

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。現在、本年度（本研究班のII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」、「自己免疫性溶血性貧血」、「骨髄線維症」各「診療の参照ガイド」改訂を行った。

再生不良性貧血（AA）の領域では、トロンボポエチン受容体作動薬の実臨床導入後、選択肢が増えたことで治療方針の選択に苦慮する例も増えてきた。今回、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を新たに立ち上げ、10個のCQの設定とそれに対する推奨・解説の作成を行った。一方、トロンボポエチン受容体作動薬の導入以後の本邦におけるAA症例の臨床情報を集積し、治療実態及び予後を把握することを目的としたAAの登録事業「難病プラットフォーム 再生不良性貧血の症例登録・追跡調査研究」の研究計画書が作成され、研究代表施設での倫理審査を経て、令和4年7月よりEDCを使用した症例登録を開始した。令和5年3月時点で、共同研究施設31施設のうち16施設で倫理審査を完了しており、43症例が登録されている。

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、令和元年以降は予後調査を実施中である。令和4年に5年の中間解析時期を迎え、91例のデータ固定作業を行っている。

溶血性貧血の領域では、大阪大学医学部附属病院において終末補体阻害薬投与歴のある20例の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者における、終末補体阻害薬投与前後ならびに近位補体阻害薬に切り替え（上乘せ）後の検査データを検討した。終末補体阻害薬投与により血管内溶血（IVH）は効果的に抑制されるものの、血管外溶血（EVH）の出現によりHbの回復は限定的にとどまった。EVHの定量化は容易ではないが、近位補体阻害薬の好適例の選別には、ヘモグロビン値、網状赤血球数、間接ビリルビン値などの指標が有用であることが明らかになった。

骨髄異形成症候群（MDS）の領域では、AA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及び遺伝子変異情報の収集を継続し、令和2年度末までの通算登録症例数は464例である。令和3年度からは、難病プラットフォームを基盤とし、骨髄芽球が5%以上のMDS症例の登録も可能とした研究となっており、令和5年3月時点で135症例の登録が行われてい

る。また、長崎県内の 1000 例以上の MDS 症例を対象に、国際的予後予測システムの本邦の実臨床における有用性を検証し、これを証明した。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、解析を継続している。今年度はその中でも中間型リスクについて着目し解析を追加した。最後に、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、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。

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。JAK2 阻害薬承認後、特に中間-2 リスクで予後の改善がみられた。二次性骨髄線維症も 10 年間で 590 例の症例集積があり、3 年生存率は 73%で、原発性骨髄線維症よりも良好であった。

疫学領域では、指定難病患者データベースを利用し、AA の臨床疫学像を把握するための記述疫学研究を継続した。令和 3 年 12 月に厚生労働省に、平成 30 年から令和 3 年までのデータ提供の申出を行った。令和 4 年 5 月に難病等患者データの提供に関する承諾通知を受け、データの利用に関する依頼を行っている。

造血幹細胞移植の領域では、AA、MDS などの特発性造血障害に対する造血幹細胞移植の最適化を目指し、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実施し、平成 30 年 1 月に 110 症例の登録を完了した。移植へのブリッジング治療の違いによる移植成績の差は観察されなかったが、診断後早期の移植による再発率の低下の可能性が示唆された。また、AA 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では、両者でほぼ同等の QOL 補正期待生存期間が得られたが、その比較は免疫抑制療法の奏効率に大きく影響されることが示された。

小児領域は、小児血液・がん学会が平成 21 年から行ってきた小児骨髄異形成症候群・再生不良性貧血の中央診断が継続されている。最近 5 年間の骨髄不全の登録数は 300 例であり、内訳は AA が 54 例、RCC が 122 例、MDS-MLD (RCMD) が 55 例、肝炎関連が 12 例、免疫抑制療法後が 5 例、PNH が 2 例、造血異常後が 4 例、遺伝性骨髄不全症候群 (IBMFS) が 46 例であった。RCC の中には成人の MDS-MLD (RCMD)に該当する患者が一定数存在し、それらの患者の診療方針は別立てで考慮する必要があることが明らかになった。また、小児から AYA 世代に好発する *GATA2*、*SAMD9/9L* などの生殖細胞系列変異について検討する研究が北海道大学小児科を事務局として開始された。また、骨髄不全における炎症性腸疾患の関与についての研究も立案中である。一方、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」班から引き続き行われている全国調査に今年度は新規症例の登録はなかったが、過去の症例の解析について論文を発表した。

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) では、本邦における疫学情報の乏しい稀少疾患である成人 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、日本血液学会及び日本病理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。

## 研究分担者

山崎 宏人

金沢大学附属病院

輸血部 准教授

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・病態検査学 教授

保仙 直毅

大阪大学大学院医学系研究科

血液・腫瘍内科学講座 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

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

東京医科歯科大学

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 (AA)、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 (LCH) 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、広く臨床の現場で利用できるようにする。

## 1. 再生不良性貧血

### 診療の参照ガイド R4 改訂版の作成

今回の改定では、新たに CQ センションを設けることとなったため、「再生不良性貧血 (AA) 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 (AA-WG)」を新たに立ち上げ、CQ の設定と、それに対する推奨・解説の作成を行うこととした。

### AA の疾患登録事業

トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) の導入以後の本邦における AA 症例の臨床情報を集積し、治療実態及び予後を把握することを目的に、「難病プラットフォーム 再生不良性貧血の症例登録・追跡調査研究」を開始することとした。

## 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。

### 3. 溶血性貧血 (PNH)

大阪大学医学部附属病院において終末補体阻害薬投与歴のある20例の発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者における終末補体阻害薬投与前後ならびに近位補体阻害薬に切り替え (上乘せ) 後の検査データを検討し、終末補体阻害薬ならびに近位補体阻害薬の効果を比較・検討する。

