

## 最近10年間に当科で経験した Myelodysplastic Syndrome (MDS) 30症例の臨床的検討

和田 秀穂, 山田 治, 岡本 直人, 井上 孝文, 肥後 郁代, 生駒 公子, 阿多 雄之, 大塚 明代, 白戸 りさ, 大槻 剛巳, 神崎 暁郎, 杉原 尚, 八幡 義人

当科で経験した MDS 30 症例について, 検査所見, 鉄代謝, 染色体分析, 予後を中心に検討した. 病型分類は FAB の診断基準を用い 5 型に分類した. その内訳は, RA 7 例, RARS 3 例, RAEB 14 例, CMML 1 例, RAEB-T 5 例である. 年齢は 28~79 歳で, 中央値は 60 歳であった.

血液学的には, 末梢血は造血細胞 3 系統ないしは 2 系統の異常を示し, 数種の形態異常を伴っていた. 鉄代謝では, 特に RA, RARS において著明な無効造血の所見が認められた. 30 症例中, 25 例に染色体分析を行い, そのうち約半数の 13 例に核型異常を認めた. なかでも 5, 7, 8 番染色体異常を認めた症例が合計 6 例みられ, 注目された. 正常核型と異常核型を示す症例間では, 生存期間に有意差は認められなかった. 白血病への移行は RAEB で 14 例中 6 例, CMML で 1 例, RAEB-T で 5 例中 3 例にみられた. 今回の我々の検討では, MDS 各病型と臨床的特徴との間には相関関係がみられ, 過去の諸家の報告と一致した.

(平成元年12月25日採用)

### Clinical Studies on 30 Cases of Myelodysplastic Syndrome Observed within the Last 10 Years in Our Clinic

Hideho Wada, Osamu Yamada, Naoto Okamoto, Takafumi Inoue, Ikuyo Higo, Kimiko Ikoma, Kazuyuki Ata, Akiyo Ohtsuka, Lisa Shirato, Takemi Ohtsuki, Akio Kanzaki, Takashi Sugihara and Yoshihito Yawata

Thirty patients with myelodysplastic syndrome (MDS) in our clinic were analyzed from the viewpoint of laboratory, ferrokinetic, and cytogenetic findings and prognosis. These patients were classified into five subtypes according to the French-American-British (FAB) criteria; i. e. 7 cases of refractory anemia (RA), 3 cases of RA with ring sideroblasts (RARS), 14 cases of RA with excess of blasts (RAEB), one case of chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and 5 cases of RAEB in transformation (RAEB-T). The age distribution was between 28 and 79 years with a median of 60 years.

A variety of dysplastic morphological abnormalities with cytopenia in peripheral blood, mostly pancytopenia or bicytopenia, represented the major hematological

findings. Ferrokinetic results indicated that ineffective erythropoiesis occurred mostly in patients with RA and RARS. Chromosomes were studied in 25 MDS patients. Of these, 12 showed normal karyotype and 13 had abnormal karyotypes. Chromosomal abnormalities were observed in six patients and included deletion of the long arm of chromosome No. 5 or No. 7, a missing chromosome No. 5, and/or trisomy of chromosome No. 8. The prognosis was not different statistically between the two groups of patients with normal or abnormal karyotypes. Evolution to overt leukemia occurred in 6/14 (43%) of RAEB, one case of CMML and 3/5 (60%) of RAEB-T. The present results confirmed the previously published reports on the correlation between the clinical picture and the type of MDS by the FAB classification. (Accepted on December 25, 1989) *Kawasaki Igakkaishi* 15(4): 635-645, 1989

**Key Words** ① Myelodysplastic syndrome ② Ferrokinetics  
③ Chromosomal abnormalities ④ Evolution to overt leukemia

## はじめに

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) は FAB group により1976年に初めて提唱された概念である。その代表的特徴は、1) 骨髄は正～過形成だが末梢血は血球減少を呈する (無効造血)、2) 血球減少はいわゆる造血剤による治療には反応しない (不応性貧血)、3) 急性白血病を発症しやすい (前白血病状態) などである。MDS に関する研究は、本邦でも特異性造血障害 (厚生省) の分科会として全国的規模の症例検討が行われている。今回我々は、川崎医科大学血液内科で経験した MDS 30 症例について、病型移行、予後などの臨床的問題点と、鉄代謝や染色体分析の意義を中心に検討したのでその成績を報告する。

## 対象症例と結果

対象症例は、1979年3月より1989年10月までに当科で経験した MDS 30 症例で、その内訳は、男性21例、女性9例で年齢は28~79歳 (平均60歳) である。病型分類は FAB group の診断基準 (1982年) を用い5型に分類した。<sup>1)</sup> また AML との鑑別も FAB group の基準 (1985年) に従った。<sup>2)</sup> 血液学的所見が、もし2種類の MDS 病型と重複する場合は、理論的

に予後の不良な方を採用した。<sup>3)</sup> 骨髄の細胞密度は、有核細胞数の算定以外に clot section ないしは生検組織にて検討した。染色体検査は、原則として骨髄細胞を PHA 未添加で、24~48時間培養し、G-banding あるいは Q-banding による分析を行った。

### I. 病型分類と内訳 (Tables 1, 2)

#### 1. refractory anemia (RA)

RA は30 症例中7例であり、初診時に汎血球減少を示すものが多く、白血球分類はほぼ正常であった。骨髄は1例を除いて過形成で、blast は0.4~3.5% に認められた。RA より RAEB に病型移行した症例は2例であり、うち1例は敗血症にて死亡している。この病型から急性白血病へ進展した症例はみられなかった。

