



**造血細胞移植**

---

**ガイドライン**

**小児骨髄異形成症候群**

**2011年7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 小児骨髄異形成症候群



## 目 次

I. 疾患概念	3
II. 対象患者	4
III. 病型分類	5
IV. 移植適応とそのエビデンスレベル	7
V. 予後因子	10
VI. 臨床成績(病型・病期別)	11
VII. 幹細胞ソース	12
VIII. 薬物療法での成績	13
IX. 参考文献	16



## I. 疾患概念

骨髄異形成症候群 (MDS) は1982年のFrench-American-British (FAB) グループの提案により定着した比較的新しい概念である<sup>1)</sup>。末梢血において血球減少があり、骨髄において無効造血があり、3血球系統の細胞が異形性を示すような、造血幹細胞のクローナルな異常をMDSと総称しており、均一の疾患ではない。また、MDSは急性白血病に移行する可能性の高い疾患(前白血病状態)と考えられている。原因はまだ明らかになっていない。

一般にMDSは高齢者に多発し、小児ではあまり見られない疾患と考えられてきたが、本症に対する関心の高まりとともに小児の報告例も増加してきた。1997年ドイツのTitiseeにおいて第1回小児MDS国際シンポジウムが開かれ、1998年には国際若年性骨髄単球性白血病(JMML)ワーキンググループによりJMMLの診断基準が提案された。国内においても1997年に日本小児血液学会内に骨髄異形成症候群委員会(MDS委員会)が発足し、小児期のMDSの実像が知られるようになってきた<sup>2)</sup>。注目すべきは、小児においては、先天性骨髄不全症候群(congenital bone marrow failure syndrome: Down症候群、Fanconi貧血などが含まれる)にともなって起こるものが多いことである。また、悪性腫瘍あるいは再生不良性貧血(再不貧)の治療後におこる二次性MDSの頻度も高い。一方、JMMLは一次性MDSの約3分の1を占める大きなグループで、近年分子生物学的な進歩が著しい分野である。成人とは異なる特徴をもつ小児のMDSを成人のMDSと同列に扱ってよいかは不明である。

MDSに対しては免疫抑制療法(IST)など、新しい治療法も試みられてはいるが、現在のところ全ての病型において、幹細胞移植のみが治癒を得られる方法と考えられている。

## Ⅱ. 対象患者

日本の統計によると<sup>3)</sup>、MDSの頻度は小児の全白血病の8%で、日本全体で1年間に50~100例が発症すると推計される。

小児血液腫瘍専門医にとっても、診断や分類を行うにあたっては困難な場合も少なくないため、日本ではMDS委員会より、小児MDSの診断の手引き<sup>4)</sup>を提示するとともに、小児MDS診断のためのセントラルレビューが行われている。幅広くMDS疑い症例が集まり、1999年から2006年までに登録された445例中222例がMDSと診断された<sup>5)</sup>。男児128例、女児94例、年齢は0~19.2歳(中央値4.5歳)であった。

本ガイドラインはMDSと診断された16歳未満の小児を対象とする。



### Ⅲ. 病型分類

FAB分類、WHO分類、改訂版WHO分類の対比を表1に示す。成人領域を中心として1982年にFAB分類が提案され、その後1999年に提案されたWHO分類<sup>6)</sup>が普及した。WHO分類では、小児期にのみ存在する特異な疾患として、JMMLが独立疾患として認められたことの意義は大きい。しかし、小児ではRARS、5q-は極めてまれなこと、RCMDの意義が不明なこと、貧血が主体のRAより、血小板減少、好中球減少が多いことなど、成人のMDSと相違があり、WHO分類の有用性は不明であった。このため2003年に欧州の研究グループにより表2に示す小児独自の分類が提唱された<sup>7)</sup>。Down症候群関連が独立し、RAに関して多系統の血球減少を呈することが小児では多いため、refractory cytopenia (RC)という診断名が提唱された。この主張はそのまま2008年の改訂版WHO分類に反映され、初めて小児MDSの分類が記載された<sup>8)</sup>。

これらの他に小児においては、特定の先天性疾患のある (constitutional な異常のある) MDSが存在し、その疾患に特有の臨床経過をたどるため、別枠にするほうが望ましい。MDS/AMLを来たす代表的な先天性骨髄不全症候群を表3に示す<sup>9)</sup>。

現在、小児血液学会のMDS委員会では、小児のMDSを一次性(特発性)、先天性疾患に伴うconstitutional な異常のあるもの、二次性(治療関連性)に分類し、一次性MDS群は基本的にはFAB分類に準じて分類を行っているが、JMMLは独立群として扱っている。

