

## 骨髓異形成症候群診療の参照ガイド 令和1年改訂版

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：R1年度改訂分)

市川 幹	獨協医科大学血液・腫瘍内科
川端 浩	金沢医科大学血液免疫内科学
清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科
黒川 峰夫	東京大学医学部血液・腫瘍内科
小松 則夫	順天堂大学医学部内科学血液学講座
高折 晃史	京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学
千葉 滋	筑波大学医学医療系血液内科
通山 薫	川崎医科大学医学部検査診断学
富田 章裕	藤田保健衛生大学医学部血液内科学
南谷 泰仁	京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学
原田 浩徳	東京薬科大学生命科学部腫瘍医科学研究室
張替 秀郎	東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学
松田 晃	埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科
松村 到	近畿大学医学部血液・膠原病内科
三谷 絹子	獨協医科大学血液・腫瘍内科
宮崎 泰司	長崎大学原爆後障害医療研究所

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

特発性造血障害に関する調査研究班

研究代表者 三谷絹子

令和2年(2020年)2月

目次

1 章	緒言	3
2 章	疾患概念	3
3 章	診断	4
	1) 診断基準	4
	2) 鑑別診断	7
	3) 病型分類	11
	(1) FAB 分類	11
	(2) WHO 分類第 4 版と第 4 版改訂版	12
	(3) WHO 分類第 4 版/第 4 版改訂版で MDS に関するもの	17
	(4) FAB 分類と WHO 分類第 4 版による診断での比較	20
4 章	病因・病態	21
5 章	疫学	26
6 章	臨床像	26
7 章	検査所見	26
	1) 末梢血液所見	27
	2) 骨髓所見	27
	3) 骨髓染色体核型所見と IPSS に基づく区分	28
	4) その他	29
8 章	予後	30
	1) International Prognostic Scoring System (IPSS)	30
	2) WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)	32
	3) M. D. Anderson がんセンターの予後予測システム	33
	4) Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)	34
	5) 遺伝子変異による予後予測	36
9 章	治療指針	37
	1) 総論	37
	(1) 指針作成の根拠	37
	(2) 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	37
	2) リスクによる層別化	37
	3) 低リスク群骨髓異形成症候群	38
	4) 高リスク群骨髓異形成症候群	42
10 章	未解決の問題と将来展望	44

## 1章 緒言

骨髓異形成症候群（myelodysplastic syndromes : MDS）は、血球の形態異常と無効造血を特徴とする造血幹細胞腫瘍である。末梢血では血球減少をきたすが、その原因は無効造血であるため、典型的には骨髓は（正～）過形成である。ゲノム解析技術の進歩とともに病態解明が進み、MDSは遺伝子変異の蓄積の結果、発症し進展する腫瘍性疾患であることが明らかにされている。1982年のFrench-American-British (FAB)分類は、簡潔で明解な点が高く評価されてきた[1]。しかしその後、MDSは非常に多様性に富んだ疾患群であることが明らかになったため、2001年にWorld Health Organization (WHO)分類第3版[2]、2008年に第4版[3]、2017年に第4版改訂版が発表された[4]。特に、第4版改訂版では、遺伝子の変異が初めて分類に採用された。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、MDSは病像や病態に加えて臨床経過も非常に多様であり、治療戦略を立てる際には、予後を予測することが必須となる。予後予測のために、FAB分類に基づいたIPSSが広く用いられてきたが[5]、WHO分類に基づいたWPSSが提唱され[6]、IPSSの改訂も行われている(revised IPSS, IPSS-R)[7]。また、既存の治療法の見直しが行われ、新たな位置づけが提唱されるとともに、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、未熟な造血細胞に生じた異常によって造血細胞の異常な増殖とアポトーシスが引き起こり、1) 無効造血、2) 造血細胞の形態学的な異形成、3) 末梢における血球減少、といった特徴をもつ腫瘍性疾患である。しばしば急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）へ移行する。本邦における罹病率は10万人年あたり2-3人であり、年齢とともに上昇し、特に70歳以上で急激に上昇することが知られている。

MDSの病態は多岐にわたり、AMLや骨髓増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasm: MPN）などの腫瘍性疾患や再生不良性貧血（aplastic anemia: AA）などの骨髓不全症候群との鑑別が必要となるが、鑑別困難な症例もときに認められる。MDSとその類縁疾患との鑑別のポイントを表1に示す。

現在取り扱われている2017年のWHO分類第4版改訂では形態学的な異形成の解釈と血球減少の評価が見直され、近年急速に集積されている遺伝子変異の情報がMDSの診断や分類に与える影響についても述べられている。MDSの診断において血球減少の影響は限定的であるため、成人MDSの診断はおもに異形成の程度と芽球の割合とに依存している。このため、WHO分類（2008）での“refractory anemia”（日本語名：不応性貧血）や“refractory cytopenia”（日本語名：不応性血球減少症）といった用語が除かれ、“MDS with single lineage dysplasia”や“MDS with multilineage dysplasia”に置き換えられている。

また、芽球割合の計算法が見直され、赤芽球系前駆細胞が骨髓有核細胞の50%以上を占める場合の

分類が大きく変更された。基本的に、芽球比率は骨髄の全有核細胞の割合のみで評価されるようになり、全有核細胞に対して 20%未満であれば、非赤芽球系細胞 20%以上を占める場合でも MDS と診断されるようになった。

染色体においては、これまでと同様に、del(5q)だけが MDS に特異的な異常として独立している (MDS with isolated del(5q))。また他の骨髄系腫瘍と同様に、MDS における遺伝子変異の情報は大量に蓄積されつつあり、MDS で高頻度に変異がみられる遺伝子として *SF3B1*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *U2AF1*, *TP53*, *EZH2* が挙げられる。しかしながら、これらの後天的なクローン変異は健常高齢者でも認められることがあることから、MDS の診断においてはこれらの遺伝子変異が存在するだけでは不十分であり、異形成やクローナリティの存在を加味して慎重におこなう必要がある。さらに、これらの遺伝子変異と MDS の予後との関連が近年精力的に研究され、予後良好な変異遺伝子として *SF3B1*、予後不良な変異遺伝子として *RUNX1*, *TP53*, *EZH2* などが報告されている。予後予測として現在 IPSS または IPSS-R が汎用されているが、これらの遺伝子変異が新たな予後因子として確立することが期待されている。

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 の理解と診療や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[8]は、新規の分類というわけではなく、細胞形態学的診断に立脚している FAB 分類を基本的には踏襲し、一部に抗がん剤の治療歴の有無や染色体・遺伝子異常の情報を組み込んだものであった。WHO 分類第 3 版は 2008 年に第 4 版[3]として改訂され、MDS の病型分類[9]にも若干の改訂があった。WHO 分類第 4 版改訂版が正式に 2017 年に公表されたが、比較的小さな改訂であった[4]。FAB 分類と WHO 分類第 3 版/4 版改訂版では 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 4 版改訂版に則して作成されている 2016 年 7 月にウィーンで開催された Working Conference の診断基準[10]を加味したものとした（表 2）。細胞形態学的評価には、客観性という問題があるが、本班の中央診断グループからの報告では、形態学的異形成と芽球比率の評価は、一致することが報告された[11]

表 2 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 28 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、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 13g/dL 未満(男性)または 12g/dL 未満(女性)、好中球数 1,800/ $\mu$ L 未満、血小板数 15 万/ $\mu$ L 未満を指す。特に 1 系統のみで、軽度の血球減少 [10g/dL < Hb < 13g/dL (男性) / 10g/dL < Hb < 12g/dL (女性)、1500/ $\mu$ L < 好中球数 < 1800/ $\mu$ L、10 万/ $\mu$ L < 血小板数 < 15 万/ $\mu$ L] の場合には、これが骨髄異形成症候群に由来するかどうかを慎重に判断する必要がある。
  3. 骨髄は正ないし過形成のことが多いが、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 1,000 / $\mu$ L 未満である。
  - 4) t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q12), inv(16)(p13q22)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) 骨髄塗抹標本(鉄染色)において、骨髄赤芽球中環状鉄芽球が 15%以上である（SF3B1 遺伝子変異がある場合は 5%以上である）。
  - 3) 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変異が証明できる。(例、TET2 遺伝子変異、DNMT3A 遺伝子変異、ASXL1 遺伝子変異、SF3B1 遺伝子変異、TP53 遺伝子変異など)
  - 2) 網羅的ゲノム解析で、ゲノム変異が証明できる。
  - 3) 骨髄生検標本において骨髄異形成症候群で認められる所見が証明できる。(例、abnormally localized immature precursors (ALIP)、CD34 陽性芽球の集簇、免疫染色により判定できた微小巨核球(≥10%)など)
  - 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、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、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。補助基準は骨髄異形成症候群、あるいは骨髄異形成症候群の疑いであることを示す根拠となる。

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 版改訂版を指す。

- 注2. 骨髓異形成症候群と診断できるが、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しない。
- 注3. ヘモグロビン濃度は高齢者の場合は 男性 12g/dL、女性 11g/dL 程度まで病的意義が明らかでないことがある。また、好中球数には人種差があり日本人の健常人では 1,800/ $\mu$ L 未満が相当数観察され 1,500/ $\mu$ L(程度)までは病的意義が明らかとは言えない可能性がある。さらに、血小板も 10 万/ $\mu$ L(程度)までは病的意義が明らかでないことがある。
- 注4. 骨髓異形成症候群の末梢血と骨髓の芽球比率は FAB 分類では 30%未満、WHO 分類では 20%未満である。
- 注5. FAB 分類の慢性骨髓単球性白血病 (CMML) は、WHO 分類では骨髓異形成症候群とししない。
- 注6. WHO 分類第 4 版改訂版では、典型的な染色体異常があれば、形態学的異形成は骨髓異形成症候群の診断に必須ではない。

表 3 骨髓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、ゴーシェ病）  
アルコール過剰摂取  
重金属曝露（例：鉛、ヒ素）  
銅欠乏  
低栄養（膠様髄）  
HIV 感染  
Anemia of chronic disorders (感染、炎症、癌)  
先天性貧血性疾患（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  
癌の骨髓転移  
白血病（例：急性骨髓性白血病）  
骨髓増殖性腫瘍（例：原発性骨髓線維症）  
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 (ICUS)  
idiopathic dysplasia of unknown significance (IDUS)  
clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP)  
clonal cytopenia of unknown significance (CCUS)  
大顆粒リンパ球性白血病  
悪性リンパ腫  
多発性骨髓腫

---

## 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、多発性骨髓腫、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，Pre-MDS 状態の可能性のある“idiopathic cytopenia (s) of undetermined significance (ICUS)”，“idiopathic dysplasia of unknown significance (IDUS)”，“clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP)”，“clonal cytopenia of unknown significance (CCUS)” [10] や、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[12, 13]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 (pseudo Pelger) : 低分葉好中球 (偽ペルゲル核異常)
  - 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 [12, 13])

<b>High</b>
High は下記の 1 または 2 と定義する
1. pseudo 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 診断時に骨髓異形成症候群で認められる染色体異常(文献[9])

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、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[3] [3] (文献[17] [9]) 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[14]。

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%以上の場合には 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%未満の場合にはのみ 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 小体が見られる場合は RAEB-t に分類される。RAEB-t は末梢血の芽球は通常 5%以上、骨髓では芽球 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)

\* 骨髄全有核細胞に占める比率

## (2)WHO 分類第 4 版と第 4 版改訂版

WHO 分類第 3 版では、各系統で異形成ありと判定する閾値は 10%であることが明示された。骨髄あるいは末梢血での芽球比率が 20%以上の場合は AML とすること、CMML が「骨髄異形成/骨髄増殖性疾患 (myelodysplastic / 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 は骨髄での芽球比率などにより RAEB-1 と RAEB-2 に分割され、分類不能型骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, unclassifiable : MDS-U) および染色体異常 del(5q)を伴う骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome associated with isolated del (5q) chromosome abnormality : 5q-syndrome) のカテゴリーが新設された。t(8 ; 21)(q22 ; q22) ; ( *RUNX1-RUNX1T1* ) , t(15;17)(q22;q12) ; ( *PML-RARA* ) , inv(16)(p13q22) または t(16;16)(p13;q22); (*CBFB-MYH11*) の染色体異常が認められる場合は芽球の頻度のいかんにかかわらず、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 12)。(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。

