ISSN 1344-5898
JSHCT
monograph Vol.18

造血細胞移植
ガイドライン
骨髄異形成症候群（成人）

2009年8月

日本造血細胞移植学会
The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

造血細胞移植ガイドライン
骨髄異形成症候群（成人）

目　次

Ⅰ．はじめに……3
Ⅱ．対象患者……4
Ⅲ．移植の適応……5
Ⅳ．予後因子……9
Ⅴ．臨床成績…… 12
Ⅵ．参考文献…… 19

Ⅰ．はじめに

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の病態生理が少しずつ明らかになり、より科学的な視点からの治療法が行われ、特定のMDS病型に恩恵がもたされつつある。それでもなお造血細胞移植は現時点で唯一治癒の期待できる手段である。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、たとえ移植可能年齢内にあっても比較的高齢者や移植前comorbidityを有する症例が対象となり、移植合併症が多い。近年では臍帯血移植や骨髄非破壊的前治療により移植適応症例の拡大の努力がなされている。
進行期のMDSの大部分は通常の化学療法のみでは疾患の治癒を期待しがたいため、迅速な造血細胞移植の適応がある。患者年齢、移植前治療強度、HLA適合度、移植片が移植成績に及ぼす影響は大きいため、それらを考慮する必要がある。移植前化学療法の有無による治療成績の差異についてはドナーコーディネートの問題が絡み明確ではない。一方、非進行期MDSの症例では、不可逆的に進行する血球減少による合併症ないし白血化をきたすことなく慢性的な経過をたどることも多く、免疫抑制療法や支持療法のみで長期の生存が期待できるためある一定の条件を満たすまで経過観察をした後に造血細胞移植をすることが勧められている。
本ガイドライン作成に当たり我が国の骨髄異形成症候群診療参照ガイド[1)]を参照し、日本のデータに乏しい部分については海外の成績やガイドラインを参考とした。しかし日本国内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。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。従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る。

Ⅱ．対象患者

移植施行可能な年令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才以上の患者では、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。従って本人・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才前後を目安にそれ未満では骨髄破壊的前治療を用いた移植（conventional stem cell transplantation, CST）を、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（comorbidity index[2]）が存在するときは強度を落とした前処置を用いた移植（reduced-intensity stem cell transplantation, RIST）を選択する。非血縁者間骨髄移植の場合は年齢の上限やCSTとRIST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し、移植の可否はHLA-DNA適合ドナーの有無に依存する[3]。臍帯血移植に関してはある一定の条件下で選択肢として考慮してよいが、現段階でガイドラインとして明確な適応基準を示すことはできないため、臨床試験の枠組みの中で行うことを推奨する。

CutlerらはInternational MDS Risk Analysis Workshopの非移植MDS症例とIBMTR, FHCRCに登録された移植症例を用いて移植時期と生存期間につきMarkov modelを用いて解析した[4]。その結果low-やInt-1症例ではIPSSが1上昇するか、新たな染色体異常が出現するまで移植を延期し、IPSSがInt-2あるいはHighの症例では診断後早期に移植を行うことが生存期間を延長することが明らかにされている。レナリドマイドや脱メチル化剤のような生存期間を延長させうる非移植治療の登場は近い将来、移植適応や実施時期を大きく変える可能性がある。

IPSSがInt-2やHigh症例においては、芽球の増加がみられる場合には移植成績が不良のため、移植前化学療法にて芽球の減少を図ることを考慮する[3]。化学療法により完全寛解もしくは良好な部分寛解がえられた場合の移植成績は良好である[5)6]。

Ⅲ．移植の適応

表1にリスク別の移植適応を、図1-a、図1-bに一般的な移植片選択を示した。

表1．MDSに対する移植適応

IPSS（risk）	病型	HLA適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血移植（4）
Low	RA/RARS(1)	CO	CO	Dev
intermediate-I	RA/ RCMD/RS(1)	CO	CO	Dev
	RAEB-I(1)	CO	CO	Dev
intermediate-II	RA/ RCMD/RAEB-I	S	S	CO
	RAEB-II(2)	S	S	CO
High	RAEB-I/II(2)	S	S	CO
proliferative CMML(3)		S	S	CO
therapy-related MDS		S	S	CO
AML transformed from primary MDS(2)		S	S	CO

S：standard of care　移植が標準治療である（合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである）

CO：clinical option　移植を考慮してもよい場合

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

(1) 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、他の保存的治療法無効の場合。
(2) 染色体異常がgood prognosisを示す一部の症例では移植適応を慎重に考慮する。
(3) dysplastic CMMLは他のMDSに準じ、IPSSによる適応基準に従う。
(4) 患者年齢、臍帯血細胞数などによりCOまたはDevとなる。

1．IPSS low-risk症例

IPSS low-risk症例は形態学的にRA/RARSであり、一系統のみの血球減少を呈する群で、保存的治療や免疫抑制療法による生存中央値は10年以上のため、一般的にはintermediate-1以上のリスクの進行まで移植を待つのが妥当である。移植適応となるのは血球減少が高度で頻回の補充療法が必要となる症例あるいは重篤な感染症・出血の既往もしくはこれらの合併症を併発する危険の高い症例のみである。その場合HLA適合同胞ドナーが得られればできる限り早期に移植することが望ましい。非血縁者間移植成績は特に40歳以上では不良であるためプロトコールに基づく他の実験的治療と比較検討する。

2. IPSS intermediate-1症例

IPSS intermediate-1症例の生存中央値は5年程度である。RA/RARSの場合、IPSS low-risk症例と同様の移植適応がある。RCMD/RS またはRAEB-Iの場合はgood prognosis染色体異常（正常核形，Y-, 5q-, 20q-）をもつ二系統以上の血球減少を呈する群またはintermediate prognosis染色体異常をもつ、一系統のみの血球減少を呈する群であり、IPSS low-riskと同様に血球減少の程度およびそれにともなう合併症の危険度に依存する。Low-riskであった症例においてIPSSが1上昇してint-1になった場合には比較的早期に移植をすることが勧められる。この群には移植前の化学療法は勧められない。

3. IPSS intermediate-2症例

IPSS intermediate-2症例の生存中央値は約2年であるため多くの症例が移植適応である。このリスク群に入るRA/RCMD/RAEB-I症例は染色体異常が中間もしくは不良核型であるが、移植成績が良好であり非血縁者間移植を含めて早期移植が薦められる。RAEB-IIは通常量化学療法によって期待される生存率は低く、移植適応があると考えてよいが、染色体異常がgood prognosisを示すような一部の症例ではAMLに準じた治療等で比較的良好な予後を期待できる場合があるので、慎重に移植適応を考慮する。

4. IPSS high-risk症例

IPSS high-risk症例は形態学的にRAEB-IIまたはRAEB-t（WHO分類ではAML）であり、その生存中央値は半年未満である。通常量化学療法による治療成績は極めて不良で治癒が望めないため、非血縁者間移植を含む同種移植の適応がある。化学療法により完全寛解もしくは良好な部分寛解がえられた場合は移植のよい適応であるが、移植前の化学療法の是非は個々の症例で検討されるべきである。

5. therapy-related MDS症例

therapy-related MDS症例は積極的な移植適応である。

6. CMML

CMMLは他の有効な治療法に乏しく、移植のよい適応である。

7. 自己移植

自己移植は化学療法群と有意差はなく、臨床研究として施行されるべきである。

8. RIST

RISTは移植時芽球の多い症例に対する成績は不良であり、CSTを凌駕しない。年齢やco-morbidityのためにCSTを受けられない症例を対象に、移植前に化学療法により感受性を有する症例が適応である。RISTの場合、HLA適合血縁者末梢血幹細胞以外の移植片による移植は十分な経験がない。

