



造血細胞移植

ガイドライン

骨髄異形成症候群
骨髄増殖性腫瘍(成人)

(第3版)

2018年9月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS)	
I. 2016年WHO病型分類	2
II. 同種造血幹細胞移植の適応	3
III. 同種造血幹細胞移植の適応判断にかかわる因子	4
1. 年齢	4
2. Performance status	5
3. Frailty	5
4. 血球減少	6
5. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI)	6
6. 残存芽球	8
7. 染色体異常	8
8. 遺伝子異常	9
9. 鉄過剰	10
10. その他	10
IV. 予後分類	10
1. 概説	10
2. International prognostic scoring system (IPSS)	10
3. WHO-classification-based prognostic scoring system (WPSS)	11
4. Revised international prognostic scoring system (IPSS-R)	11
5. Cytogenetics in IPSS-R (C-IPSS-R)	11
6. French prognosis scoring system (FPSS)	12
7. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) リスク	12
V. 移植のタイミング	13
1. 診断時の予後予測スコアリング	13
2. 移植以外の治療が奏効しない場合	14
VI. 前処置前の治療	15
1. 脱メチル化薬 (hypomethylating agent: HMA)	15
2. 化学療法 (intensive chemotherapy: ICT)	16
3. HMAかICTかの選択	16

VII. 前処置	17
VIII. 幹細胞	18
IX. 移植成績	19
X. Minimal residual disease (MRD)	20
XI. 維持療法	20
XII. 再発後治療	21
XIII. 移植後の鉄過剰	21
XIV. Quality of life (QOL) 評価	21
XV. その他のMDS	22
1. 治療関連MDS (therapy related MDS: t-MDS)	22
2. 骨髄線維化を伴うMDS	22
3. 低形成MDS	22
参考文献	23

骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasm: MPN)

I. 2016年WHO病型分類とMPNにおける遺伝子変化	34
II. Primary myelofibrosis (PMF)	34
1. 予後予測モデル	34
2. 移植適応	34
3. 移植前JAK阻害剤	35
4. 脾腫	35
5. 幹細胞	35
6. 前処置	36
7. 移植成績	37
III. Secondary myelofibrosis (SMF)	38
IV. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	38
参考文献	39

はじめに

第二版の骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) のガイドラインが発表されてから4年余りが経過した。この間、WHO病型分類の改訂がなされ、また、急速なゲノム解析の進歩に伴い、遺伝子異常によるMDSの分類、予後予測、脱メチル化薬 (hypomethylating agents: HMA) の反応性の予測などが可能になった。今回の改訂では、こうした内容をできる限り反映させた。また、第二版改定時と同様に日本血液学会のMDS診療ガイドライン¹⁾と日本造血細胞移植学会ワーキンググループ²⁾からの報告も含め本邦からのエビデンスを重視したが、海外の大規模な臨床試験やNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)³⁾等のガイドラインも参考にした。遺伝子異常解析の施行は現在の国内の実情に合っていないが、今後、MDSの診断や予後予測に欠くことのできない重要なツールになるものと思われる、最新のデータを引用した。また、国内未承認薬についても、海外での高いエビデンスがあるものに関しては積極的に引用した。

MDSの患者のほとんどが高齢者であり、診断時の年齢の中央値は65歳をこえ、50歳以下の患者は10%以下にとどまる。ハイリスクの患者は全例移植を検討すべきではあるが、65歳以上で同種造血幹細胞移植(以下、同種移植)が施行される割合は概ね10%程度にとどまると言われている。MDSにおける同種移植の適応判断では、暦年齢ではない生物学的年齢の正しい評価やゲノム解析を含めた疾患特性の深い理解、また治療反応性の予測が重要であり、加えて、患者の人生観なども重要になる。すなわち、個々の患者の予後を推定したうえで患者自らの主体的意見に基づいて移植適応を決定することが重要である。

当ガイドラインで扱っているハイリスク患者における同種移植の成績については、非移植群との後方視的比較でその有意差が示されているものの、こうした比較についての解釈には十分な注意が必要である。移植適応であっても、移植前に死亡した症例は当然移植群には組み入れられない、いわゆるleft-truncation⁴⁾のため、移植群とされているものは本来の“intent-to-treat (transplantation)”の患者群の反映ではないことに留意する必要がある。こうした問題点を克服する唯一の方法はランダム化比較試験であるが、疾患の特性上ランダム化は困難である。現在、前方視的非ランダム化比較研究が海外で施行されている^{5,6)}。

今回の改訂ではMDSのほかに、骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasm: MPN) に対する同種移植についても原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis: PMF)、二次性骨髄線維症 (secondary myelofibrosis: SMF) および慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia: CMML) をとりあげ、特発性造血障害に関する調査研究班の骨髄線維症診療の参照ガイド第4版⁷⁾を参考に、国内外の最新のエビデンスをまとめた。

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS)

I. 2016年WHO病型分類

- ① 2001年に提唱されたWHO分類は2008年に第4版が示されたが、主に減少を示す血球系統の数によって分類されてきた⁸⁾。しかし減少がみられる血球系統と、異形成のみられる血球系統が必ずしも一致せず、その分類に若干の混乱があったため、2016年に発表された修正第4版では、異形成の程度や芽球の割合が診断上の重要点とされ、減少を示す血球系統の数は重視されなくなった⁹⁾。そのため、亜型分類名も refractory や cytopenia といった名称は廃止され、すべてMDSで統一されることになった。
- ② RAEB-1とRAEB-2の名称がそれぞれMDS-EB-1とMDS-EB-2に変更された。骨髄で芽球が5～9%、または末梢血で芽球が2～4%の場合はMDS-EB-1、骨髄で芽球が10～19%、または末梢血で芽球が5～19%の場合はMDS-EB-2となる。芽球にAuer小体があればMDS-EB-2と分類される。
- ③ 芽球増加がなく、また、環状鉄芽球 (ring sideroblasts: RS) がみられない場合、異形成が1系統のみの場合はMDS-SLD、2系統以上の場合はMDS-MLDと呼称される。異形成が1系統で血球減少が3系統の場合はMDS-Uと分類される。
- ④ MDS with isolated del (5q) は、del (5q) 以外に-7およびdel (7q) を除く付加的染色体異常が1つ存在してもその予後が変わらないことから、これらの染色体異常が併存しても isolated del (5q) と呼称される¹⁰⁾。
- ⑤ RSが存在するMDSに特異的かつ高頻度(81%)に*SF3B1*変異がみられることから、*SF3B1*変異の有無がMDS-RSの診断に組み込まれた¹¹⁾。芽球増生やdel (5q)のない症例で、*SF3B1*変異がある場合は、RSが5%以上であればMDS-RSと診断される。RSを認め、かつ異形成が2系統以上存在する症例は第3版ではRCMD-RSとして分類され、第4版ではその呼称が消えてRCMDに一括りにされていたが、今回の改訂ではMDS-RS-MLDとして復活することになった。*SF3B1*変異は予後良好因子であるが、RSの多寡は予後と相関はないといわれている¹²⁾。MDS-RS-SLDとMDS-RS-MLDの予後の違いについては、最近のDüsseldorf registryの3,528名の検討で、生存期間の中央値はMDS-SLD (RSも含む)は60か月以上、MDS-MLD (RSも含む)は37か月との報告がある¹³⁾。
- ⑥ MDS-Uは改訂版ではより明確に分類された。MDS-U with SLD and pancytopeniaは異形成が1系統のみで、血球減少が3系統《好中球 $< 1.8 \times 10^9/L$ 、ヘモグロビン (hemoglobin: Hb) $< 10 \text{ g/dL}$ 、血小板 (platelet: PLT) $< 100 \times 10^9/L$ 】の場合に診断される。疫学研究で本邦ではこの亜型が多いことがわかっている¹⁴⁾。MDS-U with 1% blood blastsは1%だけ末梢血に芽球を認める症例の予後が有意に不良であり、acute myeloid leukemia (AML)に進展するリスクが高い¹⁵⁾。MDS-U based on defining cytogenetic abnormalityは異形成や芽球の増加はみられないが、1～3系統の血球減少とMDSと診断できる染色体異常を伴う場合に診断される。
- ⑦ 赤芽球比率が全有核細胞 (all nucleated bone marrow cells: ANC)の50%以上を占め、芽球比率がANCの20%未満の場合、非赤芽球に対する芽球が20%以上はこれまではAML NOS acute erythroid leukemiaと分類していたが、今回の改訂ではこれがMDSと診断されることになった。
- ⑧ 第4版ではPLT増多を伴いRSの存在する症例をRARS-Tとする暫定案を示していたが、今回の改訂からMDS/MPN-RS-Tとなった。MPN-likeなところとして、PLT増多($450 \times 10^9/L$ 以上)がみられ、多くの場合cytoreductionが必要である。骨髄検査では巨核球、特にlarge MgK with bulbous nucleiの増加がみられる。*JAK2* V617F変異(50～60%)や*CALR/MPL*変異($< 10\%$)がみられる。一方、MDS-likeなところとしては、輸血依存がある大球性貧血や赤芽球系の形態異常がみられ、RSと*SF3B1*変異が高頻度(80～90%)に認められることである¹⁶⁻¹⁸⁾。

II. 同種造血幹細胞移植の適応

表1に疾患病型とリスク別の移植適応を示す。

表1. MDSに対する移植適応

(1) <i>de novo</i> MDS			
IPSS	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血 ^{*4} / HLA-allele 1座不適合の非血縁 ^{*4} / HLA 1抗原不適合血縁 ^{*4}
Low ^{*1}	CO	CO	Dev
Intermediate-1 ^{*1}	CO	CO	Dev
Intermediate-2	S	S	CO/S ^{*3}
High	S	S	CO/S ^{*3}
IPSS-R	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血 ^{*3} / HLA-allele 1座不適合の非血縁 ^{*4} / HLA 1抗原不適合血縁 ^{*4}
Very low ^{*1}	CO	CO	Dev
Low ^{*1}	CO	CO	Dev
Intermediate ^{*2}	CO/S	CO/S	CO
High	S	S	CO/S ^{*3}
Very high	S	S	CO/S ^{*3}
(2) 治療関連 MDS			
	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血 ^{*3} / HLA-allele 1座不適合の非血縁 ^{*4} / HLA 1抗原不適合血縁 ^{*4}
	S	S	CO

S : standard of care 移植が標準治療である。

CO : clinical option 症例により移植を考慮してもよい。

Dev : developmental 開発中であり臨床試験として実施すべきである。

^{*1} 血球減少が高度で輸血に依存性がある、または、重症感染症や出血のリスクが高い場合は移植を検討する。

^{*2} IPSS-R intermediateはlowに近い可能性が指摘されており、治療方針は今後の検討課題である。IPSS-Rではスコア3点以上をintermediateとし、スコア4.5点以上をhighとしているが、最近のInternational Working Group for the Prognosis of MDSの7,212名の未治療のMDSの検討では、IPSS-Rのスコア3.5点をcut-off値として、lowとhighの2群に分類すると予後判定や治療の判断に有用であるとの報告がある¹⁹⁾。

^{*3} 臍帯血移植に関しては移植前治療、患者年齢、CD34陽性細胞数などにより推奨度が異なる。

^{*4} Myeloablative conditioningによる臍帯血移植はHLA7/8適合の非血縁者間骨髄移植、あるいはHLA1座不適合血縁者間移植成績と同等である。Reduced intensity conditioningによる臍帯血移植の成績は不良であるが、芽球の少ない寛解期での移植成績は、ほかの幹細胞ソースに匹敵する成績が期待できる。

- ① MDSの治療体系は病期と染色体異常による予後予測システムに基づいて構築されてきた。1997年に提唱されたinternational prognostic scoring system (IPSS)は、FAB形態分類による簡便な指標として多くの治療ガイドラインにも採用されており、2014年には改訂版としてrevised IPSS (IPSS-R)が提唱された^{20, 21)}。現時点ではIPSS-Rをどのように治療方針の決定に用いたらよいか

は十分に確定しているとは言えず、IPSSは未だ一定の役割を持っている。一方で、IPSS-Rに関する報告も増えており、治療方針決定の指標は近い将来、IPSSからIPSS-Rに移行すると考えられる。

- ② IPSSの高リスク群の予後は不良であり、診断から移植までの期間が長くなると移植関連毒性が高くなり、また、経過観察中に病状が進展する可能性もあることから、早期に移植するのが妥当とされている²²⁾。
- ③ 適切な移植時期を特定するため、Cutlerらは60歳以下のMDS患者を対象としてマルコフモデルを用いて移植成績を解析している²³⁾。IPSSがlowやintermediate-1(int-1)の症例では進行期になるまで移植を延期することで、一方、intermediate-2(int-2)あるいはhighの症例では診断時に移植を施行することで、それぞれOSが延長することが示されている。この解析は、myeloablative conditioning(MAC)にてHLA一致血縁者間移植を施行した症例に限定した解析であり、comorbidityや輸血依存性などが考慮されていないものの、基本的なデータとして使用される機会が多い。
- ④ 60～70歳のreduced intensity conditioning(RIC)による移植でも同様の解析が行われていて、lowやint-1症例では早期の移植は生命予後を改善せず、int-2やhighの症例では早期の移植により生存期間が延長することが示されている²⁴⁾。
- ⑤ Italian Group for Blood and Marrow Transplantation(GITMO)は、1992年～2010年にMACまたはRICによる移植を施行したMDS患者1,728名の検討で、IPSS-Rがvery low/lowの場合は診断後直ちに同種移植を行う必要はなく、一方、intermediate/high/very highの場合は早期に同種移植を行うのが望ましいことを報告している²⁵⁾。
- ⑥ 非移植の治療の進歩も移植の適応判断に影響を与えるが、hypomethylating agent(HMA)は高リスクMDS患者の生存期間の延長及び白血化を遅らせることができるが治癒に至る治療ではなく、その他に有効な治療法もないのが現状である^{26,27)}。

Ⅲ. 同種造血幹細胞移植の適応判断にかかわる因子

1. 年齢

- ① 移植可能な年齢の上限は明らかにされていないが、一般的には65歳前後と考えられている。しかし、MDSの発症年齢の中央値は報告にもよるが64～76歳程度とされ^{14, 28, 29)}、海外を中心に70歳以上に対する移植が近年は増加傾向である³⁰⁾。
- ② 55歳以上の患者の移植適応は単に暦年齢ではなく、performance status(PS)、comorbidityおよびfrailtyなどで生理的な年齢評価を行い、加えて疾患のリスクや患者本人の希望などにより総合的に判断することが望ましい。Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index(HCT-CI)やcomprehensive geriatric assessment(CGA)によるリスク評価が若年者以上に重要である³¹⁻³³⁾。
- ③ 55歳未満の患者には病型や全身状態にかかわらず、患者と同胞のHLA検査の施行が推奨されるが、55歳以上の患者では個別の検討が必要となる。移植適応でHLA適合血縁ドナーがあるときは、患者年齢が55歳を目途にMACによる移植を選択し、年齢が55歳以上もしくはnon relapse mortality(NRM)が高いと予想される併存疾患が存在するときは、RICによる移植を選択することが一般的である。非血縁者間移植の場合は、移植年齢の上限やMACとRICの選択は全身状態や病期などに基づいて慎重に検討する。
- ④ 高齢者MDSの移植成績について、海外で大きな後方視的研究がある。Center for International Blood and Marrow Transplant Research(CIBMTR)は、MDSとAMLを含んだ40歳以上の患者1,080名のRICによる移植成績の後方視的解析を行った³⁴⁾。年代別のdisease free survival(DFS)

- を40-54、55-59、60-64、65歳以上で比較したところ有意差は認められなかったと報告している。
- ⑤ The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) は、50～60歳の884名と60歳以上の449名の計1,333名のMDS患者の同種移植の成績を示している³⁵⁾。50～60歳と60歳以上ではその成績に有意差はなく、多変量解析でも overall survival (OS) や再発、NRM で年齢は有意な影響を与えなかった。
 - ⑥ Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) は、60～75歳の372名のMDS患者で低線量の total body irradiation (TBI) + fludarabine (FLU) による移植成績の後方視的検討を行っているが、累積のNRMは27%であり、60～64、65～69、70～75歳の年代間でその差がないことを報告している³⁶⁾。
 - ⑦ Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) のMDSに対して同種移植を施行した60～69歳の651名の後方視的解析では、60歳～64歳までの449名と65歳以上の202名の間でOS、再発などに伴う死亡やNRMに有意差を認めなかったとしている³⁷⁾。
 - ⑧ これまでの報告では60歳以上の移植成績は若年層と比して有意な差異を示しておらず、MDSの移植においては暦年齢のみで移植の適応は判定できないと考えられる。

