

ダプロデュスタットによる骨髄異形成症候群の造血障害改善機序の探究について

この度海老名メディカルプラザ内科では入院・通院されていた患者さんの診療情報を用いた研究を実施させていただきます。

この研究を実施することによる患者さんへの新たな負担は一切ありません。またプライバシー保護について法令等を遵守し研究を行わせて頂きます。

試料・情報について、本研究への利用をのぞまれない場合は以下担当医師にご連絡ください。

1. 研究目的

骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome=MDS) は高齢者に好発する白血病の前がん病変で、貧血をはじめとする造血障害を主症状とする。移植非適応のMDSは対症療法である輸血療法を生涯続けるしかないが頻回の輸血療法は鉄過剰を招き、酸化ストレスによる造血障害で生命予後を低下させる。MDSの貧血に対してエリスロポエチン補充療法が有効な事があるが、それで貧血が改善するのは治療前のエリスロポエチン値が低い一部の症例である [1, 2]。Transforming Growth Factor-beta を捕捉するルスパタルセプトは環状鉄芽球を有するMDS症例の貧血改善に有効だが、MDSの大多数である環状鉄芽球を有さない症例では効果が乏しい [3]。

腎性貧血に対して保険適用となっている低酸素誘導因子-プロリルヒドロキシラーゼ (Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase=HIF-PH) 阻害薬は、正常酸素下でHIF1 α を安定化し、HIF1 α が内因性エリスロポエチンの産生を促進し、また鉄代謝を正常化することで腎性貧血を改善する。腎性貧血のみならずMDSにおいてもこのHIF-PH阻害薬によって造血障害が改善する可能性があり、国内外で臨床試験が進行中である [4, 5]。我々は先行研究で (未発表)、腎性貧血を併発しているMDS 17症例においてHIF-PH阻害薬ダプロデュスタット (一般名、販売名はダーブロック) 内服で、服用6ヶ月以内に5割の症例で血液学的奏効が得られる事、腎性貧血における臨床試験結果と遜色ない副作用発現頻度であることを確認した。しかしながら輸血後鉄過剰症となっている症例では貧血改善効果が得られなかった。

本研究の目的は輸血後鉄過剰症を有するMDSに対してHIF-PH阻害薬がなぜ効果が乏しいのか、その機序を明らかにする事である。そのため、腎性貧血を併発しているMDS症例を、治療前の輸血後鉄過剰症の有無や治療効果で層別化し、HIF-PH阻害薬服用後の鉄代謝や造血反応の変化を比較する本研究を計画した。

2. 研究方法

1) 研究対象

東海大学医学部付属病院 血液腫瘍内科外来、海老名メディカルプラザ 内科外来および小澤病院 血液内科外来で新規に診断もしくは過去に診断された腎性貧血を伴う骨髄異形成症候群で、腎性貧血に対してダーブロック治療を要する患者。

2) 実施期間

実施許可日 から2029年3月31日

3) 研究方法

研究同意を頂けた骨髄異形成症候群症例を対象に、腎性貧血と同様下記の通りダーブロック錠を処方する。

内服を開始して3ヶ月後に採血、骨髄検体を採取する。

ダーブロックを1回2mg (Hb 9.0g/dL以上) 又は4mg (Hb 9.0g/dL未満) を開始用量とし、1日1回経口投与する。

ヘモグロビン濃度が急激に4週以内に2.0g/dLを超える等、急激に上昇した場合は速やかに減量または休薬する等、適切な処置を行う。

ヘモグロビン濃度に応じて下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行う。また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開する。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に(4週以内に2.0g/dLを超える) 上昇した場合には、速やかに減量又は休薬する。

段 階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

○血液検査

血液学的検査：WBC (neu, mono, lympho, eosino, baso)、RBC、Hb、Ht、PLT

凝固機能：PT/INR、APTT、D-dimer

生化学的検査：ALP、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、アミラーゼ、CK、T-Bil、TP、アルブミン、BUN、UA、クレアチニン、Na、K、Fe、TIBC、UIBC、フェリチン、HbA1c、グルコース、エリスロポエチン、ヘパシジン*、エリスロフェロン*

○骨髄検査：有核細胞数、巨核球数、細胞分画、鉄染色、染色体G-band検査、リボ核酸シーケンシング*、シングルセルリボ核酸解析*

*：

保険適用外の検査であり、研究費を用いて検査を行う。保険適用外の検査のため検体には氏名などの個人情報が出ないように仮名加工処理して(対応表あり)、凍結保存する。

通常診療時の検査に上乗せして以下の量を採取する。

- ・採血検体 (10mL)
- ・骨髄検体 (10mL)

検査時にそれぞれを解凍し、鉄代謝因子の測定や、リボ核酸シーケンシング・シングルセルリボ核酸解析を行う。

4) 研究成果の公表

学術集会および学術論文等で研究成果を公表する。ただし研究対象者の秘密(プライバシー)を保全する。

3. 試料・情報

4. 外部への試料・情報の提供

個人が特定できる情報(氏名、住所、生年月日など)は除外した形でデータ集積を行います。データの紛失・改ざん・漏洩などを防ぐためデータベースへのアクセスはID・パスワード等、適切に管理しています。

収集した匿名化データは海外含む学術研究施設に提供されますが、診療の質評価および研究目的以外には使用致しません。研究成果は個人が特定できないような形で発表を行います。

2. 本研究責任者およびお問合せ先

本研究にご質問がありましたら下記の連絡先までお問合せください。お申し出によりそれ以降の分析から個人データを除外することは可能ですが、お申し出時点より前の分析および発表済の研究結果からの削除は出来ない場合がありますのでご承知くださいますようお願い致します。

施設名 : 海老名メディカルプラザ
住所 : 神奈川県海老名市中新田 439-1
電話 : 046-292-0222
研究責任者 : 内科 原 隆二郎