

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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

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30年末までの通算登録症例数は410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ている。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、骨髄芽球が5%未満で、中央診断がMDSおよびMDS/MPNの患者について、診断時の血清フェリチン値、網赤血球数、MCVによる予後解析を行った。その結果、診断時の血清フェリチン値210 ng/mL（およその中央値）をカットオフにした場合、高フェリチン群は低フェリチン群に比べて有意に全生存期間が短かったが、白血病への移行率には差がなかった。網赤血球数4万/ μ L未満およびMCV102 fL未満も全生存率に負の影響を与え、白血病への進行も高頻度であった。網赤血球数4万/ μ LおよびMCV102 fLをカットオフにしてスコア化すると、これら2項目だけで骨髄芽球が5%未満のMDSおよびMDS/MPNの患者の全生存期間および白血病への進行がきれいに層別化された。今後さらなる症例の集積と追跡調査を行って、わが国における再不貧やMDSの診療実態や予後を明らかにし、これを診療ガイドライン策定のための基礎資料とするとともに、海外に向けても情報を発信していく必要がある。

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

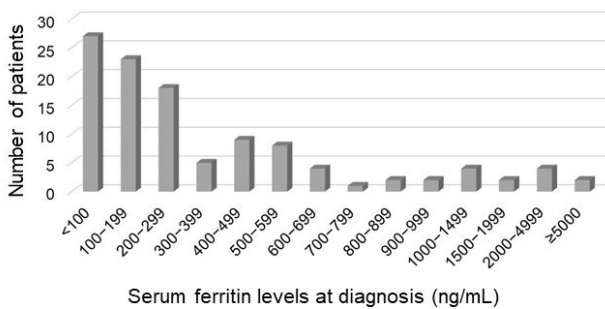
（1）症例登録とセントラルレビュー

2018年には30例の登録があり、累計で410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、治療歴を考慮しない場合、再不貧91例、WHO 2017分類でのMDS 233例、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia, AML)8例、MDS/骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasms, MPN)15例、意義不明の特発性血球減少症(idiopathic cytopenias of undetermined significance, ICUS)16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。MDSおよびMDS/MPNと診断された症例中、39例(15%)は治療関連であった。診断時年齢中央値は、再不貧で56歳、MDSでは68歳、MDS/MPNでは72歳、ICUSでは67.5歳であった。男女比は、再不貧では0.86対1で女性に多く、MDSでは1.84対

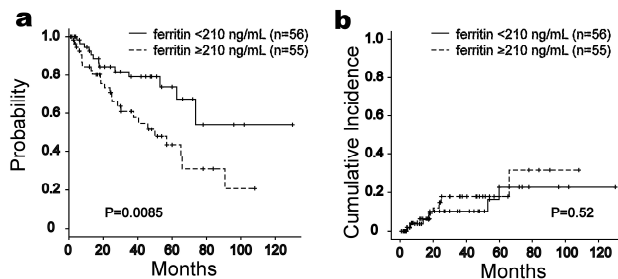
1 と男性に多かった。

(2) 芽球の少ない MDS 患者の予後因子

WHO 分類で MDS もしくは MDS/MPN と診断され、骨髄の芽球が 5%未満で、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、診断時の血清フェリチン値が予後に与える影響を検討した。追跡データが得られ、骨髄芽球が 5%未満の MDS および MDS/MPN 164 例中、診断時の血清フェリチン値の情報が得られたのは 111 例であった。診断時の血清フェリチン値は幅広く分布し(下図)、多くは 300 ng/mL 未満で、中央値は 209 ng/mL であった。

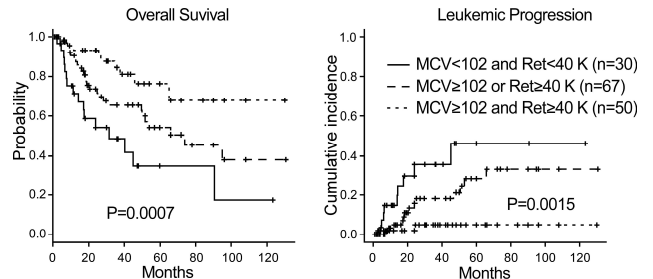


210 ng/mL をカットオフ値に設定して低フェリチン群と高フェリチン群に分けると、高フェリチン群では男性が多く、RS を伴う症例が多かったが、平均年齢、血球数、染色体スコアに有意差は認めなかった。 Kaplan-Meier 解析で、高フェリチン群は低フェリチン群に比べて有意に全生存期間が短かった(下図 a)。白血病への移行は、両群で差がなかった(下図 b)。これらの結果は、第 42 回日本鉄バイオサイエンス学会にて報告した。



