

総 説

骨髓異形成症候群の治療 (1)

——ハイリスク MDS の治療の現状——

大屋敷 一 馬 荘 司 奈穂子 久保田 尚 志
鈴木 章 孝 木 村 之 彦

東京医科大学内科学第1講座

はじめに

骨髓異形成症候群 (MDS) は造血障害の中でも再生不良性貧血との境界領域をなす骨髓低形成 MDS から、急性骨髄性白血病 (AML) との境界に接するまでのヘテロな疾患単位であり、さらに骨髓増殖性疾患とオーバーラップする慢性骨髓単球性白血病 (CMML) をも包括している。従来より、MDS 患者を末梢血および骨髓での芽球比率より分類する FAB 分類によりおおまかな治療戦略が立てられていたが、国際予後判定スコアリングシステム (IPSS) の解析結果や新 WHO 分類の導入により、ハイリスク MDS に対する治療の方向性がさらに明確にされつつある。また、積極的な造血幹細胞移植療法がハイリスク MDS に対して行われるようになり、今後の治療展開が期待される難治性造血疾患としてクローズアップされている。本稿では、ハイリスク MDS の定義と現在の標準的化学療法の実際、さらに今後の造血幹細胞移植療法の展開について概説する。

ハイリスク MDS とは何か

従来より MDS 分類に用いられていた FAB 分類では、ハイリスク MDS として RAEB および RAEBt を意味していたが、RAEBt で骨髓での芽球が 20% 以上のものは新 WHO 分類では AML に包括されている¹⁾。これは RAEBt の症例の多くは、強力な化学療法

により AML と同等な治療成績がもたらされる事実に基づいているものと思われる。しかしながら、従来の化学療法の成績でハイリスク MDS として扱われた RAEB の大部分は骨髓での芽球の多い、すなわち新 WHO 分類での RAEB-II に相当する患者を対象にしている。

すなわちハイリスク MDS として認識されるものは骨髓での芽球が 10% 以上の RAEB および RAEBt を対象にしている。これは IPSS の点数配分をみても明瞭である。すなわち骨髓での芽球が 11~20% のものは芽球スコアが 1.5 点である一方、5~10% のものは 0.5 点しか与えられず、骨髓での芽球 10% が予後因子としてクリティカルポイントであることが明白である (Table 1)²⁾。すなわちハイリスク MDS とは FAB 分類での RAEBt および新 WHO 分類での RAEB-II (骨髓での芽球が 10% 以上の MDS) を対象としている。

骨髓や末梢血における芽球比率は白血病化への移行の決定因子として極めて重要であることは論を待たない³⁾。一方、ハイリスク MDS として規定されるもう一つの重要な因子は染色体異常の様式である。IPSS における染色体異常で 7 番染色体異常のものは poor として 1 点が与えられているが、なかでも複雑型染色体異常 (3 個以上の染色体での異常) がみられたならば、このことだけでハイリスク MDS として扱うべきであると考えられる。

2002 年 8 月 2 日受付、2002 年 8 月 20 日受理

キーワード: myelodysplastic syndrome, high risk, therapy

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学第1講座 大屋敷一馬)

Table 1 International Prognostic Scoring System

Score	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Bone marrow blasts (%)	< 5	5~10		11~20	21~30
Chromosomes	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenias	0/1	2/3			
Cytogenetics	Good: normal karyotypes, -Y, del(5q), del(20q) Poor: -7, 7q-, ≥3 abnormalities Intermediate: others				
Cytopenias	Hb < 10 g/dL; Neutrophils < 1500/μL; Platelets < 1 × 10 ⁵ /μL				
CMML with leukocytes count of more than 12,000/μL was excluded from this scoring system.					
Judgements	Low	INT-1	INT-2	High	
	0	0.5~1.0	1.5~2.0	≥2.5	

