

骨髓異形成症候群診療の参照ガイド 令和4年度改訂版

骨髓異形成症候群の診断基準と診療の参照ガイド
改訂版作成のためのワーキンググループ

(責任者)

宮崎泰司 長崎大学原爆後障害医療研究所

(メンバー)

川端 浩	京都医療センター血液内科
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
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
中崎 久美	国際医療福祉大学三田病院血液内科
南谷 泰仁	東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科
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
森田 泰慶	近畿大学医学部血液・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5年(2023年)2月

目次

1 章	緒言	4
2 章	疾患概念	4
3 章	診断	6
	1) 診断基準	6
	2) 鑑別診断	9
	3) 細胞形態学的評価	11
	4) 染色体および遺伝子	13
	5) 診断アルゴリズム	15
	6) 病型分類	
	(1) FAB 分類	18
	(2) WHO 分類 (第 3 版から第 4 版改訂版まで)	19
	(3) MDS/MPN	23
	(4) 治療関連骨髄性腫瘍	25
	(5) 診断と病型分類に関する補足事項	25
	補) WHO 分類第 5 版および ICC について	29
4 章	病因・病態	32
5 章	疫学	38
6 章	臨床像	39
7 章	検査所見	39
	1) 末梢血液所見	39
	2) 骨髄所見	40
	3) 骨髄染色体核型所見と改訂国際予後スコアリングシステム (IPSS-R) に基づく区分	41
	4) その他	43
8 章	予後	44
	1) 国際予後スコア化システム International Prognostic Scoring System (IPSS)	44
	2) WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)	45
	3) M. D. Anderson がんセンターの予後予測システム	46
	4) LR-PSS	47
	5) IPSS 改訂版 (IPSS-R)	47
	6) CMML の予後予測	50
	7) 遺伝子変異による予後予測	51
9 章	治療指針	53
	1) 総論	
	(1) 指針作成の根拠	53
	(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	53

2)	リスクによる層別化	54
3)	低リスク群骨髓異形成症候群	54
1.	保存的治療	55
2.	免疫抑制療法	57
3.	薬物療法	57
4.	造血幹細胞移植	59
4)	高リスク群骨髓異形成症候群	59
1.	造血幹細胞移植	60
2.	アザシチジン	61
3.	化学療法	61
10 章	未解決の問題と将来展望	63
	文献	65

第1章 緒言

骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) は、1930 年代に栄養補充に反応しない「不応性貧血 (refractory anemia)」として記載され、1940 年末にはその「不応性貧血」は急性骨髄性白血病に進展し得ることが示された。現在では、MDS は造血幹細胞腫瘍であり、初期には血球形態異常 (dysplasia : 異形成)、血球減少を、後期には白血病への進展を主病像とする疾患であることが明らかにされている。MDS の病像、病態及び予後は症例毎に多様である。MDS の分類は、French-American-British (FAB) 分類 (1982 年) [1], World Health Organization (WHO) 分類第 3 版 (2001 年) [2], 第 4 版 (2008 年) [3], 第 4 版改訂版 (2017 年) [4] と更新されて来た。特に、最新の第 4 版改訂版では、歴史的な「不応性貧血」の名前が削除され、遺伝子変異が初めて分類に採用された (MDS-RS の *SF3B1* 変異) ことが記憶に新しい。この間、ゲノム解析技術の進歩とともに MDS の分子病態の理解が飛躍的に進み、日本人の研究者の貢献が大なることを忘れることは出来ない。一方、MDS はその臨床経過が多様であることから、治療戦略を立案するには予後を予測することが重要である。従来、予後予測に用いられて来たのは、FAB 分類に基づいた IPSS [5], WHO 分類に基づいた WPSS であり [6], 現在では IPSS の改訂版 (revised IPSS, IPSS-R) [7] が定着している。しかしながら、分子病態の理解の進歩にも関わらず、MDS の治療の選択肢は未だに限定的である。造血幹細胞移植非適応の患者へのさらなる分子治療の導入が待たれる。最後に、本「MDS の診療の参照ガイド」は、これまでの「特発性造血障害に関する調査研究」班の研究成果を踏まえた教科書的な記述で構成されている。Minds に準拠した治療選択に関しては、日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン「骨髓異形成症候群 (MDS)」を参考にして頂きたい。

第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誘導され、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。日本全国では 1 年間に約 6,000 人が診断される。罹患率は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 の診断には、1 系統以上の持続的な血球減少と骨髓造血細胞における異形成の存在とが鍵となる。また MDS の分類は、異形成の系統数、環状鉄芽球の有無、骨髓や末梢血での芽球割合、細胞遺伝学的異常の有無と種類を基にしておこなわれる。

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 版改訂版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述べられている。MDS の診断における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”や“refractory cytopenia”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計算法が大きく変更されている。基本的に芽球は骨髓の全有核細胞に対する割合のみで評価されるようになり、非赤芽球系細胞に対する芽球の割合が 20%以上を占める場合でも全有核細胞に対する芽球の割合が 20%未満であれば、MDS と診断されるようになっている。核型(染色体異常)においては 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))。従来の低形成 MDS (hypoplastic MDS) や線維化を伴う MDS (MDS with fibrosis) は WHO 分類の亜型として含まれていない。

他の骨髓系腫瘍と同様に、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。

このような背景から、MDS の前段階 (precursor conditions) として、CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) と CCUS (clonal cytopenia of undetermined significance) とが提唱されている。CHIP は、末梢血の細胞数は正常であるが、骨髓系腫瘍でしばしば認められる遺伝子体細胞変異が少なくとも 2%以上の変異アレル頻度で認める状態、CCUS は、1 系統以上の血球減少があり、骨髓系腫瘍でしばしば認められる遺伝子変異を少なくとも 20%以上の変異アレル頻度で認め、MDS の診断基準には不十分な状態(骨髓細胞の 10%以上における異形成の存在、芽球の増加、MDS に特徴的な染色体変化をいずれも認めない)と定義されている。造血幹細胞など未熟な造血細胞にまず増殖に有利となるドライバー遺伝子変異が起こり、その後遺伝子変異が蓄積してクローナル造血が誘導されて CHIP 期に入り、さらにクローナル造血が拡大して骨髓内で支配的となって CCUS や MDS へと進行すると考えられている。

日本血液学会では 2021 年度に造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインを策定し、疾患・病期別パネル検査の推奨度を記載している。MDS においては、初発時の診断において、1) WHO 分類に基づいた亜型診断を行うためには、例えば MDS-RS における *SF3B1* 変異の有無など、遺伝子異常のプロファイリングが必要であること、2) AML・MDS/MPN・再生不良性貧血などの造血器腫瘍類縁疾患との鑑別にパネル検査による網羅的解析が有用であること、3) MDS 発症と関連する生殖細胞系列の病的変異の有無を判定できることから遺伝子パネル検査の施行が強く推奨されている。また、予後予測に関しては IPSS または IPSS-R が汎用されているが、予後良好な変異として挙げられていた *SF3B1* は併存するゲノム異

常で予後が細分化され[8]、予後不良な変異として *TP53* など一部の遺伝子異常と予後との関連が確立されており、造血幹細胞移植の適応を決めるうえで、パネル検査が推奨されている。

表 1 骨髓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(白血病移行期を除けば通常は 10%未満)
AML	白血球数は様々、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

第 3 章 診断

1) 診断基準

MDS の疾患概念は AML, MPN, MDS/MPN, AA の疾患概念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。WHO 分類第 3 版での MDS の病型分類[9]は、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つつ、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 分類は 2008 年に第 4 版[3]として改訂され、MDS の病型分類[10]にも若干の改訂があった。さらに、2017 年に WHO 分類第 4 版改訂版が正式に公表された[4]。FAB 分類と WHO 分類では 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[11]を加味したものとした (表 2)。

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（令和4年度改訂）

1. 臨床所見として、慢性貧血を主とし、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。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/ μ L 未満、血小板数 15 万/ μ 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/ μ L < 好中球数 < 1800/ μ L, 10 万/ μ L < 血小板数 < 15 万/ μ 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 / μ L 未満である。
 - 4) t(8;21)(q22q22.1), inv(16)(p13.1q22) または t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q24.1;q21.2)の染色体異常を認めない。PML::RARA キメラ遺伝子を認めない。
- 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（表 7）が証明できる。
 - 2) 網羅的ゲノム解析で、ゲノム異常が証明できる。
 - 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(\geq 10%)など)
 - 4) 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.によって骨髓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、骨髓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、骨髓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。補助基準は骨髓異形成症候群あるいは骨髓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なない。WHO 分類では治療関連骨髓性腫瘍 (therapy-related myeloid neoplasms) として別のカテゴリーに分類される。

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/ μ L 未満が相当数観察され 1,500/ μ 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/ μ 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 分類のうち、慢性骨髓単球性白血病 (CMML) や、血小板増多がみられる一部の RARS など、骨髓異形成症候群と骨髓増殖性腫瘍の特徴を併せ持つ病型については、WHO 分類では骨髓異形成症候群ではなく骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍 (MDS/MPN) という別のカテゴリーに分類される。

注 6. WHO 分類では、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。

2) 鑑別診断

慢性の血球減少を呈し、反応性の形態異常をきたしうる除外すべき疾患として、感染性疾患（結核、感染性心内膜炎、HIV 感染など）、炎症性疾患（SLE、サルコイドーシス、炎症性腸疾患など）、アルコール過剰摂取、薬剤性血球減少症（抗結核薬など）、栄養障害（銅欠乏、葉酸欠乏など）、肝疾患のほか、先天性の造血異常、悪性貧血、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、血球貪食症候群などの造血器疾患があげられる（表3）。MDS の診断に際しては、これらを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（図1）。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 cytopenia of unknown significance (CCUS)” [11]や、特発性血小板減少性紫斑病（免疫性血小板減少症）、原発性骨髄線維症などは鑑別に経過観察を要する場合がある。骨髄異形成症候群と鑑別すべき疾患と病態を表3に示す。なお、“clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP)”もMDSの前段階と考えられているが、定義上、血液異常を伴わないため、一般診療では鑑別診断には挙がらないことになる。

表3 骨髄異形成症候群と鑑別すべき疾患と病態

疾患と病態

巨赤芽球性貧血（ビタミン B₁₂/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

癌の骨髄転移

白血病（例：急性骨髄性白血病）

骨髓異形成症候群 診療の参照ガイド

骨髓増殖性腫瘍（例：原発性骨髓線維症）

再生不良性貧血

発作性夜間へモグロビン尿症

idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS)

idiopathic dysplasia of unknown significance (IDUS)

clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP)：ゲノム検査等で判明した場合

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

3) 細胞形態学的評価

MDS の診断には細胞形態学的評価が極めて重要である。形態学的異形成の分類と、異形成の程度の区分について、表4、および、表5に示す。細胞形態学的評価には、客観性の担保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、熟練した検鏡者間ではほぼ一致した[12]。また、細胞形態学的評価のための artificial intelligence (AI) も開発されている[13]。しかしながら、形態的異形成は必ずしもクローン性造血の証拠とはならない。赤芽球の異形成は、環状鉄芽球以外は MDS の診断において有用性が低いことも報告されている[14]。

WHO 分類では、各系統で異形成ありと判定する閾値を 10%としている。しかしながら、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[15]では、巨核球の異形成の閾値を WHO 分類の 10%から 20 または 25%に引き上げることにについて検討された。また、赤芽球系でも、閾値を再考すべきとする報告がある[16]。

骨髓カウントと芽球比率の求め方については、2008 年に International Council for Standardization in Hematology (ICSH) により、FAB 分類の骨髓全有核細胞 (all marrow nucleated cells : ANC) と若干異なる定義の骨髓有核細胞分類 (BM nucleated differential cell count : NDC) が示され、WHO 分類第4版では、骨髓カウントと骨髓の芽球比率の求め方にこの NDC が採用されている[17]。詳細は「7. 検査所見」を参照のこと。

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[18, 19]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[18,19]の一部改変）

High

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% (SF3B1 遺伝子変異がある場合は \geq 5%)
-

Intermediate

2~3 系統で異形成 (カテゴリー A と B の合計) \geq 10%

Low

1 系統で異形成 (カテゴリー A と B の合計) \geq 10%

Minimal

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

4) 染色体および遺伝子

MDS の診断の参考となる染色体異常と遺伝子変異をそれぞれ表 6, 表 7 に示す.

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[4])

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%	25-30%	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[4]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 [20].

表 7 MDS にみられる遺伝子変異 (5%以上の頻度でみられるもの) [4]

遺伝子名	経路	頻度	予後への影響
<i>SF3B1</i> ^a	RNA スプライシング	20-30%	良好
<i>TET2</i> ^a	DNA メチル化	20-30%	報告により不定
<i>ASXL1</i> ^a	ヒストン修飾	15-20%	不良
<i>SRSF2</i> ^a	RNA スプライシング	~15%	不良
<i>DNMT3A</i> ^a	DNA メチル化	~10%	不良
<i>RUNX1</i>	転写因子	~10%	不良

<i>U2AF1^a</i>	RNA スプライシング	5-10%	不良
<i>TP53^a</i>	腫瘍抑制	5-10%	不良
<i>EZH2</i>	ヒストン修飾	5-10%	不良
<i>ZRSR2</i>	RNA スプライシング	5-10%	報告により不定
<i>STAG2</i>	コヒーシン複合体	5-7%	不良
<i>IDH1/IDH2</i>	DNA メチル化・ヒストン修飾	~5%	報告により不定
<i>CBL^a</i>	シグナル伝達	~5%	不良
<i>NRAS</i>	シグナル伝達	~5%	不良
<i>BCOR^a</i>	ポリコム複合体	~5%	不良

^a これらの遺伝子の変異は健常者の一部にみられるクローン性の造血細胞においても報告されている (Clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP).

