

## 総説：骨髄異形成症候群の病態と治療

### Review : Pathogenesis and treatment of myelodysplastic syndrome (MDS)

高橋 正 知

#### はじめに

MDS (myelodysplastic syndrome: 骨髄異形成症候群) という疾患は、一般にはあまり馴染みのないものと思われるが、高齢者が人口の約4割を占める日本では、近年その発症頻度が増加しつつある。特に70歳以上で血球異常(貧血、白血球減少および血小板減少が単独、あるいはそれらの組合せ)を認める場合には、ほとんどこの疾患である可能性が高い。実際、65歳未満でのMDSの発症率は10万人あたり約4人であるのに対して、70歳以上になると、これが10万人あたりおお

よそ40人と増加する。このように、高齢者に多い病気であるにもかかわらずよく知られていない疾患である。加えて、急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) の発症と密接な関連を持っているとされ、この疾患の病態を解明することがMDSのみならずAMLの治療にも繋がる可能性を有している。本稿ではMDSの疾患概念の変化と、病態に関する最新の知見およびそれに基づいた新しい治療法も含めて述べる。

#### 1. MDSの疾患背景

MDSは最初からこの病名ではなく、古くは1938年に難治性貧血 Refractory anemia (RA) の診断名で原因不明の血液異常と考え

られていたが、白血病に移行する例が多くみられたため、1953年に前白血病状態 Preleukemiaと言われるようになった。しかし、す

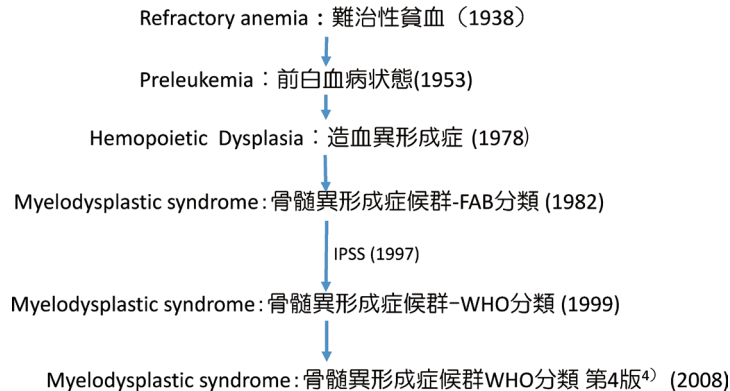


図1. MDSの疾患概念と分類の推移

FAB : French-American-British, IPSS : International Prognostic Scoring System (予後予測システム)、WHO : World Health Organization

べてが白血病になるわけではないことが明らかとなり、共通した症候が異形成（造血の異常による血球減少）であることから、1978年に造血異形成症（HD: hemopoietic dysplasia）という疾患名となった。その後、1982年に Bennett ら<sup>1)</sup> が MDS (myelodysplastic syndrome: 骨髓異形成症候群) という疾患名で FAB (French-American-British) 分類を提唱し、これが世界的に用いられるようになった。さらに、予後に関する検討が進み、1997年に IPSS (international prognostic scoring system) が作成され<sup>2)</sup>、1999年 WHO (World Health Organization) が FAB に代わる WHO 分類<sup>3)</sup> を提唱し、2008年ま

でに4回の細かい修正<sup>4)</sup> がなされている (図1)。なお、貧血がなく血小板減少のみ、あるいは白血球減少のみの症例が存在すること、赤白血病を急性白血病から MDS に変更するなど、より正確さを増した新しい分類が2016年中頃に発表される予定である。

WHO 分類と FAB 分類との違いは骨髓中の異常細胞（芽球）のパーセントであり、FAB では芽球 30% 未満を MDS、30% 以上を AML としていた。しかし、芽球 20% 以上の症例で白血病への移行が多くみられたことから、WHO 分類では急性骨髓性白血病を芽球 20% 以上とし、20% 未満を MDS と定義している。

## 2. MDS の症候および検査

MDS では貧血、白血球減少および血小板減少がおのおの単独か、2つの血球減少あるいは3系統すべて減少する汎血球減少のいずれかが出現する。貧血のタイプは、頻度の高

い鉄欠乏性貧血と異なり、赤血球のサイズが大きくなる、いわゆる大球性貧血のパターンをとることが多い。赤血球のサイズを示す検査項目は MCV (Mean Corpuscular Volume)

であり、この値が基準値より高値で、かつ貧血がある場合にはMDSが疑われる。しかし、すべてのMDSで大球性とは限らず、正球性の場合もある。貧血に共通した症候、つまり、倦怠感、易疲労感、動悸および息切れなどが出現する。白血球減少のみを呈する場合は、特に発熱などの症状がなく、日常生活が通常どおり行われているのがほとんどである。ただし、風邪をひきやすくなったとか、治りにくくなったというエピソードを持つことがある。血小板減少は定義では10万/ $\mu\text{l}$ 以下を指すが、5万から10万の血小板減少ではほとんど症状がなく、ごく普通の生活が可能であるため、健康診断や人間ドックで指摘されるケースがみられる。これらの単独の血球減少に加えて、貧血と白血球減少、あるいは、貧血と血小板減少など2血球の減少を認める場合があり、単独の血球異常よりもMDSである可能性が多少高くなる。さらに、3血球すべてが減少した汎血球減少を示す場合には、再生不良性貧血などを含めて、汎血球減少を呈するすべての疾患との鑑別が必要となる。

