

## 綜 説

## 骨髓異形成症候群

北野喜良

信州大学医学部第2内科学教室

## Myelodysplastic Syndromes

Kiyoshi KITANO

*Department of Internal Medicine,  
Shinshu University School of Medicine*


---

**Key words:** myelodysplastic syndromes, FAB classification, WHO classification, international prognostic scoring system (IPSS), therapy-related MDS  
 骨髓異形成症候群, FAB分類, WHO分類, IPSS, 治療関連MDS

---

## I はじめに

骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) を語る上で、歴史的に三つのポイントがあると思われる。一つは白血病の発見であり、二つ目は近年の急性白血病とMDSのFrench-American-British (FAB) 分類の提唱、三つ目はInternational Prognostic Scoring System (IPSS) によるMDSの予後解析システムの導入と造血・リンパ系組織の新生物のWHO分類の提唱ではないかと思われる。

白血病は19世紀初頭隆盛を極めたフランス医学文献に、巨脾と特異な血液の症例が散見されるが、この新しい病気を病理学的に位置づけたのはドイツのウイルヒョウとベネットによってであり、「白血病」という言葉はウイルヒョウが用いた「白い血液 white blood」という言葉がギリシャ語に翻訳されて1847年「白血病 leukemia」となったとされている<sup>1)</sup>。その後、この疾患は治る見込みのない、おそろしく、不吉で、正体不明の病気であるというイメージが一般に定着した。このイメージは、1960年代に“total cell kill”治療理念に基づく寛解導入、地固め、維持・強化よりなる治療体系が確立されるとともに消失し、1976年に急性白血

病のFAB分類が提唱されることにより白血病の疾患概念が整理されたと考えられる<sup>2)</sup>。この分類はどこでも簡単に行える形態的、細胞化学的方法によりできるだけ客観的に白血病の分類を行おうという試みで、治療法の選択に資するばかりでなく、多施設共同研究を行う場合の基準になるという点でも大きな利点があった。

一方、MDSについては、1950年代になり、前白血球状態の存在が認められるようになったが<sup>3)</sup>、臨床的に極めて多彩であるために一つの疾患概念として確立されないまま、多くの診断基準がばらばらに用いられていた<sup>4)</sup>。MDSという言葉は、1975年のINSERM会議で前白血球状態 (preleukemic state) を広義に使用するために新しい言葉を募った際に hemopoietic dysplasia, dysmyelopoietic syndrome (DMPS) とともに候補に挙がっていたもので<sup>5)</sup>、その後、1982年にFABグループがMDSという言葉を使用するに至って定着し、現在も使用されている。ちなみにこの言葉はFABグループのSultanの造語である<sup>6)</sup>。このFAB分類でのMDSは、①末梢血における血球減少症、②正～過形成骨髓、③各血球系に見られる形態異常、④急性骨髓性白血病の診断を下せるほどの芽球の増加を欠くこと、⑤数カ月～数年に渡る持続性、の五つの特徴により定義されている<sup>7)</sup>。

---

別刷請求先: 北野 喜良 〒390-8621  
 松本市旭3-1-1 信州大学医学部第2内科

MDSの本態は多能性幹細胞のクローン性異常に基づく疾患であると考えられているが、人口の高齢化とともに増えつつあり<sup>8)</sup>、通常の貧血の治療薬には反応せず、慢性に進行し、高率に白血病に移行することがあり、今後益々問題となる疾患と考えられる。また、各種腫瘍性疾患に対する化学療法と移植医療が急速に進歩している反面、治療関連MDS (therapy-related MDS, t-MDS) と治療関連急性骨髄性白血病 (t-AML) の増加というジレンマも出現している。本稿では、① MDSのFAB分類からWHO分類への移行について、② MDSの予後解析と治療法の進歩、特に造血幹細胞移植の適応と治療成績について、さらに、③ t-MDS/t-AMLについて、の3点を中心に、MDSについて概説する。尚、最近の海外のMDSのレビューとしては、HeaneyとGoldeによるもの<sup>9)</sup>を参照していただきたい。

## II MDSの診断

### A MDSのFAB分類<sup>9)</sup>

成人の汎血球減少の鑑別にMDSは必ず挙げておかねばならない疾患であり、特に末梢血液像で細胞の形態異常を認めた際は積極的に疑う必要がある。鑑別を要するのは汎血球減少を来す疾患で、再生不良性貧血、悪性貧血、急性白血病、骨髄線維症、癌の骨髄転移、膠原病、肝硬変等が重要であるが、診断には骨髄検査が必須である。MDSの骨髄は一般に正形成ないし過形成を示すが、約10~20%は低形成を示す例があり、この場合には特に再生不良性貧血との鑑別を要する。MDSは多能性幹細胞レベルでの異常クローン増殖によって引き起こされると考えられ、その診断には染色体検査などにより異常クローンを証明することが重要である。しかし、必ずしも全例で可能ではなく、血球形態異常や細胞化学的異常の有無を慎重に評価し、末

梢血と骨髄の芽球の割合に基づいてFAB分類で病型を決定する方法がとられている。ここでは詳細は略すが、① refractory anemia (RA), ② RA with ring sideroblasts (RARS), ③ RA with excess of blasts (RAEB), ④ RAEB in transformation (RAEB-t), ⑤ chronic myelomonocytic leukemia (CMML)に分類される。ポイントは骨髄の芽球の割合に基づいて、RA (芽球<5%), RAEB (5%≦芽球≦20%), RAEB-t (20%<芽球≦30%) と分類し、環状鉄芽球が15%より多いRAはRARSに、末梢血の単球+前単球>1,000/ $\mu$ lで骨髄の芽球<20%ならばCMMLに分類するという点である (表1)<sup>7)</sup>。

この分類は世界的に用いられ、疾患の整理に寄与したのみでなく、治療誘発性MDSの存在、染色体異常との関連、前白血病と曖昧に捉えられていた疾患群の解明化などに、多大な貢献をしていると考えられる<sup>9)</sup>。さらに、治療の選択の上でもこの分類が重要な指標となり、RAおよびRARSは低リスク群、RAEB、RAEB-t、CMMLは高リスク群と、大きく2群に分けて治療戦略がたてられることが多い。