5) 診断アルゴリズム

末梢血検査で1系統以上に持続的な血球減少を認める場合、もしくは末梢血に芽球や好中球の異形成を認める場合には、MDSおよび類縁疾患を疑って、病歴聴取、身体診察、血液・尿検査、画像検査、骨髄検査などを通して精査を進める。特に末梢血に芽球を認める場合は急性白血病の可能性もあり、できるだけすみやかに骨髄検査を行う(図1)。

異形成が1系統のみでクローン性を証明できない(たとえば、正常核型)場合のMDSの診断には、6ヵ月程度の観察期間が必要である。

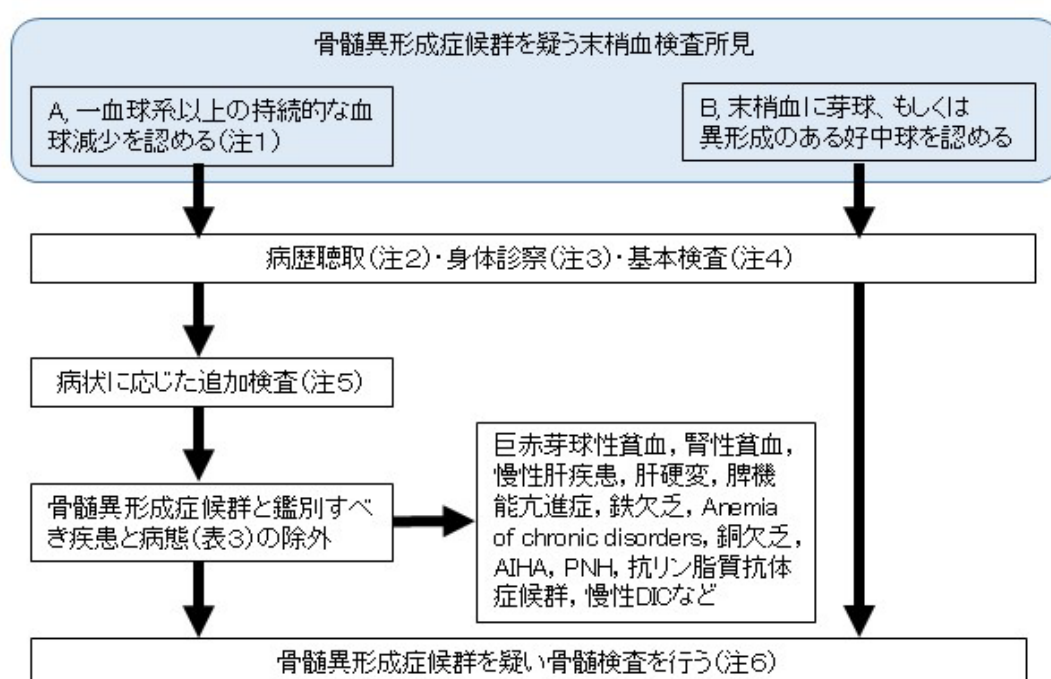


図1 MDSの診断のためのワークアップの手順

注1:成人では

- ・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/ μ L未満
- ・血小板数 15万/ μ L未満

注2:現病歴では貧血や出血傾向、発熱などの自覚症状や、慢性腎臓病や肝疾患などの併存疾患の有無、既往歴では消化管の手術歴など、家族歴では血液疾患の有無、生活歴では食習慣、アルコール量、亜鉛サプリメントを含めた常用薬の有無などについて聴取する。

注3：皮疹（紫斑や結節性紅斑など）の有無，口腔内観察（扁桃腫大，舌炎，粘膜出血，歯肉腫脹の有無など），胸部聴診，腹部触診（特に肝脾腫の有無），表在リンパ節触診，浮腫の有無をチェックする．多発関節腫脹などの膠原病を疑う所見についても見逃さない．MDS では結節性紅斑などの皮疹や，リウマチ性多発筋痛症，再発性多発軟骨炎，ベーチェット病，スーイト病などの自己免疫疾患を合併することがある．こういった症例では染色体異常トリソミー8を伴う頻度が高い[21]．*UBA1* 変異によるVEXAS 症候群では特徴的な形態異常（細胞質に空胞）を伴う MDS と自己免疫疾患をしばしば合併する[22, 23]．

注4：基本検査には以下の項目が含まれる．

- 検尿（蛋白尿，ヘモグロビン尿の有無）
- 便ヘモグロビン
- 血算（網赤血球数を含む），白血球分画，末梢血像目視
 - MDS では MCV が正常よりやや大きくなることが多い．
 - 血算のほかに末梢血スメア標本の形態観察は重要である．顆粒球系の形態異常（低分葉好中球，脱顆粒好中球，骨髓芽球などの幼若細胞）や，赤血球の形態異常（大小不同，破碎赤血球，涙滴赤血球，ハウエル・ジョリー小体，好塩基性斑点，有核赤血球など），巨大血小板，大顆粒リンパ球（LGL）などは MDS を疑ったり他の疾患との鑑別を行ったりする際の参考になる．
- 生化学検査（BUN，クレアチニン，尿酸，AST，ALT，LD など）
 - 腎機能の低下があれば腎性貧血も疑われる（EPO 検査は必須）．
 - 肝機能が正常で LD が高値の場合は，溶血性貧血，悪性リンパ腫，急性白血病，骨髓異形成症候群，悪性貧血などの血液疾患の可能性が高くなる．
- 凝固検査（プロトロンビン時間，APTT，フィブリノーゲン，FDP または D-dimer）
 - 血球減少に DIC を合併している場合は急性前骨髓球性白血病も考えられるので早急に骨髓検査を実施し，診断を急ぐ必要がある．
- CRP
- 免疫グロブリン検査（IgG，IgA，IgM，血清蛋白電気泳動）
 - 多発性骨髓腫や原発性マクログロブリン血症などの鑑別に有用
 - 血清鉄，総鉄結合能，血清フェリチン
 - フェリチンは非特異的な炎症と貯蔵鉄のマーカーで，MDS では予後との関連が示唆されている．
 - フェリチンが異常高値であれば血球貪食症候群などのマクロファージ活性化症候群も鑑別に上がり骨髓検査の適応がある．
- 血清ビタミン B₁₂/葉酸
 - ビタミン剤投与や輸血を受ける前の検体で調べる．

- 血清ハプトグロビン
 - 溶血性貧血や赤血球無効造血で低下する
- 直接クームス試験
- EPO
 - 腎性貧血では貧血の程度のわりに低値に，再生不良性貧血では異常高値になる．
- 胸部 Xp
 - MDS では，間質性肺炎，器質性肺炎，肺胞蛋白症などを合併することがある．
 - 胃胞の位置を確認することにより脾腫の存在を推定できることがある．

注5：病状に応じた追加検査の例

自己免疫疾患による血球減少が否定できない場合

- 抗核抗体，リウマチ因子，補体など

血小板減少単独の場合

- 抗カルジオリピン抗体，ループスアンチコアグラント

甲状腺機能低下症が疑われる場合（高脂血症，高CK血症など）

- TSH，FT4，FT3

血管内容血が疑われる場合（LD 高値・ヘモグロビン尿など）

- フローサイトメトリーによるPNH型血球検査

（なお，特発性再生不良性貧血の半数以上にPNH型血球の微小クローンがみられ，これが免疫抑制薬への反応性を予想する指標となっている．低リスクMDSでも高感度フローサイトメトリーによってしばしばこういったPNH型血球が検出され，検出されれば免疫抑制療法への反応性を示唆する．可能であれば高感度法によるPNH血球検査を実施する）

消化管の手術歴，低栄養状態，もしくは亜鉛のサプリメントを内服している場合

- 血清銅（銅欠乏症では環状鉄芽球，脱顆粒好中球，赤芽球や骨髄球の細胞質に空胞など，MDSに類似した形態異常をきたすことがある．特に好中球減少と貧血に加えて神経症状がみられる場合は銅欠乏症も鑑別に上がる．）

消化器症状がみられる場合，および，悪性貧血が疑われる場合

- 消化管内視鏡（萎縮性胃炎，出血性病変，炎症性腸疾患など検索）

末梢血のリンパ球（特に大顆粒リンパ球（LGL））が増加している場合

- サザンブロット法によるTCRC β 1と γ 鎖の再構成検査（大顆粒リンパ球性白血病の除外のため．ただし，低リスクMDSにおいてもクローン性のLGLの増加を認めることがある．）

注6：骨髄検査における解析項目

- 骨髄塗抹標本検鏡（少なくともMay-Grunwald-GiemsaもしくはWrite-Giemsa染色，ペルオキシダーゼ染色，鉄染色）

- 染色体分析（G-band 法は必須）
- フローサイトメトリーによる細胞表面抗原解析（CD45-gating 法など）
- 骨髓クロット標本の病理組織検査（可能であれば p53 免染）
- 可能な限り骨髓生検標本の病理組織検査（骨髓ドライタップの場合は必須）
- もし可能であれば造血器腫瘍遺伝子変異のパネル解析

6) 病型分類

(1) FAB 分類

FAB 分類では、骨髓での芽球比率が 30%未満のものを MDS, 30%以上の場合は AML と診断していた[1]。また、骨髓の全有核細胞（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 AML-M6 と診断し、30%未満の場合にのみ MDS としていた（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 分類における MDS の病型分類は、表 8 に示す 5 型に分けられる。

表 8 FAB 分類による骨髓異形成症候群の分類（文献[1]）

病型	末梢血所見	骨髓所見
RA	芽球 1 %未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球 15%未満*
RARS	芽球 1 %未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球 15%以上*
RAEB	芽球 5%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	芽球 5～19% Auer 小体 (-)
RAEB-t	芽球 5%以上 Auer 小体 (±)	芽球 20～29% Auer 小体 (±)
CMML	芽球 5%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 以上	芽球 20%未満

不応性貧血(refractory anemia, RA), 環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ringed sideroblasts, RARS), 芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts, RAEB), 移行期の芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts in transformation, RAEB-t), 慢性骨髓単球性白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)

* 骨髓全有核細胞に占める比率

(2) WHO 分類 (第3版から第4版改訂版まで)

WHO 分類第3版では、各系統で異形成ありと判定する閾値が10%であることが明示された。また、FAB 分類からの大きな変更点として、骨髓あるいは末梢血での芽球比率が20%以上の場合はAMLとすること、CMMLがMDS/MPDのサブグループに組み込まれたことがあげられる。なお、 $t(8;21)(q22;q22)$; (*RUNX1::RUNX1T1*), $t(15;17)(q24;q12)$; (*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に分類されることとなった。その他、WHO 分類第3版ではRAおよびRARSについて、異形成が多血球系に及ぶ場合は、それぞれ多血球系異形成を伴う不応性血球減少症 (refractory cytopenia with multilineage dysplasia: RCMD) および多血球系異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症 (refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts: RCMD-RS) に細分類された。また、RAEBは骨髓での芽球比率などによりRAEB-1とRAEB-2に分割され、分類不能型骨髓異形成症候群 (MDS, unclassifiable: MDS-U) および染色体異常 $del(5q)$ を伴うMDS (MDS associated with isolated $del(5q)$ chromosome abnormality: 5q-syndrome) のカテゴリーが新設された[9]。

WHO 分類第4版では、名称と異形成の種類などに若干の変更があった。病型に関しては、(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) が包含された。本病型は、第4版改訂版では名称がMDS-SLDに改訂されている。(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となった。(c) 芽球増加がなく(末梢血1%未満、骨髓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に分類された。(d) 新たに小児骨髓異形成症候群 (childhood MDS) 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版への主要な変更点であった[3]。

第4版改訂版では、refractory cytopenia (RC) や refractory anemia (RA) という用語が廃止され、従来のRCUD, RCMD, RARSに相当する用語としてそれぞれMDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD), MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD), MDS with ring sideroblasts (MDS-RS) が採用された。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こととなった。また、*SF3B1* 遺伝子異常の有無がMDS-RSの診断に組み込まれた。すなわち、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と診断できるが、*SF3B1*の異常が示されない場合には、従来通りRS \geq 15%がMDS-RSの診断要件とされた。RSを認め、異形成が赤芽球系のみであれば、WHO 第4版改訂版ではMDS-RS-SLDになる。一方、RSを認め、かつ異形成が2系統以上存在する場合は、第4版ではRCMDに分類されたが、改訂版ではMDS-RS-MLDに分類される。この