一方、血球減少をきたす原因には薬剤、膠原病、肝疾患およびMDS以外の血液疾患などがあり、MDSの診断にはそれらをすべて除外するための検査が必要である。血液一般検査は職場健診や一般の医療施設では、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビンおよび血小板数はルーチンに測定されるが、白血球像や網赤血球数を測定することが少ないのが現状である。しかし、MDSを疑った場合、網赤血球 (reticulocytes; retics) 数の測定は必須である。MDSは造血幹細胞の異常により無効造血をきたすため、網赤血球数の測定

は骨髄での造血が低下しているかどうかを簡単に推測できる検査項目として重要である。つまり、貧血があるのに網赤血球が増加しない場合には、骨髄造血に問題があることを示唆する。

骨髄検査では有核細胞数や巨核球数、芽球のパーセント、赤芽球や顆粒球の割合を測定するほか、染色体分析、細胞表面マーカー、および遺伝子検査などを行う。骨髄細胞のギムザ染色標本を作製し、細胞を500個カウントするが、MDSの診断に必須なのは芽球のパーセントと血球の形態である。すなわち、骨髄で芽球が20%未満であることと、特徴的な血球の形態異常（巨赤芽球様変化、小型巨核球の出現、および好中球のPelger-Hoe異常など）を認めることである（図2、A～E）。

染色体検査と細胞表面マーカー検査はMDSの診断には欠かせない。なぜなら、MDSは造血幹細胞の異常により発症すると考えられているので、染色体の分析により異常クローン（正常では出現しない染色体異常）の有無とともに、芽球の細胞表面マーカーからクロナリティ（1つの細胞から由来する）の有無も判定できるためである。現時点では、MDSの約50%に染色体異常を認めると言われている。表1にMDSでよくみられる染色体異常を示した。染色体検査は細胞が分裂しない（細胞周期のS期に入らない）と解析ができないので、実際にはもっとMDSでの染色体異常の頻度が高いと考えられており、その欠点を補うのが核間期（細胞が盛んに分裂しない時期）に異常を検出できるFISH (fluorescence in situ hybridization) 検査である。ただし、MDSやAMLに出現することが明らかな染色体異常を対象としたプロ-

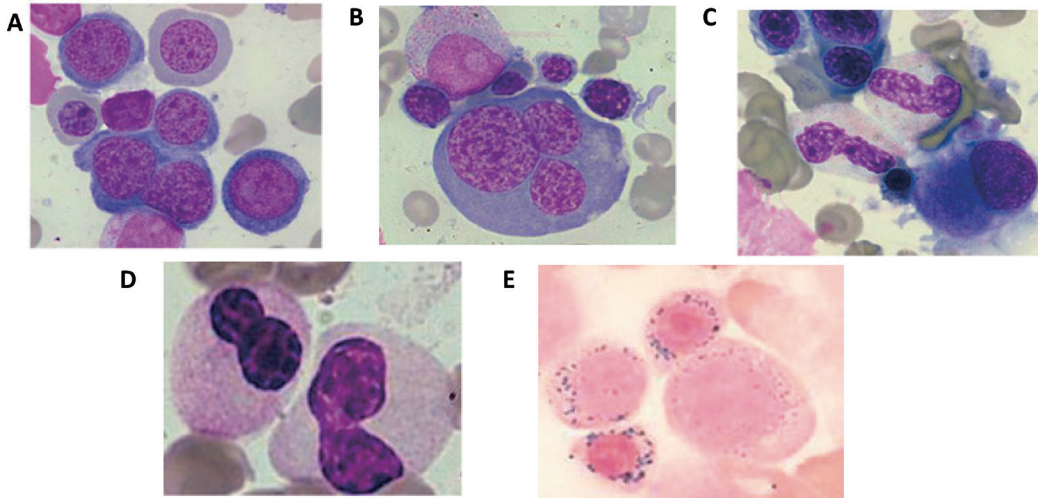


図 2. MDS の骨髄細胞で見られる形態異常  
(A ~ D : Wright-Giemsa 染色、E : 鉄染色、× 1,000)  
A : 巨赤芽球様変化 B : 多核赤芽球 C : 小型巨核球 D : Pelger-Hoe 異常 E : 環状鉄芽球

表 1. MDS に認められる染色体異常 (WHO 第 4 版)

染色体異常	頻度	染色体異常	頻度
+8 *	10%	t(11; 16) (q23; p13.3)	3%
-7 or 7(q)	10%	t(3; 21) (q26.2; p22.1)	2%
-5 or 5(q)	10%	t(1; 3) (q36.3; p21.2)	1%
del(20q) *	5 ~ 8%	t(2; 11) (p21; q23)	1%
-Y *	5%	Inv3 (q21; q26.2)	1%
i17q 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%		

\* これらを除く染色体異常と持続的な血球減少があれば MDS と診断して良い。

ブのみを使うため、すべての例で行えるわけではないが、簡便であり治療後の効果判定には有用である。加えて、遺伝子検査は MDS に出現する頻度の高い遺伝子異常 (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) の検出によるクロナリティの判定が可能のため、染

色体検査や FISH 検査とともに MDS の診断に必要な検査法の 1 つである。

これらの一連の検査で MDS の診断がなされるが、骨髄および末梢血での芽球の割合と血球減少の数、Auer (アウエル) 小体の有無、環状鉄芽球のパーセントおよび単球数により表 2 のような病型に分類されている (WHO

表 2. MDS の病型 (WHO 分類)

