

学位論文

「Bone marrow ring sideroblasts in hematological diseases:
an analysis of consecutive 1,300 samples in a single institution.」

(血液疾患における骨髓環状鉄芽球の解析)

DM18021 羽山 慧以

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 血液内科学
指導教授 鈴木 隆浩

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

<背景>

MDS-RS は環状鉄芽球 (RS) の増加と *SF3B1* 遺伝子変異を臨床的特徴とする MDS の一病型である。日本における MDS-RS の有病率は約 5%と、欧米と比較して低いとされてきたが、日本の MDS-RS の疫学的統計は限られており、また日本では鉄染色検査が十分に行われていないことが指摘されているため、実際の MDS-RS の頻度については正確な統計が存在しないのが現状である。北里大学病院では、骨髓検査を行った全ての症例に対して鉄染色を施行しており、MDS を含む様々な造血器疾患における RS の状況を全て追跡することが可能であった。そこで、我々は当院において鉄染色を含む骨髓検査を施行した全血液疾患患者の骨髓標本に関し、骨髓中の RS の割合を解析した。

<方法>

2016 年から 2020 年に北里大学病院で骨髓検査を施行され、造血器疾患と診断された全 1,300 例の骨髓標本を確認し、骨髓 RS 割合を解析した。

<結果>

MDS と診断された 96 名のうち 16 名 (16.7%) が MDS-RS と診断され、これは芽球を伴わない MDS の 26.2%を占めていた。また、MDS-EB では 22.9%とかなりの頻度で RS $\geq 15\%$ の症例を認め、AML-MRC でも 13.8%の症例で RS $\geq 15\%$ であった。一方、異形成を伴わない骨髓性腫瘍や非骨髓性疾患では RS はほとんど認められず、RS $\geq 5\%$ であったのは、異形成を伴わない AML では 46 例中 1 例 (2.2%)、MPN では 93 例中 2 例 (2.2%)、非骨髓性疾患では 984 例中 8 例 (0.8%) のみと非常に僅かであった。

<考察>

本研究より、日本における MDS-RS の有病率は従来認識されているよりも高い可能性があり、RS は主に骨髓異形成を伴う疾患に特有の所見であることが示唆された。我々の結果を確認するためには、完全な鉄染色を備えた骨髓標本データベースを用いて、多施設共同研究が施行されることが望まれる。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 方法 -----	1
3. 結果 -----	1
3-1. 患者背景 -----	1
3-2. 骨髄系腫瘍における骨髄 RS 割合 -----	2
3-3. 非骨髄系腫瘍およびその他の血液疾患における骨髄 RS 割合 -----	2
3-4. 臨床経過における RS の推移 -----	3
4. 考察 -----	3
4-1. 当院における MDS・RS の有病率 -----	3
4-2. 日本における MDS・RS の有病率が低いとされる要因 -----	3
4-3. 高リスク MDS および AML における骨髄 RS 割合 -----	4
4-4. 高リスク MDS および AML における RS の臨床的意義 -----	4
4-5. 異形成を伴わない骨髄系腫瘍およびその他の血液疾患における 骨髄 RS 割合 -----	4
4-6. 臨床経過における RS の推移 -----	5
5. 総括 -----	5
6. 今後の課題 -----	5
7. 謝辞 -----	5
8. 引用文献 -----	6
9. 業績目録 -----	8
10. 図表 -----	13

1. 序論

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MDS) は、様々な程度の血球減少と骨髄異形成を伴う無効造血と、急性骨髄性白血病への移行を特徴とするクローン性の造血器障害である [1]。環状鉄芽球を伴う MDS (MDS-RS) は、環状鉄芽球 (ring sideroblast; RS) の増加を特徴とする MDS の一病型である [2, 3]。MDS-RS は、予後良好、TGF β スーパーファミリーのリガンドと結合して SMAD のシグナル伝達を抑制する組換え蛋白質である luspatercept が有効であるなどの臨床的特徴を有するため [4-6]、鉄染色など RS に対する適切な臨床検査を行い、MDS-RS を正確に診断することは、MDS 治療において臨床的に非常に重要である。

日本における MDS-RS の頻度は 5%程度とされており [7-11]、欧米における MDS-RS の頻度が 10~15%であるのと比較し [9, 12-14]、一般的に低いとされてきた。しかし、日本の MDS-RS の疫学的統計は限られており、また日本では鉄染色所見が実質的に見落とされていることも指摘されており、日本での MDS-RS の有病率は過小評価されている可能性がある。したがって、完全な鉄染色を備えた骨髄標本を解析することは、臨床的に非常に重要な意義を持つと考えられる。

北里大学病院では、骨髄検査を行った全ての症例に対して鉄染色を施行しており、MDS を含む様々な造血器疾患における RS の状況を全て追跡することが可能であった。そこで、本研究では、日本における MDS-RS の有病率を明らかにするために、当院で骨髄検査を施行した患者を対象に、MDS-RS の発症頻度および RS の存在頻度について網羅的調査を行った。また、MDS 以外のその他の造血器疾患における骨髄 RS 割合についても解析した。

2. 方法

北里大学病院で 2016 年 1 月から 2020 年 9 月に骨髄検査を施行し、造血器疾患と診断された全 1,300 例を対象に、メイ・ギムザ染色及び鉄染色検査を全ての骨髄検体に施行した。IWGM-MDS による RS 判定基準 [15]、すなわち、核周囲の 3 分の 1 またはそれ以上にわたり 3 個またはそれ以上の鉄顆粒が存在するという基準に従い RS を確認し、各検体の全赤芽球に対する RS の比率を計算した。本研究では、阿部、羽山、鈴木が対象となる骨髄標本を再度鏡検し、RS について評価を行った。鏡見者 3 名は、形態診断の質と適合性を確認するために、対照骨髄標本の一部を見直して共通の判断基準を確認し、その後、主に阿部が残りの骨髄標本を確認した。各標本において、全赤芽球に対する RS の割合を算出し、診断が困難な症例については、鏡見者間で相互に検討した。