#### 2. RA with ring sideroblasts (RARS)

RARS は3例であり、貧血は高度であるが、骨髄は正～過形成であった。なお、blast の増加は認められなかった。鉄染色では sideroblast が著明に増加し、ringed sideroblast を全例15%以上に認めた。3例中2例は積極的な治療なしに6年以上生存し、その間の血液像にも大きな変化を認めていない。また、他の1例は MDS としての病状は比較的安定していたが、不慮の事故により死亡している。

Table 1. Clinical data of 30 patients with MDS

No.	Case	Age	Sex	Peripheral blood						Bone marrow						Diagnosis							
				Hb (g/dl)	MCV (fl)	WBC (/μl)	Blast (%)	PLT (×10 <sup>4</sup> /μl)	NAP score	LDH (IU/l)	VB <sub>12</sub> (pg/ml)	Fe (μg/dl)	TIBC (μg/dl)	PIDT <sub>1/2</sub> (min)	RCIU (%)		NCC (×10 <sup>4</sup> /μl)	Blast Prom. (%)	Auer rods (%)	Sidero-blast (%)	Ringed form (%)		
1	TO	73	F	10.8	119	4200	0	3	4.0	300	155	378	185	254	ND	ND	38.8	0.5	1.5	(-)	82	0.0	RA
2	KN	58	M	5.3	80	2800	0	10	2.8	ND	208	4108	51	283	21	29.1	23.6	2.0	0.0	(-)	83	(+)	RA
3	TF	72	M	6.3	98	1670	0	1	4.7	206	169	ND	209	243	ND	ND	76.8	1.8	2.4	(-)	96	0.0	RA
4	TO	58	M	7.4	102	4600	0	0	8.7	102	171	821	114	164	50	30.6	40.2	1.4	2.6	(-)	97	10.0	RA
5	TT	69	M	7.3	104	2000	0	7	3.0	152	201	3250	23	245	46	28.9	hyper	3.5	1.5	(-)	88	2.0	RA
6	KN	28	M	11.7	111	2600	0	2	1.6	306	110	719	130	265	101	63.9	8.8	0.6	0.0	(-)	70	0.0	RA
7	TO	62	M	4.3	102	2100	0	3	13.2	191	184	419	216	234	44	19.5	25.4	0.4	0.6	(-)	99	6.5	RA
8	FN	33	F	2.9	91	1800	0	0	11.3	278	92	456	274	389	90	20.5	16.1	0.0	1.0	(-)	97	25.0	RARS
9	MU	69	M	9.0	107	7600	0	7	28.9	235	93	1509	144	198	ND	ND	50.9	1.0	0.5	(-)	98	50.0	RARS
10	TM	75	M	8.5	102	3800	0	4	23.3	98	136	860	190	265	35	35.1	30.3	1.0	1.0	(-)	97	38.0	RARS
11	TY	79	F	11.1	97	2200	0	2	9.6	259	77	416	121	290	155	90.0	4.4	15.0	10.0	(-)	75	0.0	RAEB
12	SK	50	F	10.3	106	2400	3	0	2.0	220	177	666	118	335	40	75.0	11.7	19.0	0.0	(-)	75	(+)	RAEB
13	NA	61	M	9.2	116	2400	0	0	4.4	270	104	529	180	254	ND	ND	hyper	18.0	7.0	(-)	74	0.0	RAEB
14	TH	65	M	5.5	101	2900	0	5	6.1	152	105	981	283	319	100	36.9	7.3	5.0	1.5	(-)	92	3.0	RAEB
15	HA	75	M	10.1	81	4600	6	5	19.0	241	180	586	22	213	ND	ND	22.4	7.5	4.25	(-)	63	0.0	RAEB
16	SM	54	M	9.5	112	1310	(+)	0	1.3	290	118	2107	213	223	127	19.0	29.1	17.25	6.0	(-)	80	0.0	RAEB
17	YN	58	M	7.4	99	1130	0	0	4.5	100	139	927	211	214	152	28.0	10.6	8.5	0.75	(-)	79	0.0	RAEB
18	YN	36	F	6.6	100	3300	1	0	13.1	242	108	3200	189	ND	ND	ND	49.2	7.25	3.25	(-)	ND	ND	RAEB
19	TS	58	M	7.7	122	3520	11	0	2.1	ND	244	ND	115	281	ND	ND	hyper	6.5	1.0	(-)	14	0.0	RAEB
20	TM	49	M	7.1	101	3440	0	0	2.3	249	176	ND	120	315	41	21.6	hyper	5.8	0.6	(-)	99	25.0	RAEB
21	MS	66	M	9.1	94	3000	0	15	0.4	ND	150	ND	50	402	ND	ND	7.9	6.4	4.2	(-)	29	0.0	RAEB
22	YT	74	M	4.4	108	3270	4	2	9.1	ND	231	4464	45	173	ND	ND	hyper	8.6	3.6	(-)	96	1.0	RAEB
23	TY	68	M	7.0	98	1680	0	0	21.3	ND	105	ND	228	231	ND	ND	29.6	19.0	0.2	(-)	97	10.0	RAEB
24	TK	56	M	5.8	110	4100	2	5	4.0	122	103	1112	63	289	ND	ND	hyper	7.0	4.0	(-)	78	14.0	RAEB
25	YA	75	F	7.3	109	11900	4	15	13.4	239	215	ND	100	254	98	51.9	hyper	11.6	12.8	(-)	88	26.0	CMML
26	TF	62	M	10.0	89	1060	0	0	8.7	90	97	ND	240	270	ND	ND	normo	8.0	10.0	(+)	63	(+)	RAEB-T
27	KI	69	M	7.7	88	6600	7	1	0.5	217	233	3200	158	205	ND	ND	hyper	29.2	4.6	(-)	50	0.0	RAEB-T
28	TK	65	F	6.6	89	11000	6	11.5	23.9	194	141	1239	240	259	131	6.8	hyper	0.2	0.8	(+)	93	0.0	RAEB-T
29	MN	47	F	6.2	89	63960	30	23.5	2.0	230	349	ND	146	306	ND	ND	23.7	18.2	2.2	(+)	80	0.0	RAEB-T
30	KM	34	F	7.4	92	4700	0	0	9.0	181	105	1800	ND	ND	ND	ND	21.1	1.8	2.8	(+)	89	0.0	RAEB-T