第 4 版改訂版では、refractory cytopenia (RC) や refractory anemia (RA) という用語を用いず、従来の RCUD, RCMD, RARS に相当する用語として MDS-SLD (MDS with single lineage dysplasia) , MDS-MLD (MDS with multilineage dysplasia) , MDS-RS (MDS with ring sideroblasts) が用いられる。MDS with isolated del (5q) については、del (5q) 以外に (-7 および del (7q) を除いた) 付加的染色体異常が 1 つだけ存在していてもこの範疇に含まれる。 *SF3B1*

遺伝子異常の有無がMDS-RS の診断に組み込まれた。芽球増生やdel (5q) のない症例で*SF3B1* の異常が存在する場合、RS が5%以上であればMDS-RS と診断できる。*SF3B1* の異常が示されない場合には、MDS-RS と診断するためにはRSの割合が15%以上認められることが従来通り必要である。RSを認め、かつ異形成が2 系統以上存在する症例は第4 版ではMDS-RCMD に分類されたが、改訂版ではMDS-RS に分類される。MDS-U with 1% blood blastsでは、2 回以上の観察で末梢血芽球割合が1%であることが必要であるとされた。赤芽球が50%以上存在する場合の分類規則に変更があった。改訂版では骨髓芽球比率が全有核細胞（ANC）の20%未満の場合は非赤芽球系細胞（NEC）に対する骨髓芽球の割合に関わらずMDS と診断される。このため、旧分類の赤白血病の多くは新分類では「芽球増加を伴い赤芽球優位の骨髓異形成症候群（MDS-EB and erythroid predominance）」に分類される。ただし、未熟な赤芽球が80%を超え、かつ前赤芽球が30%以上の場合は、ANCに対する骨髓芽球の割合が20%未満となるが、AML, NOS, acute erythroid leukemia と診断する点は従来の第4 版と同様である。WHO分類第4版改訂版のMDSの病型分類を表8に示す。

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

病型	異形成系統数	血球減少系統数*	環状鉄芽球	骨髓(BM), 末梢血(PB)の芽球	通常の染色体分析法による細胞遺伝学的検査
			(骨髓赤芽球中の)		
MDS-SLD	1	1-2	<15%/<5% †	BM <5%, PB <1%, Auer 小体 (-)	問わず MDS with isolated del(5q)の定義を満たさない
MDS-MLD	2-3	1-3	<15%/<5% †	BM <5%, PB <1%, Auer 小体 (-)	問わず MDS with isolated del(5q)の定義を満たさない
MDS-RS					
MDS-RS-SLD	1	1-2	≥15%/≥5% †	BM <5%, PB <1%, Auer 小体 (-)	問わず MDS with isolated del(5q)の定義を満たさない
MDS-RS-MLD	2-3	1-3	≥15%/≥5% †	BM <5%, PB <1%, Auer 小体 (-)	問わず MDS with isolated del(5q)の定義を満たさない
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	なしまたは問わず	BM <5%, PB <1%, Auer 小体 (-)	del(5q) 単独または付加的染色体異常が1つ(ただし、-7とdel(7q)は除く)
MDS-EB					
MDS-EB-1	1-3	1-3	なしまたは問わず	BM 5%-9% または PB 2%-4%, Auer 小体 (-)	問わず
MDS-EB-2	1-3	1-3	なしまたは問わず	BM 10%-19% または PB 5%-19% または Auer 小体 (+) BM と PB <20%	問わず

MDS-U					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	なしまたは は 問わず	BM <5%, PB = 1%, † Auer 小体 (-)	問わず
with SLD and pancytopenia	1	3	なしまたは は 問わず	BM <5%, PB <1%, Auer 小体 (-)	問わず
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15% §	BM <5%, PB <1%, Auer 小体 (-)	MDS と診 断可能な染 色体異常

病型の略称のスペルおよび和文：MDS-SLD (myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia 単一系統に異形成を有する骨髓異形成症候群), MDS-MLD (MDS with multilineage dysplasia 多系統に異形成を有する骨髓異形成症候群), MDS-RS (MDS with ring sideroblasts 環状鉄芽球を伴う骨髓異形成症候群)、MDS-RS-SLD (環状鉄芽球を伴い単一系統に異形成を有する骨髓異形成症候群), MDS-RS-MLD (環状鉄芽球を伴い多系統に異形成を有する骨髓異形成症候群), MDS with isolated del(5q) (単独5番染色体長腕欠失を伴う骨髓異形成症候群), MDS-EB (芽球増加を伴う骨髓異形成症候群), MDS-U(MDS, unclassifiable 分類不能型骨髓異形成症候群).

\* 血球減少の定義: ヘモグロビン濃度 <10 g/dL; 血小板数 <10万/ $\mu$ L; 好中球数 <1,800/ $\mu$ L. まれに, MDSがこれらの定義より軽度の貧血または血小板減少症として現れることがある. 単球数は <1,000/ $\mu$ Lでなければならない.

† *SF3B1* 変異がある場合.

‡ 末梢血の芽球1%は2回以上の検査で確認

§ 環状鉄芽球が  $\geq 15\%$  の場合は MDS-RS-SLDと分類する

### (3)WHO 分類第 4 版／第 4 版改訂版で 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 版以降、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た。

#### 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/第 4 版改訂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 4 版/第 4 版改訂版では RAEB-2 に分類される。

#### c. RCUD(第 4 版)/ MDS-SLD(第 4 版改訂版)

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) [9]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[15, 16]。第 4 版改訂版では、名称が MDS-SLD に改訂された。

#### d. RCMD(第 4 版)/MDS-MLD(第 4 版改訂版)

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[17-20]。

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。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。第 4 版改訂版では、名称が MDS-MLD に改訂され、骨髄の赤芽球中の環状鉄芽球の比率が 15%未満 (*SF3B1* 遺伝子の変異がある場合は 5%未満)の定義が追加された。WHO 分類第 3 版以降、WHO 分類第 4 版(改訂版)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[21]では、臨床的に意義のある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[22]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、国際 MDS 形態ワーキンググループ(International Working Group on Morphology of MDS, IWGM-MDS)からの報告[23]でも、巨核球の異形成の閾値を WHO 分類の 10%から 20 または 25%に引き上げることが考慮されるとされた。赤芽球系でも、閾値を再考すべきとする報告もある[24]。

#### e. RAEB-1 と RAEB-2(第 4 版)/MDS-EB-1 と MDS-EB-2(第 4 版改訂版)

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 とされた。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。第 4 版改訂版では MDS-EB-1 と MDS-EB-2 と名称が変わった。

#### f. 分類不能型 MDS

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[25]。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[19, 20]。第 4 版改訂版では MDS-U with SLD and pancytopenia, MDS-U with 1% blood blasts. MDS-U based on defining cytogenetic abnormality と命名が明確になり, 末梢血の 1%の芽球は 2 回以上の観察で確認する必要があるとされた。

#### 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[15, 26, 27]。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-クローンの減少や消失が認められると報告されている[28]。第 4 版改訂版では, del (5q) 以外に (-7 および del (7q) を除いた) 付加的染色体異常が 1 つだけ存在していてもこの範疇に含むことになった。

#### h. 特殊型 MDS(低形成 MDS、線維化を伴う MDS)

WHO 分類改訂第 4 版では病型として分類されていないが, いわば特殊型とでもいうような形で, 「低形成 MDS」, 「線維化を伴う MDS」がとりあげられている。

約 10%の MDS 患者の骨髄は低形成で, 低形成 MDS (hypoplastic MDS : hMDS) と呼ばれる。本邦からの報告では, hMDS では FAB 分類では, RA が多く, CMMoL, RAEB-t が少なく, WHO 分類では, RCUD と MDS-U が多く, RCMD が少ないと報告された。また, hMDS は non-hMDS と比較し, 予後が良いと報告された[29]。hMDS は, 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)の増成を伴い, かつ, 2 系統以上の異形成を伴うことである。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[30] [31]。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, 悪性リンパ腫, がんの骨髄転移, 反応性造血異常(たとえば, 慢性炎症性疾患や自己免疫疾患, 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。臨床上しばしば問題となるのは原発性骨髄線維症との鑑別である。MDS-F と原発性骨髄線維症との主な鑑別点を表 9 に示す。なお, 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) とは、形態学的には類似点もあるが、APMF は発熱と骨痛を伴い急激に発症するなど異なる点がある。

表 9 線維化を伴う骨髄異形成症候群と原発性骨髄線維症の主な鑑別点。

鑑別点	線維化を伴う骨髄異形成症候群	原発性骨髄線維症
脾腫	まれ	触知可能
末梢血所見	汎血球減少。しばしば好中球の脱顆粒・低分葉核がみられる。	貧血が主体で、好中球と血小板は増加することもある。涙滴赤血球がみられるほか、幼若な顆粒球と赤芽球が出現する (leuko-erythroblastosis)。
その他の特徴的な所見	骨髄生検組織の免疫染色で CD34 陽性細胞の集簇がみられる。	末梢血の遺伝子検査で、 <i>JAK2</i> 、 <i>CALR</i> 、もしくは <i>MPL</i> 遺伝子に変異がみられる。

文献[32]などを参考にして作成。

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 の暫定的疾患単位として WHO 分類第 4 版で記載された。第 4 版の改訂版でも変更はない。

j. RARS-T

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/μL 以上から 45 万/μL 以上に下げられた。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ていたが、第 4 版改訂版から正式な MDS/MPN の一疾患単位となった。上述の MDS-RS とは異なり、*SF3B1* 異常の存在に関わらず RS が 15%以上存在することが診断に必要とされており、整合性がとれていない。今後、修正も必要と思われる。

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 myelodysplastic syndromes, therapy-related) として分類された。明確な genotoxic な治療歴がある場合の芽球の頻度のいかにかわらないカテゴリーであり、WHO 分類第 3 版では MDS の分類から外され 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った。第 4 版改訂版では、急性骨髄性白血病および関連腫瘍 (AML and related neoplasms) の中に分類された。

l. ICUS、IDUS、CHIP、CCUS

新しいカテゴリーである idiopathic cytopenia (s) of undetermined significance (ICUS) は、6 ヶ月以上持続する 1 系統以上の血球減少があり、染色体異常はなく、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 10 に示す。MDS に関連する遺伝子変異は ICUS 例でも報告されることから、ICUS は non-clonal ICUS と clonal ICUS (CCUS) に分けられる[33]。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) [34]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[38] [35]は現状では極めて少ない。クローン性造血を有するが血液学的異常がないものがclonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)である。2016年7月にウィーンで開催されたWorking Conferenceの基準[10]を表10に示す。

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[36]。詳細は「7. 検査所見」を参照のこと。

表10 Idiopathic cytopenia of undetermined significance(ICUS)の基準(文献[10])

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)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ではなかった例が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の必須条件では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章 病因・病態

### 病因

MDS はゲノム異常を伴うクローンの発生を出発点として発症すると考えられる。発症の危険因子となる遺伝的要因や環境要因が一部の患者で明らかにされているが、多くの患者ではこれらの要因は不明である。ここでは、判明している遺伝的要因および環境要因について述べる。

**遺伝的要因**：造血器腫瘍の WHO 分類第 4 版 2017 年改訂では、家族性骨髄性腫瘍を生じる原因遺伝子（胚細胞変異）として、*CEBPA*, *DDX41*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6*, *GATA2*, テロメア関連遺伝子が、疾患あるいは病態として Noonan 症候群、その他の家族性骨髄不全症候群があげられている[4] [40[4]]。遺伝的要因ではないが Down 症候群も MDS の発症のリスクが高い胚細胞異常である。上記遺伝子のうち、*RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6* の変異は血小板の数的、機能的異常を伴うことが多い。*GATA2* 遺伝子の異常は単球減少と抗酸菌感染症罹患を特徴とする MonoMAC 症候群の原因として知られる[41] [37]。Noonan 症候群は特異的顔貌や先天性心疾患を合併する事が多く *PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*, *RAF1* などの RAS/MAP キナーゼ経路遺伝子の先天性変異を有する症候群である[38]。その他の家族性骨髄不全症候群に含まれる疾患としては、Bloom 症候群(DNA の複製や修復に関与するヘリカーゼタンパクをコードする *BLM* 遺伝子の異常で、小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする) [39]、Fanconi 症候群(18 種類ある *FANC* 遺伝子群の異常である。汎血球減少と身体奇形を伴う)、先天性角化不全症(*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *NHP2*, *NOP10*, *TINF2* などテロメア複合体およびその安定性に関与する shelterin 複合体をコードする遺伝子群に異常がみられ、爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を 3 徴とする)などが知られている。*DDX41* の胚細胞変異は高リスク MDS の～8%にみられ、高齢発症が多い[40]。胚細胞変異は民族によって異なり日本人では A500fs (P499fs と表記されることもある)が多い。*DDX41* 胚細胞変異を有する MDS 発症患者の約半数に *DDX41* の体細胞変異がみられる。血縁者間移植による保因者ドナー由来の MDS が報告されており、注意が必要である。