本研究は、北里大学病院の倫理委員会の承認を得て臨床研究として実施された。

3. 結果

3-1. 患者背景

対象は 2016 年 1 月から 2020 年 9 月に北里大学病院で血液疾患と診断された全 1,300 例で、年齢中央値は 70 歳 (範囲 17~96 歳)、737 例 (56.7%) が男性であった。初期診断名、すな

うち最初に診断された確定診断名を表 1 にまとめた。全 1,300 例中、96 例 (7.4%) が MDS と診断され、220 例が意義不明の特発性血球減少症 (idiopathic cytopenias of uncertain significance; ICUS)、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML)、骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms; MPN) などのその他の骨髄系腫瘍であった。54 例 (4.2%) が再生不良性貧血、赤芽球癆などの骨髄不全症、848 例 (65.2%) がリンパ系または形質細胞性腫瘍、82 例 (6.3%) が免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia; ITP) やその他の血液疾患であった。病歴からは、これらの症例の中に遺伝性鉄芽球性貧血を疑うものは認めなかった。

3-2. 骨髄系腫瘍における骨髄 RS 割合

骨髄系腫瘍における骨髄 RS 割合を解析した (表 2)。MDS と診断された 96 例中、61 例 (63.5%) が芽球を伴わない MDS (MDS without excess blasts; MDS without EB)、35 例 (36.5%) が芽球を伴う MDS (MDS with EB) であった。16 例が RS $\geq 15\%$ の基準に従い MDS-RS と診断され、これは全 MDS の 16.7% を占めた。16 例の MDS-RS のうち 7 例が 1 系統の異形成を伴う MDS-RS (MDS-RS with single lineage dysplasia; MDS-RS-SLD)、9 例が多系統の異形成を伴う MDS-RS (MDS-RS with multiple lineage dysplasia; MDS-RS-MLD) で、それぞれ MDS-SLD の 30.4%、MDS-MLD の 32.2% であり、MDS-RS は MDS without EB の 26.2% を占めた。

注目すべきは、MDS-EB でも MDS-EB1 の 26.7%、MDS-EB2 の 20.0% とかなりの割合で RS $\geq 15\%$ の症例を認め、異形成を伴う AML (AML with myelodysplasia related change; AML-MRC) でも RS $\geq 15\%$ の症例を 5 例 (13.8%) 認めた。骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN) では、慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia; CMML) の 11 例中 1 例 (9.1%) が RS $\geq 15\%$ であり、環状鉄芽球と血小板増多を伴う骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN-RS-T) を 1 例認めた。

MDS や AML-MRC では低割合 RS の症例 ($1\% \leq RS < 15\%$) も認められ、MDS-SLD の 4.3%、MDS-MLD の 7.1%、MDS-EB1 の 13.3%、MDS-EB2 の 10.0%、AML-MRC の 5.6% が $5\% \leq RS < 15\%$ であった。ICUS では 29 例中 2 例 (6.9%) で低割合 RS 症例を認め、そのうち 1 例が $5\% \leq RS < 15\%$ であった。

一方、MPN や異形成を伴わない AML (AML without MRC) では RS はほとんど認められず、RS $\geq 1\%$ は AML without MRC で 1 例 (2.2%)、MPN で 2 例 (2.2%) のみであり、RS は異形成を伴う疾患と密接に関連していることが示された。

3-3. 非骨髄系腫瘍およびその他の血液疾患における骨髄 RS 割合

骨髄系腫瘍とは対照的に、非骨髄系腫瘍およびその他の血液疾患では、RS $\geq 15\%$ は全 984 例中 1 例のみであった (表 3)。その症例は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma; DLBCL) と診断された後、病期判定目的で施行された骨髄検査で RS $\geq 15\%$ であることが判明し、最終的に MDS-RS-SLD 合併の DLBCL と診断されたものであ

った。RS $\geq 5\%$ の症例は984例中8例(0.81%)のみであり、RSは非骨髄性疾患ではほとんど認められないことが示された。

3-4. 臨床経過におけるRSの推移

最大4年間の経過観察期間中に複数回、骨髄検査が施行された骨髄系腫瘍7例と非骨髄系腫瘍8例に関して、時間経過におけるRS割合の推移を解析した。MDSのうちMDS-UとMDS-MLDの症例では、経過中にRS 0%からRS $\geq 15\%$ に増加し、最終的にMDS-RS-SLDとMDS-RS-MLDに移行した(表4)。またRS 10%からRS 16%に増加したMDS-EB1の症例も1例認めた。その他の骨髄性腫瘍に関しては、AML-MRC、MDS/MPN-U、AML without MRC、MPN-Uのそれぞれ1例ずつで、RS 0%からRS $\geq 5\%$ またはRS $\geq 15\%$ に増加した。これらの7例中4例は化学療法後にRS割合が最大値を示した(表4)。

非骨髄性腫瘍8例においても経過観察期間中にRSの出現を認めた(表5)。そのうち3例は最大RS割合が20%以上であり、また全ての症例においてRS増加は基礎疾患であるリンパ系腫瘍に対する化学療法後に観察された。