表1. FAB分類、WHO分類、改訂版WHO分類の比較

FAB分類	WHO分類 (1999)	改訂版WHO分類 (2008)
MPD CML	MPD t(9;22)を有するCML	MPD t(9;22)を有するCML
MDS/MPD CMML	MDS/MPD CMML atypical CML JMML	CMLMDS/MPD CMML atypical CML JMML
MDS  RA  RARS RAEB  その他	MDS  RA  RCMD RARS RAEB (RAEB-1,RAEB-2)  5q- syndrome MDS, unclassified	MDS  成人 RCUD (RA, RN, RT) RCMD RARS RAEB (RAEB-1,RAEB-2)  5q- syndrome MDS, unclassified  小児 RCC
RAEBT	AML (芽球 ≥ 20%) with multilineage dysplasia (MDS先行含む)	AML (芽球 ≥ 20%) with myelodysplasia-related changes (MDS先行+MDS関連染色体異常含む)  Myeloid proliferations related to Down syndrome (TAM, MDS, AML)

CML : Chronic myelogenous leukemia, CMML: Chronic myelomonocytic leukemia, RA: Refractory anemia, RARS : RA with ringed sideroblasts, RAEB: RA with excess of blasts, RAEBT: RAEB in transformation, RCMD : Refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia, RCUD:Refractory cytopenia with unilineage dysplasia, RN : Refractory neutropenia, RT: Refractory Thrombocytopenia, RCC: Refractory cytopenia of childhood, TAM : Transient abnormal myelopoiesis

表2. 小児MDS/MPD分類の提案<sup>7)</sup>

I	MPD/MDS	JMML, CMML
II	Down syndrome disease	TAM, MDS/AML
III	MDS	RC (PB blasts <2% and BM blasts <5%) RAEB (PB blasts 2-19%, or BM blasts 5-19%) RAEB-T (PB or BM blasts 20-29%)

注1：病態に関わる以下の事項について記載する。

化学療法あるいは放射線療法後に起きたか？

再生不良性貧血後に起きたか？

先天性の骨髄不全後に起きたか？

注2：MDS診断のための最小限の基準

A 次の4種類の核型異常を有さない。

t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11)

B 次のうち、最低2項目を満たす。

1) 持続する原因不明の血球減少

2) 獲得性のクローナルな異常(核型異常)を有する

3) 細胞が異形成を有する(2系例以上で認められることが望ましい)

4) 芽球の増加

表3. 先天性骨髄不全症候群の遺伝子異常および血液悪性腫瘍の頻度<sup>9)</sup>

疾患名	遺伝子異常	血液悪性腫瘍の頻度(%)
Fanconi anemia	13のFANC遺伝子のいずれか	30-40
Diamond-Blackfan anemia	<i>RPS19, RPS24, RPS17</i>	5
Severe congenital neutropenia	<i>HAX1, ELA2, GFII1, WAS</i>	30
Shwachmann-Diamond syndrome	<i>SBDS</i>	30-40
Dyskeratosis congenita	<i>DKC1, TERC, TERT, NOLA3</i>	5
Familial thrombocytopenia with propensity to AML	<i>RUNX1</i>	?

## IV. 移植適応とそのエビデンスレベル

小児のMDSは国内のみならず、世界的にも稀少な疾患である。そのうえ、各病型によって臨床経過や予後が大きく異なり、治療研究を行う上では病型別の治療計画が必須となるが、各病型別の症例数はさらに少ない。それゆえ、世界的にみても病型ごとのランダム化比較試験などの前方視的治療研究は存在せず、高いエビデンスレベルを持つ治療も報告がない。

本ガイドラインでは一次性MDSを不応性貧血(RA)、過剰な芽球を伴う不応性貧血(RAEB)、芽球の割合が20%を超える不応性貧血(RAEBT)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)に分けて述べる。また、小児期MDSの特徴である先天性疾患(特にダウン症候群、Fanconi貧血、Kostmann症候群など先天性骨髄不全症候群)に伴って起こるMDS、悪性腫瘍あるいは再生不良性貧血の治療後に起こる二次性MDSに対する治療は基礎疾患の特徴を考慮して選択されるべきである。

今回の移植適応(表4)の決定にあたり、世界各国の後方視的研究の結果と1999～2006年に国内で行われた前方視的研究結果が用いられた。

表4. 小児MDSに対する移植適応

病型		HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	
一次性	RA *	S	S	S	
	RAEB	RAEB 1 *	S	S	
	HR				RAEB 2
	RAEBT		S	S	S
	JMML		S	S	S
二次性 MDS		S	S	S	
先天性疾患に伴う MDS		原疾患により異なる (別項にて記載)			

\* 輸血を必要とする症例を対象とする。

S : standard of care 移植が標準治療である

CO : clinical option 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 recommend 一般的には勧められない

### 1) 不応性貧血(RA)の治療

輸血を必要としない症例は早急に治療を開始する必要はない。

輸血の必要な症例は造血幹細胞移植(SCT)の適応がある。

①不応性貧血には環状鉄芽球を伴うもの(RARS)と伴わないもの(RA)があるが、小児のRARSの大部分はPearson症候群などのミトコンドリア異常症であり、clonal diseaseではない<sup>10)</sup>ため、この場合は移植の適応とはならない。

