

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

特発性造血障害に関する調査研究

分担研究者：宮崎 泰司 国立大学法人長崎大学原爆後障害医療研究所 教授

研究要旨

骨髄異形成症候群の様々な臨床像に日本人と欧米人とで差が見られるのか比較することで、本疾患における民族間差が存在するのかを検討した。その結果、症例の年齢構成で日本人例では若年症例が多かった。血液学的な検査として日本人例では貧血、好中球減少、血小板減少の程度が欧米症例と比較して優位に強く、末梢血及び骨髄の芽球割合は有意に低下していた。核型では5番染色体長腕の欠失が日本人で有意に少なく、20番染色体長腕の欠失を含めた複数の核型が有意に増加していた。全生存時間は日本人で有意に延長していたが、白血病移行までの期間には差が無かった。一般に予後予測に利用される臨床的な因子（血球減少、芽球割合、染色体核型）が症例の生存期間、白血病移行までの期間に与えるインパクトには日本人と欧米人とで差が見られ、予後因子としての意義にも違いが存在した。こうした結果は、骨髄異形成症候群の臨床像に民族間差があることを示唆していた。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群は未分化な造血細胞に遺伝子異常が蓄積した結果生ずる血液疾患である。特異的な染色体異常やゲノム変異が、特徴的な臨床病態と関連する病型もあることから、骨髄異形成症候群は種々のゲノム変異と強く関連していると考えられている。造血疾患では民族によるゲノム背景の差が疾患の頻度と関連するものが知られており、例えば慢性リンパ性白血病が日本人を含むアジアでは欧米と比較して著しく少ないことはよく知られている。今回、骨髄異形成症候群において民族差によってどのような病態、予後が異なるのかを検討し、欧米の症例を中心に作成されてきている予後予測スコアリングシステムが本邦においても同様に利用可能なのか、検討することとした。

B. 研究方法

骨髄異形成症候群の予後予測スコアリングシステムである International Prognostic Scoring System (IPSS)は1997年に発表されたが、その改訂を目的に7,000例を超える骨髄異形成症候群症例が集積された。2012年にそれらの情報を基に改訂 IPSS (Revised IPSS, IPSS-R)が作成された。そのおりに集積された症例を用

いて、日本人症例と欧米人症例とで主に IPSS-Rに関連する臨床的因子の比較を実施した。国内症例の一部は特発性造血障害に関する調査研究班を通じて収集された。欧米症例は世界の13データベースから収集された。

そのデータベースを基として民族情報が明らかな症例を対象とし、最終的に日本人症例300例、欧米症例5,838例を用いて一般臨床的背景、血液学的パラメータ、染色体核型のタイプ、白血病かを含む予後について比較した。臨床因子の予後および白血病化に与えるインパクトはDxy指数として示した。

C. 研究結果

症例の年齢構成で日本人例では若年症例が多かった。男女比には差は見られなかった。血液学的な検査として日本人例では貧血、好中球減少、血小板減少の程度が欧米症例と比較して優位に強く、末梢血及び骨髄の芽球割合は有意に低下していた。その反映の一部としてFAB分類、WHO分類における症例分布にも有意差が見られた。骨髄細胞の核型では、両群間で正常染色体症例の割合には差が見られなかった。しかし、5番染色体長腕の欠失は日本人症例で有意に少なく、20番染色体長腕の欠失を含めた複数の核型が有意に増加していた。その中には1番

と7番染色体に見られる派生染色体[der(1;7)]も含まれていた。全生存時間は日本人で有意に延長していたが、白血病移行までの期間には差が無かった。一般に予後予測に利用される臨床的な因子（血球減少、芽球割合、染色体核型）が症例の生存期間、白血病移行までの期間に与えるインパクトには日本人と欧米人とで差が見られた。血球減少は日本人症例において予後への影響が小さく、骨髄芽球は日本人例で予後へのインパクトがより大きかった。染色体核型のタイプは、日本人例で予後への影響が大きいものの白血病化への影響は逆に小さかった。このように予後因子としての意義にも二つの群で違いが存在した。

D. 考察

本研究では、これまで日本、韓国、中国、タイなどより報告されてきたそれぞれの骨髄異形成症候群症例と欧米症例の差に関する検討をより大規模、且つ詳細に実施した。それによって日本人と欧米人の骨髄異形成症候群では臨床的な差があることが示唆された。

しかし、こうした差が民族というゲノム背景のみに起因するかどうかについては確定されたものではない。食生活、住環境、医療へのアクセス、疾患への考え方、合併症の内容など、今回の比較に影響を与えうる様々な要因も存在している。

一方で、今回の検討では総合的な予後予測スコアリングシステムは日本人症例においても十分予後予測に利用できることも示された。これは、複数因子をスコア化しているというIPSS-Rの有利な点と思われる。今後、こうした臨床的な差を基本としてゲノムの比較に基づく検討へと進めていく必要がある。

E. 結論

日本人と欧米人の骨髄異形成症候群には臨床像に差が見られる可能性がある。それは民族差による可能性があるが、ゲノムの検討を含めた今後の解析が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki.

Horai M, Satoh S, Matsuo M, Iwanaga M, Horio K, Jo T, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Yoshida S, Taguchi M, Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Haase D, Yoshiura KI, Miyazaki Y. Br J Haematol. 2018 Feb;180(3):381-390.

A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study).

Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakakuma H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M; for National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.

Am J Hematol. 2017 Dec;92(12):1324-1332.

Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry.

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; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Int J Hematol. 2017 Sep;106(3):375-384.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

