

# 骨髓異形成症候群診療の参照ガイド 平成 25 年度改訂版

## 骨髓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)

宮崎泰司 長崎大学原爆後障害医療研究所

### (メンバー：H25 年度改訂分)

市川 幹	湘南東部総合病院血液内科
川端 浩	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
小松 則夫	順天堂大学医学部内科学血液学講座
千葉 滋	筑波大学血液病態制御医学分野
通山 薫	川崎医科大学医学部検査診断学
南谷 泰仁	東京大学医学部血液・腫瘍内科
原田 浩徳	順天堂大学医学部内科学血液学講座
松田 晃	埼玉医科大学医学部血液内科
松永 卓也	香川大学内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科
宮崎 泰司	長崎大学原爆後障害医療研究所
黒川 峰夫	東京大学医学部血液・腫瘍内科

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
特発性造血障害に関する調査研究班  
研究代表者 黒川峰夫

平成 26 年 (2014 年) 3 月

## 目次

1 章	緒言	3
2 章	疾患概念	3
3 章	診断	3
1)	診断基準	3
2)	鑑別診断	5
3)	病型分類	8
(1)	FAB 分類	8
(2)	WHO 分類第 4 版	8
(3)	WHO 分類第 4 版で MDS に関するもの	9
(4)	FAB 分類と WHO 分類第 4 版による診断での比較	14
4)	重症度分類	14
4 章	病因・病態	15
5 章	疫学	17
6 章	臨床像	17
7 章	検査所見	17
1)	末梢血液所見	17
2)	骨髓所見	18
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	19
4)	その他	20
8 章	予後	21
1)	International Prognostic Scoring System (IPSS)	21
2)	IPSS 以降に提唱された主な予後因子	23
(1)	赤血球輸血依存性	23
(2)	複数血球系列の異形成	23
(3)	骨髓生検標本での評価	23
(4)	分子生物学的特性	23
(5)	comorbidity index (CI)	23
3)	新たに提唱された予後予測システム	24
(1)	WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)	24
(2)	M. D. Anderson がんセンターの予後予測システム	25
(3)	Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)	26
9 章	治療指針	28
1)	指針作成の根拠	28
2)	層別化	28
(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	28
(2)	リスクによる層別化	28
3)	低リスク群骨髓異形成症候群 (表 20)	29
4)	高リスク群骨髓異形成症候群	31
10 章	未解決の問題と将来展望	33
	参考文献	39

## 1章 緒言

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome または syndromes : 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 1)。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。そのような背景のなか、2001 年に World Health Organization (WHO) 分類第 3 版が提唱され 2)、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 3)、より深く臨床の場に浸透するようになった。なお、FAB 分類や WHO 分類を含め欧米の成書では、MDS 全体を表す場合、一つ一つの syndrome の集合という意味で myelodysplastic syndromes と複数形にしている。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 4)、新しく WHO 分類に基づいた WPSS が提唱された 5)。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、遺伝子異常を持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統の減少症、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）への移行を特徴とする。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 1, 2)。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 版では骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍（myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms : 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 6)。このような症例では免疫抑制薬が奏効するなど、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, MDS/MPN, AA 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 1) 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 2) が公表された。しかし、WHO 分類第 3 版での MDS の病型分類 7) 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、一部に抗癌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 3) として改訂され、MDS の病型分類 8) にも若干の改訂があった。FAB 分類と WHO 分類第 3 版/4 版では MDS, AML, MPN, ならびに MDS/MPN 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 9) を加味したものとした (表 2)。

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。

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きた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あげられる（表 3）。MDS の診断に際しては、これらを慎重な病歴の聴取と身体所見、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[10] [11]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程度の区分(文献[10] [11])

<b>High</b>
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%
<b>Intermediate</b>
2~3 系統で異形成 (カテゴリー A と B の合計) $\geq$ 10%
<b>Low</b>
1 系統で異形成 (カテゴリー A と B の合計) $\geq$ 10%
<b>Minimal</b>
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(骨髓異形成症候群)で認められる染色体異常(文献[8])

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(骨髓異形成症候群)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(骨髓異形成症候群)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、骨髓および末梢血における芽球の比率、骨髓の環状鉄芽球の頻度、Auer 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 ring 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)、慢性骨髓単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia : CMML) に分けられる (表 7)。FAB 分類では骨髓での芽球比率が 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、骨髓全有核細胞 (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 の解釈については後述の「7. 検査所見」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、骨髓では芽球は 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、骨髓での環状鉄芽球が骨髓全有核細胞の 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、骨髓では芽球 5~19%、Auer 小体は認めない。Auer 小体がみられる場合は RAEB-t に分類される。RAEB-t は末梢血の芽球は通常 5%以上、骨髓では芽球 20~29%であり、Auer 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、骨髓では芽球 20%未満である。

表 7 FAB 分類による骨髓異形成症候群の分類 (文献[1])

病型	末梢血所見	骨髓所見
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)、慢性骨髓単球性白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)

\* 骨髓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。骨髓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「骨髓異形成/骨髓増殖性疾患 (myelodysplastic / 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及ぶ場合は、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 は骨髓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) ; (*RUNX1-RUNX1T1*), t (15 ; 17) (q22 ; q12) ; (*PM-RARA*), inv (16) (p13 ; q22) または t (16 ; 16) (p13 ; q22) ; (*CBFB-MYH11*) の染色体異常が認められる場合も芽球の頻度のいかにかわらず, AML の範疇に分類されることとなった.

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 8) 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, そのなかに 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, そのなか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  $1000/\mu\text{L}$  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, 炎症などの原因がなく, 単球増加が 3 ヶ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 Auer 小体のみられる] 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 版でもすべて 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 Auer 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. そのなかには 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 系統に血球減少を認める場合がある。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、たとえば 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) 8) 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（たとえば、正常核型）場合の RCUD の診断には、6 ヶ月程度の観察期間が必要である。本病型は、日本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 13, 14)。

#### d. RCMD

FAB 分類で RA や RARS に相当するが、そのなか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 15~18)。

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いとの考えから、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（ただし近年のゲノム研究では環状鉄芽球が増加しているタイプの MDS で非常に特異的かつ極めて高頻度にスプライソーム構成要素の一つ SF3B1 の遺伝子変異が発見されていることから、次回改訂ではこのあたりの分類は改めて整理されると予想される）。血球減少の基準（ヘモグロビン値 10g/dL 未満、好中球数 1,800/ $\mu$ L 未満、血小板数 10 万/ $\mu$ L 未満）を満たさない場合も、染色体所見（たとえば、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 8 トリソミー、7 モノソミー、del (7q)、5 モノソミー、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 19)。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%という閾値の持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 19) では、巨核球系の異形成の閾値については 40%としている。日本とドイツとの共同研究での日本の症例の検討 20) 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 Auer 小体の取り扱いについて詳しく記載されている。たとえば、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 Auer 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 の定義がまったく異なる。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 のなか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 と診断された例については、注意深い経過観察が必要であり、のち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 21). 日本の症例では, 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 14).

