Y, Korotev S, Gurnari C, Takeda J, Momozawa Y, Best S, Krishnamurthy P, Yoshizato T, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Nagata Y, Kakiuchi N, Onizuka M, Chiba K, Tanaka H, Kon A, Ochi Y, Nakagawa MM, Okuda R, Mori T, Yoda A, Itonaga H, Miyazaki Y, Sanada M, Ishikawa T, Chiba S, Tsurumi H, Kasahara S, Müller-Tidow C, Takaori-Kondo A, Ohyashiki K, Kiguchi T, Matsuda F, Jansen JH, Polprasert C, Blombery P, Kamatani Y, Miyano S, Malcovati L, Haferlach T, Kubo M, Cazzola M, Kulasekararaj AG, Godley LA, Maciejewski JP, Ogawa S. Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. *Blood.* 2023 Feb 2;141(5):534-549.
 - 3) Toratani K, Watanabe M, Kanda J, Oka T, Hyuga M, Arai Y, Iwasaki M, Sakurada M, Nannya Y, Ogawa S, Yamada T, Takaori-Kondo A. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for familial platelet disorder/acute myeloid leukemia with germline RUNX1 mutations. *Int J Hematol.* 2023 Mar 10. Online ahead of print.
 - 4) Kataoka A, Mizumoto C, Kanda J, Iwasaki M, Sakurada M, Oka T, Fujimoto M, Yamamoto Y, Yamashita K, Nannya Y, Ogawa S, Takaori-Kondo A. Successful azacitidine therapy for myelodysplastic syndrome associated with VEXAS syndrome. *Int J Hematol.* 2023 Jan 14. Online ahead of print.
 - 5) Itonaga H, Miyazaki Y, Aoki K, Shingai N, Ozawa Y, Fukuda T, Kataoka K, Kawakita T, Ueda Y, Ara T, Tanaka M, Katayama Y, Sawa M, Eto T, Kanda J, Atsuta Y, Ishiyama K. Allogeneic transplantation of bone marrow versus peripheral blood stem cells from HLA-identical relatives in patients with myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia: a propensity score analysis of a nationwide database. *Ann Hematol.* 2023 Mar 15. Online ahead of print.
 - 6) Konuma T, Itonaga H, Ishiyama K, Hamamura A, Uchida N, Ozawa Y, Katayama Y, Sakurai M, Ueda Y, Matsuoka KI, Kawakita T, Eto T, Ara T, Kanda J, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y. Progress in survival following three decades of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: A real-world registry study in Japan. *Am J Hematol.* 2023 Apr;98(4):E68-E71.
 - 7) Shimomura Y, Komukai S, Kitamura T, Sobue T, Kurosawa S, Doki N, Katayama Y, Ozawa Y, Matsuoka KI, Tanaka T, Kako S, Sawa M, Kanda Y, Nakamae H, Nakazawa H, Ueda Y, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K. Identifying the optimal conditioning intensity for stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome: a machine learning analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2023 Feb;58(2):186-194.
 - 8) Itonaga H, Kida M, Hamamura A, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Ueda Y, Kataoka K, Katayama Y, Ota S, Matsuoka KI, Kondo T, Eto T, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y, Ishiyama K. Outcome of therapy-related myelodysplastic syndrome and oligoblastic acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol.* 2022 Oct;40(4):752-762.
 - 9) Kurosawa S, Shimomura Y, Itonaga H, Najima Y, Kobayashi T, Ozawa Y, Kanda Y, Kako S, Kawakita T, Matsuoka KI, Maruyama Y, Ota S, Nakazawa H, Imada K, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Conditioning With Fludarabine/Busulfan for Myelodysplastic Syndrome: A Propensity Score-Matched Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jun;28(6):323.e1-323.e9.
 - 10) Nakazawa H, Sakai K, Ohta A, Fujishima N, Matsuda A, Hosokawa K, Nakamura F, Nakao S, Mitani K, Ishida F. Incidence of acquired pure red cell aplasia: a nationwide epidemiologic analysis with 2 registry databases in Japan. *Blood Adv.* 6(24):6282-6290. 2022
 - 11) Matsuda A, Imada K, Obara N, Iida H, Yamazaki H, Tomiyama Y, Miyamura K, Sasaki O, Maeda T, Ohta K, Usuki K,

Tokumine Y, Imajo K, Okamoto Y, Murakami M, Nakao S. Dysmegakaryopoiesis and Transient Mild Increase in Bone Marrow Blasts in Patients With Aplastic Anemia Treated With Eltrombopag May Be Signs of Hematologic Improvement and Not Portend Clonal Evolution. Am J Clin Pathol. 158(5): 604-615. 2022.

2. 学会発表

- 1) Mitani K, Lee JW, Jang JH, 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, Murotani K, Shimizu M, Matsuda A, Ozawa K, Nakao S. Efficacy and Safety of Long-Term Romiplostim Use for Refractory Aplastic Anemia 第 64 回米国血液学会 2022.12.12. ニューオリンズ.
- 2) Yamazaki H, Lee JW, Jang JH, Sawa M, Kizaki M, Tomiyama Y, Nagafuji K, Usuki K, Gau JP, Morit Y, Tang JL, Chang H, Noshiro M, Matsuda A, Ozawa K, Mitani K, Kanda Y, Nakao S. Efficacy and Safety of Romiplostim added to Immunosuppressive Therapy as a First-Line Treatment in Patients with Aplastic Anemia: A Phase 2/3 Clinical Trial. EHA2022Congress. 2022.06.10. ウィーン
- 3) 前田智也, 松田晃, 諫田淳也, 川端浩, 石川隆之, 通山薫, 北中明, 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. Characteristic and prognostic impact of erythroid dysplasia in aplastic anemia: a prospective cohort. 第 84 回日本血液学会学術集会 2022.10.15. 福岡.
- 4) 中澤英之, 酒井香生子, 太田晶子, 藤島直人, 松田晃, 細川浩平, 中村文美, 中尾眞二, 三谷絹子, 石田文宏. Incidence of acquired pure red cell aplasia in Japan. 第 84 回日本血液学会学術集会 2022.10.15. 福岡.
- 5) 三谷絹子, Jong Wook Lee, Jun Ho Jang, 富山佳昭, 宮崎浩二, 長藤宏司, 臼杵憲祐, 魚嶋伸彦, 藤崎智明, 小杉浩史, 松村到, 佐々木光, 澤正史, 日高道弘, 小林直樹, 市川聡, 米村雄士, 室谷健太, 清水麻実, 松田晃, 小澤敬也, 中尾眞二. Long-term efficacy and safety of

romiplostim in refractory aplastic anemia. 第 84 回日本血液学会学術集会 2022.10.15. 福岡.

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。