

# 不応性貧血（骨髄異形成症候群）

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）

不応性貧血(骨髄異形成症候群)の診断基準と診療の参照ガイド  
改訂版作成のためのワーキンググループ

### 【責任者】

黒川 峰夫 東京大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

### 【メンバー】

石川 隆之 神戸市立医療センター中央市民病院免疫血液内科  
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分子医療部門分子治療研究分野  
三谷 絹子 獨協医科大学医学部内科学（血液・腫瘍）  
中畑 龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門  
岡本真一郎 慶應義塾大学医学部血液内科  
村手 隆 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻  
松田 晃 埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科  
通山 薫 川崎医科大学検査診断学  
大屋敷一馬 東京医科大学内科学第 1 講座  
直江 知樹 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学  
小川 誠司 東京大学医学部附属病院がんセンター  
がんゲノミクスプロジェクト  
鈴木 隆浩 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門  
木村 昭郎 広島大学原爆放射線医学研究所放射線災害医療研究センター  
血液・腫瘍内科研究分野  
谷本 光音 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科学  
真部 淳 聖路加国際病院小児科

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
特発性造血障害に関する調査研究  
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年）3 月



1章 緒言.....	61
2章 疾患概念.....	61
3章 診断.....	61
1) 診断基準.....	61
2) 鑑別診断.....	63
3) 病型分類.....	65
(1) FAB分類.....	65
(2) WHO分類第4版.....	66
(3) WHO分類第4版でMDSに関係するもの.....	68
(4) FAB分類とWHO分類第4版による診断での比較.....	72
4) 重症度分類.....	73
4章 病因・病態.....	73
5章 疫学.....	74
6章 臨床像.....	74
7章 検査所見.....	75
1) 末梢血液所見.....	75
2) 骨髄所見.....	76
3) 骨髄染色体核型所見と国際予後スコアリングシステム (IPSS) に基づく区分.....	77
4) その他.....	78
8章 予後.....	78
1) International Prognostic Scoring System (IPSS).....	78
2) IPSS以降に提唱された主な予後因子.....	81
(1) 赤血球輸血依存性.....	81
(2) 複数血球系列の異形成.....	81
(3) 骨髄生検標本での評価.....	81
(4) 分子生物学的特性.....	81
(5) comorbidity index (CI).....	81
3) 新たに提唱された予後予測システム.....	81
(1) WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS).....	81
(2) M.D. Andersonがんセンターの予後予測システム.....	82
9章 治療指針.....	83
1) 指針作成の根拠.....	83
2) 層別化.....	83
(1) エビデンスならびにエビデンスに基づいた勧告のレベル.....	83
(2) リスクによる層別化.....	83
3) 低リスク群骨髄異形成症候群.....	84
4) 高リスク群骨髄異形成症候群.....	87

目 次

---

10章 未解決の問題と将来展望.....	89
参考文献.....	91

## 1 章 緒言

骨髄異形成症候群 ( myelodysplastic syndrome : MDS ) は造血細胞の異常な増殖とアポトーシスによる細胞死によって特徴づけられる造血器腫瘍である。1982年のFrench-American-British ( FAB ) 分類は簡潔・明解な点が高く評価されてきた<sup>[1]</sup>。しかしその後、MDSの病態の解明が進むにつれ、MDSが非常に多様性に富んだ疾患であることが明らかとなった。そのような背景の中、2001年にWorld Health Organization ( WHO ) 分類第3版が提唱され<sup>[2]</sup>、FAB分類と並行して用いられてきたが、2008年にWHO分類第4版として改訂され<sup>[3]</sup>、より深く臨床の場に浸透するようになった。また、予後予測因子としてFAB分類に基づいたIPSSが提唱され広く用いられてきたが<sup>[4]</sup>、新しくWHO分類に基づいたWPSSが提唱された<sup>[5]</sup>。また既存の治療法の見直しや新たな位置づけがなされるとともに、今までにない臨床効果が期待される薬物療法も登場してきている。そこで、現時点で得られている知見に基づいて、実際の診療を行う上で必要な情報を診療ガイドとしてまとめた。これが日常診療に役立てば幸いである。

## 2 章 疾患概念

MDSは、遺伝子異常をもつクローン性造血幹細胞疾患であり、単一あるいは複数の血球系の減少症、形態学的異形成、骨髄における無効造血、急性骨髄性白血病 ( acute myeloid leukemia: AML ) の発症リスクを特徴とする。MDSの病態は多様性に富み、類縁疾患との相互移行や接点が存在する。AMLとは芽球の割合で区別され、その境界はFAB分類で30%、WHO分類で20%である<sup>[1,2]</sup>。異形成を有していても芽球の割合が高ければAMLとされ、WHO分類ではAML with myelodysplasia-related changesに相当する。骨髄増殖性腫瘍 ( myeloproliferative neoplasm : MPN ) は無効造血や形態学的異形成所見が乏しい点でMDSとは区別されるが、どちらも造血幹細胞のクローン性異常に基づくと考えられている。形態学的異形成と分化を伴う骨髄増殖性を併せ持つ疾患をWHO分類第4版ではMDS/MPNという疾患単位にまとめた。一方、骨髄は低形成であるが異形成を認めるためにMDSと分類される症例もあり、再生不良性貧血 ( aplastic anemia: AA ) との境界が問題となる<sup>[6]</sup>。このような症例では免疫抑制剤が奏効するなど、病態という観点からもAAとの重なりがあることが考えられる。表1に骨髄異形成症候群と類縁疾患の特徴をまとめる。

表1 骨髄異形成症候群と類縁疾患

	血球減少	形態学的異形成	芽球比率
MDS	減少	あり	20%未満
MDS/MPN	様々、白血球は通常増加	あり	20%未満
MPN	一系統以上で増加	なし	20%未満
AML	白血球は様々、貧血・血小板減少あり	ときにあり	20%以上
AA	減少	ときにあり	5%未満

## 3 章 診断

### 1) 診断基準

MDSはAML、MPN、ならびに骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍 ( myelodysplastic / myeloproliferative neoplasms: MDS/MPN ) と連続的に接している。1982年のFrench-American-British ( FAB ) グループによるMDSの疾患概念の提唱と分類<sup>[1]</sup>は、MDSを異形成という共通項で括り、かつAMLとの境界やMDS内の病型分類を芽球比

率などで明瞭に区分することにより、MDSの理解と診療・研究の発展に大きく貢献した。その後、2001年に造血・リンパ組織の腫瘍を包括的に分類したWHO分類第3版<sup>[2]</sup>が公表された。しかし、WHO分類第3版でのMDSの病型分類<sup>[7]</sup>は、新規の分類というわけではなく、細胞形態学的診断に立脚しているFAB分類を基本的には踏襲し、一部に抗がん剤の治療歴の有無や染色体・遺伝子異常の情報を組み込んだものであった。WHO分類第3版は2008年に第4版<sup>[3]</sup>として改訂され、MDSの病型分類<sup>[8]</sup>にも若干の改訂があった。FAB

表2 不応性貧血(骨髄異形成症候群)の診断基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班(平成22年度改訂)

1. 臨床所見として、慢性貧血を主とするが、ときに出血傾向、発熱を認める。症状を欠くこともある。
  2. 末梢血で、1血球系以上の持続的な血球減少を認めるが、血球減少を欠くこともある。不応性貧血(骨髄異形成症候群)の診断の際の血球減少とは、成人で、ヘモグロビン濃度10g/dL未満、好中球数1,800/ $\mu$ L未満、血小板数10万/ $\mu$ L未満を指す。
  3. 骨髄は正ないし過形成であるが、低形成のこともある。
- A. 必須基準(FAB分類では、1), 2)が、WHO分類では、1)~4)が必須である)
- 1) 末梢血と骨髄の芽球比率が30%未満(WHO分類では20%未満)である。
  - 2) 血球減少や異形成の原因となる他の造血器あるいは非造血器疾患(表3)が除外できる。
  - 3) 末梢血の単球数が $1 \times 10^9/L$ 未満である。
  - 4) t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q12), inv(16)(p13;q22)またはt(16;16)(p13;q22)の染色体異常を認めない。
- B. 決定的基準
- 1) 骨髄塗抹標本において異形成(表4)が、異形成の程度の区分(表5)でLow以上である。
  - 2) 分染法、またはfluorescence *in situ* hybridization (FISH)法で骨髄異形成症候群が推測される染色体異常(表6)を認める。
- C. 補助基準
- 1) 骨髄異形成症候群で認められる遺伝子異常が証明できる。(例、RAS遺伝子変異、EVI1遺伝子発現亢進、p53遺伝子変異、p15遺伝子メチル化など)
  - 2) 網羅的ゲノム解析(マイクロアレイCGH(comparative genomic hybridization)法、single nucleotide polymorphisms arrays (SNP-A))で、ゲノム異常が証明できる。
  - 3) フローサイトメトリーで異常な形質を有する骨髄系細胞が証明できる。

診断に際しては、1.、2.、3.によって不応性貧血(骨髄異形成症候群)を疑う。

Aの必須基準の1)と2)(WHO分類では1)~4)のすべて)を満たし、Bの決定的基準の1)(WHO分類では1)または2))を満たした場合、不応性貧血(骨髄異形成症候群)の診断が確定する。Aの必須基準の1), 2)(WHO分類では1)~4)のすべて)を満たすが、Bの決定的基準により、不応性貧血(骨髄異形成症候群)の診断が確定できない場合、あるいは典型的臨床像(例えば輸血依存性の大球性貧血など)である場合は、可能であればCの補助基準を適用する。補助基準は不応性貧血(骨髄異形成症候群)、あるいは不応性貧血(骨髄異形成症候群)の疑いであることをしめす根拠となる。

補助基準の検査ができない場合や疑診例(idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS)例を含む)は経過観察をし、適切な観察期間(通常6ヶ月)での検査を行う。

注1. ここでのWHO分類とは、WHO分類第4版を指す。

注2. 不応性貧血(骨髄異形成症候群)と診断できるが、骨髄障害をきたす放射線治療や抗腫瘍薬の使用歴がある場合は原発性としなない。

注3. 不応性貧血(骨髄異形成症候群)の末梢血と骨髄の芽球比率はFAB分類では30%未満、WHO分類では20%未満である。

注4. FAB分類の慢性骨髄単球性白血病(CMML)は、WHO分類では不応性貧血(骨髄異形成症候群)としなない。

注5. WHO分類第4版では、典型的な染色体異常があれば、形態学的異形成が不応性貧血(骨髄異形成症候群)の診断に必須ではない。

分類とWHO分類第3版 / 4版で上記の疾患との境界は、定義上異なっており、どちらの分類に従うかでMDSの診断基準は異なる。ここでのMDSの診断基準は、FAB分類を踏襲した基準に、WHO分類第3版に則して作成されているWorking Conference on MDS 2006のコンセンサスレポートの診断基準<sup>[9]</sup>を加味したものとした(表2)。

表3 骨髄異形成症候群と鑑別すべき疾患と病態

疾患と病態
巨赤芽球性貧血( ビタミンB <sub>12</sub> /葉酸欠乏 )
血清エリスロポエチン欠乏
薬剤性血球減少症( 薬剤起因性血液障害 )
慢性肝疾患、肝硬変
脾機能亢進症( 例：門脈圧亢進症 )
アルコール過剰摂取
重金属曝露( 例：鉛、ヒ素 )
銅欠乏
HIV 感染
Anemia of chronic disorders( 感染、炎症、癌 )
稀な貧血性疾患( 例：congenital dyserythropoietic anemia )
自己免疫性血球減少症
( 例：特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス )
血球貪食症候群
感染症
癌の骨髄転移
白血病( 例：急性骨髄性白血病 )
骨髄増殖性腫瘍( 例：原発性骨髄線維症 )
再生不良性貧血
発作性夜間ヘモグロビン尿症
Idiopathic cytopenia of undetermined significance
大顆粒リンパ性白血病
悪性リンパ腫
多発性骨髄腫

## 2) 鑑別診断

慢性の血球減少を呈し、反応性の形態異常を来しうる除外すべき疾患として、感染性疾患( 結核、感染性心内膜炎、HIV 感染など )、炎症性疾患( SLE、サルコイドーシス、炎症性腸疾患など )、アルコール過剰摂取、薬剤性血球減少症( 抗結核薬など )、栄養障害( 銅欠乏、葉酸欠乏など )、肝疾患のほか、先天性の造血異常、悪性貧血、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、血球貪食症候群などの造血器疾患が挙げられる(表3)。MDSの診断に際しては、これらを慎重な病歴の聴取と理学所見、検査所見の検討により慎重に鑑別しなければならない。一方、“idiopathic cytopenia(s) of undetermined significance (ICUS)”<sup>[9]</sup>、特発性血小板減少性紫斑病、原発性骨髄線維症などは鑑別に経過観察を必要とすることがある。

表4 特発性造血障害に関する調査研究班・不応性貧血( 骨髓異形成症候群 ) の形態学的診断基準作成のためのワーキンググループによる異形成の分類( 文献<sup>[10][11]</sup>の一部改変)

---

カテゴリー A : 骨髓異形成症候群に特異性が高い異形成

---

- Granulocytic series ( 好中球系 )
    - hypo-segmented mature neutrophils ( Pelger ) : 低分葉好中球 ( ペルゲル核異常 )
    - degranulation ( a- or hypogranular neutrophils : Hypo-Gr ) : 脱顆粒 ( 無または低顆粒好中球 )
  - Megakaryocytic series ( 巨核球系 )
    - micromegakaryocytes ( mMgk ) : 微小巨核球
  - Erythroid series ( 赤血球系 )
    - ring sideroblasts ( RS ) : 環状鉄芽球
- 

カテゴリー B

---

- Granulocytic series ( 好中球系 )
    - small size or unusually large size : 小型または大型好中球
    - irregular hypersegmentation : 過分葉核好中球
    - pseudo Chediak-Higashi granule : 偽Chediak-Higashi顆粒
    - Auer rod : アウエル小体
  - Megakaryocytic series ( 巨核球系 )
    - non-lobulated nuclei : 非分葉核
    - multiple , widely-separated nuclei : 分離多核
  - Erythroid series ( 赤血球系 )
    - nucleus ( 核 )
    - budding : 核辺縁不整
    - internuclear bridging : 核間( 染色質 ) 架橋
    - karyorrhexis : 核崩壊像
    - multinuclearity : 多核赤芽球
    - hyperlobation : 過分葉核赤芽球
    - megaloblastoid change : 巨赤芽球様変化
    - cytoplasm ( 細胞質 )
    - vacuolization : 空胞化
    - PAS positive : PAS陽性
-

表5 特発性造血障害に関する調査研究班・不応性貧血(骨髄異形成症候群)の形態学的診断基準作成のためのワーキンググループによる異形成の程度の区分<sup>[10][11]</sup>

High
High は下記の 1 または 2 と定義する
1. Pelger $\geq 10\%$ または Hypo-Gr $\geq 10\%$ で、mMgk $\geq 10\%$
2. RS $\geq 15\%$
Intermediate
2 ~ 3 系統で異形成(カテゴリー A と B の合計) $\geq 10\%$
Low
1 系統で異形成(カテゴリー A と B の合計) $\geq 10\%$
Minimal
1 ~ 3 系統で異形成(カテゴリー A と B の合計) = 1 ~ 9 %
Pelger : hypo-segmented mature neutrophils 低分葉好中球
Hypo-Gr : degranulation (a- or hypogranular neutrophils) 脱顆粒好中球
mMgk : micromegakaryocytes 微小巨核球 RS : ring sideroblasts 環状鉄芽球

表6 診断時に不応性貧血(骨髄異形成症候群)で認められる染色体異常<sup>[8]</sup>

染色体異常	MDS	t-MDS	染色体異常	MDS	t-MDS
不均衡型			均衡型		
+8*	10%		t(11;16)(q23;p13.3)		3%
-7 or del(7q)	10%	50%	t(3;21)(q26.2;q22.1)		2%
-5 or del(5q)	10%	40%	t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
del(20q)*	5-8%		t(2;11)(p21;q23)	1%	
-Y*	5%		inv(3)(q21q26.2)	1%	
i(17q) or t(17p)	3-5%		t(6;9)(p23;p34)	1%	
-13 or del(13q)**	3%				
del(11q)	3%				
del(12p) or t(12p)	3%				
del(9q)	1-2%				
idic(X)(q13)	1-2%				