病型	末梢血所見				骨髄所見			
	血球減少	芽球	Auer 小体	単球	異形成	芽球	Auer 小体	環状鉄芽球
RCUD RA; RN; RT	1-2 系統	(-)	(-)		1 系統で 10% 以上	<5%	(-)	<15%
RARS	貧血	(-)	(-)		赤芽球のみ	<5%		15% ≥
RCMD	2-3 系統	<1%	(-)	<1000/μl	2 系統で ≥ 10%	<5%	(-)	<15%
RAEB-1	(+)	<5%	(-)	<1000/μ	1-3 系統	5~9%	(-)	
RAEB-2	(+)	5~19%	(±)	<1000/μl	1-3 系統	10~19%	(±)	
MDS-U	(+)	<1%			1-3 系統で < 10%	<5%		
MDS with Isolated del (5q)	貧血、血小板は正常が増加	<1%			低分葉巨核球増加	<5%	(-) Del(5q)	

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

分類)。これらの病型のうち、RCUD (refractory cytopenia with unilineage dysplasia：単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症) と RARS (refractory anemia with ring sideroblasts：環状鉄芽球を伴う不応性貧血) は白血病への移行の頻度が少ないが、RCMD (refractory cytopenia with multilineage dysplasia：多血球系異形成を伴う不応性血球減少症) と RAEB (refractory anemia with excess of blasts：芽球増加を伴う不応性貧血) で認められるような末梢および骨髄で芽球の割合が高い病型では、白血病へ移行しやすく予後不良である。

一方、WHO 分類の基準を満たさず、MDS と診断しにくい血液異常が存在する (表 3)。

例えば ICUS (idiopathic cytopenia of undetermined significance) は、血球減少がある場合とない場合のどちらかで、かつ遺伝子変異や細胞の異形成がないタイプの血液異常であり、高齢者によくみられる。経過中に自然に血液異常が消失することもあるし、逆に MDS に進展する例や、血液疾患以外の病気になる場合もある。この ICUS のほか、ICUS より血球の異形成が強く、MDS に進展する頻度の高い遺伝子変異を 1 つ持つ CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) や、CCUS (clonal cytopenia of undetermined significance) のように、CHIP に比べて、遺伝子変異の数が 2 つ以上で、かつ血液腫瘍に進展するリスクが高い血液異常

表3. MDSの基準に一致しない血液異常状態 ICUS, CHIP, CCUS

状態	特徴			コメント
	血球減少	異形成	遺伝子変異	
正常	(-)	軽度 (高齢者)	(-)	健康
ICUS	(±)	(+) <10%	?	AMLや病理学的に関連のない疾患の集まり。時間経過で消失あるいは診断確定。MDSとしての診断基準に一致しない。
CHIP	(±)	(±) <10%	(+) WHO基準に不一致	高齢者に多い。MDS、AMLや他の腫瘍に進展するリスクは0.5~1.0%。mutationは1つ。進展するリスクの高いmutationが存在する。
CCUS	(+)		(+) WHO基準に不一致	CHIPの1種類だが、それよりも血液腫瘍に進むリスクが高い。mutation ≥ 2個。
MDS 芽球増加 (-)	(+)	(+) 著明	(+)	異形成なくとも将来特異な mutation との組合せにより MDS を特定できる可能性あり。
MDS 芽球増加 (+)	貧血なしでも OK	問わない	(+)	生物学的には AML に似ている。MDS with excess of blasts は AML の1つの oligoblastic form (乏芽球形) である。

ICUS : idiopathic cytopenia of undetermined significance

CHIP : clonal hematopoiesis of indeterminate potential

CCUS : clonal cytopenia of undetermined significance

MDS : myelodysplastic syndrome

表4. International Prognostic Scoring System (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 <sup>1</sup>	良好	中間	不良		
血球減少 <sup>2</sup>	0/1 系統	2/3 系統			

1 核型 : 良好 - 正常、20q -, - Y, 5q, 中間 : その他、不良 : 複雑核型、7 番染色体異常

2 血球減少 : 好中球 <1,800/μl、貧血 : Hb <10 g/dl、血小板 <10 万 /μl

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%

Low : 低リスク群 INT-1 : Intermediate-1 (中間型リスク群 1)

INT-2 : Intermediate-2 (中間型リスク群 2) High : 高リスク群

表 5. 予後グループと染色体異常 (IPSS-R)

予後グループ	染色体異常
Very good	-Y, del(11q)
Good	正常核型、del(5q)、del(12p)、del(20q)、del(5q) を含む 2 つの異常
Intermediate	del(7q)、+8、+19、i(17q)、その他の単一あるいは 2 つの異常
High	-7、inv(3)/t(3q)/del(3q)、-7/del(7q) を含む 2 つの異常、3 つの複雑核型
Very High	4 つ以上の複雑核型

IPSS-R: Revised International prognostic scoring system

Del: deletion (欠損)、i: isochromosome (同腕染色体)、Inv: inversion (逆位)

が存在する。これらの血液異常の臨床経過や病態を明らかにすることにより、MDS から AML へ移行する危険因子を特定できることができれば、MDS の治療の進展や予後の予測も可能となる。

FAB 分類が発表されてから、世界で MDS の臨床研究が進み、骨髄の芽球比率、血球減少の数、染色体異常および年齢などの種々の因子を用いて多変量解析がなされ、骨髄芽球比率と染色体異常および血球減少数の 3 つが生存や白血病移行の危険因子であることが判明し、IPSS が作成された (表 4)。IPSS の