ND: not done

### 3. refractory anemia with excess of blasts (RAEB)

RAEBは14例で、各病型中最も頻度が高く、そのうち7例(50%)は末梢血中にblastの出現(1~11%)を認めた。骨髄中のblastの比率は5~19%であり、ringed sideroblastを10%以上認めた症例が3例あった。治療の有無にかかわらず、1年以内の死亡が8例(57%)にみられた。また白血病への進展は6例(43%)

にみられ、全例死亡している。移行した白血病の病型はM1 1例、M2 3例、M4 1例、M6 1例であった。

### 4. chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

CMMLは1例のみであり、本例の末梢血単球数は1,785/ $\mu$ lと増加し、骨髄ではblastが11.6%、ringed sideroblastが26%に増加していた。vitamin D<sub>3</sub>(VD<sub>3</sub>)を投与するも無効

**Table 2.** Clinical course and prognosis of 30 patients with MDS

No.	Treatment	Outcome	Causes of death	Survival
1	(-)	alive		>50M
2	VB <sub>6</sub> ·Folic acid	unknown		>4M
3	(-)	unknown		>2M
4	VD <sub>3</sub> ·PSL·Oxymetholone	died	heart failure	28M
5	AraC·VD <sub>3</sub> ·PSL	RAEB→died	sepsis	8M
6	Metenolone·Danazol	alive		>22M
7	VB <sub>6</sub>	RAEB→alive		>8M
8	VB <sub>6</sub> ·Folic acid	died	cerebral hemorrhage	13M
9	VB <sub>6</sub>	alive		>86M
10	VB <sub>6</sub> ·VD <sub>3</sub>	alive		>72M
11	PL-AC	AML(M2)→died	sepsis	91M
12	PL-AC·VD <sub>3</sub> ·Oxymetholone	died	sepsis	73M
13	PL-AC·PSL	AML(M1)→died	aspergillosis	15M
14	PL-AC·AraC	died	subarachnoidal hemorrhage	29M
15	(-)	died	sepsis	1M
16	PL-AC	AMMoL(M4)→died	hepatic failure	8M
17	PL-AC	AML(M2)→died	sepsis	5M
18	(-)	unknown		>2M
19	PL-AC·PSL·BH-AC	died	pneumonia	8M
20	VD <sub>3</sub> ·PL-AC·PSL	died	pneumonia	6M
21	Oxymetholone·Danazol·PL-AC	died	pneumonia	13M
22	PL-AC	died	cerebral hemorrhage	1M
23	PL-AC·VP+AraC	AML(M2)→died	sepsis	10M
24	BH-AC·AraC	AML(M6)→died	hepatic failure	6M
25	VD <sub>3</sub> ·AraC-DMP	AMMoL(M4)→died	aspergillosis	5M
26	(-)	unknown		>4M
27	PL-AC	AML→died	myocardial infarction	3M
28	Oxymetholone·PL-AC·AraC	AML(M6)→died	CNS necrosis	6M
29	AraC·BHAC-DMP etc.	AMMoL(M4)→died	heart failure	9M
30	Bestatin	alive		>2M

Abbreviations: M; month, VB<sub>6</sub>; vitamin B<sub>6</sub>, VD<sub>3</sub>; vitamin D<sub>3</sub>, PSL; prednisolone, PL-AC; palmitoyl cytosine, AraC; cytosine arabinoside, BH-AC; behenoyl cytosine, DMP; daunorubicin+mercaptopurine+prednisolone, CNS; central nervous system

で、診断後4カ月に白血病(M4)に進展し、その後1カ月に死亡した。

### 5. RAEB in transformation (RAEB-T)

RAEB-Tは5例であり、うち2例で末梢白血球数が $10,000/\mu\text{l}$ 以上に増加し、単球の比率も10%以上に増加していた。骨髄中のblastの比率は0.2~29.2%と症例によりまちまちであるが、5例中4例にAuer rodsを認めた。治療に抵抗性を示すのがほとんどであり、1年以内に全例が死亡している。なお白血病への進展が3例(60%)にみられた。

### II. 鉄代謝 (Table 1, Fig. 1)

初診時(無治療時)において、無効造血の存在を調べる目的で、15例に $^{59}\text{Fe}$ を用いたferrokineticsを施行した。骨髄中のblastの比率が明らかに異なるRA・RARS群とRAEB・CMML・RAEB-T群の2群に分けて比較検討した。Figure 1に示すごとく前者では、後者に比し、血漿鉄消失率(PID T1/2)の有意の低下、血漿鉄交代率(PIT)の有意の亢進を認め、赤血球鉄利用率(%RCIU)の著しい低下とあわせると、前者ではより顕著な無効赤血球