**環境要因**：抗がん剤治療歴のある MDS は治療関連(therapy-related)-MDS と診断されるが、これは MDS 全体の数%を占めるに過ぎない。抗癌剤のうち、アルキル化剤とトポイソメラーゼ阻害剤は MDS や AML などの骨髄性腫瘍の発症との因果関係が確実とされている。典型的にはアルキル化剤は発症までの潜時が 5～7 年と長く欠失型染色体異常を生じることが多い一方、トポイソメラーゼ阻害剤は発症までの潜時が曝露から 1～3 年と短く、均衡転座型染色体異常を生じることが多い。ただし実際には明確に区別が出来ない症例も多い。加齢も MDS の発症との確実な相関がみられる環境因子といえる。原爆被爆者[41]や国際線パイロット[42]など放射線曝露を受けたヒトの MDS 発症率が有意に高くなるという疫学研究があり、この場合の発症様式はアルキル化剤型抗癌剤曝露と類似している。ベンゼンの曝露に関しては、職業による推定曝露量と MDS の発症率に量-応答関係を認め[43]、因果関係があるものと考えられている。その他、喫煙も MDS の発症リスクとなることがメタ解析で示されている[44]。

### 病態

MDS は血球減少と急性骨髄性白血病への進展を特徴とする症候群である。MDS の特徴を部分的に有する関連疾患として、再生不良性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄増殖性腫瘍、ICUS (idiopathic cytopenia of undetermined significance)、CCUS (clonal cytopenia of undetermined significance)、そして急性骨髄性白血病がある。MDS とこれらの周辺疾患との境界は必ずしも明らかではなく、オーバーラップが存在する。そこで、遺伝子変異プロファイルを詳細に解析することによって、骨髄性腫瘍の疾患単位の細分化と、周辺疾患との相互関係を記述する試みが進んでいる[45-47]。さらにこれらに先行する「状態」として CHIP (clonal

hematopoiesis of indeterminate potential)という概念が提唱されている [33, 48-50]. ARCH (age-related clonal hematopoiesis)は強い年齢依存があり 70代、80代、90代の9.5%、11.7%、18.4%にみられる[50]. クローンにみられる変異は *DNMT3A* が圧倒的に多く、*TET2*, *ASXL1* が続く。ARCH が診られる患者の造血器悪性腫瘍の発生率は11~13倍であるが、心血管疾患のリスクも2倍に上昇しており、モデルマウスの検証では *Tet2* 変異を有するマクロファージのクローンがケモカインや炎症性サイトカインを高いレベルで分泌していることがわかっている[51, 52].

**遺伝子変異**: 2010年代前半から、次世代シーケンサーの登場により MDS にみられる主要な遺伝子変異プロファイルが明らかにされ、その予後に対する影響も明らかになりつつある[53-58]. MDS にみられる変異プロファイルは、解析対象集団の性格によって異なる。IPSS/IPSS-R などのリスクや、年齢によって異なるのはもちろんのことであるが、同一治療によってまとめられたコホートの場合は、その治療を受けることができる条件で限定された集団であることを考える必要がある。たとえば造血幹細胞移植コホートでは低リスク群や高齢者に多くみられる変異は少なくなり、さらに超高リスクの患者は移植にたどり着かないためそのような特徴を持つ遺伝子の出現頻度は少なくなる。変異遺伝子は大別してスプライシング複合体構成遺伝子、DNA メチル化因子、クロマチン修飾因子、転写因子、コヒーシ複合体、RAS パスウェイ、受容体型キナーゼ(*JAK2*, *MPL*, *GPRC5A*, *FLT3*, *GNAS*, *FBXW7*, *KIT*), DNA 損傷チェックポイントおよび修復関連となる [59]. 主なものについて下記に述べる。

- ・スプライシング複合体 (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *LUC7L2*, *SF1*) :  
スプライシング複合体変異は MDS の 60~70%にみられる。多くの因子は 3'スプライシング部位を認識する複合体の構成要素であり、これらの変異は互いに排他的に存在する。*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1* は特定の塩基に集中して変異(ホットスポット)がみられ、機能獲得型の変異であることが示唆される。*SF3B1* の変異は環状鉄芽球を伴うタイプに多くみられ、予後良好因子である。*SRSF2* 変異はスプライシングエンハンサーの結合様式が変化することでエクソンスキッピングを生じる。CMML の約半数にみられる。

- ・DNA メチル化因子 (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*)  
DNA メチル化は CpG ジヌクレオチドのシトシン残基のメチル化を指し、DNA 塩基配列の変化を伴わない後天的な遺伝子制御をつかさどる、いわゆるエピジェネティクス因子である。*DNMT3A* は新規のメチル化をつかさどり、その変異は MDS の 10~15%の症例にみられるほか、加齢に伴うクローン性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate significance:CHIP)もしくは age-related clonal hematopoiesis:ARCH)ではもっとも高頻度に見られる。一方 *TET2* はメチル化シトシン(5-mC)のメチル基に酸素を供与することによってヒドロキシメチル化シトシン(5-hmC)に変換し、最終的に脱メチル化に導く。*TET2* 遺伝子変異は MDS の約 20~35%に認められ[55, 59, 60], 脱メチル化が阻害されることによりメチル化過剰となる。また *IDH1/2* はクエン酸回路酵素で、その変異は MDS の約 5%に認められる。変異 *IDH1/2* により産生された 2-d-hydroxyglutarate が *TET2* の機能を阻害し脱メチル化が抑制される[61]. 同一経路に属する *TET2* 変異と *IDH1/2* 変異は、MDS では原則共存しない[62].

- ・クロマチン修飾因子 (*ASXL1*, *EZH2*, *BCOR*, *BCORL1*, *KDM6A*, *ATRX*)  
クロマチン修飾因子はクロマチン結合ヒストン修飾に関与するエピジェネティクス因子である。ポリコム群(PRC1/2 complex)は HOX 遺伝子群などの分化関連遺伝子の発現抑制に関与する。*EZH2* は *SUZ12*, *EED* などとともに PRC2 を構成する因子であり、通常ヒストン 3 の 27 番目のリジンのトリメチル化(H3K27me3)を介して転写を負に制御している。*EZH2* の変異は MDS の 5%にみられ[63]、変異による失活により細胞増殖活性が促進される。*BCOR*, *BCORL1* は PRC1 の構成要素であり、変異は MDS の 5%にみられる。*ASXL1* は PRC2 複合体をリクルートして安定化させるのに必要と考えられており、その変異は H3K27me3 の減少をもたらす。*ASXL1* の変異は MDS の約 20%にみられ、脱メチル化剤の有効性が乏しく、独立した予後不良因子である[64].

・転写因子 (*RUNX1, IRF1, ETV6, NPM1, PHF6, NCOR2, CEBPA, GATA2*)

正常造血に関与する転写因子群をコードする遺伝子の変異は、骨髄性腫瘍症候群に頻出する。このうち、*RUNX1, ETV6, GATA2*は胚細胞変異症例もみられる。*RUNX1*の変異は病期の進展したMDSの20~30%に観察される。変異型*RUNX1*は正常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。コヒーシ複合体など他の因子の変異との共存が多い。

・コヒーシ複合体 (*STAG2, CTCF, SMC3, SMA1A, RAD21*)

コヒーシ複合体は輪状の複合体を形成し、姉妹染色体をつなぎ止める働きをしている。変異はMDSの約10~15%の症例に認められるが[65]、機能からの推測と異なり染色体異常との関連は認めない。コヒーシ複合体にはDNAのループ構造を安定化させることで遠位のエンハンサーをリクルートしてプロモータに作用させ転写を調節する働きがあり、コヒーシ複合体の変異はこの機能が喪失することで発症に関与すると考えられている。

・RAS パスウェイ : (*KRAS, NRAS, CBL, NF1, PTPN11*) MAP/MAPKの活性化を通じて細胞増殖に関与する。ユビキチンリガーゼであるCBL以外は変異によってキナーゼ活性が恒常的に活性化される。疾患の進展過程においてlate phaseに生じ、この変異を有するサブクローンがsecondary AMLやMDS/MPNに進展することも多い。予後不良因子である。

・DNA 障害チェックポイント (*TP53, PPM1D, ATM, BRCC3, DCLRE1C, FANCL*)

*TP53*の変異はMDS全体の10~15%、高リスクMDSの15~30%にみられる。治療関連MDSに特徴的に多く、CHIP/ARCHにみられる*TP53*変異クローンが治療によって選択されるためと考えられている[73][68]。-5や-7/del(7q)を伴う複雑核型を示すことが多く、他のドライバー遺伝子の併存が少ない。芽球が増加した症例に多く、予後は極めて不良である。*TP53*の重要な機能の一つは、細胞ストレスに応答してアポトーシスや細胞周期停止に関連した遺伝子を活性化させることである。この機能を抑制する*PPM1D*遺伝子の変異もCHIP/ARCHにみられる。

・染色体5q-にともなう遺伝子変異 (5q-症候群)

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* [66]、およびmicroRNAである*miR-145*および*miR-146a*が同定された[67]。*RPS14*はリボソーム構成成分で、その半数体不全が(*TP53*活性化などを介して)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。

骨髄炎症 : MDSでは自然獲得免疫の亢進がみられることが知られていたが、del(5q)の病態研究を通じて具体的なメカニズムが解明されつつある。Del(5q)の共通欠失領域に存在するMiR-146a (at 5q33.3)やTIFAB (at 5q31.1)の欠失は、それぞれTIRAF6 mRNAの発現亢進および安定性亢進を介してTRAF6の活性を亢進する[67]。TRAF6の活性の亢進は、NF $\kappa$ Bおよびその他の経路を介してIL1 $\beta$ 、IL6、TNF $\alpha$ の発現を誘導し、ROSの産生亢進を通じて細胞死をもたらす[69]。実際にmiR-146a、TIFABともに、それぞれの遺伝子の欠失マウスでは骨髄不全をきたす[70]。同じく5qの共通欠失領域に存在するRPS14の欠失は、S100A8やS100A9などのダメージ関連分子パターン(DAMP)蛋白質群の産生を亢進する[76][71]。DAMPは、自然免疫系による認識を受けて炎症反応を惹起する内因性分子であり、非感染性炎症のmediatorであり、主にTRL4のligandとして機能し上述のTRAF6の活性化をきたす。DAMPは加齢でも骨髄に次第に蓄積することがわかっており、加齢による骨髄炎症にも関与している。DAMPはmyeloid-derived suppressor cells (MDSC)にも作用して炎症サイトカインの大量分泌を促して、造血不全に関与する。その他にも自然免疫関連で重要な知見と

して、DIAPH1 (at 5q31.3, mDia1 をコードする)や miR-145 の欠失による炎症の亢進と造血不全の関与も示されており、5q に存在する遺伝子群の欠失が総合的に骨髄炎症と造血不全に関与している。近年、clonal hematopoietic (CH) にみられる TET2 や ASXL1 などの遺伝子異常が自然免疫系の亢進をきたすことが示されてきており、CH が造血器腫瘍の発生のみではなく動脈硬化の増加と相関する原因と考えられている。

