

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、来年度（令和4年度、本研究班のII期3年目）の「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」改訂を目指して準備を行っている。

再生不良性貧血（AA）の領域では、HLA-DR15 を保有するシクロスポリン依存性 AA 患者では、HLA-DR15 が提示する自己抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞からの攻撃を免れるために造血幹前駆細胞が DR の発現を低下させていることを明らかにした。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」を開始するための研究計画書が作成され、症例登録のための EDC 画面が構築された。

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、現在、追跡調査の結果を集計・解析中である。

溶血性貧血の領域では、大阪大学医学部附属病院に通院中の 23 例の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響を検討した。これまでの報告のような重度の溶血発作を呈する症例は確認されなかった。COVID-19 ワクチン接種により、解析された 8 例全例で、十分な抗体価の上昇が確認された。COVID-19 感染症に罹患した 2 例は、重症化することなく軽快した。以上より、PNH 患者への COVID-19 ワクチン接種のベネフィットはリスクを十分に上回り、推奨に値す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 MDS 症例の登録も可能とした新たな研究を開始した。また、高リスク MDS に対する AZA を含めたマネージメントの全体像を明らかにし、それぞれの治療戦略が予後に与える影響を検討する目的で、長崎県内の対象となる症例を集積し、治療の実施状況・予後を含めた治療効果などについて検討した。その結果、実臨床現

場では高リスク例に対して種々の治療が実施されており、その中では最良支持療法で対処される例も多く、また、唯一の根治療法である同種造血幹細胞移植は極めて限られた例にのみ施行されていることが明らかになった。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。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 年生存率は 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 9 年間で 542 例の症例集積があり、2 年生存率は 72.2%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て進めた。2021 年 12 月に厚生労働省に、2018 年から 2021 年までのデータ提供の申出を行った。現在、審査手続き中である。

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。全症例のデータを固定、解析した結果、移植へのブリッジング治療の違いによる移植成績の差異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、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。

小児領域は、小児の AA と MDS の中央診断登録例の解析を実施し、ガイドラインを作成することと、遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点を明らかにすることを目的としている。小児血液・がん学会が 2009 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、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、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。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。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っている。

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。また、成人肺 LCH について、厚生労働省呼吸不全調査研究班から 1997 年、2007 年に診断基準が発表されているが、この基準の問題点を明らかにして、改訂作業を開始した。

研究分担者

金倉 譲

一般社団法人 住友病院

院長

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

東京医科歯科大学

特任教授

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

免疫病態の解析

再生不良性貧血 (aplastic anemia:AA) において造血幹前駆細胞 (HSPC) 上の HLA クラス II が提示する自己抗原特異的な CD4 陽性 T 細胞がその発症に関わっているかどうかを検証するために、免疫抑制療法後に改善した AA 症例を対象として、HLA-DR 分子の発現を検討した。

疾患登録事業

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) 患者に対する COVID-19 ワクチンは、重度の溶血を誘発するとの報告を受けて (Blood 137: 3670, 2021)、日本血液学会は、PNH 患者のワクチン接種に関する注意喚起を發した。そこで、大阪大学医学部附属病院に通院中の 23 例の PNH 患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響を検討した。

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

本研究は、AA 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実施した。

高リスク MDS に対する治療の実態調査

本研究は、長崎県下の MDS 症例を対象として、高リスク MDS に対して AZA 及び同種造血幹細胞移植を含めた治療がどのように実施されているのか、実臨床下の治療内容を明らかにし、よりよい治療選択法を検討する目的で計画した。

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

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。

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 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、診療現場への提言及び今後の課題を明らかにすることを目的に情報調査を行う。

5. 骨髄線維症

わが国における骨髄線維症の臨床像、治療実態及び予後を明らかにする。予後不良因子を同定し、治療成績向上をはかる。

6. 疫学

指定難病患者データベースを用いて、AA 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評価する。

7. 造血幹細胞移植

AA 及び 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 の中央診断登録例の解析・ガイドラインの作成を行う。
- 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させる。

