

予後因子を組み合わせた層別化 39) 40)、さらに WHO 分類の理念を導入した新たな層別化に基づいた治療指針も提唱されている 41)。ここでは伊藤、大屋数らの報告に従い、造血不全と急性白血病移行のリスクならびに同種造血幹細胞移植の必要性により、低リスク、中間リスク、高リスクの 3 群に層別化することとした。

表 11 低、中間、高リスク群への層別化と IPSS の関係
IPSS

Low	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 0/1 良好 低							
Int-1	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 0/1 中間 低	<5% 0/1 不良 低	<5% 2/3 良好 低	<5% 2/3 中間 低	5-10% 0/1 良好 中間	5-10% 0/1 中間 中間	5-10% 2/3 良好 中間	
Int-2	芽球 cytopenia 核型 リスク	<5% 2/3 不良 高	5-10% 2/3 中間 高	5-10% 0/1 不良 高	5-10% 2/3 不良 高	11-20% 0/1 良好 中間	11-20% 0/1 中間 高	11-20% 2/3 良好 中間	21-30% 0/1 良好 中間
High	芽球 cytopenia 核型 リスク	11-20% 2/3 中間 高	11-20% 0/1 不良 高	11-20% 2/3 不良 高	21-30% 0/1 中間 高	21-30% 0/1 不良 高	21-30% 2/3 良好 高	21-30% 2/3 中間 高	21-30% 2/3 不良 高

表 12 移植可能年齢患者における各リスク群間での治療戦略の違い

低リスク群 支持療法単独、もしくはサイトカイン療法、免疫抑制療法
中間リスク群 待機的同種造血幹細胞移植もしくは化学療法
高リスク群 すみやかな同種造血幹細胞移植もしくは化学療法

(3) 年齢による層別化

現時点で MDS に対する治癒を目指した治療法は造血幹細胞移植以外に知られていないこと、また急性骨髄性白血病に準じた強力な多剤併用化学療法による生存期間の延長効果が期待されていることを踏まえ、年齢区分としては、骨髄破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植の施行上限とされる 55 歳、ならびに一般的に急性骨髄性白血病に準じた強力な多剤併用化学療法が施行可能上限とみなされる 65 歳を採用した。

3) 低リスク群骨髄異形成症候群

定義：IPSS で Low の全例および Intermediate-1 かつ骨髄での芽球比率 5%未満のもの

この群に含まれる患者は FAB 分類で RA と RARS の大多数に相当し、血球減少を主症状とするものの、急性白血病への移行のリスクは低いことが知られている 42)。また、日本人に多いといわれる形態学的異形成の程度が軽く、臨床的には汎血球減少を伴い、白血病移行頻度の低い患者群もここに含まれる 6)。したがってこの群の患者においては骨髄不全への対策が治療の主目的になる。

表 13 低リスク群骨髄異形成症候群の治療

保存的治療（全年齢）	（エビデンス）
輸血（赤血球/血小板）	IV
EPO	II
G-CSF	IV
鉄キレート剤	III
<u>免疫抑制療法（65歳以下）</u>	
CSA	III
ATG	II
<u>同種造血幹細胞移植（55歳以下）</u>	III/IV
1) 適応	
全身状態良好、重要臓器障害無しかつ以下のいずれかを満たすもの	
高度の輸血依存性	
繰り返す感染症	
IPSSの定義で予後不良染色体を持つ	
血球形態異常が著しい	
免疫抑制療法不応	
2) ドナー	
HLA適合血縁もしくは非血縁者、またはHLA1座不一致血縁者	
3) 前処置	
骨髄破壊的前処置	

血球減少が軽度で自覚症状のない患者は無治療で経過観察する（IV, C）。症状を有する貧血（Hb 7-8g/dL 以下）に対しては、年齢を考慮しつつ赤血球製剤の輸血で対応するが（IV, C）、FAB 分類での RARS 例や、血清 EPO 濃度低値（500mU/mL 以下）例においては EPO の投与（保険適応外）により輸血回数減少効果が示されている（IIa/IIb, B）43）。EPO により十分な反応を得るためには従来頻回の皮下注射が必要であったが、半減期の長い EPO 製剤（Darbepoetin alpha）はこの問題点を解決するものと期待されている 44）。赤血球輸血依存性の患者における鉄過剰症は、肝臓、心臓など重要臓器の障害を来す深刻な問題であり、鉄キレート剤が併用されるが（III, B）、体内貯蔵鉄量の減少のためには Desferrioxamine 連日もしくは週 5 回の皮下投与が必要とされ 45）、患者への負担は少なくない。最近臨床試験が開始された経口鉄キレート剤に期待が持たれる。血小板減少や血小板の機能低下による出血症状に対しては血小板輸血を行うが、反復する輸血による同種抗体の産生を防ぐため、高度の血小板減少（0.5 万/ μ L 以下）を認める患者以外では、予防的血小板輸血を行うことなく、感染症併発時、粘膜出血や深部出血の見られる場合もしくは出血を伴う外科的処置の前後にとどめるのが望ましい（IV, C）。好中球減少の著しい例（500/ μ L 以下）における G-CSF の皮下投与による感染症の予防効果は確立しておらず、Sweet 症候群などの悪化もしくは併発の恐れもあるが、感染症併発時には十分量の抗生物質とともに G-CSF の併用が勧められる（IV, C）46）。

血球減少による治療が必要かつ血球形態に著しい異形成の見られない例で、65 歳以下の患者には、シクロスポリン 4mg/kg の経口投与による免疫抑制療法が有効なことが多い（保険適応外）（III, B）。反応例の多くはシクロスポリン依存性であり、長期投与に伴う細菌・真菌・ウイルスなどによる日和見感染症や、潜在的な悪性腫瘍の顕在化に注意を要する。ATG の有用性も報告されているが（保険適応外）（IIb, B）、シクロスポリンと比べ短期的有害事象が多い 47, 48）。

同種造血幹細胞移植はこの群においても治癒を期待できる有望な治療法であり、高度の輸血依存性があるか繰り返す感染症の見られる例、IPSS で予後不良染色体を持つ例、血球形態異常の著しい例、および免疫抑制療法によっても造血回復の得られない例で考慮されるべきである（III, B）。移植の施行にあたっては、患者年齢、全身状態、ドナーとの HLA 適合性等をも勘案し、患者の同意を十分に得ることが不可欠であることはいうまでもない。これらの条件を満たす患者の中でも、55 歳以下で HLA 一致同胞が得られる場合は高い長期生存率が報告されている 49）。非血縁者間骨髄移植や HLA 一座位不適合血縁者間移植などでは、長期生存率は 10%程度低下することが知られている 50）。一方、HLA2 座位以上不適合血縁者をドナーとした移植、非血縁臍帯血移植、55 歳以上の患者に対する非骨髄破壊的前処置を用いた同種移植（ミニ移植）はいずれも臨床試験の枠内でのみ施行されるべきである。

