

[5] 骨髄異形成症候群（成人） 第2版

5 骨髄異形成症候群（成人） 第2版——（森下 剛久） 75

- I．対象患者 76
- II．病型分類 76
- III．移植の適応 77
- IV．予後予測因子 79
 - 1．造血細胞移植以外の治療法による予後予測 79
 - 2．造血細胞移植による予後因子 83
- V．臨床成績 84
 - 1．造血細胞移植以外の治療法による成績 84
 - 2．同種造血細胞移植による成績 87
- VI．移植成績に影響を及ぼす因子 88
 - 1．移植前の化学療法と鉄キレート療法 88
 - 2．移植前処置 89
 - 3．移植後再発に対する DLI と化学療法・脱メチル化薬 90

骨髓異形成症候群(成人) 第2版

(2014年5月改訂)

はじめに

骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome : MDS) は多能性造血幹細胞のクローン性疾患で、無効造血による血球減少と急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia : AML) への進展を特徴とする疾患群で、その臨床像や予後は非常に多彩である。MDS に対する新規治療剤である DNA メチル化阻害薬(脱メチル化薬)や免疫修飾剤レナリドマイドが認可され、輸血後鉄過剰症治療薬デフェラシロクスの登場により支持療法が向上するなど、MDS の治療体系が大きく変化しつつある。一方、同種造血細胞移植は唯一治癒が期待できる治療法であり、近年の骨髓バンクや臍帯血バンクの整備による移植幹細胞供給の充実と強度減弱型前処置 (reduced-intensity conditioning : RIC) など移植法の進歩により MDS に対する移植数は増加し続けている。日本造血細胞移植学会の全国調査報告書によれば、増加の大部分が 55 歳以上の患者である。

2011 年の 1 年間に於いて MDS に対する移植が 270 例登録され、同種移植の中では AML, 急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia : ALL), リンパ腫に次いで第 4 位である。しかし、MDS 患者の発症年齢中央値は 65 歳で、多くは同種移植の適応年齢上限を超えており、比較的高齢者や移植前健康状態 (comorbidity) に問題を有する症例が対象となり、移植後の合併症頻度が高い。登録データを用いた後方視的検討において移植成績は非移植治療と比較して優れているが、現在のところ移植適応を明確に示しうる前方向的無作為試験の報告はない。また、疾患の進行度ばかりでなく、移植前の化学療法や新規薬剤、移植前処置強度、移植片の種類、HLA 適合度や年齢、comorbidity によっても移植成績が大きく異なる。したがって、どの時期にいかなる治療法を選択するかは、個々の患者の予後を推定したうえで、shared decision making の考え方に従い患者自らの同意に基づいて治療を行うことが重要であり、早い段階で移植施設と適応について相談する必要がある。

本ガイドライン改訂にあたり、日本血液学会の MDS 診療ガイドライン¹⁾と日本の成績を

重視したが、エビデンスに乏しい部分については海外の臨床試験やガイドラインを参考とした。しかし、わが国で保険適応となっていない最新の治療法に関しては、海外のエビデンスを紹介するにとどめた。

I . 対象患者

移植可能な年齢の上限は明らかにされていないが、65歳前後と考えられている。55歳以上の患者では、その eligibility は個々の症例で全身状態、臓器の予備能、感染症の有無などより総合的に判定することが望ましい。したがって、本人・同胞間の HLA typing 検査は55歳未満の患者には病型、全身状態にかかわらず推奨されるが、50歳代後半以降の患者においては個別の検討が必要である。

移植適応ありと判断された場合、HLA 適合血縁ドナーがあるときは50～55歳前後を目安にそれ未満では骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning : MAC) を用いた移植を選択し、それ以上、もしくは移植関連毒性が高いと予想される合併症 (comorbidity²⁾) が存在するときは、強度を落とした前処置を用いた移植 (RIST) を選択することが一般的に行われている。非血縁者間骨髄移植の場合は年齢の上限や MAC と RIC の境界年齢を全身状態や移植時病期などに基づいてより慎重に設定する。

II . 病型分類

MDS の診断分類は、骨髄および末梢血中の芽球比率、環状鉄芽球比率、単球数による FAB 分類に始まり、2001年に提唱された WHO 分類は2008年に改訂された³⁾。RAEB が RAEB-1 (骨髄中芽球 : 5～9%) と RAEB-2 (骨髄中芽球 : 10～19%) に細分類され、RAEB-t は異形成像を伴う AML となった。骨髄芽球が20～30%の AML 例 (特に MDS から移行した RAEB-t 例) は AML より MDS に近いため、現在でも MDS の範疇として扱うのが妥当との意見がある。また、RA は1系統のみの形成を示す refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD) と2系統以上の異形成を示す refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) に分類され、del (5q) 単独の染色体異常を示す症例は5q deletion syndrome として独立した。WHO 分類は FAB 分類より治療反応性や予後との関連性において優れると考えられている。

慢性骨髄単球性白血病 (CMML) は FAB 分類において MDS に分類されていたが、骨髄増殖性疾患の性格を有しており、WHO 分類では myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) に分類され、末梢血および骨髄の単球数と芽球%により CMML-1 と CMML-2 に分類される。FAB 分類と International MDS Risk Analysis Workshop (IMRAW) ではそれぞれ白血球数 $13,000/\text{mm}^3$ と $12,000/\text{mm}^3$ を境界線として、それ以上

の proliferative type (CMML-MP) とそれ未満の non-proliferative type (CMML-MD) に細分している。

Hypoplastic myelodysplasia や MDS with bone marrow fibrosis は化学療法や Aza-C への反応性が一般的に不良であるが、独立して扱うには至っていない。低形成性 MDS (特に RA) と再生不良性貧血との異同はしばしば問題となる⁴⁾。MDS の一部はその発症に再生不良性貧血と共通する免疫学的機序が関与し、抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin : ATG) やシクロスポリン (cyclosporin : CSP) による免疫抑制療法が効果的な場合がある。

ほかの疾患に対する化学療法中あるいは治療後に発症した場合は治療関連 (therapy-related) MDS や secondary MDS と表現され、*de novo* もしくは primary MDS と比較して予後不良である。治療関連 MDS は悪性リンパ腫治療で用いられるアルキル化剤の投与後や自己移植後にみられる場合が多く、平均 4 ~ 5 年の経過で発症する。90% 以上の症例で染色体異常が認められ、アルキル化剤では 5 番、7 番の異常が多く、topoisomerase II 阻害剤では 3q26, 11q23, 21q22 を含む balanced translocation が多くみられる⁵⁾。

Ⅲ . 移植の適応

表 1 に病型・リスク別の移植適応を示した。

MDS の治療体系は、疾患の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いる。高リスク IPSS の移植成績は低リスクと比較して不良で、移植までの期間が長くなると移植関連毒性が高くなり、経過観察中に疾患が進展する可能性もあるため、進行期を待たずに早期に移植することの利点はある⁶⁾。しかし、登録データを用いた後方視的研究には多くの bias が存在し、非移植治療群との比較試験結果ではないため解釈が難しい。

