

JAPAN

# 骨髓異形成症候群への理解： 患者さんのためのハンドブック

第6版

ジョン M. ベネット、MD

**m**ds  **foundation**  
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

出版 骨髓異形成症候群 財団  
(The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.)

# 骨髓異形成症候群への理解： 患者さんのためのハンドブック

ジョン M. ベネット、MD

ジョン M. ベネット  
医学部腫瘍学名誉教授  
医学・病理学教室  
ロチェスター大学  
医学・歯学部  
ニューヨーク州ロチェスター市

ベネット博士はMDS基金理事会の委員長です。

出版 骨髓異形成症候群 財団 (The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.)  
第6版、©2009年

## 目次

<b>骨髄異形成症候群（MDS）とは？</b>	<b>4</b>
赤血球への影響	4
白血球への影響	5
血小板への影響	5
<b>MDSの原因は？</b>	<b>5</b>
<b>MDSの症状は？</b>	<b>6</b>
赤血球数の減少（貧血症）	6
白血球数の減少（好中球減少症）	7
血小板数減少（血小板減少症）	7
<b>MDS診断にどんな検査がおこなわれるのですか？</b>	<b>7</b>
血液検査	7
骨髄検査	7
骨髄検査の危険性	8
骨髄検査で用いられる手順	8
<b>わたしのMDSはどの程度のレベルなのですか？</b>	<b>9</b>
FAB (French-American-British) 分類	9
世界保健機関（WHO）分類	10
国際予後スコアリングシステム（IPSS）	11
<b>MDSの治療はどのように行われるのですか？</b>	<b>13</b>
治療の目標	14
MDSの治療法の選択肢	14
支持療法	14
赤血球輸血	14
寛解導入化学療法	15
鉄キレート剤	16

デフェロキサミン (Desferal®)	16
デフェラシロックス (Exjade®)	16
デフェリプロン (Ferriprox®)	17
抗生物質療法	17
血小板輸血	17
ピリドキシン (ビタミンB6)	17
造血因子	18
エリスロポエチン (EPO) (Epogen®, Procrit®)	18
およびダルベポエチン (Aranesp®)	19
フィルグラスチム (Neupogen®)	19
およびサルグラモスチム (Leukine®)	19
オペレルベキン (Neumega®)	19
ロミプロスチム (Nplate™)	19
エルトロンボパグ (Promacta®)	19
FDAに認可されたMDS治療薬	20
アザシチジン (Vidaza®)	20
レナリドミド (Revlimid®)	20
デシタビン (Dacogen®)	21
血液移植または骨髄移植	22
<b>他の治療的手段</b>	<b>23</b>
ビタミン療法	23
実験的療法	23
<b>要約</b>	<b>25</b>
<b>他の情報源</b>	<b>26</b>

## 骨髄異形成症候群 (MDS) とは？

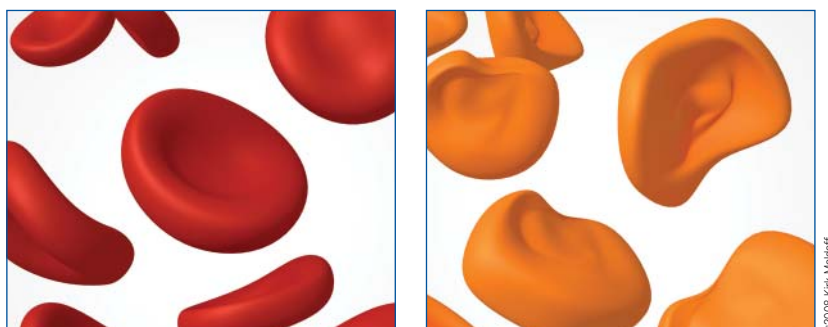
骨髄異形成症候群 (MDS) とは、骨髄が正常な血球を十分につくることができない多様な骨髄の疾患群のことで、多くの場合、「骨髄機能不全」と言われています。MDSは主に高齢者の疾患で、患者の殆どが65歳以上ですが、若年患者にも見られることもあります。MDSをより理解するために、最初に骨髄と血液に関するいくつかの基本的な要素を知っておくことが大切です。骨髄は、赤血球、白血球、血小板の三種類の血液細胞を製造する工場の役目を果たしています。健康な骨髄は、幹細胞、前駆細胞、あるいは芽球と呼ばれる未熟血液細胞を作ります。これらは通常、十分な機能を持つ赤血球、白血球、血小板に成熟します。MDSでは、これらの幹細胞は成熟できずに骨髄に蓄積したり、寿命が短くなる場合があり、循環血液中の正常な成熟血液細胞が通常よりも少なくなります。

血球減少と呼ばれる血液細胞数の減少は、MDSの特徴の1つで、MDSの患者さんが経験する様々な症状、すなわち、感染、貧血、出血、あざが出来やすいことなどに関係があります。貧血 (赤血球数が低い)、好中球減少 (白血球数が低い) および血小板減少 (血小板数が低い) は、血球減少の主な種類で、これらは後述されます。血液細胞の減少の他に、血液中を循環する成熟血液細胞は、血球形成異常のため適切な機能を果たさない場合があります。異形成 (dysplasia) の正式な定義は、細胞の形の異常 (異常形態) です。接頭辞のmyelo- はギリシャ語で髄という意味です。従って骨髄異形成 (myelodysplasia) は、骨髄で見られる成熟血液細胞の異常な形 (異常形態) のことを言います。症状はギリシャ語で一連の症状が一緒に発症することから由来します。

骨髄の正常な成熟細胞の形成不全は緩やかに進行するので、必ずしも末期の疾病ではありません。しかし、一部の方では病気の症状が強くなります。たとえば、血液細胞数の減少や血小板数の減少は、感染に対する抵抗力の低下や出血症状を伴います。さらに、MDSの方のおよそ30%は、骨髄不全の状態から急性骨髄白血病 (AML) へ進行する可能性があります。

### 赤血球への影響

骨髄は通常、酸素を体内組織へ運ぶ成熟した赤血球を造ります。正常な赤血球にはヘモグロビンと呼ばれる血液タンパク質が含まれています。全血液中に占める赤血球の容積の割合を示す数値を、ヘマトクリットと呼びます。健常な女性のヘマトクリット値は36%から46%で、健常な男性のヘマトクリット値は40%から52%です。ヘマトクリット値が正常範囲を下回ると、酸素を全身の組織に運搬する正常な成熟赤血球数が不十分になります。このように、赤血球数が正常数を下回り、ヘモグロビン値および組織酸素量が低下する状態を貧血と呼び、比較的軽症 (ヘマトクリット値30%~35%)、中等度 (25%~30%)、重度 (25%未満) に分けられます。また、異形赤血球 (形が異常な成熟赤血球) が十分な酸素運搬能を持たないため、貧血が起きることもあります。



正常な成熟赤血球

異常な「異形」赤血球

### 白血球への影響

骨髄は、赤血球のほかに白血球も造ります。白血球は体の免疫システムにおいて重要な細胞で、感染を防御するために闘います。骨髄は、通常血液1マイクロリットルにつき4,000～10,000個の白血球を造ります。この値は、アフリカ系アメリカ人では低く、1マイクロリットルにつき3,200～9,000個です。白血球には、主に細菌感染と闘う好中球（顆粒球とも言われます）や、主にウイルス感染と闘うリンパ球などいくつかの種類があります。

一部のMDSの患者さんは、好中球減少あるいは白血球数減少となります。好中球減少のMDSの患者さんは、好中球をほとんど持っていません。好中球減少は、肺炎や尿路感染症のような細菌感染の危険性を高めます。

また一部のMDSの患者さんは、好中球減少にならなくても感染を繰り返します。好中球の数よりも、その機能に問題があるのかもしれない。白血球の数は正常なのに、患者さんの白血球は健康な方と同じ様には機能できません。研究者達は、MDSの進行における「免疫異常」の役割を明らかにしようと研究しています。