4) 中間リスク群骨髄異形成症候群

定義；IPSSでIntermediate-1かつ骨髄での芽球比率5%以上のもの、およびIntermediate-2かつ予後良好染色体を示すもの

FAB分類ではRAEBとRAEB-tの一部に相当し、WHO分類ではRAEB-1の大多数と一部のRAEB-2、AMLを含む。この群においては造血不全とともに急性骨髄性白血病への移行が生命予後を左右するが、骨髄もしくは末梢血で10%以上の芽球増加を示す場合でも、AMLに準じた多剤併用化学療法の奏功率は高いことから、同種造血幹細胞移植は第一選択の初回治療とはならない。

本群の造血不全に対する免疫抑制療法はATGにおいては低い奏功率(<10%)ながらも有効例の報告はあり、他に有効な治療法のない場合には検討に値するが51)、シクロスポリンは奏功例の報告がなく、適応はない。

表14 中間リスク群骨髄異形成症候群の治療

診断時病型 (WHO分類)	初回治療	(エビデンス)
CMML	; 白血球増多を伴えば経口ヒドロキシウレア	Ib
RAEB-1	; 経過観察#	IV
RAEB-2以上	; 65歳未満でAML型化学療法#	III
	65歳以上では経過観察	IV
#55歳以下の患者では血縁ならびに非血縁移植に備えてドナー検索を行う		
同種造血幹細胞移植 (55歳以下)		
適応	; HLAの一致したドナーの見い出された全患者	II
移植法	; 骨髄破壊的前処置	II

白血球増多を伴うCMMLにおいては、ヒドロキシウレアを用いた少量化学療法の有効性が示されているが52)、他の病型においてはcytarabine少量療法などの少量化学療法による生存期間の延長効果は示されておらず、緩和的治療目的で行う以外には、いかなる年齢においても適応はない。

骨髄ならびに末梢血芽球比率10%未満の患者は、HLA適合同胞もしくは非血縁者からの同種移植により、約50%の長期生存が期待されることから53)-59)、55歳以下の患者では期を逸することのない同種造血幹細胞移植が望まれる(IIb, B)。55歳以上の患者は支持療法を主体とした経過観察とする60)(IV, C)。

この群に含まれるWHO分類でRAEB-2以上の患者は、伊藤、大屋敷らの調査報告によりAMLに準じた化学療法により高い奏功率が期待できることが示されている。65歳以下の芽球増加を伴う患者には、初回治療としてcytarabineとanthracycline系薬剤を含む多剤併用化学療法を行う(III, B)。55歳未満の患者には、化学療法の後にHLA適合同胞、もしくは非血縁者をドナーとした骨髄破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植を行う(IIb, B)。適当なドナーが不在の場合は、寛解後療法を1コース追加した後に経過観察とする。65歳以上の患者に対しては、支持療法を基本とした経過観察とする(IV, D)。

血球減少に対する支持療法は、化学療法や同種移植施行後には血小板数1-2万/ μ Lを維持するような血小板輸血を行うこと以外はCに準じる。

この群に対する非血縁臍帯血移植、骨髄非破壊的前処置を用いた移植、HLA不適合血縁者間移植は臨床試験の枠内で行われるべきである。

5) 高リスク群骨髄異形成症候群

定義；IPSSでIntermediate-2かつ中間リスク群以外のもの、およびHighの全例

FAB分類でRAEBの一部とRAEB-tの大部分に、WHO分類では予後不良染色体を持つRAEB-1、RAEB-2の大部分、および一部のAMLに相当する。この群は腫瘍性増殖に伴う自覚症状を有し、すみやかな化学療法もしくは同種造血幹細胞移植の施行が求められることが多い。

表 15 高リスク群骨髄異形成症候群の治療

55歳未満	初回治療	エビデンス
RAEB-t、予後不良染色体異常無し 上記以外、臓器障害無し	化学療法	II
血縁ドナーあり	同種移植	II
血縁ドナーなし	化学療法/対症療法#	IV
#非血縁ドナーの検索を行う		
55歳以上65歳未満		
RAEB-t、予後不良染色体異常無し	化学療法	II
上記以外、臓器障害無し	化学療法	III
HLA一致同胞あり	ミニ移植*	研究的
65歳以上	対症療法	IV
全身状態良好、臓器障害なし	化学療法*	IV
*適応を十分に考慮する必要あり		
化学療法	AMLに準じた多剤併用療法	II
同種造血幹細胞移植		
ドナー		
HLA一致同胞		II
HLA一致非血縁者		II
HLA血清学的1座不一致血縁者		II
前処置		
骨髄破壊的前処置		II

予後不良染色体を持たず、FAB 分類で RAEB-t に当たる患者においては化学療法のみでの長期生存が期待されるため 61)、65 歳未満の患者においては AML に準じた cytarabine と anthracycline を含む化学療法を行う (IIa, B) 62)。

上記以外の 55 歳未満の患者で、HLA 血清学的 1 座不適合以内の血縁ドナーが存在し、同種移植に耐えられる全身状態であれば、可及的速やかに同種造血幹細胞移植を施行する (IIa, B) 53, 54)。同種造血幹細胞移植の予後不良因子として、予後不良染色体異常、骨髄芽球比率が高いこと、診断から移植までの期間が長いこと、ならびに年齢が挙げられており (63-65)、同種造血幹細胞移植前の寛解を目指した化学療法の意義はないと考えられている。しかし、化学療法と同種造血幹細胞移植の予後因子が重複すること、この群における同種移植後の長期生存率が 30%前後と低いことから、ドナーによらず化学療法奏功群にのみ同種造血幹細胞移植を行うという考えも提唱されている 5)。血縁者にドナー候補者が存在しない場合、非血縁者間移植を検討するが (III, B) 54)、移植までに要する時間を考慮すれば対症療法のみでの対応は時に困難であろう。化学療法の施行が不可避の場合は AML に準じた多剤併用療法を行う (IV, C)。血縁ドナーが見出されない場合、化学療法を行うことなく、すみやかに非血縁臍帯血移植もしくは HLA2 座以上不適合血縁者間移植を行うことで優れた成績も報告されているが 66, 67)、現時点では研究的治療の域を出ない。

55 歳以上 65 歳未満の患者では AML に準じた化学療法が第一選択となる (II/III B) 61, 62, 68, 69)。HLA 一致同胞ドナーを有する臓器機能の保たれた患者には骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植 (ミニ移植) が試みられている 54)、59)。ミニ移植における移植前化学療法の必要性、移植前処置、GVHD 予防法など、未解決の課題も多いものの、これらの患者に対する化学療法の成績も十分でないことから、ミニ移植の臨床研究の進展が期待される。

65 歳以上の患者における AML に準じた化学療法の有用性は確認されておらず、姑息的な化学療法を含む対症療法を原則とする (IV, D)。臓器障害がなく、全身状態が良好な患者には、予後を改善させる目的での化学療法を検討してもよい (IV, D)。

6) 注目の新規治療薬

これらの薬剤は MDS の治療戦略、分類、さらには予後を大きく変える可能性のあるものである。

①CC5013 (lenalidomide, Revlimid)

