

厚生労働省科学研究費補助金（難治性克服疾患研究事業）
分担研究報告書

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録
・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

研究分担者 高折 晃史（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学講座 教授）
研究協力者 通山 薫（川崎医科大学 検査診断学 教授）
研究協力者 松田 晃（埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授）

研究要旨

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, MDS）の臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューからなる。平成 29 年 3 月までの通算登録症例数は 361 例で、このうち骨髄芽球が 5 %未満の症例については末梢血標本および骨髄標本のセントラルレビューを行った。また、登録された症例について毎年追跡調査を実施している。今回は、中央診断が FAB 分類での MDS の患者についての予後解析を行った。その結果、本邦においても改訂国際予後スコア化システム（IPSS-R）が予後予測に役に立つこと、IPSS-R における Intermediate-risk 群は、本邦においては High-risk 群よりも Low-risk 群と生存曲線が近いこと、芽球が 5 %未満の MDS では形態的異形成の見られる血球系統数が多いと予後が不良であること、欧米の報告と異なり環状鉄芽球の存在は生命予後をむしろ悪化させることなどが示された。今後さらなる症例の集積と追跡調査を行って、本データベースをさまざまな研究に活用し、その成果を広く公開していくことが重要と考えられる。

A．研究目的

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, MDS）の臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに本邦における標準的治療法の開発のための基礎資料の作成を目的としている。

B．研究方法

本研究参加施設において新規に診断された再不貧、MDS、ならびに診断困難な血球減少症患者を前方視的に登録し、追跡調査を行った。骨髄の芽球比率が 5%未満の症例については、骨髄・末梢血塗抹標本と病理組織標本のセントラルレビューを行った。登録時の臨床情報、セントラルレビューの結果、および、最大 10 年分の追跡情報は、データベース内に一元的に管理した。

（倫理面への配慮）

本研究の施行においては、疫学研究に関する倫理指針に基づき、各参加施設での倫理審査委員会での承認を受け、患者登録に際しての文書による同意を取得した。患者情報は連結可能匿名化を行った。

C．研究結果

（1）症例登録とセントラルレビュー

2016 年には 19 例の登録があり、累計で 361 例

の登録数となった。セントラルレビュー後の中央診断の内訳は、再不貧 79 例、WHO 分類での MDS 208 例、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）12 例、MDS/骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms, MPN）14 例などであった。診断時年齢中央値は、再不貧で 56.5 歳、FAB 分類での MDS (WHO 分類の MDS, MDS/MPN, 芽球 30%未満の AML) では 68 歳であった。このうち 15%は抗がん剤治療あるいは放射線治療後の二次性 MDS であった。男女比は、再不貧で 1 対 1、FAB 分類での MDS では 1.8 対 1 と男性に多かった。MDS の骨髄の染色体分析では、44 %が正常核型、19.5 %が複雑核型もしくは 7 番モノソミーを有する予後不良核型であった。

（2）MDS 患者の追跡調査

中央診断で FAB 分類での MDS とされた 236 例のうち、追跡不適格例（診断から 1 年以上を経て登録、あるいは追跡期間が 4 週間未満）を除いた 201 例について、追跡データを解析した。生存者の追跡期間の中央値は 30 か月で、追跡中に 78 例が亡くなっていた。死亡原因は、49 %が原疾患によるもの（白血化）で、次いで感染症が 27 %であった。出血は 5 %と少なかった。

カプランマイヤー法による MDS 患者の改訂国際予後スコア化システム（revised international prognostic scoring system, IPSS-R）別の生存解

析では、Very low-risk 群の予後は良好で、Low-risk 群と Intermediate-risk 群の生存曲線はほぼ重なり、Very high-risk 群では極めて予後不良であることが示された(図1)。