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 Markov model を用いて解析した⁷⁾。非移植例、移植例ともに診断時 IPSS は生存の良い指標となり、IPSS が low-risk や intermediate-1 (Int-1) 症例では進行期になるまで移植実施を延期すること、IPSS が intermediate-2 (Int-2) あるいは high-risk の症例では診断後早期に移植を行うことにより全生存期間が延長することが示された。この解析は、骨髄破壊的前処置を受けた HLA 適合同胞間移植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、参考資料として使用される機会は多い。最近、Koreth らは 60 ~ 70 歳を対象に RIC による移植例を同様に解析し、low や Int-1 症例では早期の移植実施は生命予後を改善せず、Int-2 や high-risk 症例ではアザシジン投与の非移

表1 MDSに対する移植適応

病型リスク	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血移植
<i>de novo</i> MDS			
Lower risk *(低リスク群)	CO	CO	CO/Dev
Higher risk **(高リスク群)	S	S	CO
therapy-related MDS	S	S	CO
AML transformed from MDS	S	S	CO
CMML			
Lower risk (CPSS : low, intermediate-1)	CO	CO	CO/Dev
Higher risk (CPSS : intermediate-2, high)	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

GNR : generally not recommended 一般的には勧められない

*低リスク群 : IPSS : low/intermediate-1, IPSS-R : very low, low, intermediate, WPSS : very low, low, intermediate

**高リスク群 : IPSS : intermediate-2, high, IPSS-R : intermediate, high, very high, WPSS : high, very high

- (1) MDS : 低リスク群においては血球減少高度で血液補充療法依存性あるいは重症感染症・出血ハイリスクの症例で, ほかの保存的治療法無効の場合に同種移植を考慮する。
- (2) IPSS-R : intermediate の症例においては年齢, 全身状態, 血清フェリチン値, 血清LDH 値を参考にして lower, higher いずれかに分類し, 個々の症例で移植適応を考慮する。
- (3) CMML は移植適応についての検証がなされておらず今後の課題である。
- (4) 代替ドナーのうち, 臍帯血移植に関しては移植前治療, 患者年齢, 臍帯血 CD34 細胞数などにより推奨度が異なる。HLA-allele 1 座不適合の非血縁移植と HLA 1 抗原不適合血縁移植は臍帯血移植と同等の成績であるが, それ以外の HLA 不適合移植に関しては十分なエビデンスがなく Dev とする。

(筆者作成)

植群と比して生存期間が延長すると報告している⁸⁾。下記に示すように, 新しい予後予測システムが提唱され, 非移植治療における有用性が示されている。しかし, 検証作業は十分行われておらず, わが国でのエビデンスに乏しい。

本ガイドライン(表1)では海外のガイドラインを参考にしてMDSのリスク分類をlowerとhigherに分けて移植適応を考察し, IPSS-Rのintermediate群に関しては生存予後に影響を与える他の因子を考慮する注釈を加えることにより適応に幅を持たせた。

移植の適応を考える場合, 移植以外の治療法による成績ばかりでなく, 移植成績に及ぼす影響も関連する。例えばIPSS-Rはそのリスクが高くなれば移植成績も悪くなり, 特に染色体異常が最も強い予後因子と考えられている⁹⁾。また, 移植片の種類や移植時のcomorbidity, 人生観など患者要因も大きな因子となる。したがって個々の患者の予後を推

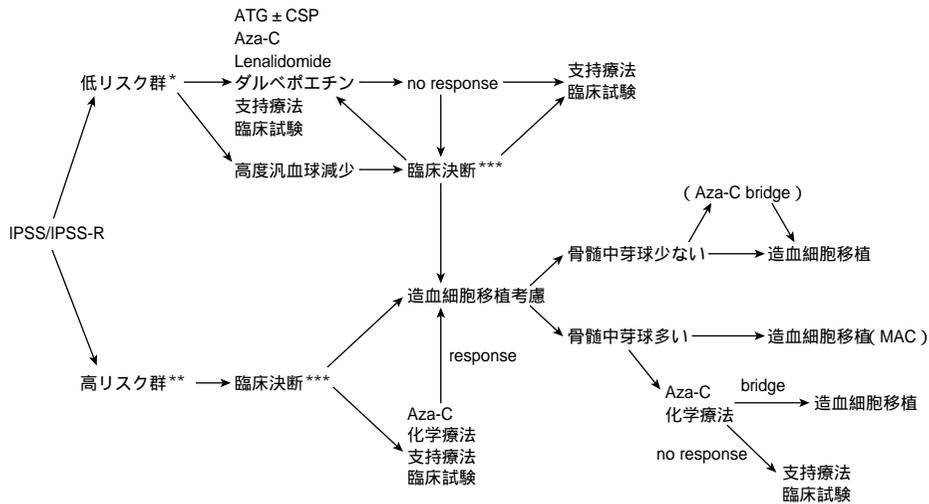


図 造血細胞移植の臨床決断

- * IPSS : Low and Int-1 ; IPSS-R : very low, low, intermediate
- ** IPSS : Int-2 and High ; IPSS-R : high, very high, intermediate (年齢, 全身状態, 血清フェリチン値, 血清LDH値を参考に分類)
- *** 造血細胞移植適応に関する臨床決断: 年齢, comorbidity, 適切なドナーの有無, Aza-C 反応性予測, 本人の意思, 支える人の存在
同種移植の適応を考える臨床決断のチャートを示す。

(文献 10, 11 を基に作成)

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。移植適応を決定するための臨床決断を参考資料として提示した(図)。

IV . 予後予測因子

1 . 造血細胞移植以外の治療法による予後予測

診断分類は臨床的分類として有用ではあるが, MDS の予後は極めて多様であるため, 染色体異常や血球減少の程度を加味した予後推定システムが開発されてきた。

1) International Prognostic Scoring System (IPSS)

国際予後スコアリングシステム(IPSS)¹²⁾は, 骨髄での芽球比率(5%未満; 0.5 ~ 10%; 0.5, 11 ~ 20%; 1.5, 21 ~ 30%; 2.0), 染色体(正常核形, Y-, 5q-, 20q-; 0, 7番染色体異常, 3つ以上の異常; 1.0, それ以外の異常; 0.5), 血球減少(血球減少がないか1系統の血球減少; 0, 2 ~ 3系統の血球減少; 0.5)を認めるスコア数により, 4つのリスク群に分類される。

Low (0), Int-1 (0.5, 1.0), Int-2 (1.5, 2.0), High (≥ 2.5) 群での生存期間中央値は全症例でそれぞれ 5.7, 3.5, 1.2, 0.4 年, 60 歳以下の症例ではそれぞれ 11.8, 5.2, 1.8, 0.3 年で、予後との良い相関を認めた。それ以来, MDS に対しては IPSS を用いた治療戦略が国際的なコンセンサスを得ている。しかし, WHO 分類が提唱される前のシステムであるため, IPSS には芽球比率 20 ~ 30% の AML や白血球数 $13,000/\text{mm}^3$ 未満の CMML が含まれる。

2)WHO-classification-based prognostic scoring system(WPSS)