#### 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 の病型のなか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, 低分葉核を持つ巨核球が増加する. 日本では欧米と比較して頻度は低いことが報告されている 13, 22, 23). 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 24).

#### 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など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ない) 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 25). 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 (たとえば, 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  $1000/\mu\text{L}$  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 ( $10,000/\mu\text{L}$  以上), 7モノソミー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/ $\mu\text{L}$  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26), 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あげられ, 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)」サブグループのなか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あとに発症するAML/MDSは治療関連AML/MDS (acute myeloid leukemias and myelo-dysplastic 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いかにかわからないカテゴリーであり, WHO分類第3版ではMDSの分類から外されAMLのなかに分類された。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ーとなる。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, トポイソメラーゼ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)]。

#### l. ICUSとIDUS

新しいカテゴリーであるidiopathic cytopenia (s) of undetermined significance (ICUS)は, 6ヵ月以上持続する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) 27)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28)は現状では極めて少ない。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29)。詳細は「7. 検査所見」を参照のこと。

表 8 WHO 分類第 4 版による骨髓異形成症候群の病型分類(文献[8])

病型	末梢血所見	骨髓所見
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 $1 \times 10^9/l$ 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 $1 \times 10^9/l$ 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 $1 \times 10^9/l$ 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)、分類不能型骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome-unclassifiable, MDS-U)、染色体異常 isolated del(5q)を伴う骨髓異形成症候群(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：骨髓の芽球が 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、骨髓の芽球が 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

表 9 Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) の基準(文献[9])

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 再構成一好中球減少の場合)
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.

(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. 日本の症例では 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ほうが理解しやすい. 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. たとえば, 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持ち, 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 分類のなかでは, 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 のなかの 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 分類のなかでは 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. 予後」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分類を本項末の参考図表 1 として示す.

#### 4章 病因・病態

骨髄異形成症候群 (MDS) はゲノム異常によって起こるクローン性疾患であり、原因が不明のもの、放射線照射、アルキル化剤やトポイソメラーゼ II 阻害薬など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 の染色体異常は、非バランス型の異常が多い。特に第 5 染色体長腕や第 7 染色体長腕の欠失が多いことから、長い間これらの染色体上の遺伝子の病因論的な意義に興味を持たれてきた。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って高い解像度でアレルコピー数異常が同定可能になり、そのようなアレルに存在する遺伝子の変異も同定されるため、遺伝子へのアプローチが進んだ。さらに、シーケンス技術の向上により他の癌種同様 MDS でも全エクソンシーケンスが広く行われるようになり、分子病態の解明が急速に進んでいる。

MDS において変異が見られる代表的な遺伝子としては *TET2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *U2AF1*, *TP53*, *IDH2* 等ということが示された。[30, 31] これらの機能を見るとエピゲノム制御因子関連 (DNA メチル化、ヒストン修飾)、スプライシング機能関連、転写因子に分けられる。更に続いてサイトカイン受容体/キナーゼ、コヒーシン、RAS シグナル系、DNA 修復などに関わる遺伝子に変異がみられる。その中で MDS の約半数の症例で RNA のスプライシングに関与する *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF35*, *ZRSR2* などの遺伝子群の変異がみられることが全ゲノム/エクソンシーケンシングによって明らかとなった[32]。これらの遺伝子群の変異は症例の中で排他的に生じており骨髄系腫瘍の中でも MDS に特異的にみられる。なかでも *SF3B1* の変異は RARS の症例の 4 分の 3 にみられ、病態と深く関与していると考えられる。

エピゲノム制御因子の異常も半数を超える例で同定されている。DNA メチル化酵素である DNMT3A の変異が同定され、MDS での頻度は 8-12% と報告されている[30, 31, 33]。TET2 は DNA 脱メチル化に関与する酵素で、*TET2* 遺伝子変異は MDS の約 20% に認められ[30, 31, 34]、両アレルに機能喪失型変異や欠失が生じることにより脱メチル化が阻害される。また IDH1/2 はクエン酸回路酵素で、*IDH1/2* 遺伝子変異は MDS の約 5% に認められ、変異 IDH1/2 により産生された 2-hydroxyglutamate が TET2 の機能を阻害し脱メチル化が抑制される<sup>[35]</sup>。同一経路に属する TET2 変異と IDH1/2 変異は、原則共存しない<sup>[36]</sup>。ヒストンメチル化酵素の変異も MDS 症例で認められる。EZH2 は H3K27 をトリメチル化し遺伝子発現を抑制するポリコーム群の構成因子で、MDS で高頻度にみられる第 7 番染色体異常の共通欠失領域に局在している。MDS の約 5% に機能消滅型変異が認められ[37]、EZH2 の失活により増殖活性が促進される。ASXL1 は Hox 遺伝子群の活性化・抑制の両方を制御しているクロマチン結合ポリコーム群の構成因子である。ASXL1 遺伝子変異は多くが C 末領域内に生じて機能欠失しており、MDS の約 10-15%、特に MDS/MPN に高頻度に認められ、独立した予後不良因子である[38]。

骨髄増殖性腫瘍において同定された *JAK2V617F* 変異や *MPLW515L* 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 RUNX1 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 RUNX1 は正常の RUNX1 の機能を失っているか、あるいは正常の RUNX1 機能に対する抑制能を獲得している。これによって RUNX1 の機能不全がもたらされ、造血異常が起こる。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 p15INK4b 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。

特徴的な臨床病態を呈する 5q-症候群の共通欠失領域は 5q32-5q33 の 1.5Mb であり、ここにコードされている遺伝子の半数体不全 (haploinsufficiency) が病因と考えられ、責任遺伝子として *RPS14*[39]、および microRNA である miR-145 および miR-146a が同定された<sup>[40]</sup>。RPS14 はリボソーム構成成分で、その半数体不全が赤血球系の無効造血を引き起こし、miR-145, miR-146a の低下により Toll-like 受容体経路構成因子を介して血小板増加、好中球減少を生じる。

CBL はチロシンキナーゼの分解を通じてその活性を制御するユビキチンリガーゼであるが、MDS の約 10% に変異がみられ、チロシンキナーゼ活性の亢進をきたして腫瘍化をもたらす[41]。

均衡型染色体転座は MDS では多くは無いが、そのうち、3q26 に関係した転座 inv (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 RUNX1-EVI1, 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。

