

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

わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

研究分担者：赤司浩一（九州大学病態修復内科学・教授）

研究要旨

わが国の原発性骨髄線維症について、17年間で782例の臨床情報を集積し、解析した。生存期間の中央値は4.0年で、3年生存率59%である。主な死因は、感染症、白血病への移行であった。国際的な予後スコアリングシステムであるDIPSS-Plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)は、わが国の症例においても、予後不良群の抽出が可能で、予後指標として有用であった。

A. 研究目的

わが国における原発性骨髄線維症の臨床像、予後を明らかにする。予後不良因子を同定し、治療成績向上をはかる。

B. 研究方法

日本血液学会認定施設を対象に、原発性骨髄線維症と新規診断した症例をアンケート調査により集積した。1999年から2015年3月までの診断例に関し、予後調査を行った。臨床情報、予後をもとに、原発性骨髄線維症のリスクファクター、予後予測の検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

臨床調査は、患者名を匿名化して行っている。

C. 研究結果

294施設より計782例の原発性骨髄線維症の新規症例を集積した。初回アンケート調査への返信率は48%、フォローアップ調査への返信率は64%であった。主な調査終了理由は、患者死亡、転院であった。発症年齢中央値は66歳、男女比は2:1である。診断時に自覚症状を有する症例は全体の約20%で、検査値異常が初回受診時の主な理由であ

った。*JAK2*変異の検索は185例に施行されており、変異が56%に認められた。生存期間の中央値は4.0年であり、3年生存率は59.0%であった。死因は感染症、白血病への移行、出血、原疾患の増悪、の順に多く見られた。

国際予後スコアリングシステムを用いて1999年以降2015年までに前向きに経過観察しているわが国の原発性骨髄線維症の予後を診断時のリスク因子を用いて分類すると、DIPSS plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)が最もわが国の原発性骨髄線維症の予後予測に有用であった。また、DIPSS-Plusは、診断時だけでなく、臨床経過中の任意の時点においても、高リスク群の分離が可能であった。

治療として、同種造血幹細胞移植を受けた43例の移植後3年生存率は84%と良好で、生存期間の有意な延長がみられている。

D. 考察

現時点でわが国において診断時の予後予測には、これまで提唱されている予後予測モデルの中で、DIPSS plusの適応が最もよく、診断時および経過観察中の原発性骨髄線維症患者の治療方針を決定

する指標として有用であると考えられた。

E. 結論

わが国の原発性骨髄線維症 780 例の臨床情報を集積した。国際予後スコアリングシステムの DIPSS-Plus は、わが国の予後予測に有用である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

●Minami M, Arita T, Iwasaki H, Muta T, Aoki T, Aoki K, Yamasaki S, Matsushima T, Kato K, Takenaka K, Tanimoto K, Kamimura T, Ogawa R, Akashi K, Miyamoto T. Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib. *Br J Haematol.* 177: 578-587, 2017.

●Miyawaki K, Iwasaki H, Jiromaru T, Kusumoto H, Yurino A, Sugio T, Uehara Y, Odawara J, Daitoku S, Kunisaki Y, Mori Y, Arinobu Y, Tsuzuki H, Kikushige Y, Iino T, Kato K, Takenaka K, Miyamoto T, Maeda T, Akashi K. Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis. *Blood* 129: 3332-3343, 2017.

●Yuda J, Miyamoto T, Odawara J, Ohkawa Y, Semba Y, Hayashi M, Miyamura K, Tanimoto M, Yamamoto K, Taniwaki M, Akashi K. Persistent detection of alternatively spliced BCR-ABL variant results in a failure to achieve deep molecular response. *Cancer Sci.* 108: 2204-2212, 2017.

●Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Oritani K, Akashi K, Okada H, Amagasaki T, Suzuki K, Yonezu T, Komatsu N. Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol.* 107: 92-97, 2018.

●Mizuno S, Iino T, Ozawa H, Arinobu Y, Chong Y, Akashi K. Notch1 expression is regulated at the post-transcriptional level by the 3' untranslated region in hematopoietic stem cell development. *Int J Hematol.* 107: 311-319, 2018.

●Oritani K, Ohishi K, Okamoto S, Kirito K, Komatsu N, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Okada H, Amagasaki T, Wakase S, Shimoizuma K, Akashi K. Effect of ruxolitinib therapy on the quality-of-life of Japanese patients with myelofibrosis. *Curr Med Res Opin.* 34: 531-537, 2018.

2. 学会発表

●赤司浩一：「がん幹細胞研究の進歩と治療開発」第114回日本内科学会総会・講演会、2017年4月14日、東京国際フォーラム、東京

●赤司浩一：「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第54回日本臨床分子医学会学術集会、2017年4月14日、東京国際フォーラム、東京

●赤司浩一：「ヒトがん幹細胞研究の進歩」第21回日本がん分子標的治療学会学術集会、2017年6月16日、九州大学医学部百年講堂・同窓会館、福岡

●赤司浩一：「骨髄性白血病幹細胞成立におけるTIM-3/Gal-9オートクラインシグナルの役割」第76回日本癌学会学術総会、2017年9月28-30日、パシフィコ横浜、横浜

H. 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」