\* 形態学的基準を満たさない場合は、これらの染色体異常の単独の存在のみでは不応性貧血(骨髄異形成症候群)と診断できない。それ以外の染色体異常は、原因不明の持続的血球減少がある場合は、形態異常が明らかでなくても、不応性貧血(骨髄異形成症候群)の可能性を示す根拠となる。

\*\*WHO 分類第4版(文献[8])では単独でMDSと診断する核型とされているが、13q-を持ち免疫抑制剤への反応が良好な再生不良性貧血の病型が報告されている[12]。

### 3) 病型分類

#### (1) FAB分類

従来よりMDSの病型分類はFAB分類に基づいていた。FAB分類ではMDSの病型分類は、骨髄および末梢血における芽球の比率、骨髄の環状鉄芽球の頻度、アウエル小体の有無、末梢血単球数で、不応性貧血(refractory anemia, RA)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ringed sideroblasts: RARS)、芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts: RAEB)、移行期RAEB(RAEB in transformation: RAEB-t)

慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia: CMML) に分けられる (表7)。FAB分類では骨髄での芽球比率が30%未満のものをMDSと診断し、30%以上の場合はAMLと診断する。また、骨髄全有核細胞 (all marrow nucleated cells: ANC) の50%以上を赤芽球が占めている場合には、非赤芽球系細胞 (non-erythroid cells: NEC) での芽球比率が30%以上の場合にはAML-M6と診断し、30%未満の場合のみMDSの診断となる。なお、ANC, NECの解釈については7章を参照のこと。

FAB分類ではRAは末梢血単球数1,000/ $\mu$ L未満、末梢血の芽球は通常1%未満、骨髄では芽球は5%未満で環状鉄芽球が15%未満と定義される。RARSはRAの芽球比率の基準を満たすもので、骨髄での環状鉄芽球が骨髄全有核細胞の15%以上のものである。RAEBは末梢血単球数1,000/ $\mu$ L未満、末梢血の芽球は通常5%未満、骨髄では芽球5~19%、アウエル小体は認めない。アウエル小体が見られる場合はRAEB-tに分類される。RAEB-tは末梢血の芽球は通常5%以上、骨髄では芽球20~29%であり、アウエル小体が見られる場合もある。CMMLの診断は通常、末梢血の単球数は1,000/ $\mu$ L以上で芽球は5%未満、骨髄では芽球20%未満である。

表7 FAB分類による骨髄異形成症候群の分類<sup>[1]</sup>

病型	末梢血所見	骨髄所見
RA	芽球 1%未満 単球 $1 \times 10^9/l$ 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球 15%未満*
RARS	芽球 1%未満 単球 $1 \times 10^9/l$ 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球 15%以上*
RAEB	芽球 5%未満 単球 $1 \times 10^9/l$ 未満	芽球 5~19% Auer 小体 (-)
RAEB-t	芽球 5%以上 Auer 小体 (±)	芽球 20~29% Auer 小体 (±)
CMML	芽球 5%未満 単球 $1 \times 10^9/l$ 以上	芽球 20%未満

不応性貧血(refractory anemia, RA)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ringed sideroblasts, RARS)、芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts, RAEB)、移行期の芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts in transformation, RAEB-t)、慢性骨髄単球性白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)

\* 骨髄全有核細胞に占める比率

## (2) WHO分類第4版

WHO分類第3版では、各系統で異形成ありと判定する閾値は10%であることが明示された。骨髄あるいは末梢血での芽球比率が20%以上の場合はAMLとすること、CMMLが「骨髄異形成/骨髄増殖性疾患 (myelodysplastic syndrome/ myeloproliferative diseases: MDS/MPD)」のサブグループに組み込まれたことがFAB分類からの大きな変更点であった。その他、WHO分類第3版ではRAおよびRARSが、異形成が多血球系におよぶ場合は、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症 (refractory cytopenia with multilineage dysplasia: RCMD) および多血球系異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症 (refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts: RCMD-RS) に細分類された。また、RAEBは骨髄での芽球比率などによりRAEB-1とRAEB-2に分割され、分類不能型骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, unclassifiable: MDS-

U) および染色体異常del(5q)を伴う骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q) chromosome abnormality: 5q- syndrome)のカテゴリーが新設された。t(8;21)(q22;q22);(AML 1/ETO), t(15;17)(q22;q12);(PML/RARα), inv(16)(p13;q22) または t(16;16)(p13;q22);(CBFβ/MYH11)の染色体異常が認められる場合も芽球の頻度の如何にかかわらず、AMLの範疇に分類され

表8 WHO分類第4版による骨髄異形成症候群の病型分類<sup>[8]</sup>

病型	末梢血所見	骨髄所見
RCUD RA; RN; RT	1-2系統の血球減少 <sup>1</sup> 芽球(-) またはごくわずか(1%未満) <sup>2</sup>	1系統で10%以上の細胞に異形成 芽球5%未満 環状鉄芽球15%未満*
RARS	貧血 芽球(-)	赤芽球系の異形成のみ 環状鉄芽球15%以上* 芽球5%未満
RCMD	血球減少(多くは2-3系統) 芽球(-) またはごくわずか(1%未満) <sup>2</sup> Auer小体(-) 単球1×10 <sup>9</sup> /l 未満	2系統以上で10%以上の細胞に異形成 芽球5%未満 Auer小体(-) 環状鉄芽球15%未満/以上*
RAEB-1	血球減少 芽球5%未満 <sup>2</sup> Auer小体(-) 単球1×10 <sup>9</sup> /l 未満	1-3系統に異形成 芽球5-9% <sup>2</sup> Auer小体(-)
RAEB-2	血球減少 芽球5-19% Auer小体(±) <sup>3</sup> 単球1×10 <sup>9</sup> /l 未満	1-3系統に異形成 芽球10-19% Auer小体(±) <sup>3</sup>
MDS-U	血球減少 芽球1%以下	異形成は1-3系統に10%未満であるが、MDSが推定される染色体異常がある。(表6参照) 芽球5%未満
MDS with isolated del(5q)	貧血 通常、血小板数は正常または増加 芽球(-) またはごくわずか(1%未満)	低分葉核をもつ巨核球が正常または増加 芽球5%未満 del(5q)の単独異常 Auer小体(-)

単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with unilineage dysplasia: RCUD)、不応性貧血(refractory anemia: RA)、不応性好中球減少症(refractory neutropenia: RN)、不応性血小板減少症(refractory thrombocytopenia: RT)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ring sideroblasts: RARS)、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multilineage dysplasia: RCMD)、芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts: RAEB)、分類不能型骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome-unclassifiable: MDS-U)、染色体異常 isolated del(5q)を伴う骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q): MDS with isolated del(5q))

1: ときに2系統の血球減少を認める。3系統の血球減少の時はMDS-Uに分類する。

2: 骨髄の芽球が5%未満で、末梢血の芽球が2-4%の場合は、RAEB-1と診断する。末梢血の芽球が1%のRCUDとRCMDは、MDS-Uに分類する。

3: 末梢血の芽球が5%未満、骨髄の芽球が10%未満でAuer小体を認める場合は、RAEB-2と診断する。

\* 赤芽球に占める比率

ることとなった。

WHO分類第4版では、WHO分類第3版に若干の改訂がされた。名称の変更では、WHO分類第4版では“ringed sideroblasts”が“ring sideroblasts”に、“myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q) chromosome abnormality: 5q- syndrome”が“myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q): MDS with isolated del(5q)”に、変更になっている。異形成の種類が若干増えたが大きな変更ではない。染色体異常の種類と頻度が示された(表6, 表11)。WHO分類第4版のMDSの病型分類<sup>[8]</sup>を表8に示す。(a)単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with unilineage dysplasia: RCUD)が新設され、その中にRA、不応性好中球減少症(refractory neutropenia: RN)、不応性血小板減少症(refractory thrombocytopenia: RT)が含まれる。(b)WHO分類第3版のRCMDとRCMD-RSは、WHO分類第4版では一括りに分類されRCMDとなる。(c)芽球増加がなく(末梢血1%未満、骨髄5%未満)でMDSと診断できる異形成を認めないものの、MDSが推測される染色体異常(表6)が認められる例をMDS-Uとした。また、RCUDまたはRCMDの基準を満たすが末梢血に芽球を1%認める例、RCUDの基準を満たすが汎血球減少を認める例もMDS-Uに分類される。(d)新たに小児骨髄異形成症候群(childhood myelodysplastic syndrome)のカテゴリーが追加され、その中で特に暫定的疾患単位として小児不応性血球減少症(refractory cytopenia of childhood: RCC)が設けられた。以上の4点がWHO分類第3版からWHO分類第4版への変更点のポイントである。

### (3) WHO分類第4版でMDSに関係するもの

#### a. CMMLの削除

CMMLは、骨髄増殖性腫瘍とMDSの特徴を併せ持つ単クローン性の骨髄系腫瘍で、FAB分類ではMDSの範疇である。WHO分類第4版では、CMMLは「骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: MDS/MPN)」のサブグループに組み込まれる。WHO分類第4版では、a. 末梢血の単球数は $1 \times 10^9/L$ 以上が持続、b. フィラデルフィア染色体とBCR-ABL1融合遺伝子がない、c. PDGFRA、PDGFRB遺伝子の再構成がない(好酸球増加を伴う例では特に除外が必要)、d. 末梢血、骨髄で芽球(前単球を含む)が20%未満、e. 1系統以上の血球に異形成がある、と定義される。しかし、明確な異形成がない場合においても、骨髄細胞に後天性のクローン性の染色体異常や遺伝子異常がある、または悪性腫瘍、感染、炎症などの原因が無く、単球増加が3か月以上持続する場合は、CMMLと診断してよいとされる。CMMLは骨髄・末梢血中の芽球(前単球を含む)比率により、CMML-1(芽球(前単球を含む)が末梢血で5%未満かつ骨髄で10%未満)とCMML-2(芽球(前単球を含む)が末梢血で5~19%、または骨髄で10~19%、あるいは芽球(前単球を含む)の数にかかわらず芽球にアウエル小体が見られる)に分けられる。

#### b. RAEB-tの削除

WHO分類第3版では骨髄あるいは末梢血での芽球比率が20%以上の症例はAMLと定義され、WHO分類第4版でもこの定義に変わりはない。したがって、骨髄での芽球比率により診断されていたFAB分類のRAEB-tおよび末梢血での芽球が20%以上のものは、WHO分類第4版でも全てAMLに分類される。しかしながら末梢血の芽球比率のみ、あるいはアウエル小体の存在のみにより診断されたRAEB-tはWHO分類第3版/第4版ではRAEB-2に分類される。

#### c. RCUD

このカテゴリーはWHO分類第4版で新設された。単一血球系統にのみに異形成を示す芽球増加がないMDSをまとめたものである。その中にはRA、RN、RTが含まれる。異形成を示す系統のみに血球減少を認めるこ

とが多いが、ときに2系統に血球減少をみとめる場合がある。異形成が1系統であるが、汎血球減少の場合はMDS-Uと定義される。異形成はクローン性造血の証拠とは必ずしもならず、非クローン性疾患でも異形成が認められる。軽微な異形成を認める血球減少症、例えばanemia of chronic disorders (ACD)、肝疾患、ウイルス感染症、再生不良性貧血、さらにはidiopathic cytopenia(s) of undetermined significance (ICUS)<sup>[8]</sup>などを慎重に鑑別しなければならない。また、薬物使用、化学物質曝露も異形成と血球減少の原因となる。したがって、クローン性を証明できない(例えば、正常核型)場合のRCUDの診断には、6か月程度の観察期間が必要である。本病型は、本邦においてはドイツと比較して頻度が高いことが報告されている<sup>[13,14]</sup>。

#### d . RCMD

FAB分類でRAやRARSに相当するが、その中で血液細胞形態の異形成所見の程度が強い例は、軽微な例と比較して、予後が不良で白血病移行のリスクも高い<sup>[15-18]</sup>。

WHO分類第3版では、FAB分類でRAに分類されていたもののうち、2系統に10%以上の細胞に異形成のみられる場合はRCMD、FAB分類のRARSのうち2系統以上で10%以上の細胞に異形成のみられる場合はRCMD-RSと分類された。しかし、RCMDとRCMD-RSを2つに分けるエビデンスは乏しく、WHO分類第4版ではRCMDとRCMD-RSは、一括りに分類されRCMDとなった。血球減少の基準(ヘモグロビン値10 g/dL未満、好中球数1,800/ $\mu$ L未満、血小板数10万/ $\mu$ L未満)を満たさない場合も、染色体所見(例えば、複雑型染色体異常などのMDSに特有な異常)、形態学的所見が明確であれば、RCMDと診断する。染色体異常はトリソミー8、モノソミー7、del(7q)、モノソミー5、del(5q)、del(20q)、複雑型染色体異常などを50%の症例に認める。RCMD(第3版のRCMDとRCMD-RS)はWHO分類第3版のRA/RARSと比較し、予後は不良である<sup>[19]</sup>。WHO分類第3版と同様にWHO分類第4版においても各系統の異形成の閾値は10%とされているが、この10%という閾値のもつ臨床的意義については十分に検討されたものとはいえない。WHO分類第3版の病型の臨床的意義について最も多数例を検討しているドイツのグループの報告<sup>[19]</sup>では、巨核球系の異形成の閾値については40%としている。本邦とドイツとの共同研究での本邦例の検討<sup>[20]</sup>でも巨核球系の異形成の閾値を10%とすることは、予後因子としては適切でないと報告され、WHO分類第4版でも巨核球系の異形成の閾値に関しては、今後の検討課題であるとされた。

#### e . RAEB-1とRAEB-2

FAB分類でRAEBと分類されたものは、予後と白血病移行リスクの違いにより、RAEB-1とRAEB-2にWHO分類第3版で分割された。WHO分類第4版では骨髄で芽球5-9%、または末梢血で芽球2-4%の場合はRAEB-1、骨髄で芽球10-19%、または末梢血で芽球5-19%の場合はRAEB-2とする。したがって、末梢血で芽球2-4%であれば、骨髄で芽球5%未満であってもRAEB-1となる。WHO分類第4版ではアウエル小体の取り扱いについて詳しく記載されている。例えば、RCMDやRAEB-1に合致する末梢血、骨髄の芽球比率であっても、芽球にアウエル小体があればRAEB-2と分類される。

#### f . 分類不能型MDS

WHO分類第3版では、どの病型にも該当しないものがこれに相当したが、WHO分類第3版と第4版ではMDS-Uの定義が全く異なる。WHO分類第3版においてMDS-Uの範疇であったRNとRTが、WHO分類第4版ではRAと同列に扱われ、RCUDの中に分類されることになった。WHO分類第4版では、芽球増加がなく(末梢血1%未満、骨髄5%未満)MDSと診断できる異形成を認めないものの、MDSが推測される染色体異常(表6)が認められる例をMDS-Uとした。また、RCUDまたはRCMDの基準を満たすが末梢血に芽球を1%認める例、RCUDの基準を満たすが汎血球減少を認める例もMDS-Uに分類される。MDS-Uと診断された例に

については、注意深い経過観察が必要であり、後に別の病型となった際は、病型の変更を行うことになっている。RCUDまたはRCMDの基準を満たすが末梢血に芽球を1%認めるタイプのMDS-Uは、RCUD/RCMDより予後が不良で、RAEBより予後が良好であると報告されている<sup>[21]</sup>。本邦例では、RCUDの基準を満たすが汎血球減少を認めるタイプのMDS-Uの頻度がドイツ例と比較し高いことが報告されている<sup>[14]</sup>。

#### g . MDS with isolated del (5q)

WHO分類第3版から、MDSで5番染色体長腕の欠失のみの染色体異常がみられるものが5q-syndromeとして新たに分類され、第4版でもMDS with isolated del(5q)という名称で踏襲されている。5q-syndromeはMDSの病型の中で唯一女性に好発する。一般的には大球性貧血を呈し、血小板数は正常ないしは増加する。末梢血芽球は1%未満で、骨髄での芽球は5%未満、低分葉核をもつ巨核球が正常または増加する。本邦では欧米と比較して頻度は低いことが報告されている<sup>[13 22 23]</sup>。5q-を有するMDSに対して、サリドマイドの誘導体であるレナリドミドにより、高い貧血改善効果と5q-クローンの減少・消失が認められると報告されている<sup>[24]</sup>。