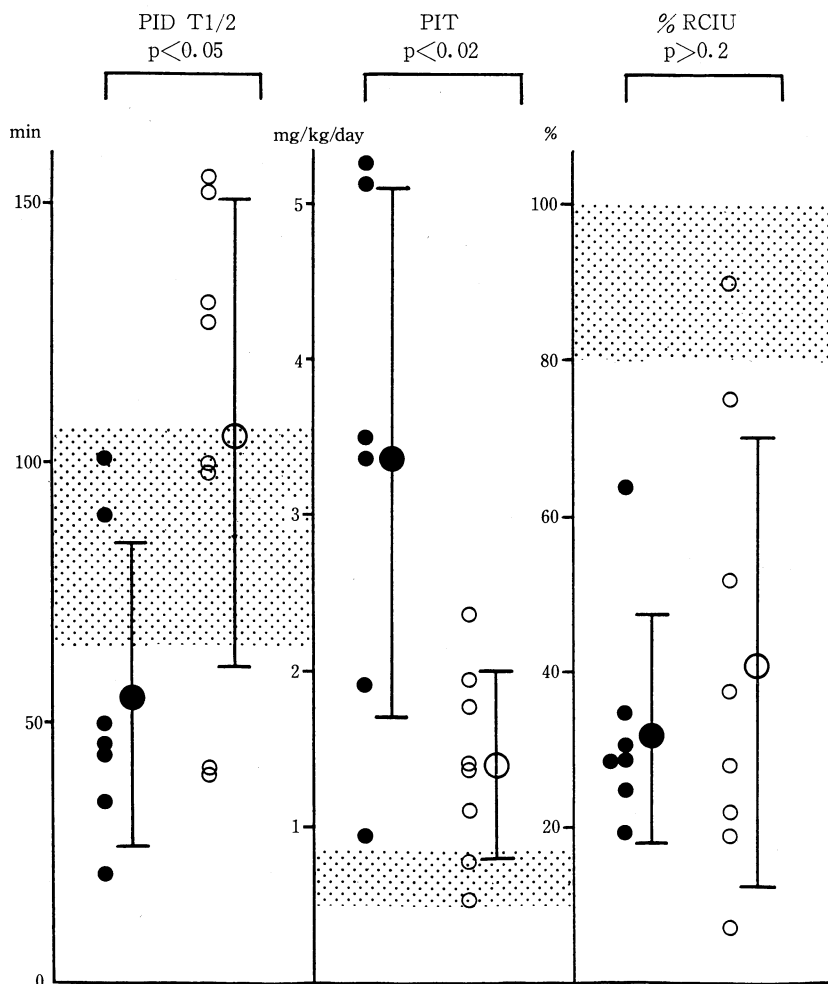


Fig. 1. Ferrokinetic findings. Horizontal dotted lines indicate normal range. Bars indicate mean values and 1 S.D.

● : RA and RARS, ○ : RAEB, CMML and RAEB-T

造血が存在することが推定された。

### Ⅲ. 染色体分析 (Table 3)

30 症例中, 25 例に染色体分析を行い, そのうち約半数の 13 例 (52%) で, 核型異常を認めた. MDS の病型別に核型異常の頻度をみると, RA 3/5 例 (60%), RARS 0/2 例 (0%),

RAEB 7/12 例 (58%), CMML 1/1 例 (100%), RAEB-T 2/5 例 (40%) であった. 個々の染色体異常としては, 5 番染色体長腕欠損 (5q-) (Fig. 2a) が 2 例, 7 monosomy が 2 例, 8 trisomy (Fig. 2b) が 1 例, 20 番染色体長腕欠損 (Fig. 2c) が 2 例, 複雑な染色体異常 (major karyotypic abnormality: MAK 型異常<sup>4)</sup>) (Fig. 2d) が 1 例に認められた.

Table 3. Cytogenetic findings

No.	Karyotype	Frequency (%)
1	ND	
2	ND	
3	46, XY, 1p+, del(20)(q12)	10/10(100)
4	46, XY	
5	46, XY, del(20)(q11)	8/8 (100)
6	46, XY	
7	46, XY, 5q- 45, XY, -7, 5q-, i(17q)	3/20( 15) 3/20( 15)
8	46, XX	
9	ND	
10	46, XY	
11	46, XX	
12	47, XX, +1p-	10/10(100)
13	ND	
14	46, XY, 16p-, 17p-	10/10(100)
15	ND	
16	45, XY, -13; 45, XY, -17 46, XY, t(6;9)(p23;q32)*	10/10(100)
17	46, XY	
18	46, XX	
19	46, XY	
20	45, XY, -2, -3, -8, -13, -18, -20, +5mar, 5q+, 7q-	5/6 ( 83)
21	46, XY	
22	43, X, -Y, -5, -6, -18, -18, -20, +3mar	4/7 ( 57)
23	49, XY, +13, +13, +19, i(17q)	7/7 (100)
24	41, XY, -1, -4, -5, -5, -7, -10, -12, -18, -18, +der(7)t(7;?) (p11;?), +der(12)t(12;?) (q23;?)+2mar	5/12( 42)
25	50, XX, +8, +11, +14, +19	9/10 (90)
26	46, XY/46, XY, Ph <sup>1</sup>	11/20( 55)
27	45, XY, -18, 5q-	20/20(100)
28	46, XX	
29	46, XX	
30	46, XX	