点数により、2.5 点以上は予後が悪い High リスク群、0.5~2.0 点は中間リスク群 (Intermediate-1,2)、それ以外は予後が比較的良好な Low リスク群に分けられた。その後、いろいろな予後因子の組合せにより、多くの予後予測システムが提唱されているが<sup>5~7)</sup>、染色体異常をさらに詳しく分析し、予後グループを 5 つに分けた IPSS-R (Revised IPSS)<sup>8)</sup> が作成された (表 5)。しかし、現時点でも IPSS は標準的な予後判定の基準として用いられている。

### 3. MDS の病態について

MDS は疾患概念として原因不明の血球減少があり、難治性 (難治性貧血) と言われ有効な治療がない状況から、白血病の前段階で、いわゆる前白血病状態と考えられていた時代を経て、臨床および基礎研究を積み重ねた結果、造血幹細胞の異常による疾患であるとの認識へと変化している。また、外因的な要因

が MDS 発症に関与することも考えられてきた。すなわち、1945 年の広島、長崎の原爆投下で、被爆後数十年経過してから MDS が発症している事例がある。広島と長崎での原爆の性質 (違うタイプの放射線) により、慢性白血病が多かったり、急性白血病や MDS が多かったりの違いがあるものの、放射線被

爆と MDS 発症との間に何らかの関与が示唆されている。さらに、放射線のほかに、有機溶剤などの化学物質や薬剤など種々のファクターが関与している可能性も考えられているが、発症との因果関係は証明されていない。いずれにしても、これらのファクターが造血に関与する遺伝子に障害を与え、体細胞遺伝子変異 (somatic mutation) を起こすきっかけになったのではないかと推測がなされている。

最近 10 年で MDS での分子生物学的検討がなされ、遺伝子のシークエンシングや SNP (single nucleotide polymorphism) アレイ分析によって、MDS が疑われる患者では 1 つ以上の somatic mutation が存在することが明らかにされた。がんを起こす中心的な役割をもつと言われるドライバー遺伝子 (driver gene) として MDS に認められるのは、RNA のスプライシングに関与する *SF3B1* と *SRSF2*、DNA メチル化に関与する *TET2* および染色体の modification (修飾) に関与する *ASXL1* である<sup>9)</sup>。これらの変異遺伝子が MDS 患者で検出される頻度は 30% 前後である。さらに、頻度が数パーセントから 10% 前後の driver gene が検出されているが、MDS のみならずほかの血液疾患や正常人にも認められている。このような遺伝子の異常が MDS の発症や急性白血病への進展にどのように関与しているかについてはまだ明らかではない。

Dolhommeau ら<sup>10)</sup> は、MDS 患者の CD34 陽性細胞を用いて、これを CD34<sup>+</sup>38<sup>-</sup>分画と CD34<sup>+</sup>38<sup>+</sup>分画に分け、*TET2* の変異の発現について検討したところ、CD34<sup>+</sup>38<sup>-</sup>分画には *TET2* の発現がごく少数であったが、より

成熟した CD34<sup>+</sup>38<sup>+</sup>分画に *TET2* が多く発現されていたことを報告している。つまり最初の *TET2* 変異は幼弱な幹細胞で起こり、次に、より成熟した前駆細胞でも起こっていることが示された。この変化は慢性骨髄単球性白血病患者の細胞でも同様に認められていることが報告されている<sup>11)</sup>。

このように、変異遺伝子がより成熟した幹細胞に発現すること、クロナリティを獲得した幹細胞が migration (移住) や trafficking (輸送) を起こし、パッセンジャー遺伝子 (passenger gene) の影響を受けてさらに変化すること、および MDS に特有な遺伝子変異がないことを考慮して、Cazzara ら<sup>9)</sup> は MDS の発症、進展および白血病への移行の機序を以下のように推定した (図 3)。つまり、① 腸骨骨髄での未熟幹細胞の driver gene が RNA スプライシングあるいは DNA メチル化に変異を起こし選択的に増殖する。② その幹細胞が血流を介して他の部位の骨髄 (たとえば胸骨) に輸送されて移住し、driver gene 変異に加えて passenger gene 変異が生じ、クローナルな増殖を起こす。③ さらに遺伝子変異が加わり、分化・成熟の異常が起きて異形成や無効造血をきたす。④ 翻訳やシグナル伝達の異常が生じて、さらに分化・成熟の異常が発生することによって芽球が増加し、AML 発症へと至る。しかし、種々の体細胞遺伝子変異によるクローンと、遺伝子のモザイク状態 (完全にクローナルとは言えない) のままである。④ の部分は、MDS がクローナルな幹細胞の異常による疾患であるのにもかかわらず、一部クローナルではないことから述べられた所見である。まだ MDS 発症の病因・病態の解明には時間が必