#### h . 特殊型MDS(低形成MDS、線維化を伴うMDS)

約10%のMDS患者の骨髄は低形成で、低形成MDS(hypoplastic MDS)と呼ばれる。骨髄低形成と予後との関連は明らかではない。診断としては再生不良性貧血との鑑別が問題となる。また、有毒物質による骨髄障害や自己免疫性疾患を除外することも重要である。再生不良性貧血で用いられる抗胸腺細胞グロブリン等の治療が有効であることがある。約15%のMDS患者では、骨髄に線維化を伴い、線維化を伴うMDS(MDS with myelofibrosis: MDS-F)と呼ばれる。暫定的なMDS-Fの定義は、びまん性で粗大な細網線維(コラーゲン増加にかかわらず)と2系統以上の異形成である。grade 2-3の骨髄の線維化は予後不良因子であるという報告がある<sup>[25]</sup>。MDS-Fと診断される例の多くが、RAEBのカテゴリーである。骨髄塗抹標本では、通常診断は困難である。芽球の増加は、免疫組織化学(特にCD34染色)により明らかにされる。MDS-Fの特徴的な形態学的所見として、微小巨核球を含む一連の巨核球数の増加と強い異形成がある。骨髄の線維化は治療関連MDS、骨髄増殖性腫瘍、稀には反応性造血異常(例えば、HIV関連骨髄症など)においても認められるため、それらの除外が必要である。以前は急性骨髄線維症と呼ばれていた骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症(acute panmyelosis with myelofibrosis: APMF)と形態学的には類似するが、APMFは発熱と骨痛を伴い急激に発症する。

#### i . 小児MDSと若年性骨髄単球性白血病

WHO分類第4版では小児MDSのカテゴリーが設定された。小児のMDSは稀な疾患で、その頻度は小児造血器腫瘍の約5%である。先天性疾患や後天性血液疾患に続発する二次性MDSや化学療法後に続発する治療関連MDSと*de novo* MDSは、予後の違いや治療法の選択が異なるため、区別するべきである。ダウン症候群に関連するMDSはmyeloid proliferations related to Down syndromeとして、WHO分類第4版では「急性骨髄性白血病および関連前駆細胞腫瘍(acute myeloid leukemia and related precursor neoplasms)」のサブグループ内のカテゴリーとなる。暫定的疾患単位である小児不応性血球減少症(RCC)は、持続する血球減少があり、末梢血の芽球が2%未満、骨髄に異形成が認められ、芽球が5%未満の小児MDSを指す。RCCの多くの症例(75%)の骨髄は低形成を示す。RCCの診断には骨髄生検が必須であり、再生不良性貧血などとの鑑別が難しい例では、繰り返しの骨髄生検が必要である。

若年性骨髄単球性白血病(Juvenile myelomonocytic leukemia: JMML)は、乳幼児に好発する顆粒球系と単球系細胞増殖を基本とするクローン性疾患である。MPDとMDSの双方の特徴を併せ持ち、WHO分類第4版では「骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: MDS/MPN)」のカテゴリー

となる。末梢血の単球数は  $1 \times 10^9/L$  以上で、骨髄と末梢血の芽球と前単球の合計は20%未満である。Ph染色体、BCR-ABL1の融合遺伝子は検出されない。身体所見として、肝脾腫やリンパ節腫脹などが認められ、その他の検査所見では、年齢と比較してHb Fの増加、末梢血の未熟顆粒球、末梢血の白血球数の増加 ( $10 \times 10^9/L$  以上)、モノソミー7などのクローン性染色体異常、in vitro コロニー形成法でのGM-CSFに対する感受性亢進などが認められる。

#### j . RARS-T

WHO分類第3版でMDS/MPD, U ( unclassifiable ) のサブグループ中の暫定的疾患単位の血小板増加を伴った環状鉄芽球増加を伴う不応性貧血 ( refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis : RARS-T ) の血小板数の基準が60万/ $\mu L$ 以上から45万/ $\mu L$ 以上に下げられた。RARS-TはJAK2変異陽性例などが高率に認められることが判明し<sup>[26]</sup>、疾患単位となりうるかもしれないが、一方でMPNが病態進展の過程の二次的な異形成として環状鉄芽球が生じた可能性も挙げられ、WHO分類第4版でも「分類不能型の骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 ( Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms , unclassifiable : MDS/MPN , U ) 」サブグループの中の暫定疾患に置かれたままになっている。名称の“ ringed sideroblasts ”は“ ring sideroblasts ”に変更された。

#### k . 治療関連骨髄性腫瘍

WHO分類第3版では、化学療法あるいは放射線治療の後に発症するAML/MDSは治療関連AML/MDS ( acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes , therapy related ) として分類された。明確なgenotoxicな治療歴がある場合の芽球の頻度の如何にかかわらないカテゴリーであり、WHO分類第3版ではMDSの分類

表9 Idiopathic cytopenia of undetermined significance ( ICUS ) の基準 ( 文献<sup>[9]</sup> )

#### A . 定義

##### 1 . 6カ月以上持続する1血球系以上の血球減少

ヘモグロビン濃度  $< 11g/dL$  , 好中球数  $< 1,500/\mu L$  , 血小板数  $< 100,000/\mu L$

##### 2 . MDSの除外 ; BおよびCを参照

##### 3 . 血球減少の他の全ての原因の除外 ; BおよびCを参照

#### B . ICUSと診断するために必要な初診時項目

##### 1 . 詳細な病歴 ( 毒物、薬剤、細胞分裂に影響する事象など )

##### 2 . 脾臓のX線および超音波検査を含む臨床検査

##### 3 . 顕微鏡的血液分類と血清生化学検査

##### 4 . 骨髄組織学と免疫組織化学

##### 5 . 鉄染色を含む骨髄塗抹標本

##### 6 . 末梢血液細胞と骨髄のフローサイトメトリー

##### 7 . FISH法\*を含む染色体分析

##### 8 . 必要に応じた分子生物学的解析 ( 例えばTCR再構成 - 好中球減少の場合 )

##### 9 . ウイルス感染の除外 ( HCV , HIV , CMV , EBV , その他 )

#### C . 経過追跡中に推奨される検査

##### 1 . 1 ~ 6カ月間隔の血液検査、血液分類、生化学検査

##### 2 . MDSの疑いが強くなった場合は骨髄検査

\*提唱される最低限標準パネル : 5q31 , CEP7 , 7q31 , CEP8 , 20q , CEPY , p53 .

から外されAMLの中に分類された。WHO分類第4版では、治療関連AML/MDSは、名称が治療関連骨髄性腫瘍(therapy-related myeloid neoplasms)に変更され、「治療関連のAML、MDS、MDS/MPNが含まれ、急性骨髄性白血病および関連前駆細胞腫瘍(acute myeloid leukemia and related precursor neoplasms)」のサブグループ内のカテゴリとなる。WHO分類第3版では、アルキル化剤治療後あるいは放射線照射後にみられるものと、トポソメラーゼII阻害薬投与後にみられるものに細分類されていたが、多くの治療関連骨髄性腫瘍の患者は両方の治療を受けていることが多く、治療薬により細分類は実用的でないことを理由として、第4版では、その亜分類はなくなり、染色体異常を併記することを勧めている(例:therapy-related AML with t(9;11)(p22;q23))。

#### 1. ICUSとIDUS

新しいカテゴリーであるidiopathic cytopenia(s) of undetermined significance(ICUS)は、6か月以上持続する1系統以上の血球減少があり、染色体異常もなく、異形成もMDSの基準を満たさない頻度の異形成(10%未満)である。ICUSが疑われる例では、適切な期間での再評価と慎重な経過観察が必要になる。Working Conference on MDS 2006のコンセンサスレポートの診断基準を表9に示す。また、明らかな異形成と染色体異常があるものの、持続する血球減少を示さない症例に対しては、idiopathic dysplasia of undetermined/uncertain significance(IDUS)<sup>[27]</sup>という概念も提唱されている。IDUSは異形成があるが、血球減少はないか軽度で、MDSに典型的な染色体異常が認められることもあり、低分葉好中球やmacrocytosisが認められるため、末梢血検査でその存在を疑うことができるとされている。ICUSについてはWHO分類第4版にもその存在が記載され、コンセンサスが得られつつある概念といえる。しかし、IDUSに相当する症例の報告<sup>[28]</sup>は現状ではきわめて少ない。またWHO分類第4版の定義に従えば、IDUSに相当する症例の多くはMDSの範疇となると思われる。

#### m. 骨髄カウントと芽球比率の求め方(7章参照)

2008年にInternational Council for Standardization in Hematology(ICSH)により、FAB分類の骨髄全有核細胞(all marrow nucleated cells:ANC)と若干異なる定義の骨髄有核細胞分類(BM nucleated differential cell count:NDC)が示され、WHO分類第4版では、骨髄カウントと骨髄の芽球比率の求め方にこのNDCが採用されている<sup>[29]</sup>。詳細は7章を参照のこと。

#### (4) FAB分類とWHO分類第4版による診断での比較

基本的にWHO分類第4版では、FAB分類のRAはRCUD、RCMDまたはMDS with isolated del(5q)に診断される。FAB分類のRARSはRARSまたはRCMDに、FAB分類のRAEBはRAEB-1または-2に診断される。本邦例ではFAB分類のRAがMDS with isolated del(5q)となることは少ない。FAB分類のRAEB-tの大部分の診断はAMLになる。FAB分類は広く普及し、WHO分類第4版も基本的にはFAB分類を踏襲していることより、FAB分類とWHO分類第4版の両者が併記されていた方が理解しやすい。FAB分類の定義には曖昧な点があり、病型分類に苦慮する例も少なからず存在した。例えば、貧血以外の単一血球系統の血球減少があり、その血球系統のみに異形成をもち、骨髄と末梢血に芽球の増加がない場合(末梢血1%未満、骨髄5%未満)は、FAB分類の中では、おそらくRAとして分類されていたものと推測される。これらは、WHO分類第4版ではRCUDの中のRNまたはRTとなる。FAB分類では、異形成が各病型の共通項であったが、WHO分類第4版では、芽球増加がなく(末梢血1%未満、骨髄5%未満)でMDSと診断できる異形成を認めないものの、MDSが推測

される染色体異常( 表 6 )が認められる例はMDS-Uとされる。つまり、FAB分類ではMDSでなかった例がMDSと診断されることになる。これは、異形成という細胞形態学的所見がMDSの必須条件でないということを示し、注目される。FAB分類の中ではRAであった5q- syndromeが、WHO分類第3版以降、独立した病型となった。5q- syndromeは、細胞遺伝学的所見、形態学的所見、レナリドミドに対する治療反応性からみても、均一な臨床像であり、妥当な分類であったと評価できる。

#### 4) 重症度分類

重症度については8章に示す予後因子を用いるのが合理的と思われるが、参考までに平成16年度改訂版当診療ガイドにおける重症度基準を巻末の参考図表1として示す。

### 4章 病因・病態

骨髄異形成症候群(MDS)は遺伝子変異によっておこるクローン性疾患であり、原因が不明のものと、放射線照射、アルキル化剤やトポイソメラーゼII阻害剤等の抗腫瘍薬投与を契機に発症するものがある。

表6のようにMDSには特徴的な染色体異常が観察されることがあり、病因遺伝子探索の手掛かりとされてきた。近年では染色体転座の切断点の解析のみならず、マイクロアレイによるゲノムワイドな遺伝子変異の探索などの手法が導入され、広範な染色体欠失をもたない症例からも、病因に関係した遺伝子変異が同定されるようになった。

遺伝子変異の種類としては、染色体転座のほか、点突然変異やexon skipping・遺伝子プロモーター領域のメチル化・ゲノム欠失による遺伝子欠失などが挙げられる。またこれらの遺伝子変異をクラスIと呼ばれる細胞増殖の亢進をもたらす変異と、クラスIIと呼ばれる分化障害をもたらす変異に分類することがある。

染色体転座のうち、3q26に関係した転座in(3)(q21q26.2)ではEVI1の発現亢進がMDSの病因と考えられている。EVI1はZnフィンガー型の転写因子であり、分化抑制、増殖刺激、増殖抑制シグナルの遮断、アポトーシスの抑制などにより骨髄異形成症候群を発症させる。3q26異常のない症例でも発現が亢進している場合があり、EVI1遺伝子の発現亢進はMDS全体で3割程度に認められる。染色体転座によって形成される融合遺伝子がMDSの病因となることもある。11q23に位置するMLL遺伝子に関連する融合遺伝子、t(3;21)(q26.2;q22.1)によって形成される*AML1-EV11*、t(2;11)(p21;q23)によって形成される*NUP98-HOXD13*、t(6;9)(p23;q34)によって形成される*DEK-NUP214*などがその代表例である。これらの転座では、転写調節にかかわる分子の機能異常による遺伝子発現の変化や細胞内シグナル蛋白質の恒常的活性化などにより血球分化障害や細胞増殖亢進がもたらされる。

MDSにおいて点突然変異がみられる代表的な遺伝子にはサイトカイン受容体である*FLT3*および*FMS*、*RAS*癌遺伝子、転写因子*AML1*(*RUNX1*)、*p53*癌抑制遺伝子などが挙げられる。チロシンキナーゼ型受容体である*FLT3*の主な変異は傍膜領域のinternal tandem duplicationであり、MDSの約5%に認められる。この変異により*FLT3*のチロシンキナーゼ活性が恒常的に活性化される。そのほか、骨髄増殖性腫瘍において同定された*JAK2* V617F変異や*MPL* W515L変異がMDS、特にring sideroblastや血小板増多を伴う症例においても認められるとの報告があるが、その頻度などについては不明の点が多い。*RAS*遺伝子の変異では*RAS*のGTPase活性が低下し活性化型*RAS*が蓄積するが、これはMDSの10%程度に観察される。転写因子*AML1*の変異は特に病期の進展した骨髄異形成症候群の2~3割に観察される。変異型*AML1*は正常の*AML1*の機能を失っているか、あるいは正常の*AML1*機能に対する抑制能を獲得している。これによって*AML1*の機能不全がもたらされ、造血異

常がおこる。p53の変異は主にDNA結合領域に観察される。その頻度は骨髄異形成症候群の10～15%と報告されており、やはり病期の進んだ症例に高頻度に観察される。

プロモーター領域のメチル化は細胞周期制御因子をコードする*p15<sup>INK4b</sup>*癌抑制遺伝子に観察され、その結果遺伝子発現が抑制される。これはMDSの約4割に認められ、特に芽球の増加した進行期の骨髄異形成症候群に高頻度に観察される。

ゲノムワイドな探索によって欠失が発見された病因遺伝子として、4番染色体長腕の微小欠失領域(4q24)から同定された*TET2*や5q-症候群で発見された病因候補である*RPS14*などが挙げられる。*TET2*は微小欠失の網羅的スクリーニングから同定され、MDS症例の約15%の症例において共通にミスセンス・ナンセンス変異が発見されている。疾患の候補遺伝子の一つとしてその機能について解析が行われている<sup>[30,31]</sup>。*RPS14*はリボソームRNAのプロセッシングにかかわる分子である。その機能低下により5q-症候群に特徴的な赤芽球系分化障害が引き起こされるが、MDSクローンの増殖にかかわる分子機序は未だに不明である<sup>[32]</sup>。そのほか、ゲノムワイドな病因遺伝子探索においては遺伝子をコードする配列のみならず、転写後の調節にかかわっているmicro RNAなどに注目した解析も行われ、知見が集積されつつある。

低形成を伴うMDSの一部においては、CD55・CD59の発現を欠くPNH型血球が存在し、免疫抑制療法に反応して血球減少が改善するなど、再生不良性貧血・PNHとの間にオーバーラップする病態が存在する。この病態ではHLA-DR15との関係が指摘されている。

## 5章 疫学

MDSは中高年齢者に好発するが、稀に若年者にも見られる。1982年のFAB分類提唱以来欧米ではMDSの疫学調査が行われており、欧米における患者年齢中央値は70歳で、有病率は10万人あたり3人とされている。本邦でも当時の厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班により全国的な調査が開始された。本邦における有病率は10万人あたり2.7人(1991年時点)であるが、次第に増加傾向にある。それが真の発生率増加か診断機会の向上によるものかは定かでないが、おそらく両方の要素があるものと思われる。

