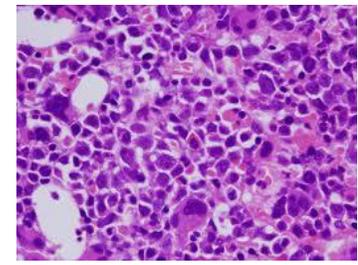


**「血液細胞をつくる工場に異常が起きる病気：
“骨髓異形成症候群”」**

第6回

血液学を学ぼう！



骨髓異形成症候群

Myelodysplastic syndrome (MDS)

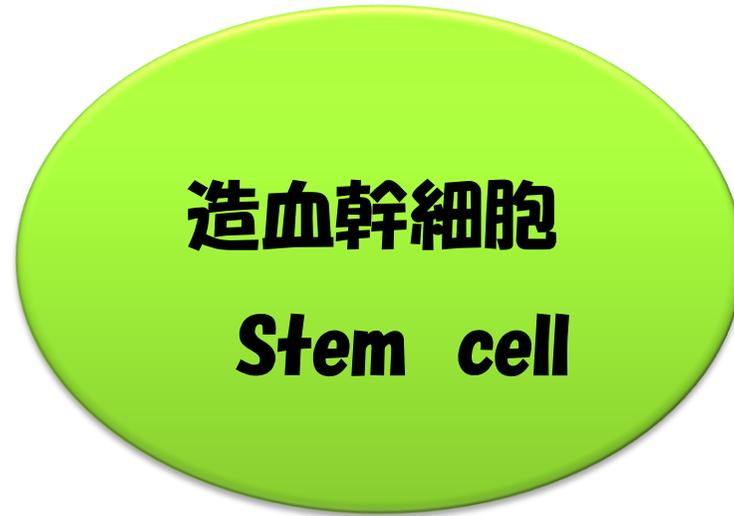
Myelo = 骨髓

Dysplastic = 形成異常の = 異形成

Syndrome = 症候群

造血幹細胞(stem cell)