②RAの中には長期にわたって病型移行がみられない症例が存在する。輸血を必要としない症例に対しては早急に治療を開始する必要はない<sup>3)</sup>。6-8週毎に骨髄検査を行い、病型の進行・移行の有無を確認する。輸血の必要な症例に対してはHLA一致血縁者がいればSCTが適応である<sup>3)</sup>。

- ③HLA一致血縁ドナーがない場合には最近では免疫抑制療法 (IST) が試みられている<sup>11, 12)</sup>が、反応のない症例に対してはHLA一致血縁者以外のドナーからの移植が行われる。
- ④非血縁ドナーからの移植において前処置にFludarabine (Flu) を用いたRISTの成績がヨーロッパのグループから報告されている。正常核型の低形成性RAの小児19例にThiotepa, Flu, ATG/ALGの前処置にて非血縁ドナーから移植が行われ、16例が生着、OS,EFSはそれぞれ83%、72%であった<sup>13)</sup>。

## 2) 過剰な芽球を伴う不応性貧血 (RAEB) の治療法

芽球が10%未満のRAEB (WHO分類のRAEB1) はRAに準じた治療を行い、芽球が10%以上のRAEB (WHO分類のRAEB2) はRAEBTに準じた治療を行う。

まず4週間の観察を行い、病型の移行の有無を確かめる。骨髄における芽球の少ないRAEB (WHO分類RAEB1) はRAに準じた治療を行い、芽球の多いRAEB (WHO分類RAEB2) はRAEBTに対する治療を行う<sup>6)</sup>。

## 3) 芽球の割合が20%を超える不応性貧血 (RAEBT) の治療

寛解導入療法としてAML治療を行う。

寛解後治療としてSCTが推奨される。

- ①まず2週間観察を行い、病型の移行の有無を確かめる。FAB分類におけるRAEBTはWHO分類ではAMLとして扱われている。SCTが行われた症例において、寛解に入っていた症例と入っていなかった症例の予後には差がみられたため、寛解導入療法の重要性が認識されている<sup>14)</sup>。従来RAEBTにAML治療を行うと骨髄抑制が重篤になり危険性が高いと考えられてきたが、発病早期にAML治療を行えば比較的安全に寛解に導入される症例が比較的多いことが成人<sup>15)</sup>および小児において示されている<sup>16)</sup>。
- ②寛解に入らなかった症例に対してはあらゆるドナーソースを含めた早期のSCTが適応になる。
- ③寛解に入った症例に対してもSCTが適応と考えられる<sup>3)</sup>。化学療法のみで寛解が維持されている報告もあるが<sup>16)</sup>、SCTを行わずに治癒可能かどうかはまだわかっていない。SCTの前処置レジメンはAMLの移植例で用いられるレジメンと同一でよいと考えられる。

## 4) 若年性骨髄単球性白血病 (JMML) の治療

根治療法としてSCTを行う。

- ①全ての症例でSCTが適応となる<sup>17-19)</sup>。しかし、JMMLと類似の病態を示すウイルス性疾患やNoonan症候群では、自然寛解することもあるので注意深く鑑別する必要がある。
- ②JMMLは、安定期の後に染色体異常として-7が出現した後にAMLに移行するもの、骨髄で芽球が増加し急性転化する症例、末梢血の白血球数が極端に増加するが急性転化ではなく臓器浸潤を呈して死の転帰をとるものの3通りがある<sup>20)</sup>。
- ③JMMLに対するAML治療の有効性は証明されていない。白血球数が増加してコントロールが困難な症例に対してはメルカプトプリン (6MP) 単剤、あるいはシタラビン (Ara-C) との併用が行われる。すべての症例でSCTが適応となるが、JMMLにおけるSCT前の摘脾の意義は不明である。
- ④移植レジメンについて、TBIの有用性は明らかではなく<sup>17, 18)</sup>、ヨーロッパではBusulfan, Cyclophosphamide, L-PAMの3剤による前処置が推奨されている<sup>18)</sup>。日本のMDS治療研究会か

らはBu, Fludara, L-PAMの前処置により12例の移植を行い、10例に生着が確認され、また10例が無病生存中であることが報告されている<sup>21)</sup>。

- ⑤移植後のc-GVHDを認めた症例の予後が良好であったこと<sup>22)</sup>、移植後再発後に、免疫抑制剤を中止することにより、再寛解に導入できた例<sup>23)</sup>の報告もあり、GVL効果が期待できる可能性が指摘されている<sup>24)</sup>。ドナーリンパ球輸注(DLI)のみで再寛解に導入した1例報告<sup>25)</sup>の後、ヨーロッパグループにより21例の移植後再発のJMMLに対するDLIの結果が報告された<sup>26)</sup>、期待に反して効果が認められたのは6例のみであった。この原因として輸注T細胞数が最も重要な因子であり、 $1 \times 10^7/\text{Kg}$ 以上が必要であるとしている。