骨髄芽球 5%未満 MDS および MDS/MPN 患者における診断時の網赤血球数 (Ret) 4 万/ μ L 以下が全生存率に負の影響を与えることは、昨年度の解析で示していた。今年度は、これに加えて平均赤血球容積 (MCV) による予後解析を行った。 MCV の中央値は約 102 fL で、MDS の過半数は大球性貧血であった。 MCV が 102 fL 未満の MDS および MDS/MPN は、MCV が 102 fL 以上の症例

に比べて有意に全生存期間が短かく、また、白血病への移行が高率であった。 Ret 4 万/ μ L および MCV 102 fL をカットオフにしてスコア化し、芽球 5%未満の MDS および MDS/MPN 患者を 3 群に分けると、その全生存率と白血化率はきれいに層別化で来た(下図)。



これらの結果は第 80 回日本血液学会学術集会にて発表した。

D. 考察

本研究では、登録症例数が 400 例を超え、長期の追跡情報も集積されて、さまざまな解析に用いることが可能なデータベースが構築されてきた。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研究を継続している。

今年度の解析では、わが国の MDS 患者の予後予測に関する貴重な情報が得られた。芽球が 5%未満の MDS および MDS/MPN 患者における診断時の血清フェリチン値と予後との関連の解析では、予想外に低い 210 ng/mL のカットオフで 2 群に分けた場合に、血清フェリチン高値が生存に負の影響を与えていた。一方、白血病への進行については差がなかった。血清フェリチン値は体内貯蔵鉄のマーカーであるとともに炎症や網内系の活性化マーカーであり、これらが複合的に予後に影響している可能性が示唆された。また、芽球が 5%未満の MDS および MDS/MPN 患者においては、診断時の Ret および MCV によって予後の層別化が可能であることが示された。

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。検鏡者間の形態診断の一致度についても解析を行い論文化した。

E. 結論

本研究は、かつては検体集積や遺伝子診断研究と連携して行われていたが、これらの研究が終了したのは純粋な疫学研究として継続されてきた。

しかしながら、WHO 分類でも遺伝子診断検査が必須とされる時代となっており、現在の枠組みだけでは十分な解析が難しくなっている。今後は、本データベースの難病プラットフォームへの登録を進めるとともに、検体集積、遺伝子診断研究も包含した研究へと発展させていく必要がある。また、本研究を通じて、わが国における再不貧やMDSの診療実態や予後を明らかにし、これを診療ガイドライン策定のための基礎資料とするとともに、海外に向けても情報を発信していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kotani S, Yoda A, Kon A, Kataoka K, Ochi Y, Shiozawa Y, Hirsch C, Takeda J, Ueno H, Yoshizato T, Yoshida K, Nakagawa MM, Nannya Y, Kakiuchi N, Yamauchi T, Aoki K, Shiraishi Y, Miyano S, Maeda T, Maciejewski JP, Takaori-Kondo A, Ogawa S, Makishima H: Molecular pathogenesis of disease progression in MLL-rearranged AML. *Leukemia*. 2019, 33(3):612-624.
- 2) Yoshimura K, Yano I, Yamamoto T, Kondo T, Kawanishi M, Isomoto Y, Yonezawa A, Takaori-Kondo A, Matsubara K: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Markers of Mycophenolic Acid Associated with Effective Prophylaxis for Acute Graft-Versus-Host Disease and Neutrophil Engraftment in Cord Blood Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018, 24(7):1441-1448.
- 3) Yoshimura K, Yano I, Yamamoto T, Kawanishi M, Isomoto Y, Yonezawa A, Kondo T, Takaori-Kondo A, Matsubara K: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid using the prospective data in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018, 53(1):44-51.
- 4) Takahashi K, Wang F, Morita K, Yan Y, Hu P, Zhao P, Zhar AA, Wu CJ, Gumbs C, Little L, Tippen S, Thornton R, Coyle M, Mendoza M, Thompson E, Zhang J, DiNardo CD, Jain N, Ravandi F, Cortes JE, Garcia-Manero G, Kornblau S, Andreeff M, Jabbour E, Bueso-Ramos C, Takaori-Kondo A, Konopleva M, Patel K, Kantarjian H, Futreal PA: Integrative genomic analysis of adult mixed phenotype acute leukemia delineates lineage associated molecular subtypes. *Nat Commun*. 2018, 9(1):2670.
- 5) Matsuda A, Kawabata H, Tohyama K, Maeda T, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Nakao S, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Mitani K, Takaori-Kondo A: Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study. *Leuk Res*. 2018, 74137-143.
- 6) Masuda K, Shiga S, Kawabata H, Takaori-Kondo A, Ichiyama S, Kamikubo Y: PAS positivity of erythroid precursor cells is associated with a poor prognosis in newly diagnosed myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol*. 2018, 108(1):30-38.
- 7) Fujii S, Miura Y, Fujishiro A, Shindo T, Shimazu Y, Hirai H, Tahara H, Takaori-Kondo A, Ichinohe T, Maekawa T: Graft-Versus-Host Disease Amelioration by Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Is Associated with Peripheral Preservation of Naive T Cell Populations. *Stem Cells*. 2018, 36(3):434-445.
- 8) Tohyama K: Present status and perspective of laboratory hematology in Japan: On the standardization of blood cell morphology including myelodysplasia: On behalf of the Japanese Society for Laboratory Hematology. *Int J Lab Hematol*. 2018, 40(Suppl 1): 120-125.
- 9) Nakahara T, Suemori S, Tsujioka T, Kataoka M, Kataoka H, Shibakura M, Tohyama K: Utility of a fluorescence microscopy imaging system for analyzing the DNA ploidy of pathological megakaryocytes including 5q- syndrome. *Acta Medica Okayama*. 2018, 72: 249-256.
- 10) Kida J, Tsujioka T, Suemori S, Okamoto S, Sakakibara K, Takahata T, Yamauchi T, Kitanaka A, Tohyama Y, Tohyama K: An MDS-derived cell line and a series of its sublines serve as an *in vitro* model for the leukemic evolution of MDS. *Leukemia*. 2018, 32: 1846-1850.
- 11) Sun J, He X, Zhu Y, Ding Z, Dong H, Feng Y, Du J, Wang H, Wu X, Zhang L, Yu X, Lin A, McDonald T, Zhao D, Wu H, Hua WK, Zhang B, Feng L, Tohyama K, Bhatia R, Oberdoerffer P, Chung YJ, Aplan PD, Boulwood J, Pellagatti A, Khaled S, Kortylewski M, Pichiorri F, Kuo YH, Carlesso N, Marcucci G, Jin H, Li L: SIRT1 Activation Disrupts Maintenance of Myelodysplastic Syndrome Stem and Progenitor Cells by Restoring TET2

