

骨髓異形成症候群—この難解な疾患へのアプローチ

通山 薫

はじめに—MDSの疾患概念

骨髓異形成症候群(myelodysplastic syndromes, MDS)はクローナルな後天性造血障害で、慢性に経過する治療抵抗性の貧血・血球減少(不応性貧血 refractory anemia)と急性骨髓性白血病へ移行しやすい潜在的悪性性格(前白血病状態 preleukemia)を併せ持つ、予後不良の骨髓疾患である。幼若芽球の増加による急性骨髓性白血病への移行のリスクに加えて、多くの症例では進行性血球減少の結果骨髓不全に陥る。本稿ではMDSの診断と治療について最近の知見を述べる。

1. 病因と細胞遺伝学的異常

MDSの大多数は原発性即ち原因不明であって、しばしばprimary MDSまたはde novo MDSと表現される。想定される原因として未知のウイルス、ベンゼンのような化学物質などの他に、骨髓微小環境の異常や免疫学的機序による造血幹細胞レベルでの傷害などが考えられている(Fig. 1¹⁾)。またMDSの10~15%の例は明らかな悪性腫瘍治療歴があり、抗腫瘍剤(とくにアルキル化剤)や放射線照射に続発する2次性(または治療関連性)MDSと理解されており、後述する新WHO分類では急性骨髓性白血病の範疇に含まれている²⁾。

MDSでは骨髓染色体異常が重

要視され、とくに5番・7番染色体の欠失性変化や8番染色体のトリソミーに代表されるように不均衡型異常が有名であるが、いずれも責任遺伝子は明確にされていない。近年MDSはヒトの前癌状態として注目され、N-ras, fms等の癌遺伝子の活性化とp53, interferon regulatory factor-1 (IRF-1)等の癌抑制遺伝子の不活化の両面から検討されており、細胞周期の制御やアポトーシスに関連する遺伝子異常の報告もあるが、依然として症例に広く共通するような異常は見つかっていない。最近ではDNAマイクロアレイやプロテオミクス技術を用いた網羅的なゲノム・蛋白解析が進められつつある。

2. FAB分類から新WHO分類へ

MDSの系統だった病型分類はFABグループの提唱に始まる³⁾。Figure 2⁴⁾に示すようなFAB分類5病型のうちで、不応性貧血(refractory anemia; RA)および鉄芽球性不応性貧血

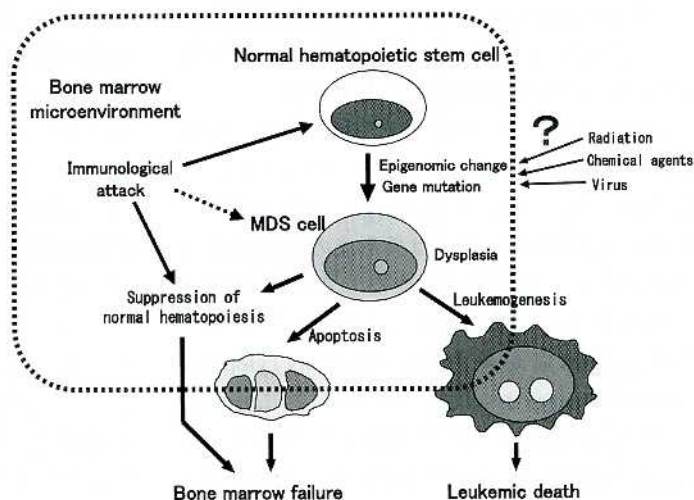


Fig. 1. MDSクローンの出現とその運命

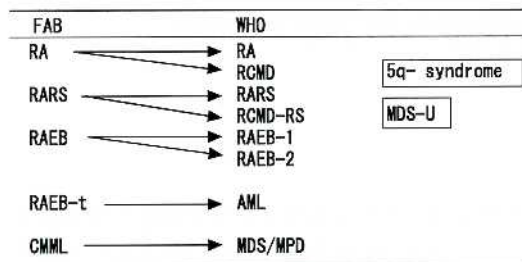


Fig. 2. FAB 分類から新 WHO 分類へ (文献 4 から引用)