### B 造血・リンパ組織の新生物のWHO分類

1994年リンパ系の悪性新生物に対して“Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasma” (REAL分類) が提唱されたが<sup>10)</sup>、その分類は「形態、免疫表現型、遺伝子検査所見ならびに臨床所見を組み合わせることによって明らかにされる疾患単位と扱う」という理念に基づいて行われ、それまでの形態学に基づく分類と異なり、新しい視点を与えたと考えられる。今回の新しいWorld Health Organization (WHO) 分類は、このREAL分類の理念を継承し、リンパ系以外の新生物にも適応され、大きく骨髄系とリンパ系に大きく分けられている<sup>11)12)</sup>。表2に骨髄系新生物 (myeloid neoplasms) のWHO

表1 MDSのFAB分類\*

病型	芽球の比率 (%)		その他の所見
	骨髄	末梢血	
1) 不応性貧血(RA)	< 5	< 1	
2) 環状鉄芽球を伴う不応性貧血(RARS)	< 5	< 1	環状鉄芽球>15% (骨髄全有核細胞中)
3) 芽球増加を伴う不応性貧血(RAEB)	5-20	< 5	
4) 慢性骨髄単球性白血病(CMML)	< 20	< 5	末梢血の単球>1,000/ $\mu$ l
5) 移行期にあるRAEB(RAEB-t)	21-30	≧ 5	あるいはAuer小体(+)

\*1982年Bennetらにより提唱 (文献7参照)、骨髄の芽球>30%は急性白血病に分類する。

表2 骨髓系新生物(myeloid neoplasms)のWHO分類\*

---

Myeloproliferative diseases (MPD)

Chronic myelogenous leukemia, Philadelphia chromosome positive (t(9;22) (q34;q11), BCR/ABL)

Chronic neutrophilic leukemia

Chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome

Chronic idiopathic myelofibrosis

Polycythemia vera

Essential thrombocythemia

Myeloproliferative disease, unclassifiable

Myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MD/MPD)

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

Atypical chronic myelogenous leukemia (aCML)

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)

Myelodysplastic syndromes (MDS)

Refractory anemia (RA)

With ringed sideroblasts (RARS)

Without ringed sideroblasts

Refractory cytopenia (myelodysplastic syndrome) with multilineage dysplasia (RCMD)

5q-syndrome

Myelodysplastic syndrome, unclassifiable

Acute myeloid leukemias (AML)

AMLs with recurrent cytogenetic translocations

AML with t(8;21) (q22;q22), AML1 (CBF-alpha) /ETO

Acute promyelocytic leukemia (AML with t(15;17)(q22;q11-12) and variants, PML/RAR-alpha)

AML with abnormal bone marrow eosinophils (inv(16) (p13q22) or t(16;16) (p13;q11), CBFβ/MYX11X)

AML with 11q23 (MLL) abnormalities

AML with multilineage dysplasia

With prior myelodysplastic syndrome

Without prior myelodysplastic syndrome

AML and myelodysplastic syndromes, therapy-related

Alkylating agent-related

Epipodophyllotoxin-related (some may be lymphoid)

Other types

AML not otherwise categorized

AML minimally differentiated

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monocytic leukemia

Acute erythroid leukemia

Acute megakaryocytic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Acute biphenotypic leukemias

---

表3 WHO分類での修正点

- 
- 1 FAB分類で作られた RAEB-tの予後は、急性白血病と違いはなく、RAEB-tは削除し、芽球が20%以上の場合は急性白血病に分類した。
  - 2 CMMLはMDSとMPDの両方の性格を持っており、2つのカテゴリーには分けず、ひとつの疾患と見なし、MDSとは別のカテゴリーに入れた。
  - 3 2系統以上に細胞異形成を認めるものは予後不良で急性白血病に移行しやすく、RAと区別し、RCMDとした。
  - 4 t(8;21), inv(16), t(15;17)の染色体異常があれば、芽球の割合が低くとも、MDSからは除外し、AMLのカテゴリーに入れた。
  - 5 5q-症候群を独立させた。
  - 6 AMLで多系統の形態異常を認める際は、AML with multilineage dysplasiaとして独立させ、MDSの既往の有無で分けた。
  - 7 アルキル化剤、トポイソメラーゼII阻害剤等による治療関連AML/MDSは、AMLの分類の中に独立したカテゴリーとして分類した。
- 

分類を示す。Myeloid neoplasmsは4つの大きなグループに分けられ、つまり、myeloproliferative diseases (MPD), myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MD/MPD), myelodysplastic syndrome (MDS)とacute myeloid leukemia (AML)である。今回の分類で、従来のMDSのFAB分類と大きく変わった点を表3にまとめた。AMLとMDSの境界がFAB分類では30%であったが、WHO分類では20%になったこと、CMMLはMD/MPDの範疇に分類されること、多系統に形態異常を伴うRAはRCMDと独立したこと、5q-症候群<sup>13)</sup>が独立したことなどが挙げられる。また、治療関連のAMLとMDSがAMLの中で独立して分類されていることも新たな点である。今後、血液腫瘍性疾患の病態理解と治療法の進歩に貢献するものと期待されている。

### III MDSの予後解析

MDSは汎血球減少が徐々に進行する予後不良の疾患であり、死因は骨髓不全に伴う感染、出血と急性白血病化によるものが多い。以前より、汎血球減少、骨髓芽球の増加、複雑な染色体異常、7番染色体の異常等の異常を持つ患者、あるいは高齢者、二次性MDSの患者の予後は不良と考え<sup>14)-17)</sup>、逆に、血球減少が軽度で、骨髓の芽球の増加なく、RAあるいはRARS

\* 1999年、Harrisらにより提唱 (関連文献11, 12参照), MDS関連事項は下線を施す。

表4 MDSのInternational Prognostic Scoring System (IPSS)#

		スコア			
予後変数	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髄の芽球の割合(%)	< 5	5-10	—	11-20	21-30
染色体異常*	Good	Intermediate	Poor		
血球減少**	0/1	2/3			

  

スコアによるリスクグループの分類#	
Scores	Risk groups
0	Low
0.5-1.0	Intermediate-1
1.5-2.0	Intermediate-2
≥2.5	High

\*Good: 正常、-Y, del(5q), del(20)

Poor: 複雑核型(3個以上の染色体異常),  
7番染色体の異常

Intermediate: その他の異常

\*\*Hb<10g/dl, 好中球<1500/ $\mu$ l,血小板<10万/ $\mu$ lのうちの個数

#1997年, Greenberg らによって提唱(文献25参照)