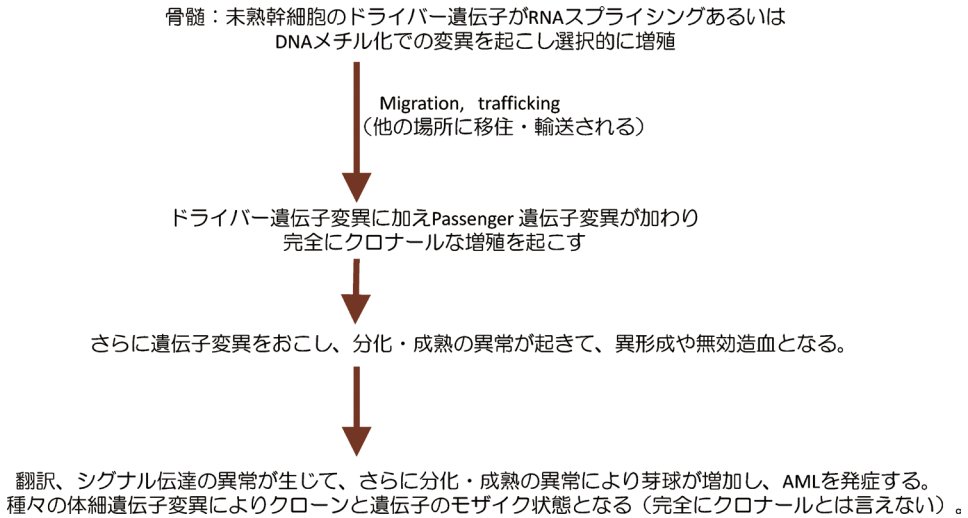


図 3. MDS の発症・進展および白血化の機序（仮説）

要であるが、徐々にいろいろな知見が得られており、近い将来、有効な薬剤の出現による治療効果の改善が期待される。

## 4. MDS の治療

### (1) 薬物療法

MDS の治療で完治が期待できる可能性があるのは造血幹細胞移植である。ただし、MDS の発症平均年齢が高いため適応となる例は限られている。

このため前処置として myeloablative（骨髄破壊的）な方法ではなく、免疫抑制薬を用いるミニ移植、つまり前処置減弱レジメンによる造血幹細胞移植（reduced-intensity conditioning: RIC）が行われるようになった。これにより移植の選択の幅が広がり、高齢者（65 歳以上）や臓器障害をもつ患者でも行えるようになった。しかしながら、移植ができない場合には未だに有効な治療法がな

いのが現実である。

治療にあたり、IPSS のどのリスクに該当するかをまず決める必要がある。なぜなら、リスクにより治療が異なるからである。最初に、予後が良いとされる低リスク群（IPSS ≤ 1.0 または IPSS-R ≤ 4.0）の標準的な治療手順を図 4 に示す。低リスク群で症状の有無、つまり貧血症状があり 5 番染色体の短腕欠損（Del 5q）があれば、有効性が確認されているレナリドマイドを投与する<sup>12,13</sup>。これに反応すれば継続投与をおこない、反応がなくなった場合には HMA（Hypomethylating agent; アザシチジン、デシタピン）を投与するか、あるいは臨床試験に入ることになる。

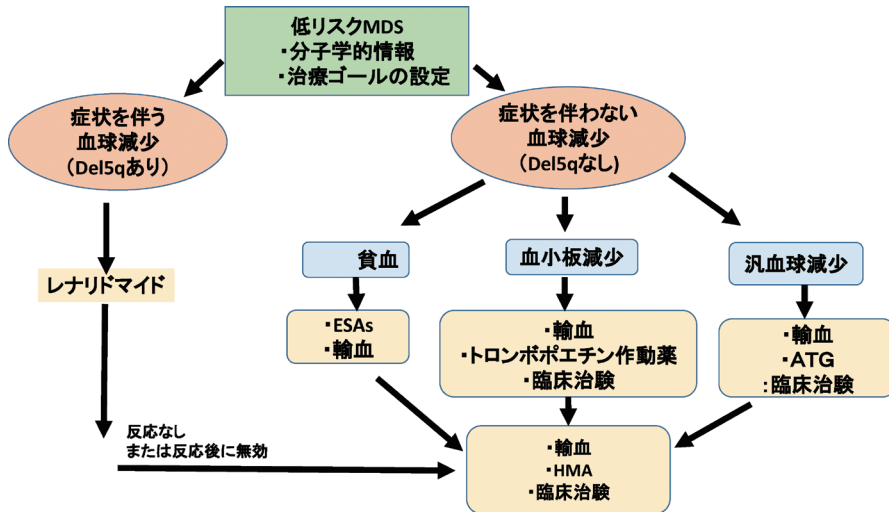


図4. 低リスクMDSの治療

MDS : myelodysplastic syndrome、Del5q : 5q<sup>-</sup>、ESAs : erythropoiesis-stimulating agents、ATG : anti-thymocyte globulin、HMA : hypomethylating agent

症状がなく、かつ Del 5q がいない例では、貧血のみであればエリスロポエチン (EPO) の投与を行い、血小板減少のみであれば血小板輸血、トロンボポエチン作動薬あるいは臨床試験に入るなどの選択が可能である。汎血球減少の場合には、輸血、ATG (anti thymocyte globulin: 抗ヒト胸腺細胞グロブリン) の投与、あるいは臨床試験となり、これらで治療効果が見られない場合には、レナリドマイド、HMA の投与を試み、無効であれば造血幹細胞移植に移行する。

次に、高リスク群 (IPSS  $\geq 1.5$  または IPSS-R  $\geq 4.5$ ) に対する治療手順 (図5) であるが、この場合は造血幹細胞移植の適応があるかどうかで治療が分かれる。合併症やドナーがないなど移植の適応がない例では、HMA 単独投与か、臨床試験で6サイクル以上治療を受けることになり、血液学的改善が得られれば反応がなくなるまで HMA を継続