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。

肺 LCH (PLCH) に関する研究

厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班から 1997 年、2007 年に発表されている PLCH 診断基準の妥当性を確認し、問題点を明らかにして改訂する。

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 3 年 7 月 30 日、令和 4 年 1 月 21 日）開催した。

1. 再生不良性貧血

免疫病態の解析

寛解状態にある AA 56 例、PNH 5 例、健常者 20 例から同意を得て全血 7ml を採取し、単核細胞中の CD45^{dim}CD34⁺CD38⁺細胞における HLA-DR の発現を抗 HLA-DR モノクローナル抗体を用いて解析した。21 例はシクロスポリン (CsA) 依存性で、そのうち 74% が PNH 型血球、38% が HLA クラス I(-)白血球を保有していた。一部の症例については、FACS ソートした DR(-)HSPC と DR(+)HSPC から RNA を抽出し、cDNA 合成後 NovaSeq 6000 を用いて両者間の遺伝子発現を比較した。

疾患登録事業

2017 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。研究計画書をプロトコル作成委員会で作成した。また、症例の電子登録のための EDC 画面の作成を EP クルーズに依頼した。

令和 3 年 12 月 17 日に本研究班の分担施設と連携施設 合計 66 施設（小児 8 施設を含む）に、各

施設での 2019 年 6 月以降の AA の経験数と本研究への参加希望の有無を尋ねるアンケート調査のメールを配信した。

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 18~27 年度の 10 年間に日本血液学会及び国立病院機構の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)

2021 年 4 月から 2021 年 12 月まで大阪大学病院に通院した合計 23 人の PNH 患者が研究の対象となった。問診と定期的な血液検査により、ワクチン接種の安全性が評価された。ワクチン接種 1 か月後の患者血清を用いて、自動化学発光イムノアッセイ法により、SARS-Cov2 中和抗体を測定した。

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。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。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。

高リスク MDS に対する治療の実態調査

長崎県の主要な血液疾患診療施設（10施設）において2002年-2016年に高リスクMDSと診断された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、治療内容、治療効果、効果持続期間及び予後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の現状把握のために、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及び予後（全生存、急性骨髄性白血病(AML)への進展率）との関係を調べる。
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

ワーキンググループ(WG)のメンバーを選定し、執筆項目及びその形式を設定した。Experts' Opinionとして発表する方針である。

5. 骨髄線維症

日本血液学会認定施設を対象に、原発性・二次性骨髄線維症の既登録例と新規診断例のアンケート調査を行った。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、予後調査及びフォローアップ調査を行った。臨床情報及び予後をもとに、原発性骨髄線維症のリスクファクター、予後予測の検討及び治療実態の把握をおこなった。

6. 疫学

資料として、2018年～2021年の再生不良性貧血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に対して移植を決定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。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

- 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、診療の参照ガイドを作成する。
- 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。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。
- 患者登録を行い、遺伝子変異を検索し、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（2013～2018 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 87 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（2013～2018 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。

肺LCH (PLCH) に関する研究

以下の手順に従い Delphi 法で実施する。

- (1) 第 1 ステップ：厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班から 2007 年に発表された PLCH 診断基準をたたき台として、LCH を比較的多く診察している複数の専門家（呼吸器科医、血液内科医、放射線科医、病理医）に意見を聴取し問題点(CQ)の一覧を作成しアンケートを作成する。
- (2) 第 2 ステップ：参加者に対して第 1 回目のアンケートを配布し集計する。
- (3) 第 3 ステップ：アンケートに 1 回目の全体の集計結果を添えて、再度専門家にアンケートを行い、改めて意見を問ひ合意の程度を点数化する。

