

(Chronic myelomonocytic leukemia; CMML) をも包含した AML と MDS 全体の実態を把握して研究を拡張することが必要と考えられる。本研究の目的は国内の AML、MDS、CMML、特に高齢者におけるこれらの全体像を明らかにし、新たな治療戦略を立案し、病態研究の基盤を確立することである。

B. 研究方法

試験参加施設において新たに発生する全 AML (WHO 分類による定義) と全 MDS (WHO 分類による定義)、全 CMML (WHO 分類による定義) 症例を対象とし、症例を登録して 5 年間観察する。主要評価項目は、(1) MDS 患者の 5 年生存率、(2) MDS 患者に対する新規治療 (レナリドミドおよび脱メチル化薬) の実施状況、(3) 国内 AML、MDS、CMML の年齢、性別、病型スペクトラム、(4) 既知の AML と MDS、CMML 予後因子による症例層別化の可能性の確認、(5) AML 患者の 5 年生存率、(6) AML209 登録例と非登録例の生存の比較、(7) CMML 患者の 5 年生存率、(8) CMML 患者に対する新規治療 (脱メチル化薬) の実施状況、以上の 8 項目である。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究の倫理指針」に則り、参加施設はそれぞれの倫理委員会 (又は相当機関) の承認を得て実施することとした。

C. 研究結果

本観察研究は、本研究の委員会委員長の施設の倫理委員会で平成 23 年 7 月 12 日に承認された。インターネット上で登録、データ入力できる環境を調べ、平成 23 年 8 月 23 日から症例の登録を開始した。平成 25 年 10 月 31 日現在、JALSG の 122 施設が施設登録し、2753 例が登録された。

この時点でのモニタリングレポートでは、de novo の症例が 2282 例 (83%)、化学療法や放射線療法の既往のある二次性 248 例 (9%)、MDS・再生不良性貧血・PNH などの造血異常が先行するものが 223 例 (8%) であった。AML1444 例 (52%)、

MDS1041 例 (38%) であり、AML の方が 1.4 倍多かった。CMML は 69 例であり、MDS の 6.4% であった。なお、分類不能例などが 194 例あった。

AML の中では、M0; 105 例、M1; 196 例、M2; 574 例、M3; 184 例、M4; 195 例、M5; 107 例、M6; 64 例、M7; 19 例であり、M2 が最も多く 40% を占めた。次いで M1 (14%)、M3 (13%)、M4 (14%) がほぼ同数で多く、M1~M4 で AML の 81% を占めた。M7 が最も少なく 1.3% であった。

MDS のなかでは、RA 469 例、RARS 64 例、RAEB-1; 240 例、RAEB-2; 268 例であり、RA と RARS を低リスク、RAEB-1/2 を高リスクとすると、低リスク 563 例、高リスク 508 例であり、低リスクと高リスクがほぼ同数であった。

化学療法の施行について記入のあった例は全体の 53% (1448 例) であり、その中で化学療法実施例は 739 例、未実施例 709 例であり、化学療法は 51% で実施されていた。造血幹細胞移植の施行について記入のあった例は 1448 例 (53%) であり、その中で移植実施例 158 例、未実施例 1290 例 (89%) であり、造血幹細胞移植は 11% で実施されていた。

登録開始 2 年 3 ヶ月の時点で生存について記入のあった例は全体の 50% (1364 例) であり、その中で生存例は 819 例 (60%)、死亡 472 例 (35%)、不明 73 例 (5%) であった。生存例 819 例のうち寛解生存 325 例 (40%)、非寛解生存 427 例 (52%)、不明生存 67 例 (8%) であった。死亡例 472 例のうち寛解期死亡 26 例 (5.5%)、非寛解中の死亡 419 例 (89%)、不明 27 例 (5.7%) であった。

当初、主要評価項目の解析に必要な症例数として目標症例数は 2670 例 (うち、AML 症例 1250 例、MDS および MDS 由来 AML 症例 1250 症例、CMML 170 例) で、3 年間の登録期間で達成する予定で研究を開始した。しかし、登録開始 2 年 3 ヶ月の時点で既に 2753 例が登録され、予想を上回る進捗状況を鑑み、副次的評価項目として、低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を新たに加えた。低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を調べる

ために、それぞれの症例の IPSS から OS の予測値を算出し、それらの平均値を脱メチル化薬 投与例では 5%上回っていると仮定して、その差を有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力 95%で検出するには、各群 470 例が必要である。日本で入手可能な唯一の脱メチル化薬であるアザシチジンの販売メーカーである日本新薬からの情報では、アザシチジン販売開始の 2011 年 3 月 11 日から 2013 年 3 月 31 日まで(約 2 年間) にアザシチジンを投与した 600 施設における 4000 例の約 31% (1240 例) が低リスク MDS である。JALSG の CS11 参加施設数は 120 施設 (1/5) であることから、2 年間で約 248 例の登録があったと推定され、2011 年 3 月 11 日から 3.8 年の 2014 年 12 月 30 日までの登録期間が必要である。算定上の誤差も考慮に入れて、全体の登録期間は 2015 年 3 月末日とした。本研究のモニタリングにおいて 1 年間 (2012 年 12 月～2013 年 11 月) の毎月の登録数は平均で 131 例 (98-199 例) であり、2013 年 10 月 31 日時点の登録数 2753 例であり、2015 年 3 月末日の予測登録数である 4980 例を目標症例数とした。

D. 考察

AML/MDS のうち de novo の症例が 83%、化学療法や放射線療法の既往のある二次性、すなわち治療関連 AML/MDS が 9%、MDS・再生不良性貧血・PNH などの造血異常が先行するものが 8% であった。MDS に較べて AML の方が 1.4 倍多く、これまでの報告にくらべて、AML が多かった。また、MDS のなかで RA と RARS を低リスク、RAEB-1/2 を高リスクとすると、低リスクと高リスクがほぼ同数であり、これまでの欧米からの報告にくらべて高リスクが多かった。これらの結果は、JALSG 参加施設には先進医療施設が多いために一次診療施設から AML や高リスク MDS などのより高悪性度の疾患が紹介されて受診することを反映している可能性が考えられた。

化学療法の施行について記入のあった例のうち、化学療法は 51%で実施されていた。AML が全体の 51%を占めることを考え合わせると、AML の全例

で化学療法が行なわれていることが推察された。

造血幹細胞移植の施行について記入のあった例中で造血幹細胞移植は 11%で実施されていた。移植の対象疾患である AML と高リスク MDS が全体の 71% (1952 例) を占めることから、移植対象疾患の症例のうち実際に造血幹細胞移植が行なわれている症例は 15%に過ぎないことが示唆された。

登録開始 2 年 3 ヶ月の時点で生存について記入のあった例の中で、生存例は 60%、死亡 35%、不明 5%であった。生存例のうち寛解生存 40%、非寛解生存 52%であり、生存期間の長い低リスク MDS が 533 例 (全体の 19%) を占めることを考え合わせると、従来考えられているよりも緩徐な経過を辿る AML や高リスク MDS が多い可能性が考えられた。死亡は 89%が非寛解中の死亡であり、これは原病死と考えられる。寛解中の死亡 5.5%は治療関連死亡と自然死などによるものと考えられる。