そのほか、ゲノムワイドな病因遺伝子探索においては蛋白をコードする遺伝子のみならず、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、稀に若年者にもみられる。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、最近の統計ではこれより相当に多いとするものもある。日本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。日本における有病率は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。それが真の発症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（1,002例）42）、その後新規登録調査を2003年に行った43）。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）13）、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14）。

## 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、肺炎など感染症をきたしたあと、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みられるようになる。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、死亡に至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みられるものの、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る。

身体所見では、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みることは稀である。

## 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の症例登録を行ってきたが、平成9年度に集計された1,002例の報告が過去最大規模であり、その血算値などは参照ガイド第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43）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 104.0fl 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多いが、大小不同や奇形赤血球もしばしばみられる。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 (偽 Pelger 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・病態で起こりうるが、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。

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

## 2) 骨髓所見

骨髓を評価するうえで最も重要な点は、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髓を呈するが、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、骨髓生検や骨髓 MRIなどを併用して総合的に判断するのが望ましい。巨核球の増減も低な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 ; 骨髓全有核細胞) や non-erythroid cells (NEC ; 非赤芽球系細胞) の定義を示し、骨髓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 3) によると、ANC としてカウントすべき細胞は、芽球、前単球、前骨髓球、骨髓球、後骨髓球、桿状核好中球、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。ただし非骨髓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 診断のための骨髓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 29) の見解では、bone marrow nucleated differential cell count (NDC ; 骨髓有核細胞分類) として芽球、前骨髓球、骨髓球、後骨髓球、桿状核好中球、

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か使われていない．

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 をリンパ球など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 44）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髄系細胞 [リンパ球，形質細胞，肥満細胞] を除いた狭義の骨髄球系細胞分画 [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] 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，骨髄中芽球比率が 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 に特異的とはいえず，ビタミン B<sub>12</sub> 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．したがって，異形成をきたすほか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 にみ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 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 10)．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% 以上にみられるとき有意としているが，この閾値はおおむねコンセンサスが得られている．

### 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

MDS 患者骨髄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極めて重要な生物学的情報である．特に 5q<sup>-</sup>，-5，-7，+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 のなかで予後不良因子としてあげられている．

以上の検査情報から今回の MDS 登録症例を IPSS 4) に基づいて区分した (表 12，表 13)．4 区分上は Int-1，Int-2 が多いが，スコアの分布を見わたすと 0.5 と 2.0 にピークが分かれていることがわかる．

5q<sup>-</sup> 症候群に関しては日本での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 23)．この傾向は東アジアに共通している．なお 5q<sup>-</sup> と -5 は従来まとめて論じられることが多いが，5q<sup>-</sup> を有する症例に対して -5 を持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 23)．

MDS はヒトの前癌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 (クラス I 変異) と分化能喪失につながる遺伝子変異 (クラス 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．

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(%)*	染色体異常の中での頻度(%)
<b>染色体異常あり</b>	<b>170</b>	<b>44.7</b>	<b>100.0</b>
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-	39	10.3	22.9
-7 または 7q-	41	10.8	24.1
-5/5q-かつ-7/7q-	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-	5	1.3	2.9
20q-	16	4.2	9.4
3 個以上の核型異常	63	16.6	37.1
<b>染色体異常なし</b>	<b>210</b>	<b>55.3</b>	
<b>分析可能症例 合計</b>	<b>380</b>	<b>100.0</b>	

\*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。

#### 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 B<sub>12</sub> 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ネティ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%にみられるという。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みられない。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みられ、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 45)。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。したがって、*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 46)。

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 22, 47~52)。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持ち寄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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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 例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 4)。

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。そのなかから予後に与える影響の特に大きい、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、スコアの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あげられる。

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 51)。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 は現在においても最も信頼され、繁用されている (図 1A, B)。

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)  
配点

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%

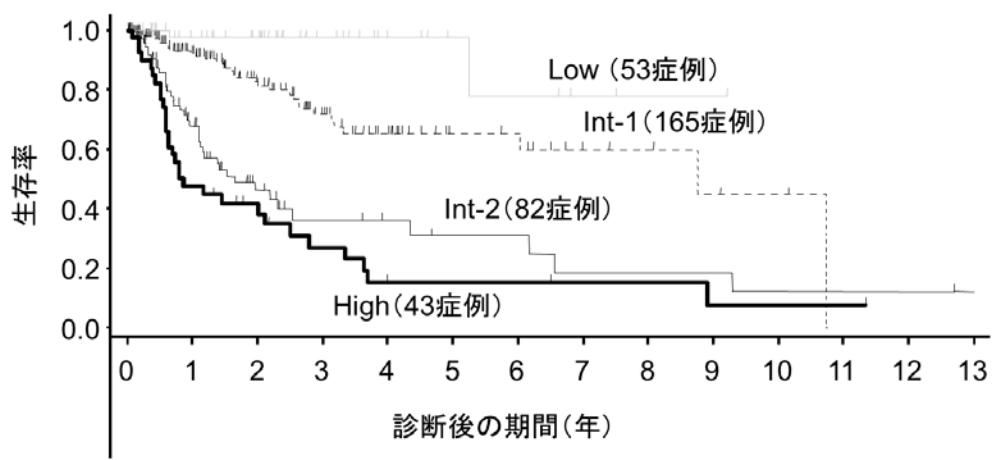
血球減少	核型
好中球減少 < 1,800/ $\mu$ L	良好：正常、20q <sup>-</sup> 、-Y、5q <sup>-</sup>
貧血：Hb < 10 g/dL	中間：その他
血小板減少 < 10 万/ $\mu$ L	不良：複雑 (3 個以上)、7 番染色体異常

