

- factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 323: 1184-1189, 1990
23. Yonemura Y, Kawakita M, Koito A, Kawaguchi T, Nakakuma H, Kagimoto T, Shichishima T, Terasawa T, Akagaki Y, Inai S. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with coexisting deficiency of the ninth component of complement: lack of massive haemolytic attack. *Br J Haematol* 74: 108-113, 1990
 24. Iwamoto N, Kawaguchi T, Horikawa K, Nagakura S, Hidaka M, Kagimoto T, Takatsuki K, Nakakuma H. Haemolysis induced by ascorbic acid in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 343: 357, 1994
 25. Nakakuma H, Hidaka M, Nagakura S, Nishimura Y, Iwamoto N, Horikawa K, Kawaguchi T, Kagimoto T, Takatsuki K. Expression of cryptantigen Th on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes in association with a hemolytic exacerbation. *J Clin Invest* 96: 201-206, 1995
 26. Ham TH. Studies on destruction of red blood cells. I. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an investigation of the mechanism of hemolysis, with observations of five cases. *Arch Intern Med* 64: 1271-1305, 1939
 27. Crosby WH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. *Blood* 8: 769-812, 1953
 28. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol* 77: 113-120, 2003
 29. Stafford HA, Tykocinski ML, Lublin DM, Holers VM, Rosse WF, Atkinson JP, Medof ME. Normal polymorphic variations and transcription of the decay accelerating factor gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 880-884, 1988
 30. Rambaldi A, Terao M, Bettoni S, Bassan R, Battista R, Barbui T, Garattini E. Differences in the expression of alkaline phosphatase mRNA in chronic myelogenous leukemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria polymorphonuclear leukocytes. *Blood* 73: 1113-1115, 1989
 31. Ueda E, Nishimura J, Kitani T, Nasu K, Kageyama T, Kim YU, Takeda J, Kinoshita T. Deficient surface expression of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins in B cell lines established from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int Immunol* 4: 1263-1271, 1992
 32. Takahashi M, Takeda J, Hirose S, Hyman R, Inoue N, Miyata T, Ueda E, Kitani T, Medof ME, Kinoshita T. Deficient biosynthesis of N-acetylglucosaminyl-phosphatidylinositol, the first intermediate of glycosyl phosphatidylinositol anchor biosynthesis, in cell lines established from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Exp Med* 177: 517-521, 1993
 33. Miyata T, Takeda J, Iida Y, Yamada N, Inoue N, Takahashi M, Maeda K, Kitani T, Kinoshita T. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis. *Science* 259: 1318-1320, 1993
 34. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, Takahashi M, Kitani T, Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 73: 703-711, 1993
 35. Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, Kinoshita T. Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 330: 249-255, 1994
 36. Nishimura J, Murakami Y, Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An acquired genetic disease. *Am J Hematol* 62: 175-182, 1999
 37. Kawagoe K, Kitamura D, Okabe M, Taniuchi I, Ikawa M, Watanabe T, Kinoshita T, Takeda J. GPI-anchor deficient mice: Implications for clonal dominance of mutant cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 87: 3600-3606, 1996
 38. Rosti V, Tremmi G, Soares V, Pandolfi PP, Luzzatto L, Bessler M: Murine embryonic stem cells without pig-a gene activity are competent for hematopoiesis with the PNH

- phenotype but not for clonal expansion. *J Clin Invest* 100: 1028-1036, 1997
39. Murakami Y, Kinoshita T, Nakano T, Kosaka H, Takeda J. Different roles of glycosylphosphatidylinositol in various hematopoietic cells as revealed by model mice of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 94: 2963-2970, 1999
 40. Tremml G, Dominguez C, Rosti V, Zhang Z, Pandolfi PP, Keller P, Bessler M. Increased sensitivity to complement and a decreased red cell life span in mice mosaic for a non-functional Piga gene. *Blood* 94: 2945-2954, 1999
 41. Keller P, Tremml G, Rosti V, Bessler M. X inactivation and somatic cell selection rescue female mice carrying a Piga-null mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7479-7483, 1999
 42. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anaemia--paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. *Br J Haematol* 13: 236-251, 1967
 43. Schubert J, Vogt HG, Zielinska Skowronek M, Freund M, Kaltwasser JP, Hoelzer D, Schmidt RE. Development of the glycosylphosphatidylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. *Blood* 83: 2323-2328, 1994
 44. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobahaci ML, Jonveaux P, Vu T, Bazarbachi A, Carosella ED, Sigaux F, Socie G. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood* 85: 1354-1363, 1995
 45. Schrezenmeier H, Hertenstein B, Wagner B, Raghavachar A, Heimpel H. A pathogenetic link between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suggested by a high frequency of aplastic anemia patients with a deficiency of phosphatidylinositol-glycan anchored proteins. *Exp Hematol* 23: 81-87, 1995
 46. De Lord C, Tooze JA, Saso R, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Deficiency of glycosylphosphatidyl inositol-anchored proteins in patients with aplastic anaemia does not affect response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 101: 90-93, 1998
 47. Azenishi Y, Ueda E, Machii T, Nishimura J, Hirota T, Shibano M, Nakao S, Kinoshita T, Mizoguchi H, Kitani T. CD59-deficient blood cells and PIG-A gene abnormalities in Japanese patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 104: 523-529, 1999
 48. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, Nagakura S, Green SW, Kirby MR, Kumar MS, Rosenfeld S, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med* 131: 401-408, 1999
 49. Wang H, Chuhjo T, Yamazaki H, Shiobara S, Teramura M, Mizoguchi H, Nakao S. Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis. *Eur J Haematol* 66: 200-205, 2001
 50. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, Luzzatto L. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 5209-5214, 1999
 51. Maciejewski JP, Follmann D, Nakamura R, Saunthararajah Y, Rivera CE, Simonis T, Brown KE, Barrett JA, Young NS. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the PNH/aplastic anemia syndrome. *Blood* 98: 3513-3519, 2001
 52. Shichishima T, Okamoto M, Ikeda K, Kaneshige T, Sugiyama H, Terasawa T, Osumi K, Maruyama Y. HLA class II haplotype and quantitation of WT1 RNA in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 100: 22-28, 2002
 53. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 100: 3897-3902, 2002
 54. Murakami Y, Kosaka H, Maeda Y, Nishimura J, Inoue N, Ohishi K, Okabe M, Takeda J, Kinoshita T. Inefficient response of T lymphocytes to glycosylphosphatidylinositol anchor-negative cells: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 100: 4116-4122, 2002