で, 染色体異常のない患者は予後が比較的よいと考えられている<sup>17)</sup>。第3回Morphologic, Immunologic, and Cytogenetic (MIC) 共同研究グループがまとめたMDSのFAB分類別の生存期間と白血病移行率の検討<sup>18)</sup>によると, RAの生存期間は中央値で50カ月, 白血病移行率は12%で, RARSはそれぞれ51カ月, 8%と比較的予後良好と思われるが, RAEBは11カ月で44%, RAEB-tは5カ月で60%と生存期間も短く, 白血病移行率も高い。CMMLは11カ月で44%と生存期間は短い。本邦でのMDS患者838例の検討では, 生存期間の中央値は, RA65カ月, RARS58カ月, RAEB16カ月, RAEB-t10カ月, CMML20カ月である<sup>19)</sup>。MDSの予後因子については, 治療選択のためのスコアリングシステムとしていくつかの方法が提唱されていたが<sup>20)-24)</sup>, Greenbergらは, これらをまとめてコンセンサスの得られる予後リスク分析システムを作成するために, International MDS Risk Analysis Workshopを開催した。このワークショップで, 816例のMDS患者の細胞遺伝学的, 形態学的, 臨床データが解析され, 1997年, IPSSが提唱された<sup>25)</sup>。これは骨髄の芽球の比率を細分化し, 染色体異常の種類, 血球減少の有無に, 点数を比重配分して予後変数のスコアをつけ(表4), low, intermediate-1(Int-1), Int-2, highのsubgroupに分類するものである(表4-2)。染色体異常については, 予後良好なものとして, 正常, -Y, del(5q), del(20q)が挙げられ, 不良なものとしては, 3種類以上の核型異常または7番染色体の異常が挙げられている。血球減少については, ヘモグロビン<10g/dl, 好中球数<1,500/ $\mu$ l, 血小板

数<10万/ $\mu$ lを基準としている。このIPSSにおける生存期間の中央値は, Lowが5.7年, Int-1が3.5年, Int-2が1.2年, highが0.4年で, 25%の患者が急性骨髄性白血病に進展するまでの期間は, それぞれ9.4, 3.3, 1.1, 0.2年であった(表5)。さらに年齢別に解析し, 60歳以下の生存期間は, それぞれ11.8, 5.2, 1.8, 0.3年と比較的良好であるが, 70歳より高齢になると, それぞれ3.9, 2.4, 1.2, 0.4年と予後不良と解析された。また, 白血病進展期間についても, 高齢者の方が短期間で移行するデータが得られている。この分類システムは予後を評価するのに有用であるばかりでなく, より詳細に治療計画をデザインするのに役立つと考えられ, 実際, 臨床応用され, その有用性が認められている<sup>26)-28)</sup>。批判点としては, IPSSでは染色体異常が予後変数に加えられているが, MDSでは診断時分析可能な核型が得られるとは限らないこと, あるいはこの施設でも染色体検査が可能とは限らないこと, さらに長期に渡って病状に進展が見られない症例の把握が難しいこと等が指摘されている<sup>29)</sup>。特に染色体異常は同種骨髄移植後の予後の予測に役立ち<sup>30)</sup>, その重要性は高まっていると考えられる。予後に関しては, 骨髄のmagnetic resonance imaging (MRI) 所見が予後あるいは白血病への移行の予測に有用であるという報告<sup>31)</sup>もあり興味深い。

#### IV MDSの治療

MDSに対して有効と報告されている治療法を表6にまとめた。抗腫瘍剤を用いた化学療法, 同種骨髄移植, 蛋白同化ホルモン剤あるいはビタミン製剤などの

表5 IPSS による MDS 患者の生存期間と急性白血病進展期間\*

IPSS による リスクグループ	平均生存期間 (年)	25%急性白血病進展期間 (年)
Low	5.7	9.4
Intermediate-1	3.5	3.3
Intermediate-2	1.2	1.1
High	0.4	0.2

\* Greenberg らのデータを引用 (文献25)。彼らはさらに年齢別にわけて生存期間と急性白血病進展期間を解析している。

表6 MDS の治療

A 化学療法	少量療法 (ara-C など)* 多剤併用化学療法*
B 造血幹細胞移植	同種骨髄移植*
C ビタミン剤治療	
D サイトカイン療法	顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)* エリスロポイエチン
E モノクロナール抗体 療法	
F 抗アポトーシス療法	
G 免疫療法	抗胸腺細胞グロブリン (ATG) シクロスポリン 副腎皮質ホルモン
H その他	輸血* 蛋白同化・男性ホルモ ン* 漢方薬

\*比較的良好に行われている治療法

薬物療法, G-CSF やエリスロポイエチンなどを用いたサイトカイン療法, そして輸血や抗生物質等による支持療法がある。この内治癒を目指す治療は現在のところ造血幹細胞移植のみであり, 他の治療法は病気の進行あるいは自覚症状のある程度コントロールすることを目的としている。

### A 化学療法

MDS の病型の中の RAEB, RAEB-t は高リスク群として白血病に準じた化学療法の対象となる。WHO 分類では RAEB-t の範疇は消え, 急性白血病に入れられることになったが, その根拠は生物学的に RAEB-t を AML と分けることは困難で, 予後が急性白血病と差がないことによると考えられる<sup>11)</sup>。言い換

えれば, RAEB-t に対しては急性白血病と同様の治療の適応になるということに他ならない。MDS では一般に年齢層も高く, 化学療法に伴う感染症などの合併症の危険性が高いことから, 少量 ara-C 療法が行われてきた<sup>32)–35)</sup>。その有効率は40%で, 約20%では完全緩解が期待されると初期には報告されているが<sup>32)</sup>, 最近の報告では完全寛解率は20%以下で, 臨床的メリットはなく, 生存率は補助療法のみと比べて有意差はないと考えられている<sup>34)</sup>。また, 近年は若年者を中心に AML と同様に ara-C と antracycline 系薬剤を主体とした多剤併用化学療法も試みられており<sup>36)</sup>, 予後不良の MDS に対しては antracycline 系薬剤のイダルビシンも併用されている<sup>37)</sup>。少量内服療法としては, ara-C 以外には, aclarubicin (ACR)<sup>34)38)</sup>, etoposide (VP-16) の内服治療<sup>39)</sup>, 日本では発売されていないが, 6-thioguanine<sup>40)</sup>内服も行われている。さらに, 少量 ara-C と各種ビタミン剤との併用<sup>41)</sup>あるいは G-CSF, GM-CSF, IL-3 との併用<sup>42)</sup>も試みられている。本邦では, 難治性白血病, 高齢者白血病, 二次性白血病, RAEB-t 等の患者に対し, 少量 ara-C, ACR と G-CSF の三者の組み合わせ (CAG 療法) が行われている<sup>43)</sup>。しかし, これらの化学療法の有効性についてはさらに検討が必要と考えられる。