### 血小板への影響

血小板もまた骨髄から造られ、血液を凝固させ出血を止めるために不可欠です。健康な骨髄は通常、血液1マイクロリットルにつき150,000～450,000個の血小板を造りますが、MDSの患者さんの多くは血小板が少ない血小板減少になります。血小板減少症の患者さんは、青あざが出たり、小さな切り傷の出血が止まるまで普通より時間がかかる事があります。血小板数が20,000未満の重症の血小板減少症は稀ですが、出血の症状が強くなります。

### MDSの原因は？

2～3の例外を除いて、MDSの明確な原因は不明です。いくつかの証拠は、一部の方では、生まれつきMDSになりやすい素因を持っていることを示唆しています。この場合、この素因に何らかの外部要因が加わり、発症の引き金になる可能性があります。外部要因を特定することができないMDSは「原発性MDS」と呼ばれます。

がんに対する放射線および化学療法は、MDS発症の要因のひとつとして知られています。乳がん、睾丸がん、精巣がん、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫のような、治癒の可能性があるがんに対し化学療法あるいは放射線療法を受けた方は、治療後10年以内にMDSが発現する危険性があります。癌化学療法後や放射線療法後に発現するMDSは、「二次性MDS」と呼ばれ、多くの場合、骨髄細胞に複数の染色体異常を認めます。この種類のMDSは、多くの場合急激に急性骨髄性白血病（AML）になります。

ベンゼンのようなある種の環境用、工業用化学物質への長期接触もまた、MDSを引き起こす可能性があります。ベンゼンの使用は現在高度に規制されていますが、他のどんな化学製品がMDSを引き起こすかは明らかではありません。とはいえ、ある種の職業（例えば塗装工、炭鉱夫、死体防腐処理者）は、MDSあるいはAMLを発症する「危険性がある」と見られています。MDSを引き起こすことが知られている食物や農産物はありません。アルコールの過剰摂取は赤血球数や血小板数を低下させる事がありますが、アルコールはMDSの原因にはなりません。喫煙者とMDS発症の関連を調べた十分なデータはありませんが、喫煙者が骨髄性白血病（AML）を発症する危険性は、非喫煙者より1.6倍も高いことが知られています。

患者さんやその家族は、MDSが伝染性かもしれないと心配されるかもしれませんが、しかしウイルスがMDSを引き起こす証拠はなく、MDSは伝染しません。

またMDSは遺伝しません。実際、兄弟など複数の家族の方がMDSを発症するのは非常にまれです。

## MDSの症状は？

初期段階のMDSの患者さんには全く症状がないことがあります。定期的な血液検査を行うと、赤血球数の減少、ヘマトクリット値の低下、時に白血球数の減少や血小板数減少などが見つかることがあります。時には、ヘマトクリット値は正常なのに白血球数と血小板数が低い場合があります。しかし、血液細胞数が正常値よりも顕著に低い一部の方には、はっきりした症状が現れます。このような症状は以下に述べるように、細胞数だけでなく、血球の種類によって異なります。

### 赤血球数の減少（貧血）

MDSと最初に診断される際、ほとんどの方は貧血です。貧血は、身体の赤血球の尺度であるヘマトクリット値の持続的な低下、あるいは体内組織へ酸素を運ぶ血液蛋白であるヘモグロビン値の持続的な低下により診断されます。一般に、貧血の方には疲労感があり、力が出ないと感じることもあります。症状は、貧血の重症度によって異なります。軽度の貧血では、無症状か少し疲労する程度です。中等度の貧血では、多くの場合ある種の疲労感があり、動悸、息切れ、チアノーゼ（皮膚の蒼白）を伴うことがあります。重度の貧血では、ほとんどの場合顔色が悪く、慢性の激しい疲労感や息切れが起こります。重度の貧血は心臓への酸素の流れを減らすので、年配の患者さんは、胸痛などの心血管症状を起こす場合があります。慢性の貧血で命を落とすことは減多にありませんが、患者さんの生活の質（クオリティー・オブ・ライフ、QOL）を著しく低下させる可能性があります。

### 白血球数の減少（好中球減少）

白血球数（好中球数）の減少は、細菌感染に対する抵抗力を低下させます。好中球減少症がある患者さんは、皮膚感染、鼻炎（鼻づまりの症状を含む）、肺感染（咳、息切れの症状を含む）または尿路感染（尿排泄時の痛みや頻尿の症状を含む）にかかりやすく、これらの感染は熱を伴う可能性があります。

### 血小板数の減少（血小板減少）

血小板減少症の患者さんは、軽い打撲やかすり傷の後でも青あざや出血が見られる可能性が高くなります。鼻血も多く、また多くの場合歯肉からの出血を、とりわけ歯の治療後に経験します。多くのMDSの患者さんは、感染および出血は危険なことがあるので、歯の治療前に予防用の抗生物質を処方してもらうなど、血液病の担当医に相談するのがよいでしょう。

## MDSの診断にはどんな検査がおこなわれるのですか？

### 血液検査

MDSの診断を行うために、まず腕から血液を採取して検査をおこないます。血液の細胞数（赤血球、白血球とそのサブタイプ、血小板）、赤血球と白血球の形や大きさ、血中の鉄分（血漿フェリチン値）、血漿中のエリスロポエチン値（EPO）を測定します。EPOは体内組織の酸素量の低下に反応して、腎臓で造られるタンパク質で、骨髄の赤血球（erythrocytes）産生を促進します。

血液検査で赤血球が異形（形成障害）であることがわかった場合、患者さんはビタミンB12欠乏症あるいは葉酸欠乏症の可能性もあります。MDSやAMLのように、これらのビタミンの欠乏は赤血球の形成異常（奇形）をもたらして体内組織に酸素を運ぶ効率を低下させます。貧血の原因かどうか調べるために、ビタミンB12および葉酸の血液濃度も測定されます。

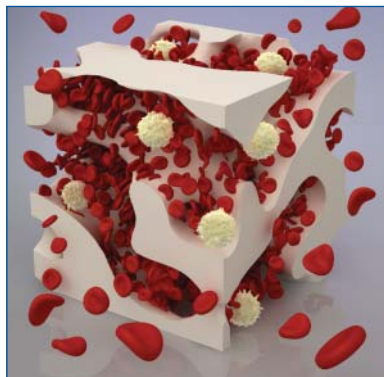
### 骨髄の検査

血液検査で患者さんに貧血があることがわかった場合、白血球数または血小板数の低下の有無に関係なく、骨髄検査が行われる可能性があります。骨髄検査では、骨髄細胞の異常（異形成細胞など）や欠損染色体または過剰染色体のような染色体の異常を明らかにできます。このような検査は診断を確実に行うのに役立つ追加情報を提供します。骨髄検査には2種類あります。骨髄穿刺では液状の骨髄を採取し、骨髄生検では骨髄の骨の部分を採取します。通常は両方の検査を一度に行います。

医師や病理学者は顕微鏡を用いて、芽球（未熟な細胞）や異形血液細胞の割合などについて骨髄検体の細胞を検査します。細胞核にある染色体はDNAから構成されています。DNAは適切な細胞機能に必要なタンパク質や他の重要な生体分子を作る指令を出すので、欠落あるいは損傷した染色体に重大な結果をもたらします。骨髄はまた、染色体の欠落や欠損、染色体の変化や過剰、などの染色体異常について検査されます。

血液細胞の異常は血液学的所見の報告書に、染色体異常は細胞遺伝学的所見の報告書に述べられています。MDSの患者さんは、病気が進行したかどうか判断するために定期的な骨髄検査を行う場合があります。