55. Nagakura S, Ishihara S, Dunn DE, Nishimura J, Kawaguchi T, Horikawa K, Hidaka M, Kagimoto T, Eto N, Mitsuya H, Kinoshita T, Young NS, Nakakuma H. Decreased susceptibility of leukemic cells with PIG-A mutation to natural killer cells in vitro. *Blood* 100: 1031-1037, 2002
56. Karadimitris A, Notaro R, Koehne G, Roberts IA, Luzzatto L. PNH cells are as sensitive to T-cell-mediated lysis as their normal counterparts: implications for the pathogenesis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 111: 1158-1163, 2000
57. Brodsky RA, Vala MS, Barber JP, Medof ME, Jones RJ. Resistance to apoptosis caused by PIG-A gene mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 8756-8760, 1997
58. Horikawa K, Nakakuma H, Kawaguchi T, Iwamoto N, Nagakura S, Kagimoto T, Takatsuki K. Apoptosis resistance of blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome. *Blood* 90: 2716-2722, 1997
59. Ware RE, Nishimura J, Moody MA, Smith C, Rosse WF, Howard TA. The PIG-A mutation and absence of glycosylphosphatidylinositol-linked proteins do not confer resistance to apoptosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 92: 2541-2550, 1998
60. Yamamoto T, Shichishima T, Shikama Y, Saitoh Y, Ogawa K, Maruyama Y. Granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and normal individuals have the same sensitivity to spontaneous apoptosis. *Exp Hematol* 30: 187-194, 2002
61. Lyakisheva A, Felda O, Ganser A, Schmidt RE, Schubert J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differential gene expression of EGR-1 and TAXREB107. *Exp Hematol* 30: 18-25, 2002
62. Heeney MM, Ormsbee SM, Moody MA, Howard TA, DeCastro CM, Ware RE. Increased expression of anti-apoptosis genes in peripheral blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Mol Genet Metab* 78: 291-294, 2003
63. Inoue N, Izui T, Kuwayama M, Nishimura J-I, Kurokawa K, Machii T, Kanakura Y, Kinoshita T. HMGI-C, a candidate protein involved in clonal expansion of PNH cells. *Blood* 98: 221a, 2001
64. Teramoto H, Malek RL, Behbahani B, Castellone MD, Lee NH, Gutkind JS. Identification of H-Ras, RhoA, Rac1 and Cdc42 responsive genes. *Oncogene* 22: 2689-2697, 2003
65. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, 3rd, Schechter AN, Gladwin MT. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 8: 1383-1389, 2002
66. Kinoshita T, Inoue N. Relationship between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 75: 117-122, 2002
67. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 69: 413-418, 1988
68. de Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, Hovs JM, Devergie A, Frickhofen N, Brand A, Nissen C. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 73: 121-126, 1989
69. Najean Y, Haguenaer O. Long-term (5 to 20 years) Evolution of nongrafted aplastic anemias. The Cooperative Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. *Blood* 76: 2222-2228, 1990
70. Nagarajan S, Brodsky RA, Young NS, Medof ME. Genetic defects underlying paroxysmal nocturnal hemoglobinuria that arises out of aplastic anemia. *Blood* 86: 4656-4661, 1995
71. Nishimura Ji, Hirota T, Kanakura Y, Machii T, Kageyama T, Doi S, Wada H, Masaoka T, Kanayama Y, Fujii H, Inoue N, Kuwayama M, Inoue N, Ohishi K, Kinoshita T. Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 99: 2748-2751, 2002

72. Iwanaga M, Furukawa K, Amenomori T, Mori H, Nakamura H, Fuchigami K, Kamihira S, Nakakuma H, Tomonaga M. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 102: 465-474, 1998
73. Araten DJ, Swirsky D, Karadimitris A, Notaro R, Nafa K, Bessler M, Thaler HT, Castro-Malaspina H, Childs BH, Boulad F, Weiss M, Anagnostopoulos N, Kutlar A, Savage DG, Maziarz RT, Jhanwar S, Luzzatto L. Cytogenetic and morphological abnormalities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 115: 360-368, 2001
74. Harris JW, Kosciak R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leuk Lymphoma* 32: 401-426, 1999
75. Hugel B, Socie G, Vu T, Toti F, Gluckman E, Freyssinet JM, Scrobocaci ML. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia. *Blood* 93: 3451-3456, 1999
76. Wiedmer T, Hall SE, Ortel TL, Kane WH, Rosse WF, Sims PJ. Complement-induced vesiculation and exposure of membrane prothrombinase sites in platelets of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 82: 1192-1196, 1993
77. Ronne E, Pappot H, Grondahl-Hansen J, Hoyer-Hansen G, Plesner T, Hansen NE, Dano K. The receptor for urokinase plasminogen activator is present in plasma from healthy donors and elevated in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 89: 576-581, 1995
78. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 102: 3587-3591, 2003
79. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 126: 133-138, 2004
80. Ham TH, Dingle JH. Studies on destruction of red blood cells. II. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. *J Clin Invest* 18: 657-672, 1939
81. Hartmann RC, Jenkins DE. The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 275: 155-157, 1966
82. Rosse WF, Dacie JV. Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. I. The sensitivity of PNH red cells to lysis by complement and specific antibody. *J Clin Invest* 45: 736-748, 1966
83. Shichishima T, Terasawa T, Hashimoto C, Ohto H, Uchida T, Maruyama Y. Heterogenous expression of decay accelerating factor and CD59/membrane attack complex inhibition factor on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) erythrocytes. *Br J Haematol* 78: 545-550, 1991
84. Rosse WF, Hoffman S, Campbell M, Borowitz M, Moore JO, Parker CJ. The erythrocytes in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria of intermediate sensitivity to complement lysis. *Br J Haematol* 79: 99-107, 1991
85. Tseng JE, Hall SE, Howard TA, Ware RE. Phenotypic and functional analysis of lymphocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 50: 244-253, 1995
86. Nakakuma H, Nagakura S, Iwamoto N, Kawaguchi T, Hidaka M, Horikawa K, Kagimoto T, Shido T, Takatsuki K. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in bone marrow of patients with pancytopenia. *Blood* 85: 1371-1376, 1995
87. Rosse WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 60: 20-23, 1982
88. Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 25: 77-83, 1987
89. 藤岡成徳他. 発作性夜間血色素尿症の治療と病態 (第1報) 共通プロトコールによる貧血に治療成績の分析と関連事項の検討. 厚生省特発性造血障害調査研究班昭和56年度研究業績報告書. p209, 1982
90. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--present status and future prospects. *West J Med* 132: 219-228, 1980

91. Shichishima T, Saitoh Y, Noji H, Terasawa T, Maruyama Y. In vivo effects of various therapies on complement-sensitive erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 63: 291-302, 1996
92. Harrington WJ Sr, Kolodny L, Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Danazol for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 54: 149-154, 1997
93. van Kamp H, van Imhoff GW, de Wolf JT, Smit JW, Halie MR, Vellenga E. The effect of cyclosporine on haematological parameters in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 89: 79-82, 1995
94. Paquette RL, Yoshimura R, Veiseh C, Kunkel L, Gajewski J, Rosen PJ. Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 96: 92-97, 1997
95. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemo- globinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion* 8: 681-685, 1989
96. Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings PA, Passweg JR, Nugent ML, Luzzatto L, Horowitz MM, Gordon-Smith EC. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 104: 392-396, 1999
97. Raiola AM, Van Lint MT, Lamparelli T, Gualandi F, Benvenuto F, Figari O, Mordini N, Berisso G, Bregante S, Frassoni F, Bacigalupo A: Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 85: 59-62, 2000
98. Woodard P, Wang W, Pitts N, Benaim E, Horwitz E, Cunningham J, Bowman L. Successful unrelated donor bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Bone Marrow Transplant* 27: 589-592, 2001
99. Suenaga K, Kanda Y, Niiya H, Nakai K, Saito T, Saito A, Ohnishi M, Takeuchi T, Tanosaki R, Makimoto A, Miyawaki S, Ohnishi T, Kanai S, Tobinai K, Takaue Y, Mineishi S. Successful application of nonmyeloablative transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol* 29: 639-642, 2001
100. Takahashi Y, McCoy JP Jr, Carvallo C, Rivera C, Igarashi T, Srinivasan R, Young NS, Childs RW. In vitro and in vivo evidence of PNH cell sensitivity to immune attack after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 103: 1383-1390, 2004
101. Hegenbart U, Niederwieser D, Forman S, Holler E, Leiblein S, Johnston L, Ponisch W, Epner E, Witherspoon R, Blume K, Storb R. Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 11: 689-697, 2003
102. Szer J, Deeg HJ, Witherspoon RP, Fefer A, Buckner CD, Thomas ED, Storb R. Long-term survival after marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 101: 193-195, 1984
103. Antin JH, Ginsburg D, Smith BR, Nathan DG, Orkin SH, Rapoport JM. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. *Blood* 66: 1247-1250, 1985
104. Kolb HJ, Holler E, Bender-Gotze C, Walther U, Mittermuller J, Clemm C, Bauchinger M, Gerhartz HH, Brehm G, Ledderose G, et al. Myeloablative conditioning for marrow transplantation in myelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Bone Marrow Transplant* 4: 29-34, 1989
105. Kawahara K, Witherspoon RP, Storb R. Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 39: 283-288, 1992
106. Bemba M, Guardiola P, Garderet L, Devergie A, Ribaud P, Esperou H, Noguera MH, Gluckman E, Socie G. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 105: 366-368, 1999
107. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion

requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350 : 552-559, 2004

不応性貧血（骨髄異形成症候群）診療の参照ガイド

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

特発性造血障害に関する調査研究班

主任研究者 小 峰 光 博

不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断基準と診療参照ガイド

作成のためのワーキンググループ

内山 卓（京都大学医学部血液・腫瘍内科学）
朝長万左男（長崎大学医学部原研内科）
大屋敷一馬（東京医科大学医学部第一内科）
三谷 絹子（獨協医科大学医学部血液内科）
通山 薫（川崎医科大学医学部検査学）
上田 孝典（福井大学医学部第一内科）
大西 一功（浜松医科大学医学部第三内科）
小川 誠司（東京大学医学部血液腫瘍内科）
木村 昭郎（広島大学原医研血液内科）
小澤 敬也（自治医科大学医学部血液学）
谷本 光音（岡山大学医学部血液・腫瘍・呼吸器内科）
中畑 龍俊（京都大学医学部小児科学）
堀田 知光（東海大学医学部血液リウマチ内科）
村手 隆（名古屋大学医学部保健学科）
小峰 光博（昭和大学藤が丘病院内科）

平成 17（2005）年 3 月

目 次

1. 緒 言
2. 疾患概念
3. 診 断
 - 1) 診断基準
 - 2) 鑑別診断
 - 3) 病型分類
 - (1) FAB 分類
 - (2) WHO 分類
 - (3) WHO 分類で MDS に関するもの
 - (4) FAB 分類と WHO 分類による診断での比較
 - 4) 重症度基準
4. 病因・病態
5. 疫 学
6. 臨床像
7. 検査所見
 - 1) 末梢血液所見
 - 2) 骨髄所見
 - 3) その他
8. 予 後
 - 1) IPSS について重要な点
 - 2) 白血病移行に関して
 - 3) WHO 分類による予後の検討
 - (1) RCMD の予後
 - (2) RCMD-RS の予後
 - (3) RAEB の予後
 - (4) WHO 分類から削除された RAEB-t
 - (5) 5q-症候群
9. 治療指針
 - 1) 治療指針作成の根拠
 - 2) 層別化
 - (1) 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
 - (2) リスクによる層別化
 - (3) 年齢による層別化
 - 3) 低リスク群骨髄異形成症候群
 - 4) 中間リスク群骨髄異形成症候群
 - 5) 高リスク群骨髄異形成症候群
 - 6) 注目の新規治療薬
10. 未解決の問題と将来展望

参考文献

1. 緒言

骨髄異形成症候群(Myelodysplastic syndrome, MDS)は原因不明の血球減少症と前白血病状態を呈する疾患群の総称であり、血球減少の程度や白血病移行の危険性はさまざまである。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は1)、その簡潔かつ明解さが評価され、広く受け入れられてきたが、治療法の選択や予後の推定における各病型内での多様性が明らかになり、その解決を目指して1997年の国際予後スコアリングシステム(International prognostic scoring system, IPSS)の提唱2)、さらにはMDSの疾患枠組そのものを見直した2001年のWHO分類の提唱3)へと至った。

近年のevidence-based medicineの重要性の認識から、MDSにおいても診療ガイドライン作成の気運が国内外で高まっている。本ガイドラインは海外で作成された複数の診療ガイドラインを参照しながらも4) 5)、日本の臨床現場を意識して作成されたもので、日常診療に役立つことを願うものである。

2. 疾患概念

MDSは、遺伝子異常をもつ造血幹細胞のクローン性増殖に基づいた疾患群のうち、血液系細胞の形態的異形成と骨髄での無効造血所見を認め、骨髄もしくは末梢血の芽球比率が急性骨髄性白血病(AML)より高くない疾患群である。臨床的には、1-3系統の血球減少とともに、急性白血病への移行のリスクが高い特徴を持つ3)。MDSとAMLの境界は骨髄もしくは末梢血の芽球比率でなされる(分類の項参照)。骨髄増殖性疾患(myeloproliferative disorders, MPD)は、同じく造血幹細胞のクローナルな異常を背景とするが、無効造血や形態学的異形成所見に乏しい点で区別される。従来より、MDSとMPDの境界領域の疾患群、すなわち血球形態に強い異形成を認め、無効造血所見も見られるものの、白血球もしくは血小板の著しい増加を伴う病態も知られており、FAB分類ではその多くはMDSの範疇に含められていたが、最近のWHO分類では、myelodysplastic/myeloproliferative diseasesという新たな範疇を作成してMDSやMPDと区別している(分類の項参照)。他方で、血球減少を示しながら、骨髄低形成所見を示さず、血液細胞形態の異形成所見も軽微な例も稀ならず見られる。そのような例は白血病移行のリスクも低く6)、臨床的に再生不良性貧血との異同が問題になる(診断の項参照)。このように骨髄異形成症候群は、急性骨髄性白血病、骨髄増殖性疾患、再生不良性貧血と接点を有する多種多様な疾患の集合体とみなすべきである3)、7)。

表1 骨髄異形成症候群と類縁疾患

	血球減少	形態学的異形成	芽球比率増加#
MDS	Yes	Yes	No
AML	No/Yes	No/Yes	<u>Yes</u>
MPD (広義)	<u>No</u>	No/Yes	No
CMPD (WHO)	<u>No</u>	No	No
MDS/MPD (WHO)	<u>No</u>	Yes	No
AA	Yes	<u>No</u>	No

#骨髄もしくは末梢血の芽球比率はFAB分類で30%以上、WHO分類では20%以上
下線部は主な鑑別点

3. 診断

1) 診断基準

前述のようにMDSは急性骨髄性白血病ならびに骨髄増殖性疾患と連続的に接している。従来のFAB分類と最近提唱されたWHO分類でこれら疾患との境界は異なっており、どちらの分類に従うかでMDSの診断基準は異なる。今後WHO分類がFAB分類にかわり繁用されて行くことが予想されるものの、未だ問題点も多く残されていることから、ここでは主にFAB分類に従ったMDSの診断基準を示す。

表2 不応性貧血（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（平成16年度改訂）

1. 臨床所見として、慢性貧血を主とするが、ときに出血傾向、発熱を認める。
2. 血液検査および骨髄検査で、以下のすべてを満たす。
 - 1) 末梢血で、1~3系統の血球減少を認める。
成人で、血球減少とは、ヘモグロビン濃度；男 12.0 g/dl 未満、女 11.0 g/dl 未満、白血球；
4,000/ μ l 未満 または好中球 1,800/ μ l 未満、血小板；10万/ μ l 未満を指す。
 - 2) 末梢血および骨髄の血球形態に異形成所見を認める。
異形成所見には、赤血球系では核周囲不整、核間架橋、核融解像、多核赤芽球、巨赤芽球様変化、空胞化など、顆粒球系では小型あるいは大型好中球、低分葉核好中球（偽 Pelger-Huet 核異常）、過分葉核好中球、好中球顆粒脱失、偽 Chediak-Higashi 顆粒、環状核好中球など、巨核球系では微小巨核球、単核巨核球、円形分離多核巨核球、巨大血小板などが含まれる。
 - 3) 末梢血、骨髄のいずれにおいても芽球は30%未満
3. 血球減少の原因となる他の疾患を認めない。
原因となる他の疾患には、白血病、再生不良性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄線維症、特発性血小板減少性紫斑病、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症、薬剤起因性血液障害などが含まれる。
4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
 - 1) 正ないし過形成の骨髄所見
 - 2) 骨髄細胞の染色体異常
 - 3) 血液細胞の細胞化学的異常（環状鉄芽球、PAS 陽性赤芽球、ペルオキシダーゼ陰性好中球、好中球アルカリホスファターゼスコア低下）
5. 診断に際しては、1.、2. によって不応性貧血（骨髄異形成症候群）を疑い、3. によって他疾患を除外し、4. によって診断をさらに確実なものとする。