最近の新しい薬剤としては topoisomerase I 阻害剤である topotecan が注目されており, Beran らは MDS 患者の27%, CMML 患者の28%に完全寛解がみられ, 前治療がなく, 骨髄の単球の割合が<10%で ras 遺伝子の変異がなかった症例が反応良好であったと報告している<sup>44)</sup>。さらに, 他剤との併用では, ara-C との併用効果が認められ, 56%に完全寛解が得られている<sup>45)</sup>。

### B 造血幹細胞移植

1 MDS に対する造血幹細胞移植の適応



MDS に対する造血幹細胞移植としては主に同種骨髄移植が行われている。一般に、移植に伴う合併症や治療関連死の頻度、重症度は患者の年齢とともに増加するとされている。このため、比較的年齢の高い患者の移植療法の適応は、慎重に評価されつつある段階である。しかし、最近 Deeg らは55歳～66歳の比較的高齢の MDS の患者に安全に適応しうる移植レジメを検討し、同種骨髄移植は若年患者と同様に適応可能であると報告している<sup>46)</sup>。

IPSS による同種骨髄移植の適応については、intermediate-1, intermediate-2あるいはhigh riskの患者に推奨されると思われる<sup>27)</sup>。Deeg らは55歳～66歳の比較的高齢の MDS の成績では3年累積再発率は19%で、Kaplan-Meier 法による生存率は46%、relapse-free survivalは42%で、特に、細胞遺伝学的リスクの低い患者や原発性 MDS の患者では生存率、relapse-free survivalが良好であったと報告しており<sup>46)</sup>、次第に移植の成績も向上してきていると考えられる。また、IPSS スコアに基づくリスク分類は移植後の生存率を良好に反映していたとする報告もあり<sup>27)42)</sup>、今後、IPSS に基づいて移植の適応が検討されることが多くなると思われる。

## 2 MDS に対する造血幹細胞移植の治療成績

造血幹細胞移植は治療を目指した治療法であり、MDS に対しては同種骨髄移植が多く行われ、その成功率（無病生存期間）は35～50%、再発率は15～30%である<sup>47)～50)</sup>。もし、HLA が一致した同胞がいれば、診断後早期に移植を行えば、治療関連死が少なく、再発率も低く、予後の改善が認められると報告されている<sup>51)</sup>。通常、芽球が少なく、若年で、罹病期間が短いほど成績は良好であり、Anderson らは、40歳以下の、芽球の少ない MDS の同種骨髄移植の成績では4年無病生存率は62%と報告している<sup>50)</sup>。不応性貧血 (RA) に限ってみると、芽球の多い MDS に比べて移植後の再発は低く、Arnold らは再発率13%と報告している<sup>52)</sup>。移植後の問題点は移植後比較的早期（6か月～1年以内）に起こる移植関連合併症による早期死亡である。この中には前処置による臓器障害と感染症等が含まれるが、最も問題となるのは移植片対宿主病 (GVHD) による臓器障害と免疫不全である。非血縁患者間の成績が血縁者のそれに比べて劣るのは、この GVHD の頻度・重症度が高いからである。また、長期生存の場合、生活の質 (QOL) が障害される場合があることも、この治療を選択する場合に考慮しな

ければならない点である。具体的にはGVHDによる口内炎、角膜乾燥、色素沈着、不妊、二次性悪性腫瘍の発症等の問題がある。

MDS あるいは二次性白血病に対する自己骨髄移植については、de novoの急性骨髄白血病の成績に比べて再発率が高く、予後不良と考えられている<sup>53)</sup>。自己末梢血幹細胞移植では、移植片中の白血病細胞の混入が問題となるが、末梢血あるいは骨髄に白血病細胞が検出されれば予後不良ではあるが、検出されないからといって必ずしも長期の無病生存が期待できるとはかぎらない<sup>54)</sup>。

## 3 治療関連 MDS について—特に移植との関連

根治を目指して悪性腫瘍性疾患に対し自己造血幹細胞移植がなされているが、移植後の MDS 発症が遅発合併症として問題となっており、今までの通常の化学療法に比べリスクが高くなっている<sup>55)56)</sup>。このリスクは、移植以前のアルキル化剤の大量使用が最も大きなリスクファクターと考えられるが、移植の際の大量化学療法と全身放射線治療も高リスクとなる要因と考えられる<sup>56)</sup>。ミネソタ大学で骨髄移植を受けた2,150例の検討では、51例で悪性新生物の合併があり、最も多かったのはBリンパ球増殖疾患 (22例) で、10例に MDS の合併を認めているが、MDS の累積発症率は9年で $2.1 \pm 0.8\%$ のプラトーになり、自己末梢血幹細胞移植を受けた高齢者で MDS の合併頻度が高かったと報告している<sup>57)</sup>。Micallef らはリンパ系悪性疾患に対し大量化学療法を行った230例の12%に、治療後4.4年 (中央値) に、t-MDS/t-AML が認められたと報告している<sup>58)</sup>。また、Dana-Farber 癌研究所の報告では、非ホジキンリンパ腫に対し自己骨髄移植を受けた552人の患者のうち51人に MDS の発症が認められたが (治療後47か月)、治療後10年後では19.8%で、プラトーには達しなかったと報告した<sup>59)</sup>。CD34陽性造血幹細胞移植では、purgingしない際の発症率に比べ、治療関連 MDS ・急性骨髄性白血病 (t-MDS/t-AML) の発症率が高いと報告されている<sup>60)61)</sup>。興味深いことに、MDS に進展した患者では移植された細胞数が有意に低く、MDS の診断後の平均生存期間は9.4か月で、これらの患者に対して、IPSS では予後予測はできなかったとしている。問題として、移植後の MDS 発症が移植前の通常の化学療法によるものか、それとも移植時の大量化学療法によって引き起こされるかという点が挙げられるが、Abruzzese らは、自己造血幹細胞移植後に MDS を発症した症例12例中9例では、

MDS 発症時に認められたのと同様の染色体異常をもつ異常クローンが、移植前のハーベスト時の保存細胞にも FISH 法で検出され、移植後 MDS では多くの場合移植前治療によるもので、移植時の大量化学療法あるいは移植に関連して起こるものではない可能性を示唆した<sup>62)</sup>。悪性リンパ腫の自己幹細胞移植後の t-MDS/t-AML 発症のリスクファクターとしては、Krishnan らは612例で8.6±2.1%の t-MDS/t-AML の発症を認めているが、その多変量解析を行い、VP-16の priming での使用が独立因子として関連性が認められている<sup>63)</sup>。

