

高齢者造血障害に関する分子疫学的検討のための基盤整備（22-9）

主任研究者 勝見 章 国立長寿医療研究センター 輸血管理室（医長）

研究要旨

急増する65歳以上の高齢者において貧血、感染、出血等を来す造血障害への対策は医療福祉政策の重要課題と考えられる。しかしながら造血器腫瘍、特に骨髄異形成症候群(MDS)に関する本邦の記述疫学データは皆無に等しい。我々は全国データを用いた推計を行い、MDSの疫学的な現状を他の造血器腫瘍と平行して検討した。国立がん研究センターがん対策情報センターの整備する全国がん罹患モニタリング集計データの部位別詳細解析用データを元に、骨髄腫、悪性リンパ腫を除く造血器腫瘍の罹患傾向を分析した。MDSの年齢調整罹患率（人口100万対）は、男性で6.87、女性で3.35であった。MDSは全国的に増加傾向を示しており、50歳以上で好発していることが確認された。MDSの年齢階級別罹患率では男性は75歳以上で167~230（人口100万対）、女性ではそれぞれ54~117（人口100万対）と大幅な増加を示していた。MDSは加齢に伴い罹患率が飛躍的に増加することが明らかになった。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)参加施設で新たに診断された高リスクMDSおよび急性骨髄性白血病(AML)の全例登録研究を推進し、2700例を超える症例が登録された。この集団の年齢中央値は63才であり、国内の高リスクMDS、AMLの大半が高齢者であった。男女比は約1.76であり男性に多い傾向があった。全体としては先行する造血異常を抱える例や二次性がおおよそ四分の一であるが、65才以上の高齢者でみると、造血異常の先行あるいは二次性の症例が33.3%と三分の一であった。特に、先行する造血異常の例が26.8%と若年例の11.1%と比較して明らかに多かった。若年症例と高齢者例では発症機構に大きな差があり、この違いが予後に関連している可能性が考えられた。AMLにおける加齢に伴う分子異常の相違を検討するために、小児、60歳以下の若年成人、高齢者AML症例におけるFLT3、NPM1、NRAS遺伝子変異の頻度を比較検討した。小児AMLでは、FLT3遺伝子変異は12.4%、NPM1遺伝子変異は4.5%、NRAS遺伝子変異は18.0%、若年成人AMLではFLT3遺伝子変異は16%、NPM1遺伝子変異は9.3%、NRAS遺伝子変異は9.3%、高齢者AMLではFLT3遺伝子変異は26.1%、NPM1遺伝子変異は26.1%、NRAS遺伝子変異は13.0%の頻度で認められた。年齢とともに、FLT3、NPM1遺伝子変異の頻度は高くなる傾向を認めたが、NRAS遺伝子変異は逆に小児AMLにおいて高頻度で認められた。これらの結果は、発症年齢時期によりAMLの病態に関与する分子異常が異なっている可能性を示唆しており、AMLの発症・進展に関与する分子異常の網羅的解析研究が必

要であると考えられる。

主任研究者

勝見 章 国立長寿医療研究センター 輸血管理室 (医長)

分担研究者

清井 仁 名古屋大学医学部附属病院 難治感染症部 (講師)

宮崎 泰司 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設
原爆・ヒバクシャ医療部門血液内科学研究分野 (教授)

松尾 恵太郎 愛知県がんセンター疫学・予防部 (室長)

A. 研究目的

一般に加齢に伴い骨髄異形成症候群(MDS)、急性白血病等の罹患率が上昇するとの認識をされているが、造血器腫瘍、特に MDS に関する本邦の記述疫学データは皆無に等しい。全国データを用いた推計を行い、MDS の疫学的な現状を他の造血器腫瘍と平行して検討することにより把握することが本研究の目的である。また、高齢者は治癒を目指した臨床試験の対象になることが少なく、予後、臨床像等が不明である。こうした事態を改善するために多施設共同研究により全てのハイリスク MDS と急性骨髄性白血病(AML)を登録し観察研究を行うことでこれらの疾患の全体像を明らかにし、新たな治療選択立案、病態研究の基盤を確立することを目的とする。さらに DNA の得られた症例について若年者と高齢者の AML の分子異常の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