する。HMA に反応がない場合には、臨床試験に入るかあるいは支持療法のみを行う。移植の適応がある例では、まず HLA のタイピングを行い、高齢で複雑核型がある例では HMA 単独あるいは移植まで臨床試験を行う。比較的若年で、かつ芽球の割合が高い例では、急性白血病に準じた寛解導入療法を施行し、移植を行うことになる。日本で承認されているアザシチジン (5-azacytidine, 商品名: ビダーザ) は DNA メチル化阻害薬である。MDS では多くの遺伝子がメチル化を受けているため、メチル化を阻止するアザシチジンが効く根拠となる。事実、この薬剤の投与によりすべての病型の MDS 症例で白血病化が遅れ、生存期間の延長や QOL (Quality of Life) の改善が得られている<sup>14,15)</sup>。有害事象としては好中球減少や血小板減少が約 90% 認められる。実際にはデシタピンは日本では保険適応が得られていないので、アザシチジ

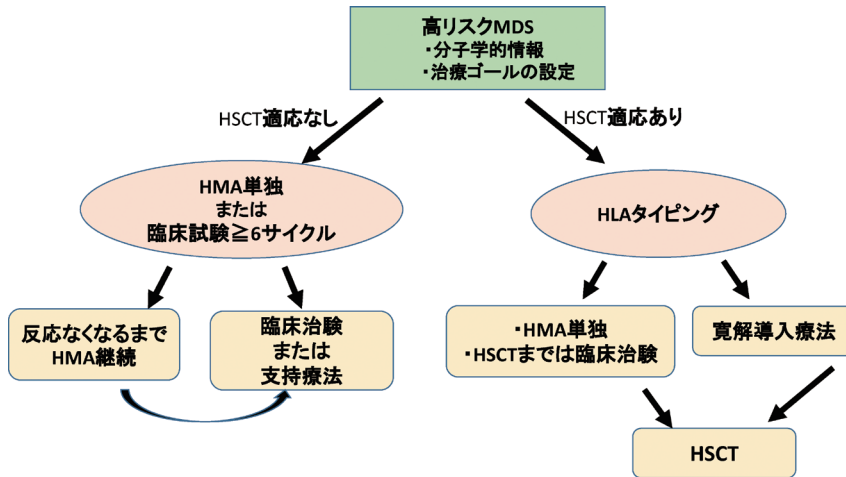


図5. 高リスク MDS の治療

MDS : myelodysplastic syndrome、HSCT : hematopoietic stem cell transplantation、  
HMA : hypomethylating agent、HLA : human leukocyte antigen

ンの投与が行われている。

この治療ガイドラインは本年のアメリカ血液学会（American Society of Hematology : ASH）で提示されたものである<sup>16)</sup>。日本の実情に必ずしも一致していない部分があるが、適応が認められている薬剤を用いてほぼ同じような流れで治療が行われている。これらの薬物療法により、MDSでの生存期間の延長やQOLの改善を認めるようになったが、いずれのリスク群においても、治療効果が不十分かつ進行する場合にはHLA一致のドナーがいれば造血幹細胞移植を考慮することになる。

## (2) 造血幹細胞移植

MDS発症の平均年齢が高いことから、造血幹細胞移植を考慮する際には、併存する疾患などの状況をしっかり把握する必要がある。通常の移植では骨髄破壊的な前処置を行って移植するが、65歳以上の高齢者は骨髄破壊的な前処置に耐えることが難しいた

め、RICによる移植が行われるようになった<sup>17~19)</sup>。ドナーについてもMDSの場合には問題が多い。なぜなら患者自身が高齢であるため兄弟姉妹の数が限られること、一致した同胞がいても何らかの疾病を持っており、ドナーとして適さないことがあるためである。その場合には骨髄バンクからの提供を受けることになる。さらに、現在でも議論がなされている移植のタイミングや適応となるリスク群などの問題もある。一般的にはIPSSのIntermediate-2とHighの高リスク群が対象となるが、頻回の輸血が必要な例や感染を繰り返して起こす低リスク群のIntermediate-1でも移植が行われている<sup>20~22)</sup>。MDSの移植を行う場合に考慮しなければならない事項を、移植前、移植時および移植後に分けて表6に示した<sup>23)</sup>。これによると、移植前の問題として、芽球5%未満かそれ以上かにより寛解導入療法を施行するかどうか、合併症の有無により通常の移植前処置あるいは免疫抑制

表6. MDSの移植に関して考慮すべきこと

移植前	状況	前処置・対処	利点	不利な点
寛解導入療法	芽球 <5% 芽球 ≥5%	寛解導入 (-) 寛解導入 (+) 寛解導入 (-)	再発 ↓ 再発 ↑	再発以外の死亡 ↑
合併症	なし あり	MA RIC RIC	再発 ↓ 再発以外の死亡 ↓ 再発以外の死亡 ↓	再発以外の死亡 ↑ 再発 ↑ 再発 ↑
年齢	65歳以下	MA	再発 ↓	再発以外の死亡 ↑
移植時				
幹細胞のソース	芽球 <5% (MA) 上記以外	骨髄 末梢血	GVHD ↓ 再発 ↓	GVHD ↑
移植後				
GVHD 予防	血縁者 (RIC) 上記以外	短期 MTX 長期 MTX	GVL 効果 ↑ GVHD ↓	再発 ↑
ドナーリンパ球注入 (DLI)	高ドナーキメリズム 低ドナーキメリズム	DLI (-) DLI (+)	生着 (+) 再発 ↓	GVHD