健康な骨髄



異形成の血液細胞の異常な骨髄と異常な染色体

©2008 Kirk Mobberf

### 骨髄検査の危険性

どの処置においても同じように、骨髄検査には感染、挫傷、出血、不快感を含むいくつかの危険が伴います。針を皮膚に挿入するどんな操作でも、感染の可能性がありますが、検査の間無菌技術を用いて無菌状態を維持できると、感染の可能性は極めて低いものになります。

多くの患者さんは骨髄検査を受けることに対する不安を感じますが、骨髄検査が歯を抜かれる時に似ているという事がわかったら、この不安感を減らすことができます。実際、検査には局所麻酔剤を使用するので骨に針を刺さしますが、その時にほんのわずかの痛みがあります。

### 骨髄検査で用いられる手順

骨髄検査は外来で行なうことができます。緩やかな鎮静剤または睡眠剤を使用し、20分程度で済みます。患者さんは、うつ伏せまたは横向きのどちらでも心地よく感じられる方の体勢で検査テーブルに横になり、医師は股関節の右または左側の後部腸骨稜と呼ばれる骨の突起部を探します。背骨ではなく、この部位から骨髄を採取します。医師はヨウ素で皮膚を消毒し、感染しないように検査部位とその周辺に無菌布等をかけます。

採血用の針よりも細い針を皮下にゆっくりと挿入して、局所麻酔薬を注入します。続いて、骨自体に麻酔剤を注入するために少し長くて大きな針を使用します。患者さんは最初に針を挿入する際にわずかに焼けるような痛みを感じ、2度目に針を挿入する際に刺すような痛みを感じますが、これは普通です。いったん針が骨に触れると、患者さんは親指で皮膚を押されているような、わずかな圧力を感じるはずで



股関節部の断面図

5分程、または骨の被膜（骨膜）に十分麻酔がかかるまで待ち（患者さんにまだ痛みが残っている場合は、その部位に追加の麻酔薬を注入できません）、次に医師は3つ目のさらに太い特殊な針を硬骨の厚い外殻を突き通して髄に挿入します（骨髄には神経終末がないので、この時には痛みを感じません）。骨に針が挿入されたら、針の中央部を外す間、患者さんにゆっくりと深呼吸するように言います。医師は針の先に注射器を付けて、骨髄の液体部分をおよそ15ミリリットル抜き取ります。一般的に、患者さんはその間にほんの一瞬引っ張られるような感覚を覚え、それが足に降りていくように感じます。多くの場合、芽球細胞の割合（%）の評価および細胞遺伝学的検査のため追加の骨髄吸引がおこなわれます。

最後に、骨髄生検用の骨の小片を採取するために比較的太い針を挿入します。針が骨に挿入されている間、患者さんは鈍い圧迫感があるはずですが、医師が針で骨髄検体を取り出すときに、患者さんはピクツとする感じを経験します。骨髄穿刺に比べ、骨髄生検はほんの数分間で済みます。

骨髄検査終了時、切開された皮膚は通常非常に小さいので圧迫包帯を当てておくだけで縫う必要がありません。特に血小板数が低い患者さんの中にはあざができたり腫れたりすることもあります。

軽い痛みまたは不快感が骨髄検査後2～3日間続くこともあります。安全のために、患者さんは友人、家族あるいは介護の方に家まで付き添ってもらってください。また、帰路での運転は避けてください。

## わたしのMDSはどれ位の重症度ですか？

MDSには患者さんによって経過が大きく異なるので、MDS「病型」の分類体系が作られました。世界保健機構（WHO）分類体系と呼ばれる最近提唱された分類は、世界中の多くの患者さんのデータおよびMDSに関する様々な検討結果に基づいて、明確なMDS病型を定義しています。

従来はFrench-American-British（FAB）分類法が用いられ、一部の血液学者は今もこの分類を使用しています。

MDSの進行および患者の予後については、国際予後スコアリングシステム（IPSS）が用いられます。このシステムで、MDSの方に治療を選択する際の選択精度を向上させることができるか、現在検討中です。

## FRENCH-AMERICAN-BRITISH（FAB）分類

FAB分類は、MDSの診断を行う専門の医師グループによって1980年代の初めに開発されました。フランス（F）、米国（A）、および英国（B）の専門家達が開発したFABシステムにおける分類の重要な判断基準は、健康な骨髄中では芽球が2%未満であれば正常と見なす骨髄中の芽球細胞の割合（%）でした。FAB分類は以下の5種類のMDS病型に分かれています：

- 不応性貧血（RA）
- 環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）
- 芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）

- 芽球増加を伴う進行期不応性貧血 (RAEB-t)
- 慢性骨髄単球性白血病 (CMML)

### 世界保健機関 (WHO) 分類

成人のMDSを対象にしたWHO分類は、FAB分類を基にしながら、さらに細かく病型を規定しています。WHO分類で定義された6病型の主な特徴は、表に示されています。

#### RA/RARS: 不応性貧血 (RA) と環状鉄芽球を伴う不応性貧血 (RARS)

。これらの分類の患者さんは、鉄やビタミン療法に不応性、すなわち反応しない貧血が見られます。貧血に加え、軽度から中等度の血小板減少および好中球減少が伴うこともあります。鉄芽球は鉄の顆粒を含んでいる赤芽球です。環状の鉄芽球は異常で、鉄分が「ネックレス」状に沈着しています。

**環状鉄芽球の有無にかかわらず不応性貧血 (RA、RARS)**。は、WHO分類において最も良性の病型です。RAまたはRARSのMDSの患者さんは、赤血球に限定された異常を持っています。このMDS病型に認められる異形成はごく少数です。

**多血球系の異形成を伴う不応性血球減少 (RCMD)**。不応性血球減少症の患者さんで、例えば、不応性の好中球減少症 (白血球が少ない) もしくは不応性の血小板減少症 (血小板が少ない) などいずれかの血球系統に減少が認められ、2種類以上の血球系統に形態異常があり、骨髄の芽球が5%未満または環状鉄芽球が15%未満の場合が、RCMDです。RCMDの患者さんに15%以上の環状鉄芽球が認められた場合、環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症 (RCMD-RS)と診断されます。

**芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB)**。この型は、骨髄中の芽球の数によってさらに2種類の病型に分類されます。RAEB-1では5~9%の芽球が、RAEB-2では10~19%の芽球が認められます。

**5q-(5qマイナス)症候群**。現在確かなMDS病型として認められている5q染色体の一部の欠失、いわゆる5qマイナス (5q-) は、30年以上も前から報告されていました。第5染色体の長腕の欠失が、5q- 症候群と診断されたMDSの患者さんにとって唯一の染色体異常かもしれません。第5染色体の長腕の欠失に加え他の染色体異常を認める方は、5q- 症候群ではありません。

5q-症候群がある患者さんには、支持療法を必要とする不応性貧血が認められます。この症候群は女性に多く、通常、軽度から中等度の貧血があり、白血球数が少なく (白血球減少症)、血小板数は正常または多めです。

**分類不能型骨髄異形成症候群 (MDS)**。この病型にあてはまる方は、全MDS例の1%~2%程度です。この分類は1種類の血球減少 (例えば血小板減少症または好中球減少症)、および稀な特徴 (例えば骨髄の繊維症) を持つ数少ない患者さんに適応するように作成されました。

MDSにおけるWHO分類	
MDS病型	解説
<b>不応性貧血 (RA)</b>	
● (RA) 環状鉄芽球 (RA) なし	1つの血球タイプ(赤血球)にわずかな異形成、および骨髓中に5%未満の芽球が認められる
● 環状鉄芽球 (RARS) あり	上記に加え15%以上の環状鉄芽球が骨髓に認められる
<b>多血球系に異形成を伴う不応性血球減少 (RCMD)</b>	
● 環状鉄芽球 (RCMD) なし	2、3種類の血球タイプに10%を超える異形成、および骨髓中に5%未満の芽球かつ15%未満の環状鉄芽球が認められる。
● 環状鉄芽球 (RCMD-RS) あり	上記に加え15%以上の環状鉄芽球が認められる。
<b>過剰な芽球を伴うRA (RAEB)</b>	
● RAEB-1	5%~9%の骨髓芽球が認められる。
● RAEB-2	10%~19%の骨髓芽球が認められる。
<b>5q症候群</b>	
	第5 染色体の長腕の一部が失われている以外には染色体異常を持たない患者。
<b>分類不可能なMDS</b>	
	貧血以外の血球減少(すなわち好中球減少症あるいは血小板減少症)や稀な特徴(例えば、骨髓纖維症)を持った患者。