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 %

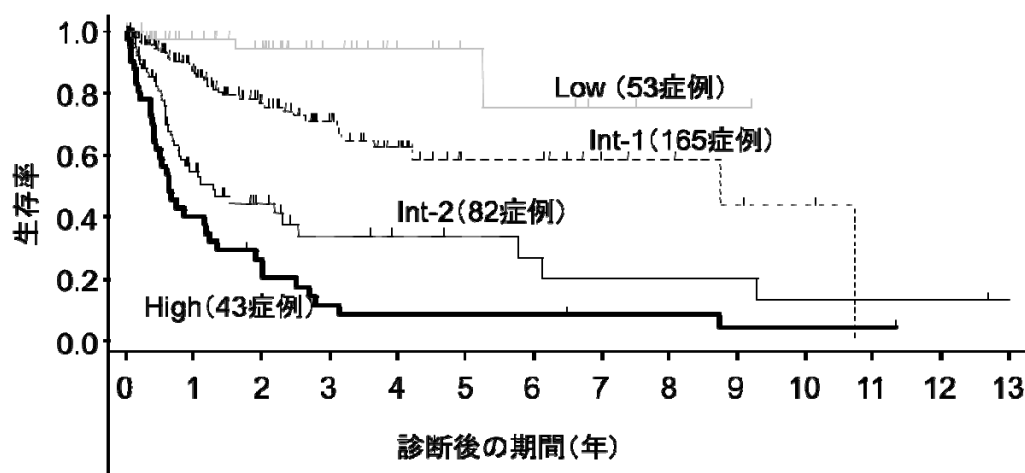
(%)は算定可能であった 353 例中の比率を示した。

図 1A 本邦の MDS 343 症例の IPSS 毎の全生存率



分類	p 値	50%生存期間中央値
Overall	P < 0.001	Low >9 年
Low vs Int-1	P = 0.007	Int-1 8.8 年
Int-1 vs Int-2	P < 0.001	Int-2 1.7 年
Int-2 vs High	P = 0.114	High 0.8 年

図 1B 本邦の MDS 343 症例の IPSS 毎の無白血病生存率



分類	p 値	50%生存期間中央値
Overall	P < 0.001	Low >9 年
Low vs Int-1	P = 0.005	Int-1 8.8 年
Int-1 vs Int-2	P < 0.001	Int-2 1.3 年
Int-2 vs High	P = 0.013	High 0.6 年

## 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 52, 53). 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は比べ、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 15). 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 54), 後に報告された前方視的解析では、RCMD, RCMD-RS と RAEB-1 で生存曲線に差がみられていない 19).

### (3) 骨髓生検標本での評価

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髓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、骨髓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 陽性細胞の集塊がみられることは、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 25).

### (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きたしにくく、IPSS と独立した予後良好因子であると報告された 30, 55). 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 56, 57). 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 58). 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成された 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 59~61).

### 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) 5). 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 段階上げる改訂案を提唱した 25). 2011 年には改訂 WPSS (refined WPSS)が発表され, 赤血球輸血依存の有無はヘモグロビン値に置き換えられ, 病型分類も WHO 第 4 版が用いられている (表 14-2). [62]

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)

配点				
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



表 14-2

Refined WHO classification based Prognostic Scoring System (refined WPSS)

予後因子の配点	0	1	2	3
WHO 分類 (第 4 版)	RCUD,RARS,MDS with del(5q)	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
核型	Good	Intermediate	Poor	
重症貧血	なし	あり		

核型

Good : normal, 20q-, -Y, 5q-

Intermediate : その他

Poor : complex (≥3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies

重症貧血

男性 : ヘモグロビン<9g/dL、女性 : ヘモグロビン<8g/dL

リスク群	点数	生存期間中央値 (月)	50%白血病移行期間 (月)
very low	0 点	139	NR
low	1 点	112	176
intermediate	2 点	68	93
high	3-4 点	21	21
very high	5-6 点	13	12

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)

環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ringed 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)

単独染色体異常 del(5q)を伴う骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome with isolated del(5q), MDS with del(5q))

NR; not reached

(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きる予後予測システムを提案した (表 15) 63). このシステムは, 同センターを 13 年間に受診した 1,915 例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.

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

(3) Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

2012 年に IPSS の改訂がなされた。64) 世界各国から収集された 7012 例のデータに基づくもので、オリジナルの IPSS と同様に骨髄での芽球比率、染色体異常様式、血球減少をスコアリングすることで診断時からの全生存ならびに白血病化の予測が可能である。IPSS-R では各因子の点数化の方法に改訂が入っているが、特に染色体異常様式は大きく変更されている (表 16, 17)。スコア化された予後群は IPSS の 4 群から 5 群になり、より詳細な予後予測ができるようになっている (表 18)。さらに全生存においては年齢を加味した年齢調整 IPSS-R を計算できるようになっており、低リスク群での予後予測に特に有用と考えられる。今後、臨床現場で用いられ、評価されていくものと思われる。

\* 年齢補正 IPSS-R スコアの計算式 :  $IPSS-R \text{ スコア} + \{ (年齢 - 70) \times [0.05 - (IPSS-R \text{ スコア} \times 0.005)] \}$  猶、下記のウェブサイトにて簡単に IPSS-R、年齢補正 IPSS-R の計算が可能である。(<http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/>)

表 16 IPSS-R スコアと予後グループ

予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2	3	4
核型	Very Good	-	Good	-	Intermediate	Poor	Very poor
骨髓芽球比率 (%)	≤2	-	>2~<5	-	5~10	>10	-
Hb(g/dL)	≥10	-	8~<10	<8	-	-	-
血小板数 (×10 <sup>3</sup> /μL)	≥100	50~<100	<50	-	-	-	-
好中球数 (×10 <sup>3</sup> /μL)	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-

リスク群	点数
Very low	≤1.5
Low	>1.5~3
Intermediate	>3~4.5
High	>4.5~6
Very high	>6

表 17 IPSS-R における染色体リスク群

予後グループ	染色体核型	生存期間中央値(年)	25%急性骨髄性白血病移行期間(年)	IPSS-R における症例の割合(%)
Very good	-Y, del(11q)	5.4	NR(到達せず)	4
Good	正常, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)	4.8	9.4	72
Intermediate	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones	2.7	2.5	13
Poor	-7 inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), 複雑核型(3個の以上)	1.5	1.7	4
Very poor	複雑核型(3個より多いもの)	0.7	0.7	7

表 18 IPSS-R による予後

リスクカテゴリー	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
患者の割合(%)	19	38	20	13	10
生存期間中央値(年)	8.8	5.3	3	1.6	0.8
25%AML 移行期間(年)	NR	10.8	3.2	1.4	0.73

## 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 (65) を中心に、現在までに提唱された海外でのガイドライン (66~68) を参照した。猶、NCCN ガイドラインは、現在 2014 年第 2 版が入手可能である。参考のためそのフロー図の概略を本項末に参考図表 3, 4 として示した。

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 (保険適用外)、サイトカイン療法 (保険適用外)、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併せて概説した。

### 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 19 に示した。

表 19

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 (4) 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うえで Intermediate-1 と -2 の扱いが問題になるとの指摘もある 69)。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 5)、詳細な染色体核型と予後との関連に関する研究や 70)、IPSS 改訂、遺伝子研究の進歩など、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 (本項末参考図表 2)。

### 3) 低リスク群骨髄異形成症候群 (表 20)

表 20 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)	

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 16)。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) 濃度低値 (500mU/mL 以下) 例においては EPO の投与 (執筆時

