

トピックス

II. 診断と治療の実際

3. 造血障害

3) 骨髄異形成症候群

森 弘行 栗山 一孝

要 旨

骨髄異形成症候群 (MDS) は、多様な臨床像を呈し幅広いスペクトラムを有する疾患群と捉えることができる。診断には染色体検査などにより異常クローンを証明するとともに細胞形態の評価が重要である。治療に関しては確立されたものはないが、骨髄移植やサイトカイン療法、化学療法のほか、最近では免疫抑制療法なども試みられている。今後さらに病態によってMDSが整理され、最適な治療法の選択が可能となることが望まれる。

〔日内会誌 88:997~1002, 1999〕

Key words : 骨髄異形成症候群, 診断, 治療, サイトカイン, 免疫抑制療法

はじめに

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MDS) の臨床的特徴は、まず第一に慢性の経過を示しかつ治療に難反応性の血球減少である。末梢血では複数の血球系で減少を示しながら骨髄では一般に細胞髄を呈することから、その病態を無効造血と表現し、最近ではアポトーシスとの関連において論じられることが多くなった。また第二の特徴は前白血病状態としての性格を有していることである。MDS自体がすでに複数の遺伝子変異が集積した結果と考えられているが、さらにいくつかの遺伝子変異が加わることで最終的な白血病に至るとする多段階発癌理論で説明される。また、各種の悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法に続発する治療誘発性MDSの存在が知られており、この

ことはMDSの病因に関しても示唆に富んでいる。

MDSと再生不良性貧血は、ともに多能性造血幹細胞がその障害のターゲットであるが、再生不良性貧血が通常は非単クローン性の疾患として理解されているのに対して、あくまでもMDSは異常化した造血幹細胞が単クローン性に増殖していることが病態の根幹をなしている。ところが最近では再生不良性貧血に染色体異常を伴う例や骨髄低形成を示すMDSの存在などが報告され、お互いの境界がより不明確になっている。一方で、MDSは急性白血病との鑑別が問題となる場合もある。このように臨床的概念として定義づけられたMDSは、広いスペクトラムを有する疾患群であり、その疾患単位としての不均一性が病態の解明や治療を困難にしている一因ともなっている。本稿では、多彩な病像を示すMDSに対して主に臨床的な取り扱いの側面から述べてみたい。

もり ひろゆき, くりやま かずたか: 長崎大学原爆後障害医療研究施設内科

1. 診断の実際

MDSの診断は、明らかな原因を認めない慢性的な2ないし3血球系の減少があることによつてまず疑われる¹⁾。血球減少の程度は様々であるが、貧血については大球性に傾くことが多い。骨髄は一般に正形成または過形成を示すが、約10~20%は低形成を示す例があり、この場合は特に再生不良性貧血との鑑別を要する。MDSの診断にとって染色体検査やFISH (fluorescent in situ hybridisation) 法などによる異常クローンを証明することは重要であるが、必ずしも全例で可能ではない。したがって現状では表1に示すような血球形態や細胞化学的異常の有無を慎重に評価する必要がある。

骨髄細胞の染色体検査はMDSの診断にとって必須である。染色体異常がクローン性に存在することはMDSの強い診断根拠となり、また後で述べる予後予測の点からも重要と考えられ

表1. MDSにみられる血球形態・細胞化学的異常

顆粒球系：	好中球核の低分葉 (pseudo-Pelger 異常)、過分葉好中球、好中球顆粒の減少または消失、顆粒の分布異常、ペルオキシダーゼ陰性好中球、アルカリフォスファターゼ活性低下など
赤血球系：	巨赤芽球様変化、多核赤芽球、核の断片化、環状鉄芽球、PAS*陽性赤芽球など
血小板系：	微小巨核球(好中球の2倍程度までの大きさ)、分離多核巨核球、巨大血小板など

* Periodic acid Schiff 染色

る。MDSで染色体異常が認められる頻度は約50~60%であり、比較的頻度が高いとされるのは5q-, -7, +8などの異常であるが、MDSに特異的とされる染色体異常は報告されていない。治療誘発性MDSとしてはアルキル化剤に関連して5番、7番の染色体異常を伴うもの、トポイソメラーゼII阻害剤に関連して11q23の染色体異常や21番染色体異常を伴うものなどが知られている。