① 自己複製能



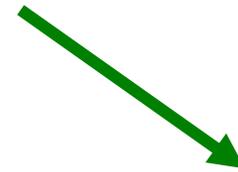
② 多能性



白血球系

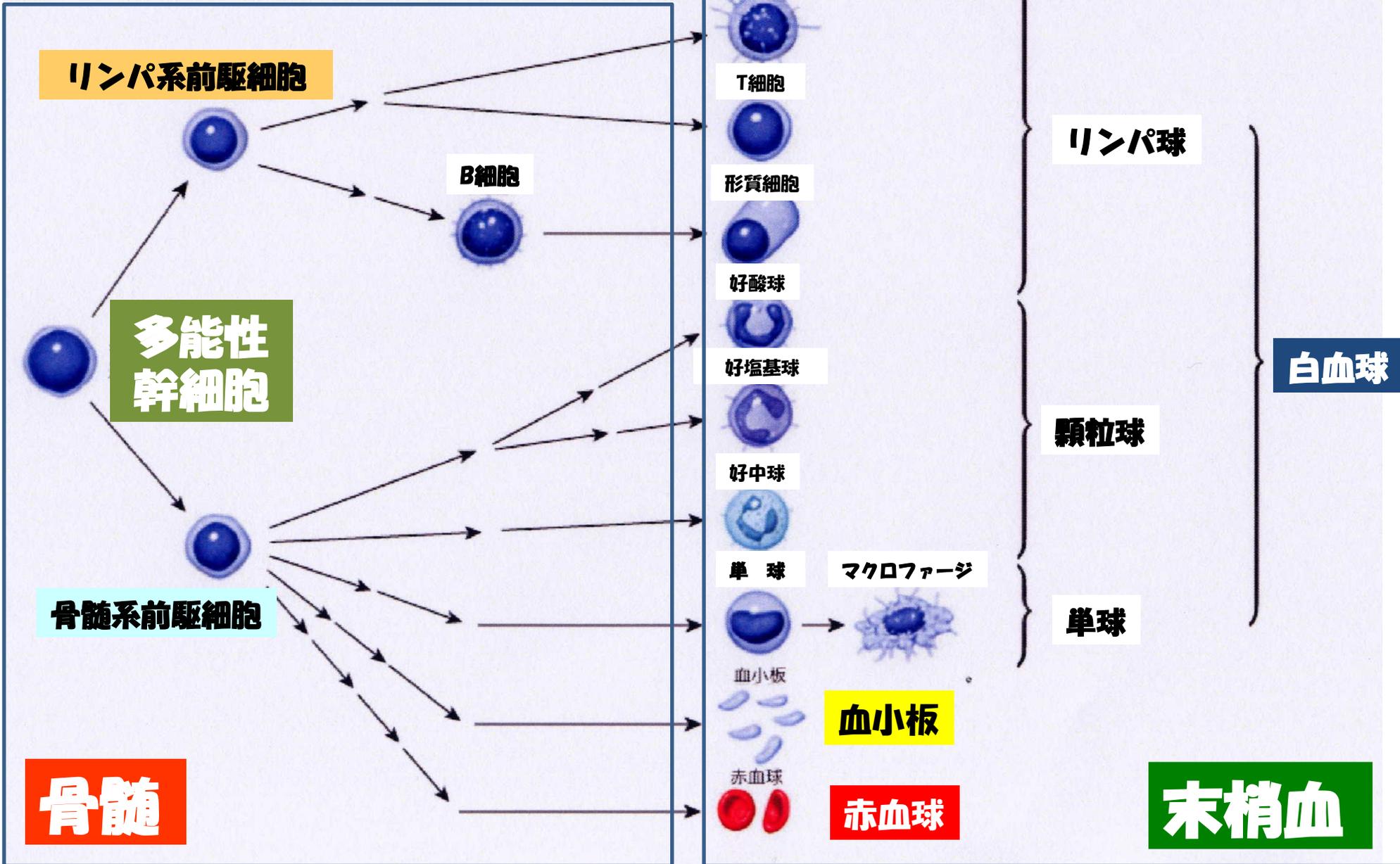


赤血球系



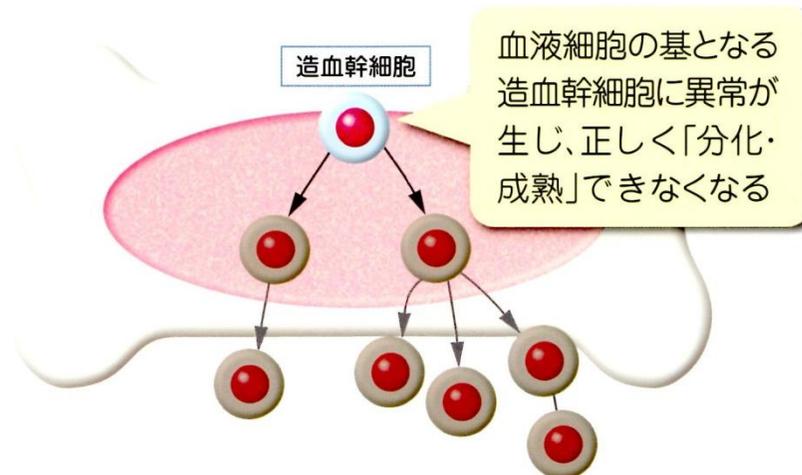
血小板系

造血幹細胞 → 成熟細胞



MDSとは……

- 造血幹細胞に何らかの異常が生じて、
正常な血液が作れなくなる病気



造血幹細胞に異常が生じると…

1

成熟した血液細胞の数が減少する[成熟の途中でこわれてしまう(無効造血)]。



2

血液細胞の正常な働きが障害される。



3

血液細胞の形が異常になる(異形成)。



- 血液細胞の数が減少する
- 正常な働きをする血液細胞が造られなくなる

MDSになると……

- 血液細胞が減少し、正常に働かなくなることで様々な症状が現れる

- 血液細胞の数が減少する
- 正常な働きをする血液細胞が造られなくなる

 赤血球の
減少・機能異常



貧血

めまい、だるさ、
動悸、息切れなどの
症状がでる。

 白血球の
減少・機能異常



感染に伴う発熱

感染が起こりやすくなり
発熱を伴う。

 血小板の
減少・機能異常



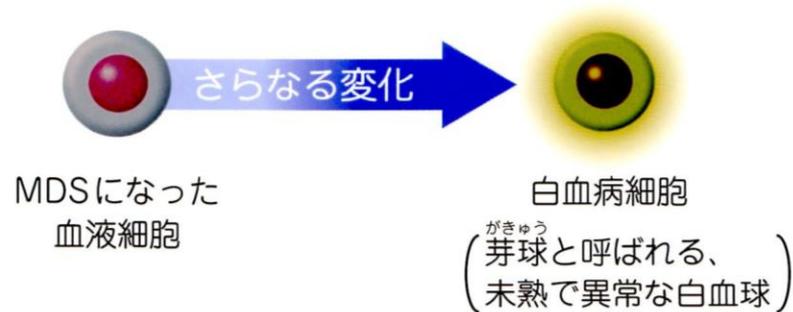
出血傾向

血が止まりにくくなったり
出血しやすくなる。

MDSが進行すると……

■ 「急性白血病」へ移行するおそれがある (前白血病状態)

- MDSになった血液細胞は、病気が進行すると白血病細胞に変化します。

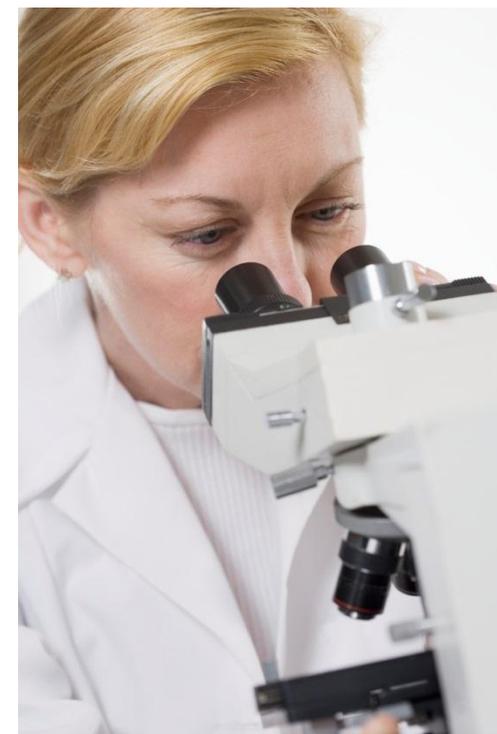


- 芽球は骨髄の中で無秩序に増殖します。



MDSとは……

- ① 遺伝子異常をもつクローン性造血幹細胞疾患
- ② 形態学的異形成
- ③ 単一あるいは複数の血球系の減少症
- ④ 骨髄における無効造血
- ⑤ 急性骨髄性白血病への移行



① 遺伝子異常をもつクローン性造血幹細胞疾患

MDSは**遺伝子変異**によっておこる**クローン性疾患**であり、

1)原因が不明なものと、

2)放射線照射、**アルキル化剤**や**トポイソメラーゼII阻害剤**などの抗腫瘍薬投与を契機に発症するものがある。

インターネットで見つけた画像

◆ クローン 同義/類義語:クローン性
完全に同じ構造の遺伝子セットを持つ一群の細胞や、個体。
同じ塩基配列を持つDNA分子の一群。

◆アルキル化剤
細胞障害性抗がん剤の代表的な薬。白血病や悪性リンパ腫などに特に効果が認められる。

【薬剤】:イホスファミド(イホマイド)、シクロホスファミド(エンドキサン)、ダカルバジン(ダカルバジン)、ブスルファン(ブスルフェクス)、メルファラン(アルケラン)、ラニムスチン(サイメリン)

◆トポイソメラーゼ阻害剤

トポイソメラーゼのはたらきを阻害し薬剤が切断部位に入り込み再結合を阻止するため、DNAが切断されたままの状態となり、癌細胞が死滅する。 【薬剤】:塩酸イリノテカン(トポテシン、カンプト)