#### 4 t-MDS/t-AML に対する骨髄移植の適応

t-MDS/t-AML は極めて予後不良であり<sup>58)</sup>、同種骨髄移植はそれに対する唯一の根治的治療法であり、その適応が検討されているが、治療に感受性で、特に予後不良を予測させる染色体異常を持たない患者に対しては有効な治療と考えられる<sup>64)</sup>。先に述べた Dana-Farber 癌研究所の報告では、MDS に対する治療として13例に同種骨髄移植を施行したが、全例合併症あるいは再発で死亡し、平均生存期間の中央値は1.8カ月と予後不良であった<sup>59)</sup>。この致死的な疾患の治療に対して、骨髄移植は長期の無病生存が期待される治療法で、まず考慮されるべきであるが<sup>65)</sup>、さらに新たな治療戦略が必要と考えられる。

#### C ビタミン剤治療

ビタミン D<sub>3</sub> は HL-60 などの白血病細胞株に対し分化誘導作用を持つことが示されており、同薬剤の副作用が少ないことより MDS に対して使用されることもあるが、その有効性は明らかではない<sup>66)67)</sup>。ビタミン A の誘導体である 13-cis retinoic acid も HL-60 などの白血病細胞株に対し分化誘導作用を持つことが示されているが、その有効性については必ずしも明らかではないと思われる<sup>68)</sup>。

ビタミン K は MDS 患者から得られた芽球あるいは細胞株に対してアポトーシスを誘導することが示されている<sup>69)70)</sup>が、臨床的に有効であったという報告は乏しい<sup>71)</sup>。

#### D サイトカイン療法

造血系に選択的に作用するサイトカインを用いて血球減少の改善を目的とする治療法で、具体的には顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) とエリスロポイエチン (EPO) が用いられる。G-CSF は MDS の好中球減少に対して有効であるが、予防的に長期的に投与することの意義は明らかではなく、感染症合併に際しての

使用に限定して使用するのが妥当と思われる。通常は芽球の少ない低リスク例を対象としており、芽球が多い例や投与後に芽球の増加傾向がみられる場合には投与を控えるか中止する必要がある。静注に比べて皮下注が有効で、投与量が1/2~1/3ですむとされている。

EPO は MDS の貧血に対して約20~30%に有効であり、副作用が少ない治療法として期待されている<sup>72)73)</sup>。しかし、今までの報告例では、例えば腎性貧血に比べ大量を必要とするとされており<sup>72)</sup>、本邦では保険適応もなく、実際の応用には問題もあると思われる。

サイトカインの併用では、EPO と G-CSF の併用が MDS の貧血の治療に有効で、汎血球減少が改善する症例もあると報告されている<sup>74)</sup>。最近の EPO と顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) との3カ月間併用の検討では、GM-CSF 単独に比べて、内因性の EPO レベルの低値の MDS 患者で、ヘモグロビン値の維持と輸血量の減少をもたらしたと報告しているが<sup>75)</sup>、著明な効果は得られていない。

#### E モノクローナル抗体療法

急性白血病あるいは MDS で大量化学療法にもかかわらず、骨髄移植後の再発が問題となっているが、もし、再発率を減少することができれば全身照射と大量化学療法をより増強する治療方針を止めることになり、その結果として移植関連死も減少できるのではないかと考えられる。Matthews ら<sup>76)</sup>は進行した急性白血病あるいは MDS 患者で骨髄移植後に、白血病細胞に高率に発現している CD45 抗原に対する抗 CD45 抗体に<sup>131</sup>I をラベルしたモノクローナル抗体療法の併用効果を検討しているが、骨髄と脾臓を含めた全身臓器に良好な抗体分布を認めているが、まだスタートしたばかりでありさらに検討が必要と考えられる。また、急性白血病の治療に、抗 CD33 抗体の有用性が検討されているが<sup>77)</sup>、芽球がより少ない MDS の治療に応用される可能性も考えられる。

#### F 抗アポトーシス療法

最近、新しい試みとして MDS に対する palliative therapy (治癒ではなく緩和を目的とする治療) として、造血抑制を来すあるいはアポトーシスを誘導するサイトカインを抑制して血球減少を改善しようとする治療法が検討されている<sup>78)79)</sup>。Raza らはキサンチン誘導体である pentoxifylline と、肝での PTX の代謝を減少させる働きを持つ ciprofloxacin と、dexamethasone を組み合わせた PCD 療法で有効性を認

め、さらにPCD療法にcytoprotective agentであるamifostine（単独でも効果を認めている<sup>80)</sup>も加えた治療を検討し、76%の患者でなんらかの血球減少の改善が認められている<sup>81)</sup>。

また、*in vitro*でall-trans retinoic acidと抗酸化剤であるN-acetylcysteine (NAC)の併用がMDS患者のCFU-GMを増加させ、MDS細胞の寿命を延ばす可能性が示されている<sup>82)</sup>。その際、NACは、tumor necrosis factor- $\alpha$ レベルを減少させ、アポトーシスを抑制することが示されている。

## G 免疫療法

低形成MDSを含むMDS患者に対し、骨髄移植の適応にならない際には、抗胸腺グロブリンあるいはサイクロスポリンの単独ないし併用による免疫療法が有効なことも報告されている<sup>83)-85)</sup>。この場合の作用機序としては、免疫療法により、CFU-GMを抑制するCD8陽性Tリンパ球クローンが、CFU-GMを抑制しないTリンパ球に置き変わるにより増殖抑制の解除がおこることが考えられている<sup>86)</sup>。

## H その他の治療法

貧血の強いMDS患者にとって、赤血球輸血が適応となるが、1～2週間に2単位など繰り返し輸血が必

要になることが多く、輸血に伴う鉄過剰症が問題となる。多くの患者は慢性的貧血に順応し、一般にヘモグロビン値が6g/dl程度に保つように輸血が行われる。しかし、輸血の適応は臨床症状や合併症の状態に応じて必要最小限にすべきである。輸血量に関するミネアポリスVAメディカルセンターの報告では、MDS患者に年間必要な輸血量の中央値は11.1単位である<sup>87)</sup>。血小板に関しても、たとえ1万/ $\mu$ l以下の高度な血小板減少があっても出血傾向が軽度であれば必ずしも血小板輸血は必要ではない。繰り返し輸血を受けることで同種抗体による輸血不応状態を来すこともある。