### 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

本研究は、AA 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。

#### 本邦における骨髄異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

本邦の実臨床において、国際予後予測システム (International prognostic scoring system, IPSS) およびその改訂版である改訂 IPSS (Revised IPSS, IPSS-R) が MDS のリスク層別化に有用かどうかを、長崎県下の MDS 症例を対象として検討する。

#### IPSS-R 中間型リスク骨髄異形成症候群の臨床像の解析

本研究では 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・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。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

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う。

### 5. 骨髄線維症

わが国における骨髄線維症の臨床像、治療実態、予後を明らかにし、予後不良因子を同定することによって治療成績向上をはかる。

### 6. 疫学

令和元年度～令和2年度の研究で、指定難病患者データベースの個人票データを利用して、平成27年～平成29年のAAの基本的疫学像の分析を行った。本年度は、新たに平成30年から令和3年までのデータを分析する。

### 7. 造血幹細胞移植

AA 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。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。

### 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 AA と MDS の中央診断登録例を解析し、ガイドラインを作成する。
- 遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点を検討する。
- 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。

#### 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

本邦における臨床データの乏しい稀少疾患である成人 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

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・免疫細胞療法学会、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4年7月22日、令和5年1月27日）開催した。

### 1. 再生不良性貧血

#### 診療の参照ガイド R4 改訂版の作成

AA-WG メンバーから CQ 案を募り、WG 内での検討を経て10個に絞った。CQ 評価委員会、班会議で承認を受けたあと、各委員が CQ に対する推奨・解説の作成を分担した。CQ ごとにメーリングリスト上でディスカッションを行い、内容を確定した。

#### AA の疾患登録事業

平成29年9月1日以降に AA と診断された16歳以上の患者の臨床情報を収集する多施設共同レジストリ研究であり、前方視的登録と後方視的登録を同時に行う。

令和3年12月17日に実施された一次調査の結果を踏まえて、本年度は EDC を利用した本登録を開始した。

### 2. 赤芽球癆

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：平成18年～平成29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の登録情報の一部提供を依頼する。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) フォローアップ：1年に1回調査票を送付。

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。

### 3. 溶血性貧血 (PNH)

令和5年3月までに大阪大学医学部附属病院において終末補体障害薬投与歴のある20例の PNH 患者における血液データ（ヘモグロビン値 (Hb)、網赤血球数 (Ret)、血小板数 (PLT)、LDH 値、間接ビリルビン値 (I. Bil)、血清補体価 (CH50)）を検討した。

### 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

本研究参加施設において診断された AA、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。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し、令和2年度末までの旧研究に登録された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。

#### 本邦における骨髄異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

長崎県の主要な血液疾患診療施設（10施設）において平成14年から平成28年に MDS と診断された症例を網羅的かつ後方視的に同定し、疾患に関する基本的な臨床情報（血球数、染色体核型、骨髄像）、予後、死因などのデータを集積した。MDS の臨床リスクは IPSS 並びに IPSS-R を用いて評価されるが、これらがそれぞれのリスク群において有意に異なる予後群に層別化されるかどうかを検討した。

#### IPSS-R 中間型リスク骨髄異形成症候群の臨床像

## の解析

令和4年度は中間型リスク (intermediate risk) MDS の、輸血依存の有無、血清 LDH やフェリチン値、PNH 型血球の有無や治療選択と予後 (全生存、AML への進展率) との関係調べた。

## 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

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。

### 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、平成11年から平成27年3月まで、二次性は平成24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リスクファクター、予後予測の検討、治療実態の把握をおこなった。

### 6. 疫学

資料として、平成30年～令和3年のAA臨床調査個人票を用いる。個人票データの利用は、「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、厚生労働省にデータ提供の申出を行い、承認を得てデータ提供を受け実施する。

### 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、AA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マルコフ決断樹を構築する。

### 8. 小児領域

#### 小児再生不良性貧血／骨髄異形成症候群

- 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世代の遺伝性骨髄不全症候群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、欧米に比較して患者が少ないと考えられる日本国内の *GATA2* 変異患者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

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。日本血液学会認定研修施設483施設を対象として過去6年間 (平成25年～平成30年) の診療経験を訊ねる一次調査を行ない、212施設 (43.9%) から回答を得た。診療経験を有し二次調査に参加可能な38施設 (122症例) について研究倫理申請を依頼した。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。28施設より調査票を回収

した 112 例中、病理確定診断がなされた 20 歳以上の成人 86 例について解析した。

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た。

日本病理学会認定施設・登録施設 839 施設を対象として過去 6 年間（平成 25 年～平成 30 年）に LCH と診断された症例を訊ねる一次調査を行い、369 施設（44.0%）から回答を得た。83 施設に 185 例の LCH 診断症例が存在し、二次調査に参加可能な 75 施設（175 症例）について研究倫理申請を依頼した。調査票は①発症、②診断を記入する形式とした。64 施設より調査票を回収した 133 例中、病理確定診断がなされた 20 歳以上の成人 113 例が判明した。

（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も、「人を対象とする医学系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

#### 診療の参照ガイド R4 改訂版の作成

今回検討した CQ の概要を以下に示す。

CQ1. 軽症（stage 1）および輸血を必要としない中等症（stage 2a）に治療介入は必要か。シク

ロスポリン（CsA）単剤による免疫抑制療法を推奨する。CsA 不応例には TPO-RA の使用を推奨する。なお、この病期に関するエビデンスは乏しく、非重症例に対する CsA 単剤の有用性については、本班協力施設の多くが参加した臨床試験（W-JHS AA01）の解析結果が待たれる。

