骨髄異形成症候群の診断と新たな治療

宮崎 泰司

Key words 骨髄異形成症候群, ゲノム異常, 予後予測スコア, サイトカイン療法, DNMT阻害薬

はじめに

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) は造血幹細胞の異常に起因する造血器腫瘍の1つで、無効造血による血球減少、血液細胞にみられる形態的異形成という特徴を持っている。一部の例は経過中に急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) に進展するため、前白血病状態ともいえる。以前には鉄剤やビタミン剤に反応しない慢性貧血として不応性貧血と呼ばれていたが、こうした疾患では白血病化のリスクも高いことが明らかとなり、1980年代にMDSとしての疾患概念が固まった。最近ではゲノム科学の著しい進歩によってほぼ全例で何らかのゲノム異常が同定されるようになり、MDSにおける造血幹細胞異常の、少なくともその一部はゲノム異常であることが明らかとなった。しかし、幹細胞においてはDNA (deoxy-ribonucleic acid) の変化を伴わないエピゲノム異常やRNA (ribonucleic acid) の異常、幹細胞

以外では造血微小環境の異常、免疫機構の異常などが指摘されており、MDSの病態は単純ではないと考えられる。本稿では主にMDSの診断および治療について概説する。

1. MDSの診断と病型分類

1970年代後半にFAB (French-American-British) グループによってAML診断の基本的な診断基準として末梢血あるいは骨髄における芽球割合が30%を超えたものという定義がなされ、そこに今日の高リスクMDSが鑑別疾患として挙げられた。高リスクMDSでは多くで芽球が一定割合増加しているためである。その後、1982年に芽球が少ないMDS (いわゆる不応性貧血) を包含し、FABグループによってMDS診断基準と病型分類が発表された。現在はWHO (World Health Organization) 分類第IV版を用いた診断と病型分類がなされるが、大枠はFAB分類を踏襲している。

現在、MDSでは多数のゲノム異常が同定され

長崎大学原爆後障害医療研究所血液内科学研究分野

112th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational Lecture: 9. Diagnosis and new treatment for myelodysplastic syndromes.

Yasushi Miyazaki: Department of Hematology, Atomic Disease Institute, Nagasaki University, Japan.

本講演は、平成27年4月11日 (土) 京都市・みやこめっせ (京都市観業館) にて行われた。

ている。それらを機能別に分類すると、スプライシング調節に関わる遺伝子群、エピゲノム調節に関わる遺伝子群、コヒーシオン関連遺伝子群、増殖シグナルに関連する遺伝子群などの異常が多いことがわかる。染色体レベルでも約半数には異常があり、MDS病態におけるゲノム異常は言うまでもなく重要なものである。MDS病型の中で5番染色体の長腕に単独の染色体異常として欠失をもつものを「5q-症候群（5qマイナス症候群）」と呼んでいる。こうした例は症例間で臨床的な特徴も類似しており、MDSの中では独立した疾患単位と考えられている。後述するように、治療反応性からもそれが支持されている。遺伝子異常の中では、環状鉄芽球を持つ不応性貧血において60～80%程度でスプライシング関連遺伝子の1つである*SF3B1*に異常がみられ、MDSにおいて病型との関連が最も強い遺伝子である。現在、WHO分類は改訂作業が進んでいるが、これまでのMDS分類には遺伝子異常は導入されていない。

MDSは貧血を中心とする血球減少の指摘、末梢血での芽球の同定を契機として診断に至ることが多い。慢性の貧血症状に加えて様々な程度の出血傾向、好中球減少による感染症（しばしば繰り返す）が加わる。多くは慢性貧血で一般的な貧血の原因（鉄欠乏、ビタミン・葉酸欠乏、二次性、溶血や出血など）が否定される場合に、特に高齢者では鑑別診断に挙がる。血球減少があること、無効造血（造血不全）が存在すると判断されること、血球が一定の割合で異形成を示すことなどが診断のための基本的な情報となる。また、一定割合で末梢血や骨髓での芽球増加がみられる場合は、それも診断に重要な所見である。この他、約半数でみられる骨髓細胞の染色体異常も診断の根拠となる。WHO分類第IV版に基づいて診断と病型分類がなされるが（表）、形態的異形成を示す血球系統数、骨髓および末梢血中の芽球割合、環状鉄芽球の割合、特徴的な染色体異常が分類に用いられる因子と