MA: myeloablative conditioning, RIC: reduced-intensity conditioning

DLI: donor lymphocyte infusion, GVHD: graft versus host disease

を主とした RIC を行うのかなどの検討が必要である。さらに、移植時には幹細胞のソース（骨髄血あるいは末梢血）をどう選択するかが問題となる。移植後の GVHD (graft versus host disease: 移植片対宿主病) を考慮し、メトトレキサートの投与期間や、あるいはドナーリンパ球注入をキメリズムの高低により行うか否かを判断することも課題とされている。これらの問題に対して現時点ではガイドラインとなるような一定の見解は得られておらず、各移植施設の裁量に依存している状態である。以上のように、移植を行うにあたって検討すべき課題があるとはいうものの、同種移植を受けた MDS 患者の 3 分の 1 で治癒が得られ、長期生存が 30% であるといわれており、条件が整えば施行を考慮すべ

き治療である。

### (3) 支持療法

支持療法には輸血や感染に対する抗生剤の投与などのほかに、無治療での経過観察とモニタリング、精神的なサポートおよび QOL の評価が含まれる。

赤血球輸血は、貧血症状が出現している例では適応となり、また、出血症状を伴う血小板減少でのみ血小板輸血が行なわれている。出血症状を伴わない場合には、血小板数が基準より低下しているというだけでは輸血を行わないのが一般的である。その理由は、赤血球の頻回の輸血により鉄過剰が生じること (400 ml の赤血球製剤には約 200 mg の鉄を含む)、血小板製剤の頻回の輸血により血小板不応状態となって、輸血しても血小板が増

加しなくなる可能性があるためである。そのような場合には、HLA を一致させた血小板製剤が必要となるが、一致する提供者を得るのは難しく、得られたとしても月1回程度しか投与できないため臨床的に大きな問題となる（重篤な出血時に即座の対応ができない）。

MDS では血中トロンボポエチン（TPO）が正常人に比し高値を示すが、TPO の受容体は MDS の方が少ないことが報告されている<sup>24)</sup>。MDS の病型により TPO と血小板数との間には異なった関係があり、高リスク群では TPO の受容体が過剰に発現しているため、TPO に対する反応が良くない原因であろうと推測されている。この TPO 受容体を介する血小板増加作用をもつ薬剤には、ロミプラスチンとエルトロンボバグの2剤がある。これらは TPO 受容体作動薬と言われ、骨髄中の巨核球およびその前駆細胞表面の TPO 受容体に結合して血小板造血を促進する遺伝子組換えタンパク質である。これらの薬剤は、低リスク MDS で血小板を増やすと言われているが<sup>25)</sup>、芽球を増加させる可能性があるなどまだ検討を要する段階であり MDS に対する第 I および II 相試験が進行中である。

鉄過剰状態は心臓、肝臓、および内分泌器官などの障害を起こし、MDS の予後不良因子となることが明らかにされている<sup>26)</sup>。鉄過剰状態の把握には血清フェリチン濃度の測定が必要であり、1,000 ng/ml を超えた場合には除鉄療法の適応となる。以前に筋注あるいは静注で用いられていたデフェロキサミンに代わって、経口投与ができるデフェラシロックスが使用されるようになり、コンプライアンスが向上した<sup>27)</sup>。

最後に、精神的なサポートであるが、日本のみならず世界的にも対応が遅れている部分である。MDS 患者が病気をしっかり理解し、QOL を維持しながら治療を受けられるように、チーム医療の体制を構築することが必要となる。低リスク MDS は殆ど通院治療であるため、看護師や薬剤師とコミュニケーションをとる時間が限られているのが実情で、患者自身の思いや病気に対する不安に対応するのが難しい。とはいえ、患者と話しをする時間を設けて考えや思いを傾聴し、それについて医師、看護師、薬剤師および心理カウンセラーなどが参加するカンファレンスでディスカッションを行い、患者にフィードバックすることが求められる。

#### （4） 治験中の薬剤と新しい治療法の動き

現在治験中の薬剤の主なものを表7にまとめた。第 I あるいは第 II 相試験の段階にある薬剤が多く、第 III 相試験が進行中の薬剤も含まれている。MDS 以外の他の疾患ですでに用いられている薬剤と、これらの新規薬剤を組合せた方法で有効率を検討しているものもある。このうち、今年のプロリダ州オーランドで行われた ASH で、Intermediate-1 のリスク群で血小板輸血依存性の患者にエルトロンボバグを投与した結果が報告された<sup>28)</sup>。46 人の患者にエルトロンボバグを 50 mg から開始、2 週ごとに増量し 300 mg まで投与しプラセボ群と比較したところ、有意な差を持って血小板増加があり、輸血依存から脱却した例がみられた。また、血小板数が基準値に回復した例もみられた。しかし、芽球の増加などの重篤な有害事象は認められなかったという。さらに、MDS 患者に高発現している Smad 2/3 遺伝子に対する融合蛋白

表7. 治験中の薬剤

名称	作用	コメント
Vorinostat, Panobinostat, Entinostat, Belinostat	Histone deacetylase 阻害	アザシチジン (AZA) との併用療法
SCIO-469, Arry-614	P-38 MAPK 阻害	MAPK 経路過剰発現の抑制
LYZ2157299, Sotatercept	Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) 阻害	MDS で増加している血中 TGF- $\beta$ を抑制
INCB23360	Indoleamine 2,3 dioxygenase 1 (IDO 1) 阻害	T 細胞を介する作用
Tasedostat	Antineopeptide 抑制	アミノペプチダーゼを抑制
PF-0444913	Hedgehog 阻害	Hedgehog 経路を抑制
ロミプラスチン、 エルトロンボバグ	Thrombopoietin 産生亢進	芽球増加?
Momelotinib	JAK-STAT 抑制	Ruxolitinib との併用
Ezatiostat	Glutathione S-transferase1-1 阻害	成熟促進、apoptosis 亢進
ONO-01910	Multi-kinase 阻害	3つの kinase 抑制
mTOR	Mammalian target of rapamycin (mTOR) 抑制	mTOR 経路を抑制
AZA+ レナリドミド、 バルプロ酸+AZA など	Combination strategies	AZA との併用で有効率改善