CQ2. 重症・最重症（stage 4, 5）および輸血が必要な非重症例（stage 2b, 3）の再生不良性貧血に対する治療選択肢は何か。重症（stage 4）以上で HLA 適合血縁者を有する 20 歳以下の患者では骨髄移植が推奨されるが、免疫抑制療法も選択肢となる。21-40 歳までの患者では好中球数を考慮しつつ移植の適応にはさらに慎重になる必要がある。40 歳以上ではまずは免疫抑制療法を考慮すべきである。

CQ3. 最重症（stage 5）のうち、好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない再生不良性貧血に対する治療は何か。劇症型患者に対する免疫抑制療法の奏効率は低く、速やかな造血回復が期待できる同種移植を推奨する。

CQ4. HLA 適合同胞が存在する若年成人重症再生不良性貧血患者に直ちに同種移植を実施すべきか。HLA 適合同胞が存在する若年成人重症再生不良性貧血患者に直ちに同種移植を実施すべきという明確な根拠は存在せず、まずは免疫抑制療法を行って奏効不十分の場合や再発がみられた場合などに同種移植を行うという方針も有力な選択肢である。年齢、好中球数、免疫抑制療法の奏効予測因子、TPO-RA の併用、長期的な QOL、患者・家族の人生観を踏まえて総合的に選択すべきである。

CQ5. ATG の適切な投与量は。ウサギ ATG（サイモグロブリン®） 2.5 mg/kg・5 日間の投与を推奨する。

CQ6. ATG 投与に年齢の上限はあるか。年齢上限を規定するエビデンスは存在しないため、年齢に関わらず重症度、全身状態、併存症、患者・家族の希望などを考慮して決定する。

CQ7. 免疫抑制療法時に必要な感染症予防薬は

何か。高度の好中球減少が遷延する患者には、フルオロキノロン系抗菌薬およびアスペルギルスにも予防効果が期待できる抗真菌薬の予防投与を推奨する。ATG療法を受ける患者には、抗真菌薬および抗ウイルス薬（アシクロビル）の予防投与を推奨する。リンパ球が高度に減少している場合を除き、ニューモシスチス肺炎予防目的のST合剤投与は推奨しない。

CQ8. 免疫抑制療法時にG-CSFを併用すべきか。感染症を併発しているなどの理由でいち早く好中球回復を得たいような場合を除いて、G-CSFの併用は推奨しない。

CQ9. 初発例に対するATG+CsA療法にトロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）を併用すべきか。肝機能障害がないことを確認したうえで、ATG治療のできるだけ早期からエルトロンボパグ（EPAG）を併用することを推奨する。

CQ10. 免疫抑制療法後の再発・難治例に対する治療は何か。ATG奏効後の再燃例には、CsA±ATGによる再治療、EPAG不応例にはロミプロスチム（ROMI）への切り替えを推奨する。免疫抑制剤、TPO-RA、蛋白同化ステロイド剤のいずれでも輸血非依存が得られない場合は、造血幹細胞移植を推奨する。

#### AAの疾患登録事業

一次調査の結果は、回答施設数 32施設（小児1施設を含む）、うち参加希望施設数 30施設、参加施設のAAの症例数 329例であった。

令和4年6月20日に、本研究は研究代表施設での倫理審査で実施の承認が得られ、同年7月1日より、EDCでの症例登録を開始した。令和5年3月時点で、共同研究施設31施設のうち、16施設で倫理審査が完了しており、43症例が登録されている。

## 2. 赤芽球癆

本研究計画は平成28年秋田大学研究倫理審査委員会、日本血液学会学術・統計調査委員会および倫理委員会で承認された。平成18～平成27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のうち103症例が本研究に登録された。免疫抑制薬の初回寛解導入奏効率は、プレドニゾン 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。令和2年4月に研究代表施設を変更し、データを移管した。令和元年以降は予後調査を実施中である。令和4年に5年の中間解析時期を迎え、91例のデータ固定作業を行っている。

## 3. 溶血性貧血（PNH）

直近のデータで、PLTが $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下の明らかな骨髄不全状態の患者は1/20例のみであった。終末補体阻害薬投与後、CH50はほぼ全例（1/20例は10.1U/mL）で感度以下に抑制され、血管内溶血（IVH）の指標であるLDH値は正常上限付近にまで低下した（2/20例が正常上限の1.5倍以上）。貧血の指標であるHbは増加したものの、正常値にまで回復したのは1/20例のみであった。I.Bilはやや増加傾向を示し、Retも増加を示しており、血管外溶血（EVH）の顕在化が示唆された。2例のみの解析であるが、近位補体阻害薬投与後、LDH値はやや増加傾向を示したものの、Hbはさらに増加し、I.BilとRetは低下し、EVHが抑制され貧血が回復した。

## 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

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、AA 33例、WHO分類でのMDS 86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年度までの旧研究に登録された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。

### 本邦における骨髄異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

対象となった症例は1,043例で、年齢中央値は74歳（7-95歳）、男女比は625例/418例とほぼ1.5で、初発例89.3%、治療関連MDS 7.8%、二次性MDS 2.9%が含まれていた。初診時血球数の中央値は、好中球実数1,370/ $\mu$ L、ヘモグロビン値8.4g/dL、血小板数7.8万/ $\mu$ Lで、骨髄芽球割合中央値は2.0%であった。FAB分類による病型では、不応性貧血（RA）68.8%、鉄芽球性貧血3.3%、芽球増加を伴うRA（RAEB）23.2%、形質転換しているRAEB 4.6%で分類不能は0.1%であった。全例の全生存を解析したところ、生存期間中央値は3.17年であった。