WHO 分類に即したスコアリングシステム¹³⁾で、表 2 に示すように予後と関連する 5 つのリスクカテゴリーに分類される。生存期間中央値から IPSS の Int-2, high がそれぞれ WPSS の high, very high に相当する。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 refined WPSS が報告された¹⁴⁾。しかし, WHO 分類が 2008 年に改訂されており, WPSS は十分な利用がなされていない。WHO 分類で独立した 5q- syndrome は多くの症例が IPSS low または int-1 に属し予後良好である。治療でもレナリドマイドが他の病型と比して有効であり, 多くの症例において輸血回避が可能となり, 一部の症例に染色体異常の消失が認められた¹⁵⁾。しかし, その他の染色体異常を伴う場合は遺伝子の欠失部位に相違があり, レナリドマイド不応性で予後は不良である¹⁶⁾。

3)Revised IPSS(IPSS-R)

2012 年, 新しい 5 つの染色体異常カテゴリーとヘモグロビン値, 好中球数, 血小板数の程度を取り入れて IPSS が改訂された¹⁷⁾。年齢, performance status (PS), 血清フェリチン, LDH 値, β_2 ミクログロブリンを生存に関連する補助因子として組み込んだ少し複雑なシステムである(表 3)。複数の検証報告があるが, 脱メチル化薬を含む非移植成績においても, 従来の IPSS や WPSS より優れた予後予測システムであることが示唆されてい

表 2 WPSS スコアリングシステムと予後

スコア	0	1	2	3
WHO category	RCUD, RARS, 5q-	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
染色体異常*	good	intermediate	poor	-
高度貧血**	no	yes	-	-

* IPSS に準ずる。 ** Hb < 9 g/dL (male), < 8 g/dL (female)

WHO カテゴリー, 染色体異常, 高度貧血のスコアを合計した点数で WPSS risk を 5 つのリスクカテゴリーに分類する。スコア 0, 1, 2, 3-4, 5-6 がそれぞれ very low, low, intermediate, high, very high とする。

(文献 14 より引用)

表3 IPSS-R スコアリングシステムと予後

<スコアリングシステム>

スコア	0	0.5	1	1.5	2	3	4
染色体異常*	very poor	-	good	-	intermediate	poor	very poor
骨髄中芽球	2	-	2 ~ 5	-	5 ~ 10	> 10	-
ヘモグロビン	10	-	8 ~ 10	< 8	-	-	-
血小板数	10	5 ~ 10	< 5	-	-	-	-
好中球	800	< 800	-	-	-	-	-

*染色体異常のリスク: very good = -Y, del(11q); good = 正常核形, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q)を含む2個の異常; intermediate = del(7q), +8, +19, 1(17q), その他すべての1~2個の異常; poor = -7, inv(3)/t(3)/del(3), -7/del(7)を含む2個の異常, 3個の複雑核形; very poor = 4個以上の複雑核形

<予後>

リスク(症例%)	スコア合計	生存中央値(年)	AML移行*(年)
Very low(19)	1.5	8.8	-
Low(38)	1.5 ~ 3	5.3	10.8
Intermediate(20)	3.5 ~ 4.5	3.0	3.2
High(13)	5 ~ 6	1.6	1.4
Very high(10)	6.5	0.8	0.7

* 25%の症例がAMLへ移行する年数

年齢を考慮した age-adjusted risk score は以下の計算式にて求めた値でスコア点数を加減する。
 $(\text{years} - 70) \times [0.05 - (\text{IPSS-R risk score} \times 0.005)]$ 他の影響因子に関しては ECOG PS, 血清フェリチン, LDH 値, 血清₂ミクログロブリンのうち1つのみの因子による補正が許容されている。例えばLDHが異常値あるいはフェリチン 350 ng/mL 以上の場合は 0.5 点加算する。詳細は原著を参照。
 (文献 17 より引用改変)

る¹⁸⁾。従来低リスク群に分類されていた IPSS int-1 群の半数程度が IPSS-R により intermediate risk 群に再分類された¹⁹⁾。IPSS-R の high, very high リスク群は生存中央値が 2 年未満であり比較的積極的な移植適応があると考えられるが intermediate リスク群は上記の補助因子を勘案して適応を考慮する。

低リスク群の MDS に関しては、米国 MD アンダーソン病院 (MDACC) から血小板減少の程度, 年齢, 骨髄中芽球%, 染色体異常を加味した予後予測スコア (Lower-risk Prognostic Scoring System: LR-PSS) が報告され²⁰⁾, IPSS が low や Int-1 症例においても LR-PSS が high-risk の場合は早期の移植適応を考慮することが提案されている。

4) CMML-specific prognostic scoring system (CPSS)

CMML については、独自の予後推定スコアが MDACC により提唱されていた。Hb < 12 g/dL・末梢血リンパ球数 > 2,500/ μ L・末梢血芽球の出現・骨髄中芽球 \geq 10% の 4 つの因

表4 CPSS スコアリングシステムと予後

<スコアリングシステム>

スコア	0	1	2
WHO subtype	CMML-1 *	CMML-2 *	-
FAB subtype	CMML-MD **	CMML-MP **	-
染色体異常	Low	Intermediate	High
輸血依存 ⁽²⁾	No	Yes	-

* CMML-1 : blasts(including promonocytes) < 5% in the PB and < 10% in the BM

CMML-2 : blasts from 5% to 19% in the PB and from 10% to 19% in the BM pr Auer rod(+)

** CMML-MD : WBC < 13,000 , CMML-MP : WBC > 13,000

⁽¹⁾CMML-specific cytogenetic risk classification : low = normal and isolated - Y ; intermediate = other abnormalities ; high = trisomy 8 , complex karyotype (> 3 abnormalities) , chr. 7 abnormalities.⁽²⁾輸血依存 : 8 週間に 1 回以上 , 4 カ月間持続。または高度貧血(Hb < 10 g/dL)

<予後>

Risk group(%)	Overall score	OS(median , 月)	AML への移行(%/ 2 年)
Low(41)	0	72	7
Intermediate-1(29)	1	31	14
Intermediate-2(26)	2 ~ 3	13	37
High(4)	4 ~ 5	5	73

WHO および FAB の各 subtype , 染色体異常 , 輸血依存あるいはヘモグロビン濃度のスコアを合算した点数により 4 つのリスクに分類する。

(文献 22 より引用改変)

子を用いた層別化によって、Int-2 risk および High risk においては生存期間の中央値が 8 カ月、5 カ月、2 年全生存率が約 30%、0%であった²¹⁾。2013 年、欧州の多施設 558 例の後方視的解析により 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、輸血依存性の 4 つの因子を用いた予後予測システムが提唱された(表 4)²²⁾。検証による確認がなされ、MDACC スコアより優れていると考えられており今後移植適応を考慮する時の指標になる可能性がある。それによれば、Int-2、high リスクの症例の生存中央値は約 1 年以内であり、同種移植の積極的適応になると考えられる。輸血依存性を Hb 10 g/dL を cut-off として代用した場合、生存予後推定には同様の結果であったが、AML への進展の推定は輸血依存性に及ばない結果であった。

5) MDS 細胞の遺伝子変異や遺伝子発現異常と予後

gene-expression-profile が MDS から急性白血病へ移行する時期の推定が可能であることや予後と関連することを示す報告²³⁾がある。遺伝子変異に関しては、正常核形を示す症