9. 臍帯血移植

臍帯血移植は骨髄破壊的前治療による良好な成績が報告されているが十分に検証されていない。HLA適合血縁、HLA-DNA適合非血縁者間骨髄移植ドナーがみつからないか、その時間的余裕がない場合に考慮されるが、現時点では臨床試験の枠組みの中で行われるのが望ましい治療法である。

10. 血縁HLA半合致移植

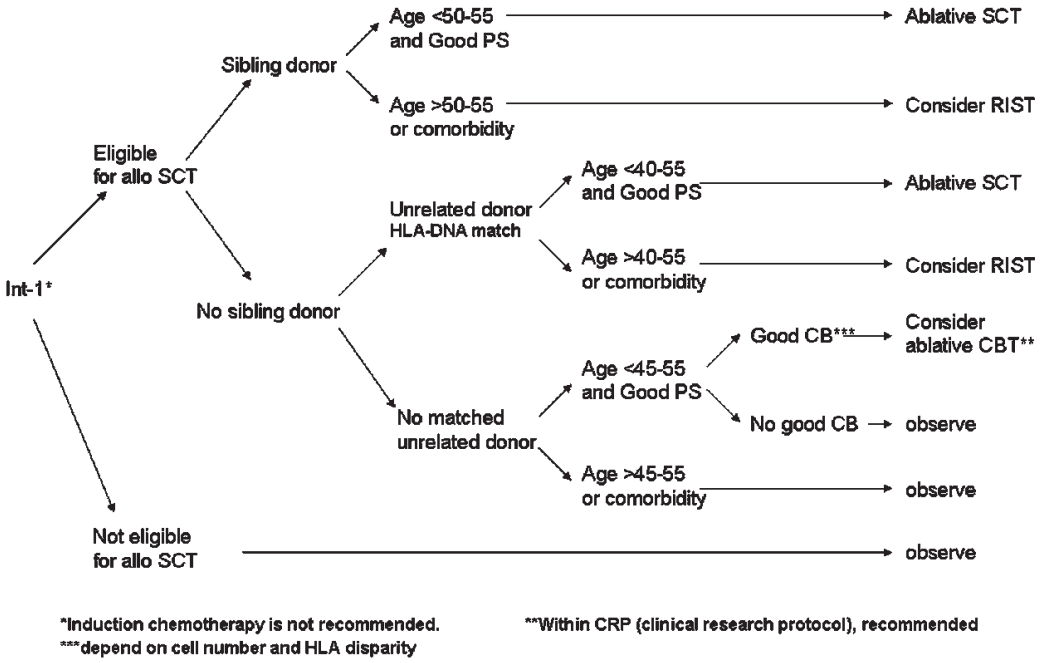
MDSに対する血縁HLA半合致移植の成績については、症例報告は散見されるが、まとまった報告は現在までみられない。したがって他の疾患同様、病勢が極めて進行しかつ上記の治療法が不可能ないし困難と考えられる症例において、臨床試験の枠組みの中で行われるべき治療法である。

11. リスク別移植片選択

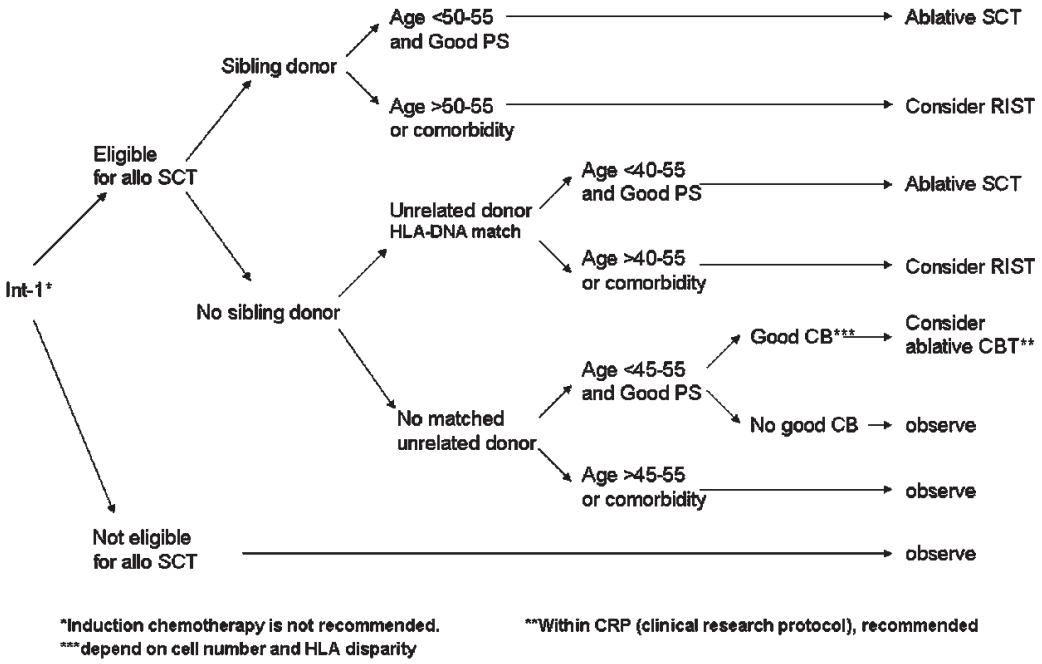
図1-a、図1-bにリスク別の一般的な移植片選択を示した。IPSS 低リスク群においてはたとえ移植適応ありの場合でも、HLA適合同胞やHLAアリル適合ドナーからの骨髄破壊的前治療による移植法以外の移植術は慎重に選択するべきである。IPSS 高リスク群においては、臍帯血移植を含め選択肢は広くなる。

図1．骨髄異形成症候群の移植適応の一例

1-a．IPSSがintermediate-1の場合



1-b．IPSSがintermediate-2あるいはhighの場合



患者年齢については概ねの目安を示した。Good CBとは良好な移植成績が期待できるHLA適合度、患者体重あたりの細胞数（CD34細胞数）などを満たす臍帯血。comorbidityはHCT-CI（hematopoietic cell transplantation-comorbidity index）が1以上の場合。

Ⅳ．予後因子

1．造血細胞移植以外の治療法による予後因子

年齢、PS、診断から化学療法開始までの期間、病型、染色体異常が挙げられているが、IPSSが最も強い予後推定因子である。

A）形態学的病型分類

骨髄および末梢血中の芽球比率、環状鉄芽球比率、単球数により、FAB分類では五つの亜型に分類され、ある程度予後と相関する。新たに提唱されたWHO分類[7]ではRAEBがRAEB–I（骨髄中芽球；5－9％）とRAEB–II（骨髄中芽球；10－19％）に細分類され、RAEB-tはAMLのcategory 2, 4となり、MDSから独立した。またRAは異形成が赤芽球系に限局するものを指す名称となり、2系統以上の異形成を示すものは新たにrefractory cytopenia with multilineage dysplasia（RCMD）に分類され赤血球以外の1系統で異形成を示すものはMDS unclassified（MDS-U）と分類された。RAの予後は同年代の健常人とほぼ同等な生存率を示すのに対して、RCMDは生存期間中央値47ヶ月と有意に予後不良であり[8]、RAEB-IとRAEB-IIに関しては生存期間中央値が16ヶ月、9ヶ月と予後との相関が得られており[9]、WHO分類が従来のFAB分類より臨床的有用性が高いことを示している。FAB分類において芽球比率からRAEB-tと診断された症例の予後はRAEB-2より不良であるが、アウエル小体の存在によりRAEB-tと診断された症例の予後はRAEB-2と同等とされている[8]。

