

厚生労働省科学研究費補助金（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」

分担研究報告書

骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

研究分担者：宮崎 泰司（長崎大学原爆後障害医療研究所・教授）

研究要旨

骨髄異形成症候群（MDS）は多様な疾患で、改訂国際予後スコア（IPSS-R）によって症例の予後予測が行われ、それに基づいた治療戦略が立てられる。しかし、初診時の予後リスクは時間の経過と共に変化する。IPSS-Rによる予後リスクの時間経過に検討したところ、高リスク群ほど時間経過によってリスクが大きく低下することが明らかとなった。また、本邦のMDS診療に資するため、特発性造血障害に関する調査研究班の活動の一環として、最新のMDSに関する知見を集積した診療の参照ガイドを改訂した。

A．研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）は高齢者に多く、疾患の多様性が極めて大きい。経過は症例によって異なり、単に病型のみで予後予測、治療戦略の策定を行うことは困難である。そのため病型とは別に予後予測スコアが作成されており、代表的なものとしてMDSに対する改訂国際予後予測スコア（IPSS-R）がある。我が国のMDS症例も登録されており、スコア作製に貢献している。

IPSS-Rによる予後の異なる5群は、しかし時間経過と共にそれぞれの持つリスクの重みが変わる。IPSS-R症例を用いてそれぞれの予後群のリスクの時間経過を検討した。また、最新のMDSに関する知見を集積し、平成26年度版特発性造血障害診療の参照ガイドの中の、骨髄異形成症候群診療の参照ガイドを改訂した。

B．研究方法

IPSS-R登録例を対象として時間経過と共に予後予測スコアの変化、中でも予後予測因子ハザードの時間変化を検討した。また、同症例を用いて他の予後予測スコアにおいても同様の解析を実施した。

また、骨髄異形成症候群診療の参照ガイドを改訂するにあたり、数名で参照ガイドの内容を分担し、平成26年度改訂版の後に加わった知見をまとめつつ原稿を作成した。その後作成メンバーで原稿を回覧、最後に査読担当者にも意見を求めてまとめた。

（倫理面への配慮）

国際比較検討に用いた国内症例のデータは長崎大学が取りまとめてIPSS-R作製に提供した。その内容は長崎大学データ、埼玉医科大学データ、特発性造血障害班データである。埼玉データと特発性造血障害班データは連結表の無い状態で長崎大学に提供された。長崎大学データは連結可能匿名化された後に連結表を除き、埼玉医科大学データ、特発性造血障害班データとともにIPSS-R作製に提供した。この研究は長崎大学の倫理委員会にて審査を受け、承認されている。IPSS-Rのデータ利用に当たってはIPSS-Rデータ利用委員会の許可を得た。解析のための原データはIPSS-Rデータ利用委員会が指定する統計解析担当者のみが取り扱う事が出来る。長崎大学は、IPSS-Rの原データは一切保持していない。今回の解析においても原データはIPSS-Rグループが指定する統計担当者（オランダ）のみが取り扱っており、倫理面の問題はないと判断する。診療の参照ガイド改訂では、論文や学会発表など公知の情報を利用して実施しており、個人情報記載しなかった。

C . 研究結果

MDS の予後予測モデルでは IPSS-R, WPSS, LR-PSS, IPSS のいずれにおいても時間経過と共にリスクハザードが変化した。

高リスク群ほど変化は大きく、3年半ほどで急激にハザードは低下した。低リスク群ほどハザードの変化は小さかった。その結果、診断から約5年になると高リスク、低リスク群共にハザードはほぼ同じになった。また、今回の解析によって IPSS-R スコアを用いて MDS 症例を2群に分けるとすれば、スコア3.5点による分割がもっとも妥当であることが示された。

診療の参照ガイド改訂においては、2016年に発表された WHO 分類の改訂版までの新たな知見を組み込む形で作業がなされ、2017年4月にインターネット上に公表された。

D . 考察

MDS における治療選択では、予後予測スコアを用いた予後予測が極めて重要な指標となっている。しかし、診断時には大きなハザードの差を有するグループに分けられるこれらも予後スコアも、診断後の時間経過によってそのハザードが変化することは実臨床で治療選択を再考する際に重要な情報である。特に、こうした特徴が、程度の差はあれ多くの予後予測スコアで見られるというのは重要な点である。また、MDS の治療戦略は症例を高リスクと低リスクの2群に分けて考えられることが殆どであり、IPSS-R での5群分割はこうした治療選択には不便な点もあった。今回の検討から IPSS-R スコア3.5点をもって2群に分けられることが示され、更に有用なスコアになると思われる。本邦の血液疾患臨床では、診療の参照ガイドは MDS 患者への対処に多用されており、今回の改訂後も利用されると思われる。ここ数年、MDS の領域ではゲノム変異解析、健常者における造血の解析、本邦での新たな治療薬導入、WHO 分類の改訂など、平成26年度版から様々な点で新知見が発表さ

れている。平成28年度版では、これらの進展のあったところについて十分に改訂されており、診療部分のみならず疾患の理解においても MDS をとりあつかう臨床医に役立つことが期待される。

E . 結論

MDS 予後予測では、いずれのスコアを用いても時間経過と共にハザードに変化が見られた。また、診療の参照ガイドを改訂した。

F . 研究発表

1. 論文発表

市川幹、小澤敬也、川端浩、清井仁、黒川峰夫、小松則夫、高折晃史、千葉滋、通山薫、富田章裕、南谷泰仁、原田浩徳、張替秀郎、松田晃、松村到、宮崎泰司：特発性造血生涯疾患の診療の参照ガイド(平成28年度改訂版 編集:荒井俊也、黒川峰夫)骨髓異形成症候群 . <http://zoketsushogaihan.com/> 2017年4月.

Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Levis A, Luebbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL. : Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128 (902-910)

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. : Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2016;128 (2096-2097)

2. 学会発表 なし

G . 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
該当なし