

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/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における  
自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについての検討

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

MDS は未分化造血細胞に発生した変異に伴うクローン性疾患であるが、低リスク MDS と診断された症例の一部に免疫抑制療法が有用な症例が存在する。このような症例では再生不良性貧血と同様の免疫病態による造血不全が存在すると想定されるが、本病態については知見が限られておりその取り扱いにおいて診療現場には困惑が存在する。本研究では、このような再生不良性貧血と MDS の境界領域と考えられる病態について、これまでの知見を集積することで総体的なレビューを行い、その病態や取り扱いについてエキスパートオピニオンを作成した。

### A. 研究目的

MDS は未分化造血細胞に発生した変異に伴うクローン性疾患であるが、低リスク MDS と診断された症例の一部に免疫抑制療法が有用な症例が存在する。このような症例では再生不良性貧血 (AA) と同様の免疫病態による造血不全が病態形成に関わると考えられ、低リスク MDS の中には免疫病態を基盤とする AA との境界（重複）例が含まれることが想定されるが、そのような境界・重複例の病態や適切な診断について診療現場で利用できる体系的な資料は少ない。

そこで、本研究では AA/MDS 境界例と低リスク MDS における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについて、診療現場への提言および今後の課題を明らかにすることを目的に調査研究を行った。

### B. 研究方法

本研究では、ワーキンググループ (WG) を編成し、執筆と相互 review を行った。

(倫理面への配慮)

該当せず

### C. 研究結果

執筆、相互 review を行う WG の編成は、MDS および再生不良性貧血など本領域に関わる以下の専門家により構成した。本領域はエビデンスが少ない領域であるため、本研究結果をガイドラインとして提案することは困難であると判断されたため、最終的にはエキスパートオピニオンの形式で「AA/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけ—現段階における意見—」としてレポートを作成した。

<WG メンバー>

宮崎泰司 (検討部会長)、鈴木隆浩 (副部会長、事務局)、森田泰慶、諫田淳也、石山 謙、中崎久美、前田智也、南谷泰仁、平林真介、中尾眞二 (スーパーバイザー)

本レポートは

第1章:免疫病態が関与する MDS の特徴とその病

態

第2章:免疫病態が関与する MDS および AA の診断

第3章:免疫病態の関与が疑われる MDS に対する対応

の3章から構成され、第1章では免疫病態が関与する MDS の特徴として、①低形成 MDS、②細胞傷害性 T 細胞の異常、③顆粒リンパ球の増加と STAT3 の異常、④PNH 型血球の存在、⑤血中トロンボポエチン濃度の増加と血球減少、⑥del(13q)異常、⑦HLA-DR15 の保有、⑧その他について、これまでに報告されている知見の review を行った。第2章では、第1章の知見を踏まえ MDS と AA の鑑別診断および治療決定時に注意すべき点などについて記述を行った。診断において重要なポイントは、①骨髓細胞密度を正確に評価し、②定量評価基準に従いながら異形成を評価すること、つまりこれまで提唱されている診断基準を遵守することの重要性を改めて明記した。そして、MDS と診断された場合、免疫病態が関わる可能性について必ず検討し、免疫病態が関わりと判断された場合には免疫抑制療法を考慮することを記載した。

第3章では、免疫病態の関与が疑われる症例では、AA と同様の治療法(シクロスポリンなど)が奏効する可能性が高いことを記載した。

#### D. 考察

本レポートでは免疫病態の関与が疑われる MDS について、これまでに得られている知見の review を行った。本レポートでは、MDS および AA の診断と治療判断を分けて行うことの重要性を提唱した。診断では、従来から定義されている診断基準を遵守して、骨髓細胞密度と定量性を考慮した異形成評価を十分に行うことが重要である。そして、MDS と診断された場合には免疫病態関与の可能性を検討することが重要である。免疫病態が関係する MDS は芽球の増加と環状鉄芽球の増加を認めない低形成 MDS であることが特徴である

と考えられる。

#### E. 結論

再生不良性貧血/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについて、その診断法、治療方針の策定法についてレポートを作成した。免疫病態が関与する MDS と AA について包括的に記載した総括レポートは世界的にも非常に少なく、本レポートによって AA と免疫病態が関与する MDS についての理解が深まり、日常臨床の一助となることが期待される。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Miyazaki Y, Kiguchi T, Sato S, Usuki K, Ishiyama K, Ito Y, Suzuki T, Taguchi J, Chiba S, Dobashi N, Tomita A, Harada H, Handa H, Horiike S, Maeda T, Matsuda M, Ichikawa M, Hata T, Honda S, Iyama S, Suzushima H, Moriuchi Y, Kurokawa T, Yokota K, Ohtake S, Yamauchi T, Matsumura I, Kiyoi H, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Prospective comparison of 5- and 7-day administration of azacitidine for myelodysplastic syndromes: a JALSG MDS212 trial. *Int J Hematol.*2022 ;116(2):228-238.
- Hayama K, Abe Y, Kamata H, Okina S, Murakami Y, Kanoh Y, Suzuki T. Bone marrow ring sideroblasts in hematological diseases: an analysis of consecutive 1300 samples in a single institution. *Int J Hematol.* 2022;115(4):508-514.
- Tsutsue S, Suzuki T, Kim H, Crawford B. Real world assessment of myelodysplastic syndrome: Japanese claims data analysis. *Future Oncol.* 2022;18(1):93-104.
- 鈴木隆浩. 骨髓不全症の鑑別と治療. 日本検

査血液学会雑誌. 23(1): 83-93, 2022.

## 2. 学会発表

- 鈴木隆浩. 「赤血球造血と HIF-PHI」第 67 回  
日本透析医学会学術集会・総会 よくわかる  
シリーズ (2022 年 7 月 1 日、横浜)
- 羽山慧以、阿部有香、鎌田浩稔、翁祖誠、村  
上八重子、狩野有作、鈴木隆浩. 「各種血液  
疾患における骨髓環状鉄芽球割合の網羅的  
解析—北里大学病院 1,300 症例の解析—」  
第 46 回 日本鉄バイオサイエンス学会学  
術集会 (2022 年 9 月、東京)
- 鈴木隆浩 「輸血後鉄過剰症の診断と治療」  
第 46 回 日本鉄バイオサイエンス学会学  
術集会 教育講演 (2022 年 9 月、東京)
- 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 年 10 月、福岡)
- 鈴木隆浩. 「輸血後鉄過剰症の病態と治療」  
第 66 回 日本輸血・細胞治療学会北海道支  
部例会 特別講演 (2022 年 11 月 5 日、札  
幌)

## 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