4. 考察

4-1. 当院におけるMDS-RSの有病率

本研究では、当院で骨髄検査を施行し、血液疾患と診断された全1,300例の骨髄RS割合について解析した。MDSと診断された96例中、16例がRS $\geq 15\%$ であり、これは全MDSの16.7%、MDS without EBの26.2%を占めた。日本ではMDS-RSの有病率に関する疫学的データが限られており、日本のMDS-RSの頻度は長らく欧米よりも低いとされてきたが[9, 12-14]、当院の解析ではMDS-RSはMDSの16.7%に認められ、欧米と同等の頻度であった。本研究は単施設の結果であるが連続的に検体を収集しており、我々の結果は日本のMDS-RSの実際の有病率を反映し、MDS-RSは欧米並みの頻度で存在する可能性が示唆される。日本のMDS-RSの実際の発症頻度について明確な結論を出すためには、全ての症例に適切に鉄染色を施行し、連続的に登録された症例を対象とした多施設研究が必要であると考えられる。

4-2. 日本におけるMDS-RSの有病率が低いとされる要因

日本でのMDS-RSの有病率が低いとされてきた明確な理由は現時点では不明であるが、いくつかの可能性が想定される。最も考えられる理由の一つとして、十分に鉄染色が施行されていない可能性が挙げられている。鉄染色はRSの確認及びMDS-RSの診断において必須であるのだが、日本ではかなりの症例で鉄染色が施行されず、その結果RSが見落とされ、MDS-RSと診断される症例が実際より少ない可能性がある。最近、ShingaiらはMDS-RSの発症頻度は14.15%[16]と報告しているが、彼らのコホートでは鉄染色の施行頻度(88.3%)はかなり高く、この結果は我々の結果に類似しているとともに、鉄染色の不徹底が低頻度のMDS-RSに関係するという我々の仮説を支持している。またもう一つの仮説として、鉄染色

の検査結果が後日報告である点が考えられる。多くの医療機関では鉄染色の結果は数日～1週間後に報告されるため、医師が鉄染色の結果を確認せずに診断を確定してしまうことも考えられる。第三の可能性として、RSの評価やカウントが不適切になされた場合、観察者間におけるばらつきが生じ、RSの見落としにつながることも考えられる。IWGM-MDSによるRS判定基準では、RSは核周囲の3分の1またはそれ以上にわたり5個またはそれ以上の鉄顆粒が存在する赤芽球と定義されているが、鉄染色では標本の染色性の違いが生じやすく、このような標本で鉄顆粒の分布を鮮明に確認できない場合に、観察者がRSの評価を誤る可能性も考えられる。本研究では、予想以上に高い頻度でRSを認めており、これは観察者間エラーと考えることもできる。この点について、我々は、形態学的診断の質と適合性を高めるために、判断基準については研究者間で適宜相互確認を行うなど細心の注意を払っており、今回の結果はそれなりの信頼性を有すると考えている。ただ、形態学的な判断に基づく診断は、観察者間の不一致という根本的な限界を有するため、将来的には*SF3B1*遺伝子変異による遺伝子診断の一般化が強く望まれる。

4-3. 高リスク MDS および AML における 骨髓 RS 割合

今回の解析では、高リスクの MDS や AML においても RS が認められ、MDS-EB の 8 例、AML-MRC の 5 例（それぞれ MDS-EB の 22.9%と AML-MRC の 13.8%）で、RS $\geq 15\%$ であった。また AML-MRC、MDS/MPN-U、AML without MRC の 3 例では AML の進行中に新たに RS の出現を認めた（表 4 の症例 4, 5, 6）。本研究の結果から、予後不良な高リスク MDS や AML の症例においても、かなりの割合で RS が存在することが示された。RS を伴う MDS-EB の頻度に関するデータは限られているが、MDS-EB のうち 13-16%で RS $\geq 15\%$ であったと報告されており [17, 18]、我々の結果とそれほど違いは認められなかった。

4-4. 高リスク MDS および AML における RS の臨床的意義

近年の遺伝学的研究により、高リスク MDS や AML における RS の臨床的意義が徐々に明らかになってきている [16, 17, 19-21]。高リスク MDS や AML で RS を有する症例は、*TP53* 遺伝子変異などの予後不良なリスク因子と関連しており、低リスクの MDS とは対照的に [19-21]、*SF3B1* 遺伝子変異はごく一部の症例にしか認められていない [16, 17]。これらの事実は高リスク MDS や AML における RS の遺伝的背景が低リスク MDS とは異なることを示唆している。我々のコホートでは、MDS-EB のうち 20%以上の症例で RS $\geq 15\%$ であったが、今回の研究では遺伝子解析を行うことができていない。次のステップとして、これらの症例において遺伝学的解析を施行し、*SF3B1* 遺伝子変異の発生率およびその他の予後不良な変異の発生率を検討することで、臨床的予後と関連させた高リスク MDS における RS の意義を明らかにする必要がある、現在我々は遺伝学的な検討を進めている。

4-5. 異形成を伴わない骨髓系腫瘍およびその他の血液疾患における 骨髓 RS 割合

興味深いことに、RS は AML without MRC では 1 例（2.2%）、MPN では 2 例（2.2%）の

みに認められ、これらの症例ではほとんど RS が認められなかった。さらに、非骨髄性腫瘍及びその他の血液疾患 984 例においても RS $\geq 15\%$ は僅か 1 例のみであり、RS $\geq 5\%$ に範囲を拡大しても 8 例 (0.81%) のみであった。これらの事実は、RS は骨髄の異形成を示す所見であり、骨髄異形成を伴う疾患に特有の所見であることを示している。

4-6. 臨床経過における RS の推移

最大 4 年間の経過観察期間中に複数回、骨髄検査を施行された症例について RS の推移を解析したところ、骨髄系腫瘍 7 例と非骨髄系腫瘍 8 例において臨床経過中に新たに RS が出現、または RS が増加した (表 4, 5)。骨髄異形成を伴う疾患では RS の増加は化学療法の施行の有無にかかわらず認められ (表 4 の症例 1-5)、これは RS が骨髄の異形成を示す所見であることを反映していると考えられる。しかし、異形成を伴わない疾患ではほとんどの症例が化学療法後に著しい RS の増加を認めており (表 4 の症例 6, 7 および表 5)、RS に関連する異形成クローンが化学療法により誘導または増幅された可能性も考えられる。RS 増加の病態学的、臨床的な特性は完全には解明されておらず、これらの特性を明確にするためには、長期的に経過観察し、遺伝学的な解析を行うことが必要であろう。