例の 52%で少なくとも 1つの点突然変異が存在し、TET2 変異が最も高頻度であった²⁴⁾。TET2 変異をもつ症例の予後は良好であるが、次に多く見られる ASXL1 変異の予後は不良である²⁵⁾。p53 変異をもつ MDS は従来の化学療法治療反応性がきわめて不良で、脱メチル化薬登場後改善されたとはいえ、依然予後は不良である²⁶⁾。この変異は複雑核形を有する 5q- や 17 番染色体異常に多く見られ、今後早期に MDS 予後予測システムに組み込まれる可能性が高い。EZH2 は特に lower risk 群の予後に影響を与えると考えられている²⁷⁾。他に RUNX1, ETV6 変異も独立した予後因子として認識されている。また、RNA splicing に関連する SF3B1 や SRSF2 などの変異が MDS 症例に集積して認められ²⁸⁾、病型や予後に関連することが報告されている²⁹⁾。以上のように、種々の遺伝子変異が MDS の予後推定に有用であり、今後移植時期の決定への応用が期待される。

CMML は約 90%に遺伝子変異が検出されるが、MDS と異なり多くの遺伝子変異と CMML との病態や予後との関連性は不確実な状況である。

2 . 造血細胞移植による予後因子

1)患者年齢と移植前臓器障害

高齢者の移植成績に関しては 2つの大きな後方視的研究があり、いずれも 60 歳以上の移植成績が若年層と比して有意な差異は認められず、年齢のみで移植の適応は決められないとする結果である^{30, 31)}。RIC に限定した解析³⁰⁾においても、約 1/3 の患者に治癒をもたらす可能性があることが示されている。これらの解析例には 40 ~ 60%の HLA 適合同胞間移植が含まれるが、適切な同胞間ドナーが得られにくい年齢層のため新規薬剤による生存延長が期待される昨今、エビデンスレベルの高い臨床研究の結果が待たれる。日本における年齢別成績は各移植片ともに 40 歳未満と 40 歳以上での解析結果が示されているが、両者間で 10 ~ 25%の差異があり、特に RA 群で差が大きい。

MDS の非移植例において患者臓器の予備能や全身状態が年齢や疾患進行度などとは独立した予後因子であることが示されており、その影響は 65 歳以下の移植適応年齢層において顕著である³²⁾。移植を受けた患者においても、comorbidity の指標(hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index : HCT-CI) は移植関連死亡や全生存率と相関して MAC と RIC いずれにも有用である³³⁾。また、HCT-CI と移植時病期を組み合わせることで、移植後の予後層別化が可能との報告がある³⁴⁾。

2)MDS リスク分類

IPSS と移植後予後との関連についてフレッド・ハッチンソンがん研究所 (FHCR) から 241 例についての報告があり、強い予後推定因子と報告されている³⁵⁾。Int-1 (n = 94), int-2 (n = 68), high (n = 77) の非再発死亡 (non-relapse mortality : NRM) はそれぞれ

れ、42, 51, 37%と差がなかったが、再発率は2, 17, 38%, 5年無病生存率(disease-free survival : DFS)は56, 32, 24%と有意差があった。

2008年にはWHO分類やWPSSと移植後予後との関連性について報告がなされた³⁶⁾。それによれば、5年生存率はRA/RS 80%, RCMD/RS 57%, RAEB-1 51%, RAEB-2 28%, AML-MDS 25%であり、再発率がそれぞれ9, 22, 24, 56, 53%, TRMが14, 39, 28, 34, 44%であった。また、WPSSのリスク分類very low/low, intermediate, high, very high別の移植後5年生存率はそれぞれ80, 63, 40, 16%と報告されている。多変量解析によれば輸血依存性が全生存低下とTRM増加の優位な危険因子であり、それが加味されるWPSSはIPSSより明確に予後を推定することが示された。

IPSS-Rによるリスク分類が移植成績に及ぼす影響も報告され⁹⁾、それによればIPSS-Rを構成する因子の中では染色体異常が最も強い予後因子で、very good, good, intermediate, poor, very poorの移植後3年生存率はそれぞれ46, 46, 41, 37, 8%であったと結論している。単一施設の後方視的研究であるが、脱メチル化薬が有意に生存を延長させたのはIPSS-R high risk群のみであり、同種移植はhigh, very high risk群にのみ有意であったとする報告がある³⁷⁾。

V . 臨床成績

1 . 造血細胞移植以外の治療法による成績

1) 保存的治療法

非進行期MDSやIPSS low/int-1 riskの多くの症例、あるいは予後不良であっても年齢やPSのためにより強力な治療を受けられない症例にとって、保存的治療法は最も重要なものである。経口キレート剤デフェラシロクス³⁸⁾は、輸血依存性のMDSを対象とした複数の臨床試験において肝鉄沈着量改善などの有用性が示されている。その開始時期については、フェリチン値1,000 $\mu\text{g/L}$ 以上あるいは月に2単位以上の赤血球輸血を1年間以上という提案が日本からなされている³⁹⁾。MDSを対象とした後方視的研究⁴⁰⁾によりデフェラシロクスが生存期間延長に寄与する可能性が指摘されているが、現在プラセボとの第Ⅲ相試験が無イベント生存率(event-free survival : EFS)をエンドポイントとして行われている(NCT00940602)。鉄過剰状態の是正は、移植成績を向上させる効果も期待できる。

エリスロポエチン(erythropoietin : Epo)やダルベポエチン α は低リスク群のMDSに対し血液学的改善をもたらし、欧米のガイドラインでは、輸血頻度が低く(<2単位/月)、血清Epoが500 mU/mL以下の症例では第一選択薬となっている¹⁰⁾。日本では現時点で保険適応外である。EpoとG-CSFの併用療法はEpo単独不応例にも有効の場合があり、AML

への移行は増加せず生存期間も延長したとの第Ⅱ相試験の報告がある⁴¹⁾。ダルベポエチンに関しても、第Ⅱ相試験の報告があり同様の結果が示されている⁴²⁾。しかし、第Ⅲ相比較試験での検証はなされていない。

免疫抑制療法は後方視的解析によればCR + PRが全体で30%に得られ、ATG + CSP 45%、ATG 単独 24%、CSP 単独 8%との報告があり、支持療法のみを受けたIMRAW database(n = 816)の症例と比べ、生存期間の延長も認められた⁴³⁾。しかし、ATG + CSPと支持療法とのランダム化比較試験⁴⁴⁾では、有意な造血回復がみられたものの生存率の改善は得られなかった。造血回復は若年齢(60歳以下)、HLA-DR 15陽性、輸血歴が短い症例、あるいは骨髓密度の低い群に有効との報告がある^{41, 45)}。また、CD55/CD59を用いた高感度フローサイトメトリーにて同定されるPNH血球の存在が免疫抑制療法反応性を予見すると報告されている⁴⁶⁾。