血管新生抑制効果や抗サイトカイン効果などを有するとされる Thalidomide は、RA、RARS を中心とした低リスク MDS 患者の貧血の改善に効果があることが報告されているが、副作用の強さが問題であった

70)。神経系の副作用を軽減するとともに薬理効果を強めた Thalidomide の誘導体である CC5013 を主に IPSS で Low もしくは Int-1 の患者に用いた試験では、60%以上の患者に貧血の改善効果を認めたとされ、なかでも 5q-症候群の患者では有効率が高く、染色体異常の消失を認めた例も報告されている 71)。WHO 分類で 5q-症候群、RCMD、RCMD-RS に対する第一選択薬になることが期待されている。

②DNA メチル化阻害剤

DNA のメチル化により、DNA の構造を変えることなく遺伝子発現が抑制される。MDS では多くの遺伝子がメチル化を受けており、脱メチル化により腫瘍性増殖の抑制がなされるものと期待された。5-azacytidine は MDS のすべての病型において、白血化を遅らせ、生存期間を延長し、QOL を改善することが報告されている 72)。さらに、5-azacytidine の誘導体である 5-aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) は IPSS で Int-1、Int-2、High リスクの患者に 5-azacytidine 以上の有効性が期待されている 73)。

③Farnesyl transferase 阻害剤

MDS では ras 遺伝子の異常が高率に見られることから、ras を標的とした薬剤である Farnesyl transferase 阻害剤の効果が期待された。最近の RAEB 患者を中心にした臨床試験において、生存期間の延長効果が期待される結果が報告されており 74)、今後の追試が待たれる。

10. 未解決の問題と将来展望

MDS の分類は FAB から WHO 分類、IPSS 予後スコアリング法と進化してきたが、なお解決すべき問題点をいくつか指摘できる。

FAB 分類およびそれを基本的に踏襲した WHO 分類の RA の定義について国際的コンセンサスの形成がなお必要である。特に我が国では RA 患者の比率が高く、また発症時年齢が欧米例より約 10 歳若く、再生不良性貧血との境界領域に位置する症例が少なからず存在するため、RA の定義と診断について、コンセンサス形成が急務である 11, 42, 75)。

最大の問題は、WHO 分類でも RA の定義をほぼ踏襲し、血球減少は赤血球系（貧血）のみ、形態異常も赤血球系に限るとされている点にある。このような定義に忠実に従うと、RA に入る MDS 例は驚くほど少なくなり、またクローン性がない二次性貧血などを取り込む危険性がある。世界各国の MDS 研究者は、もっと現実的に対応しており、従来から FAB の RA の診断にあたっては、赤血球系以外に、好中球系 and/or 巨核球系に形態異常を軽度認める例、従って 2 血球系以上の異形成を持つ例を RA としており、これによって多血球系異常を有するクローン性造血障害の担保としている 12, 28, 75)。また同時に 2 血球系以上の血球減少症を示す例も RA に含めている。特に我が国では RA 症例の多くが貧血以外にも血小板減少症を有しており、再生不良性貧血に入れざるを得ない症例が多くなる。いずれにしても軽微な形態異常の捉え方について国際的なコンセンサスがないための混乱という側面があり、早急なコンセンサス形成が必須である。特に血液専門医であれば誰でも判定できる基準の確立が必須となる。厚生労働省特発性造血障害調査研究班では、前方向の再不貧中央診断システムを今年度 6 月からスタートしており、再不貧と WHO-RA の鑑別を通して minimal dysplasia の問題解決が図られることになっている。MDS についても同様のシステムを将来構築することがのぞまれる。

同様に、WHO 分類で定義された RCMD は異形成が明瞭かつ強度であること（各血球系で 10%以上）が特徴とされているが、そのコンセンサス形成も必要となる。IPSS でスコアにより判定される患者の予後と WHO の RA と RCMD の亜分類で予測される予後の何れがより臨床的優れているか、これも今後の大きな臨床的課題である。

WHO 分類による AML の新定義（芽球 20%）と RAEB-t の廃止については、MDS 同様、AML もまたきわめて多様性に富む疾患群であることを認識しておく必要がある。FAB 分類の提唱後、AML にも 3 系統異形成を有する AML with tri-lineage dysplasia (AML-TLD) が存在することが明らかにされ、de novo AML の約 15% を占めることが報告された 76, 77)。また明瞭な MDS 期から AML に進展した一群 (MDS-AML) が存在する。FAB グループが RAEB-t の提唱時から、これを仮のカテゴリーとして設定し、研究の展開次第では分類が変化する可能性を認めていたことを考えると、これらの研究の進展を受けた RAEB-t の廃止は当然の帰結と言えなくもない。しかし、MDS 研究の専門家の中には、RAEB-t はなお病態生理学的に AML とは異なるカテゴリーの症例を多く含み、治療成績は確かに向上したが、一般の AML に比べれば予後は依然不良であることを理由に反対する専門家も少なくない 78)。

世界的には、特に大規模多施設共同治療研究などは、20%以上で AML と診断した症例を同一プロトコルで治療し、長期成績を出す方向性になりつつある。FAB 分類で診断された RAEB-t の多くと、de novo AML-TLD、および MDS-AML の 3 群の患者を含む、WHO の AML with multilineage dysplasia (AML-MLD) 群が同一プロトコルで治療され、成績が比較されることはきわめて重要と考えられる。AML の治療成績の向上はここ 10 年停滞しており、特に AML-MLD や、染色体からみた AML 予後不良群、およ

び二次性白血病（やはり AML-MLD が多い）等の成績不良は際だっており、大きな壁となっている。これらの境界領域症例を一定のプロトコールで治療し、治療反応性の真の差異を明らかにすることは、それぞれの分子生物学的病態の差異をも明らかにし、新たな分子標的治療の開発を可能とするための重要なステップとなるであろう。

IPSS は国際的に普及し、多くの臨床治験・試験がこれに基づいて計画されている現状にある。IPSS の一部には日本の症例も含まれているが、我が国の多数例による IPSS による有用性の確認はまだなされていない。特に我が国では RA が多く、患者の年齢も若い。一部には、IPSS の Low risk 群と Int-I 群の分離が不十分との報告もあり、今後多数例で解析する必要があるであろう。また上述の WHO 分類と IPSS の相関についても同様の検討が、我が国独自に必要である。

現在国際的には、同種骨髄移植（破壊的および非破壊的）が普及するとともに、新たに登場してきた immunomodulatory drugs (thalidomide および lenalidomide)、脱メチル化薬 (Decitabine 等) などについての臨床試験が急速に進んでいる。さらに輸血依存 MDS 症例の坦鉄症に対する画期的な経口鉄キレート薬の開発も進んでおり、我が国でもこれらの新薬導入を早急に進める必要がある。また低リスク症例を中心に投与例が増えているサイクロスポリンと ATG (単独・併用) の真の有用性確立のためには、RA 症例を中心にした多数例の臨床試験が必要であり、そのための態勢作りが求められる。