点では国内保険適用外)により輸血回数の減少効果が示されている【II a/II b, B】71). 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 72). 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(ダルベポエチン アルファ)はこの問題点を解決するものと期待されている 73) (国内保険適用外). EPO+G-CSF 療法が IPSS Low, Int-1 を中心とした MDS 症例において白血病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あり 74, 75), 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) のひとつで、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 23, 76). 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 5.4g/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みられ、さらに染色体レベルでの反応 (10mg 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 24). 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相試験で示されてはいないが、この群に対する新たな治療薬である 24). 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 23). 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み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 68). 1 日 10mg 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 6.0g/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 77). 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 (保険適用外). 国内の経験では、血球形態に著しい異形成のみられない例で、65 歳以下の患者には、シクロスポリン 4mg/kg の経口投与による免疫抑制療法が有効なことが多い (保険適用外) 78)

【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 79, 80) 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 (保険適用外) 【II b, 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 81) 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 45) 【III, B】

日本でも承認されたアザシチジン (5-azacytidine, 商品名ビダーザ) は DNA メチル化阻害薬のひとつで、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付試験のひとつに、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 82), アザシチジン投与例では 59%に血液学的反応がみられていた. 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 68). 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 83)。日本では 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きた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 84)、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 85)【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/mL 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み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製剤の検討が始まっている。また、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 86)。好中球減少の著しい例 (500/mL 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おそれもあるが、十分量の抗生剤とともに G-CSF の併用が勧められる【Ⅳ, C】 87)。

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ほう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 88)。一般には、リスクの悪化または悪化傾向がある症例、高度の輸血依存例、繰り返し感染症がみられる例、免疫抑制療法などほかの治療に反応がみ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 適合性などをも勘案し、患者の同意を十分に得ることが不可欠であることはいままでの間でもない。これらの条件を満たす患者のなかでも、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 89)。非血縁者間骨髓移植や 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 90)。移植前処置は標準的なものを基本とするが、50~55 歳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 56) 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 65)。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) 高リスク群骨髓異形成症候群

定義 ; IPSS で Intermediate-2 および High の全例

FAB 分類で RAEB の一部と RAEB-t の大部分が、また 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 がこの群に相当する。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。したがって、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よい適応である【Ⅱa, B】 91, 92)。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、ならびに年齢があげられており (89, 93, 94)、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 (95)。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、ときに困難となる。しかし日本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 (96)、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%) (97)。

この群に対して新規薬剤である DNA メチル化阻害薬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 メチル化阻害薬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、白血病化を遅らせ、生存期間を延長し、QOL を改善することが報告され (82)、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 (98)。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。75mg/m<sup>2</sup> のアザシチジンを 1 日 1 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 コースは継続したあと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ほうがよ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 (83)。しかし、アザシチジンによって一定の割合で MDS 治療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 (86.8%)、ヘモグロビン減少 (73.6%) 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: 注・静脈血ガス分析による重炭酸塩で代用可) によって投与量の調節が必要である (添付文書を参照)。

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 (99)【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わかっているが、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 (100)。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、速やかに非血縁臍帯血移植もしくは HLA2 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 (101, 102)、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 (103, 104)。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 21 として示す (65)。

表 21 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る。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「7. 検査所見」で詳細に解説されている芽球のカウント方法の統一は、診断にかか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 分類の発表のあとにこれを基にした WPSS が提唱された (5)。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 2 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ほう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 (105)。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 (106)、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 (25)。さらに、SF3B1 等のスプライシング関連遺伝子、TET2 などのエピゲノム調節遺伝子の変異など前述の新たな遺伝子異常を含めて [30, 31] 予後と相関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。(107)このように、IPSS や WPSS の項目の改善、および 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み込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 108), 標準的支持治療のなか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 に関するもうひとつの問題は、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 24), 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 78), 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 の治療および支持療法の分野では、諸外国で認可されている薬剤が日本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、日本でも鉄キレート剤のデフェラシロクス、レナリドミド、DNA メチル化阻害薬のアザシチジンが認可された。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いっそう推進する必要がある。

移植に関しては、その位置づけ・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 DNA メチル化阻害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 109), 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(骨髓異形成症候群)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	骨髓で芽球 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	骨髓で芽球 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	骨髓で芽球 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	骨髓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)

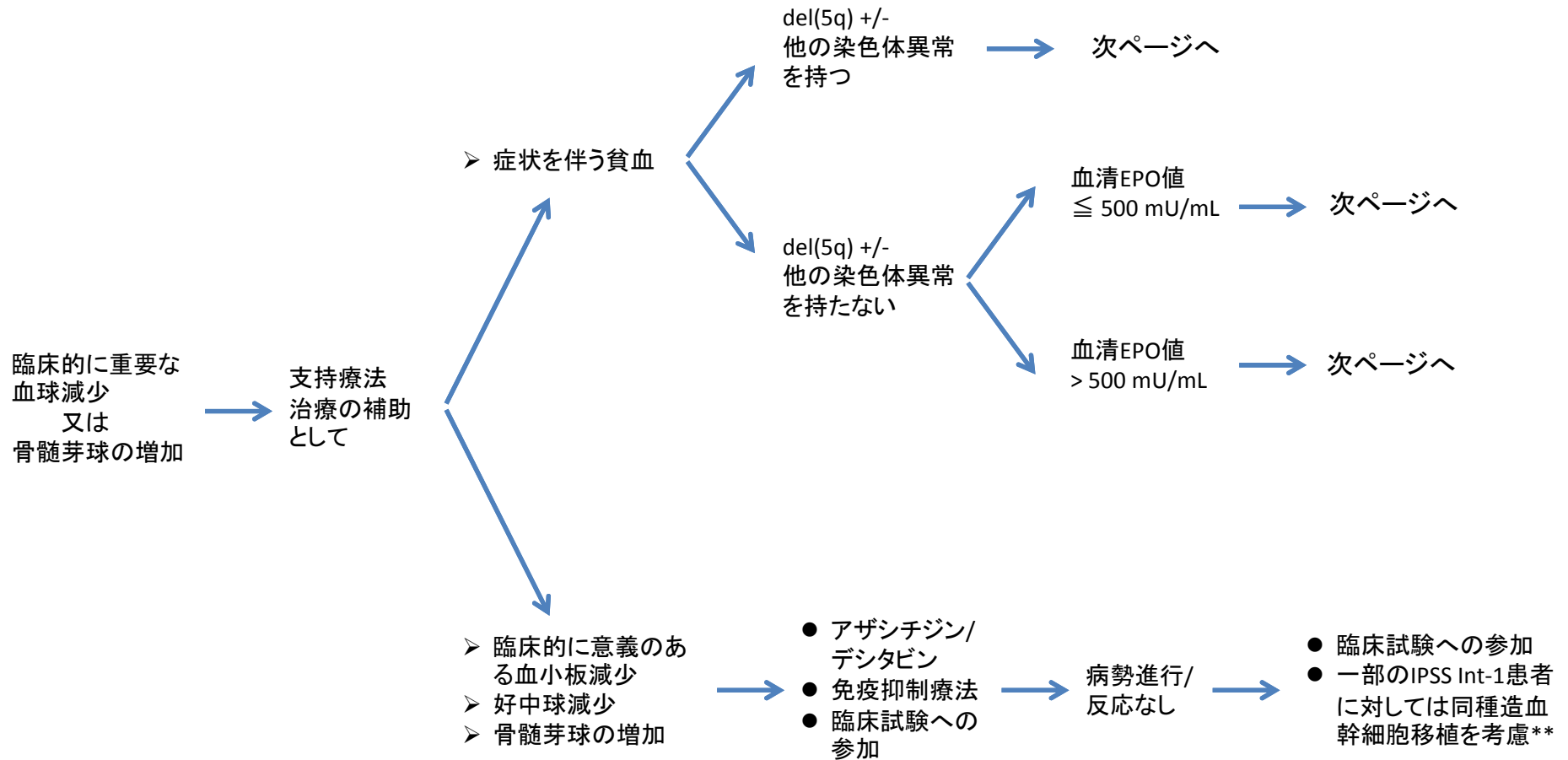
Low	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 0/1 良好 低								
Int-1	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 0/1 中間 低	<5% 0/1 不良 低	<5% 2/3 良好 低	<5% 2/3 中間 低	5-10% 0/1 良好 中間	5-10% 0/1 中間 中間	5-10% 2/3 良好 中間		
Int-2	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 2/3 不良 高	5-10% 2/3 中間 高	5-10% 0/1 不良 高	5-10% 2/3 不良 高	11-20% 0/1 良好 中間	11-20% 0/1 中間 高	11-20% 2/3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