## V おわりに

MDSという疾患はとらえどころがない点が多く、原因がはっきりしない汎血球減少に対して、診断がなされていたことも多かったのではないかと思われる。近年、疾患概念の解明がなされ、細分類に応じた予後解析・治療法が急速に進歩しつつある。しかし、依然としてMDSの治療は難しく、当初にも述べたが、高齢化が進むにしたがって増加する傾向もあり、さらに社会の中でのこの疾患の重要性が高まっていくと思われる。

## 文 献

- 1) Gunz FW:おそろべき白血病とリンパ腫:その本態と展望. ウイントロープ(編), 柴田 昭(監訳), 血液学の源流II-血液型・白血病・輸血の物語一, pp 493-526, 西村書店, 新潟, 1982
- 2) Bennet JM, Cotovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol 33: 451-458, 1976
- 3) Block M, Jacobson LO, Bethard WF: Preleukemic acute human leukemia. JAMA 152: 1018-1028, 1953
- 4) 長村重之: 白血病の臨床G: 前白血病または前白血病状態. 日比野進, 平木 潔, 木村禧代二, 太田和夫(編), 新版日本血液学全書6, 白血病および類縁疾患, pp 513-522, 丸善株式会社, 東京, 1979
- 5) 内野治人: 前白血病状態の概念. 内野治人, 高久文磨(編), 前白血病状態, pp 1-3, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1984
- 6) 鎌田七男: 非定型性白血病とmyelodysplastic syndromeの病態と治療. 医学のあゆみ128: 1069-1074, 1984
- 7) Bennet JM, Cotovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 51: 189-199, 1982
- 8) Aul C, Germing U, Gattermann N, Minning H: Increasing incidence of myelodysplastic syndromes: real or fictitious? Leuk Res 22: 93-100, 1998
- 9) Heaney ML, Golde DW: Myelodysplasia. N Engl J Med 340: 1649-1660, 1999
- 10) Haaris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84: 1361-1392, 1994



- 11) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematologic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17: 3835-3849, 1999
- 12) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *Hematol J* 1: 53-66, 2000
- 13) Mathew P, Tefferi A, Dewald GW, Goldberg SL, Su J, Hoagland HC, Noel P: The 5q-syndrome: single-institution study of 43 consecutive patients. *Blood* 81: 1040-1045, 1993
- 14) Goasguen JE, Garand R, Bizet M, Bremond JL, Gardais J, Callat MP, Accard F, Chaperon J: Prognostic factors in myelodysplastic syndromes-a simplified 3-D scoring system. *Leuk Res* 14: 255-262, 1990
- 15) Sanz GF, Sanz MA: Prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 16: 77-86, 1992
- 16) Tricot GJ: Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 16: 109-115, 1992
- 17) Wattel E, Hecquet B, Grahek D, Hebbar M, Morel P, Lai JL, Bauters F, Fenaux P: Long-term survivors in myelodysplastic syndromes: a report on 63 cases and comparison with short and intermediate survivors. *Leuk Res* 17: 733-739, 1993
- 18) Third MIC Cooperative Study Group: Recommendation for a morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the primary and therapy-related myelodysplastic disorders. *Cancer Genet Cytogenet* 32: 1-10, 1988
- 19) Oguma S, Yoshida Y, Uchino H, Maekawa T, Nomura T, Mizoguchi H: Clinical characteristics of Japanese patients with primary myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 19: 219-225, 1996
- 20) Mulfti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin MC, Machin D: Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 59: 425-433, 1985
- 21) Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Canizo MC, Torrabadella M, Garcia S, Irriguible D, San Miguel JF: Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 74: 395-408, 1989
- 22) Doll DC, Taylor HM, Yesus YW, Caldwell CW, Anderson S, Madsen R, Ringenberg QS, Yarbrow JW: Myelodysplastic syndrome: prognostic evaluation of fifty-one patients using the Dutcher scoring system. *Acta Haematol* 81: 86-90, 1989
- 23) Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, Abe T, Asano S, Hirai H, Hirashima K, Hotta T, Kuramoto A, Kuriya S: Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 7: 499-508, 1993
- 24) Morel P, Hebbar M, Lai JL, Duhamel A: Cytogenetic analysis has strong 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
- 25) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89: 2079-2088, 1997
- 26) Maes B, Meeus P, Michaux L, Bijmens L, Boogaerts M, Hagemeyer A, De Wolf-Peeters C, Verhoef G: Application of International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 10: 825-829, 1999
- 27) Appelbaum FR, Anderson J: Allogenic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes and analysis according to IPSS score. *Leukemia* 12: 25-29, 1998