参考文献

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51:189-99, 1982
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 91: 2079-2088, 1997
3. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics, Tumor of Haematopoietic and lymphoid tissues. Jaffe WS, Harris NL, Stein H et al ed. IARC Press, Lyon, 2001
4. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Rebulli P, Visani G, Tura S. Italian Society of Hematology Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 87:1286-1306, 2002
5. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, Parker J. UK MDS Guidelines Group. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 120: 187-200, 2003
6. Matsuda A, I Jinnai, F Yagasaki, S Kusumoto, M Minamihisamatsu, S Honda, I Murohashi, M Bessho, K Hirashima. Refractory anemia with severe dysplasia: clinical significance of morphological features in refractory anemia. *Leukemia* 12: 482-485, 1998
7. Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, Dunn D, Young NS. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. *Br J Haematol* 115, 1015-1022, 2001
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 33:451-458, 1976
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51:189-199, 1982
10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. 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* 17:3835-3849, 1997
11. Nosslinger T, Reisner R, Koller E, Gruner H, Tuchler H, Nowotny H, Pittermann E, Pfeilstocker M. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* 98:2935-2941, 2001

12. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 24: 983-992, 2000
13. Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, Abe T, Asano S, Hirai H, Hirashima K, Hotta T, Kuramoto A, Kuriya S, et al. Clinical and cytogenetic findings of myelodysplastic syndromes showing hypocellular bone marrow or minimal dysplasia, in comparison with typical myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 58: 53-61, 1993
14. Ohyashiki K, Sasao I, Ohyashiki JH, Murakami T, Iwabuchi A, Tauchi T, Saito M, Nakazawa S, Serizawa H, Ebihara Y, et al. Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndromes developing myelofibrosis. *Cancer* 68:178-183, 1991
15. 吉田弥太郎 他：1997年度不応性貧血全国実態調査。厚生科学研究・血液系疾患調査研究班特発性造血障害調査分科会平成9年度研究業績報告書：29-30, 1998
16. 通山 薫、他：不応性貧血症例の新規登録の報告。厚生労働科学研究・特発性造血障害調査研究班平成15年度研究業績報告書：102-103, 2004
17. 通山 薫、他：MDS 長期生存例の調査。厚生科学研究・特発性造血障害に関する研究班平成11年度研究業績報告書：72-73, 2000
18. Mufti GJ, Figes A, Hamblin TJ, Oscier DG, Copplestone JA. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Brit J Haematol* 63: 143-147, 1986
19. 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
20. Ogata K, Nakamura K, Yokose N, Tamura H, Tachibana M, Taniguchi O, Iwakiri R, Hayashi T, Sakamaki H, Murai Y, Tohyama K, Tomoyasu S, Nonaka Y, Mori M, Dan K, Yoshida Y. Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 100: 3887-3896, 2002
21. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP, Simonis T, Mollidrem J, Young NS, Barrett AJ. HLA-DR15(DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 100: 1570-1574, 2002
22. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 59: 425-433, 1985
23. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Canizo MC, Torrabadella M, Garcia S, Irriguible D, San Miguel JF. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 74: 395-408, 1989
24. Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V, Heyll A, Schneider W. Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Dusseldorf score. *Leukemia* 8: 1906-1913, 1994
25. Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, Abe T, Asano S, Hirai H, Hirashima K, Hotta T, Kuramoto A, Kuriya S, et al. Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 7: 499-508, 1993
26. Morel P, Hebbar M, Lai JL, Duhamel A, Preudhomme C, Wattel E, Bauters F, Fenaux P. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia* 7: 1315-1323, 1993
27. Cermak J, Michalova K, Brezinova J, Zemanova Z. A prognostic impact of separation of refractory cytopenia with multilineage dysplasia and 5q- syndrome from refractory anemia in primary myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 27: 221-229, 2003
28. Germing U, Gattermann N, Aivado M, Hildebrandt B, Aul C. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA): a time-tested distinction. *Br J Haematol* 108: 724-728, 2000
29. Strupp C, Gattermann N, Giagounidis A, Aul C, Hildebrandt B, Haas R, Germing U. Refractory anemia with excess of blasts in transformation: analysis of reclassification according to the WHO proposals. *Leuk Res* 27: 397-404, 2003
30. Germing U, Strupp C, Giagounidis AS, Meckenstock G, Aul C: RAEB-T: a heterogenous entity? *Leuk Res* 23 (suppl.1): A 169, 1999

31. Giagounidis AA, Germing U, Haase S, Hildebrandt B, Schlegelberger B, Schoch C, Wilkens L, Heinsch M, Willems H, Aivado M, Aul C. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia* 18: 113-119, 2004
32. Rosati S, Mick R, Xu F, Stonys E, Le Beau MM, Larson R, Vardiman JW. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 10: 20-26, 1996
33. Aul C, Giagounidis A, Germing U, Ganser A. Evaluating the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 81: 485-497, 2002
34. Belli C, Acevedo S, Bengio R, Arrossagaray G, Watman N, Rossi N, Garcia J, Flores G, Goldztein S, Larripa I. Detection of risk groups in myelodysplastic syndromes. A multicenter study. *Haematologica* 87: 9-16, 2002
35. 伊藤良和、大屋敷一馬 ハイリスク骨髓異形成症候群の化学療法:あなたならどう治療しますか 臨床血液 45: 281-288、2004
36. 日本造血細胞移植学会 造血細胞移植ガイドライン 骨髓異形成症候群（成人）JSHCT monograph vol 6, pp34-43, 2002.
37. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Perez WS, Anasetti C, Bolwell BJ, Cairo MS, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, Liesveld JL, McCarthy PL, Milone GA, Rizzo JD, Schultz KR, Trigg ME, Keating A, Weisdorf DJ, Antin JH, Horowitz MM. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 104: 579-585, 2004
38. Oosterveld M, Wittebol SH, Lemmens WA, Kiemeny BA, Catik A, Muus P, Schattenberg AV, de Witte TJ. The impact of intensive antileukaemic treatment strategies on prognosis of myelodysplastic syndrome patients aged less than 61 years according to International Prognostic Scoring System risk groups. *Br J Haematol* 123: 81-89, 2003.
39. Cilloni D, Gottardi E, Messa F, Fava M, Scaravaglio P, Bertini M, Girotto M, Marinone C, Ferrero D, Gallamini A, Levis A, Saglio G; Piedmont Study Group on Myelodysplastic Syndromes. Significant correlation between the degree of WT1 expression and the International Prognostic Scoring System Score in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 21:1988-1995, 2003
40. Gatto S, Ball G, Onida F, Kantarjian HM, Estey EH, Beran M. Contribution of beta-2 microglobulin levels to the prognostic stratification of survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 102: 1622-1625, 2003
41. Cermak J, Vitek A, Michalova K. Combined stratification of refractory anemia according to both WHO and IPSS criteria has a prognostic impact and improves identification of patients who may benefit from stem cell transplantation. *Leuk Res* 28: 551-557, 2004
42. Yoshida Y, Oguma S, Uchino H, Maekawa T. Clinical features and prognosis of refractory myelodysplastic anemias: a Japanese Cooperative Study. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 50: 37-45, 1987
43. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 89: 67-71, 1995
44. Musto P, Lanza F, Balleari E, Grossi A, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Scalzulli PR, Sala AL, Campioni D, Ghio R, Cascavilla N, Carella AM. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 128: 204-209, 2005
45. Borgna-Pignatti C, Franchini M, Gandini G, Vassanelli A, De Gironcoli M, Aprili G. Subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients affected by onco-hematologic diseases and iron overload. *Haematologica* 83: 788-790, 1998
46. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, Kobayashi Y, Sklar J, Donlon T, Vincent M, Greenberg PL. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 76: 36-43, 1990
47. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, Sauntharajah Y, Rivera M, Dunbar C, Liu J, Nakamura R, Young NS, Barrett AJ. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 137: 156-63, 2002