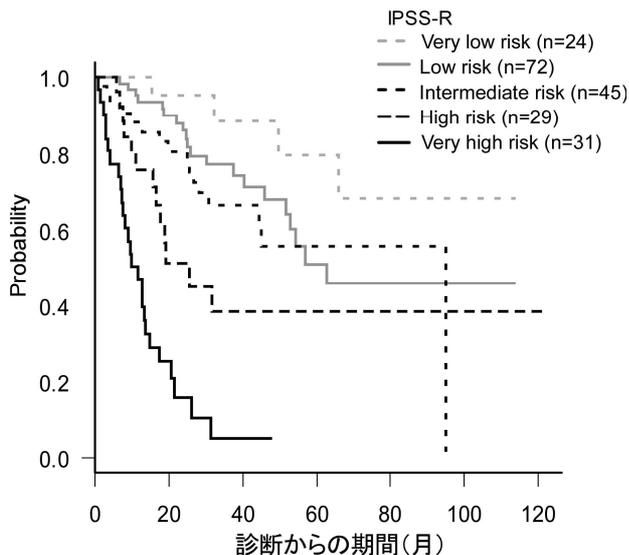


図1. IPSS-R別全生存率

芽球が5%未満のMDSにおける、形態的異形成のみられる血球系統数と、環状鉄芽球(ring sideroblasts, RS)の意義をカプランマイヤー法で解析した。その結果、単一血球系統の異形成を伴うMDS(MDS-SLD)に比べて多血球系異形成を伴うMDS(MDS-MLD)の予後は悪く、後者の中ではRSを有するもの(MDS-RS-MLD)の予後がより不良であった(図2)。これは、MDS-RS-MLDにはMDS-MLDに比べて予後不良の染色体異常を有する患者が多いためと考えられた。

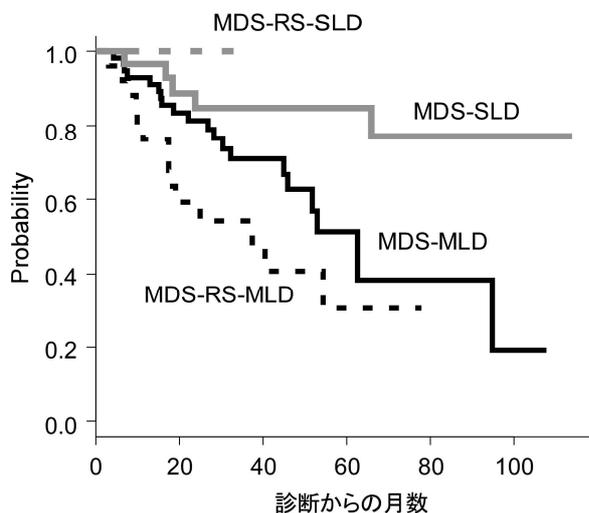


図2 芽球<5%のMDSの病型別の全生存率

D. 考察

本邦における再不貧やMDSの診療実態を明らかにすることは、わが国における診療指針の作成において極めて重要である。今年度は、セントラルレビューにより診断が担保されたMDS患者のデータベースを活用して、IPSSおよびIPSS-R別の予後解析と、予後予測群別の同種造血幹細胞移植実施率に関する解析を行い、論文化した(Kawabata h., et al. Int J Hematol, in press.)。この解析によると、IPSS-RのIntermediate-risk群は、わが国においては高リスクMDSよりむしろ低リスクMDSとして取り扱うのが妥当という結果であった。

芽球が5%未満のMDSにおける形態的異形成のみられる血球系統数とRSに関する解析では、予想に反してRSの存在が生命予後に負の影響を与える結果であった。この結果は、2016年の米国血液学会の抄録として発表したが、過去の欧米からの報告と合致しないことからさらなる検証が必要と考えられる。

E. 結論

今回の解析では、わが国のMDS患者の予後を予測するうえで、IPSS-Rの有用性が確認された。現在、本データベースには、旧研究を加えると400例を超える再不貧、MDSなどの造血不全症患者の登録時データと、これらの追跡調査データが蓄積されている。セントラルレビューにより診断が担保されている貴重なデータベースである。今後、さらなる症例登録と追跡調査によって本邦における再不貧およびMDSの特徴を分析し、これに基づいた診療指針を作成し公開していくことが重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sugino N, Kawahara M, Tatsumi G, Kanai A, Matsui H, Yamamoto R, Nagai Y, Fujii S, Shimazu Y, Hishizawa M, Inaba T, Andoh A, Suzuki T, Takaori-Kondo A: A novel LSD1 inhibitor NCD38 ameliorates MDS-related leukemia with complex karyotype by attenuating leukemia programs via activating super-enhancers. Leukemia 2017, in press.

Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kitano T, Kondo T, Hishizawa M, Tomosugi N, Takaori-Kondo A: High pretransplant hepcidin levels are associated with poor overall survival and delayed platelet engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Med 2017;6 (120-128)

Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A,

Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A: 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, in press.