### 国際予後スコアリングシステム (IPSS)

国際予後スコアリングシステム (IPSS) は、MDSの重症度を分類するためのシステムです。検査結果から、平均余命、疾患の進行あるいは急性骨髓性白血病 (AML) へ進行する確率など、患者さんの危険度が「点数化」されます。これは「予後」と言われるものです。IPSSスコアは一定の値に割り当てられたスコアです。1つ目は骨髓中の芽球の割合 (%)、2つ目は骨髓赤血球中の細胞遺伝学的所見 (染色体異常の型)、3つ目は血液細胞数およびその他の血液検査所見です。

IPSSスコアは、芽球の割合 (%)、染色体分析結果、血液検査所見の点数を合計することで決定されます。IPSSスコアは、患者さんが次のどのリスク群に該当するかを示します：

- **低リスク群** : IPSS スコア 0
- **中等度1リスク群** : IPSS スコア0.5 ~ 1.0
- **中等度2リスク群** : IPSS スコア1.5 ~ 2.0
- **高リスク群** : IPSS 2.0以上

医師は、血液検査と骨髄検査の結果を検討し、患者さんの重症度を判定するためにWHOまたはFAB分類体系、およびIPSSを用います（あなたの個人データを記録するために、パッケージの「検査結果と疾患重症度」の表を使用してください）。あなたの総合的な健康状態および病歴に基づいて、医師は、症状や血液検査値の改善および急性骨髄性白血病（AML）への進行の危険性を最小限に抑えることを目的に、治療プログラムを提言します。

#### IPSSスコア判定

IPSSスコア：芽球、細胞遺伝学的所見、血液検査所見についての全スコアデータ

骨髄中の芽球	スコア値
5%以下	0.0
5～10%	0.5
11～20%	1.5
21～30%*	2.0
<b>細胞遺伝学的所見<sup>†</sup></b>	
良	0.0
普通	0.5
不良	1.0
<b>血液検査所見<sup>‡</sup></b>	
0または1つの異常	0.0
2つまたは3つの異常	0.5

\*骨髄の芽球が30%を超えている場合は急性骨髄性白血病（AML）です。

†「良」の細胞遺伝学的所見：23対の染色体に異常がないか、次のいずれかの単独異常がある：  
第5染色体の長腕の一部が欠失、第20番染色体の長腕の一部が欠失、Y染色体が欠失。

「普通」の細胞遺伝学的所見：「良」あるいは「不良」以外：「不良」の細胞遺伝学的所見：  
：第7染色体の異常または3個以上の異常

‡血液検査異常の定義：好中球数：1マイクロリットル当たり1,800未満、ヘマトクリット値：  
全身の赤血球の36%未満、血小板数：1マイクロリットル当たり100,000未満

検査結果と疾患重症度		
査項目(単位)	正常値	わたしの結果
ヘマトクリット値 (血液中の赤血球の割合、%)	36～52%	_____
白血球数 (血液1マイクロリットル中の白血球数)	3,200～10,000	_____
血小板数 (血液1マイクロリットル中の血小板数)	150,000～450,000	_____
血清エリスロポエチン値 (IU/L)	10～20	_____
芽球の頻度 (骨髄細胞中の割合、%)	<2%	_____
<b>細胞遺伝学的所見</b>		
(良、普通、不良)	良	_____
WHO分類	適用されない	_____
FAB分類	適用されない	_____
IPSS分類	適用されない	_____
ビタミンB <sub>12</sub> 欠乏症および (あるいは) 葉酸欠乏症 (いいえ、はい)	いいえ	_____

## MDSの治療はどのように行われるのですか？

MDSの治療は症状、病期、疾病リスクカテゴリー、年齢および病歴の状態によって異なります。MDSの患者さんにさまざまな治療オプションがありますが、すべてのオプションがどのMDSの患者さんにも適するとは限りません。

お子様や若い患者さんでは、骨髄移植（造血幹細胞移植とも呼ばれています）が可能な（できれば親族の）骨髄ドナーがいらっしゃるかを考慮する必要があります。これが現在、MDSに治癒をもたらすただ一つの治療だからです。

骨髄中の異常な芽球を根絶あるいは抑制できるか、正常な細胞の成熟を促進できるか等、多くの治療薬の試験が続けられています。

MDSの治療方法は、次の通りです。単独であるいは併用して用いられます：

- 支持療法には次の3つの方法があります。(1) 貧血の症状を管理するための赤血球輸血の使用、および鉄過剰を管理するための鉄キレート療法、(2) 血小板減少症治療のための血小板輸血 (3) 持続性または再発性の感染に対処するための抗生物質。
- 造血因子 (エリスロポエチンなど) を用いて、正常な芽球から、血小板、赤血球および白血球の産生を促進する。
- MDSの病態に関与する1つまたは複数の生物学的機序を標的とする新薬。

## 治療の目標

MDSの患者さんの大部分にとって、治療の目的は、貧血の改善、持続または再発する感染の管理、過度な傷や出血の管理、クオリティ・オブ・ライフ (QOL) の改善、延命です。

MDSの患者さんのほとんどは貧血の経験があるので、重度の疲労や倦怠感の緩和は重要な治療のゴールです。貧血に伴う身体症状に加えて、心理的負担がある可能性もあります。疲れ過ぎて毎日の生活に支障のある方、または疲れ過ぎて起床することができない方は、しだいに憂うつ状態になる可能性があります。

貧血は赤血球輸血で治療することができます。赤血球輸血が何度も必要な貧血の方は「輸血依存性」と呼ばれます。輸血の繰り返しは、患者さんのクオリティ・オブ・ライフに外来受診回数が増えるなど明らかにマイナス影響を与えます。輸血の繰り返しはまた、病気の進行や生存率にもマイナス影響を与えることがあります。したがって、輸血依存をなくすことは治療の主要な目的です。現在は貧血があるMDS患者さんに必要な輸血をなくすために、いくつかの比較的新しい薬物治療をご利用いただけます。造血因子やアザシチジン (Vidaza<sup>®</sup>)、デシタピン (Dacogen<sup>®</sup>) およびレナリドマイド (Revlimid<sup>®</sup>) などの薬剤による治療で、多くのMDSの患者さんが輸血非依存性になっています。

## MDSの治療法の選択肢

### 支持療法

MDSの患者さんの標準的なケアは主として支持療法で、貧血治療に赤血球輸血、感染治療に抗生物質治療、血小板減少症の治療に血小板輸血などを行います。

赤血球輸血 定期的な赤血球輸血による支持療法は、通常貧血に伴う疲労やその他の症状がある患者さんに適しているかもしれませんが、定期的な輸血での治療が適切と思われるのは、ヘマトクリット値が25%未満あるいはヘモグロビン値が血液1デシリットルにつき10グラム未満の重度の貧血がある、IPSS分類の低リスク群や中等度リスク1群の方などです。定期的な輸血は、WHOやFAB分類において鉄芽球貧血症に分類された方にも適しています。鉄芽球貧血の特徴は、赤血球がヘモグロビンをつくる際に鉄を利用できないことです。赤血球輸血は、他のMDS病型の支持療法としても使用されます。

