

厚生労働科学研究費補助金（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

低リスク MDS に対する AZA の予後への影響

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（MDS）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（AZA）は、高リスク MDS を対象とした前向き試験において有意に予後を延長することが示されている。本邦では、AZA は高リスクばかりではなく低リスク MDS 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 MDS に対する AZA の予後への影響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、予後を含めた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 AZA 投与が予後を改善するという結果は得られなかった。一方で血球回復などの臨床的効果は一定の例において見られていた。低リスク MDS に対する AZA 治療適応については、さらに詳細な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、低リスク群に対してどのような効果がみられるのか、特に予後に与える影響についてはこれまで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、予後への影響を含めた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（10 施設）において低リスク MDS と診断された症例を後方視的

に同定し、疾患に関する基本的な臨床情報、治療内容、治療効果、効果持続期間、予後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

対象となる症例は 491 例で、AZA 治療を受けたのは 53 例（AZA 群）、AZA 以外の治療を受けたのは 456 例（非 AZA 群）であった。年齢中央値は AZA 群 70 歳、非 AZA 群 76 歳でいずれの群も男性が多かった。非 AZA 群はさらに、免疫抑制療法を受けた例（IST 群 50 例）、ダルベポエチン投与を受けた例（ESA 群 39 例）、最良支持療法を受けた例（BSC 群 347 例）に分けられた。AZA 投与がなされた理由としては、輸血依存、経過中の芽球増加、予後不良染色体の存在が多かった。AZA 群を含めたそれぞれの生存期間中央値は、IST 群：未到達、ESA 群 91 か月、BSC 群 58 か月、AZA 群 29 か月であり、有意差がみられた（ $P < 0.001$ ）。治療法選択を含めて、生存に関連する因子を多変量解析を用いて検討した。年齢（若年で良好）、性別

(女性で良好)、IPSS リスク群、輸血依存、免疫抑制療法、ダルベポエチン治療が挙げられたが、AZA 治療については BSC からの予後改善効果が明らかではなかった。さらに、AZA 治療反応の有無を加えたモデルで多変量解析を行ったが、AZA 治療抵抗性は予後不良と関連したものの (P < 0.001)、AZA 治療反応あり、AZA 治療後不変は予後改善には結びついていなかった。

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 治療の効果、特に予後への影響について他の治療との比較検討を行った。その結果、AZA 投与例は、輸血依存、芽球増加、予後不良染色体陽性など、予後不良因子を有する例が多く、全体でみると免疫抑制療法、ダルベポエチン投与、最良支持療法を受けた症例より、有意に予後が不良であった。しかし、こうした生存にかかわる因子を調整したところ、AZA 治療は最良支持療法と予後に与える影響に差がみられなかった。さらに、AZA 治療への反応（血液学的改善、血球回復など）を考慮した解析においても、AZA 治療に反応することは予後改善には影響していなかった。つまり、AZA 治療抵抗性は予後不良と関連するが、AZA 治療という介入によって予後が改善するという結果は得られなかった。AZA 治療後に輸血非依存や血球回復など、低リスク MDS のマネージメントで臨床上最も問題となる点の改善が得られた例があり、有効な例があることは確実であるが、それが生存の改善には結びついていなかったことになる。前向き試験で AZA 治療による予後改善が示されている高リスク例とは異なる結果となった。上述のように血球減少、輸血依存に対しては一定の効果があり、低リスク MDS に対する AZA 治療の際には、治療目的を十分に考慮する必要があると考えられた。

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、予後改善効果は明らかではなかった。治療のリスク/ベネフィットを十分に考慮し、低リスク群への AZA 治療適応を確立するためのさらなる検討が必要で

ある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Toriyama E, Hata T, Yokota KI, Chiwata M, Kamijo R, Hashimoto M, Taguchi M, Horai M, Matsuo M, Matsuo E, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Tsushima H, Jo T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y. No clear survival benefit of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes: A retrospective study of Nagasaki. *Cancer Sci.* 2020 Dec;111(12):4490-4499.

2. 学会発表

Toriyama E, Hata T, Yokota K, Chiwata M, Kamijo R, Hashimoto M, Taguchi M, Horai M, Matsuo M, Matsuo E, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Tsushima H, Jo T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y. Azacitidine for lower-risk MDS in clinical practice; at multiple facilities in Nagasaki prefecture. 第 82 回日本血液学会学術集会/国立京都国際会館&グランドプリンスホテル京都: 2020 年 10 月 10 日 (土)・11 日 (日) (一部 Live 配信): Web 配信は 11 月 8 日 (日) まで: : 一般演題 OS-33-3 : 第 82 回日本血液学会学術集会 Web プログラム S127, 2020

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) なし