48. Steensma DP, Dispenzieri A, Moore SB, Schroeder G, Tefferi A. Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 101: 2156-2158, 2003
49. Sierra J, Perez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, Davies SM, Lazarus HM, Bredeson CN, Marks DI, Canals C, Boogaerts MA, Goldman J, Champlin RE, Keating A, Weisdorf DJ, de Witte TM, Horowitz MM. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 100: 1997-2004, 2002
50. 財団法人骨髄移植推進財団データ・資料管理委員会 日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の成績報告書（2004年度集計）pp61-66, 2004
51. Yazji S, Giles FJ, Tsimberidou AM, Estey EH, Kantarjian HM, O'Brien SA, Kurzrock R. Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 17:2101-2106, 2003
52. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahe B, Couteaux ME, Resegotti L, Voglova V, Foussard C, Pegourie B, Michaux JL, Deconinck E, Stoppa AM, Mufti G, Oscier D, and Fenaux P. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. *Blood* 88: 2480-2487, 1996
53. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley T, Anasetti C, Bensinger WI, Bryant E, Buckner CD, Chauncey TR, Clift RA, Doney K, Flowers M, Hansen JA, Martin PJ, Matthews DC, Sanders JE, Shulman H, Sullivan KM, Witherspoon RP, and Storb R. Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. *Blood* 87: 51-58, 1996
54. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, Appelbaum FR, Deeg HJ, Hansen J, Martin PJ, McDonald GB, Nichols WG, Radich J, Woolfrey A, Jenke A, Schleyer E, Thiede C, Ehninger G, Anasetti C. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood* 102: 820-826, 2003
55. Deeg HJ, Storer B, Slattery JT, Anasetti C, Doney KC, Hansen JA, Kiem HP, Martin PJ, Petersdorf E, Radich JP, Sanders JE, HM Shulman, EH Warren, RP Witherspoon, EM Bryant, T R Chauncey, L Getzendaner, R Storb, FR Appelbaum. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 100: 1201-1207, 2002
56. Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, Bryant EM, Gooley TA, Slattery JT, Anasetti C, Fefer A, Storb R, Appelbaum FR. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age *Blood* 95: 1188-1194, 2000
57. Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, Horsman DE, Nantel SH, Klingemann HG, Forrest DL, Toze CL, Sutherland HJ, Hogge DE, Naiman SC, Le A, Brockington DA, Barnett MJ. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 92: 1910-1917, 1998
58. Sierra J, Perez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, Davies SM, Lazarus HM, Bredeson CN, Marks DI, Canals C, Boogaerts MA, Goldman J, Champlin RE, Keating A, Weisdorf DJ, de Witte TM, Horowitz MM. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 100: 1997-2004, 2002
59. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, Andersson BS, Gajewski J, Couriel D, Cortes J, Donato M, Neumann J, Champlin R, Giralt S. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 104: 865-872, 2004
60. Yoshida Y, Oguma S, Uchino H, Maekawa T, Nomura T. Clinical features of long-term survivors of refractory myelodysplastic anemias. A Japanese cooperative study. *Leuk Res* 16: 775-779, 1992
61. Wattel E, De Botton S, Luc Lai J, Preudhomme C, Lepelley P, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. *Br J Haematol* 98: 983-991, 1997

62. Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P, Daenen SMGJ, Biesma DH, Verdonck LF, Schaafsma MR, Westveer PHM, Peters GJ, Noordhuis P, Muus P, Selleslag D, van der Holt B, Delforge M, Löwenberg B, Verhoef GEG. The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients *Blood* 103: 2908-2913, 2004
63. Anderson JE, Gooley TA, Schoch G, Anasetti C, Bensinger WI, Clift RA, Hansen JA, Sanders JE, Storb R, Appelbaum FR. Stem cell transplantation for secondary acute myeloid Leukemia: Evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* 89: 2578 -2585, 1997
64. Sutton L, Chastang C, Ribaud P, Jouet JP, Kuentz M, Attal M, Reiffers J, Tigaud JM, Rio B, Dauriac C, Legros M, Dreyfus F, Lioure B, Troussard X, Milpied N, Witz F, Oriol P, Cahn JY, Michallet M, Gluckman E, Ifrah N, Pico JL, Vilmer E, Leblond V. Factors influencing outcome in de novo myelodysplastic syndromes treated by allogeneic bone marrow transplantation: a long-term study of 71 patients *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Blood* 88: 358-365, 1996
65. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, Ramsay N, Collins R, Dharan B, King R, Deeg HJ. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood* 99: 1943-1951, 2002
66. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Ishii K, Takasugi K, Shimohakamada Y, Ohno N, Uchamaru K, Nagamura F, Tojo A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood* 101: 4711-4713, 2003
67. Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, Matsuo K, Tamaki S, Hino M, Watanabe A, Hamaguchi M, Adachi S, Gondo H, Uoshima N, Yoshihara T, Hatanaka K, Fujii H, Kawa K, Kawanishi K, Oka K, Kimura H, Itoh M, Inukai T, Maruya E, Saji H, Kodera Y. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation between non-inherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term feto-maternal microchimerism. *Blood* 10. 1182/blood-2004-03-1212, 2004
68. Bernstein SH, Brunetto VL, Davey FR, Wurster-Hill D, Mayer RJ, Stone RM, Schiffer CA, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia-type chemotherapy for newly diagnosed patients without antecedent cytopenias having myelodysplastic syndrome as defined by French-American-British criteria: A Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 14: 2486-2491, 1996
69. de Witte T, Suciu S, Peetermans M, Fenaux P, Strijckmans P, Hayat M, Jaksic B, Selleslag D, Zittoun R, Dardenne M, et al. Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia (MDS) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) following MDS of more than 6 months duration. A pilot study by the Leukemia Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment in Cancer (EORTC-LCG). *Leukemia* 9: 1805-1811, 1995
70. Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, du Randt M, Kaspar C, Goldberg C, Loew J, Dar S, Gezer S, Venugopal P, Zeldis J. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes *Blood* 98: 958-965, 2001
71. List AF, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Fuchs D, Rimsza L, Heaton R, Knight R, Zeldis IB. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *New Engl J Med* 352: 549-557, 2005
72. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B *J. Clin Oncol* 20: 2429-2440, 2002
73. Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, Mannari R, Thomas D, Faderl S, Bayar E, Lyons J, Rosenfeld CS, Cortes J, Kantarjian HM. Phase I study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies. *Blood* 103: 1635-1640, 2004
74. Kurzrock R, Fenaux P, Raza A, Mufti G, Aul C, Germing U, Kerstens R, DePorre P. High-risk myelodysplastic syndrome (MDS). First results of international phase 2 study with oral