IPSS: Low/Intermediate-1

IPSS-R: Very Low, Low, Intermediate\*

WPSS: Very Low, Low, Intermediate



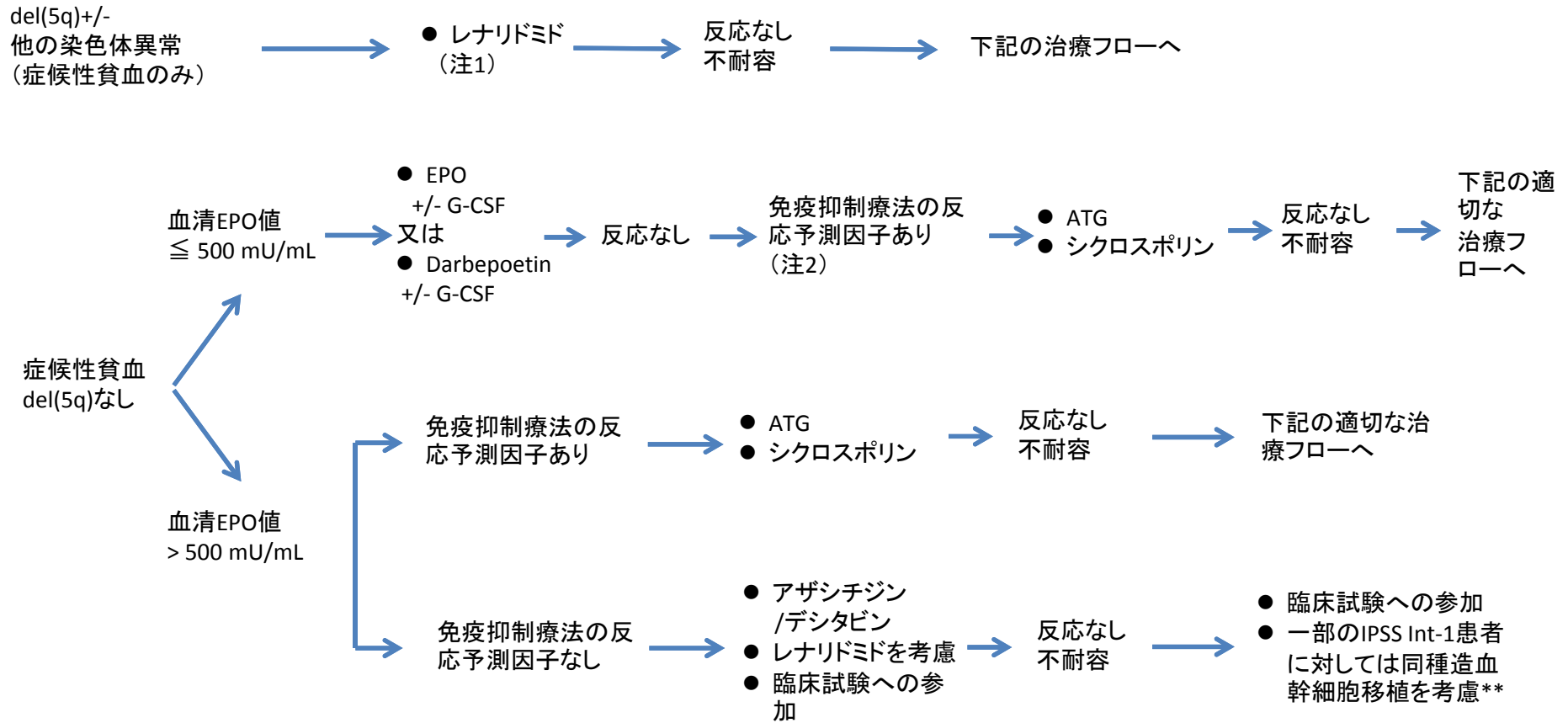
\* IPSS-RにおいてIntermediateの例は他の因子として年齢、PS、血清フェリチン、LDH等によってvery low/lowリスクとして、またはhigh/very highとして対処される。

\*\* IPSS Int-1, IPSS-RとWPSSのIntermediateでは重篤な血球減少を伴う場合にはHLA一致の血縁/非血縁ドナーからの通常/減弱した前処置による同種造血幹細胞移植を考慮する