同研究班では15歳以上のMDS症例登録調査を1997年(1002例)<sup>[33]</sup>、その後新規登録調査を2003年に行った<sup>[34]</sup>。2003年の調査では、登録患者362例の年齢中央値は64歳で欧米に比してやや若く、また男女比は1.9:1であった。FAB分類による病型はRA 156例(43%)、RARS 18例(5%)、RAEB 105例(29%)、RAEB-t 52例(14%)、CMML 22例(6%)、不明・その他9例(3%)であった。

また、最近行われた低リスクMDSの日独比較研究によると、FAB-RAに分類される低リスクMDS患者においては、日本例では診断時年齢が有意に低いことが報告されており(中央値日本:57歳、ドイツ:71歳)<sup>[13]</sup>、症例をWHO第4版(2008)で再分類した場合、日本例ではRCUDが高頻度(日本:45%、ドイツ:19%)、MDS-Uが高頻度(日本:29%、ドイツ:3%)、RCMDが低頻度(日本:25%、ドイツ:58%)、5q-症候群が低頻度(日本:3%、ドイツ:20%)と報告されている<sup>[14]</sup>。

## 6章 臨床像

診断時の臨床症状の多くは血球減少に基づくもので、特異的なものはない。顔色不良、息切れ、動悸、全身倦怠感、脱力感、労作時の易疲労感といった貧血症状や、皮膚・粘膜の点状出血斑や、繰り返す鼻出血などの出血症状が初発症状となることが多いが、慢性に経過することを反映して、症状の発現時期は多くの場合ははっきりしない。健康診断で偶然血液異常所見を指摘されることが診断の端緒となることも多い。比較的

稀ではあるが、肺炎など感染症を来した後、血液所見の異常を指摘され、診断に至ることもある。

診断後、病気の進行に伴い種々の症状が見られるようになる。形態異常を伴う好中球は貪食能、殺菌能の低下を伴い、量的減少とあわせて、患者は易感染状態にある。細菌感染症は診断時のみならず、その後の経過において頻発し、死亡にいたる重要な要因となる。真菌やウイルスによる重篤な感染症も見られるものの、化学療法、免疫抑制療法施行中の患者以外ではその頻度は高くはない。一方、Sweet症候群（発熱と好中球浸潤による皮疹）、BOOPなどの非感染性肺浸潤、ベーチェット病類似の口腔内潰瘍および下部消化管潰瘍、単発性もしくは多発性関節炎など細胞性もしくは液性免疫の異常や好中球機能異常を疑わせる症状は経過中稀ならず認められる。

理学所見では、MDS/MPNとの境界例や、急性白血病へ進展しつつある例では高頻度に脾腫を認め、胸水、心嚢水貯留を伴うこともあるが、それ以外の患者では貧血と出血症状以外に腫瘍浸潤を疑わず所見を見ることは稀である。

## 7章 検査所見

MDSの血液学的特徴は末梢血における血球減少と芽球の出現、骨髄・末梢血における血球異形成像によって規定される。特発性造血障害調査研究班では多施設共同研究として成人MDSの症例登録をおこなってきたが、平成9年度に集計された1002例の報告が過去最大規模であり、その血算値等は参照ガイド第1版（平成17年）にて紹介した。今回はそれ以降平成15年までに集計された新規登録症例400例を対象としたデータ<sup>[34]</sup>に基づいて、主要な臨床検査所見を述べる。

### 1) 末梢血液所見

MDSはまず血球減少症として発見されることが多いが、今回のMDS登録400例における血算値を表10に示す。各項目とも検査値の症例差が大きいので、平均値よりも中央値で評価するほうが妥当であろう。貧血や血小板減少の程度は平成9年度調査の際よりもやや軽度であるが、より早期に発見された症例が多いためではないかと想像される。赤血球はMCV中央値104.0 flという値にも反映されているように軽度大球性のことが

表10 本邦MDS 400例の臨床検査値

検査項目	平均値 ± SD	中央値
赤血球数 (x10 <sup>6</sup> /μl)	2.62 ± 0.83	2.60
Hb濃度 (g/dl)	8.9 ± 2.4	8.8
ヘマトクリット (%)	26.8 ± 7.2	26.4
MCV (fl)	103.5 ± 11.1	104.0
網赤血球数 (%)	1.9 ± 1.4	1.6
網赤血球数 (/μl)	50503 ± 44497	39856
白血球数 (/μl)	4540 ± 6000	2900
好中球数 (/μl)	2060 ± 2808	1188
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /μl)	10.3 ± 11.3	7.0
NAPスコア	231 ± 115	244
血清鉄 (μg/dl)	138 ± 77	125
フェリチン (ng/ml)		260
エリスロポエチン (mU/ml)		199.8

多いが、大小不同や奇形赤血球もしばしば見られる。典型的なRARSでは小赤血球の集団を混じる二相性(dimorphism)を呈する。網赤血球数は減少傾向ながら、症例によるばらつきが大きい。好中球の形態異常としては、低分葉核好中球(ペルゲル核異常)や過分葉核好中球、巨大桿状核球や大型または小型好中球、脱顆粒(無または低顆粒好中球)、ペルオキシダーゼ陰性好中球など、血小板については巨大血小板がときに検出される。好中球アルカリホスファターゼ活性(NAPスコア)は一定の傾向なく、今回の調査では中央値244でほぼ標準的な値であった。

MDSの末梢血所見でさらに重要なのはしばしば芽球が出現する点である。芽球の出現は種々の疾患・病態で起りうるが、少数の芽球が継続的に出沒しかつ血球減少を伴っている場合はMDSを積極的に疑うべきである。

MDSにおける出血傾向は血小板数の減少に加えて後天的な血小板機能低下も一因になっていると考えられている。症例によって血小板凝集能や粘着能の低下、後天性の血小板顆粒欠乏などが指摘されている。

## 2) 骨髄所見

骨髄を評価する上で最も重要な点は、適切な検体を得て適切な標本を作成し、かつ良好に染色されていることである。このいずれが欠けても正しい評価は下せない。塗抹標本ではまず低倍率で大体の細胞密度を判定する。MDSでは一般に正ないし過形成骨髄を呈するが、十数%の症例では低形成である。ただし患者年齢や採取部位による相違も勘案する必要があり、骨髄生検や骨髄MRIなどを併用して総合的に判断するのが望ましい。巨核球の増減も低いし中倍率にて評価するが、微小巨核球の見落としがないか留意する。

細胞分類は通常500個カウントにより行う。ここでall nucleated bone marrow cells(ANC;骨髄全有核細胞)やnon-erythroid cells(NEC;非赤芽球系細胞)の定義を示し、骨髄芽球比率の標準的な算定法について述べる。まずWHO分類第4版<sup>[3]</sup>によると、ANCとしてカウントすべき細胞は、芽球、前単球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、杆状核好中球、分葉核好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、形質細胞、赤芽球、肥満細胞となっており、一方、巨核球は除外されている。ただし非骨髄系腫瘍細胞の明白な浸潤がある場合は、それらの細胞をMDS診断のための骨髄細胞カウントから除外する。またInternational Council for Standardization in Hematology(ICSH)ガイドライン<sup>[29]</sup>の見解では、bone marrow nucleated differential cell count(NDC;骨髄有核細胞分類)として芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、杆状核好中球、分葉核好中球、好酸球、好塩基球、肥満細胞、前単球、単球、リンパ球、形質細胞、赤芽球を含むとなっており、一方、巨核球、マクロファージ、骨芽細胞、破骨細胞、間質細胞、損傷した細胞、転移癌細胞は除く、となっている。ただしICSHガイドラインでは、ANCという言葉は混乱を避けるためが使われていない。

病型分類やAMLとの鑑別のためには骨髄芽球比率が決め手となるが、分子である芽球カウントに対して分母であるANCをリンパ球等非骨髄系細胞まで含めるのか、それとも非骨髄系細胞はカウントから除外するのか(改訂FAB分類<sup>[35]</sup>の方式)については意見の分かれる点であったが、現時点ではWHO分類第4版におけるANCとICSHガイドラインにおけるNDCをほぼ同義とみなして、非骨髄系細胞も含めて分母とする算定法が国際標準と考えられる(James Vardimanの私信に基づく)。そこで本参照ガイドにおいてANCとしてカウントすべき細胞は、[芽球、前単球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、杆状核好中球、分葉核好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、形質細胞、赤芽球、肥満細胞]とし、一方、[巨核球、マクロファージ、骨芽細胞、破骨細胞、間質細胞]は除外する。

この捉え方に則ると、NECとはWHO分類第4版におけるANC(非骨髄系細胞も含める)から赤芽球を除き、

さらにANCに含まれていた非骨髓系細胞 [リンパ球、形質細胞、肥満細胞] を除いた狭義の骨髓球系細胞分画 [芽球、前単球、前骨髓球、骨髓球、後骨髓球、杆状核好中球、分葉核好中球、好酸球、好塩基球、単球] ということになる。赤芽球がANCの50%以上を占める場合は、末梢血中芽球比率が20%未満で、骨髓中芽球比率がANCのうち20%未満かつ上記のNECのうち20%以上であればAML (M6) と診断される。一方芽球比率がNECの20%未満の場合はMDSと診断されるが、その病型はANCを分母とした芽球比率によって判定されることになる。

次に個々の細胞の異形成の有無に注目する。血液細胞の形態異常は無効造血の表現と考えられており、MDSの診断のためには重要な所見であるが、異形成像はMDSに特異的とはいえ、ビタミンB12や葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血の場合は異形成像がより顕著なことがあり、抗腫瘍化学療法後やコロニー刺激因子製剤投与によって異形成が誘発される場合もある。従って異形成をきたす他の要因を十分に考慮し、かつ除外することが必要である。MDSに見られる具体的な異形成の種類については別章で詳細に述べられるが、環状鉄芽球ring sideroblast、偽Pelger-Huët核異常(低分葉核)好中球、無顆粒好中球、微小巨核球の4つはとりわけMDSを特徴づける異形成所見として重視される<sup>[10]</sup>。異形成を示す細胞の頻度として、WHO分類第3版では該当血球系列の10%以上に見られるとき有意としているが、この閾値は概ねコンセンサスが得られている。

### 3) 骨髓染色体核型所見と国際予後スコアリングシステム (IPSS) に基づく区分

MDS患者骨髓の染色体異常は約半数の症例(精緻な解析報告では7割前後ともいわれる)に検出され、MDSの診断、クローナル造血の証明と予後予測や治療方針決定のためにきわめて重要な生物学的情報である。とくに5q<sup>-</sup>、-5<sup>-</sup>、-7<sup>-</sup>、+8、20q<sup>-</sup>などの頻度が多い。5q<sup>-</sup>症候群の場合は染色体分析が病型診断に直結する。今回のMDS登録症例で指摘された主な染色体異常を表11に示した。7番染色体の異常や3つ以上の複雑核型異常はIPSSの中で予後不良因子として挙げられている。

以上の検査情報から今回のMDS登録症例をIPSS<sup>[4]</sup>に基づいて区分した(表12, 13)。4区分上はInt-1、Int-

表11 MDSに見られる主な染色体異常(本邦400例の集計)

核型	症例数	頻度(%)*	染色体異常の中の頻度(%)
染色体異常あり	170	44.7	100.0
t(1;7)	6	1.6	3.5
inv(3)またはt(3;3)	4	1.1	2.4
-5または5q <sup>-</sup>	39	10.3	22.9
-7または7q <sup>-</sup>	41	10.8	24.1
-5/5q <sup>-</sup> かつ-7/7q <sup>-</sup>	20	5.3	11.8
+8	40	10.5	23.5
11q23異常	5	1.3	2.9
12p異常	10	2.6	5.9
13q <sup>-</sup>	5	1.3	2.9
20q <sup>-</sup>	16	4.2	9.4
3個以上の核型異常	63	16.6	37.1
染色体異常なし	210	55.3	
分析可能症例 合計	380	100.0	

\*400例のうち分析可能であった380例中の割合を示した。なお集計には一部重複がある。

2が多いが、スコアの分布を見渡すと0.5と2.0にピークが分かれていることがわかる。

5q-症候群に関しては本邦症例を調査したところMDS全体のわずか1.3%であり、欧米に比して非常に少ないことがわかった<sup>[23]</sup>。この傾向は東アジアに共通している。なお5q-と-5は従来まとめて論じられることが多いが、5q-を有する症例に対して-5をもつ症例群は大部分が-7の併存や複雑核型など明らかに予後不良例が多く、両群の生命予後は大きく異なっていることがわかった<sup>[23]</sup>。

MDSはヒトの前がん状態として注目を集めており、細胞の増殖能獲得をもたらす遺伝子変異(class I変異)と分化能喪失につながる遺伝子変異(class II変異)、細胞周期やアポトーシス関連分子の変異、さらに網羅的遺伝子解析によって分子病態に関する多数の情報が集積されつつある。

#### 4) その他

MDSにおける生化学検査結果の傾向としてLDHはしばしば上昇し、アイソザイムI、II優位で、無効造血による骨髄内溶血の結果と考えられている。ハプトグロビンは低下傾向、間接型ビリルビンはしばしば軽度上昇する。血清ビタミンB12濃度は正常ないし増加していることが多い。血清鉄は再生不良性貧血ほど高値ではないが、フェリチンは高値傾向である(表10)。赤芽球過形成を伴う症例やRARSのときにフェロカインテックスを施行すると、血漿鉄消失率の延長がないのに赤血球鉄利用率が低下するという無効造血パターンを呈するが、本法は現実にはもはや実施困難である。

単クローン性高ガンマグロブリン血症を合併する例がときにある。自己抗体陽性例は22%に見られるという。血中サイトカイン濃度については、再生不良性貧血やMDSのような造血障害による貧血のときは一般に血中エリスロポエチン(EPO)濃度が高値になるが、再生不良性貧血の場合に重症例ほど血中EPO濃度が高値を呈するのに対して、MDSでは病型による特定の傾向は見られない。同様に顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の血中濃度は再生不良性貧血で高値をとるが、MDSでは変動幅が大きく一定の傾向はない。

表面マーカー解析に関する知見を述べる。一部のMDS症例で発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:PNH)に特徴的なCD55、CD59陰性の赤血球や顆粒球の有意な増加が見られ、そのような症例では再生不良性貧血に準じた免疫抑制療法の効果が期待できると考えられている<sup>[36]</sup>。MDS芽球の表面マーカーは芽球濃縮法を用いることにより精度よく解析されたが、その報告によるとほぼすべてのMDS症例において芽球の性状はCD34+CD38+HLA-DR+CD13+CD33+である一方、ミエロペルオキシダーゼは過半数例が陰性であることがわかった。従ってde novoの急性骨髄性白血病の芽球よりもより幼若な段階にあると考えられた。またCD7高発現は予後不良因子と考えられた<sup>[37]</sup>。

特定のHLA型とMDSの発症については肯定的、否定的両方の報告があるが、免疫抑制療法との関連で検索されたNIHからの報告では、MDS(RA)患者集団におけるHLA-DR15陽性の頻度が一般白人集団に対して有意に高いことを指摘し、免疫抑制療法の有効性の予測が可能とされている。

## 8章 予後

### 1) International Prognostic Scoring System (IPSS)

FABグループによるMDSの概念の提唱後、血球減少の程度、骨髄での芽球比率、染色体異常、年齢などを用いたMDSの予後予測モデルが数多く提唱された<sup>[22,38-41]</sup>。より信頼度の高い予後予測システムを作成するため、日本を含む各国の研究者が患者情報をもちよってデータベースの作成を試みた。当時はMDSの治療として支持療法以外に有効なものがなかったため、診断時の所見から自然経過による予後予測が目標とされ、多

剤併用化学療法など強力な治療を行った患者はデータベースより除外された。また、二次性のMDSや白血球数 $12,000/\mu\text{L}$ 以上のCMMLも除外された。一方、WHO分類の提唱以前であり、骨髄での芽球比率は30%未満とされ、白血球数 $12,000/\mu\text{L}$ 未満のCMMLも含まれている。このようにして、信頼に足る臨床情報とフォローアップ期間を備え持つ816名の患者データベースが作成され、その解析により作成され、1997年に公表された予後予測システムがIPSSである<sup>[4]</sup>。

多変量解析の結果、生存ならびに白血病移行の危険因子として、骨髄での芽球比率、染色体異常様式、減少血球系列数、年齢(60歳以上で不良)、性(男性で不良)の5つが抽出された。その中から予後に与える影