これらを予後予測システムで群分けしたところ、IPSS（4群）ではLow 218例（20.9%）、Intermediate（Int）-1 518例（49.7%）、Int-2 229例（22.0%）、High 67例（6.4%）となった。IPSS-R（5群）ではVery low 83例（7.9%）、Low 342例（32.8%）、Int 285例（27.3%）、High 158例（15.1%）、Very high 157例（15.1%）となった。群分けできなかったのはIPSSにおいては11例、IPSS-Rでは18例と少数であった。

それぞれの予後予測リスク群の生存期間中央値は、IPSSにおいては、Low 6.7年、Int-1 4.38年、Int-2 1.15年、High 1.02年であった。生存期間の検定ではP値<0.0001で高度に有意であった。IPSS-RにおいてはVery low 10.78年、Low 8年、Int 6.3年、High 3.96年、Very high 0.82年で、検定ではP値<0.0001とこちらも高度に有意な層別化が確認された。

死亡した580例の死因の解析で最も多かったのは感染症202例（34.8%）、次いで白血病転化90例（15.5%）、出血53例（9.1%）と続いていた。MDS/白血病以外の悪性腫瘍による死亡が35例（6.0%）、臓器不全による死亡が30例（5.2%）にみられていた。

### IPSS-R 中間型リスク骨髄異形成症候群の臨床像の解析

低リスクMDSの全国調査を実施したが、令和4年度はintermediate riskについて解析を追加した。同じ中間型リスクの中でも、年齢、性別、IPSS-Rスコア、診断時血清フェリチン値が予後に影響した。初期治療における赤血球造血刺激因子製剤の使用の有無により白血病進展率の差は認めなかった。Intermediate riskでは診断から1年以内の死亡例では過半数が感染や出血によるものであったが、1年以降の死亡例では白血病死が24%に増加した。診断から1年以内に感染症で死亡した例は全例が診断時血清フェリチン値の上昇を認めていた。

### 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

執筆、相互reviewを行うWGの編成は、MDSおよびAAなど本領域に関わる専門家により行った。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。

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、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骨髄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。

## 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。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。経時的に生存率は改善しており、特に中間-2リスク群で予後の改善がみられた。ルキソリチニブ承認前後で予後を比較すると、承認後で予後の改善がみられた。ルキソリチニブ投与例では、従来の予後因子について解析すると、既存の予後予測モデルの再評価が必要であると考えられた。

二次性骨髄線維症は、162施設より590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、骨髄異形成症候群が大半を占めた。前2者から移行した骨髄線維症の3年生存は、73%で、原発性骨髄線維症よりも良好であったが、死因は白血病への移行が多い傾向にあった。二次性骨髄線維症では、予後予測モデルの1つであるMYSEC-PMが有用であった。

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

令和3年12月にAAの臨床調査個人票データ提供の申出を厚生労働省に行い、令和4年3月に第7回ワーキンググループの審査会で審査を受けた。令和4年5月に難病等患者データの提供に関する承諾を受け、データの利用に関する依頼を行った。令和5年3月現在、データ提供について手続き中の状況が続いている。今後データ提供を受け次第、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）を実施した。解析の結果、移植へのブリッジング治療の違いによる移植成績の差は観察されなかった。一方、診断後早期の移植による再発率の低下の可能性が示唆された。

AAについては、免疫抑制療法群はEBMTの無作為割付比較試験の長期観察結果を、造血幹細胞移植群は国内レジストリーデータの解析結果を用いた臨床決断分析のマルコフ決断樹を作成し、解析を行った。QOLで補正した期待生存期間(QALY)はそれぞれ6.77年、6.74年と同等であった。しかし、この結果は移植後にGVHD無しで生存している患者の期待効用、免疫抑制療法後に部分寛解で生存している患者の期待効用、そして免疫抑制療法の奏効率によって影響されることが示された。

## 8. 小児領域

### 小児再生不良性貧血／骨髄異形成症候群

- 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、先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)の5疾患についてのガイドラインを更新した。
- b. 小児のAAとMDSの中央診断登録数は、令和3年104例、令和4年95例、令和5年91例であり、コロ

ナ禍であっても増減はない。最近5年間の442例の内訳は、骨髄不全300例、advanced MDS/AMLが27例、骨髄増殖性腫瘍(MPN)が51例、その他が64例である。骨髄不全300例の内訳は、AAが54例、小児不応性血球減少症(RCC)が122例、MDS-MLD(RCMD)が55例、肝炎関連が12例、免疫抑制療法後が5例、PNHが2例、造血異常後が4例、遺伝性骨髄不全症候群(IBMFS)が46例であった。IBMFS 46例の内訳は、Fanconi貧血が9例、Shwachman-Diamond症候群が4例、先天性角化不全が5例、先天性無巨核球性血小板減少症(CAMT)が1例、Diamond-Blackman貧血が11例、その他が16例であった。遺伝性の希少疾患が多く、中央診断の意義は依然として大きい。

- c. 上記の国内例の解析から、RCCの中には成人のMDS-MLD(RCMD)に該当する患者が一定数存在し、それらの患者の診療方針は別立てで考慮する必要があることが明らかになった(Hama A. 2022)。
- d. 小児からAYA世代に好発する*GATA2*、*SAMD9/9L*などの生殖細胞系列変異について検討する研究が北海道大学小児科を事務局として開始された。
- e. 自治医大小児科の嶋田明から骨髄不全における炎症性腸疾患(ベーチェット病など)の関与についての研究の提案があった。本研究班において、小児例と成人例を対象に調査を開始する予定である。

#### 遺伝性鉄芽球性貧血

症例は1歳男児、家族歴なし。出生時より重症の小球性貧血、骨髄環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうち*ALAS2*及び*SLC25A38*の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。両親の検体も含め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。最終的に、*HSPA9*が原因遺伝子と結論し論文発表を行なった。