「がん登録等の推進に関する法律 (がん登録法)」に基づくがん登録事業では、各県で疾患分類が統一されていない。具体的には、疾患分類に ICD-10 と国際疾病分類腫瘍学第 3 版(ICD-O-3)が用いられしており、また、小児例では ICD-O-3 が用いられている。MDS は、ICD-O-3 では C967 あるいは C969 (リンパ組織、造血組織および関連組織のその他の明示された悪性新生物)に分類されることが多い。一方、ICD-10 では MDS は、D46 骨髓異形成症候群として D37-D48 の性状不詳又は不明の新生物に分類される。以上から、がん登録では MDS という疾患分類がなく、そのために MDS の頻度や死亡数などの統計はわからない。一方、日本血液学会の疾患登録では、急性骨髄性白血病と骨髓異形成症候群は WHO 分類に沿って分類されている。

調査項目について、日本血液学会の疾患登録では、診断日、診断時の年齢、生存期間、死因、住所である。癌登録では、診断日、診断時の年齢、来院経路、自他覚症状、発見経緯、診断施設、診断法、生存期間、出生地、治療法 (照射/化学療法/BRM・免疫療法)、死因である。以上から、いずれにおいても診断日、診断時の年齢、生存期間、死因、地域は明らかになる。日本血液学会の疾患登録では、治療法

による生存期間への影響は調査できない。また癌登録では、大まかな治療法は明らかになるとはいえ、化学療法はひとまとめであり、白血病や骨髄異形成症候群における治療についての詳細は不明なままとなる。更には、いずれも白血病およびMDSのリスク分類には対応していない。

以上のことから、本臨床観察研究の主要評価項目のうちの(2) MDS患者に対する新規治療(レナリドミドおよび脱メチル化薬)の実施状況、(4)既知のAMLとMDS、CMML 予後因子による症例層別化の可能性の確認、6) AML209 登録例と非登録例の生存の比較、(7) CMML 患者の5年生存率、(8) CMML 患者に対する新規治療(脱メチル化薬)の実施状況、以上の5項目は、本研究によってのみ明らかになるものであり、さらには癌登録や日本血液学会疾患登録の結果と本研究の結果を照合することによって、本研究の結果を適正に評価できる。

今後、観察を続け、また収集されたデータを詳細に検討することで国内AML、MDS、CMMLの5年生存率、レナリドミドと脱メチル化薬の新規治療の実態が明らかになり、全体像がより明らかになってくると考えられる。2011年8月23日に登録を開始し、登録期間は3年7ヶ月で、登録締め切りは2015年3月末日の予定である。追跡期間は最終登録後5年間で、観察期間終了は2020年3月31日の予定である。この間、随時、中間解析(主たるエンドポイントについては算出し、データを参加施設に公表)を行う予定としている。データモニタリング、データ解析に1年間ほどかかると計算すると、最終解析結果は2021年の予定である。

E. 結論

国内のAML、MDS、CMMLの5年生存率を明らかにするには、JALSG参加施設に発生した症例を対象とした観察研究を計画した場合に、4980例の登録が必要である。登録期間3年7ヶ月の観察研究を開始し、平成25年10月末現在までの2年3ヶ月でJALSGの122施設が施設登録し、2753例が登録された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, Fukuda T. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 390-39.

2) Shinichi Kako, Heiwa Kanamori, Naoki Kobayashi, Akio Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mika Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzukawa, Masahiro Takeuchi, Motohiro Tsuzuki, Kensuke Usuki, Kazuo Hatanaka, Kazuei Ogawa, Kinuko Mitani, Yuichiro Nawa, Yoshihiro Hatta, Ishikazu Mizuno, Yoshinobu Kanda. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2013; 161 (1); 95-103.

3) Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(7): 1450-1458.

- 4) Camille Abboud; Ellin Berman; Adam Cohen; Jorge Cortes; Daniel DeAngelo; Michael Deininger; Steven Devine; Brian Druker; Amir Fathi; Elias Jabbour; Madan Jagasia; Hagop Kantarjian; Jean Khoury; Pierre Laneuville; Richard Larson; Jeffrey Lipton; Joseph O. Moore; Tariq Mughal; Susan O'Brien; Javier Pinilla-Ibarz; Alfonso Quintas-Cardama; Jerald Radich; Vishnu Reddy; Charles Schiffer; Neil Shah; Paul Shami; Richard T. Silver; David Snyder; Richard Stone; Moshe Talpaz; Ayalew Tefferi; Richard A. Van Etten; Meir Wetzler; Elisabetta Abruzzese; Jane Apperley; Massimo Breccia; Jenny Byrne; Francisco Cervantes; Ekaterina Chelysheva; R. E. Clark; Hugues de Lavallade; Iryna Dyagil; Carlo Gambacorti-Passerini; John Goldman; Ibrahim Haznedaroglu; Henrik Hjorth-Hansen; Tessa Holyoake; Brian Huntly; Philipp le Coutre; Elza Lomaia; Francois-Xavier Mahon; David Marin-Costa; Giovanni Martinelli; Jiri Mayer; Dragana Milojkovic; Eduardo Olavarria; Kimmo Porkka; Johan Richter; Philippe Rousselot; Giuseppe Saglio; Guray Saydam; Jesper Stentoft; Anna Turkina; Paolo Vigneri; Andrey Zaritskey; Alvaro Aguayo; Manuel Ayala; Israel Bendit; Raquel Maria Bengio; Carlos Best; Eduardo Bullorsky; Eduardo Cervera; Carmino DeSouza; Ernesto Fanilla; David Gomez-Almaguer; Nelson Hamerschlak; Jose Lopez; Alicia Magarinos; Luis Meillon; Jorge Milone; Beatriz Moiraghi; Ricardo Pasquini; Carolina Pavlovsky; Guillermo J. Ruiz-Arguelles; Nelson Spector; Christopher Arthur; Peter Browett; Andrew Grigg; Jianda Hu; Xiao-jun Huang; Tim Hughes; Qian Jiang; Saengsuree Jootar; Dong-Wook Kim; Hemant Malhotra; Pankaj Malhotra; Itaru Matsumura; Junia Melo; Kazunori Ohnishi; Ryuzo Ohno; Tapan Saikia; Anthony P. Schwarzer; Naoto Takahashi; Constantine Tam; Tetsuzo Tauchi; Kensuke Usuki; Jianxiang Wang; Fawzi Abdel-Rahman; Mahmoud Deeb Saeed Aljurf; Ali Bazarbachi; Dina Ben Yehuda; Naeem Chaudhri; Muheez Durosinmi; Hossam Kamel; Vernon Louw; Bassam Francis Matti; Arnon Nagler; Pia Raanani; Ziad Salem. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013; 121:4439-4442.
- 5) Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S. Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up. *Int J Hematol.* 2014; 99(2): 141-53.
- 6) 臼杵憲祐、4 治療コンセプト、in インフォームドコンセントのための図説シリーズ 白血病・骨髓異形成症候群、直江知樹編、医薬ジャーナル社、大阪、p24-27, 2013.
- 7) 臼杵憲祐、骨髓不全(再生不良性貧血、骨髓異形成症候群)、in G-CSF の基礎と臨床、東條有伸編、医薬ジャーナル社、大阪、p138-153, 2013.
- 8) 臼杵憲祐、急性リンパ性白血病の治療、日本内科学会雑誌 2013, 102; 1696-1704.
- 9) 臼杵憲祐、冷式抗体による自己免疫性溶血性貧血、内科 2013, 112(2); 271-274.
- 10) 臼杵憲祐、再生不良性貧血に対するエルトロンボパグ、血液フロンティア 2013, 23(10); 1448-1452.