IPSS: Low/Intermediate-1

IPSS-R: Very Low, Low, Intermediate\*

WPSS: Very Low, Low, Intermediate



注1: 好中球、血小板の少ない例を除く

注2: 60才以下、低形成骨髓、HLA-DR15, PNHクローン陽性

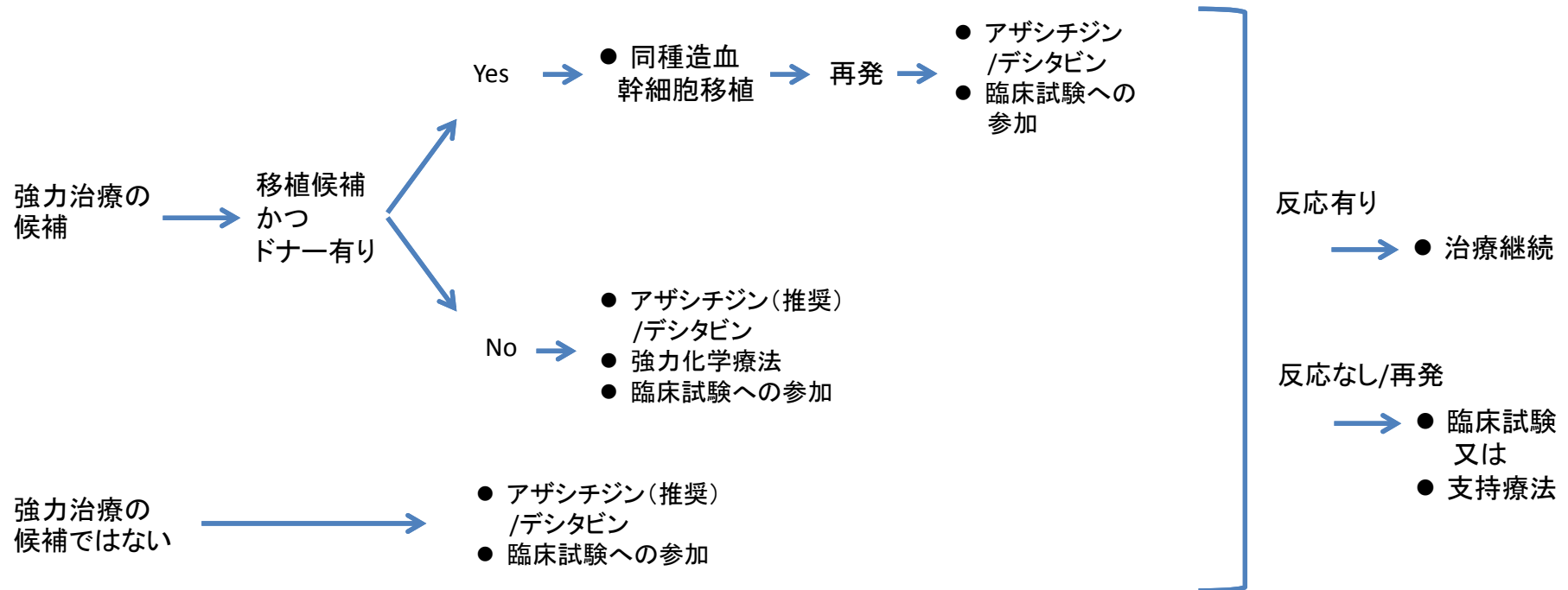
\* IPSS-RにおいてIntermediateの例は他の因子として年齢、PS、血清フェリチン、LDH等によって very low/lowリスクとして、またはhigh/very highとして対処される。

\*\* IPSS Int-1, IPSS-RとWPSSのIntermediateでは重篤な血球減少を伴う場合にはHLA一致の血縁/非血縁ドナーからの通常/減弱した前処置による同種造血幹細胞移植を考慮する

IPSS: Intermediate-2/High

IPSS-R: Intermediate\*, High, Very High

WPSS: High, Very High



\* IPSS-RにおいてIntermediateの例は他の因子として年齢、PS、血清フェリチン、LDH等によって very low/lowリスクとして、またはhigh/very highとして対処される。

## 参考文献

- 1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al : Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982 ; 51 : 189-199.
- 2) Jaffe WS, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds) : World Health Organization Classification of Tumors : Pathology and Genetics, Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2001.
- 3) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds) : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2008.
- 4) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al : International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997 ; 89 : 2079-2088.
- 5) Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al : Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3503-3510.
- 6) Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, et al : Young, Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. *Br J Haematol* 2001 ; 115 : 1015-1022.
- 7) Brunning RD, Bennet JM, Flandrin G, et al : WHO histological classification of myelodysplastic syndromes. In : World Health Organization Classification of Tumours : Pathology and Genetics of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Jaffe WS, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds) , IARC Press, Lyon, p62-73, 2001.
- 8) Brunning R, Orazi A, Germing U, et al : Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds) , IARC Press, Lyon, p88-93, 2008.
- 9) Valent P, Horny HP, Bennett JM, 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 : 727-736.
- 10) 朝長万左男, 松田 晃 : 不応性貧血 (骨髓異形成症候群) 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, Jinnai I, Miyazaki Y, et al : Proposals for a grading system for diagnostic accuracy of the myelodysplastic syndromes. *Clin Leuk* 2008 ; 2 : 102-106.
- 12) Ishiyama K, Karasawa M, Miyawaki S, et al : Aplastic anaemia with 13q- : A benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 2002 ; 117 : 747-750.
- 13) Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al : Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005 ; 106 : 2633-2640.
- 14) Matsuda A, Germing U, Jinnai I, 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 : 974-980.
- 15) Rosati S, Mick R, Xu F, et al : Refractory cytopenia with multilineage dysplasia : Further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1996 ; 10 : 20-26.
- 16) Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, et al : Refractory anemia with severe dysplasia : Clinical significance of morphological features in refractory anemia. *Leukemia* 1998 ; 12 : 482-485.
- 17) Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, et al : New system for assessing the prognosis of refractory anemia patients. *Leukemia* 1999 ; 13 : 1727-1734.
- 18) Germing U, Gattermann N, Aivado M, et al : Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA) : A time-tested distinction. *Br J Haematol* 2000 ; 108 : 724-728.
- 19) Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al : Prospective validation of the WHO proposals for

