

長寿医療研究開発費 平成24年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

高齢者造血器障害に関する分子疫学的研究（22-9）

主任研究者 笠井 雅信 国立長寿医療研究センター 輸血管理室（医長）

研究要旨

3年間全体について

急増する65歳以上の高齢者において貧血、感染、出血等を来す造血器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障害、特に骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）に関する本邦の記述疫学データは皆無である。本研究班では本邦におけるMDS、AML等の罹患率、生存率、治療法等を明らかにすることを目的とし、①全国がん罹患モニタリング集計データからの造血器障害の罹患傾向の分析、②AML、高リスクMDSの全例症例登録による前向き研究、③AML、全MDSの全例症例登録による前向き研究、④高齢者AMLにおける分子異常の若年者との比較、の4グループに分けて分担研究を行った。

平成24年度について

過去2年間と同様、本邦におけるMDS、AML、CML等の罹患率、生存率、治療法等を明らかにすることを目的とし、①がん罹患モニタリング集計データからのMDS、CML等の造血器障害の罹患傾向・死亡動向の分析、②AML、高リスクMDSの全例症例登録による前向き研究、③AML、全MDSの全例症例登録による前向き研究、④高齢者AMLにおける分子異常の若年者との比較、の4グループに分けて、調査項目および症例数を蓄積し分担研究を行った。

主任研究者

笠井 雅信 国立長寿医療研究センター 輸血管理室（医長）
（平成24年12月1日～平成25年3月31日）

勝見 章 国立長寿医療研究センター 輸血管理室（医長）
（平成22年4月1日～平成24年11月30日）

分担研究者

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）

清井 仁 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学（準教授）

臼杵 憲祐 NTT東日本関東病院血液内科（部長）（平成23・24年度のみ）
伊藤 秀美 愛知県がんセンター疫学・予防部（室長）（平成23・24年度のみ）
松尾 恵太朗 愛知県がんセンター疫学・予防部（室長）（平成22年度のみ）

研究期間 平成22年4月1日～平成25年3月31日

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

3年間全体について

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。さらに175例の若年成人(60歳以下)、22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を含む51個の網羅的遺伝子変異を解析しその頻度を比較検討した。また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主なデータソースとして用い造血器腫瘍の解析を行った。解析対象年は主に1993-2005とし、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。

平成24年度について

JALSG 参加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、本年度も前向きに治療、予後を観察した。175例の若年成人(60歳以下)、22例の高齢者AML症例を対象に、診断時AML細胞を用いて51個の遺伝子変異解析を行った。GATA2、IDH1/2、NOTCH2、RUNX1、SRSF2等の遺伝子変異の頻度を比較検討した。また低侵襲性

薬物療法のさきがけであるイマチニブのインパクトを検証する目的で、CML 患者の死亡動向の解析には「第3次対がん総合戦略研究事業がんの実態把握とがん情報の発信に関する研究」班の研究活動の一環で提供された①1993-2008年の期間の地域レベルの人口動態統計データを用いた。米国 SEER(Surveillance Epidemiology and End Results)より米国の同期間の死亡情報を入手し日本と同じ解析を行った。

(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った。

C. 研究結果

3年間全体について

1. 全国がん罹患モニタリング集計データからの造血器障害の罹患傾向の分析

本研究は、MDS を含めた造血器障害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。国立がん研究センターがん対策情報センターが整備する全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ) の部位別詳細解析用データ 1993-2005、1993-2006 を元に骨髄腫、悪性リンパ腫を除く造血器障害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。AML の年齢調整罹患率 (人口 100 万対) は、男性で 29.14、女性で 17.44 であった。何れの解析においても MDS に関しては 2003 年から顕著な罹患率の上昇が認められる

(図 1)。図 2、図 3 は 2003 年の AML と MDS の年齢階級別罹患率を男女別に示したものである。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に加え AML、MDS ともに 60 台から急激な罹患率の上昇が見られる。現在の日本が直面する高齢化において、将来的な MDS、AML の罹患数の増加は確実であり、必要な医療体制の整備が急務であることを示唆するものである。