**骨髄環境**：MDS の病態には骨髄ニッチの関与がある事を示すデータがある。MDS の発症 (initiation) への関与を示す例として、骨髄の間葉系細胞特異的に Dicer1 を欠失したマウスでは、MDS を発症しさらに AML に転化する[72]。このマウスの間葉系細胞は Shwachman-Diamond 症候群(SBS)の責任遺伝子である SBDS の発現が低下しているが、間葉系細胞から DBDS を欠損させてもやはり MDS が発症する[72, 73]。その際に SBDS を欠損した間葉系細胞は上述の DAMPs である S100A8/A9 の分泌が亢進しており、造血幹細胞の TLR4 受容体を介して形質転化を促す。このメカニズムは SBS で MDS の発症率が高い理由を説明する可能性がある。同様に間葉系細胞の  $\beta$ -Catenin の活性化型変異を持ったマウスモデルでも[74]骨髄ニッチの WNT/ $\beta$ -catenin シグナルの亢進を介して AML を発症することが示されている。このような例は、骨髄環境の炎症の亢進が MDS をきたすという点では前項と共通している。また、骨髄環境と MDS の進展(progression)を示す例として、MDS 細胞を免疫不全マウスに移植する際に同じ患者の間葉系細胞を同時に移植することで生着率が高くなる。その理由として、MDS 細胞は正常な間葉系細胞に作用して形質転化を生じさせ、その結果間葉系細胞は MDS 細胞の増殖を促進する液性因子の分泌を介して MDS 細胞の維持に寄与していると考えられている[75]。このように造血幹細胞と間葉系細胞は双方向性の作用を介して、MDS の病態に関与している可能性がある。しかし、これらの骨髄ニッチの異常と MDS の発症の関連については、ヒトで示されたものではないため今後の検証が必要である。

## **MDS と周辺疾患**

### **Clonal hematopoiesis と骨髄不全症候群への進展**

女性の X 染色体の不活化は通常ランダムにみられるが、健常者高齢女性のなかに、この不活化パターンに不自然な偏りが存在する人がいることが知られていた。Busque らはそのような偏りを示す高齢女性の血液細胞を全エクソームで解析し、一部に TET2 変異が見られることから、クローン性の造血を生じていることを示した[48]。このような CHIP/ARCH の存在は、後にハーバード大学の二つのグループが血液疾患のない人の全エクソームシーケンズ解析によって、年齢依存的に増加し高齢者(およそ 70 歳以上)の 10%以上にみられること、DNMT3A, ASXL1, TET2 の変異が多いこと、将来の MDS/AML の発症リスクが 10 倍ほど高まることを示した[33, 49, 50]。CHIP/ARCH はその遺伝子変異の働きがもたらす造血幹細胞の増殖優位性によって次第にクローンサイズが拡大し、やがて別のドライバー遺伝子変異を獲得して MDS/AML の発症にいたる。

### **ICUS/CCUS と遺伝子変異**

MDS のような異形成がなく、再生不良性貧血のように骨髄が低形成でもなく、説明できない血球減少のみが見られる病態は ICUS と呼ぶことが提唱されているが、Kwok らは ICUS の患者の遺伝子変異プロファイルを調べたところ 30%以上の症例に MDS に頻出する遺伝子変異がみられたと報告している。このようにクローン性造血が証明された場合の ICUS を、clonal ICUS = CCUS とよぶ[46]。彼らは ICUS の一部が MDS や AML へ進展するが、そのような症例では ICUS の時点ですでにクローン性造血を示していることが多く、クローン性造血の存在が ICUS から骨髄性腫瘍症候群へ進展する予測因子として利用可能であることを示している。

### **Unexplained cytopenia と骨髄性腫瘍への進展**

さらにイタリアの Malcovati らは血球減少でコンサルトされた患者の遺伝子異常と経過を解析し、高頻度に骨髄性腫瘍と診断される患者にみられる遺伝子異常を調べた。その結果 ICUS を

含む血球減少のうち、*SF3B1* 異常を有する場合は形態異常の有無に変わらず MDS の基準を満たすことが多いこと、スプライシング遺伝子の異常(*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*)や *RUNX1* の異常は ICUS から骨髄性腫瘍へ進展することが多い一方、CHIP に多い *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* 等の異常が単独で存在しても骨髄性腫瘍に進展することは多くはないことを示した。さらに、遺伝子異常のない血球減少患者が骨髄性腫瘍を発症する確率が低いことも示した。この結果は多様な病態を含む血球減少患者に対して、遺伝子異常のプロファイルを調べることで MDS などの骨髄性腫瘍の発症予測が可能である事を示しており、臨床的な意義が高いものである[76]。

遺伝子変異による MDS および周辺疾患の亜分類の試み

Malcovati らは、さらに 308 例の MDS, MDS/MPN, s-AML の患者を、遺伝子変異と WHO 分類の基準によってクラスタリングによって分類し、表現型(形態異常、血球減少、予後など)との関係を調べた。その結果、まず芽球の増加(骨髄 $\geq$ 5%、末梢血 $>$ 1%)を有する群が分離され、以下順に isolated 5q- を持つ群、*SF3B1* 変異を有する群、多系統の異形成に関する遺伝子変異を持つ群、持たない群が分離された(図 1)。特に芽球増加のない *SF3B1* 変異陽性群は現在の WHO 基準にかかわらず予後良好な一群を形成し、一方 *SF3B1* 変異陰性の環状鉄芽球をもつ MDS はさまざまな病型の中に認められたことより、環状鉄芽球の存在よりも、*SF3B1* 遺伝子の変異の有無で分類をする方が合理的であることが示された。多系統の異形成(multilineage dysplasia: MLD)に関する遺伝子変異とは、DNA メチル化関連遺伝子、*SF3B1* 以外のスプライシング関連遺伝子、RAS パスウェイ遺伝子、コヒーシン複合体遺伝子を指す。単一系統の異常をもつ MDS に関連する特異的な遺伝子は同定されず、この群が異質な集団であることを示すものと考えられる。ここでは MDS NOS(not otherwise specified)と分類される。この研究は遺伝子変異プロファイルによって MDS および周辺疾患の病型亜分類をおこなう可能性を示した先駆的なものである[57]。また、この解析では *TP53* 変異による分類がなされていないが、*TP53* 変異陽性骨髄性腫瘍は臨床的に重要な疾患単位と考えられており、上記のような遺伝子変異プロファイルによる分類に組み込まれることになると考えられる。

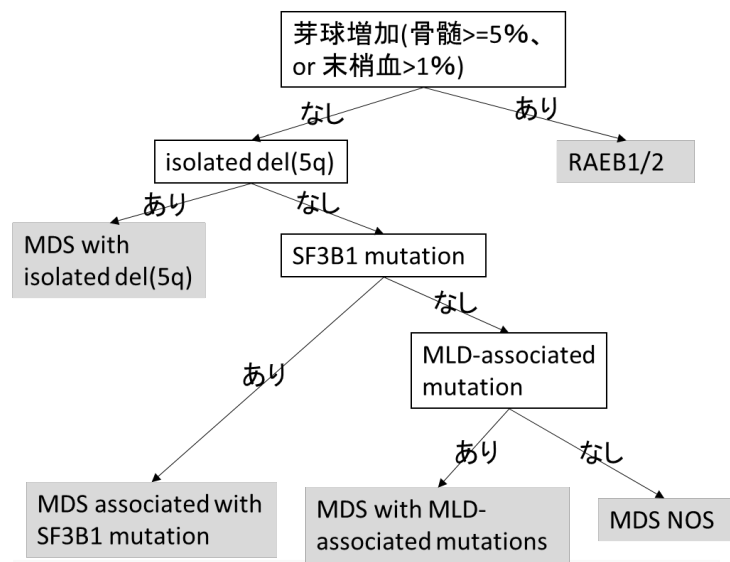


図 1 遺伝子変異プロファイルによる MDS の亜分類

骨髄性腫瘍の間の進展と遺伝子変異

さらに、牧島らは、高リスク MDS から secondary AML への進展に関与する 7 遺伝子(タイプ 1 遺伝子: *FLT3*, *PTPN11*, *WT1*, *IDH1*, *NPM1*, *IDH2*, *NRAS* など RAS パスウェイとシグナル伝達関連遺伝子が多い)と低リスク MDS から高リスク MDS への進展に関与する 8 遺伝子(タイプ 2 遺伝子: *GATA2*, *KRAS*, *TP53*, *RUNX1*, *STAG2*, *ASXL1*, *ZRSR2*, *TET2* など転写因子やエピジェネティクス因子が多い)を同定した。これらの遺伝子異常は、病期の進展の予測因子もしくはバイオマーカーとして役立つ[77]。

遺伝子変異プロファイル情報を得る意義

これらの結果は、CHIP/ARCH から ICUS/CCUS、さらに再生不良性貧血から MDS や AML などの骨髄性腫瘍にいたるまで一連の造血不全症候群が形成され、それらの間の病型移行や進展には特定の遺伝子が関与していることを示している。遺伝子変異プロファイルから得られる情報について、病型分類の補助だけではなく疾患の進展予測や治療選択などの臨床的な意義が



次第に明らかになってきた。これらの成果をクリニカルシーケンシングとして臨床現場に導入することで、遺伝子変異プロファイルに基づく個別化医療の促進が図られるものと考えられる。

## 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人とされているが、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。それが真の発生率増加か診断機会の向上によるものかは定かでないが、おそらく両方の要素があるものと思われる。

同研究班では15歳以上のMDS症例登録調査を1997年(1,002例)に[78]、その後新規登録調査を2003年に行った[84][79]。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RA156例(43%)、RARS18例(5%)、RAEB105例(29%)、RAEB-t52例(14%)、CMML22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)[15]、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[16]。

1993年~2008年の地域がん登録データに基づくMDS患者7995例の解析によれば[80]、登録された患者年齢中央値76歳、2008年の粗罹患率は男性で10万人あたり3.8人、女性で2.4人であった。罹患率は70歳以上で急上昇していた。

## 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も頻発し、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す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、骨髄および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。本版ではそれ以降平成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[79]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、前記した MDS 登録 400 例における血算値を表 11 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、低分葉好中球 (Pelger 核異常) や過分葉好中球、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) には一定の傾向がなく、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11 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) 骨髄所見

骨髄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髄を呈するが、十数%の症例では低形成である。ただし患者年齢や採取部位による相違も勘案する必要があり、骨髄生検や骨髄 MRI などを併用して総合的に判断するのが望ましい。巨核球の増減も低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。WHO 分類第 4 版[3]における all nucleated bone marrow cells (ANC ; 骨髄全有核細胞) は International Council for Standardization in Hematology (ICSH) ガイドライン[36]で示されている bone marrow nucleated differential cell count (NDC ; 骨髄有核細胞分類) に則っており (James Vardiman の私信に基づく)、

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、Non-erythroid cells (NEC ; 非赤芽球系細胞) とは WHO 分類第 4 版における ANC 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。WHO 分類第 4 版では、赤芽球が ANC の 50% 以上を占める場合の病型区分が NEC を分母とする芽球比率によって細かく規定されていたが、WHO 分類 2017 年改訂版では NEC を分母とする芽球比率算定方式が撤廃され、ANC を分母とする芽球比率算定に一本化された。その結果従来急性赤白血病 (M6a) とみなされていた症例は基本的に MDS の範疇となる。

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), Pelger 核異常 (低分葉) 好中球, 脱顆粒好中球, 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。異形成を示す細胞の頻度として、WHO 分類第 3 版以降現在に至るまで、該当血球系列の 10% 以上にみられるとき有意とされている。

### 3) 骨髄染色体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-, -5, -7, +8, 20q- などの頻度が多い。5q- 症候群の場合は染色体分析が病型診断に直結する。前述した MDS 登録 400 症例で指摘された主な染色体異常を表 9 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。

MDS 登録 400 例における染色体所見を表 12 に示す。5q- 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 1~2 % であり、欧米に比して非常に少ないことがわかった [31]。この傾向は東アジアに共通している。なお 5q- と -5 は従来まとめて論じられることが多いが、5q- を有する症例に対して -5 を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 [27]。

表12 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

染色体異常なし	210	55.3	
分析可能症例 合計	380	100.0	

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

#### 4) その他

MDSにおける生化学検査結果の傾向として血清LDHはしばしば上昇し、組織の代謝回転の亢進、または溶血ないし無効造血の結果と考えられるが、IPSS-RにおいてLDH高値は予後不良因子とみなされている[Greenberg P, et al: Blood 120:2454-2465, 2012]。血清フェリチン濃度も同様に予後不良因子とみなされているが特異性は低く、また輸血の影響を受けやすい。

鑑別すべき貧血は多岐にのぼるが、たとえば銅欠乏や甲状腺機能低下症、HIV感染症の際におこる貧血はMDSに類似することがあり、それぞれ血清銅やTSH値、HIV検査が鑑別上求められることがある[MDS-NCCN guidelines ver1.2020: Discussion MS-9]。

