

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

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。最近では、JAK2阻害薬による治療や、同種造血幹細胞移植を施行される症例が増加している。

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。わが国における治療実態、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、予後調査およびフォローアップ調査を行った。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、治療実態の把握をおこなった。

(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52～64%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。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。

治療として、同種造血幹細胞移植を受けた症例が53例、JAK2阻害薬ルキソリチニブによる治療を受けた症例が73例と、最近3年間でこれらの治療を受けた症例が増加している。

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。最近の傾向として、

JAK2 阻害薬による治療や同種造血幹細胞移植を受ける症例が増加している。

#### 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 「該当なし」

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

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, Shimozuma 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.

Ishikawa J, Matsumura I, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Matsuoka K I, Shibayama H, Hino M, Hirase C, Kamimura T, Shimose T, Akashi K, Kanakura Y. Efficacy and safety of switching to nilotinib in patients with CML-CP in major molecular response to imatinib: results of a multicenter phase II trial (NILSw trial). *Int J Hematol.* 107: 535-540, 2018.

Yamauchi T, Masuda T, Canver MC, Seiler M, Semba Y, Shboul M, Al-Raqad M, Maeda M, Schoonenberg VAC, Cole MA, Macias-Trevino C, Ishikawa Y, Yao Q, Nakano M, Arai F, Orkin SH, Reversade B, Buonamici S, Pinello L, Akashi K, Bauer DE, Maeda T. Genome-wide CRISPR-Cas9 Screen Identifies Leukemia-Specific Dependence on a Pre-mRNA Metabolic Pathway Regulated by DCPS. *Cancer Cell.* 33: 386-400, 2018.

Takenaka K, Shimoda K, Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med.* 33(4): 679-690, 2018.

Mori Y, Yoshimoto G, Nishida R, Sugio T, Miyawaki K, Shima T, Nagasaki Y, Miyake N, Harada Y, Kunisaki Y, Kamezaki K, Numata A, Kato K, Shiratsuchi M, Maeda T, Takenaka K, Iwasaki H, Shimono N, Akashi K, Miyamoto T. Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease Is a Risk Factor for Postengraftment Bloodstream Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 24(11): 2302-2309, 2018.

Sugio T, Miyawaki K, Kato K, Sasaki K, Y

amada K, Iqbal J, Miyamoto T, Ohshima K, Maeda T, Miyoshi H, Akashi K. Microenvironmental immune cell signatures dictate clinical outcomes for PTCL-NOS. *Blood Adv.* 2(17): 2242-2252, 2018.

Fuchida SI, Sunami K, Matsumoto M, Okumura H, Murayama T, Miyamoto T, Otsuka E, Fujishima N, Izumi T, Tamaki S, Hiramatsu Y, Kuroda Y, Shimazaki C, Akashi K, Harada M; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). A phase II study of lenalidomide consolidation and maintenance therapy after autologous PBSCT in patients with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 109(1): 107-114, 2018.

Fuchida SI, Sunami K, Matsumoto M, Okumura H, Murayama T, Miyamoto T, Otsuka E, Fujishima N, Izumi T, Tamaki S, Hiramatsu Y, Kuroda Y, Shimazaki C, Akashi K, Harada M; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). Correction to: A phase II study of lenalidomide consolidation and maintenance therapy after autologous PBSCT in patients with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 109(1): 131, 2018.

##### 2. 学会発表

赤司浩一：「ヒト白血病幹細胞の進歩：メタボローム解析が明らかにした新しい幹細胞性維持機構」第16回日本臨床腫瘍学会学術集会、2018年7月19日、神戸ポートピアホテル、神戸

赤司浩一：「がん幹細胞を標的とするプレシジョンメディスンと腫瘍循環器学」第1回日本腫瘍循環器学会学術集会、2018年11月4日、浜松町コンベンションホール、東京

#### 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」