その他の検査として、骨髄MRI (magnetic resonance image) は骨髄穿刺や生検では評価できない広範囲の骨髄内の細胞密度を判定できるという点で有用である。血清生化学検査では血清鉄の増加と不飽和鉄結合能の低下、フェリチン高値、エリスロポエチン高値などがみられる。

病型分類としては、French-American-British (FAB) グループがMDSを5病型に分類しており(表2)²⁾、現時点ではこれに代わるものはない。各病型と白血病化の頻度、生存期間には相関が認められ、治療法選択の上でもこの分類が重要な指標となる。FAB分類では、RAおよびRARSを低リスク群、RABE, RAEB-t, CMMLを高リスク群と、大きく2群に分けて治療戦略が考えられることが多い。白血病化の頻度は低リスク群で10~20%、高リスク群では50%以上と見込まれる。しかしながら、各病型群の中でも症例ごとにその臨床経過は多様である。そのために様々な視点から予後予測モデルが提唱されているが³⁾、最近では国際予後判定基準 (International prognostic scoring system; IPSS) が

表2. FABグループによるMDSの病型分類

病 型	末梢血所見	骨髄所見
Refractory anemia (RA)	芽球 < 1%	芽球 < 5%
Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)	芽球 < 1%	芽球 < 5% 環状鉄芽球 ≥ 15%
Refractory anemia with excess of blasts (RAEB)	芽球 < 5%	5% ≤ 芽球 < 20%
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	芽球 < 5% 単球 > 1 × 10 ⁹ /l	5% ≤ 芽球 < 20%
Refractory anemia with excess of blasts in transformation (RAEB-t)	芽球 ≥ 5%	20% ≤ 芽球 < 30% またはアウエル小体陽性

表3. MDSの国際予後判定基準(IPSS)

予後変数	スコア				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髄芽球(%)	< 5	5-10	—	11-20	21-30
染色体異常*	Good	Intermediate	Poor		
血球減少	0/1	2/3			

* Good ; normal, -Y, del(5q), del(20)

Poor ; complex (≥ 3 abnormalities), chromosome 7 anomalies

Intermediate ; other abnormalities

スコア総計により以下のグループに分類；

0	Low
0.5 ~ 1.0	Intermediate (INT)-1
1.5 ~ 2.0	Intermediate (INT)-2
≥ 2.5	High

頻用されている(表3)⁹⁾。これによって4つのカテゴリーに分類され、それぞれの生存期間の中央値はlow riskが5.7年, intermediate-risk 1が3.5年, intermediate-risk 2が1.2年, high riskが0.4年と予測される。

2. 治療の実際

1) 輸血療法

難治性のMDS患者にとって、輸血はもっとも確実な治療手段である。しかしこの場合、繰り返し輸血が必要となることが多く、輸血に伴う感染症のリスクや、鉄過剰症、同種免疫による血小板輸血不応などに特に注意を払う必要がある。多くの患者は慢性的な貧血によく順応しておりヘモグロビン値が6g/dl程度でも無症状である場合も少なくない。赤血球輸血の適応はヘモグロビンの値だけで決定するのではなく、臨床症状や合併症の状態などに応じて必要最小限に止めるようにすべきである。また鉄過剰症に対してはメシル酸デフェロキサミンの使用も考慮する必要がある。血小板に関しても、たとえば1万/ μ l未満の高度な血小板減少があっても出血症状が軽度であれば必ずしも輸血は必要ではない。繰り返し輸血することで同種抗体による血小板輸血不応状態をきたすことがあり、それを避けるため白血球除去フィルターを使用す

る。しかし完全に予防することは不可能であり、その場合にはHLA適合血小板製剤を使用を考慮する。また、輸血後GVHD (graft-versus-host disease) を避けるため全例で放射線照射が必要である。

2) 蛋白同化ホルモン・ビタミン剤

特に低リスク群では急性白血病への移行よりも血球減少に伴うリスクや生活の質の低下がむしろ問題となることが多い。そこで、残存する造血能を刺激したり異常クローンの分化を誘導することを目的に、種々の薬剤が試みられている¹⁾。