全国がん罹患モニタリング集計用(MCIJ)の部位別詳細解析用データをデータソースとして用いた。解析対象年は 1993-2005 とした。解析対象疾患は急性骨髄性白血病 (AML: ICD-O3 M-code 9804-9861, 9866-9930)、急性リンパ性白血病 (ALL: ICD-O3 M-code 9835)、慢性骨髄性白血病 (CML: ICD-O3 M-code 9863)、慢性リンパ性白血病 (BCLL: ICD-O3 M-code 9823)、成人 T 細胞性白血病 (ATL: ICD-O3 M-code 9827, T-code C42.1)、白血病だが上記に該当しないもの (ICD-O3 M-code 9800, 9801, 9820)、骨髄異形成症候群 (MDS : ICD-O3 M-code 9980-9989) である。さらに Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) 参加施設の中で本研究参加への倫理委員会承認が得られた施設から、その施設において新たに診断された全ての AML, 高リスク MDS 症例を登録し、前向きに治療、予後を観察した。インターネットを通じて収集されたデータは、半年に一度のセントラルモニタリングを実施し、試験の信頼性向上につとめている。さらに 89 例の小児、75 例の若年成人 (60 歳以下)、23 例の高齢者 AML 症例を対象に、診断時 AML 細胞を用いて *FLT3*、

NPM1、*NRAS* 遺伝子変異の頻度を比較検討した。

(倫理面への配慮)

研究者は「ヘルシンキ宣言」、「疫学研究に関する倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。研究者は本研究を実施するに当たっては、厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」に規定する手続によって、本人又は家族より文書によるインフォームド・コンセントを取得の後研究を行う。

C. 研究結果

14 県の解析では MDS の男女別の年齢調整罹患率 (人口 100 万対) は男性で 6.87、女性で 3.35 と CML と同等の罹患率であった。各解析集団別、男女別の罹患率の経年変化解析では何れにおいても MDS に関しては 2003 年から顕著な罹患率の上昇が認められた。AML と比較して MDS が 50 歳以降に発生年齢が集中していることが確認できた。MDS の年齢階級別罹患率は男性は 75~79 歳で 167、80~84 歳で 170、85 歳以上で 230 (人口 100 万対)、女性ではそれぞれ 54、70、117 (人口 100 万対) と大幅な増加を示していた。MDS は加齢に伴い罹患率が飛躍的に増加することが明らかになった。AML の年齢階級別罹患率は男性は 75~79 歳で 143、80~84 歳で 180、85 歳以上で 244 (人口 100 万対)、女性ではそれぞれ 75、100、72 (人口 100 万対) と同様に顕著な増加を示していた。

JALSG 参加施設より平成 23 年 3 月末までに高リスク MDS, AML2736 例が登録されている。2010 年 11 月までに登録された 2455 例の年齢中央値は 63 才 (15-96 才)、男女比は 1.76 であった。発症様式として約 75% が *de novo* (初発) であり、先行する造血異常を抱える例が約 18%、化学療法・放射線療法後の症例が 7% であった。しかし、65 才以上の高齢者に限定すると *de novo* が 66.7%、先行する造血異常の例が 26%、化学療法・放射線療法後の症例が 7.3% であり、より多くの例で何らかの造血異常後に AML あるいは高リスク MDS を発症していた。この中で一定の観察期間を経た症例として、約 1500 例について 2010 年 12 月の時点で予備解析を実施した。全体の 2 年全生存率は 36.8% であった。予後についての情報が得られた 1315 例について年齢別の生存曲線 (Kaplan-Meier 法) を求めたところ Log-rank test で $p < 0.0001$ の有意差を持って 65 才以上の高齢者群で予後不良であった。症例数が少なく未だ確定的ではないが 3 年生存率は 20% を下回っている。高齢者群をさらに 65 から 74 才、75 才以上の二群に分けると、生存期間中央値はそれぞれ 349 日と 164 日、2 年全生存率は 30.9% と 16.6% となり、75 才以上ではさらに予後不良であった。分子異常については小児 AML では、*FLT3* 遺伝子変異は 11/89 (12.4%)、*NPM1* 遺伝子変異は 4/89 (4.5%)、*NRAS* 遺伝子変異は 16/89 (18.0%) に認められた。60 歳未満の若年成人 AML では、*FLT3* 遺伝子変異は 12/75 (16%)、*NPM1* 遺伝子変異は 7/75 (9.3%)、*NRAS* 遺伝子変異は 7/75 (9.3%) に認められた。60 歳以上の高齢者 AML では *FLT3* 遺伝子変異は 6/23 (26.1%)、*NPM1* 遺伝子変異は 6/23 (26.1%)、*NRAS* 遺伝子変異は 3/23 (13.0%) に認められた。これらの結果から、年齢とともに、*FLT3*、*NPM1* 遺伝子変異の頻度は高くなる傾向

を認めたが、*NRAS* 遺伝子変異は逆に小児 AML において高頻度で認められることが明らかとなった。

D. 考察と結論

本研究は MDS を含めた造血器腫瘍の罹患率を全国規模データで解析する初めての試みである。MDS の罹患率の傾向に関しては、2003 年以後全国的に急速な増加傾向が示されている。MDS は特に高齢者に集中して罹患が認められていることが分かる。現在の日本が直面する高齢化において、将来的な罹患数の増加は確実であり、必要な体制の整備が急務であることを示唆するものである。