CMMLはFAB分類においてMDSに分類されていたがmyeloproliferative disorders（MPD）の性格を有しており、WHO分類ではMDS/MPDに分類された。白血球数12,000/mm^{3}を境界線として、それ以上のproliferative typeとそれ未満のdysplastic typeは異なる予後を有すると考えられている。

Hypoplastic myelodysplasiaやMDS with bone marrow fibrosisは通常のMDSと予後に差異はないが、化学療法への反応性は一般的に不良である。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り、overlap syndromeと呼ばれる[10]。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、ATG/CYAによる免疫抑制療法が効果的でHLA-DR15をもつなどの特徴がある。これらの症例においてCD55/CD59陰性のPNH様細胞集団がごく少数ながら存在することが示され[11]、免疫療法が奏効する群を同定する有用な手段として注目されている。

B）染色体異常

Primary MDS患者の約40％が染色体異常を示し、それが予後に大きく関与することが報告されている[12]。advanced MDSにおいては化学療法による予後は形態学的分類より細胞遺伝学異常の方が推定には重要である。MDACC（MD Anderson Cancer Center）の報告[13]によると、inv（16）、t（8;21）、正常核形はfavorable、-5/-7を含む複雑核形はunfavorableであり、病型は転帰に影響を与えてはいなかった。Less advanced MDSにおいても高リスクの染色体異常を持つ群の保存的治療法に対する反応性は不良であり、急性白血病への移行など病期の進展がみられやすく予後は不良である。5q- syndromeは多くの症例がIPSS lowまたはintermediate-1に属し予後良好である[14]。治療でもlenalidomide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]。その他の染色体異常を伴う場合は急速にAMLへ移行することもある。他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と表現され、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みられる場合が最も多く、平均4－5年の経過で発症する。最近では自己移植後の発症も多い。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[16]。

C）International Prognostic Scoring System for MDS（IPSS）

1997年、それまでに報告された七つのリスク分類システムの症例（primary MDS 816例）を検討して、国際予後スコアリングシステム（International Prognostic Scoring System, IPSS）が提唱された[17]。これ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, 三つ以上の異常；1.0、それ以外の異常；0.5）、血球減少（血球減少がないか一系統の血球減少；0、2～3系統の血球減少；0.5）を認めるスコア数により、四つのリスク群に分類している。Low（0）、Intermediate-1（0.5, 1.0）、Intermediate-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primary 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/mm^{3}未満のCMMLが含まれる。

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る。Hb＜12g/dl・末梢血リンパ球数＞2500/μl・末梢血芽球の出現・骨髄中芽球≧10％の4つの因子を用いた層別化によって、Intermediate-2 risk および　High riskにおいては生存期間の中央値が8ヶ月、5ヶ月、2年全生存率が約30％、0％であったと報告されている[18]。

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

WHO分類の登場によりIPSSにおける芽球比率21-30%群がAMLとなりIPSSの適応が困難となったことを受け、WHO分類に即したスコアリングシステムの提案がなされている[19]。表2に示すように予後と相関する5つのリスクカテゴリー分類である。新たに加わった輸血依存性は従来からRA例における独立した予後不良因子として報告されている初診時Hb 7g/dl未満とほぼ同様の意義がある[20]。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。本分類はまだ十分に検証されているものではないが、AMLに移行する前に移植が施行できるよう移植時期を決定する指標として有用である。

E）年齢

約2,700例のMDS患者について発症時年齢と生存率との関連をみた報告[21]によると、50才以下の若年齢層の生存期間は40ヶ月で50才以上の23ヶ月より有意に良好である。IPSS low、Int-1群では年齢による差異は有意差がなく、int-2、high群において明らかな差異が認められた。若年層ではint-1群176ヶ月に対し、int-2群8ヶ月と差異は著明である。

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	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-I	RAEB-II
染色体異常*	good	intermediate	poor	
輸血依存性**	no	yes		

* IPSSに準ずる。** 8週間に一度以上の輸血が4ヶ月以上にわたり必要。

WPSS risk	score	OS（中央値*、月）	AMLへの移行率*(2年)
Very low	0	103, 141	0.0, 0.03
Low	1	72, 66	0.11, 0.06
Intermediate	2	40, 48	0.28, 0.21
High	3, 4	21, 26	0.52, 0.38
Very high	5, 6	12, 9	0.79, 0.80

*learning cohortとvalidation cohortにおけるそれぞれの数値。

2．造血細胞移植による予後因子

予後良好因子として、若年、移植までの期間が短い、HLA適合、primary MDS、芽球<10%、予後良好染色体が挙げられている[6)22)]。MDSに対する造血細胞移植成績に関連する特徴として、鉄沈着による臓器障害、真菌のcolonization/infection、高いTNF活性等が指摘されている。従って移植までの期間が長くなると移植関連毒性が高くなる可能性があり、また経過観察中に疾患が進展する可能性もある。

55才以上の高齢者に対し良好な移植成績の報告[23)]もあるが、日本におけるHLA適合同種移植の年齢別成績では50歳未満では3年生存率 50% 以上に対し、50－59歳30% と不良である[24)]。非血縁者間移植（JMDP、2006年度集計[25)]）の場合、3年生存率が30才未満46-57％、30才以上29-41％であり、患者年齢は大きな移植後予後因子である。

移植以外の治療法による予後因子と共通するところが多く、進行病型や染色体異常（特に7番染色体異常を含む複雑核形の有無）は造血細胞移植後の予後も不良である。またIPSSと移植後予後との関連についてFHCRCから241例についての報告があり、強い予後推定因子である[26)]。Intermediate-1（n=94）, intermediate-2（n=68）, high（n=77）のnon-relapse mortality（NRM）はそれぞれ、42, 51, 37％と差がなかったが、再発率は2, 17, 38％、5年DFSは56, 32, 24％と有意差があった。

最近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[27)]。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。

V．臨床成績

1．造血幹細胞移植以外の治療法による成績

A）保存的治療法

非進行期 MDSあるいはIPSS low/intermediate-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。

輸血療法などの支持療法はすべてのMDS患者に行われるもので、それに加えて鉄キレート剤による除過剰症対策が重要と考えられる。後者の開始時期については、フェリチン値1000μg/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[29]。経口キレート剤deferasirox[30]はサラセミア患者において心疾患発生頻度が低下して生存期間を有意に延長した。従来のdeferoxamine注射剤と異なり治療コンプライアンスの向上が見込まれるが、MDS患者における有用性は現時点では不明であるが、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（Epo）単独療法[31]は輸血頻度が低く（< 2単位/月）、血清Epoが500mU/ml以下のRA症例では治療の有効性が期待される。EpoとG-CSF の併用療法[32]はEpo単独不応例にも有効の場合がありAMLへの移行は増加しないと報告されているが、有意に優れるとのエビデンスはなく高価な治療法である。長時間作用型製剤であるdarbepoietin alfa[33]の有効性はlow～int1症例を対象に高用量単剤にてEpoに匹敵する効果が期待できると報告されている。しかし日本においてEpoはMDSに対する保険適応はない。低用量G-CSF投与が好中球減少の改善に有用であるとの報告[34]もあるが、個々の症例で判断されるべきで日常的に用いることは妥当ではない。