- 11) 臼杵憲祐、MDSにおけるG-CSFの使用法、血液内科 2013; 67: 313-318.
 - 12) 臼杵憲祐、再生不良性貧血、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p480-484, 2013.
 - 13) 臼杵憲祐、溶血性貧血、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p485-489, 2013.
 - 14) 臼杵憲祐、骨髓異形成症候群、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p496-500, 2013.
 - 15) 臼杵憲祐、急性白血病、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p501-506, 2013.
 - 16) 臼杵憲祐、慢性骨髄性白血病、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p507-509, 2013.
 - 17) 臼杵憲祐、二次性(症候性)貧血、in カラーテキスト血液学、木崎昌弘編、中外医学社、p322-325, 2013.
 - 18) 臼杵憲祐、巨赤芽球性貧血、in カラーテキスト血液学、木崎昌弘編、中外医学社、p326-331, 2013.
 - 19) 臼杵憲祐、高リスク骨髓異形成症候群、in 血液疾患 最新の治療 2014-2016、直江知樹、小澤敬也、中尾眞二編、南江堂、p.153-156, 2014
 - 20) 臼杵憲祐、エルトロロンボパグによる再生不良性貧血の治療、in Annual review 血液 2014、高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二編、中外医学社、p.59-66, 2014
 - 21) 岡田定、東光久、臼杵憲祐、座談会 非血液専門医が血液診療にどう関わればよいか、medicina 51(3): 396-405, 2014.
 - 22) 臼杵憲祐、貧血の誤診、medicina 51(3): 476-479, 2014
- ## 2. 学会発表
- 1) Interim analysis of clinical trial of MPB followed by bortezomib maintenance therapy for elderly patients with ND-MM. Tokuhira M, Takezako N, Nakazato T, Sasaki M, Handa T, Ikuta K, Ikezoe T, Matsumoto M, Aotsuka N, Taguchi J, Shimomura S, Chin K, Ichikawa K, Usuki K, Ohyashiki K, Nara M, Kishi K, Kuroda Y, Nakamura Y, Yokoyama A, Kamata H, Ichikawa Y, Hattori Y, Akazawa K, Murakami H, Uchimaruk K, Tomoyasu S, Suzuki K, Kizaki M. 14th International Myeloma Workshop, 2013 April 3-7, In Kyoto, Japan
 - 2) Prolonged hypogammaglobulinemia after chemotherapy for Burkitt's lymphoma. Makoto Saika, Akira Hangaishi, Yayoi Funahashi, Michiko Kida, Kensuke Usuki. The 4th JSH International Symposium 2013 in Ehime, 2013 May 24-25, In Matsuyama, Japan
 - 3) アザシチジンが奏効したレナリドマイド抵抗性の5q-を伴う骨髓異形成症候群の1例. 安藤弥生、半下石明、斎賀真言、遅塚明貴、木田理子、臼杵憲祐. 第170回日本血液学会例会、2013年7月13日、東京、虎の門病院
 - 4) Sustained Molecular Response with Maintenance Dose of Interferon Alfa after Imatinib Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Kensuke Usuki, Nozomi Yusa, Akira Hangaishi, Rieko Sekine, Kenshi Suzuki, Shinya Kimura, Arinobu Tojo. 第

75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

5) Association between CD34 and p53 expression in bone marrow and clinical features in MDS patients. Akira Hangaishi, Atsushi Kihara, Yayoi Ando, Makoto Saika, Aki Chizuka, Michiko Kida, Kenichiro Murata, Kensuke Usuki. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

6) WT1-expression level in BM is the great prognostic marker with revised IPSS. Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dan, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Ko Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasuhi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Toyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

7) Preliminary results of a randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in MDS in Japan and Korea. Hirohiko Shibayama, Hironori Harada, Jun Ho Jang, Kenshi Suzuki, Mitsuru Tsudo, Takayuki Ishikawa, Naokuni Uike, Michihiro Hidaka, Kensuke Usuki, Seiichi Shimizu, Yoo-Jin Kim, Hawk Kim, Masahiro Kizaki, Shigeru Chiba, Yasuhito Nannya, Yuji Yonimura, Masashi Sawa, Hidemi Ogura, Tomonori Nakazato, Takashi Kumagai, Toku Kiguchi, Takeshi Takahashi, Siji Irie, Sung-Soo Yoon, Ho-Jin Shin, Young Don Joo, Yoo Hong Min, Sang-Kyun Sohn, Kinuko Mitani, Kenichi Sawada, Je-Hwan Lee, Hyeoung-Joo Kim. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

8) The prognostic impact of complex gene mutation in de novo AML patients with the intermediate risk karyotype. Satoshi Wakita, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Seiji Gomi, Kenji Tajika, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

9) Renal Impairment Induced by Tyrosine-Kinase Inhibitor as The Treatment of CML. Yayoi Ando, Akira Hangaishi, Makoto Saika, Aki Chizuka, Michiko Kida and Kensuke Usuki. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

10) A multicenter study on the profile of chronic low-grade adverse events after TKI therapy in CML. Takashi Kumagai, Yasuhito Nannya, Hisashi Sakamaki, Go Yamamoto, Kenshi Suzuki, Tsuyoshi Nakamaki, Kensuke Usuki, Naoki Asazuma, Mineo Kurokawa 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

11) Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a review of 10 cases. PNHにおける妊娠管理:10症例の経験. Tatsuya Kawaguchi, Naoyuki Miyasaka, Osamu Miura, Eriko Morishita, Nobuyoshi Arima, Kensuke Usuki, Yasuyoshi Morita, Kaichi Nishiwaki, Haruhiko Ninomiya, Akihiko Gotoh, Kentaro Horikawa, Shinsaku Imasyuku, Tsutomu Shichishima, Akio Urabe, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

12) Extremely poor prognosis in MDS patients with monosomy-7 or more than 3 chromosomal abnormalities. Hiroshi Kawabata, Takayuki Ishikawa, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Yuji Zaike, Tomoko Hata, Takahiro Suzuki, Kayano Araseki, Kensuke Usuki, Shigeru Chiba, Nobuyoshi Arima, Masaharu Nohgawa, Keiya Ozawa, Mineo Kurokawa, Akifumi Takaori-Kondo. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

13) Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for adult severe aplastic anemia. 木田理子、安藤弥生、齋賀真言、遅塚明貴、半下石明、臼杵憲祐. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

14) The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with Runx1 mutation (Runx1 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病の臨床的特徴). Kentaro Azuma, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Kenji Tajika, Gomi Seiji, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Satoshi Wakita, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihiro Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

15) The prognostic impact of additional gene mutations among intermediate risk AML patients with CEBPA and NPM1 mutation. Keiko Fukunaga, Hiroki Yamaguchi, Satoshi Wakita, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Seiji Gomi, Kenji Tajika, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihiro Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25