注1. 1.~4. を満たすが、骨髄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。

注2. 骨髄異形成症候群の芽球比率は FAB 分類では 30%未満、WHO 分類では 20%未満である。

2) 鑑別診断

慢性の貧血を呈し、単球増加や環状鉄芽球を含む反応性の形態異常を来しうる除外すべき疾患として、結核、感染性心内膜炎、AIDS、SLE、サルコイドーシス、炎症性腸疾患、アルコール過剰摂取、抗結核薬などの薬剤、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挙げられる。これらはいずれも慎重な病歴の聴取と理学所見、検査所見の検討により鑑別可能である。一方、特発性血小板減少性紫斑病、原発性骨髄線維症は鑑別に経過観察を必要とすることがある。（再生不良性貧血、MPD、AML との鑑別は病型分類、検査所見の項参照）

3) 病型分類

(1) FAB 分類

従来より MDS の病型分類は FAB 分類に基づいていた^{8, 9)}。すなわち、骨髄および末梢血における芽球の頻度で不応性貧血 RA (refractory anemia)、芽球増加を伴う不応性貧血 RAEB (refractory anemia with excess blasts)、移行期 RAEB (RAEB in transformation) に分けられる。FAB 分類では末梢血あるいは骨髄での芽球比率が 30%未満のものを MDS と診断し、30%以上の場合は AML と診断する。また、骨髄有核細胞の 50%以上を赤芽球が占めている場合には、赤芽球を除いた骨髄有核細胞での芽球比率が 30%以上の場合には AML-M6 と診断し、30%未満の場合のみ MDS の診断となる。末梢血単球の絶対数は MDS 病型診断にあたり優先的に考慮され、単球数 1,000/ μ L 以上のものは慢性骨髄単球性白血病 CMML

(chronic myelomonocytic leukemia)と診断する。さらに芽球が骨髄で5%未満で環状鉄芽球が赤芽球の15%以上を占めるものは鉄芽球性不応性貧血 RARS (refractory anemia with ringed sideroblasts) とする。すなわち診断手順としては、末梢血液の単球数から CMML を、骨髄の芽球比率から RA、RAEB、移行期 RAEB を診断し、RA のうち骨髄での環状鉄芽球比率により RARS の診断を下す。

FAB 分類では RA は末梢血単球数 $1,000/\mu\text{L}$ 未満、芽球は通常 1% 未満、骨髄では芽球 5% 未満で環状鉄芽球が 15% 未満とされる。RARS は RA の芽球比率の基準を満たすもので、骨髄での環状鉄芽球が 15% 以上のものである。RAEB は末梢血単球数 $1,000/\mu\text{L}$ 未満、末梢血芽球は通常 5% 未満、骨髄では芽球 5~19%、アウエル小体は認めない。RAEB-t は末梢血単球数 $1,000/\mu\text{L}$ 未満、末梢血芽球は通常 5% 以上、骨髄では芽球 20~29%、アウエル小体がみられる場合は RAEB-t に分類される。CMML の診断は通常、末梢血の単球数は $1,000/\mu\text{L}$ 以上で芽球は 5% 未満、骨髄では芽球 30% 未満であるが、環状鉄芽球比率は問わない。

表 3: French-American-British (FAB) 分類による骨髄異形成症候群の分類

日本語名称 (仮称)	英語名称	英語略	末梢血所見	骨髄所見
不応性貧血	refractory anemia	RA	芽球 1% 未満 単球 $1 \times 10^9/\text{L}$ 未満	芽球 5% 未満 環状鉄芽球 15% 未満
鉄芽球性不応性 貧血	refractory anemia with ringed sideroblasts	RARS	芽球 1% 未満 単球 $1 \times 10^9/\text{L}$ 未満	芽球 5% 未満、 環状鉄芽球 15% 以上
芽球増加を伴う 不応性貧血	refractory anemia with excess blasts	RAEB	芽球 5% 未満 単球 $1 \times 10^9/\text{L}$ 未満	芽球 5~19% Auer 小体 (-) 環状鉄芽球さまざま
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		芽球 20~29% Auer 小体 (±) 環状鉄芽球さまざま
慢性骨髄単球性 白血病	chronic myelomonocytic leukemia	CMML	芽球 5% 未満 単球 $1 \times 10^9/\text{L}$ 以上	芽球 30% 未満 環状鉄芽球さまざま

(2) WHO 分類

WHO 分類では、骨髄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 を骨髄異形成/骨髄増殖性疾患 (MDS/MPD: myelodysplastic syndrome/ myeloproliferative diseases) に分類することが大きな変更点である (10)。その他、RA および RARS から他系統の異形成を伴う不応性血球減少 (RCMD および RCMD-RS) を新たに抽出すること、RAEB を骨髄での芽球比率により RAEB-1 と RAEB-2 に分割すること、分類不能型および 5q-症候群の新設がある。

(3) WHO 分類で MDS に関係するもの

a. RAEB-t の削除

FAB 分類では骨髄での芽球比率が 20% 以上 30% 未満の MDS、末梢血芽球が 5% 以上 30% 未満のもの、およびアウエル小体が見られたものを RAEB-t と診断していた。WHO 分類では骨髄での芽球比率が 20% 以上の症例を AML と診断することを提唱している。その為、骨髄での芽球により診断されていた RAEB-t および末梢血での芽球が 20% 以上のものは全て AML に分類される。しかしながら末梢血の芽球比率のみ、あるいはアウエル小体の存在のみにより診断された RAEB-t の多くは WHO 分類では RAEB-1, /-2 に分類される。

b. RCMD と RCMD-RS

従来の FAB 分類で RA に分類されていたもののうち、2 系統以上の細胞に 10% 以上の異形成のみられるものを RCMD、従来の RARS のうち 2 系統以上で 10% 以上の細胞に異形成のみられる場合を RCMD-RS と分類する。WHO 分類による RA は貧血のみを認め、骨髄では赤血球系のみ異形成で芽球は 5% 未満、環状赤芽球は 15% 未満とされているが、この基準に合致しない症例も多く存在し (本邦例では貧血のみの症例は 13.2%)、2 血球減少および汎血球減少を呈しながら RCMD の基準に合致しない症例もあることから、WHO 分類の RA 診断は検討の余地がある。現状では FAB 分類と WHO 分類の併記が望ましい。RCMD

不応性貧血（骨髄異形成症候群）診療の参照ガイド

は RA と比べ予後不良とされている（後述、予後の項参照）。FAB 分類で RA と診断されていた MDS の多くは WHO 分類の RA および RCMD に分けられるが、本邦におけるこれらの 2 型の頻度は明らかでない、欧米例では RA : RCMD はほぼ 1 : 2 程度とされている。

