

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

高リスク MDS に対する治療実態の調査

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。しかし、高齢者や合併症の多い本疾患では必ずしも高リスク全例に対して AZA 投与が有益であるのかは明らかにされていない。そこで、高リスク MDS に対する AZA を含めたマネジメントの全体像を明らかにし、それぞれの治療戦略が予後に与える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、実臨床現場では高リスク例に対して種々の治療が実施されており、その中には最良支持療法で対処される例も多く、また、唯一の根治療法である同種造血幹細胞移植は極めて限られた例にのみ施行されていることが明らかとなった。高リスク MDS に対しては全体像を把握しつつ、治療戦略を立てていく必要があると考えられる。

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。一方で MDS は同一病型でも臨床経過も多様であることに加え、高齢者に多い疾患であるため、併存症など患者背景も様々である。そのため個々の例においては適切な治療戦略の選択は容易ではない。前向き臨床試験で AZA の有用性は示されているが、本邦の実臨床での高リスク MDS 治療内容は明らかになっていない。そこで、長崎県下の MDS 症例を対象として、高リスク MDS に対して AZA、同種造血幹細胞移植を含めた治療がどのように実施されているのか、実臨床下の治療内容を明らかにし、より良い治療選択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疾患診療施設（10 施設）において 2002 年-2016 年に高リスク 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 高リスクとなる例を対象とした。生存期間については診断時からの時間にて評価した。本研究は各施設の倫理委員会の承認を受け実施された。

C. 研究結果

対象となる症例は 233 例で、AZA 治療を受けたのは 68 例（AZA 群、29.2%）、AZA 以外の治療を受けたのは 165 例（非 AZA 群、70.8%）であった。年齢中央値は AZA 群 72 歳、非 AZA 群 75 歳で男性の割合は AZA 群 66.2%、非 AZA 群 68.5%と両群共に男性が多かった。非 AZA 群では最良支持療法を受けた例が最も多く 115 例であった。その他、化学療法（7 例）、免疫抑制療

法/レナリドミド (11 例)、同種造血幹細胞移植 (10 例)、急性骨髄性白血病への進展後に何らかの治療がなされた例が 22 例であった。急性白血病転化後に同種造血幹細胞移植が 2 例で実施されていた。治療群ごとの年齢を見ると、最良支持療法を受けた例は年齢中央値 78 歳と最も高く、同種造血幹細胞移植群は 47 歳と最も若かった。診断から治療開始までの時間 (日数中央値) は AZA 群で 32 日であったのに対して同種造血幹細胞移植群では 112 日、化学療法群は 260 日と大きな差が見られた。全身状態を示す performance status (PS) についても最良支持療法群では PS2-4 が 52.2% と最も高率であった。骨髄の芽球割合は免疫抑制療法/レナリドミドおよび化学療法を受けた例で最も低かった (いずれも中央値 4.0%)。さらに、この 2 つの治療群では IPSS によるリスク群に関しては Intermediate-2 のみであり High リスクの症例はなかった。一方で AZA 群では 30.9% が IPSS-High リスクであった。

生存解析では、AZA 群、非 AZA 群の生存期間中央値はそれぞれ 16.1 ヶ月と 11.6 ヶ月で AZA 群の方が延長していたが統計学的な有意差は見られなかった ($P=0.361$)。治療群別の生存では同種造血幹細胞移植群が最も良好で、化学療法群が不良であった。死因としては AZA 群で白血病転化が 36.2% を占めていたのに対し、最良支持療法群では感染症が 39.8%、出血 13.3% に加えて臓器不全/悪性腫瘍が 10.8% で、白血病化は 16.9% であった。

D. 考察

本研究では、実臨床における高リスク MDS に対する AZA を含めた治療の実態と生存について比較検討を行った。その結果、実臨床の現場では最良支持療法を含めた多様な治療が施されていることが明らかとなり、その中で AZA 治療は 29.2% に実施されていた。一方で治癒をもたらさうる唯一の治療である同種造血幹細胞移植は最終的には 12 例 (5.2%) に実施されていた。移植群の成績は良好 (50% 生存期間未達) であったが、全体を考えるとその恩恵を被った例はごく一部に過ぎなかった。AZA 治療群は非 AZA 治療群と比べて生存期間中央値は延長して

いたが、最終的に両群の生存曲線は交差し、統計学的に有意な差とは結論できなかった。これは、AZA 治療によって生存期間の一定の延長がもたらされてはいるが、MDS の治癒が得られないためとも考えられる。死因をみても、AZA 群の死因で最も多かったのは白血病化であり、最終的には多くの例で白血病化を迎えていることが分かる。一方で最良支持療法群の死因は感染症、出血、臓器不全/悪性腫瘍合併が多くを占めており、白血病転化の前に MDS による血球減少関連事象及び患者の併存症に関連した事象で死亡していたと考えられる。

以上のように治療選択は患者年齢や PS、併存症など MDS のリスク以外の要素によっても大きな影響を受けていることが見て取れる結果であった。高リスク MDS に対する治療戦略は造血器腫瘍ガイドライン等において、「可能であれば同種造血幹細胞移植を実施し、出来ない場合は AZA を投与する」という基本方針だが、実臨床ではそれに準拠出来ない例が多数存在していることが伺われた。

高リスク MDS 全体の予後改善には、同種造血幹細胞移植、AZA 治療という、これまでのエビデンスで予後改善が期待できる治療に加えて、高齢、PS、種々の合併症を持つ例にも対応できる新たな治療戦略の開発が重要と考えられた。

E. 結論

高リスク MDS 症例に対する治療の実態は AZA 投与を含めて多様であり、患者背景がそれらと強く関連していることが伺われた。多様な疾患病態、患者背景に対応できる新たな治療を確立するための検討が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
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