5. 総括

本研究において我々は、日本における MDS-RS が従来想定されていたよりも高頻度に存在する可能性を見出し、RS は主に骨髄異形成を伴う疾患で認められることを確認した。これらの結果を検証し、また日本における MDS-RS の有病率を推定するためには、鉄染色を含む骨髄標本データベースを用いた、多施設研究の施行が望まれる。そして、正確な MDS の診断のために、我々血液内科医は、骨髄検査を施行する際に鉄染色を忘れずに施行することが極めて重要である。

6. 今後の課題

MDS-RS に有効とされる luspatercept の上市により、MDS-RS を正確に診断することは臨床的に非常に重要な意義をもつ。MDS-RS の診断は現時点では形態学的診断が中心である。本研究では、形態学的診断の質と適合性を高めるために研究者間で相互に確認するなど細心の注意を払って診断を行ったが、形態学的な判断に基づく診断は、観察者間の不一致という根本的な限界を有するため、将来的には *SF3B1* 遺伝子変異による遺伝子診断の一般化が強く望まれる。

我々は、本研究において RS が陽性であった症例に関して、サンガー法あるいは特異的プローブを用いた PCR 法による *SF3B1* 遺伝子変異の解析を進めている。また、次世代シーケンス法 (NGS) による網羅的解析も準備中である。

7. 謝辞

本研究にあたり、鈴木隆浩指導教授からは多大なご指導を賜り、深く感謝申し上げます。

骨髓標本の鏡検においてご協力いただきました阿部有香氏、本研究に取り組むにあたり全面的なご支援をいただいた村上八重子氏に御礼申し上げます。

北里大学医学部血液内科学の先生方には、貴重なデータ収集にご協力いただきありがとうございました。

最後に、本研究は鈴木隆浩指導教授の厚生労働省科学研究費補助金によるものであり、感謝の意を表します。

8. 引用文献

1. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;383:1358-74.
2. Hasserjian R, Gattermann N, Bennet J, Brunning R, Malcovati L, Thiele J. Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In 4th ed. Swerdlow S, Camp E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Tiele J, editors. Lyon: IARC Press; 2017. p.109-11.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
4. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 2005;23:7594-603.
5. Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*. 2017;18:1338-47.
6. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382:140-51.
7. Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, Kusumoto S, Murohashi I, Bessho M, et al. New system for assessing the prognosis of refractory anemia patients. *Leukemia*. 1999;13:1727-34.
8. Matsushima T, Handa H, Yokohama A, Nagasaki J, Koiso H, Kin Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood*. 2003;101:3386-90.
9. Miyazaki Y, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Differing clinical features between Japanese and Caucasian patients with myelodysplastic syndromes: Analysis from the International Working Group for Prognosis of MDS. *Leuk Res*. 2018;73:51-7.

10. Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, Abe T, Asano S, Hirai H, et al. Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia*. 1993;7:499-508.
11. Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. *Int J Hematol*. 2017;106:375-84.
12. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res*. 2000;24:983-92.
13. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28:241-7.
14. Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, Neuberg D, Bejar R, Boultonwood J, et al. *SF3B1*-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020;136:157-70.
15. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008;93:1712-7.
16. Shingai N, Harada Y, Iizuka H, Ogata Y, Doki N, Ohashi K, et al. Impact of splicing factor mutations on clinical features in patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2018;108:598-606.
17. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, Boultonwood J, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Clinical significance of *SF3B1* mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011;118:6239-46.
18. Juneja S. Prevalence and distribution of ringed sideroblasts in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Pathol*. 1983;36:566-9.
19. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:2209-21.
20. Martin-Cabrera P, Jeromin S, Perglerová K, Haferlach C, Kern W, Haferlach T. Acute myeloid leukemias with ring sideroblasts show a unique molecular signature straddling secondary acute myeloid leukemia and de novo acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017;102:e125-e8.
21. Berger G, Gerritsen M, Yi G, Koorenhof-Scheele TN, Kroeze LI, Stevens-Kroef M,

et al. Ring sideroblasts in AML are associated with adverse risk characteristics and have a distinct gene expression pattern. Blood Adv. 2019;3:3111-22.

9. 業績目録

<原著>

1. Moriya T, Omura K, Matsubara M, Yoshida Y, Hayama K, Ouchi M. Arteriolar Hyalinosis Predicts Increase in Albuminuria and GFR Decline in Normo- and Microalbuminuric Japanese Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(10):1373-1378.
2. Takashi Ishida, Koji Miyazaki, Sosei Okina, Tomomi Miyata, Kei Hayama, Masaaki Higashihara & Takahiro Suzuki. The clinical outcomes of chronic myeloid leukemia patients harboring alternatively spliced BCR-ABL variants. Hematology. 2019;24(1):49-51.
3. Tomomi Motohashi, Hirotohi Kamata, Kei Hayama, Yusuke Michishita, Yuichi Horigome, Noriyuki Tadera, Sosei Okina, Takahiro Suzuki. Changes in estimate glomerular filtration rate associated with long-term tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with chronic myelogenous leukemia. Kitasato Med J. 2021;51:32-41.
4. Kei Hayama, Yuka Abe, Hirotohi Kamata, Sosei Okina, Yaeko Murakami, Yuhsaku Kanoh, Takahiro Suzuki. Bone marrow ring sideroblasts in hematological diseases: an analysis of consecutive 1,300 samples in a single institution. Int J Hematol. In press.