※トポイソメラーゼは、細胞分裂の過程でDNAの切断と再結合を助け、二重らせん構造をときほぐすはたらきを持ち、ねじれを元に戻して再結合させる。

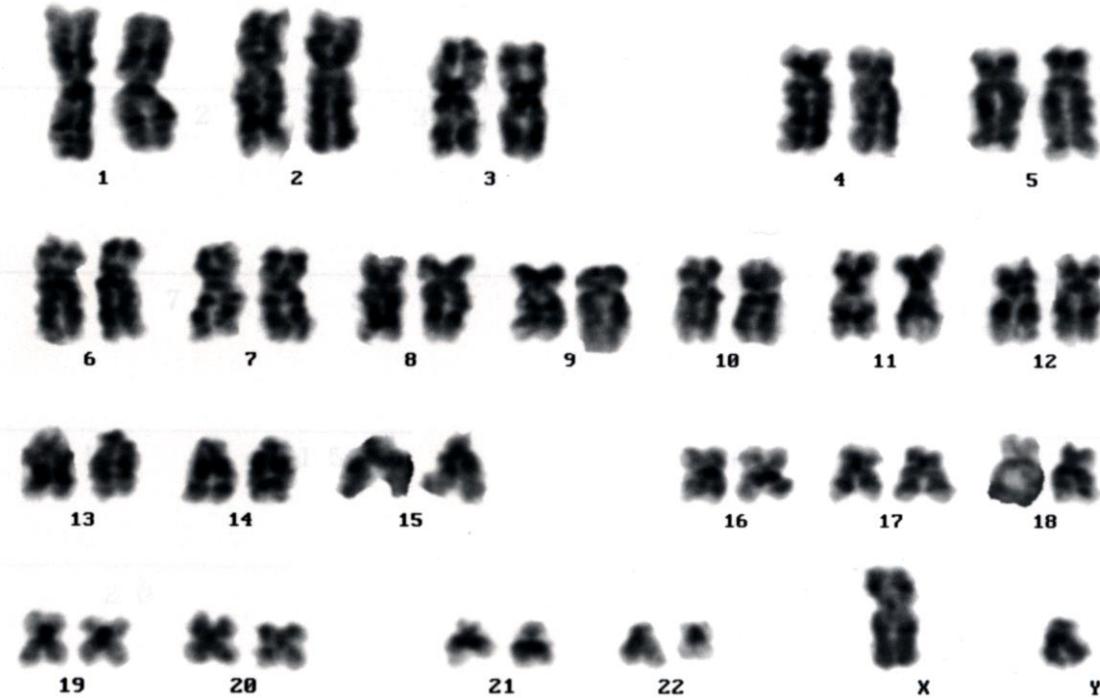


MDSで認められる染色体異常

MDSでは約半数に染色体異常を認める

不均衡型染色体異常	頻度	均衡型染色体異常	頻度
+8	10%	t(1;3)(q36.3;q21.2)	1%
-7 or del(7q)	10%	t(2;11)(p21;q23)	1%
-5 or del(5q)	10%	inv(3)(q21;q26.2)	1%
del(20q)	5-8%	t(6;9)(p23;p34)	1%
-Y	5%		
i(17q) or t(17p)	3-5%		
-13 or del(13q)	3%		
del(11q)	3%		
del(12p) or t(12p)	3%		
del(9q)	1-2%		
idic(X)(q13)	1-2%		

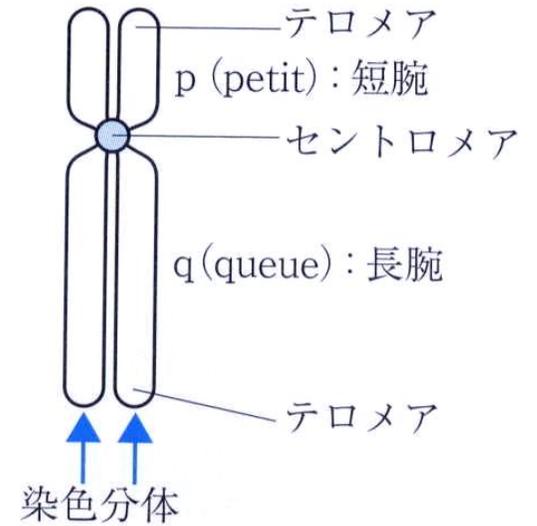
染色体検査 G-バンド法



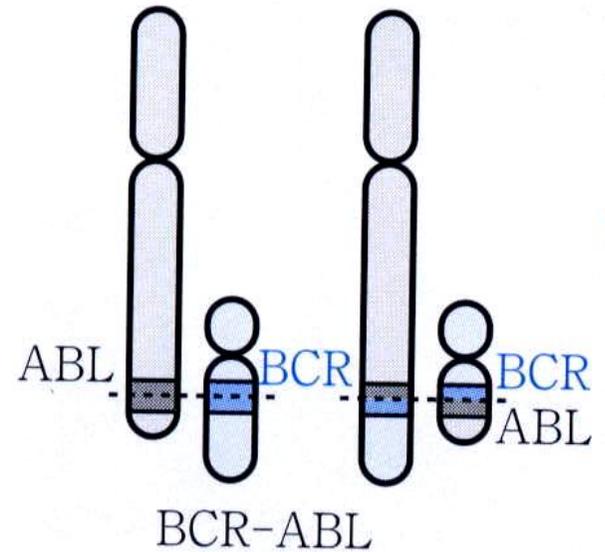
男性:46、XY
女性:46、XX

記号	起源	表現する染色体異常	例
del	deletion	欠失	del(5)

染色体の基本構造



転座 + translocation



MDSとは……

- ① 遺伝子異常をもつクローン性造血幹細胞疾患
- ② 形態学的異形成
- ③ 単一あるいは複数の血球系の減少症
- ④ 骨髄における無効造血
- ⑤ 急性骨髄性白血病への移行



顆粒球系の成熟過程とその形態

未分化

成熟

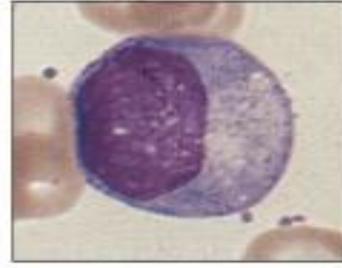
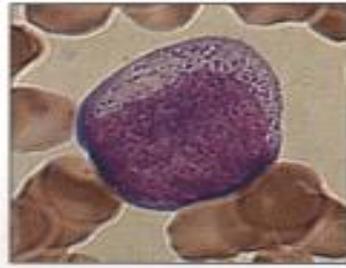
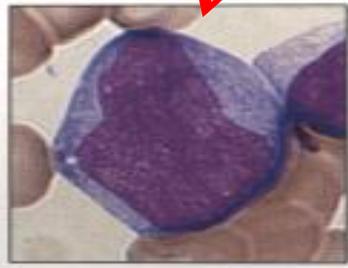
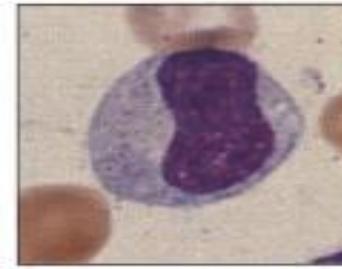
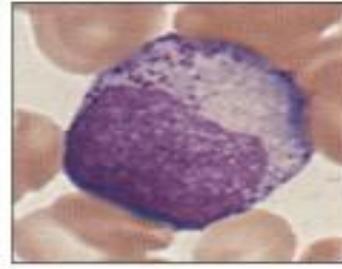
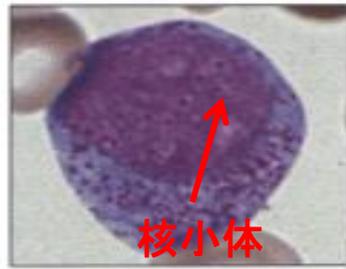
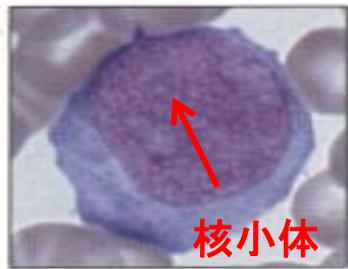
骨髓芽球

