

分担研究報告書

造血器疾患における骨髄環状鉄芽球割合についての解析

研究分担者 鈴木 隆浩 北里大学医学部 血液内科学・教授

研究要旨

環状鉄芽球 (RS) を伴う骨髄異形成症候群 (MDS-RS) は MDS の一病型であり、予後が比較的良好であることが知られているが、わが国において MDS-RS は欧米諸国と比較して少ないとされている。ただ、わが国における MDS-RS 発症頻度についてのデータは必ずしも十分ではない。そこで、本研究では北里大学病院における骨髄検査施行全症例を対象に RS の存在状況を調査し、RS に関する疫学検討を行った。

その結果、MDS-RS は全 MDS の 17% を占めており、低リスク MDS の 26.7% に達することが明らかとなった。また、MDS-EB 中にも RS $\geq 15\%$ となる症例が 20.6% 存在することが判明し、MDS にはこれまで想定された以上の高頻度で RS 陽性例が存在することが明らかとなった。RS 陽性例は異形成を伴わない骨髄性疾患や非骨髄性疾患では 5% 未満と極めて低頻度であり、RS と異形成を伴う骨髄性疾患との関連が示唆された。

わが国における MDS-RS の発症状況を明らかにするには、今後連続症例を対象とした多施設レジストリ研究を行うことが必要であり、また MDS-RS を診断するために鉄染色の重要性を診療現場に周知することが重要であると考えられる。

A. 研究目的

環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群 (MDS-RS) は MDS の一病型であり、多くの症例で *SF3B1* 遺伝子異常が認められ、予後が比較的良好であることが知られている。しかし、これまでの疫学調査でわが国では MDS-RS の頻度は欧米 (10% 以上) と比較して低い (5% 程度) とされてきた。その背景として MDS-RS の診断には鉄染色が必須であるが、鉄染色の施行率に施設差がある可能性等も指摘されており、わが国の MDS-RS が真に低頻度であるのか、その発症についてのエビデンスは必ずしも十分ではないと考えられる。

北里大学ではこれまで骨髄検査を行った全症例に対して鉄染色を施行しているため、単施設ではあるが、MDS-RS の発症頻度や他疾患における

環状鉄芽球 (RS) の存在割合について全症例を対象に解析することが可能である。そこで、本研究では MDS やその他造血器疾患全症例における RS の存在割合を解析し、その疫学を検討することとした。

B. 研究方法

2016 年 1 月より 2020 年 9 月の間に北里大学病院において骨髄検査を施行した全症例における骨髄 RS 割合を集計し、MDS 全症例における MDS-RS 発症頻度および MDS 以外の造血器疾患における RS の存在状況を網羅的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトを対象とする研究に該当する。既

存検体・情報を用いる後方視的研究であるため、研究対象者に直接の危険が生じる可能性はないが、匿名化など必要な個人情報の保護手段を講じて研究を行った。本研究は北里大学医学部・病院倫理審査委員会において審査され、承認を得た後に行った（承認番号 B20-013）。

C. 研究結果

対象期間中に骨髄検査を行った症例は、1,409 例であり、性別は男性 791 例、女性 618 例、年齢中央値は 70 歳（16～96 歳）であった。対象症例中、94 例が MDS と診断され、芽球増加を伴わない MDS（MDS-<RS>-SLD, MDS-<RS>-MLD, MDS-U; MDS without EB）は 60 例、芽球増加を伴う MDS（MDS-EB）は 34 例であった。ICUS と診断された症例は 30 例であった（表 1）。

患者背景			
<ul style="list-style-type: none"> ● 北里大学病院血液内科で 2016 年 1 月 1 日より 2020 年 9 月 30 日までに骨髄検査を行った全造血器疾患（疑い含む）症例の 1,409 例。 ● 性別：男 791 人 / 女 618 人 ● 年齢中央値（範囲）：70 歳（16～96 歳） 			
Primary Diagnosis	N	Primary Diagnosis	N
MDS without EB		Bone Marrow Failure	
MDS-SLD/MDS-RS-SLD	23	AA	43
MDS-MLD/MDS-RS-MLD	28	PRCA	10
MDS-U	9	PNH	1
MDS with EB		Lymphocytic Leukemia	16
MDS-EB1	15	CLL	9
MDS-EB2	19	DLBCL	203
AML with MRC	36	Malignant Lymphoma	95
		FL	33
MDS/MPN		HL	246
MDS-EB2	11	others	143
MDS/MPN-U	4	MM	92
MDS-RS-T	1	MGUS	9
ICUS	30	Amyloidosis	2
AML without MRC	46	Plasmacytoma	58
MPN	93	ITP	
Others	134		

表 1 患者背景

MDS-RS と診断された症例は 16 例（MDS-RS-SLD 7 例、MDS-RS-MLD 9 例）であり、MDS 症例の 17.0%であった（表 2）。また、MDS-RS は MDS without EB の 26.7%を占めていた。