ND: not done \* After leukemic transformation

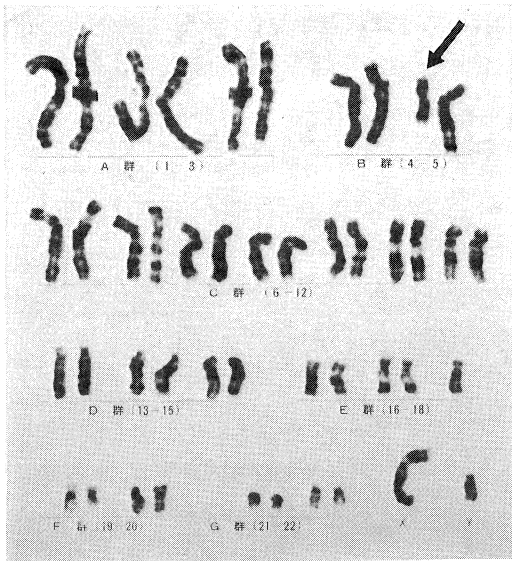
### Ⅳ. 予 後

MDS 30 症例の生存期間を, 病型別 (CMML は除く) に Kaplan-Meier 法にて示す (Fig. 3a). RAEB および RAEB-T では, RARS と比較すると明らかに予後不良であった ( $p < 0.05$ ). また Figure 3b では, 染色体異常の有無による生存期間の違いを Kaplan-Meier 法で示したものであるが, 両群間で有意差は認められなかった. 同様に初診時年齢別 (65 歳未満と 65 歳以上) (Fig. 3c) の観点からも解析したが, 有意差は認められなかった.

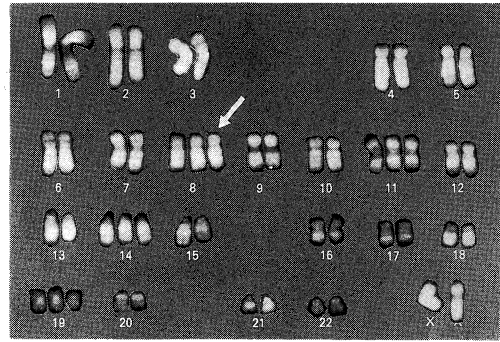
### 考 察

MDS の概念は FAB グループにより 1976 年に初めて提唱され, その後 1982 年に改定され現在の 5 病型に分類されるようになった. それに伴いこれまで hemopoietic dysplasia あるいは preleukemia などと呼ばれていた症例の臨床像や位置づけが, しだいに整理されてきた. 本症の全体像については, 優れた総説<sup>3), 5)-7)</sup> があるが, 我々は今後の診断, 治療を向上させることを目的として, 過去 10 年間に当教室で経験した MDS 30 症例を 5 病型に分類し, その臨床像について検討した.

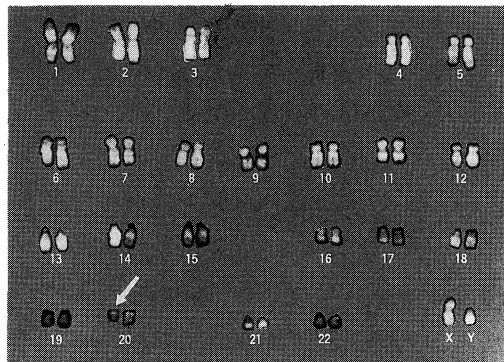
まず臨床所見であるが, 症状は貧血によるものを主体とするが, ほとんどの症例が造血細胞 3 系統の異常 (pancytopenia) を示すか, もしくは 2 系統の異常 (bicytopenia: 貧血 + 白血球減少,



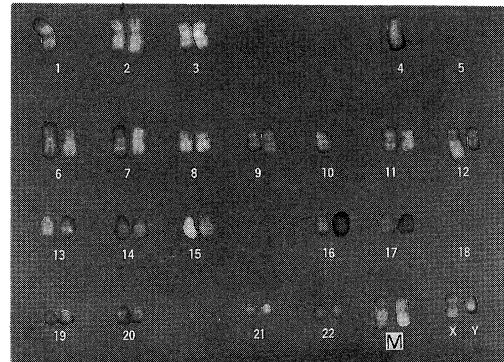
(a)



(b)



(c)



(d)

- (a) Case 27 : 5q-
- (b) Case 25 : 8 trisomy
- (c) Case 5 : del (20) (q11)
- (d) Case 24 : MAKA (major karyotypic abnormalities)

Fig. 2. Results of typical chromosomal abnormalities

貧血+血小板減少)を示していた。FAB分類の疾患定義としては、骨髄が正～過形成であることと規定しているが、Yoshidaら<sup>9)</sup>は、初診時から典型的な病像を呈するMDSでも骨髄低形成がみられうることを報告している。MDSの中に低形成性骨髄を示す症例を含めるか否かについては、諸家の間に今なお議論があり、この点についてはいずれ結論がでるものと考え

えられるが、今回我々が検討した症例は dys-hematopoiesis (ここでは特に血球形態異常)が明瞭に存在する場合には、有核細胞数が少ない症例でもMDSに含めることにした。