図 1 骨髄異形成症候群の罹患率の経年変化

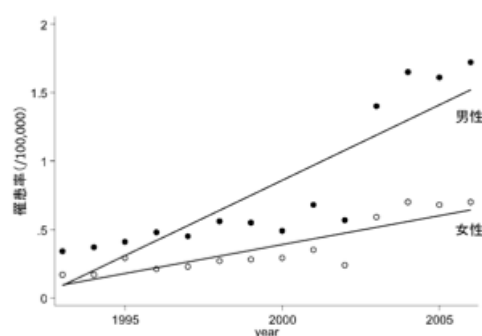


図2 AMLとMDSの年齢階級別罹患率（男性）

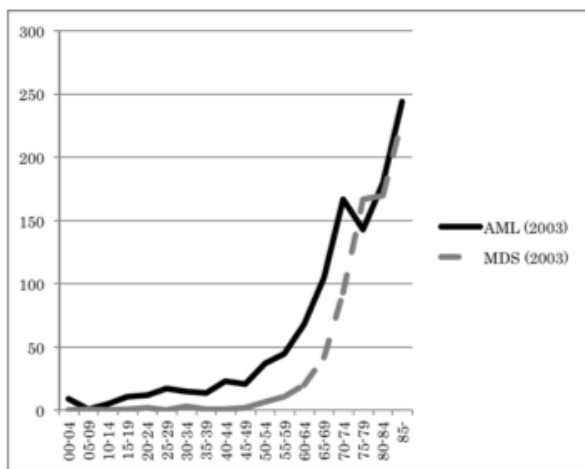
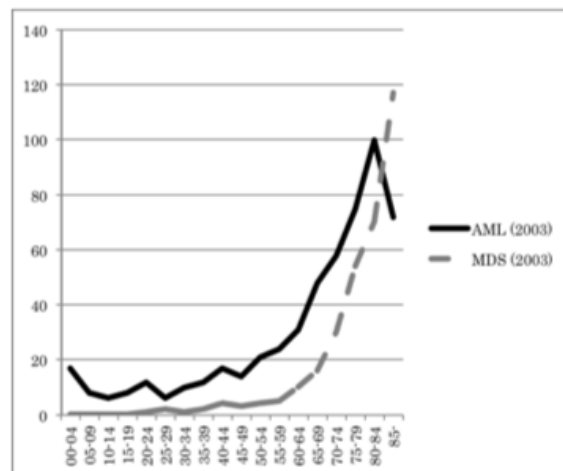


図3 AMLとMDSの年齢階級別罹患率（女性）



2. AML、高リスク MDS の全例症例登録による前向き研究

本研究では Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) 研究参加施設で新たに診断された AML および高リスク MDS の全例登録研究を推進し、平成 23 年 8 月末までに 3219 例が登録された。これらの年齢中央値は 64 才（15-96 才）、男女比は 1.72 であった。年齢分布を下記に示す（図 4）。この集団を年齢によって分類すると Log-rank test で $p < 0.0001$ の有意差を持って生存率が異なっていた（表 1）。発症形式や治療など様々な背景因子はあるものの、年齢は強いインパクトを持って予後不良因子であることが明らかになった。