MDS-EB において RS ≥15%となる症例は 7 例認められ、MDS-EB の 20.6%を占めており、高リスク MDS においても比較的多数例で 15%以上の RS を伴うことが明らかとなった。また RS が 5%以上 15%未満となる症例は MDS without EB において 3 例（5%）、MDS-EB において 4 例（11.8%）に認め

られた。

AML-MRC で 15%以上の RS を伴う症例は 5 例（AML-MRC の 13.8%）とやや高頻度で認められたが、それ以外の骨髄性疾患（MPN および AML without MRC）では 5%以上の RS を伴う症例は 4 例（2.6%）に留まり、低頻度であった（表 2）。

表 2 骨髄性疾患における環状鉄芽球頻度

骨髄性疾患における環状鉄芽球陽性頻度					
骨髄性疾患の診断時環状鉄芽球割合分布					
Primary Diagnosis on the First Visit	RS ≥ 15%	5% ≤ RS < 15%	0% < RS < 5%	RS 0%	Total
Minimal Dysplasia	0 (0%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	28 (93.4%)	30
MDS without EB	7 (30.4%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	14 (61.0%)	23
MDS with EB	9 (32.2%)	2 (7.1%)	4 (14.2%)	13 (46.5%)	28
MDS-U	0 (0%)	0 (0%)	2 (22.2%)	7 (77.8%)	9
MDS-EB1	4 (26.7%)	2 (13.3%)	0 (0%)	9 (60.0%)	15
MDS-EB2 (including MDS-F)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	12 (63.2%)	19
AML with Dysplasia	5 (13.8%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	27 (75.0%)	36
AML with MRC	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (90.9%)	11
MDS/MPN	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	4
MDS/MPN-U	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	4
MDS-RS-T	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Myelogenous or Other Stem Cell Diseases without MRC	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	45 (97.8%)	46
AML without MRC	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	45 (97.8%)	46
MPN (PV, ET, MF, MPN-U, CML)	2 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	91 (97.8%)	93

一方、非骨髄系疾患 1,094 例において 5%以上の RS を伴う症例は 11 例（1.0%）であり、骨髄性疾患と比較してさらに低頻度であった。

同一症例の RS 割合の推移を最大 3 年間にわたって追跡したところ、ICUS, MDS without EB, MDS-EB, AML-MRC, AML without MRC でそれぞれ 1 例ずつ RS ≥15%まで RS が増加する症例が存在し、経過中に RS が増加する症例の存在が明らかとなった（図 1）。

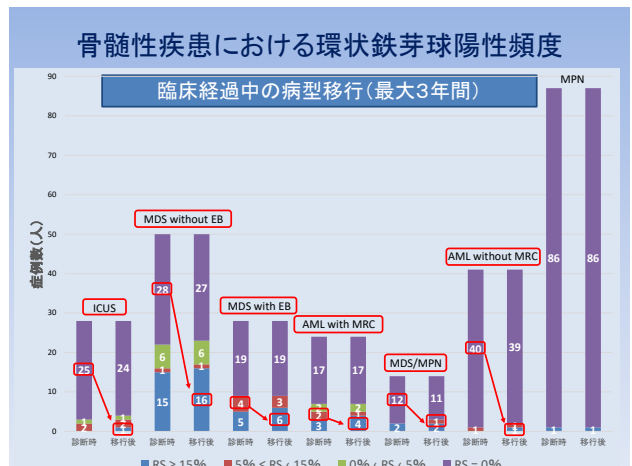


図 1 観察期間中の RS 病型移行

D. 考察

北里大学病院における MDS-RS の頻度は全 MDS の 17.0%であり、従来想定されていたわが国の MDS-RS 発症頻度より高値であった。MDS without EB (大多数は低リスク MDS と想定される) 中では 26.7%を占めており、低リスク MDS における MDS-RS は従来認識されていたものより高頻度であることが想定される。また、MDS-EB 中にも RS $\geq 15\%$ となる症例が 20.6%認められており、RS はこれまで予想されていた以上に MDS 症例において高頻度で認められることが判明した。

RS $\geq 15\%$ となる症例は AML-MRC でも 10%以上に認められたが、AML without MRC や MPN など異形成を伴わない骨髄性疾患では頻度が大幅に低下している。これは異形成と RS の関連性を示唆する所見であると考えられる。また、非骨髄性疾患において5%以上のRSを伴う症例は僅か1.0%であり、ほとんど認められない。RS はやはり骨髄性疾患、特に異形成を伴う骨髄性疾患に偏在しており、この点も RS が骨髄系細胞および異形成と強く関連していることを支持している。後天的な RS 発生要因として *SF3B1* 変異が極めて重要であることが知られているが、今後は RS 陽性症例における *SF3B1* 変異の状態について解析を加えていくことが必要と考えられる。現在我々のグループでは RS 解析の第二ステップとして *SF3B1* 変異についての検討を進めている。