2. PS

- ① PSは身体活動度の指標であり、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PSやKarnofsky PS (KPS) がよく用いられる。AMLの化学療法 (intensive chemotherapy: ICT) においてもPSが不良であることは予後不良因子であり¹⁾、後述のHCT-CIとは独立した予後因子とされる³⁸⁾。また、HCT-CIよりもKPSの方が予後を反映していたとする報告もあり、移植適応の判断には一定の有用性がある³⁹⁾。
- ② 医師がPSを判断する際のばらつきと潜在的なバイアスが避けられず、65歳以上の患者では65歳未満の患者に比べてPSは悪く判定される傾向にあると言われている ($p=0.04$)⁴⁰⁾。
- ③ PSは暦年齢と関連はなく ($r<0.01$; $p=0.99$)、暦年齢ではPSを予見できない³⁸⁾。
- ④ 身体活動度をより正確に評価できる代替のツールとして、自記式の国際標準化身体活動質問票 (international physical activity questionnaire) を用いた身体活動量の評価がMoffitt Cancer Center & Research Instituteの238名のMDSを含む造血器疾患患者で行われている。移植前のMETs・時/週^{*1}を指標に低活動(61名)・中等度活動(70名)・高度活動(107名)の3群に分類され、3群間で年齢、性別、KPS、病状リスク、HCT-CI、前処置の強度、前治療回数、肺機能などでは有意差はなかったが、同種移植後6か月のOSは低活動性で73%・中等度活動性で81%・高度活動性で91%と有意差がみられ ($p=0.0033$)、また身体活動度が高いとNRMが低下する ($HR=0.07$, $p=0.0127$) と報告している⁴¹⁾。

*1 METs (metabolic equivalents) は活動・運動を行った時に安静状態の何倍のカロリー消費をしているかを表す。身体活動におけるエネルギー消費量を座位安静時代謝量 (酸素摂取量で約3.5 ml/kg/minに相当) で除したもので、METs・時とは、運動強度の指数であるMETsに運動時間を乗じたものである。

3. Frailty

- ① Frailtyの定義は様々だが、脆弱性や予備能力が低下している状態を示し、気力の低下などの精神的な変化も含まれる。日本老年医学会はfrailtyをフレイルと日本語訳にすることを2014年5月に提唱している⁴²⁾。
- ② フレイルの評価は、高齢者が多いMDSでは、生物学的年齢を評価する指標の一つとして、その重要性が増している⁴³⁾。
- ③ フレイルを評価する指標としては虚弱評価尺度 (frailty index: FI)、日常生活動作 (activity of daily

living: ADL)、手段的日常生活動作 (instrumental activity of daily living: IADL) などがある。

- ④ Johns Hopkins University は、50歳以上の166名の患者の移植前評価で、25%の患者においてFIを構成する5つの尺度(歩行速度・握力・身体活動・疲労感・体重)の中で3つに何らかの問題があると報告している。同種移植前にADLが大幅に低下している患者は少ないが、IADLについては40%の患者で、7つの項目^{*2}中少なくとも一つの項目で他者に依存しているか、またはできないものがあると報告している⁴⁴⁾。
- ⑤ University of Chicagoは50～73歳(中央値58歳)の203名の患者に対してCGAを施行している。IADLとHCT-CIスコアに注目し、IADLは7項目中少なくとも一つの項目で他者に依存している、あるいはできない項目がある場合を1点とし、またHCT-CIスコア3点以上を1点として、両方とも問題ない(0点)、どちらか問題あり(1点)、両方とも問題あり(2点)の3群で移植成績を報告している。それぞれの群の2年のOSは両方とも問題ない群で62%、どちらか問題あり群は44%、両方とも問題あり群では13%と層別化可能であり、特に60歳以上の患者ではそれぞれ62%、29%、0%とその差は顕著であり、CGA評価の重要性を指摘している⁴⁵⁾。
- ⑥ 臨床的な観点と生理学的測定(握力、椅子からの立ち上がり、4m歩行など)で評価されたフレイルが、IPSS-R、Charlson comorbidity scoreとともに全生存の独立した予後因子であったとの報告があるが、実臨床でこうした細かいフレイルの評価を行うのは容易ではない^{46, 47)}。Clinical frail scale (CFS)はカテゴリー1 (very fit) からカテゴリー9 (terminally ill) までの9つに分類してフレイルを簡便に評価できる方法であり、カテゴリー4 (vulnerable) 以上の群とカテゴリー3 (managing well) 以下の群で、その生存に有意な差が認められるとしている⁴⁷⁾。
- ⑦ 高齢者における移植の予後は、暦年齢ではなく、生物学的年齢によると考えられている⁴⁸⁾。フレイルや併存疾患の評価は予後予測の一つであり、今後の実臨床に組み入れていく必要があると考えられている⁴⁹⁾。

^{*2} IADLは日常生活を送る上で必要な動作のうち、ADLより複雑で高次の動作を指す。①買い物、②洗濯、③掃除等の家事全般、④金銭管理、⑤服薬管理、⑥交通機関の利用、⑦電話の対応などを尺度の指標としている。

4. 血球減少

- ① IPSS (あるいはIPSS-R)の低リスク群であっても輸血依存性が高度な場合は(特に若年者では)同種移植の施行が検討される¹⁾。
- ② エリスロポエチン製剤(erythropoietin-stimulating agent: ESA)が奏効せず貧血が進行し、累積の赤血球輸血が20単位以上になった場合は、移植を積極的に検討する必要がある⁵⁰⁾。また、頻繁な赤血球輸血を必要とする患者は鉄過剰となるため、移植の時期が遅れるとその予後が悪化する⁵¹⁻⁵⁴⁾。

5. HCT-CI

- ① HCT-CIはcomorbidityの指標で、移植後のNRMやOSなどを予見する指標として有用であり、MACとRICのいずれの移植でも予後判定に用いられている^{55, 56)}。
- ② HCT-CIスコアの検証としては様々な報告があるが、GITMOは2年間の連続した1,937名で前方視的検討を行っている。HCT-CIスコアが0点、1～2点、3点以上で2年のOSはそれぞれ56.4%、54.5%、41.3%、2年のNRMは14.7%、21.3%、27.3%と報告している。HCT-CIでNRMを予見できるものの(c-statistics 064)、スコア3点以上の場合にはNRMを高く見積もっている可能性も指摘されている⁵⁷⁾。
- ③ 本邦における多施設の前方視的な検討で、HCT-CIが4点以上で移植後の予後と相関がみられたとする報告がある⁵⁸⁾。

④ HCT-CI/Age

FHCRCによる様々な造血器疾患の3,033名を対象とした後方視的解析で、19歳以下と比較すると、NRMが患者40～49歳でHR=1.48 ($p=0.04$)、50～59歳でHR=1.75 ($p=0.004$)、60歳以上でHR=1.84 ($p=0.005$)と年代とともに高くなる可能性を指摘している。この結果から従来のHCT-CIのスコアに40歳以上を1点として加味するHCT-CI/Ageが提唱されている。HCT-CI/Ageが0点のMAC、RIC、non myeloablative conditioning (NMA)による移植の移植後2年のOSは66%、66%、67%、1～2点ではそれぞれ66%、66%、67%、3～4点は45%、47%、54%、5点以上は29%、34%、35%と報告している⁵⁹⁾。MDSの移植におけるHCT-CI/Ageの有用性の検証は十分ではなく、今後の課題である。

⑤ MDS-specific comorbidity index (MDS-CI)

MDS患者における新しいcomorbidity indexが提唱されている。イタリアの840名のMDS患者がlearning cohortとして検討され、54%で何らかのcomorbidityが見られた。多変量解析では、comorbidityはnon leukemic death (NLD) ($p=0.01$)とOS ($p=0.02$)にかかわる因子であり、心疾患(HR=3.57)、肝疾患(HR=2.55)、腎疾患(HR=2.44)、肺疾患(HR=1.97)、固形がん(HR=2.61)がNLDに影響する有意な因子とされた。心疾患はスコア2点、中等度から高度の肝障害、重度の肺疾患、腎疾患および固形がんはスコア1点とし、MDS-CIリスクを計算し、0点でlow、1～2点でintermediate、3点以上でhighとすると、learning cohortの840名は、546名がlowに、244名がintermediateに、50名がhighに分類された。Low、intermediate、highの3群間で、OS ($p<0.001$)とNLD ($p<0.001$)で有意差があり、多変量解析でもMDS-CIは、NLD(HR=1.89)およびOS(HR=1.67)に有意にかかわる因子であった。この結果は、ドイツの504名の患者をvalidation cohortとして検証がなされている。さらには後述のWHO-classification-based prognostic scoring

表2. (A) MDS-CIスコア

併存疾患	定義	スコア
心疾患	不整脈* ¹ 、心臓弁膜症* ² 、冠動脈疾患* ³ 心筋梗塞、うっ血性心不全、EF ≤ 50%	2
中～重度の肝疾患	肝硬変、肝線維症 Bil > 1.5 × ULNまたはAST/ALT > 2.5 × ULN	1
重度の肺疾患	DLCOまたはFEV1 ≤ 65% 安静時呼吸困難または酸素吸入が必要	1
腎疾患	血清Cr > 2 mg/dL 透析中、腎移植の既往	1
固形腫瘍	悪性腫瘍の既往 (非メラノーマ性皮膚がんを除く)	1

*¹ 心房細動・心房粗動・洞不全症候群・心室性不整脈

*² 僧房弁逸脱症は除く

*³ 薬物療法、ステント、バイパス術を必要とする一枝以上の冠動脈狭窄

ULN, upper limit of normal; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase;

DLCO, diffusing capacity of the lung carbon monoxide; FEV1, forced expiratory volume.

表2. (B) リスク表

MDS-CI リスク群	点数
Low	0
Intermediate	1～2
High	3以上

(文献6より引用改変)

system (WPSS) の very low、low、intermediate risk で、MDS-CI は OS をそれぞれ層別化できることを示した⁶⁰⁾。この指標は MDS 患者の併存疾患による予後予測であり、移植に限った予後予測指標ではない。このほかに、MDS-CI と IPSS-R で評価することで、予後予測がより明らかになったとする報告や、アザシチジン (azacitidine : AZA) 治療の予後予測に有用であったとする報告がある^{61,62)}。

6. 残存芽球

- ① 移植前の残存芽球の移植成績への影響については、移植時の骨髄の芽球が5%未満のほうが予後がよいと報告されている^{63,64)}。
- ② The University of Minnesota は、18歳～69歳(中央値50歳)のMDS患者84名の検討で、RIC(38%)を含む同種移植の成績を解析している。移植時の芽球が5%未満の1年の再発率とDFSはそれぞれ18%と42%で、移植時の芽球が5～20%の場合、1年の再発率とDFSはそれぞれ35%と19%と報告している⁶⁴⁾。
- ③ 同じグループが、残存染色体異常も予後不良因子であることを報告している⁶⁵⁾。残存染色体異常が0%の場合に対し、残存染色体異常が37～76%の場合5年のOSのrelative risk (RR)は2.9(95% CI 1.2-7.2; $p=0.02$)、77～100%の場合は5.6(95% CI 1.9-19.6; $p<0.01$)としている。また、残存芽球が2%以下でも、残存染色体異常が77～100%の場合、5年のOSのRRは4.4(95% CI 1.1-18.3; $p=0.04$)と報告している。
- ④ 移植前治療を積極的に行うべきか否かについては、移植前に病勢を改善させるメリットと治療の副作用により臓器障害や感染症を生じるリスクを評価の上で慎重に判断する必要があり、その結論は明らかとなっていない⁶⁶⁾。
- ⑤ 70名の高リスクMDSを含む97名の造血器疾患の患者に対して移植までの橋渡し治療としてAZAを投与した第II相試験では、AZAにより寛解または血液学的改善の得られた患者の予後が有意に良好であったが、一方で3名がAZAの副作用のために移植が中止となったと報告している⁶⁷⁾。
- ⑥ Yahngらは移植前にAZAを投与した患者115名についてHMAの投与前と移植時のそれぞれのデータでIPSS-Rを計算したところ、移植時のデータで算出したIPSS-Rの方が予後をよく反映していたと報告している⁶⁸⁾。

7. 染色体異常

- ① MDS患者の50～60%に染色体異常がみられるが、単一の染色体異常としてはdel(5q)やmonosomy7、del(7q)、trisomy8、del(20q)が多い⁶⁹⁾。
- ② IPSSに用いられた3つの染色体核型分類に対し、多数例のMDS患者のデータから5-group分類が提唱された¹⁹⁾。同種移植後の予後もこれらの染色体リスクにより予測され、CK(complex karyotype)やMK(monosomal karyotype)は特に不良であることが分かっている^{70,71)}。
- ③ IPSS poor riskの染色体異常(3つ以上の異常や7番染色体の異常)の移植成績への影響をEBMTが報告しているが、poor riskの染色体があり、芽球が多い場合は極めて予後不良である⁷²⁾。
- ④ IBMTRの報告で、MKについてはその他の染色体異常を有する症例の移植に比べて、NRMは変わらないものの(HR=1.01, $p=0.90$)、移植後の再発のリスクが高く(HR=1.98, $p<0.01$)、その予後は不良(HR=1.67, $p<0.01$)であることが示されている⁷³⁾。
- ⑤ MDS-transplant index (MDS-TRI)
GITMOはIPSS-RとMKの影響を374名のMDS患者で検討している。多変量解析では50歳以上の年齢、IPSS-Rのリスク、3点以上のHCT-CIスコア、MKの有無や寛解導入療法の抵抗性の有無が、移植後OSにかかわる因子であることを見出し、それら因子をスコア化して、MDS-transplant index (MDS-TRI)を提唱している。MDS-TRIにより移植後の5年のOSが層別化でき、low(スコア0～1)では76%、intermediate(スコア2～3)では48%、high(スコア4)では18%、

very high (スコア>4) では5%の4群に分けられると報告している。MKが³あり、IPSS-Rが³very highの場合のスコアは4点となり、移植後の長期生存はほぼ期待できない⁷⁴⁾。

8. 遺伝子異常

- ① MDSでは様々な遺伝子異常が報告されており、その内容は以前から知られていたシグナル伝達・細胞周期・アポトーシスに関わる遺伝子に加えて、最近になって明らかとなったDNAメチル化やRNAスプライシング因子、コヒーシ複合体を構成する遺伝子の異常など多岐にわたる^{75,76)}。
- ② 遺伝子異常がMDS患者の生存に与える影響も複数報告されているが⁷⁶⁻⁷⁸⁾、近年になりMDSに対する移植成績と遺伝子異常との関係も幾つか報告されている⁷⁹⁻⁸¹⁾。
- ③ 報告により若干の齟齬はあるが、基本的に一致しているのはTP53変異をもつMDSは従来のICTへの反応性が不良で、移植成績も極めて不良である点である。
- ④ 一方で、TP53変異はCKを有する症例に多く見られ^{81,82)}、HMAの有効性が期待されている⁸³⁾。
- ⑤ 他に移植成績に影響する遺伝子異常としては、TET2やDNMT3A⁸⁰⁾、ASXL1やRUNX1⁷⁹⁾、RAS系^{81,82)}やJAK2⁸¹⁾が報告されている。また、TP53変異があってもCKがない症例では予後不良因子とならないとする報告もある⁸²⁾。
- ⑥ 低リスクMDS患者ではEZH2が予後に影響し、MD Anderson Cancer Center (MDACC) が提唱したLower risk MDS Prognostic Scoring System (LR-PSS) と組み合わせることにより、低リスク群から29%の予後不良群を抽出できると報告している⁸⁴⁾。
- ⑦ IBMTRは、MDS患者1,514名での解析で、TP53変異、RAS系の変異、JAK2変異および年齢、治療関連性のMDSやPLT数および芽球の割合で移植後の成績を予測できるとの報告している⁸¹⁾。TP53変異は全体の19%に認められ、TP53変異なしと比較して生存期間が短く、また再発までの期間も短い($p<0.001$)。TP53変異がなく40歳以上の場合でRAS系変異があると、再発リスクが高くなるため、生存期間が短くなる($p=0.004$)。JAK2変異があると、TRMが高くなるためやはり生存期間が短くなる($p=0.001$)。(図1参照)