表12 骨髄異形成症候群の予後判定のための国際予後判定システム (IPSS)

予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2
骨髄での芽球	<5%	5~10%	-	11~20%	21~30%
核型	良好	中間	不良		
血球減少	0/1 系統	2/3 系統			

リスク群	点数	50%生存	急性骨髄性白血病移行率
Low	0	5.7 年	19%
INT-1	0.5-1.0	3.5 年	30%
INT-2	1.5-2.0	1.2 年	33%
High	>2.5	0.4 年	45%

血球減少  
好中球 $<1,800/\mu\text{L}$   
Hb  $<10\text{ g/dL}$   
血小板 $<10\text{ 万}/\mu\text{L}$

核型  
良好：正常、 $20q^-$ 、 $-Y$ 、 $5q^-$   
中間：その他  
不良：複雑(3個以上)、7番染色体異常

表13 本邦MDS 400例のIPSSによる区分

IPSS	スコア	症例数(%)	IPSS 区分の比率(%)
Low	0	53 (15.0)	15 %
Int-1	0.5	104 (29.5)	48.5 %
	1.0	67 (19.0)	
Int-2	1.5	34 (9.6)	23.5 %
	2.0	49 (13.9)	
High	2.5	17 (4.8)	13 %
	3.0	24 (6.8)	
	3.5	5 (1.4)	
算定不能		47 (-)	-
合計		400	100 %

(%)は算定可能であった353例中の比率を示した。

響の特に大きい、骨髄での芽球比率、染色体異常様式、減少血球系列数をスコア化し、スコアを加算値を用いることで、生存期間ならびにAML移行率において4群に層別化された(表12)。FAB分類そのものはスコアの対象とされなかったが、その理由として、骨髄での芽球比率10%が予後予測に重要であったことと、予後予測における染色体異常の重要性が挙げられる。

WHO分類の普及、新規治療法の開発、染色体異常に関する知見の集積などにより、IPSSが古めかしくなったことは間違いない<sup>[42]</sup>。しかし、個々の患者の治療方針の決定や、臨床試験の適格性評価などにおいて、IPSSは現在においてももっとも信頼され、繁用されている(図1A, B)。

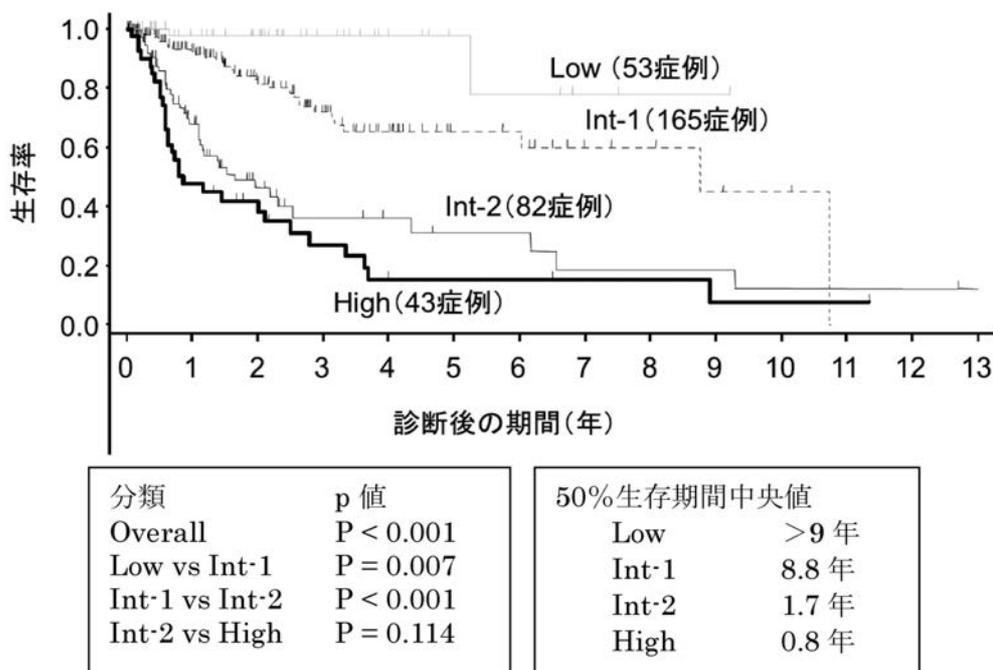


図1A 本邦のMDS 343症例のIPSS毎の全生存率

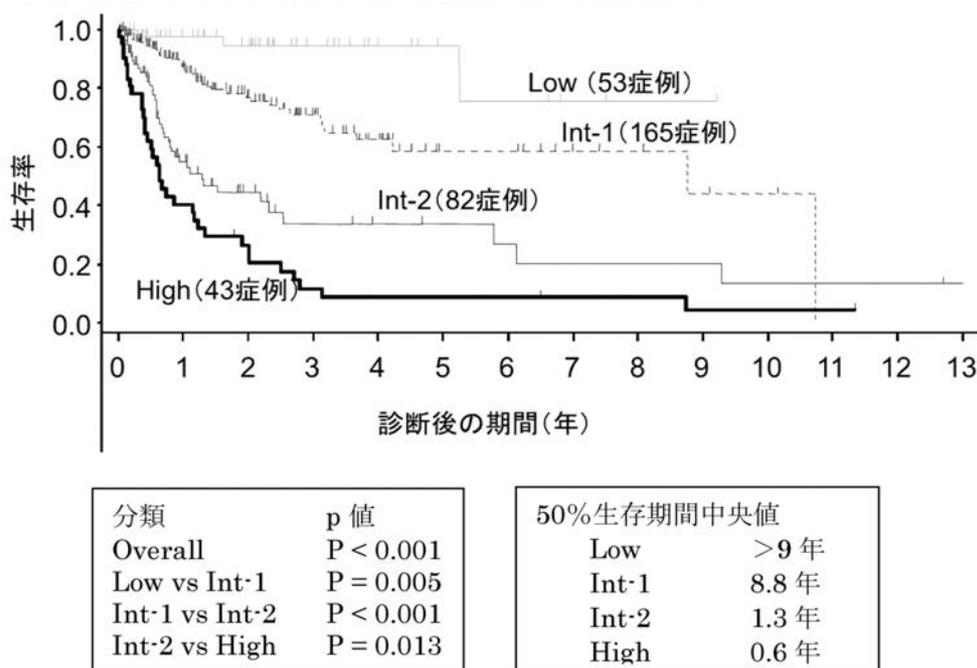


図1B 本邦のMDS 343症例のIPSS毎の無白血病生存率

## 2) IPSS以降に提唱された主な予後因子

### (1) 赤血球輸血依存性

IPSSでは複数血球系列の血球減少が独立した予後不良因子とされたが、その後の検討により、定期的な赤血球輸血を必要とすることもしくは貧血であることが、好中球減少や血小板減少以上に生存に悪影響を及ぼすことが示された<sup>[43,44]</sup>。赤血球輸血依存性は白血病移行には影響を与えないことから、輸血に伴う鉄過剰症を介して非白血病死亡を早めるものと推測されている。

### (2) 複数血球系列の異形成

FAB分類のRA、RARSのなかにも、短期間で白血病に移行する例がある。なかでも、複数の血球系列に異形成を伴うものは、赤芽球系列にのみ異形成を伴うものと比べ、予後不良の染色体異常を持つことが多く、生存期間も短いことが報告された<sup>[15]</sup>。WHO分類第3版でも、この知見が採用され、RCMD、RCMD-RSの提唱に至った。当初の後方視的な報告では、RCMDとRCMD-RSの生存曲線はRA、RARS、5q-症候群とRAEB-1の中間に位置するとされたが<sup>[43,45]</sup>、後に報告された前方視的解析では、RCMD、RCMD-RSとRAEB-1で生存曲線に差が見られていない<sup>[19]</sup>。

### (3) 骨髄生検標本での評価

異形成の評価や芽球比率の判定には主として末梢血ならびに骨髄の塗抹標本が用いられてきたが、単クローン抗体を用いた免疫染色法の進歩により、骨髄生検標本の病理組織学的検討の重要性が再認識されている。イタリアのグループは、線維化が強いことならびにCD34陽性細胞の集塊が見られることは、生存期間ならびに白血病移行の双方で、IPSSやWPSSと独立した予後不良因子であると報告した<sup>[25]</sup>。

### (4) 分子生物学的特性

最近発見されたTET2の遺伝子変異は、MDS患者の約2割に認められるが、TET2遺伝子変異を持つ例は白血病移行を来しにくく、IPSSと独立した予後良好因子であると報告された<sup>[30,46]</sup>。今後MDSにおいても、遺伝子変異に基づく分類ならびに予後の層別化がなされる可能性がある。

### (5) comorbidity index (CI)

主要臓器障害や各種既往症をスコア化したCIはAML患者に対する化学療法の予後予測に有用であることが知られている<sup>[47,48]</sup>。IPSSは疾患因子のみからなる予後予測因子であるが、MDSに対して支持療法以外の治療が可能となった現在では、治療の耐用性・安全性を評価する患者因子も予後予測に不可欠と予想される。米国で行われた大規模なコホート研究において、Charlson comorbidity index (CCI)はFAB分類の病型を問わず生存期間と相関することが報告された<sup>[49]</sup>。また、複数のレジストリーデータの解析においても、CIはIPSSなどと独立した予後予測因子と報告されている。CIにはCCIのほか、造血幹細胞移植の治療毒性の評価に最近作製されたhematopoietic stem-cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI)があるが、MDS患者の予後予測にはHCT-CIがCCIより優れているとされる<sup>[50-52]</sup>。

## 3) 新たに提唱された予後予測システム

### (1) WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)

イタリアのグループはWHO分類第3版をIPSSに導入するとともに、予後因子における赤血球輸血依存性の重要性を盛り込んだWPSSを提唱した(表14)<sup>[5]</sup>。IPSSは診断時の予後予測として開発されたが、WPSSは病状の変化にも対応しており、経過中のどの時点においてもそれ以降の予後予測に役立つことが特徴とされている。また、CMMLやRAEB-tを除くことで対象疾患が狭められたものの、WPSSでは予後別に5つのカテゴリ

表14 WHO分類に従った骨髄異形成症候群の予後予測システム(WPSS)

予後因子の配点	0	1	2	3
WHO 分類	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
核型*	良好	中間	不良	
赤血球輸血依存性	なし	あり		

リスク群#	点数
Very low	0
Low	1
Intermediate	2
High	3-4
Very high	5-6

\* 核型の配点は IPSS と同じ

# grade 2-3 の骨髄線維化があればリスク群分類を 1 つ高くする

リーに層別化し、最も低リスクの患者で、診断 2 年後にリスクカテゴリーが変わらなければ、生命予後は一般人と変わらない。一方、二次性MDSを除外していること、治療の主体が支持療法で強力な治療が行われればその時点で打ち切りとしていること、疾患背景のみによる層別化であることなど、進化版ではあるがIPSSと同様の限界を有している。このグループは2009年に骨髄の線維化の予後に与える影響を報告し、grade 2-3の骨髄の線維化があればリスク群を 1 段階上げる改定案を提唱した<sup>[25]</sup>。

(2) M.D. Andersonがんセンターの予後予測システム

MDSに対する新規薬剤の臨床試験が数多く行われている現状を背景に、M.D. AndersonがんセンターのKantarjianらは、過去の治療歴や原発性もしくは二次性を問わず、FAB分類におけるMDS患者すべてに応用で

表15 M.D. Andersonがんセンターより提唱された予後予測システム

予後因子	条件	配点	予後因子	条件	配点
PS	2 未満	0	骨髄芽球	5%未満	0
	2 以上	2		5-10%	1
年齢	60 未満	0		白血球数	11-29%
	60-64	1	2 万未満		0
	65 以上	2	2 万以上	2	
血小板数	20 万以上	0	染色体	下記以外	0
	5.0-19.9 万	1		7 番を含む異常 または複雑核型	3
	3.0-4.9 万	2	輸血歴		なし
	3.0 万未満	3		あり	1
Hb	12 以上	0			
	12 未満	2			

	score	生存中央値(月)	3 年生存率 (%)	6 年生存率 (%)
Low	0-4	54	63	38
Int-1	5-7	25	34	13
Int-2	7-8	14	16	6
High	>8	6	4	0.4

きる予後予測システムを提案した(表15)<sup>[53]</sup>。このシステムは、同センターを13年間に受診した1915名の患者データをもとに作られた。疾患の特性のみならず、患者の身体情報、過去の治療歴なども含めて解析され、その結果、身体情報として年齢とperformance statusが、治療歴からは赤血球もしくは血小板の輸血歴が独立した予後因子として採用された。また、染色体異常は7番の異常もしくは複雑型核型のみが独立した予後因子となった。この予測システムを用いることで、FAB分類によるすべてのMDS患者において、いつの時期でも予後予測が可能となる。単一施設のデータに基づくものであり、多施設による検証が望まれる。

## 9章 治療指針

### 1) 指針作成の根拠

本稿での治療指針作成にあたっては、日本の臨床現場での実情に則することを目的として、厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班により行われた低リスクMDSに対する免疫抑制療法の結果、朝長らによる日独不応性貧血比較研究、日本造血細胞移植学会の幹細胞移植適応ガイドライン<sup>[54]</sup>を中心に、現在までに提唱された海外でのガイドライン<sup>[55-57]</sup>を参照した。

現在国内で施行しうる治療(支持療法[鉄キレート療法を含む]、免疫抑制療法-保険適応外-、サイトカイン療法-保険適応外-、レナリドミド、アザシチジン(5-azacytidine)、化学療法、造血幹細胞移植)について欧米におけるこれらの薬剤の適応と国内外の臨床試験結果と合わせて概説した。

### 2) 層別化

#### (1) エビデンスならびにエビデンスに基づいた勧告のレベル

表16

エビデンスのレベル		勧告のレベル	
Ia	複数の無作為化比較試験のメタアナリシスにより得られたもの	A	強く推奨されるもの
Ib	少なくとも一つの無作為化比較試験により得られたもの		
IIa	少なくとも一つのよくデザインされた比較試験により得られたもの	B	一般的に勧められるもの
IIb	少なくとも一つのよくデザインされた研究的臨床試験により得られたもの		
III	よくデザインされた比較試験、症例対象研究などにより得られたもの		
IV	専門家委員会報告や権威者の意見	C	担当医、患者の自由意志できめてよい

#### (2) リスクによる層別化

MDSは多様性に富む疾患であり、たとえ同一病型であっても予後を含む病態は症例間に差がある。そのため治療法選択には患者のリスクに基づく層別化が必須である。現在広く用いられているのはInternational Prognostic Scoring System (IPSS) によるリスク分類<sup>[4]</sup>で、支持療法から同種造血幹細胞移植の適応まで、IPSSのLow/Intermediate-1とIntermediate-2/Highに層別化することが治療法の決定に有用であると報告されて

いる。一方で、化学療法の適応を考える上ではIntermediate-1と-2の扱いが問題になるとの指摘もある<sup>[58]</sup>。IPSSが発表された後に新たに提唱された予後予測として、WHO分類の理念を導入した新たな層別化に基づいた治療指針が提唱され<sup>[5]</sup>、詳細な染色体核型と予後との関連に関する研究や<sup>[59]</sup>、IPSS改訂の動きも見られることから、今後、新しい層別化方法が出てくる可能性が高い。今後の変化も考慮し、ここでは現時点で世界的に広く用いられているIPSSに基づく層別化を採用することとした。

なお、平成16年度版当診療の参照ガイドにおいては、伊藤、大屋敷らの報告に従い、造血不全と急性白血病移行のリスクならびに同種造血幹細胞移植の必要性により、低リスク、中間リスク、高リスクの3群への層別化が行われた(巻末参考図表2)。

### 3) 低リスク群骨髄異形成症候群

定義：IPSSでLowおよびIntermediate-1のもの

この群に含まれる患者はFAB分類でRAとRARSの大多数に相当し、血球減少を主症状とするものの、急性白血病への移行のリスクは低いことが知られている。WHO分類(2008)ではRCUD, RARS, RCMDの大部分とRAEB-1の一部がここに分類されることになる。また、日本人に多いといわれる形態学的異形成の程度が軽く、臨床的には汎血球減少を伴い白血病移行頻度の低い患者群もここに含まれる<sup>[16]</sup>。一般にこの群の患者においては骨髄不全への対策が治療の主目的になる。