レナリドマイドは輸血依存性の5q- syndrome 148症例を対象に、血液学的改善がIPSS低リスク群67%、高リスク群52%に得られ染色体異常の正常化を36%に認めた⁴⁷⁾。プラセボとの第Ⅲ相試験において確認されたが、クロスオーバーが認められており全生存率に有意差がなかった⁴⁸⁾。5q-をもつMDSに対しては第一選択剤である。5q-以外のMDSに関しては、IPSS Low, int-1の輸血依存性であるが血小板数が5万/mm³以上に保たれている214例を対象に第Ⅱ相試験が行われ、輸血非依存となったのが26%、輸血回数が50%以上減少した症例を含めると全体で43%の症例に反応が得られ、細胞遺伝学的反応は9/47(19%)に認められた⁴⁹⁾。現段階では十分なエビデンスなく、ほかの治療失敗例が対象と考えられている。

2)化学療法

進行期MDS症例で芽球が増加傾向の場合、何らかの化学療法が施行されることが多い。通常量化学療法の多くの報告は、*de novo* AMLに比較して完全寛解率は低く、造血回復の遷延により化学療法死が多く、寛解持続期間も短い⁵⁰⁾。わが国のランダム化第Ⅲ相試験(JALSG MDS200)の結果によれば、通常量化学療法(IDR + CA)は低用量化学療法(ACR + 少量CA)と比較して寛解率は高いものの生存期間において有意差を認めなかった⁵¹⁾。現在、アザシチジン(5-Azacytidine: Aza-C)が登場し、化学療法の選択される機会が減少した。European Leukemia Net (ELN)のrecommendationsによれば、移植ドナーがない場合、骨髓中の芽球の多い、予後不良な染色体異常を持たない比較的若年の患者には試みてよいとされる⁵²⁾。また、移植前の芽球コントロール目的で施行されることがある。

3)DNAメチル化阻害薬(脱メチル化薬)

アザシチジンは高リスク群を対象としたAZA-001試験において、従来治療群と比較して有意に生存期間の延長がみられ、染色体異常に基づいたサブグループ解析や7番染色体

異常を有する症例に限った解析においても有意な延長がみられた⁵³⁾。移植治療以外で初めて生存の改善を認めた薬剤である。高齢者や骨髄芽球の多い例にも良好な効果がみられたが、骨髄線維化を伴うMDSに対する効果は不明確である。また、低形成MDSや血球減少の強い症例ではその骨髄抑制による感染症リスクの増加が懸念される。Aza-Cによる予後改善効果の予測に関して末梢血芽球の有無、輸血依存性の程度、IPSS染色体異常を用いた予後予測スコア(AZA prognostic score)が提唱され、移植適応時期について、スコア0ではAza-Cの反応が見られないか病状の進展時、スコア1では6サイクルのAza-C後に、スコア3ではAza-C治療中の可及的速やかな時期に施行することを提案している⁵⁴⁾。そのほか、IPSS-R⁵⁵⁾や1サイクル治療後の血小板数の増加⁵⁶⁾の有用性についても今後の検討が必要である。また、予後不良なp53変異とは逆に、遺伝子メチル化に関連するTET2やDNMT3Aの遺伝子変異は、脱メチル化薬の反応性良好因子とする報告がある⁵⁷⁾。さらに最近、IPSS高リスク群のMDSに対してレナリドマイドと併用する第Ⅱ相試験⁵⁸⁾にて高率に寛解が得られ、他剤との併用療法による生存期間の延長が期待される。

一方、低リスクのMDSに対するAza-Cの効果は74例の後方視的解析⁵⁹⁾にて46%に造血回復がみられ、4コース以上の治療を受け反応した群において生存期間が延長したとの報告もあるが、欧米のガイドラインでは推奨されていない⁶⁰⁾。第Ⅲ相比較試験は行われておらず、その位置付けは確立されていない。Therapy-related MDSに対するAza-Cは*de novo*と比して効果は同等であるが、生存期間が短く2年14%(vs 34%)である⁶¹⁾。既治療との関連というより複雑核形を有する、あるいはIPSS高リスク例が多いことに由来すると考えるのが妥当である。

Aza-Cの登場はMDSの自然史を変えるインパクトをもたらし、移植が不適応の高リスク症例の標準的治療として確立された。疾患を治癒させるものではないため同種移植の適応を大きく変えるものではないが、明らかな延命効果があり慎重な判断が必要である。投与方法の至適化が進み、さらなる成績向上も得られるかもしれない⁶⁰⁾。しかし、Aza-C不応性のMDSの予後は不良であり⁶²⁾、Aza-C中止後の再発例の再投与効果も不良である。前方向的比較試験がない現時点においては、Aza-Cにより期待される治療効果を推定しつつ適切な移植時期を決定することが妥当と考えられる。

4) CMMLの治療成績

北米の大きなデータベースを用いたpopulation-basedの解析によればMDSと比べAMLへの移行(42.6% vs 15.5%)、生存中央値(13.3カ月 vs 23.3カ月)、3年生存率(19% vs 36%)といずれもCMMLが不良でRAEBに相当する成績と報告されている⁶³⁾。ヒドロキシウレア(hydroxyurea: HU)が白血球数増多例、脾腫・臓器浸潤を有するCMML-MPを対象に用いられてきた。CMMLに対するAza-Cの有用性はまだ十分検討されてい

ないが、HU との後方視的比較では生存中央値 HU 群 6.2 カ月に対し Aza-C 群 27.7 カ月と報告されている⁶⁴⁾。76 例を対象として 17%の CR 例を含む 43%に有効であり、WHO 分類の CMML-2 や脾腫を有する症例の生存率が低いとする報告がある⁶⁵⁾。

2 . 同種造血細胞移植による成績

1) *de novo* MDS

成人 HLA 適合同胞間同種骨髄移植 (related bone marrow transplantation: R-BMT) における病型別 1 年生存率は、日本造血細胞移植学会平成 24 年度全国調査報告書によると、RA (n = 239) 82.8%, RAEB/RAEBt (n = 342) 71.0%であり、40 歳以上の年齢層では RA 症例において 10%低下する。末梢血を用いた同胞間移植 (related peripheral blood transplantation: R-PBSCT) の成績は、骨髄移植と比較していずれも約 10%低下する。非血縁者間骨髄移植 (unrelated BMT: UR-BMT) の 1 年生存率は RA (n = 390) 72.8%, RAEB/RAEBt (n = 600) 57.1%であり、R-BMT より劣るものの R-PBSCT と同等の成績であった。HLA 適合同胞間移植において末梢血幹細胞を移植片として用いた場合、骨髄と比較して早い生着率と低い再発率のため無病生存期間において勝ってはいるが、高い慢性 GVHD (graft versus host disease) による QOL (生活の質) の低下が問題である⁶⁶⁾。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。海外のデータではあるが、骨髄と末梢血をランダム化する大規模第Ⅲ相比較試験の結果、両者間で 2 年 OS に有意差がなかった⁶⁷⁾。