免疫抑制療法は最近の多数例（n=129）の解析によればCR+PRが全体で30％に得られ、ATG+CSP 45%, ATG 24%, CSP 8%であった。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[35]。本試験では若年齢（60以下）、HLA-DR 15陽性群によい反応がみられたが、骨髄密度の低いoverlap syndromeに有効との報告もある[36]。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[10][37]。NCCN practice guideline[38]によればIPSSがlow/Int-1で血清Epoが>500 mU/ml以上で、かつ上記の免疫療法が奏功する可能性のある患者に試みてよい治療との位置づけである。

CSP単独の研究は日本でのものが多く、lower riskの症例（n=50）を対象にIWS criteriaにて貧血、血小板減少、好中球減少の改善率は34%，16%，22%である[39]。CSP中止により再燃例があり継続投与が必要としている。特発性造血障害に関する調査研究班で行われたCSP単独による試験では低リスクMDS患者19例中10例に反応が見られた。血小板の反応に好影響を与える因子は、罹病期間の短いこと、形態異常が軽微であること、PNH型血球の増加を認めること、の3点であった[40]。

Lenalidomideはthalidomideの毒性（神経毒性、催奇形性）を軽減した誘導体である。貧血、血小板減少、好中球減少、それぞれの改善率49%，10%，17%で特に5q-症候群に高い有効性が認められた[15]。ついで複雑核型を含む5q- syndrome148症例を対象に、血液学的改善率がIPSS低リスク群66%、高リスク群52%に得られcytogenetic complete responseも55%に認めた[41]。5q-をもつMDSに対しては第一選択剤であるが高率に出現する好中球減少、血小板減少に注意するとともに、多くの症例では治療の中断を余儀なくされる。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[42]。

NCCN practice guideline[38]によればfirst lineの EPO+/-G-CSFに反応しない輸血依存性の症例が適応とされている。
上記以外にもIPSSのlow, int-1に対して造血を回復させる様々な方法が試みられている。Thalidomide[43]、亜ヒ酸[44]、バルプロ酸[45]（ヒストン脱アセチル酵素阻害剤）、TNF α antagonist[46]の有効性は低く10-15%と報告されているにすぎない。わが国ではビタミンK2製剤menatetrenone単独[47]あるいはビタミンD3製剤との併用[48]、タンパク同化ホルモン[49]療法は貧血の改善や血小板の増加が少数例に認められるとの報告があるが低いエビデンスである。

B）少量化学療法

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。少量化学療法は骨髄芽球%の低下、汎血球減少の改善と時に完全寛解をもたらすが治癒が望めず、生存期間の延長に必ずしも結びついていない。
代表的な cytosine arabinoside 少量単独療法では比較的少数例の試験に於いて20% 前後の寛解率（CR + PR：約30%）、治療関連死7－19%と報告されているが、奏効期間が中央値8ヶ月と短く、支持療法との比較試験[50]でも生存期間に有意差は出ていない。しかし本療法はコロニー刺激因子とコンビネーションで用いると有用の可能性がある[51]。日本では保険適応のある経口cytarabine ocfostate（SPAC）を14日間、G-CSF併用にて19例の患者に投与して5例にCRが認められた[52]。福原らが報告したM-CSFとの併用療法[53]は、61%の奏効率で生存期間も延長したと報告している。より効果の高いメチル化阻害剤が日本で使用できない現状では低用量キロサイド療法は①intensive chemotherapyの対象とならない患者に対して血液学的改善をもたらす、②移植療法をめざす症例においてより低い有害事象リスクで芽球の減少をもたらす可能性がある[51]。
ACRとG-CSFを併用したCAG regimen による多施設共同研究の成績は、secondary AMLとRAEB in T症例（n=18）を対象として44%の完全寛解率が得られているが、DFSと生存中央値は8ヶ月と17ヶ月、5年生存率は15%前後である[54]。
進行期 MDSの少数例を対象にした2つの低用量メルファラン療法の成績は奏効率35－40%、効果がみられた症例の生存期間中央値は27ヶ月であった[55][56]。しかしエビデンスは不十分であり、臨床研究の枠組みで行う。

C）通常量化学療法

進行期 MDS に対する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（40-60%）、造血回復の遷延により化学療法死が多く、寛解持続期間も短く（10-15ヶ月）有用性は低い[57]。MDACCよりの報告によれば53%にCRが得られたが、23%が寛解導入療法中に死亡、20%が治療抵抗性で、3年間CRを続けている例は5.5%にすぎない[58]。また高年齢者の多いMDS症例において2コース以上の強力化学療法が困難である。一方、予後不良な核型をもたない、若年齢（≦65）、よいPS、血液学的異常期間が短いなどの条件があれば長期寛解が期待でき[15]、65才以上の場合でも良好な成績の報告がある[59]。しかし上記の条件を満たさない場合は支持療法や少量化学療法の群と有意差がなく通常量化学療法の適応は限られる[60]。
JALSGでは単剤少量化学療法（Ara-C少量＋G-CSF）と多剤強力併用療法（Ara-C+MIT+VP16）の予備比較試験において後者が寛解率で勝っていたことから49例の進行期MDS患者を対象にJALSGのde novo AML に対する化学療法に準じた治療法（IDR 12mg/m² x 3 + araC 100mg/m² x 7）を施行し53%の症例に完全寛解、2年生存率32%がえられ、その寛解持続期間中央値は8ヶ月であった[61]。年齢（＞60）、PS（≧2）、骨髄低形成の有無により投与量を60－80%へ減量することにより完全寛解率を下げることなく、regimen-related toxicity（RRT）を減弱できたと報告している。移植適応のない65歳未満の患者に対して有望な選択肢となるが、移植を

予定する患者においても移植時の白血病寛解状態が移植成績に影響する（後述）ため、実施する場合がある。これらはいずれも臨床研究の枠組みの中で実施されることが望ましい。
英国[3]やイタリア[62]のガイドラインによれば、①IPSS低リスク群には強力な化学療法は薦められず、②中間リスク群-Iにおいて65才未満でドナーがいれば化学療法をせずに造血幹細胞移植をめざし、ドナーがいなければ支持療法かより緩和な化学療法を薦め、③IPSS中間リスク群-IIあるいは高リスク群においては移植ドナーがいない55才未満の患者やPSが良好な65才未満の患者に対して通常量の化学療法を推奨し、ドナーがいれば移植を前提とした化学療法を薦め、65才以上の患者には支持療法か緩和な化学療法を薦めている。