血中サイトカイン濃度については、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の場合とくにIPSSによる低リスク群では血中EPO濃度とヘモグロビン濃度との間に強い相関がみられるが、高リスク群では特定の傾向がみられない[Suzuki T, et al: Into J Hematol 101:32-36, 2015]。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。MDSに見られる骨髄細胞では表面抗原のaberrant expressionがしばしば指摘されている。幼若細胞分画におけるCD34低発現、CD34<sup>+</sup>/CD19<sup>-</sup>分画の増加、CD34<sup>+</sup>またはCD117<sup>+</sup>分画におけるCD7やCD56の異常発現、好中球分画のSSCレベル低下、赤芽球のCD71低発現などが指摘されており、MDSの異常phenotypeをフローサイトメトリーで検出するための国際的なガイドラインがEuropean LeukemiaNet Working Groupから提唱されている[81]。

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[82]。

## 第8章 予後

MDSは症例によって臨床経過が極めて多彩であり、予後や白血病化も症例毎に異なっている。FAB分類の病型、WHO分類病型において芽球割合の高い病型は低い病型より予後不良という傾向は明らかであるものの、同一病型であっても経過に症例間の差があることに変わりはない。そのため、診断後にどういった治療戦略をとれば良いのかは病型診断以外に予後予測を行う必要がある。現在は、複数の臨床因子をスコア化し、その点数を合計することで予後予測スコアを作成して層別化を踏む方法が一般的となっている。予後予測スコアは複数作成されているが、予後に関連する因子は類似している。以下に、広く用いられているものを挙げる。

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

FAB分類のMDS病型に対して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を作成した。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。WHO分類の提唱以前のため、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。816例の患者データ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[5]。

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が特に大きい、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13)。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。

MDS登録症例をIPSSに基づいて区分した(表14)。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。

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、2012年に後述の改訂IPSSが作成され、現在移行期であるが、臨床試験の適格性評価などにおいて、IPSSは現在においても高く信頼され、繁用されている(図2A, B)。

表13 骨髄異形成症候群の予後判定のための国際予後判定システム(IPSS)

予後因子の 配点	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%

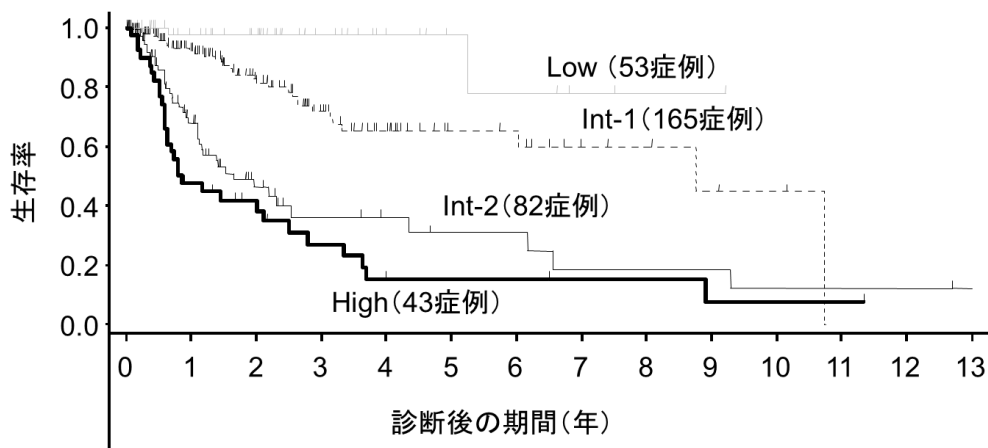
血球減少	核型
好中球減少<1,800/ $\mu$ L	良好：正常、20q <sup>-</sup> 、-Y、5q <sup>-</sup>
貧血：Hb<10g/dL	中間：その他
血小板減少<10万/ $\mu$ L	不良：複雑(3個以上)、7番染色体異常

表14 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。

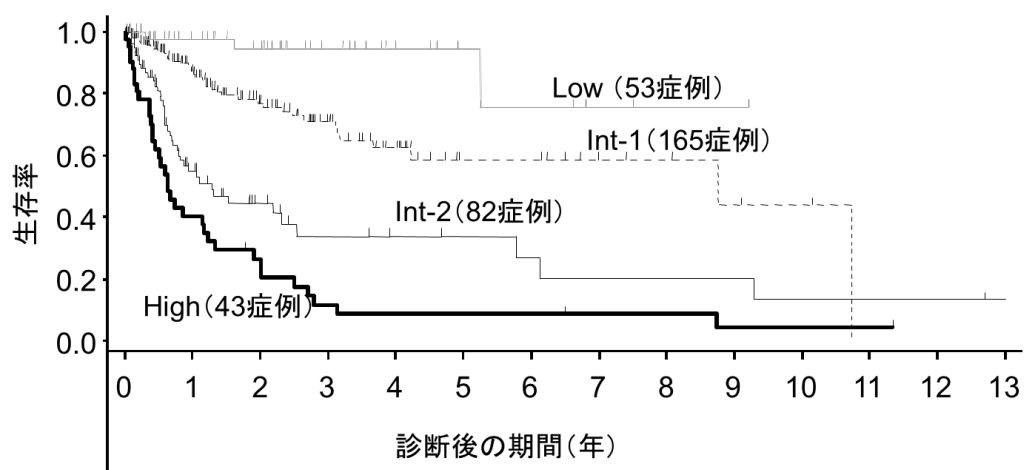
図 2A 本邦の MDS 343 症例の IPSS 毎の全生存率



分類	p 値
Overall	P < 0.001
Low vs Int-1	P = 0.007
Int-1 vs Int-2	P < 0.001
Int-2 vs High	P = 0.114

50%生存期間中央値	
Low	>9 年
Int-1	8.8 年
Int-2	1.7 年
High	0.8 年

図 2B 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) WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)

イタリアの研究グループは 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 15) [6]. 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長とされている. また、CMML や RAEB-t を除くことで対象疾患が狭められた. 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は診断 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. この研究グループは 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[30]. 赤血球輸血依存が予後因子となることは大きなインパクトを与えたが、客観性に欠けるという指摘もあった. このため、2011 年には赤血球輸血依存性がヘモグロビン値に置き換えられた改訂 WPSS (refined WPSS)が発表された. (表 16) [83]. 改訂 WPSS では、病型分類も WHO 第 4 版が用いられている.

表15 WHO 分類に従った骨髄異形成症候群の予後予測システム(WPSS)

予後因子の配点	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 16 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

3) 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 がんセンターの研究グループは、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 17) [84]。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。IPSS, WPSS と異なり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積極的に取り入れて解析された。その結果、患者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すが、他のコホートでもその有用性が検証されている[85]。

表17 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		11-29%	2
	60-64	1	白血球数	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			
	3.0-4.9万	2	7番を含む異常または複雑核型	3	
	3.0万未満	3	輸血歴	なし	0
Hb	12以上	0		あり	1
	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

#### 4) Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

2012年にIPSSの改訂がなされた[7]。IPSSに対する種々の批判の中でも、染色体異常の持つ予後への影響を再評価する必要があるというところに答えた形となった。IPSS作成に用いられた約9倍の症例が集積され、世界各国から収集された7012例のデータに基づくもので、多変量解析の結果、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、血球減少が有意な因子として挙げられた。これら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より正確な予測が可能となった。IPSS-Rでは各因子の点数化の方法に改訂が入っているが、特に染色体異常のリスク評価は大きく変更されている(表18, 19)。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20)。年齢は全生存に対しては有意な因子であるものの、白血病化に対しては影響が小さいことを反映し、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いる(\*)。これは低リスク群での予後予測に特に有用と考えられる。

IPSS-Rで評価されるリスクは時間経過と共に変化すること、治療法の選択における高リスクMDSと低リスクMDSを分ける際に、IPSS-Rスコア点数 $\leq 3.5$ と $> 3.5$ で分けることが妥当なことなどが同グループから発表されている[86]。

IPSS-Rは発表以来、多くの研究で検証され、IPSSやWPSSに比較してもその優れた予後予測能が証明されている[87-90]。

IPSS-Rは、もともとは抗がん剤や移植による治療を受けていない患者集団のデータから作成されたが、単施設の1088例の解析から、脱メチル化薬や移植による治療を受けた患者集団においても予後予測指標として有用であることが示された[87]。また、芽球比率の低い治療関連骨髄系腫瘍(治療関連MDS)においても、IPSS-Rは全生存率や白血病への進行を予測するのに役立つことが示されている[91]。2000年から2011年にかけて同種造血幹細胞移植を受けたde novoのMDS(芽球の少ないAMLを含む)519人を解析したイタリアからの報告では、移植後の

全生存率や再発率についても IPSS-R による層別化が可能なが示されている[92]。IPSS-R の有用性は、特発性造血障害に関する調査研究班の疫学研究でも検証されている。これによると、very low および low risk 群の患者の全生存期間が比較的長く、白血病への進行率も低い のに対し、high および very high risk 群の全生存期間は極めて短く、白血病への進行率も高い ことが示された。一方、intermediate risk 群の生存期間は low risk 群とほとんど変わらず、白血病への移行も少ないことが示された[93]。このことから、本邦では intermediate risk 群の予後が海外と比較して良好な可能性がある。ただし、この研究では intermediate risk 群のおよそ 3 割に主として高リスク MDS に施行されるアザシチジン治療が施されており、これが 予後を改善した可能性もある。Intermediate risk 群の患者に低リスク MDS と高リスク MDS の いずれの治療を施すするかは、全身状態 (PS)、併存疾患 (comorbidity index)、血清フェリチ ン値などのさまざまな患者要因を勘案しながら個別に判断すべきであろう。

- \* 年齢補正 IPSS-R スコアの計算式 : IPSS-R スコア + { (年齢 - 70) × [0.05 - (IPSS-R スコア × 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 18 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	-	Inter-mediate	Poor	Very poor
骨髄芽球比率 (%)	≤ 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 19 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 での症例割合 (%)
Very good	-Y, del(11q)	5.4	NR (未達)	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個の異常)	1.5	1.7	4
Very poor	複雑核型(>3個)	0.7	0.7	7

表 20 IPSS-R による予後

リスクカテゴリ	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

### 5) 遺伝子変異による予後予測

近年、MDS 患者において、予後や治療反応性に影響を与える可能性のある多くの遺伝子変異が同定されてきた。こういった変異は、正常核型を含む大多数の MDS 患者にみられ、近い将来に予後予測に組み込まれていくものと思われる。MDS 患者にみられる頻度の高い遺伝子変異としては *TET2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *SRSF2*, *RUNX1*, *TP53*, *U2AF1*, *EZH2*, *ZRSR2*, *STAG2*, *CBL*, *NRAS*, *JAK2*, *SETBP1*, *IDH1*, *IDH2*, *ETV6* などがある。このうち、*TP53* の変異は染色体の複雑核型異常に関連してみられ、多くの研究において一貫して強い予後不良因子として抽出されている。*TP53* に加えて、*EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *ASXL1* の遺伝子変異は、IPSS-R などの既存の予後予測システムとは独立した予後不良を予測する因子として抽出されている [54]。こうした体細胞遺伝子変異の数によって MDS の予後を層別化する試みも行われている [59]。多くの遺伝子変異が全生存率に負の影響を与える中で、環状鉄芽球を伴う病型に多く見られる *SF3B1* の変異だけは良好な予後を予測する因子とされている。

MDS の血液細胞の体細胞遺伝子変異は、薬剤に対する治療反応性の予測にも有用かもしれない。たとえば、*TET2* 遺伝子変異は脱メチル化薬への良好な反応性を示唆するという報告が複数ある [94, 95]。また、del(5q) のある MDS では *TP53* の変異の頻度が高く、もしその変異がみられる場合にはレナリドミドに対して治療抵抗性であることが多いとする報告がある [96]。MDS 患者の造血幹細胞移植後の予後予測においても、血液細胞の体細胞変異の解析が有用であることがいくつかの研究で示されている。Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) の大規模なレジストリーを用いた研究によると、*TP53* の変異は全生存率と再発までの期間の短縮に参与していた。また、*TP53* 変異を有さない 40 歳以上の移植患者にお

いては、RAS 経路の遺伝子変異が再発と生存期間短縮のリスクとなり、*JAK2* 変異は非再発死亡増加のリスクとなっていた[97]. 本邦からも、造血幹細胞移植を受けた MDS および二次性 AML 患者について同様の解析を行った結果が報告されている。これによると、移植後の生存に負の影響を与える独立したリスク因子として、*TP53*, *NRAS*, および *CBL* の遺伝子変異、ならびに複雑核型が抽出された。特に、*TP53* の変異が複雑核型を伴う場合、および RAS 経路の遺伝子変異が MDS/MPN の病型にみられる場合に、極めて深刻なリスク因子となることが示された[98].

