

長崎県内での低リスク骨髄異形成症候群に対するアザシチジン治療の実態

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

長崎県内の低リスク骨髄異形成症候群患者(MDS)を対象に調査を行い、どのような治療が実施されているかについて検討した。特に、どの程度の例がアザシチジン治療を受けているのかについて臨床情報を収集し、アザシチジン投与がなされた理由、治療反応性、予後について解析した。アザシチジン治療を受けた低リスク MDS は 65 例で、年齢中央値は 70 歳であった。アザシチジン治療が選択された理由は、(1) 輸血依存 (40%)、(2) 芽球増加 (35.4%)、(3) 7 番染色体異常の存在 (7.7%) で、34%の例はアザシチジン開始時に低リスクから高リスクへの進展が見られていた。アザシチジンへの反応性は、全反応割合は 44.6%で完全反応(CR)が 9.2%に見られた。赤血球輸血非依存は 26.7%、血小板輸血非依存は 16%で獲得された。それぞれの維持期間中央値は 8.5 ヶ月と 4.5 ヶ月であった。治療反応性と関連する因子として有意なものは、診断から治療開始までの期間で、性別、年齢、IPSS、輸血依存性の有無は関連が見られなかった。他治療による治療反応性の詳細、生存への影響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 Ⅱ 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、一方で AZA 治療は血球減少を高率に伴うため、比較的良好な低リスク症例に対しては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 を含めた治療の状況、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 と診断された症例を収集し、AZA 投与を含むどのような治療が実施されたのかについて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

長崎県内で 489 例の低リスク MDS 症例の情報を収集した。その中で AZA 治療を受けていたのは 65 例である。AZA 治療を受けた例の年齢中央値は 70 歳、それ以外の 424 例の年齢中央値は 77 歳で AZA 治療群の年齢が有意に低かった。全体の男女比は 1.25 で男性優位であった。これは AZA 治療群では更に高くなり、2.1 であった。AZA 治療を受けた例の好中球数の中央値は 1700/ μ L (290-7000)、ヘモグロビン中央値は 9.1g/dL (4.0-14.7)、血小板数中央値は 8.6 万

/ μ L(0.8-61.1)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52例、芽球の増加したRA(RAEB)が13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13例、Intermediate-1リスクが52例だった。AZA治療が選択された理由は、(1)輸血依存(40%)、(2)芽球増加(35.4%)、(3)7番染色体異常の存在(7.7%)で、34%の例はAZA開始時に低リスクから高リスクへの進展が見られていた。AZAへの反応性は、全反応割合は44.6%で完全反応(CR)が9.2%に見られた。赤血球輸血非依存は26.7%、血小板輸血非依存は16%で獲得された。それぞれの維持期間中央値は8.5ヶ月と4.5ヶ月であった。治療反応性と関連する因子として有意なものは、診断から治療開始までの期間で、性別、年齢、IPSS、輸血依存性の有無は関連が見られなかった。

D. 考察

AZAは高リスクMDSに対して予後延長効果が前向き試験で示された薬剤であるが、低リスクMDSに対して用いられた場合の予後に対する効果は明らかではない。本研究では低リスク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の悪化、芽球増加、予後不良と関連する染色体異常の存在など、低リスクMDSのマネージメントで臨床上問題となる事態に基づいてAZA治療が選択されていることが明らかとなった。一定の症例でCRや骨髄CR、血球回復などがみられ、全体で44.6%に治療反応性がみられた。また、赤血球および血小板輸血非依存がそれぞれ26.7%、16%で達成されており、血球回復には一定の効果があると確認できた。しかし、それらの持続期間は赤血球輸血非依存で8.5ヶ月、血小板輸血非依存では4.5ヶ月であり、比較的予後の長い低リスクMDSでは十分な持続期間とはいえないところもあった。AZAは投与後には血球減少を引き起こしており、グレード3/4の発熱性好中球減少症と感染症が合わせて21.5%に観察された。比較的予後の良い集団であるため、高率の重症感染症が予後にどのような影響を与えているのかを含めて十分な検討が必要である。また、AZA以外の治療とどのように使い分けられているのか、更に詳

細に調査する必要がある。

E. 結論

低リスクMDS症例に対するAZA治療は、マネージメントが困難と考えられる状況で選択されており、治療によって一定の血球回復効果が見られるが、感染症の合併も多かった。治療のリスク/ベネフィットを明らかにするためにもさらに検討が必要であり、AZA以外の治療実態についても明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes.

Kawabata H, Usuki K, Shindo-Ueda M, Kanda J, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Miyazaki Y, Kurokawa M, Arai S, Mitani K, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. *Int J Hematol.* 2019 Nov;110(5):533-542.

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.

Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment With Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome.

Hashimoto M, Itonaga H, Nannya Y, Taniguchi H, Fukuda Y, Furumoto T, Fujioka M, Kasai S, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Sawayama Y, Atogami S, Iwasaki K, Hata T, Soda H, Moriuchi Y, Nakata K, Ogawa S, Miyazaki Y. *Intern Med.* 2019 in press

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