RA : refractory anemia

RARS : RA with ringed sideroblasts

RAEB : RA with excess blasts

RAEB-t : RAEB in transformation

CMML : chronic myelomonocytic leukemia

RCMD : refractory cytopenia with multilineage dysplasia

RCMD-RS : RCMD and ringed sideroblasts

AML : acute myeloid leukemia

MDS/MPD : myelodysplastic/myeloproliferative diseases

MDS-U : MDS, unclassifiable

(refractory anemia with ringed sideroblasts ; RARS) は低リスク MDS とされ、急性白血病移行のリスクは高くないが、致命的な出血や感染症の危険に常に曝されている。一方、芽球増加を伴う不応性貧血 (refractory anemia with excess blasts ; RAEB)、移行期 RAEB (RAEB in transformation ; RAEB-t)、慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia ; CMML) の 3 病型はいわゆる高リスク MDS で、大多数の症例が早期に急性白血病へ移行する。

1999年に提唱され2001年に成書となった新 WHO 分類²⁾における MDS の病型分類を Figure 2 に加えた。旧来の FAB 病型における RA と RARS が新 WHO 分類では異形成の程度によってそれぞれ二分された。すなわち FAB-RA は異形成が赤芽球系に限定される RA と複数血球系に異形成が見られる refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) に二分、また同様に FAB-RARS は RARS と RCMD with ringed sideroblasts (RCMD-RS) に二分された。従来の RAEB は芽球の多寡によって RAEB-1 と RAEB-2 に二分された一方、骨髄中または末梢血中の骨髄芽球の比率が20%を越えると急性白血病の範疇に入ると規定されたことから、

RAEB-t の病型は MDS のカテゴリーから削除された。また CMML はその増殖性性格によって骨髄異形成/骨髄増殖性疾患 (myelodysplastic / myeloproliferative diseases ; MDS / MPD) という新しいカテゴリーに移された。5q-症候群は MDS の独立一病型とされた。さらに好中球減少や血小板減少を主所見として明確な基準に当てはまらない症例は分類不能型 MDS (MDS, unclassifiable ; MDS-U) として扱われることになった。

MDS は中高年齢者に好発するが、ときに若年者にも見られる。本邦における年間発症数は4~5000人と推定されている。厚生労働科学研究・特発性造血障害調査研究班 (以下造血班と略) の最近の調査では、患者年齢中央値は64歳で男女比は1.9 : 1であった⁵⁾。

3. 形態学的所見

MDS の診断には無効造血による血球減少と血球異形成像の確認が重要である。骨髄は一般に正ないし過形成であるが、十数%の症例は低形成骨髄を呈する (hypoplastic MDS)。そもそも異形成像は必ずしも MDS に特異的とはいえない。congenital dyserythropoietic anemia のごとき先天性骨髄障害やビタミン B₁₂、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場合がある。また抗腫瘍薬やコロニー刺激因子製剤のような薬物療法によって異形成が誘発される場合もある。従って MDS の診断根拠として異形成を挙げる場合には、異形成をきたす他の要因を十分に考慮し、かつ除外できることが必要である。なお WHO 分類の成書では異形成細胞の割合が該当血球系列の10%以上に見られるときを有意すると提案されているが⁴⁾、この点は議論のあるところで、実際の診断現場では異形成がより低頻度の場合でも異形成ありとみなす専門家が多いようである。異形成の乏しい症例を minimal dysplasia と称することがあるが、この用語・概念は定まっていない。主な異形成所見は造血班が策定した診断基準 (平成16年度版⁶⁾、Table 1) の中で示され

Table 1. 不応性貧血（骨髓異形成症候群）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16年度改訂・文献6より引用)