#### **9. ランゲルハンス細胞組織球症** 成人LCHに関する研究

2つの全国疫学調査を合わせ、重複等除いた計148例の統合解析と、同期間に診療された87例の詳細解析を報告する。148例の統合解析では男性90例(60.8%)、女性58例(39.2%)、診断時年齢中央値46.5歳(20-87歳)、初発症状から診断までの期間平均15ヶ月(0-378ヶ月)であった。初発症状は局所の疼痛56例、画像異常所見(無症状)24例、腫瘍触知22例、皮疹21例、初発時診療科は呼吸器科33例、整形外科33例、皮膚科19例、生検部位は骨57例、肺29例、皮膚27例であった。*BRAFV600E*変異の免疫組織化学染色が行われた33例中9例(27.3%)が陽性であった。86例の詳細解析では単一臓器型LCHが40例(46.5%)、多臓器型LCHが46例(53.5%)、病変部位は骨(60.5%)、肺(27.9%)、下垂体(25.6%)、リンパ節(24.4%)に認めた。19例に他の悪性腫瘍の合併を認めた。観察期間中央値53ヶ月の全生存率は90.6%(95%信頼区間:79.8-95.8)、単変量解析では60歳以上、リスク臓器浸潤、リンパ節浸潤が、多変量解析では60歳以上が予後不良因子であった。*BRAFV600E*変異に注目すると、血漿中cell-free DNA陽性例は陰性例と比較して、下垂体/中枢神経浸潤が多く( $p = 0.048$ )、全生存が短く( $p = 0.015$ , 62.5%, 95% CI: 14.2-89.3 vs. 100%, 95% CI: NA-NA, respectively)、血漿中*BRAFV600E* cell-free DNA陽性は予後不良に関係する可能性が示唆された。今回、全エクソーム解析も追加し、再発難治性LCHにおいて*BRAFV600E*変異以外のMAPK経路の遺伝子変異やそれ以外の遺伝子の付加異常も見つかった。経過中6例が死亡し、LCHによる死亡例4例は全例初回化学療法抵抗性であった。化学療法が行われた57例の初回化学療法はSpecial-C 37例(63.1%)、シタラビン10例(17.5%)であった。観察期間中央値32ヶ月の無イベント生存率は52.1%(95%信頼区間:36.6-65.5)であった。57例中49例は奏効したが、20例の再発を認めた。

## D. 考察

### 1. 再生不良性貧血

#### 診療の参照ガイド R4 改訂版の作成

今回の改訂にあたり、初めて CQ を設定したが、疾患の希少性のため十分なエビデンスが得られないテーマもあり、課題が浮き彫りになった。

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、本邦における治療成績や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。これらを明らかにするために前向きの臨床試験を行う必要がある。現在、ATG+CsA +EPAG 療法については、西日本臨床研究グループを母体とした臨床試験 (W-JHS AA02) を実施中である。

#### AA の疾患登録事業

研究代表施設および共同研究施設での倫理審査を経て、本年度より研究を開始した。症例登録開始から約 8 ヶ月が経過し、登録症例数は 43 例と、一次調査から予測される症例数よりは少ないが、約半数の共同研究施設が倫理審査を終了しており、来年度以降は症例登録が進捗すると予想される。前方視的登録の継続により予後解析が可能な症例が集積されることが期待され、本研究の成果は将来的に AA の新しい治療法の開発や確立に貢献すると考えられる。

### 2. 赤芽球癆

平成 16 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った。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し、臨床現場で治療されていることが示唆された。予定されていた中間解析の実施で近年の治療成績及び予後が明らかになることが期待される。

今後、本研究の症例登録時登録項目や予後調査の結果の解析により、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)

終末補体阻害薬投与後、①Ret が  $20 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以上が 9/20 例、②Hb が 10g/dL 未満が 9/20 例、③Hb の回復が 1g/dL 未満が 5/20 例、④I. Bi1 が 1mg/dL 以上に増加が 7/20 例であった。これらの項目中 2 項目を満たすものが 4 例、3 項目が 3 例であった。EVH という現象は、終末補体阻害薬投与後全例に認められる現象であるが、これらの 7 例は EVH の影響を強く受けていると考えられた。

### 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。

このほか、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。遺伝子変異の情報も含めた上での議論を実施している。

#### 本邦における骨髄異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

本研究では、本邦の実臨床において国際的な MDS の予後予測システム (IPSS および IPSS-R) が有用かどうかを検討した。MDS の臨床経過が多様であることについては多くの報告があり、患者ごとの治療の選択のためにこうした予後予測が用いられている。IPSS, IPSS-R とともに国際的に多数の MDS 症例を集積して作成され、どちらも本邦からの症例も加わっているが、全体に対する割合は高くない。IPSS-R に登録された MDS 症例を用いた予後因子の比較研究では、本邦の症例は欧米症例と予後を含めて異なる臨床的なプロファイルを示すことが示され、さらに韓国や中国などからも民族による MDS の違いが報告されている。こうした状況で、IPSS, IPSS-R が国内の実臨床下でも有用であるかどうか

を明らかにすることが求められていた。今回、長崎県下の1,000例以上のMDSの臨床情報を網羅的に収集し、この検討を行った。年齢、男女比については、国際的な報告と少なくとも大きな違いはないことを確認できた。その中で、初診時ヘモグロビン値、血小板数はそれぞれ8.4 g/dL、7.8万であり、既報通り、いずれも欧米からの報告と比較して低い。また、FAB分類においては鉄芽球性貧血の割合も低かった。同様の報告が韓国からもなされており、今後、これらがアジア地域に特徴的なものなのか、その背景は何かなど、分子レベルの違いを含めて検討する必要があると思われる。