## 5) 二次性MDSの治療

予後は不良であり、SCTの絶対適応である<sup>27)</sup>。

白血病や再生不良性貧血の治療後に二次性MDSやAMLを発症する症例がある。原因薬剤と関連すると思われる特徴的な染色体異常を呈することが多いが、予後は一般に不良であり、日本の36例の後方視的解析では5y-EFSは16%であった。SCTの絶対適応である<sup>27)</sup>。

## 6) 先天性の異常を有するMDSの治療

ダウン症候群にみられるMDSでは、巨核芽球が証明されればダウン症候群に対して作られたAML治療を行う。予後は良好であり、移植適応とはならない。

ダウン症候群においては、新生児期に一過性異常造血(Transient abnormal myelopoiesis : TAM)を呈し、その後、MDSからAML-M7に移行するものがある。この場合に、骨髄の芽球が30%未満であってもAML-M7として治療してよいと考えられ、また予後は良好である<sup>28)</sup>。

Fanconi貧血、Kostmann症候群等、他の先天性異常を有する群については別項を参照されたい。



## V. 予後因子

成人においてはMDSの予後を推測する因子としてInternational Prognosis Scoring System (IPSS) が提唱されている。核型、骨髄における芽球の割合、血球減少の系列数によりMDSは3つのリスクグループに分けられ、急性骨髄性白血病(AML)に移行する率と生存率が予測できるとしている<sup>29)</sup>が、このシステムを小児に対しても用いることができるかどうかはわかっていない。

UKを除くヨーロッパのグループが小児MDSを対象に行った報告によると、IPSSの項目のうち、芽球5%未満、血小板数10万以上の症例の生存率が良好で、小児にはIPSSのごく限られた項目のみが適応できると報告している<sup>30)</sup>。一方、日本のデータでは、IPSSの予後因子のうち核型は意味があると報告されている<sup>3)</sup>。一次性MDSにおいて、予後の良い核型(正常核型、-Y単独、del(5q)単独、del(20q)単独)、悪い核型(複雑型核型異常(3種類以上の異常)、7番染色体の異常)、中間型核型(上記以外の核型、例えば+8や2カ所の異常、など)を有する症例はそれぞれのリスクに応じた予後を示した<sup>9)</sup>。最近のUKの報告によるとJMMLを除くMDSではmonosomy 7は予後不良因子であった<sup>31)</sup>。また、アメリカのグループからもmonosomy 7に対しては早期移植を推奨する報告が出ている<sup>32)</sup>。なおIPSSの基礎データとなった成人症例の中には移植治療を受けた症例は含まれていない点に注意すべきである。

RAにおいては急性骨髄性白血病(AML)に対する化学療法(AML治療)の意義は認められていない。核型異常としてmonosomy 7を有する例を特別に治療すべきかどうか明確には示されていないが、ヨーロッパでは早期のSCTが推奨されている<sup>33)</sup>。

JMMLについては独自の予後因子がいくつか報告されている。Niemeyerらは非移植例の解析から血小板数3.3万未満、Hb F 15%以上、年齢2歳以上が予後不良因子であると報告している<sup>34)</sup>。一方、日本では、血小板数3.3万未満、年齢2歳以上、脾腫が小さい(<5cm)が予後不良因子であった<sup>35)</sup>。近年本邦からは、RASに関して、NRAS/KRASのG12変異をもつ症例の病勢が比較的緩徐であるという報告<sup>36)</sup>と、PTPN11変異を持つ症例は生存率が低く、再発率が高い報告<sup>37)</sup>が相次いでなされた。移植症例においてはヨーロッパのグループが多変量解析の結果として診断時年齢4歳以上、女兒をあげている<sup>19)</sup>。核型異常や、移植前の脾のサイズ、摘脾の有無は予後因子とはならなかった。一方、日本の27例の移植症例を用いた後方視的解析では多変量解析の結果、核型異常のみが予後不良因子であった<sup>18)</sup>。その後の1999年からの前方視的登録22症例の解析では慢性移植片対宿主病(c-GVHD)を認めた群は有意に予後良好であった<sup>22)</sup>。

## VI. 臨床成績 (病型・病期別)

1999年から始まった中央診断による前方視的登録で登録された一次性MDS 96例では、RA 52例、RAEB 25例、RAEBT 19例で、4年生存率(OS)はそれぞれ90.0%, 37.3%, 39.5%であった。しかし、中央診断と同時期に行われた日本小児MDS治療研究会のMDS99研究に参加した症例は少なく、治療内容は多様で、一定の見解は得られなかった。

