

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

本邦における骨髄異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

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（MDS）は症例毎の経過が多様であるため、病型診断のみでは十分な治療選択に繋がらない。そこで予後予測のために複数の国際的な予後予測システムが開発されている。こうした予後予測法が本邦の実臨床においても有効に機能するのかを検討する目的で、長崎県内の MDS 症例を網羅的かつ後方視的に集積し、血液検査や骨髄所見、染色体所見、予後および死因を含めた臨床情報を収集した。1,000 例を超える実臨床下の症例に対して国際予後予測システムと改訂国際予後予測システムを適応し、それぞれで層別化された群の予後を比較した。その結果、両システム共に有意にリスク群の層別化が可能であることが示された。また、死因としては感染症が最も多かった。以上より、本邦においても実臨床下でこれらの予後予測システムを利用していく上で大きな問題はなく、国内ガイドラインで推奨されているように、両システムに沿った治療戦略の選択は有用と考えられた。

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。同一病型の症例においても経過は様々である。そのため、予後予測に基づく治療選択のために臨床的因子（およびその組み合わせ）による予後予測法が開発されている。代表的なものは国際予後予測システム（International prognostic scoring system, IPSS）およびその改訂版である改訂 IPSS（Revised IPSS, IPSS-R）である。これらは国際的に多数の MDS 症例を収集して作成されているが、一方で MDS の民族間差も報告されており、本邦の実臨床において IPSS, IPSS-R が MDS のリスク層別化に有用かどうかはよく検討する必要がある。そこで、長崎県下の MDS 症例を対象として、網羅的に MDS 症例を収集し、MDS 全体を対象に作成されているこれらの予後予測システムの有用性を検討することとした。

B. 研究方法

長崎県の主要な血液疾患診療施設（10 施設）において 2002 年から 2016 年に MDS と診断され

た症例を網羅的かつ後方視的に同定し、疾患に関する基本的な臨床情報（血球数、染色体核型、骨髄像）、予後、死因などのデータを集積した。MDS の臨床リスクは IPSS 並びに IPSS-R を用いて評価し、これらがそれぞれのリスク群において有意に異なる予後群に層別化されるかを検討した。本研究は各施設の倫理委員会承認を受け実施された。

C. 研究結果

対象となった症例は 1,043 例で、年齢中央値は 74 才（7-95 才）、男女比は 625 例/418 例とほぼ 1.5 で、初発例 89.3%、治療関連 MDS 7.8%、二次性 MDS 2.9%が含まれていた。初診時血球数の中央値は、好中球実数 1,370/ μ L、ヘモグロビン値 8.4 g/dL、血小板数 7.8 万/ μ L で、骨髄芽球割合中央値は 2.0%であった。FAB 分類による病型では、不応性貧血（RA）68.8%、鉄芽球性貧血 3.3%、芽球増加を伴う RA（RAEB）23.2%、形質転換している RAEB 4.6%で分類不能は 0.1%であった。全例の全生存を解析したところ、生存期間中央値は 3.17 年であった。

これらを予後予測システムで群分けしたところ、IPSS（4 群）では Low 218 例（20.9%）、

Intermediate (Int)-1 518 例 (49.7%)、Int-2 229 例 (22.0%)、High 67 例 (6.4%) となった。IPSS-R (5 群) では Very low 83 例 (7.9%)、Low 342 例 (32.8%)、Int 285 例 (27.3%)、High 158 例 (15.1%)、Very high 157 例 (15.1%) となった。群分けできなかったのは IPSS において 11 例、IPSS-R では 18 例と少数であった。

それぞれの予後予測リスク群の生存期間中央値は、IPSS においては、Low 6.7 年、Int-1 4.38 年、Int-2 1.15 年、High 1.02 年であった。生存期間の検定では P 値 < 0.0001 で高度に有意であった。IPSS-R においては Very low 10.78 年、Low 8 年、Int 6.3 年、High 3.96 年、Very high 0.82 年で、検定では P 値 < 0.0001 とこちらも高度に有意な層別化が確認された。

死亡した 580 例の死因の解析で最も多かったのは感染症 202 例 (34.8%)、次いで白血病転化 90 例 (15.5%)、出血 53 例 (9.1%) と続いていた。MDS/白血病以外の悪性腫瘍による死亡が 35 例 (6.0%)、臓器不全による死亡が 30 例 (5.2%) にみられていた。

D. 考察

本研究では、本邦の実臨床において国際的な MDS の予後予測システム (IPSS および IPSS-R) が有用かを検討した。MDS の臨床経過が多様であることについては多くの報告があり、患者ごとの治療の選択のためにこうした予後予測が用いられている。IPSS, IPSS-R ともに国際的に多数の MDS 症例を集積して作成され、どちらも本邦からの症例も加わっているが、全体に対する割合は高くない。IPSS-R に登録された MDS 症例を用いた予後因子の比較研究では、本邦の症例は欧米症例と予後を含めて異なる臨床的なプロファイルを示すことが示され、さらに韓国や中国などからも民族による MDS の違いが報告されている。こうした状況で、IPSS, IPSS-R が国内の実臨床下でも有用であるかどうかを明らかにすることが求められていた。今回、長崎県下の 1,000 例以上の MDS の臨床情報を網羅的に収集し、この検討を行った。年齢、男女比については、国際的な報告と少なくとも大きな違いはないことを確認できた。その中で、初診時ヘモグロビン値、血小板数はそれぞれ 8.4 g/dL、

7.8 万であり、既報通り、いずれも欧米からの報告と比較して低い。また、FAB 分類において鉄芽球性貧血の割合も低かった。これらは同様の報告が韓国からもなされており、今後、これらがアジア地域に特徴的なものなのか、その背景は何かなど、分子レベルの違いを含めて検討する必要があると思われる。

IPSS, IPSS-R による層別化については、いずれにおいてもリスク群の予後は有意に異なっており、本邦の実臨床下においても両者の有用性が確認できた。本邦の MDS に対する治療ガイドラインは IPSS/IPSS-R に基づく患者層別化が推奨されており、今回の検討からもこうした対応に沿って問題ないと思われる。

正確なリスクスコアの作成には極めて多数の症例集積が必要であり、世界的な共同研究とならざるを得ない。そして世界から多数例を収集すると、今回の検討でも明らかのように、民族間の臨床像が必ずしも一致しない中でリスクスコアを作成することとなる。特にアジア MDS 症例で特徴的な臨床像が報告されていることを考えると、世界的な予後予測システムの、本邦の実臨床における有用性の確認は必要である。分子マーカーを用いた新たな予後予測が作成される中、今後もこうした検討は重要と考えられた。

E. 結論

MDS 症例に対する国際的な予後予測スコアである IPSS/IPSS-R は長崎県下で収集された実臨床状況においても有意にリスク群を層別化しており、有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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