D）新規抗がん剤

米国でMDS治療薬として認められているazacytidine（Aza-C）や5-aza-2-deoxycytidine（decitabine）はDNAのメチル化を阻害する。MDSの発症にepigeneticなメカニズムが関与していることを示す結果であり、現在最も注目されている薬剤である。Aza-Cはランダム化phase III試験において支持療法単独群と比較してIWSの効果判定基準による血液学的な反応が60%（CR 7%, PR 16%, improved 37%）に得られAMLへの移行時期が遅延できたと報告されている[63]。比較的高リスクのMDS 306例のフォローアップ解析[64]によればCR例が10－17%に認められ一部の患者（比較的早い病期の患者）には生存率を向上させる可能性が示唆された。もう一つの脱メチル化剤であるDecitabineについては45mg/m^{2}静注3日間によるphase III試験[65]の結果、全体でCR+PR 17%, 血液学的改善13%が得られ、IPSSの高リスク群に生存期間の延長が認められ、これ以外の3つのphase II試験を受けてFDAが認可した。その後比較的低用量のDecitabine（20mg/m^2、5日間または10mg/m^2、10日間）が進行期MDS患者115例を対象に70%（CR 35%, PR 35%）と高い有効率を示すことが報告された[66]。現時点ではAza-CとdecitabineはIPSS高リスク患者で①HSCTの適応がない、またはドナーがいない場合と、②HSCT可能な患者でも芽球が多い、治療により全身状態改善を望める、ドナーコーディネートに時間がかかる場合の移植までのbridging therapyとしての位置づけである[38]。日本では治験が開始されたばかりの段階である。
経口のfarnesyl transferase阻害剤であるTipifarnib（Zarnestra）は進行期MDS症例を対象にしたphase II試験[67]に於いてCR/PR 12%の有効率であるが至適投与量は未定である。

E）CMMLに対する化学療法

ほかのMDSと比べて通常量化学療法やlow-dose araCの成績は不良で、白血球数増多例、脾腫・臓器浸潤を有するMPD-CMMLは白血球数のコントロール主体の治療に委ねられている。MPD-CMMLを対象としたhydroxyurea（HU）と経口VP16とのprospective randomized studyにおいてHUの方が有効率（60% vs 36%）、生存期間中央値（20ヶ月 vs 9ヶ月）と有意に優れていた[68]。染色体異常monosomy 7やcomplex abnormalitiesが存在する症例、貧血の強い症例の予後は不良である。HUはわが国では保険適応外であるが，国際的にはCMMLに対する標準的な治療薬剤である。

2. 同種造血幹細胞移植による成績

これまでにWHO基準により診断・分類されたMDSを対象とした同種造血細胞移植成績の報告のうち、50例以上のものは6編に過ぎないが、全体では4400例に達し、4年生存率は30－40%であり、その後の長期フォロー成績でも大きな生存率の低下はない。従って移植を受けた約1/3が治癒すると考えられる。

A）欧米の成績

EBMTの報告[69]によれば、885 名の HLA適合同胞間移植における3年DFS、再発率、TRMはそれぞれ36%、36%、43%である。年齢が若いほど良好（20才以下45%、20－40才37%、40歳以上31%）である。International Bone MarrowTransplant Registry（IBMTR）からの報告[70]ではHLA適合同胞間移植452例の3年DFS、再発率、TRMはそれぞれ42%、23%、37%であった。骨髄中の芽球比率が高い、IPSSの高い群で成績が不良であった。

シアトルからの報告[71]は症例数250（142 HLA-identical、70 非血縁者間、33 HLA不適合 family donor）で、年齢別ではDFS、non-relapse mortalityがそれぞれ、21才未満60.3%，23,0%、21－39才40.6%，46.3%、40－55才23.8%，53.5%と年齢とともにTRMの増加に伴って生存率の低下がみられ、疾患がRA/RARSではDFS 52.7%、再発率4.9%であるのに対し、RAEB/RAEB-t/AMLではDFS 27.6%、再発率27.6%と明らかな差がみられた。細胞遺伝学的にgood prognosis群44.7%、intermediate群39.5%、poor prognosis群27.6%で、therapy-related MDSは20.2%、primary MDS 41.2%であった。非血縁者間移植と適合同胞間移植の成績は、前者ではTRMが増加するも再発率が低くDFSに差がみられなかった。

非血縁者間移植に限った報告はEBMTGからの報告[72]では、比較的若年（年齢中央値は24歳）の118例（1986－1996）　で、RA/RARS 50例、RAEB 26、RAEB-t 34、secondary AML 22、CMML 12例。DFS、再発、TRMはそれぞれ28%、35%、58%で、T細胞除去のためか拒絶、生着不全例が18例含まれる。NMDPからの報告[73]は510例の2年OS、再発は30%、14%であるがTRMが54%と高い。移植時AMLに移行していた患者の予後は最悪でRAEB-t症例はde novo AMLと同等と報告されている。最も良い成績が期待できるのはRAの患者で前治療としてBU+CY regimenを受け、ブスルファンの血中濃度が600－900mg/mlに保たれた場合で、3年生存率は61%に達すると報告されている[74]。

各報告ともHLA適合同胞間移植では生存率40%、再発率25－45%、TRM 40%前後であり、非血縁者間移植ではそれぞれ30%、15－35%、55%前後であり、決して満足できる成績とはいえない。

B）日本の成績

HLA適合血縁者間骨髄移植の病型別5年生存率は日本造血細胞移植学会のregistry data（日本造血細胞移植学会　平成19年度全国調査報告書[75]）によると、RA（n=153）71.7%、RAEB/RAEB-t（n=244）46.9%、AML with MD（n=129）36.6%であり、40才以上に限るとRA 57.4%，RAEB/RAEB-t 38.9% と約10%低下する。同種末梢血移植の成績はRA（n=93）57.7%、RAEB/RAEB-t（n=199）37.2%、AML with MD（n=118）25.1%であり、骨髄移植成績を凌駕しない。

非血縁者間骨髄移植では、2007年度集計[76]によれば5年生存率RA（n=222）57%、RAEB（n=246）38%、RAEB-t（n=166）35%、AML transformed from MDS（n=168）28%と報告されている。非血縁者間移植成績はHLA-DNA適合度により大きな影響を受ける。HLA-DNA 適合（n=479）症例 44%に対し、不適合症例全体（n=426）では34%と低下している。不適合座別ではHLA-A不適合（n=71）29%、HLA-B不適合（n=30）34%、HLA-DRB1不適合（n=173）36% と特にclass I不適合例の成績は不良である。

他の治療法とのランダム化比較試験の報告はない。このため直接的な成績の比較は困難であるが、less advanced MDSにおいては移植成績が秀逸であり、advanced MDSにおいては治癒を望める他の有効な手段に乏しいため、いずれにおいても同胞間移植を選択することは妥当である。非血縁者間移植に関してはHLAアリル適合ドナーからの移植成績は同等であり進行期MDSには妥当な選択であるが、RA症例では生存率が5－10%低下するため、移植時期の決定には慎重であるべきである。MDSに対する移植成績はまだ良好とは言えないため、その適応に当たっては移植時芽球比率、IPSS、HLA-DNA適合度や患者年齢、および他の治療法の予後因子を慎重に検討しなければならない。

C）CMMLとtherapy-related MDSの移植成績

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シアトルからの報告[77]がある。21例のCMML（12 proliferative, 9 non-proliferative）において3年生存率39%、3年再発率25%で患者平均年齢が47才であることを考慮するとまずまずの成績である。移植までの期間が短く、骨髄中芽球比率が低い症例の予後が良好で、染色体異常の有無は無関係であった。最近、症例数43例にupdateされた報告がなされ、移植成績に最も影響を与えたものは移植前のcomorbidity indexであった[78]。

CMMLに対する日本での移植成績は、HLA適合同胞間移植（n=41）の5年生存率は48%で、非血縁者間移植成績は5年生存率 47%（n=48）である。WHO分類に基づく成績の報告がないものの、化学療法による生存期間中央値がせいぜい20ヶ月であり、治癒を望める治療法が他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。