年 10 月 11-13 日、札幌

16) Prolonged Hypogammaglobulinemia After Chemotherapy For Burkitt's Lymphoma. Makoto Saika, Akira Hangaishi, Yayoi Ando, Chizuka Aki, Michiko Kida, Kensuke Usuki. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌

17) The Genetic Landscape Of FPD/AML Revealed CDC25C Mutation As a Driver That Promotes Malignant Transformation. Akihito Yoshimi, Takashi Toya, Masahiro Nakagawa, Masahito Kawazu, Yasuhito Nannya, Motoshi Ichikawa, Shunya Arai, Hironori Harada, Kensuke Usuki, Yasuhito Hayashi, Etsuro Ito, Keita Kirito, Hideaki Nakajima, Hiroyuki Mano, and Mineo Kurokawa. Blood 2013 122:739. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013 年 12 月 7-10 日、New Orleans, USA

18) Management Of Pregnancy In Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report Of 10 Cases From The Working Group On Pregnancy Of The Japan PNH Study Group. Kensuke Usuki, Akio Urabe, Tatsuya Kawaguchi, Naoyuki Miyasaka, Osamu Miura, Eriko Morishita, Nobuyoshi Arima, Yasuyoshi Morita, Kaichi Nishiwaki, Haruhiko Ninomiya, Akihiko Gotoh, Shinsaku Imashuku, Tsutomu Shichishima, Jun-ichi Nishimura, and Yuzuru Kanakura. Blood 2013 122:2480. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013 年 12 月 7-10 日、New Orleans, USA

19) WT-1 Expression Level In BM Is The Great Prognostic Marker In Three Of Classification IPSS, WPSS, and Latest Revised IPSS(IPSS-R). Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Kiyoyuki Ogata, Hirohiko Shibayama,

Nobuhiko Emi, Kensuke Usuki, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Yasushi Miyazaki, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, and Haruo Sugiyama. Blood 2013 122:2795. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013年12月7-10日、New Orleans, USA

20) 移植決断時の治療方針が骨髄異形成症候群の治療成績に与える影響に関する後方視的検討. 賀古真一、神田善伸、加藤淳、山本渉、加藤せい子、鬼塚真仁、多々良礼音、横山洋紀、萩原真紀、臼杵憲祐、後藤守孝、渡部玲子、川井信孝、齋藤貴之、金森平和、高橋聡、岡本真一郎. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

21) TBIとCYの順序の同種造血細胞移植成績への影響. 本橋賢治、藤澤信、鬼塚真仁、賀古真一、堺田恵美子、鐘野勝洋、多々良礼音、土岐典子、森毅彦、佐倉徹、青墳信之、大草恵理子、富田直人、川井信孝、齋藤貴之、臼杵憲祐、田口淳、金森平和、高橋聡、岡本真一郎. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

22) 同種造血幹細胞移植における移植前血清フェリチン値の臨床的意義. 多施設前方視的試験の結果. 田中正嗣、金森平和、大橋一輝、中世古知昭、神田善伸、山崎悦子、藤澤信、佐倉徹、青墳信之、横田朗、町田真一郎、加藤淳、臼杵憲祐、渡部玲子、田口淳、矢野真吾、齋藤貴之、高橋聡、坂巻壽、岡本真一郎. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

23) 治療抵抗性/再発のリンパ性悪性腫瘍に対する同種移植の成績. 遅塚明貴、半下石明、安藤弥生、斎賀真言、木田理子、臼杵憲祐. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

24) 当院における悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植後の成績. 水野秀明、半下石明、安藤弥生、斎賀真言、遅塚明貴、木田理子、臼杵憲祐. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

25) 同種移植後PRCAに対する鉄キレート療法の有効性に関する後方視的解析. 清水亮、武内正博、町田真一郎、鬼塚真仁、横田朗、小野田昌弘、矢野真吾、田中正嗣、藤澤信、森毅彦、多々良礼音、臼杵憲祐、高橋聡、金森平和、坂巻壽、中世古知昭、岡本真一郎. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

26) 当院で同種移植を複数回実施した7症例の検討. 木田理子、安藤弥生、斎賀真言、遅塚明貴、半下石明、臼杵憲祐. 第36回日本造血細胞移植学会総会、平成26年3月3月7-9日、沖縄

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

臨床研究データの収集とその品質保証に関する研究

研究分担者 大竹 茂樹 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

研究要旨

症例登録用のプログラムに加えて、データ入力（CRF 登録）用のプログラムを開発・稼働させた。さらにデータモニタリング用のプログラムを開発し、運用を開始することにより登録されたデータのセントラルモニタリングによる品質保証業務を可能とした。

症例登録は順調に行われており、平成 26 年 3 月末までに 45 例が登録された。その内訳は、年齢 43 歳～84 歳と高齢者が多く、男性 31 例、女性 15 例であった。2 次性 MDS は 6 例で、染色体異常では good 群 14 例、intermediate 群 9 例、poor 群 19 例、分析不能 3 例であった。治療群は Permuted block 法により、5 日間投与群 24 例、7 日間投与群 21 例に無作為に割り付けられた。参加施設は 62 施設に増加し、今後順調に症例登録が行われると思われる。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）の中でも、高齢者に多く、生存期間の中央値が 1 年程度と予後不良な高リスク群（RAEB-1 および RAEB-2）に対する治療は、困難を極め標準的な化学療法は確立していない。アザシチジン（AZA）は本疾患の予後を延長しうると証明された唯一の薬剤だが、最適投与法は世界的にも確立されていない。

国内の著しい高齢化や固形腫瘍に対する化学療法の普及に伴う二次性 MDS 増加で患者数が増加する中、AZA による標準治療法の確立と治療反応予測因子、予後因子の探索が急がれている。

本研究の目的は、第 III 相臨床試験による高リスク MDS に対する AZA の標準投与法の確立ならびに予後マーカーの探索であるが、分担者の役割は、臨床研究データの収集をスムーズに行うシステムを開発・運用し、研究成果の品質保証を担保することである。

B. 研究方法

本研究では、JALSG 参加施設で診断される全 MDS の前向き登録試験（CS-11 研究）を同時に行っており、この研究のデータ登録のシステムは既に完成し運用している。これに加えて、新たに本研究（MDS212 研究）用にデータベースを作成し、これにインターネット経由で症例登録およびデータ入力可能な web application を開発した。また、品質保証の第一段階として、この web application にクライアントサイドで動作する「論理チェック機能」を付加し、データ入力時の誤入力を可能な限り防止するように工夫した。さらに、登録されたデータのセントラルモニタリング用の機能を追加し、品質保証の第二段階をスタートさせた。

これにより、本研究で同時に実施される①腫瘍細胞の分子異常に基づく AZA 治療効果予測の探索的研究、②二次性 MDS の調査研究に関するデータも取得できることとなった。

（倫理面への配慮）

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（1964 年、以後の改訂を含む）、疫学研究

の倫理指針、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って本研究を実施する。

研究への参加は、当該施設の倫理委員会の審査を経て、その承認証を本分担研究者（大竹茂樹）に送付することにより可能となる。承認証を提出した施設のみが、データベースにアクセスできる様にセキュリティ管理を行っている。