ハイリスク MDS の化学療法

(I) 骨髄の芽球比率により診断されたハイリスク MDS

従来の化学療法の成績は概ね RAEB-II+RAEBt を対象にしていることを考えると、それらの成績がハイリスク MDS の治療成績として矛盾しない³⁾。そこで、まず骨髄での芽球が 10%~30% の MDS (FAB 分類の RAEBt も含む) について概説する。この群は多剤併用療法が最優先されるべきで、著者は JALSG MDS-96 プロトコルの idamycin/cytosine arabinoside (IDR/Ara-C) を推奨する (Table 2)。MDS-96 プロトコルでは多剤併用療法後、白血球数が 1,000 未満で G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) 投与を行うが、通常 MDS では血球減少がみられ、MDS

患者のほとんどの症例では IDR 投与終了後ただちに G-CSF 併用となる。また、リスクファクターとして 1) 年齢 (≥60 歳)、2) 骨髄低形成、3) PS (≥2) を設定し、リスクファクターが 1 つあれば 80% 量、2 つ以上あれば 60% 量に減量を設定している⁵⁾。すなわちこのプロトコルでは、100% 量で 12/22(55%)、80% 量で 10/16(63%)、60% 量で 4/15(80%) と高い完全寛解率が得られた⁴⁾。

一方、Bernasconi ともハイリスク MDS 治療における G-CSF 併用の有効性を示している。すなわち、G-CSF 併用治療により治療反応率 74% (G-CSF 未使用では 52%) と有意な治療成績の向上を報告している⁶⁾。Ganser とも IDA/Ara-C/VP-16/G-CSF 治療で寛解率 62% (60 歳以上での寛解率の上昇、68% vs 55%) を確認している⁷⁾。Rossi らは GM-CSF によるプライミン

Table 2 Chemotherapy for high-risk myelodysplastic syndrome (JALSG MDS-96)

Induction: IDR/Ara-C therapy
Ara-C 100 mg/m ² cont. iv Day 1-7
IDR 12 mg/m ² 30 min iv Day 1-3
G-CSF administration when leukocytes count less than 1,000
Consolidation and maintenance
G-CSF administration when leukocytes count less than 1,000
Consolidation 1: MitAra-C
Consolidation 2: BHAC-EDM
Consolidation 3: BHAC-ACR
Maintenance 1: BHAC-DM
Maintenance 2: BHAC-Mit
Maintenance 3: BHAC-EV
Maintenance 4: BHAC-AM
Maintenance 5: BHAC-DM
Maintenance 6: BHAC-EV

Autologous peripheral blood stem cell transplantation should be done during complete remission phase.

グ後に GM-CSF と Ara-C (100 mg/m² iv, 3 days: 毎週、3 週間) により 20% の完全寛解、40% の部分寛解を得たと報告しているが、GM-CSF は本邦では入手不可能である⁸⁾。これらのことから、ハイリスク MDS 治療では G-CSF 併用多剤併用化学療法に期待がもたれる。現在 JALSG MDS-200 では IDA/Ara-C と CAG 療法 (Low dose Ara-C/ACR/G-CSF) の優位性について検討中であり、特に高齢者の成績が待たれる⁴⁾。

(II) 複雑型染色体異常により診断されたハイリスク MDS

この群では通常の強力化学療法では正常造血の回復が得られ難く、CAG 療法による寛解導入が適切と思われる⁹⁾。ただし CAG 療法は 3 回以降は治療抵抗性となることが多いため、CAG 療法 2 回までにより完全寛解が得られたならば、JALSG AML-95 の強化、維持療法への変更、あるいはこれらの療法と CAG 療法との交替療法が適切であるように思われる。これらの治療に抵抗性の場合には CAG(M)/VP-16 (Ara-C/ACR/VP-16/M-CSF or G-CSF) も選択肢として可能である¹⁰⁾。しかしながら、これらの治療法に対しても複雑型染色体異常のハイリスク MDS は極めて予後不良で、造血幹細胞移植が適切な方向性と思われる。現状では、複雑型染色体異常がみられることによるハイリスク MDS と診断したならば、ただちに同種骨髄移植を計画すべきと考える。