シアトルからのtherapy-related MDS/leukemia（n=111）の報告[79]によると、5年生存率はRA（n=17, 42%）, RAEB（n=23, 17%）, RAEB-t（n=15, 18%）, secondary leukemia（n=56, 9%）で、再発は病期がRA/RAEBであるか染色体異常がlow-riskの場合低く、non-relapse mortalityは前治療の影響が大きいとしている。Therapy-related MDSにおいては他の治療法による予後が極めて不良であることから造血細胞移植を選択することは妥当であるが、less advanced MDSの病期に施行することが望まれる。

D）骨髄非破壊的移植成績（CST vs RIST）

RISTは65－70歳に疾患のピークのあるMDSに対する同種移植療法として一定の評価が得られつつある。まだ症例数は多くない論文が多いが、移植時芽球の病勢が制御されている症例では骨髄破壊的前治療を用いた比較的若年の移植とほぼ同等な成績が得られているため高年齢、移植時comorbidityを有する患者に対して選択枝となる。前治療は低線量のTBIを含む治療[80]もしくはフルダラビンを用いた治療[81]が選択される。しかしATGやalemutuzumabの使用の是非を含め至適な前治療法は確立されておらず、再発率が有意に高いことを考慮すれば禁忌がなければCSTの実施が望ましい。最近ではupfrontなRISTも検討され，寛解導入療法に引き続き骨髄低形成の時期にフルダラビンを含む前治療を開始する（診断後平均40日）RISTにより平均観察期間22ヶ月でDFS 61%と優れた成績であり、ドイツで多施設共同研究が開始されている[82]。

RISTとCSTの成績比較は4つの論文がある。移植時芽球の多い症例に対するRISTの成績は不良であり、移植前に化学療法により感受性を有する症例がよい適応となる。

シアトルからの後方視的研究[83]はMDS（tAML含む）150症例を対象として、RIST（Flu＋2Gy TBI）とCST（targeted BU+CY）を比較し、RIST群は非再発死亡（NRM）も高くOSも悪いが症例数少なく有意差は出ていない。移植前に化学療法により寛解に至った症例のみで両群で比較するとOS/DFSともにまったく差がない。年齢やIPSS、comorbidity, tAML, 移植前化学療法によるCR率が両群で差があり単純比較はできないが、少なくともRISTは寛解期に行うことを勧めている。

EBMTによるMDS多施設後方視的研究[84]でHLA適合同胞間移植において、RIST（Flu-based, n=215）とCST（TBI-basedあるいはBUCY、n=621）を対象に多変量解析にて、3年再発ハザード比（HR）1.64, 3年NRMのHRが 0.61と有意差がある。しかしOS, progression free survivalはややRISTがわるいものの有意差はない。年齢や移植時のcomorbidityを考慮すればRISTは有望と結論している。ATG使用例はRIST群に多い。

Dana Farber Cancer Instituteから症例数152で、RIST（Flu+BU16）とCST（CY+TBI）を後方視的に解析し、両者間では非血縁者間移植、移植時非寛解、2回目の移植がRIST群に多かったが、OSはむしろRIST群がよく（有意差なし）、DFSは全く同一であった[85]。再発はRISTに多く、NRMはRISTで少ない。

イスラエルからCST（ivBU（12.8）+CY）とRIST（ivBU（6.4）+Flu）を比較し、寛解期移植では両者間で有意差はないが、非寛解期ではRIST群では再発が多く全く長期生存者がいない。ivBU（12.8）+Fluは高齢者などにも耐えられたがその長期成績はでていない[86]。
RISTは寛解期の症例に対して有用である可能性を秘めた治療法であるが、高齢者を対象とすることが多く、RISTの成績は少しでもPSが悪いと低下することから症例の選択には注意を要する。すなわち、白血病細胞側の因子に加えて患者サイドの因子を十分考慮することが大切である[87]。

E）移植前寛解導入療法

移植直前に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CR/good PR（芽球10－20%未満）に導入できた進行期MDS（IPSSがInt-2およびHigh）症例の移植成績が良好[5)6)]のため、欧米のガイドライン[3)]において同種移植の良い適応と考えている。
日本では化学療法施行後にJMDPを介する非血縁者間移植を受けた385例において、化学療法寛解例（n=109）の5年生存率は53%、非寛解例（n=276）は33%と有意に不良であり[25)]、欧米の成績と同様である。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[88]。
しかし解析対象に化学療法後移植に至らなかった症例が含まれていないこと、病期の進んだ症例や芽球増殖が早く病勢が強い症例ほど移植前に化学療法を施行されていること、化学療法後寛解に到達する症例は予後良好染色体異常を示すことが多いことなど、後方向視的試験による比較は限界がある。
骨髄破壊的前治療後臍帯血移植においては移植前の芽球%は移植成績に関係しないため移植前の寛解導入療法は不要とされているが、一方で、移植前治療が骨髄非破壊的な場合など、移植前の芽球比率が再発、生存に大きく影響すると予想される状況下では、移植前の化学療法反応性が移植の適否を決定する。すなわち化学療法に感受性のない非寛解期RISTの成績は極めて不良であるため、移植に先立ち化学療法を施行して感受性を判定する妥当性がある。
従って、現在の段階では、先行寛解導入療法を施行する理由（寛解に至れば汎血球減少の改善を期待できる、移植まで時間がかかる、寛解に入れば移植後成績が改善する）、不要な理由（骨髄破壊的前治療による移植がすぐ可能ならば芽球の存在は成績に影響しない、芽球はあっても病勢が安定している、化学療法難反応性が予測される）と導入療法の短所（寛解率はPRまで含め最高50－60%、化学療法中に感染症や臓器障害を合併して移植後TRMが増大する）、これらを斟酌して決定を下すことが薦められる[5)]。

3. 自己移植

EBMT[89)]から126例の自己移植について3年DFS、TRM、再発率は33%、25%、55%と報告されている。自己移植の移植片としてPB, BMは生存や再発には差がなく、生着の早いPBがよいとしている。
MDSに対する自己移植の位置づけは議論のあるところではあるが通常量の化学療法が適応となる症例において現時点ではその有用性は疑問である。多数例の進行期MDSを含むAML（n=1770）を対象にMIT, AraCによる寛解導入療法を施行し、寛解到達例では地固め療法（HD-AraC）後、強化療法を繰り返すか、BUCY前治療で自己末梢血幹細胞移植かにrandomizeするデザインでprospective studyが行われた[90)]。その結果、自己移植の効果は通常化学療法群と有意差なく少なくとも通常量の化学療法により寛解に至った症例において自己移植を追加する有用性は認められなかった。
同様に比較的高齢者MDS-overt AML 42例を含む118例を対象に行われた、通常量の化学療法による寛解導入療法後にランダム化した比較試験[91)]においても自己移植群と化学療法群に有意差は認められなかった。