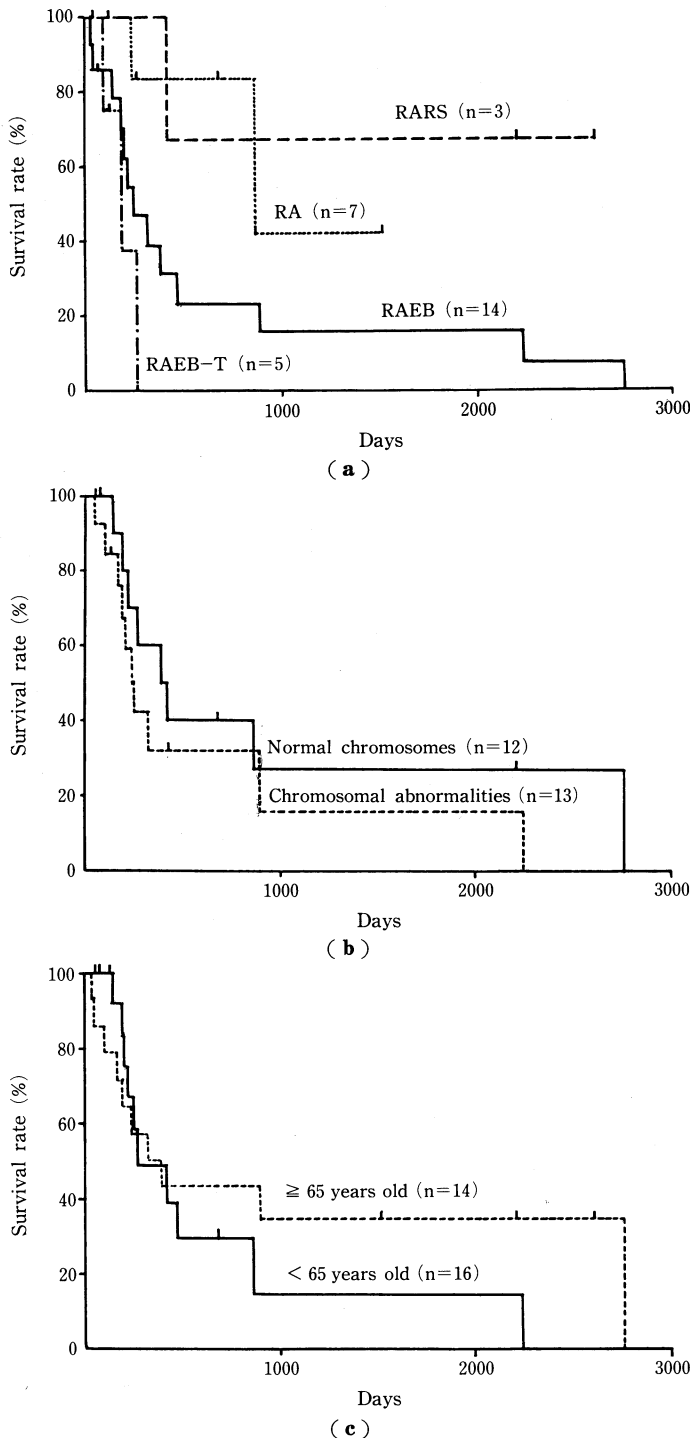
初診時の検査成績を各病型間(CMMLは除く)で比較(Table 4)した。貧血の程度には差を認めないが、赤血球の性状をMCV(平均赤血球容積)とMCH(平均赤血球ヘモグロ

ビン量) でみると, RAEB-T が最も低い値を示した. MDS 症例の末梢赤血球の性状(特に形態)を病型間で比較した報告は少なく, 新

たな検討課題であると思われる. neutrophil alkaline phosphatase (NAP) score は, 病型間で極端な差は認められなかったものの, 100

以下の異常低値を示す症例が, RARS, RAEB, RAEB-T にそれぞれ1例ずつ認められた. NAP は好中球の成熟度の指標の一つであり,<sup>9)</sup> これらの症例は酵素活性からみて, 好中球の dysfunction が存在することは明らかである. LDH, vitamin B<sub>12</sub> (VB<sub>12</sub>) は病型間に差はなく, 一般に高値を示していた. また血清鉄は, RARS で最も高値をとる傾向がみられた. 多施設共同研究による成績 (RA 74例, RARS 32例, RAEB 45例) では, RARS が最も顕著な無効赤血球造血を示すことが報告されており,<sup>10)</sup> RARS の血清鉄高値は無効赤血球造血を反映しているものと考えられる.

染色体分析に関しては, MDS 全体の30~50%に何らかの染色体異常が認められるといわれている.<sup>3)</sup> 頻度の比較的高いのは, 5, 7, 8番染色体の異常であり, MDS にみられる染色体異常の約50%はこれらの変化, あるいはこれらの変化に付加的変化を伴ったものと報告されている.<sup>11), 12)</sup> 我々の成績でも5, 7, 8番染色体



**Fig. 3.** Survival curves of MDS patients as analyzed by the Kaplan-Meier method

- (a) According to FAB classification of MDS
- (b) Dependence of the presence or the absence of chromosomal abnormalities
- (c) Dependence of the patient's age on the first visit older or younger than 65 years old