ほか、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。改訂版では骨髄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）に対する骨髄芽球の割合に関わらずMDSと診断されることとなった。このため、旧分類の赤白血病の多くは改訂版による分類では「芽球増加を伴い赤芽球優位の骨髄異形成症候群（MDS-EB and erythroid predominance）」となる。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に対する骨髄芽球の割合が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9に示す[4]。

表9 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 (骨髓赤芽球中 の)	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
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 わす	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	BM 5%-9%	問わず

			わず	または PB 2%- 4%, Auer 小体 (-) BM <10% かつ PB <5%
MDS-EB-2	1-3	1-3	なし または 問 わず	19% または Auer 小 体 (+) BM と PB <20%
MDS-U				
with 1% blood blasts	1-3	1-3	なし または 問 わず	BM <5%, PB = 1%, † 問わず Auer 小体 (-)
with SLD and pancytopenia	1	3	なし または 問 わず	BM <5%, PB <1%, 問わず Auer 小体 (-)
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15% §	BM <5%, PB <1%, MDS と診断可 能な染色体異常 Auer 小体 (-)

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 (MDS with excess blasts 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/ μ L; 好中球数 <1,800/ μ 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/ μ 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) MDS/MPN

WHO 分類では、MDS と MPN の両者の特徴を併せ持つ骨髓系腫瘍について、MDS/MPN というカテゴリーが新設された。

CMML は、FAB 分類では MDS の範疇であるが、WHO 分類では MDS/MPN のサブグループに組み込まれた。CMML は白血球数が $13000/\mu\text{L}$ 以上の”増殖型 proliferation type”と、 $13000/\mu\text{L}$ 未満の”異形成型 dysplastic type”に分けられる。また、芽球比率によって CMML-0 (末梢血芽球 $<2\%$ かつ骨髓芽球 $<5\%$)、CMML-1 (末梢血芽球 2-4%/骨髓芽球 5-9%)、CMML-2 (末梢血芽球 5%以上または骨髓芽球 10-19%またはアウエル小体+) に分類される。

FAB 分類で RARS に該当する症例中には血小板増多を示す例があり、WHO 分類第 4 版からは「著明な血小板増多を伴った環状鉄芽球を伴う不応性貧血 (refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis : RARS-T)」として正式な MDS/MPN の一疾患単位となった。第 4 版改訂版では血小板数の基準が 60 万/ μL 以上から 45 万/ μL 以上に下げられ、環状鉄芽球と血小板増多を伴う MDS/MPN (MDS/MPN with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis : MDS/MPN-RS-T) と名称変更された。*SF3B1* 変異と *JAK2 V617* 変異を有する割合が高い[24]。上述の MDS-RS とは異なり、*SF3B1* 変異の有無に関わらず RS が 15%以上存在することが診断に必要とされている。

WHO 分類第 4 版改訂版では、MDS/MPN には CMML、MDS/MPN-RS-T のほかに *BCR-ABL* 陰性の非定型慢性骨髓性白血病、若年性骨髓単球性白血病[25]、および分類不能型 MDS/MPN が含まれる。これらの診断基準を表 10-14 に示す。

表 10 慢性骨髓単球性白血病の診断基準

-
- 1, 持続する $1000/\mu\text{L}$ 以上、かつ、白血球の 10%以上の単球増加。
 - 2, WHO 分類における *BCR::ABL1* 陽性の慢性骨髓性白血病、原発性骨髓線維症、真性多血症、本態性血小板血症に合致しない。
 - 3, *PDGFRA*, *PDGFRB* および *FGFR1* 遺伝子の再構成や *PCMI::JAK2* 融合遺伝子がみられない (特に好酸球増多がみられる症例では除外する)。
 - 4, 末梢血および骨髓における芽球比率が 20%未満。
 - 5, 1 系統以上に形態的異形成がある。もし明らかな異形成がみられない場合は上記 1 - 4 のすべてを満たし、かつ、後天的な細胞遺伝学的または分子遺伝学的異常を伴う造血細胞クローンが存在するか、もしくは 3 か月以上単球増加が持続したことで他の原因 (悪性腫瘍, 感染症, 炎症) が除外される。
-

表 11 BCR-ABL1 陰性の非定型慢性骨髄性白血病の診断基準

-
- 好中球およびその前駆細胞（前骨髄球，骨髄球，後骨髄球）の増加による末梢血の白血球数 13000/ μ L 以上の増加があり，かつ，好中球前駆細胞が白血球の 10%以上を占める．
 - 顆粒球系細胞に形態学的異形成を認める（クロマチン凝集の異常など）．
 - 好塩基球の増加がみられない（白血球の 2%未満）．
 - 単球増加がみられない（白血球の 10%未満）．
 - 顆粒球系細胞の増生と異形成を伴う過形成骨髄（赤芽球系と巨核球系の異形成は問わない）．
 - 末梢血および骨髄における芽球比率が 20%未満．
 - *PDGFRA*, *PDGFRB* および *FGFR1* 遺伝子の再構成や *PCM1::JAK2* 融合遺伝子がみられない．
 - WHO 分類における BCR::ABL1 陽性の慢性骨髄性白血病，原発性骨髄線維症，真性多血症，本態性血小板血症に合致しない．
-

表 12 若年性骨髄単球性白血病の診断基準（文献[26]）

I. 臨床的/血液学的項目(全項目を満たすことが必須)

- 末梢血単球数>1,000/ μ L.
- 末梢血および骨髄における芽球比率<20%.
- 脾腫.
- フィラデルフィア染色体および *BCR::ABL1* 融合遺伝子を検出しない.

II. 分子生物学的項目（以下の項目を 1 つ以上満たす）

- *PTPN11* または *KRAS* または *NRAS* の体細胞変異.
- 神経線維腫症 1 型の臨床診断または *NF1* 生殖細胞系列変異.
- *CBL* の生殖細胞系列変異と *CBL* のヘテロ接合性消失.

III. その他（II を満たさない場合，以下のうち 2 項目以上を満たすこと）

- モノソミー 7 など何らかの染色体異常
 - 年齢相応以上の HbF 増加
 - 骨髄球系前駆細胞の末梢血への出現
 - モノソミー 7 以外の核型異常
 - コロニーアッセイにおける GM-CSF 高感受性
-

註 1：PTPN11 変異を呈する場合、生殖細胞系列の検索を行い Noonan 症候群の合併を診断する必要がある。

註 2：カテゴリー II の項目を 1 つも満たさない場合は、カテゴリー III のうち 2 項目以上

満たすことが求められる。

表 13 環状鉄芽球と血小板増多を伴う骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍の診断基準

-
- 赤芽球系細胞に異形成を伴う貧血があり(多系統に異形成があっても良い),環状鉄芽球が15%以上にみられ,末梢血の芽球が1%未満で骨髄の芽球が5%未満.
 - 持続する45万/ μ L以上の血小板増多.
 - *SF3B1* 遺伝子変異がみられるか,もしみられない場合は骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍の病態を説明できる最近の抗がん剤治療や増殖因子治療歴がない.
 - *BCR::ABL1* 融合遺伝子, *PDGFRA*, *PDGFRB* および *FGFR1* の遺伝子再構成, *PCM1::JAK2* 融合遺伝子, t(3;3)(q21.3;q26.2), inv(3)(q21.3q26.2)および del(5q)の染色体異常のいずれも認めない.
 - 骨髄増殖性腫瘍, 骨髄異形成症候群(環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群を除く), もしくは他の骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍の病歴がない.
-

表 14 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍, 分類不能型の診断基準

発症時に骨髄増殖性腫瘍と骨髄異形成症候群の特徴を併せ持つ骨髄系腫瘍で, WHO 分類の他の骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍, 骨髄異形成症候群および骨髄増殖性腫瘍のいずれの病型にも該当しない.

-
- 末梢血および骨髄における芽球比率が20%未満.
 - 臨床的および形態学的に骨髄異形成症候群のいずれかの病型の特徴を有する.
 - 臨床的および形態学的に骨髄増殖性腫瘍の特徴を有する(骨髄巨核球の増生を伴う45万/ μ L以上の血小板増多, もしくは末梢血の白血球数13000/ μ L以上の増加).
 - 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍の病態を説明できる最近の抗がん剤治療や増殖因子治療歴がない.
 - *PDGFRA*, *PDGFRB* および *FGFR1* 遺伝子の再構成や *PCM1::JAK2* 融合遺伝子がみられない.
-

(4) 治療関連骨髄性腫瘍

FAB 分類の MDS の診断基準を満たすが化学療法あるいは放射線治療の既往がある場合, WHO 分類第3版では治療関連(therapy-related) AML/MDS として AML のなかに分類された. 明確な genotoxic な治療歴がある場合の芽球比率に関わらないカテゴリーであり, 治療関連の AML, MDS, MDS/MPN が含まれる. WHO 分類第4版では名称が治療関連骨髄性腫瘍(therapy-related myeloid neoplasms)に変更され, 「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)」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.

(5) 診断と病型分類に関する補足事項

a. MDS with isolated del(5q)/ 5q-syndrome

FAB 分類では RA に包含されていた 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[27]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。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が低いことが報告されている[28-30]。

b. MDS-RS

MDS-RS は異形成の系統数によって MDS-RS-SLD と MDS-RS-MLD に分けられるが、骨髄の芽球が 5%以上になると RS の有無にかかわらず MDS-EB となる。低リスクの MDS-RS ではラスパテルセプトによって貧血の改善が得られやすく、独立した病型とすることは妥当と考えられる[31-33]。SF3B1 変異が予後良好因子であることから MDS-RS も予後良好な病型と思われがちだが、特造班によるわが国の集計では予後は必ずしも良くない[34]。最近の報告によると、RS が 5%以上みられる MDS 症例の中でも SF3B1 変異陽性例では MDS-RS-SLD が多く予後良好だが、SF3B1 変異陰性例では TP53 変異が多く、MDS-MLD や MDS-RS-MLD、MDS-EB の病型が多く、予後不良であった[35]。わが国で診断される MDS-RS にはこういった SF3B1 変異陰性例が多いのかもしれない。

c. 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 (hypoplastic MDS : hMDS) と線維化を伴う MDS (MDS with myelofibrosis : MDS-F) がとりあげられている。

約 10%の MDS 患者の骨髄は低形成で hMDS に該当する。本邦からの報告では、hMDS では WHO 分類における MDS-SLD と MDS-U が多く、MDS-MLD が少ないとされた。また、hMDS は non-hMDS と比較し、予後が良いと報告された[36]。hMDS は、診断としては AA 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疾患を除外することも重要である。AA で用いられる抗胸腺細胞グロブリンなどの免疫抑制療法がしばしば有効である。

約 15%の MDS 患者では、骨髄に線維化を伴う (MDS-F)。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[37, 38]。MDS-F と診断される例の多くが、MDS-EB のカテゴリーである。骨髄がドライタップのため、骨髄塗抹標本による診断は困難である。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、MPN、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 15 に示す。

表 15 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 (leukoerythroblastosis)。
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[39]などを参考にして作成。

d. 小児 MDS と若年性骨髄単球性白血病

WHO 分類第 4 版以降では小児 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、WHO 分類第 4 版で記載され改訂版でも変更はない。小児 MDS についてのガイドラインは一般社団法人小児血液・がん学会が編纂している「小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン」内に記載されているので参照されたい。

(https://www.jspho.org/pdf/journal/childhood_leukemia_lymphoma_guideline/Myelodysplastic_syndrome_MDS.pdf) [26].

e. 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 (10%未満) として定義される。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。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 [40]。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) [41] 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。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 [40]。CHIP は造血器疾患だけでな

く、心血管系疾患などとの関連が疫学的に示されている[42, 43]. MDS と MDS 類似病態の比較・鑑別を表 16 に示す.