IPSS, IPSS-Rによるリスク層別化については、本邦の実臨床下においても有用性が確認できた。本邦のMDSに対する治療ガイドラインはIPSS/IPSS-Rに基づく患者層別化が推奨されており、今回の検討からもこうした対応に沿って問題ないと思われる。

正確なリスクスコアの作成には極めて多数の症例集積が必要であり、世界的な共同研究とならざるを得ない。そして世界から多数例を収集すると、今回の検討でも明らかなように、民族間の臨床像が必ずしも一致しない中でリスクスコアを作成することとなる。特にアジアMDS症例で特徴的な臨床像が報告されていることを考えると、世界的な予後予測システムの、本邦の実臨床における有用性の確認は必要である。分子マーカーを用いた新たな予後予測が作成される中、今後もこうした検討は重要と考えられた。

#### IPSS-R 中間型リスク骨髄異形成症候群の臨床像の解析

低リスクMDS(中間型リスクを含む)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について、診断時の患者背景、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。

#### 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

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、骨髄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。

#### 5. 骨髄線維症

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・二次性骨髄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。二次性骨髄線維症では、MYSEC-PMも予後予測に有用である。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。原発性骨髄線維症では、経年的に予後の改善が認められている。

#### 6. 疫学

今後、データ提供を受け、AA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変化の分析を行い、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

MDSの診断後早期の移植による再発率の低下の可能性が示唆され、今後、診断後早期に臍帯血移植やHLA不適合移植を含めた移植を行う臨床試験を計画している。AAについてはマルコフ決断分析の結果から、一律にいずれかの治療を推奨するの

は適切ではなく、免疫抑制療法の奏効予測因子、TPO-R 刺激薬の併用、長期的な QOL、患者・家族の人生観を踏まえて総合的に選択すべきであると考えられた。

また、前研究班において、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 年度に開始された国内治験が完了し、令和 4 年 6 月に医薬品製造販売承認申請が行われた。

## 8. 小児領域

### 小児再生不良性貧血／骨髄異形成症候群

平成 21 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、RCC についての重要な提案がなされた。時を同じくして、令和 4 年に WHO から新分類が提案された。そこでは RCC という病名はなくなり、Childhood MDS with low blasts (hypocellular と NOS に分ける) という新たな病名が提案されている。一方、同時に発表された ICC (international consensus classification) では RCC という病名が堅持されており、混乱している。今後、国際的な合意を得る努力が必要である。

先天性骨髄不全は小児期のみならず成人で発症する例も多い。また *GATA2* や *SAMD9/9L* 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。

### 遺伝性鉄芽球性貧血

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例は計 29 例登録され、うち 69% と大多数は *ALAS2* の異常を認めた。その他に同定された変異は *SLC25A38* 遺伝子とミトコンドリア DNA 欠損のみであった。今回、*HSPA9* 変異による遺伝性鉄芽球性貧血症例を新たに同定・報告した。本研究成果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与し得ると考えられる。

## 9. ランゲルハンス細胞組織球症

### 成人 LCH 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平成 15 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 87 例の臨床データを解析し、成人 LCH 患者において年齢 (60 歳以上) が予後不良因子であることが判明したことは非常に貴重である。成人 LCH において、化学療法抵抗症例や再発症例の治療成績改善のため *BRAF* 阻害剤なども含む前向き臨床試験が望まれ、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。そのためにも、今回の調査では日本の成人 LCH における *BRAF* 変異検査がほとんど行われていなかったため、日本における *BRAF* 変異陽性率や予後の関連や他の遺伝子異常についての調査も必要と考えられた。

## E. 結論

### 1. 再生不良性貧血

#### 診療の参照ガイド R4 改訂版の作成

「再生不良性貧血診療の参照ガイド: 令和 4 年度改訂版」を作成した。CQ に対する推奨については、今後もエビデンスの収集に努めていくとともに、本邦におけるエビデンス構築を目指した臨床試験の推進が必要である。

#### AA の疾患登録事業

研究代表施設および約半数の共同研究施設での「難病プラットフォーム 再生不良性貧血の症例登録・追跡調査研究」の倫理審査が完了し、研究を開始した。症例登録を進めている。

## 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 溶血に対する終末補体阻害薬治療において、①IVH を安定的に抑制し、溶血発作 (BTH) のリスクを最小限にとどめること、②髄膜炎菌感染症の予防管理を行い、発症リスクを最小限にとどめることが重要である。新たな課題である EVH を克服するために、いくつかの近位補体阻害薬が開発途上にあるが、①②を保持しつつ、EVH を効果的に抑制することが望まれる。終末補体阻害薬投与下で EVH の影響を強く受けている患者、すなわち近位補体阻害薬好適例の抽出には、Hb、Ret、I. Bil などの指標が有用である。

## 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、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を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 AA 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。本邦における骨髄異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

MDS 症例に対する国際的な予後予測スコアであ

る IPSS/IPSS-R は長崎県下で収集された実臨床状況においても有意にリスク群を層別化しており、有用であると考えられた。

### IPSS-R 中間型リスク骨髄異形成症候群の臨床像の解析

全国調査 (アンケート調査) により多数の症例数を対象として MDS のリスク別の患者背景、治療選択、予後が明らかになった。

### 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

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について、その診断法、治療方針に関する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。

## 5. 骨髄線維症

わが国の原発性・二次性骨髄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

指定難病患者データベースを利用し、AA 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てきた。研究計画として、指定難病患者データベースの AA 個人票について、平成 30 年から令和 3 年までのデータを分析することとした。令和 3 年 12 月に厚生労働省にデータ提供の申出を行い、令和 4 年 5 月に難病等患者データの提供に関する承諾通知を受け、データの利用に関する依頼を行った。今後、データ提供を受け、データベースの入力状況を確認し、罹患率、有病率、診断、治療実態など、最近年の臨床疫学特性の把握や経年変化の分析を行うとともに、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AAや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・免疫細胞治療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される。