**Table 4.** Comparison of clinical data according to the type of MDS

	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	Normal
No. of cases	7	3	14	5	
Sex M/F	6/1	2/1	11/3	2/3	
Age (mean) (range)	60 (28-73)	59 (33-75)	61 (36-79)	55 (34-69)	
RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	226 $\pm$ 60	196 $\pm$ 93	238 $\pm$ 73	259 $\pm$ 30	(M ; 410-550) (F ; 360-480)
Hemoglobin (g/dl)	7.6 $\pm$ 2.7	6.8 $\pm$ 3.4	7.9 $\pm$ 2.0	7.6 $\pm$ 1.5	(M ; 13.5-17.5) (F ; 11.5-14.5)
Hematocrit (%)	23.4 $\pm$ 8.1	20.3 $\pm$ 10.5	24.2 $\pm$ 6.2	23.1 $\pm$ 2.6	(M ; 39-52) (F ; 34-44)
Reticulocyte (%)	1.5 $\pm$ 1.3	0.9 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 2.2	2.8 $\pm$ 4.4	(0.5-1.5)
MCV (fl)	102 $\pm$ 12	100 $\pm$ 8	103 $\pm$ 10	89 $\pm$ 2	(M ; 87-103) (F ; 87-99)
MCH (pg)	33.1 $\pm$ 4.6	34.2 $\pm$ 1.4	33.8 $\pm$ 3.5	29.2 $\pm$ 3.4	(M ; 29-35) (F ; 28-34)
MCHC (%)	32.3 $\pm$ 1.1	33.7 $\pm$ 1.2	32.9 $\pm$ 2.2	32.7 $\pm$ 3.9	(33-36)
NAP score	209 $\pm$ 74	204 $\pm$ 94	215 $\pm$ 66	182 $\pm$ 55	(250 $\pm$ 30)
LDH (IU/l)	171 $\pm$ 32	107 $\pm$ 25	144 $\pm$ 51	185 $\pm$ 106	(49-92)
VB <sub>12</sub> (pg/ml)	1616 $\pm$ 1629	942 $\pm$ 531	1499 $\pm$ 135	2080 $\pm$ 1010	(300-960)
Serum iron ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	133 $\pm$ 76	203 $\pm$ 66	140 $\pm$ 79	196 $\pm$ 51	(M ; 80-150) (F ; 70-130)
TIBC ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	241 $\pm$ 38	284 $\pm$ 97	272 $\pm$ 62	260 $\pm$ 42	(255-400)

異常を認めた症例が、核型異常を呈した症例の中の46%を占めた。また一般的にMDSの個々の病型に特異的な染色体異常はないと理解されているが、Yunisら<sup>13)</sup>は、RARSでは染色体異常の出現頻度が低いことを指摘している。我々の経験した2例のRARSも、正常核型を示した。一方、症例24のように、複雑な染色体異常(MAKA型)をもつ症例は、早期に白血病へ移行し、予後不良といわれてきたが、本例もやはり同様の経過をとった。

MDSの治療に関しては、まだ確立されたものがないのが現状である。1979年、Ara-C少量投与の分化誘導作用により脱白血病化の可能性が報告<sup>14)</sup>されて以来、白血病細胞の分化誘導を期待して種々の薬剤が試みられてきた。<sup>15)</sup>我々もRAEBおよびRAEB-T症例に対しては、Ara-Cのプロドラッグで経口投与が可能なN<sup>4</sup>-palmitoyl-1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosine (PL-AC)を比較的よく用いている。PL-ACは体内でAra-Cに変換され、血中濃度が長時間維持される特徴があり、非定型性白血病や

**Table 5.** Progression of disease states into RAEB or leukemia in each category of MDS

To RAEB	
From RA	2/7 (29%)
RARS	0/3 (0%)
Subtotal	2/10 (20%)
To leukemia	
From RA	0/7 (0%)
RARS	0/3 (0%)
RAEB	6/14 (43%)
CMML	1/1 (100%)
RAEB-T	3/5 (60%)
Subtotal	10/30 (33%)

MDSを対象にした臨床試験では、比較的良好な成績が報告されている。<sup>16)</sup>我々もPL-ACが奏効し、長期に生存が可能であったRAEB症例(症例11)を経験している。しかし全般的には、生存期間を明瞭に延長させる薬剤とはいいがたく、依然として成分輸血を主体とする支持

療法が重要な治療手段といえる。

MDSの予後を左右する因子の一つとして急性白血病への移行があげられる。我々の症例では全体の33%に急性白血病化がみられ、特にRAEB, CMML, RAEB-Tの病型で高率にみられた(Table 5)。移行した急性白血病の病型はM2, M4, M6などが多いと報告されているが,<sup>7), 17)</sup>我々も10例中M2 3例, M4 3例, M6 2例とほぼ同様の成績であった。またMDSから移行した白血病は、化学療法に反応しがたいといわれているが,<sup>18)</sup>我々の症例も急性白血病化後数ヶ月で全例が死亡している。

MDSからの白血病化に関連する諸因子の一つとして、Yunisら<sup>19)</sup>は、7q-, 8 trisomy, 複雑な核型異常などの染色体異常をあげている。またそれに加えToddら<sup>20)</sup>は、257例の病型分類をしていない全MDS症例のうち、正常核型例(181例)の生存期間中央値が3.41年であるのに対し、異常例(76例)では1.85年と短く染色体異常が予後を左右する重大な指標であることを強調している。一方、牧野ら<sup>21)</sup>は、本疾患16例について検討し、正常例(8例)と異常例(8例)との生存期間に有意な差が認められなかったと報告している。我々の成績では異常核型を示すMDSが特に予後不良とは

いえず(Fig. 3b)、白血病化についても有意な差は認められなかった。この違いは、全体の症例数や、含まれる各病型の割合の違いにもよるものと理解される。しかしながら、MAKA型異常を呈したRAEB症例(症例24)などは早期にM6に移行し、移行後3ヶ月で死亡しており、染色体異常の内容を考慮すれば、予後因子として重要な意義を持つことが示唆された。

