

血液癌

および関連疾患に関する
サイエンスライター向けガイド



モジュール1

骨髄異形成症候

序文

血液癌と関連疾患—重大な健康リスク

2003年度米国上院予算委員会において白血病リンパ腫協会の副会長ジョージ・ダールマン氏は、「血液癌はすべてのアメリカ人にとっての重大な健康リスクである。」と述べた。¹ 近年の血液関連疾患の診断治療の進歩にもかかわらず、罹患率は上昇を続けており、疾病による死亡者総数は、肺がんによる死亡者に次いで癌による死亡者の中で大きい数字になっている。¹

世界保健機関は、1種類以上の血液成分に影響を与える癌を20種類以上に分類している。² 最も一般的な血液悪性腫瘍である白血病(全種類)と非ホジキンリンパ腫は、全米で毎年約9万件の症例が報告されている。³⁻⁵ また、米国においては、多発性骨髄腫(MM)をはじめとするあまり知られていない血液癌の罹患率や死亡率も非常に高い。^{6, 7} MMは、非ホジキンリンパ腫、全種類の白血病に次いで3番目に高い有病率を示しており、米国では毎年11,000人以上が死亡している。^{7,8}

骨髄異形成症候群(MDS)をはじめとする関連血液疾患による影響も深刻である。MDSの罹患率は、白血病で最も一般的な病型である慢性リンパ性白血病に匹敵する。⁹ 最も侵襲性の高いMDSでは、診断から1年以内に死亡に至る場合もある。¹⁰

血液癌や関連疾患の病理解明や新たな治療の選択肢によって、過去数十年間、疾病によっては展望が開けてきたものもある。⁴ しかし、ジョージ・ダールマン氏が強調するように、新しい治療法や治療法の改善に関する研究は未だ最優先事項である。¹

本ガイドの目的

本ガイドは、健康・科学分野の専門ライターが、血液癌や関連疾患の重要記事を執筆する際の手引きとして作成されたものである。当該分野の複雑さや範囲の広さを考慮し、当ガイドは、個々の疾病に関する包括的な情報をモジュール式に提供するとともに、あまり知られていない病型についても詳しく説明する。第1のモジュールはMDSに焦点を当てて作成された。MMや他の血液癌に関するモジュールも、今後数ヶ月の間に追加する予定である。また、新たに重要な情報があれば、定期的に既存モジュールも更新する予定である。

モジュール1ー骨髄異形成症候群

目次

骨髄異形成症候群の概要について	2
血液細胞の生成と機能.....	3
MDS の原因、リスク因子および疫学.....	4
MDSの病理	5
MDSの病型分類	7
MDSの兆候と症状.	10
診断	11
予後診断	12
MDSの治療.....	14
今後の方向性.....	18
用語解説.	19
参考文献	23
付録章：情報リソース	25

骨髄異形成症候群の概要について

骨髄異形成症候群 (MDS) は、骨髄が正常に機能しないために健康な血液を生成することができない血液疾患群である。一般的に癌としては分類されないが、MDSの進行段階で悪性細胞が発生し、白血病に移行する場合もある。MDSは、高齢アメリカ人に発生する最も一般的な血液疾患で、高齢者人口の増加に伴って有病率増加が見込まれる。^{3,6,11,12}

「骨髄異形成」は、異常の発生した血液細胞の種類(骨髄性 細胞)と細胞に及ぼす疾患の影響の両方を指す。: 異形成 は、「異常な形成」を意味する。MDSでは、赤血球、白血球、血小板を生成する細胞が正常に成長しないため、成熟した血液細胞が欠乏する(血球減少)。

MDS は患者に大変な苦痛を強いる疾患である。血液細胞の欠乏によって、感染にかかりやすい、極度の疲労、内出血や出血が起こりやすいなど、広い範囲の衰弱症状が現れ、疾患の進行に伴い生命を脅かす場合もある。多くのMDS患者は重度の慢性貧血を患い、場合によっては、2週間に1度の赤血球(RBC)輸血を必要とする。生活の質の低下を免れないことに加え、頻繁な輸血によって、「鉄過剰」、「輸血反応」、「輸血血液からの感染」など多くのリスクにさらされる。^{14, 15}

さらに、最大30%の確率で、MDSは治療が困難で予後の悪い急性骨髄性白血病(AML)に移行する。⁶ 白血病への移行がない場合も、MDS患者は、血液細胞欠乏による合併症で死亡する場合も少なくない。¹³ 最も重度のMDS患者の生存期間は1年未満である。¹⁰

MDSに関する一般情報

- 患者の年齢幅は広いが、特に高齢者に多い疾患である。
- 毎年12,000人から15,000人が新たにMDS患者として診断されている。¹¹
- 慢性貧血を併発したMDS患者には、頻繁な輸血が必要である。
- 最も重度のMDS患者の生存期間は1年未満である。¹⁰
- 患者の大半は、血液細胞欠乏の合併症で死亡している。¹³
- 最大30%のMDS患者は、急性白血病に移行する。⁶

これまで、MDSの治療は非常に限られていた。ある種の血液癌には有効な化学療法も、MDS患者には一時的な回復しか見込めない。¹⁶ 健康な提供者からの骨髄移植によってMDSの長期寛解が可能な場合もあるが、処置に伴うリスクを考慮すると多くの患者にとっては現実的な選択肢ではない。^{13, 17}

しかし希望はある。研究によるMDSの病理に関する理解が深まるにつれ、MDS患者の症状改善に期待のもてる様々な新治療選択肢が現在研究中である。

血液細胞の生成と機能

MDSの病理と臨床経過を理解するためには、血液細胞の生成プロセスと健康維持するための血液細胞の役割を理解することが重要である。

血液成分

血液は、血漿という淡黄色の液体中を循環する役割の異なる複数種類の細胞によって構成されている。血液の主な機能は、酸素や栄養を体内組織に運搬し、感染や凝固を阻止することにある。

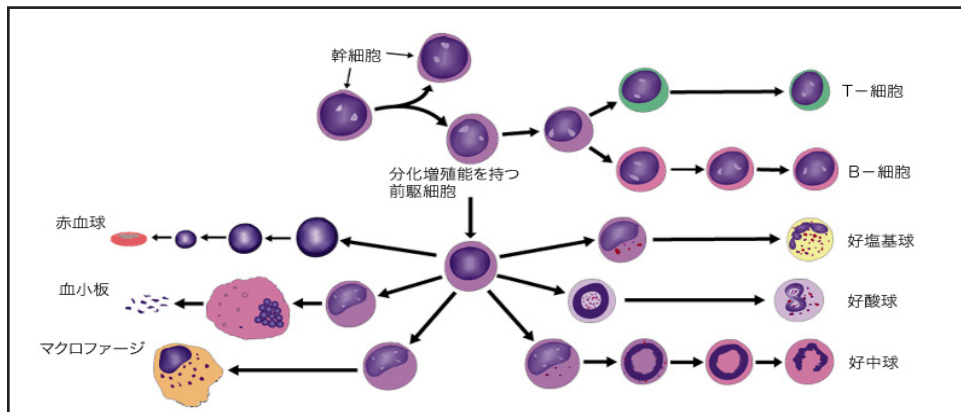
酸素を伝達する血液細胞は赤血球と呼ばれる。白血球は感染と戦う血液の免疫成分で、好中球をはじめとする様々な種類で構成される。血小板は血液を凝固させる。

血液細胞の生成(造血)

血液細胞は、骨髄中で造血と呼ばれるプロセスにより生成される。骨髄内の造血幹細胞は、全ての血液の前駆細胞である。

ホルモンに類似した蛋白質であるサイトカインが、造血幹細胞を増殖させ、複数の段階を経て成熟した赤血球、白血球、血小板へと成長させる。図1は、造血プロセスをわかりやすく図示したものである。

図1 造血



血球数減少による影響

血液細胞は健康維持に非常に重要な役割を果たすため、いくつかの種類の血液細胞数が極端に低下すると様々な危険な衰弱症状が現れる。

- ・ 赤血球の減少(貧血)－組織に運搬される酸素が欠乏し、疲労、衰弱、息切れなどの症状が現れる。貧血は心臓疾患の症状を悪化させ、他の臓器を損傷する場合がある。重度の貧血は生命を脅かす。
- ・ 好中球の欠乏(好中球減少症) - 感染症にかかり易くなる。
- ・ 血小板の欠乏(血小板減少症) - 出血多量

MDSの原因、リスク因子および疫学

ほとんどのケースにおいて、MDSの正確な原因は特定されていない。これは、de novoまたは一次性MDSと呼ばれる。場合によっては、ベンゼンやある種の殺虫剤などの毒物に頻繁に曝されるなど、環境リスク要因が特定されている場合もある。さらに、MDSの約20%は、化学療法、放射線療法など、他の疾病のための治療後に発生している。これらは、治療関連MDSまたは2次性MDSと呼ばれる。¹⁵

MDS発症の可能性は万人にあるものの、毎年米国で新たに診断される12,000から15,000のMDS患者の大半は60歳以上であり、その中でも白人男性に発症する傾向がやや高い。^{6, 11, 15} したがって、加齢がMDSの単独リスク因子として最も大きいと考えられている。⁶

MDSの正確な罹患率は知られてないが、現在の見積りは控えめであると考えられる。MDSの罹患率は増加傾向にある。これは、高齢人口の増加と寿命が伸びた事によるものと考えられる。さらに、MDSに対する認識の高まりと診断技術の進歩によって、正確なMDS診断や判別が可能になったことも罹患の増加と関係している。^{6, 15}

MDSの病理

MDSは、骨髄前駆細胞が分化し、正常な成熟血液細胞を生成できなくなった場合に発症する。欠陥細胞は、疾患の原因となる欠陥も複製するため、欠陥細胞が生成するすべての細胞に同様の欠陥が継承される。

成熟した正常細胞を生成できないことに加え、欠陥前駆細胞は血液細胞の成長に様々な悪影響を及ぼす。¹⁵

- 正常な前駆細胞が正常な機能を持つ血液に成熟する前に死滅させてしまう物質を生成する。—この過程をアポトーシス(プログラム細胞死)とよぶ。
- 欠陥細胞が過度に増殖し、健康細胞を締め出してしまう。

染色体欠損

染色体欠損は、1次性MDS患者の約40-70%に認められ、2次性MDS患者ではその割合はさらに大きい。¹⁸ 染色体(図2)には、血液細胞をはじめとする様々な細胞が正常に成長発育するための遺伝情報が含まれるため、染色体の構造や内容の変化は造血に深刻な影響を及ぼす。

細胞遺伝学(染色体)研究の進歩により、MDS患者に見られる染色体欠損の分類が可能になった。:

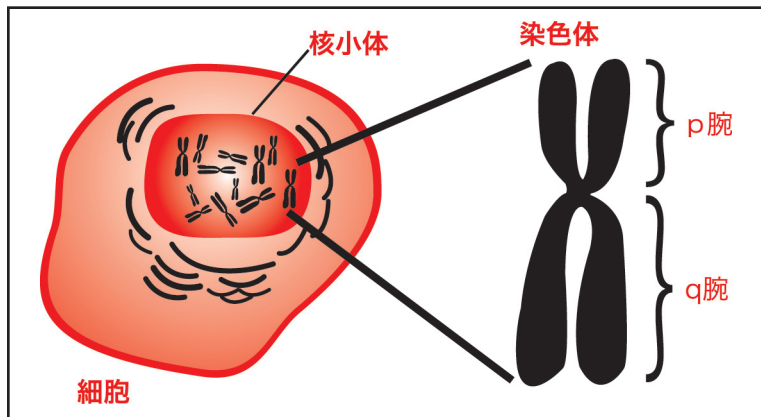
- 部位の欠損(欠失と呼ばれる。): MDS患者に最も一般的な異常¹³
- 部位の重複
- 他の染色体への部位の転移(転座)

MDS患者の染色体欠損の数と種類は、疾患の予後診断に役立つ。^{10, 18} 欠損によってMDSのサブタイプを決定することも可能である(MDSの病型分類を参照のこと)。

染色体と細胞遺伝学に関する一般情報

- ヒト細胞は、23対の染色体を持つ。それぞれの染色体は1から22の数字およびX、Yで区別される。遺伝子は全て染色体上に存在する。各個体のもつ染色体プロフィールを核型と呼ぶ。
- 全ての染色体は短腕と長腕を持つ(図2参照)。短腕は「p」(petitの頭文字)として参照され、長腕は「q」として参照される。
- 染色体内の遺伝子の順番と数の変化は、細胞および組織の発達に重大な影響を及ぼす。
- 染色体異常の主な種類は、欠失、重複および転座である。
- 通常、染色体異常は、異常の発生した染色体番号、腕および種類を記録することによって識別される。例えば、第5染色体の長腕が欠損している場合は、「5q欠失」と呼ぶ。

図2 染色体の構造



その他の異常

染色体全体の欠損に加え、分子レベルの様々な異常がMDS疾患に関連していると考えられる。例えば、癌細胞の成長を抑制する遺伝子(癌抑制遺伝子)が不活性となっている場合がある。19 遺伝子の不活性化プロセスの一つ—DNAのメチル化(高メチル化)—と血液細胞が正常に成長しないことの間に関連がある事が分かっている。²⁰

MDSの病型分類

前述のように、MDSは1つの疾患ではなく、一つ或は複数の血液細胞の成長が阻害される疾患群の総称である。進行、予後、治療はMDSのサブタイプによって異なるため、サブタイプの特定は非常に重要である。

現在、複数の主要な特性に基づいてMDSの病型分類が行われている。:

- ・ 形態学(血液細胞の形状)
- ・ 細胞遺伝学(染色体欠損)
- ・ 臨床徴候

臨床では、骨髓内および血液中の異常細胞の種類や数を確認することにより、MDSの診断とサブタイプの特定が行われる。異常の定義は次の通り。²¹⁾

- ・ 芽球(成熟した正常血液細胞に発達していない細胞)数の増加
- ・ アウエル小体と呼ばれる棒状構造を持つ芽球の確認
- ・ 環状鉄芽球(環状鉄で囲まれた異常な赤血球前駆細胞)の確認
- ・ 赤血球、白血球、血小板の前駆細胞の細胞核および細胞質の様々な奇形
- ・ 骨髓中の未成熟血液細胞の過剰(増殖性および過形成性骨髓)または過少(形成不全骨髓)

様々な形態的異常と血液細胞の欠乏を総合的に判断してMDSのサブタイプが決定される(本書の次の章を参照のこと)。

MDS 病型分類

1982年仏米英の研究者グループ(FAB)によって最初のMDS病型分類が行われた。このシステムでは、当時識別可能であった形態的相違によりMDSを5つの病型に分類している。²¹⁾

- ・ **不応性貧血(RA)** - 1種類以上の血液細胞(通常、赤血球)が欠乏、異形成変化を伴った正常または過形成性骨髓、血液中の芽球が1%以下で骨髓中の芽球が5%以下
- ・ **鉄芽球性不応性貧血(RARS)** - 不応性貧血と類似しているが、骨髓中の環状鉄芽球が15%以上
- ・ **芽球増加を伴う不応性貧血(RAEB)** - 2種類以上の血液細胞の欠乏、血液中の芽球が5%以下、骨髓中の芽球が5-20%
- ・ **芽球増加を伴い白血病に移行しつつある不応性貧血(RAEB-T)** - 芽球増加を伴う不応性貧血と類似しているが、血液中の芽球が5%以上で骨髓中の芽球が20-30%
- ・ **慢性骨髓単球性白血病 (CMML)** - 血液中の単球白血球の過剰(単球増加症)、血液中の芽球が5%以下、骨髓中の芽球が5-20%

2001年、世界保健機関 (WHO)は、最新のMDS理解に基づき、染色体欠損などの重要特性も考慮した新病型分類新システムを開発した。WHO分類は、8種類のMDSサブタイプによって構成されている。(表1参照)²²⁾

表1 MDSのWHO分類

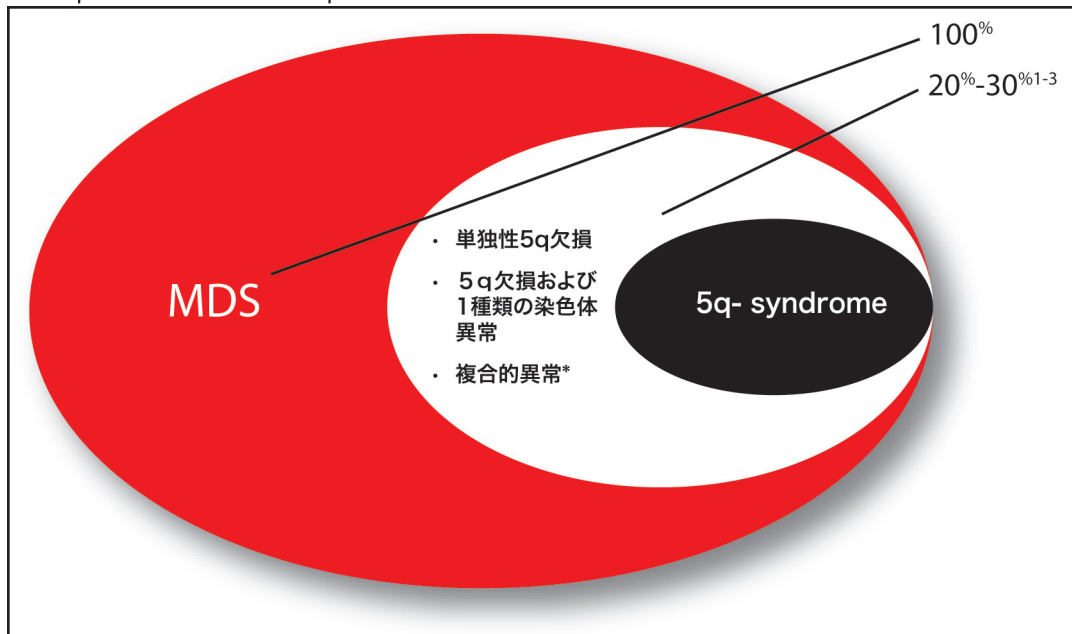
MDS サブタイプ	特徴
不応性貧血(RA)	貧血、骨髄中の芽球が5%以下で環状鉄芽球が15%以下
鉄芽球性 不応性貧血	貧血、骨髄中の環状鉄芽球が15%以上で芽球が5%以下
異形成性不応性血球減少 (RCMD)	2種類以上の血液細胞が影響を受けている、骨髄中の芽球が5%以下で環状鉄芽球が15%以下
多系統の形成異常と鉄芽球増加を伴う 不応性貧血 (RCMD-RS)	2種類以上の血液細胞に異常が見られる、骨髄中の芽細胞が5%以下で環状鉄芽球が15%以上
芽球増加を伴う不応性貧血- 1 (RAEB-1)	1種類以上の血液細胞に異常、血液中の芽球が5%以下で骨髄中の芽球が5-9%
芽球増加を伴う不応性貧血- 2 (RAEB-2)	1種類以上の血液細胞に異常、血液中の芽球が5-19%で骨髄中の芽球が10-19%
分類不能型MDS	顆粒球または巨核球に異常、骨髄中の芽球が5%以下
5q-症候群	貧血、血液中の血小板が正常または減少、骨髄および血液中の芽球が5%以下、骨髄中の巨核球が正常または増加、第5染色体の長腕が欠失(del 5q)、他の染色体異常は検出されない。

22から

5q-症候群

WHO分類では、単独性の第5染色体長腕欠損(他の染色体異常は認められない)と臨床・形態的所見を総合してMDS病型の1つである5q-症候群を定義している。²² 5q-症候群患者は、5q欠失MDS患者の部分集合である。(図3参照) 5q-症候群は、5q欠失以外にも染色体異常を持つMDSと区別する必要がある。予後診断の章で詳しく説明するが、前者は安定した臨床経過をたどる場合が多く、予後も良好であるのに対し、後者は平均生存期間が短く、AMLの移行率も高い。²³

図3 5q-症候群および欠失5qの有病率



*複合的な細胞遺伝学的異常を持つ患者:

欠失5Q以外に2つの異常

MDS患者の半数は、診断時に明らかな症状を示さない。15 通常血液検査で血球数の低下により疾患が発見される場合が多い。なんらかの兆候がある場合、その症状はMDS病型や欠乏する血球の種類によって様々である。(表2)

表2 血液細胞欠乏に伴う兆候と症状

貧血	好中球減少症	血小板減少症
・ 疲労 ・ 息切れ ・ めまい ・ 頭痛 ・ 顔面蒼白 ・ 動悸	・ 頻繁な感染 ・ 回復しない感染 ・ 口内炎 ・ 発熱	・ 大量の出血(鼻血、歯ブラシによる出血) ・ 内出血 ・ 点状出血(皮膚上の細かい発疹のような内出血)

同様の症状を示し、血球数減少が認められる疾患は多いため(例えば、ビタミンB₁₂の欠乏により貧血症状が現れることがある。)、MDS診断は症状と血液検査異常のみによって行うべきではない。

診断

MDS診断の際には、一連の検査によって血球数低下を招く他の疾患の可能性を除外する。さらに、MDSサブタイプの決定や予後診断を行い、適切な治療プランを作成する。¹⁶

- 先ず、特定の血液細胞の欠乏を評価するために全血球算定(CBC)を行う。
- 疲労、息切れ、頻繁な感染などの病歴によりMDSに関連する兆候や症状を確認する。
- 顕微鏡による血液塗抹標本検査によって、MDS特有の異常細胞を識別する。
- 骨髄の顕微鏡検査によって、血液細胞の成長状態、芽球数を確認し、異形成細胞の種類を特定する。これらの検査結果からMDS診断やサブタイプの特定を行う。
- 骨髄の細胞遺伝学的検査によって染色体異常をチェックし、さらなるサブタイプの確認と予後診断を行う。

予後診断

MDS患者の予後は、病型などの要因によって異なる。国際予後因子分析(IPSS)では、染色体異常の有無、異常の現れた血液細胞の種類や血球数などの因子により、MDS患者の生存期間やAML移行リスクを決定している。^(表3,4)10WHO分類との矛盾はあるものの、IPSSはWHO分類を補完する重要な分析システムとして評価されている。

表3 国際予後因子分析

	予後因子				
予後変数	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓芽球(%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30
細胞遺伝学的診断*	良好	中間	不良	–	–
血球減少	0/1	2/3	–	–	–

* 良好 = 通常、Y染色体の消失、単独性5q欠失、20q欠失
 中間 = 他の異常
 不良 = 3つ以上の異常、第7染色体異常

表4 IPSSリスク群に基づく生存期間とリスク分類

	低リスク	中間–1–リスク	中間–2–リスク	高リスク
因子	0	0.5–1.0	1.5–2	>2.5
生存期間におけるAML移行	19%	30%	33%	45%
AML移行までの中央値	9.4	3.3	1.1	0.2
生存年数中央値	5.7	3.5	1.2	0.4

予後因子は、治療手段や治療目的を決定する上で重要である。生存年数の長い低或は中間–1–リスク患者は、長期的な血球値増加と健康状態改善に治療目標が設定される。高リスク患者の場合は、生存年数の長期化やAML移行を遅らせるための強力治療に重点が置かれる。¹⁶

予後におよぼす染色体異常の影響

前述のように、MDS患者の血液中染色体異常の種類と数は、疾患進行リスクと生存期間と強い相関を示す。染色体異常の種類によっては、リスク因子にあまり影響のないものや、リスクや生存期間に強く影響するものがある。以下は、de novo MDS患者に最も一般的な染色体異常である第5染色体の欠失を例にとってリスクや生存期間を比較したものである。¹⁸:

- 他の染色体異常のない単独性5q欠失患者の予後は比較的良好である。生存期間中央値は9年を超え、AMLへの移行リスクも低い。²³
- 5q欠失の他に1種類の染色体異常を持つ患者の平均生存期間は、4年以下である。²³
- 5q欠失の他に2種類の染色体異常を持つ患者の平均生存期間は、1年以下であり、AMLへの移行も早い。¹⁸

しかし、進行がゆるやかで生存期間の長いMDSの場合でも、疾患が患者にとって大きな負担であることに変わりはない。例えば、5q-症候群の患者は、慢性貧血症状を呈することが多く、頻繁な輸血や輸血の深刻な合併症によって生活の質の低下を免れない。(MDSの治療の章を参照)²³

MDSの治療

MDS患者の大半は血液異常による合併症で死亡し、最大30%がAMLに移行する。^{6, 13} したがって、効果的な治療の選択は極めて重要である。

MDS治療の主要目的:

- 貧血などの血球欠乏の改善
- 疾患進行の遅延
- 生活の質の改善
- 骨髄中の異常細胞数の減少
- 生存期間の長期化

現在の治療選択肢

MDSは、多くのサブタイプ分類や多様な臨床症状のために臨床医にとっては対処の困難な疾患の1つである。さらに、MDS患者の多くは高齢であるため、集中治療に耐える体力がない場合が多く、治療の選択は複雑である。

最近まで、MDS治療は、対処療法とよばれる貧血や血球減少などの一時的な改善に焦点が置かれてきた。血液癌によっては効果の高い化学療法もMDS患者には短期的で一時的な回復しか見込めず、AMLへの移行遅延や抑制のための治療も確立されていなかった。¹⁶

同種骨髄移植 (BMT)は、一部の患者に対して最大40%の無病生存率を達成した。²⁴ しかし、BMTの固有リスクや適合提供者を見つけることの困難さにより、高齢患者にとっての治療機会は極めて限られている。¹³

しかし、過去数年間にMDSの新たな治療方法が注目されている。2004年には、最初のMDS対象治療薬が米国食品医薬品局(FDA)の承認を受け、さらに、期待の高い新治療の臨床試験も行われている。^{25, 26}

MDSの治療ガイドライン

MDSの様々な治療ガイドラインが発行されている。全米総合癌ネットワーク(NCCN)が2005年に発行したガイドラインでは、対処療法から治験治療やBMTに至る診療上の幅広い過程が段階的に網羅されている。ガイドラインの概要は以下のようにまとめられる。¹⁶

1. 対処療法

すべてのMDSの基本治療は対処療法であり、その詳細はサブタイプによって異なる。治療の基本は継続的な診察と評価である。対処療法には以下の種類がある。

赤血球(RBC)輸血

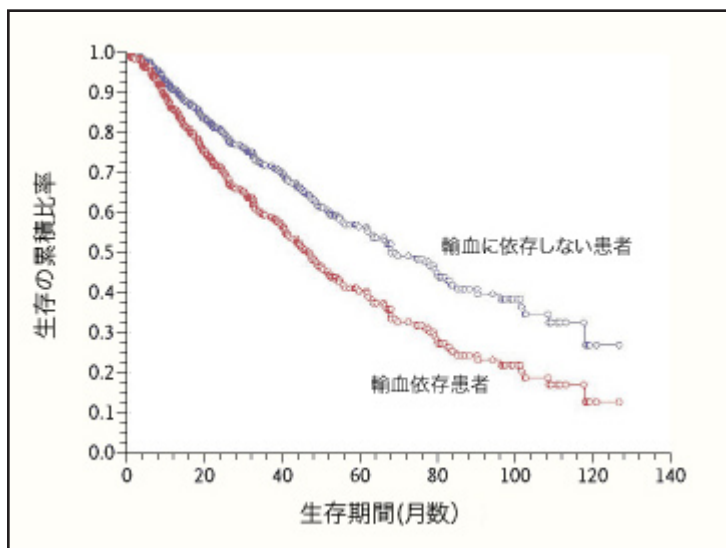
RBC輸血は、症候性貧血の対処として行われる。貧血症状を抑制するために連続して輸血を必要とする場合、患者は輸血依存患者と呼ばれる。

頻繁なRBC輸血によって、患者の生命を脅かす過剰鉄（血色素症）に陥る場合があるため、輸血は厳密な管理のもとに行わなくてはならない。適切な治療を怠ると、鉄過剰により肝臓、心臓などの臓器に毒性が出る。（鉄過剰の章を参照）。

鉄過剰は、体内から過剰な鉄を除去する物質である鉄キレート剤を用いて治療される。MDSに最も一般的に使用される鉄キレート剤は、8時間から24時間継続して、連続ポンプによって筋肉および皮下に投与される。²⁷ この治療は、長時間注入投与の不便に加え、神経系、肺、筋肉に深刻な副作用が発生する可能性がある。^{16, 27} これらの治療の欠点を補う経口薬剤の開発に期待が持たれている。

RBC輸血依存患者は、輸血に依存しない患者と比較して生存期間が著しく短い。（図4参照）⁹

図4 輸血依存MDS患者と非輸血依存MDS患者の生存期間の比較(N=374; p=0.005)



医学誌 ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(New England Journal of Medicine)からの抜粋

鉄過剰

通常、赤血球に含有される鉄は、細胞の寿命がきた時に血流中に放出される。活性状態にある鉄は、酸化とよばれるプロセスによってエネルギー生成の際の重要な役割を果たす。鉄の機能は重要であるが、厳密にコントロールされなくてはならない。不適切な鉄による酸化により体内組織が損傷される場合がある。

鉄を介した酸化を調整するため、生体は過剰鉄と結合して鉄を不活性化するフェリチンという物質を生成する。不活性状態の鉄は、鉄が必要になるまであるいは排出されるまで体内に安全に蓄積される。

頻繁な輸血を必要とする患者は、過剰血液細胞による過剰鉄のためにフェリチンの供給が過度になる場合がある。これによって、活性鉄が心臓および肝臓などの臓器中に運搬される。これらの組織に蓄積される過剰鉄は、酸化によって臓器を損傷する。最も深刻な損傷として、肝臓の瘢痕化や鬱血性心不全の発生などがある。²⁸

血液成長因子の投与

人間は、体内で血液細胞の生成や成長を促進する化学物質を生成する。これらには以下のものがある。

- ・ エリスロポエチン(赤血球の生成・成熟促進ホルモン)
- ・ コロニー刺激因子(CSF) (好中球や単球白血球などの血液細胞の生成や成長を促進するホルモン類似物質)

一部のMDS患者では、エリスロポエチンの投与によって赤血球数の増加やRBC輸血の必要性の改善が報告されている。²⁹ 単独のエリスロポエチン投与で奏効のない患者に対しては、G-CSFとエリスロポエチンを併用投与する。³⁰

血小板輸血

血小板の輸血は、血小板数低下が認められる患者の出血を抑制するために行われる。しかし、長期的に血小板に対する免疫反応を生じて、将来の輸血で拒絶反応を示す場合もあるため、血小板の輸血は最終手段として用いる慎重な判断が必要である。¹⁵

2. 治療

患者の容態、疾病の進行段階、予後因子などに応じた様々な治療がMDSに推奨されている。毒性の強い化学療法は、進行段階の患者に対してのみ行う。一般的に、同種幹細胞移植(SCT)は、移植が生じる毒性を考慮して、治療に耐える体力のある比較的若年の患者に対して行う。¹⁶

標準治療

アザシチジン治療(商品名「Vidaza」®, Pharmion社) がすべてのMDSサブタイプに効果のある治療薬として承認されている。^{25,26} この薬剤は、DNAのメチル化を抑制する。前述のように、DNAの異常メチル化が細胞の異常増殖に関連すると考えられている。患者の約15%に対して、アザシチジンが白血球数の改善、赤血球および血小板輸血の必要性減少、AML移行リスク減少に効果があることが確認されている。アザシチジンには、赤血球・白血球・血小板数の減少、吐き気、疲労などの副作用がある。²⁶

他の標準治療も現在開発中である。

強力な化学療法

化学療法は奏効が一定せず、満足な効果が現れないという評価があるが、NCCNは進行性のMDS患者に対する治療として強力化学療法を推奨している。強力治療の奏効率が低い理由として下記の要因が考えられる。^{16,31}:

- 薬物耐性
- 高齢
- 染色体異常

強力な化学療法は深刻な毒性を発現するため、NCCNは、IPSSの予後分類で進行および中間-2-リスクに分類される患者に対してのみ化学療法を薦めている。(予後診断の章を参照)NCCNは、60歳以上で健康状態の安定しない患者に対しては強力化学療法を推奨していない。¹⁶

幹細胞移植

同種幹細胞移植(SCT)は、一部のMDS患者において長期的寛解を実現している。¹⁷ この治療では、強力な化学療法および放射線療法によってMDS患者の異常幹細胞を除去した後に、健康な提供者の骨髄から幹細胞を移植する。SCTは、比較的若年で、疾病の進行度が低く、骨髄中の芽球パーセントの低いMDS患者に対して高い奏効を示す。242次性MDSの患者の奏効率は、de novoMDS患者よりも低い。³²

強力な化学療法や放射線療法に伴うリスクに加え、SCTによって移植細胞が患者を異物とみなして様々な臓器を攻撃する移植片対宿主病発症が発生する場合もある。このため、NCCNは60歳以下で健康状態の比較的良好な患者に対してのみ、適合する提供者が見つかった場合にSCT治療を薦めている。¹⁶

今後の方向性

これまで述べてきたように、MDS治療の進歩に対する期待は高い。希望の持てる研究も行われている。現在複数の有望な臨床研究が進行中であり(表 5)、今後数ヶ月以内に成果の出る見通しも強い。MDSの様々な病型に対する形態学、細胞遺伝学、生理学的理解も深まっており、特定のMDS病型に対して現在の治療や治験中の治療が有効であるかを判別できるようになってきた。

表5 現在治験中のMDS治療

薬剤	提案されている作用機序
レナリドマイド	完全な理解は得られていない。炎症を抑制し、免疫反応を促進するサイトカインの生成を調整、T細胞の増殖を誘導、ナチュラルキラー細胞の機能を増強、造血細胞株増殖の抑制(実験条件で無限に再生する細胞)、血管新生の抑制
ベバシズマブ (bevacizumab)	血管新生や血液細胞の増殖に関係すると考えられている蛋白質VEGFの抑制
三酸化ヒ素	解明されていない
ティピファニブ (Tipifarnib)	ファルネシルトランスフェラーゼの機能を阻害
ロナファルニブ (lonafarnib)	ファルネシルトランスフェラーゼの機能を阻害
デシタビン (decitabine)	DNAのメチル化阻害
イマティニブ (imatinib)	特定の受容体キナーゼを阻害
TLK199	好中球をはじめとする顆粒球の成長を促進

用語解説

5q-症候群 - MDSサブタイプの1つで、他の細胞遺伝学的異常が認められない第5染色体の長腕(q)の単独欠失のみを示す。5q-症候群は、女性の罹患が多い、大球性貧血、血液中の血小板数が正常または過多、血液および骨髄中の芽球が5%以下、骨髄中の巨核球数が正常または過多などの臨床的、形態学的特徴を有し、多くの場合、核の低分葉化を併発している。

B-リンパ球 - 2種類あるリンパ球の1種類。B-リンパ球は、特定の抗原を破壊する抗体を生成して体液性免疫応答を促進する。特定の抗原を記憶するメモリー細胞の生成によって、同一の抗原が再度侵入した場合の迅速な応答が可能になる。

De novo - 最初で独自に発生する疾病やプロセス。他の疾病、治療および因子によって発生するものと区別される。

FAB分類 - フランス、アメリカ、英国の科学者が1975年に定義したMDSの病型分類基準。2000年に、WHOはMDSとMDSサブタイプに関する最新の形態学および細胞遺伝学研究成果に基づいて新たな分類を発表した。一般的にWHO分類がより包括的であるとされているが、一部の医師や治験医師は、現在もMDS分類にFABを使用している。

T-リンパ球 - 2種類にあるリンパ球の1種類。T-リンパ球は、病原体や癌性細胞に対する細胞免疫反応を活性化させ、侵入有機体を検知してB-リンパ球に警告を発する。組織や臓器移植の際の拒絶反応にも関与する。

WHO分類 - 形態学的特徴、細胞遺伝学的特徴、異常が発生した血液細胞の種類や数によってMDSのサブタイプを特定するシステム。WHO分類は、これらの基準に基づいてMDSを8つのサブタイプに分類している。

アウエル小体 - MDSおよび白血病患者の異常芽球中に認められる融合顆粒から形成される棒状の構造好塩基球 - 白血球の中で顆粒球として分類される細胞炎症反応においてヒスタミンや他の物質を放出して侵入物質(抗原)を破壊する。

アポトーシス - プログラム細胞死。特定の組織内では細胞が継続的に再生され補充される。アポトーシスは、細胞の過剰増殖を防止する。白血病をはじめとする多くの癌では、正常なアポトーシスが阻害される。MDSでは、悪性細胞が血液前駆細胞中にアポトーシスを過剰促進する物質を放出する。これにより、成熟する前に死亡する細胞数が増加し、正常な成熟細胞が過少になる。

サイトカイン - 免疫反応にかかわり、細胞の再生や機能の促進作用を持つホルモン様蛋白質。

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 - 多くの癌の発生に関与するRAS原がん遺伝子の遺伝子突然変異を抑制する新規治療薬。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、他の未解明の生理学的機構にも作用すると考えられている。

フェリチン - 体内で生成される物質で、血流中の過剰鉄と結合して体内に鉄を貯蔵する役割を持つ。

ヘマクリット値 - 血液サンプル中の赤血球容積。

ヘモグロビン - 肺から体内細胞に酸素を運搬する赤血球中の鉄タンパク化合物。

リニエイジ - 体内血液細胞の種類(系統)。例えば、赤血球は1つのリニエイジに属し、血小板は他のリニエイジに属する。MDSのサブタイプによって、赤血球など単一の血液細胞リニエイジに影響するもの、複数の血液細胞リニエイジ(好中球、血小板、赤血球など)に影響するものがある。

リンパ球 - 体内の免疫反応を促進・調整する白血球。リンパ球には、T-リンパ球とB-リンパ球の2種類がある。

異形成 - 細胞の異常成長に対する用語。

異形成症 - 細胞の異常形成が発生する疾患。

移植片対宿主病 - 同種移植によって、提供者の免疫システムが移植患者の組織を攻撃する致命的免疫反応が発生する場合がある。通常、消化管、肝臓、皮膚に影響が現れる。

遺伝子 - DNAの1部で、蛋白質生成の鋳型情報を持つ。これらの蛋白質によって、体内における細胞の機能、成長後の成熟細胞の種類、細胞寿命、細胞分裂頻度などが決定される。

炎症 - 組織損傷や外来物質(抗原と呼ぶ)による組織侵入に対する反応として白血球が異常増殖し、化学物質が放出される複雑なプロセス。

過形成 - 細胞数の過多。MDSによっては、過度の前駆血液細胞によって過形成状態になる場合がある。このような骨髄の状態を増殖状態と呼ぶ。細胞過形成とも呼ばれる。

芽球 - 成熟して正常機能を果たす以前の前駆血液細胞。

幹細胞 - 骨髄の造血幹細胞で、正常に機能する赤血球および白血球に分化、成熟する。

巨核球 - 分葉核を持つ骨髄内の大型細胞で、この細胞から血小板が生成される。

形成不全 - 過少細胞。MDSの病型によっては、前駆血液細胞の過少状態が発生する場合がある。このような骨髄の状態を形成不全と呼ぶ。

形態学 - 生体組織の細胞間や細胞構造に関する研究。

血管形成 - 血管の新生。体内の特定物質が血管新生を促進する。血管新生は正常な造血に不可欠なプロセスである。

血管内皮細胞増殖因子(VEGF) - 血管の新生や幹細胞再生を促進する体内生成物質。

血球減少症 - 1種類以上の血液細胞の欠乏

血球数 - ヒトの血液中の赤血球、白血球、血小板数。血球数は、全血球算定(CBC)という血液検査で測定される。検査では、血液サンプル中の赤血球、異なる種類の白血球および血小板の数をカウントする。血液中の赤血球容積(ヘマクリット値)、血液サンプル中のヘモグロビン量、未成熟な赤血球および白血球細胞数も測定される。

血小板 - 血小板(thrombocyte)の項も参照。血液凝固において重要な役割を持つ小型細胞。

血小板(Thrombocyte) - 血小板の項を参照のこと。

血小板減少症 - 血流中の血小板が欠乏し、出血リスクが高まる疾病。

血色素症 - 鉄過剰の項を参照のこと。

血漿 - 血液中の淡黄色の液体成分。

好酸球 - 白血球の中で顆粒球として分類される細胞。好酸球は、寄生する細菌や寄生虫等を殺破壊(食菌)し、アレルギー反応を惹起する。

好中球 - ヒトの白血球細胞の中で最も一般的な細胞。好中球は、感染に対する免疫反応において極めて重要な役割を果たす。好中球は、侵入有機体を取り囲んで殺破壊する毒を放出する。

好中球減少症 - 血流中の好中球の欠乏。MDSの病型によっては、成熟した好中球が減少し、患者は治療の困難な多重感染にかかりやすくなる場合がある。

酵素 - 他の物質の化学変化を促進する蛋白質。

国際予後因子分析 (IPSS) - 異常が発生した血液細胞の種類、細胞遺伝学的要素、MDSのサブタイプなど複数の要因を考慮したMDSの予後を診断する予後評価分析。

骨髓 - 骨の中央部にある柔らかいスポンジ状の組織。骨髓で造血が行われる。骨髓中の造血幹細胞は、分化し、赤血球、白血球および血小板に成熟する。造血幹細胞は、異なる種類の血液細胞に分化できるため多能性細胞と呼ばれる。

骨髓球 - 前駆白血球細胞で、顆粒球(好中球、好酸球、好塩球)に成長する。

骨髓生体検査 - 骨髓サンプルを骨から採取する処置。生体検査は骨髓穿刺と同時にされる場合が多い。これは、穿刺によって十分な骨髓サンプルが採取できない場合に有用である。

骨髓穿刺 - 髄質が豊富な骨に針を穿刺して骨髓組織を採取すること。採取したサンプルは、顕微鏡検査に使用される。

細胞遺伝学研究 - ヒト細胞の染色体や遺伝的特性を評価する研究。個別細胞の核型を決定する。

細胞過形成 - 過形成の項を参照のこと。

細胞毒 - 細胞を破壊すること。化学療法は、癌細胞に対する細胞毒を応用した治療である。多くの場合、細胞毒は正常細胞に対しても作用するため、薬剤の激しい副作用が発生する。

食細胞活動 - 白血球が微生物や侵入細胞を取り囲んで破壊するプロセス。

成長因子 - 骨髓を刺激し、成熟血液細胞生成を促進する。通常は体内で自然生成されるが、疾患や化学・放射線療法によって血液細胞が欠乏した患者の細胞生成を促進するために人工的に作った成長因子も開発されている。