小児MDSを前方視的に幹細胞移植とその他の治療法で比較研究した成績はみられない。小児MDSのなかではJMMLの占める割合が最も高いので、JMMLについては単独での治療成績の報告もみられるが他の病型についてはまとまった検討は少ない。

### 1) 病型別予後

①RA：小児MDS委員会の行った189例の後方視的研究では一次性RA群での4年のOSは78.9%であった。MDS99への登録例の前方視的追跡では症例数は52例と少ないものの5年のOSは90.0%であった<sup>38)</sup>。

②RAEB/RAEBT：後方視的研究ではRAEBとRAEBTの4年でのOSは各々17.7%、34.1%であった<sup>22)</sup>。

③JMML：JMMLの自然歴に関しては以前より議論があるが、NiemeyerらはJMMLはCMLのように急性転化することはほとんどなく、肺をはじめとする臓器への浸潤により死の転帰をとると報告している<sup>18)</sup>。一方日本のMDS委員会の解析では、安定期の後-7が出現した後にAMLに移行するもの、骨髄で芽球が増加し急性転化する症例、末梢血の白血球数が極端に増加するが急性転化ではなく臓器浸潤を呈して死の転帰をとるものの3通りがあった<sup>34)</sup>。(上述)

日本小児MDS治療研究会の後方視的検討によると、4年OSは38.6% (SCT群58.2%、no SCT群22.0%)であった<sup>3)</sup>。MDS99の中間解析によると、1999年～2002年発症の新規症例22例が登録され、全例でSCTが施行された。全体の3年EFSは50±10.7%であり<sup>22)</sup>、現行のヨーロッパの成績<sup>17, 19)</sup>に匹敵する。拒絶が多いことと移植合併症が多いことが問題である。また非血縁臍帯血移植の成績が不良であった。c-GVHDを認めた群は有意に予後良好であった<sup>22)</sup> (上述)。後方視的解析で有意だった核型異常は前方視的研究の解析では予後と関連しなかった。

海外の報告では移植例のみでの解析結果がシアトルのグループから報告されている<sup>39)</sup>。全94例の3y-OSは50%、EFSは41%であり、RA/RARS 27例のOS/EFSは74/59%、RAEBでは68/58%、RAEBTでは18/18、JMMLでは33/27%であった。移植後の死因の最大の原因は再発であった。この解析では10年以上生存している症例のPerformance Status (PS)の調査が行われており、90%未満のPSであったのは3例(7%)のみであった。PS悪化に影響を与えた因子はc-GVHDであった。この研究は症例数が多いことは評価できるが、移植年代が1976年から2000年と極めて長期にわたっている点が問題である。すなわち、基本の診断基準確定前の症例も多く、また、新しい移植療法の恩恵を受けている症例が少ない。

## VII. 幹細胞ソース

日本造血細胞移植学会の平成22年度統計解析<sup>40)</sup>によると、1991年から2009年に移植が行われた移植時年齢16歳未満のMDS症例は378例である。移植細胞別5年生存率(OS)の成績は、評価可能16歳未満MDS(n=228)のうち、血縁骨髄(RBM, n=85)が64.3%、血縁末梢血(RPB, n=15)が46.7%、非血縁骨髄(URBM, n=85)が62.3%、非血縁臍帯血(URCB, n=43)が50.0%であった。MDS全体、RA/RARS、RAEB/RAEBtの3群の成績を表5に示す。また、JMML103例の成績は表6のようであった。RA/RARSにおいてBM群が他の幹細胞ソースと比較して良好な結果で、JMMLの成績はRPB群において良好に見えるが、これらの成績を参考にする際に、RBM/RPB群にHLA不一致血縁者が含まれていること、RPB群が少数例であること、URCB群の経過観察期間が他群と比較して短期であることに注意が必要である。さらに、移植に至るまでの治療・経過、移植前処置が一樣でないことを念頭におく必要がある。海外からの報告には幹細胞ソースを詳述しているものはない。

表5. MDS 幹細胞ソース別移植成績：5年生存率(OS)

	RBM	RPB	URBM	URCB
MDS全体(n=228)	64.3%	46.7%	62.3%	50.0%
RA/RARS(n=64)	80.1%	66.7%	95.0%	NE
RAEB/RAEBt(n=114)	55.4%	50.0%	55.1%	NE

表6. JMML 幹細胞ソース別移植成績：5年生存率(OS)

	RBM (n=43)	RPB (n=11)	URBM (n=38)	URCB (n=11)
JMML(n=103)	57.7%	81.8%	66.6%	56.3%