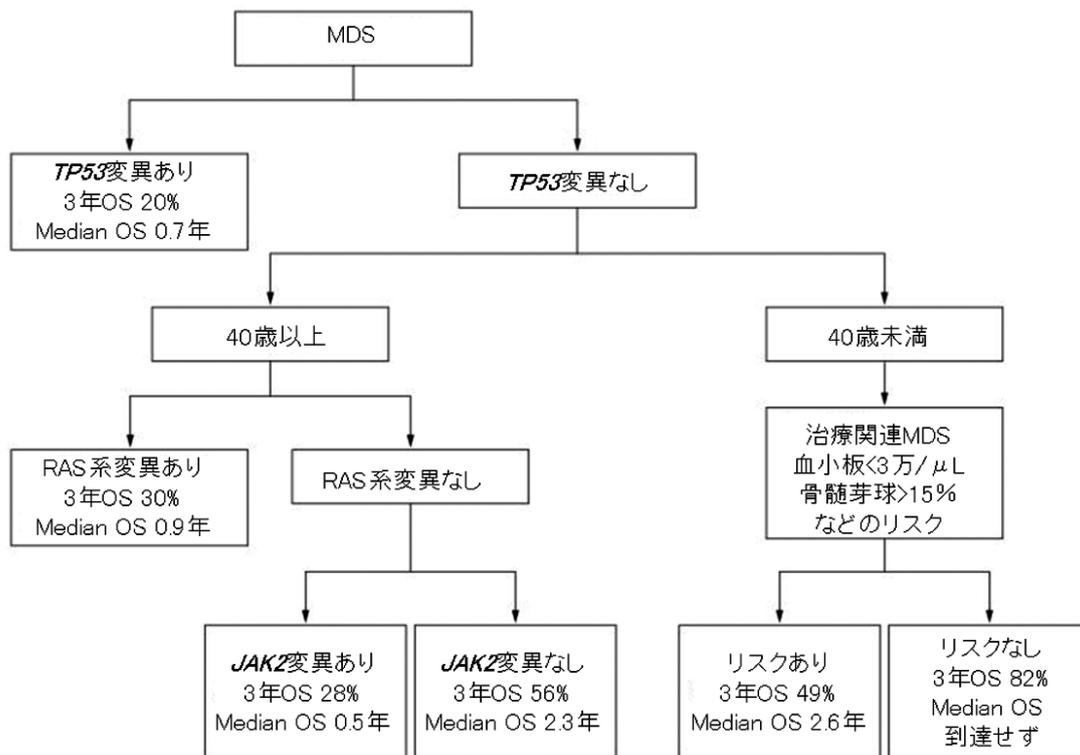


図1. 遺伝子異常と臨床データに基づく予後予測 (文献81より引用改変)

9. 鉄過剰

- ① 鉄過剰状態は前処置に伴う鉄由来のフリーラジカルによる臓器障害や造血への悪影響のため、移植成績を悪化させると言われている⁵⁰⁾。
- ② 移植前のフェリチン値がNRMの独立したリスクであることも報告されている^{85,86)}。
- ③ 移植前の鉄キレート剤使用に関する前方視的な研究はないが、MACによる移植を予定する患者においては、移植前に鉄キレート剤を投与してフェリチン値を低下させることに一定の有用性があると推定されるが、腎機能障害などの鉄キレート剤の有害事象に留意して慎重に投与する必要がある。
- ④ 最近のメタ解析では、フェリチン値が500 µg/L程度であっても予後に影響を及ぼし得ると報告している⁸⁷⁾。
- ⑤ MRIで評価した肝臓の鉄蓄積量は移植成績とは相関がないことも指摘されていて、フェリチン値は鉄過剰以外のファクターも反映している可能性もある⁸⁶⁾。
- ⑥ 移植前の赤血球輸血の総量が20単位を超える症例では、できる限り移植前に鉄キレート療法を開始すべきと考えられる⁵⁰⁾。

10. その他

- ① CIBMTRは、移植前のCRPが10 mg/L以上($p=0.008$)あるいは血清アルブミン値が3.5 g/dL以下の場合はNRMが上昇するという報告している⁸⁸⁾。

IV. 予後分類

1. 概説

- ① 1997年に提唱されたIPSSは、FAB分類に基づくMDSの予後解析であり、WHO分類ではMDSの範疇には含まれないCMMLやRAEBtも解析対象に含まれている²⁰⁾。1997年の当時は支持療法以外の治療はなく、自然経過での予後予測としてIPSSが開発された。
- ② 2005年にWHO分類を基として提唱されたWPSSは、WHO分類による病型、染色体異常および輸血依存性をスコア化し、その合計点で予後と相関する5つのリスク群に分類するものである⁸⁹⁾。その後、貧血の有無を用いた改良版WPSSが報告された⁹⁰⁾。
- ③ IPSSは診断時点での予後予測を目的としているが、WPSSは経過中のどのタイミングにおいても予後予測することができる。
- ④ Revised IPSS (IPSS-R)は新しい5つの染色体異常カテゴリーとIPSSを基に改訂されたもので、IPSSではlow/intermediate-1/intermediate-2/highの4つのリスク群であったが、IPSS-Rではvery low/low/intermediate/high/very highの5つのリスク群に拡大された⁷⁴⁾。
- ⑤ 近年、MDSの発症にゲノム異常が関与していることが明らかとなっており、予後との関連についても多数報告がされている。今後、遺伝子異常も含めた予後分類が提唱され、治療方針の決定に寄与することが考えられるが、現在の実臨床において、遺伝子異常を全例で調べられるような状況にはない。

2. International Prognostic Scoring System (IPSS)

- ① IPSSは骨髄中の芽球比率、染色体異常、血球減少をきたしている血球系の数をそれぞれスコア化し、low/intermediate-1 (int-1)/intermediate-2 (int-2)/highの4つのリスク群に分類する²⁰⁾。
- ② IPSSは診断時からの自然経過による予後予測をするもので、多剤によるICTが行われた患者は解析から除外されている。

- ③ Low/int-1/int-2/highの生存期間中央値はそれぞれ5.7/3.5/1.2/0.4年と報告されている。移植後の予後との関連についてはFHCRCの241名の検討で⁹¹⁾、int-1/int-2/highのNRMは42%/51%/37%と差がなかったが、再発率2%/17%/38%、5年DFSは56%/32%/24%と有意差がみとめられた。
- ④ 低リスクMDSの患者を対象に、MDACCが提唱したLower risk MDS prognostic scoring system (LR-PSS)は低リスクMDSから病型進行する予後不良群を抽出できる⁹²⁾。IPSSがlow/int-1の856名の解析で、染色体異常、年齢、Hb、PLT、骨髄中芽球割合をスコア化し、その合計スコアでカテゴリー1から3に分類するものである。生存期間の中央値は、カテゴリー1で80.3ヵ月、カテゴリー2で26.6ヵ月、カテゴリー3で14.2ヵ月であった。IPSSがlow/int-1症例においても、LR-PSSのスコアが高い場合は早期の介入が望まれる。

3. WHO-classification-based prognostic scoring system (WPSS)

- ① WPSSはWHO分類による病型、染色体異常、輸血依存性をスコア化し、その合計点で予後と相關する5つのリスク群(very low/low/intermediate/high/very high)に分類するものである⁸⁹⁾。
- ② その後、主観的要素のある輸血依存性の代わりに高度貧血の有無(男性<9 g/dL、女性<8 g/dL)を用いて同等の予後予測可能とする改良型WPSSが報告された⁹⁰⁾。
- ③ 2008年にはWPSSは移植後予後と関連することが報告され、very lowとlow/intermediate/high/very highの移植後5年OSはそれぞれ、80%/63%/40%/16%とされている⁹³⁾。
- ④ 2015年には中国の60名のMDS患者において、WPSS移植による移植後の予後予測について検証がなされ、very lowとlow/intermediate/high/very highの移植後3年OSは100%/61%/37%/18%、累積の再発率は12%/24%/38%/59%、累積のNRMは0%/6%/12%/26%と報告されている⁹⁴⁾。

4. Revised IPSS (IPSS-R)

- ① 2012年に新しい5つの染色体異常カテゴリーと骨髄芽球比率、Hb、好中球、PLTの程度を取り入れてIPSSがIPSS-Rとして改訂された²¹⁾。IPSS-Rは年齢、PS、血清フェリチン、LDH値、 $\beta 2$ ミクログロブリンを補助因子として1つのみの因子により補正が許容されたシステムである。
- ② IPSSからIPSS-Rで評価しなおすと65%の症例でリスク分類が変更となり、6%でよりリスクの低い群に59%でよりリスクの高い群に変更になった⁷⁴⁾。
- ③ IPSS-Rによるリスク分類と移植成績については単施設の1,088名の患者で検討されており、移植の有益性はIPSS highおよびvery highで認められている。生存期間中央値はhigh riskで移植群40ヵ月と非移植群19ヵ月($p<0.05$)、very high riskで移植群31ヵ月と非移植群12ヵ月($p<0.05$)でいずれも移植群で有意に生存が延長された。一方、intermediateで移植を受けた35名の生存期間中央値は54ヵ月、移植を受けなかった202名の生存期間の中央値は34ヵ月で有意差は認められなかった($p=0.079$)⁹⁵⁾。
- ④ 本邦では移植、非移植とも含むMDS患者186名についての解析でIPSS-R intermediateはlowに近い可能性が指摘されており⁹⁶⁾、IPSS-R intermediateの治療方針は特に今後の検討課題と考えられている。
- ⑤ 最近のInternational Working Group for the Prognosis of MDS (IWG-PM)の7,212名の未治療のMDSの検討では、IPSS-Rのスコア3.5点をcut-off値として、lowとhighの2群に分類すると予後判定や治療の判断に有用であるとの報告がある¹⁹⁾。

5. Cytogenetics in revised international prognostic scoring system (C-IPSS-R)

- ① 367名の移植を受けたMDS患者について、IPSS-Rで用いられる染色体核型のリスク区分(very goodは除く、good/intermediate/poor/very poor)で解析が行われた⁷⁰⁾。多変量解析でpoorないしはvery poorに分類された患者では移植後4年OSが有意に不良で(poor群32% $p=0.009$ 、very poor群10% $p=0.002$)、累積再発率も有意に高かった(poor群52% $p=0.004$ 、very poor群60%)

$p=0.060$)。Intermediate群はpoor+very poor群と比べて累積再発率が有意に低かった(17% vs. 55% $p=0.0025$)。また、intermediate群において、MKを有する群はMKでない群に比べて累積再発率が明らかに高かった(63% vs. 28%, $p=0.006$)が、OSでは差はなかった(29% vs. 45%, $p=0.282$)。染色体核型リスク区分が移植後の予後予測に有用であることが示唆された。

6. French prognosis scoring system (FPSS)

- ① フランスMDSグループGFMは、AZA治療でもIPSS-Rのリスク分類は有用であること、また、AZAで治療した282名のhigh risk MDS患者の予後予測因子を解析し、PSとIPSSのintermediateやpoorの染色体異常、末梢血中芽球出現、8週間で4単位以上の輸血依存性がOSに影響すること、これら因子をスコア化しhigh(生存期間中央値が6か月)、intermediate(15か月)、low(未達)の3つに分類できることを示している^{97,98)}。

7. CIBMTR リスク

- ① IPSSやIPSS-Rはいずれも同種移植に特化した予後予測ではないことから、CIBMTRはMDSの同種移植の予後予測モデルを提唱している⁹⁹⁾。
- ② 2,133名のMDS患者に対する同種移植で、1,151名のMDS患者がtraining cohortとして検討され、577名がvalidation cohortとして検証がなされている。
- ③ 年齢、KPS、染色体、移植時の末梢血の芽球%やPLTでスコア化して、lowからvery highの4群にわけ、移植後3年のOSが、lowで71%、intermediateで49%、highで41%、very highで25%と報告している(表3参照)。

表3. (A) CIBMTRスコア

予後因子	スコア		
	0	1	2
年齢	18～29	30～49	≥ 50
KPS %	90～100	<90	
染色体	Very good, -Y and del(11q); Good, normal, del(5q), del(12p), del(20q), and double including del(5q); Intermediate, del(7q), +8, +19, i(17q), and any one or two abnormalities;	Poor, -7, inv(3), t(3q), del(3q), double including -7/del(7q), any three abnormalities; Very poor, more than three abnormalities.	MK
末梢血の芽球 %	≤ 3	>3	
PLT / μ L	> 50,000	≤ 50,000	

表3. (B) リスク表

CIBMTR リスク群	点数
Low	0～1
Intermediate	2～3
High	4～5
Very high	6以上

(文献99より引用改変)

V. 移植のタイミング

1. 診断時の予後予測スコアリング

- ① 同種移植は、MDSに対して唯一治癒が期待できる治療であるが、高齢者に多い疾患のため、併存疾患や臓器機能などからその適応と判断される症例は限られており、また、高いNRMが問題である。このため、いかに移植前の時間を長くし、病勢を悪化させずに移植できるのか、移植施行のタイミングを見極めなければならない。
- ② 同種移植の適応とタイミングに関してはマルコフモデルを使用した解析が知られている^{23-25,100}。
- ③ IBMTRの報告では、HLA一致血縁者間移植を施行した場合、IPSS int-2/highの患者では診断後の速やかな移植によってその予後が改善されるが、IPSS low/int-1の症例では移植までの時間が延びるほど生存期間が延長するとしている²³。この研究は60歳以下のMACによる移植の結果であるが、最近の報告では、60～70歳のRICによる前処置で移植を受けた患者においても、IPSS int-2/highでは移植群の生命予後期待値が非移植群に比し有意に良好であった(移植群36ヶ月 vs. 非移植群28ヶ月)。
- ④ 一方、low/int-1の移植群の生命予後期待値は非移植群より不良で(移植群38ヶ月 vs. 非移植群77ヶ月)、これはquality of life (QOL)で補正を行っても同様の結果であることが示されている²⁴。
- ⑤ 最近のIPSS-Rを用いた検証でも、MACとRICを含む移植で、high以上の患者においては早期の移植で予後が改善し、intermediateまでの患者は移植時期が遅くなるほど予後が良いと報告されている²⁵。
- ⑥ 前方視解析としてフランスのグループが、50～70歳のhigh risk群を対象にHLA一致ドナーがいる場合は、6か月以内に移植を目指し(ドナーあり群)、それ以外は原則移植を施行せずに(ドナーなし群)比較している。ドナーあり群(112名)では81名(72%)に、中央値8か月(6～11か月)で移植が施行されていて、ドナーなし群(50名)でも11名でミスマッチ移植や臍帯血移植が施行されている。4年OSはドナーあり群で37%、なし群で15%($p=0.02$)と、ドナーあり群で良好であったが、早期の高いNRMのため、生存率にその差が見られたのは2年経過後であった¹⁰¹。
- ⑦ 前方視的比較試験としては、50～75歳の高リスク群を対象に、ドナーの有無によって移植群もしくは、HMAとbest supportive care (BSC)での比較(米国BMT CTN1102、NCT02016781)、55～69歳のIPSS int-2/highの患者を対象にAZA群とRICによる前処置の移植群との比較(ドイツ、NCT01404741)が現在進行中である^{102,103}。
- ⑧ 以上を総合すると、診断時IPSS int-2/highまたはIPSS-R high/very highでは、診断後速やかな移植の施行が望ましいと言える。(図2参照)
- ⑨ 一方、診断時IPSS lowについては、予後不良因子《予後不良染色体、生命危機を及ぼす汎血球減少(好中球 $< 300/\mu\text{L}$ やPLT $< 30,000/\mu\text{L}$ など)、高頻度の輸血)がある場合は、早急に移植を検討する必要がある。
- ⑩ 予後不良因子がない場合は、病状進行時が移植を考慮するタイミングとされている(図3参照^{3, 50, 104-106})。
- ⑪ 好中球減少やそれに伴う繰り返す感染エピソード、PLT減少と出血傾向、輸血回数の増加など病状が進行する時は、白血病化する前に移植を設定できるように準備しておくことが必要とされる¹⁰⁷。
- ⑫ 低リスク群のMDSに関しては、MDACCが提唱するPLT減少の程度、年齢、骨髄中芽球比率および染色体異常を加味した予後予測LR-PSSがあり、IPSSがlowまたはint-1であっても、LR-PSSがhigh riskの場合は早期の移植適応を考慮すること望ましいとされている⁹²。
- ⑬ さらに、同グループは低リスクMDS患者ではEZH2が予後に影響し、LR-PSSに組み合わせることにより、低リスク群から29%の予後不良群を抽出できると報告している⁸⁴。