図4 高齢者 AML、高リスク MDS の年齢分布

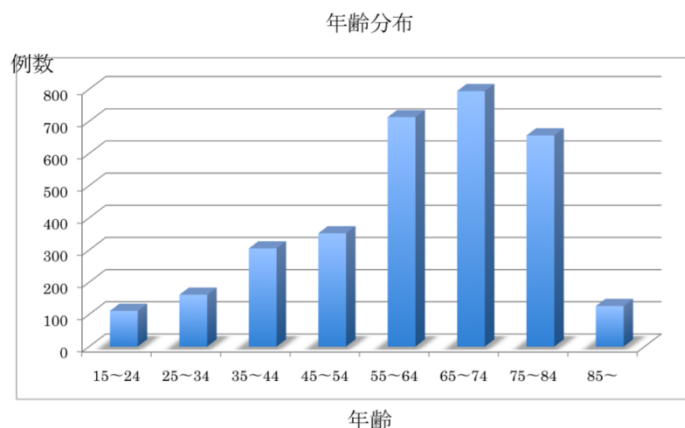


表1 年齢別2年全生存率

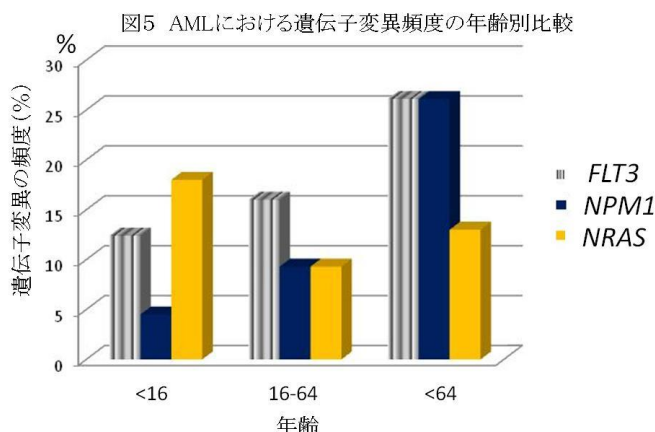
年齢	例数	2年全生存率 (%)
15～35	202	70.6
36～45	227	63.4
46～55	250	51
56～65	518	40.9
66～75	509	22
76～	443	13.4

3. AML、全 MDS の全例症例登録による前向き研究

本研究では JALSG 参加施設に発生した全 AML、全 MDS（低リスク症例を含む）、全 CMML（慢性骨髄単球性白血病）症例を対象とした観察研究を新たに計画した。各疾患の 5 年生存率、新規薬剤レナリドマイド、脱メチル化薬の実施状況把握を目的とし、インターネット上で登録とデータの入力ができる環境を調えた。平成 23 年 8 月 23 日から症例の登録を開始し、11 月 16 日現在 JALSG の 33 施設が施設登録し、116 例が登録された。3 年間で 2670 例の登録を目指している。

4. 高齢者急性骨髄性白血病における分子異常の解析

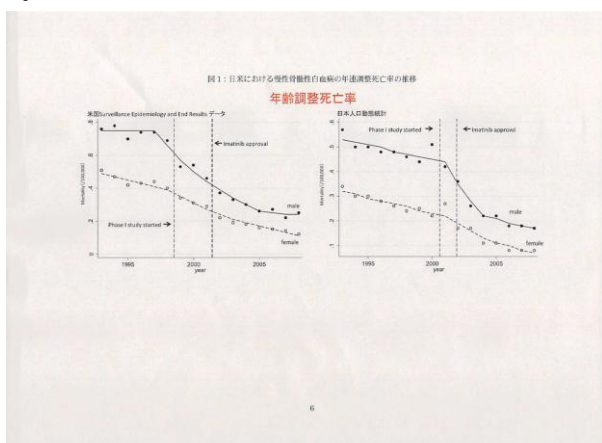
AMLにおける加齢に伴う分子異常の相違を検討するために、小児（16歳以下）、64歳以下の若年成人、65歳以上の高齢者AML症例における *FLT3*、*NPM1*、*NRAS* 遺伝子変異の頻度を比較検討した。小児AMLでは、*FLT3* 遺伝子変異は12.4%、*NPM1* 遺伝子変異は4.5%、*NRAS* 遺伝子変異は18.0%、若年成人AMLでは *FLT3* 遺伝子変異は16%、*NPM1* 遺伝子変異は9.3%、*NRAS* 遺伝子変異は9.3%、高齢者AMLでは *FLT3* 遺伝子変異は26.1%、*NPM1* 遺伝子変異は26.1%、*NRAS* 遺伝子変異は13.0%の頻度で認められた。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、*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(図5)。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た。