- 28) Greenberg PL : Risk factors and their relationship to prognosis in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 22 : 3-6, 1998
- 29) Balduini CL, Guarnone R, Pecci A, Centenara E : International prognostic scoring system and other prognostic systems for myelodysplastic syndromes. *Blood* 90 : 4232-4235, 1997
- 30) Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, Norsman DE, Nantel SH, Klingemann H-G, Forrest DL, Toze CL, Sutherland HJ, Hogge DE, Naiman SC, Le A, Brockington DA, Barnett MJ : Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 92 : 1910-1917, 1998
- 31) Takagi S, Tanaka O, Origasa H, Miura Y : Prognostic significance of magnetic resonance imaging of femoral marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 17 : 277-283, 1999
- 32) Aul C, Gattermann N : The role of low-dose chemotherapy in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 16 : 207-215, 1992
- 33) Miller KB, Kim K, Morrison FS, Winter JN, Bennett JM, Neiman RS, Head DR, Cassileth PA, O'Connell MJ, Kim K : The evaluation of low dose cytarabin in the treatment of myelodysplastic syndromes : a phase-III intergroup study. *Ann Hematol* 65 :162-168, 1992
- 34) Harada M, Shibuya T, Teshima T, Murakawa M, Okamura T, Niho Y, Gondo H, Hayashi S, Akashi K, Tamura K : A randomized phase II trial of low-dose aclarubicin vs very low-dose cytosine arabinoside for treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 17 : 629-632, 1993
- 35) Cheson BD : Standard and low-dose chemotherapy for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 22 : 17-21, 1998
- 36) Fenaux P, Morel P, Rose C, Luc Lai J, Jouet JP, Bauters F : Prognostic factors in adult myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy. *Br J Haematol* 77 : 497-501, 1991
- 37) Ruutu T, Hanninen A, Jarventie G, Koisinen P, Koivunen E, Katka K, Nousianen T, Okasanen K, Pelliniemi TT, Remes K, Timonen T, Volin L, Elonen E : Intensive chemotherapy of poor prognosis myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia following MDS with idarubicin and cytarabine. *Leuk Res* 21 : 133-138, 1997
- 38) Shibuya T, Teshima T, Harada M, Taniguchi S, Okamura T, Okamura S, Niho Y : Treatment of myelodysplastic syndrome and atypical leukemia with low-dose aclarubicin. *Leuk Res* 14 : 161-167, 1990
- 39) Doll DC, Kasper LM, Tasetle R, List AF : Treatment with low-dose oral etoposide in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 22 : 7-12, 1998
- 40) Ferrero D, Bruno B, Pregno P, Stefani S, Larizza E, Ciravegna G, Luraschi A, Vietti-Ramus G, Schinco P, Bazzan M, Gallo E, Pileri A : Combined differentiating therapy for myelodysplastic syndromes : a phase II study. *Leuk Res* 20 : 867-876, 1996
- 41) Ho AD, Martin H, Knauf W, Reichardt P, Trumper L, Hunstein W : Combination of low-dose cytarabine and 13-cis retinoic acid in the treatment of myelodysplastic syndromes : *Leuk Res* 11 : 1041-1044, 1987
- 42) Hellstrom-Lindberg E : Treatment of adult myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 70 : 141-154, 1999
- 43) Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, Waga K, Yamamoto K, Aoyagi A, Inoue F, Nakamura Y, Arai Y, Tadokoro J, Handa T, Tsurumi S, Arai H, Kawagoe Y, Gunnji H, Kitsukawa Y, Takahashi W, Furusawa S : 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 Hematol* 71 : 238-244, 2000
- 44) Beran M, Kantarjian H, O'Brien S, Koller CA, al-Bitar M, Arbuck S, Piece S, Moore M, Abbruzzese JL, Andreeff M, Keating M, Estey E : Topotecan, a topoisomerase I inhibitor, is active in the treatment of

- myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 88 : 2473-2479, 1996
- 45) Beran M, Estey E, O'Brien S, Cortes J, Koller CA, Giles FJ, Kornblau S, Andreeff M, Vey N, Piece S, Hayes K, Wong GC, Keating M, Kantarjian H : Topotecan and cytarabine is an active combination regimen in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 17 : 2819-2830, 1999
  - 46) Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, Bryant EM, Gooley TA, Slattery JT, Anasetti C, Fefer A, Storb R, Applebaum FR : Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. *Blood* 95 : 1188-1194, 2000
  - 47) De Witte T, Zwaan F, Hermans J, Vernant J, Kolb H, Vossen J, Lonnqvist B, Beelen D, Ferrant A, Gmur J, Liu Yin J, Troussard X, Cahn J, Van Lint M, Gratwohi A : Allogenic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome : a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 74 : 151-155, 1990
  - 48) Longmore G, Guinan EC, Weinstein HJ, Gelber RD, Rapperport JM, Antin JH : Bone marrow transplantation for myelodysplasia and secondary acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 8 : 1707-1714, 1990
  - 49) O'Donnell JR, Nademanee AP, Snyder DS, Schmidt GM, Parker PM, Bierman PJ, Fahey JL, Stein AS, Krance RA, Stock AD, Forman SJ, Blume KG : Bone marrow transplantation for myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. *J Clin Oncol* 5 : 1822-1826, 1987
  - 50) Anderson JE, Applebaum FR, Fisher LD, Schoch G, Shulman H, Anasetti C, Bensinger WI, Bryant E, Bucker CD, Doney K : Allogenic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 82 : 677-681, 1993
  - 51) Runde V, de Witte T, Arnold R, Gratwohl A, Hermans J, van Biezen A, Niederweiser D, Labopin M, Walter-Noel MP : Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes : early transplantation is associated with improved outcome. *Bone Marrow Transplant* 21 : 255-261, 1998
  - 52) Arnold R, de Witte T, van Biezen A, Hermans J, Jacobsen N, Runde V, Gratwohi A, Apperley JF : Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia : an EBMT survey. *Bone Marrow Transplant* 21 : 1213-1216, 1998
  - 53) De Witte T, Van Biezen A, Hermans J, Labopin M, Runde V, Or R, Meloni G, Maruri SB, Carella A, Apperley J, Gratwohl A, Laporte JP : Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 90 : 3853-3857, 1997
  - 54) Testoni N, Lemoli PM, Martinelli G, Carboni C, Pelliconi S, Ottaviani E, Ruggeri D, Rizzi S, Motta MR, Visani G, Tura S : Autologous peripheral blood stem cell transplantation in acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome patients : evaluation of tumor cell contamination of leukaphereses by cytogenetic and molecular methods. *Bone Marrow Transplant* 22 : 1065-1670, 1998
  - 55) Armitage JO : Myelodysplasia and acute leukemia after autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 18 : 945-946, 2000
  - 56) Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH : Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous transplantation. *Blood* 95 : 3273-3279, 2000
  - 57) Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, Dusenbery KE, Shapiro RS, Weisdorf DJ, Robinson LL, Miller JS, Neglia JP : Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 87 : 3633-3639, 1996
  - 58) Micallef IN, Lillington DM, Apostolidis J, Amess JAL, Neat M, Matthews J, Clark T, Foran JM, Salam A, Lister TA, Rohatiner AZS : Therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support for lymphoid