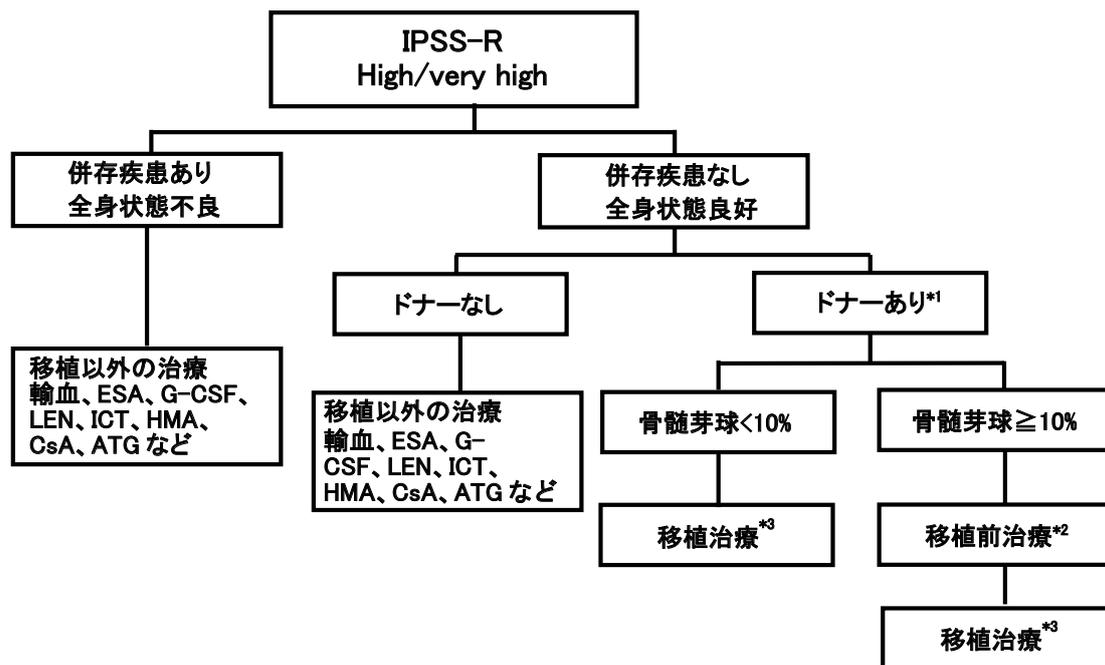


図2. 造血幹細胞移植の臨床決断（高リスク群）（文献12、16より引用改変）

*1 移植のドナーとしては標準的にHLA一致血縁ドナーが第一選択となり、次にHLA一致非血縁ドナーが候補となる。これらが得られない場合には代替ドナーとして臍帯血やHLA不一致血縁（HLA半合致を含む）、HLA不一致非血縁ドナーなどを候補に考える。非血縁ドナーからの移植はコーディネートに時間を要するため、HLA一致血縁ドナーが得られない場合に、患者の状態によっては臍帯血移植やHLA不一致血縁（HLA半合致を含む）移植を優先することも検討され得る。

*2 ハイリスクMDSにおいてドナーが存在し計画的に同種移植ができる症例については、可能な限り、骨髄の芽球の割合を10%未満に減じるような手段を講じることを推奨している。

*3 患者に重篤な併存疾患がなく、全身状態が良好であれば、移植を検討する。暦年齢のみで移植の適応は判断しない。

ESA, erythropoietin stimulating agent; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; LEN, lenalidomide, ICT, intensive chemotherapy; HMA, hypomethylating agent; CsA, cyclosporine; ATG, anti-thymocyte globulin.

2. 移植以外の治療が奏効しない場合

① ESA

ESAが奏効せず、貧血が漸次進行し累積赤血球輸血が20単位以上の場合には移植を検討する⁵⁰⁾。移植が遅れると鉄過剰のリスクが増加し、移植後の予後が悪化するとされている⁵¹⁻⁵⁴⁾。

② レナリドミド (lenalidomide: LEN) : 5q-症候群に対するLEN療法が奏効を失った場合は移植を検討する⁵⁰⁾。

③ ICT

ICTが奏効せず、芽球が10%以上となった場合やICT後1年以内の再燃例も移植を検討しなければならないが、移植前のより良い治療方法については今後の臨床研究が必要である⁵⁰⁾。

④ HMA

HMAが奏効を失った場合のOSの中央値は6ヶ月未満であり、移植を施行した場合のOSの中央値は19ヶ月で、移植以外の治療やBSCと比較して良好である¹⁰⁸⁾。このため、診断時riskがlowであっても、HMAが奏効を失った場合は移植を考慮する。

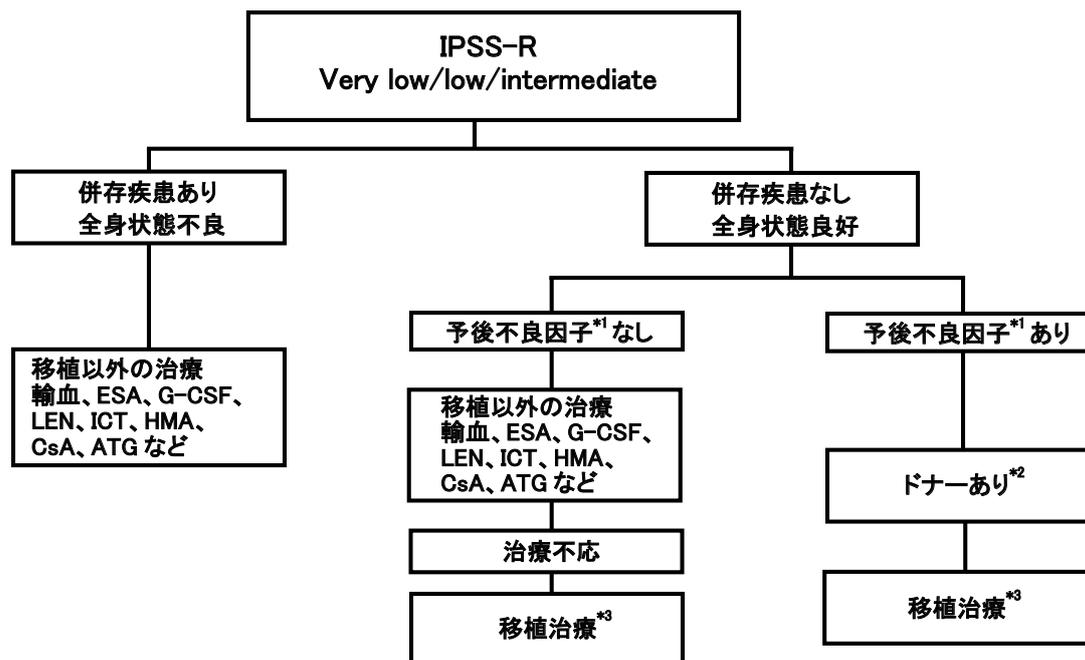


図3. 造血幹細胞移植の臨床決断（低・中間リスク群）（文献12、16より引用改変）

*1 予後不良因子としては、予後不良染色体、末梢血芽球 $> 50\%$ または骨髄芽球 $> 15\%$ 、生命危機を及ぼす汎血球減少（好中球 $< 300/\mu\text{L}$ 、PLT $< 30,000/\mu\text{L}$ ）、輸血回数 > 2 単位/1か月が6ヶ月継続など。予後不良染色体や芽球の増加がない場合は、分子遺伝学的検査を検討する。

*2 移植のドナーとしては標準的にHLA一致血縁ドナーが第一選択となり、次にHLA一致非血縁ドナーが候補となる。これらが得られない場合には代替ドナーとして臍帯血やHLA不一致血縁（HLA半合致を含む）、HLA不一致非血縁ドナーなどを候補に考える。非血縁ドナーからの移植はコーディネートに時間を要するため、HLA一致血縁ドナーが得られない場合に、患者の状態によっては臍帯血移植やHLA不一致血縁（HLA半合致を含む）移植を優先することも検討され得る。

*3 患者に重篤な併存疾患がなく、全身状態が良好であれば、移植を検討する。暦年齢のみで移植の適応は判断しない。

ESA, erythropoietin stimulating agent; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; LEN, lenalidomide, ICT, intensive chemotherapy; HMA, hypomethylating agent; CsA, cyclosporine; ATG, anti-thymocyte globulin.

VI. 前処置前の治療

- ① 前処置前治療としては、HMA・ICTの施行や、BSCのみといった方法があるが、どの症例にどの前治療を選択したらよいかは明らかではない。少なくとも移植前の芽球の量が少ないほうが移植後の予後が良好であることが示されている。
- ② Warlickらは、移植前の骨髄芽球が5%以下と腫瘍量が少ない場合、腫瘍量が5%以上の群と比較して、再発率は低く、OSも良好であったと報告している⁶⁴⁾。しかしながら、このような後方視的な検討では、前処置前の治療介入を行った群では合併症が生じて移植を実施できなかった症例が除外され、治療反応性が良い症例のみ選別されている可能性があることに留意する必要がある⁵⁰⁾。
- ③ 国際的なガイドラインでは、high risk MDSにおいてドナーが存在し計画的に同種移植ができる症例については、可能な限り、骨髄の芽球の割合を10%未満に減じるような手段を講じることを推奨している¹⁰⁹⁾。
- ④ HMA
HMAを移植前に投与した症例の後方視的な研究はこれまでに多数報告されており、HMAで奏効

を得た症例では移植後の予後が良好である可能性が指摘されている¹¹⁰⁾。とくに、AZA scoreなどでHMAが奏効する可能性が高い症例では、その予後が良好であると報告されている¹¹¹⁾。しかしながら、橋渡し治療としてのHMA投与は慎重であるべきで、現時点ではあくまで臨床試験や前方視的に全例登録し、どのような症例でメリットが得られるかを予測する因子を同定していくべきであると考えられている⁵⁰⁾。また、HMAにより奏効が得られた症例に対して、早々に移植すべきかについては議論のある所ではあるが、少なくとも6サイクルを超えて奏効が見られない症例については早期に移植を検討すべきである⁵⁰⁾。

⑤ ICT

芽球の増加したMDSに対するde novo AML向けのICTは一般的には奏効率は低く、一方で、骨髄抑制などに伴う治療関連死亡率は高いといわれおり、これまでの後方視的解析のデータを見ても、移植前のICTが移植後の予後を改善するかどうかは明確ではない⁵⁰⁾。特に、複雑核染色体異常を有するハイリスク症例に対する寛解導入率は著しく不良で、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)の無作為化試験(JALSG MDS200)においても、一般的な化学療法(idarubicin+cytarabine)と低用量化学療法(aclarubicin+少量cytarabine)の比較で前者は寛解導入率が高いが(64.7% vs. 43.9%)、生存については差がないという結果であった¹¹¹⁾。寛解に至った症例に対する地固め療法は、骨髄毒性の遷延などにより実施するメリットは明確でなく、ICTにより寛解に至った症例では地固め療法を実施せず同種移植へ進むことが望ましい⁵⁰⁾。

⑥ HMAかICTかの選択

移植前の治療としてのAZAやdecitabineなどのHMAがICTと同等かどうかについては結論が出ていない。EBMTは進行期MDS患者209名で、移植前のHMAとICTの比較を行い、3年OS(42% vs. 35%)、relapse free survival (RFS)(29% vs. 31%)、再発率(45% vs. 40%)およびNRM(26% vs. 28%)に有意差のないことを報告している¹¹²⁾。FHCRCの後方視的解析でも、移植前のHMA投与は、移植前のICTと同等の効果であった¹¹³⁾。一方、大規模な後方視的研究となるGITMOの1,728例を対象としたIPSS-Rに基づくマルコフモデルを用いた検討では、intermediate以上では移植前にHMAを投与したほうが移植後成績を改善することが示されている²⁵⁾。

⑦ Yakoub-AghaとDeegは、移植前の治療について、患者要因として年齢と合併症、疾患要因として骨髄芽球の比率とハイリスク染色体異常の有無により、治療のアルゴリズムを提案している(表

表4. 移植前治療戦略のアルゴリズム (文献114より引用改変)

患者要因	疾患要因		ICT	HMA	無治療
	骨髄芽球	IPSS 染色体異常			
a) 60歳以上もしくは併存疾患を有する	Any	Any	Possible*1	BO	Possible
b) 60歳未満で重篤な併存疾患がない	<5%	<High risk	NI	BO	Possible
	<5%	High risk	NI	Possible	BO
	5-10%	<High risk	Possible	BO	Possible
	5-10%	High risk	NI	Possible	BO
	>10%	<High risk	BO	Possible	Possible
	>10%	High risk	Possible*2	Possible	BO

BO, best option; NI, not indicated.

*1 暦年齢のみで線引きをするのではなく、併存疾患がなくfitな症例で特に芽球増加を伴う場合は、ICTを考慮して良い場合もあると考えられている。

*2 直ちに移植を施行する場合、移植前にICTを施行する有効性は確認されていない。

- 4参照)¹¹⁴⁾。
- ⑧ 寛解持続期間と骨髄抑制の強さなどを加味した上で、移植までの予定期間が3か月を超えるか否かで判断し、移植までに時間を要する症例ではICTよりもHMAが望ましいとする報告もある¹⁰⁵⁾。
- ⑨ 現在、移植前のHMAとICTについて、治療成功生存期間をエンドポイントとした前方視的ランダム化第II相試験(NCT01812252)が進行中である¹¹⁵⁾。

Ⅶ. 前処置

これまでMDSやAMLに対しては様々な前処置が試みられており、主にMACとRICの2通りに大別される^{116,117)}。

① MAC

従来から用いられている代表的な前処置として、cyclophosphamide (CY; 60 mg/kg/day x 2days) にiv busulfan (iv BU4; 3.2 mg/kg/day x 4days) を組み合わせるiv BU + CYやTBI(分割照射で12Gy)を組み合わせるCY + TBIが挙げられる。比較的若年で、合併症の少ない患者に用いられる。CIBMTRからの報告では、MDSを含む骨髄球系造血器腫瘍患者1,483名で、iv-BU(1,025名)とTBI(458名)の前方視的比較がされていて、移植後2年のOSは56% vs. 48% ($p=0.03$)と有意差があることが示されている¹¹⁸⁾。

② RIC

プリンアナログであるFLUをベースとして、アルキル化剤であるiv BU (≤ 6.4 mg/kg) もしくはmelphalan (MEL; ≤ 140 mg/m²) もしくはCYを加えることで構成される¹¹⁹⁾。低線量TBI(分割照射で8Gy未満)を併用することもある。強度を減弱したことにより、主に60～70歳の比較的高齢の患者や様々な合併症を有する患者に対して用いられることが多い。MDSやAMLに対するMACとRICを比較した多くの臨床試験の結果を解釈すると以下の3つの共通した傾向と結論を見出すことができる^{50, 69, 104, 109, 110, 120)}。

- a) MACに比較してRICのNRMが低い。
- b) MACに比較してRICの再発率が高い。
- c) MACとRICでOSに有意差はない。

③ EBMTはMDSの移植前処置においてMACとRICの優劣を明らかにするために、前方視的多国間多施設共同ランダム化第III相試験を行った¹²¹⁾。BU+CY (MAC) とFLU+BU2 (RIC) を比較したところ、上記に示したこれまでの多くの臨床試験でみられた傾向は確認できたものの、NRM、再発率、DFSおよびOSに有意差は認めなかった。

④ JSHCTの報告をみると、MACによる移植197名とRICによる移植251名の計448名のMDS患者の後方視的検討で、同種移植の成績は、3年のOSがMACとRICで42.7% vs. 44.1% ($p=0.330$)で、day100のNRMは21.3% vs. 15.4% ($p=0.106$)とされており、多変量解析においても前処置の種類はOSにかかわる有意な因子ではなかった¹²²⁾。

⑤ IBMTRは、MDS患者1,514名での解析で、TP53変異、RAS系の変異やJAK2変異の有無における前処置の治療強度と移植成績との関連について報告している⁸²⁾。TP53変異がある症例ではMACとRICで生存率や再発率に差がみられないが、RAS系の変異があると、MACでは再発率に差はないが、RICでは再発率が高くなる(42% vs. 20%, $p<0.001$)。一方、JAK2変異についてはTRMとの関連が指摘されていて、MACとRICともJAK2変異があるとTRMが高くなる。このこ