前骨髓球

骨髓球

後骨髓球

成熟好中球



分葉核球

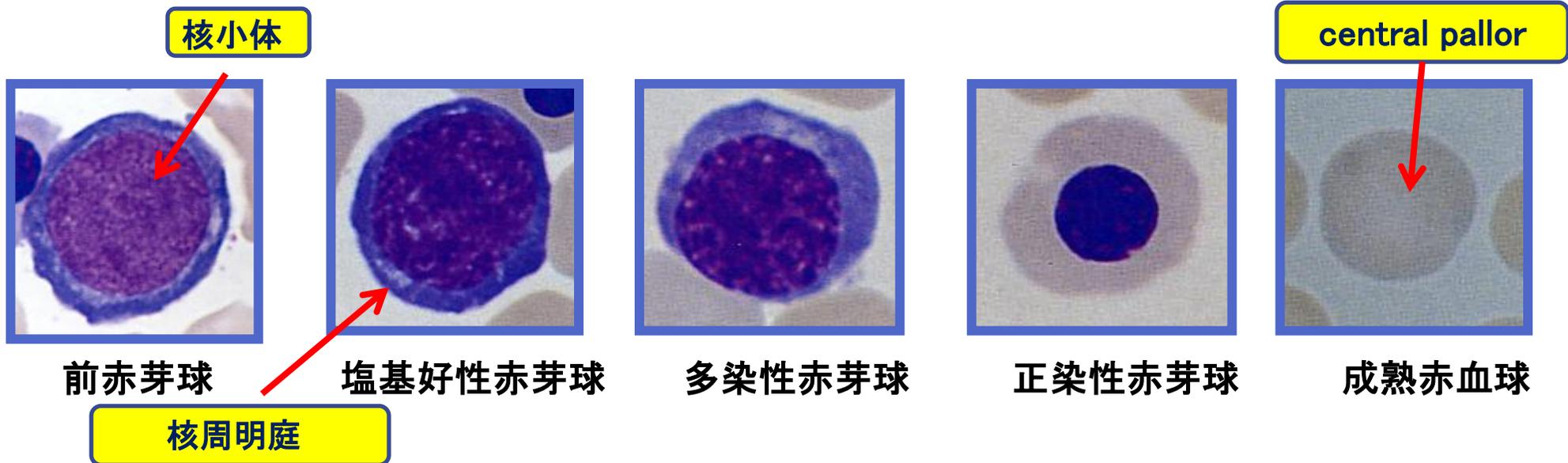
杆状核球

- **骨髓芽球**：核は大型円形～卵円形、核カマチン構造は点状～網状。
- **前骨髓球**：細胞質が少なく塩基性、核は大型円形～卵円形、核カマチン構造は網状で骨髓芽球より粗い。
- **骨髓球**：核は円形～卵円形、核カマチン構造はやや粗く、核小体は認めない。
- **後骨髓球**：核は陥凹があり、腎形を示すものが多い。核カマチンは粗く細胞質も多い。
- **杆状核球**：核はソーセージ状または帯状。
- **分葉核球**：核は1ヶ所以上に大きなくびれ、あるいは核糸で核が分けられる。

赤芽球(赤血球)系の分化

未熟

成熟

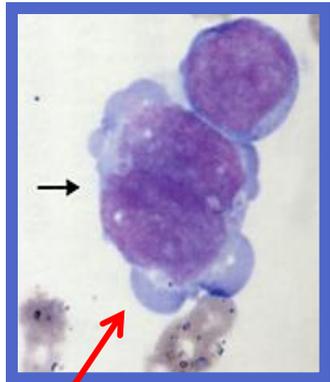


前赤芽球：核は大型円形～卵円形、 RNA 構造は緻細・顆粒状。核小体はあり、細胞質に乏しく濃青。
塩基好性赤芽球：核は円形で前赤芽球より RNA はやや粗く、核小体はない。核周明庭あり。
多染性赤芽球：核は円形で偏在する。 RNA は濃く、細胞質が豊富、青色。
正染性赤芽球：核は小型で RNA は濃縮し均等。細胞質は豊富でピンク色。
成熟赤血球：中央が淡染する(central pallor)

巨核球(血小板)系の分化

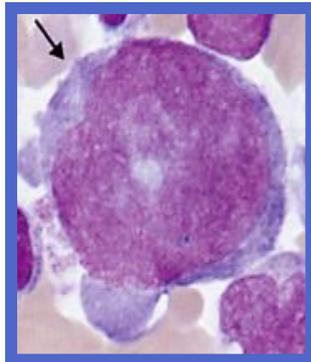
未熟

成熟

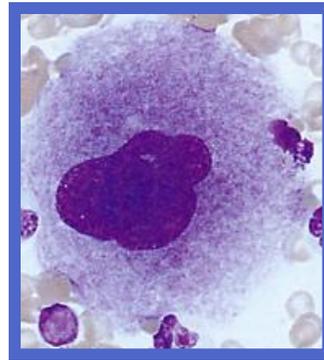


巨核球

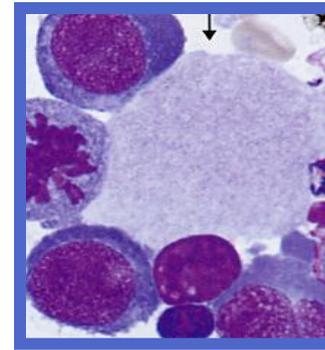
舌状突起(bleb)



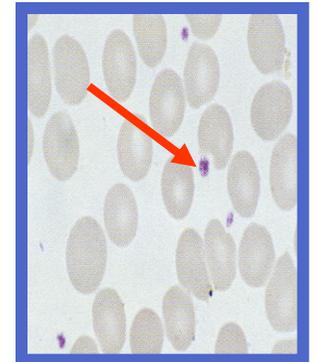
非血小板生成巨核球



血小板生成巨核球



成熟巨核球



血小板

巨核球：直径20-60 μm で辺縁不規則、舌状突起(bleb)を有するものが多い。核は単核で類円形、70%は繊細網状。核小体あり。
非血小板生成巨核球→血小板生成巨核球に成熟し最終的に成熟巨核球となり血小板を産生する。
血小板は2-4 μm の大きさである。

異形成 = 形態異常

各形態異常が10%以上を示すことが条件とされている。
(但し、環状鉄芽球は全赤芽球の15%以上で陽性)

カテゴリーA: 骨髄異形成症候群に特異性の高い異形成

● 好中球系

低分葉好中球(ペルゲル核異常)



典型的な偽ペルゲル核異常は鼻眼鏡状と表現される核を示す。

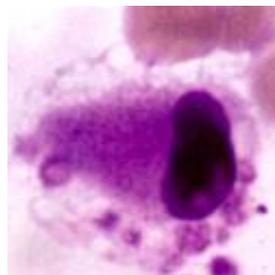
脱顆粒(無または低顆粒好中球)



脱顆粒好中球は顆粒が消失したものである。

● 巨核球系

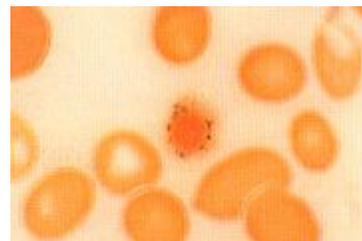
微小巨核球



微小巨核球は前骨髄球以下のサイズで、単核または時に2核を示す。

● 赤血球系

環状鉄芽球



核周の1/3以上に核に沿った鉄顆粒を認める。
または核に沿って5個以上の明瞭な鉄顆粒を認める。

異形成 = 形態異常

各形態異常が10%以上を示すことが条件とされている。
(但し、環状鉄芽球は全赤芽球の15%以上で陽性)

カテゴリーB:

● 好中球系

小型または大型好中球

過分葉核好中球

偽Chediak-Higashi顆粒

● 巨核球系

非分葉核

分離多核

● 赤血球系

核: 核辺縁不整 核間(染色質)架橋 核崩壊像 多核赤血球

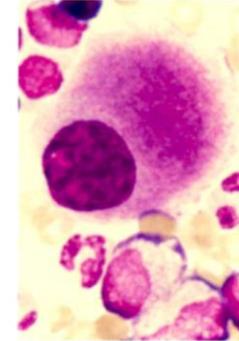
過分葉核赤芽球 巨赤芽球様変化

細胞質: 空砲化 PAS陽性

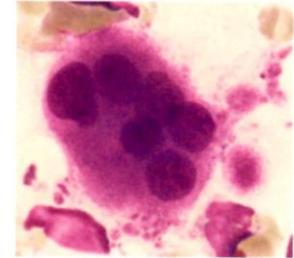
過分葉好中球



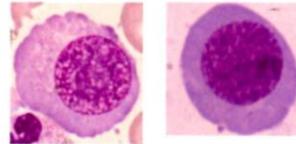
単核巨核球



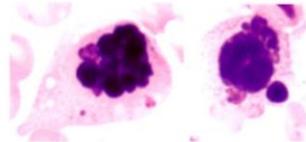
分離多核巨核球



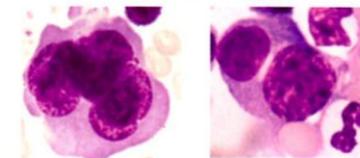
巨赤芽球様変化



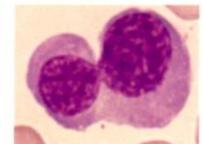
核の断片化 (赤芽球)



多核赤芽球

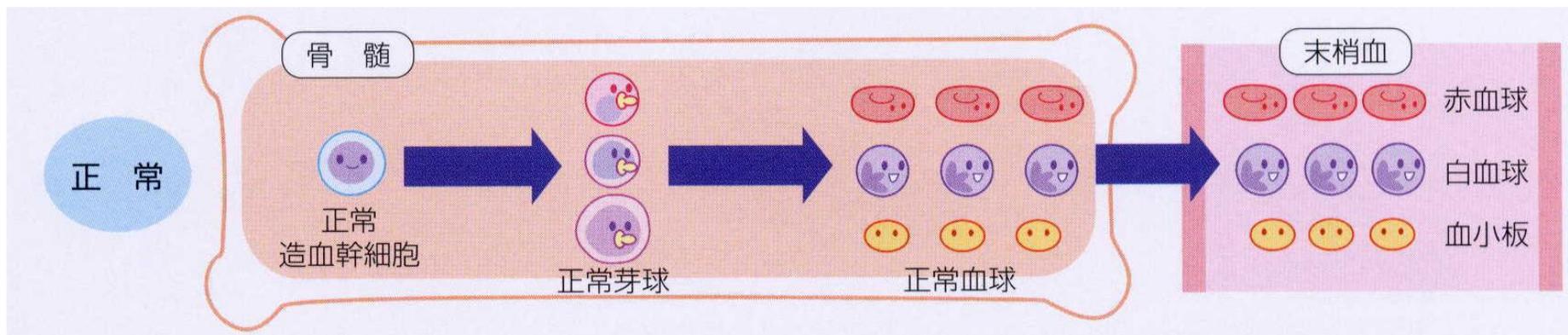


核間染色質橋 (赤芽球)



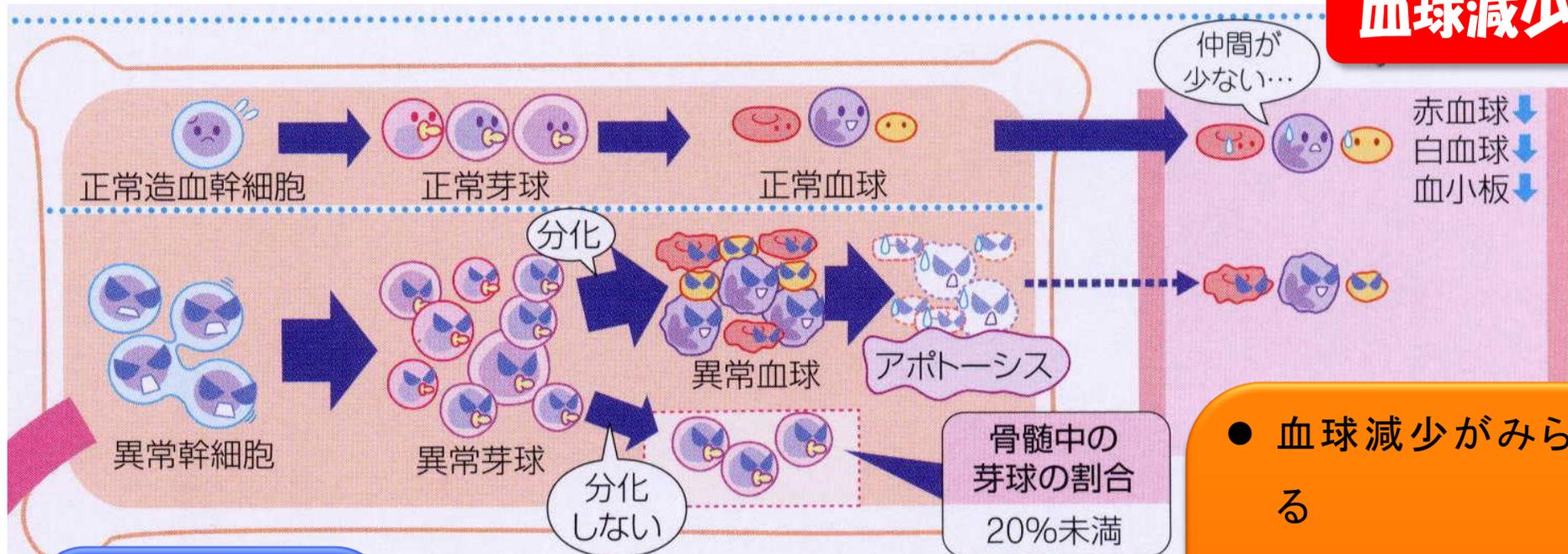
③ 単一あるいは複数の血球系の減少症

④ 骨髄における無効造血



MDSでは

血球減少



異常幹細胞が腫瘍性に増殖し、正常な造血は抑制される

- 異常な血球が分化・増殖するが、多くはアポトーシスする(無効造血)
- 正常な血球の産生は抑制される

- 分化できない芽球も存在するが、増殖は活発ではない

- 血球減少がみられる
- 様々な異常血球が少なからずみられる
- 少量の芽球がみられることもある

無効造血

MDSとは……

- ① 遺伝子異常をもつクローン性造血幹細胞疾患
- ② 形態学的異形成
- ③ 単一あるいは複数の血球系の減少症
- ④ 骨髄における無効造血
- ⑤ 急性骨髄性白血病への移行