平成24年度について

1. がん罹患モニタリング集計データからの造血器障害の罹患傾向の分析等

CMLの年齢調整死亡率の動向を下記に示す。米国ではイマチニブの phase I が開始された1998年日本では2001年より、明らかに地域レベルでの死亡動向指標である年齢調整死亡率の著しい変動（低下）が認められた。CMLを対象に開発されたイマチニブという全く新しい低侵襲性薬物治療の登場が、死亡統計に大きなインパクトを与えていることが確認された。



2. AML、高リスクMDSの全例症例登録による前向き研究

平成23年12月までに3329例が登録された。疾患の発症形式では初発例が74.1%、造血異常の先行した例が19%、二次性が6.9%であった。年齢別生存率(2年OS)は70-79歳で

25%、80歳で8%と低いものであった。また、染色体核型は急性骨髄性白血病において最も強力な予後因子とされており、特に予後良好群に割り振られる $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ の割合、予後不良分に割り振られる $5/7/3q$ 異常、複雑染色体の割合はそのグループの治療成績に大きく影響を与える。65-75歳の症例で検討したところ、予後良好染色体は10.1%、予後不良染色体は30.2%であり、若年成人のそれと大きく異なっていた。

3. AML、全MDSの全例症例登録による前向き研究

平成24年末までに、JALSGの113施設から1348例が登録された。登録例456例の時点でのモニタリングレポートでは *de novo* 症例が81.8%、二次性8.3%、造血異常が先行する例は9.9%であった。AMLではM2が40%、次いでM3が15%を占めた。MDSでは低リスク群と高リスク群はほぼ同数であり、これまでの報告より高リスク群が多かった。生存について記載された症例のうち登録開始1年の時点で、既に1/3が死亡していた。

4. 高齢者急性骨髄性白血病における分子異常の解析

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、60歳未満の若年成人、60歳以上の高齢者AML症例における51種類の遺伝子変異解析を行った。GATA2、IDH1/2、NOTCH2、RUNX1、SRSF2遺伝子変異の頻度を比較検討した。若年成人AMLではGATA2遺伝子変異は6.3%、IDH1/2遺伝子変異は10.2%、NOTCH2遺伝子変異は1.7%、RUNX1遺伝子変異は2.9%、SRSF2遺伝子変異は0%、高齢者AMLではGATA2遺伝子変異は13.6%、IDH1/2遺伝子変異は36.4%、NOTCH2遺伝子変異は13.6%、RUNX1遺伝子変異は22.7%、SRSF2遺伝子変異は9.1%の頻度で認められた。年齢とともに、5つの遺伝子変異の頻度はすべて高くなる傾向を認めた。また1症例あたりの獲得変異遺伝子数は、60歳以上の症例で 3.3 ± 0.4 個であり、若年成人の 2.5 ± 0.1 個よりも多くの遺伝子変異が獲得されていることが明らかとなった ($p=0.0163$)。

D. 考察と結論

MDSを含む造血器障害の年齢調整罹患率の推計とその年次推移を報告することにより、高齢化の進む日本で初めてどの程度加齢による上記疾患の罹患率が上昇するのかを知る事が可能である。さらに多施設共同前向き登録調査により高齢者AML/全MDSの生存率、治療法の生存への影響を明らかにすることができる。高齢者AML症例の分子異常についても解析症例数を蓄積することで他の分子異常、若年者との病型の差異ならびに治療効果との関連性を明らかにする事が可能である。以上から爾来研究の進んでいなかった高齢者造血器障害の罹患率、生存率、分子病型に関する知見が蓄積され、病型別の有効な治療方針決定へつながるものと期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 2 2 年度

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 May;51(1):63-5.
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)

平成 2 3 年度

1. Kajiguchi T, Katsumi A, Tanizaki R, Kiyoi H, Naoe T. Y654 of β -catenin is essential for FLT3/ITD-related tyrosine phosphorylation and nuclear localization of β -catenin. **Eur J Haematol**. 2012 Apr;88(4):314-20. Epub 2012 Jan 4.
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.