### おわりに

MDSの病型は、固定した単一の疾患と考えられるよりはむしろ、RA→RAEB, RAEB→RAEB-Tなどのように病型間の移行を起こしやすい一連の症候群として理解されている。ただし今回の我々の検討ではringed sideroblastを15%以上認めるRARSでは染色体異常、病型移行、予後などの点において他の病型とは異なった病態を示すものと推測された。この点に関しては更に症例を集積して検討する必要があると思われる。またMDSの診断にあたっては、再生不良性貧血や非定型性白血病などの疾患と鑑別する必要があり、特に血球形態の注意深い観察、ferrokinetics、染色体分析などが重要であると考えられた。

### 文 献

- 1) Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A. G., Gralnick, H. R. and Sultan, C.: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 51: 189-199, 1982
- 2) Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A. G., Gralnick, H. R. and Sultan, C.: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: A report of the French-American-British cooperative group. *Ann. intern. Med.* 103: 620-625, 1985
- 3) 吉田弥太郎: Myelodysplastic syndrome. 高久史磨, 青木延雄, 仁保喜之, 長尾 大編: Annual Review 血液 1987. 東京, 中外医学社. 1987, pp. 138-151
- 4) Sakurai, M. and Sandberg, A. A.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XIII. An evaluation of karyotypic findings in erythroleukemia. *Cancer* 37: 790-804, 1976
- 5) Jacobs, A.: Myelodysplastic syndromes: Pathogenesis, functional abnormalities, and clinical implications. *J. clin. Pathol.* 38: 1201-1217, 1985
- 6) Koeffler, H. P.: Myelodysplastic syndromes (preleukemia). *Semin. Hematol.* 23: 284-299, 1986

- 7) Beris, P.: Primary clonal myelodysplastic syndromes. *Semin. Hematol.* 26 : 216—233, 1989
- 8) Yoshida, Y., Uchino, H. and Maekawa, T.: Refractory myelodysplastic anaemias with hypocellular bone marrow. *J. clin. Pathol.* 41 : 763—767, 1988
- 9) Stewart, C. A.: Leucocyte alkaline phosphatase in myeloid maturation. *Pathology* 6 : 287—293, 1974
- 10) 吉田弥太郎, 小熊 茂, 内野治人: 不応性貧血の臨床病態: 本邦多施設共同研究を中心として. *臨血* 27 : 1744—1751, 1986
- 11) Heim, S. and Mitelman, F.: Chromosome abnormalities in the myelodysplastic syndromes. *Clin. Haematol.* 15 : 1003—1021, 1986
- 12) 堀池重夫, 谷脇雅史, 稲澤譲治, 奥田 司, 横田昇平, 彌重博巳, 西田一弘, 藪田精昭, 三澤信一, 阿部達生, 瀧野辰郎, 丸尾直幸, 前川 平, 藤井 浩: Myelodysplastic syndrome の細胞遺伝学的検討: 予後因子としての染色体分析の意義. *日血会誌* 49 : 1377—1387, 1986
- 13) Yunis, J. J., Lobell, M., Arnesen, M. A., Oken, M. M., Mayer, M. G., Rydell, R. E. and Brunning, R. D.: Refined chromosome study helps define prognostic subgroups in most patients with primary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukaemia. *Br. J. Haematol.* 68 : 189—194, 1988
- 14) Baccarani, M. and Tura, S.: Differentiation of myeloid leukaemic cells: New possibilities for therapy. *Br. J. Haematol.* 42 : 485—487, 1979
- 15) 渋谷恒文, 仁保喜之: MDS の治療. 高久史磨, 青木延雄, 仁保喜之, 長尾 大編: *Annual Review 血液* 1989. 東京, 中外医学社. 1989, pp. 55—66
- 16) Ohno, R., Hirano, M., Yamagata, K., Ohara, K., Shirakawa, S., Hirota, Y., Kobayashi, M., Yoshikawa, S., Mitomo, Y., Ikeda, Y., Miwa, Y., Oguri, T., Mizuno, H., Yamada, H., Yamada, K., Kimura, K. and the Tokai blood cancer study group: Treatment of leukemia and myelodysplastic syndromes with orally administered N<sup>4</sup>-palmitoyl-1-β-D-arabinofuranosyl-cytosine. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 17 : 161—164, 1986
- 17) Scoazec, J., Imbert, M., Crofts, M., Jouault, H., Juneja, S. K., Vernant, J. and Sultan, C.: Myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia?: A study of 28 cases presenting with borderline features. *Cancer* 55 : 2390—2394, 1985
- 18) Hoelzer, D., Ganser, A. and Heimpel, H.: "Atypical" leukemias: Preleukemia, smoldering leukemia and hypoplastic leukemia. *Recent Results Cancer Res.* 93 : 69—101, 1984
- 19) Yunis, J. J. and Brunning, R. D.: Prognostic significance of chromosomal abnormalities in acute leukaemias and myelodysplastic syndromes. *Clin. Haematol.* 15 : 597—620, 1986
- 20) Todd, W. M. and Pierre, R. V.: Preleukaemia: A long-term prospective study of 326 patients. *Scand. J. Haematol.* 36 : 114—120, 1986
- 21) 牧野茂義, 荒木康彦, 田村和夫, 清田正司, 鳥越淳一郎, 河内実世: Myelodysplastic syndrome (MDS) 19 例の臨床経験. *臨血* 29 : 116—122, 1988