

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、末梢白血球数(μl)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/ μl)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、 $p<0.001$)。

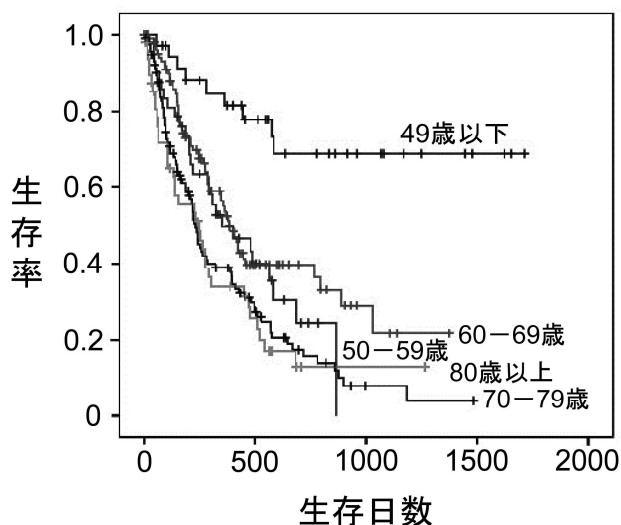


図 1 高リスク骨髄異型性症候群の年齢階級別生存曲線

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、 $p<0.001$)。

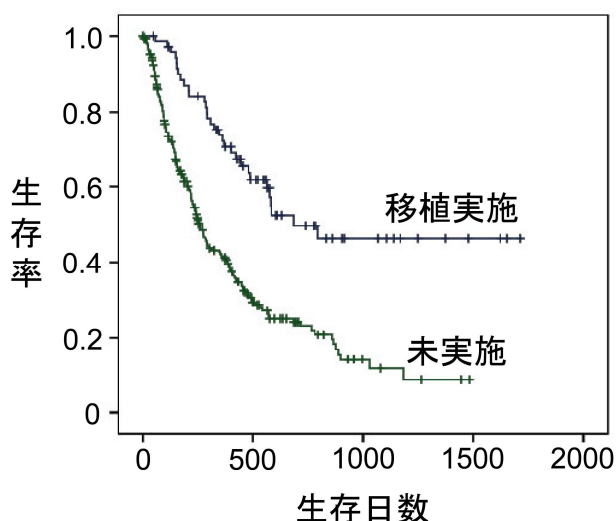


図2 高リスク骨髄異形成症候群の移植有無別生存曲線

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。

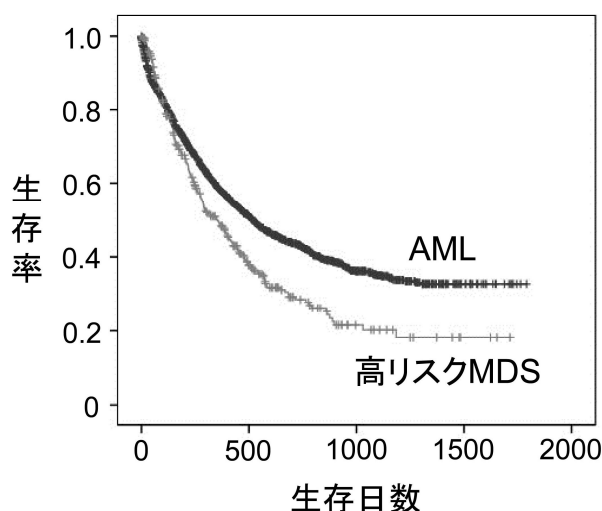


図3 高リスクMDSとAMLの生存曲線

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られる。

E. 結論

CS-07 プロトコルに登録された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