CS-11 研究は治療介入を一切行わない「観察研究」であるため、「疫学研究の倫理指針」に従い当該施設の倫理委員会等の承認と施設の長の許可が得られれば、患者個人に対しての同意取得は必ずしも行っていない。ただし、当該施設と JALSG ホームページ上で、研究が実施されていること、その意義、目的、方法、試験不参加の表明方法、研究参加施設、連絡先を公開している。

MDS212 研究は介入を伴う「臨床試験」であるため、担当医は当該施設の倫理委員会等で承認が得られている説明文書を患者本人に渡し、起こりうる危険や不利益などを含めて試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得て試験への登録を行っている。同意撤回の自由、中断の自由についても十分に説明している。

臨床情報および臨床検体の取扱いは、登録時に付与される登録番号および遺伝子解析番号によって各施設で連結可能匿名化を行うことにより、個々の研究・検査実施機関および JALSG データセンター・検体保存センターにおける個人情報の匿名化を担保している。本研究で収集される情報には、参加施設やその職員の有する患者情報に不正なアクセスをしない限り、第三者が直接患者を同定できるもの（氏名、生年月日、住所など）は含まれていない。

本研究における情報管理責任者は本分担研究者である。本研究に伴って収集される情報には個人情報に含まれていないが、施錠されたサーバー室に設置されたパスワード保護されたサー

バーにデータが保存されている。研究結果の公表は、国際学術雑誌に発表予定であり、データは集団として報告されるので個人情報に関わるデータは公表されない。

C. 研究結果

Data Base は Mac mini Server (Apple Japan 社、東京) 上に FileMaker Server (ファイルメーカー社、東京) を用いて構築した。Web application は XSLT (Extensible Stylesheet Language Transformations) または PHP (Hypertext Preprocessor) で記述し、入力されたデータはクライアントサイド (client side) で Java Script による論理チェックを行った上で、サーバーに送るように設計した。

データベースへのアクセスは、FileMaker が提供するセキュリティシステムで管理され、アクセス ID (施設固有 ID) とパスワードで認証される。通信の安全性は hypertext transfer protocol secure (https) により確保されている。

登録番号 (症例番号) および遺伝子検査番号の付番は、FileMaker の機能を利用してサーバーサイド (server side) で行われる。無作為割り付け (randomization) も、データベースの計算機能を工夫し、層別化を併用した置換ブロック (permuted blocks design with stratification) 法を実施して、自動的に割り付けすることを可能とした。

入力された結果は、e-mail で任意の宛先に通知することも可能である。症例登録と同時に、参加施設、データセンターおよび遺伝子検査のための検体を提出する外注の検査機関への通知が自動的に行われる。

データセンターで行うセントラルモニタリングのために、①登録番号による検索、②施設 ID による検索、および③全症例閲覧の機能を追加した。これにより、必要なデータをリアルタイムで csv (comma-separated values) ファイルとして取得することができ、定期的なモニタリ

ングが実施可能となった。

CS-11 研究には、3361 例が登録されており、AML 1789 例、MDS 1471 例および CMMoL 101 例であった。年齢は 16 歳～97 歳、中央値 69 歳、男性 2134 例、女性 1227 例である。このうち MDS は RA 563 例、RARS 68 例、RAEB-1 294 例および RAEB-2 323 例であった。

MDS212 研究には、45 例が登録されており、年齢は 43 歳～84 歳と高齢者が多く、男性 31 例、女性 15 例であった。2 次性 MDS は 6 例で、染色体異常では good 群 14 例、intermediate 群 9 例、poor 群 19 例、分析不能 3 例であった。治療群は Permuted block 法により、5 日間投与群 24 例、7 日間投与群 21 例に無作為に割り付けられた。参加施設は 62 施設に増加し、今後順調に症例登録が行われると思われる。

D. 考察

CS-11 研究は順調に症例が集積されており、本邦における AML、MDS および CMMoL の発生状況とその治療状況が明らかとなるものと思われる。CS-11 研究では平成 25 年度中に 637 例の MDS 患者が登録され、そのうち MDS212 研究の対象となる高リスク群患者（RAEB-1 および RAEB-2）は 265 例であった。これに比べて MDS212 研究への症例登録状況は不良であり、対象症例の約 15% 程度しか登録されていない。この原因として、参加施設数が CS-11 研究では 128 施設であるのに対して、MDS212 研究では約半数の 62 施設に留まっていることが挙げられる。MDS212 研究では AZA の投与法が 7 日間投与群に割り付けられた場合に、土曜日および日曜日でも AZA の投与が必要となるが、週末には外来での投与を行えない施設のあることが問題点として指摘されている。この問題を解決するために、プロトコールの改訂も含めた検討が行われている。

E. 結論

CS-11 研究は順調に症例の集積が進んでおり、

MDS の本邦における実態を明らかにできるものと期待される。MDS212 研究は症例登録に若干の遅れがあるものの、参加施設も増加してきた。セントラルモニタリングも可能となり、次の年度に向けて順調に推移している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S.
Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages.
Stem Cells. 31(3):536-46, 2013.
- 2) Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N; Japan Adult Leukemia Study Group.
Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.
Blood. 121(16):3095-102, 2013.
- 3) Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group.
The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies.
Cancer. 119(18):3326-33, 2013.
- 4) Maruyama K, Morishita E, Karato M, Kadono

- T, Sekiya A, Goto Y, Sato T, Nomoto H, Omi W, Tsuzura S, Imai H, Asakura H, Ohtake S, Nakao S.
- Antithrombin deficiency in three Japanese families: one novel and two reported point mutations in the antithrombin gene.
- Thromb Res. 132(2):e118-23, 2013.
- 5) Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T.
- CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21).
- Leuk Res. 37(9):1021-6, 2013.
- 6) Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group.
- Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97.
- Cancer Sci. 104(10):1339-45, 2013.
- 7) Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group.
- Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts.
- Cancer Sci. 105(1): 97-104, 2014.
- 8) Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T.
- Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ CD34+ HLA-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome.
- Ann Hematol. 2014 Jan 19. [Epub ahead of print]
- 9) Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T.
- Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients.
- Leukemia. 2014 Feb 3. [Epub ahead of print]
- 10) 大竹 茂樹
- 急性骨髄性白血病の寛解導入療法におけるイダルビシン vs. ダウノルビシン.
- 血液内科. 67(3): 376-382, 2013
- 11) 大竹茂樹
- 急性骨髄性白血病に対する大量シタラビン療法の意義
- 血液内科. 67(4): 519-527, 2013
- 12) 大竹茂樹
- 再発成人 Ph 陰性 ALL に対する救援療法
- 血液内科. 68(2): 168-175, 2014
2. 学会発表
- 1) 加藤 貴大、木原 里香、麻生 範雄、大竹 茂樹、宮脇 修一、宮崎 泰司、佐倉 徹、小澤 幸泰、薄井 紀子、金森 平和、木口 亨、今

井 陽俊、鵜池 直邦、木村 文彦、北村 邦
朗、中世古 千昭、坪井 康介、竹下 明裕、
石田 文宏、鈴島 仁、加藤 裕一、三輪 啓
志、金田 典雄、直江 知樹、清井 仁

Prevalence and characteristics of CEBPA
double mutations on the same allele in
AML.