Function. Cell Stem Cell. 2018, 23: 355-369.

- 12) Morita H, Matsuoka A, Kida JI, Tabata H, Tohyama K, Tohyama Y: KIF20A, highly expressed in immature hematopoietic cells, supports the growth of HL60 cell line. Int J Hematol. 2018, 108: 607-614.
- 13) 通山薫:「特集 適切な貧血診療のポイント」貧血の成因と診断へのアプローチ. 日本医師会雑誌 2018, 147: 707-711..
- 14) 通山薫、北中 明:I.造血器腫瘍の新しい分類 1 . WHO分類改訂第4版(2017)における骨髓系腫瘍. EBM血液疾患の治療 2019-2020 (金倉、木崎、鈴木、神田 編)、中外医学社(東京)、p2-8、2018年10月15日 .
- 15) 通山薫:骨髓系腫瘍 6章 骨髓異形成症候群 3 . 環状鉄芽球を伴う骨髓異形成症候群 . WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために 改訂版(直江、小松、宮崎 他編)、医薬ジャーナル社(大阪)、p102-103、2018年10月30日 .
- 16) 通山薫:骨髓系腫瘍 6章 骨髓異形成症候群 6 . 単独の5番染色体長腕欠失を伴う骨髓異形成症候群 . WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために 改訂版(直江、小松、宮崎 他編)、医薬ジャーナル社(大阪)、p108-109、2018年10月30日 .
- 17) 通山薫:骨髓系腫瘍 6章 骨髓異形成症候群 7 . 骨髓異形成症候群, 分類不能型 . WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために 改訂版(直江、小松、宮崎 他編)、医薬ジャーナル社(大阪)、p109-110、2018年10月30日 .

2. 学会発表

- 1) 川端浩, 白杵憲祐, 新堂真紀, 通山薫, 松田晃, 荒関かやの, 波多智子, 鈴木隆浩, 茅野秀一, 新保敬, 千葉滋, 石川隆之, 北野俊行, 直川匡晴, 宮崎泰司, 黒川峰夫, 荒井俊也, 三谷絹子, 高折晃史: 芽球の少ないMDS患者の診断時のMCVと網状赤血球数による予後予測(MCV and reticulocyte count at diagnosis predict prognosis of MDS patients with low blast percentages). 第80回日本血液学会学術集会(大阪)2018年10月12~14日
- 2) 川端浩, 白杵憲祐, 新堂真紀, 通山薫, 松田晃, 荒関かやの, 波多智子, 鈴木隆浩, 茅野秀一, 新保敬, 千葉滋, 石川隆之, 北野俊行, 直川匡晴, 宮崎泰司, 黒川峰夫, 荒井俊也, 三谷絹子, 高折晃史, 特発性造血障害に関する調査研究班: 芽球増加のない骨髓異形成症候群の診断時の血清フェリチン高値は予後不良因子である: 第42回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会. 内灘, 2018年9月1~2日

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。