MDS

無効造血

骨髓中の芽球の割合
20%未満

血球減少



さらなる遺伝子異常が蓄積した幹細胞が増殖する

● 分化能をもたない芽球(白血病細胞)が増殖する

白血病化

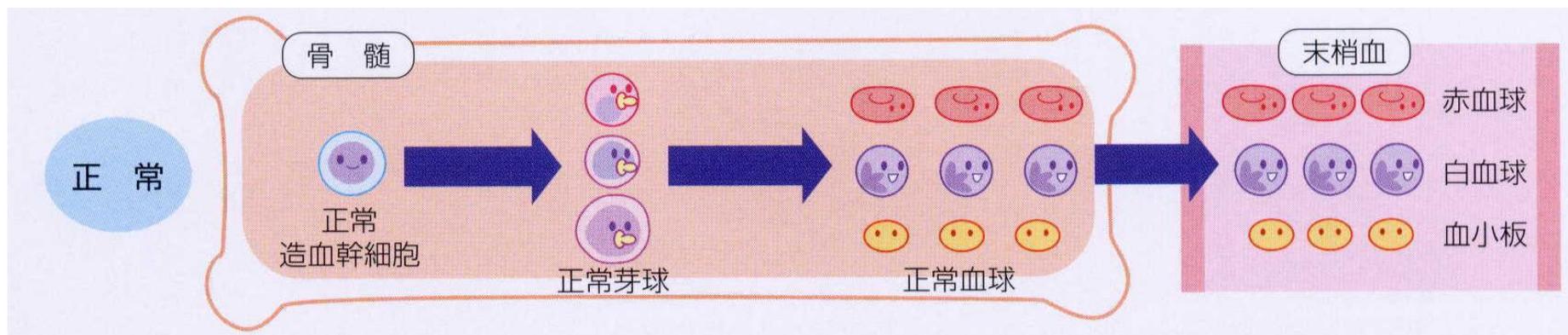
- 血球減少がみられる
- 芽球(白血病細胞)が末梢血にみられるようになる

骨髓異形成症候群 (MDS)

2つの特徴

①無効造血による血球減少

②前白血病状態 ⇒ 約1/3が急性白血病に移行する



FAB分類

1982年発表

名称	血液中の 芽球の割合	骨髄中の 芽球の割合	特徴
不応性貧血 (RA)	<1%	<5%	• 環状鉄芽球が増えている
鉄芽球性不応性貧血 (RARS)			
芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB)	5%	5~19%	• 血液中の単球が1000/ μ l以上
慢性骨髄単球性白血病 (CMML)		<20%	
移行期の芽球像を伴う不応性貧血 (RAEB-t)	5~29%	20~29%	

芽球が**30%以上**あると急性白血病

WHO分類第4版 -2008年-

第3版 -2001年発表-

名称	血液中の芽球の割合	骨髄中の芽球の割合	特徴
単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(RCUD) ・ 不応性貧血(RA) ・ 不応性好中球減少症(RN) ・ 不応性血小板減少症(RT)	<1%	<5%	1系統で10%以上の異形成あり
環状鉄芽球を伴う不応性貧血(RARS)	(-)	<5%	「環状鉄芽球」が増えている
多血球系異形成を伴う不応性血球減少症(RCMD)	<1%	<5%	複数の系統で10%以上の異形成あり
芽球増加を伴う不応性貧血-1 (RAEB-1)	<5%	5~9%	「芽球」が増えている
芽球増加を伴う不応性貧血-2 (RAEB-2)	5~19%	10~19%	
分類不能MDS (MDS-U)	≤1%	<5%	異形成はないが染色体異常があるものなど
単独5q-を有するMDS(5q-症候群)	<1%	<5%	5番染色体の長腕部に欠失(異常)がみられる

芽球が20%以上あると急性白血病

予後判定のための国際予後判定システム (IPSS分類)

予後因子	配点				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓中の芽球	<5%	5~10%	—	11~20%	21~30%
核型	良好	中間	不良		
血球減少	0~1系統	2~3系統			

核型

良好: 正常、-Y、del(5q)、del(20q)

不良: 複雑(3種類以上の異常)、7番の異常

中間: その他の異常

血球減少

Hb: <10g/dl

好中球: <1800/ μ l

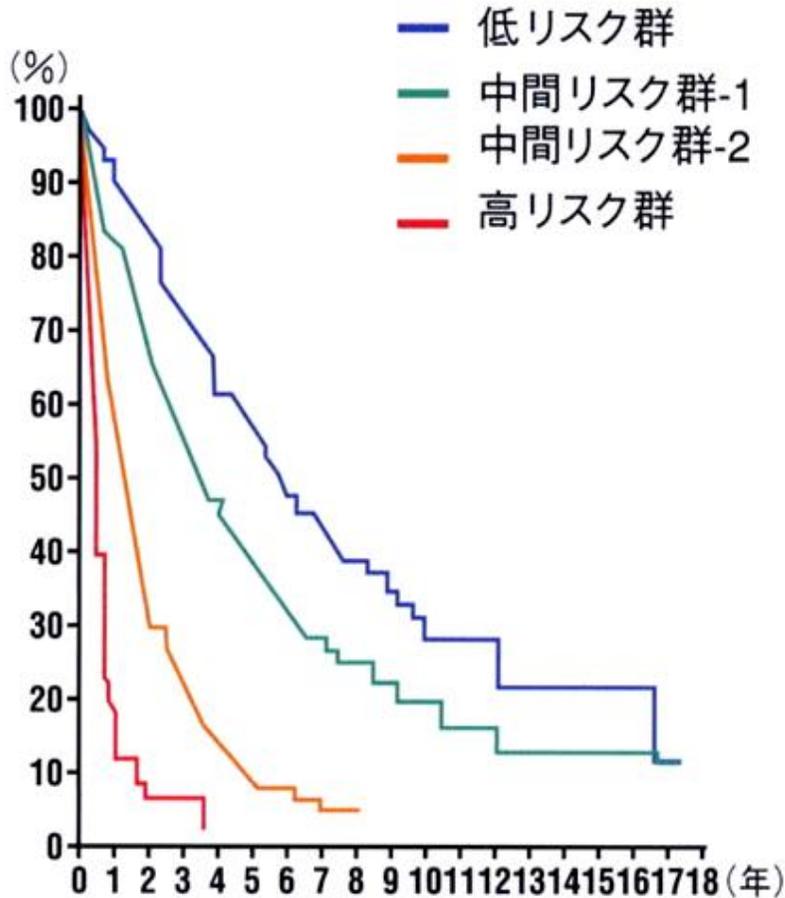
血小板: <10万/ μ l

リスク群	スコア	平均生存期間 (年)	25%急性骨髄性白血病 移行(年)
低(low)	0	5.7	9.4
中間(int-1)	0.5~1.0	3.5	3.3
中間(int-2)	1.5~2.0	1.3	1.1
高(high)	≥ 2.5	0.4	0.2