意見が集約できればコンセンサスを得られたとする。

(4) 以上の手順を踏まえて PLCH の診断基準を改定する。

(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

免疫病態の解析

1. HLA-DR15 を保有する 7 例(11.5%)において、13.0%-57.1%の HLA-DR 欠失(DR[-])HSPC が検出された。この 7 例は全例が HLA-クラス I(-)血球陰性であり、また 1 例を除いて全例が CsA 依存性であった。7 例が共有する DRB1 アレルは *HLA-DRB1*15:01* と *DRB1*15:02* に限られていたことから、発現低下の標的遺伝子は、これらの DR15 遺伝子であると考えられた。
2. ソーティングで得た DR(-)HSPC をインターフェロンの存在下で 72 時間培養したところ、HLA-DR の発現は完全に回復した。また、HLA-DR の発現低下は、同じ患者の B 細胞では全くみられなかった。このため、HSPC における DR 発現の低下はエピジェネティックな機序によるものと考えられた。
3. DR(-)HSPC と DR(+)HSPC 間で遺伝子発現プロファイルを比較したところ、DR(-)HSPC では、

CD48 や CD86 などの共刺激分子の遺伝子発現が、DR(+)HSPC に比べて有意に低下していた。これらの蛋白発現の低下は、フローサイトメリーでも確認された。この共刺激分子の遺伝子発現低下は、同種造血幹細胞移植後に再発し、HLA クラス II の発現が低下していた AML 細胞の報告と同様であった。

- PNH 形質と非 PNH 形質の両 HSPC が評価できた 4 例では、DR 欠失は非 PNH 形質の HSPC のみに認められた。この所見は、PNH 型 HSPC が CD4 陽性 T 細胞からの攻撃を免れるためには、HLA-DR の発現を低下させる必要がないことを示唆している。

疾患登録事業

令和 3 年 12 月 27 日に研究計画書、同意説明文・同意書の第 1 版が完成した。また、EP クルーズに依頼した EDC 画面は 3 月末日に完成した。

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 症例数 329 例であった。

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及び日本血液学会学術・統計調査委員会及び倫理委員会承認された。2006～2015 年度に日本血液学会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。181 例について登録医より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 月に研究代表施設が変更となり、データを移管した。2021 年 10 月には第 3 回目の予後追跡調査を実施し、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)

有意な LDH 値の増加を伴う、あるいは、治療介入が必要なブレークスルー溶血は認めなかった。ワクチン接種後、褐色尿を 1 名に認め、Hb が 1g/dL 以上低下した貧血を 4 例(補体阻害薬未治療 2 例)に認めたのみであった。ワクチン接種前後で解析が可能であった 8 例について中和抗体を測定したところ、全例で有意な抗体価の上昇を確認した。観察期間中に 2 例 (2 例とも補体阻害薬投与中、1 例は抗体価の上昇を確認済) が COVID-19 感染症に罹患したが、重症化することなく軽快した。

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 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、AA 98 例、WHO 分類での MDS 250 例、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、AA 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。AA に関しては、施設診断 99 例のうち、セントラルレビューで AA 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。一方、MDS あるいは診断不明とされた症例のうち 9 例が AA と診断された。AA 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、AA 20 例、WHO 分類での MDS 39 例、MDS/MPN 1 例、ICUS 1 例などであった。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。

高リスク MDS に対する治療の実態調査

対象となる症例は 233 例で、AZA 治療を受けたのは 68 例 (AZA 群、29.2%)、AZA 以外の治療を受けたのは 165 例 (非 AZA 群、70.8%) であった。年齢中央値は AZA 群 72 歳、非 AZA 群 75 歳で男性の割合は AZA 群 66.2%、非 AZA 群 68.5%と両群共に男性が多かった。非 AZA 群では最良支持療法を受けた例が最も多く 115 例であった。その他、化学療法 (7 例)、免疫抑制療法/レナリドミド (11 例)、同種造血幹細胞移植 (10 例)、AML への進展後に何らかの治療がなされた例が 22 例であった。治療群ごとの年齢を見ると、最良支持療法を受けた例は年齢中央値が 78 歳と最も高く、同種造血幹細胞移植群は 47 歳と最も若かった。診断から治療開始までの時間 (日数中央値) は AZA 群で 32 日であったのに対して、同種造血幹細胞移植群では 112 日、化学療法群は 260 日と大きな差が見られた。全身状態を示す performance status (PS) についても最良支持療法群では PS2-4 が 52.2%と最も高率であった。骨髄の芽球割合は免疫抑制療法/レナリドミド及び化学療法を受けた例で最も低かった