MDS に対する臍帯血移植 (cord blood transplantation: CBT) の成績は、日本造血細胞移植学会の平成 24 年度全国調査報告書によれば成人 RA (n = 124), RAEB/RAEBt (n = 334) の 1 年生存率はそれぞれ 66.3%, 42.8%であり、UR-BMT と比較すると特に進行期例での低下が顕著である。しかし、MAC による臍帯血移植は HLA 7/8 適合 URBMT⁶⁸⁾あるいは HLA 1 座不適合血縁者間移植成績⁶⁹⁾と同等であり、高リスク MDS に限った解析では、ほかの移植片を凌駕する成績である⁷⁰⁾。一方、RIC による CBT の成績⁷¹⁾は芳しくないが、RIC 治療の改良、適切な移植時期の設定、移植後早期合併症対策による成績の向上がみられる。芽球の少ない寛解期での移植成績は、ほかの移植法に匹敵すると報告⁷²⁾されている。

CBT と同様、迅速なコーディネートが可能な血縁者間ハプロ半合致移植は強い移植片対白血病 (graft-versus-leukemia: GVL) 効果に期待する方法であるが、GVHD 他の移植後合併症の制御が移植成績の成否を決定する。移植後大量エンドキサンなど、多くの試みがなされており、今後成績の向上が期待される領域である。

非移植群との前方向視的比較試験はなく移植適応を明確に示すものはないが、60～70歳の高リスク群のMDSを対象としたAza-Cとの後方視的コホート研究⁷³⁾によれば2年生存率が移植群39%、Aza-C群23%と有意に移植群が勝っていた。

2) CMML と therapy-related MDS

CMMLに対する同種骨髄移植の成績は、まとまったものとしてFHRCからの報告がある⁷⁴⁾。85例のCMML(71 *de novo*, 14 secondary)において10年無病生存率38%で、再発が27%にみられた。移植前の貧血の程度、ハイリスクの染色体異常、HCT-CI、年齢が予後に関連したが、WHO分類は無関係であった。CMMLに対する日本での移植成績は年次報告書によれば、成人HLA適合同胞間移植(n=93)の5年生存率は約40%で、UR-BMTの成績は5年生存率30%(n=65)である。リスク分類に基づく成績の報告がないものの、治療を望める治療法がほかに存在しないことから造血細胞移植を施行することは妥当な選択である。

FHRCからのtherapy-related MDS/leukemia(n=111)の報告⁷⁵⁾によると、5年生存率はRA(n=17, 42%)、RAEB(n=23, 17%)、RAEB-t(n=15, 18%)で、再発は病期がRA/RAEBであるか染色体異常がlow-riskの場合に低く、非再発死亡は前治療の影響が大きいとしている。また、ミネソタからの報告では、1年生存率48%で移植前の芽球%が予後と関連していた⁷⁶⁾。

Ⅵ . 移植成績に影響を及ぼす因子

1 . 移植前の化学療法と鉄キレート療法

移植時骨髄中芽球が多い症例は移植後再発リスクが高く、移植前に化学療法を施行して寛解に導入できた場合移植成績は良好である⁷⁷⁾。一方、日本造血細胞移植学会に登録されたMDSに対するHLA適合同胞間移植例283例を対象に移植前の化学療法の有無と移植後生存率を検討したところ、進行期、非進行期いずれにおいても化学療法を施行しない群で生存率が良好であった⁷⁸⁾。Warlickらによれば、移植時に骨髄芽球が5%以上存在する例の再発率は35%に対し寛解例では18%であったが、移植前の化学療法施行の可否に関してはRIC移植においてのみ肯定的な結果であった⁷⁹⁾。

ドナーの有無によるランダム化前方向視的試験⁸⁰⁾の結果では、移植前化学療法により完全寛解に至った症例の同種移植後4年生存率は54%であり、化学療法のみ27%、自家移植37%より良好で、染色体異常(IPSS)がintermediate, highリスク例において同種移植のメリットが大きかった。

Aza-Cやデシタビン(decitabine)を移植前治療に先立って用いた場合、予後不良染色体

異常を有する MDS にも有効であること、通常の化学療法と比較して毒性が低く移植直前の身体状態を良好に維持できることが利点⁸¹⁾と考えられるが、Aza-C 群と化学療法群とを比較した後方視的報告⁸²⁾では移植後の成績に有意差はなかった。現時点では、腫瘍量の多い移植適応のある MDS に対して、比較的若年の場合には先行寛解導入化学療法を、比較的高齢で comorbidity を有する場合には脱メチル化薬を「bridging strategy」として施行することが多い。腫瘍量の少ない場合には、Aza-C prognostic scoreなどを参考にしつつ Aza-C を移植前に用いるかどうかを考慮する。移植適応のある高リスク MDS に対して Aza-C 治療を開始している場合には、MDS の進行あるいは再燃がみられた後の移植成績は不良であり、移植機会を失うことがないように移植準備を整える必要がある。

移植前のフェリチン値が TRM に関連して移植成績に影響を及ぼす独立した危険因子であることが示されている⁸³⁾。前方向視的研究はないが、特に MAC 前処置を予定する患者においては、移植前に鉄キレート剤によりフェリチン値を下げる努力は妥当と考えられる。

2. 移植前処置

米国の MDS に対する非血縁者間移植データによれば、ブスルファン (busulfan: BU) とシクロホスファミド (cyclophosphamide: CY) による前治療 (BUCY) は全身放射線照射 (TBI) レジメンと比較して移植関連死亡 (transplant-related mortality: TRM)、再発率、生存率ともに勝っていた⁸⁴⁾が、AML/MDS を対象とした前方向視的コホート研究⁸⁵⁾では両者間に有意差はない。BU 血中濃度をターゲットする方法や、静注用 BU に変更、あるいは CY の代わりにフルダラビン (fludarabine: FLU) を用いる方法などにより TRM をさらに減少させることが報告されている⁸⁶⁾。一方、ランダム化比較試験⁸⁷⁾の結果では両者の TRM に有意差なく BUCY の OS が FluBU より勝っていた。その他、新規のアルキル化薬である treosulfan を用いた MAC⁸⁸⁾、RIC⁸⁹⁾ 前処置の報告がある。

AML/MDS を対象とした RIC と MAC による成績比較の結果は多くの報告で共通しており、全生存率に有意差はないものの再発率は RIC 群が有意に高く、TRM は MAC 群が有意に高い⁹⁰⁾。再発率には移植前の MDS 進行度 (骨髄中芽球の割合) が大きく関連し、移植前に完全寛解あるいは芽球が 5%未満の場合は RIC と MAC 間で再発率に有意差なく、芽球が 5%以上の場合は RIC 群で有意に再発率が高い。さらに別のグループの報告⁹¹⁾では、移植前の化学療法を施行して芽球 5%未満に至った症例では RIC 群が MAC 群より良好な成績が得られている。最近、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) において MAC と RIC を比較する前方向視的研究が完了し、その結果が待たれる。(http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00682396)

再発率改善のために、前治療を工夫する試みが多数おこなわれている。抗腫瘍効果の高

い clofarabine を FLU のかわりに用いる方法⁹²⁾, あるいは放射性同位元素 (¹³¹I や ⁹⁰Y) をラベルした抗 CD45 抗体を加える臨床試験などである。RIC レジメンとしては, 欧米では FluMel または FluBU に ATG や alemtuzumab を加えることが多く行われているが, 非寛解期例を対照とした場合には前処置の強化が考慮される。このような場合, ドイツのグループから移植前化学療法, RIC レジメン, 移植後 DLI を組み込んだ治療法 (FLAMSA) の報告がある⁹³⁾。