Ishiyama K, Kitawaki T, Sugimoto N, Sozu T, Anzai N, Okada M, Nohgawa M, Hatanaka K, Arima N, Ishikawa T, Tabata S, Onaka T, Oka S, Nakabo Y, Amakawa R, Matsui M, Moriguchi T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N: Principal component analysis uncovers cytomegalovirus-associated NK cell activation in Ph+ leukemia patients treated with dasatinib. *Leukemia* 2017;31 (203-212)

Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A: Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2017;58 (1840-1848)

Otsuka Y, Kondo T, Nakamoto Y, Haga H, Takaori-Kondo A: 18F-FDG PET/CT and MRI findings in a case of granulocytic sarcoma of the breast. *Int J Hematol* 2016;103 (117-118)

Katsurada T, Kawabata H, Kawabata D, Kawahara M, Nakabo Y, Takaori-Kondo A, Yoshida Y: A Japanese family with X-linked sideroblastic anemia affecting females and manifesting as macrocytic anemia. *Int J Hematol* 2016;103 (713-717)

Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S: Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature* 2016;534 (402-406)

Ishii A, Kondo T, Oka T, Nakamoto Y, Takaori-Kondo A: Granulocytic sarcoma of the pancreas on 18F-FDG PET/CT: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95 (e5570)

Hirabayashi S, Kondo T, Oka T, Akamatsu Y, Hishizawa M, Shibata T, Kitano T, Takaori-Kondo A: Successful treatment of severe acute gastrointestinal graft-versus-host disease complicated by cytomegalovirus gastroenteritis with intra-arterial steroid infusion. *Ann Hematol* 2016;95 (1373-1375).

Arai Y, Kondo T, Yamazaki H, Takenaka K,

Sugita J, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Iwato K, Kobayashi N, Takahashi Y, Ishiyama K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T, Teshima T: Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. *Haematologica* 2016;101 (644-652)

Kobayashi S, Ueda Y, Nannya Y, Shibayama H, Tamura H, Ogata K, Akatsuka Y, Usuki K, Ito Y, Okada M, Suzuki T, Hata T, Matsuda A, Tohyama K, Kakumoto K, Koga D, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Prognostic significance of Wilms tumor mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Biomarkers*. 2016;17 (21-32)

Kondo T, Tasaka T, Tomioka N, Sano F, Tokunaga H, Suemori S, Tsujioka T, Matsuhashi Y, Nakanishi H, Wada H, Tohyama K, Sugihara T. Low neutrophil alkaline phosphatase score is a new aspect of calreticulin-mutated myeloproliferative neoplasms. *Springerplus*. 2016;5 (e1146)

Okamoto S, Tsujioka T, Suemori S, Kida J, Kondo T, Tohyama Y, Tohyama K. Withaferin A suppresses the growth of myelodysplasia and leukemia cell lines by inhibiting cell cycle progression. *Cancer Sci*. 2016;107 (1302-1314)

学会発表

青木一成, 近藤忠一, 竹田淳恵, 水谷知里, 平本展大, 安齋尚之, 野吾和宏, 小高泰一, 伊藤満, 橋本尚子, 石川隆之, 今田和典, 川端浩, 高折晃史, 脱メチル化薬時代における骨髄異形成症候群に対する同種移植の予後予測因子. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 2016年3月3-5日, 名古屋.

武内傑, 近藤忠一, 北野俊行, 菱澤方勝, 川端浩, 山下浩平, 高折晃史. 当院における再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植の成績. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 2016年3月3-5日, 名古屋.

長畑洋佑, 近藤忠一, 北野俊行, 菱澤方勝, 山下浩平, 高折晃史. 同種造血幹細胞移植前の化学療法は正着率を向上させる. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 2016年3月3-5日, 名古屋.

家村知樹, 長畑洋佑, 平林茂樹, 和泉清隆, 酒巻太郎, 北野俊行, 菱澤方勝, 近藤忠一, 川端浩, 高折晃史. 汎血球減少が肝炎に先行した重症の肝炎関連再生不良性貧血に対して同種骨髄移植を行った1例. 第211回日本内科学会地方会, 2016年3月26日, 京都.

城友泰, 近藤忠一, 北野俊行, 菱澤方勝, 山下浩平, 高折晃史. 同種造血幹細胞移植後長期生存

者における慢性腎臓病の発症率とリスク因子. 第113回日本内科学会総会, 2016年4月15-17日, 東京.

Chonabayashi K, Kawahara M, Watanabe A, Nakamura M, Nishizawa M, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y. IPS technology revealed the genetic and functional diversity present in a secondary AML patient. 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition. December 3-6, 2016. San Diego (Blood 2016 128:4312)

Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shinbo K, Usuki K, Hangaishi A, Chiba C, Masaharu N, Arima N, Ishikawa T, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A. Association of increased ring sideroblasts with inferior survival in patients with myelodysplastic syndrome with multi-lineage dysplasia. 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition. December 3-6, 2016. San Diego (Blood 2016 128:5530) abstract only.

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。