(いずれも中央値 4.0%)。さらに、この 2 つの治療群では、IPSS によるリスク群に関しては Intermediate-2 のみであり High リスクの症例はなかった。一方で AZA 群では 30.9%が IPSS-High リスクであった。

生存解析では、AZA 群、非 AZA 群の生存期間中央値はそれぞれ 16.1 ヶ月と 11.6 ヶ月で AZA 群の方が延長していたが統計学的な有意差は見られなかった (P=0.361)。治療群別の生存では同種造血幹細胞移植群が最も良好で、化学療法群が不良であ

った。死因としては AZA 群で白血病転化が 36.2%を占めていたのに対し、最良支持療法群では感染症が 39.8%、出血 13.3%に加えて臓器不全/悪性腫瘍が 10.8%で、白血病化は 16.9%であった。

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発送している。令和 3 年度現在で全国 30 施設から 1304 症例の調査票が提出され、集計・解析中である。

1230 症例が IPSS-R のリスク分類で very low / low / intermediate に該当した。年齢中央値 76 歳、男女比 61% 対 39%、診断時輸血依存症例は赤血球 18%、血小板 4%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 55%で診断時は経過観察がなされていた。全体の生存期間中央値 70 カ月 [95%信頼区間: 61 カ月-上限未達]、無白血病生存期間中央値 62 カ月 [95%信頼区間: 54-74 カ月]であり、IPSS-R の risk 別に予後に有意差を認めた。無白血病生存期間に影響する予後因子の検索目的で多変量解析を施行し、年齢、性別、IPSS-R のリスク分類、診断時の輸血依存の有無、好中球数、治療 (薬剤) 選択が検出された。

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

についての検討

現在執筆が完了して、WGメンバーによる相互レビューを行っている。

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。

二次性骨髄線維症は、155施設より542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年生存率は72.2%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。

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

2021年12月にAAの臨床調査個人票のデータ提供の申出を厚生労働省に行った。2022年3月現在、審査手続き中である。今後データ提供を受け、解析を実施する。

7. 造血幹細胞移植

MDSに対して移植を決定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、令和3年度に解析を実施した。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。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、CDA(先天性赤血球形成異常性貧血)の5疾患についてのガイドラインを更新した。

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である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。

b. 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。

c. 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及び本研究班に参加している施設で倫理審査に付

し、研究を開始する予定である。

遺伝性鉄芽球性貧血

2症例の遺伝子変異解析を行った。一例目は、末梢血検体を用いて遺伝子解析を施行したが、*ALAS2*を含めて既知の原因遺伝子の変異は同定されなかった。さらに全エクソン解析にて新規遺伝子変異の可能性も探索したが、有意な遺伝子変異は認められなかった。二例目は、骨髄スメア上はピアンソン症候群を疑う所見であったが、ミトコンドリアDNAには有意な異常所見を認めず、現在も引き続き解析を進めている。

9. ランゲルハンス細胞組織球症

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の平均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。*BRAF V600E*変異の免疫組織化学染色が行われた27例中、8例(29.6%)が陽性であった。87例の詳細解析では単一臓器型LCHが40例(46.0%)、多臓器型LCHが47例(54.0%)、病変部位は骨(59.8%)、肺(27.6%)、下垂体(25.3%)、リンパ節(25.3%)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90.7%(95%信頼区間:79.9-95.8)、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。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58例の初回化学療法はSpecial-C 37例(68.3%)、シタラビン10例(17.2%)であった。観察期間中央値32ヶ月の無イベント生存率は51.1%(95%信頼区間:

35.9-64.5)であった。58例中50例は奏効したが、21例の再発を認めた。

肺LCH (PLCH) に関する研究

本年度にはCQ案の洗い出しを行なった。小児では困難な検査もあり成人のPLCHに限るべき、共通の基準にすべき、成人の場合のオプションにとどめるべき等の意見があった。

D. 考察

1. 再生不良性貧血

免疫病態の解析

CsA依存性のHLA-DR15陽性AA患者においてHLA-DRの欠失が高頻度に見られたことから、これらの患者においては、HLA-DR15が提示する自己抗原特異的CD4陽性T細胞によってHSPCが持続的に攻撃されていることが強く示唆された。したがって、このような症例のCD4陽性T細胞を検索すれば、HLA-DR15保有AAにおける自己抗原を同定できる可能性が高いと考えられる。

PNH型HSPCにおいてDRの発現低下が見られなかったことは、HSPCはGPIアンカー膜蛋白を欠失させるだけでCD4陽性T細胞の攻撃から逃れられることを示している。*PIGA*変異HSPCが生存優位性を獲得する主な機序は、GPIアンカー型共刺激分子の欠失である可能性がある。

免疫抑制療法によって改善したAA患者においてCsAを中止できるか否かは主治医や患者にとって重大な問題である。*DRBI*15:01*を保有していることはそれ自身がCsA依存性の危険因子であるが、その保有例すべてがCsA依存性になる訳ではない。末梢血HSPCにおけるHLA-DRの発現を調べることは、CsAを中止できるか否かの判断に役立つ可能性がある。

疾患登録事業

「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、同意説明文・同意書の作成及びEDC画面の構築が完了し、来年度早々に研究代表施設で倫理審査を受ける予定である。研究開始に向けて準備がほぼ整ったと

言える。また、一次調査の結果、本研究に参加予定の施設が 30 施設、後方視的登録の対象が 329 例存在することが明らかになった。十分な解析が行える症例数であると考えられる。また、前方視的登録を開始することにより、予後解析が可能な症例が得られることが期待される。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

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項目の解析により「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)

大阪大学医学部附属病院に通院中の 23 例の PNH 患者においては、これまでの報告のような重度の溶血発作を呈する症例は確認されなかった。解析された 8 例全例で、COVID-19 ワクチン接種により、十分な抗体価が確認された。COVID-19 感染症に罹患した 2 例は、重症化することなく軽快した。補体阻害薬未治療例 7 例において、有意な LDH 値の増加を伴う溶血は認めなかったが、ベースラインの LDH 値がそれ程高くないことが影響している可能性がある。

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。

高リスク MDS に対する治療実態調査

本研究では、実臨床における高リスク MDS に対する AZA を含めた治療の実態と生存について比較検討を行った。その結果、実臨床の現場では最良支持療法を含めた多様な治療が施されていることが明らかとなり、その中で AZA 治療は 29.2% に実施されていた。一方で、治癒をもたらす唯一の治療である同種造血幹細胞移植は最終的には 12 例 (5.2%) に実施されていた。移植群の成績は良好 (50% 生存期間未達) であったが、全体を考えるとその恩恵を被った例はごく一部に過ぎなかった。AZA 治療群は非 AZA 治療群と比べて生存期間中央値は延長していたが、最終的に両群の生存曲線は交差し、統計学的に有意な差とは結論できなかった。

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

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 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。また IPSS-R 中間型リスク群に着目した解析も行う予定である。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

これまで体系的な情報が不足していた AA/MDS 境界領域例の病態、診断、治療について有用な情報提供、提言が可能になると期待される。

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。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及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樹が完成したので、今後、詳細な解析に移行する。

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及び 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、今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。また、*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