表 16 MDS と MDS 類似病態の比較・鑑別 (文献[11]の一部改変)

	ICUS	IDUS	CHIP	CCUS	MDS
血球減少*	+	-	-	+	+
骨髓の芽球比率	<5%	<5%	<5%	<5%	<20%
骨髓異形成**	-	+	-	-	+
染色体異常	-/+***	-/+***	-/+***	-/+***	-~++
変異遺伝子の数****	0	0	1-2	1-3	≥ 2
遺伝子変異割合*****	NA	NA	≥2%	≥ 2%	e.g. ≥10%

NA, not applicable. e.g., for example

*少なくとも 4 か月の期間にわたる持続的な血球減少

**赤血球、好中球、または巨核球系のいずれかで 10% 以上の細胞に異形成がある。ただし、複数の co-criteria が存在する場合、異形成がなくても MDS と診断することもできる。

*** 一部の例では、MDS 関連の異常を有する小サイズのクローンが FISH で検出される。

****MDS のほとんどの患者で、複数の遺伝子変異/異常がみられる。

*****2%以上と定義されるが、MDS では、より高い遺伝子変異割合である(例: 10%以上)。ただし、高い遺伝子変異割合ということで、CHIP または CCUS を否定することはできない。

補) WHO 分類第 5 版および国際コンセンサス分類について

2022 年 6 月に WHO 分類第 5 版、骨髄系および組織球/樹状細胞系腫瘍のサマリー論文が *Leukemia* 誌に発表された (*Leukemia* 2022;36:1703-1719.)。この新たな分類では、まず、疾患の名称が myelodysplastic syndromes (骨髄異形成症候群) から myelodysplastic neoplasia (骨髄異形成腫瘍) に変更され、但し、略号として MDS を使用することに定められた。別表 1 に示すように MDS を大きくゲノム異常と形態学的特徴によって定められる 2 群とし、ゲノム異常による病型は特徴的な 5 番染色体長腕の欠失、*SF3B1* および *TP53* 変異によって定められている。形態学的特徴によって定める病型は芽球割合、骨髄細胞割合、骨髄線維化によって定義されており、診断に血球異形成は必要であるが、異形成の系統数は分類に用いられなくなっている。急性骨髄性白血病 (AML) との境界はこれまで通りに芽球割合 20% (骨髄/末梢血) が踏襲された。大きな流れとしてゲノム異常を分類の中に組み込む方向性が続いていると考えられる。

ほぼ同時期に International Consensus Classification (ICC, 国際コンセンサス分類) として骨髄系腫瘍と急性白血病の新たな分類が *Blood* 誌に発表された (*Blood* 2022;140:1200-1228.)。こちらも骨髄異形成症候群 (MDS) についてはゲノム異常による分類を取り入れるなど、大きな方向性は WHO 分類第 5 版と同じであるが、分類の細かな点が違っている。名称は骨髄異形成症候群とこれまで通りであり、分類の中にも異形成の系統数が用いられている (別表 2)。しかし、芽球割合 10-20% の場合の取り扱いが新たなカテゴリーである MDS/AML となっており、AML との境界が変わっている。さらに、MDS あるいは AML と関連するゲノム異常の詳細が WHO 第 5 版とは異なっており、両者がほぼ同時に発表されたこともあって MDS、AML の分類はどちらを用いるかによって異なるところが出てくることになる。この診療の参照ガイド作成時点では、今後、この両分類がどのように利用されていくのか明らかではないため、本文では WHO 分類改訂第 4 版を基本として記載されていることを追記しておく。

別表1 WHO 分類第5版による MDS 病型分類

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and <i>SF3B1</i> mutation* (MDS-SF3B1)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	<i>SF3B1</i>
MDS with biallelic <i>TP53</i> inactivation (MDS-biTP53)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more <i>TP53</i> mutations, or 1 mutation with evidence of <i>TP53</i> copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and		
MDS, hypoplastic** (MDS-h)	<2% PB		
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5-9% BM or 2-4% PB		
MDS-IB2	10-19% BM or 5-19% PB or Auer rods		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5-19% BM; 2-19% PB		

別表2 ICCによるMDS病型分類

	Dysplastic lineage	Cytopenias	Cytoses	BM /PB blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with mutated <i>SF3B1</i> (MDS-SF3B1)	Typically ≥ 1	≥ 1	0	<5% BM, <2% PB	Any except isolated del(5q), -7/del(7q), abn3q26.2, or complex	<i>SF3B1</i> ($\geq 10\%$ VAF), without multi-hit <i>TP53</i> , or <i>RUNX1</i>
MDS with del(5q) [MDS-del(5q)]	Typically ≥ 1	≥ 1	PLT \uparrow allowed	<5% BM, <2% PB	del(5q), with up to 1 additional, except -7/del(7q)	Any, except multi-hit <i>TP53</i>
MDS, NOS without dysplasia	0	≥ 1	0	<5% BM, <2% PB	-7/del(7q) or complex	Any, except multi-hit <i>TP53</i> or <i>SF3B1</i> ($\geq 10\%$ VAF)
MDS, NOS with single lineage dysplasia	1	≥ 1	0	<5% BM, <2% PB	Any, except not meeting criteria for MDS-del(5q)	Any, except multi-hit <i>TP53</i> ; not meeting criteria for MDS-SF3B1
MDS, NOS with multilineage dysplasia	≥ 2	≥ 1	0	<5% BM, <2% PB		Any, except multi-hit <i>TP53</i> ; not meeting criteria for MDS-SF3B1
MDS with excess blasts (MDS-EB)	Typically ≥ 1	≥ 1	0	5-9% BM, 2-9% PB	Any	Any, except multi-hit <i>TP53</i>
MDS/AML	Typically ≥ 1	≥ 1	0	10-19% BM or PB	Any, except AML-defining	Any, except <i>NPM1</i> , bZIP <i>CEBPA</i> or <i>TP53</i>

第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 年改訂版では、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] [44]。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 [45]。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 [46]。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) [47]、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 [44]。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。*DDX41* 変異陽性 MDS は芽球が多い一方、予後は比較的良好である。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 [48, 49]、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 [50] や国際線パイロット [51] 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 [52]、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 [53].

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の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 [54-56]. さらにこれらに先行する「状態」として CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) あるいは ARCH (age-related clonal hematopoiesis) という概念が提唱されている [40] [57-59]. ARCH 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 [59]. 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 がみ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* 欠失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 [43] [60].

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 [61-66]. 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 メチル化因子遺伝子、クロマチン修飾因子遺伝子、転写因子遺伝子、コヒーシオン複合体遺伝子、RAS パスウェイ遺伝子、受容体型キナーゼ (*JAK2*, *MPL*, *GPRC5A*, *FLT3*, *GNAS*, *FBXW7*, *KIT*) 遺伝子、DNA 損傷チェックポイントおよび修復関連遺伝子となる [67]. 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遺伝子変異は 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で起こり、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の制御因子によって担われている。*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、CHIP/ARCHで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[63,67,68]、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をコードしており、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[69]。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[70]。

・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[71]、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、DNAメチル化阻害薬の有効性が乏しく、独立した予後不良因子である[72]。

・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。コヒーシン複合体など他の因子の変異との共存が多い。

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

コヒーシン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[73]、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。コヒーシン複合体には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、コヒーシン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, NFI, 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シグナルを恒常的に活性化させる。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 傷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[74]。-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。*TP53* 変異の表現型、予後はアレルの状態によって大きく異なり、biallelic 変異症例は染色体不安定性や予後不良をもたらすが、monoallelic 変異症例は *TP53* 変異陰性症例と変わらない[75]。アレル状態の区別を行うには、変異解析に加え LOH を検出ができる測定系が必要である。

・染色体 5q-にともなう遺伝子異常 (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* [76]、および microRNA である *miR-145* および *miR-146a* が同定された[77]。 *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 受容体経路の活性化を介して血小板増加、好中球減少を生じる。

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[78]。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 *SBDS* を欠損させてもやはり MDS が発症する[78, 79]。その際に *SBDS* を欠損した間葉系細胞はダメージ関連分子パターン (DAMP) 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 β -Catenin の活性型変異を持ったマウスモデルでも[80]骨髄ニッチの WNT/ β -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)の関連を示す例として、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ことが考えられている[81]。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。

より炎症との関連を示す知見として 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[77]。TRAF6 の活性の亢進は、NF κ B およびその他の経路を介して IL1 β , IL6, TNF α 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[82]。実際に *miR-146a*, *TIFAB* とともに、それぞれの遺伝子の欠失マウスでは骨髄不全をきたす[83]。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 DAMP の産生を亢進する[84, 85]。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 TLR4 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、CHIP/ARCH 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、CHIP/ARCH 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。*UBA1* 遺伝子の p.Met41 変異は激しい自己免疫症状を来す VEXAS 症候群の原因遺伝子であり、4 分の 1 の症例に MDS を合併し、骨髄前駆細胞や赤芽球に空胞を伴う特徴的な形態を示す[23]。

MDS と周辺疾患

CHIP/ARCH 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[57]。後にボストン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ス解析によって、白血病関連遺伝子に変異があるクローン性造血が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、先に述べたように CHIP と定義した[40, 58, 59]。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。悪性腫瘍の治療後には、治療前から存在していた CHIP/ARCH クローンが拡大して t-MN を構成することが多く、特にプラチナ製剤による *TP53*, *PPM1D* 変異陽性クローンの拡大が顕著である[86]。さらに、点突然変異とコピー数変化を同時に測定することで、CHIP/ARCH の段階からドライバー遺伝子の biallelic 変異がみられ、そのような症例の骨髄系悪性腫瘍の進展率はさらに高いことが示された[87]。

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[55]。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かかわらず 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/ARCH 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[84]。

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[88]。AML への進展を予測するシステムとして、既存の臨床因子とともに遺伝子変異を組み込んだ予後予測システム(IPSS-M)が提唱され、進展におけるリスクが定量的に評価されるようになった[8]。

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 などの骨髓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。

第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 1~5 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。わが国では厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による全国調査の結果、有病率は 10 万人あたり 2.7 人（1991 年時点）であった。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、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[89]。また 40~69 歳の日本人 95,510 人を平均約 18 年間追跡したコホートでは、70 例の MDS が新規に発症した[90]。

前述の研究班では 15 歳以上の MDS 症例登録調査を 1997 年（1,002 例）に[91]、その後新規登録調査を 2003 年に行った[92, 93]。2003 年の調査では、登録患者 362 例の年齢中央値は 64 歳で欧米に比してやや若く、また男女比は 1.9 : 1 であった。FAB 分類による病型は RA 156 例（43%）、RARS 18 例（5%）、RAEB 105 例（29%）、RAEB-t 52 例（14%）、CMML 22 例（6%）、不明・その他 9 例（3%）であった。本研究班では 2006 年より「再生不良性貧血/骨髓異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査研究[12, 97, 119]」を実施しているが、2021 年末までにこの研究に登録された MDS（芽球 20%以上の症例を除外）と中央診断された 293 例における年齢分布は 20 歳~96 歳（中央値 69 歳）、男女比 199/94 であった（本記述時点では未発表データ）。本研究班登録症例の年齢が上述の地域がん登録データに比べて若い傾向にあるのは、研究班参加施設が大学病院等大規模施設に偏っていることから受診症例に偏りがあった可能性があり、地域がん登録データの方がわが国の実情を反映しているものと思われる。

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、日本人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）[29]、症例を WHO 第 4 版（2008）で再分類した場合、日本人例では 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[94]。International Working Group

for Prognosis of MDS のデータを用いた日本人と白人の比較においても、日本人例の診断時年齢が有意に低かった（中央値日本人：65.5 歳，白人：71 歳）。この解析では、日本人例は RCMD が高頻度（日本人：41.2%，白人：27.9%），RARS が低頻度（日本人：4.0%，白人：12.6%），5q-症候群が低頻度（日本人：1.3%，白人：4.7%）であった[95]。

第 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。貧血に伴う症状や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から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。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。好中球減少は易感染状態を引き起こすが、好中球機能の低下（遊走能，貪食能，殺菌能）も易感染性をもたらすと考えられる[96]。真菌やウイルスによる重篤な感染症もみられるものの、免疫抑制状態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。

第 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。本稿では 2006 年から 2021 年にかけて「再生不良性貧血/骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査研究[12, 97, 119]」に登録され MDS（芽球 20%以上の症例を除外）と中央診断された 293 例に基づいて、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 293 例における血算値を表 A に示す。各項目とも検査値の症例差が大きいため、平均値よりも中央値で評価するほうが妥当であろう。赤血球は MCV 中央値 102.4 fl と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 MDS-RS では低色素性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, 大型または小型好中球, 低ないし無顆粒好中球, ペルオキシダーゼ陰性好中球など, 血小板については巨大血小板がときに検出される. 好中球アルカリホスファターゼ活性 (NAP スコア) は今回調査されていないが, 参照ガイド平成 28 年度改訂版では中央値 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 A 本邦 MDS293 例の臨床検査値

検査項目	平均値 ± SD	中央値	データ数
赤血球数 (x10 ⁶ /μL)	2.76 ± 0.78	2.64	293
Hb 濃度 (g/dL)	9.1 ± 2.2	8.8	293
ヘマトクリット (%)	27.7 ± 6.6	27	293
MCV (fl)	101.9 ± 10.0	102.4	293
網赤血球数 (x10 ⁴ /μL)	4.94 ± 3.54	4.35	270
白血球数 (/μL)	3880 ± 3180	3080	292
好中球数 (/μL)	2080 ± 2200	1470	292
血小板数 (x10 ⁴ /μL)	14.0 ± 14.2	8.9	292
LDH(U/L)	239 ± 146	210	291
血清鉄 (μg/dL)	124 ± 63	120	198
UIBC(μg/dL)		147	191
フェリチン (ng/mL)		230	192

本研究班が実施している「再生不良性貧血/骨髓異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査研究[12, 97, 119]」に 2006 年から 2021 年にかけて登録され MDS (芽球 20%以上の症例を除外) と中央診断された症例の集計結果.

