

研究課題名：全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する標準的治療の確立
および予後マーカー探索の研究

課題番号：H25-がん臨床-一般-006

研究代表者：長崎大学原爆後障害医療研究所 教授 宮崎泰司

1. 本年度の研究成果

(1) 参加施設に発生する全 MDS 症例の登録に基づく観察研究の実施 (CS-11 研究)
急性骨髄性白血病 (AML) と骨髄異形成症候群 (MDS)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)
の実態を明らかにするために、新たに発生する症例を対象とした観察研究を行なっている。
3 年間の登録期間、観察期間は 5 年間の計画である。平成 25 年 10 月 31 日現在、122 施設が施設登録し、2573 例が登録されている。本年度の 7 ヶ月では約 900 例が登録された。
AML 例の約 2 割は二次性 (化学療法・放射線療法の既往あり) または造血異常 (MDS、
再生不良性貧血、PNH など) の先行ありの症例で、それぞれが半分ずつを占めている。
また、AML と MDS の症例数比は 1.4 : 1 であり、MDS のうち高リスクと低リスク MDS
はほぼ同数である。現在毎月 100-150 例が登録されている。

(2) 高リスク MDS に対する標準的治療の確立研究の実施 (MDS212 研究)
高リスク MDS に対する標準的治療確立のためアザシチジン (AZA) 投与法の比較試験を実施した。
AZA 75mg/m² の 7 日間投与と 5 日間投与を比較する者である。平成 25 年 1 月に登録開始、
症例登録は順調に行われており、25 年 10 月末までに 32 例が登録された。その内訳は、
年齢 57 歳～84 歳と高齢者が多く、男性 21 例、女性 11 例であった。2 次性 MDS は 5 例で、
染色体異常では good 群 9 例、intermediate 群 6 例、poor 群 15 例、分析不能 2 例であった。
Permuted block 法により、5 日間投与群 18 例、7 日間投与群 14 例に無作為に割り付けられた。
参加施設は 57 施設に増加し、今後順調に症例登録が行われると思われる。これまで 2 例の急送報告があり、
治療開始後の感染症に伴う死亡事例と疾患の増悪による死亡事例であった。いずれも予期される有害事象であったが事務局を
中心にプロトコル委員会とグループ代表で対応し、参加施設への周知を行った。現在、本試験への参加施設は 57 施設となっており、各施設での倫理審査が進んでいる。

(3) 二次性白血病調査研究

高齢化や化学療法の進歩などにより、治療関連骨髄系腫瘍の頻度が増加傾向にあるが、日本では厚生労働省白血病班 (上田班) において、1985 年から 1994 年の 10 年間に発症した治療関連白血病/MDS の実態調査が行われて以降、全国規模での調査・解析は行われておらず、新たな情報が求められている。JALSG 参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の実態調査を行い、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・

予防法・治療法などの確立につなげることを目的として、JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータ集積を開始した。対象となる症例は 300 例程度が見込まれている。

(4) 既に登録されたデータを用いた同種造血幹細胞移植の検討 (CS-07 研究予備解析) JALSG CS-07 研究は参加施設において診断された全ての初診急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群 RAEB-2 を登録し、AML および高リスク MDS の 5 年生存率、並びに生存に与える移植療法の影響を明らかにすることを目的とした前向き観察研究である。2007 年 7 月から 2011 年 12 月までに 3,329 例が登録された。対象者の平均年齢は 61 歳 (標準偏差 17 歳) であり、性比は男 64%、女 36%であった。5 年生存率については現在観察を続けているが、2 年生存率は AML が 42%、高リスク MDS が 28%であった。移植の状況については、実施 627 例(22%)、未実施 2,092 例(73%)、不明 147 例(5%)であった。移植を実施した症例の移植時期は、第一寛解期 256 例(41%)、それ以外 360 例(57%)、不明 11 例(2%)であった。生存に与える移植の効果を明らかにするために、第一寛解期に移植を行った AML 症例について傾向スコアマッチングによる解析を行った (コントロールは寛解した症例から選択)。その結果、移植群とコントロール群の生存率に有意差はみられず、AML においては第一寛解期の同種造血幹細胞移植は生存期間の延長をもたらさなかった。傾向スコアの因子について検討を加え、解析を続ける予定である。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

CS-11 研究、MDS212 研究においては、今後も症例の集積が期待される。それによって当初の目的であった臨床試験に登録され、標準治療の探索研究に加わった症例と臨床試験に登録されなかった症例の成績を同じ背景施設から集積できることになる。社会の高齢化に伴って増加しつつある MDS に対する標準治療確立と同時に実臨床での MDS 治療成績が立体的に明らかになると期待される。