- farnesyltransferase inhibitor R115777 (Zarnestra™). *Blood* 104: 23a, 2004
75. Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F et al. New system for assessing the prognosis of refractory anemia patients. *Leukemia* 13: 1727-1734, 1999
 76. Brito-Babapule F, Catovsky D, Galton DA. Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol* 66: 445-450, 1987
 77. Jinnai I, Tomonaga M, Kuriyama K et al. Dysmegakaryocytopoiesis in acute leukaemia: its predominance in myelomonocytic (M4) leukaemia and implication for poor response to chemotherapy. *Brit J Haematol* 66: 467-472, 1987
 78. Greenberg P, Anderson J, de Witte T et al. Problematic WHO classification of myelodysplastic syndromes. Members of the International MDS Study Group. *J Clin Oncol* 18: 3447-3452, 2000

骨髓線維症診療の参照ガイド

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

骨髓線維症の診断基準と診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

平成 17 (2005) 年 3 月

1. 緒 言
 - 1) はじめに
 - 2) 作成法
 - (1) 構成メンバー
 - (2) 信頼度（エビデンスレベル）
2. 定義・疫学
 - 1) 定 義
 - 2) 疫 学
 - (1) 発症率
 - (2) 年齢
 - (3) 死亡率（臨床経過）
3. 臨床所見
 - 1) 臨床症状
 - (1) 貧血様症状
 - (2) 腹部症状
 - (3) 出血症状
 - (4) 体重減少、発熱、盗汗
 - 2) 初診時検査
 - (1) 末梢血
 - (2) 肝脾腫
 - (3) 骨髓穿刺・生検
 - (4) 染色体検査
4. 診断基準
 - 1) 診断基準
 - 2) 重症度基準
 - 3) 鑑別診断
 - 二次性骨髓線維症
 - 4) 予後因子
5. 治 療
 - 1) 治療方針
 - 2) 治療薬・治療法
 - (1) 化学療法
 - a. ホルモン療法
 - b. 免疫抑制療法
 - c. 抗腫瘍剤
 - c-1 Melphalan
 - c-2 Cladribine
 - c-3 IFN
 - c-4 Thalidomide
 - (2) 抗サイトカイン療法
 - a. Etanercept
 - b. Anagrelide
 - c. Suramin
 - d. Pirfenidone
 - (3) シグナル伝達阻害物質
 - (4) 脾臓摘出、放射線照射
 - (5) 造血幹細胞移植術
 - a. 自己末梢血幹細胞移植
 - b. 同種造血幹細胞移植
 - c. 骨髓非破壊的幹細胞移植（ミニ移植）

参考文献

1. 緒言

1) はじめに

骨髄線維症は骨髄に広範な線維化をきたす疾患の総称であり、原因不明の原発性と基礎疾患による二次性に分けられる。

原発性骨髄線維症とは、①全身の骨髄の線維化や硬化、②肝・脾における髄外造血を伴い、③末梢血では幼若な顆粒球と赤芽球が出現する白赤芽球症を認める、ことを特徴とする。慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板増多症などと同じく、慢性骨髄増殖性疾患に属し、多能性幹細胞レベルでの異常により生じる。骨髄の線維化は線維芽細胞の反応性増殖による。

原発性骨髄線維症は平成8(1996)年度に研究対象疾患として取り上げられ、厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班 特発性造血障害分科会(分科会長 溝口秀昭)により組織的な研究が開始された。その後、平成14(2002)年度からは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)において、現在までに疫学、病因、病態、診断、治療、予後などにつき、特に本邦における実態を明らかにすべく調査研究がなされてきた。

2) 作成法

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)の分担研究者である原田実根(九州大学病態修復内科)を中心に、1)1997年に厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班 特発性造血障害分科会(分科会長 溝口秀昭)の仁保喜之、岡村孝らによって行われた本邦における過去10年間の原発性骨髄線維症実態調査と、2)同班において1999年から現在まで継続して行っている新規発症の原発性骨髄線維症の臨床データの解析を行った。それと並行して、Evidence-based Medicine (EBM)の考え方に沿った文献評価作業を行った。

ワーキンググループで作成された案は、上記研究班と重点研究「骨髄異形成症候群に対する画期的治療法に関する研究班」(班長 三谷絹子)との平成16年度合同班会議総会に提示され、検討のうえ承認された。

(1) 構成メンバー

「骨髄線維症診療の参照ガイド」作成のためのワーキンググループのメンバーは以下の通りである。

「骨髄線維症診療の参照ガイド」作成のためのワーキンググループ
原田実根 (九州大学病態修復内科 教授)(分担研究者)(委員長)
岡村 孝 (久留米大学2内科 助教授)
下田和哉 (九州大学病態修復内科 助手)
小峰光博 (昭和大学藤が丘病院内科 教授)(班長)

(2) 信頼度(エビデンスレベル)

引用した文献は、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)のエビデンスレベルの定義に従い、該当する本文中に注記した。

また、疫学、臨床病態等に関しては、厚生労働科学研究「特発性造血障害に関する調査研究班」(班長 溝口秀昭)の仁保喜之、岡村孝らによって1997年に行われた本邦で過去10年間に発症した原発性骨髄線維症の実態調査と、それに引き続き、同班(班長 溝口秀昭、小峰光博)で現在まで継続して行われている本邦での新規の発症症例の集積により得られた成績を中心に用いた。

原発性骨髄線維症は希な疾患であり、これまでにエビデンスレベルの高い治療研究がほとんどなされてきていないことに留意が必要である。

AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) の Evidence Level 定義

Level of Evidence Study Design

Level Ia	複数のランダム化比較試験のメタ分析によるエビデンス
Level Ib	少なくとも一つのランダム化比較試験によるエビデンス
Level IIa	少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験によるエビデンス
Level IIb	少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究によるエビデンス
Level III	よくデザインされた非実験的記述的研究による(比較研究や相関研究, ケースコントロール研究など)エビデンス
Level IV	専門家委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス

2. 定義, 疫学

1) 定義

骨髓線維症は骨髓に広範な線維化をきたす疾患の総称であり、原因不明の原発性と基礎疾患による二次性に分けられる。

原発性骨髓線維症は、造血幹細胞レベルで生じた異常により骨髓中で造血系細胞が増殖し、増殖した巨核球や単球から産生される種々のサイトカインが骨髓間質細胞に作用して、骨髓の線維化、血管新生および骨硬化が生じる造血幹細胞疾患である。その結果、髄外造血による巨脾、無効造血、末梢血での涙滴状赤血球の出現、白赤芽球症などの特徴的な臨床症状を呈する。