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。
2.	血液検査および骨髓検査で、1)~3)のすべてを満たす。 1) 末梢血で、1~3系統の血球減少を認める。 成人で、血球減少とは、ヘモグロビン濃度；男 12.0 g/dl 未満、女 11.0 g/dl 未満、白血球；4,000/ μ l 未満 または好中球 1,800/ μ l 未満、血小板；10万/ μ l 未満を指す。 2) 末梢血および骨髓の血球形態に異形成所見を認める。 異形成所見とは、赤血球系では核周囲不整、核間架橋、核融解像、多核赤芽球、巨赤芽球様変化、空胞化など、顆粒球系では小型あるいは大型好中球、低分葉核好中球(偽 Pelger-Huet 核異常)、過分葉核好中球、好中球顆粒脱失、偽 Chediak-Higashi 顆粒、環状核好中球など、巨核球系では微小巨核球、単核巨核球、円形分離多核巨核球、巨大血小板などを指す。 3) 末梢血、骨髓のいずれにおいても芽球は30%未満
3.	血球減少の原因となる他の疾患・病態を認めない。 原因となる他の疾患・病態には、白血病、再生不良性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髓線維症、特発性血小板減少性紫斑病、巨赤芽球性貧血、密の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症、薬剤起因性血液障害などが含まれる。
4.	以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。 1) 正ないし過形成の骨髓所見 2) 骨髓細胞の染色体異常 3) 血液細胞の細胞化学的異常（環状鉄芽球、PAS 陽性赤芽球、ペルオキシダーゼ陰性好中球、好中球アルカリホスファターゼスコア低下）
5.	診断に際しては、1.、2. によって不応性貧血（骨髓異形成症候群）を疑い、3. によって他疾患を除外し、4. によって診断をさらに確実なものとする。

注1. 1.~4. を満たすが、骨髓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2. 骨髓異形成症候群の芽球比率は FAB 分類では30%未満、WHO 分類では20%未満である。

ている。

次に芽球比率について述べる。新 WHO 分類では芽球比率を20%未満に設定しているが、骨髓中の芽球が5~19%の場合を RAEB と規定し、末梢血中芽球も含めて芽球の多寡によって RAEB-1 と RAEB-2 に区分された²⁾。また骨髓生検標本にて、骨内膜や骨梁近傍の血管から離れた領域で幼若細胞が5~8個の集塊をなしているのを abnormal localization of immature precursors (ALIP) と呼ぶが、このような集塊が切片上3ヶ所以上見られるのを「ALIP 陽性」という。RAEB にしばしば見られるこの所見は短期間のうちに急性白血病への移行を示唆する重大な病理学的所見とされている。

4. 診断と予後

診断基準（平成16年度版）はすでに **Table 1** に示した。FAB 分類当時から MDS は低リスク群と高リスク群に2分されていたが、新 WHO 分類に照らすと RA と RARS および 5q- 症候群は低リスク MDS に、RAEB と RCMD および RCMD-RS は高リスク MDS に含まれる。低リスク MDS の予後は生存期間中央値約5年で、十数%の症例は高リスク MDS を経由して急性白血病へ移行するが、他の多くの症例は骨髓不全による出血、感染が死因となる。一方高リスク MDS は急性白血病移行率が50~80%で、生存期間中央値は半年~1年とされている。

しかし個々の症例の予後を予測するのはかなり困難であるため、従来いくつかの予後予測スコアリングが提唱されてきた。今日頻用されているのは国際的予後予測スコアリングシステム (International Prognostic Scoring System, IPSS)⁷⁾ で、骨髓中の芽球割合、血球減少をきたしている血球系の数、それ

に骨髓染色体異常の重篤度の3要素から構成され、予後推定と適切な処置をとるための指標となっている (**Table 2**)。ただし IPSS は白血病化を重視したスコアリングであるため、とくに低リスク群における骨髓不全のリスク判定に適用するには難点があり、また実際に治療法を選択するには、年齢、performance status なども考慮する必要がある。

5. 治療戦略

病型、症状に応じて保存的治療、サイトカイン療法、抗腫瘍化学療法、造血幹細胞移植などが選択される。最近イタリア⁸⁾、英国⁹⁾ から MDS の診療ガイドラインが発表されており、

Table 2. International Prognostic Scoring System (IPSS) (文献7から引用)

	スコア				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髄中芽球 (%)	<5	5~10	-	11~20	21~30
核型異常	good	int	poor		
血球減少	0/1	2/3			

核型異常: good— 正常核型, -Y, del(5q), del(20q)
 poor— 7番染色体異常, 3箇所以上の染色体異常
 intermediate— good, poor 以外のもの

血球減少: ヘモグロビン濃度 < 10g/dl; 好中球数 < 1,800/ μ l;
 血小板数 < 100,000/ μ l
 但し末梢白血球数 > 12,000 を呈する CML を除く