蛋白同化ホルモンも造血刺激目的で使用されている。短期投与では有効性が低く、単剤での効果は限定的ではあるが、肝機能障害に注意すれば比較的副作用が少ないことから広く用いられている。

ビタミンD3は、カルシウムの吸収や骨代謝に対する作用の他、ある種の癌細胞やcell lineでは増殖の抑制や分化誘導効果が示されている。MDSにおける生体内での作用は必ずしも明らかではないが、一部に有効例も報告されている。

3) サイトカイン

MDSの患者では、好中球数が減少するだけでなく、好中球の機能にも異常があるとされ、その感染症の克服は重要な課題のひとつであ

る。顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF) は、国内で保険適応上認可されている唯一のサイトカインである。MDS患者の90%以上で好中球数が増加することが示され⁹⁾、また好中球の機能に関しても改善効果が報告されている。ただし、その効果はG-CSF使用期間に限定され、また単独ではほぼ好中球系に選択的である。また、G-CSFは異常な造血前駆細胞の増殖を刺激し白血病化を促進する可能性が懸念されているが、今のところ白血病化の頻度を高めたという確実な証拠はない。G-CSFが好中球減少に極めて有効であることには間違いはないが、予防的に長期間投与することの意義は必ずしも明らかではなく、高度の好中球減少のため感染症を繰り返している例以外では、感染症の合併に際して限定的に使用するのが妥当と思われる。

通常MDSの患者では内因性のエリスロポエチン (EPO) 値は高値を示している。その上でEPO製剤を単独に投与することによって得られる有効率は、全体でおおよそ25%程度に止まっている。特に治療前の血清エリスロポエチン値が高い例や貧血が強く輸血が必要な例では、さらに有効性が限られている。

そのほかのサイトカインとしては、欧米では顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) も、MDSに対して約80%以上で好中球数の増加を認めている。インターロイキン-3とstem cell factor (SCF) はともに多分化能を有する幹細胞に作用するサイトカインとして多系統の血球増加が期待されたが、その効果と副作用の点において単独での有用性は低いと思われる。血小板系に作用するサイトカインとしてはインターロイキン-6、インターロイキン-11、トロンボポエチン (TPO) があり、臨床的な有用性が検討されつつある。単球コロニー刺激因子 (M-CSF) も、顆粒球系を増加させる効果があるが、MDSにおける臨床データは少ない。

4) 化学療法

MDSの病型の中でも、RAEB、RAEB-t、CMMLは、高リスク群として白血病に準じた化学療法の対象となる。MDSでは一般に年齢層が高く化学療法に伴う合併症の危険性も高いことから、これまでは少量化学療法が主に行われてきたが、最近では若年者を中心により強力な多剤併用化学療法も試みられている。

少量化学療法としては、シタラビン (Ara-C) が標準的に用いられてきた。通常Ara-C 10mg/m²/dayで皮下注または持続静注で3週間程度投与する。治療後の骨髄抑制はほぼ必発で、治療関連死亡も見られるが、完全寛解率は約20%で、約40%程度に何らかの有効性を認めている。またAra-Cの経口剤としてシタラビンオクフォスファートも使用可能である。その他の薬剤としては、アクリルピシン、エトポシドなどが少量療法に用いられるが、有効性に関してはAra-Cと大差ない。さらに、*in vitro*ではG-CSFやGM-CSFなどのサイトカインとAra-C少量療法を同時併用することで、その殺細胞効果を増強することが示唆されているが、臨床的な効果については、これまでのところ実証されていない。

多剤併用化学療法としては、通常の急性骨髄性白血病と同様に、Ara-Cとanthracycline系薬剤の併用が主体となっている。anthracycline系薬剤としては、最近ではダウノルビシンの他イダルビシンも使用されている。MDSでは特に強い骨髄抑制をきたす可能性があるため、G-CSFやGM-CSFが造血回復促進のために用いられることが多い。最近の報告では、若年者を中心におおよそ50%程度で完全寛解が得られているが、寛解持続期間の中央値は10から15カ月であり、これらの成績はde novo AMLに比べると明らかに不良である。さらに、寛解導入できた症例には自家骨髄移植や末梢血幹細胞移植も試みられている。