本邦では RARS の頻度は多くなく、厚生省・特発性造血障害調査研究班で行われた 1997 年の集計では全 MDS のうち 9% (90/1002 例) であり、現在でも、この頻度に大きな違いはないものと思われる。欧米の報告では、FAB 分類の RARS を WHO 分類で再分類すると RARS : RCMD-RS はほぼ 2 : 3 とされているが、本邦における RARS の頻度が欧米に比較して少ない理由として RCMD-RS の発生頻度が少ない可能性がある。

c. RAEB-1 と RAEB-2

従来、RAEB と分類されたものは、骨髄での芽球比率 10%未満は RAEB-1、10%以上は RAEB-2 と分類する。骨髄での芽球比率が 10%前後で予後に有意差があることより、RAEB を分割することを提唱している。骨髄での芽球比率については FAB 分類作成の当初より問題となり、最終的に RAEB が不均一な集団を包括することになったが、IPSS での解析により予後の違いが明確になったことを受ける形で、WHO 分類では RAEB を分割している。ちなみに WHO 分類では、骨髄での芽球比率により CMML (MDS/MPD に新たに包括) についても CMML-1、CMML-2 に分割することとしている。

d. 分類不能型 MDS

RA、RARS、RCMD、RAEB のどれにも該当しないものがこれに相当する。原因不明の好中球減少あるいは血小板減少が含まれる。赤血球以外の 1 系統で異形成がみられる症例が分類不能型 MDS として分類される。厚生省特発性造血障害調査研究班の登録症例 1002 例で血小板減少のみ/白血球減少のみの MDS は 4%であり、これらの症例を含むものが該当すると考えられる。また Noslinger らの検討では 11) FAB 分類の MDS の 18%がこの群に分類されるとしているが（後述）、彼等の報告では厳密に WHO 分類を適応しており、RA および RCMD の基準を満たさないものを分類不能型 MDS に入れているため、今後、病型ごとの頻度は再検討の余地がある。

e. 5q-症候群

MDS で 5 番染色体長腕の欠失のみの染色体異常がみられるものが 5q-症候群として新たに分類されている。5q-症候群は年齢中央値 66.8 歳で、女性に多く（男女比 1:1.7）、一般的には末梢血では貧血を主徴とし、血小板数は正常ないしは増加する。通常、末梢血芽球は 5%未満で、骨髄での芽球は 5%未満、低分葉核をもつ巨核球が正常または増加で、特徴的な巨核球形態がみられるが、22%の患者では巨核球系以外の細胞系列でも異形成が観察される。本邦では単独の 5q-の染色体異常を示すものは全 MDS 症例の 1%未満である。

表 4: World Health Organization (WHO) 分類による骨髄異形成症候群の分類

日本語名称 (仮称)	英語名称	英語略	末梢血所見	骨髄所見
不応性貧血	refractory anemia	RA	貧血 芽球 (-) またはごくわず か	赤血球系の異形成のみ 芽球 5%未満、 環状鉄芽球 15%未満
鉄芽球性不 応性貧血	refractory anemia with ringed sideroblasts	RARS	貧血 芽球 (-)	環状鉄芽球 15%以上 赤 血球系の異形成のみ 芽球 5%未満、
多系統の異 形成を伴う 不応性血球 減少	refractory cytopenia with multilineage dysplasia	RCMD	血球減少 (2~3 系統) 芽球 (-) またはごくわず か Auer 小体 (-) 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	2 系統以上で 10%以上の 細胞に異形成 (+) 骨髄中芽球 5%未満 Auer 小体 (-) 環状鉄芽球が総赤芽球の 15%未満

鉄芽球増加がみられる多系統の異形成を伴う不応性血球減少	refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts	RCMD-RS	血球減少（2～3系統） 芽球（-）またはごくわず か Auer 小体（-） 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	2系統以上で10%以上の細胞に異形成（+） 芽球5%未満 Auer 小体（-） 環状鉄芽球が総赤芽球の15%以上
芽球増加を伴う不応性貧血-1	refractory anemia with excess blasts-1	RAEB-1	血球減少 芽球5%未満 Auer 小体（-） 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	1～3系統で異形成（+） 芽球5～9% Auer 小体（-）
芽球増加を伴う不応性貧血-2	refractory anemia with excess blasts-2	RAEB-2	血球減少 芽球5%未満 Auer 小体（±） 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	1～3系統で異形成（+） 芽球10～19% Auer 小体（±）
分類不能型MDS	myelodysplastic syndrome unclassified	MDS-U	血球減少 芽球（-）またはごくわず か Auer 小体（-）	赤血球系以外の1系統で異形成（+） 芽球5%未満 Auer 小体（-）
5q-症候群	5q- syndrome	5q- syndrome	貧血 血小板数は正常または増加 芽球5%未満	低分葉核をもつ巨核球が正常または増加 芽球5%未満 染色体検査で del(5q) の単 独異常 Auer 小体（-）

f. 治療関連 AML/MDS

化学療法あるいは放射線治療の後に発症する AML/MDS を治療関連 AML/MDS (acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes, therapy related) に分類する。明確な genotoxic な物質の投与歴がある場合は、芽球の頻度の如何にかかわらず本分類に包括される。この意味において形態的な分類から逸脱しているカテゴリーであり、WHO 分類では MDS の分類から外され AML の中に分類されている。治療関連 AML/MDS はアルキル化剤治療後あるいは放射線照射後にみられるものと、トポイソメラーゼ II 阻害薬投与後にみられるものに2分される。

表 5：治療関連 AML/MDS

	アルキル化剤関連 AML/MDS	トポイソメラーゼ II 関連 AML
曝露後から発症まで	5-6 年	中央値 3 年
危険度	アルキル化剤の累積投与量および患者の年齢と関係	トポイソメラーゼ II 治療を受けた全年齢。アントラサイクリン系抗癌剤も含まれる
臨床像	血球減少を主徴とし MDS で発症することが多い。2/3 では RCMD で、そのうち 1/3 は RCMD-RS。1/4 の症例は RAEB	通常、MDS が先行しないことが多い。多くの症例が AML-M4/M5 と診断される
染色体異常	5 番染色体/7 番染色体異常を含む複雑型染色体異常が多い	t(9;11)、t(11;19)、t(6;11) などの 11q23 あるいは 21q22 での均衡型転座
治療反応性/予後	化学療法に不応性で平均生存期間 1 年未満	ほとんどの症例が de novo AML と同様な反応性を示すとされるが、11q23 転座治療関連白血病は予後不良とする報告がある

(4) FAB 分類と WHO 分類による診断での比較

現時点では、従来より用いられていた FAB 分類が普及していることから、FAB 分類と WHO 分類の両者の併記が望ましい。オーストリアの Nosslinger らの報告では FAB 分類 431 例 (RA:142 例 (33%)、RARS:47 例 (11%) が、RAEB:92 例 (21%)、RAEB-t:51 (12%)、CMML:99 例 (23%)) のうち WHO 分類により 150 例の RAEB-t と CMML が MDS から除外され、残りの 281 例の再分類は、RA が 43 例 (15%)、5q-症候群は 1 例 (0.5%)、RARS 4 例 (1.5%)、RCMD 91 例 (32%) (うち RCMD-RS は 26 例)、RAEB-1 50 例 (18%)、RAEB-2 が 42 例 (15%)、さらに 50 例 (18%) が分類不能 MDS であったとしている (11)。

一方、ドイツの 1600 例の検討では、116 例の CMML および 217 例の RAEB-t が WHO 分類では MDS から除外された (FAB 分類による MDS の内 21%)。CMML の一部は RCMD、RAEB-1、RAEB-2 に分類されるものもあったとしている。FAB 分類の RA の 27%が WHO 分類の RA へ、72%は RCMD に再分類されたが、一部の RA 症例は巨核球系細胞の評価が不能で分類不能とされている。FAB 分類の RARS の 43%は WHO 分類の RARS へ、57%は RCMD-RS に再分類された。さらに、RAEB の症例は 52%が RAEB-1 に 48%が RAEB-2 に再分類されたとしている (12)。

