

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・医長
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。現時点で 57 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」の倫理的な精神に基づき、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報保護に関する法律」、「独立行政法人等の保有する個人

情報の保護に関する法律」、「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。

患者登録に際しては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

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 MDS 250 例、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）12 例、MDS/骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms, MPN）14 例、意義不明の特発性血球減少症（idiopathic cytopenias of undetermined significance, ICUS）15 例、意義未確定の特発性骨髄異形成症（idiopathic dysplasia of uncertain significance, IDUS）3 例などであった。診断時年齢中央値は、再不貧 57 歳、MDS 69 歳、MDS/MPN 70 歳、ICUS 63 歳であった。

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、MDS 8 例、ICUS 1 例、PRCA 1 例であった。また MDS あるいは診断不明とされた症例のうち 9 例が再不貧と診断された。再不貧と診断された症例 91 例のフォローアップ期間は中央値 4.5 年。年齢中央値 57 歳（範囲 17 歳～92 歳）。男性 43 例。異形成を伴う症例 17 例。PNH 合併あり 38 例。経過中 7 例死亡、うち AML 1 例、感染症 3 例であった。

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。65 症例の登録が行われ、そのうち 53 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 20 例、WHO 分類での MDS 39 例、MDS/骨髄増殖性腫瘍 1 例、意義不明の特発性血球減少症 1 例などであった。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。今後は遺伝子変異の情報も含めた上での議論を予定している。

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. 研究発表

1. 論文発表

1. Shibata S, Inano S, Watanabe M, Fujiwara K, Ueno H, Nannya Y, Kanda J, Kawasaki N, Okamoto Y, Takiuchi Y, Fukunaga A, Tabata S, Ogawa S, Takaori-Kondo A, Kitano T. Identification of an asymptomatic Shwachman-Bodian-Diamond syndrome mutation in a patient with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2022 Mar;115(3):428-434.
2. Matsuo H, Wakita T, Hiramatsu H, Ohmori K, Kodama K, Nakatani K, Kamikubo Y, Iwamoto S, Kondo T, Takaori-Kondo A, Takita J, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Blast cells in acute megakaryoblastic leukaemia with Down syndrome are characterized by low CLEC12A expression. *Br J Haematol.* 2021 Jan;192(1):e7-e11.
3. Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobek A, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. *Blood.* 2021 Jan 21;137(3):336-348.
4. Shimizu T, Kondo T, Nannya Y, Watanabe M, Kitawaki T, Shindo T, Hishizawa M, Yamashita K, Ogawa S, Takaori-Kondo A. Next-generation sequencing in two cases of de novo acute basophilic leukaemia. *J Cell Mol Med.* 2021 Jul;25(14):7095-7099.
5. 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, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Aoki J. Fludarabine/busulfan versus busulfan/cyclophosphamide as myeloablative conditioning for myelodysplastic syndrome: a propensity score-matched analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Dec;56(12):3008-3015.
6. 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 in Press.
7. 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 in Press.
8. Asou C, Maeda T, Ishikawa M, Okamura D, Kohri M, Takahashi M, Tsukasaki K, Sakaguchi H, Satoh T, Kayano H, Akira Matsuda A, Asou N. Paravertebral extramedullary hematopoiesis in a case of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and an SF3B1 mutation. *Int J Hematol.* 2022 Jan 28 online.
 9. 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* 2021 Jan 26; 5(2):438-450.
 10. 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* 2021 Jan 26; 11(1): e2253.
 11. Shafiee S, Gelebart P, Popa M, Hellesøy M, Hovland R, Brendsdal Forthun R, Lee J, Tohyama K, Molven A, Parekkadan B, Tore Gjertsen B, Olsnes Kittang A, McCormack E. Preclinical characterisation and development of a novel myelodysplastic syndrome-derived cell line. *Br J Haematol* 2021 Apr; 193(2):415-419.
 12. 川端浩: 骨髄異形成症候群; in 矢崎義雄, 小室一成, 瀝美達也, 神田隆, 神田善伸, 木下芳一, 須永眞司, 竹内靖博, 竹原徹郎, 南学正臣, 長谷川好規, 松本哲哉, 楽木宏実, 綿田裕孝 (eds): 内科学 第12版. 東京, 朝倉書店, 2022, pp V-77-80.
 13. Yanagisawa H, Kawabata H, Ueda Y, Arita K, Iwao-Kawanami H, Sakai T, Kawanami T, Yamada K, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y: Prognostic impacts of serum levels of C-reactive protein, albumin, and total cholesterol in patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2022, E-pub ahead of print.
 14. Morimoto Y, Chonabayashi K, Kawabata H, Okubo C, Yamasaki-Morita M, Nishikawa M, Narita M, Inagaki A, Nakanishi K, Nagao M, Takaori-Kondo A, Yoshida Y: Azacitidine is a potential therapeutic drug for pyridoxine-refractory female X-linked sideroblastic anemia. *Blood Adv.* 2022, 6(4):1100-1114.
2. 学会発表
1. 川端浩: 骨髄異形成症候群の臨床 UpDate: 第84回日本内科学会北陸支部主催生涯教育講演会. 内灘, 2021.9.5.
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。