遺伝子変異の解析結果を IPSS-R と組み合わせれば、より信頼性の高い予後予測が可能になるが、どの遺伝子異常にどのような比重を持たせて予後予測システムに組み入れるのが最も効果的であるかは、今後検討されるべき課題である。

## 9 章 治療指針

### 1) 総論

#### (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、宮崎らによる日本人と白人の MDS の比較研究[99], 造血器腫瘍診療ガイドライン（一般社団法人日本血液学会編）[引用番号]、日本造血細胞移植学会の同種造血幹細胞移植適応ガイドライン[100]を中心に、現在までに提唱された海外でのガイドライン[102-106]を参照した。なお、NCCN ガイドラインは、現在 Version 2.2019 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 (適応外。ただし、薬事承認されていない効能・効果), サイトカイン療法 (ダルベポエチンアルファ、G-CSF), 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、本邦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を併せて概説した。

#### (2) 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 21 に示した。

表 21 AHRQ (Agency of Healthcare Research and Quality) の Evidence Level 定義と推奨のレベル

エビデンスのレベル		推奨のレベル	
Ia	複数の無作為化比較試験のメタアナリシスによるエビデンス	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るエビデンス		
IIa	少なくとも一つのよくデザインされた非無作為化比較試験によるエビデンス	B	一般的に勧められるもの
IIb	少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究によるもの		
III	よくデザインされた非実験的記述的研究によるエビデンス (比較研究、相関研究ケース研究)		
IV	専門家委員会報告や意見、あるいは、権威者の臨床経験によるエビデンス	C	担当医、患者の自由意志できめてよいもの

### 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[5]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は Intermediate-1 と-2 の扱いが問題になるとの指摘もあった[107]。IPSS の改訂版であり 2012 年に発表された IPSS-R においては、MDS は 5 群に分類され[7]、予後予測の精度が上がっているが、これにおいては Very low, Low を低リスク、High と Very high を高リスク、Intermediate は他の因子を加味して低リスクまたは高リスクに分類することが有用である[7]。NCCN ガイドラインにおいては IPSS-R score 3.5 以下を低リスク、3.5 を超えるものを高リスクとする分類が示されているが [106]、本研究班におけるわが国の 351 例の解析からは Intermediate 群は全生存率および白血病移行率の面でより低リスク群に近い予後を示したことから、わが国の MDS においては Intermediate 群は低リスクに分類することが適切である可能性がある[93]。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層別化に基づくものもあり[6]、詳細な染色体核型と予後との関連に関する研究[108]や、遺伝子研究の進歩などを踏まえて、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 もしくは IPSS-R に基づく層別化を採用することとした。

### 3) 低リスク群骨髄異形成症候群 (表 22)

表 22 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)	IIa/IIb
ダルベポエチンアルファ	Ib/IIb
G-CSF	IV
鉄キレート剤	III
<u>免疫抑制療法</u>	
シクロスポリン (国内保険適応なし)	III
ATG (国内保険適応なし)	IIb
<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)	Ib/IIb
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、IPSS-R で Very low および Low のものおよび Intermediate のものの一部

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 (2016 revision) では MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD), MDS with ring sideroblasts

(MDS-RS), MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)の大部分と MDS with excess blasts (MDS-EB-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[17]。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。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）、サイトカイン療法（ダルベポエチン アルファ, G-CSF）、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、再生不良性貧血との境界群では、免疫抑制療法も保険適応外ながら考慮されることがある。

## 1. 保存的治療

この群では治療の目標は血球減少に対する保存的治療が中心となるため、必要に応じた輸血、赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agent; ESA)などのサイトカイン療法などが選択される。

### (1) 輸血

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【IV, C】。

血小板減少や血小板の機能低下による出血症状に対しては血小板輸血を行うが、反復する輸血による同種抗体の産生を防ぐため、高度の血小板減少（0.5 万/ $\mu$ L 以下）を認める患者以外では、予防的血小板輸血を行うことなく、感染症併発時、粘膜出血や深部出血の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】。

### (2) 鉄キレート療法

赤血球輸血依存性の患者における鉄過剰症は、肝臓、心臓、膵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 回の持続皮下または脈内投与が必要とされ[108]、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[110]【III】。

### (3) サイトカイン療法

#### A. ダルベポエチン アルファ

ESA 製剤としては、従来エリスロポエチン (EPO) 製剤の効果が海外より報告されて来た。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 EPO 濃度低値（500mIU/mL 以下）例においては、EPO の投与により輸血回数の減少効果が示されている【II a/II b, B】[111]。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、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[112]。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 ESA 製剤（ダルベポエチン アルファ）はこの問題を解決するのに有用である[113]。現在本邦ではダルベポエチンアルファが MDS に伴う貧血に対して適応となっている。EPO と同様に低リスク MDS で貧血があり、投与前血清 EPO 濃度が低い例（500mIU/mL 以下）、赤血球輸血量の少ない例に有効性が高いとされており、低リスク MDS 例での輸血の回避や輸血依存の軽減に有効と考えられる。投与量は成人で週 1 回 240  $\mu$ g を皮下投与し、状況に応じて適宜減量することとなっている。本邦も参加した国際共同臨床試験では[114]、IPSS 低リスク、中間-1 リスクで血清中 EPO 濃度 500mIU/mL 以下の輸血依存 MDS 52 例に対して 60, 120, 240  $\mu$ g の皮下投与がなされ、それぞれ 64.7%、44.4%、66.7%に輸血量の減少が認められている。ダルベポエチンアルファの有害事象は比較的軽微であると予測されるが、他疾患への投与においては重大な副作用も認められており、効果が見られない例に漫

然と継続することは避ける必要がある。本邦も参加した臨床試験では効果不十分例へ 16 週を超えての投与はされておらず、米国の NCCN ガイドラインでは 6-8 週で効果判定をすることになっている。EPO+G-CSF 療法が IPSS Low, Int-1 を中心とした MDS 症例において白血球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があるが [115, 116], 国内試験ではダルベポエチンアルファと G-CSF を含む他剤との併用は行われていない。高リスク MDS への投与は推奨されない。さらに、他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない。海外では、投与量や投与スケジュール (500 $\mu$ g Q3W) が本邦とは異なるものの、IPSS 低リスク、中間-1 リスク MDS に対するダルベポエチンアルファの輸血量減量効果と赤血球系反応がランダム化試験により証明されている [117] 【Ib, A】。投与 5~24 週間の輸血実施例は、ダルベポエチンアルファ群が 36.1%、プラセボ群が 59.2%であった。赤血球反応例は、ダルベポエチンアルファ群が 14.7%、プラセボ群が 0%であった。

### B. G-CSF

好中球減少の著しい例 (500/ $\mu$ L 以下) に対する G-CSF の皮下投与による感染症の予防効果は確立しておらず、漫然とした使用は推奨されない。しかし、感染症併発時には、Sweet 症候群などの悪化もしくは併発のおそれもあるが、十分量の抗生剤とともに G-CSF の併用が勧められる 【IV, C】 [118]。

### C. その他

血小板減少に対する治療法として、欧米では血小板受容体作動薬の検討が始まっているが、有効性・安全性に関する十分なデータは得られていない。 [119]。

## 2. 免疫抑制療法

再生不良性貧血において主に実施される ATG もしくはシクロスポリンによる免疫抑制療法も低リスク群 MDS の血球減少に対して有効である (適応外。ただし、薬事承認されていない効能・効果)。特に再生不良性貧血との境界群にあたる症例では効果が期待される。

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 (適応外。ただし、薬事承認されていない効能・効果) [120] 【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 [121, 122] 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 (適応外。ただし、薬事承認されていない効能・効果) 【IIb, B】。MDS に対する免疫抑制療法の効果は、若年、HLA-DR15 の存在、骨髄低形成と関連するという報告 [123] 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り [82] 【III, B】、こうした特徴をもつ再生不良性貧血との境界群の低リスク MDS に効果があると期待される。

## 3. 薬物療法

レナリドミドは 5 番染色体長腕の欠失を有する MDS には国内においても保険適用として投与が可能であり、赤血球造血促進効果および細胞遺伝学的効果が期待できる。DNA メチル化阻害薬であるアザシチジンは保険適用内で使用可能だが、一時的な血球減少の増悪などを考慮すると、低リスク群では慎重な適応の検討が望まれる。

### (1) レナリドミド

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 [28, 124]。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、さらに細胞遺伝学的効果が 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 [28] 【IIb, B】。なお、del(5q) を有し IPSS リスク Low/Int-1 かつ赤血球輸血依存となる MDS の症例は国内には多くない [27]。レナリドミドの効果は第 III 相



試験でも証明されているが、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示されていない[160]。また、欧米では 5q-症候群以外の ESA 抵抗性の MDS に対してレナリドミドと EPO 製剤の併用による試験が実施され、レナリドミド単剤で 23.1%、レナリドミドと EPO の併用で 39.4%の赤血球造血の反応が報告されている[125]。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 番染色体長腕部欠失例に対して用いるのが適当と考えられる[106]。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調節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[126]。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あり、動物実験での催奇形性が認められることから、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）。

## (2) アザシチジン

アザシチジン（商品名ビダーザ）は DNA メチル化阻害薬のひとつで、欧米に引き続いてわが国においても承認され、MDS に対する治療薬として用いられるようになった。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。後述のようにアザシチジンは高リスク群 MDS において主に用いられる薬剤であるが、低リスク群に対しても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[127]、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の使用が治療法の選択肢として示されている[106]。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はなく、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[127,128]。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%未満の低リスク群症例に用いる際には適応を慎重に判断する必要がある。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）。

## 4. 造血幹細胞移植

現時点で MDS の根治が期待できる治療法は造血幹細胞移植のみであり、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[129,132]。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[130]。HLA 一座不適合非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。3 年 OS は、HLA 一致血縁 44%、HLA 8/8 座一致非血縁 39%、HLA 7/8 座一致非血縁 29%である [101]。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超えた症例や、重篤な移植関連毒性が予想される合併症を有する例[131]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、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[101].

#### 4) 高リスク群骨髄異形成症候群

定義 ; IPSS で Intermediate-2 および High の全例、IPSS-R で High および Very high の全例および Intermediate の一部

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 MDS-EB-1, MDS-EB-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、特に芽球など幼若細胞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ことが求められる。高リスク群 MDS の予後を改善することが示されている薬物治療としては現在アザシチジンのみが保険適用内で使用可能であり、移植の適応とならない症例に対する治療、もしくは移植までのつなぎの治療として選択される。

##### 1. 造血幹細胞移植

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同種造血幹細胞移植の最もよい適応である【IIa, B】[132, 133]. 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いるが[130, 134, 135], 移植までの疾患コントロール目的以外での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[136]. 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】, 非血縁ドナーのコーディネートには時に長い時間を要することがあり、移植の実施までの期間を支持療法のみで対応することは、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骨髄移植でも一定の長期生存(5 年 OS 42.5%)が報告されており[100], 特に HLA 一致ドナーが得られる場合には非血縁ドナーも代替ドナーとして考慮される。

HLA 一致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が得られることも報告されているが[136, 137], 現時点では研究的治療の域を出ない。

MDS が高齢者に多い疾患であることから、55 歳未満で骨髄破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植の実施が可能な患者は限られているが、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[139, 140]. 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、未解決の課題は多いものの、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。後述のアザシチジンあるいは強力な化学療法を同種移植の前治療として行う意義については、比較した報告が少数にとどまるため十分明らかになっていないが、これらの報告においてはアザシチジン使用例の移植成績は強力化学療法と同等であり、ドナー準備を待つまでのつなぎの療法としてのみアザシチジン投与は許容されると考えられる【IIa, B】[141, 142].