RBM：related bone marrow,  
URBM：unrelated bone marrow,  
NE：not evaluable

RPB：related peripheral blood,  
URCB：unrelated cord blood,



## VIII. 薬物療法での成績

MDSの病型によっては免疫抑制療法やAML型の化学療法などの薬物療法や新しい治療法の導入も試みられてはいるが、現在のところ全ての病型において、幹細胞移植のみが治癒する可能性のある方法と考えられている。このため薬物療法のみでの治療成績の報告はほとんどないが、例外として、CCGより90例のMDSの全ての病型に対し統一のAML型の寛解導入(CCG2891)を行った前方視的研究が報告されている<sup>41)</sup>。RA/RAEBの寛解率は低かった。この研究では寛解導入に成功した症例はその後に、HLA一致家族ドナーのいる症例のみが同種骨髄移植を受けた。この報告のAML型寛解導入療法の結果を表7に示す。

表7. AML型寛解導入による寛解率

	症例数	寛解率(%)	治療抵抗症例(%)	死亡率(%)
RA/RAEB	31	48	35	16
RAEBT	26	69	27	4
MDS→AML	16	81	13	6
JMML	13	58	42	0
de novo AML	836	77	16	7

### 1. 一次性MDSの治療

#### 1) RA

- ①輸血を必要としない症例は無治療経過観察が基本である。
- ②輸血の必要な症例に対してはHLA一致同胞ドナーがいない場合にはISTが試される。国内のMDS99の結果ではRA 8例に対しISTが行われ、75%が奏功した<sup>38)</sup>。ヨーロッパからの報告ではパイロット研究として33例に行われ、有効率は55%であった<sup>12)</sup>。ISTに反応のなかった症例に対してはalternativeドナーからの移植が行われる。
- ③上記CCG研究でも示されているが、RAにおいてはAMLに対する化学療法(AML治療)の意義は認めていない<sup>41)</sup>。
- ④その他の治療として成人ではサイトカイン療法が試みられてきたが、G-CSFとerythropoietinの併用は有用な可能性がある。患者の血清中のerythropoietinの濃度が低く(< 500U/L)、また輸血頻度が小さい(1ヶ月に2単位未満)ほうが反応が良かった<sup>42)</sup>。また、成人において脱メチル化(demethylation)薬剤の5-azacytidineとその類似物質であるdecitabineのMDSに対する効果も報告されている<sup>43)</sup>。

#### 2) RAEB

RAEB1はRAに準じて、RAEB2はRAEBTに対する治療が行われる。わが国の前方視的中央診断によるとRAEBの年間登録数は6例前後と少ない<sup>44)</sup>。

#### 3) RAEBT

- ①前述のCCG報告ではRAEBTのAML型の寛解導入療法による寛解導入率は69%、であった。この治療研究は寛解例のうち、HLA一致家族ドナーがある場合のみ同種移植適応とされ、それ以外は化学療法群と、自家移植群にランダムイズされる、というものであったため、この寛解例18例のうち9例が化学療法のみ、4例が自家移植を受け、同種移植を受けた例はなかった(無治

療他5例)。この結果、寛解例の6年の無病生存率は39%であった<sup>36)</sup>。これは前方視的に研究したRAEBTの非同種移植治療の唯一の成績といえるかもしれない。

- ②国内のMDS99ではRAEBTに対してAML型の寛解導入療法(図5)を行い、その後全例に同種造血幹細胞移植を施行するという治療が行われた<sup>45)</sup>。19例が登録され、うち16例が図1に示すAML型の寛解導入療法を受けた。16例のうち、monosomy7 3例を含む13例に寛解が得られ、寛解導入率はCCGとほぼ同様の81.3%であった。骨髄の回復時期は治療開始後31-61日(中央値40日)であり、骨髄抑制から感染症死を来した例はなかった。寛解に入らなかった残り3例は後にAMLに移行した。寛解導入された症例はいずれも安定した状態で移植を施行されており、この寛解導入療法は移植までの患児の状態を良好に保つために有効な治療であると考えられた。19例のうち、18例がSCTを受け、19例の5y-OSは57.9%であった。
- ③最近ヨーロッパグループ(EWOG-MDS)から核型異常と予後の相関について多数例における解析結果が報告され、5種類以上の異常は予後不良、構造異常(deletion, duplication, translocation, insertion, inversion, ring chromosome, isochromosome)のあるものは予後不良、反対に異常が4種類以下で構造異常のないものは予後不良ではない、monosomy 7は他のmonosomyに比べて予後不良ではなかった<sup>46)</sup>。
- ④AMLに特有の染色体異常であるt(8;21)、t(15;17)、inv(16)などを有する症例は、MDSではなくAMLとして扱うべきである。
- ⑤寛解に入らなかった症例に対しては早期のSCTが適応になる。
- ⑥寛解に入った症例がSCTを行わずに化学療法のみで治癒するかどうかはわかっていない。

図1. <寛解導入療法> ANLL91, AML99より

	day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VP16		↓	↓	↓	↓	↓							
AraC							↓	↓	↓	↓	↓	↓	
MIT							↓	↓	↓	↓			
TIT										●			

  

VP16	150 mg/m <sup>2</sup>		2hr div	day 1, 2, 3, 4, 5
AraC	200 mg/m <sup>2</sup>		12hr div	day 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
MIT	5 mg/m <sup>2</sup>		1hr div	day 6, 7, 8, 9, 10
TIT (triple IT)	day 6			