<症例、臨床治験報告>

1. Imawari K, Uojima H, Hayama K, Toshimitsu H, Sanoyama I, Iwasaki S, Wada N, Kubota K, Hidaka H, Nakazawa T, Shibuya A, Suzuki T, Kumamoto Y, Saegusa M, Splenectomy for Torsion of a Wandering Spleen in a Patient with Myeloproliferative Disease: A Case Report. Intern Med. In press.

<著書>

1. 東原正明, 羽山慧以, 宮崎浩二: ITP 治療の最前線. Annual Review 血液 2016, 高久史磨, 小澤敬也, 金倉譲, 小島勢二, 矢富裕, 中外医学社, 東京, 2016, 170-190 頁.

<学会発表>

1. Twelve cases of myelodysplastic syndrome by treatment with Azacitidine. Hirotohi Kamata, Shuta Onuma, Yuichi Horigome, Tomomi Motohashi, Kei Hayama, Maki Yokoyama, Naoyuki Akagawa, Sayaka Kimura, Hirokazu Kimura, Miyazaki Koji, Mikio Danbara, Ryouichi Horie, Masaaki Higashihara. 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012, 京都. (臨床血液, 2012;53:1329.)
2. 羽山慧以, 眞下英明, 姚皇治, 小林公平, 齋藤幹, 竹内眞樹, 須永眞司, 常吉秀男: 急性骨髄性白血病の寛解導入療法中に急激な腹水貯留で発症した Clostridium

- difficile 腸炎の一例: 第 590 回日本内科学会関東地方会, 2012, 文京.(日本内科学会関東地方会抄録集, 2012;590:29.)
3. 木村明華, 羽山慧以, 赤川直之, 杉本恵菜, 田寺範行, 花崎俊輔, 西岡和昭, 翁祖誠, 鎌田浩稔, 木村裕和, 梅野富輝, 宮崎浩二, 檀原幹生, 堀江良一, 東原正明. 当科で経験した副腎原発 DLBCL の 4 例: 第 75 回日本血液学会学術集会, 2013, 秋田.(臨床血液, 2013;54:1263.)
 4. Okina S, Michishita Y, Onuma S, Hayama K, Horigome Y, Motohashi T, Yokoyama M, Akagawa N, Sugimoto E, Hanasaki S, Kimura S, Nishioka K, Okina S, Kamata H, Kimura H, Ishii R, Katayama T, Togano T, Miyazaki K, Danbara M, Horie R, Higashihara M. Long-term cytogenetic response in a Japanese Del(5q) MDS patient treated with low-dose lenalidomide. 第 75 回日本血液学会学術集会, 2013, 秋田.(臨床血液, 2013;54:1277.)
 5. Kimura H, Hayama K, Akagawa N, Sugimoto E, Hanasaki S, Kimura S, Nishioka K, Okina S, Kamata H, Togana T, Miyazaki K, Danbara M, Horie R, Higashihara M. Effect and safety of bendamustine for indolent and mantle cell lymphoma in a single institution. 第 75 回日本血液学会学術集会, 2013, 秋田.(臨床血液, 2013;54:1290.)
 6. Kusuhaara S, Okina S, Michishita Y, Hayama K, Akagawa N, Sugimoto E, Kimura S, Nishioka K, Kamata H, Kimura H, Hanasaki S, Togano T, Miyazaki K, Danbara M, Horie R, Higashihara M. Infiltrated optic neuropathy in a patient with acute myeloid leukemia. 第 75 回日本血液学会学術集会, 2013, 秋田.(臨床血液, 2013;54:1384.)
 7. 羽山慧以, 西岡和昭, 赤川直之, 杉本恵菜, 花崎俊輔, 木村明華, 木村裕和, 梅野富輝, 宮崎浩二, 檀原幹生, 堀江良一, 東原正明: 脾摘術前の血小板数増加にトロンボポエチン受容体作動薬を使用し有効であった免疫性血小板減少症 2 例. 第 76 回日本血液学会学術集会, 2014, 大阪.(臨床血液, 2014;55:624.)
 8. Togano T, Hayama K, Akagawa N, Sugimoto E, Hanasaki S, Kimura S, Nishioka K, Kimura H, Miyazaki K, Danbara M, Horie R, Higashihara M. Dose adjusted VRD regimen for elderly refractory multiple myeloma. 第 76 回日本血液学会学術集会, 2014, 大阪.(臨床血液, 2014;55:1496.)
 9. Akagawa N, Okina S, Yokoyama M, Hayama K, Sugimoto E, Hanasaki S, Kimura S, Nishioka K, Kimura H, Togano T, Miyazaki K, Danbara M, Horie R, Higashihara M. Eltrombopag have accelerated myelofibrosis MDS/MPN. 第 76 回日本血液学会学術集会, 2014, 大阪.(臨床血液, 2014;55:1568.)
 10. 花崎俊輔, 西岡和昭, 道下雄介, 本橋知美, 羽山慧以, 赤川直之, 杉本恵菜, 宮崎浩二, 檀原幹生, 東原正明. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDC) の 2 例: 第 76 回日本血液学会学術集会, 2014, 大阪.(臨床血液, 2014;55:1594.)