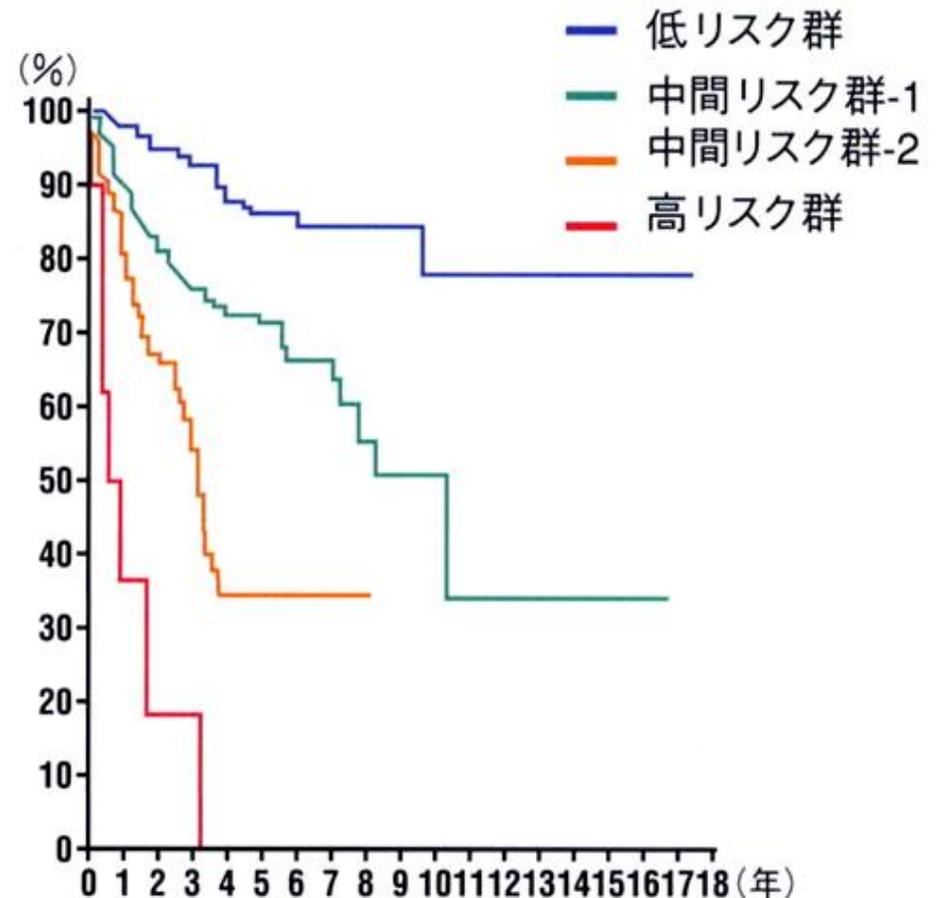
国際予後判定システム (IPSS) による 重症度別の

MDS

生存曲線



白血病までの移行期間



WHO分類に従ったMDSの予後判定システム (WPSS分類)

予後因子の配点	0	1	2	3
WHO分類	RA RARS 5q-	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
核型	良好	中間	不良	
赤血球輸血依存性	なし	あり		

核型の配点はIPSSと同じ

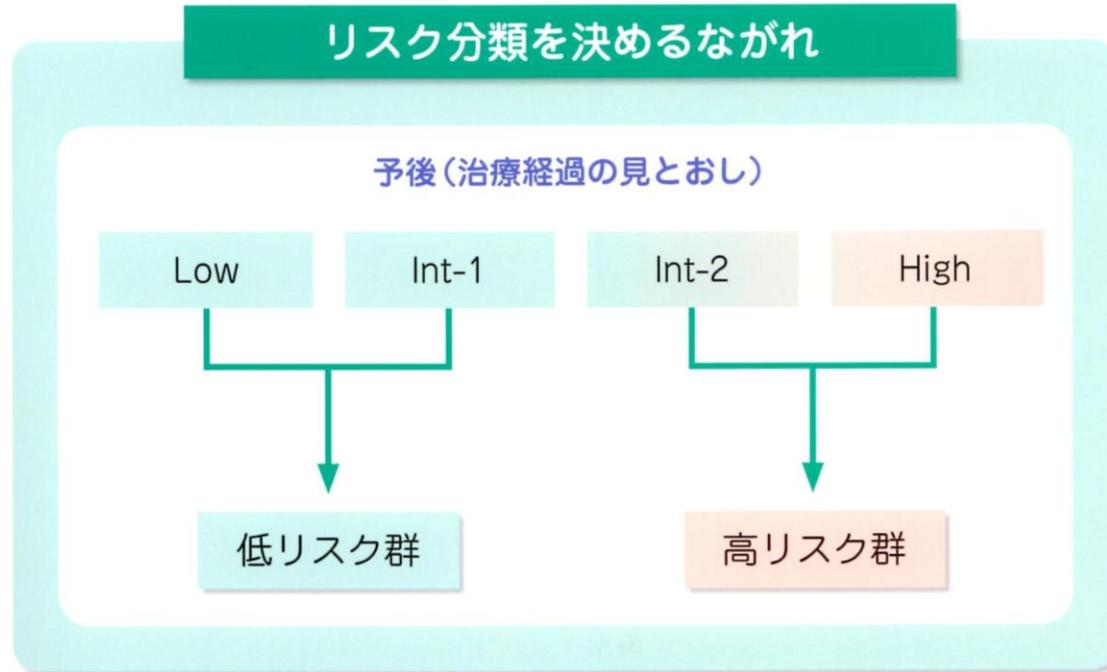
リスク群	点数
Very low	0
Low	1
Intermediate	2
High	3-4
Very high	5-6

特徴

- ✓ IPSSは診断時の予後予測因子として開発された。
- ✓ WPSSは病状の変化にも対応しており、経過中のどの時点においてもそれ以降の予後予測に役立つ。
- ✓ Very low群で、診断後2年間リスクカテゴリーが変わらなければ、生命予後は一般人と変わらない。

治療

-リスク分類から治療方針を決める-



診断時の予後予測因子として開発されたIPSS分類に基づく層別化によって治療方針を考慮する

リスク群	スコア	平均生存期間 (年)	25%急性骨髄性白血病 移行(年)
低(low)	0	5.7	9.4
中間(int-1)	0.5~1.0	3.5	3.3
中間(int-2)	1.5~2.0	1.3	1.1
高(high)	≥2.5	0.4	0.2

低リスク群骨髄異形成症候群の治療

一般にこの群の患者においては**骨髄不全への対策**が治療の主目的になる

保存的治療	輸血(赤血球/血小板)
	EPO
	G-CSF
	鉄キレート剤

- 原則として血球減少が軽度で自覚症状のない患者は無治療で経過観察する。
- 症状を有する貧血(Hb 7-8g/dl以下)に対しては**赤血球製剤**を輸血する。
- 血小板減少や血小板の機能低下による出血症状に対しては**血小板輸血**をおこなう。
- 反復する輸血による同種抗体の産生を防ぐため、高度の血小板減少(0.5万以下)を認める患者以外では予防的血小板輸血を行わない。
- 血小板輸血は、感染症併発時、粘膜出血・深部出血のみられる場合、出血を伴う外科的処置の前後にとどめることが望ましい。



低リスク群骨髄異形成症候群の治療

一般にこの群の患者においては**骨髄不全への対策**が治療の主目的になる

保存的治療	輸血（赤血球/血小板） EPO G-CSF 鉄キレート剤
-------	---------------------------------------

- FAB分類で非RARS例や、血清EPO濃度低値（500mU/ml以下）では、**EPO**の投与により輸血回数の減少効果が報告されている（国内保険適応外）。
- EPO+**G-CSF**療法が白血病化に影響を与えずに予後を改善させるという報告がある。