#### 4) JMML

- ①非移植群のJMMLの生存率は6%であった<sup>17, 34)</sup>。基本的には全例が移植適応であるが、病勢コントロールの目的で維持療法タイプの治療が行われる。6MP単剤<sup>47)</sup>または少量のAraCを併用した治療が奏功したとの報告が多く、国内のMDS99においても推奨されている。AML治療の有効性は証明されていない<sup>48)</sup>。
- ②ヨーロッパのグループは非移植症例の治療効果を治療反応性のCriteriaを用いて評価した<sup>49)</sup>。この結果、病勢コントロール困難に有効であった治療は維持療法タイプの治療であることが再確認され、特にVP-16とAraCのコンビネーション治療や、6MPあるいはVP-16単剤治療が最も高い反応性を示した。
- ③米国では前記のCCG研究<sup>41)</sup>で13例にAML型の寛解導入療法が行われたが、寛解に入った7例のうち、2例は同種移植を受けて無病生存しているのに対し、移植を受けなかった5例では無病

生存は2例のみであり、薬物療法のみでの予後は不良である。

- ④JMMLでは約10%の症例にNF1(神経線維腫)がみられ、また約40%の症例ではrasがん遺伝子の変異がみられる。また、その他の約30%ではPTPN11の変異が見られている<sup>50)</sup>。このいずれにおいてもras-GTPの過剰が起こる。JMMLではGM-CSFに対する高感受性がみられるが、rasはGM-CSF受容体ベータ鎖の下流に位置している。rasの作用にはfarnesyl transferaseが必要である。R115777はFarnesyl transferase inhibitorの一種であり、in vitroのデータに基づき<sup>51)</sup>、JMMLに対するphase II trialがおこなわれ、58%の症例で白血球数の減少がみられたが最終予後はまだわかっていない<sup>52)</sup>。

## 2. Constitutionalな異常を有するMDS

Down症候群においては、新生児期にTransient abnormal myelopoiesis (TAM)を呈し、その後、MDSからAML-M7に移行する病態が知られている。この場合に巨核芽球が証明されれば、骨髄の芽球が30%未満であってもAML-M7として治療してよいと考えられ、Down症のためのAML研究プロトコルが進行中である。予後は良好である<sup>28)</sup>。第1寛解症例に対しては移植は適応とならない。

## IX. 参考文献

1. Bennett JM, et al: Proposal for the classification of the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 51:189-199, 1982
2. MDS委員会：第1回MDS委員会活動報告. *日小血会誌* 15:54-56, 2001
3. Sasaki H et al: Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia* 15:1713-1720, 2001
4. MDS委員会：小児骨髄異形成症候群(MDS)診断の手引き. *日小血会誌* 13:381-393, 1999
5. MDS委員会：骨髄異形成症候群の中央診断：445例の追跡調査. *日小血会誌* 23:53-57, 2009
6. Harris NL, et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airline House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17:3835-3849, 1999.
7. Hasle H et al: A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 17:277, 2003
8. Baumann I et al: Childhood myelodysplastic syndrome. Swerdlow SH et al (edi.). WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues, 104-107 Lyon, IARC Press, 2008
9. Niemeyer C, et al: Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options. *Br J Haematol* 140:610-624, 2008
10. Bader-Meunier B et al: Refractory anaemia and mitochondrial cytopathy in childhood. *Br J Haematol* 87:381-385, 1994
11. Molldrem JJ et al: Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 99:699-705, 1997
12. Yoshimi A et al: Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporineA in children with refractory cytopenia. *Leuk Res* 30:S13, 2006
13. Strahm B et al: A reduced-intensity conditioning regimen for children with refractory cytopenia transplanted from an unrelated donor. *Leuk Res* 30:S14, 2006
14. Creutzig U et al: The role of intensive AML-specific therapy in treatment of children with RAEB and RAEB-t. *Leukemia* 12:652-659, 1998
15. de Witte T 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
16. Webb DK et al: Results of treatment of children with refractory anaemia with excess blasts(RAEB) and RAEB in transformation (RAEBt) in Great Britain 1990-99. *Br J Haematol* 117:33-39, 2002
17. Locatelli F, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a report from the European working group on myelodysplastic syndrome in childhood. *J Clin Oncol* 15:566-573, 1997
18. Manabe A et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. *Leukemia* 16:645-649, 2002
19. Locatelli F, et al: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) : results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 105:410-419, 2005
20. 小原明, 他 : JMMLの病像の進行とBlastic transformationに関する後方視的検討 : MDS委員会登録症例の検討. *日小血会誌* 14:208, 2000
21. Yabe M et al: A conditioning regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Transplant*