FAB 分類および WHO 分類の病型でも分類可能であるが、特殊な病型として低形成骨髄の MDS および骨髄線維症を伴った MDS がある (13), (14)。

4) 重症度基準

FAB 分類の RAEB、RAEB-t においては白血病への移行率が高く、生存中央期間は末梢血もしくは骨髄の芽球比率と逆相関することから、芽球比率による重症度の判定が適当である。一方、RA および RARS は、血球減少の程度により生活の質のみならず生命予後が左右されるため、血球減少に基づいた重症度分類が合理的であろう。

表 6 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度改訂）

stage 1	軽症	下記以外
stage 2	中等症	骨髄で芽球 5%未満、かつ末梢血で芽球 1%未満で、以下の 1 項目以上を満たす ヘモグロビン濃度 10 g/dl 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 3	やや重症	骨髄で芽球 5%未満、かつ末梢血で芽球 1%未満で、赤血球輸血を必要とするか、以下の 1 項目を満たす 好中球 500/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満
stage 4	重症	骨髄で芽球 5%以上、10%未満、または、血小板輸血を必要とする
stage 5	最重症	骨髄または末梢血で芽球 10%以上、または感染症で 2 回以上入院の病歴がある。

4. 病因・病態

骨髄異形成症候群には原因が不明のものと、放射線照射、アルキル化剤やトポイソメラーゼ II 阻害剤等の抗腫瘍薬投与を契機に発症してくるものがある。後者が治療関連性骨髄異形成症候群である。いずれにしても骨髄異形成症候群は遺伝子病であり、症例毎に多様な遺伝子変異が観察される。変異の種類は様々であり、第 1 の変異は点突然変異等の微細な遺伝子変異であり、受容体型チロシンキナーゼ遺伝子 *FLT3*、*RAS* 癌遺伝子、転写制御因子遺伝子 *AML1*、*p53* 癌抑制遺伝子等に観察される。*FLT3* 遺伝子の主な変異は傍膜領域の internal tandem duplication であり、骨髄異形成症候群では約 5%の症例に観察される。この変異により *FLT3* のチロシンキナーゼ活性は恒常的に活性化される。*RAS* 遺伝子の変

異は 12、13、61 番目のアミノ酸コドンを変化させる点突然変異であり、骨髄異形成症候群の 10%程度の症例に観察される。変異の結果 RAS の GTPase 活性が低下し、活性化型 RAS が蓄積する。AML1 遺伝子の変異は特に病期の進展した骨髄異形成症候群の 2-3 割に観察され、変異遺伝子産物は野生型 AML1 の機能を失っているか(haploinsufficiency)、野生型 AML1 に対して dominant negative に作用する。p53 遺伝子の変異は主に DNA 結合領域に観察され、その頻度は骨髄異形成症候群の 10-15%と報告されており、やはり病期の進んだ症例に高頻度に観察される。第 2 の変異は exon skipping であり、IRF-1 あるいは TEL 等の癌抑制遺伝子に観察される。Exon skipping により isoform の発現パターンが変化しその機能が失活すると考えられる。第 3 の変異はプロモーター領域のメチル化であり、細胞周期制御因子をコードする p15^{INK4}癌抑制遺伝子に観察される。メチル化により遺伝子発現が消失する。p15^{INK4} 遺伝子のメチル化は骨髄異形成症候群の約 4 割に認められ、芽球の増加した進行期の骨髄異形成症候群に高頻度に観察される。第 4 の変異は染色体転座に伴うものであり、遺伝子の発現が異所性に亢進する場合とキメラ遺伝子が発現する場合がある。前者の代表は EVI-1 遺伝子の発現亢進である。EVI-1 は Zn フィンガー型の転写因子であり、分化抑制、増殖刺激、増殖抑制シグナルの遮断、アポトーシスの抑制の 4 つの機能によって骨髄異形成症候群を発症させる。EVI-1 遺伝子は 3q26 にマップされており 3q26 に切断点を有する inv(3), ins(3), t(3;3)に伴って発現が亢進するが、3q26 異常のない症例でも発現が亢進している場合がある。EVI-1 遺伝子の発現亢進は病初期の症例にも観察され、骨髄異形成症候群全体で 3 割程度に認められる。後者の代表は t(5;12)に伴う TEL/PDGFR β 、t(7;11)に伴う NUP98/HOXA9、t(2;11)に伴う NUP98/HOXD13、t(1;11)に伴う NUP98/PMX1 等である。TEL/PDGFR β は TEL 由来の helix-loop-helix 領域依存性にオリゴマーを形成し PDGFR β のキナーゼドメインが恒常的に活性化されることにより、慢性骨髄単球性白血病を発症させる。また、NUP98/HOXA9、NUP98/HOXD13、NUP98/PMX1 はヌクレオフォリンと転写因子のキメラであり、転写因子 HOX の機能的変化により骨髄異形成症候群を発症させる。これらの遺伝子変異の背景には遺伝的不安定性が存在すると考えられるが、骨髄異形成症候群ではミスマッチ修復遺伝子の変異はほとんど観察されず、その分子基盤は現在の所不明である。

5. 疫学

MDSは中高年齢者に好発するが、稀に若年者にも見られる。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3人とされている。本邦でも当時の厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班により全国的な調査が開始された。本邦における有病率は10万人あたり2.7人(1991年時点)であるが、次第に増加傾向にある。それが真の発生率増加か診断機会の向上によるものかは定かでないが、おそらく両方の要素があるものと思われる。

同研究班では15歳以上のMDS症例登録調査を1997年(1002例)15)、その後新規登録調査を2003年に行った16)。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。この比率は前回調査の結果と大差ないが、患者データを基に新WHO分類に照らして再分類を試みると、WHO-RAは17例(全体の約5%)、WHO-RARSは6例(同約1.7%)であった。またFAB-RAの中で貧血がなく好中球または血小板の減少が見られた症例は約5分の1(全体の約9%)で、これらはWHO-MDS, unclassifiableに相当する可能性がある。WHO-RCMDはFAB分類でのRAの大多数、MDS全体でも約3割を占めることになるが、WHO分類でのRAとRCMDを区別する異形成の評価基準が一定していない可能性があり、統一した見解にもとづく再調査が必要である。

6. 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。顔色不良、息切れ、動悸、全身倦怠感、脱力感、労作時の易疲労感といった貧血症状や、皮膚・粘膜の点状斑や、繰り返す鼻出血などの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を反映して、症状の発現時期は多くの場合はっきりしない。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。比較的稀ではあるが、肺炎など感染症を来した後、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見られるようになる。形態異常を伴う好中球は貪食能、殺菌能の低下を伴い、量的減少とあわせて、患者は易感染状態にある。細菌感染症は診断時のみならず、その後の経過において頻発し、死亡にいたる重要な要因となる。真菌やウイルスによる重篤な感染症も見られるものの、化学療法、免疫抑制療法施行中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、ベーチェット病類似の口腔内潰瘍および下部消化管潰瘍、単発性もしくは多発性関節炎など細胞性もしくは液性免疫の異常や好中球機能

異常を疑わず症状は経過中稀ならず認める。

理学所見では、骨髄増殖性症候群との境界例や、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ず所見を見ることは稀である。