疲労および息切れがある貧血の方の輸血の回数は、患者さんによって異なります。一部の方は1～2週間毎に赤血球輸血が必要な場合があり、また一方では6～12週毎に一回の輸血ですむこともあります。輸血の回数は、患者さんの症状、ヘマトクリット値あるいはヘモグロビン値によって決まります。一般的には、定期的な赤血球輸血を必要とする方は2～6週間毎に2単位の輸血を受けます。

定期的な赤血球輸血による支持療法は、貧血の方にとって非常に有益です。しかし、この療法に関していくつか考えなければならないことがあります。赤血球は鉄を含みます。輸血を繰り返すと、患者さんの血液および他の組織中の

鉄の量は過剰になる場合があります。身体が過剰な鉄分を除去することができず、鉄が肝臓や心臓など器官に蓄積するので、潜在的な危険状態に陥る可能性があります。幸いにも、この蓄積は鉄キレート剤で治療することができます(下記を参照してください)。鉄過剰に関する詳細は、MDS財団にお問い合わせください。

他の問題点は、赤血球輸血により余分な体液が体に残り、それが息切れを引き起こしたり悪化させる危険性があることです。この体液の蓄積も、通常はフロセミド (Lasix®) などの利尿剤の投与で抑えることができます。

輸血によるウイルス感染はもう一つの問題です。しかし、できるだけ安全な血液供給を行えるように、献血血液中のウイルスを発見するスクリーニング検査が行われます。エイズウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎のようなウイルス伝染の危険性は非常に低いものです。

これらの問題点や危険性にもかかわらず、定期的な赤血球輸血による支持療法は、貧血の患者さんのクオリティ・オブ・ライフ(QOL)を改善することが示されています。フリーサポートプログラムが、このような定期的な輸血を受ける方にご利用いただけます(以下を参照してください)。

#### **寛解導入化学療法**

IPSS分類の高リスク群あるいは中等度リスク2群に分類されたMDSの患者さんは、高い確率で病気がAMLに進行します。このため、医師はMDS細胞を殺し病気をコントロールする治療(寛解導入化学療法)を考えます。MDSの化学療法は、AMLの治療に用いる細胞傷害性の(「殺細胞効果」)療法を参考にしています。

この治療は上述の方だけでなく、低リスク群および中等度リスク1群の方でも、もしMDSが進行性でかつ60歳以下で全身状態が良い場合には、効果がある場合があります。

化学療法による治療には強い副作用があります。一般的な副作用では脱毛、口のなかのびらん、吐き気や嘔吐、下痢があります。これ以外に、化学療法は骨髄異形成細胞だけでなく正常な血液細胞にも悪影響を及ぼします。様々な組合せや投与量による数々の化学療法薬を用いたMDSを根絶する治療とその副作用について研究が続けられています。研究者や臨床医は、副作用が最も少なく効果のある薬を期待しています。

正常な血液細胞が失われるため、患者さんは化学療法後の数週間、感染症の治療(抗生物質)や予防に加え、赤血球や血小板の輸血を受ける必要があるため入院が必要です。化学療法が十分にMDSの細胞を抑制すると、比較的正常な血液細胞は数週間以内に再増殖を始めます。正常な細胞が増殖するとともに、輸血回数は減り、感染の危険は低下します。残念ながら、寛解導入化学療法でMDSを管理できる見込みはわずか30%程度です。たとえ成功しても、多くの場合12ヶ月以内に再発します。したがって、この治療法は限られた方に行われます。



鉄キレート剤 輸血依存性で定期的な輸血を必要とする方は、鉄過剰になることがあります。鉄キレート剤(鉄と結合する薬剤)は、体内からの鉄の排除を促進します。現時点では、輸血依存による鉄過剰の治療として、2種類の薬が米国FDAに認可されています。デフォロキサミン (Desferal®) とデフェラシロックス (Exjade®) です。デフェラシロックスおよび他の鉄キレート化剤(デフェリプロン (Ferriprox®) は鉄過剰の患者さんのために欧州や他の諸国における使用が許可されています。

鉄キレート療法で輸血依存性のMDSの患者さんの全生存率は改善しています。米国では、全米総合がん情報ネットワーク (NCCN) ガイドラインが、20~30単位以上の赤血球輸血を受ける方に鉄キレート療法を受けるように勧めています。また、MDS基金のキレート療法ガイドラインは、特に、血清フェリチン値が1ミリリットル当たり1,000ナノグラム以上のMDSの患者さん、または20単位以上の赤血球輸血を受けるMDSの患者さん、特に低リスクの患者さんに鉄キレート療法および定期的なモニターを受けるように勧めています。同様の推奨事項はMDSに対する欧州の治療ガイドラインにも記載されています。

### デフェロキサミン (Desferal®)

デフェロキサミンは、鉄過剰による毒性を著しく低下させることができます。デフェロキサミンによる鉄キレート療法は、定期的な輸血を受けるMDSの方の臓器不全を防ぎ、延命することができます。

デフェロキサミンは輸血に加えて、一般的に1週間に3~7回注射で投与されます。1日2回、デフェロキサミンの皮下注射を受けるか、ポータブルのバッテリー駆動ポンプを装着し、緩徐な静脈注射を約8時間(多くの場合夜間)受けます。(イラストを参照してください。) デフェロキサミンは、筋肉注射することもできます。



デフェロキサミン(Desferal®)を連続投与するポンプ

### デフェラシロックス (Exjade®)

デフェラシロックスは、市販されている鉄キレート剤の中で唯一経口投与可能な薬です。デフェラシロックスは、FDAおよび欧州医薬品審査庁 (EMA) により認可されています。1日1回経口摂取します。タブレットを、水、オレンジジュースまたはリンゴジュースに溶かして飲みます。デフェラシロックスの投与は、1日に体重1キログラムにつき20ミリグラムから開始されます。ある第2相臨床試験で、デフェラシロックス投与1年後、低リスクまたは中等度リスク1のMDSの患者さんの鉄過剰が著しく減少したことが示されています。現在進行中のこの臨床試験では、さらにデフェラシロックスの生存率への影響を評価する予定です。別の臨床試験では、デフェラシロックスの長期使用における安全性と、投与量調節が血清鉄濃度へ与える影響を調べています。デフェラシロックスの製造元ノバルティスは、EPASS™(Exjade, Patient: 患者、Assistance: 支援、Support Services: 支援活動) と呼ばれる患者さんのためのプログラムを作成しています。内容は処方 の 充実、教育の支援、および払い戻し支援を含んでいます。

### デフェリプロン (Ferriprox®)

別の経口鉄キレート剤デフェリプロンは、デフェロキサミンに耐えられないか、または無効のためにデフェロキサミンを使用できない鉄過剰の患者さんのために、欧州や米国を除く他の諸国での使用許可を受けています。臨床試験および臨床現場で、デフェリプロンは、身体から鉄を排除するのに有効であることが示されています。デフェリプロンにはデフェロキサミンに似た副作用が認められたので、米国の臨床試験では輸血依存性の鉄過剰症の患者さんを対象にデフェリプロン単独およびデフェロキサミンとの併用について検討しています。

鉄過剰に対するキレート療法			
鉄キレート剤			
特性	Desferal	Exjade	Ferriprox
投与経路	筋肉注射 (IM) 皮下注射 (SC)	経口	経口
一日総投与量*	10~20 (IM) 20~40 (SC)	20~30	75~100
投与方法	8~12時間、 5~7 日/週 (SC)	1日1回	1日3回

\*????