とから、TP53、RAS系、JAK2の変異のなかで、RAS系の変異がある場合のみでMACによる前処置施行の妥当性があると報告されている。

- ⑥ 今後、MDSの移植におけるMACとRICの適応については、年齢、合併症、全身状態、病期の進行、そして遺伝子変異解析など、個々の患者における要因を十分勘案した上で、選択していくことが重要であると考えられる。
- ⑦ 欧米を中心にtreosulfanを用いた前処置が注目されている^{104, 109, 120}。RICレジメンの一つとしてFLUとtreosulfanを組み合わせた前処置が開発された経緯があるが¹²³、その後の臨床的検討の結果からMACレジメンほどNRMが高くなく、RICレジメンより抗腫瘍効果・再発抑制が期待できる、いわゆる“中間的な”強度の前処置として位置付けられている^{109, 124}。FLU+treosulfanをベースとしたレジメン(treosulfan: 10-14 g/m² day-6～day-4およびFLU: 30 mg/m² day-6～day-2)はMACレジメンと比べて遜色ない高い生着率と完全ドナー型キメリズム達成率を期待できる¹²⁵。MDSまたはAMLを対象とした2011年～2017年に報告されたFLU+treosulfanをベースとした前処置による4つの前方視的研究を見てみると、2年のOSは65～73%、再発率は16～33%、NRMは8～17%であった^{124, 126-128}。このなかで、AMLを除き、MDSだけで解析可能であったNemecekらやRuutuらの成績を見てみると、2年のDFSはそれぞれ88%、67%、2年の再発率は15%、16%であった^{124, 126}。これらの成績は、MDSに対する従来のRICレジメンを用いた移植成績(3年OSは20～48%、DFSは22～40%、NRMは22～37%)¹²⁵と比べると、より低いNRMとより高いOSが期待できる可能性を示している。Treosulfanを用いた前方視的なランダム化試験の報告はまだなく、今後の更なる研究が期待される場所である。なお、treosulfanは本邦未承認である。

Ⅷ. 幹細胞

- ① 造血幹細胞移植のドナーとしては一般的にHLA一致血縁やHLA一致非血縁ドナーが候補となる。これらの代替ドナーとして臍帯血(cord blood: CB)、HLA不一致血縁(HLA半合致を含む)、およびHLA不一致非血縁ドナーなどがある。
- ② CIBMTRの報告によると、HLA一致血縁ドナーとHLA A、B、C、DRB1の8座一致非血縁ドナーからの移植成績はほぼ同等(3年OS 44% vs. 39%, $p=0.27$)であった¹²⁹。しかし、HLA 7/8座一致非血縁ドナーではこれらより成績が劣る(29%, $p<0.05$)とされている。
- ③ 非血縁移植においてドナー年齢が若い(30～32歳未満である)方がその成績が良好とする報告がある^{130, 131}。
- ④ 臍帯血移植(unrelated cord blood transplantation: UR-CBT)はCIBMTRやEurocordとEBMTの報告では3年生存率が30%程度であり、HLA一致血縁または非血縁ドナーからの移植より成績がやや劣るとされた^{132, 133}。
- ⑤ HLA 2座以上不一致やHLA半合致血縁ドナーからの移植(ハプロ移植)が行われるようになってきており、Saberらは3年OSが33%であると報告している¹³⁴。
- ⑥ これらのデータより、MDSにおいても他の造血器疾患と同様に造血幹細胞移植のドナーとしては標準的にHLA一致血縁ドナーが第一選択となり、次にHLA一致非血縁ドナーが候補となる。これらが得られない場合には代替ドナーとしてCBやHLA不一致血縁(HLA半合致を含む)、HLA不一致非血縁ドナーなどを候補に考える。非血縁ドナーからの移植はコーディネートに時間を要するため、HLA一致血縁ドナーが得られない場合に、患者の状態によってはUR-CBTやHLA不一致血縁(HLA半合致を含む)移植を優先することも検討され得る。
- ⑦ 幹細胞ソースとして骨髄(bone marrow: BM)または末梢血幹細胞(peripheral blood stem cell: PBSC)のいずれが優れているかについては、MDSの患者36名を含む228名の血液悪性疾患に対

するHLA一致血縁者間移植においてBMとPBSCの前方視的ランダム化比較試験が行われており、PBSCで有意に生存率が良好であった。症例数が少ない解析ではあるが、この生存率の差はRAなどの早期の病期では顕著でなく、RAEBなどの進行期で明らかな傾向にあったと報告されている¹³⁵⁾。

- ⑧ 一方、後方視的な検討では、PBSCがBMより優れた生存率を示す報告が多く見られる¹³⁶⁻¹³⁹⁾。ただし、不応性貧血などのearly stageや高リスクの染色体異常をもつ例では生存率に差がないとも報告されている¹³⁷⁾。
- ⑨ HLA一致非血縁者間移植においても、MDS患者93名を含む551名の血液悪性疾患でBMとPBSCの前方視的ランダム化比較試験が行われている。PBSCでは生着が早く、慢性graft-versus-host disease (GVHD)の頻度が有意に高かったが、BMでは生着不全のリスクが高く、全体の生存率はBMとPBSCで同等であったと報告されている¹⁴⁰⁾。また、この報告ではMDSのリスク別による差は認めなかった。非血縁者間移植においてPBSCTは慢性GVHDのリスクが高くなるため、その選択には慎重な検討を要する。

IX. 移植成績

- ① 本邦の16歳以上のMDS患者の血縁BMT (related bone marrow transplantation: R-BMT)、血縁PBSC (related peripheral blood transplantation: R-PBSCT)、非血縁BMT (unrelated bone marrow transplantation: UR-BMT)、UR-CBTのソース別の5年OSはそれぞれ56.8%、43.5%、48.3%、38.1%、40歳以上では46.5%、37.4%、44.6%、35.1%と低下すると報告されている¹⁴¹⁾。また、16歳以上の進行期MDS (RAEB/RAEBt)のソース別の5年OSはそれぞれ50.0%、35.9%、42.5%、34.4%、40歳以上では46.1%、32.1%、41.0%、32.9%と報告されている。
- ② 本邦のR-PBSCTの成績はR-BMTと比較して13~15%低下している¹⁴¹⁾。R-PBSCTではR-BMTに比較して早い生着と低い再発率のためDFSは勝ってはいるが、慢性GVHDによるQOLの低下が問題となる¹³⁷⁾。海外のデータではあるが、BMとPBSCをランダム化する大規模比較試験の結果では、両者で2年OSに有意差がなかったと報告されている¹³⁹⁾。
- ③ 本邦のUR-BMTの成績はR-BMTとR-PBSCTの中間に位置する¹⁴¹⁾。非血縁者間移植においてはHLAのアレル適合度が最大の予後因子であり、HLA Cまで適合させた8/8座適合移植の成績は血縁者間移植に匹敵する。
- ④ 本邦のUR-CBTの成績は、R-PBSCTと同程度である。MACによるUR-CBTはHLA7/8適合のURBMT、あるいはHLA1座不適合血縁者間移植成績と同等であり、また、33名と少数例ではあるが、高リスクMDSに限った解析でも、5年のNRMと累積再発はそれぞれ14%と16%で、OSも70%でほかの移植片を凌駕する成績が報告されている^{141, 143, 144)}。一方、RICによるUR-CBTの成績は不良であるが、芽球の少ない寛解期での移植成績は、ほかの幹細胞ソースに匹敵する成績が期待できる^{145, 146)}。
- ⑤ HLA半合致移植はUR-CBTと同様迅速なコーディネートが可能である。HLA半合致移植の方法は、University of Perugiaを中心とした徹底したT細胞除去、Peking Universityで行われている高用量ATG、Johns Hopkins Universityで始められたpost-transplant CY (PTCY)、および兵庫医科大学を中心に施行されている低用量ATGに集約される¹⁴⁷⁾。
- ⑥ 本邦では、低用量ATGまたはPTCYを用いた移植法が多く施行されていて、低用量ATGを用いたHLA半合致移植については国内5施設での第I/II相試験の結果が報告されている¹⁴⁸⁾。MDSを含む34名の進行期造血器疾患の患者でFLU+BU+ATG (Fresenius, 8 mg/kg)で前処置を施行し、97.1%で生着が認められ、grade II~IVの急性GVHDは30.7%、1年のNRMは26.5%、移植時寛解例および非寛解例の1年のOSは62.5%および42.3%と報告されている。

- ⑦ PTCYによるHLA半合致移植については、MDSを含む31名のハイリスクの血液疾患患者に対する国内での臨床試験の結果が報告されている¹⁴⁹⁾。Grade II～IVの急性GVHDは23%、慢性GVHDは15%、1年のOS、再発およびDFSは45%、45%、34%と報告されている。

X. Minimal residual disease (MRD)

- ① MDSにおける移植後のMRDモニタリングに関しては様々な報告があるが、実臨床で簡便に測定できるものは少ない。次世代シーケンサー、マルチカラーフローサイトメトリー(multicolor flow cytometry: MFC)、CD34陽性細胞のキメリズム解析などはいずれも鋭敏なMRDモニタリングが可能と言われているが、本邦で汎用されるには至っていない¹⁵⁰⁻¹⁵³⁾。
- ② *Wilms tumor 1 (WT1)* 遺伝子は、移植前後のmRNAの発現量のモニタリングで予後予測が可能で、簡便性の観点からも移植後のMRDの有力なマーカーの一つと考えられる^{154, 155)}。ただし、これら海外からの報告は測定方法が国内のそれと異なる。
- ③ 本邦からの報告では、末梢血の*WT1*のday30(50コピー/ μ gRNA以上)またはday60(500コピー/ μ gRNA以上)の上昇が再発に、day60の500コピー/ μ gRNA以上を超える上昇が死亡に影響したとしている¹⁵⁶⁾。この報告は、後方視的解析でMDSの症例数が少ない点で注意が必要ではあるが、国内の実臨床で用いられている測定方法であり、測定値をそのまま解釈に取り入れることが可能である。この報告の中で、移植後*WT1*は上昇したが再発を認めなかった症例は、その発現量が100～200コピー/ μ gRNAであったとされており、臨床判断の閾値と推測される。今後更なる評価が必要で、同一測定手法、特に本邦でのエビデンス構築が非常に重要である。

XI. 維持療法

- ① 再発の多くは移植後1年以内にみられるため、早期の維持療法の施行が効果的であると考えられるが、移植後早期に投与できる薬剤は少ない。維持療法としての薬剤は、抗腫瘍効果があり、かつ臓器毒性や骨髄毒性が少なく、さらに移植後早期に投与ができることが必要である。
- ② AZAはこれら要件を満たす薬剤として、抗腫瘍効果に加えて、FOXP3の発現促進を介して制御性T細胞の増加を促しGVHDに対して抑制的に作用しつつ、GVLを保持できる可能性がある¹⁵⁷⁾。
- ③ 再発ハイリスクのAMLやMDSの患者45名に対し、移植後day40から低用量AZAを最大4サイクル投与し、1年OSが77%と比較的良好であったとされている¹⁵⁸⁾。また、移植後AZAを投与することで腫瘍抗原特異的な細胞障害性CD8陽性T細胞が誘導され、DFSの延長することが示されている^{159, 160)}。
- ④ AZA 32 mg/m²を至適用量として5日間投与する「ランダム化第III相試験」が進行中である(NCT00887068)¹⁶¹⁾。
- ⑤ 骨髄CD34陽性細胞のキメリズムに応じてAZA 75 mg/m²を投与する第II相試験の結果では、移植後から血液学的再発までの期間を延長できたが、長期生存率は20%であった¹⁵³⁾。MFCやFISHを利用したMRD測定により、芽球をわずかでも検出した段階でAZAによる介入を行うことで、予後不良の「day100未満のMRD陽性化症例」に対して有望であることが報告されている¹⁶²⁾。
- ⑥ del(5q)に対して治療効果が期待できるLENは免疫調整薬として維持療法にも使用可能と考えられていたが、MDSやAMLを対象とした近年の報告でGVHDのリスクを高める可能性が指摘されていて、現時点では推奨されていない¹⁶³⁾。
- ⑦ 予防的donor lymphocyte infusion (DLI)については、過去の報告においてGVHDが高率に発現し、

長期予後は不良とされていたが、投与細胞数の調整やGVHDに対する管理の進歩などもあり、近年比較的良好な長期生存率も報告されている¹⁶⁴⁾。

- ⑧ 移植後にMFCとWTIの測定を併用してMRDを判定し、早期のDLIを施行することで予後が改善される可能性も報告されている^{165, 166)}。
- ⑨ ヒストン脱アセチル化阻害剤なども含めて、様々な試みがなされているが、現時点では明確なエビデンスはなく、進行中の臨床試験の結果が待たれる¹⁶⁷⁾。

XII. 再発後治療

- ① 移植後再発は極めて予後不良であり、非寛解期移植、予後不良染色体異常、RICなどがその危険因子と言われている⁵⁰⁾。また、60歳以上では移植後再発の可能性が高くなる¹⁶⁸⁾。
- ② 再発後治療の選択肢としては、BSC、ICT、HMAさらにDLIおよび再移植などの細胞療法があるが、これまでに前方視的研究はなく、標準治療については確立されたものはない。
- ③ フランスの報告では、同種移植後に再発したMDS147名の検討で、細胞療法(62名)、ICT(39名)とBSC(46名)の2年のOSはそれぞれ32%、6%、2%であったとしている¹⁶⁹⁾。
- ④ AMLやMDSに対する移植後再発に対し低用量のAZA単剤で治療を行った後方視的研究では9名中5名で奏効、4名で長期生存を得たという比較的良好な結果であった¹⁷⁰⁾。
- ⑤ MDS再発に対するDLIの長期生存率は、event free survivalとして15~31%と報告されている⁵⁰⁾。
- ⑥ 本邦の非血縁者間DLIの成績が最近報告されたが、414名(MDS患者69名を含む)のUR-BMT後の再発に対し、輸注細胞数CD3陽性T細胞 $3.51 \times 10^7/\text{kg}$ のDLIが施行され、cytogenetic/molecular relapseした患者65名中37名(57%)で奏効が見られ、また、hematological relapseした349名中69名(20%)で効果があったとしている¹⁷¹⁾。
- ⑦ DLIとAZAを組み合わせる試みもなされていて、28名のMDSの移植後再発に対するDLIとAZAの併用療法の成績は、2年OSが66%と有望な結果であった¹⁷²⁾。
- ⑧ 再発後の救援療法としてICTの方がHMAよりも有効であり、さらにDLIを併用できた例ではより予後良好であったとの報告もある¹⁷³⁾。
- ⑨ 現時点で移植後再発に対する至適な治療は定まっておらず、実臨床においてはこれまでの治療歴、再発時点でのPSや芽球比率、GVHDの発現状況などを加味して個々の症例ごとに検討する。

XIII. 移植後の鉄過剰

- ① 移植後の鉄過剰状態は予後との相関が報告されており、鉄過剰状態を解除する努力は好ましいが、瀉血と鉄キレート剤のいずれが優れているかについての前方視的報告はなく、結論が出ていない^{50, 69, 174, 175)}。

XIV. Quality of life (QOL) 評価

- ① 60歳以上のAMLやMDSの患者の大多数(97%)は治療により生存期間が延長することより、治療後もQOLが維持されることを、より重視している¹⁷⁶⁾。
- ② 移植前のQOLはPSやcomorbidityとは独立して移植後の生存に大きく関与することもわかっている

る^{177, 178)}。

- ③ 高齢者の多いMDSの移植では前後でQOLを正しく評価し、これを維持していくことが必要となる⁴³⁾。
- ④ QOLの評価尺度として頻用されているSF-36、EORTC-30、FACT-Anは、輸血やESAなどが投与されるとその評価ができないため、MDS患者のQOLの評価のために新たにQUALMS (quality of life in myelodysplasia scale) が提唱された^{179, 180)}。QUALMSはphysical burden、benefit finding、emotional burdenの3要素の計38項目の構成からなり、それぞれ5ポイント評価で(0: 悪い、25、50、75、100: 良い)でスコアが高いほどQOLが良い。回答は10分以内(平均7.5分)で可能であり、結果は従来のEORTC QLQ-C30やFACT-Anと相関性があるほか、輸血依存の有無、Hb8g/dlと10g/dlとの違い、およびIPSS-Rの違いも評価できる。QUALMSはMDSの病態を反映するQOL評価尺度として、移植前後での使用が期待される¹⁷⁸⁾。

XV. その他のMDS

1. 治療関連MDS (therapy related MDS: t-MDS)