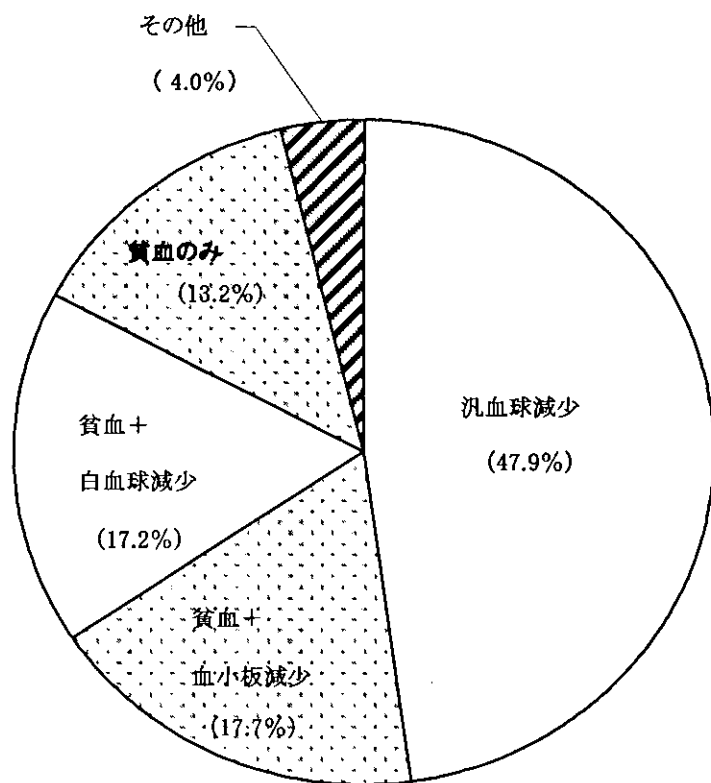
7. 検査所見

1) 末梢血液所見

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・末梢血における血球異形成像によって規定される。特発性造血障害調査研究班の多施設研究として調査・登録された本邦MDS症例1002例の血球減少に関する集計結果(15)を表7、図1に示した。本邦における診断基準や国際予後予測スコアリングの検査指標については別稿にて述べられる。

表7. 本邦におけるMDS 1002例の血算値

検査項目	平均値±SD	中央値
赤血球数 (x10 ⁶ /μl)	2.42±0.76	2.37
Hb濃度 (g/dl)	8.0±2.2	7.8
白血球数 (x10 ³ /μl)	5.5±15.0	3.0
血小板数 (x10 ³ /μl)	94.8±113.2	57.0



1997年度不応性貧血全国実態調査からデータ収集し、本邦の診断基準に基づいて解析・評価した。「その他」には「白血球減少+血小板減少」や単血球減少が含まれる。

図1. 本邦におけるMDS1002例の血球減少パターン

MDS の末梢血塗抹標本における血球形態について述べる。赤血球は正球性ないし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見られる。典型的な RARS では小赤血球の集団を混じる二相性 (dimorphism) を呈する。好中球の形態異常としては、偽 Pelger-Huet 核異常 (核の低分葉) や核の過分葉、巨大桿状核球や巨大分節核好中球、好中性顆粒の脱失、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) は低下することが多いが一定の傾向はない。

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。

2) 骨髓所見

骨髓を評価する上で最も重要な点は、適切な検体を得て適切な標本を作成し、かつ良好に染色されていることである。このいずれかが欠けても正しい評価は下せない。

塗抹標本ではまず細胞密度の評価を行う。MDS では一般に正ないし過形成骨髓を呈するが、十数%の症例では低形成である。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 などを用いて判断するのが望ましい。

細胞分類は通常 500 個カウントにより行う。とく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。注意すべきは、異形成像は MDS に特異的とはいえ、ビタミン B₁₂ や葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血の場合は異形成像がより顕著なことがあり、抗腫瘍化学療法後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ことである。従って異形成をきたす他の要因を十分に考慮し、かつ除外することが必要である。異形成を示す細胞の頻度として、WHO 分類では該当血球系列の 10%以上に見られるとき有意としている。表 6 に載せた形態異常を 10%以上に認めることは多くなく、実際には軽微な異形成所見を含めて診断することとなるが、軽微な異形成に関する統一見解はない。血球減少はあるけれども軽微な異形成所見が 10%弱の細胞に認められるのみで、骨髓が正ないし過形成といった例に稀ならず遭遇するが、WHO 分類でそのような例をどのように診断するかは未解決の課題である。

芽球増加の有無は病型診断のみならず患者の予後予測の点でも重大な所見である。塗抹標本上での芽球比率がもっぱら重視されるが、さらに骨髓生検標本にて、骨内膜や骨梁近傍の血管から離れた領域で幼若細胞が 5~8 個の集塊をなしているのを abnormal localization of immature precursors (ALIP) と呼び、このような集塊が切片上 3ヶ所以上見られるのを「ALIP 陽性」という。この所見は短期間のうちに急性白血病への移行を示唆する重大な病理学的所見であるので、かかる症例では注意深い観察が必要である 3)。

3) その他

MDS における生化学検査結果の傾向として LDH はしばしば上昇し、アイソザイム I、II 優位で、無効造血による骨髓内溶血の結果と考えられている。ハプトグロビンは低下傾向、間接型ビリルビンはしばしば軽度上昇する。血清ビタミン B₁₂ 濃度は正常ないし増加していることが多い 17)。血清鉄は一般に高値、フェリチンも高値を示すことが多い。フェロカインティックスを施行すると、血漿鉄消失率の延長がないのに赤血球鉄利用率が低下するといういわゆる無効造血パターンを呈するが、これは顕著な赤芽球過形成を伴う症例や RARS のときに典型的である。本法は無効造血を証明する唯一の検査法であるが、試薬・施設の問題で実施困難なことが少なくない。

単クローン性高・ α -グロブリン血症を合併する例がときにある。自己抗体陽性例は 22%に見られるという 18)。血中サイトカイン濃度については、再生不良性貧血や MDS のような造血障害による貧血のときは一般に血中エリスロポエチン (EPO) 濃度が高値になるが、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 では病型による特定の傾向は見られない。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ようである。

表面マーカー解析に関する知見を述べる。一部の MDS 症例で発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) に特徴的な CD55、CD59 陰性の赤血球や顆粒球の有意な増加が見られ、そのような症例では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 19)。MDS 芽球の表面マーカーは芽球濃縮法を用いることにより精度よく解析されたが、

その報告によるとほぼすべてのMDS症例において芽球の性状はCD34+CD38+HLA-DR+CD13+CD33+である一方、ミエロペルオキシダーゼは過半数例が陰性であることがわかった。従って de novo の急性骨髄性白血病の芽球よりもより幼若な段階にあると考えられた。また CD7 高発現は予後不良因子と考えられた20)。

MDS 患者骨髄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きわめて重要な情報である。とくに 5q⁻、-5、-7、+8、20q⁻などの頻度が多い。5q⁻症候群の場合は染色体分析が病型診断に直結する。17p⁻は偽 Pelger-Huet 好中球や TP53 変異と関連し、予後不良とされる。MDS で指摘されている染色体異常の主なものを表 8 に示した16)。7 番染色体の異常や3つ以上の複雑核型異常は IPSS の中で予後不良因子として挙げられている。MDS はヒトの前癌状態として注目を集めており、染色体異常、癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子との関連で多数の研究報告がなされている。

表 8 MDSに見られる主な染色体異常（文献 15 を一部改変）

核 型	症例数	頻度 (%)
染色体異常あり	152	45.4
t(1;7)	6	1.8
inv(3)または t(3;3)	3	0.9
-5 または 5q ⁻	36	10.7
-7 または 7q ⁻	36	10.7
-5/5q ⁻ かつ-7/7q ⁻	18	5.4
+8	34	10.1
11q23 異常	4	1.2
12p 異常	9	2.7
13q ⁻	5	1.5
20q ⁻	15	4.5
3 個以上の核型異常	59	17.6
染色体異常なし	183	54.6
合 計	335	100