### 抗生物質療法

白血球は輸血によって補充できないため、これに対する支持療法は主として抗生物質治療です。抗生物質は、細菌感染症の治療または感染の再発予防に使用されます。

### 血小板輸血

血小板輸血は繰り返すことで効果がなくなります。従って、血小板数が血液1マイクロリットル当たり10,000未満でない限り、通常血小板輸血は行われません。(正常な数は150,000~450,000です。) 新しい血小板輸血は必要な場合のみに定期的に行われます。

### ピリドキシン(ビタミンB<sub>6</sub>)

骨髄生検における骨髄の染色の結果、赤血球に鉄の沈着(鉄芽球貧血の徴候)が認められた場合、100mgのビタミンB<sub>6</sub>を1日2回摂取することが勧められます。ピリドキシンの不足は遺伝的なものなのか、食物からのビタミン吸収が悪いのか、あるいは何かの医薬品の副作用なのかもしれません。ビタミンB<sub>6</sub>値が低下すると体内でのアミノ酸の利用が妨げられます。アミノ酸は細胞の

構造と機能に不可欠なタンパク質の構成成分です。ピリドキシン療法は、約5%のMDSの患者さんの赤血球数を増加させ、鉄芽球性貧血を改善します。摂取量が1回100mgで1日2回の量を超えると、指がチクチク痛むような副作用がおきることに注意してください。

## 血液成長因子

**エリスロポエチン (EPO) (Epogen<sup>®</sup>、Procrit<sup>®</sup>)**

**およびダルベポエチン (Aranesp<sup>®</sup>)**

体内でつくられる造血因子であるエリスロポエチンの「組み換え」型で、貧血に対して使用し、骨髄を刺激し赤血球の産生を促進する薬です。体内で作られる(血清)EPO値が1リットル当たり500国際単位未満で、頻繁な輸血が不要な方に最も有効です。白血球産生刺激因子と組み合わせると、EPO単独では効果がでない患者さんに、有効な場合があります(後述の白血球産生刺激因子を参照してください)。EPOと、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)と呼ばれる白血球産生刺激因子の併用は、IPSSの低リスク群あるいは中等度リスク1群の方に最も有効です。

組み換えEPOであるエポエチンは2つの異なるブランド名があります。Epogen<sup>®</sup>とProcrit<sup>®</sup>です。ダルベポエチン(Aranesp<sup>®</sup>)は、エリスロポエチン類似ですが異なる剤形で、長時間作用します。ダルベポエチンは、Epogen<sup>®</sup>やProcrit<sup>®</sup>(週3回投与)より便利な投与スケジュール(毎週1回)で、この2つの薬剤と同じように血中EPO値が低い(1リットル当たり500単位未満)低リスク群のMDSの患者さんに最も有効です。3つの薬剤はすべて、MDSの方の赤血球数を増加させることが証明されています。エポエチンまたはダルベポエチンで治療を受けたMDSの方を対象に実施された1990年から2008年まで試験の系統的レビューでは、EPOの2つの異なる剤形が同じような赤血球反応率を持つことがわかりました。(それぞれ57.6%、59.4%)。

2007年に、FDAは、貧血があり抗癌剤治療を受けていない癌患者さんに対するエポエチンとダルベポエチンの安全性に関する勧告を出しました。FDAはまた、癌患者さんに対するこれらの医薬品の使用を推奨し、これらのラベルを改訂しました。癌患者さんがMDSではなかったこと、そしてこの変更の根拠となった臨床試験に対し、ほとんどの臨床医が不完全で結論に到達していないと見ていることは、注目すべきです。

これらの医薬品は、多数のMDSの患者さんに安全に使用されています。また、長期的データで、生存率またはAMLへの進行に対する悪影響はみられません。MDSの患者さんを対象にした最近のある試験では、EPOとG-CSFの併用投与を受けた患者さん121例を、投与を受けなかった患者さん237例と比較し、EPOとG-CSFの併用投与群に39%の効果がみとめられました。2つの群間で急性骨髄白血病(AML)への転換率に違いは認められませんでした。試験の発表者は、MDSの貧血に対するEPOとG-CSFの併用治療は、輸血が全くあるいはあまり必要でない方に、白血病に進行するリスクに影響せず良い効果をもたらす可能性があるとして結論しました(Jädersten、2008年)。米国臨床腫瘍学会、米国血液学会および全米総合がん情報ネットワークの

MDS治療のガイドラインは、従来から引き続き、貧血症状のあるMDSの方にエポエチンやダルベポエチンの使用を推奨し、目標ヘモグロビン値はデシリットル当たり12グラムを超えない事としています。

**フィルグラスチム (Neupogen®) およびサルグラモスチム (Leukine®)**。患者さんの白血球数が減少し感染症を起こしたことがある場合、白血球産生刺激因子の投与が考慮されます。2種類の成長因子、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の使用が可能です。いずれも1週間当たり1～7回、皮下投与されます。G-CSF (フィルグラスチム、Neupogen®) あるいはGM-CSF (サルグラモスチム、Leukine®) の使用により、約75%の方で白血球産生が増加し、感染の可能性を減少させることができます。フィルグラスチムとサルグラモスチムは重大な副作用を起こしませんが、発疹と骨痛は時々みられます。

**オブレレベキン (Neumega®)**。組み換え血小板産生刺激因子オブレレベキンは重度の血小板減少症の方の治療用に認可されています。オブレレベキンは、骨髄中の未熟な血小板の成長を促進することにより、血小板産生を増加させますが、一部のMDSの方では無効です。MDSの患者さん32例を対象とした第II相臨床試験では、1日量としてオブレレベキン10マイクログラム/キログラムを投与したうち、9例 (28%) が血小板数の増加を示しましたが、この内5例のみが臨床的に意味があるものでした。血小板数の増加は平均9か月継続しました。オブレレベキンの使用は副作用があり、よく見られるのは浮腫、不快感、微熱で、症候性貧血のMDSの方にとって問題です。

**ロミプロスチム (Nplate™)**。ロミプロスチム (Nplate™) は、血小板破壊あるいは不十分な血小板産生を特徴とする慢性免疫性血小板減少紫斑病の患者さんに見られる血小板減少症の治療薬として最近FDAの認可を得ました。ロミプロスチムは組換えタンパク質で、週1回皮下注射します。トロンボポエチン受容体作用薬として知られる種類の薬に属し、骨の中 (骨髄) に存在する巨核球と呼ばれる血小板数を増加させる細胞の受容体を刺激します。血小板減少のある低リスク群のMDSの患者さんを対象とした試験では、ロミプロスチムは18例 (41%) の方に血小板を増加させ、この効果は長期に渡り平均23週継続しました。MDSの方を対象にした現在進行中の第II相臨床試験のいくつかで、血小板減少に対するロミプロスチムの有益性を検討中です。現在のところ、血液癌の方やMDSのような前癌症状の方への使用は勧められません。ロミプロスチムが症状を悪化させる可能性があるからです。

**エルトロンボパグ (Promacta®)**。エルトロンボパグ (Promacta®) は現在臨床試験中です。この薬剤もまた血小板数を増加させるために巨核球上の受容体を刺激する働きがあり、トロンボポエチン受容体作用薬として知られている種類の薬です。エルトロンボパグは、重症の血小板減少症の患者さんの血小板数を著しく改善しそうです。エルトロンボパグは、タブレットとして1日1回経口投与され、現在は慢性特発性血小板減少性紫斑病の方の治療用として第III相臨床試験中です。

## FDAに認可されたMDS治療薬

**アザシチジン (Vidaza®)**。アザシチジンは、特にMDSの治療のためにFDAから認可された最初の薬です。欧州では、アザシチジンはEMAからオーファンドラッグ（希少薬）に指定されました（オーファンドラッグは研究的治療薬と見られていますが、この状態に対する認可された良い治療法がないので、患者さんへの使用が許可されています）。アザシチジンはMDSのどの病型の患者さんへの使用も認可されています。皮下注射（皮膚の下）または静脈内投与されます。静脈内投与、皮下投与のいずれも服薬スケジュールは同じです。FDAによる最優先評価薬指定を獲得している経口製剤が開発されており、臨床試験に入っています。