なる。ほとんどの例は異形成と芽球割合で診断されることになり、現在でも形態学に依存する割合が高い。MDSの一部にみられる骨髓低形成の例では再生不良性貧血との鑑別が、芽球増加例では低形成性白血病との鑑別が問題となるなど、時に血液専門医であっても判断に苦慮することがあり、診断に至るには一定の経過観察も重要である。

2. 治療

MDSの治療にあたっては、症例ごとに予後に応じた治療プランを採用する必要がある。一部を除き、同一病型であっても症例ごとの臨床経過には大きな差がみられるためである。近年の次世代シーケンサーの活用など、ゲノム解析手法の著しい進歩に伴って多数の遺伝子異常が同定されているMDSではあるが、いまだに予後予測は臨床的な因子を用いて実施されている。これまでに最も広く利用されてきたのは1997年に発表された国際予後予測スコアシステム（International Prognostic Scoring System：IPSS）であり、血球減少の系統数、骨髓芽球割合、染色体異常のリスク群の三因子を組み合わせることでMDSを予後が有意に異なる4群のグループに分けるものである。2012年に改訂がなされ、revised IPSS（IPSS-R）として発表された。IPSS-Rでは7,000例を超えるMDS症例が集積され、予後予測因子の再検討がなされている。IPSS-Rでは各血球系統における減少の程度、骨髓芽球の割合（IPSSからは値が変更）、染色体リスク群（IPSSのリスク群からは大きく変更）の三因子を用いて5つの予後群に分ける。IPSS-Rスコア内容の詳細についてはインターネット上に簡単な自動計算アプリケーションが公開されているので、それを参照いただきたい（<http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/>）。IPSS-Rでは予後の良いvery good, goodは低リスク群、予後不良のvery high, highは高リスク群として取

表 WHO分類によるMDSの病型

病型	末梢血所見	骨髄所見
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) *以下の3型がある	1~2 系統の血球減少*1	1 系統で 10% 以上の細胞に異形成
*不応性貧血 (refractory anemia, RA)	芽球 (ー) またはごくわずか (1% 未満)*2	芽球 5% 未満
*不応性好中球減少症 (refractory neutropenia, RN)	環状鉄芽球 15% 未満	
*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)	貧血 芽球なし	赤芽球系の異形成のみ 芽球 5% 未満. 環状鉄芽球は全赤芽球の 15% 以上
多血球系異形成を伴う不応性血球減少症 (refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD)	血球減少 (多くは 2~3 系統) 芽球 (ー) またはごくわずか (1% 未満)*2 Auer 小体 (ー) 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 (ー) 環状鉄芽球割合は問わない
芽球増加を伴う不応性貧血 (refractory anemia with excess blasts, RAEB)-1	血球減少 芽球 5% 未満*2 Auer 小体 (ー) 単球 $1 \times 10^9/l$ 未満	1~3 系統に異形成 芽球 5~9%*2 Auer 小体 (ー)
RAEB-2	血球減少 芽球 5~19% Auer 小体 (±)*3 単球 $1 \times 10^9/l$ 未満	1~3 系統に異形成 芽球 10~19% Auer 小体 (±)*3
分類不能型骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome-unclassifiable, 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. 芽球 5% 未満
単独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))	貧血 通常, 血小板数は正常または増加 芽球 (ー) またはごくわずか (1% 未満) Auer 小体 (ー)	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

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

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

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

り扱い, 中間のintermediateは年齢なども加味し, 症例に応じて低リスクあるいは高リスクとしての取り扱いをすることになる.

以下, リスク群にかかわらず実施される支持療法, 低リスク群の治療, 高リスク群の治療に分けて概説する. MDSに対する治療のアルゴリズムを図に示す.

3. 支持療法

MDSは高齢者に多く一定の経過をとる疾患であるため, 患者の生活を十分に考慮した対応が重要であり, 病状が安定していても定期的な経過観察, quality of life (QOL) への配慮が求められる. MDSに対する支持療法としては, 血球減少に対する輸血, 感染症への対応, 輸血後鉄過剰症への対応が重要である.