## 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MDSは成人とは異なる。病態の解明と治療法の確立が急務である。一方、遺伝性骨髄不全は成人でも発症する。本研究班における小児領域と成人領域の研究者の共同研究の意義は大きい。

### 遺伝性鉄芽球性貧血

新たな遺伝性鉄芽球性貧血の症例を報告した。

## 9. ランゲルハンス細胞組織球症

### 成人LCH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。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tsuji N, Hosokawa K, Urushihara R, Tanabe M, Katagiri T, Ozawa T, Takamatsu H, Ishiyama K, Yamazaki H, Kishi H, Ogawa S, Nakao S. Frequent HLA-DR loss on hematopoietic stem progenitor cells in patients with cyclosporine-dependent aplastic anemia carrying HLA-DR15. *Leukemia* 36: 666-1675, 2022.
2. Ishiyama K, Dung TC, Imi T, Hosokawa K, Nannya Y, Yamazaki H, Ogawa S, Nakao S. Clinical significance of the increased expression of the WT1 gene in peripheral blood of patients with acquired aplastic anemia. *EJHaem* 3:1116-1125, 2022.
3. Kanda Y, Usuki K, Inagaki M, Ohta A, Ogasawara Y, Obara N, Kako S, Kurokawa M, Shimada N, Suzuki T, Hama A, Yamaguchi H, Nakao S, Yamazaki H.

Decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy for young adult patients with aplastic anemia. *Int J Hematol*, 2023.

4. 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 two registry databases in Japan. *Blood Adv* 6: 6282-90, 2022.
5. Kawakami T, Nakazawa H, Ishida F. Somatic mutations in acquired pure red cell aplasia. *Semin Hematol* 59:131-136, 2022.
6. Huuhtanen J, Bhattacharya D, Lönnberg T, Kankainen M, Kerr C, Theodoropoulos J, Rajala H, Gurnari C, Kasanen T, Braun T, Teramo A, Zambello R, Herling M, Ishida F, Kawakami T, Salmi M, Loughran T, Maciejewski JP, Lähdesmäki H, Kelkka T, Mustjoki S. Single-cell characterization of leukemic and non-leukemic immune repertoires in CD8<sup>+</sup>T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Nat Commun* 13: 1981, 2022.
7. Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Maruyama M, Kobayashi J, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Hamanaka K, Hirokawa M, Nakao S, Nakazawa H, Ishida F. T cell clonal expansion and STAT3 mutations: a characteristic feature of acquired chronic T cell-mediated pure red cell aplasia. *Int J Hematol* 115: 816-825, 2022.
8. Hino A, Fukushima K, Kusakabe S, Ueda T, Sudo T, Fujita J, Motooka D, Takeda AK, Shinozaki NO, Watanabe S, Yokota T, Shibayama H, Nakamura S, Hosen N. Prolonged gut microbial alterations in post-transplant survivors of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2022 Epub ahead of print.
9. Ozawa T, Fujii K, Sudo T, Doi Y, Nakai R, Shingai Y, Ueda T, Baba Y, Hosen N, Yokota T. Special AT-Rich Sequence-Binding Protein 1 Supports Survival and Maturation of Naive B Cells Stimulated by B Cell Receptors. *J Immunol* 208:1937-1946, 2022.
10. Higa T, Okita Y, Matsumoto A, Nakayama S, Oka T, Sugahara O, Koga D, Takeishi S, Nakatsumi H, Hosen N, Robine S, Taketo MM, Sato T, Nakayama KI. Spatiotemporal reprogramming of differentiated cells underlies regeneration and neoplasia in the intestinal epithelium. *Nat Commun* 13: 1500, 2022.
11. 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, Shiraishi 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 Online ahead of print.
12. 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* 141: 534-549, 2023.
  13. 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 Online ahead of print.
  14. 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 Online ahead of print.
  15. 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 Online ahead of print.
  16. 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* 8: E68-E71, 2023.
  17. 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* 258: 186-194, 2023.
  18. 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* 40: 752-762, 2022.
  19. 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* 28: 323.e1-323.e9, 2022.
  20. 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: 6282-6290. 2022.
  21. 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: 604-615,