第 75 回日本血液学会学術総会. 2013 年 10
月. 札幌.

- 2) 柳田 正光、大竹 茂樹、宮脇 修一、坂巻 壽、
佐倉 徹、前田 智也、宮村 耕一、麻生 範
雄、翁 家国、宮武 淳一、神林 裕行、竹内
仁、高橋 正知、土橋 史明、清井 仁、宮崎
泰司、恵美 宣彦、小林 幸夫、大野 竜三、
直江 知樹

The demarcation between younger and older
AML patients: A pooled analysis of 3 JALSG
studies.

第 75 回日本血液学会学術総会. 2013 年 10
月. 札幌.

- 3) 片桐 孝和、斉藤 千鶴、丸山 裕之、細川 晃
平、大竹 茂樹、山崎 宏人、中尾 眞二
Evidence that HSCs are redundant and only

a limited number of HSCs support
hematopoiesis in humans.

第 75 回日本血液学会学術総会. 2013 年 10
月. 札幌.

- 4) 藤田浩之、恵美宣彦、柳田正光、熱田由子、
藤巻克通、角南一貴、坪井康介、前田彰男、
谷脇雅史、大和田啓、藤澤信、品川克至、
竹下明裕、大西一功、麻生範雄、大竹茂樹、
宮崎泰司、宮脇修一、直江知樹
再発時血小板数減少は急性前骨髄球性白血
病に対する亜ヒ酸と自家末梢血幹細胞移植
による治療での予後不良因子である-JALSG
APL205R study の解析より
日本造血細胞移植学会総会. 2014 年 3 月,
宜野湾.

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

骨髄異形性症候群の Azacitidine 耐性機序をもたらす遺伝子異常に関する研究

研究分担者 南谷泰仁 東京大学医学系研究科

研究要旨

骨髄異形性症候群に対する有効な治療法として近年では Azacitidine 療法が選択肢として挙げられるが、その治療効果は永続的ではなく、治療経過中に必ず耐性クローンの出現が認められる。そこで我々は Azacitidine 療法中に耐性を獲得する機序の解明を目的として、病勢増悪が認められた患者検体で次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンスを施行した。その結果、複数の遺伝子異常を抽出することができ、それらは耐性機序としての既報にない遺伝子異常であった。結果として、初回治療抵抗例と治療経過中の耐性獲得例では、耐性機序が異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

Azacitidine は当初、殺細胞作用を有するシチジンスクレオシドアナログとして開発されたが、後に低用量での脱メチル化作用による抗腫瘍効果が注目され、大規模臨床試験で高リスク骨髄異形性症候群(MDS)に対して初めて延命効果が確認された薬剤として高リスク MDS の標準的治療に位置付けられた(Fenaux P, et al. Lancet Oncol 2009;10::223)。しかしその効果は一時的で、再増悪や急性骨髄性白血病への進行が高頻度に認められるため、耐性獲得機序の解明は喫緊の課題である。

今までに Azacitidine 耐性機序として、薬剤代謝に関係するウリジンシトシンキナーゼの欠損(Grant S, et al. Cancer Res 1984;44:5505)、シトシンデアミナーゼの高発現(Mahfouz R, et al. Clin Cancer Res 2013;19:938)や BCL2L10 の過剰発現(Tomas C, et al. Oncotarget 2012;3:490)などが報告されている。また初回投与時に Azacitidine 耐性を認める遺伝子異常としては p53, TET2/IDH1/IDH2, SF3B1, U2AF1/2 などが挙げられている(Husseinazadeh D, et al. ASH abstracts 2012;120:1698)。しかしこれらの報告は cell line

を用いた in vitro での検討であったり、Azacitidine 投与中の耐性機序獲得を説明しきれないなどの問題点があった。

そこで我々は Azacitidine 療法への耐性因子を網羅的に解明するため、患者検体を用いた次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンス(WES)を施行した。

B. 研究方法

当院で MDS に対して Azacitidine 療法を施行され、奏効が得られた後に、病勢増悪もしくは急性白血病への進展が認められた患者を対象とした。また奏効評価に関しては International Working Group の効果判定基準に従い、完全寛解、部分寛解、骨髄完全寛解もしくは病勢の安定と血液学的改善が得られたものを Azacitidine 奏効例とした。対象となった MDS 患者の骨髄検査の際に保存された単核球を用い、Ion Torrent 社の Ion Proton で WES を施行した。WES は治療前、奏効中、病勢増悪後の時点での検体に関してそれぞれ行い、コントロール検体としては骨髄血中の T 細胞を使用し、病勢増悪後に新規出現もしくは増加傾向を認める遺伝子異常を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は死亡症例を含む後方視的な研究であり、対象症例となる患者自身への説明は不可能である。しかし、検査施行時および治療開始時に本人および家族に対して、検査所見の研究的使用に対する同意を取得している。また本研究は後方視的研究のため、研究参加者に新たに生じる危険はないと考えられる。

C. 研究結果

対象となった4症例のWESを施行し、それぞれの結果に対してIon Proton 付属のVariant Callerで変異解析を行った。結果、minimal coverageが10以上、minimal variant allele frequency (VAF)が2%以上の条件において、Azacitidine療法の経過で増加傾向を示す遺伝子が各々5,000-10,000個認められた。さらにコントロール検体のWES結果から絞り込みを行い、VAF 30%以上の新出変異もしくは増加傾向を示す遺伝子97個、VAF 20%以上の新出変異遺伝子87個を抽出した。これらをサンガーシークエンスによりValidationし、計14個の新規出現もしくは増加傾向を示す遺伝子異常を同定した。またこれらの中には、今までAzacitidine療法の耐性機序として報告されている遺伝子異常は認められなかった。

D. 考察

Azacitidine療法に対する耐性機序に関しては研究目的の項に述べたような要因が指摘されているが、今回の研究結果では既報にない遺伝子異常を抽出することができた。特に腫瘍に起因する遺伝子異常としてはp53やTETなどの遺伝子異常が挙げられているが(Husseinzadeh D, et al. ASH abstracts 2012;120:1698)、これらの遺伝子異常が認められないことから、初回治療からのAzacitidine療法抵抗例とAzacitidine療法治療中の耐性獲得例では耐性機序が異なっている可能性が示唆される。

E. 結論

MDSに対するAzacitidine療法耐性獲得機序の探索として4症例においてWESを施行し、現在、14個の遺伝子異常を抽出することができた。今後は更なる遺伝子異常の抽出を続行し、認められた遺

伝子異常に関して細胞株などを用いた機能解析を進める方針である。

F. 研究発表

1. 論文発表

● Nakazaki K, Nannya Y, Kurokawa M. Distribution of serum erythropoietin levels in lower risk myelodysplastic syndrome cases with anemia. *Int J Hematol.* 2014;99(1):53-6.

● Kobayashi T, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. The effect of decreased-dose idarubicin for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(10):1047-51.

● Iizuka H, Yoshimi A, Yamamoto G, Masuda A, Nannya Y, Ichikawa M, Yatomi Y, Kurokawa M. Effective azacitidine treatment for myelodysplastic syndrome transformed from essential thrombocythemia. *Rinsho Ketsueki.* 2013;54(5):468-72.