この群では、原則として血球減少が軽度で自覚症状のない患者は無治療で経過観察する(IV, C)。症状を有する貧血(Hb 7-8g/dL以下)に対しては、年齢や生活状況を考慮しつつ赤血球製剤の輸血で対応するが(IV, C)、FAB分類での非RARS例、すなわち環状鉄芽球が15%未満の例や、血清エリスロポエチン(EPO)濃度低

表17 低リスク群骨髄異形成症候群の治療

保存的治療 (全年齢)	(エビデンス)
輸血 (赤血球/血小板)	IV
EPO (国内保険適応無し)	II
ダルベポエチン (国内保険適応無し)	II
G-CSF	IV
鉄キレート剤	III
<u>免疫抑制療法</u>	
CSA	III
ATG	II
<u>薬物療法</u>	
レナリドミド (5q 欠失、症状のある貧血・赤血球輸血依存例)	II
アザシチジン (他治療に不応の貧血、血小板・好中球減少)	III
<u>同種造血幹細胞移植</u>	III/IV
1) 適応	
全身状態良好、重要臓器障害無しかつリスクの悪化傾向があり、以下のいずれかを満たすもの	
高度の輸血依存性	
繰り返す感染症	
免疫抑制療法などの治療に対して不応	
2) ドナー	
HLA 適合血縁もしくは非血縁者、または HLA1 座不一致血縁者	
3) 前処置	
骨髄破壊的前処置	
細胞破壊強度を減弱した前処置 (高齢者、合併症を有する例)	

値(500 mU/mL以下)例においてはEPOの投与(国内保険適応外)により輸血回数の減少効果が示されている(IIa/IIb, B)<sup>[60]</sup>。EPO 40,000-60,000単位を週1-3回投与することで4-6週のうちに反応が得られるとされているが、通常のEPOが効きにくい例、RARS例でEPO濃度低値例にはG-CSFの併用が有効率を上昇させる<sup>[61]</sup>。EPOにより十分な反応を得るためには従来頻回の皮下注射が必要であったが、半減期の長いEPO製剤(Darbepoetin alpha)はこの問題点を解決するものと期待されている<sup>[62]</sup>(国内保険適応外)。EPO+G-CSF療法のIPSS Low, Int-1を中心としたMDS症例において白血球化に影響を与えないものの予後を改善させるという後方視的解析結果も有り<sup>[63,64]</sup>、欧米ではこの群のEPO非高値症例に対する第一選択の治療と考えられている。

レナリドミドはサリドマイドの誘導体で免疫調節薬(Immunomodulatory drugs)の一つで、多彩な薬理作用を有する薬剤である。低リスクMDSの貧血に対しても用いられ、赤血球造血の改善効果が認められている<sup>[23,65]</sup>。特に、5番染色体長腕の欠失(del 5q)を有するIPSSリスクlow/Int-1の赤血球輸血依存MDSに対しての赤血球造血促進効果は著しく、76%に治療反応が示されている。中央値で5.4 g/dLのヘモグロビン値の上昇を伴って高率(67%)に輸血依存からの脱却が見られ、さらに染色体レベルでの反応(10 mg投与例では半数以上)が73%に報告され、45%の例では細胞遺伝学的寛解もみられている<sup>[66]</sup>。臨床試験の多くがIPSSリスクlow/Int-1を対象とされていることもあって生存率の改善は、少なくとも第III相試験で示されていないが、この群に対する新たな治療薬である<sup>[24]</sup>。また、現在欧米ではレナリドミドとEPO製剤の併用による試験が実施されており、今後、両者の併用療法についての知見が得られるものと期待される。しかし、この条件を満たす症例は国内には多くない<sup>[23]</sup>。国内では2010年に5番染色体長腕部欠失を伴うMDSに対して承認されている(商品名レブラミド)。国内で本剤の適応にIPSSリスクに関する制限はないが、諸外国の使用ガイドラインから見ても現時点で実臨床では、IPSS low / Int-1かつ5番染色体長腕欠失例に対して用いるのが適当と考えられる<sup>[57]</sup>。一日10 mgを21日間内服し、7日間休薬する投与サイクルを繰り返す。血球減少、腹部症状、皮膚掻痒症が主な有害事象で、特に血球減少に対しては添付文書上、好中球、血小板数減少の程度によってレナリドミドの用量レベルを変更するようになっている。国内の11例に対する使用では、貧血の改善が全例、輸血非依存は5例中5例が達成し、ヘモグロビン上昇の中央値は6.0 g/dLであった。細胞遺伝学的完全寛解は評価可能10例中3例に認められている<sup>[66]</sup>。また、投与されたレナリドミドの80%以上が未変化体として尿中に排泄されることより、腎機能による投与量調節が必要である。さらに、レナリドミドはサリドマイドの誘導体で動物実験での催奇形性が認められ、ヒトにおいても催奇形性が懸念される。そのため医療サイドと患者サイドの双方で厳重な薬剤管理が必要であり「レブラミド適正管理手順」(RevMate, レブメイト)の遵守が求められている(レブラミド添付文書)。

ATGもしくはシクロスポリンによる免疫抑制療法もこの群の血球減少に対して有効である(保険適応外)。国内の経験では、血球形態に著しい異形成の見られない例で、65歳以下の患者には、シクロスポリン4 mg/kgの経口投与による免疫抑制療法が有効なことが多い(保険適応外)<sup>[67]</sup>(III, B)。反応例の多くはシクロスポリン依存性であり、長期投与に伴う細菌・真菌・ウイルスなどによる日和見感染症や、潜在的な悪性腫瘍の顕在化に注意を要する。シクロスポリンと比べ短期的有害事象が多い<sup>[68,69]</sup>が、欧米からはATG、あるいはATGとシクロスポリンとの併用の有用性が報告されている(保険適応外)(IIb, B)。MDSに対する免疫抑制療法の効果は、若年、HLA-DR15の存在、骨髄低形成と関連するという報告<sup>[70]</sup>や、高感度法によるPNHクローンの存在(0.003%以上)と有意に関連するとの報告がある<sup>[36]</sup>(III, B)。

本邦でも承認されたアザシチジン(5-azacytidine、商品名「ビダーザ」)はDNAメチル化阻害剤の一つで、欧米では既にMDSに対する治療薬として用いられている。本剤はRNA, DNAの両方に取り込まれるため、蛋白

質合成阻害による殺細胞効果とDNAメチル化阻害による細胞増殖抑制作用が報告されている。低リスク群に対してアザシチジンは一定の効果を示す。アザシチジンと支持療法との無作為化割り付け試験の一つに、輸血を必要とする、血小板減少が強い(あるいは血小板輸血を必要とする)または好中球減少が強い(経静脈的抗生剤投与が必要)という条件を満たすRA, RARS患者が20数%含まれていたが<sup>[71]</sup>、アザシチジン投与例では59%に血液学的反応が見られていた。NCCNガイドラインでも低リスクMDSの血小板減少や好中球減少症例、また種々の治療に反応しない貧血に対してアザシチジンを使用するようになっている<sup>[57]</sup>。しかし一方で、この群に対するアザシチジンの生存期間延長効果は明らかでなく、有害事象を考えると臨床試験として使用すべきとの発表もある<sup>[72]</sup>。本邦ではFAB分類におけるMDS全般への使用が可能であるが、添付文書にも記載されているように芽球比率5%未満の症例、その多くは低リスク群にあたるが、こういった症例に用いる際は適応を慎重に考慮する必要がある。本剤の有害事象として国内臨床試験において88.7%の好中球減少と84.9%の血小板減少が報告されており、治療によって少なくとも一過性に血球減少が悪化することが極めて高率に想定されるため、使用に際しては十分な対応が必要である(高リスクの項を参照)。

赤血球輸血依存性の患者における鉄過剰症は、肝臓、心臓など重要臓器の障害を来す深刻な問題であり、鉄キレート剤が併用されるが(III, B)、体内貯蔵鉄量の減少のためにはデフェロキサミンでは連日もしくは週5回の持続皮下・静脈内投与が必要とされ<sup>[73]</sup>、患者への負担は少なくない。経口鉄キレート剤であるデフェラシロクスはデフェロキサミンと比較して患者への負担が軽く、鉄キレート療法を実施しやすい。輸血による鉄過剰に伴う臓器障害やそのマネジメントについては諸外国を含め複数のガイドラインがある。国内では特発性造血障害に関する調査研究班から診療ガイドが出されており、それに沿った鉄キレート療法の実施が望ましい<sup>[74]</sup>(III)。

血小板減少や血小板の機能低下による出血症状に対しては血小板輸血を行うが、反復する輸血による同種抗体の産生を防ぐため、高度の血小板減少(0.5万/ $\mu$ L以下)を認める患者以外では、予防的血小板輸血を行うことなく、感染症併発時、粘膜出血や深部出血の見られる場合もしくは出血を伴う外科的処置の前後にとどめるのが望ましい(IV, C)。最近、欧米ではMDSに対する血小板造血刺激因子の検討が始まっている。まだ、有効性の結果は得られていないが、血小板減少に対する新たなアプローチである<sup>[75]</sup>。好中球減少の著しい例(500/ $\mu$ L以下)に対するG-CSFの皮下投与による感染症の予防効果は確立しておらず、漫然とした使用は推奨されない。しかし感染症併発時には、Sweet症候群などの悪化もしくは併発の恐れもあるが、十分量の抗生物質とともにG-CSFの併用が勧められる(IV, C)<sup>[76]</sup>。

この群に対する同種造血幹細胞移植の検討もなされている。決断分析の手法を用いた移植時期の解析では、IPSSリスクLow, Int-1の症例は病期が進行してからの移植の方が望ましいとされており、この群に対する同種造血幹細胞移植適応は慎重に判断する必要がある<sup>[77]</sup>。一般には、リスクの悪化又は悪化傾向がある症例、高度の輸血依存例、繰り返し感染症が見られる例、免疫抑制療法など他の治療に反応が見られない例が同種造血幹細胞移植の候補となる。移植の施行にあたっては、患者年齢、全身状態、ドナーとのHLA適合性等をも勘案し、患者の同意を十分に得ることが不可欠であることはいうまでもない。これらの条件を満たす患者の中でも、55歳以下でHLA一致同胞が得られる場合は高い長期生存率が報告されている<sup>[78]</sup>。非血縁者間骨髄移植やHLA一座不適合血縁者間移植などでは、長期生存率は10%程度低下することが知られている<sup>[79]</sup>。移植前処置は標準的なものを基本とするが、50~55才を目安としてそれを越えた症例や、重篤な移植関連毒性が予想される合併症を有する例<sup>[47]</sup>に対しては強度を減弱した前処置を用いた造血幹細胞移植(Reduced-intensity stem cell transplantation, RIST)を考慮する。一方、HLA 2座以上不適合血縁者をドナーとした移植、

非血縁臍帯血移植はいずれも臨床試験の枠内で施行されるべきである<sup>[54]</sup>。

現在、国内でこの群に対する保険治療として実施可能なのは、支持療法（輸血、感染症対策、G-CSF、鉄キレート療法）、レナリドミド、アザシチジン、同種造血幹細胞移植である。しかし、国際的にはサイトカイン療法、免疫抑制療法も一般診療として実施可能である。

#### 4) 高リスク群骨髄異形成症候群

定義；IPSSでIntermediate-2およびHighの全例

FAB分類でRAEBの一部とRAEB-tの大部分に、WHO分類では予後不良染色体を持つRAEB-1、RAEB-2の大部分、および一部のAMLに相当する。この群では腫瘍細胞、特に芽球など幼若成分の増殖に伴う自覚症状がみられることがあり、血球減少や白血病への進展リスクが高く、支持療法のみによる自然経過での予後は不良である。従って、根治的な治療法である標準的な同種造血幹細胞移植が施行可能であれば、原則としてこれを速やかに実施する。55歳未満の患者で、HLA血清学的1座不適合以内の血縁ドナーが存在し、同種移植に耐えられる全身状態の良好の症例が最も良い適応である(IIa, B)<sup>[80, 81]</sup>。同種造血幹細胞移植の予後不良因子として、予後不良染色体異常、骨髄芽球比率が高いこと、診断から移植までの期間が長いこと、ならびに年齢が挙げられており<sup>[78, 82, 83]</sup>、移植までの疾患コントロール目的以外で同種造血幹細胞移植前の寛解を目指した化学療法の意義については確立していないと考えられている<sup>[84]</sup>。血縁者にドナー候補者が存在しない場合、非血縁者間移植を検討するが(III, B)、移植までに要する時間を考慮すれば支持療法のみで移植の実施まで対応することは時に困難となる。しかし我が国の骨髄バンクからの報告ではRAEB, RAEB-tに対するHLA一致非血縁者からの移植も実施できると一定の長期生存が報告されており、特にHLA一致ドナーが得られれば代替ドナーとして考慮される。

また、高リスク群の一部、特に若年例で染色体異常、PS、罹病期間などの予後不良因子がない例では強力化学療法に対する反応性がよいとされており<sup>[85]</sup>、同種造血幹細胞移植が実施されない場合には治療の選択肢となる。こうした例以外への強力化学療法は、腫瘍量を減少させる目的で実施されるが、寛解に至っても化学療法のみによる持続期間は短い。低用量化学療法の効果は一般に限定的で、幼若細胞の一時的なコントロールは可能であるが予後を延長させ得るか明らかでない。高リスクMDSに対して強力寛解導入療法と低用量寛解導入化学療法を比較した国内の試験では、登録例数が不十分で統計学的な比較はなされていないものの、寛解率では強力療法群が高かったにもかかわらず(64.7% vs 43.9%)、2年全生存率ではほぼ同等であった(28.1% vs 26.0%)<sup>[86]</sup>。

この群に対して新規薬剤であるDNAメチル化阻害剤が予後を改善することが示されており、同種造血幹細胞移植、強力化学療法が実施されない例に対しては、まず、DNAメチル化阻害剤による治療を試みる。DNAシトシン残基のメチル化によって遺伝子発現が抑制されるが、MDSでは多くの遺伝子がメチル化を受けており、複製時のメチル化阻害によりこれが解除されて腫瘍性増殖の抑制がなされるものと期待されていた。米国におけるアザシチジンと支持療法の比較試験はMDSのすべての病型において、白血化を遅らせ、生存期間を延長し、QOLを改善することが報告され<sup>[71]</sup>、さらに欧米における高リスクMDSを対象とした通常治療(支持療法、低用量化学療法、強力化学療法)との第III相比較試験において生存期間の延長、白血病化までの期間延長が示された<sup>[87]</sup>。これまで同種造血幹細胞移植以外にMDSの予後を有意に改善できる治療法・薬剤はなかったため、MDSに対する新しい治療選択肢として極めて重要である。国内臨床試験(I/II相)の結果では、IPSS Int-2, Highの30例に対して使用されており、血液学的完全寛解はそれぞれの群で13.3%。骨髄寛解6.7%

ずつを合わせてそれぞれのリスク群において20%の寛解が得られている。また血液学的改善はそれぞれ38.5%、53.3%であった。アザシチジンは国内でも使用可能であり、根治的な治療としての同種造血幹細胞移植が実施できない高リスクMDS例ではまず、考慮されるべき治療と考えられる。75 mg/m<sup>2</sup>のアザシチジンを一日一回皮下注もしくは点滴静注にて7日間連日投与し、それを28日サイクルで繰り返す。本剤の有効性は約25%の例で4コース後にも出てくるとされており、明らかな疾患の増悪や有害事象による中止を除いて少なくとも4～6コースは継続した後に有効性を判断する必要がある。さらに、本剤は血液学的改善以上の反応があった例ではできるだけ長く投与する方が良いという考えもあり、標準的な投与期間(治療期間)は定まっていない<sup>[72]</sup>。しかし、アザシチジンによって一定の割合でMDS治癒例が出るという明らかなエビデンスはない。有害事象では前述のように、血球減少症が高率にみられ、国内試験で好中球減少(88.7%)、白血球減少症(84.9%)、血小板減少症(84.9%)、ヘモグロビン減少(69.8%)が報告されている。特徴的なものとして腎尿細管性アシドーシス(血清重炭酸塩低下)がある(国内試験での報告はない)。血球減少症の程度、腎機能(血清重炭酸塩の測定)によって投与量の調節が必要である(添付文書を参照)。なお、国内の試験成績は中間解析の結果を使用している。