平成 2 4 年度

1. Aoki T, Harada Y, Matsubara E, Suzuki T, Oyama T, Kasai M, Uchida T, Ogura M; Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. **J Clin Pharm Ther**. 2012; **37**: 729-732

2. Oki Y, Kondo Y, Yamamoto K, Ogura M, Kasai M, Kobayashi Y, Watanabe T, Uike N, Ohyashiki K, Okamoto SI, Ohnishi K, Tomita A, Miyazaki Y, Tohyama K, Mukai HY, Hotta T, Tomonaga M. Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: A multi-center study in Japan. *Cancer Sci.* 2012; **103**:1839-1847

2. 学会発表

平成22年度

国内学会

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 2010年9月24日～26日 パシフィコ横浜

平成23年度

国内学会

1) RhoH downregulates Rac through RhoGAP.

Akira Katsumi, Megumi Goto, Miki Kobayashi, Mitsuo Maruyama, Kozo Kaibuchi, Tomoki Naoe

第73回日本血液学会学術集会 2011年10月14日～16日 名古屋国際会議場

2) 抗VWFインヒビター保有 von Willebrand Disease (VWD) type 3 症例における製剤選択 鈴木伸明、三田直美、松下正、小嶋哲人、山本晃士、勝見章、平島寛司、梶浦容子、高津真由美、直江知樹

第59回日本輸血・細胞治療学会総会 2011年4月14日～4月16日 京王プラザホテル

国際学会

1) Proteome analysis and biological characterization of novel RhoH effectors

Akira Katsumi, Marina Takasu, Miki Kobayashi, Norio Kaneda, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima, Tomoki Naoe, Kozo Kaibuchi

XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis July 23-28, 2011, Kyoto International Conference Center

2) Use of Recombinant factor VIIA plus continuous infusion of recombinant factor VIII in the hemostasis of type 3 von Willebrand disease with anaphylactic anti-VWF inhibitor Nobuaki Suzuki, Naomi Sanda, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima, Koji Yamamoto, Akira Katsumi, Kanji Hirashima, Yoko Kajiura, Mayumi Takasu, Tomoki Naoe

XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis July 23-28, 2011, Kyoto International Conference Center

平成24年度

国内学会

1)Efficacy and safety of bendamustine with rituximab for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Toshiki Uchida, Yasuhiko Harada, Erina Matsubara, Tomohiro Aoki, Tatsuya Suzuki, Takashi Oyama, Masanobu Kasai, Toyonori Tsuzuki, Michinori Ogura
第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日～21日 国立京都国際会館

2)Experience of DA-EPOCH-R without IFRT in newly diagnosed primary mediastinal large B-cell lymphoma. Erina Matsubara, Yasuhiko Harada, Tomohiro Aoki, Tatsuya Suzuki, Takashi Oyama, Masanobu Kasai, Toshiki Uchida, Michinori Ogura
第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日～21日 国立京都国際会館

3)Retrospective analysis of doxorubicin-induced cardiomyopathy after (R)-CHOP in patients with NHL. Yasuhiko Harada, Tomohiro Aoki, Erina Matsubara, Tatsuya Suzuki, Takashi Oyama, Masanobu Kasai, Toshiki Uchida, Michinori Ogura
第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日～21日 国立京都国際会館

4)Efficacy and safety of DA-EPOCH therapy in patients with relapsed or refractory PTCL. Tomohiro Aoki, Yasuhiko Harada, Erina Matsubara, Tatsuya Suzuki, Takashi Oyama, Masanobu Kasai, Toshiki Uchida, Michinori Ogura
第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日～21日 国立京都国際会館

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