JALSG 参加施設より平成 23 年 3 月末までに高リスク MDS, AML2736 例が登録されている。2010 年 11 月までに登録された 2455 例の年齢中央値は 63 才(15-96 才)、男女比は 1.76 であった。65 才以上の高齢者に限定すると *de novo* が 66.7%、先行する造血異常の例が 26%、化学療法・放射線療法後の症例が 7.3%であり、より多くの例で何らかの造血異常後に AML あるいは高リスク MDS を発症していた。特に高齢者群の生存率が悪く、65 才を境として二群間に有意な差が見られた。年齢は極めて強力な予後因子であり、65 才以上をさらに二群に分けても 75 才以上で生存率が低下した。このように年齢が予後因子となるのは、上記のような年齢による白血病の生物学的特性の差に由来するのか、それとも身体的変化（老化）に伴う治療への耐性の差あるいは治療実施率に由来するのか、今後の検討が必要である。特に、本研究を基盤として分子生物学的特性にどのような違いがあるのをは明らかにしていく必要がある。

さらに本研究によって、AML の発症・進展に関与している分子異常の頻度は、年齢層別に異なることが明らかとなった。AML において最も高頻度に認められる *FLT3*、*NPM1*、*NRAS* 遺伝子変異の頻度を比較検討し、加齢とともに *FLT3*、*NPM1* 遺伝子変異の頻度が高くなる傾向を明らかにした。*FLT3* 遺伝子変異は、遺伝子修復機構の低下を招き、更なる遺伝子変異の誘導に関与する可能性が示唆されていることから、高齢者において *FLT3* 遺伝子変異の頻度が高いことは更なる遺伝子変異の蓄積を来す誘因となっていることが考えられる。近年、ゲノムレベルでの遺伝子変異解析研究が進み、AML の発症・進展に関与している新たな分子異常が明らかにされている。今後、多数例での網羅的な遺伝子変異解析を年齢層別に進める事によって、高齢者 AML の病態に関与する分子異常を明らかにしていく必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Katsumi A, Nishida T, Murata M, Terakura S, Shimada K, Saito S, Kobayashi M, Kodaira A, Shibata M, Oda I, Yagi T, Kiyoi H, Matsushita T, Kojima T, Naoe T. Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome Caused by Pandemic Swine-Origin Influenza A (H1N1) in a Patient After Unrelated Bone Marrow Transplantation. **J Clin Exp Hematop**. 2011 in press.
2. Katsumi A, Kiyoi H, Abe A, Tanizaki R, Iwasaki T, Kobayashi M, Matsushita T, Senga T, Kohno T, Kojima T, Kaibuchi K, Hamaguchi M, Naoe T. FLT3/ITD regulates leukaemia cell adhesion through $\alpha 4 \beta 1$ integrin and Pyk2 signaling. **Eur J Haematol**. 2011 Mar;86(3):191-8.
3. Urakawa H, Nishida Y, Tsukushi S, Katsumi A, Ishiguro N. Glanzmann thrombasthenia detected because of knee hemarthrosis: a case report. **J Pediatr Orthop B**. 2010 Nov;19(6):521-3.
4. Miyawaki Y, Suzuki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Suzuki N, Katsumi A, Naoe T, Yamamoto K, Matsushita T, Takamatsu J, Kojima T. Severe hemophilia A in a Japanese female caused by an F8-intron 22 inversion associated with skewed X chromosome inactivation. **Int J Hematol**. 2010 Sep;92(2):405-8.
5. Suzuki M, Abe A, Imagama S, Nomura Y, Tanizaki R, Minami Y, Hayakawa F, Ito Y, Katsumi A, Yamamoto K, Emi N, Kiyoi H, Naoe T. BCR-ABL-Independent and RAS/MAPK Pathway-Dependent Form of Imatinib Resistance in Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Cell line with Activation of EphB4. **Eur J Haematol**. 2010 Mar;84(3):229-38.
6. 勝見 章 TLK199 ～骨髄異形成症候群の治療～ 血液フロンティア vol.20, S-1 , 325(1777)~328(1780)

2. 学会発表

1. Proteome analysis and biological characterization of novel RhoH effectors Akira Katsumi, Marina Takasu, Katsuhiko Kato, Tomoki Nishioka, Miki Kobayashi, Mutsuki Amano, Norio Kaneda, Kozo Kaibuchi, Tomoki Naoe
第 72 回日本血液学会学術集会 横浜市 パシフィコ横浜 (会長 檀和夫) 2010 年 9 月 24 日 (金) ～26 日 (日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし