

## 骨髄異形成症候群の診断と治療

(文責 血液・腫瘍内科 川端 浩)

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes, MDS) は造血幹細胞のクローナルな異常による腫瘍性疾患で、骨髄における無効造血、末梢血における血球減少を特徴とする。骨髄は赤芽球系、巨核球系、顆粒球系細胞のうち 1 系統以上に形態的な異形成 (dysplasia) を認め、しばしば芽球が増加している。末梢血では白血球、赤血球、血小板のうち 1 系統以上の減少を認める。実際には多彩な病型を含んだ疾患群である。

1982 年、主に骨髄の細胞の形態診断から French-American-British (FAB) 分類が提唱され、これが長らく国際的な MDS の分類法として使用されてきた。骨髄の芽球比率と環状鉄芽球の有無、末梢血の単球数によって行われる FAB 分類はシンプルで使いやすい。しかしながら、最近の診断技術の進歩と、疾患予後に関する知見の蓄積などから FAB 分類には様々な問題が指摘されるようになった。このため 2001 年に WHO 分類が作成され、さらにこれが 2008 年に改訂された。WHO 分類では形態的な異形成の定義を明確に規定して、骨髄の芽球比率が低い群の MDS の診断を限定し、また細分化した。また、芽球が 20% を超える場合は MDS から外して急性骨髄性白血病に分類し、慢性骨髄単球性白血病も MDS から外した。

MDS の治療は大きく 2 つの群に分けて方針が検討される。すなわち、比較的ゆっくりと進行する低リスク群と、予後不良の高リスク群である。低リスク群と高リスク群を分ける最も重要な指標は、骨髄の芽球比率と染色体異常である。すなわち、骨髄における高い芽球比率と、3 つ以上の染色体異常あるいは 7 番染色体の異常は予後不良を示唆する。

低リスク群の MDS の臨床像は再生不良性貧血に近く、輸血などの保存的な支持療法が中心となる。貧血に対してはエリスロポイエチンや免疫抑制療法が有効な症例もあるが、保険適応外である。赤血球輸血依存性の低リスク群 MDS では、輸血による鉄過剰症が肝障害、糖尿病、心不全、感染症の増加などの問題を引き起こし、QOL や生命予後を悪化

させる。最近、デフェラシロックスという内服の鉄キレート剤が保険適応となり、除鉄目的で使われている。

高リスク群のMDSの中で、芽球の増加がみられるが染色体異常を伴わない患者に対しては、de novoの急性骨髄性白血病と同様に通常の抗がん剤による化学療法（アントラサイクリン製剤とシタラビンの併用）あるいは低用量の化学療法が行われ、しばしば有効である。一方、予後不良の染色体異常を有する高リスクMDSでは、こういった治療が無効のことが多い。同種造血幹細胞移植は現時点では唯一、MDSを根治させうる治療法であるが、感染症やGVHDなどの移植後の合併症によるQOLの低下と致死率の高さが問題となる。このため、移植の適応は個々の症例について慎重に検討される。当科では、若年の高リスクMDSに対しては積極的に同種移植を行っている。MDSは高齢者に多い疾患であり、移植の適応は限定されるが、近年、骨髄非破壊的前処置による同種移植（いわゆるミニ移植）が普及し、65歳までの比較的年齢の高い患者群でも移植が可能になっている。

治療に関する最近の話題としては、分子標的薬がある。ごく最近わが国でも保険適応となったレナリドマイドは、5番染色体の長腕欠損のあるMDS患者に対して有効で、貧血の改善と腫瘍クローンの減少効果が期待できる。DNAのメチル化阻害剤であるアザシチジンとデシタビンは予後不良の染色体異常を有するMDS患者においても有効で、移植の適応のない高リスク群に対する治療薬、あるいは移植の前治療薬として、わが国での保険適応が待たれる。

MDSの診断・治療法は、他の血液腫瘍に比べるといまだ未成熟な感が否めない。当科はこれまでMDSのさきがけ的な研究を行ってきた。現在も厚生労働省の「特発性造血障害に関する調査研究班」のMDSに対する前方視的症例登録・追跡調査実施研究の事務局を果たしており、今後とも症例登録および検体集積事業を通じてMDSの病態解明と治療法の開発に積極的に関わっていく使命がある。