11. Hayama K, Sugimoto E, Akagawa N, Hanasaki S, Kimura S, Nishioka K, Kimura H, Togano T, Miyazaki K, Danbara M, Horie R, Higashihara M : Two cases of immune thrombocytopenia showing well-response by using thrombopoietin receptor agonists to increase in platelet prior to splenectomy. 第 69 回神奈川血液研究会, 2014, 神奈川. (神奈川血液研究会誌, 2014;34:94-95.)
12. 羽山慧以, 西岡和昭, 宮崎浩二, 小沼修太, 堀米佑一, 田寺範行, 赤川直之, 檀原幹生, 堀江良一, 東原正明: ルキシソリチニブを使用し有効であった骨髄増殖性腫瘍からの 2 次性骨髄線維症 4 例. 第 77 回日本血液学会学術集会, 2015, 金沢. (臨床血液, 2015;56:1649.)
13. 井上宏介, 檀原幹生, 赤川直之, 倉林慎太郎, 小野泰平, 廣瀬光, 羽山慧以, 宮田知美, 横山真喜, 小沼修太, 堀米佑一, 西岡和昭, 田寺範行, 宮崎浩二, 堀江良一, 東原正明: 化学療法により合併する自己免疫疾患の改善を認めた non-Hodgkin's lymphoma の 2 症例. 第 77 回日本血液学会学術集会, 2015, 金沢. (臨床血液, 2015;56:1593.)
14. Yokoyama M, Hayama K, Miyata T, Horigome Y, Okina S, Togano T, Miyazaki K, Horie R, Higashihara M. Two cases of AML with isolated EMR after stem cell transplantation. 第 77 回日本血液学会学術集会, 2015, 金沢. (臨床血液, 2015;56:1633.)
15. Ogura S, Nishioka K, Okina S, Onuma S, Hayama K, Horigome Y, Miyata T, Akagawa N, Danbara M, Miyazaki K, Horie R, Higashihara M. Study of woman CML patients who discontinued the TKI upon pregnancy. 第 77 回日本血液学会学術集会, 2015, 金沢. (臨床血液, 2015;56:1699.)
16. Hirose H, Miyazaki K, Akagawa N, Onuma S, Horigome Y, Hayama K, Miyata T, Tadera N, Nishioka K, Danbara M, Horie R, Higashihara M. Longterm cytogenetic response in a patient with 5q-syndrome after suspension of low dose lenalidomide. 第 77 回日本血液学会学術集会, 2015, 金沢. (臨床血液, 2015;56:1706.)
17. Miyata T, Hayama K, Onuma S, Horigome Y, Akagawa N, Tadera N, Nishioka K, Okina S, Kamata H, Ishii R, Danbara M, Miyazaki K, Horie R, Higashihara M. Distinct localization of cutaneous CD8+ T cells and lymphoma cells during mogamulizumab treatment. 第 77 回日本血液学会学術集会, 2015, 金沢. (臨床血液, 2015;56:1767.)
18. Togano T, Hosokawa E, Hayama K, Onuma S, Miyata T, Nishioka K, Horigome Y, Akagawa N, Miyazaki K, Danbara M, Horie R, Higashihara M. A case of extranodal DLBCL treated with Bendamustine after surgical resection of cardiac lymphoma. 第 77 回日本血液学会学術集会, 2015, 金沢. (臨床血液, 2015;56:1811.)

19. 小野泰平, 赤川直之, 小沼修太, 堀米佑一, 羽山慧以, 宮田知美, 西岡和昭, 木村裕和, 梶野富輝, 宮崎浩二, 檀原幹生, 堀江良一, 東原正明: 寛解導入療法中に真菌性副鼻腔炎を生じた急性骨髄性白血病の一例. 第 71 回神奈川血液研究会, 2015, 神奈川. (神奈川血液研究会誌, 2015;35:76-77.)
20. Sosei Okina, Maki Yokoyama, Shinji Ogura, Yusuke Michishita, Kei Hayama, Yuichi Horigome, Noriyuki Tadera, Mikio Danbara, Koji Miyazaki, Yoshiki Murakumo, Masaaki Higashihara. High expression of REV7 is an independent prognostic indicator in DLBCLs with R-CHOP. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016, 横浜. (臨床血液, 2016;57:1570.)
21. Yusuke Michishita, Koji Miyazaki, Shinji Ogura, Yuichi Horigome, Kei Hayama, Tomomi Miyata, Noriyuki Tadera, Takashi Ishida, Sosei Okina, Mikio Danbara, Masaaki Higashihara. Efficacy and safety of anagrelide in essential thrombocythemia -an analysis of our institute. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016, 横浜. (臨床血液, 2016;57:1606.)
22. 羽山慧以, 吉田有紀, 松原まどか, 澤山恵波, 守屋達美, 田邊聡, 竹内佑子, 渋谷智恵, 村田倫巳, 川上美智代, 清水芳. 北里大学における ABC 検診の間診票変更による精密検査対象者の的確なスクリーニング. 第 55 回全国大学保険管理研究集会, 2017, 沖縄.
23. Ryoko Iwase, Takashi Ishida, Kei Hayama, Kouhei Kawada, Yusuke Michishita, Shinji Ogura, Yuichi Horigome, Noriyuki Tadera, Sosei Okina, Masaaki Higashihara, Koji Miyazaki, Takahiro Suzuki. Successful management of CML-AP with thrombocytopenia harboring T315I mutation by ponatinib. 第 79 回日本血液学会学術集会, 2017, 東京. (臨床血液, 2017;58:1625.)
24. Kouhei Kawada, Sosei Okina, Shinji Ogura, Yusuke Michishita, Kei Hayama, Yuichi Horigome, Noriyuki Tadera, Takashi Ishida, Hirotohi Kamata, Sabine Kajita, Tsutomu Yoshida, Koji Miyazaki, Takahiro Suzuki. Clinical features of Bcl-2 negative thyroid follicular lymphoma. 第 79 回日本血液学会学術集会, 2017, 東京. (臨床血液, 2017;58:1685.)
25. 道下雄介, 翁祖誠, 江畑晃一, 羽山慧以, 堀米佑一, 横山真喜, 田寺範行, 石田隆, 鎌田浩稔, 宮崎浩二, 鈴木隆浩. 流産を契機に発症した TAFRO-like SLE の 1 例. 第 9 回日本血液学会関東甲信越地方会, 2018, 埼玉. (臨床血液, 2018;59:2504.)
26. 江畑晃一, 石田隆, 道下雄介, 羽山慧以, 堀米佑一, 田寺範行, 翁祖誠, 鎌田浩稔, 堀江良一, 宮崎浩二, 鈴木隆浩. イブルチニブ投与中に繰り返し爪周囲炎, 肉芽形成をきたし, 抗生剤治療で改善した症例. 第 10 回日本血液学会関東甲信越地方会, 2019, 東京. (臨床血液, 2019;60:537.)
27. 堀米佑一, 翁祖誠, 鎌田浩稔, 田寺範行, 道下雄介, 石田隆, 羽山慧以, 本橋知美, 泉山和久, 江畑晃一, 宮崎浩二, 鈴木隆浩. リンパ形質細胞性リンパ腫 (LPL) に対して

