

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 年末までの通算登録症例数は 380 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、中央診断が再不貧、意義不明の特発性血球減少症（ICUS）、もしくは 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、ICUS の予後は本邦においては再不貧と同様に良好であること、MDS の予後は WHO 分類による病型ごとに大きく異なること、多系統に異形成を伴う MDS のうち環状鉄芽球を有するものの予後は欧米と異なり不良であることが示された。さらに、芽球増加がみられない MDS のうち、診断時の網状赤血球数が維持されている群は網状赤血球数が減少している群に比べて全生存期間が長いことが示された。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ている。これらの情報をもとに、診断時の臨床情報と予後との関連の解析を行った。

#### （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ている。

#### C. 研究結果

##### （1）症例登録とセントラルレビュー

2017 年には 18 例の登録があり、累計で 380 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 82 例、WHO 2017 分類での MDS 206 例、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）9 例、MDS/骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms, MPN）21 例、意義不明の特発性血球減少症（idiopathic cytopenias of undetermined significance, ICUS）11 例、意義未確定の特発性骨髄異形成症（idiopathic dysplasia of uncertain significance, IDUS）3 例などであった。診断時年齢中央値は、再不貧で 56 歳、FAB 分類での MDS（WHO 分類の MDS, MDS/MPN, 芽球 30%未満の AML）では 69 歳であった。FAB 分類での MDS のうち 16%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 0.9 対 1 とほぼ半々、FAB 分類での MDS では 1.8 対 1 と男性に多かった。

##### （2）MDS 患者の追跡調査

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）を除いた症例について、中央診断別に追跡データを解析した。AA

もしくは ICUS 患者の全生存期間 (OS) は良好であった (図 1)。

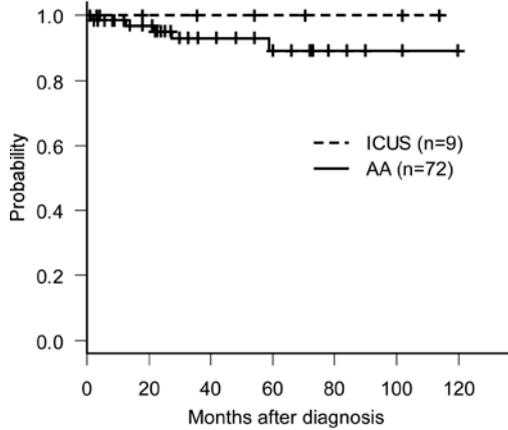


図1 再生不良性貧血および ICUS の全生存率

一方、MDS、もしくは FAB 分類で MDS に属する慢性骨髄単球性白血病 (CMML) と診断された患者の OS は、WHO 分類上の病型によって大きく異なっていた (図 2)。すなわち、MDS-SLD の OS は比較的良好で、MDS-EB1, EB2, および CMML の OS は不良であった。MDS-MLD の生存曲線はこれらの中に位置していたが、環状鉄芽球を有する MDS-RS-MLD の予後は MDS-EB と同様に不良であった。

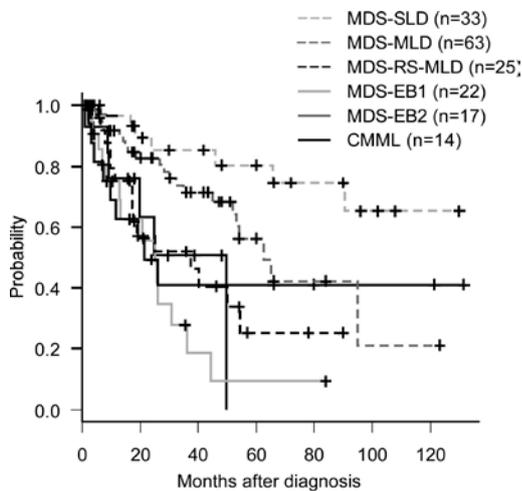


図2 MDSおよびCMMLの病型別全生存率

今回はさらに、芽球が 5%未満の MDS における、診断時の血球パラメーターによる予後の解析をおこなった。その結果、網状赤血球数が 4 万/ $\mu$ l 以上の群では 4 万/ $\mu$ l 未満の群に比べて有意に OS が長かった (図 3)。また、赤血球平均容積 (MCV) が大きい群で OS が長い傾向にあった。