- 12:862-867, 2008
22. Manabe A et al: 11th Symposium on Aplastic Anemia and 9th Symposium on Myelodysplastic Syndromes in Children. *Pediatr Int* 47:572-574, 2005
  23. 金澤崇, 他: 骨髄移植後再発に対して移植片対白血病効果が有効であった若年性骨髄単球性白血病. *日小血会誌* 15:206-209, 2001
  24. Matthes-Martin S, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for juvenile myelomonocytic leukaemia: a single centre experience and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 26:377-382, 2000
  25. Worth A, et al: Successful treatment of juvenile myelomonocytic leukemia relapsing after stem cell transplantation using donor lymphocyte infusion. *Blood* 101:1713-1714, 2003
  26. Yoshimi A, et al: Donor leukocyte infusion after hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 19:971-977, 2005
  27. Tsurusawa M et al: Therapy-related myelodysplastic syndrome in childhood: A retrospective study of 36 patients in Japan. *Leukemia Res* 29:625-632, 2005
  28. Kudo K et al: Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 25:5442-5447, 2007
  29. Greenberg P, et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndrome. *Blood* 89:2079-2088, 1997.
  30. Hasle H et al: The International Prognostic Scoring System (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia* 18:2008-2014, 2004
  31. Passmore SJ et al: Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 121:758-767, 2003
  32. Trobaugh-Lotrario AD, et al: Monosomy 7 associated with pediatric acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS): successful management by allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 35:143-149, 2005
  33. Kardos G, et al: Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood* 102:1997-2003, 2003
  34. Niemeyer CM et al: Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. *Blood* 89:3534-3543, 1997
  35. 稲光毅, 他: 日本における若年性慢性骨髄性白血病—小児CML研究会調査報告—. *日小血会誌* 12:351-358, 1998
  36. Matsuda K et al: Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood* 109:5477-5480, 2007
  37. Yoshida N et al: Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res* 65:334-340, 2009
  38. Hasegawa D, et al: Treatment of children with refractory anemia: the Japanese Childhood MDS Study Group Trial (MDS99). *Pediatr Blood Cancer* 53:1011-1015, 2009
  39. Yusuf U, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 33:805-814, 2004
  40. 日本造血細胞移植学会 平成22年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会 全国データ集計事務局2011年3月刊行
  41. Woods WG et al: Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 20:434-440, 2002



42. Hellstrom-Lindberg E: Treating the anemia of MDS with erythropoietin + G-CSF. *Leukemia Res* 25:Suppl.1,S8, 2001
43. Lubbert M, et al: Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* 114:349-357, 2001
44. 平林真介, 真部淳: 骨髓異形成症候群の中央診断: 445例の追跡調査. *日小血会誌* 23:53-57, 2009
45. 大塚欣敏, 他: 小児MDSにおけるAML型寛解導入療法の効果: 小児MDS治療研究会MDS99. *臨床血液* 44:695, 2003
46. Göhring G, et al: Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood* 116:3766-9, 2010
47. Lutz P, et al: Juvenile myelomonocytic leukemia: analyses of treatment results in the EORTC Children's Leukemia Cooperative Group (CLCG). *Bone Marrow Transplant* 18:1111-1116, 1996
48. Hasle H, et al: Intensive chemotherapy in childhood myelodysplastic syndrome. A comparison with results in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 10:1269-1273, 1996
49. Bergstraesser E, et al: Non-hematopoietic stem cell transplantation treatment of juvenile myelomonocytic leukemia: A retrospective analysis and definition of response criteria. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Sep 21 E-pub
50. Tartaglia M, et al: Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 34:148-50, 2003
51. Emanuel PD, et al: Inhibition of juvenile myelomonocytic leukemia cell growth in vitro by farnesyltransferase inhibitors. *Blood* 95:639-645, 2000
52. Castleberry RP, et al: Phase II window study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 (ZanestraR) in untreated Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML): A Children's Oncology Group Study. *Blood* 106:727a, 2005

## 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)
- 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)
- 上田 恭典 (倉敷中央病院 血液内科・血液治療センター)
- 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)
- 菊池 陽 (帝京大学 小児科)
- 小島 勢二 (名古屋大学 小児科)
- 小林 良二 (札幌北楡病院 小児科)
- 高見 昭良 (金沢大学 輸血部・血液内科)
- 田野崎隆二 (国立がん研究センター中央病院 幹細胞移植グループ、臨床検査部)
- 永利 義久 (国立病院機構福岡病院 小児科)
- 古川 達雄 (新潟大学 高密度無菌治療部)
- 前川 平 (京都大学 輸血治療部・分子細胞治療センター)

\* 委員長

## 小児骨髄異形成症候群ガイドライン担当

---

- 小川千登世 (聖路加国際病院 小児科)
- 真部 淳 (聖路加国際病院 小児科)





---

日本造血細胞移植学会  
造血細胞移植ガイドライン 小児骨髄異形成症候群

発行日 平成 23 年 7 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