症状を有する貧血に対しては赤血球輸血が考

図 治療法選択の概要

慮される。慢性貧血として、赤血球濃厚液の輸血によってヘモグロビンレベル7～8 g/dlを維持することが1つの目安となるが、患者の持つ併存疾患、生活活動状況とそれに関連するQOLなどを考慮して適応を判断する必要がある。血小板輸血では、単に血小板数で適応を決めるのは一般的ではない。臨床的な出血症状が重要であり、皮膚や粘膜の点状出血など丁寧な診察に基づいて出血のリスクが高いと判断される場合に血小板輸血が実施される。赤血球と比較して輸血による血小板数維持期間は短く、頻回の血小板輸血は抗HLA (human leukocyte antigen) 抗体の産生とそれに伴う血小板輸血効果の減弱を招くため、状況に応じた判断が重要である。例えば、感染症合併時などは血小板寿命が短縮するため、通常とは違った対応が求められる。

MDSでは好中球数の減少とともに機能異常を伴うことが多い。そのため易感染性であり、かついったん発症した感染症は難治性でもある。適切で十分な抗生物質、抗真菌薬の使用が必要となる。感染症時に好中球減少がみられる際にはG-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) 製剤の使用も考慮される。しかし、芽球の増殖を刺激する可能性があるため、予防目的など漫然としたG-CSF使用は推奨されていない。予防的な

抗ウイルス薬は使用しないのが一般的である。

繰り返す赤血球輸血は輸血後鉄過剰症を引き起こす。輸血後ヘモクロマトーシスは臓器障害につながり、心臓、肝臓、内分泌腺（膵臓、下垂体など）が重要である。これに対しては、鉄キレート療法が実施される。本邦で「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」(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 研究代表者：小澤敬也)が作成されており、これに沿って使用されることが望ましい。内服の鉄キレート薬（デフェラシロクス）も使用可能となっており、除鉄効果も確認されている。

4. 低リスク群に対する治療

低リスクMDSでは白血病化のリスクは比較的低く、支持療法を中心として対応することで一定の予後が期待できる。そのため、MDSそのものに対する治療の目標は造血能の回復（あるいは血球減少の軽減や輸血量の減少）に置かれる。そして、QOL維持が重要となる。

一定のエビデンスがある治療法としては、1) サイトカイン療法、2) 免疫抑制療法（本邦では保険適応外）がある。また、3) 低リスクMDS

の一病型である5q-症候群に対してはレナリドミドが使用され、効果が高い。

1) サイトカイン療法は、赤血球造血刺激薬(erythropoiesis stimulating agent: ESA)を投与するもので、エリスロポエチンやダルベポエチンがそれにあたる。国内ではダルベポエチンがMDSの貧血に対して適応がある。ただし、ESAが効果を発揮する例は血清エリスロポエチン濃度が比較的低値(500 U/ml以下など)で、輸血非依存(あるいは輸血量が少ない)、診断から治療までの期間が短いなどの特徴がある。ESAの効果発現までには一定の期間が必要であるが、国内の臨床試験では投与16週で効果のない例は中止されており、海外のガイドラインではさらに短い期間での評価を推奨しているものもある。ESAは比較的危害事象が少ない薬剤と考えられるが、漫然と使用を続けることは推奨されない。また、G-CSFとの併用で有効率の上昇や生存期間延長効果があると示唆する報告もあるが、国内でまとまったデータはない。

2) 免疫抑制療法は、抗ヒト胸腺細胞抗体(anti-thymocyte globulin: ATG)およびシクロスポリンを用いるもので、再生不良性貧血に対する免疫抑制療法とほぼ同様の治療内容である。この治療で反応を期待できる群は若年者、HLA-DR15を持つ例、PNH(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)型血球の存在例、低形成骨髓症例、染色体正常核型などである。ただし、ATG、シクロスポリンともに国内では保険適用外である。

3) 5q-症候群を始めとして5番染色体長腕に欠失がある例に対してはレナリドミドが赤血球造血促進に一定の効果を示す。特に5q-症候群に対してレナリドミドは、第II相試験で輸血非依存達成67%、細胞遺伝学的反応73%と、MDS造血細胞クローンを抑制して正常核型の造血を回復させる作用もみられた。症例数は少ないが、国内の臨床試験でも同様の症例に高い赤血球造血促進効果を示している。