化学療法の施行が不可避の場合はAMLに準じた多剤併用療法を行うが、MDSのみを対象として実施された強力化学療法の前向き試験は少ない<sup>[88]</sup>(IV,C)。国内の検討では一定の割合で寛解が得られることが分かっているが、化学療法のみによる長期生存は決して多くないと考えられている<sup>[89]</sup>。血縁ドナーが見出されない場合、化学療法を行うことなく、すみやかに非血縁臍帯血移植もしくはHLA 2座以上不適合血縁者間移植を行うことで優れた成績も報告されているが<sup>[90,91]</sup>、現時点では研究的治療の域を出ない。55歳以上65歳未満の患者でHLA一致同胞ドナーを有する臓器機能の保たれた患者にはRISTが試みられている<sup>[92,93]</sup>。RISTにおける移植前化学療法の必要性、移植前処置、GVHD予防法など、未解決の課題も多いものの、これらの患者に対する化学療法の成績も十分でないことからこの分野の臨床研究の進展が期待される。

なお、参考として、日本造血細胞移植学会による骨髄異形成症候群(成人)に対する造血細胞移植ガイドラインから、リスク別の移植適応を表18として示す<sup>[54]</sup>。

表18 日本造血細胞移植学会ガイドラインによるMDSに対する移植適応(抜粋)

IPSS (risk)	病型	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血移植 <sup>(3)</sup>
Low	RA/RARS <sup>(1)</sup>	CO	CO	Dev
Intermediate-1	RA/RCMD/RS <sup>(1)</sup>	CO	CO	Dev
	RAEB-1 <sup>(1)</sup>	CO	CO	Dev
Intermediate-2	RA/RCMD/RAEB-1	S	S	CO
	RAEB-2 <sup>(2)</sup>	S	S	CO
High	RAEB-1/2 <sup>(2)</sup>	S	S	CO

S : standard of care 移植が標準治療である(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO : clinical option 移植を考慮してもよい

Dev : developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

(1) 血球減少高度で血液補充療法依存性あるいは重症感染症・出血ハイリスクの症例で、他の保存的治療法無効の場合。

(2) 染色体異常が good prognosis を示す一部の症例では移植適応を慎重に考慮する。

(3) 患者年齢、臍帯血細胞数などにより CO または Dev となる。

## 10章 未解決の問題と将来展望

MDSの研究は、疫学・ゲノム異常・免疫異常など様々な観点から進んでおり、治療の進歩もみられている。しかしなお解決すべき項目が存在するため、この項で主な問題点と将来の展望を述べる。

緒言で述べたように、MDSは多様な病態を含む疾患群であるために、今後病態の解明が進むにつれて、疾患の分類・単位の再編成が行われるものと思われる。それにはRARS-Tのような暫定的項目に対する病態の研究が進み正しい分類に組み入れようとする流れと、MDSとその周辺疾患を、病態を手がかりとして再編成する流れが含まれる。特に後者の流れにおいて免疫異常による骨髄不全の病態把握が進むことで、免疫抑制療法の適応が最適化されることが期待される。周辺疾患との鑑別は、骨髄の異形成の判定が重要な役割を果たす。異形成の判断に関してはなるべく客観的な指標を導入する必要があり、国際的なレベルでの標準化が進められている。この指針で紹介した表4はその成果といえる。また第7章で詳細に解説されている芽球のカウント方法の統一は、診断に関わる重要な問題と考えられ、コンセンサスの確立が望まれる。

FAB分類を基にしたIPSSは既に多くの臨床試験で予後分類の方法として用いられ、臨床の現場にも導入されているが、新WHO分類の発表の後にこれを基にしたWPSSが提唱された<sup>[5]</sup>。WPSSの染色体異常の分類はIPSSと同じものが用いられているが、これには二つの問題点がある。まず、IPSSで用いられている染色体異常は分裂中期の核型分析に基づいているが、SNPsアレイを用いた分析結果を用いた方がより多くの異常を検出でき、さらに予後をよりよく反映することが示されている<sup>[94]</sup>。多数の症例の集積が進み、IPSSで用いられているよりも多くの種類の核型異常の意義が明らかにされつつあり、いずれそれらも組み込む必要があると考えられる。さらに、シアトルのグループは表面抗原の発現異常を基にしたスコアリングシステムとしてFCSSを提唱しており<sup>[95]</sup>、同種移植後の再発リスクの予想に有用であることが示されている。その他に、骨髄の線維化の予後不良因子としての意義も、今後の検討でより明確になることが望まれる<sup>[25]</sup>。さらに、RAS、FMS、P53、TET2遺伝子の変異やp15のメチル化など、予後と関連すると考えられている多くの遺伝子に関する異常が知られるようになった。このように、IPSSやWPSSの項目の改善、及びWPSSでは取り込まれていなかった因子を取り込む形で、新しい予後予測システムが作成されようとしている。

治療の進歩が今後WPSSに影響を与える可能性も考えられる。WPSSでは輸血依存性が予後に悪い影響を及ぼすことを反映し、輸血依存性の有無という項目を組むこんだものとなっている。しかしその後、鉄キレート療法の有用性が明らかになり<sup>[96]</sup>、標準的支持治療の中に取り込まれるようになりつつある。その結果、輸血依存性の予後不良因子としての影響の大きさは変化する可能性がある。WPSSに関するもう一つの問題は、治療法の決定に用いることが可能かという評価が十分でないことである。IPSSに基づいてMDSの患者を予後層別化した研究が多くあるのに比べ、今のところWPSSを基にした治療方針の設定とその評価の報告は少ない。これは今後解決されていくであろうと思われる。さらに、レナリドミドが奏効するとされる5q-症候群や<sup>[24]</sup>、免疫抑制療法が奏効するとされる若年者、HLA-DR15陽性の低リスクMDSなど<sup>[70]</sup>、特異的な治療の効果が示された患者群があり、これらの群の予後予測システムはWPSSなどのMDS全体に対する包括的な予後予測システムとは分けて考える必要性も出てくるものと思われる。

MDSの治療及び支持療法の分野では、諸外国で認可されている薬剤が我が国では使用できないケース(drug lag)や、学術的には有効性が確認されながら海外も含め導入に至っていないケースが多くみられる。平成22年の時点で、我が国でも鉄キレート剤のデフェラシロクスとレナリドミドが認可され、DNAメチル化阻害剤が認可された。しかし、低リスクMDSに対して効果が認められているエリスロポエチン、免疫抑制療法として用いられるシクロスポリンAやATGなど、多くの薬剤は使用できない。一刻も早く最良の治療法を提供出

来るようにするために、これらの薬剤の臨床試験を一層推進する必要がある。

移植に関しては、その位置付け・方法を含め、国際的にもいまだ不明なことが多い。MDSのリスク別の移植適応、移植のタイミング、移植前の化学治療による腫瘍量減量の意義、前処置の強度など、多くの問題が未解決のまま残されている。さらに脱メチル化剤を移植前後に使用することで、安全に腫瘍量を減らしたり再発を予防したりする試みがなされており<sup>[97]</sup>、その有用性も今後明らかにされる必要がある。

参考図表1 不応性貧血(骨髄異形成症候群)の重症度基準  
厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班(平成16年度改訂)

stage 1	軽症	下記以外
stage 2	中等症	骨髄で芽球 5%未満、かつ末梢血で芽球 1%未満で、以下の1項目以上を満たす ヘモグロビン濃度 10 g/dL未満 好中球 1,000/ $\mu$ L未満 血小板 50,000/ $\mu$ L未満
stage 3	やや重症	骨髄で芽球 5%未満、かつ末梢血で芽球 1%未満で、赤血球輸血を必要とするか、以下の1項目を満たす 好中球 500/ $\mu$ L未満 血小板 20,000/ $\mu$ L未満
stage 4	重症	骨髄で芽球 5%以上、10%未満、または、血小板輸血を必要とする
stage 5	最重症	骨髄または末梢血で芽球 10%以上、または感染症で2回以上入院の病歴がある。

参考図表2 低、中間、高リスク群への層別化とIPSSの関係(平成16年度版)

IPSS										
Low	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 0/1 良好 低								
Int-1	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 0/1 中間 低	<5% 0/1 不良 低	<5% 2/3 良好 低	<5% 2/3 中間 低	5-10% 0/1 良好 中間	5-10% 0/1 中間 中間	5-10% 2/3 良好 中間		
Int-2	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 2/3 不良 高	5-10% 2/3 中間 高	5-10% 0/1 不良 高	5-10% 2/3 不良 高	11-20% 0/1 良好 中間	11-20% 0/1 中間 高	11-20% 2/3 良好 中間	21-30% 0/1 良好 中間	
High	芽球 cytopenia 核型 リスク	11-20% 2/3 中間 高	11-20% 0/1 不良 高	11-20% 2/3 不良 高	21-30% 0/1 中間 高	21-30% 0/1 不良 高	21-30% 2/3 良好 高	21-30% 2/3 中間 高	21-30% 2/3 不良 高	

低リスク群 支持療法単独、もしくはサイトカイン療法、免疫抑制療法  
中間リスク群 待機の同種造血幹細胞移植もしくは化学療法  
高リスク群 すみやかな同種造血幹細胞移植もしくは化学療法

## 参考文献

- [ 1 ] Bennett , J . M . , D . Catovsky , M . T . Daniel , G . Flandrin , D . A . Galton , H . R . Gralnick , et al . ,  
Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes . Br J Haematol . 1982 ; 51 : 189-99 .
- [ 2 ] Jaffe , W . S . , N . L . Harris , H . Stein , J . W . Vardiman , eds . , *World Health Organization Classification  
of Tumors . Pathology and genetics , Tumor of Haematopoietic and lymphoid tissues* . 2001 : IARC Press ,  
Lyon , .
- [ 3 ] Swerdlow , S . H . , E . Campo , N . L . Harris , E . S . Jaffe , S . A . Pileri , H . Stein , J . Thiele , J . W .  
Vardiman , eds . , *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* . 2008 , Lyon ,  
France : IARC Press , .
- [ 4 ] Greenberg , P . , C . Cox , M . M . LeBeau , P . Fenaux , P . Morel , G . Sanz , et al . , International scoring  
system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes . Blood . 1997 ; 89 : 2079-88 .
- [ 5 ] Malcovati , L . , U . Germing , A . Kuendgen , M . G . Della Porta , C . Pascutto , R . Invernizzi , et al . ,  
Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic  
syndromes . J Clin Oncol . 2007 ; 25 : 3503-10 .
- [ 6 ] Maciejewski , J . P . , C . Rivera , H . Kook , D . Dunn , and N . S . Young , Relationship between bone  
marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones .Br  
J Haematol . 2001 ; 115 : 1015-22 .
- [ 7 ] Brunning , R . D . , J . M . Bennet , G . Flandrin , E . Matutes , D . Head , J . W . Vardiman , N . L .  
Harris . , *WHO histological classification of myelodysplastic syndromes , in World Health Organization  
Classification of Tumours:Pathology and Genetics of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* . ,Jaffe  
W . S . , N . L . Harris , H . Stein , J . W . Vardiman , eds . , 2001 , IARC Press , Lyon , . p . 62-73 .
- [ 8 ] Brunning , R , A . Orazi , U . Germing , M . M . Le Beau , A . Porwit , I . Baumann , J . W . Vardiman ,  
E . Hellstrom-Lindberg . *Myelodysplastic syndromes/neoplasms overview* . in *WHO Classification of Tumours  
of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* . , Swerdlow S . H . , E . Campo , N . L . Harris , E . S . Jaffe , S .  
A . Pileri , H . Stein , J . Thiele , J . W . Vardiman , eds . , 2008 , IARC Press , : Lyon , France . p . 88-  
93 .
- [ 9 ] Valent , P . , H . P . Horny , J . M . Bennett , C . Fonatsch , U . Germing , P . Greenberg , et al . , Definitions  
and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes : Consensus statements and  
report from a working conference . Leuk Res . 2007 ; 31 : 727-36 .
- [ 10 ] 朝長万左男、松田晃 , 不応性貧血 ( 骨髄異形成症候群 ) の形態学的異形成に基づく診断確度区分と形  
態診断アトラス <<http://www.jslh.com/MDS.pdf>>
- [ 11 ] Matsuda , A . , I . Jinnai , Y . Miyazaki , M . Tomonaga , Proposals for a grading system for diagnostic  
accuracy of the myelodysplastic syndromes . Clin Leuk . 2008 ; 2 : 102-6 .
- [ 12 ] Ishiyama , K . , M . Karasawa , S . Miyawaki , Y . Ueda , M . Noda , A . Wakita , et al . , Aplastic anaemia  
with 13q- : a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy . Br J Haematol .  
2002 ; 117 : 747-50 .
- [ 13 ] Matsuda , A . , U . Germing , I . Jinnai , M . Misumi , A . Kuendgen , S . Knipp , et al . , Difference in

- clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes .  
Blood . 2005 ; 106 : 2633-40 .
- [ 14 ] Matsuda , A . , U . Germing , I . Jinnai , K . Araseki , A . Kuendgen , C . Strupp , et al . , Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes . Leuk Res . 2010 ; 34 : 974-80 .
- [ 15 ] Rosati , S . , R . Mick , F . Xu , E . Stonys , M . M . Le Beau , R . Larson , et al . , Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome . Leukemia . 1996 ; 10 : 20-6 .
- [ 16 ] Matsuda , A . , I . Jinnai , F . Yagasaki , S . Kusumoto , M . Minamihisamatsu , S . Honda , et al . , Refractory anemia with severe dysplasia : clinical significance of morphological features in refractory anemia . Leukemia . 1998 ; 12 : 482-5 .
- [ 17 ] Matsuda , A . , I . Jinnai , F . Yagasaki , S . Kusumoto , I . Murohashi , M . Bessho , et al . , New system for assessing the prognosis of refractory anemia patients . Leukemia . 1999 ; 13 : 1727-34 .
- [ 18 ] Germing , U . , N . Gattermann , M . Aivado , B . Hildebrandt , and C . Aul , Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia ( AISA ) : a time-tested distinction . Br J Haematol . 2000 ; 108 : 724-8 .
- [ 19 ] Germing , U . , C . Strupp , A . Kuendgen , S . Isa , S . Knipp , B . Hildebrandt , et al . , Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes . Haematologica . 2006 ; 91 : 1596-604 .
- [ 20 ] Matsuda , A . , U . Germing , I . Jinnai , M . Iwanaga , M . Misumi , A . Kuendgen , et al . , Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification . Leukemia . 2007 ; 21 : 678-86 .
- [ 21 ] Knipp , S . , C . Strupp , N . Gattermann , B . Hildebrandt , M . Schapira , A . Giagounidis , et al . , Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome . Leuk Res . 2008 ; 32 : 33-7 .
- [ 22 ] Toyama , K . , K . Ohyashiki , Y . Yoshida , T . Abe , S . Asano , H . Hirai , et al . , Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes : a multicentric study in Japan . Leukemia . 1993 ; 7 : 499-508 .
- [ 23 ] Tasaka , T . , K . Tohyama , M . Kishimoto , K . Ohyashiki , K . Mitani , T . Hotta , et al . , Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities : a nationwide survey in Japan . Leukemia . 2008 ; 22 : 1874-81 .
- [ 24 ] List , A . , G . Dewald , J . Bennett , A . Giagounidis , A . Raza , E . Feldman , et al . , Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5 q deletion . N Engl J Med . 2006 ; 355 : 1456-65 .
- [ 25 ] Della Porta , M . G . , L . Malcovati , E . Boveri , E . Travaglino , D . Pietra , C . Pascutto , et al . , Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes . J Clin Oncol . 2009 ; 27 : 754-62 .
- [ 26 ] Szpurka , H . , R . Tiu , G . Murugesan , S . Aboudola , E . D . Hsi , K . S . Theil , et al . , Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis ( RARS-T ) , another myeloproliferative