ハイリスク MDS に対する造血幹細胞移植療法

骨髄の芽球比率で診断したハイリスク MDS で 70 歳未満の患者は AML と同程度に完全寛解に導入されるが、これらの患者においては寛解導入後、造血幹細胞移植療法の適応となる。50 歳未満の症例では造血幹細胞移植が推奨され、50~70 歳では骨髄非破壊的同種骨髄移植の適応となる¹¹⁾。

50 歳未満のハイリスク MDS 症例における造血幹細胞移植では従来、同種骨髄移植が行われ、無病生存

率が 40% と報告されている (Table 3)¹²⁾。一方、Castro-Malaspina らの報告では非血縁者間の MDS における同種骨髄移植は 2 年での無病生存率が 29%、2 年での治療関連死が 54% と必ずしも満足のいくものではなく、非血縁者間での治療関連死の克服が課題であった¹³⁾。しかしながら最近の報告では、寛解期の症例における自家末梢血幹細胞移植の成績が同種骨髄移植よりも良好な成績が得られている^{14,15)}。自家末梢血幹細胞移植では同種骨髄移植に比べ、移植片対宿主病 (GvHD) による死亡率の低下が望め、治療関連死の低下が計れることに起因している。現時点では MDS の移植療法として、同胞間同種骨髄移植、同胞にドナーが存在しなければ自家末梢血幹細胞移植の選択が適切と思われる。

今後、ハイリスク MDS における自家末梢血幹細胞移植は積極的に試みられる治療法と思われる。現在、50~70 歳の完全寛解導入後のハイリスク MDS に対する骨髄非破壊的同種骨髄移植も厚生労働省の班研究として進行中であり、この移植療法の治療成績に診断時の骨髄染色体異常のもたらす意義の解析が待たれる。複雑型染色体異常によりハイリスク MDS と診断された患者の移植成績の特殊性に関しての報告はみられず、今後の検討に期待したい。

治療指針

以上、ハイリスク MDS の治療の現状と将来の展望を概説した。ハイリスク MDS の診断を染色体異常の観点から見直すことを提言し、その治療フローチャートを提示する (Figs. 1 and 2)。この治療法が現時点でもっとも適切か否かは近い将来、検証を必要とすることを付記する。

おわりに

近年の多彩なアプローチにより診断、治療の変遷が目覚ましい領域が MDS、殊にハイリスク MDS では

Table 3 Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome (Ref. 16)

No.	Age (range)	Donor Related/un-related	Out-come		Reference
			Disease-free survival	Relapse	
251	38 (1~66)	59%/28%	40% (y.)	18%	Applebaum (17)
60	40 (15~55)	38/22	29% (7y.)	42%	Nevill (18)
1378	NG	885/198	36% (3y.)	36%	de Witte (19)
50	59 (55~60)	36/6	42% (3y.)	19%	Deeg (20)