今回の解析で、わが国でも MDS-RS は欧米と同程度の頻度で発症している可能性が想定され、従来の認識との解離が明らかとなった。何故わが国では MDS-RS 発症頻度が低いとされてきたのか、その理由としては、①診断時に鉄染色が施行（オーダー）されていない、②鉄染色は週毎にまとめて行われることも多く、報告が遅くなる場合もあるため担当医が気付きにくい、③MDS-RS は予後が良好であり長期間状態が安定することが多いため、MDS-RS であることが担当医の意識に上りに

く、などが考えられるものの、明確な理由は不明である。

本研究は北里大学病院単施設における解析結果であるため、施設バイアスの影響を受けている可能性は否定できない。わが国の MDS-RS 発症頻度をより明確にするためには、全症例を連続的に観察する多施設レジストリ研究が必要と考えられる。また、骨髄検査時には鉄染色を必ず行う（オーダーする）ことを血液内科医に周知することも重要であろう。

MDS-RS に奏効を示す *luspatercept* の臨床治験がわが国でも進行中であり、MDS-RS の診断はこれからの診療上極めて重要な意義を持つものと考えられる。

E. 結論

北里大学病院において MDS-RS は全 MDS の 17%を占めており、従来想定されていた以上の発症頻度であることが明らかとなった。わが国における MDS 病型を明らかにするため、今後は多施設共同レジストリ研究が必要であり、また各診療施設における鉄染色施行の徹底が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [Suzuki T.](#) Treatment of transfusional iron overload. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(9):1205-11.
- [Suzuki T.](#) Iron metabolism and iron-refractory iron deficiency anemia. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(5):475-83.
- Horigome Y, Tadera N, Michishita Y, Motohashi T, Ishida T, Okina S, Kamata H, Miyazaki K, [Suzuki T.](#) Acute leukemia developing in the second trimester of pregnancy. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(8):865-9.

2. 学会発表

- Tsutsue S, [Suzuki T.](#), Kim H, Kuan YH W, Crawford B. "Real-World Assessment of Nationwide Health Economic Burden and Treatment-Based Survival for Current Myelodysplastic Syndromes Treatment Practice in Japan" The American Society of Hematology 62nd Annual Meeting and

- Exposition, December 2-11, 2020, Web.
- 田寺範行、羽山慧以、横山真喜、泉山和久、江畑晃一、道下雄介、堀米佑一、鎌田浩稔、翁祖誠、宮崎浩二、鈴木隆造「寒冷凝集素症ではリンパ性腫瘍が高率に合併する：単施設後方視的解析の結果」第 82 回 日本血液学会学術集会（2020 年 10 月、京都・Web）
- 泉山和久、翁祖誠、江畑晃一、羽山慧以、横山真喜、田寺範行、堀米佑一、道下雄介、鎌田浩稔、宮崎浩二、鈴木隆造「ダサチニブ関連腸炎の発症と治療についての単施設後方視的解析」第 82 回 日本血液学会学術集会（2020 年 10 月、京都・Web）
- 宮島律子、鎌田浩稔、鈴木隆造、厚田幸一郎「CD20 陽性濾胞性リンパ腫患者におけるオビヌツズマブの血小板減少に関する検討」第 82 回 日本血液学会学術集会（2020 年 10 月、京都・Web）
- 堀米佑一、翁祖誠、鎌田浩稔、田寺範行、羽山慧以、横山真喜、道下雄介、泉山和久、江畑晃一、鈴木隆造「再発・難治性多発性骨髄腫における低用量開始イキサゾミブ療法の有用性についての後方視的検討」第 82 回 日本血液学会学術集会（2020 年 10 月、京都・Web）
- 横山真喜、新井翔太、江畑晃一、泉山和久、羽山慧以、堀米佑一、田寺範行、鎌田浩稔、翁祖誠、鈴木隆造、宮崎浩二「エミシズマブ定期投与患者の重篤な出血性事象に対して rFVIII 製剤の補充療法で管理した症例について」第 82 回 日本血液学会学術集会（2020 年 10 月、京都・Web）
- 前田智也、松田晃、諫田淳也、川端浩、石川隆之、通山薫、荒関かやの、新保敬、波多智子、鈴木隆造、茅野秀一、臼杵憲祐、新堂真紀、有馬靖佳、直川匡晴、太田晶子、千葉滋、宮崎泰司、中尾眞二、小澤敬也、荒井俊也、黒川峰夫、高折晃史、三谷絹子「5q-を除く FAB-RA 症例での各血球系統の異形成が与える予後への影響：特発性造血障害調査研究班報告」第 82 回 日本血液学会学術集会（2020 年 10 月、京都・Web）
- 鈴木隆造、「輸血後鉄過剰症の診療」第 82 回 日本血液学会学術集会（2020 年 10 月、京都・Web）
- 鈴木隆造、「造血器疾患と輸血後鉄過剰症」第 44 回 日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 シンポジウム（2020 年 9 月、紙上開催）
- 鈴木隆造、「輸血後鉄過剰症の治療指針と今後の展開」第 68 回 日本輸血・細胞治療学学術総会 シンポジウム（2020 年 5 月、紙上開催）

該当なし

3. その他

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録