- condition characterized by JAK 2 V617F mutation . Blood . 2006 ; 108 : 2173-81 .
- [ 27 ] Valent , P . and H . P . Horny , Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS : update and open questions . Eur J Clin Invest . 2009 ; 39 : 548-53 .
- [ 28 ] Valent , P . , C . Fonatsch , R . Stindl , I . Schwarzingler , O . A . Haas , W . R . Sperr , et al . , Normal bone marrow function over 6 years in a patient with dysplastic hematopoiesis and a complex karyotype . Leuk Res . 2004 ; 28 : 651-5 .
- [ 29 ] Lee , S . H . , W . N . Erber , A . Porwit , M . Tomonaga , and L . C . Peterson , ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports . Int J Lab Hematol . 2008 ; 30 : 349-64 .
- [ 30 ] Langemeijer , S . M . , R . P . Kuiper , M . Berends , R . Knops , M . G . Aslanyan , M . Massop , et al . , Acquired mutations in TET 2 are common in myelodysplastic syndromes . Nat Genet . 2009 ; 41 : 838-42 .
- [ 31 ] Delhommeau , F . , S . Dupont , V . Della Valle , C . James , S . Trannoy , A . Masse , et al . , Mutation in TET 2 in myeloid cancers . N Engl J Med . 2009 ; 360 : 2289-301 .
- [ 32 ] Ebert , B . L . , J . Pretz , J . Bosco , C . Y . Chang , P . Tamayo , N . Galili , et al . , Identification of RPS14 as a 5 q- syndrome gene by RNA interference screen . Nature . 2008 ; 451 : 335-9 .
- [ 33 ] 吉田弥太郎、他 , 1997年度不応性貧血全国実態調査 . 厚生科学研究・血液系疾患調査研究班特発性造血障害調査分科会平成 9 年度研究業績報告書 . 1998 . p . 29-30 .
- [ 34 ] 通山薫、他 , 不応性貧血症例の新規登録の報告 . 厚生労働科学研究・特発性造血障害調査研究班平成 15 年度研究業績報告書 . 2004 . p . 102-3 .
- [ 35 ] Bennett , J . M . , D . Catovsky , M . T . Daniel , G . Flandrin , D . A . Galton , H . R . Gralnick , et al . , Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia . A report of the French-American-British Cooperative Group . Ann Intern Med . 1985 ; 103 : 620-5 .
- [ 36 ] Wang , H . , T . Chuhjo , S . Yasue , M . Omine , and S . Nakao , Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome . Blood . 2002 ; 100 : 3897-902 .
- [ 37 ] Ogata , K . , K . Nakamura , N . Yokose , H . Tamura , M . Tachibana , O . Taniguchi , et al . , Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome . Blood . 2002 ; 100 : 3887-96 .
- [ 38 ] Mufti , G . J . , J . R . Stevens , D . G . Oscier , T . J . Hamblin , and D . Machin , Myelodysplastic syndromes : a scoring system with prognostic significance . Br J Haematol . 1985 ; 59 : 425-33 .
- [ 39 ] Sanz , G . F . , M . A . Sanz , T . Vallespi , M . C . Canizo , M . Torrabadella , S . Garcia , et al . , Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes : a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients . Blood . 1989 ; 74 : 395-408 .
- [ 40 ] Aul , C . , N . Gattermann , A . Heyll , U . Germing , G . Derigs , and W . Schneider , Primary myelodysplastic syndromes : analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system . Leukemia . 1992 ; 6 : 52-9 .
- [ 41 ] Morel , P . , M . Hebbar , J . L . Lai , A . Duhamel , C . Preudhomme , E . Wattel , et al . , Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system : a report on 408 cases . Leukemia . 1993 ; 7 : 1315-23 .

- [ 42 ] Steensma , D . P . , The changing classification of myelodysplastic syndromes:what's in a name? Hematology Am Soc Hematol Educ Program . 2009 ; 645-55 .
- [ 43 ] Malcovati , L . , M . G . Porta , C . Pascutto , R . Invernizzi , M . Boni , E . Travaglino , et al . , Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria : a basis for clinical decision making . J Clin Oncol . 2005 ; 23 : 7594-603 .
- [ 44 ] Kao , J . M . , A . McMillan , and P . L . Greenberg , International MDS risk analysis workshop ( IMRAW ) /IPSS reanalyzed : impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes . Am J Hematol . 2008 ; 83 : 765-70 .
- [ 45 ] Germing , U . , N . Gattermann , C . Strupp , M . Aivado , and C . Aul , Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes:a retrospective analysis of 1600 patients . Leuk Res . 2000 ; 24 : 983-92 .
- [ 46 ] Kosmider , O . , V . Gelsi-Boyer , M . Cheok , S . Grabar , V . Della-Valle , F . Picard , et al . , TET 2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes( MDSs ) . Blood . 2009 ; 114 : 3285-91 .
- [ 47 ] Sorrow , M . L . , M . B . Maris , R . Storb , F . Baron , B . M . Sandmaier , D . G . Maloney , et al . , Hematopoietic cell transplantation ( HCT )-specific comorbidity index : a new tool for risk assessment before allogeneic HCT . Blood . 2005 ; 106 : 2912-9 .
- [ 48 ] Etienne , A . , B . Esterni , A . Charbonnier , M . J . Mozziconacci , C . Arnoulet , D . Coso , et al . , Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia . Cancer . 2007 ; 109 : 1376-83 .
- [ 49 ] Wang , R . , C . P . Gross , S . Halene , and X . Ma , Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes . Leuk Res . 2009 ; 33 : 1594-8 .
- [ 50 ] Zipperer , E . , D . Pelz , K . Nachtkamp , A . Kuendgen , C . Strupp , N . Gattermann , et al . , The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome . Haematologica . 2009 ; 94 : 729-32 .
- [ 51 ] Sperr , W . R . , F . Wimazal , M . Kundi , C . Baumgartner , T . Nosslinger , A . Makrai , et al . , Comorbidity as prognostic variable in MDS:comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group . Ann Oncol . 2010 ; 21 : 114-9 .
- [ 52 ] Della Porta , M . G . and L . Malcovati , Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome . Haematologica . 2009 ; 94 : 602-6 .
- [ 53 ] Kantarjian , H . , S . O'Brien , F . Ravandi , J . Cortes , J . Shan , J . M . Bennett , et al . , Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System . Cancer . 2008 ; 113 : 1351-61 .
- [ 54 ] 日本造血細胞移植学会 , 造血細胞移植ガイドライン 骨髓異形成症候群(成人) JSHCT monograph vol 18 . 2009 .
- [ 55 ] Alessandrino , E . P . , S . Amadori , G . Barosi , M . Cazzola , A . Grossi , L . N . Liberato , et al . , Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes . A statement from the Italian Society of Hematology . Haematologica . 2002 ; 87 : 1286-306 .

- [ 56 ] Bowen , D . , D . Culligan , S . Jowitt , S . Kelsey , G . Mufti , D . Oscier , et al . , Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes . Br J Haematol . 2003 ; 120 : 187-200 .
- [ 57 ] NCCN , *Clinical Practice Guidelines in Oncology . Myelodysplastic syndromes V 2* . 2010 .
- [ 58 ] Oosterveld , M . , S . H . Wittebol , W . A . Lemmens , B . A . Kiemeneij , A . Catik , P . Muus , et al . , The impact of intensive antileukaemic treatment strategies on prognosis of myelodysplastic syndrome patients aged less than 61 years according to International Prognostic Scoring System risk groups . Br J Haematol . 2003 ; 123 : 81-9 .
- [ 59 ] Haase , D . , U . Germing , J . Schanz , M . Pfeilstocker , T . Nosslinger , B . Hildebrandt , et al . , New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes : evidence from a core dataset of 2124 patients . Blood . 2007 ; 110 : 4385-95 .
- [ 60 ] Hellstrom-Lindberg , E . , Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies . Br J Haematol . 1995 ; 89 : 67-71 .
- [ 61 ] Hellstrom-Lindberg , E . , T . Ahlgren , Y . Beguin , M . Carlsson , J . Carneskog , I . M . Dahl , et al . , Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients . Blood . 1998 ; 92 : 68-75 .
- [ 62 ] Musto , P . , F . Lanza , E . Balleari , A . Grossi , A . Falcone , G . Sanpaolo , et al . , Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes . Br J Haematol . 2005 ; 128 : 204-9 .
- [ 63 ] Park , S . , S . Grabar , C . Kelaidi , O . Beyne-Rauzy , F . Picard , V . Bardet , et al . , Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF : the GFM experience . Blood . 2008 ; 111 : 574-82 .
- [ 64 ] Jadersten , M . , L . Malcovati , I . Dybedal , M . G . Della Porta , R . Invernizzi , S . M . Montgomery , et al . , Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome . J Clin Oncol . 2008 ; 26 : 3607-13 .
- [ 65 ] Raza , A . , J . A . Reeves , E . J . Feldman , G . W . Dewald , J . M . Bennett , H . J . Deeg , et al . , Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent , low-risk , and intermediate- 1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5 q . Blood . 2008 ; 111 : 86-93 .
- [ 66 ] Harada , H . , M . Watanabe , K . Suzuki , S . Yanagita , T . Suzuki , Y . Yoshida , et al . , Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate- 1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5 q abnormality . Int J Hematol . 2009 ; 90 : 353-60 .
- [ 67 ] Ishikawa , T . , K . Tohyama , S . Nakao , Y . Yoshida , M . Teramura , T . Motoji , et al . , A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome : presence of CD55 ( - ) CD59 ( - ) blood cells predicts platelet response . Int J Hematol . 2007 ; 86 : 150-7 .
- [ 68 ] Molldrem , J . J . , E . Leifer , E . Bahceci , Y . Sauntharajah , M . Rivera , C . Dunbar , et al . , Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes . Ann Intern Med . 2002 ; 137 : 156-63 .
- [ 69 ] Steensma , D . P . , A . Dispenzieri , S . B . Moore , G . Schroeder , and A . Tefferi , Antithymocyte globulin

- has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome .  
Blood . 2003 ; 101 : 2156-8 .
- [ 70 ] Sloand , E . M . , C . O . Wu , P . Greenberg , N . Young , and J . Barrett , Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy . J Clin Oncol . 2008 ; 26 : 2505-11 .
- [ 71 ] Silverman , L . R . , E . P . Demakos , B . L . Peterson , A . B . Kornblith , J . C . Holland , R . Odchimar-Reissig , et al . , Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome : a study of the cancer and leukemia group B . J Clin Oncol . 2002 ; 20 : 2429-40 .
- [ 72 ] Gotze , K . , U . Platzbecker , A . Giagounidis , D . Haase , M . Lubbert , C . Aul , et al . , Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes( MDS ):practical recommendations of the German MDS Study Group . Ann Hematol . 2010 ; 89 : 841-50 .
- [ 73 ] Borgna-Pignatti , C . , M . Franchini , G . Gandini , A . Vassanelli , M . De Gironcoli , and G . Aprili , Subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients affected by onco-hematologic diseases and iron overload . Haematologica . 1998 ; 83 : 788-90 .
- [ 74 ] 研究代表者：小澤敬也，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究（平成20年度）輸血後鉄過剰症の診療ガイド．2008．
- [ 75 ] Kantarjian , H . , P . Fenaux , M . A . Sekeres , P . S . Becker , A . Boruchov , D . Bowen , et al . , Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia J Clin Oncol . 2010 ; 28 : 437-44 .
- [ 76 ] Negrin , R . S . , D . H . Haeuber , A . Nagler , Y . Kobayashi , J . Sklar , T . Donlon , et al . , Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor . Blood . 1990 ; 76 : 36-43 .
- [ 77 ] Cutler , C . S . , S . J . Lee , P . Greenberg , H . J . Deeg , W . S . Perez , C . Anasetti , et al . , A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes : delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome . Blood . 2004 ; 104 : 579-85 .
- [ 78 ] Sierra , J . , W . S . Perez , C . Rozman , E . Carreras , J . P . Klein , J . D . Rizzo , et al . , Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia . Blood . 2002 ; 100 : 1997-2004 .
- [ 79 ] 骨髓移植推進財団データ・試料管理委員会，日本骨髓バンクを介した非血縁者間骨髓移植の成績報告書（2007年度集計）．2007．
- [ 80 ] Bornhauser , M . , B . Storer , J . T . Slattery , F . R . Appelbaum , H . J . Deeg , J . Hansen , et al . , Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells . Blood . 2003 ; 102 : 820-6 .
- [ 81 ] Anderson , J . E . , F . R . Appelbaum , G . Schoch , T . Gooley , C . Anasetti , W . I . Bensinger , et al . , Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia : a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors . Blood . 1996 ; 87 : 51-8 .
- [ 82 ] Deeg , H . J . , H . M . Shulman , J . E . Anderson , E . M . Bryant , T . A . Gooley , J . T . Slattery , et al . , Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age . Blood . 2000 ; 95 : 1188-94 .

- [ 83 ] Nevill , T . J . , H . C . Fung , J . D . Shepherd , D . E . Horsman , S . H . Nantel , H . G . Klingemann , et al . , Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation . *Blood* . 1998 ; 92 : 1910-7 .
- [ 84 ] Anderson , J . E . , T . A . Gooley , G . Schoch , C . Anasetti , W . I . Bensinger , R . A . Clift , et al . , Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia : evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy . *Blood* . 1997 ; 89 : 2578-85 .
- [ 85 ] Kantarjian , H . , M . Beran , J . Cortes , S . O'Brien , F . Giles , S . Pierce , et al . , Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome . *Cancer* . 2006 ; 106 : 1099-109 .
- [ 86 ] Morita , Y . , A . Kanamaru , Y . Miyazaki , D . Imanishi , F . Yagasaki , M . Tanimoto , et al . , Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group . *Int J Hematol* . 2010 ; 91 : 97-103 .
- [ 87 ] Fenaux , P . , G . J . Mufti , E . Hellstrom-Lindberg , V . Santini , C . Finelli , A . Giagounidis , et al . , Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes : a randomised , open-label , phase III study . *Lancet Oncol* . 2009 ; 10 : 223-32 .
- [ 88 ] Scott , B . L . and E . Estey , Management of myelodysplastic syndromes:2008 update . *Oncology ( Williston Park )* . 2008 ; 22 : 1344-52 .
- [ 89 ] Okamoto , T . , A . Kanamaru , C . Shimazaki , T . Motoji , Y . Takemoto , M . Takahashi , et al . , Combination chemotherapy with risk factor-adjusted dose attenuation for high-risk myelodysplastic syndrome and resulting leukemia in the multicenter study of the Japan Adult Leukemia Study Group ( JALSG ) : results of an interim analysis . *Int J Hematol* . 2000 ; 72 : 200-5 .
- [ 90 ] Ooi , J . , T . Iseki , S . Takahashi , A . Tomonari , K . Ishii , K . Takasugi , et al . , Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome . *Blood* . 2003 ; 101 : 4711-3 .
- [ 91 ] Ichinohe , T . , T . Uchiyama , C . Shimazaki , K . Matsuo , S . Tamaki , M . Hino , et al . , Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen ( NIMA )-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism . *Blood* . 2004 ; 104 : 3821-8 .
- [ 92 ] de Lima , M . , A . Anagnostopoulos , M . Munsell , M . Shahjahan , N . Ueno , C . Ippoliti , et al . , Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome : dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation . *Blood* . 2004 ; 104 : 865-72 .
- [ 93 ] Martino , R . , S . Iacobelli , R . Brand , T . Jansen , A . van Biezen , J . Finke , et al . , Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes . *Blood* . 2006 ; 108 : 836-46 .
- [ 94 ] Gondek , L . P . , R . Tiu , C . L . O'Keefe , M . A . Sekeres , K . S . Theil , and J . P . Maciejewski , Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS , MDS/MPD , and MDS-derived AML . *Blood* . 2008 ; 111 : 1534-42 .

- [ 95 ] Wells , D . A . , M . Benesch , M . R . Loken , C . Vallejo , D . Myerson , W . M . Leisenring , et al . , Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation . Blood . 2003 ; 102 : 394-403 .
- [ 96 ] Rose , C . , S . Brechignac , D . Vassilief , O . Beyne-Rauzy , A . Stamatoullas , D . Larbaa , et al . , Positive impact of iron chelation therapy ( CT ) on survival in regularly transfused MDS patients . A prospective analysis by the GFM . Blood . 2007 ; 110 : 80a- 1 a .
- [ 97 ] Soriano , A . O . , R . Champlin , G . McCormick , S . Giralt , P . Thall , K . Komanduri , et al . , Maintenance therapy with 5-azacytidine ( 5 -AC ) after allogeneic stem cell transplantation ( allo-SCT ) for acute myelogenous leukemia ( AML ) and high-risk myelodysplastic syndrome ( MDS ): A dose and schedule finding study . Blood . 2006 ; 108 : 1048a-a .