

低リスク骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの有効性の検討

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

骨髄異形成症候群に対する治療薬の中で DNA メチル化酵素阻害薬であるアザシチジンは、同種造血幹細胞移植の適応とならない高リスク骨髄異形成症候群例を対象とした第 Ⅲ 相試験において、これまでに実施可能ないずれの治療法より有意に予後を延長することが示されている。そのため、唯一治癒をもたらさう同種造血幹細胞移植が、高齢などの理由で適応とならない高リスク骨髄異形成症候群に対しては、世界的に見てもアザシチジン治療が第一選択の標準治療となっている。本邦では、アザシチジンは高リスクばかりではなく低リスク症例に対しても適応があるが、その有効性に関してはまだ十分な検討がなされていない。そこで、低リスク骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの治療効果、有効性を検討する目的で長崎県内の対象となる症例を集積し、治療の実施状況、治療効果などについて検討した。その結果、低リスク例に対するアザシチジン投与理由では輸血依存の改善目的が最も多かった。治療反応では 23% で血球回復が得られたが、その持続は長くはなかった。治療反応性の詳細を含めてさらに検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群(MDS)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、極めて多様な臨床経過をとる。臨床的な因子を組み合わせると高リスク MDS、低リスク MDS に分類し、予後不良な高リスク例に対しては同種造血幹細胞移植を含めた積極的な治療を実施することが標準的な治療戦略である。アザシチジン(AZA)は移植非適応の高リスク例を対象とした第 Ⅲ 相試験において他の治療より有意に生存期間を延長することが示されており、移植が実施できない高リスク例には第一選択の薬剤となっている。本邦では、AZA は低リスク MDS に対しても使用可能であるが、どのような効果がみられるのか十分な検討はなされていない。低リスク MDS に対する AZA の使用状況、治療効果などを解析し、低リスク例に対する AZA の適切な使用方法を検討する目的で本研究を計画した。

B. 研究方法

長崎県の主要な血液診療施設(5施設)にお

いて低リスク MDS と診断され、AZA 投与を受け

た症例を後方視的に同定し、疾患に関する基本的な臨床情報、治療効果、効果持続期間などのデータを集積した。MDS の臨床リスクは International Prognostic Scoring System (IPSS)を用いて決定し、IPSS 低リスクとなる例を対象とした。治療反応性は 2006 年に発表された International Working Group Response Criteria (IWG2006)を用いて評価した。

C. 研究結果

対象となる症例 46 例を同定した。これらの年齢中央値は 70 才(26-85 才)、男/女比は 28 例/18 例であり、男性に多かった。2 例は造血器疾患(再生不良性貧血)から進展した二次性 MDS で、4 例は治療関連 MDS であった。白血球の中央値は 2595/ μ L(500-8,200)、好中球の中央値は 1150/ μ L (198-5263)、ヘモグロビン中央値は 7.8g/dL (4.1-14.0)、血小板中央値は 3.8 万/ μ L(0.3-32.7)であった。46 例のうち 30 例が輸血依存。疾患分類では FAB 分類において不応

性貧血(RA)が39例、芽球の増加したRA(RAEB)が7例であった。IPSSにおいては全例が低リスクと判定されたが、その中でLow riskは5例、Intermediate-1リスクが41例だった。診断からAZA投与までの期間中央値は2.9ヶ月、投与されたAZAの治療コース数中央値は7コースであった。

AZA治療に至った理由としては、輸血依存(26例)、RAEBの診断(7例)、血球減少(9例)、染色体異常の存在(3例)等であった。治療反応としてはcomplete response(CR)が13%、骨髄CR(marrow CR)が2.2%、病勢安定(Stable disease)が60.9%、治療失敗(Failure)が15.2%だった。AZA治療開始を起点とした全例の生存期間中央値は26.8ヶ月で、2年の全生存割合は56.7%。AZA治療終了後のevent free survivalは中央値7.4ヶ月と短時間であった。

D. 考察

本研究では、日本で適応となっている低リスクMDSに対するAZA治療の状況を解析した。その結果、輸血依存や血球減少など、低リスクMDSのマネージメントで臨床で最も問題となる血球減少に対する対処法(治療法)として多くの場合、AZA投与が選択/実施されていることが明らかとなった。CRや骨髄CR、血球回復が得られた、いわゆる治療反応群に入るのは18例(39.1%)であり、治療によって血球減少への効果が得られたのは半数に満たなかったことになる。AZAは投与後に血球減少を引き起こし、感染症等を合併することがあるため、一定期間の予後が期待できる低リスク例に投与する際には治療の効果、合併症とそれに伴うリスクについて十分な配慮が必要と思われた。本研究によって、AZA治療を受けた低リスク症例全体の生存については2年生存割合が56.7%と、報告されている高リスク例よりは明らかに良く、低リスク例の血球減少にも一定の効果があることは示されたが、AZA治療によってどのような有害事象が生じたのかなど、更に詳細な検討が必要である。

E. 結論

低リスクMDS症例に対するAZA治療では一定の血球回復効果が見られるが、治療のリスク/

ベネフィットを明らかにするためにも詳細な治療反応性、有害事象等を含めた更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Differing clinical features between Japanese and Caucasian patients with myelodysplastic syndromes: Analysis from the International Working Group for Prognosis of MDS.

Miyazaki Y, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Santini V, Lübbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SMM, Pfeilstöcker M, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL.

Leuk Res. 2018 Oct;73:51-57.

Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study.

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; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.

Leuk Res. 2018 Nov;74:137-143.

Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan.

Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka KI, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Apr;24(4):840-848.

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