2) 骨髓所見

骨髓を評価するうえで最も重要な点は, 適切な検体を得て適切な標本を作製し, 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. MDS では一般に正ないし過形成骨髓を呈するが, 十数%の症例は低形成 MDS とされる. ただし患者年齢や採取部位による相違も勘案する必要があり, 骨髓生検や骨髓 MRI などを併用して総合的に判断するべきである. 巨核球の増減は塗抹

標本よりも骨髓生検標本（それがなければ骨髓クロット標本）による判定が望ましい。なお、本研究班で解析された低形成 MDS の特徴として、MDS 病型別では低リスク群が有意に多いこと、予後については低形成でない MDS に比べて全生存率、無白血病生存率ともに良好であったが、骨髓不全による死亡が多い傾向にあった[36]。

骨髓の細胞分類は通常 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; 骨髓全有核細胞) は International Council for Standardization in Hematology (ICSH) ガイドライン[17]で示されている bone marrow nucleated differential cell count (NDC; 骨髓有核細胞分類) に則っており、ANC としてカウントすべき細胞は、[芽球、前単球、前骨髓球、骨髓球、後骨髓球、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。Non-erythroid cells (NEC; 非赤芽球系細胞) を分母とする芽球比率算定方式は WHO 分類 2017 年改訂版で撤廃され、ANC を分母とする芽球比率算定に統一された。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、ビタミン B₁₂ や葉酸欠乏、銅のような微量元素欠乏、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ので、異形成をきたすほかの要因を十分に考慮し、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、低顆粒好中球、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) 骨髓染色体所見と改訂国際予後スコアリングシステム (IPSS-R) に基づく区分

MDS 患者骨髓の染色体異常は約半数の症例に検出され、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。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 登録症例のうち 289 例で検出された主な染色体異常を表 B に、IPSS-R に基づく染色体核型のリスク分類とその頻度を表 C に示した。

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[30]。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かったが、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ので[30]、ここでは分けて提示した。

表 B 本邦 MDS289 例に見られた主な染色体異常

染色体核型	症例数	頻度 (%)
inv(3)/ t(3q)/ add(3q)	12	4.1
-5	6	2.1
del(5q)	20	6.9
-7	9	3.1
del(7q)	11	3.8
der(1;7)	9	3.1
+8	36	12.5
del(9q)	6	2.1
del(11q)/ add(11q)/ t(11q23)/ add(11q23)	16	5.6
t(12p)/add (12p)	5	1.7
-13/del(13q)	9	3.1
-17/ i(17p)/ t(17p)/ del(17p)	8	2.7
-20/ del(20q)	31	10.8
-Y	17	5.9
正常	132	45.7

(複数の染色体異常がある場合は重複して集計)

表 C 本邦 MDS289 例の染色体核型の IPSS-R に基づくリスク分類とその頻度

リスク群	染色体核型	症例数	頻度 (%)	群別 (%)
Very Good	-Y	8	2.8	4.2
	del(11q)	4	1.4	
Good	normal	132	45.7	53.6
	del(5q)	4	1.4	
	del(12p)	0	0.0	
	del(20q)	18	6.2	
	del(5q)含む double	1	0.3	
Intermediate	del(7q)	2	0.7	

	der(1;7)	1	0.3	
	+8	13	4.5	
	+19	0	0	
	i(17q)	1	0.3	
	del(13q)	2	0.7	
	他の single	15	5.2	
	+1, der(1;7)	5	1.7	
	他の double	16	5.5	
				19.0
Poor	-7	5	1.7	
	inv(3)/t(3q)/del(3q)	2	0.7	
	-7/del(7q)含む double	3	1.0	
	複雑核型 (3 個)	11	3.8	
				7.3
Very Poor	複雑核型 (>3 個)	46	15.9	
				15.9
	合計	289		100

4) その他

MDS における生化学検査の傾向として血清 LD 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、LD 高値は IPSS-R において予後不良因子とされている [7]。ただし LD 著増はむしろビタミン B₁₂ 欠乏等による巨赤芽球性貧血を示唆する。芽球増加のない MDS を対象とした本研究班の調査において、血清フェリチン濃度は独立した生命予後不良因子であることが示された [97]。

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 [98]。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 に見られる骨髓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⁺/CD19⁻分画の増加、CD34⁺または CD117⁺分画における CD5、CD7 や CD56 の異常発現、好中球分画の SSC レベル低下、赤芽球の CD36 や 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ガイドラインが European LeukemiaNet Working Group から提唱されている [99, 100]。

一部の MDS 症例で発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : PNH) 型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病型移行のリスクが低く, また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 [101].

末梢血 *WT1* mRNA 発現量は MDS 患者の予後と相関し, とくに IPSS-R における比較的 low リスク群の多変量解析において, 白血病移行の独立したリスク因子となることが報告されている [102].

第 8 章 予後

MDS では, FAB 分類や WHO 分類の病型において, 芽球割合の高い病型が低い病型より予後不良の傾向があるものの, 同一病型であっても経過は症例ごとにさまざまである. このため, 診断後にどういった治療戦略をとれば良いのかを検討する際には, 病型診断以外にできるだけ正確な予後予測を行う必要がある. 染色体核型異常, 骨髓芽球比率の増加, 貧血, 血小板減少, 顆粒球減少は, 多くの予後予測システムに予後不良を予測する因子として共通して取り入れられている [5-7, 92]. このほか, 年齢 [7, 92, 103], 性別 (男性) [5], performance status (PS) 高値 [92], 過去の抗がん剤/放射線治療歴, 併存疾患指数 (comorbidity index, CI) 高値 [104], 血漿アポリポ蛋白 A1 (HDL コレステロールの主成分) の減少 [105], 骨髓芽球分画の巨核球系の表現型 (CD41 陽性) [106], 骨髓中の M0 マクロファージの減少と M2 マクロファージや好酸球の増加 [107], 芽球の少ない MDS においては高フェリチン血症 [97, 103], RDW 高値 (赤血球の大小不同) [108], 高 CRP 血症 [109] などが, 予後不良因子として報告されている. 以下に, 広く用いられている予後予測システムを挙げる.

1) 国際予後スコア化システム (International Prognostic Scoring System, IPSS)

1997 年に公表された古典的な予後予測システムで, 日本を含む世界各国から集められた 816 例の MDS 患者のデータ解析により作成された [5]. 自然経過による予後予測が目標とされたため, 強力な化学療法を行った患者は除外された. また, 二次性の MDS や白血球数 $12,000/\mu\text{L}$ 以上の CMML も除外された. 一方, WHO 分類の提唱以前のため, 骨髓での芽球比率が 20~29% の症例や, 白血球数 $12,000/\mu\text{L}$ 未満の CMML 症例も解析対象に含まれている.

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, 骨髓での芽球比率, 染色体異常様式, 減少血球系列数を取りあげてスコア化し, その加算値を用いることで MDS 患者を 4 つのリスク群に層別化した (表 17). IPSS は現在においても高く信頼され, 臨床試験の適格性評価などに繁用されている.

表 17 骨髓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、文献[5])

配点

予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2
骨髓での芽球	<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

好中球減少 < 1,800/ μ L

貧血 : Hb < 10 g/dL

血小板減少 < 10 万/ μ L

核型

良好 : 正常, del(20q), -Y, del(5q)

中間 : その他

不良 : 複雑 (3 個以上), 7 番染色体異常

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 版の病型を 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[6]。WPSS では、CMML や RAEB-t を除くことで対象疾患が絞り込まれている。また、IPSS が診断時の予後予測として開発されたのに対し、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、WPSS では予後別に 5 つのカテゴリーに層別化している。この研究グループは骨髓の線維化の予後に与える影響についても解析し、grade 2~3 の骨髓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[37]。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をヘモグロビン値に置き換えた refined WPSS が発表されている (表 18) [110]。Refined WPSS では、病型分類も WHO 第 4 版が用いられている。

表 18 Refined WHO classification based Prognostic Scoring System (refined WPSS、文献[6])

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

*核型の区分は IPSS と同様.

**重症貧血とは、男性でヘモグロビン<9g/dL, 女性でヘモグロビン<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

3) M. D. Anderson がんセンターの予後予測システム

M. D. Anderson がんセンターの研究グループは、同センターを受診した 1,915 例の患者データをもとにした研究から、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考案した (表 19) [92]. この研究では IPSS, WPSS とは異なり、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はあるが、他のコホートでもその有用性が検証されている [111].

表 19 M. D. Anderson がんセンターより提唱された予後予測システム (文献[92])

予後因子	条件	配点	予後因子	条件	配点
PS	2 未満	0	骨髓芽球	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		輸血歴	なし
	3.0 万未満	3	あり		1
Hb	12 以上	0			
	12 未満	2			

	score	生存中央値 (月)	3年生存率 (%)	6年生存率(%)
Low	0-4	54	63	38
Int-1	5-7	25	34	13
Int-2	7-8	14	16	6
High	>8	6	4	0.4

4) LR-PSS

M. D. Anderson がんセンターの研究グループは、IPSS において Low もしくは Int-1 に分類される低リスク MDS 患者に限定した予後予測システム (Lower-Risk Prognostic Scoring System, LR-PSS) を開発した[103]。del(5q)以外の染色体核型異常に 1 点、年齢 \geq 60 歳に 2 点、Hb $<$ 10g/ μ L に 1 点、血小板数 $<$ 5 万/ μ L に 2 点、血小板数 5-20 万/ μ L に 1 点、骨髓芽球 \geq 4%に 1 点をそれぞれ配し、合計点数が 0-2 点を低リスク、3-4 点を中間リスク、5 点以上を高リスクとした。生存期間中央値が低リスク群で 80、中間リスク群で 27、高リスク群で 14 か月に層別化できた。

5) IPSS 改訂版 (IPSS-R)

2012 年に IPSS が改訂された (Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R) [7]。この研究では、世界各国から収集された 7012 例のデータの変量解析の結果、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。IPSS-R では各因子の点数化の方法が改訂され，特に染色体異常のリスク評価は大きく変更されている[112] (表 20)。リスク群は 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た(表 21, 表 22)。年齢は白血病化に対しては影響が小さいものの、全生存に対しては有意な因子であることから，年齢を加味した年齢調整 IPSS-R も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 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[113-115]。IPSS-R はもともと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，DNA メチル化阻害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ている（この報告によるとアザシチジン治療や同種造血幹細胞移植が生存期間を有意に延長させたのは high および very high リスク群の患者のみであった）[115]。イタリアからの報告でも，同種造血幹細胞移植後の全生存率や再発率について IPSS-R による層別化が可能なことが示されている[116]。わが国の、同種造血幹細胞移植を受けた小児の MDS を対象とした後方視的研究では，IPSS-R で使われている染色体核型の区分が very poor リスクの患児では，他のリスクの染色体核型を有する患児に比べて移植後の生存期間が短いことが示された[117]。IPSS-R は治療関連 MDS においても，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[118]。

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において日本人の患者集団でも検証されている。これによると，very low および low リスク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 リスク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 リスク群の生存期間は 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[119]。このことから，本邦では intermediate リスク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 リスク群のおよそ 3 割に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がある。

Intermediate リスク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かは，PS，併存疾患，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る。なお，IPSS-R を作成した研究グループは，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 ≤ 3.5 と > 3.5 で分けることの妥当性を報告している[120]。

* 年齢補正 IPSS-R スコアの計算式: $IPSS-R \text{ スコア} + \{(\text{年齢} - 70) \times [0.05 - (IPSS-R \text{ スコア} \times 0.005)]\}$

なお，下記のウェブサイトにて簡単に IPSS-R と年齢補正 IPSS-R の計算が可能である。

[\(http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/\)](http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/)

表 20 IPSS-R における染色体リスク群 (文献[112])

リスク	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 21 IPSS-R スコアと予後グループ (文献[7])

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 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	≧100	50~ <100	<50	-	-	-	-
好中球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	≧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 22 IPSS-R による予後（文献[7]）

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

6) CMML の予後予測

CMML は FAB 分類では MDS の 5 病型の一つであったが、WHO 分類では MDS から外されて MDS/MPN に分類された。CMML のうち白血球数<12000 の症例の予後予測は IPSS や IPSS-R でも可能であるが、CMML に特化した予後予測システムの開発も進められている。

2002年に M. D. Anderson がんセンターから、単施設、213人のCMML患者の解析をもとにした、シンプルな予後予測システム (M. D. Anderson Prognostic Score, MDAPS) が提唱された[121]。このシステムでは、Hb<12g/dL, 末梢血中の後骨髄球以前の未成熟骨髄系細胞>0%, リンパ球数>2500/ μ L, 骨髄の芽球比率 \geq 10%にそれぞれ1点が割り当てられ、合計点数によって Low (0-1点), Int-1 (2点), Int-2 (3点), High (4点) の4つのリスク群に分類される。この報告によると、Low, Int-1, Int-2, High リスク群の患者の生存期間中央値は、それぞれ24, 15, 8, および5ヶ月であった。

2013年に、558人のCMML患者の情報から新たな予後予測システム (CMML-specific prognostic scoring system, CPSS) が作成された。このシステムではCMML患者が、WHO分類での病型、FAB分類での病型と、染色体異常様式、赤血球輸血依存性の有無によって4つのリスク群に分類された[122]。この報告における独立した別のコホート (n=274) での検証では、Low, Int-1, Int-2, High リスク群の患者の生存期間中央値はそれぞれ61, 31, 15, 9ヶ月であった。CPSSにおいて、赤血球輸血依存性の代わりにHb<10 g/dL を用いても、ほぼ同様の生存期間の分離が得られている[123]。