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これまでに計 29 例登録され、うち 69%（20 例）と大多数は X 染色体上に存在する *ALAS2* の異常を認めた。本遺伝子変異に伴う XLSA は男性におけるヘミ変異での発症が典型的だが、本研究で認めた XLSA の 20 例中 2 例は女性におけるヘテロ変異例であった。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 欠損である。鉄芽球性貧血例では、ビタミン B6 が低下していることがあり（本年度一例目）、XLSA 様の症状、所見を認めた際はビタミン B6 測定も検討するのが重要であると考えられた。

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 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 において *BRAF* 変異検査がほとんど行われていなかったことから、日本における *BRAF* 変異陽性率や予後との関連についての調査が必要と考えられた。肺LCH (PLCH) に関する研究

厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班から 2007 年に発表された PLCH 診断基準は主に成人を対象とした基準であり、気管支鏡検査など小児では一般的でない検査が含まれていた。また成人では喫煙関連疾患との認識から PET 検査もあまり行われていなかった。PLCH は成人に多く認められるが PLCH の診断基準の LCH における位置づけについても検討が必要と思われた。

E. 結論

1. 再生不良性貧血

免疫病態の解析

HLA-DR15 を保有する CsA 依存性 AA 患者の HSPC では HLA-DR 欠失が高頻度に起こっている。HSPC に DR 欠失を促す CD4 陽性 T 細胞は、*PIGA* 変異幹細胞のエスケープにも関与している可能性がある。

疾患登録事業

「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、同意説明文・同意書の作成及び EDC 画面の構築が完了し、来年度に向けた症例登録開始の準備が整った。

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 患者への COVID-19 ワクチン接種のベネフィット (効果) は、リスク (副作用) を十分に上回り、推奨に値する。補体阻害薬未治療例に対する COVID-19 ワクチン接種については、細心の注意が必要である。

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、検体集積及び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。

高リスク MDS に対する治療実態調査

高リスク MDS 症例に対する治療の実態は AZA 投与を含めて多様であり、患者背景がそれらと強く関連していることが伺われた。多様な疾患病態、患者背景に対応できる新たな治療を確立するための検討が必要である。

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。現在解析を継続中である。

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

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 WG を設置し、執筆作業を行った。次年度には作業結果をまとめ、本病態について国内初の提言を行うことが期待される。

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た。

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・免疫細胞療法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／骨髄異形成症候群

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。*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

新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を登録し、遺伝子解析を施行した。

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

来年度のアンケート調査のための準備が整った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoroidaka T, Hosokawa K, Imi T, Mizumaki H, Katagiri T, Ishiyama K, Yamazaki H, Azuma F, Nanya Y, Ogawa S, Nakao S. Hematopoietic stem progenitor cells lacking

HLA differ from those lacking GPI-anchored proteins in the hierarchical stage and sensitivity to immune attack in patients with acquired aplastic anemia. *Leukemia* 35: 3257-67, 2021.