判定	Low	Int-1	Int-2	Poor
	0	0.5~1.0	1.5~2.0	\geq 2.5

付記: 好中球数 < 1,800/ μ l であることに注意 (文献7を訂正後)

ある程度の参考になるであろう。また治療効果の持続性を重視した効果判定基準¹⁰⁾が提唱されたことも大きなステップといえる。

血球減少に対しては適宜成分輸血が行われるが、輸血に伴う問題点を考えると頻回輸血は避けるべきである。好中球減少に対しては感染症回避目的でコロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤の短期間投与が許容され、必要に応じて抗菌剤を併用する。副腎皮質ステロイドや男性ホルモン剤はときに若干の貧血改善効果を示す。エリスロポエチン製剤はしばしば有効とされるが、本邦では適応未承認である。一方半数近くの症例で再生不良性貧血に準じた免疫抑制療法が奏效することがわかってきており、ATG やシクロスポリン投与例の報告が相次いでいる。免疫学的機序としての病因にも関わる興味ある点であるが、現段階ではあくまでも試験的治療である。ビタミンDやビタミンK2の服用もしばしば試みられるが、まだ十分なエビデンスは得られていない。

IPSSにおけるInt-2以降はしばしば抗腫瘍治療の対象となる。化学療法としては患者の状

況に応じて少量療法かAMLに準じた多剤併用化学療法が試みられるが、寛解率は3~5割程度であり、また維持療法は確立していない。ちなみにara-C少量療法の有用性は否定された。Int-2以降あるいは血球減少の著しい例では条件が許せば造血幹細胞移植の適応であり、これが唯一根治を期待できる (長期生存約4割)。最近では年齢や全身状態に鑑みて骨髄非破壊的幹細胞移植の試行が増えてきたが、これもまだ試行段階である。

欧米を中心に新規治療薬の検討が進んでいる。脱メチル化剤である5-azacytidineや5-azadeoxycytidine

(Decitabine)は高リスクMDSに対して、thalidomide誘導体のRevlimidは低リスクMDSに対してかなり有望な臨床効果が報じられており、とくに後者では5q-症候群の染色体異常の消失やRARSにおける環状鉄芽球の消失など異常クローンに対する効果が話題となっている。

なお本邦におけるMDS治療のState of Artについては、平成14~16年度造血班報告書⁶⁾に「診療の参照ガイド」として掲載されているので、機会があればご参照いただきたい。

おわりに

新WHO分類では予後判断につながるような区分が採用され有意義な点が多いが、実際の病型診断に苦慮することが少なくない。治療戦略はまだ模索の域を出ない感があるが、新規なコンセプトの治療薬が海外で登場しつつあり、今後MDSの自然歴を変え得る治療薬として期待したい。

文 献

- 1) Tohyama K : Myelodysplastic syndromes : approaches to these disorders difficult to understand. In the Proceeding (Education Program Book) of the 67th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology/the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Hematology, 2005 : p 21 - 27.
- 2) Brunning RD, et al : Myelodysplastic syndromes. In : World Health Organization classification of tumours : pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (edited by Jaffe ES, et al), IARC Press, Lyon, 2001 : p 61 - 73.
- 3) Bennett JM, et al : Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Brit J Haematol 51 : 189 - 199, 1982.
- 4) 通山 薫 : 「白血病：診断と治療の進歩」エビデンスに基づく標準的治療法 4) 骨髓異形成症候群. 日内会誌 92 : 992 - 998, 2003.
- 5) 通山 薫, 伊藤 満, 内山 卓, 小峰光博 : 不応性貧血症例の新規登録の報告. 厚生労働科学研究・特発性造血障害に関する調査研究班平成15年度総括・分担研究報告書, p 102 - 103, 2004.
- 6) 不応性貧血 (骨髓異形成症候群) 診療の参照ガイド. 厚生労働科学研究・特発性造血障害に関する調査研究班平成14～16年度総合研究報告書, 2005 : p 129 - 153.
- 7) Greenberg P, et al : International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89 : 2079 - 2088, 1997.
- 8) Alessandrino EP, et al : Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. Haematologica 87 : 1286 - 1306, 2002.
- 9) Bowen D, et al : Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Brit J Haematol 120 : 187 - 200, 2003
- 10) Cheson BD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. Blood 96 : 3671 - 3674, 2000.