4. 臍帯血移植

臍帯血移植（cord blood transplantation, CBT）は移植片の入手が迅速で至適時期の移植を可能とする大きなメリットがある一方で、臍帯血中の幹細胞数が他の移植片と比べて少なく、生着不全・遅延の頻度が高いというデメリットがある。MDSに対する骨髄破壊的移植前治療による臍帯血移植成績は、東大医科研からのAMLに移行した15例を含む22例の報告[92]が最多で、年齢は19－51才、輸注細胞数は平均2.43x107/kg、全例CA+CY+TBI（12）の前治療を受け、21例が平均22.5日にて生着した。7例にII度以上の急性GVHD、16例に 慢性GVHDを観察、再発は4例のみで4年無病生存率は76％という驚異的な成績である。単施設からの報告とはいえ非血縁者間骨髄移植よりも優れた成績[93]であり、世界的にも注目されている。適切な臍帯血を選択すること、芽球の多い症例には移植後カルシニューリン・インヒビターの早期減量を図ること、ステロイド剤の使用を控えること、ウィルス等感染症の厳重なモニタリングなどの工夫がなされているが、移植前の強力な前治療による腫瘍細胞の駆逐効果と、重症GVHDや移植関連死亡の低減が成績の向上に寄与している。日本全体の成績は詳細な解析はなされておらず、観察期間も短いが、1997年2月から2006年12月までの期間に日本さい帯血バンクネットワークを介して実施された非血縁者間CBT（n=2713）の成績がホームページ（https://www.j-cord.gr.jp/ja/wnew/isyokuseiseki2007.pdf）に公開されている。それによれば生存率（5年EFS）は若年成人16－49歳（n=95）51％、50歳以上（n=192）16％と移植時年齢により大きな差異がある。若年成人での病型別生存率はRA（n=15）60％，RAEB（n=40）51％，RAEB-t（n=46）46％と報告されている。世界からの報告では成人臍帯血移植150例の報告[94]が最多であるがMDSは10例のみで詳細は不明である。

複数臍帯血移植など急速に進展する分野であるが、現時点では個々の症例ごとにそのeligibilityを検討し、可能な限り臨床試験の枠組みの中で行われるべき治療法である[95]。移植適応を考慮する際に留意すべき点は、臍帯血の細胞数（CD34数）とHLA適合度、患者年齢、全身状態やcomorbidity、疾患病期（芽球％やIPSS）などである。

55才以上、あるいは移植前comorbidityを有するなど通常の骨髄破壊的前治療が行えない患者を対象とした、強度を落とした前処置を用いた臍帯血移植（RI-CBT）は生着不全や移植早期の移植関連死亡が高く成績は不良である[96][97]。しかし移植時芽球が十分にコントロールされていること、移植時の患者PSが良好であることなど、条件により良好な成績が期待できる。また移植前のHCT-Comorbidity Indexが最も大きな予後因子であるとの報告がある[98]。現時点では対象の適格基準を定めた臨床研究として行うことが望ましい移植法である。

Ⅵ. 参考文献

1）不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断基準と診療参照ガイド作成のためのワーキンググループ：不応性貧血（骨髄異形成症候群）診療の参照ガイド．臨床血液47: 47-68, 2006

2）Mohamed L. Sorror, Michael B. Maris, Rainer Storb, et al: Hematopoietic cell transplantation（HCT）-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood 106 :2912-2919, 2005

3）Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al for UK MDS Guidelines Group.: Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 120:187-200, 2003

4）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

5）Anderson JE, Gooley TA, Schoch G et al : Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. Blood 89:2578-2585, 1997.

6）Sutton L, Chastang C, Ribaud P, et al: .Factors influencing outcome in de novo myelodysplastic syndromes treated by allogeneic bone marrow transplantation: a long-term study of 71 patients Societe Francaise de Greffe de Moelle. Blood. 88:358-365, 1996

7）Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues : report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Arlie House, Virginia, November, 1997. J Clin Oncol 17: 3835-3849, 1999; Ann Oncol 10: 1419-1432, 1999; Histopathology 36: 69-86, 2000; and Bennett J : Int J Hematol 72:131-133, 2000.

8）Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol. 23:7594-7603, 2005

9）Germing U, Strupp C, Kuendgen A,Refractory anaemia with excess of blasts（RAEB）: analysis of reclassification according to the WHO proposals. Br J Haematol. 132:162-167, 2006

10）Nakao S, Deeg HJ, Ishikawa T, et al: Myelodysplastic syndrome. Int J Hematol. 82:412-416, 2005

11）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

12）Morel P, Hebbar M, Lai J-L, et al : Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. Leukemia 7:1315-1323, 1993.

13）Estey E, Thall P, Beran M, et al : Effect of diagnosis（refractory anemia with excess of blasts, refractory anemia with excess of blasts in transformation, or acute myeloid leukemia（AML））on outcome of AML-type chemotherapy. Blood 90: 2969-2977, 1997

14）Nimer SD: Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q.　J Clin Oncol. 24:2576-2582, 2006

15）List A, Kurtin S, Roe DJ, et al: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 352:549-557, 2005

16）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: 3542-52, 1995

17）Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al : International Scoring System for evaluating prognosis in

myelodysplastic syndromes. Blood 89 : 2079-2088, 1997. [Erratum, Blood 91:1100, 1998]
18) 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.
19) 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.
20) Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al: Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. Blood 106: 2633–2640, 2005.
21) Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, et al: Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. J Clin Oncol 24:5358-5365, 2006
22) Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G,. et al: Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. Blood. 87:51-58, 1996.
23) Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al : Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55-66 years of age. Blood 95 : 1188-1194, 2000.
24) 日本造血細胞移植学会：日本造血細胞移植学会 平成18年度全国調査報告書.
25) 骨髄移植推進財団データ集計事務局：日本骨髄バンクを介した非血縁者間移植の成績報告書（2006度集計）2007年2月.
26) Appelbaum FR, Anderson JE : Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: Outcomes analysis according to IPSS score. Leukemia 12:S25-S29, 1998.
27) 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
28) Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al: Clinical application and proposal for modification of the International Working Group（IWG）response criteria in myelodysplasia. Blood. 108:419-425, 2006.
29) 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.
30) Piga A, Galanello R, Forni GL, et al: .Randomized phase II trial of deferasirox（Exjade, ICL670）, a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. Haematologica. 91:873-880, 2006.
31) A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. Br J Haematol 103:1070-1074, 1998
32) Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al: Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood. 104: 321-327, 2004
33) Mannone L, Gardin C, Quarre MC, et al: High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study　Br J Haematol. 133:513-519, 2006
34) Negrin RS, Stein R, Doherty K, et al: Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. Blood. 87:4076-4081, 1996
35) Sloand 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.
36）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
37）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
38）National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1. 2009: Myelodysplastic syndromes. http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/ mds.pdf
39）Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T, et al: Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. Leuk Res. 27:783-788, 2003.
40）Ishikawa T, Tohyama K, Nakao S, et al: A Prospective Study of Cyclosporine A Treatment of Patients with Low-Risk Myelodysplastic Syndrome: Presence of CD55-CD59- Blood Cells Predicts Platelet Response. Int J Hematol. 86:150-157, 2007.
41）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.
42）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.
43）Raza A, Meyer P, Dutt D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. Blood. 98:958-965, 2001.
44）Schiller GJ, Slack J, Hainsworth JD, et al: Phase II multicenter study of arsenic trioxide in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 24:2456-2464, 2006.
45）Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. Blood. 104:1266-1269, 2004.
46）Maciejewski JP, Risitano AM, Sloand EM, et al.: A pilot study of the recombinant soluble human tumour necrosis factor receptor（p75）-Fc fusion protein in patients with myelodysplastic syndrome. Br J Haematol. 117:119-126, 2002
47）Takami A, Asakura H, Nakao S. Menatetrenone, a vitamin K2 analog, ameliorates cytopenia in patients with refractory anemia of myelodysplastic syndrome. Ann Hematol. 81:16-19, 2002.
48）宮澤啓介：Vitamin K2（VK2）monotherapy and VK2 plus D3 combination therapy in refractory anemia. 第68回日本血液学会総会・第48回日本臨床血液学会合同総会。シンポジウム「骨髄異形成症候群の分子病態と新しい治療法」。平成18年10月7日。於福岡。
49）Kobara R, Kanamaru A, Takemoto Y, et al: Androgen in the treatment of refractory anemia. Int J Hematol 54:103-107, 1991
50）Miller KB, Kyungman K, Morrison FS, et al: The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase III intergroup study. Ann Hematol 65: 162-168, 1992.
51）Visani G, Malagola M, Piccaluga PP, et al: Low dose Ara-C for myelodysplastic syndromes: is it still a current therapy? Leuk Lymphoma. 45:1531-1538, 2004.
52）Okumura H, Yoshida T, Takamatsu H, et al: Treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with orally administered cytarabine ocfosfate and granulocyte colony-stimulating factor. Int J Hematol. ;65:263-268, 1997.
53）Fukuhara T, Miyake T, Maekawa I, et al.: Treatment with low-dose cytosine arabinoside followed by administration of macrophage colony-stimulating factor prolongs the survival of patients with RAEB, RAEB-T, or leukemic phase myelodysplastic syndrome: a pilot study. Int J Hematol. 71:366-371, 2000

54) Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, et al : Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation. Int J Haematol 71:238-244, 2000
55) Omoto E, Deguehi S, Takaba S, et al : Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. Leukemia 10:609-614, 1996.
56) C. Denzlinger, D. Bowen, D. Benz,et al : Low-dose melphalan induces favorable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. Br J Haematol, 108:93-95, 2000
57) Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al : Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 99:939-944, 1997.
58) Wattel E, DeBotton S, Lai JL, et al : Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. Br J Haematol 98:983-991, 1997.
59) Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al: Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy:results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood 109: 5129-5135, 2007
60) Stock W : Controversies in treatment of AML: Case-based discussion. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. :185-191, 2006.
61) Okamoto T, Kanamaru A, Shimazaki C, et al : Combination chemotherapy with risk factor-adjusted dose attenuation for high-risk myelodysplastic syndrome and resulting leukemia in the multicenter study of the Japan Adult Leukemia Study Group (lALSG) : Results of an interim analysis. Int J Hematol 72:200-205, 2000
62) Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al: Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. Haematologica 87:1286-1306, 2002
63) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al: Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. 20:2429-2440, 2002
64) Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al for Cancer and Leukemia Group B. : Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 24:3895-3903, 2006.
65) Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al: Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer 106:1794-803, 2006
66) Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, et al: Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 109::52-57, 2007
67) Kurzrock R, Albitar M, Cortes JE, et al: Phase II study of R115777, a farnesyl transferase inhibitor, in myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 22:1287-1292, 2004
68) Wattel, E., Guerci, A., Hecquet, B., et al, & Groupe Francais des Myelodysplasies & European CMML Group : A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Blood 88 : 2480-2487, 1996.
69) De Witte T, Hermans JO, Vossen J, et al : Haematopoietic stem cell transplantation for patients

with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）. Br J Haematol 110: 620-630, 2000

70）Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al: Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. Blood 100:1997-2004, 2002

71）Anderson JE : Bone marrow transplantation for myelodysplasia. Blood Rev 14: 63-77, 2000

72）Arnold R, de Witte T, van Biezen A, et al : Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. Bone Marrow Transplant 21 : 1213-1216, 1998

73）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

74）Anderson JE, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. : Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplasia（MDS）and MDS-related acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 93 : 59-67, 1996.

75）日本造血細胞移植学会：日本造血細胞移植学会 平成19年度全国調査報告書.

76）骨髄移植推進財団データ集計事務局：日本骨髄バンクを介した非血縁者間移植の成績報告書（2007度集計）2008年2月.

77）Zang DY, H. Deeg J, Gooley T, et al : Treatment of chronic myelomonocytic leukaemia by allogeneic marrow transplantation. Br J Haematol 110: 217-222, 2000

78）Kerbauy DM, Chyou F, Gooley T, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 11:713-720, 2005

79）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

80）Tauro S, Craddock C, Peggs K, et al: Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. J Clin Oncol. 23:9387-9393, 2005

81）Hallemeier CL, Girgis MD, Blum WG, et al: Long-term remissions in patients with myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia undergoing allogeneic transplantation following a reduced intensity conditioning regimen of 550 cGy total body irradiation and cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 12:749-757, 2006

82）Platzbecker U, Thiede C, Fussel M, et al: Reduced intensity conditioning allows for up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after cytoreductive induction therapy in newly-diagnosed high-risk acute myeloid leukemia. Leukemia. 20:707-714, 2006

83）Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, et al: Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. Leukemia 20: 128–135, 2006

84）Rodrigo Martino, Simona Iacobelli, Ronald Brand, et al: Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. Blood 108:836-846, 2006

85）Edwin P. Alyea, Haesook T. Kim, Vincent Ho, et al: Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. Blood 105:1810-1814, 2005

86）Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, et al: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation

in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. Leukemia. 20:322-328, 2006

87) Estey E, de Lima M, Tibes R, et al: Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). Blood. 109:1395-1400, 2007

88) 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.

89) de Witte T, Brand R, van Biezen A, et al: The role of stem cell source in autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica 91:750-756, 2006

90) Buchner T, Berdel WE, Schoch C, et al: Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 24:2480-2489, 2006

91) Archimbaud E, Jehn U, Thomas X, Multicenter randomized phase II trial of idarubicin vs mitoxantrone, combined with VP-16 and cytarabine for induction/consolidation therapy, followed by a feasibility study of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia. Leukemia. 13:843-849, 1999.

92) Ooi J: The efficacy of unrelated cord blood transplantation for adult myelodysplastic syndrome. Leuk Lymphoma. 47:599-602, 2006

93) Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, et al: Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem-cell transplants from related donors in adult patients with hematologic malignancies after myeloablative conditioning regimen. Blood. 109:1322-1330, 2007.

94) Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al: Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. N Engl J Med. 351:2265-2275, 2004

95) Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, et al: Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. Bone Marrow Transplant. 38:83-93, 2006.

96) Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, et al: Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. Clin Cancer Res. 10:3586-3592, 2004

97) Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al: Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. Blood 102:1915-1919, 2003

98) Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, et al: Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. Biol Blood Marrow Transplant. 14:282-289, 2008.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

＊豊嶋　崇徳（九州大学病院　遺伝子・細胞療法部）
池亀　和博（兵庫医科大学　血液内科）
井上　雅美（大阪府立母子保健総合医療センター　血液腫瘍科）
恵美　宣彦（藤田保健衛生大学　血液化学療法科）
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）
小島　勢二（名古屋大学　小児科）
永利　義久（国立病院機構九州がんセンター　小児科）
星　　順隆（東京慈恵会医科大学附属病院　輸血部）
室井　一男（自治医科大学附属病院　輸血・細胞移植部、無菌治療部）
森　慎一郎（国立がんセンター中央病院　幹細胞移植療法科）
森島　泰雄（愛知県がんセンター）
矢部　普正（東海大学医学部　基盤診療学系再生医療科学）

＊委員長

MDSガイドライン部会

＊森下　剛久（愛知県厚生連昭和病院　血液化学療法科）
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）

＊部会長

日本造血細胞移植学会
造血細胞移植ガイドライン　骨髄異形成症候群（成人）

発行日　平成 21 年 8 月 31 日
発行者　日本造血細胞移植学会
印　刷　名古屋大学消費生活協同組合

日本造血細胞移植学会