##### 2. DNA メチル化阻害薬(アザシチジン)

この群に対して 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が抑制される。

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た[127]。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も、生存期間の延長(24.5か月 vs 15か月)，白血病化までの期間延長(17.8か月 vs 11.5か月)が示された[143]。MDSに対する治療選択肢としてアザシチジンは極めて有用であることが示された。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、それぞれの群で血液学的完全寛解は13.3%、骨髄寛解6.7%で合わせて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(商品名ビダーザ)，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[144]。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がなければ、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[127]。しかし、アザシチジンによって一定の割合でMDS治癒例が出るという明らかなエビデンスはない。

アザシチジンの有害事象としては血球減少症が高率にみられ、国内試験で好中球減少症(88.7%)，白血球減少症(84.9%)，血小板減少症(86.8%)，ヘモグロビン減少症(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）。

### 3. 化学療法

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[145]，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り得る。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%) [146]。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【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[147]。

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23として示す[101]。

表 23 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）

#### (1) *de novo* MDS

IPSS	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血*4/ HLA-allele 1座不適合の非血縁*4/ HLA 1抗原不適合血縁*4
			Low *1
Intermediate-1*1	CO	CO	Dev
Intermediate-2	S	S	CO/S*3
High	S	S	CO/S*3

IPSS-R	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血*3/ HLA-allele 1 座不適合の非血縁*4/ HLA 1 抗原不適合血縁*4
			Very low *1
Low *1	CO	CO	Dev
Intermediate *2	CO/S	CO/S	CO
High	S	S	CO/S*3
Very high	S	S	CO/S*3

(2) 治療関連 MDS

HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血*3/ HLA-allele 1 座不適合の非血縁*4/ HLA 1 抗原不適合血縁*4
S	S	CO

S: standard of care 移植が標準治療である

CO: clinical option 症例により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である

\*1 血球減少が高度で輸血に依存性がある、または、重症感染症や出血のリスクが高い場合は移植を検討する。

\*2 IPSS-R intermediate は low に近い可能性が指摘されており、治療方針は今後の検討課題である。IPSS-R ではスコア 3 点以上を intermediate とし、スコア 4.5 点以上を high としているが、最近の International Working Group for the Prognosis of MDS の 7,212 名の未治療の MDS の検討では、IPSS-R のスコア 3.5 点を cut-off 値として、low と high の 2 群に分類すると予後判定や治療の判断に有用であるとの報告がある[86]

\*3 臍帯血移植に関しては移植前治療、患者年齢、CD34 陽性細胞数などにより推奨度が異なる。

\*4 Myeloablative conditioning による臍帯血移植は HLA7/8 適合の非血縁者間骨髄移植、あるいは HLA1 座不適合血縁者間移植成績と同等である。Reduced intensity conditioning による臍帯血移植の成績は不良であるが、芽球の少ない寛解期での移植成績は、ほかの幹細胞ソースに匹敵する成績が期待できる。

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。前述の通り 2016 年には WHO 分類が改訂された[4]。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。MDS 周辺の骨髄造血障害疾患として ICUS, IDUS, CHIP, CCUS が挙げられるが[105] (NCCN guideline, ver2. 2019)、周辺疾患との鑑別は、染色体分析・遺伝子解析技術が進んだ現在も、骨髄の異形成の判定が重要な役割を果たす。異形成の判断に関してはなるべく客観的な指標を導入する必要があり、国際的なレベルでの標準化が進められている。この指針で紹介した表 4 はその成果といえる。また「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。異形成の判定や芽球のカウント方法について専門家間の判定の一致が高率に得られることが本研究班から示されている[11]。低形成 MDS ではそれ以外の MDS に比べ全生存率が高く、AML への進展率が低い一方、50 歳以上

では骨髄不全による死亡が増えることを示した[33][29]。予後や疾患の進展、治療適応も含め、周辺疾患についてもさらなる病態把握が望まれる。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、2008年のWHO分類の発表のあとにこれを基にしたWPSSが提唱された[6]。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。しかし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[148,152]。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ている。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、IPSS-Rが提唱された。また*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[55, 77]、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[7, 54, 149]。IPSS-Rに遺伝子異常を因子として加えた予後予測も提唱されている。今後IPSS-Rに基づく予後層別化に関する研究が進むこと、それによりIPSS-Rに基づく治療戦略、中でもintermediate群に対する治療選択の最適化が望まれる。本邦ではintermediate群の全生存率やAMLへの進展率は低リスク群に相当することが示されている[93]。

レナリドミドが奏効するとされる5q-症候群や[28]、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[120]、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。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[30]。

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26年の時点で、赤血球造血刺激因子製剤が認可された。しかし、MDSによる血小板減少例に対するトロンボポエチン受容体作動薬については第3相試験の当初芽球増加があり試験は中止になったものの、フォローアップでは急性骨髄性白血病発症率は有意差がなかった[150-152]。今後トロンボポエチン受容体作動薬についても臨床試験が望まれる。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。現在保険適用外ではあるが、2019年NCCNのガイドラインでは、5q-を伴わない低リスクMDSの貧血に対しても血清エリスロポエチン低値(500mIU/mL以下)の場合で赤血球造血刺激因子製剤不応の場合、レナリドミドを追加することを推奨している[106, 125]

(2019NCCNガイドライン)。また、高リスクMDSでは効果があまり期待できない一方、MDS-005試験(第3相試験)において低リスクMDSでは、赤血球造血刺激因子製剤が適応外の時にもレナリドミドは効果が期待できると報告されている[153,154]。血清エリスロポエチン(EPO)濃度が高値の低リスクMDS例に対して、免疫抑制療法の効果が期待しにくい際の治療法として、今後レナリドミドが選択肢の一つとなる可能性がある。前述の通り、低リスクMDSにおけるアザシチジンの役割も今後の検討課題である。アザシチジン不応例あるいは投与中の増悪例に対する治療は未解決の問題であり、rigosertibへの反応は両者で異なり治療抵抗性の機序が異なる可能性も示唆される[155]。移植非適応例では支持療法、イダマイシン・シタラビンによる古典的化学療法、新規薬剤の臨床試験、アザシチジン増量などの選択肢が考え得るが、アザシチジン後の治療戦略検討にあたり、治療抵抗性機序の解明も望まれる。

国内ではPLK-1/PI3K阻害薬であるrigosertibの第3相試験が進行しており、新規のメチル化阻害薬、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬であるpanobinostatなどは臨床試験が進行中である。他のPLK-1阻害薬、免疫系に作用するPD-1阻害薬・PDL-1阻害薬、エピゲノムに作用するIDH-1阻害薬・IDH-2阻害薬、スプライシング因子阻害薬なども海外で臨床試験が進行・承認も進んでいる。低リスクMDSに伴う貧血に対してTGF-β経路の阻害薬も第3試験が進行している[156, 157]。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。

遺伝子体細胞変異の解析による治療選択も今後研究が期待される。*TET2*変異例ではアザシチジンの治療効果が高いという報告がある[95]。がん遺伝子パネル検査が保険収載されるよう

になり，遺伝子変異解析やエピゲノム解析に基づく治療選択も今後期待される．

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．移植・移植以外の治療を比較した前方視的試験は不足しているが移植症例を対象とした CIBMTR スコアを用いたリスク分類も提唱された[158]．さらに移植後に微少残存病変に応じて DNA メチル化阻害剤を使用することで，再発を予防する試みがなされている[159]．移植前後の DNA メチル化阻害剤有用性も今後明らかにされる必要がある．

参考文献

1. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol, 1982. **51**(2): p. 189-99.
2. *World Health Organization Classification of Tumors : Pathology and Genetics, Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2001: IARC Press.
3. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, et al (eds) , *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008: IARC
4. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition)*. Revised 4th edition ed. 2017: IARC
5. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood, 1997. **89**(6): p. 2079-88.
6. Malcovati, L., et al., *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2007. **25**(23): p. 3503-10.
7. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012. **120**(12): p. 2454-65.
8. Brunning RD, B.J., 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*. 2001, Lyon: IARC.
9. Brunning R, O.A., Germing U, et al, *Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview*. In : *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, Lyon: IARC Press.
10. Valent, P., et al., *Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions*. Oncotarget, 2017. **8**(43): p. 73483-73500.
11. Matsuda, A., et al., *Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study*. Leuk Res, 2018. **74**: p. 137-143.
12. 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.
13. Matsuda A, Jinnai I, Miyazaki Y, Tomonaga M., *Proposals for a grading system for diagnostic accuracy of myelodysplastic syndromes*. Clinical Leukemia, 2008. **2**(2): p. 102-106.
14. Ishiyama, K., et al., *Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy*. Br J Haematol, 2002. **117**(3): p. 747-50.
15. Matsuda, A., et al., *Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes*. Blood, 2005. **106**(8): p. 2633-40.
16. Matsuda, A., 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**(8): p. 974-80.
17. Rosati, S., et al., *Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome*. Leukemia, 1996. **10**(1): p. 20-6.
18. Matsuda, A., et al., *Refractory anemia with severe dysplasia: clinical significance of morphological features in refractory anemia*. Leukemia, 1998. **12**(4): p. 482-5.
19. Matsuda, A., et al., *New system for assessing the prognosis of refractory anemia patients*. Leukemia, 1999. **13**(11): p. 1727-34.
20. Germing, U., et al., *Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA): a time-tested distinction*. Br J Haematol, 2000. **108**(4): p. 724-8.
21. Germing, U., et al., *Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 2006. **91**(12): p. 1596-604.
22. Matsuda, A., 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**(4): p. 678-86.

23. Goasguen, J.E., et al., *Quality control initiative on the evaluation of the dysmegakaryopoiesis in myeloid neoplasms: Difficulties in the assessment of dysplasia*. Leuk Res, 2016. **45**: p. 75-81.
24. Kawai, N., et al., *Proposal of criteria for dyserythropoiesis in the diagnosis of myelodysplastic syndromes*. Int J Hematol, 2016. **103**(2): p. 227-33.
25. Knipp, S., et al., *Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome*. Leuk Res, 2008. **32**(1): p. 33-7.
26. Toyama, K., et al., *Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan*. Leukemia, 1993. **7**(4): p. 499-508.
27. Tasaka, T., et al., *Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities: a nationwide survey in Japan*. Leukemia, 2008. **22**(10): p. 1874-81.
28. List, A., et al., *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion*. N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1456-65.
29. Kobayashi, T., et al., *A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study)*. Am J Hematol, 2017. **92**(12): p. 1324-1332.
30. Della Porta, M.G., et al., *Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 754-62.
31. Thiele, J., et al., *European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity*. Haematologica, 2005. **90**(8): p. 1128-32.
32. Bae, E., et al., *Differential diagnosis of myelofibrosis based on WHO 2008 criteria: acute panmyelosis with myelofibrosis, acute megakaryoblastic leukemia with myelofibrosis, primary myelofibrosis and myelodysplastic syndrome with myelofibrosis*. Int J Lab Hematol, 2013. **35**(6): p. 629-36.
33. Steensma, D.P., et al., *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes*. Blood, 2015. **126**(1): p. 9-16.
34. Valent, P. and H.P. Horny, *Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions*. Eur J Clin Invest, 2009. **39**(7): p. 548-53.
35. Valent, P., et al., *Normal bone marrow function over 6 years in a patient with dysplastic hematopoiesis and a complex karyotype*. Leuk Res, 2004. **28**(6): p. 651-5.
36. Lee, S.H., et al., *ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports*. Int J Lab Hematol, 2008. **30**(5): p. 349-64.
37. Hsu, A.P., et al., *Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome*. Blood, 2011. **118**(10): p. 2653-5.
38. Romano, A.A., et al., *Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines*. Pediatrics, 2010. **126**(4): p. 746-59.
39. Arora, H., et al., *Bloom syndrome*. Int J Dermatol, 2014. **53**(7): p. 798-802.
40. Polprasert, C., et al., *Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms*. Cancer Cell, 2015. **27**(5): p. 658-70.
41. Iwanaga, M., et al., *Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors*. J Clin Oncol, 2011. **29**(4): p. 428-34.
42. Gundestrup, M., et al., *Cytogenetics of myelodysplasia and acute myeloid leukaemia in aircrew and people treated with radiotherapy*. Lancet, 2000. **356**(9248): p. 2158.
43. Schnatter, A.R., et al., *Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(22): p. 1724-37.
44. Tong, H., et al., *A Meta-Analysis of the Relationship between Cigarette Smoking and Incidence of Myelodysplastic Syndromes*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e67537.
45. Yoshizato, T., et al., *Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia*. N Engl J Med, 2015. **373**(1): p. 35-47.
46. Kwok, B., et al., *MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance*. Blood, 2015. **126**(21): p. 2355-61.