3 . 移植後再発に対する DLI と化学療法・脱メチル化薬

移植後の原病再発は依然として大きな課題である。移植前非寛解例, 細胞遺伝学的予後不良例, RIC 前処置は再発ハイリスクであり, 再発後の予後はきわめて不良である。ATG など T 細胞除去を行った RIC の場合は, 移植後の免疫抑制剤の血中濃度の調節が重要との報告がある⁹⁴⁾。

同種移植後のドナーリンパ輸注 (donor lymphocyte infusion : DLI) は, MDS 症例に対しても一定の効果が観察されている。再発後の DLI は約 15 ~ 20% の MDS 患者に完全寛解をもたらすが, 寛解例の大部分が強い急性・慢性 GVHD を合併し, 寛解の持続期間は一般的に短い⁹⁵⁾。しかし, 化学療法と組み合わせることにより比較的長期間の寛解が得られるとの報告がみられる⁹⁶⁾。一方, 再発ハイリスク患者を対象に先制攻撃的に DLI を行い, 再発率を減少できたとする報告がある⁹⁷⁾。

脱メチル化薬は抗腫瘍効果ばかりでなく, アロ反応性 T 細胞に Foxp3 発現を促し GVL 反応を保持したまま GVHD 反応を抑制する可能性が示されており⁹⁸⁾, 制御性 T 細胞の増殖が促される⁹⁹⁾。移植後の再発に対して Aza-C と DLI との併用により完全寛解 23% が得られ持続期間延長がみられたとする報告¹⁰⁰⁾があり, GVHD の発症を抑制できたとする報告もある¹⁰¹⁾。Aza-C による移植後維持療法に関しては至適投与量を求める臨床試験が行われ, 再発ハイリスク例において移植後 1 年生存率 77% と報告された¹⁰²⁾。現在, Aza-C の予防的投与に関するランダム化第Ⅲ相試験 (NCT00887068) が無再発生存期間をエンドポイントにして行われている。

(森下 剛久)

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.
- 2) Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al : Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index : a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* **106** : 2912-2919, 2005.
- 3) 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* **114** : 937-951, 2009.
- 4) Nakao S, Deeg HJ, Ishikawa T, et al: Myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* **82**: 412-416, 2005.
 - 5) Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, et al : Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* **86** : 3542-3552, 1995.
 - 6) 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* **146** : 627-636, 2009.
 - 7) 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* **104** : 579-585, 2004.
 - 8) 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* **31** : 2662-2670, 2013.
 - 9) Gerds AT, Gooley TA, Wilson WA, Deeg HJ : Components of the revised International Prognostic Scoring System and outcome after hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Blood* **121** : 4007-4008, 2013.
 - 10) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-version 2.2014 : Myelodysplastic syndromes. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
 - 11) Platzbecker U : Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes? : new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2013** : 522-528, 2013.
 - 12) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al : International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* **89** : 2079-2088, 1997. [Erratum in, *Blood* **91** : 1100, 1998]
 - 13) 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* **25** : 3503-3510, 2007.
 - 14) 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* **96** : 1433-1440, 2011.
 - 15) List A, Kurtin S, Roe DJ, et al : Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* **352** : 549-557, 2005.
 - 16) Jerez A, Gondek LP, Jankowska AM, et al : Topography, clinical, and genomic correlates of 5q myeloid malignancies revisited. *J Clin Oncol* **30** : 1343-1349, 2012.
 - 17) Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al : New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* **30** : 820-829, 2012.
 - 18) Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al : Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System : Validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional database. *J Clin Oncol* **31** : 2671-2677, 2013.
 - 19) Valcárcel D, Sanz G, Ortega M, et al: Identification of poor risk patients in low and intermediate-1 (Int-1) IPSS MDS with the New IPSSR index and comparison with other prognostic indexes. A study by the Spanish Group of MDS (GESMD). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* **120**: Abstract 702, 2012.
 - 20) Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al: A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* **22** : 538-543, 2008.

- 21) Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, et al : Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia : a retrospective analysis of 213 patients. *Blood* **99** : 840-849, 2002.
- 22) Such E, Germing U, Malcovati L, et al : Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* **121** : 3005-3015, 2013.
- 23) Pellagatti A, Benner A, Mills KI, et al : Identification of Gene Expression-Based Prognostic Markers in the Hematopoietic Stem Cells of Patients With Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* **31** : 3557-3564, 2013.
- 24) Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al : Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* **364** : 2496-2506, 2011.
- 25) Thol F, Friesen I, Damm F, et al : Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* **29** : 2499-2506, 2011.
- 26) 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* **160** : 660-672, 2013.
- 27) 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* **30** : 3376-3382, 2012.
- 28) Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al : Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* **478** : 64-69, 2011.
- 29) Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al : Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood* **119** : 3211-3218, 2012.
- 30) 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* **28** : 405-411, 2010.
- 31) 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* **28** : 1878-1887, 2010.
- 32) Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al : Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome : Development of a prognostic model. *J Clin Oncol* **29** : 2240-2246, 2011.
- 33) 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* **38** : 945-952, 2008.
- 34) Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al : Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* **25** : 4246-4254, 2007.
- 35) Appelbaum FR, Anderson JE: Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome : Outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia* **12** : S25-S29, 1998.
- 36) 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* **112** : 895-902, 2008.
- 37) Mishra A, Corrales-Yepe M, Ali NA, et al : Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* **88** : 566-570, 2013.
- 38) Greenberg PL, Koller CA, Cabantchik ZI, et al : Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*

- 34 : 1560-1565, 2010.
- 39) Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al : Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* **88** : 30-35, 2008.
 - 40) Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al : Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res* **34** : 864-870, 2010.
 - 41) Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al : Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* **26** : 3607-3613, 2008.
 - 42) Gabrilove J, Paquette R, Lyons RM, et al : Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbepoetin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* **142** : 379-393, 2008.
 - 43) Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al : Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* **26** : 2505-2511, 2008.
 - 44) Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al : Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome : a prospective randomized multicenter phase III trial comparing anti-thymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol* **29** : 303-309, 2011.
 - 45) Lim ZY, Killick S, Germing U, et al : Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia* **21** : 1436-1441, 2007.
 - 46) Wang H, Chuhjo T, Yasue S, et al : Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* **100** : 3897-3902, 2002.
 - 47) List A, Dewald G, Bennett J, et al : Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* **355** : 1456-1465, 2006.
 - 48) Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al : A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* **118** : 3765-3776, 2011.
 - 49) Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al : Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* **111** : 86-93, 2008.
 - 50) Kantarjian H, Beran M, Cortes J, et al : Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer* **106** : 1099-1109, 2006.
 - 51) 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* **91** : 97-103, 2010.
 - 52) Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al : Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults : recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* **122** : 2943-2964, 2013.
 - 53) 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* **10** : 223-232, 2009.
 - 54) Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, et al : Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* **117** : 403-411, 2011.