- BR 療法を施行中にカポジ肉腫 (KS) の増悪を来した 1 例. 第 11 回日本血液学会関東甲信越地方会, 2019, 日光. (臨床血液, 2019;60:1504.)
28. Tomomi Motohashi, Hirotoshi Kamata, Sosei Okina, Noriyuki Tadera, Yuichi Horigome, Yusuke Michishita, Kei Hayama, Kazuhisa Izumiyama, Kouichi Ehata, Takashi Ishida, Koji Miyazaki, Takahiro Suzuki. Risk of renal dysfunction induced by each tyrosine kinase inhibitor in CML. 第 81 回日本血液学会学術集会, 2019, 東京.
29. Noriyuki Tadera, Kei Hayama, Maki Yokoyama, Kazuhisa Izumiyama, Koichi Ehata, Yusuke Michishita, Yuichi Horigome, Hirotoshi Kamata, Sosei Okina, Koji Miyazaki, Takahiro Suzuki. Cold agglutinin disease is highly associated with lymphoid malignancies. 第 82 回日本血液学会学術集会, 2020, 京都.
30. Kazuhisa Izumiyama, Sosei Okina, Koichi Ehata, Kei Hayama, Maki Yokoyama, Noriyuki Tadera, Yuichi Horigome, Yusuke Michishita, Hirotoshi Kamata, Koji Miyazaki, Takahiro Suzuki. Incidence and treatment of dasatinib-related colitis: A single institute retrospective study. 第 82 回日本血液学会学術集会, 2020, 京都.
31. Yuichi Horigome, Sosei Okina, Hirotoshi Kamata, Noriyuki Tadera, Kei Hayama, Maki Yokoyama, Yusuke Michishita, Kazuhisa Izumiyama, Koichi Ehata, Takahiro Suzuki. Lower starting dose of ixazomib in the IRd regimen for relapsed/refractory multiple myeloma. 第 82 回日本血液学会学術集会, 2020, 京都.
32. Maki Yokoyama, Shota Arai, Koichi Ehata, Kazuhisa Izumiyama, Kei Hayama, Yuichi Horigome, Noriyuki Tadera, Hirotoshi Kamata, Sosei Okina, Takahiro Suzuki, Koji Miyazaki. Perioperative management of traffic injury in a case with hemophilia A on emicizumab prophylaxis. 第 82 回日本血液学会学術集会, 2020, 京都.
33. 新井翔太, 堀米佑一, 翁祖誠, 鎌田浩稔, 田寺範行, 道下雄介, 横山真喜, 羽山慧以, 泉山和久, 江畑晃一, 小西宏明, 三浦久宜, 宮崎浩二, 鈴木隆浩. 可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) を発症した Ph 陽性急性性リンパ芽球性白血病 (Ph+ALL). 第 14 回日本血液学会関東甲信越地方会, 2021, 東京. (臨床血液, 2021;62:673.)
34. Kei Hayama, Hirotoshi Kamata, Yuka Abe, Keizo Sakurai, Yaeko Murakami, Yuhsaku Kanoh, Takahiro Suzuki. Frequency of bone marrow ring sideroblasts in hematopoietic diseases: A single center study. 第 83 回日本血液学会学術集会, 2021, 仙台.
35. Yusuke Michishita, Sosei Okina, Hirotoshi Kamata, Noriyuki Tadera, Yuichi Horigome, Maki Yokoyama, Kei Hayama, Koji Miyazaki, Takahiro Suzuki. CD45-negative aggressive NK cell leukemia (ANKL): A case report. 第 83 回日本血液学会学術集会, 2021, 仙台.

10. 图表

表 1 患者背景

Total number of patients		1,300
Age, median (range), years		70 (17-96)
Sex		
Male		737
Female		563
Primary disease/diagnosis (First definitive diagnosis)		
Minimal dysplasia	ICUS	29
MDS without EB	MDS-SLD/MDS-RS-SLD	23
	MDS-MLD/MDS-RS-MLD	28
	MDS-U	10
MDS with EB	MDS-EB1	15
	MDS-EB2	20
AML with dysplasia	AML-MRC	36
AML without dysplasia	AML	46
MDS/MPN	CMML	11
	MDS/MPN-U	4
	MDS/MPN-RS-T	1
MPN	MPN (PV, ET, MF, MPN-U, CML)	93
Bone marrow failure	AA	43
	PRCA	10
	PNH	1
Lymphocytic leukemia	ALL	16
	CLL	9
Malignant lymphoma	DLBCL	203
	FL	95
	HL	33
	Other lymphomas	246
Plasmacytic neoplasm	MM	143
	MGUS	92
	Amyloidosis	2
	Plasmacytoma	9
Other hematological disorders	ITP	58
	Others	24