である luspaterecept を、赤血球輸血依存性 (8週間で4単位未満群と8週間で4単位以上群) の低リスク Intermediate-1 の患者 32 名に投与したところ、両群で7割の患者の貧血が改善し、かつ輸血が不要になった例もあったことが報告された<sup>29)</sup>。

一方、MDS で種々の somatic mutation が起きていることが徐々に明らかにされるにつれ、患者各個人でみられる somatic mutation の結果により、それを標的にした抗体を投与する、言ってみればオーダーメイドによる分子標的治療が行われる方向に向かってお

り、実際にそれらの薬剤が作られ投与されつつある。従来、MDS という1つの疾患のくくりで、かつリスク別に治療が決められていたが、個々の状況に合わせた治療が主流となりつつある。それゆえ、これまでの WHO 分類のみでは対応できなくなると思われるので、新しい分類が必要となるであろう。事実、somatic mutation のデータに基づいた新しい予後予測の分類、IPSS-Rm (The Revised International Prognostic Scoring System “Molecular”) が、本年12月に開催された ASH で提唱されている<sup>30)</sup>。

## おわりに

MDSの病態に関する理解が徐々に深まるにつれ、その疾患の多様性と、治療がそれに対応したものでなければならないことが明らかになりつつある。それゆえ、個々の患者の病態を把握し、それに応じた治療を行えるような体制が必要となってくる。とくに、somatic mutationのデータに基づいた治療を行うことが、QOLの改善と生存期間の延

長をもたらす可能性がある。今後のさらなる病因の解明と有効な治療法の進歩により、慢性骨髄性白血病がチロシンキナーゼ阻害薬によりほぼ慢性疾患から治癒が可能な疾患となったと同じように、MDSも疾患をコントロールあるいは治癒可能となることが期待される。

## 引用文献

- 1) JM Bennett, D Catovsky, MT Daniel, G Flandrin, DAG Galton, HR Gralnick and C Sultan. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Brit J of Haematol.* Vol 51, Issue 2, p189-199, 1982.
- 2) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997 Mar 15; 89 (6) : 2079-88.
- 3) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol.*: 1999 Dec; 10 (12) : 1419-32.
- 4) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): WHO Classification of tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2008.
- 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) 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.

- 7) 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.
- 8) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120: 2454-2465.
- 9) Mario Cazzola, Matteo G. Della Porta, and Luca Malcovati: The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood*. 2013 Dec 12; 122(25): 4021-4034.
- 10) Dolhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al: Mutation in TET2 in myeloid cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360(22): 2289-2301.
- 11) Izykson R, Kosmider O, Reneville A, et al: Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 2013; 121(12): 2186-2198.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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 randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 223-232.
- 16) De Zenn AE. Nine years without a new Food and Drug Administration (FDA) approved therapy for myelodysplastic syndrome: how can we break through the impasse? *American society of hematology, Hematology 2015, Education program, 2015*, p 308-311.
- 17) Sierra J, Pérez WS, Rozman C, et al: Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100(6): 1997-2004.
- 18) Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(9): 1415-1421.
- 19) Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al: Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic



- syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31 (21): 2662-2670.
- 20) Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al: Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). WHO classification and WPSS predict post transplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2008; 112(3): 895-902.
  - 21) Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al: Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010; 363(22): 2091-2101.
  - 22) Lim Z, Brand R, Martino R, et al: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 405-411.
  - 23) H. Joachim Deeg. Optimization of trnsplant regimens for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *ASH Education Book, 2005: 167-173.*
  - 24) Tamura H, Ogata K, Luo S, et al: Plasma thrombopoietin levels and expression of TPO receptor on platelets in patient with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1998; 103: 778-784.
  - 25) Zwierzina H, Pollinger-Holzinger I, Neusseler V, et al: Endogenous serum thrombopoietin concentrations in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1998; 12: 59-64.
  - 26) Mainous AG, 3<sup>rd</sup>, Tanner RJ, Hulihan MM, et al: The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2013; 167: 720-723.
  - 27) Greenberg PL, Rigsby CK, Stone RM, et al. NCCN Task Force: Transfusion and iron overload in patients with myelodysplastic syndrome. *J Natl Comper Canc NetW* 2009; Supple 9: S1-16.
  - 28) Oliva EN, Santini V, Alati C, et al. Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia of Low and Intermediate-1 IPSS Risk Myelodysplastic Syndromes: Interim Results on Efficacy, Safety and Quality of Life of an International, Multicenter Prospective, Randomized, Trial. *ASH 2015. Abstract #91.*
  - 29) Giagounidis A, Platzbecker U, Germing U, et al. Luspatercept treatment leads to long-term increases in hemoglobin and reductions in transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): preliminary results from the phase 2 PACE-MDS extension study. *ASH 2015. Abstract #92.*
  - 30) Nazha A, Narkhede MS, Radivoyevitch T, et al. The Revised International Prognostic Scoring System “Molecular” (IPSS-Rm), a Validated and Dynamic Model in Treated

Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). ASH 2015. Abstract#607