2) 疫学

(1) 発症率

本邦での原発性骨髓線維症の実態調査は、1997年に岡村らによってなされた¹⁾。この時に用いられた診断のための手引きを表1に示す。以降厚生労働省特発性造血障害研究班(班長 溝口秀昭、小峰光博)により、prospectiveな症例の集積が行われている。1999年から2004年の6年間に、あらたに本邦では217例の新規症例の登録があった。これは、本班で行っている日本血液学会認定施設へのアンケート調査によるものであり、これをもとに推測すると、本邦での新規発症は、年間60-70例程度と推測され、北米での発症率(年間10万人に1人)に比較して少ない。

厚生労働省の平成10年度疫学調査班(大野班)の層化無作為抽出法によるアンケート調査によると、発症患者数は1996年が7例、97年が10例、98年が6例であり、これらをもとにしたわが国における原発性骨髓線維症の推定有病者数は480人であった。

表1. 全国実態調査のときに用いた原発性骨髓線維症の診断基準(平成8年度)

-
- | | |
|-----|---|
| (1) | 自覚症状・理学所見 |
| | ① 肝・脾腫を認め、このために腹部膨満感が起こる。 |
| | ② 徐々に貧血の症状が出現する。 |
| | ③ 出血傾向、皮膚掻痒、発熱、下痢、痛風が見られることがある。 |
| (2) | 血液・生化学所見 |
| | ① 末梢血で白赤芽球症が特徴的である。 |
| | ② 末梢血で涙滴状赤血球などの奇形赤血球がみられる。 |
| | ③ 末梢血で巨大血小板や巨核球を認める。 |
| | ④ 骨髓穿刺で骨髓液が採取できない(dry tap)ことが特徴である。 |
| | ⑤ 骨髓生検により骨髓の線維化が確認される。また、線維化とともに巨核球の増加が見られる。 |
| | ⑥ フェロキネテイクスの体表測定で肝・脾での造血を認め〔髄外造血〕、骨髓での造血は低下する。 |
| (3) | 画像所見 |
| | 腹部CTで肝脾腫を認める。 |
| (4) | 鑑別診断 |
| | 急性骨髓線維症と下記の二次性骨髓線維症を除外する。 |
| | 〔注〕二次性骨髓線維症をきたしうる病態を下記にあげる。 |
| | 腫瘍性疾患：急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髓異形成症候群、ヘアリーセル白血病、多発性骨髓腫、悪性リンパ腫、癌腫、全身性肥満細胞増加症、好酸球増加症 |
| | 非腫瘍性疾患：肉芽腫性疾患、ページェット病、副甲状腺疾患、腎性骨ジストロフィー、ビタミンD欠乏症、Gray platelet症候群、全身性エリテマトーデス、全身性進行性硬化症、トリウムジオキサイド投与、放射線照射後、ベンゼン曝露後 |
-

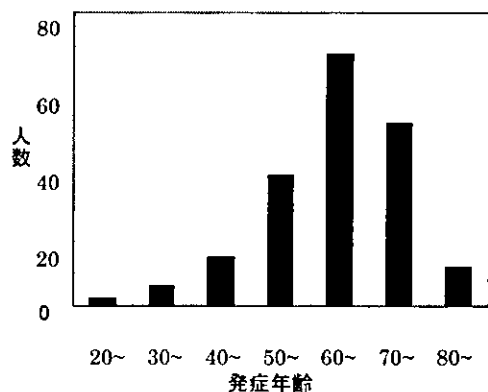


図1. 原発性骨髄線維症の発症年齢分布

(2) 年齢

40歳未満の発症は極めて稀であり、発症年齢の中央値は65歳である。図1に診断時の年齢階層を示す。

男女比は1.64:1と、男性に多い。

(3) 死亡率（臨床経過）

原発性骨髄線維症の臨床経過は均一ではなく、症例間によるばらつきが大きい。1997年に岡村らによって行われた本邦での原発性骨髄線維症298例の解析では、5年生存率68.6%、10年生存率51.1%、平均生存期間は10年であった（図2）。なお、フランスの報告では、平均生存期間は42ヶ月²⁾である。本邦での主な死因は、感染症29%、出血22%、白血化14%である。

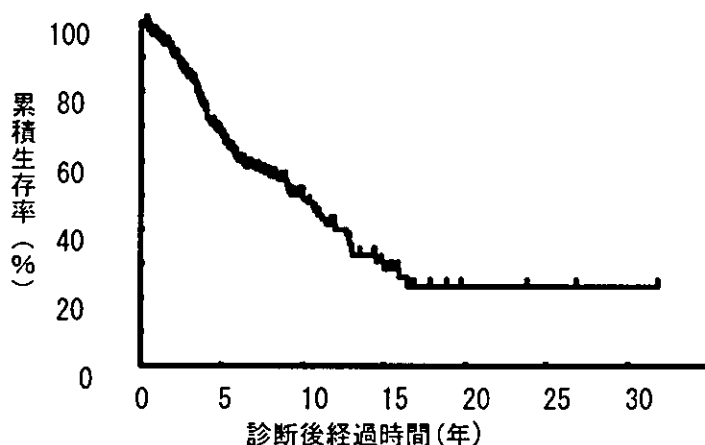


図2. 累積生存率

3. 臨床所見

原発性骨髄線維症の基本病態は、骨髄の広範な線維化とそれに伴う髄外造血である。典型的には貧血症状、肝脾腫に伴う腹部症状を主訴に医療機関を受診し、末梢血液検査で涙滴状赤血球、白赤芽球症の所見や、腹部触診、エコー検査で著明な脾腫を認めるとき骨髄線維症を疑われる。骨髄穿刺検査ではdry tapであることがほとんどであり、骨髄生検で骨髄の広範な線維化が認められると診断できる。もちろん、2次性の骨髄線維症を鑑別する必要がある。

1) 臨床症状

約40%の症例では、臨床症状を欠き偶然の機会に発見されるが、約60%の例では診断時に以下に示すような何らかの臨床症状を有している。

(1) 貧血様症状

症状のうち最も多いのが動悸、息切れ、倦怠感などの貧血症状で、診断時の患者のうち41%に認められる。

(2) 腹部症状

脾腫に伴う腹部膨満感、腹痛などの腹部症状を12%に認める。

(3) 出血症状

紫斑、歯肉出血などの出血傾向を4%に認める。

(4) 体重減少、発熱、盗汗

8%にこれらの全身症状を認める。

2) 初診時検査

原発性骨髄線維症に必要な検査を表2に示す。

(1) 末梢血

貧血	Hb 10 g/dL未満の貧血は70%に見られる。
血小板数異常	血小板数10万/ μ L未満は29%に見られる。50万/ μ L以上は、29%に見られる。
末梢血塗抹標本検査	赤芽球を87%に、巨大血小板*を44%に、涙滴状赤血球*を69%に認めている。末梢血にblastが1%以上出現する症例は67%にみられる。

(2) 肝脾腫

脾腫を86%に、肝腫大*を55%に認める。

(3) 骨髄穿刺・生検

骨髄穿刺はdry tapであることがほとんどである(87%)が、骨髄液が得られる場合もあり、生検とやらんで行う必要がある。

生検では、進行すると造血細胞成分は減少することが多いが、異型巨核球が目立ち、間質細胞(線維芽細胞や血管内皮細胞)の増加とともに著明な骨髄の線維化や骨硬化がみられる。

