

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付属病院 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

-5431) これらの薬剤と欧米を中心とした開発中の薬剤に対する期待は大きい。標準治療を確立し、予後マーカーを決定していくことは重要である。

MDSからの移行、そして治療関連MDSの発症として、AMLは問題とされる。その亜型である急性前骨髄球性白血病 (APL) はAMLの15%を占め、特異な染色体相互転座と癒合遺伝子をもつ。All-*trans* retinoic acid (ATRA)は特異的な分子標的薬として、白血病細胞を分化誘導し細胞死をおこす。ATRAの導入前は、AMLの中でも、出血などで死亡する難治性の疾患であった。しかし、ATRAを導入したJapan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL97研究では、評価可能な283例の7年全生存が75%と大きく改善した。ATRAに続き登場した亜ヒ酸(ATO)、Am80 (tamibaroten)、gemtuzumab ozogamicin (GO)もAPLに特異的に有効な分子標的薬として、さらに予後を向上させた。

APLは、MDSからの移行や癌治療後の2次性白血病としても存在する。その予後やAPL治療後のMDSの発症等に関しては不明な部分が多かった。分子標的治療にて、予後が明らかに改善したAPLのMDSとの関係を調査することは、化学療法の治療強度や高齢者への治療、そして2次性MDSの回避を考える上でも重要と考えられる。

B. 研究方法

JALSG APL97の部分研究と施行された。治療に関しては後述の既報に記載があるため、簡単に治療を紹介する。寛解導入療法は初診時白血球数に応じて3群に分類し、ATRAを単独または化学療法と併用して施行した。寛解後は併用化学療法を3コース施行

し、その後、化学療法6コースによる強化療法施行群と未施行群(経過観察群)にランダム化した。283例が解析され、230例に寛解を認め、そのうち175例がランダム化された。4年生存率(OS)は83.9%、無病生存率(DFS)は68.5%であった。強化療法を施行群のOSは観察群に比較して不良であった。(p=0.014)

このうち、癌治療を以前に受け、本病(APL)を発症した例の頻度を解析するとともに、それらの症例の予後を解析した。また、APL97治療を受けた症例のその後のMDS他の造血器腫瘍の合併頻度を解析した。

MDSの背景を考える上で染色体異常は重要であるとされる。APL97においても付加的染色体異常(ACA)の有無とその内容について追加解析を行った。

(倫理面への配慮)

JALSG APL97研究は研究組織内の委員会にて倫理的に審査され、各施設の委員の承認がなされた。施設では、各担当医が、患者の治療研究の参加を文書にて取得している。その主論文はAsou NらによりBlood. 2007; 110(1):59-66に論文化され、今回はその付随解析である。

C. 研究結果

癌治療を既往に認める2次性のAPLは11例(3.9%)であった。この11例の付加的染色体異常や表面抗原は明らかではなかった。この治療成績は癌治療を既往に認めない症例と比較して有意差を認めなかった。

ATRA登場後、明らかに予後の良くなったAPLでは、長期の血液毒性は、検討すべき項目であるが、6例(2.1%)が、2次性の造血器疾患を発症し、MDSが3例、AMLが2例、CMMLが1例発症した。

染色体解析では 225 例で解析可能であった。この内 ADA を認めたのは 67 例であった。8 番染色体の異常が 21 例 (31%)、7 番染色体、9 番染色体の異常がそれぞれ 6 例 (9%)、6 番染色体が 4 例 (6%)、21 番染色体が 3 例 (4%)、5 番染色体が 2 例 (3%) であった。5 番、7 番、8 番染色体異常は MDS に比較的多く認められるとされる異常であるが、ADA を認めない群と比較し、予後に差異は認めなかった。ADA を認めた群と認めなかった群間で、年齢に有意差を認めなかった。(P=0.079)

D. 考察

欧米では、予後の良くなった腫瘍を中心に、化学療法を減量し、分子標的療法を中心に治療が軽減化されつつある。本邦でも長期予後を見据え、MDS などの 2 次性造血器疾患に配慮した治療を開発していく必要がある。APL97 の解析では高齢者群が若年者群と比較して、OS が不良であった (65% vs. 87%, $p < 0.001$) が、DFS には差を認めなかった (65% vs. 67%, $P = 0.70$)。JALSG では高齢者 APL を対象とし、化学療法を白血病細胞の多い症例に限定し、分子標的治療をメインに施行する APL212G 研究がスタートした。内容を簡単に述べれば、ATRA にて寛解導入し、ATO にて地固めを施行し経過観察とする。白血球 (APL 細胞) が多い症例以外は化学療法を使用しない。目標症例数は 63 例で、2012 年 7 月に登録が開始となった。その後、IRB を通過した施設より、2014 年 3 月末までに 29 例が登録された。化学療法を大幅に減量することで、高齢者や MDS 由来の化学療法の合併症を軽減し、治療の遂行が容易になることが期待される。

E. 結論

MDS は AML の前疾患として、また AML の治療後の病態としても重要で、MDS の高リスク群を中心に、双方からの解析が重要である。APL は AML のうち、最も治療が進歩し、分子標的治療が進んだ AML であり、MDS の病態を解析する上で興味深い。これまでの多剤併用化学療法のデータと分子標的治療中心のデータを historical に比較しながら、検討することは有用であり、その結果に期待したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

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*. 2013;121(16):3095-102. doi: 10.1182/blood-2012-11-466862.

Takeshita A. Efficacy and resistance of gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2013;97(6):703-16. doi: 10.1007/s12185-013-1365-1.

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.* 2013;104(10):1339-45. doi: 10.1111/cas.12230.

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. CD56 expression is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci.* 2014 Jan;105(1):97-104. doi: 10.1111/cas.12319.

2. 学会発表

Takeshita A, Ono T, Ohnishi K, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Fujita H, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Miyawaki S, Miyazaki Y, Naoe T. CD56 expression is one of the unfavorable prognostic factors for acute promyelocytic leukemia patients: Long-term follow-up results of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Promyelocytic Leukemia Symposium, Rome, September 29-October 2, 2013;* 15, #C19. (http://www.apl2013.com/doc/ABSTRACT_BO OK.pdf)

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; Japan Adult Leukemia Study Group. Long-Term Outcome Of Acute Promyelocytic Leukemia (APL) With Lower Initial Leukocyte Counts By Using All-*Trans* Retinoic Acid (ATRA) Alone For Remission Induction Therapy: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 Study. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology. New Orleans, USA, December 7-10, 2013, #3950.

(<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/3950.abstract?sid=bd976bdb-d18e-4c99-9917-a0b4e0fe4ff1>)

Shimizu D, Fujihara H, Shibata H, Yamada C, Furumaki H, Watanabe H, Ishizuka K, Ono T, Sakaguchi K, Ogata T, Takeshita A. Difference In Erythrocyte Alloantibodies After Blood Transfusion In Patients With Hematological and Non-Hematological Diseases. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology. New Orleans, USA, December 7-10, 2013, #2404.

(<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/2404.abstract?sid=3f4111e3-3da1-4be5-9a25-09ee92a8322f>)

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

H. その他

なし