- 2022.
22. 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* 116: 228-238, 2022
  23. 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* 115: 508-514, 2022.
  24. Tsutsue S, Suzuki T, Kim H, Crawford B. Real world assessment of myelodysplastic syndrome: Japanese claims data analysis. *Future Oncol* 18:93-104, 2022.
  25. 鈴木隆浩. 骨髄不全症の鑑別と治療. *日本検査血液学会雑誌* 23: 83-93, 2022.
  26. Sasaki K, Yamauchi T, Semba Y, Nogami J, Imanaga H, Terasaki T, Nakao F, Akahane K, Inukai T, Verhoeyen E, Akashi K, Maeda T. Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies rationally designed combination therapies for CRLF2-rearranged Ph-like ALL. *Blood* 139:748-760, 2022.
  27. Yamauchi T, Miyawaki K, Semba Y, Takahashi M, Izumi Y, Nogami J, Nakao F, Sugio T, Sasaki K, Pinello L, Bauer DE, Bamba T, Akashi K, Maeda T. Targeting leukemia-specific dependence on the de novo purine synthesis pathway. *Leukemia* 36: 383-393, 2022.
  28. Jinnouchi F, Mori Y, Yoshimoto G, Yamauchi T, Nunomura T, Yurino A, Hayashi M, Yuda J, Shima T, Odawara J, Takashima S, Kamezaki K, Kato K, Miyamoto T, Akashi K, Takenaka K. Incidence of refractory cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 115: 96-106, 2022.
  29. Miyawaki K, Kato K, Sugio T, Sasaki K, Miyoshi H, Semba Y, Kikushige Y, Mori Y, Kunisaki Y, Iwasaki H, Miyamoto T, Kuo FC, Aster JC, Ohshima K, Maeda T, Akashi K. A germinal center-associated microenvironmental signature reflects malignant phenotype and outcome of DLBCL. *Blood Adv* 6: 2388-2402, 2022.
  30. Kikushige Y, Miyamoto T, Kochi Y, Semba Y, Ohishi M, Irifune H, Hatakeyama K, Kunisaki Y, Sugio T, Sakoda T, Miyawaki K, Kato K, Soga T, Akashi K. Human acute leukemia utilizes branched-chain amino acid catabolism to maintain stemness through regulating PRC2 function. *Blood Adv* In press.
  31. Yoshinobu Kanda, Kensuke Usuki, Mitsuhiro Inagaki, Akiko Ohta, Yoji Ogasawara, Naoshi Obara, Shinichi Kako, Mineo Kurokawa, Naoki Shimada, Takahiro Suzuki, Asahito Hama, Hiroki Yamaguchi, Shinji Nakao, Hirohito Yamazaki. Decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy for young adult patients with aplastic anemia. *Int J Hematol* 2023 Online ahead of print.
  32. Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization. *Br J Haematol* 196: 1031-1039, 2022.
  33. Honda Y, Muramatsu H, Nanjo Y, Hirabayashi S, Meguro T, Yoshida N, Kakuda H, Ozono S, Wakamatsu M, Moritake H, Yasui M, Sano H, Manabe A, Sakashita K. A retrospective analysis of azacitidine treatment for juvenile myelomonocytic leukemia. *Int J Hematol* 115: 263-268, 2022
  34. Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism and erythropoiesis. *Mol Cell Biol* 42:e0014322, 2022.
  35. Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Nikaido M, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome. *Sci Rep* 12:14562, 2022.
  36. Watanabe A, Fujiwara T, Ohta A, Shimizu Y, Tanaka R. HSPA9 frameshift and loss-of-function mutations in a patient manifesting syndromic sideroblastic anemia and various congenital anomalies. *Pediatr Blood Cancer* In press.
  37. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Nishizawa H, Takahashi N, Suzuki C, Ochi T, Kato H, Ishii Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Yamada R, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Congenital sideroblastic anemia model due

- to ALAS2 mutation is susceptible to ferroptosis. *Sci Rep* 12: 9024, 2022.
38. 塩田曜子、坂本謙一、佐藤亜紀. 【血液疾患のすべて】ランゲルハンス細胞組織球症. 日本医師会雑誌 第 151 巻・特別号(1) 2022 年 6 月 15 日発行.
  39. Kazama S, Yokoyama K, Ueki T, Kazumoto H, Satomi H, Sumi M, Ito I, Yusa N, Kasajima R, Shimizu E, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Tojo A, Kobayashi H. Case report: common clonal origin of concurrent Langerhans cell histiocytosis and acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology* 12: 974307, 2022.
2. 学会発表
1. Ishida F. Clinical and pathophysiological features of acquired pure red cell aplasia. 第 84 回日本血液学会学術集会. 福岡, 2022.
  2. Kawakami T, Yamane T, Kawakami F, Maruyama M, Ida N, Mizuno Y, Asakura A, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. Mutational profiles of *STAT3* and clonal hematopoiesis-related genes characteristic of acquired PRCA. 第 84 回日本血液学会学術集会. 福岡, 2022.
  3. Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Kobayashi J, Maruyama M, Ida N, Mizuno Y, Asakura A, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. Chronological alterations of thymoma-associated PRCA. 第 84 回日本血液学会学術集会. 福岡, 2022.
  4. 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 Y, 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. *The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology. New Orleans*, 2022.
  5. 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. *The 27<sup>th</sup> Congress of EHA. Vienna*, 2022.
  6. 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. 福岡, 2022.
  7. 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. 福岡, 2022.
  8. 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. 福岡, 2022.
  9. 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. 横浜, 2022.
  10. 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髄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. 東京, 2022.
  11. 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. 東京, 2022.
  12. 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札幌, 2022.
  13. Hotta Y, Sato A, Kada A, Saito A, Hayakawa F, Watanabe A, Sakamoto T, Miura K, Shimizu Y, Kanda J, Onishi Y, Asada N, Okamoto Y, Imai C, Oshima K, Koh K, Manabe A, Horibe C, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y: Nelarabine and intensified administration of L-asparaginase for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults (JPLSG T-11/JALSG T-ALL-211-U): An intergroup phase 2 Study. *The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology. New Orleans*, 2022.
  14. Nikaido M, Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of FECH deficiency on ring sideroblast formation in erythroblasts. 第 84 回日本血液学会. 福岡, 2022.
  15. Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in MDS. 第 84 回日本血液学会. 福岡, 2022.
  16. Ono K, Fujiwara M, Fujiwara T, Suzuki C, Morota N, Kiba D, Tanaka Y, Michimata D, Inokura K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H.

Late-onset X-linked sideroblastic anemia due to heterozygous ALAS2 mutation. 第84回日本血液学会. 福岡, 2022.

17. Ono K, Fujiwara T, Shima H, Suzuki C, Takahashi N, Nishizawa H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Altered transcription by GATA1 impairs autophagy and prevents ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology. New Orleans, 2022.
18. 佐藤亜紀、東條有伸. 成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 血液内科と病理科を対象とした全国疫学調査. 第84回日本血液学会. 福岡, 2022.
19. 佐藤亜紀、東條有伸. 成人ランゲルハンス細胞組織球症の化学療法. LCH 研究会学術集会, 2023.

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

研究班ホームページ:

<http://zoketsushogaihan.umin.jp>