Mayo Clinic からは、Mayo Clinic Risk Stratification Model for CMML が提唱されている。このシステ

ムでは、単球数 >1 万/ μ L, 末梢血中の未成熟骨髓系細胞 $>0\%$, Hb <10 g/dL, 血小板数 <10 万/ μ Lのうち該当する項目数によって Low (0項目), Int (1項目), High (2項目以上) の3つのリスク群に分類する。生存期間中央値は Low リスク群が 32 か月, Int リスク群が 18.5, High リスク群が 10 か月であった[124]。

こういった、臨床情報のみで構築された予後予測システムには正確性の面で限界があり[125]、遺伝子変異の情報を取り入れれば予後予測の精度が格段に向上する。CMML では *ASXL1*, *TET2*, *SRSF2* といった特定の遺伝子の体細胞変異が高頻度にみられることが知られており、特に *ASXL1* 変異の有無は最近提唱された多くの予後予測システムに取り入れられている[126, 127]。2016年に公表された CPSS-mol では、細胞遺伝学的スコア(染色体核型と、*ASXL1*, *NRAS*, *RUNX1* および *SETBP1* の変異の有無)、赤血球輸血依存性、白血球数(カットオフ値 13,000/ μ L)、骨髓芽球比率(カットオフ値 5%)によって4つのリスク群に分類している[128]。

造血幹細胞移植後の予後についても、遺伝子変異情報を含む予測モデルが開発されている[129]。このシステムでは、併存疾患指数(CI)、骨髓芽球比率(カットオフ値 2%)、および *ASXL1*/*NRAS* 変異の有無によって、移植後のより正確な生存期間と非再発死亡が予測できる。

7) 遺伝子変異による予後予測

CMMLに限らず、近年、MDS患者において、予後や治療反応性に影響を与える多くの遺伝子変異が同定されている。頻度の高い変異遺伝子としては *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特に強い予後不良因子として抽出されている(ただし、単アレルのみの変異では予後に影響しないという報告もある)[75]。*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因子として抽出されている[62]。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(MDS-RS)に多く見られる *SF3B1* の変異(特に K700E 変異)は良好な予後を予測する因子とされている[130]。こうした体細胞遺伝子変異によって MDS の予後を層別化する試みが行われている[67]。IWG-PM (International working group for prognosis of MDS)を中心としたグループは、IPSS-R を更に改善することを目的に、MDS の治療前、診断時の臨床および分子情報による予後予測モデル (IPSS-Molecular, IPSS-M) を作成した。2957 例の MDS 患者において 152 遺伝子変異の有無を同定し、IPSS-R で用いられた臨床的所見、細胞遺伝学的所見、遺伝子変異について、無白血病生存と全生存との関連を詳細に解析した。選択されたそれぞれの因子の予後に対する重みは交絡を調整した robust Cox 多変量解析で評価された。さらに作成された IPSS-M システムは 754 名の日本人 MDS 患者で確認されている。[8]

94%の患者で少なくとも一つの造腫瘍性のあるゲノム異常を同定した。多変量解析によって両アレル *TP53* 変異、*FLT3* 変異と *MLL-PTD* が予後不良と最も強く関連したゲノム変異であった。反対に、*SF3B1* 遺伝子変異は予後良好と関連していたが、その効果は併存するゲノム異常によって影響を受け

た。

血液学的変数、細胞遺伝学的異常と 31 個の体細胞変異情報を用いることで個々人の IPSS-M リスクスコアが得られた。このスコアに基づき、IPSS-M リスク群を有意に予後の異なる 6 群に層別している。ゲノム変異情報を追加することによって、IPSS-R と比較して IPSS-M は全ての臨床的エンドポイントに対して予後層別を改善し、IPSS-R と比較して 46% の患者においてリスク群が再層別化された。IPSS-M は初発(原発性)、二次性/治療関連例に対しても適用できた。多数の遺伝子変異を必ずしも全て検索できない場合を考慮し、欠損データがあっても IPSS-M スコアを計算できるように IPSS-M 計算サイト (<https://mds-risk-model.com/>) が公開されている。ゲノム変異情報が減ると、予測されるリスクの幅が広がるが、臨床的には十分に利用可能と考えられる。

ゲノムプロファイリングと血液学的、細胞遺伝学的因子を組み合わせることで、IPSS-M は MDS 患者の予後層別化を改善し、臨床的意思決定に有用なツールと考えられるが、これから実臨床での評価がなされるであろう。[8].

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 DNA メチル化阻害薬への良好な反応性を示唆する [131, 132]。また、*del(5q)* を有する MDS で *TP53* 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可能性が高い [133]。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* の異常は移植後の全生存率と再発までの期間の短縮に関与していた。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 [134]。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、*TP53*, *NRAS*, および *CBL* の遺伝子変異、ならびに複雑核型が、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抽出された。特に、*TP53* の変異に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 [135]。

イタリアの研究グループは 2043 例の MDS 患者の情報から、47 遺伝子の変異情報と染色体核型、臨床情報を含む計 63 個の変数により MDS 患者を 8 つのグループに分類し、個別化した予後予測が可能なモデルを作成した。このモデルでは、同種移植後の予後の層別化も可能であった [136]。

MDS の遺伝子解析はわが国ではまだ普及していないが、今後、標準的な遺伝子パネル検査の策定を通し、遺伝子情報を含めた信頼性の高い、かつ、臨床の現場で使いやすい予後予測システムを構築することが求められている。

第 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の研究成果、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）[137]、日本造血・免疫細胞療法学会の同種造血幹細胞移植適応ガイドライン[138]を中心に、現在までに提唱された海外でのガイドライン[139-141]も参照した。なお、NCCN ガイドラインは、現在 Version 3.2022 が入手可能である。

現在国内で施行しうる治療 [支持療法（鉄キレート療法を含む）、免疫抑制療法（保険適応外、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 23 に示した。

表 23 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(Int-1)と Intermediate-2(Int-2)/High に層別化することが治療法の決定に有用である。IPSS が発表された後に新たに提唱された予後予測指標として、WHO 分類の理念を導入した WPSS[6]、詳細な染色体核型に基づくもの [142]がある。一方、IPSS の改訂版 (IPSS-R) が 2012 年に発表された。IPSS-R においては、MDS は 5 群に分類され、予後予測の精度が上がっているが、これにおいては Very low と 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[143]、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 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[119]。今後は、遺伝子研究の進歩などを踏まえて、新しい層別化方法が出てくる可能性が高いが、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 24)

表 24 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 III/IV</u>		

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

骨髓破壊的前処置

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 Int-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, 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 (2017 改訂版) 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. 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 [144]. 一般にこの群の患者においては骨髓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, 保険適応外ながら免疫抑制療法も考慮されることがある.

1. 保存的治療

この群で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/ μ 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はなく, 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、脾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【III, B】。経口鉄キレート剤であるデフェラシロクスは注射剤の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ージメントについては諸外国のものを含め複数のガイドラインがある。国内では本班から輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド(令和4年改訂版)が策定されており、それに沿った鉄キレート療法の実施が望ましい[145]【III】。

(3) サイトカイン療法

A. ダルベポエチン アルファ

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保険適応となっている。ダルベポエチンアルファはエリスロポエチン(EPO)のアミノ酸を一部置換することにより血中半減期を延長させたESA製剤で、EPO製剤で必要であった頻回皮下注射が不要となった[146]。低リスクMDSの貧血では、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、輸血の回避や輸血依存の軽減に有効と考えられる。成人では週1回240 μ gを皮下投与し、状況に応じて適宜減量する。本邦も参加した国際共同臨床試験では、IPSS Low/Int-1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 μ g/week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た[147]。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[148, 149]、国内ではダルベポエチンアルファの効果を高めるためのG-CSFの使用は保険適外である。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 μ g Q3W)が本邦とは異なるものの、IPSS Low/Int-1の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第3相ランダム化試験により証明されている[150]【Ib, A】。

B. luspatercept

luspaterceptは選択的アクチビンレセプターとヒト免疫グロブリンFc部分との融合蛋白であり、成長分化因子-11(GDF-11)をトラップすることでTGF- β シグナル経路を阻害し、赤血球の成熟を促進することが示されている。第2相試験で血清EPO低値例、環状鉄芽球増加例及び*SF3B1*変異陽性例に貧血改善効果が高いことが示され[32]、第3相試験では低リスクMDSの中で環状鉄芽球増加例及び*SF3B1*変異陽性例が対象となった[31]。プラセボ群(13%, 10/76例)に比して輸血非依存割合(8

週間以上)が38%(58/153例)と有意に高かった($P < 0.001$). luspatercept は,米国においては成人MDSの貧血に対してFDAに承認されているが,本邦においてはまだ保険適応外である.

C. G-CSF

好中球減少の著しい例($500/\mu\text{L}$ 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[151]【IV, C】.

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ことがある(保険適応外.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.

国内臨床試験では,血球形態に著しい異形成のみられない65歳以下の患者に,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示されている[152](保険適応外.ただし,薬事承認されていない効能・効果)【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[153, 154](保険適応外.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,骨髓低形成と関連するという報告や[155],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[156]【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(del(5q))を有するMDSに対して国内でも保険適用となっており,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広くMDS全般に保険適応があるが,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誘導体の免疫調節薬(immunomodulatory drugs)のひとつであり,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る[27, 157].特にdel(5q)を有するIPSS 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50%以上の輸血量減量効果が示されている[27].中央値で5.4g/dLのヘモグロビン値の上昇を示し,高率(67%)に輸血依存からの脱却がみられる.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【IIb, B】.国内の11例を対象とした開発治験では,貧血の改善が全例に認められ,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[158]. 細胞遺伝学的完全寛解は評価可能 10 例中 3 例に認められた. del (5q) 陽性 MDS の貧血に対する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 Low/Int-1 を対象としていることもあって生存率の改善は示されていない[159]. また欧米では, 5q-症候群以外の ESA 抵抗性の MDS に対して, レナリドミド単剤とレナリドミドと EPO 製剤併用の効果を比較する試験が実施され, 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[160].

国内では 2010 年に del (5q)を伴う MDS に対して承認されている(商品名レブラミド)が, 国内では del(5q)を有する MDS の症例は多くはない[30]. 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, 現時点での実臨床では IPSS Low/Int-1 かつ del (5q)陽性例に対して用いるのが適当と考えられる[137, 143]. 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ことになっている. 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: https://www.revmate-japan.jp/ver6/professional/pdf/RevMate_Management_v6.2.pdf」(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, RNA 伸長阻害と DNA メチル化阻害によって効果を発揮する. 低リスク MDS に対しては, アザシチジンは血球回復効果を期待して用いられるが, 得られる血球回復効果は限定的かつ一過性であり, 血球減少症の副作用を回避することは困難である. アザシチジンは, 後述のように高リスク群 MDS においては生存期間延長効果をもたらすが, 低リスク群ではそのような効果は期待されない. ESA 製剤使用中の赤血球輸血依存を有する低リスク MDS に対して, アザシチジンを追加するか単剤に切り替える海外第 2 相試験の結果においても, アザシチジンの効果は限定的で, 輸血非依存を達成しても奏効期間は非常に短期であることが報告されている[161]. 同様に, ESA 製剤不応の赤血球輸血依存を有する低リスク MDS に対して, アザシチジン 75 mg/m² の 5 日間投与の有効性を評価した第 2 相試験でも 47%に血液学的改善を認めたが, 32 例中 4 例に早期死亡を認めており[162], この群に対するアザシチジンは非常に慎重に用いるべきであると言わざるを得ない. また本邦では, 2000 年 1 月~2016 年 12 月に長崎大学および関連 9 施設で低リスク MDS と診断された 489 症例に対する後方視的な予後解析の結果, アザシチジン治療群は, それ以外の治療群と比べて一部に輸血非依存を達成できたもののほとんどの症例で長期生存が得られなかったと報告されている[163].