2. Nakagawa N, Ishiyama K, Tanabe M, Yoroidaka T, Mizumaki H, Imi T, Zaimoku Y, Maruyama H, Hosokawa K, Yamazaki H, Nakao S. The effectiveness of immunosuppressive therapy in patients with aplastic anaemia secondary to chemoradiotherapy for cancers. *Br J Haematol* 195: 770-80, 2021.
3. Tanabe M, Hosokawa K, Nguyen MAT, Nakagawa N, Maruyama K, Tsuji N, Urushihara R, Espinoza L, Elbadry MI, Mohiuddin M, Katagiri T, Ono M, Fujiwara H, Chonabayashi K, Yoshida Y, Yamazaki H, Hirao A, Nakao S. The GPI-anchored protein CD109 protects hematopoietic progenitor cells from undergoing erythroid differentiation induced by TGF-beta. *Leukemia* 36: 847-55, 2022.
4. 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*, 2022 in press.
5. Nakazawa H, Yamaguchi T, Sakai H, Maruyama M, Kawakami T, Kawakami F, Nishina S, Ishikawa M, Kosho T, Ishida F. A novel germline GAG2 frameshift mutation with a premature stop codon in a family with congenital sensoryhearing loss and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 114: 286-291, 2021.
6. Bhattacharya D, Teramo A, Gasparini VR, Huuhtanen J, Kim D, Theodoropoulos J, Schiavoni G, Barilà G, Vicenzetto C, Calabretto G, Facco M, Kawakami T, Nakazawa H, Falini B, Tiacchi E, Ishida F, Semenzato G, Kelkka T, Zambello R, Mustjoki S. Identification of novel STAT5B mutations and characterization of TCRβ signatures in CD4+ T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood Cancer J* 12: 31, 2022.
7. Nishimura JI, Ando K, Masuko M, Noji H, Ito Y, Mayer J, Giskevicius L, Bucher C, Müllershausen F, Gergely P, Rozenberg I, Schubart A, Chawla R, Rondeau JM, Roguska M, Splawski I, Keating MT, Johnson L, Danekula R, Bagger M, Watanabe Y, Haraldsson B, Kanakura Y. Tesidolumab (LFG316) for treatment of C5-variant patients with paroxysmal

- nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*, 2022 in press.
8. Ikezoe T, Noji H, Ueda Y, Kanda Y, Okamoto S, Usuki K, Matsuda T, Akiyama H, Shimono A, Yonemura Y, Kawaguchi T, Chiba S, Kanakura Y, Nishimura JI, Ninomiya H, Obara N. Long-term follow-up of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: post-marketing surveillance in Japan. *Int J Hematol* 115: 470-480, 2022.
 9. 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* 115(3): 428-434, 2022.
 10. 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* 192(1): e7-e11, 2021.
 11. Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobeck A, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. *Blood* 137(3): 336-348, 2021.
 12. 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* 25(14): 7095-7099, 2021.
 13. 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* 56(12): 3008-3015, 2021.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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 in press.
 17. 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(2): 438-450, 2021.
 18. 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): e2253, 2021.
 19. 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* 193(2): 415-419, 2021.
 20. 川端浩: 骨髓異形成症候群; in 矢崎義雄, 小室一成, 渥美達也, 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, 樂木宏実, 綿田裕孝 (eds): 内科学 第12版. 東京, 朝倉書店, 2022, pp V-77-80.
 21. 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 in press.
22. 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* 6(4): 1100-1114, 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(4): 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(1): 93-104, 2022.
 25. Sugita J, Kamimura T, Ishikawa T, Ota S, Eto T, Kuroha T, Miyazaki Y, Kumagai H, Matsuo K, Akashi K, Taniguchi S, Harada M, Teshima T. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 56(3): 596-604, 2021.
 26. 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(2): 383-393, 2022.
 27. 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(7): 2388-2402, 2022.
 28. Yoshimoto G, Mori Y, Kato K, Odawara J, Kuriyama T, Ueno T, Obara T, Yurino A, Yoshida S, Ogawa R, Ohno Y, Iwasaki H, Eto T, Akashi K, Miyamoto T. Azacitidine for the treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 62(12): 2939-2948, 2021.
 29. Akahane K, Shirai K, Wakatsuki M, Suzuki M, Hatanaka S, Takahashi Y, Kawahara M, Ogawa K, Takahashi S, Oyama-Manabe N, Ashizawa M, Kimura SI, Kako S, Kanda Y. Dosimetric evaluation of ovaries and pelvic bones associated with clinical outcomes in patients receiving total body irradiation with ovarian shielding. *J Radiat Res* 62(5): 918-925, 2021.
 30. 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.
 31. 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, Zaliova 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*, 2022 in press.
 32. Niitsuma-Sugaya I, Kanamori H, Ichikawa S, Fukuhara N, Seike I, Takei K, Baba H, Oshima K, Aoyagi T, Harigae H, Tokuda K. Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. *Lancet Infect Dis* 21(5): 741, 2021.
 33. 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* 100(10): 2665-2668, 2021.
 34. Onishi Y, Onodera K, Fukuhara N, Kato H, Ichikawa S, Fujiwara T, Yokoyama H, Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Unrelated cord blood transplantation for adult-onset EBV-associated T-cell and NK-cell lymphoproliferative disorders. *Int J Hematol*, 2022 in press.
 35. 佐藤 亜紀, 東條 有伸. 【マクロファージ研究の新展開】ランゲルハンス細胞組織球症の基礎と臨床. *血液内科* 83(1): 50-56, 2021.
 36. 井上義一. 成人の肺ランゲルハンス細胞組織球症. *日本臨床*. 2021年10月号別冊. 呼吸器症候群(第3版) III. 154-159頁. 2021.
2. 学会発表
 1. Tsuji N, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored protein deficiency confers resistance to antigen-specific T cells on hematopoietic stem progenitor cells in aplastic anemia patients with HLA-DR15. The 26th Congress of EHA 1508, Vienna (virtual), 2021.
 2. Ishida F. Clinical and pathophysiological