赤血球 - 成熟した赤血球細胞。

赤血球生成 - 骨髓において赤血球細胞が分化、成熟するまでの過程。

赤血球生成促進因子 - 赤芽球の生成を促進し、成熟赤血球を骨髓から血液中に放出する体内で生成されるホルモン。

染色体 - DNA鎖によって構成される細胞核内の構造で、遺伝子が組み込まれている。

増殖 - 細胞の再生による細胞数の増加。

造血 - 骨髓中の血液細胞生成プロセス。造血を開始する造血幹細胞は、複数の段階を経て異なる種類の成熟血液細胞に分化、成熟する。

大球性貧血 - 通常より大型で、正常赤血球に見られる中央の薄色部分が欠落した赤血球(大型赤血球)に特徴付けられる貧血。

低分葉化(Hypolobation) - ロープ(葉)の過少。

鉄キレート剤 - 体内組織で活性鉄と結合して、尿中への排泄を促進する薬剤。

鉄過剰 - 体内組織に過度の鉄が蓄積された状態。過度の活性鉄により組織が損傷される場合がある。過剰鉄は、心臓、肝臓、分泌線疾病との関連が認められており、重度の鉄過剰では死に致する場合もある。血色素症としても知られている。

点状出血 - 皮膚や粘膜上に認められる細かい発疹のような赤紫の内出血。点状出血は、血小板の欠乏(血小板減少症)に伴い現れる。

同種幹細胞移植 - 適合する健康な提供者の骨髓から幹細胞を採取して患者に移植する処置。

特発性 - 原因が解明されていない疾病を示す用語。

白血球 - 白血球細胞。白血球細胞には、リンパ球(T-リンパ球とB-リンパ球)、骨髄性細胞(好中球、好酸球、好塩球、単球、骨髄巨核球)がある。

汎血球減少症 - 全種類の血液細胞が欠乏する疾患。

貧血 - 血流中の赤血球が過少であるために体内組織や臓器に酸素が不足する疾患。疲労、息切れ、衰弱などの症状が現れ、重度の貧血では、臓器に酸素が不足して死に至る場合もある。

網状赤血球 - 骨髄から新たに放出された成熟赤血球。血流中の網状赤血球数の増加は、赤血球生成の増加を意味する。

顆粒球 - 酵素含む顆粒状物質を細胞質に含有する白血球。好中球、好酸球、好塩基球の3種類がある。顆粒物質が炎症反応で放出する酵素は、バクテリア、ウイルス、寄生虫など炎症原因となる物質を破壊する役割を持つ。

参考文献

1. Defense Subcommittee Hearing: Testimony of George Dahlman, May 13, 2003. Available at: <http://appropriations.senate.gov/hearmarkups/record.cfm?id=203930>. Accessed July 1, 2005.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17:3835-3849.
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Accessed August 28, 2005.
4. The Leukemia & Lymphoma Society. Leukemia facts and statistics. Available at: http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=9346. Accessed June 27, 2005.
5. The Leukemia & Lymphoma Society. Lymphoma. Available at: http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=7030. Accessed June 27, 2005.
6. American Cancer Society. Myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. Available at: <http://documents.cancer.org/6073.00/6073.00.pdf>. Accessed June 27, 2005.
7. National Cancer Institute. Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms (PDQ) treatment. Available at: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional/allpages/print>. Accessed June 27, 2005.
8. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma – a disease overview. 2004. Available at: http://204.168.24.19/about_myeloma/Multiple%20Myeloma%20-%20Disease%20Overview.pdf. Accessed June 27, 2005.
9. Cazzola M. Myelodysplastic disorders – coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med*. 2005;352:536-538.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088.
11. Candoni A, Silvestri F, Buonamici S, et al. Targeted therapies in myelodysplastic syndromes: ASH 2003 review. *Semin Hematol*. 2004;41:13-20.
12. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1995;16:247-262.
13. List AF, Vardiman J, Issa JJ, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. *Hematology 2004 – American Society for Hematology Education Program Booklet*. 2004:297-317.
14. Kouides PA, Bennett JM. Understanding myelodysplastic syndromes: a patient handbook. 3rd edition. Myelodysplastic Syndromes Foundation; 2004.
15. Aplastic Anemia & MDS International Foundation. Myelodysplastic syndromes: basic explanations. Available at: <http://www.aplastic.org/pdfs/myelodysbasic.pdf>. Accessed July 2, 2005.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines in oncology. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree#site. Accessed July 10, 2005.
17. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBTMG). *Br J Hematol*. 1990;74:151-155.

18. Olney HJ, Le Beau MM. The cytogenetics and molecular biology of myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:89-120.
19. Gallagher A, Darley RL, Padua R. The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1997;82:191-204.
20. Ihalainen J, Pakkala S, Savolainen E-R, et al. Hypermethylation of the calcitonin gene in the myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1993;7:263-267.
21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51:189-199.
22. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100:2292-2302.
23. Giagounidis AAN, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia*. 2004;18:113-119.
24. Anderson JE, Appelbaum FR, Disher LD, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 1993;82:677-681.
25. Food and Drug Administration. Electronic Orange Book: Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. Available at: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>. Accessed August 30, 2005.
26. Vidaza [package insert]. Boulder, Co.: Pharmion Corporation; 2004.
27. Desferal [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2000.
28. Bridges KR. Chelators for iron overload. Available at: <http://sickle.bwh.harvard.edu/chelators.html>. Accessed August 25, 2005.
29. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Hematol*. 1995;89:67-71.
30. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood*. 1998;92:68-75.
31. De Witte TM, Oosterveld M. Intensive chemotherapy, including autologous stem cell transplantation, in the myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:421-434.
32. Silver RT, Bennett JM, Deininger M, et al. The second international congress on myeloproliferative and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2004;28:979-985.

付録章：情報リソース

患者および専門家向けの教育と情報提供

米国癌協会 (www.cancer.gov)

米国血液学会 (www.ashonline.org)

財団法人 米国再生不良性貧血基金 (www.aplastic.org)

財団法人 国際再生不良性貧血およびMDS基金 (www.aamds.org)

白血病リンパ腫協会 (www.leukemia-lymphoma.org)

骨髄異形成症候群基金 (www.mds-foundation.org)

米国国立癌研究所 (www.nci.nih.gov)

• • • • • • • • • •



© 2005 セルジーン・コーポレーション

10/05

CELG05182