5) 骨髄移植

MDSの患者にとって同種骨髄移植は唯一の

治癒を期待できる治療である⁶⁾。しかしながら、MDS患者は一般に年齢層が高く適応となる例は限られてくる。移植の適応については明確な基準はないが、他に治癒の可能性がない以上、移植可能年齢であれば、低リスク群で血球減少が強くなく輸血を必要としない例以外は骨髄移植の適応と考えられる。しかし多様な経過を取るMDSでは移植に伴うリスクをふまえ個々の症例ごとに考える必要がある。RA, RARSでは60%以上、MDS全体では約40%に長期生存が期待される。

6) 免疫抑制療法

MDSでは、異常な造血幹細胞がクローン性に増殖することが疾患の本質であるが、一方で造血幹細胞をとりまく骨髄内の免疫環境にも異常があることが指摘されている。これまでにもステロイドの中等量で一部の症例で有効性が認められていたが、一定量以上を長期に使用することができず効果の持続を得ることが難しかった。最近ではさらに再生不良性貧血に準じて、シクロスポリン (CyA)、抗ヒト胸腺細胞グロブリン (Anti-thymocyte globulin; ATG)、ステロイドパルス療法などによる免疫抑制療法も試みられ一定の効果が得られている。当科においてもCyAによる治療を試みており、これまでに効果判定できた9症例に関しては、低形成例では3/3例、非低形成例においても3/6例に少なくとも1血球系以上で何らかの治療効果がみられた。顆粒球系では反応に乏しく、比較的血小板系や特に赤血球系での反応が良好であった。CyAはT細胞に比較的选择的に作用することから、その有効性はMDSの病態に免疫機序が関与していることを反映していると考えられる。しかしながら有効例も3血球系ともに正常値近くまで回復した例はみられず形態的異常も残存していることから、本質的には幹細胞自体に異常を有するMDSでは免疫抑制療法だけでは完全な回復は期待し難いものと思われる。おそらく、造血抑制に働くサイトカイン産生を抑え

たり、アポトーシスのメカニズムを修飾することによってある程度造血能を押し上げる効果があるのではないかと考えられる。

7) その他の治療

その他の治療法としては、インターフェロンが、試みられている。慢性骨髄生白血病にみられるような、染色体異常が消失する完全反応例はきわめてまれな例外であるが、一部で有効性を認めている。インターフェロンの作用機序に関しては、腫瘍細胞の増殖抑制効果、分化誘導効果、免疫賦活作用などが考えられるが、必ずしもその機序は明らかにはなっていない。

またビタミンK2が白血病細胞のアポトーシスを誘導するとされ、高リスク群のMDSに対する臨床的応用の可能性も検討されている。

amifostineは、放射線や抗癌剤による障害から正常組織細胞や骨髄前駆細胞を保護し、また造血を促進する作用がある。Phase I/II試験では、MDSの患者18例に投与され、83%に少なくともいずれかの血球系で反応が得られている⁷⁾。今後さらに多数例での検討が必要であろう。

おわりに

現在、様々な角度からMDSの分子病態が明らかにされようとしているが、その多くはいまだブラックボックスの中にある。将来、MDSの病態が解明されることによって、生理的な血球の分化・増殖の調節機構や造血幹細胞の理解の上にも新たな光をあてることになるかもしれない。

文 献

- 1) 吉田弥太郎, 他: 不応性貧血 (骨髄異形性症候群) の診断基準案について. 血液系疾患調査研究班特発性造血器障害分科会, 溝口秀昭, 平成8年度報告書, 1997, 31-33.
- 2) Bennet JM, et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 51: 189-199.

- 1982.
- 3) Greenberg P, et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89: 2079-2088, 1997.
- 4) 森 弘行, 朝長万左男: 血液・造血器疾患の薬物療法; 骨髓異形成症候群. *医学と薬学* 40: 219-224, 1998.
- 5) Geissler RG, et al: Clinical use of hematopoietic growth factors in patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 65: 339-354, 1997.
- 6) 坂巻 壽: 造血幹細胞移植の適応・成績; 再生不良性貧血, 骨髓異形成症候群. *日内会誌* 87: 1477-1482, 1998.
- 7) List AF, et al: Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 90: 3364-3369, 1997.
-