- the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006 ; 91 : 1596-1604.
- 20) Matsuda A, Germing U, Jinnai I, 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 : 678-686.
  - 21) Knipp S, Strupp C, Gattermann N, et al : Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome. *Leuk Res* 2008 ; 32 : 33-37.
  - 22) Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, 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, Tohyama K, Kishimoto M, et al : Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities : A nationwide survey in Japan. *Leukemia* 2008 ; 22 : 1874-1881.
  - 24) List A, Dewald G, Bennett J, et al : Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1456-1465.
  - 25) Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al : Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 754-762.
  - 26) Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al : Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T) , another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006 ; 108 : 2173-2181.
  - 27) Valent P, Horny HP : Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS : Update and open questions. *Eur J Clin Invest* 2009 ; 39 : 548-553.
  - 28) Valent P, Fonatsch C, Stindl R, et al : Normal bone marrow function over 6 years in a patient with dysplastic hematopoiesis and a complex karyotype. *Leuk Res* 2004 ; 28 : 651-655.
  - 29) Lee SH, Erber WN, Porwit A, et al : ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol* 2008 ; 30 : 349-364.
  - 30) Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al : Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122: 3616-3627.
  - 31) Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al : Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014 in press.
  - 32) Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011; 478:64-69.
  - 33) Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011;25:1153.
  - 34) Langemeijer SM, Kuiper RP, Berends M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2009;41:838.
  - 35) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010;18:553.
  - 36) Abdel-Wahab O. Genetics of the myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Hematol* 2011;18:117.
  - 37) Nikoloski G, Langemeijer SM, Kuiper RP, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2010;42:665.
  - 38) Thol F, Friesen I, Damm F, et al. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29:2499.
  - 39) Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 2008;451:335.
  - 40) Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, et al. Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype. *Nat Med* 2010;16:49
  - 41) Sanada M, Suzuki T, Shih LY, et al. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour



- suppressor in myeloid neoplasms. *Nature* 2011;478:64.
- 42) 吉田弥太郎, ほか: 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, p29-30, 1998.
  - 43) 通山 薫, ほか: 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, p102-103, 2004.
  - 44) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, 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 : 620-625.
  - 45) Wang H, Chuhjo T, Yasue S, et al : Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 2002 ; 100 : 3897-3902.
  - 46) Ogata K, Nakamura K, Yokose N, et al : Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002 ; 100 : 3887-3896.
  - 47) Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, et al : Myelodysplastic syndromes : A scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985 ; 59 : 425-433.
  - 48) Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, 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.
  - 49) Aul C, Gattermann N, Heyll A, et al : Primary myelodysplastic syndromes : Analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 1992 ; 6 : 52-59.
  - 50) Morel P, Hebbar M, Lai JL, 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 : 1315-1323.
  - 51) Steensma DP : The changing classification of myelodysplastic syndromes : What's in a name? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009 ; 645-655.
  - 52) Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, 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 : 7594-7603.
  - 53) Kao JM, McMillan A, Greenberg PL : International MDS risk analysis workshop (IMRAW) /IPSS reanalyzed : Impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008 ; 83 : 765-770.
  - 54) Germing U, Gattermann N, Strupp C, et al : Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes : A retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 2000 ; 24 : 983-992.
  - 55) Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Cheok M, et al : TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs) . *Blood* 2009 ; 114 : 3285-3291.
  - 56) Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al : Hematopoietic cell transplantation (HCT) -specific comorbidity index : A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005 ; 106 : 2912-2919.
  - 57) Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, et al : Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007 ; 109 : 1376-1383.
  - 58) Wang R, Gross CP, Halene S, et al : Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009 ; 33 : 1594-1598.
  - 59) Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, et al : The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009 ; 94 : 729-732.
  - 60) Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, 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 : 114-119.

- 61) Della Porta MG, Malcovati L : Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009 ; 94 : 602-606.
- 62) Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al : Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96: 1433-1440.
- 63) Kantarjian H, O' Brien S, Ravandi F, 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 : 1351-1361.
- 64) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012 ; 120 : 2454-2465.
- 65) 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.
- 66) Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, 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 : 1286-1306.
- 67) Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al : Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003 ; 120 : 187-200.
- 68) NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes V. 2. 2010.
- 69) Oosterveld M, Wittebol SH, Lemmens WA, 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 : 81-89.
- 70) Haase D, Germing U, Schanz J, 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 : 4385-4395.
- 71) 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.
- 72) Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, 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.
- 73) Musto P, Lanza F, Balleari E, et al : Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2005 ; 128 : 204-209.
- 74) Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al : Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF : The GFM experience. *Blood* 2008 ; 111 : 574-582.
- 75) Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al : Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3607-3613.
- 76) Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al : Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate- 1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008 ; 111 : 86-93.
- 77) Harada H, Watanabe M, Suzuki K, et al : Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate- 1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. *Int J Hematol* 2009 ; 90 : 353-360.
- 78) Ishikawa T, Tohyama K, Nakao S, 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 : 150-157.
- 79) Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al : Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 156-163.

- 80) Steensma DP, Dispenzieri A, Moore SB, et al : Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003 ; 101 : 2156-2158.
- 81) Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, et al : Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2505-2511.
- 82) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, 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 : 2429-2440.
- 83) Gotze K, Platzbecker U, Giagounidis A, et al : Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) : Practical recommendations of the German MDS Study Group. *Ann Hematol* 2010 ; 89 : 841-850.
- 84) Borgna-Pignatti C, Franchini M, Gandini G, et al : Subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients affected by onco-hematologic diseases and iron overload. *Haematologica* 1998 ; 83 : 788-790.
- 85) 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.
- 86) Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al : Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 437-444.
- 87) Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, et al : Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1990 ; 76 : 36-43.
- 88) Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, 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 : 579-585.
- 89) Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al : Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002 ; 100 : 1997-2004.
- 90) 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.
- 91) Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, et al : Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood* 2003 ; 102 : 820-826.
- 92) Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, et al : Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia : A comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. *Blood* 1996 ; 87 : 51-58.
- 93) Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al : Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. *Blood* 2000 ; 95 : 1188-1194.
- 94) Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, et al : Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998 ; 92 : 1910-1917.
- 95) Anderson JE, Gooley TA, Schoch G, et al : Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia : Evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* 1997 ; 89 : 2578-2585.
- 96) Kantarjian H, Beran M, Cortes J, 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 : 1099-1109.
- 97) Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, 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.

- 98) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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 : 223-232.
- 99) Scott BL, Estey E : Management of myelodysplastic syndromes : 2008 update. *Oncology (Williston Park)* 2008 ; 22 : 1344-1352.
- 100) Okamoto T, Kanamaru A, Shimazaki C, 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 : 200-205.
- 101) Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al : Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003 ; 101 : 4711-4713.
- 102) Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, 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 : 3821-3828.
- 103) de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, 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 : 865-872.
- 104) Martino R, Iacobelli S, Brand R, 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 : 836-846.
- 105) Gondek LP, Tiu R, O' Keefe CL, et al : Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD, and MDS-derived AML. *Blood* 2008 ; 111 : 1534-1542.
- 106) Wells DA, Benesch M, Loken MR, 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.
- 107) Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndrome. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2496-2506.
- 108) Rose C, Brechignac S, Vassilief D, 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-81a
- 109) Soriano AO, Champlin R, McCormick G, et al : Maintenance therapy with 5-azacytidine (5-AC) after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) for acute myelogenous leukemia (AML) and high-risk myelo-dysplastic syndrome (MDS) : A dose and schedule finding study. *Blood* 2006 ; 108 : 1048a-a.