- features of acquired pure red cell aplasia. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
3. Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Kobayashi J, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakao S, Hirokawa M, Nakazawa H, Ishida F. Comparison of T cell clonalities and STAT3 mutational status in T-cell mediated acquired pure red cell aplasia. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
 4. Sakai K, Nakazawa H, Hirokawa M, Fujishima N, Yonemura Y, Arai S, Harigae H, Matsuda A, Komatsu N, Tohyama K, Nakao S, Kurokawa M, Mitani, K, Ishida F. One third of the patients with acquired chronic PRCA show macrocytic anemia; data from PRCA2016 study. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
 5. Teramo A, Bhattacharya D, Gasparini VR, Huuhtanen J, Theodoropoulos J, Schiayoni G, Barila G, Vicenzetto C, Calabretto G, Kawakami T, Fallini B, Tacci E, Ishida F, Semenzato, Kekka G, Zambello R, Mustjoki S. Characterization of STAT5B mutations and TCR β repertoire in CD4+ large granular lymphocyte leukemia. The 26th EHA meeting. オンライン, 2021.
 6. 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.
 7. 羽山慧以, 鎌田浩稔, 阿部有香, 櫻井慶三, 村上八重子, 狩野有作, 鈴木隆浩. 造血器疾患における骨髄環状鉄芽球を含む異形成に関する単施設症例集積研究. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
 8. 鈴木隆浩. 特別講演 骨髄不全症の鑑別と治療. 第 22 回 日本検査血液学会学術集会. 神奈川・Web, 2021.
 9. Takahiro Suzuki. Emerging strategies for myelodysplastic syndromes. The 12th JSH International Symposium. Kamakura, 2021.
 10. 太田晶子, 島田直樹, 宮崎孝, 仁科基子, 亀井美登里, 三谷絹子. 指定難病患者データベースによる再生不良性貧血の疫学特性. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022.
 11. Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. FOG1-dependent transcriptional network involves glucose metabolic regulation of erythroid cells. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
 12. Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism in erythroblasts. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
 13. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Cellular models of X-linked sideroblastic anemia based on immortalized human erythroid progenitors. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
 14. Kato H, Long NC, Ishii Y, Matsumoto M, Rhee C, Saigusa D, Funayama R, Okae H, Fujiwara T, Muto A, Harigae H, Scadden DT, Igarashi K. Inhibition of S-Adenosylmethionine synthesis promotes erythropoiesis via epigenetic modifications. The 63th American Society of Hematology. Atlanta, 2021.
 15. 東條有伸. 組織球症の概要. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
 16. 佐藤重紀, 東條有伸. 成人ランゲルハンス細胞組織球症に関する疫学調査 (多施設共同後方視的調査研究). 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
 17. 佐藤重紀, 東條有伸. 成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の全国疫学調査. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
- 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>