いくつかの臨床試験によると、アザシチジンの皮下注射を1日1回7日間連続する治療を4週間毎に繰り返したMDSの方を、アザシチジンの投与を受けなかった方と比較すると、投与を受けた方に、赤血球数および輸血非依存性の増加、ヘモグロビン値の増加、白血球数あるいは血小板数の増加、かつ（または）骨髄芽球の割合（%）の減少などの持続的な血液学的改善が見られました。試験中、全ての患者さんはアザシチジンを投与の有無に関わらず支持療法を受けました。一部の試験では、アザシチジンを投与された方は、アザシチジンを投与されなかった方と比較してAMLへの進行が著しく妨げられました。高リスク群のMDSの方358例（IPSSによる中等度2群または高リスク群）を対象とした大規模な第III相臨床試験では、従来の治療法（低用量化学療法+支持療法あるいは標準化学療法+支持療法のいずれか）と比較して、アザシチジンによる治療は生存率を著しく延長しました（アザシチジンによる治療法24.4か月、従来の治療法15か月）。アザシチジンのさらに便利な投薬スケジュール（5日間の皮下投与スケジュール）および短期静脈内注射について、進行中の臨床試験で検討中です。5日間の皮下投与スケジュールに関する試験の中間結果では、FDA認定の7日間投与療法で認められた結果と比較して血液学的改善および赤血球輸血非依存性に対して同様の効果を示しています。アザシチジンはDNA低メチル化剤と呼ばれる種類の薬に属します。アザシチジンは、DNAのメチル化（すなわちDNA分子へのメチル化学基の追加）を低下させます。DNAメチル化は、特定の遺伝子を抑制することで、癌の進行に関与しています（例えばいわゆるがん抑制遺伝子）。DNAメチル化を低減させることで、アザシチジンはMDSのがん抑制遺伝子を復活させMDSを抑制します。

**レナリドミド (Revlimid®)**。レナリドミドは低リスク群あるいは中等度リスク1群である貧血性のMDSの患者さん、特に輸血依存性の5q-症候群の方を対象に米国で認可された、カプセルの経口投与剤です。

レナリドミドを投与された、症候性貧血および染色体5q欠失のMDSの方の画期的な試験の結果では、治療前に赤血球輸血依存性だった方の67%が輸血不要となり、他の9%の方は輸血の必要性が50%以下となりました。さらに、患者さんの45%が完全な細胞遺伝学的効果（すなわち、染色体異常が検出されない状態）を達成しました。この試験において、レナリドミドの効果は平均4.6週と長期に持続しました。ほとんどの方は、レナリドミド10mgを連日投与されました。

試験に参加したほとんどの方は好中球減少と血小板減少を経験しています。一部の方は、発疹、そう痒、疲労、下痢、吐き気などの副作用を経験しました。レナリドミドはサリドマイドに類似した化学物質なので、その使用は胎児奇形などの出生異常をまねく可能性がわずかにあります。このため、レナリドミドの製造元であるセルジーン社は、RevAssist<sup>SM</sup>（レブアシスト）と呼ばれる限定提供プログラムを提示しています。登録をして、プログラムの条件をすべて満たす方だけが、薬を使用することができます。

染色体5q欠失のMDSの方を対象とした試験では、レナリドミドにより患者さんの43%に赤血球輸血の必要性が低下し、26%の方で輸血の必要性がなくなりました。試験前には、大多数の方が多くの輸血を必要としていました（1ヶ月あたり赤血球2単位以上）。これらの調査結果は、レナリドミドが、赤血球産生刺激因子では効果がないMDSの方に、代わりの治療となりうることを示唆し、この仮説は進行中の臨床試験で検討されています。

レナリドミドは免疫システムを刺激する働きがあるので、免疫調節薬に分類されます。しかし、血管新生の阻止（抗血管新生）や細胞死の促進というようなレナリドミドの別の作用が、この効果の一因かもしれません。

**デシタビン (Dacogen®)**。デシタビンは全てのMDS病型および中等度リスク1群、中等度リスク2群、高リスク群の方を対象に米国で認可されました。欧州では、デシタビンはオーファンドラッグとして扱われています。連続静脈内注射で投与されます。中等度リスク群から高リスク群のMDSの方170例で、デシタビンと支持療法を比較した第III相臨床試験では、デシタビンを投与された方の有効率が高く、その効果は約10カ月間持続しました。支持療法を受けた方では有効率が0%であったのに対し、デシタビンの投与を受けた方の有効率は17%でした。デシタビンが奏功した方は輸血が不要となったり、この状態が持続したりしました。さらに、支持療法のみを受けた方と比較して、デシタビンで効果（完全または部分的）のあった方はAMLへ進行するまでの時間が延長し、生存期間も延長しました。デシタビンのさらに簡便な投与方法が中等度-1群、中等度-2群および高IPSSスコアのMDSの方を対象に検討されています。デシタビンの3種類の異なる投与スケジュールを検討した、患者さん95例を対象とした無作為化試験では、体表面積1平方メートル当たり20ミリグラムのデシタビンを1日1時間5日間静脈内注射し、それを4週間ごと繰り返した方に、高い完全奏功率（39%）が認められました（他の2種類の投与スケジュールでは、完全奏功率21%～24%）。患者さん99例を対象とした別の試験では、この同じ投与療法が臨床的に有効で安全であることが分かりました。

デシタビン（5-デオキシアザシチジンとも呼ばれます）は、アザシチジンと同様にDNA低メチル化剤で、アザシチジンと同様の作用があります。言い換えれば、デシタビンはDNAメチル化を低下させ、MDSのがん抑制遺伝子の正常な機能を復元します。

## 末梢血幹細胞移植または骨髄移植

骨髄移植と呼ばれていた血液や骨髄の移植は、骨髄あるいは循環血液や臍帯血に含まれる前駆血球(幹細胞)の輸血です。血液または骨髄移植は、造血幹細胞移植および末梢血幹細胞移植と同義です(末梢血幹細胞は、循環血液あるいは末梢血液中の幹細胞をいいます)。

比較的短期コースの癌化学療法(標準高用量あるいは強化化学療法もしくは低用量化学療法のいずれか)が末梢血幹細胞移植または骨髄移植の前処置として行われます。強化化学療法は骨髄破壊性と呼ばれ、患者さんの骨髄細胞が破壊されることを意味します。新しく健康なドナー細胞を患者さんへ注入する前に、これらの細胞を破壊する(MDSの細胞を根絶する)ことが必要なのです。非骨髄破壊性である低用量化学療法は後述します。患者さんは、移植の前あるいは後に、ドナーの細胞の拒否反応を防ぐための短期の免疫抑制療法を受けます。

血液または骨髄移植はMDSを治癒させる可能性があります。しかしこの治療は、MDSの患者さんが高齢であったり、良いドナーがいないなどの理由で、一部の患者さんにしか行えません。またこの治療は大きな危険を伴います。現時点で、通常MDSに対する移植は、同種間移植(ドナーの細胞を用いる)に限られています。理想的には、適合血縁者ドナーからの骨髄(血液型や血液抗原が適合する血縁者、すなわち組織適合血縁者)を使用します。この血縁者ドナーからの移植ほどには成功しませんが、血液型や血液抗原が適合する非血縁者ドナーの骨髄を使用することもあります。ドナー候補者および移植を受ける患者さんの血液抗原はヒト白血球抗原(HLA)で、適合性(「マッチ」)を調べます。また、患者さん自身の血液を移植する方法(自家幹細胞移植)が、臨床試験として行われる場合もあります。

末梢血幹細胞移植または骨髄移植は、60歳未満のIPSS低リスク群または中等度-1リスク群の方で、著しい血球減少症などがあり、移植に耐えられそうな体調の方で、他の治療が効かない方にすすめられます。一部のIPSS中等度-2群または高リスク群の患者さんも、寛解導入化学療法の対象となる場合には、移植が適応される場合があります。(以下を参照してください)。