2. 学会発表

● 中崎久美、南谷泰仁、黒川峰夫 Outcome of off-guideline treatments for severe aplastic anemia: A single center study 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013.10.12-14

● 小林隆、南谷泰仁、市川幹、小原尚恵、小船雅義、原田浩徳、米村雄士、松田晃、川端浩、遠山薫、宮崎泰司、黒川峰夫 A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (A multicenter retrospective study) 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013.10.12-14

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群症例の臨床的特徴に関する研究

研究分担者 本田 純久 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

CS-07 プロトコールに登録された377人の高リスク骨髄異形成症候群(RAEB-2)の症例について、属性、performance status、登録時の検査値、化学療法の実施状況と結果、再発の有無、移植の実施状況および生存率の解析を行った。対象者の平均年齢は 67.3 歳（中央値 69 歳）で、性別の内訳は男 278 人(74%)、女 99 人(26%)であった。化学療法は 198 人(54%)が実施しており、化学療法の結果が寛解であったのは 56 人(29%)であった。対象者全体の1年生存率は49%、2年生存率は29%、3年生存率は20%であり、年齢階級別の生存率の比較では、年齢が高いほど生存率が有意に低かった。また移植を実施していたのは 74 人(20%)であり、そのうち 15 例(20%)は第一寛解期での移植であった。

A. 研究目的

国内の急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)の5年生存率を明らかにすることを目的に、JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group)の参加施設において CS-11 プロトコールが実施され、現在症例登録が進行中である。本研究では、CS-11 プロトコールと同様に前向きコホート研究として実施され、既に登録が終了した CS-07 プロトコールに登録された高リスク骨髄異形成症候群(RAEB-2)の症例について、その臨床的特徴を明らかにすることを目的に、統計解析を行った。

B. 研究方法

CS-07 プロトコールは、参加する JALSG 施設において診断された全ての初診急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群 RAEB (refractory anemia with excess of blast)-2 を登録し、AML（急性骨髄性白血病）および高リスク骨髄異形成症候群(MDS)の5年生存率を検討することを目的とした前向きコホート研究である。CS-07 プロトコールにおいて 2007 年 7 月から 2011 年 12 月までに登録された症

例のうち、RAEB-2 と診断された症例（MDS の中で末梢血芽球が 5－19%、または骨髄中芽球が 10－19%の症例）を解析の対象とした。

（統計的方法）

CS-07 プロトコールに登録された RAEB-2 の症例について、属性（年齢、性別）、performance status、登録時の検査値（末梢血白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、総ビリルビン、クレアチニン）、化学療法の実施状況と結果（寛解の有無）、再発の有無、移植の実施状況（移植の有無、時期、種類、幹細胞源）を解析した。生存率の推定には Kaplan-Meier 法を用い、年齢階級別および移植の有無別の生存率の比較にはログランク検定を用いた。また年齢階級による寛解率の比較には、Cochran-Armitage 検定を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は前向きコホート研究であり、「疫学研究の倫理指針」（厚生労働省・文部科学省、平成 20 年）に基づき実施した。各施設は本研究の実施にあたり、事前に倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

CS-07 プロトコルにおいて 2007 年 7 月から 2011 年 12 月までに 3,329 例が登録された。FAB 分類による内訳は、M0 が 148 例(5%)、M1 が 289 例(10%)、M2 が 958 例(33%)、M3 が 245 例(9%)、M4 が 371 例(13%)、M5 が 171 例(6%)、M6 が 124 例(4%)、M7 が 48 例(2%)、RAEB-2 が 377 例(13%)、その他が 135 例(5%)であった。以下では、RAEB-2 の症例のみを解析の対象とする。

対象者の平均年齢は 67.3 歳 (標準偏差 13.0 歳)、中央値は 69 歳であった。性別の内訳は男 278 人(74%)、女 99 人(26%)であった。また登録時の performance status (ECOG)は 0 が 106 人(28%)、1 が 174 人(46%)、2 が 61 人(16%)、3 が 28 人(7%)、4 が 7 人(2%)、不明が 1 人であった。登録時の検査値については、末梢血白血球数 (/ μ l) の中央値 2600 (第 1 四分位数 1600、第 3 四分位数 4300)、ヘモグロビン値 (g/dl) の中央値 7.8 (第 1 四分位数 6.6、第 3 四分位数 9.1)、血小板数 (万/ μ l) の中央値 5.4 (第 1 四分位数 2.8、第 3 四分位数 9.55)、総ビリルビン (mg/dl) の中央値 0.7 (第 1 四分位数 0.5、第 3 四分位数 1.0)、クレアチニン (mg/dl) の中央値 0.8 (第 1 四分位数 0.645、第 3 四分位数 0.995) であった。

化学療法は 198 人(54%)が実施し、166 人(46%)が未実施であった (不明 13 人)。また化学療法の結果が寛解であったのは 56 人(29%)、寛解以外 (非寛解、判定不能を含む) であったのは 134 人(71%)であった (不明 8 人)。さらに寛解となった 56 例のうち 22 例(39%)で再発がみられた。

対象者の生存率について解析を行った結果、RAEB-2 症例の 1 年生存率は 49%、2 年生存率は 29%、3 年生存率は 20%であった。年齢階級別の生存曲線を図 1 に示す。各年齢階級の 1 年生存率は、49 歳以下が 82%、50-59 歳が 50%、60-69 歳が 54%、70-79 歳が 39%、80 歳以上が 34%で、生存率に統計的に有意な違いがみられた (ログランク検定、 $p<0.001$)。

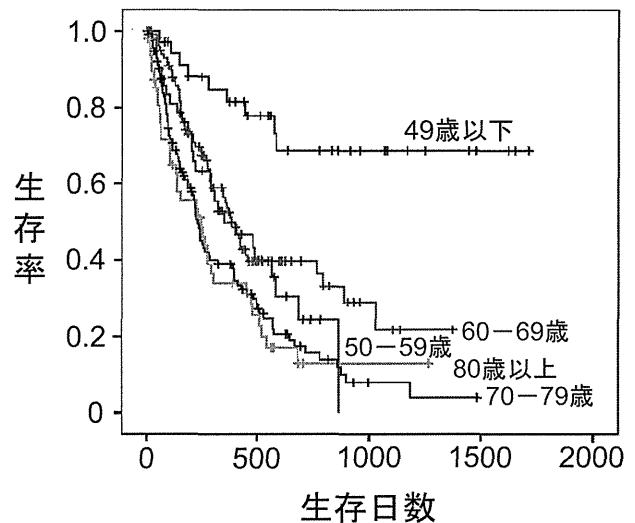


図 1 高リスク骨髄異型性症候群の年齢階級別生存曲線

また、化学療法を実施した症例における、年齢階級別の寛解率は、49 歳以下が 40%、50-59 歳が 50%、60-69 歳が 37%、70-79 歳が 17%、80 歳以上が 6%で、統計的に有意な違いがみられた (Cochran-Armitage 検定、 $p<0.001$)。