47. Lindsley, R.C., et al., *Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations*. Blood, 2015. **125**(9): p. 1367-76.
48. Busque, L., et al., *Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis*. Nat Genet, 2012. **44**(11): p. 1179-81.
49. Jaiswal, S., et al., *Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes*. N Engl J Med, 2014. **371**(26): p. 2488-98.
50. Genovese, G., et al., *Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence*. N Engl J Med, 2014. **371**(26): p. 2477-87.
51. Jaiswal, S., et al., *Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease*. N Engl J Med, 2017. **377**(2): p. 111-121.
52. Fuster, J.J., et al., *Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice*. Science, 2017. **355**(6327): p. 842-847.
53. Yoshida, K., et al., *Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia*. Nature, 2011. **478**(7367): p. 64-9.
54. Bejar, R., et al., *Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes*. N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2496-506.
55. Papaemmanuil, E., et al., *Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes*. Blood, 2013. **122**(22): p. 3616-27; quiz 3699.
56. Christopeit, M., et al., *Relapse assessment following allogeneic SCT in patients with MDS and AML*. Ann Hematol, 2014. **93**(7): p. 1097-110.
57. Malcovati, L., et al., *Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia*. Blood, 2014. **124**(9): p. 1513-21.
58. Bejar, R., et al., *Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2012. **30**(27): p. 3376-82.
59. Haferlach, T., et al., *Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2014. **28**(2): p. 241-7.
60. Langemeijer, S.M., et al., *Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes*. Nat Genet, 2009. **41**(7): p. 838-42.
61. Figueroa, M.E., et al., *Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation*. Cancer Cell, 2010. **18**(6): p. 553-67.
62. Abdel-Wahab, O., *Genetics of the myeloproliferative neoplasms*. Curr Opin Hematol, 2011. **18**(2): p. 117-23.
63. Nikoloski, G., et al., *Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes*. Nat Genet, 2010. **42**(8): p. 665-7.
64. Thol, F., et al., *Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2011. **29**(18): p. 2499-506.
65. Kon, A., et al., *Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms*. Nat Genet, 2013. **45**(10): p. 1232-7.
66. Ebert, B.L., et al., *Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen*. Nature, 2008. **451**(7176): p. 335-9.
67. Starczynowski, D.T., et al., *Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype*. Nat Med, 2010. **16**(1): p. 49-58.
68. Wong, T.N., et al., *Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia*. Nature, 2015. **518**(7540): p. 552-555.
69. Fang, J., et al., *TRAF6 Mediates Basal Activation of NF-kappaB Necessary for Hematopoietic Stem Cell Homeostasis*. Cell Rep, 2018. **22**(5): p. 1250-1262.
70. Varney, M.E., et al., *Loss of Tifab, a del(5q) MDS gene, alters hematopoiesis through derepression of Toll-like receptor-TRAF6 signaling*. J Exp Med, 2015. **212**(11): p. 1967-85.
71. Schneider, R.K., et al., *Rps14 haploinsufficiency causes a block in erythroid differentiation mediated by S100A8 and S100A9*. Nat Med, 2016. **22**(3): p. 288-97.
72. Raaijmakers, M.H., et al., *Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia*. Nature, 2010. **464**(7290): p. 852-7.
73. Zambetti, N.A., et al., *Mesenchymal Inflammation Drives Genotoxic Stress in Hematopoietic Stem Cells and Predicts Disease Evolution in Human Pre-leukemia*. Cell Stem Cell, 2016. **19**(5): p. 613-627.

74. Kode, A., et al., *Leukaemogenesis induced by an activating beta-catenin mutation in osteoblasts*. *Nature*, 2014. **506**(7487): p. 240-4.
75. Medyouf, H., et al., *Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit*. *Cell Stem Cell*, 2014. **14**(6): p. 824-37.
76. Malcovati, L., et al., *Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia*. *Blood*, 2017. **129**(25): p. 3371-3378.
77. Makishima, H., et al., *Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes*. *Nat Genet*, 2017. **49**(2): p. 204-212.
78. 吉田弥太郎, ほ., 1997年度不応性貧血全国実態調査 厚生科学研究・血液系疾患調査研究班 特発性造血障害調査分科会平成9年度研究業績報告書. 1998. p. 29-30.
79. 通山 薫, ほ., 不応性貧血症例の新規登録の報告. 厚生労働科学研究・特発性造血障害調査研究班平成15年度研究業績報告書. 2004. p. 102-103.
80. Chihara, D., et al., *Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan*. *J Epidemiol*, 2014. **24**(6): p. 469-73.
81. Westers, T.M., et al., *Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group*. *Leukemia*, 2012. **26**(7): p. 1730-41.
82. Wang, H., et al., *Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome*. *Blood*, 2002. **100**(12): p. 3897-902.
83. Malcovati, L., 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**(10): p. 1433-40.
84. Kantarjian, H., 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**(6): p. 1351-61.
85. Komrokji, R.S., et al., *Validation of the MD Anderson Prognostic Risk Model for patients with myelodysplastic syndrome*. *Cancer*, 2012. **118**(10): p. 2659-64.
86. Pfeilstocker, M., et al., *Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS*. *Blood*, 2016. **128**(7): p. 902-10.
87. Mishra, A., et al., *Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes*. *Am J Hematol*, 2013. **88**(7): p. 566-70.
88. Voso, M.T., et al., *Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(21): p. 2671-7.
89. Neukirchen, J., et al., *Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study*. *Leuk Res*, 2014. **38**(1): p. 57-64.
90. de Swart, L., et al., *Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry*. *Br J Haematol*, 2015. **170**(3): p. 372-83.
91. Ok, C.Y., et al., *Application of the international prognostic scoring system-revised in therapy-related myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia*. *Leukemia*, 2014. **28**(1): p. 185-9.
92. Della Porta, M.G., et al., *Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R*. *Blood*, 2014. **123**(15): p. 2333-42.
93. Kawabata, H., et al., *Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry*. *Int J Hematol*, 2017. **106**(3): p. 375-384.
94. Itzykson, R., et al., *Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias*. *Leukemia*, 2011. **25**(7): p. 1147-52.
95. Bejar, R., et al., *TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in*

- myelodysplastic syndrome patients*. *Blood*, 2014. **124**(17): p. 2705-12.
96. Jadersten, M., et al., *TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(15): p. 1971-9.
  97. Lindsley, R.C., et al., *Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(6): p. 536-547.
  98. Yoshizato, T., et al., *Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation*. *Blood*, 2017. **129**(17): p. 2347-2358.
  99. Miyazaki, Y., et al., *Differing clinical features between Japanese and Caucasian patients with myelodysplastic syndromes: Analysis from the International Working Group for Prognosis of MDS*. *Leuk Res*, 2018. **73**: p. 51-57.
  100. 6. 骨髓異形成症候群 造血器腫瘍診療ガイドライン 一般社団法人日本血液学会編 2018年 144-165.
  101. 大橋 一輝 , ほか., 日本造血細胞移植学会ガイドライン 骨髓異形成症候群・骨髓増殖性腫瘍 (成人) (第3版) . 2018.
  102. Alessandrino, E.P., 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**(12): p. 1286-306.
  103. Santini, V., et al., *Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines*. *Leuk Res*, 2010. **34**(12): p. 1576-88.
  104. Bowen, D., et al., *Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol*, 2003. **120**(2): p. 187-200.
  105. Killick, S.B., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol*, 2014. **164**(4): p. 503-25.
  106. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myelodysplastic Syndromes*. 2019.
  107. Oosterveld, M., 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**(1): p. 81-9.
  108. Haase, D., 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**(13): p. 4385-95.
  109. Borgna-Pignatti, C., et al., *Subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients affected by onco-hematologic diseases and iron overload*. *Haematologica*, 1998. **83**(9): p. 788-90.
  110. 小澤敬也, 輸血後鉄過剰症の診療ガイド. 2008.
  111. Hellstrom-Lindberg, E., *Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies*. *Br J Haematol*, 1995. **89**(1): p. 67-71.
  112. Hellstrom-Lindberg, E., 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**(1): p. 68-75.
  113. Musto, P., et al., *Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol*, 2005. **128**(2): p. 204-9.
  114. Jang, J.H., et al., *A randomized controlled trial comparing darbepoetin alfa doses in red blood cell transfusion-dependent patients with low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes*. *Int J Hematol*, 2015. **102**(4): p. 401-12.
  115. Park, S., et al., *Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience*. *Blood*, 2008. **111**(2): p. 574-82.
  116. Jadersten, M., et al., *Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3607-13.
  117. Platzbecker, U., et al., *A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes*. *Leukemia*, 2017. **31**(9): p. 1944-1950.
  118. Negrin, R.S., et al., *Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor*. *Blood*, 1990. **76**(1): p.

- 36-43.
119. Kantarjian, H., et al., *Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia*. J Clin Oncol, 2010. **28**(3): p. 437-44.
  120. Ishikawa, T., 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**(2): p. 150-7.
  121. Molldrem, J.J., et al., *Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes*. Ann Intern Med, 2002. **137**(3): p. 156-63.
  122. Steensma, D.P., et al., *Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome*. Blood, 2003. **101**(6): p. 2156-8.
  123. Sloand, E.M., et al., *Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy*. J Clin Oncol, 2008. **26**(15): p. 2505-11.
  124. Raza, A., 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**(1): p. 86-93.
  125. Toma, A., et al., *Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion*. Leukemia, 2016. **30**(4): p. 897-905.
  126. Harada, H., 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**(3): p. 353-360.
  127. Silverman, L.R., 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**(10): p. 2429-40.
  128. Gotze, K., et al., *Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group*. Ann Hematol, 2010. **89**(9): p. 841-50.
  129. Cutler, C.S., 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**(2): p. 579-85.
  130. Sierra, J., et al., *Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia*. Blood, 2002. **100**(6): p. 1997-2004.
  131. Sorrow, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT*. Blood, 2005. **106**(8): p. 2912-9.
  132. Bornhauser, M., et al., *Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells*. Blood, 2003. **102**(3): p. 820-6.
  133. Anderson, J.E., et al., *Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors*. Blood, 1996. **87**(1): p. 51-8.
  134. Deeg, H.J., et al., *Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age*. Blood, 2000. **95**(4): p. 1188-94.
  135. Nevill, T.J., et al., *Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation*. Blood, 1998. **92**(6): p. 1910-7.
  136. Anderson, J.E., et al., *Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy*. Blood, 1997. **89**(7): p. 2578-85.
  137. Ooi, J., et al., *Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome*. Blood, 2003. **101**(12): p. 4711-3.
  138. Ichinohe, T., 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**(12): p. 3821-8.
  139. de Lima, 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**(3): p. 865-72.
140. Martino, 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**(3): p. 836-46.
141. Gerds, A.T., et al., *Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS.* Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(8): p. 1211-8.
142. Damaj, G., et al., *Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies.* J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4533-40.
143. Fenaux, P., 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**(3): p. 223-32.
144. Uchida, T., et al., *Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes.* Cancer Sci, 2011. **102**(9): p. 1680-6.
145. Kantarjian, H., 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**(5): p. 1099-109.
146. Morita, 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**(1): p. 97-103.
147. Scott, B.L. and E. Estey, *Management of myelodysplastic syndromes: 2008 update.* Oncology (Williston Park), 2008. **22**(12): p. 1344-52.
148. Gondek, L.P., et al., *Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD, and MDS-derived AML.* Blood, 2008. **111**(3): p. 1534-42.
149. Malcovati, L., et al., *SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts.* Blood, 2015. **126**(2): p. 233-41.
150. Sekeres, M.A., et al., *Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes.* Cancer, 2011. **117**(5): p. 992-1000.
151. Giagounidis, A., et al., *Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia.* Cancer, 2014. **120**(12): p. 1838-46.
152. Fenaux, P., et al., *Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy.* Br J Haematol, 2017. **178**(6): p. 906-913.
153. Ades, L., et al., *Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study.* Blood, 2009. **113**(17): p. 3947-52.
154. Garcia-Manero, G., et al., *Clinical Benefit-Risk Profile of Lenalidomide in Patients With Lower-risk Myelodysplastic Syndromes Without del(5q): Results of a Phase III Trial.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019. **19**(4): p. 213-219.e4.
155. Garcia-Manero, G., et al., *Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2016. **17**(4): p. 496-508.
156. Komrokji, R., et al., *Sotatercept with long-term extension for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase 2, dose-ranging trial.* Lancet Haematol, 2018. **5**(2): p. e63-e72.
157. Platzbecker, U., et al., *Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study.* Lancet Oncol, 2017. **18**(10): p. 1338-1347.
158. Shaffer, B.C., et al., *Scoring System Prognostic of Outcome in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome.* J Clin Oncol, 2016. **34**(16): p. 1864-71.

159. Platzbecker, U., et al., *Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(12): p. 1668-1679.
160. Fenaux P, et al., *A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q*. *Blood*, 2011. 118(14):p. 3765-76.