- malignancies. *J Clin Oncol* 18 : 947-955, 2000
- 59) Leahey AM, Friedman DL, Bunin NJ : Bone marrow transplantation in pediatric patients with therapy related myelodysplasia and leukemia. *Bone Marrow Transplant* 23 : 21-25, 1999
- 60) Andre M, Henry-Amar M, Blaise D, Colombat P, Fleury J, Milpied N, Cahn JY, Pico JL, Bastion Y, Kuentz M, Nedellec G, Attal M, Ferme C, Gisselbrecht C : Treatment-related deaths and second cancer risk after autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease. *Blood* 92 : 1933-1940, 1998
- 61) Miller JS, Arthur DC, Litz CE, Neglia JP, Miller WJ, Weisdorf DJ: Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation : an additional late complication of curative cancer therapy. *Blood* 83 : 3780-3786, 1994
- 62) Abruzzese E, Radford JE, Vredenburgh JJ, Rao PN, Pettenati MJ, Cruz JM, Perry JJ, Amadori S, Hurd DD : Detection of abnormal pretransplant clones in progenitor cells of patients who developed myelodysplasia after autologous transplantation. *Blood* 94 :1814-1819, 1999
- 63) Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nademanee A, Fung H, Bhatia R, Kashyap A, Molina A, O'Donnell MR, Parker PA, Sniecinski I, Snyder DS, Spielberger R, Stain A, Forman SJ : Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma : an assessment of risk factors. *Blood* 95 : 1588-1593, 2000
- 64) Yakoub-Agha I, de La Salmon P, Ribaud P, Sutton L, Wattel E, Kuentz M, Jouet JP, Marit G, Milpied N, Deconinck E, Gratecos N, Leporrier M, Chabbert I, Caillot D, Damaj C, Dauriac C, Dreyfus F, Franis S, Molina L, Tanguy ML, Chevret S, Gluckman E : Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia : a long-term study of 70 patients-report of the French Society of Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 18 : 963-963, 2000
- 65) Ballen KK, Gilliland DG, Guinan EC, Hsieh CC, Parsons SK, Rimm IJ, Ferrara JL, Bierer BE, Weinstein HJ, Antin JH : Bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplasia : comparison with primary myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant* 20 : 737-743,1997
- 66) Richard C, Mazo E, Cuadrado MA, Iriondo A, Bello C, Candarillas MA, Zubizarreta A : Treatment of myelodysplastic syndrome with 1.25-dihydroxy-vitamin D3. *Am J Hematol* 23 : 175-178, 1986
- 67) Yoshida Y, Ogawa S, Uchino H, Maekawa T, Nomura T : A randomized study of alphacalcidol in the refractory myelodysplastic anemia. *Int J Clin Pharmacol Res* 13 : 21-27, 1994
- 68) Kerndrup G, Bendix-Hansen K, Pedersen B, Ellegaard J, Hokiand P : 13-cis retinoic acid treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 11 : 7-16, 1987
- 69) Yaguchi M, Miyazawa K, Otawa M, Katagiri T, Nishimaki J, Uchida Y, Iwase O, Gotoh A, Kawanishi Y, Toyama K : Vitamin K2 selectively induces apoptosis of blastic cells in myelodysplastic syndrome : flow cytometric detection of apoptotic cells using APO2.7 monoclonal antibody. *Leukemia* 12 : 1392-1397, 1998
- 70) Nishimaki J, Miyakawa K, Yaguchi M, Katagiri T, Kawanishi Y, Toyama K, Ohyashiki K, Hashimoto S, Nakaya K, Takiguchi T : Vitamin K2 induces apoptosis of a novel cell line established from a patient with myelodysplastic syndrome in blastic transformation. *Leukemia* 13 : 1399-1405, 1999
- 71) Yaguchi M, Miyazawa K, Otawa M, Ito Y, Kawanishi Y, Toyama K: Vitamin K2 therapy for a patient with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 13 : 144-145, 1999
- 72) Hellstroem-Lindberg E: Efficiency of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes : a metaanalysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 89 : 67-71, 1995
- 73) Rose EH, Abels RI, Nelson RA, AcCullough DM, Lessin L : The use of r-HuEpo in the treatment of anemia related to myelodysplasia (MDS). *Br J Haematol* 89 : 831-837,1995
- 74) Negrin RS, Stein R, Vardiman J, Doherty K, Cornwell J, Krantz S, Greeberg PL : Treatment of the



- anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood* 82 : 737-743, 1993
- 75) Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, Rose EH, Dugan MH, The GM/EPO MDS Study Group : Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 95 : 1175-1179, 2000
- 76) Matthews DC, Applebaum FR, Eary JF, Fisher DR, Durack LD, Hui TE, Martin PJ, Mitchell D, Press OW, Storb R, Bernstein ID : Phase I study of <sup>131</sup>I-anti-CD45 antibody plus cyclophosphamide and total body irradiation for advanced acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 94 : 1237-1247, 1999
- 77) Caron PC, Dumont L, Scheinberg DA : Supersaturating infusional humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 in myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 4 : 1421-1428, 1998
- 78) Nemunaitis J, Rosenfeld C, Getty L, Boegel F, Meyer W, Jennings LW, Zeigler Z, Shadduck R : Pentoxifylline and ciprofloxacin in patients with myelodysplastic syndrome : a phase II trial. *Am J Clin Oncol* 18 : 189-194, 1993
- 79) Rasa S, Shetty V, Dar S, Qawi H, Rasa A : Tumor necrosis factor alpha levels decrease with anticytokine therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *J Interferon Cytokine Res* 18 : 871-877, 1998
- 80) List AF, Brasfield F, Heaten R, Glinsmann-Gibson B, Crook L, Taetle R, Capizzi R : Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 90 : 3364-3369, 1997
- 81) Raza A, Qawi H, Lisak L, Andric T, Dar S, Andrews C, Venugopal P, Gezer S, Gregory S, Loew J, Robin E, Rifkin S, Hsu WT, Huang RW : Patients with myelodysplastic syndromes benefit from palliative therapy with amifostine, pentoxifylline, and ciprofloxacin with or without dexamethasone. *Blood* 95 : 1580-1587, 2000
- 82) Cortelezzi A, Cattaneo C, Sarina S, Cristiani S, Pomati M, Silvestris I, Motta M, Ibatici A, Gornati G, Volpe AD, Maiolo AT : Efficacy of N-acetylcysteine and all-trans retinoic acid in restoring in vitro effective hemopoiesis in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 24 : 129-137, 2000
- 83) Biesma DH, van den Tweel JG, Verdonck JF : Immunosuppressive therapy for hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer* 79 : 1548-1551, 1997
- 84) Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ : Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 99 : 699-705, 1997
- 85) Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, Vozobulova V, Mocikava K, Siskova M, Hochova I : Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 100 : 304-309, 1998
- 86) Molldrem JJ, Jiang YZ, Stetler-Stevenson D, Marroudis D, Hensel N, Barrett AJ : Haematological response of patients with myelodysplastic syndrome to antithymocyte globulin is associated with a loss of lymphocyte-mediated inhibition of CFU-GM and alterations in T-cell receptor V beta profiles. *Br J Haematol* 102 : 1314-1322, 1998
- 87) Gupta P, LeRoy SC, Luikart SD, Bateman A, Morrison VA : Long-term blood product transfusion support for patients with myelodysplastic syndromes (MDS) : cost analysis and complications. *Leuk Res* 23 : 953-959, 1999

---

(H 12. 8. 18 受稿)