

〔課程-2〕

審査の結果の要旨

氏名 小林 隆

本研究は、骨髄異形成症候群の中でも特に骨髄不全によって死に至る危険性から個別の疾患概念として認識されつつある、低形成性骨髄異形成症候群(hypoplastic myelodysplastic syndrome (hMDS))の臨床病態を明らかにするため、全国多施設後方視的調査研究を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 特発性造血障害に関する調査研究班(造血障害班)に参加している医療機関のうち 21 施設、および造血障害班の central review team から集積された hMDS 143 症例のデータを東京大学医学部附属病院の non-hMDS 143 症例と比較したところ、まず診断時の患者背景では hMDS の方が non-hMDS に比べ、悪性腫瘍ないし血液疾患の家族歴を有する患者は有意に少なく、また末梢血の血小板数、好中球数、芽球比率も有意に少なかった。
2. 形態学的には、hMDS の異形成は non-hMDS の異形成に比べて軽度であり、hMDS の大半が French-American-British (FAB)分類の refractory anemia (RA)に、World Health Organization (WHO)分類の refractory cytopenia of unilineage dysplasia (RCUD)に該当した。また、WHO 分類の myelodysplastic syndrome – unclassified (MDS-U)は non-hMDS よりも hMDS において多く認められ、FAB 分類の refractory cycopenia with excess blasts in transformation (RAEB-t) と chronic myelomonocytic leukemia (CMML)は hMDS よりも non-hMDS において多く認められた。一方、骨髄の芽球比率は hMDS と non-hMDS の間で有意差を示さず、International Prognostic Scoring System (IPSS)と revised IPSS (IPSS-R)の構成も hMDS と non-hMDS の間で有意差を示さなかった。このことは、hMDS が呈する臨床的特徴は骨髄芽球比率の相違よりも形態学的異形成の相違によってもたらされることを示唆していると考えられる。
3. hMDS の 5 年全生存率(62% (95%信頼区間: 51-76%))と 5 年非白血病生存率(61% (95%信頼区間: 50-74%))は僅か 1%しか異ならないが、これは hMDS から急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia (AML))を発症した患者は殆んど全員が治療抵抗性を示し、死に至っていることによるものである。また、hMDS の患者は生存率によって大きく二分することができる。即ち、50 歳未満と 50 歳以上、IPSS の低リスク群(low and intermediate-1)と高リスク群(intermediate-2 and high)、IPSS-R の低リスク群(very low, low and intermediate)と高リスク群(high and very high)に二分される。

4. hMDS と non-hMDS を生存分析で比較すると、hMDS の全生存率(overall survival (OS))と非白血病生存率(AML progression-free survival (AML-PFS))は共に non-hMDS よりも高く、特に後者は有意に高かった(OS: 62% versus 52% ($P=0.094$); AML-PFS: 61% versus 52% ($P=0.013$)). その傾向は特に 50 歳未満の AML-PFS(94% versus 59% ($P=0.041$)), IPSS 低リスク群の AML-PFS(80% versus 50% ($P=0.0036$)), および IPSS-R 低リスク群の OS(89% versus 62% ($P=0.0073$))と AML-PFS(90% versus 54% ($P<0.001$))において顕著に認められた。
5. 白血病化のリスクを競合リスク解析によって調べたところ、hMDS は non-hMDS に比べて白血病化のリスクが低く(5-year cumulative incidence: 18% versus 30% ($P=0.0074$)), 特に 50 歳未満では hMDS 患者は誰も白血病化しなかった(5-year incidence: 0% and 22% ($P=0.057$)). また IPSS の低リスク群でも hMDS は non-hMDS に比べて有意に白血病化のリスクが低く(5-year cumulative incidence: 6.2% and 27% ($P=0.0027$)), IPSS-R でも同様であった(5-year cumulative incidence: 5.9% and 25% ($P=0.0025$)). 一方、骨髄不全死のリスクは hMDS の方が non-hMDS よりも有意に高く(5-year cumulative incidence: 20% and 5.7% ($P=0.0086$)) (但し、骨髄不全死は 2 系統以上の血球減少に起因したと考えられる死亡)、特に 50 歳以上(5-year cumulative incidence: 23% versus 7.2% ($P=0.011$))および IPSS-R の高リスク群(5-year cumulative incidence: 51% versus 17% ($P=0.039$))において有意差が大きかった。
6. 死亡および白血病化の危険因子を Cox 比例ハザード解析により調べたところ、hMDS に関しては男性、performance status (PS) (≥ 2)、核型リスク(poor and very poor risk groups of IPSS-R)が有意な危険因子であり、PS と核型リスクは non-hMDS および全 MDS に関して有意な危険因子であることが、単変量解析と多変量解析の両方で示された。また、単変量解析では悪性腫瘍ないし血液疾患の既往歴と喫煙歴も、hMDS の死亡および白血病化の有意な危険因子であった。
7. 本研究では症例数が限られているため、骨髄穿刺のみによって hMDS と診断された症例も含めて解析を行っているが、厳密な hMDS の基準は骨髄穿刺ではなく骨髄生検において与えられているものであるため、骨髄生検によって診断された 54 症例の hMDS と 24 症例の non-hMDS について subset 解析も行い、同様の結果、即ち hMDS が non-hMDS よりも OS, AML-PFS が高く、白血病化のリスクは hMDS の方が non-hMDS よりも低く、骨髄不全死のリスクは hMDS の方が non-hMDS よりも高い傾向にあることが、確認された。また、骨髄生検によって診断された MDS とその他の MDS を比較すると、両者の

患者背景のデータが同一分布に従うと解釈できることも、2 標本 Kolmogorov-Smirnov 検定によって確認された。

8. 初回治療選択別の生存分析、および年齢 50 歳未満かつ IPSS-R 低リスクの群についての subset 解析では、標本のサイズが限られていたという制約もあり、十分な結果を得ることができなかった。最適な治療選択を年齢別、リスク群別に解明するには、更に大規模な臨床研究を要する。

以上、本論文は hMDS が non-hMDS に比べて予後が良好であり、白血病化のリスクが低く、骨髄不全死のリスクが高いことなどを明らかにし、かつ IPSS-R のリスク分類を用いた hMDS の解析も行った。未だ hMDS に関しては不明な点が多く、特に骨髄不全死のリスク解析や IPSS-R を用いての解析は行われたことがないので、本研究は hMDS の臨床病態の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。