アザシチジンは日本では広く MDS 全般への使用が可能であるが、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 garde3 以上の有害事象として国内臨床試験において 81.2%の好中球減少と 64.2%の血小板減少が報告されており[164]、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[165]。一般的には、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、若年者でより高い長期生存率が報告されている[166]。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 [167]。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[168]。また、HLA 2 座以上不適合血縁者をドナーとした移植、臍帯血移植も考慮される場合がある[138]。

4) 高リスク群骨髓異形成症候群

定義： IPSS で Int-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

WHO 分類（2017 改訂版）で予後不良染色体を持つ MDS-EB-1, MDS-EB-2 の大部分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応であり、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な症例が同種造血幹細胞移植の最もよい適応である[169, 170]【IIa, B】。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、骨髓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[165, 171, 172]、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[173]。血縁者にドナー候補者が存在しない場合には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時に困難となる。移植が急がれる場合には、alternative donorとして臍帯血が選択されることもある[174]。日本造血細胞移植データセンターからの報告では、16歳以上のMDSに対する血縁者間同種骨髄移植・末梢血造血幹細胞移植後の5年生存率は各々48.9%、48.5%、非血縁者間同種骨髄移植では46.6%、臍帯血移植では42.8%である[175]。AYA世代では同種移植後の3年全生存率が71.2%であった[176]。HLA一致血縁ドナーが見出されない場合、速やかに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[177, 178]。HLA2座以上不適合血縁者間移植は従前研究的治療として行われてきたが、posttransplant cyclophosphamide (PTCY) (適応外使用)、前処置にアレムツズマブやサイモグロブリンを用いる方法によるGVHD予防法の開発に伴い国内でも2010年以降急速に件数が増えている[175, 179-184]。MDSに対するHLA半合致移植について、The European Group for Blood and Bone Marrow Transplantationのレジストリーを用いて、HLA一致同胞ドナー1414例とposttransplant cyclophosphamide (PTCY)を投与した半合致ドナー415例からの移植成績を比較した解析が報告されている。2年全生存率は58% vs 50% ($p < 0.001$)と前者が優位に良好であった。一方、2年時点の再発率は29% vs 23% ($p = 0.016$)と後者が低く、一次生着不全は2% vs 10% ($p < 0.001$)と後者が多かった。Grade 2-4の急性GVHDの発症率に有意差はなく(21% vs 24% ($p = 0.3$))、慢性GVHDは44% vs 32% ($p < 0.001$)と後者で発症率が低かった[185]。

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[186, 187]。移植上限年齢は明らかではないが、CIBMTRの報告では2020年に施行された同種移植症例の27%が65歳以上の症例であり、海外を中心に70歳以上の移植例も増加しつつある[138] [188-190]。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、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ったとの報告があるが[191-193]、比較した報告が少数にとどまるため十分には明らかになっていない。一方国内のデータでは、強力化学療法による寛解導入療法は移植後の生存率改善に寄与しなかったとの報告がある[194]。アザシチジン投与によりSD以上の奏効が得られた場合、PDの場合より同種移植後の予後が良好という報告もあり[195]、ドナー準備を待つまでのつなぎの治療としてアザシチジン投与は許容されると考えられる【IIa, B】。

2.アザシチジン

高リスク群に対して DNA メチル化阻害薬アザシチジン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、まずアザシチジンによる治療を試みる。遺伝子発現は DNA シトシン残基のメチル化によって抑制されるが、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ることにより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では、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[196]。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 3 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, $p=0.0001$)、白血病化までの期間の延長(17.8 か月 vs 11.5 か月, $p<0.0001$)が示された。高リスク 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[197]。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、いずれの群でも血液学的完全寛解は 13.3%、骨髓寛解は 6.7%であり、合わせて 20%の寛解が得られている[164]。また、血液学的改善はそれぞれ 46.2%、53.3%であった。

アザシチジンは根治的な治療としての同種造血幹細胞移植が実施できない高リスク MDS 例ではまず考慮されるべき治療と考えられる。75mg/m²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。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考えられている [143] [198]。アザシチジンによって一定の割合で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、国内試験では好中球減少症 (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いるが、寛解に至っても化学療法のみによる寛解持続期間は短い [199]。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[199, 200]、化学療法はアザシチジンに対し不応・不耐用の場合に検討される。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療法を比較した国内の前向き試験では、寛解率では強力寛解導入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%) [201]。MDS に対する化学療法の適応は症例毎に判断する 【IV, C】。

なお、参考として、日本造血・免疫細胞療法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 25 として示す[138].

表 25 日本造血・免疫細胞療法学会ガイドラインによる MDS に対する移植適応（抜粋）

(1) <i>de novo</i> MDS/IPSS	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}
Low ^{*1}	CO	CO	Dev
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}	CO	CO	Dev
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 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 [120]。

*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。

第 10 章 未解決の問題と将来展望

MDS の研究は，疫学・ゲノム異常・免疫異常など様々な観点から進んでおり，治療の進歩もみられている。しかし，なお解決すべき項目が存在するため，この項で主な問題点と将来の展望を述べる。

緒言で述べたように，MDS は多様な病態を含む疾患群であるために，今後病態の解明が進むにつれて，疾患の分類・単位の再編成が行われるものと思われる。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 [143]，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 [12]。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 [36]。予後や疾患の進展，治療適応も含め，AA を含めた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。本研究班内でも 2021 年にワーキンググループが立ち上がっている。

MDS の予後予測については 2012 年に IPSS-R が提唱され広く用いられている。IPSS-R では血球減少，骨髄中の芽球の割合，染色体異常をもとに予測を行なうが，ここには遺伝子異常の有無は予測因子に含まれていなかった。その後，*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，コヒーシオン複合体遺伝子，*TP53* 等の DNA 修復に関わる遺伝子などの変異が予後と相関すると報告されている [63, 73, 75, 88]。さらに網羅的遺伝子解析を用いた大規模解析にもとづき，IPSS-R に遺伝

子変異を加えた IPSS-molecular の提案もされた[8]。国内でも造血器腫瘍に対する遺伝子パネル検査の開発がすすめられており、固形がんと同様に実臨床で適用となる時期が遠くないと考えられる。日本血液学会でも造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインが示されている[202]。IPSS-molecular のように遺伝子異常解析を加えた予後予測に基づき、リスクや病態に基づいた治療戦略が期待される。

Whole genome/ exome sequencing による MDS における遺伝子変異・病態解析の報告がすすんでいる。TP53 の変異は MDS の 15-30% にみられ、多くは 5q-あるいは 5 番染色体欠失、7 番染色体異常を含む複雑核型を示し非常に予後不良である。この TP53 異常は CHIP でも検出されることがある。TP53 の片アレル変異は変異陰性例の予後に近く、両側アレル変異とは異なることが示されている。変異例は同種移植でも奏効が悪く治療選択が課題である[75]。DDX41 は家族性骨髄性腫瘍の原因遺伝子の一つとして 2017 年の WHO 分類改訂第 4 版で示されているが、この変異は胚細胞変異を有する症例でも、AML/MDS の発症は中央値 65 歳と家族性腫瘍としては高齢発症で比較的予後は良好であることが特徴的である[203]。今後も新しい発症様式の MDS の存在が示される可能性がある。

レナリドミドが奏効する 5q-症候群や、免疫抑制療法が奏効するとされる PNH 型血球陽性の低リスク MDS など、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ある[27, 156]。骨髄の線維化の予後不良因子としての意義や骨髄の炎症・環境などの影響についても、今後の検討でより明確になることが望まれる[37, 204, 205]。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。トロンボポエチン受容体作動薬については第 3 相試験で当初は芽球増加が認められて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[206]。現在血球減少を伴う低リスク MDS を対象に eltrombopag を用いた第 2 相試験が国内でも進行中である (NCT04797000)。腎性貧血に対して国内でも複数の Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase (HIF-PH) 阻害剤が相次いで承認されている。HIF 阻害剤である roxadustat の MDS に伴う貧血に対する第 3 相試験が報告された[207]。低リスク MDS に伴う貧血に対して TGF- β 経路の阻害薬である lusatercept や経口 DNA メチル化阻害薬も NCCN ガイドラインで推奨されている[143]。

現在保険適用外ではあるが、5q-を伴わない低リスク MDS の貧血に対しても赤血球造血刺激因子製剤不応の場合や、血清エリスロポエチン (EPO) 濃度が高値かつ免疫抑制療法の効果が期待しにくい場合の治療法として、今後レナリドミドが選択肢の一つとなる可能性がある。低リスク MDS におけるアザシチジンは高リスク MDS とは違い、その役割や積極的適応となる症例の選択は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る。アザシチジン後の治療戦略の検討にあたり、治療抵抗性機序の解明も望まれる。

国内では lusatercept, 経口 DNA メチル化阻害薬, ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の臨床試験が進行中である。IDH-1/2 阻害薬, PLK-1 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んでいる。早期に有効な治療法を提供するために、これらの薬剤の臨床試験を推進することが望まれる。移植に関しては、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。現在も MDS に対する根本的な唯一の治療は同種移植である。支持療法は改善され同種移植可能な年齢上限は上がりつつある[189]。またハプロ移植の増加に伴いドナーソースの選択肢も増加すると予想される。現在移植までの bridging として化学療法と DNA メチル化阻害薬を比較した RCT が行われている (NCT01812252)。移植前後の DNA メチル化阻害薬の有用性も今後明らかにされる必要がある。

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. Bernard E, T.H., Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, Devlin SM, et al., *Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes*. NEJM Evidence, 2022. **1**(7): p. 1-14.
9. 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.
10. 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.
11. Valent, P., et al., *Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions*. Oncotarget, 2017. **8**(43): p. 73483-73500.

12. 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.
13. Mori, J., et al., *Assessment of dysplasia in bone marrow smear with convolutional neural network*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 14734.
14. Goasguen, J.E., et al., *Dyserythropoiesis in the diagnosis of the myelodysplastic syndromes and other myeloid neoplasms: problem areas*. Br J Haematol, 2018. **182**(4): p. 526-533.
15. 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.
16. Kawai, N., et al., *Proposal of criteria for dyserythropoiesis in the diagnosis of myelodysplastic syndromes*. Int J Hematol, 2016. **103**(2): p. 227-33.
17. 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.
18. 松田 晃, 朝長万左男, ほか., 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.
19. Matsuda A, J.I., Miyazaki Y, Tomonaga M., *Proposals for a grading system for diagnostic accuracy of myelodysplastic syndromes*. Clinical Leukemia, 2008. **2**(2): p. 102-106.
20. 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.
21. Wesner, N., et al., *Inflammatory disorders associated with trisomy 8-myelodysplastic syndromes: French retrospective case-control study*. Eur J Haematol, 2019. **102**(1): p. 63-69.
22. Obiorah, I.E., et al., *Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1*. Blood Adv, 2021. **5**(16): p. 3203-3215.
23. Beck, D.B., et al., *Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease*. N Engl J Med, 2020. **383**(27): p. 2628-2638.
24. Palomo, L., et al., *Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms*. Blood, 2020. **136**(16): p. 1851-1862.
25. Loh, M.L., *Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukaemia*. Br J Haematol, 2011. **152**(6): p. 677-87.
26. 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン. 2016, 東京都: 金原出版.
27. List, A., et al., *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion*. N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1456-65.
28. 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.
29. 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.
30. Tasaka, T., et al., *Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities: a nationwide survey in Japan*. Leukemia, 2008. **22**(10): p. 1874-81.
31. Fenaux, P., et al., *Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes*. N Engl J Med, 2020. **382**(2): p. 140-151.
32. 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.
33. Malcovati, L., et al., *SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS*. Blood, 2020. **136**(2): p. 157-170.
34. Kawabata, H.T., K; Matsuda, A; Arasaki, K; Hata, T; Suzuki, T; , *Association of increased ring sideroblasts with inferior survival in patients with myelodysplastic syndrome with multi-lineage dysplasia*. , in *American Society of Hematology*. 2016, Blood. p. 5530.
35. Swoboda, D.M., et al., *Marrow ring sideroblasts are highly predictive for TP53 mutation in MDS with excess blasts*. Leukemia, 2022. **36**(4): p. 1189-1192.
36. Kobayashi, T., et al., *A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study)*. Am J Hematol, 2017. **92**(12): p. 1324-1332.
37. 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.
38. Thiele, J., et al., *European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity*. Haematologica, 2005. **90**(8): p. 1128-32.
39. 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.
40. Steensma, D.P., et al., *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes*. Blood, 2015. **126**(1): p. 9-16.
41. 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.
42. Asada, S. and T. Kitamura, *Clonal hematopoiesis and associated diseases: A review of recent findings*. Cancer Sci, 2021. **112**(10): p. 3962-3971.
43. Jaiswal, S., et al., *Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease*. N Engl J Med, 2017. **377**(2): p. 111-121.
44. Polprasert, C., et al., *Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms*. Cancer Cell, 2015. **27**(5): p. 658-70.
45. 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.
46. Romano, A.A., et al., *Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines*. Pediatrics, 2010. **126**(4): p. 746-59.
47. Arora, H., et al., *Bloom syndrome*. Int J Dermatol, 2014. **53**(7): p. 798-802.
48. Berger, G., et al., *Re-emergence of acute myeloid leukemia in donor cells following allogeneic transplantation in a family with a germline DDX41 mutation*. Leukemia, 2017. **31**(2): p. 520-522.
49. Kobayashi, S., et al., *Donor cell leukemia arising from preleukemic clones with a novel germline DDX41 mutation after allogenic hematopoietic stem cell transplantation*. Leukemia, 2017. **31**(4): p. 1020-1022.
50. 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.
51. Gundestrup, M., et al., *Cytogenetics of myelodysplasia and acute myeloid leukaemia in aircrew and people treated with radiotherapy*. Lancet, 2000. **356**(9248): p. 2158.
52. 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.
53. 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.
54. Yoshizato, T., et al., *Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia*. N Engl J Med, 2015. **373**(1): p. 35-47.
55. 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.
56. Lindsley, R.C., et al., *Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations*. Blood, 2015. **125**(9): p. 1367-76.
57. Busque, L., et al., *Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis*. Nat Genet, 2012. **44**(11): p. 1179-81.
58. Jaiswal, S., et al., *Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes*. N Engl J Med, 2014. **371**(26): p. 2488-98.
59. 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.
60. Fuster, J.J., et al., *Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice*. Science, 2017. **355**(6327): p. 842-847.
61. Yoshida, K., et al., *Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia*. Nature, 2011. **478**(7367): p. 64-9.
62. Bejar, R., et al., *Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes*. N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2496-506.
63. Papaemmanuil, E., et al., *Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic*

- syndromes*. Blood, 2013. **122**(22): p. 3616-27; quiz 3699.
64. Christopheit, M., et al., *Relapse assessment following allogeneic SCT in patients with MDS and AML*. Ann Hematol, 2014. **93**(7): p. 1097-110.
65. Malcovati, L., et al., *Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia*. Blood, 2014. **124**(9): p. 1513-21.
66. 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.
67. Haferlach, T., et al., *Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2014. **28**(2): p. 241-7.
68. Langemeijer, S.M., et al., *Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes*. Nat Genet, 2009. **41**(7): p. 838-42.
69. 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.
70. Abdel-Wahab, O., *Genetics of the myeloproliferative neoplasms*. Curr Opin Hematol, 2011. **18**(2): p. 117-23.
71. Nikoloski, G., et al., *Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes*. Nat Genet, 2010. **42**(8): p. 665-7.
72. Thol, F., et al., *Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2011. **29**(18): p. 2499-506.
73. Kon, A., et al., *Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms*. Nat Genet, 2013. **45**(10): p. 1232-7.
74. 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.
75. Bernard, E., et al., *Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes*. Nat Med, 2020. **26**(10): p. 1549-1556.
76. Ebert, B.L., et al., *Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen*. Nature, 2008. **451**(7176): p. 335-9.
77. 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.
78. Raaijmakers, M.H., et al., *Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia*. Nature, 2010. **464**(7290): p. 852-7.
79. 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.
80. Kode, A., et al., *Leukaemogenesis induced by an activating beta-catenin mutation in osteoblasts*. Nature, 2014. **506**(7487): p. 240-4.