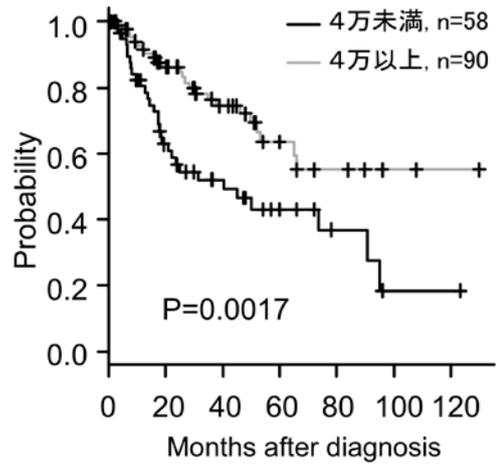


図3 芽球5%未満のMDSにおける網状赤血球数別の全生存率

#### D. 考察

今年度も、新規登録症例についての中央診断を行うとともに、登録症例の追跡調査を継続した。

今年度の解析では、ICUS の生命予後が再不貧と同程度に良好であることが示された。また、MDS 患者の WHO 分類別の生存解析では、芽球の増加した MDS-EB の予後が不良であることのほかに、多系統に異形成を伴う MDS-MLD の中で RS を有する MDS-RS-MLD の生命予後が不良であることが示された。この結果は、過去の欧米からの報告と合致せず、*SF3B1* などの遺伝子変異解析も含めたさらなる検証が必要である。芽球が 5%未満の MDS における診断時の血球パラメーターと予後との関連解析では、初診時に網状赤血球数の減少がみられない群で、減少がみられる群に比べて OS が長いという新知見が得られた。

このほか、本研究では中央診断で検鏡者間の所見に不一致がみられた症例を対象とした合同検鏡会を開催している。この活動は、血液疾患の形態診断の啓蒙にも役立っているものと思われる。

#### E. 結論

今回の解析では、わが国の再不貧、ICUS、および病型別の MDS 患者の予後に関する貴重な情報が得られた。本研究で構築されているデータベースには、セントラルレビューにより診断が担保されている多くの症例の登録時データと、追跡調査データが蓄積されている。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

1) Yamazaki H, Kondo T, Aoki K, Yamashita

- K, Takaori-Kondo A: Occurrence and improvement of renal dysfunction and serum potassium abnormality during administration of liposomal amphotericin B in patients with hematological disorders: A retrospective analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;90 (123-131)
- 2) Yamazaki H, Aoki K, Kondo T, Nishikori M, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Takaori-Kondo A: Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in cases of mature T/NK-cell neoplasms: a single-center retrospective analysis. *Ann Hematol* 2017;96 (323-326)
  - 3) 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;31 (2303-2314)
  - 4) 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)
  - 5) Okuda H, Stanojevic B, Kanai A, Kawamura T, Takahashi S, Matsui H, Takaori-Kondo A, Yokoyama A: Cooperative gene activation by AF4 and DOT1L drives MLL-rearranged leukemia. *J Clin Invest* 2017;127 (1918-1931)
  - 6) 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: A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). *Am J Hematol* 2017;92 (1324-1332)
  - 7) 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;106 (375-384)
  - 8) Jo T, Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Takaori-Kondo A: Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis at a Single Institute. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23 (2159-2165)
  - 9) Chonabayashi K, Yoshida Y, Takaori-Kondo A: Reprogramming technology reveals genetic and functional diversity of subclones in myelodysplastic syndromes. *Rinsho Ketsueki* 2017;58 (787-791)
  - 10) 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)
  - 11) Li L, Sheng Y, Li W, Hu C, Mittal N, Tohyama K, Seba A, Zhao Y, Ozer H, Zhu T, Qian Z:  $\beta$ -Catenin is a candidate therapeutic target for myeloid neoplasms with del(5q). *Cancer Res* 2017;77 (4116-4126)
  - 12) Oben KZ, Alhakeem SS, McKenna MK, Brandon JA, Mani R, Noothi SK, Jinpeng L, Akunuru S, Dhar SK, Singh IP, Liang Y, Wang C, Abdel-Latif A, Stills Jr HF, St. Clair DK, Geiger H, Muthusamy N, Tohyama K, Gupta RC, Bondada S: Oxidative stress-induced JNK/AP-1 signaling is a major pathway involved in selective apoptosis of myelodysplastic syndrome cells by withaferin-A. *Oncotarget* 2017;8 (77436-77452)
  - 13) 松田晃, 張替秀郎, 通山薫: 骨髓異形成症候群, 血液細胞アトラス第6版 (通山薫, 張替秀郎 編集), 文光堂 (東京), 2018; 271-282
  - 14) 松田晃. 骨髓異形成症候群の形態診断. *臨床血液* 2017;58(336-346)
2. 学会発表
    - 1) 松田晃. 骨髓不全の診断-血小板減少に潜む骨髓病の可能性-第79回日本血液学会学術集会 (東京) 2017年10月22日 (東京)
    - 2) 前田智也, 松田晃, 佐伯豪士, 阿久澤有, 岡村大輔, 石川真帆, 郡美佳, 高橋直樹, 塚崎邦弘, 川井信孝, 麻生範雄, 別所正美. 骨髓異形成症候群30例におけるアザシチジン治療反応の解析 第79回日本血液学会学術集会 (東京) 2017年10月20日 (東京)
    - 3) 廣川誠, 藤島直仁, 澤田賢一, 張替秀郎, 松田晃, 小松則夫, 通山薫, 米村雄士, 中尾眞

二、齊藤明子、松村到、荒井俊也、黒川峰夫. 後天性慢性赤芽球癆の長期予後を明らかにするための多施設共同前向き観察試験 (PRCA2016)中間報告 第 79 回日本血液学会 学術集会 (東京) 2017 年 10 月 22 日 (東京)

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。