- ① t-MDSはWHO分類においてはtherapy-related myeloid neoplasms(t-MNs)に含まれる疾患概念で、その予後は*de novo* MDSと比べて極めて不良で、生存期間の中央値は1年弱とされている¹⁸¹⁾。
- ② CIBMTRは323名のt-MDSを含む868名のt-MNsの患者(移植年齢中央値は40歳)の同種移植後5年のDFSは22%で、再発が31%にみられ、5年の累積NRMは48%と高値であると報告している¹⁸²⁾。多変量解析では、年齢(35歳以上)、予後不良の染色体異常、非寛解のAMLまたはMDSの進展およびHLA一致血縁またはHLA一致非血縁ドナー以外の代替ドナーが、予後不良にかかわる因子で、このすべての因子を持つ場合の5年のOSはわずか4%であった。
- ③ 一方、AZAなどの移植以外の治療成績も極めて不良で2年OSは14%であり¹⁸³⁾、病状の進展する前に同種移植を施行することが一部の症例では予後改善につながるものと思われる^{104, 109)}。
- ④ IBMTRのt-MDS患者311名の解析で、*TP53*変異または*PPM1D*変異は46%でみられたと報告されている⁸¹⁾。*TP53*変異はt-MDSでは38%、*de novo* MDSで14%、*PPM1D*変異はt-MDSでは15%、*de novo* MDSで3%にみとめられ、*TP53*変異は、*TP53*変異なしと比較して生存期間が短い(HR=1.63、 $p < 0.001$)が、*PPM1D*変異は予後への影響は低いとされている。

2. 骨髄線維化を伴うMDS

- ① 骨髄線維化を伴うMDSはIPSSで予後予測は可能とされているが、多くの場合、汎血球減少を呈するため予後不良であり、また、移植後の成績も不良である¹⁸⁴⁾。
- ② 骨髄線維化を伴うMDS患者721名の移植後成績は骨髄の線維化の程度(mild/moderate/severe)に従い、その3年のOSは49%/40%/21%と低下するとの報告がある¹⁸⁵⁾。

3. 低形成MDS

- ① 低形成MDSはIPSSで予後判定は可能であるものの¹⁸⁶⁾、芽球の増多を伴わないケースでは特に再生不良性貧血(AA)との鑑別が難しい^{187, 188)}。高感度フローサイトメトリーにてPNHタイプ血球を検出したり、HLAクラスIアレルの欠失した白血球を検出したりして、AAの診断がつくこともあるが、染色体異常や遺伝子変位の検索を施行しても両者の厳密な鑑別が困難なこともある¹⁸⁸⁾。
- ② 治療は免疫抑制療法が施行される場合もあるが、血球減少の程度や輸血の依存性、免疫抑制療法への反応性により同種移植を考慮する必要がある¹⁸⁹⁾。

参考文献

1. 日本血液学会編：造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版 金原出版，東京，2013，p117-129.
http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_6.html#cq7
2. https://www.jshct.com/organization/ichigen_wg.shtml
3. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:60-87.
4. Brand R, Putter H, van Biezen A, et al. Comparison of allogeneic stem cell transplantation and non-transplant approaches in elderly patients with advanced myelodysplastic syndrome: optimal statistical approaches and a critical appraisal of clinical results using non-randomized data. PLoS One. 2013;8:e74368.
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01404741>
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02016781>
7. 骨髄線維症診療の参照ガイド第4版 平成28年度 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 http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H28/08.pdf
8. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization(WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114:937-51.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-405.
10. Mallo M, Cervera J, Schanz J, et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. Leukemia. 2011;25:110-20.
11. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood. 2015;126:233-41.
12. Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. Blood. 2012;119:5674-7.
13. Strupp C, Nachtkamp K, Hildebrandt B, et al. New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) : Characteristics of refined MDS types. Leuk Res. 2017;57:78-84.
14. Matsuda A, Germing U, Jinnai I. Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2010;34:974-80.
15. Knipp S, Strupp C, Gattermann N, et al. Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome. Leuk Res. 2008;32:33-7.
16. Malcovati L, Della Porta MG, Pietra D, et al. Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. Blood. 2009;114:3538-45.
17. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood. 2011;118:6239-46.
18. Broséus J, Alpermann T, Wulfert M, et al. Age, JAK2 (V617F) and SF3B1 mutations are the main predicting factors for survival in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis. Leukemia. 2013;27:1826-31.
19. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation

- risk in MDS. *Blood*. 2016;128:902-10.
20. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-88.
 21. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-65.
 22. de Witte T, Brand R, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory anaemia with matched related and unrelated donors: delay of the transplant is associated with inferior survival. *Br J Haematol*. 2009;146:627-36.
 23. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579-85.
 24. Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:2662-70.
 25. Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia*. 2017;31:2449-57.
 26. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10:223-32.
 27. Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate-or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:1987-96.
 28. Chihara D, Ito H, Katanoda K, et al. Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan. *J Epidemiol*. 2014;24:469-73.
 29. 通山薫、ほか 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, p102-103, 2004.
 30. Heidenreich S, Ziagkos D, de Wreede LC, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients age ≥ 70 years with myelodysplastic syndrome: A retrospective study of the MDS subcommittee of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:44-52.
 31. Sorrow ML. Comorbidities and outcomes: advancing the field comes at a price. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1721-3.
 32. Onizuka M. Predictive factors for the complication of allogeneic stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki*. 2011;52:659-66.
 33. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol*. 2007;25:1936-44.
 34. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28:1878-87.
 35. Lim Z, Brand R, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:405-11.
 36. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Long-term outcomes among older CIBMTR patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for

- advanced hematologic malignancies. *JAMA*. 2011;306:1874–83.
37. Itonaga H, Ishiyama K, Aoki J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients aged 60 years or older with myelodysplastic syndrome in Japan. *Leukemia Res*. 2017;55:S26.
 38. Sorror M, Storer B, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation–comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008;112:1992–2001.
 39. Guilfoyle R1, Demers A, Bredeson C, et al. Performance status, but not the hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT–CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:133–9.
 40. Broderick JM, Hussey J, Kennedy MJ, et al. Patients over 65 years are assigned lower ECOG PS scores than younger patients, although objectively measured physical activity is no different. *J Geriatr Oncol*. 2014;5:49–56.
 41. Mishran A. Physical activity as a predictor of outcomes in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients. *J Clin Oncol* 2015;33Suppl15:abstract7027.
 42. https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf
 43. Abel GA, Buckstein R. Integrating frailty, comorbidity, and quality of life in the management of myelodysplastic syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e337–44.
 44. Muffly LS, Boulukos M, Swanson K, et al. Pilot study of comprehensive geriatric assessment(CGA) in allogeneic transplant: CGA captures a high prevalence of vulnerabilities in older transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:429–34.
 45. Muffly LS, Kocherginsky M, Stock W, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica*. 2014;99:1373–9.
 46. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
 47. Buckstein R, Wells RA, Zhu N, et al. Patient–related factors independently impact overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: an MDS–CAN prospective study. *Br J Haematol*. 2016;174:88–101.
 48. Karopongse E, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: the past decade. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8:373–81
 49. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy—a systematic review. *Leuk Res*. 2014;38:275–83.
 50. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:1753–62.
 51. Busca A, Falda M, Manzini P, et al. Iron overload in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—quantification of iron burden by a superconducting quantum interference device (SQUID) and therapeutic effectiveness of phlebotomy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:115–22.
 52. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109:4586–8.
 53. Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:195–204.
 54. Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft–versus–host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2009;146:310–6.
 55. Boehm A, Sperr WR, Leitner G, et al. Comorbidity predicts survival in myelodysplastic syndromes

- or secondary acute myeloid leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:945–52.
56. Elsayy M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:1283–1300.
 57. Raimondi R, Tosetto A, Oneto R, et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood.* 2012;120:1327–33.
 58. Nakaya A, Mori T, Tanaka M, et al. Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplantation outcomes? A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1553–9.
 59. Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32:3249–56.
 60. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2011;96:441–9.
 61. van Spronsen MF, Ossenkoppele GJ, Holman R, et al. Improved risk stratification by the integration of the revised international prognostic scoring system with the myelodysplastic syndromes comorbidity index. *Eur J Cancer.* 2014;50:3198–205.
 62. Breccia M, Salaroli A, Loglisci G, et al. MDS-specific comorbidity index is useful to identify myelodysplastic patients who can have better outcome with 5-azacitidine. *Haematologica.* 2012;97:e2.
 63. Runde V, de Witte T, Arnold R, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:255–61.
 64. Warlick ED, Cioc A, Defor T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:30–8.
 65. Trottier BJ, Sachs Z, DeFor TE, et al. Novel disease burden assessment predicts allogeneic transplantation outcomes in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:199–204.
 66. Scott BL, Storer B, Loken MR, et al. Pretransplantation induction chemotherapy and posttransplantation relapse in patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:65–73.
 67. Voso MT, Leone G, Piciocchi A, et al. Feasibility of allogeneic stem-cell transplantation after azacitidine bridge in higher-risk myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemia: results of the BMT-AZA prospective study. *Ann Oncol.* 2017;28:1547–53.
 68. Yahng SA, Jeon YW, Yoon JH, et al. Dynamic prognostic value of the revised international prognostic scoring system following pretransplant hypomethylating treatment in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:522–31.
 69. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood.* 2013;122:2943–64.
 70. Gauthier J1, Damaj G, Langlois C, et al. Contribution of Revised International Prognostic Scoring System cytogenetics to predict outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: A study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Transplantation.* 2015;99:1672–80.
 71. Koenecke C, Göhring G, de Wreede LC, et al. Impact of the Revised International Prognostic

- Scoring System, cytogenetics and monosomal karyotype on outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes: a retrospective multicenter study of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2015;100:400–8.
72. Onida F, Brand R, van Biezen A, et al. Impact of the International Prognostic Scoring System cytogenetic risk groups on the outcome of patients with primary myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a retrospective analysis of the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica*. 2014;99:1582–90.
 73. Pasquini MC, Zhang MJ, Medeiros BC, et al. Hematopoietic cell transplantation outcomes in monosomal karyotype myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:248–57.
 74. Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood*. 2014;123:2333–42.
 75. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011;478:64–9.
 76. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364:2496–506.
 77. Haferlach T, Nagata Y, V Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28:241–7.
 78. Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis. *Br J Haematol*. 2013;160:660–72.
 79. Della Porta MG, Galli A, Bacigalupo A, et al. Clinical effects of driver somatic mutations on the outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2016;34:3627–37.
 80. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:2691–8.
 81. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;376:536–47.
 82. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129:2347–58.
 83. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375:2023–36.
 84. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2012;30:3376–82.
 85. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:799–805.
 86. Armand P, et al. Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol*. 2012;87:569–72.
 87. Pileggi C, Di Sanzo M, Mascaro V, et al. Role of serum ferritin level on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2017;12:e0179016.
 88. Artz AS, Logan B, Zhu X, et al. The prognostic value of serum C-reactive protein, ferritin, and albumin prior to allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic

- syndromes. *Haematologica*. 2016;101:1426–33.
89. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25:3503–10.
 90. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96:1433–40.
 91. Appelbaum FR, Anderson J. Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia*. 1998;12 Suppl1:S25–9.
 92. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22:538–43.
 93. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2008;112:895–902.
 94. Ma L, Hao S, Diong C, et al. WPSS is a strong prognostic indicator for clinical outcome of allogeneic transplant for myelodysplastic syndrome in Southeast Asian patients. *Ann Hematol*. 2015;94:761–9.
 95. Mishra A, Corrales-Yepez M, Ali NA, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2013;88:566–70.
 96. Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. *Int J Hematol*. 2017;106:375–84.
 97. Lamarque M, Raynaud S, Itzykson R, et al. The revised IPSS is a powerful tool to evaluate the outcome of MDS patients treated with azacitidine: the GFM experience. *Blood*. 2012;120:5084–5.
 98. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117:403–11.
 99. Shaffer BC, Ahn KW, Hu ZH, Nishihori T, et al. Scoring System Prognostic of Outcome in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol*. 2016;34:1864–71.
 100. Alessandrino EP, Porta MG, Malcovati L, et al. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2013;88:581–588.
 101. Robin M, Porcher R, Adès L, et al. HLA-matched allogeneic stem cell transplantation improves outcome of higher risk myelodysplastic syndrome A prospective study on behalf of SFGM-TC and GFM. *Leukemia*. 2015;29:1496–1501.
 102. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02016781>
 103. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01404741>
 104. Oran B, Popat U, Andersson B, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13Suppl2:S282–288.
 105. Sockel K, Platzbecker U. When to transplant MDS, and what to do when transplant fails. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:379–385.
 106. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122:2943–64.

107. Brierley CK, Steensma DP. Allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes: does pretransplant clonal burden matter? *Curr Opin Hematol.* 2016;23:167–74.
108. Jabbour E, Garcia-Manero G, Batty N, et al. Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after failure of decitabine therapy. *Cancer.* 2010;116:3830–4.
109. Saber W, Horowitz MM. Transplantation for myelodysplastic syndromes: who, when, and which conditioning regimens. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;478–84.
110. Gyurkocza B, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS: for whom, when and how? *Blood Rev.* 2012;26:247–54.
111. Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, et al. Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol.* 2010;91:97–103.
112. Potter VT, Iacobelli S, van Biezen A, et al. Comparison of intensive chemotherapy and hypomethylating agents before allogeneic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndromes: A study of the myelodysplastic syndrome subcommittee of the chronic malignancies working party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1615–20.
113. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, et al. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 ; 18 : 1211–8.
114. Yakoub-Agha I, Deeg J. Are hypomethylating agents replacing induction-type chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1885–90.
115. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01812252>
116. Martino R, de Wreede L, Fiocco M, et al. Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with < 10 % BM blasts: a report from EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:761–70.
117. Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:203–11.
118. Bredeson C, Lerademacher J, Kato K, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2013;122 : 3871–8.
119. <https://www.jshct.com/memdir/guidelines>
120. Xu F, Deeg HJ. Current status of allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS. *Curr Pharm Des.* 2012;18:3215–21.
121. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC Trial) . *J Clin Oncol.* 2017;35:2157–64.
122. Aoki K, Ishikawa T, Ishiyama K, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning for elderly patients with advanced myelodysplastic syndromes: a nationwide study. *Br J Haematol.* 2015;168:463–466
123. Casper J, Knauf W, Kiefer T, et al. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2004;103:725–31.
124. Nemecek ER, Guthrie KA, Sorrow ML, et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:341–50.
125. Danylesko I, Shimoni A, Nagler A. Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more

- than a BU look-alike. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:5-14.
126. Ruutu T, Volin L, Beelen DW, et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial. *Haematologica*. 2011;96:1344-50.
 127. Gyurkocza B, Gutman J, Nemecek ER, et al. Treosulfan, fludarabine, and 2-Gy total body irradiation followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:549-55.
 128. Sakellari I, Mallouri D, Gavriilaki E, et al. Survival advantage and comparable toxicity in reduced-toxicity treosulfan-based versus reduced-intensity busulfan-based conditioning regimen in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:445-51.
 129. Saber W, Cutler CS, Nakamura R, et al. Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood*. 2013;122:1974-82.
 130. Kroger NM, Zabelina T, de Wreede L, et al. Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings. *Leukemia*. 2013;27:604-9.
 131. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127:260-7.
 132. Gerds AT, Kalaycio ME, Ahn KW, et al. Outcomes after umbilical cord blood transplantation for myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:971-9.
 133. Robin M, Ruggeri A, Labopin M, et al. Comparison of unrelated cord blood and peripheral blood stem cell transplantation in adults with myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning regimen: a collaborative study from Eurocord (Cord blood Committee of Cellular Therapy & Immunobiology Working Party of EBMT) and Chronic Malignancies Working Party. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:489-95.
 134. Saber W, Le Rademacher J, Sekeres M, et al. Multicenter biologic assignment trial comparing reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplant to hypomethylating therapy or best supportive care in patients aged 50 to 75 with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome: Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network #1102 study rationale, design, and methods. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1566-72.
 135. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, et al. Canadian Bone Marrow Transplant Group. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood*. 2002;100:1525-31.
 136. del Canizo MC, Martinez C, Conde E, et al. Peripheral blood is safer than bone marrow as a source of hematopoietic progenitors in patients with myelodysplastic syndromes who receive an allogeneic transplantation. Results from the Spanish registry. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:987-92.
 137. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, et al. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2002;99:4370-8.
 138. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:5074-87.
 139. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood*. 2002;100:1525-31.

140. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med.* 2012;367:1487-96.
141. <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2016/>
142. Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, et al. Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA-mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:780-7.
143. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia.* 2013;27:286-94.
144. Sato A, Ooi J, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with advanced myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:257-61.
145. Uchida N, Wake A, Takagi S, et al. Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:583-90.
146. Oran B, Wagner JE, Defor TE, et al. Effect of conditioning regimen intensity on acute myeloid leukemia outcomes after umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1327-34.
147. Ikegame K, Ogawa H. Current and future status of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki.* 2015;56:289-97.
148. Ikegame K, Yoshida T, Yoshihara S, et al. Unmanipulated haploidentical reduced-intensity stem cell transplantation using fludarabine, busulfan, low-dose antithymocyte globulin, and steroids for patients in non-complete remission or at high risk of relapse: A prospective multicenter phase I/II study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1495-505.
149. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al. HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide after busulfan-containing reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1646-52.
150. Matsuda K, Ishida F, Ito T, et al. Spliceosome-related gene mutations in myelodysplastic syndrome can be used as stable markers for monitoring minimal residual disease during follow-up. *Leuk Res.* 2012;36:1393-7.
151. Fu Y, Schroeder T, Zabelina T, et al. Postallogeic monitoring with molecular markers detected by pretransplant next-generation or Sanger sequencing predicts clinical relapse in patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol.* 2014;92:189-94.
152. Díez-Campelo M, Pérez-Simón JA, Pérez J, et al. Minimal residual disease monitoring after allogeneic transplantation may help to individualize post-transplant therapeutic strategies in acute myeloid malignancies. *Am J Hematol.* 2009;84:149-52.
153. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia.* 2012;26:381-9.
154. Yoon JH, Jeon YW, Yahng SA, et al. Wilms tumor gene 1 expression as a predictive marker for relapse and survival after hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:460-7.
155. Israyelyan A, Goldstein L, Tsai W, et al. Real-time assessment of relapse risk based on the WT1 marker in acute leukemia and myelodysplastic syndrome patients after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:26-33.
156. Ino K, Fuji S, Tajima K, et al. Clinical utility of Wilms' Tumor 1 monitoring in patients with myeloid malignancy and prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:1780-7.

157. Choi J, Ritchey J, Prior JL, et al. In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia. *Blood*. 2010;116:129-39.
158. de Lima M, Giralt S, Thall PF, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer*. 2010;116:5420-31.
159. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2012;119:3361-9.
160. Craddock C, Jilani N, Siddique S, et al. Tolerability and clinical activity of post-transplantation azacitidine in patients allografted for acute myeloid leukemia treated on the RICAZA trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:385-90.
161. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887068>
162. Woo J, Deeg HJ, Storer B, et al. Factors determining responses to azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with early post-transplantation relapse: A prospective trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:176-9
163. Möllgård L, Saft L, Treppendahl MB, et al. Clinical effect of increasing doses of lenalidomide in high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with chromosome 5 abnormalities. *Haematologica*. 2011;96:963-71.
164. de Lima M, Bonamino M, Vasconcelos Z, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusions after moderately ablative chemotherapy and stem cell transplantation for hematological malignancies: high remission rate among poor prognosis patients at the expense of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:73-8.
165. Yan CH, Liu DH, Liu KY, et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;119:3256-62.
166. Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. Comparison of outcomes after donor lymphocyte infusion with or without prior chemotherapy for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2017;96:829-38.
167. Hourigan CS, McCarthy P, de Lima M. Reprint of: Back to the future! The evolving role of maintenance therapy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20 suppl2:S8-17.
168. Kröger N. Allogeneic stem cell transplantation for elderly patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2012;119:5632-9.
169. Guièze R, Damaj G, Pereira B, et al. Management of myelodysplastic syndrome relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A study by the French society of bone marrow transplantation and cell therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:240-7.
170. Jabbour E, Giralt S, Kantarjian H, et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Cancer*. 2009;115:1899-905.
171. Miyamoto T, Fukuda T, Nakashima M, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after unrelated allogeneic bone marrow transplantation facilitated by the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:938-44.
172. Schroeder T, Rachlis E, Bug G, et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions—a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:653-60.
173. Motabi IH, Ghobadi A, Liu J, et al. Chemotherapy versus hypomethylating agents for the treatment

- of relapsed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.*2016;22:1324-9.
174. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. A prospective study of iron overload management in allogeneic hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant.*2010;16:832-7.
175. Sivgin S, Baldane S, Akyol G, et al. The oral iron chelator deferasirox might improve survival in allogeneic hematopoietic cell transplant (alloHSCT) recipients with transfusional iron overload. *Transfus Apheresis Sci.* 2013; 49: 295-301.
176. Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2004;18,809-16.
177. Hamilton BK, Law AD, Rybicki L, et al. Prognostic significance of quality of life in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1235-40
178. Wood WA, Le-Rademacher J, Syrjala KL, et al. Patient-reported physical functioning predicts the success of hematopoietic cell transplantation (BMT CTN 0902) . *Cancer.* 2016;122:91-8.
179. Abel GA, Klaassen R, Lee SJ, et al. Patient-reported outcomes for the myelodysplastic syndromes: a new MDS-specific measure of quality of life. *Blood.* 2014;123:451-2.
180. Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, et al. Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS) . *Haematologica.* 2016;101:781-8.
181. Borthakur G, Estey AE. Therapy-related acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Curr Oncol Rep.* 2007;9:373-7.
182. Litzow MR, Tarima S, Pérez WS, et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010;115:1850-7.
183. Bally C, Thépôt S, Quesnel B, et al. Azacitidine in the treatment of therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (tMDS/AML) : a report on 54 patients by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies (GFM) . *Leuk Res.* 2013;37:637-40.
184. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009;27:754-62.
185. Kröger N, Zabelina T, van Biezen A, et al. MDS Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party (CLWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) . Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica.* 2011;96:291-7.
186. Huang TC, Ko BS, Tang JL, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia.* 2008;22:544-50.
187. Kulasekararaj AG, Jiang J, Smith AE, et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2014;124:2698-704.
188. Nakao S, Gale RP. Are mild/moderate acquired idiopathic aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome one or two diseases or both and how should it/they be treated? *Leukemia.* 2016;30:2127-30.
189. Tong WG, Quintáns-Cardama A, Kadia T, et al. Predicting survival of patients with hypocellular myelodysplastic syndrome: development of a disease-specific prognostic score system. *Cancer.* 2012;118:4462-70.

骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasm: MPN)

I. 2016年WHO病型分類とMPNにおける遺伝子変化

- ① 修正第4版ではMPNに大きな変更点はないが、肥満細胞症 (mastocytosis) がMPNから除外された¹⁾。
- ② MPNにおける遺伝子変化は、*JAK2* 遺伝子以外にも *MPL* や *CALR* 遺伝子の変異が同定されており、*JAK2* V617F、*JAK2* exon12、*MPL* exon10 および *CALR* exon9 における変異などがある^{2,3)}。
- ③ これらはいずれもドライバー変異であり、その頻度はPVでは95 %が*JAK2* V617F、4 %が*JAK2* exon12で、ETでは65 %程度が*JAK2* V617F、25 %が*CALR*、5 %が*MPL*、PMFでは60～65 %が*JAK2* V617F、25～30 %が*CALR*、4～5 %が*MPL* の変異を持つ⁴⁾。
- ④ 一方で、ETおよびPMFでは上記のいずれの変異ももたないtriple negative (TN) の症例が5～10 %みられる。また、ヒストン修飾 (*EZH2* や *ASXL1*) やDNAメチル化 (*TET2* や *DNMT3A*) およびRNAスプライシング (*SRSF2* や *SF3B1*) に関わる変異が知られている⁴⁾。

II. Primary myelofibrosis (PMF)

1. 予後予測モデル

- ① MPNにおけPMFの診断時の予後予測モデルとしては、IPSS (international prognostic scoring system)⁵⁾があり、1) 65歳超の年齢、2) 10 %以上の体重減少や発熱、盗汗などの症状、3) 貧血 (Hb < 10 g/dL)、4) 白血球数増多 (> 25,000/ μ L)、5) 末梢血の芽球 (≥ 1 %) を予後因子として、これらの因子数で生存期間の中央値は11.3年 (因子0個)、7.9年 (因子1個)、4.0年 (因子2個)、2.3年 (因子3個以上) としている。
- ② DIPSS (dynamic IPSS) は診断時以外でも予後予測を可能にしたものであり、DIPSS プラスはDIPSSに、6) PLT ($\leq 100,000/\mu$ L)、7) 予後不良の染色体異常 (複雑核型や+8、-7/7q-、I(17q)、-5/5q-、del(12)、inv(3) や11q23などの異常)、8) 輸血依存の3項目を追加したもので、これら因子の数でlow/int-1/int-2/highの4群に分けられ、それぞれの生存期間の中央値は15.4年/6.5年/2.9年/1.3年となる^{6,7)}。
- ③ 同種移植はPMFの唯一の根治的治療法であるものの、その高いNRMのため、予後予測に基づいてその選択をする必要があるが、DIPSSやDIPSS プラスのいずれでも移植後の予後判定ができる⁸⁾。
- ④ FHCRCの報告によれば、DIPSSのlowおよびint-1では生存期間の中央値に達していないが、int-2で7年、highで2.5年と移植成績の予測は可能であるとしている⁹⁾。また、DIPSS プラスでは、移植後5年OSはlowで100 %、int-1で51 %、int-2で54 %、highで30 %と報告されている¹⁰⁾。
- ⑤ EBMTとEuropean Leukemia NETは、赤血球輸血 > 20単位、脾腫 > 22cm、HLA一致同胞以外のドナー、ECOGのPS > 2、HCT-CI > 3、門脈圧亢進をリスク因子として挙げている¹¹⁾。そのほか、*ASXL1*、*SRSF2*、*EZH2* および *IDH1/IDH2* の変異はPMFの生存率低下と関連があり、特に *ASXL1* 変異はDIPSS プラスと独立した予後不良因子であるため、これらの変異はhigh molecular risk (HMR) とされている¹²⁾。

2. 移植適応

表5に疾患病型とリスク別の移植適応を示す。

PMFの移植適応は以下の通りである¹¹⁾。

表5. 骨髄増殖性腫瘍の移植適応

(1) PMF

DIPPS	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血 ₃ / HLA-allele 1 座不適合の非血縁 ₃ / HLA 1 抗原不適合血縁 ₃
Low	NI	NI	NI
Intermediate-1 ₁	CO	CO	Dev
Intermediate-2 ₂	S	S	Dev
High ₂	S	S	Dev

(2) CMML

CPSS	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血 / HLA-allele 1 座不適合の非血縁 / HLA 1 抗原不適合血縁
Low,intermediate-1	CO	CO	CO/Dev
Intermediate-2, high ₄	S	S	CO

S : standard of care 移植が標準治療である。

CO : clinical option 症例により移植を考慮してもよい。

Dev : developmental 開発中であり臨床試験として実施すべきである。

NI : no indication 移植の適応はない。

*1 Int-1で65歳未満の場合、輸血依存性の貧血、末梢血の芽球が2%以上や+8,-7/7q-,I(17q),-5/5q,12p-,inv(3)や11q23などの染色体異常があれば同種移植を検討する。

*2 DIPSS プラスでint-2またはhighで70歳未満の場合は、同種移植を検討する。

*3 臍帯血などのその他の移植ソースを用いた移植についてのデータは乏しく、臨床研究以外での枠組みでの施行は推奨されていない。

*4 若年者のCMMLにおいては、特にCPSSのint-2やhigh riskでは診断後速やかな移植が望ましいと考えられるが、十分な検証がなされていない。

- ① DIPSS プラスでint-2またはhighで70歳未満の場合は、同種移植を検討する。
- ② Int-1で65歳未満の場合、輸血依存性の貧血、末梢血の芽球が2%以上や+8,-7/7q-,I(17q),-5/5q-,12p-,inv(3)や11q23などの染色体異常があれば同種移植を検討する。
- ③ Lowでは同種移植の適応はない。
- ④ 急性白血病に移行した症例では直ちに同種移植を施行するのではなく、ICT等で寛解または部分寛解到達後の施行を検討する。
- ⑤ HMRやTNの場合は予後が不良でありint-1でも移植の適応と考えられるが、ASXL1とIDH2変異は移植後のprogression free survival (PFS)の低下との関連が指摘されており、こうした変異があると移植を施行してもその予後を改善できない可能性がある¹³⁾。

3. 移植前 JAK 阻害剤

- ① 脾腫や倦怠感や体重減少、発熱、盗汗などの全身症状がある場合には、移植前にJAK阻害剤の投与が考慮されるが、その使用に関しては十分なエビデンスはないため、現時点では臨床試験の枠組みでの使用が望ましい。
- ② 投与する場合は少なくとも移植の2か月以上前に開始し、前処置施行の1週間前程度から慎重に減量、前処置前日までは中止する必要がある¹¹⁾。JAK阻害剤により全身症状が緩和されれば、BSCに比べその予後の改善が期待出来るものの、根治には至らないため、同種移植までの橋渡し治療としての位置づけに変わりはない¹⁴⁾。JAK阻害剤により、脾腫が軽減すれば生着不全のリス

クが軽減し、また、炎症性サイトカインの産生抑制によるGVHD発症のリスクの減少でNRMの低下が期待できる¹⁵⁻¹⁸⁾。

- ③ JAK阻害剤の投与にかかわる問題は、前処置前までにJAK阻害剤を中止する際の離脱症候群である¹⁹⁾。HLA一致ドナーからの移植前にPLT数によりruxolitinibを20～30mg/dayを投与し、移植前に中止するフランスの多施設の前方視的試験においては、23名中10名でruxolitinib中止後3週間以内に心原性ショックや腫瘍崩壊症候群などの致死的な有害事象が報告されており、その原因として急激なruxolitinibの中止や摘脾の影響が推測されている²⁰⁾。その後、前処置直前までruxolitinibを投与した複数の後方視的検討では、有害事象の頻度は低いことが報告されている²¹⁻²³⁾。
- ④ 現在、移植day-67～day-5までruxolitinibを投与して移植後day100での生着不全なしの生存率をプライマリーエンドポイントとする第II相試験が米国で施行中である(NCT01790295)²⁴⁾。

4. 脾腫

- ① 移植前に脾腫をコントロールすることの妥当性については明確なエビデンスはないため、その施行に当たっては臨床研究等の枠組みで個別の症例での判断で施行すべきと考えられている¹¹⁾。
- ② これまでの報告では、脾腫の軽減により生着不全のリスクは軽減できるものの、移植後の生存率の向上にはつながらないとされている^{25,26)}。CIBMTRの10,000名のMDSやMPNの患者の大規模な後方視的検討でも、脾照射、未治療の脾腫および脾腫のない場合に比し摘脾したほうが好中球やPLTの回復が早いものの、移植後の成績は変わらないと報告している²⁷⁾。
- ③ 摘脾は周術期の合併症や死亡率が高く、一方、脾照射は外科的なリスクはないものの、汎血球減少による感染症や出血などの合併症が多いことがその理由と考えられている^{8,11)}。
- ④ 脾照射をRICの前処置直前に施行する試みもあるが、積極的な施行は推奨されていない²¹⁾。

5. 幹細胞

- ① ドナー選択に関して、EBMTの前方視的研究で、HLA一致ドナーとHLA不一致ドナーの比較で1年のNRMは12% vs. 38%で、HLA一致血縁とHLA一致非血縁の比較では1年のNRMは10% vs. 13%と報告されている²⁶⁾。
- ② CIBMTRの後方視的検討では、HLA一致血縁ドナー、HLA一致非血縁ドナー、HLA不一致非血縁ドナーからの移植成績は5年OSでそれぞれ56%、48%、34%と報告されている²⁸⁾。
- ③ EBMTのガイドラインではHLA一致血縁または非血縁ドナーが第一選択となっている¹¹⁾。また、PBSCかBMかの選択については、造血回復の早いPBSCが望ましく、また、CD34陽性細胞は $5.7 \times 10^6/\text{kg}$ 以上でより早い造血回復が期待できるとされる^{21,27)}。
- ④ UR-CBTやハプロ移植などのその他の移植ソースを用いた移植についてのデータは乏しく、臨床研究以外での枠組みでの施行は推奨されていない。
- ⑤ UR-CBTは生着不全のリスクや造血回復不良の懸念があるが、本邦の報告で、SMFを多く含む14名中13名で好中球生着がみられ、その中央値は23日であったとしている²⁹⁾。
- ⑥ Eurocordの報告では、PMFまたはSMFの35名の患者の検討で生着不全は40%の患者でみられている³⁰⁾。
- ⑦ ハプロ移植の報告はさらに限定的であり、MACの前処置でPTCYによるハプロ移植が16名の患者に施行され、1名で生着不全が見られたとしている³¹⁾。