ICUS; idiopathic cytopenia of undetermined significance, MDS; myelodysplastic syndrome, RS; ring sideroblast, SLD; single-lineage dysplasia, MLD; multi-lineage dysplasia, EB; excess blasts, AML; acute myelogenous leukemia, MRC; myelodysplasia-related change, MPN; myeloproliferative neoplasms, CMML; chronic myelomonocytic leukemia, PV; polycythemia vera, ET; essential thrombocythemia, MF; myelofibrosis, CML; chronic myelogenous leukemia, AA; aplastic anemia, PRCA; pure red cell aplasia, PNH; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, ALL; acute lymphoblastic leukemia, CLL; chronic lymphocytic leukemia, DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma, FL; follicular lymphoma, HL; Hodgkin lymphoma, MM; multiple myeloma, MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance, ITP; immune thrombocytopenia

表 2 骨髓性腫瘍における骨髓 RS 割合の分布

Primary disease/diagnosis		RS ≥ 15%	5% ≤ RS < 15%	0% < RS < 5%	RS 0%	Total
Minimal dysplasia MDS without EB	ICUS	0 (0%)	1 (3.5%)	1 (3.5%)	27 (93.0%)	29
	MDS-SLD/MDS-RS-SLD	7 (30.4%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	14 (61.0%)	23
	MDS-MLD/MDS-RS-MLD	9 (32.2%)	2 (7.1%)	4 (14.2%)	13 (46.5%)	28
	MDS-U	0 (0%)	0 (0%)	2 (20.0%)	8 (80.0%)	10
MDS with EB	MDS-EB1	4 (26.7%)	2 (13.3%)	0 (0%)	9 (60.0%)	15
	MDS-EB2	4 (20.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	12 (60.0%)	20
AML with dysplasia MDS/MPN	AML-MRC	5 (13.8%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	27 (75.0%)	36
	CMML	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (90.9%)	11
	MDS/MPN-U	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	4
	MDS/MPN-RS-T	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Myelogenous neoplasms without dysplasia	AML without MRC	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	45 (97.8%)	46
	MPN (PV, ET, MF, MPN-U, CML)	2 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	91 (97.8%)	93

ICUS; idiopathic cytopenias of uncertain significance, MRC; myelodysplasia-related change, CMML; chronic myelomonocytic leukemia, MPN; myeloproliferative neoplasms, PV; polycythemia vera, ET; essential thrombocytosis, MF; myelofibrosis, CML; chronic myelogenous leukemia

表 3 非骨髓性腫瘍およびその他の血液疾患における骨髓 RS 割合の分布

Primary disease/diagnosis		RS ≥ 15%	5% ≤ RS < 15%	0% < RS < 5%	RS 0%	Total
Bone marrow failure	AA	0 (0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	41 (95.4%)	43
	PRCA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)	10
	PNH	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1
Lymphocytic leukemia	ALL	0 (0%)	1 (6.3%)	0 (0%)	15 (93.7%)	16
	CLL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)	9
Malignant lymphoma	DLBCL	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	199 (98.0%)	203
	FL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	95 (100%)	95
	HL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	33 (100%)	33
Plasmacytic neoplasm	Other lymphomas	0 (0%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	242 (98.4%)	246
	MM	0 (0%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	140 (97.9%)	143
	MGUS	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.0%)	91 (99.0%)	92
	Amyloidosis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	2
	Plasmacytoma	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)	9
Other hematological disorders	ITP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	58 (100%)	58
	Others	0 (0%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	21 (87.5%)	24

AA; aplastic anemia, PRCA; pure red cell aplasia, PNH; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, ALL; acute lymphoblastic leukemia, CLL; chronic lymphocytic leukemia, DLBCL; diffuse large B cell lymphoma, FL; follicular lymphoma, HL; Hodgkin lymphoma, MM; multiple myeloma, MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance, ITP; immune thrombocytopenia

表 4 骨髓性腫瘍の症例における骨髓 RS 割合の増加

No	Primary disease/diagnosis	RS (%) at the time of primary diagnosis	Maximum RS (%) in the clinical course	Diagnosis at the time of maximum RS	Provided treatments for the primary disease prior to the maximum increase in RS
1	MDS-U	0	27	MDS-RS-SLD	azacitidine
2	MDS-MLD	0	15	MDS-RS-MLD	none
3	MDS-EB1	10	16	MDS-EB1	none
4	AML-MRC	0	25	AML-MRC	none
5	MDS/MPN-U	0	7	AML-MRC	ruxolitinib
6	AML without MRC	0	25	AML without MRC	azacitidine
7	MPN-U	0	7.5	MPN-U	cytarabine, aclarubicin

MRC; myelodysplasia-related change

表 5 非骨髄性腫瘍およびその他の血液疾患症例における骨髄 RS 割合の増加

No	Primary disease/diagnosis	RS (%) at the time of primary diagnosis	Maximum RS (%) in the clinical course	Provided treatments for the primary disease prior to the maximum increase in RS
1	AITL	0	31	rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone (R-CHOP)
2	DLBCL	0	40	rituximab, gemcitabine, cisplatin, dexamethasone (R-GDP)
3	LPL	0	5	rituximab, bendamustine (BR)
4	MALT	0	47	rituximab, bendamustine (BR)
5	MZBL	1	5	rituximab, etoposide, cytarabine, cisplatin, methyl-prednisolone (R-ESHAP)
6	MM	0	11.5	pomalidomide, bortezomib, dexamethasone (PVd)
7	MM	Not examined	13.5	pomalidomide, dexamethasone (Pd)
8	MM	0	19	ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (IRd)

AITL; angioimmunoblastic T-cell lymphoma, DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma, LPL; lymphoplasmacytic lymphoma, MALT; extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue, MZBL; marginal zone B-cell lymphoma, MM; multiple myeloma