(4) 染色体検査

染色体検査は、骨髄がdry tapである時は、末梢血を用いて行われているが、1999年から2004年までの6年間に本邦で発症した原発性骨髄線維症のアンケート調査による解析では、染色体分析が可能であった125例中53例(42%)に染色体の異常が認められている。del(20q11q13)、del(13q12q22)、trisomy8が主なものであり、複雑な染色体異常を有する症例もあった。しかしこれら比較的多く見られる染色体異常をあわせても、原発性骨髄線維症で見られる染色体異常の半数にも及ばない。これらの染色体異常は、PVやETから生じた2次性の骨髄線維症やMDSでもみられることから、原発性骨髄線維症の発症と直接関係するとは考え難く、PV、ET、MDSなどとの生物学的相似性を示すものと思われる。

*は、1997年に岡村らによってなされた過去10年間の原発性骨髄線維症症例の実態調査の結果である。

表2. 原発性骨髄線維症の診断に必要な検査

1. 現病歴と理学的所見
2. 末梢血 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数および分画、血小板数
3. 末梢血の細胞表面抗原検査(CD34)
4. 生化学 LDH
5. 骨髄穿刺および生検
6. 染色体検査 dry tapのため骨髄液が得られない場合は、末梢血で検査を行う。
7. 腹部エコー・CT・MRI・骨髄シンチなどの画像診断

4. 診断基準

厚生労働科学研究 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」で定める診断基準を表3に、Polycythemia Vera Study Group から報告された診断基準³⁾ (study へのエントリー基準) を表4に、イタリアグループの診断基準⁴⁾ を表5に示す。

Barosi が1999年にJCOに報告したreview⁵⁾によると、過去30年間に報告された骨髓線維症の論文71例において、診断のために使用された項目の割合は以下のようにになっている。

Bone marrow fibrosis 97.2%
 A leukoerythroblastic blood picture 81.5%
 Splenomegaly 83.1%
 The absence of the Ph1 chromosome 19.7%
 Normal or decreased RBC mass 3%
 The presence of anemia 19%
 Myeloid metaplasia 18.7%
 Abnormal platelet functions 5.5%
 Hepatomegaly 2.8%
 Clusters of megakaryocytes and megakaryoblasts in the bone marrow 1.4%
 The absence of monocytosis 2.8%

表3. 厚生労働科学研究 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の診断基準 (平成16年度改訂)

-
1. 臨床所見として、徐々に進行する貧血と肝脾腫、ときに出血傾向、腹部膨満感、発熱、全身倦怠感、体重減少を認める。進行すると門脈圧亢進、腹水をきたす。
 2. 以下の検査所見を認める。
 - 1) 末梢血で、白赤芽球症、涙滴赤血球などの奇形赤血球、芽球、巨大血小板、巨核球を認める。
 - 2) 他に原因を認めない血清LDHの上昇
 - 3) 画像検査で著明な肝脾腫
 - 4) 骨髓シンチグラフィで肝脾への取り込み増加
 - 5) 骨髓穿刺で骨髓液を採取できない (dry tap)。
 3. 骨髓生検で、異型巨核球の増加と骨髓の線維化、骨梁の増加を認める。
 4. 二次性骨髓線維症を除外する。二次性骨髓線維症の原因となる疾患には、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、真性赤血球増加症、原発性血小板血症、骨髓異形成症候群、多発性骨髓腫、悪性リンパ腫、癌腫、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、放射線照射後などが含まれる。
 5. 診断に際しては、1.、2. によって原発性骨髓線維症を疑い、3. によって骨髓の線維化を確認する。4. によって二次性骨髓線維症を除外し、診断をさらに確実なものとする。
 6. 参考
 - 1) 胸腰椎体のMRIで脂肪の減少、骨硬化の所見がみられる。
 - 2) 末梢血にCD34陽性細胞、CD41陽性細胞の増加がみられる。
 - 3) 末梢血の染色体検査で、30～50%の症例に染色体異常がみられる。
-

表 4. Polycythemia Vera Study Group から報告された診断基準 (study へのエントリー基準)

-
1. Myelofibrosis involving more than one third of the sectional area of a bone marrow biopsy
 2. A leukoerythroblastic blood picture
 3. Splenomegaly
 4. The absence of well-established diagnostic criteria for other CMDs (ie, the absence of increased RBC mass or Philadelphia chromosome)
-

表 5. Italian Consensus Conference の診断基準⁴⁾

Necessary Criteria

- A. Diffuse bone marrow fibrosis
- B. Absence of Philadelphia chromosome or BCR-ABL rearrangement in peripheral-blood cells

Optional criteria

1. Splenomegaly of any grade
2. Anisopoikilocytosis with teardrop erythrocytes
3. Presence of circulating immature myeloid cells
4. Presence of circulating erythroblasts
5. Presence of clusters of megakaryoblasts and anomalous megakaryocytes in bone marrow sections
6. Myeloid metaplasia

Diagnosis of primary chronic myelofibrosis is acceptable if the following combinations are present:

The two necessary criteria plus any other two optional criteria when splenomegaly is present; or

The two necessary criteria plus any other four optional criteria when splenomegaly is absent

2) 重症度基準

特発性造血障害班で提唱する重症度基準を表6に示す。これは平成10(1998)年度に提案されたものを踏襲し、修正したものである。表7に示すThe Cologne Criteria⁴⁾は、病理所見を含み原発性骨髄線維症の進行状況を示していると考えられるが、stage 1は、臨床上本態性血小板血症と診断され、実用的ではない。

表6. 原発性骨髄線維症の重症度基準(平成16年度修正)

stage 1	軽症	以下のすべてを満たす 末梢血芽球 3%未満 ヘモグロビン濃度 10 g/dl以上 白血球 3,000~30,000/ μ l 血小板 100,000/ μ l以上
stage 2	中等症	白血球 3,000~30,000/ μ lで、以下の1項目を満たす 末梢血芽球 3~5% ヘモグロビン濃度 7~10 g/dl 血小板 20,000~100,000/ μ l
stage 3	やや重症	白血球 3,000~30,000/ μ lで、以下の2項目を満たす 末梢血芽球 3~5% ヘモグロビン濃度 7~10g/dl 血小板 20,000~100,000/ μ l あるいは、以下の1項目を満たす 末梢血芽球 5%以上 ヘモグロビン濃度 7 g/dl未満 白血球 3,000/ μ l未満、または30,000/ μ l以上 血小板 20,000/ μ l未満
stage 4	重症	以下の2項目を満たす 末梢血芽球 5%以上 ヘモグロビン濃度 7 g/dl未満 白血球 3,000/ μ l未満、または30,000/ μ l以上 血小板 20,000/ μ l未満
stage 5	最重症	以下の3項目以上を満たす 末梢血芽球 5%以上 ヘモグロビン濃度 7 g/dl未満 白血球 3,000/ μ l未満、または30,000/ μ l以上 血小板 20,000/ μ l未満