6. 前処置

- ① PMFの前処置についてはMACとRICの前方視的ランダム化研究はなく、最適なレジメンは明確になっていないが、高齢者や併存疾患がある場合はRICが、若年でfitの患者では生着不全や再発のリスクの低減化を目的にMACが選択されることが多い^{8,11,21)}。

- ② MAC移植によるNRMが30～50%と高く、また、PMFは高齢者に多いため、MACの適応症例が必ずしも多くないことから、近年ではRICによる移植の報告が増えている³²⁾。

③ MAC

PMFに対する同種移植は当初はMACが多く、欧米の初期の報告では55名(年齢中央値42歳)のPMF患者に対して、TBIやBUレジメンが施行され、うち4名で生着前死亡、1名で生着不全がみられ、1年のNRMは27%、5年のOSは47%であった³³⁾。

FHCRCは、56名の患者(年齢中央値43歳)に対しCY/TBIまたはBU/CYの前処置にてBM(33名)およびPBSC(23名)による移植成績を報告しているが、HLA一致血縁ドナーからの移植(31名)では全例生着したが、その他のドナー(25名)からの移植では6名(全例BM)で生着不全(26%)がみられた³⁴⁾。3年のOSは58%であり、予後不良因子としてはLille score^{*2}、染色体異常と線維化の程度が挙げられ、BU/CYのほうがCY/TBIより成績が良好であった。

CIBMTRによる289名のPMFの移植成績では、83%にMACが施行されていて、day100までの死亡率はHLA一致血縁ドナーからの移植で9%、HLA一致非血縁ドナーからの移植で33%であったと報告されている³⁵⁾。生着不全はHLA一致血縁ドナーからの移植で9%、HLA一致非血縁ドナーからの移植で20%、5年のOSとPFSはそれぞれHLA一致血縁ドナーからの移植で37%と33%、HLA一致非血縁ドナーからの移植で30%と27%であった。予後良好因子としては、HLA一致血縁ドナーからの移植、KPSが90%以上であること、末梢血に芽球がないことなどが挙げられている。

*2 Lille score; フランスのDupriezらによって報告されたLille分類が、これまで世界的に広く用いられてきたPMFの分類である。1962年から1992年に診断されたPMFの195名の解析で、60歳以上、肝腫大、体重減少、Hb低値、白血球数増加または減少、末梢血blastの増加、男性、PLT低値が予後不良因子であった³⁶⁾。Hb10g/dL未満、WBC 4,000/ μ L未満または30,000/ μ L超のいずれも有する群(high risk)、1つのみ有する群(intermediate risk)、1つも有さない群(low risk)の3群に分けると、生存期間の中央値は13ヵ月、26ヵ月、93ヵ月となった。

④ RIC

EBMTの報告では、103名の患者(PMF63名およびSMF40名、年齢中央値は55歳)に対するBU(10 mg/kg)、FLU(180 mg/kg)およびATGを用いたRICの移植において、2%で生着不全がみられ、11%で追加の造血幹細胞投与が必要であったが、1年のNRMは16%、3年再発率は22%、5年DFSは51%、5年OSは67%であったと報告している²⁶⁾。多変量解析では、HLA不一致ドナーからの移植(HR=2.39, $p=0.01$)、Lille score (high, HR=5.37, $p=0.007$)が高い場合が独立した予後不良因子であった。

CIBMTRの233名の多施設の後方視的解析では、5年のOSは全体で47%、HLA一致血縁ドナーからの移植の5年のOSは56%、HLA一致非血縁ドナーからの移植の5年のOSは46%、HLA不一致血縁ドナーからの移植の5年のOSは34%($p < 0.002$)と報告されている²⁸⁾。また、RICのレジメンに関しては、FLU/MELレジメンがFLU/BUレジメンより成績が良好とされている(RR=0.63, $p=0.06$)²⁸⁾。

7. 移植成績

- ① 本邦の16歳以上のPMF患者のR-BMT(28名)、R-PBSCT(70名)、UR-BMT(121名)、UR-CBT(30名)のソース別の5年OSはそれぞれ67.5%、43.2%、41.4%、26.0%と報告されており、40歳以上では72.9%、42.8%、39.6%、26.0%である³⁷⁾。

- ② JSHCTの多変量解析では、ドナーソースは移植後生存に有意な因子としては抽出されず、PS>2が予後不良因子として抽出されている³⁸⁾。RICが全体の76%を占めるが、MACとNRMやOSに有意な差はみられていない。

Ⅲ. Secondary myelofibrosis (SMF)

- ① これまでにSMFのみの移植を扱ったまとまった報告はない。
- ② 117名のPVまたはETに対して移植を施行したCIBMTRの報告では、約半数が移植時にはSMFに移行していて、80名にはMACが施行されている³⁹⁾。5年のOSはETで55%、PVでは71%で、NRMはそれぞれ40%および22%、5年のPFSは47%および48%と報告されている。
- ③ その他の報告をみても、PVおよびETから移行したSMFはかなりヘテロな疾患群であるが、移植後の成績はPMFよりは良好であるとするものが多い^{40,41)}。
- ④ EBMTは、PVまたはETから移行したSMF(193名)とPVまたはETから移行したAML(57名)の移植後3年のOSは、それぞれ62%および28%で、生存にかかわる因子としてはAMLへの移行、55歳以上の年齢が挙げられ、非血縁者間移植がNRMのリスクとなると報告されている⁴²⁾。
- ⑤ SMFの予後予測モデルとして、MYSEC-PM(Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model)が最近提唱された⁴³⁾。JAK2、CALRおよびMPL変異が検討されたSMFの685名の患者で、Hb<11 g/dL、末梢血の芽球 \geq 3%、CALR変異なし、PLT<150,000/ μ Lや全身症状などの因子で、low(133名、median OSは到達せず)、int-1(245名、median OSは9.3年)、int-2(126名、median OSは4.4年)、high(75名、median OSは2年)の4つのカテゴリーに層別化できるとしている。

Ⅳ. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

- ① CMMLはWHO分類ではmyelodysplastic/myeloproliferative neoplasms(MDS/MPN)に分類される。末梢血および骨髄の単球数と芽球の割合によりCMML-0、CMML-1およびCMML-2に区分され、その予後に3群間で有意な差がみられる⁴⁴⁾。白血球数13,000/ μ Lでproliferative type(CMML-MP)とMDS type(CMML-MD)に分類する。
- ② CMMLの予後予測として、CMML-specific prognostic scoring system(CPSS)⁴⁵⁾のほかに、MD Anderson prognostic score(MDAPS)⁴⁶⁾、Düsseldorf score for CMML⁴⁷⁾、Groupe Francais des myelodysplasies(GFM) scoring system⁴⁸⁾、Mayo prognostic model⁴⁹⁾やMolecular Mayo model⁵⁰⁾などが提唱されているが、いずれも国際的に統一された基準ではない。
- ③ CPSSは2013年に欧州の多施設の558名の患者の後方視的解析から提唱された予後予測システムで、WHOのCMML-1とCMML-2、末梢血白血球数によるFABの亜分類、染色体異常と輸血依存性の4つの因子を用いている⁴⁵⁾。生存期間中央値はlowで61か月、int-1で31か月、int-2で15か月、highで9か月とされ、5年OSはlowで55%、int-1で25%、int-2で10%、highで0%であった。
- ④ 209名のCMML患者の移植成績の多変量解析ではCPSSスコア、KPSと移植ソースが生存に寄与する因子であり、CPSSスコアがint-2/highでは、low/int-1よりも約2倍再発死亡が高いことが示されている。移植後5年のOSはlow/int-1で44%、int-2/highで19%と有意な差が認められた⁵¹⁾。
- ⑤ MDACCは213名のCMMLの患者の後方視的解析で、4つの独立した予後不良因子(Hb<12 g/dL、末梢血の幼若顆粒球の出現、リンパ球増多>2,500/ μ L、骨髄の芽球増多>10%)から

- MDAPSを提唱し、low/int-1/int-2/highの生存期間の中央値はそれぞれ24か月/15か月/8か月/5か月と報告している⁴⁶⁾。
- ⑥ Mayo prognostic modelは末梢血の芽球、Hb < 10 g/dL、PLT < 100,000/ μ Lで3つのカテゴリー(low、intermediate、high)に層別化し、OSの中央値はそれぞれ32か月、18.5か月、および10か月としている⁴⁹⁾。
- ⑦ CMMLではTET2やSRSF2、ASXL1、RAS系(NRAS、KRAS、CBL)などの遺伝子変異が約90%の症例で検出される⁵²⁾。遺伝子変異と予後の関連性はMDSほど多数例での検討は少ないが、ASXL1変異がある症例は予後不良とされており⁴⁸⁾、ほかにRUNX1、NRAS、SETBP1の遺伝子変異がある症例も予後不良とする報告がある⁵³⁾。ただし、移植成績との関連が十分に検討された報告は乏しく、今後の研究が待たれる。
- ⑧ 高齢者のCMMLでは同種移植の適応になりにくく、HMAによる治療が施行されることがあるが、その奏効率は30～40%で、生存期間の中央値も12～37ヶ月であるとされている⁴⁹⁾。
- ⑨ 若年者のCMMLにおいては、特にCPSSのint-2やhigh riskでは診断後速やかな移植が望ましいと考えられるが⁵⁴⁾、移植の成績も必ずしも良好ではない。
- ⑩ EBMTは、513名のCMML(418名が*de novo* CMMLで95名が治療関連CMML)の患者(年齢中央値は53歳)に対する同種移植において、うちMACが249名に、RICが226名に行われており、4年のNRMと再発率はそれぞれ41%と32%で、4年のRFSとOSは27%と33%と報告している⁵⁵⁾。
- ⑪ CMMLの移植成績の向上のため移植前にHMAを投与する試みがあるが、MDACCの報告では、83名のCMML(47名がCMML-1/2で、36名がCMMLから移行したAML)のうち37名でHMAが投与されており、HMA投与群と非投与群の3年のNRMは27% vs. 30% ($p=0.84$)と差はないが、累積再発率は22% vs. 35% ($p=0.03$)と低く、また、3年のPFSも43% vs. 27% ($p=0.04$)と良好であるとされている。しかしながら、3年のOSは45% vs. 39% ($p=0.22$)と有意差はみられていない⁵⁶⁾。
- ⑫ 本邦の16歳以上のCMML患者の移植成績は、R-BMT(59名)、R-PBSCT(60名)、UR-BMT(85名)、UR-CBT(49名)のソース別の5年OSがそれぞれ47.0%、43.2%、32.7%、18.5%で、40歳以上では44.5%、39.5%、26.3%、15.7%と低下すると報告されている³⁷⁾。
- ⑬ JSHCTの最近の報告では、166名のCMMLの患者の検討で、HLA一致血縁移植に比し、UR-BMT(HR=2.05、 $p=0.008$)、UR-CBT(HR=3.8、 $p<0.001$)、HLA不一致の血縁移植(HR=6.18、 $p<0.001$)のOSは不良であることが示されている⁵⁷⁾。また、CMMLの再発や病勢進行に伴う死亡率は4つの幹細胞源で変わらないものの、TRMはUR-CBT(HR=3.32、 $p=0.01$)で高くなることが示されている。

参考文献

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
2. Shammo JM, Stein BL. Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 552-60.
3. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129:680-92.
4. Kirito K. Effect of mutation on diagnosis, risk stratification, and treatment decisions in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58:1931-40.
5. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.

- Blood. 2009;113:2895–901.
6. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG–MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115:1703–8.
 7. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29:392–7.
 8. 骨髄線維症診療の参照ガイド第4版 平成28年度 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 http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H28/08.pdf
 9. Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119:2657–64.
 10. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenschele R, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*. 2012;97:1574–81.
 11. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29:2126–33.
 12. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27:1861–9.
 13. Kröger N, Panagiota V, Badbaran A, et al. Impact of molecular genetics on outcome in myelofibrosis patients after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1095–101.
 14. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT–II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122:4047–53.
 15. Fujishima M, Fujishima N, Kitadate A, et al. Successful management of splenomegaly with ruxolitinib prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia transformed from post-polycythemia vera myelofibrosis. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58:743–8.
 16. Stubig T, Alchalby H, Ditschkowski M, et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia*. 2014;28:1736–8.
 17. Jaekel N, Behre G, Behning A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:179–84.
 18. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, et al. Ruxolitinib in steroid refractory graft-vs.-host disease: a case report. *J Hematol Oncol*. 2016; 9: 67.
 19. Ballinger TJ, Savani BN, Gupta V, et al. How we manage JAK inhibition in allogeneic transplantation for myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2015; 94: 115–9
 20. Robin M, Francois S, Huynh A, et al. Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (hsct) in patients with myelofibrosis: A preliminary descriptive report of the JAK ALLO study, a phase II trial sponsored by Goelams–FIM in collaboration with the Sfgmtc. *Blood*. 2013;122:306–306.
 21. Kekre N, Ho VT. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis and chronic myelomonocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2016;91:123–30.

22. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis with prior exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:432–40.
23. Hanif A, Hari PN, Atallah E, et al. Safety of ruxolitinib therapy prior to allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloproliferative neoplasms. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:617–8.
24. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01790295>
25. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol* 2011;152:331–9.
26. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:5264–70.
27. Akpek G, Pasquini MC, Logan B, et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:825–31.
28. Gupta V, Malone AK, Hari PN, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:89–97.
29. Takagi S, Ota Y, Uchida N, et al. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis. *Blood.* 2010;116:649–52.
30. Robin M, Giannotti F, Deconinck E, et al. Unrelated cord blood transplantation for patients with primary or secondary myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1841–6.
31. Bacigalupo A, Dominiotto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:S37–9.
32. Devlin R, Gupta V. Myelofibrosis: to transplant or not to transplant? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;543–51.
33. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. *Blood.* 1999;93:2831–8.
34. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood.* 2003;102:3912–8.
35. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:358–67.
36. Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia : A report on 195 cases with a new scoring system. *Blood.* 1996;88:1013–8.
37. <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2016/>
38. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, et al. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:355–60.
39. Ballen KK, Woolfrey AE, Zhu X, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1446–54.
40. Jurado M, Deeg H, Gooley T, et al. Haemopoietic stem cell transplantation for advanced polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2001;112:392–6.

41. Platzbecker U, Gooley T, Anasetti C, et al. Curative therapy of advanced essential thrombocythemia or polycythemia vera by hemopoietic stem cell transplantation. *Leukemia Lymphoma*. 2002;43:1409–14.
42. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2014;99:916–21.
43. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical–molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017 May 31. doi: 10.1038/leu.2017.169.
44. Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J, et al. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res*. 2014;38:1413–9.
45. Such E, Germing U, Malcovati L, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013;121:3005–15.
46. Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood*. 2002;99:840–9.
47. Germing U, Strupp C, Aivado M, et al. Gattermann N. New prognostic parameters for chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2002;100:731–2; author reply 732–3.
48. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31:2428–36.
49. Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, et al. Mayo prognostic model for WHO–defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia*. 2013;27:1504–10.
50. Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two–center study of 466 patients. *Leukemia*. 2014;28:2206–12.
51. Liu HD, Ahn KW, Hu ZH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult chronic myelomonocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:767–75.
52. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2016 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91:631–42.
53. Elena C, Galli A, Such E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016;128:1408–17.
54. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:1753–62.
55. Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2015;171:239–46.
56. Kongtim P, Popat U, Jimenez A, et al. Treatment with hypomethylating agents before allogeneic stem cell transplant improves progression–free survival for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:47–53.
57. Itonaga H, Aoki K, Aoki J, et al. Prognostic impact of donor source on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes in adults with chronic myelomonocytic leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.11.016>.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 骨髄異形成症候群・骨髄増殖性腫瘍(成人)(第3版)部会

- * 大橋 一輝 (がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科)
- 森下 剛久 (社会福祉法人聖霊会 聖霊病院)
- 小松 則夫 (順天堂大学医学部内科学血液学講座)
- 中尾 眞二 (金沢大学医薬保健研究域医学系 血液・呼吸器内科)
- 南谷 泰仁 (京都大学医学部 腫瘍生物学講座)

* 部会長・執筆者

編集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成30年2月～)

- * 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)
- 池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)
- 上村 智彦 (原三信病院血液内科)
- 鬼塚 眞仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
- 加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)
- 小林 光 (長野赤十字病院血液内科)
- 笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
- 澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
- 澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)
- 長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)
- 増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

* 委員長

日本造血細胞移植学会 骨髄異形成症候群・骨髄増殖性腫瘍(成人)(第3版)

発行日 平成30年9月25日
発行者 日本造血細胞移植学会