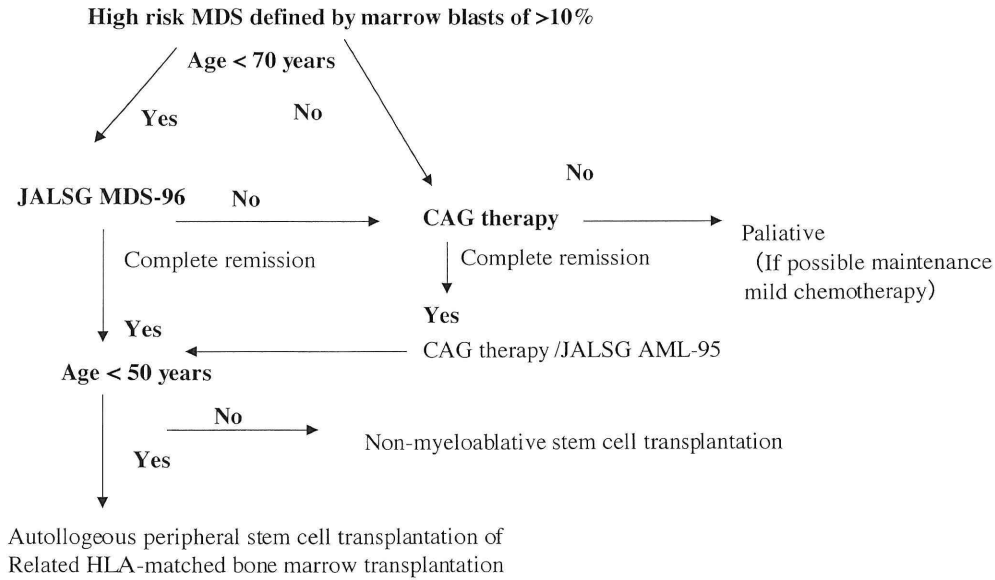


Fig. 1 Therapy for high-risk MDS (proposal)

High risk MDS defined by complex chromosome abnormality

CAG therapy followed by JALSG AML-95
(dose modification by age)

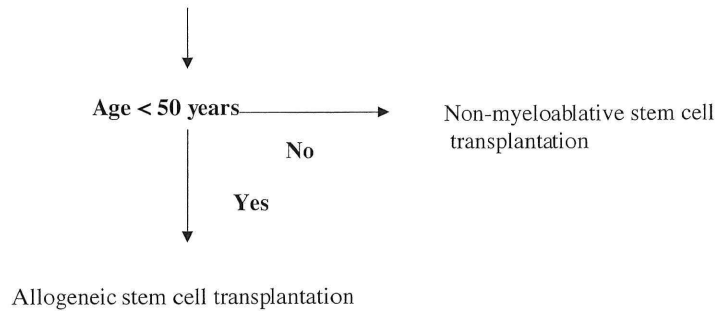


Fig. 2 Therapy for high-risk MDS (proposal)

ないかと思われる。特に造血幹細胞移植療法の導入により、AMLと同じ疾患概念で括れるような領域に属する症例も多い。今後、個々のハイリスクMDS症例の病態を適格に把握し、治療を層別化することが重要と思われる¹⁶⁾。必ずしもEBMが確立した治療法ではない部分も多いが、より慎重に治療法の選択が望まれる領域である。

文 献

1) 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. *J Clin Oncol* **17**: 3835-3849, 1999.

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* **89**: 2079-2088, 1997.

3) Economopoulos T, Papageorgiou E, Stathakis N, Constantinidou M, Parharidou A, Kostourou A, Dervenoulas J, Raptis S: Treatment of high risk myelodysplastic syndromes with idarubicin and cytosine arabinoside supported by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. (GM-CSF). *Leuk Res* **20**: 385-390, 1996.

4) <http://www2.hama-med.ac.jp/w4a/jalsg/seika/1/MDS.html>

5) Okamoto T, Knamaru A, Shimazaki C, Motoji T, Takemoto Y, Takahashi M, Fukushima T, Take-