パーセンテージは分析可能 335 例中の割合を示し、集計には一部重複がある。

特定の HLA 型と MDS の発症については肯定的、否定的両方の報告があるが、免疫抑制療法との関連で検索された NIH からの報告21) では、MDS(RA)患者集団における HLA-DR15 陽性の頻度が一般白人集団に対して有意に高いことを指摘し、免疫抑制療法の有効性の予測が可能と報じている。

8. 予 後

従来より、血球減少、骨髄での芽球比率が MDS 患者の予後を規定していることが報告され、Bornemouth スコアリングシステムとして提唱された22)。その後、MDS におけるいくつかの予後因子が報告され23、24)、本邦でも厚生省・特発性造血障害調査研究班でのアンケート調査を基に染色体異常の意義を強調し、予後スコアリングシステムを提唱してきた25)。同時期にフランスからも染色体異常を加味した MDS 予後分類が提唱され26)、現在の MDS における国際予後スコアリングシステム(International Prognostic Scoring System: IPSS)が確立した2)。IPSS では血球減少数、骨髄での芽球比率、染色体異常様式によりスコアを加算し 50%生存期間および AML 移行率を推定する(表 8)。注意すべき点は IPSS は WHO 分類の提唱される前のスコアリングシステムであるため、MDS における骨髄での芽球比率は 30% 未満としていること、白血球数 13,000/ μ L 未満の CMML を含んでいることを認識しなくてはならない。

表9 骨髄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

配点					
予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2
骨髄での芽球	<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	核型
好中球減少<1,800/ μ L	良好：正常、20q ⁻ 、-Y、5q ⁻
貧血：Hb < 10 g/dL	中間：その他
血小板減少<10 万/ μ L	不良：複雑（3個以上）、7番染色体異常

1) IPSS について重要な点

- ①骨髄での芽球比率 10%が予後予測に重要な値であり、IPSS でも 10%以下で 0.5 点、11%以上で 1.5 点と大きく格差を付けている。この違いは WHO 分類でもおおむね踏襲され、芽球 10%未満を RAEB-1、10%以上を RAEB-2 として分割されている。
- ②染色体異常も予後を左右する大きな要因である。複雑型染色体異常、特に 7 番染色体異常がみられる場合や 3 個以上の染色体異常（複雑型染色体異常）がみられる症例では極めて予後不良と考えるとよい。
- ③IPSS の生存期間や白血病移行率は 1994 年から約 10 年ほど遡った MDS 患者の臨床成績を基にした解析である為、必ずしも現在の治療に則った成績でないことを認識し、大体の目安とすることが望ましい。

2) 白血病移行に関して

一般的には MDS の約 20-30%の患者が AML に移行するとされている。FAB 分類（芽球比率 30%以上の症例が AML）を基にした IPSS 解析で用いた全症例（FAB 分類症例）での白血病移行率は 19.9%である。白血病移行は骨髄での芽球 5%未満では 13.3%（64/483 例）、芽球 5~9%の群では 24.5%（39/159 例）、芽球 10~19%の群で 30.2%（38/126 例）、芽球 20~29%の群では 44.7%（21/47 例）である。これらの症例を WHO 分類に基づく MDS 症例に限定すると AML 移行は全症例で 18.4%（141/768 症例）で、WHO 分類で新たに AML となる群での 44.7%と大きな格差がある。また芽球比率 5-19%の間の MDS でみると、芽球比率の増加に伴い AML 移行頻度が増加する。

3) WHO 分類による予後の検討

(1) RCMD の予後

WHO 分類での RA の生存中央値は 85.2 ヶ月、RCMD では 47.0 ヶ月と有意差をもって RA が予後良好である（p=0.002）27）。

(2) RCMD-RS の予後

FAB 分類では RARS とされていたものが WHO 分類では RARS と RCMD-RS に分けられた。本邦では RARS の頻度は決して多くないが、厚生省・特発性造血障害調査研究班での検討でも予後の観点から 2 群に分類可能な RARS が包括されていることが報告されていた。RCMD-RS では血小板減少、染色体異常が高頻度などの特徴がみられる。診断後 3 年後における白血病移行でも RARS は 0%、RCMD-RS は 11%（p=0.005）とされている 28）。

(3) RAEB の予後

ドイツの 1600 例（FAB 分類）の MDS の集計では 1243 例が WHO 分類の MDS に再分類され、RAEB 344 例は芽球比率により RAEB-1 は 256 例（21%）、RAEB-2 は 235 例（18.5%）に分割され、それぞれの中央生存

期間が18ヶ月と10ヶ月で有意差（ $p=0.0005$ ）を認めたとしている12）。

(4) WHO分類から削除されたRAEB-t

FAB分類でRAEB-tと診断されていたMDSの多くはWHO分類ではAMLに再分類される。FAB分類では骨髄での芽球20-30%、末梢血芽球5%以上、あるいはアウエル小体の存在によりRAEB-tと診断されている。骨髄での芽球比率および末梢血芽球比率よりRAEB-tと診断された群では生存中央値6ヶ月と差を認めないが、アウエル小体の存在により診断されたRAEB-t症例では生存中央値11ヶ月で明らかに予後良好である。アウエル小体の存在により診断されたRAEB-t症例ではWHO分類でのRAEB-2と生存曲線に差を認めないが、末梢血芽球比率よりRAEB-tと診断された群はRAEB-2症例よりも有意差をもって予後不良であることから、今後この群の治療方針を含めた取扱いが問題なろう29, 30)。

(5) 5q-症候群

予測平均生存期間は146ヶ月である。5q-症候群における共通欠失部位は5q31である。単独の5q-症候群は付加染色体異常がみられる5q-MDSより有意に予後良好であるが、IPSS low-risk症例との間に有意差はみられない31)。5q-症候群のMDS患者に対するCC5013 (Revlimid)治療が注目を集めている(治療の項参照)。

その他予後に関する参考文献としてRosatiら32)、Aulら33)、Belliら34)の報告がある。

9. 治療指針

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により行われた低リスクMDSに対する免疫抑制療法の結果、伊藤・大屋数らによるMDSに対する化学療法・造血幹細胞移植に関する後方視的調査結果35)、朝長らによる日独不応性貧血比較研究、日本造血細胞移植学会の幹細胞移植適応ガイドライン(2002年4月公表分)36)を中心に、現在までに提唱された海外でのガイドライン4, 5)を参照した。thalidomide誘導体や脱メチル化剤などは海外での臨床試験において好成績が示されており、MDSの治療法を一新する可能性のある薬剤ではあるが、それらの新規薬剤に関しては概略のみ記載し、現在国内で施行しうる治療(支持療法、免疫抑制療法-保険適応外-)、化学療法、造血幹細胞移植)を用いたものとした。

2) 層別化

(1) 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10

エビデンスのレベル		勧告のレベル	
Ia	複数の無作為化比較試験のメタアナリシスにより得られたもの	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り得られたもの		
IIa	少なくとも一つがよくデザインされた比較試験により得られたもの	B	一般的に勧められるもの
IIb	少なくとも一つがよくデザインされた研究的臨床試験により得られたもの		
III	よくデザインされた比較試験、症例対象研究などにより得られたもの		
IV	専門家委員会報告や権威者の意見	C	担当医、患者の自由意志できめてよい

(2) リスクによる層別化

多様性に富む本疾患においては、病態に即した治療法の層別化が必須である。支持療法を主体とした時のみならず、同種造血幹細胞移植の適応においても、後方視的研究によりIPSSのLow/Intermediate-1とIntermediate-2/Highに層別化することが治療法の決定に有用であると報告されているが37)、化学療法の適応を考える上ではIntermediate-1と-2の扱いが問題になるとの指摘や38)、IPSSに新たな