移植の前処置として低用量化学療法を行う方法は、多くのMDSの患者さんに治癒の可能性を提供するかもしれませんが、低用量化学療法による末梢血幹細胞移植または骨髄移植(「ミニ」移植)が、臨床試験で研究されています。これらの低用量化学療法を使った移植は副作用が少ないので、高齢の方にも行える可能性があります。しかし、ミニ移植に対する懸念は、弱い前処置では全てのMDS細胞が撲滅されず再発するリスクが大きいということです。一方、この方法の魅力は、副作用が少ないということで、高齢の方が耐えられる治療であり、移植が成功する可能性が大きくなるということでしょう(ある程度若い患者さんは、通常体力があるので、骨髄異形成細胞をすべて殺す標準用量の化学療法に耐えることができます)。現時点では、低用量化学療法を用いた同種造血幹細胞移植は臨床試験で検討されています。

同様に、免疫抑制剤の組み合わせや投与量を工夫し、感染への抵抗力を保持しながら、効率よく拒絶反応を抑制する研究が続けられています。

現在まで、何百人というMDSの患者さんが末梢血幹細胞移植または骨髄移植を受け、ほとんどの方は40歳未満です。移植の合併症を克服した方は高い確率で治癒します。末梢血幹細胞移植または骨髄移植の詳細については、MDS基金にお問い合わせください。

## 他の治療法

### ビタミン療法

ビタミンによるMDSの治療が、過去20年間にわたり活発に研究されてきました。試験管内の研究では、ビタミンD3およびA（レチノイン酸）のようなビタミンを作用させると、MDS細胞はしばしば正常化します。しかし全体として、実際の臨床試験の結果は期待外れでした。現在は、主にビタミン類と、低用量の化学療法剤やEPOやGM-CSFのような造血刺激因子の組み合わせが研究されています。現在行われている研究について、あなたの担当医に尋ねてみる価値があるかもしれません。

### 実験的治療

MDSに対する効果が試験されている薬剤の数は、増加しています。ファルネシルトランスフェラーゼ抑制剤、グルタチオンS-トランスフェラーゼ抑制剤、チロシンキナーゼ阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素抑制剤のような、新しい分子を標的にした数多くの新しい実験的治療法があります。いくつかの治療法は必ずしも新しいものではありませんが有望なので、研究が続けられています。1例では、免疫調節薬、抗胸腺細胞グロブリン（Thymoglobulin®、Atgam®）は、特定の方、すなわち輸血依存性が短期間でHLADR15表現型、かつ60歳未満の方に有効です。これらの薬剤は、それぞれ異なる、あるいは重複する作用機序を持ちます。

MDSの治療方法は発展を遂げています。現在、作用機序の共通する薬剤の中から1つの薬剤を使用したり、作用機序の異なる薬を様々に組み合わせる研究が行われています。臨床試験で検討されている薬の併用の例では、アザシチジンおよびヒストン脱アセチル化酵素抑制剤のMS-275があります。複数の部位に作用する薬剤を組み合わせることで、単独使用よりも治療効果があがることが期待されています。実験的治療薬は、まだMDSの治療薬としてFDAの承認を得ていませんが、臨床試験に参加することで、これらの治療を受けられるかもしれません。低リスク群および高リスク群のMDSの治療で効果を発揮するこれらの医薬品は表に記載されています。[これらの医薬品についてのより詳細な情報や臨床試験についての情報は、「MDS財団」にご連絡ください。]



### 薬物クラスによるMDSの実験的治療薬\*

#### 血管形成阻害薬

亜ヒ酸 (Trisenox®)  
サリドマイド (Thalomid®)  
ベバシズマブ (Avastin™)

#### アポトーシス調節

p38 $\alpha$  MAPK (SCIO-469)  
Bcl-2 family BH3-binding Grovle Inhibitor (obatoclox, GX15-070)

#### サイトカイン阻害剤

エタネルセプト (Enbrel™)  
インフリキシマブ (Remicade™)

#### デオキシアデノシン・アナログ

トロキサシタピン (Troxatyl®)  
クロファラビン (Clolar®)

#### ファルネシル トランスフェラーゼ阻害薬

チピファミブ (Zarnestra®)  
ロナファミブ (Sarasar®)

#### グルタチオン S-トランスフェラーゼ阻害薬

TLK199 (Telintra™)

#### ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

MS275  
バルプロ酸  
MG0103 (MGCD0103)  
SAHA (ポリノスタット、スベロイラニリド・ハイドロザミック酸)

#### 免疫賦活剤

ATG-Fresenius S、抗胸腺細胞グロブリン (Thymoglobulin®、  
Lymphoglobulin®、Atgam®)

#### トポイソメラーゼ-1 阻害薬

トポテカン (Hycamtin™)  
ルビテカン (Orathecin™)

#### チロシンキナーゼ阻害薬

PTK787/ZK222584 (vatalanib)

\* これらの治療薬は複数の作用機序を持っている可能性があるため、1つ以上の薬剤クラスに属することもあります。

## 要約

今日、MDSの治療は症状の管理を中心とした支持療法から脱却し、過去4年間に3種類の薬剤がFDAに認可されました。MDSの病態（病気のしくみ）を理解する上で重要な進展があり、また、どんな方にどんな治療が適しているかを判断する方法にも進展がありました。このような進歩にもかかわらず、現在の治療がすべての方に適している訳ではありません。しかし、世界中でさらに多くの実験的治療薬が、400を超える臨床試験で研究されています。

治療法を選ぶ際に、個人の病気の状態に合わせ、治療法の有益性と危険を比較検討する必要があります。一部の治療による副作用は、ある方にとっては耐えられないかもしれませんし、副作用は患者さんのクオリティ・オブ・ライフ（QOL）を損なうかもしれません。最終的にいかなる治療計画が選択されるとしても、患者さんの希望に従った治療計画が必要です。MDSの方にとって病気の負担とは、頻繁な血液検査、赤血球輸血、血小板輸血、外来診療や、うつ病を招く可能性がある辛い疲労感などです。

今日、MDSに罹患しながら生活することが、患者さんに大きな負担であるという認識が広がっています。年齢、合併する疾患、疲労、息切れ、感染、出血、治療の合併症など、一連の大変な身体的および医学的問題だけでなく、心理的、精神的、経済的、社会的な負担もあります。非常に大きな負担となる病気であることを医療従事者が認識したことで、彼らと患者さんとのコミュニケーションが改善され、治療の質も向上しています。

## 他の情報源

「追加情報、優先照会、または卓越研究拠点からのセカンド・オピニオンについては、  
骨髄異形成症候群財団にご連絡ください:

骨髄異形成症候群財団

**MDS Foundation, Inc.**

P.O. Box 353

36 Front Street

Crosswicks, NJ 08515

電話: 800-MDS-0839 (米国内のみ)

609-298-1035 (米国外から)

ファクス: 609-298-0590

ホームページ: [www.mds-foundation.org](http://www.mds-foundation.org)

欧州事務所

**MDS Foundation, Inc. – European Office**

The Rayne Institute

Denmark Hill Campus

123 Coldharbour Lane

London SE5 9NU UK

電話: +44 (0) 20 7733 7558

ファクス: +44 (0) 7733 7558

## その他

輸血依存性鉄過剰とMDS (Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS) :  
患者用ハンドブック

骨髓異形成症候群基金 (MDS Foundation, Inc.) 2009.

*A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?*

The MDS Foundation, Inc. 2009.

*What Does My Bone Marrow Do?* The MDS Foundation, Inc. 2009.

*Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook.*

The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (ed). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances.* New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (ed). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (ed). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium.* Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

出版 骨髓異形成症候群基金

(The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.) ©2009.





「は希望への旅に参加します」



エーザイ、セルジーン、ノバルティスの教育助成金により支援されています。