- shita A, Kusumoto S, Kishimoto Y, Yorimitsu S, Tsukuda K, Uike N, Arima N, Ohno R: Combination chemotherapy with risk factor-adjusted dose attenuation for high-risk myelodysplastic syndrome and resulting leukemia in the multicenter study of the Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG): *Int J Hematol* **72**: 200-205, 2000.
- 6) Bernasconi C, Alessandrino EP, Bernasconi P, Bonfichi M, Lazzarino M, Canevari A, Castelli G, Brusamolino E, Pagnucco G, Castagnola C: Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia evolving from MDS. *Br J Haematol* **102**: 678-683, 1998.
 - 7) Ganser A, Hoffmann WK, Heil G, et al: Intensive chemotherapy with idarubicin, ara-C, etoposide, and G-CSF priming yields high complete remission rates and is well tolerated in patients with advanced MDS and high-risk AML (AML-MDS. Study 02/95). *Blood* **94** (supple 1) abst: 1336, 1999.
 - 8) Rossi HA, O'Donnell J, Sarcinelli F, Stewart FM, Quesenberry PJ, Becker PS: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) priming with successive concomitant low-dose Ara-C for elderly patients with secondary/refractory acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia* **16**: 310-315, 2002.
 - 9) Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, Waga K, Yamamoto K, Aoyagi A, Inoue F, Nakamura Y, Arai Y, Tadokoro J, Handa T, Tsurumi S, Arai H, Kawagoe Y, Gunnji H, Kitsukawa Y, Takahashi W, Furusawa S: Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation. *Int J Hematol* **71**: 238-244, 2000.
 - 10) Kuriya S, Murai K, Miyairi Y, Utsugisawa T, Narigasawa Y, Ito T, Shimosegawa K, Ishida Y: A combination chemotherapy with low doses of cytarabine and etoposide for high risk myelodysplastic syndromes and their leukemic stage. A pilot study. *Cancer* **78**: 422-426, 1996.
 - 11) 新谷泰成、峯石 真: 骨髄非破壊的幹細胞移植による難治性貧血の治療。Annual Review 血液学 2002 (編: 高久史磨、溝口秀昭、小宮山淳、金倉讓) 67-70.
 - 12) Asano Y, Niho Y: Treatment of myelodysplastic syndromes. *Int J Clin Oncol* **6**: 74-79, 2001.
 - 13) 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.
 - 14) Wattel E, Solary E, Leleu X, Dreyfus F, Brion A, Jouet JP, Hoang-Ngoc L, Maloisel F, Guerci A, Rochant H, Gratecos N, Casassus P, Janvier M, Brice P, Lepelley P, Fenaux P: A prospective study of autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation after intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes. Groupe Francais des Myelodysplasies. Groupe Ouest-Est d'etude des Leucemies aiguës myeloïdes. *Leukemia* **13**: 524-529, 1999.
 - 15) de Witte T, Pikkemaat F, Hermans J, van Biezen A, Mackinnan S, Cornelissen J, Gratwohl A, Delforge M, Iriando A, Kuentz M, Harousseau J, Fauser A, Wandt H, Runde V, Niederwieser D, Apperley J: Genotypically nonidentical related donors for transplantation of patients with myelodysplastic syndromes: comparison with unrelated donor transplantation and autologous stem cell transplantation. *Leukemia* **15**: 1878-1884, 2001.
 - 16) Hellstrom-Lindberg E, Willman C, Barrett AJ, Sauntharajah Y: Achievements in understanding and treatment of myelodysplastic syndromes. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 110-132, 2000.
 - 17) Appelbaum FR, Anderson J: Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia* **12** (Suppl 1): S25-29, 1998.
 - 18) 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* **9**: 1910-1917, 1998.
 - 19) de Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, Ruutu T, Ljungman P, Gratwohl A, Runde V, Niederwieser D, van Biezen A, Devergie A, Cornelissen J, Jouet JP, Arnold R, Apperley J: Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* **110**: 620-630, 2000.
 - 20) 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.

Treatment for myelodysplastic syndromes —— Current approach for high-risk myelodysplastic syndromes ——

Kazuma OHYASHIKI, Nahoko SHOJI, Naoshi KUBOTA, and Akitaka SUZUKI,
Yukihiko KIMURA

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

Current studies, especially nation-wide accumulation of data for MDS patients, i.e., IPSS (international prognostic scoring system), demonstrated that critical point of marrow blasts in MDS might be 10% and the presence of multiple chromosome abnormality to define high-risk MDS patients. High-risk MDS patients defined by marrow blasts' percentage should be treated with intensive chemotherapy (for example, idarubicin plus cytosine arabinoside) with granulocyte-colony stimulating factor. In contrast, high risk-MDS defined by the presence of multiple chromosome abnormality should be treated with CAG therapy. After obtaining complete remission, high risk-MDS patients should be underwent hematopoietic stem cell transplantation. Current understanding of hematopoietic stem cell transplantation for high-risk MDS patients is discussed.

<Key words> myelodysplastic syndrome, high risk, therapy