- 55) Zeidan AM, Lee JW, Prebet T, et al: Comparison of the prognostic utility of the revised International Prognostic Scoring System and the French Prognostic Scoring System in azacitidine-treated patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* **166** : 352-359, 2014.
- 56) van der Helm LH, Alhan C, Wijermans PW, et al: Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme. *Br J Haematol* **155** : 599-606, 2011.
- 57) Traina F, Visconte V, Elson P, et al: Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia* **28** : 78-87, 2014.
- 58) Sekeres MA, Tiu RV, Komrokji R, et al: Phase 2 study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* **120**(25):4945-4951, 2012.
- 59) Musto P, Maurillo L, Spagnoli A, et al: Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes: a retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program. *Cancer* **116** : 1485-1494, 2010.
- 60) Wells RA, Leber B, Zhu NY, et al: Optimizing outcomes with azacitidine: recommendations from Canadian centres of excellence. *Curr Oncol* **21** : 44-50, 2014.
- 61) Bally C, Thépot 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* **37** : 637-640, 2013.
- 62) Prebet T, Gore SD, Esterni B, et al: Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol* **29** : 3322-3327, 2011.
- 63) Zandberg DP, Huang TY, Ke X, et al: Treatment and outcomes for chronic myelomonocytic leukemia compared to myelodysplastic syndromes in older adults. *Haematologica* **98** : 584-590, 2013.
- 64) Pleyer L, Germing U, Sperr WR, et al: Azacitidine in CMML: Matched-pair analyses of daily-life patients reveal modest effects on clinical course and survival. *Leuk Res* **38** : 475-483, 2014.
- 65) Adès L, Sekeres MA, Wolffromm A, et al: Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. *Leuk Res* **37** : 609-613, 2013.
- 66) 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* **23** : 5074-5087, 2005.
- 67) Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al: Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* **367** : 1487-1496, 2012.
- 68) 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* **18** : 780-787, 2012.
- 69) 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* **27** : 286-294, 2013.
- 70) Sato A, Ooi J, Takahashi S, et al: Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with advanced myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant* **46**:257-261, 2011.
- 71) 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* **14** : 583-590, 2008.
- 72) 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* **17** : 1327-1334, 2011.

- 73) Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, et al : Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia:comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant* **18** : 1415-1421, 2012.
- 74) Eissa H, Gooley TA, Sorrow ML, et al : Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia : relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* **17** : 908-915, 2011.
- 75) Witherspoon RP, Deeg HJ, Storer B, et al : Hematopoietic stem-cell transplantation for treatment-related leukemia or myelodysplasia. *J Clin Oncol* **19** : 2134-2141, 2001.
- 76) 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* **15** : 30-38, 2009.
- 77) de Witte T, Suci S, Verhoef G, et al : Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* **98** : 2326-2331, 2001.
- 78) Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, et al : Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* **19** : 396-401, 2005.
- 79) 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* **15** : 30-38, 2009.
- 80) de Witte T, Hagemeyer A, Suci S, et al : Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* **95** : 1754-1761, 2010.
- 81) 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* **18** : 1211-1218, 2012.
- 82) Damaj G, Duhamel A, Robin M, et al:Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes:a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. *J Clin Oncol* **30** : 4533-4540, 2012.
- 83) Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al : Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **42** : 799-805, 2008.
- 84) Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al : Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes:outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood* **99** : 1943-1951, 2002.
- 85) Bredeson C, Lerademacher J, Kato K, et al : Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood* **122** : 3871-3878, 2013.
- 86) Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, et al : Cyclophosphamide followed by intravenous targeted busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation : pharmacokinetics and clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* **19** : 1033-1039, 2013.
- 87) Lee JH, Joo YD, Kim H, et al : Randomized trial of myeloablative conditioning regimens : busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol* **31** : 701-709, 2013.
- 88) Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, et al : Fludarabine and treosulfan : a novel modified myeloablative regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with effective antileuke-

- mia activity in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* **48** : 2352-2359, 2007.
- 89) 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* **96** : 1344-1350, 2011.
- 90) Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al : Impact of conditioning regimen intensity on outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* **12** : 1047-1055, 2006.
- 91) 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* **15** : 30-38, 2009.
- 92) Magenau J, Tobai H, Pawarode A, et al : Clofarabine and busulfan conditioning facilitates engraftment and provides significant antitumor activity in nonremission hematologic malignancies. *Blood* **118** : 4258-4264, 2011.
- 93) Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, et al : Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* **23** : 5675-5687, 2005.
- 94) Craddock C, Nagra S, Peniket A, et al : Factors predicting long-term survival after T-cell depleted reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* **95** : 989-995, 2010.
- 95) Campregher PV, Gooley T, Scott BL, et al : Results of donor lymphocyte infusions for relapsed myelodysplastic syndrome after hematopoietic cell transplantation, *Bone Marrow Transplant* **40** : 965-971, 2007.
- 96) Warlick ED, DeFor T, Blazar BR, et al : Successful remission rates and survival after lymphodepleting chemotherapy and donor lymphocyte infusion for relapsed hematologic malignancies postallogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18**:480-486, 2012.
- 97) Fowler DH, Mossoba ME, Steinberg SM, et al : Phase 2 clinical trial of rapamycin-resistant donor CD4+ Th2/Th1 (T-Rapa) cells after low-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **121** : 2864-2874, 2013.
- 98) 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* **116** : 129-139, 2010.
- 99) 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* **119** : 3361-3369, 2012.
- 100) Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, et al : Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* **27** : 1229-1235, 2013.
- 101) Lübbert M, Bertz H, Wäsch R, et al : Efficacy of a 3-day, low-dose treatment with 5-azacytidine followed by donor lymphocyte infusions in older patients with acute myeloid leukemia or chronic myelomonocytic leukemia relapsed after allografting. *Bone Marrow Transplant* **45** : 627-632, 2010.
- 102) 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* **116** : 5420-5431, 2010.

各部会メンバー

急性骨髄性白血病(成人)第2版部会

神田 善伸* 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

急性骨髄性白血病(小児)第2版部会

足立 壯一* 京都大学医学研究科人間健康科学

富澤 大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

長谷川大一郎 兵庫県立こども病院血液腫瘍科

高橋 浩之 済生会横浜市南部病院小児科

多賀 崇 滋賀医科大学小児科

湯坐 有希 東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科

急性リンパ性白血病(成人)第2版部会

宮村 耕一* 名古屋第一赤十字病院血液内科

上田 恭典 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院血液内科・
血液治療センター外来化学療法センター

急性リンパ性白血病(小児)第2版部会

康 勝好* 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

骨髄異形成症候群(成人)第2版部会

森下 剛久* 愛知県厚生連江南病院血液腫瘍内科

金丸 昭久 近畿大学血液・腎臓・膠原病内科

東條 有伸 東京大学医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野

中尾 眞二 金沢大学大学院医学研究科細胞移植学

骨髄異形成症候群(小児)第2版部会

真部 淳* 聖路加国際病院小児科

悪性リンパ腫(成人)第2版部会

小椋美知則* 国立病院機構鈴鹿病院臨床検査科

悪性リンパ腫(小児)部会

森 鉄也* 聖マリアンナ医科大学小児科学教室

多発性骨髄腫第2版部会

角南 一貴* 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター血液内科固形腫瘍部会

固形腫瘍(小児)部会

原 純一* 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

*部会長