RAEB-2 の 377 症例のうち、移植を実施していたのは 74 例(20%)、未実施は 266 例(71%)、不明は 37 例(10%)であった。また移植を行った 74 例のうち、第一寛解期での移植は 15 例(20%)、第一寛解期以外での移植は 56 例(76%)、不明は 3 例(4%)であった。移植の種類は同種非血縁が 44 例(59%)、同種血縁が 24 例(32%)、不明が 6 例(8%)であった。さらに、移植の幹細胞源は骨髄が 32 例(43%)、末梢血幹細胞が 12 例(16%)、臍帯血が 27 例(36%)、不明が 3 例(4%)であった。

図 2 に移植有無別の生存曲線を示す。移植未実施群の 1 年生存率は 41%であったのに対し、移植実施群の 1 年生存率は 72%と統計的に有意に高かった (ログランク検定、 $p<0.001$)。

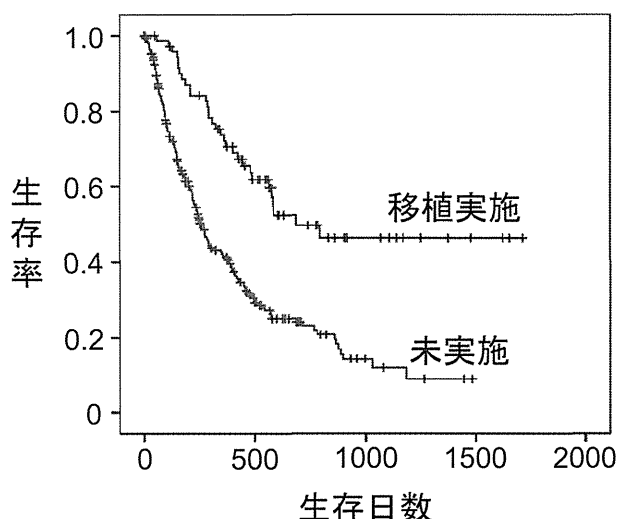


図2 高リスク骨髄異形成症候群の移植有無別生存曲線

D. 考察

CS-07 プロトコールに登録された高リスク骨髄異形成症候群症例の中央値は69歳で、70歳以上の症例が全体のおよそ半数をしめていた。また、年齢が高くなるにつれて生存率が低くなり、化学療法の結果が寛解となる割合も低かった。

図3に急性骨髄性白血病と高リスク骨髄異形成症候群の生存率を示す。

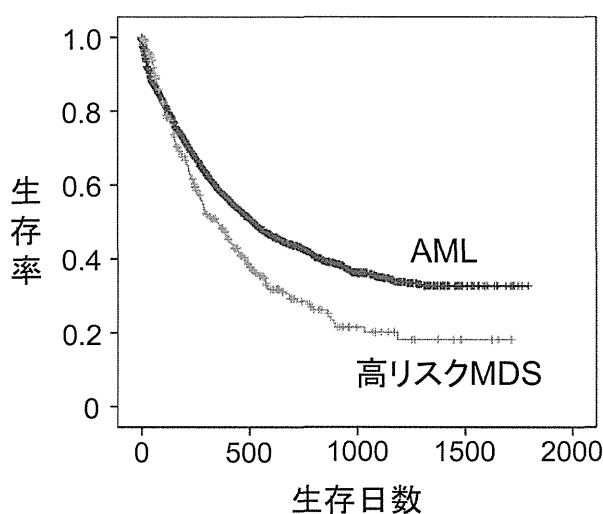


図3 高リスクMDSとAMLの生存曲線

急性骨髄性白血病の2年生存率は43%であるのに対し、高リスク骨髄異形成症候群の2年生存率は29%と有意に低かった(ログランク検定、 $p<0.001$)。

移植実施群と未実施群での生存率の比較では、移植実施群の生存率が有意に高かった。しかし、移植には様々な交絡因子の影響があるため、傾向スコアを用いた解析による生存率の比較が必要であると考える。

E. 結論

CS-07 プロトコールに登録された377人の高リスク骨髄異形成症候群(RAEB-2)の平均年齢は67.3歳と高く、化学療法を実施したのは198人(54%)、そのうち化学療法の結果が寛解であったのは56人(29%)であった。対象者全体の1年生存率は49%、2年生存率は29%、3年生存率は20%であり、年齢が高いほど生存率は有意に低かった。移植の有無別の生存率の比較において、移植実施群の生存率は移植未実施群に比べ有意に高かったが、交絡因子によるバイアスを調整した傾向スコアを用いた詳細な解析が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T. CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). Leuk Res. 2013 Sep;37(9):1021-6.

Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y. Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Apr;19(4):607-15.

Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M,

Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ HLA-DR+ immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. Ann Hematol. 2014 Jan 19. [Epub ahead of print]

2. 学会発表
特になし

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)
特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立および予後マーカー
探索に関する研究

研究分担者 竹下明裕 浜松医科大学医学部附属病院 病院教授

研究要旨

予後の改善が明らかとなった急性前骨髄球性白血病（APL）をモデルに癌治療や骨髄異形成症候群（MDS）からの移行、治療後MDSの合併を調べた。JALSG APL97研究では癌治療を既往に認める2次性のAPLは11例（3.9%）あり、付加的染色体異常（ADA）や表面抗原の特徴はなかった。治療後、6例（2.1%）が2次性造血器疾患を発症し、MDS3例、AML2例、CMML1例発症した。225例の染色体解析ではADAを認めたのは67例であった。8番染色体異常が21例（31%）、7番染色体異常6例（9%）、5番染色体2例（3%）であった。5番、7番、8番染色体の異常はMDSに多く認められる異常であるが、ADAを認めない群と比較し、予後に差異は認めなかった。しかし、これらは母数を増やし検討する必要がある。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）は造血幹細胞の異常で、加齢とともにその頻度は高くなる。日本におけるMDSの年間発症は約5,000人程度とされるが、正確な疫学的な研究は十分にされているとは言えない。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)では、白血病、骨髄異形成症候群の全例登録と治療内容の解析を施行中であるが、本疾患は高齢化と生活環境の変化に伴い、今後増加することが予想される。さらに、一般に本疾患の認知が進めば、発症率はさらに増加すると思われる。

MDSの原因は幹細胞の遺伝子異常、骨髄微小環境の異常、等が考えられ、無症状で経過する軽度のものから、感染、出血などの重篤な合併症を併発、白血病化して、致死的となる高度のものまで存在する。MDSの重症度分類としては、国際予後判定基準（IPSS）が基

本とされている。

生命予後不良の高リスクMDSに対する治療は長年にわたり検討されてきた。急性骨髄性白血病（AML）に準じた強力な化学療法であるシタラビンやダウノルビシンを使用した治療は、対象患者が高齢者が多いこともあり、合併症の発現率も高く、治療効果も*de novo*のAMLに比較して低かった。このため、少量シタラビン療法、CAG療法などが行われてきたが、全体として、十分な治療効果が得られず、治療効果の得られている期間も短い。造血幹細胞移植（HSCT）は根治的な治療方法と言えるが、年齢、合併症、リスクを慎重に判断する必要がある。

最近、DNAメチル化阻害薬の登場により、造血能の改善と高リスク群の生存期間の延長が示された。（Keating GM et al, *Drugs* 72: 1111-1136; de Lima M et al, *Cancer* 116:5420