二次性白血病は固形腫瘍の治療の進歩と予後改善に伴い、今後の増加が予想される。CS-07 研究などを基盤として多数例の情報を収集できるため、難治性の二次性白血病に対する今後の対応を考慮する上で貴重な情報が収集されると予想される。

4. 倫理面への配慮

研究の遂行に当たっては、厚生労働省による疫学研究の倫理指針、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守した。MDS212 試験について各研究参加施設は、試験計画書、同意説明文書について施設倫理委員会での承認の

のち、患者本人より適切な方法で自由意思による試験参加の同意を文書で得て試験へ登録した。CS-11 試験は介入や試料採取のない観察研究であり施設倫理審査委員会、施設長の承認で登録を実施した。これらの研究は JALSG ホームページ上で、研究概要、参加施設、連絡先などを公開している。

MDS212 臨床試験の治療法は標準的に実施されているものであるが、試験に参加した患者の安全性確保のために適格及び除外基準の厳密な定義、効果・安全性評価委員会の設置、有害事象情報報告を行った。また、試験の質を保証するためセントラルモニタリングと施設監査を実施した。

5. 発表論文

1) Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Okuno Y, Bando M, Nakato R, Ishikawa S, Sato-Otsubo A, Nagae G, Nishimoto A, Haferlach C, Nowak D, Sato Y, Alpermann T, Nagasaki M, Shimamura T, Tanaka H, Chiba K, Yamamoto R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Nakamaki T, Ishiyama K, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Chiba S, Mori H, Nakauchi H, Koeffler HP, Aburatani H, Haferlach T, Shirahige K, Miyano S, Ogawa S. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet.* 2013;45(10):1232-7.

2) Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2013 Sep 26 in press.

3) Iizuka H, Yoshimi A, Yamamoto G, Masuda A, Nannya Y, Ichikawa M, Yatomi Y, Kurokawa M. Effective azacitidine treatment for myelodysplastic syndrome transformed from essential thrombocythemia. *Rinsho Ketsueki.* 2013;54(5):468-72.

4) Itonaga H, Tsushima H, Imanishi D, Hata T, Doi Y, Mori S, Sasaki D, Hasegawa H, Matsuo E, Nakashima J, Kato T, Horai M, Taguchi M, Matsuo M, Taniguchi H, Makiyama J, Sato S, Horio K, Ando K, Moriwaki Y, Sawayama Y, Ogawa D, Yamasaki R, Takasaki Y, Imaizumi Y, Taguchi J, Kawaguchi Y, Yoshida S, Joh T, Moriuchi Y, Nonaka H, Soda H, Fukushima T, Nagai K, Kamihira S, Tomonaga M, Yanagihara K, Miyazaki Y. Molecular analysis of the BCR-ABL1 kinase domain in chronic-phase chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors in practice: Study by the Nagasaki CML Study Group. *Leuk Res.* 2013 Nov 5 in press.

5) Hata T, Tsushima H, Baba M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Nagai K, Tomonaga M, Miyazaki Y. Long-term outcome of immunosuppressive therapy for Japanese patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2013 Nov 20 in press.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究期間及び現在の専門（研究実施場所）	④所属機関における職名
宮崎 泰司	多施設共同研究の推進と統括	長崎大学原爆後障害医療研究所・血液内科学（同左）	教授
小林 幸夫	施設審査・監査	国立がん研究センター中央病院・血液腫瘍科（同左）	外来医長
清井 仁	二次性 MDS/AML	名古屋大学医学系研究科・血液・腫瘍内科学（同左）	准教授
千葉 滋	検体収集システムの構築と検体を用いた疾患の解析	筑波大学・血液内科（同左）	教授
臼杵 憲祐	登録研究	NTT 東日本関東病院・血液内科（同左）	部長
大竹 茂樹	臨床研究のデータの収集とその品質保証	金沢大学医薬保健研究域保健学系・血液内科学（同左）	教授
南谷 泰仁	骨髄異形成症候群の病態解明と臨床研究の推進	東京大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科学（同左）	特任講師
本田 純久	研究デザインの設計、統計解析	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・医学統計学（同左）	教授
竹下明裕	骨髄異形成症候群の臨床的特徴の解析と研究推進	浜松医科大学医学部・血液学（同左）	病院教授