81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Malcovati, L., et al., *Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia*. Blood, 2017. **129**(25): p. 3371-3378.
85. 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.
86. Bolton, K.L., et al., *Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis*. Nat Genet, 2020. **52**(11): p. 1219-1226.
87. Saiki, R., et al., *Combined landscape of single-nucleotide variants and copy number alterations in clonal hematopoiesis*. Nat Med, 2021. **27**(7): p. 1239-1249.
88. Makishima, H., et al., *Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes*. Nat Genet, 2017. **49**(2): p. 204-212.
89. Chihara, D., et al., *Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan*. J Epidemiol, 2014. **24**(6): p. 469-73.
90. Ugai, T., et al., *Smoking and alcohol and subsequent risk of myelodysplastic syndromes in Japan: the Japan Public Health Centre-based Prospective Study*. Br J Haematol, 2017. **178**(5): p. 747-755.
91. 吉田弥太郎, ほか., 1997年度不応性貧血全国実態調査 厚生科学研究・血液系疾患調査研究班特発性造血障害調査分科会平成9年度研究業績報告書. 1998. p. 29-30.
92. 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.
93. 通山 薫, ほか., 不応性貧血症例の新規登録の報告. 厚生労働科学研究・特発性造血障害調査研究班平成15年度研究業績報告書. 2004. p. 102-103.
94. 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.
95. 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.
96. M. A. Boogaerts, V.N., C. Roelant, W. Goossens, *Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes*. British Journal of Haematology, 1983. **55**(2): p. 217-227.

97. Kawabata, H., et al., *Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes*. Int J Hematol, 2019. **110**(5): p. 533-542.
98. Suzuki, T., et al., *Distribution of serum erythropoietin levels in Japanese patients with myelodysplastic syndromes*. Int J Hematol, 2015. **101**(1): p. 32-6.
99. Porwit, A., et al., *Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS*. Leukemia, 2014. **28**(9): p. 1793-8.
100. van de Loosdrecht, A.A., et al., *Clinical application of flow cytometry in patients with unexplained cytopenia and suspected myelodysplastic syndrome: A report of the European LeukemiaNet International MDS-Flow Cytometry Working Group*. Cytometry B Clin Cytom, 2021.
101. Fattizzo, B., et al., *Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia*. Leukemia, 2021. **35**(11): p. 3223-3231.
102. Rautenberg, C., et al., *Prognostic impact of peripheral blood WT1-mRNA expression in patients with MDS*. Blood Cancer J, 2019. **9**(11): p. 86.
103. Garcia-Manero, G., et al., *A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome*. Leukemia, 2008. **22**(3): p. 538-43.
104. Zipperer, E., et al., *The myelodysplastic syndrome-comorbidity index provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system*. Haematologica, 2014. **99**(3): p. e31-2.
105. Shi, C., et al., *Decreased serum apolipoprotein A1 level predicts poor prognosis of patients with de novo myelodysplastic syndromes*. BMC Cancer, 2022. **22**(1): p. 127.
106. Ogata, K., et al., *Clinical, immunophenotypic, and cytogenetic characteristics of high-grade myelodysplastic syndromes with CD41-positive progenitor cells*. Cytometry B Clin Cytom, 2021.
107. Wang, Y.H., et al., *A CIBERSORTx-based immune cell scoring system could independently predict the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes*. Blood Adv, 2021. **5**(22): p. 4535-4548.
108. Baba, Y., et al., *Association of red cell distribution width with clinical outcomes in myelodysplastic syndrome*. Leuk Res, 2018. **67**: p. 56-59.
109. Baba, Y., et al., *Increased serum C-reactive protein is an adverse prognostic factor in low-risk myelodysplastic syndromes*. Int J Hematol, 2021. **114**(4): p. 441-448.
110. 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.
111. 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.
112. Schanz, J., et al., *New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic*

- syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge.* J Clin Oncol, 2012. **30**(8): p. 820-9.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Yamamoto, S., et al., *Prognostic value of the revised International Prognostic Scoring System five-group cytogenetic abnormality classification for the outcome prediction of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric myelodysplastic syndrome.* Bone Marrow Transplant, 2021. **56**(12): p. 3016-3023.
118. 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.
119. 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.
120. Pfeilstocker, M., et al., *Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS.* Blood, 2016. **128**(7): p. 902-10.
121. Onida, F., et al., *Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients.* Blood, 2002. **99**(3): p. 840-9.
122. Such, E., et al., *Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia.* Blood, 2013. **121**(15): p. 3005-15.
123. Loghavi, S., et al., *Validation of the 2017 revision of the WHO chronic myelomonocytic leukemia categories.* Blood Adv, 2018. **2**(15): p. 1807-1816.
124. Patnaik, M.M., et al., *Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes.* Leukemia, 2013. **27**(7): p. 1504-10.
125. Padron, E., et al., *An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies.* Blood Cancer J, 2015. **5**(7): p. e333.
126. Itzykson, R., et al., *Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia.* J Clin Oncol, 2013. **31**(19): p. 2428-36.

127. Patnaik, M.M., et al., *ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients*. *Leukemia*, 2014. **28**(11): p. 2206-12.
128. Elena, C., et al., *Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia*. *Blood*, 2016. **128**(10): p. 1408-17.
129. Gagelmann, N., et al., *A prognostic score including mutation profile and clinical features for patients with CMML undergoing stem cell transplantation*. *Blood Adv*, 2021. **5**(6): p. 1760-1769.
130. Kanagal-Shamanna, R., et al., *Only SF3B1 mutation involving K700E independently predicts overall survival in myelodysplastic syndromes*. *Cancer*, 2021. **127**(19): p. 3552-3565.
131. 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.
132. Bejar, R., et al., *TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients*. *Blood*, 2014. **124**(17): p. 2705-12.
133. 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.
134. Lindsley, R.C., et al., *Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(6): p. 536-547.
135. 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.
136. Bersanelli, M., et al., *Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes*. *J Clin Oncol*, 2021. **39**(11): p. 1223-1233.
137. 一般社団法人日本血液学会編, *造血器腫瘍診療ガイドライン*. 2018: 金原出版株式会社.
138. 大橋 一輝, ほか., *日本造血/免疫細胞療法学会ガイドライン 骨髓異形成症候群・骨髓増殖性腫瘍(成人)(第3版)*. 2018.
139. Fenaux, P., et al., *Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2021. **32**(2): p. 142-56.
140. Killick, S. B., et al., *British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol*. 2021. **194**(2): p. 267-281.
141. Greenberg, PL., et al., *NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022*. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022. **20**(2): p. 106-17.
142. 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.
143. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myelodysplastic Syndromes*. 2022.
144. Rosati, S., et al., *Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome*. *Leukemia*, 1996. **10**(1): p. 20-6.
145. 鈴木隆浩, 三谷絹子, ほか., *輸血後鉄過剰症の診療参照ガイド令和4年度改訂版*, in *厚生労働科学研究*

究費補助金 特発性造血障害に関する調査研究班. 2023.

146. Egrie, J.C., et al., *Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin*. Exp Hematol, 2003. **31**(4): p. 290-9.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. Sauntharajah, Y., et al., *HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome*. Blood. 2002. **100**(5): p. 1570-4.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. Tobiasson, M., et al., *Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial*. *Blood Cancer J*, 2014. **4**(3): p. e189.
162. Fili, C., et al., *Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes*. *Clin Cancer Res*, 2013. **19**(12): p. 3297-308.
163. Toriyama, E., et al., *No clear survival benefit of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes: A retrospective study of Nagasaki*. *Cancer Sci*, 2020. **111**(12): p. 4490-4499.
164. 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.
165. 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.
166. Sierra, J., et al., *Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia*. *Blood*, 2002. **100**(6): p. 1997-2004.
167. Saber, W., et al., *Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS)*. *Blood*, 2013. **122**(11): p. 1974-1982.
168. 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.
169. Bornhauser, M., et al., *Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells*. *Blood*, 2003. **102**(3): p. 820-6.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. Ooi, J., et al., *Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome*. *Blood*, 2003. **101**(12): p. 4711-3.
175. 日本造血細胞移植データセンター, *日本における造血細胞移植. 2021年度 全国調査報告書*. 2022.
176. Shimomura, Y., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome in adolescent and young adult patients*. *Bone Marrow Transplant*, 2021. **56**(10): p. 2510-7.

177. Luznik, L., et al., *HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(6): p. 641-50.
178. O'Donnell, P.V., et al., *Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide*. Biol Blood Marrow Transplant, 2002. **8**(7): p. 377-86.
179. Sugita, J., et al., Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation. *HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(9): p. 1646-52.
180. Sugita, J., et al., *Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide*. Bone Marrow Transplant, 2019. **54**(3): p. 432-41.
181. Kanda, Y., et al., *In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation*. Am J Hematol, 2013. **88**(4): p.294-300.
182. Kako, S., et al., *Haploidentical transplantation using low-dose alemtuzumab: Comparison with haploidentical transplantation using low-dose thymoglobulin*. Eur J Haematol, 2019. **102**(3): p. 256-64.
183. Ogawa, H., et al., *Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(10): p. 1073-84.
184. Ikegame, K., et al., *Unmanipulated Haploidentical Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation Using Fludarabine, Busulfan, Low-Dose Antithymocyte Globulin, and Steroids for Patients in Non-Complete Remission or at High Risk of Relapse: A Prospective Multicenter Phase I/II Study in Japan*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(8): p. 1495-505.
185. Raj, K., et al., *Comparison of outcomes for HLA-matched sibling and haplo-identical donors in Myelodysplastic syndromes: report from the chronic malignancies working party of EBMT*. Blood Cancer J, 2022. **12**(9):140.
186. 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.
187. 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.
188. Auletta, J.J., et al., *Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US*

summary slides. 2021.

<https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>

189. Muffy, L., et al., *Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States*. Blood, 2017. **130**(9): p. 1156-64.
190. Heidenreich, S., et al., *Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Age \geq 70 Years with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. **23**(1): p. 44-52.
191. 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.
192. 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.
193. Potter, V.T., et al., *Comparison of Intensive Chemotherapy and Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Myelodysplastic Syndromes: A Study of the Myelodysplastic Syndrome Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research*. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. **22**(9): p. 1615-1620.
194. Konuma, T., et al., *Upfront allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) versus remission induction chemotherapy followed by allogeneic HCT for acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia: A propensity score matched analysis*. Am J Hematol, 2019. **94**(1): p. 103-10.
195. Voso, M.T., et al., *Feasibility of allogeneic stem-cell transplantation after azacitidine bridge in higher-risk myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemia: results of the BMT-AZA prospective study*. Ann Oncol, 2017. **28**(7): p. 1547-53.
196. 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.
197. Fenau, 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.
198. Cabrero, M., et al., *Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up*. Leuk Res, 2015. **39**(5): p. 520-4.
199. 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.

200. Knipp, S., et al., *Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes*. *Cancer*, 2007. **110**(2): p. 345-52.
201. 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.
202. 日本血液学会, *造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン (2021 年度一部改訂)*, 日本血液学会, Editor. 2021.
203. Sébert, M., et al., *Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients*. *Blood*, 2019. **134**(17): p. 1441-1444.
204. Pronk, E. and M. Raaijmakers, *The mesenchymal niche in MDS*. *Blood*, 2019. **133**(10): p. 1031-1038.
205. Barreyro, L., T.M. Chlon, and D.T. Starczynowski, *Chronic immune response dysregulation in MDS pathogenesis*. *Blood*, 2018. **132**(15): p. 1553-1560.
206. 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.
207. Henry, D.H., et al., *Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: Open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study*. *Am J Hematol*, 2022. **97**(2): p. 174-184.