5. 高リスク群に対する治療

高リスクMDS症例では低リスク症例と比較して、白血病化の危険性が高く予後も有意に短い。そのため、侵襲が大きくとも予後の改善を目指す治療戦略がとられる。同種造血幹細胞移植は治療関連毒性が高いものの、確実な治癒をもたらす唯一の治療法である。そのため、これまでの研究でも、実施可能であれば高リスクと判明した時点で速やかに同種造血幹細胞移植を施行することが望ましいとされている。種々の事情でそれが叶わない場合には薬物療法を実施する。

1) 同種造血幹細胞移植は決断分析解析によって低リスク時点では実施を遅らせ、高リスクと判断されれば速やかに実施することが予後に対してもっとも良い影響をもたらすことが報告されている。幹細胞源としては、まずHLA一致同胞、次いでHLA一致非血縁ドナーが選択され、臍帯血、HLA不一致ドナーがそれに次ぐ代替ドナーと考えられている。近年、ハプロ一致移植も実施されるようになってきたが、その位置づけはいまだ定まったものではない。前処置については、可能であれば骨髓破壊的強度の前処置(myeloablative conditioning: MAC)が実施されることが多いが、それができない場合には強度を減弱した前処置(reduced intensity conditioning: RIC)が選択される。MDSは高齢者に多い疾患であり、全例がMACを実施できるわけではなくRICが選択される例も少なくない。MDSの病状(例えば芽球割合)なども考慮して選択されているのが現状であり、MACによる殺細胞効果(抗腫瘍効果)とRICによる治療関連毒性の軽減のいずれが最終的に優れているのか、この2つが相殺し合って同等の結果に至るという後方視的解析結果は複数みられる。両者を直接前向きに比較する試験が現在ヨーロッパを中心に実施されている。

2) アザシチジン(azacitidine: AZA)はDNMT

(DNA methyltransferase) の阻害薬で、細胞内で修飾を受けた後にDNA複製の際にDNAに取り込まれ、主にCpGアイランドのシトシンメチル化維持を阻害する。そのために、治療例では造血細胞集団としては低メチル化状態に至る。また、本剤はRNAにも取り込まれ、蛋白合成阻害を通じての殺細胞作用も示すとされている。高リスクMDSを対象とした前向き無作為化試験を通じて、AZA治療は通常療法（最良支持療法、低用量の抗がん薬、白血病に実施されるような強力化学療法）のいずれに対しても有意に予後を延長することが明らかとなっている。これまでのところ、高リスクMDSにおいて予後延長効果が前向き試験で示されている薬物はAZAのみであり、同種造血幹細胞移植が実施できない例に対してはAZA治療が選択される。AZAは白血病化を遅らせる点においても通常療法より有意に優れており、白血病化の遅延および予後延長

効果を持つといえる。

3) 強力化学療法は高リスクMDSに対して実施される場合がある。一般には若年者、染色体異常がない場合などに、特に同種造血幹細胞移植までの腫瘍量をコントロールする、または移植までの時間を確保する目的などで実施されることが多い。しかし、同種造血幹細胞移植の前処置前に化学療法によって腫瘍量を減らしておく方が、移植成績が向上するという明らかなエビデンスはない。また、化学療法によっていったん寛解に至っても、化学療法による寛解の維持は困難な場合が多く、現在では限定的な適応と考えられている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：宮崎泰司；講演料（セルジーン、大日本住友製薬、日本新薬、ノバルティスファーマ）、寄附金（アステラス製薬、協和発酵キリン、中外製薬、ノバルティスファーマ）

文献

- 1) Steensma DP, ed : Myelodysplastic Syndromes : Pathobiology and Clinical Management. Second Edition., Informa Healthcare, New York, 2008.
- 2) Raza A, Galili N : The genetic bases of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. Nat Rev Cancer 12 : 849-859, 2012.
- 3) 黒川峰夫編：特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド（平成26年度改訂版）.
- 4) 日本血液学会編：造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版. 金原出版社, 2013.
- 5) 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）. 2009.