**頻回の赤血球
輸血が問題！**

あとで

- 赤血球輸血依存性の患者における**鉄過剰症**に対して**鉄キレート剤**を投与する。

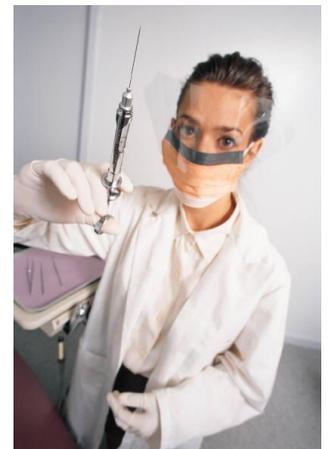
低リスク群骨髄異形成症候群の治療

免疫抑制療法

シクロスポリン(CyA)

抗胸腺細胞グロブリン(ATG)

- シクロスポリンあるいはATGによる免疫抑制療法はこの群の血球減少に対して有効である(保険適応外)。
- 反応例の多くはシクロスポリン依存性であり、長期投与に伴う細菌・真菌・ウイルスなどによる日和見感染症や、潜在的な悪性腫瘍の顕在化に注意する。
- 免疫抑制療法の効果は、若年、HLA-DR15の存在、骨髄低形成と関連するという報告がある。



低リスク群骨髄異形成症候群の治療

薬物療法

レナリドミド (商品名 レブラミド)

(5q欠失)

- ◆ レナリドミドはサリドマイドの誘導体で、免疫調節薬のひとつであり、多彩な薬理作用を有する。
- ◆ 低リスクMDSの貧血に対して用いられ、赤血球造血の改善効果が認められている。
- ◆ 特に5番染色体長腕の欠失(del 5q)を有する赤血球輸血依存性MDSに対しての赤血球造血促進効果は著しく、76%が反応する。
- ◆ Hb値は5.4g/dl(中央値)上昇し、67%が輸血依存から脱却する。
- ◆ 染色体レベルでの反応も73%に報告され、45%は細胞遺伝学的寛解がみられる。

- 免疫調節薬には、がん細胞を攻撃する細胞のはたらきを助けるなどの作用があります。レナリドミドには5番染色体の長腕に局在する遺伝子に関係する何らかの作用があると考えられています。



- レナリドミドの服用方法

1日1回、主治医から指示された数のカプセルを服用します。

投与スケジュール(例)



28日間

繰り返す

安全に服用いただくために、決められた管理手順に従って治療を続ける必要があります。詳しくは主治医にご確認ください。



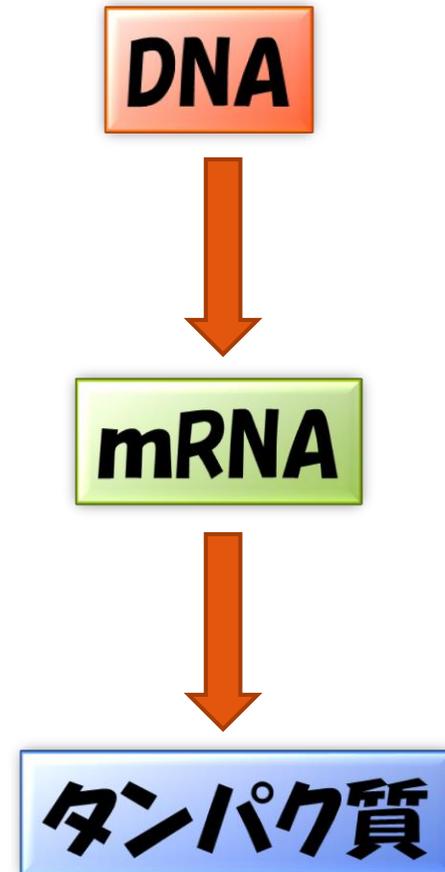
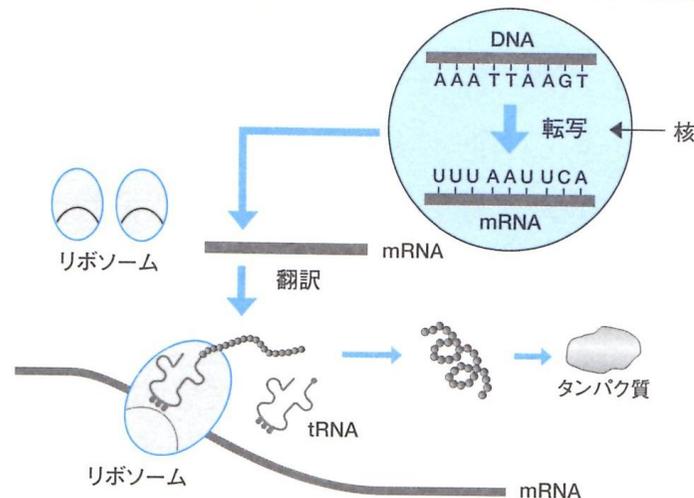
低リスク群骨髄異形成症候群の治療

薬物療法

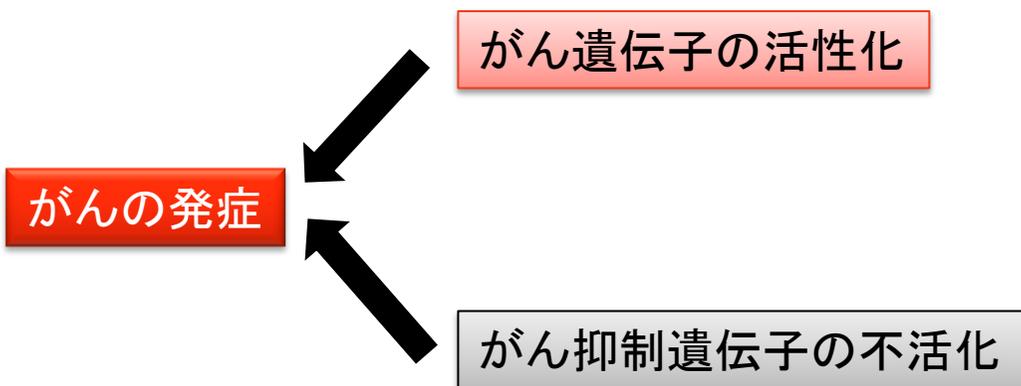
アザシチジン（商品名 ビダーザ）（他治療に不応の貧血、血小板・好中球減少）

- アザシチジンはDNAメチル化阻害薬のひとつである。
- アザシチジンはRNA、DNAの両方に取り込まれるため、
 - 1) 蛋白質合成阻害による殺細胞効果と、
 - 2) DNAメチル化阻害による細胞増殖抑制作用

が報告されている。

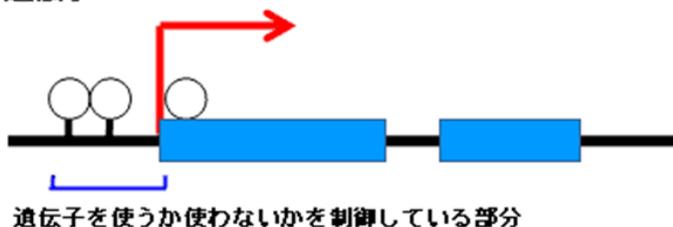


MDSとメチル化

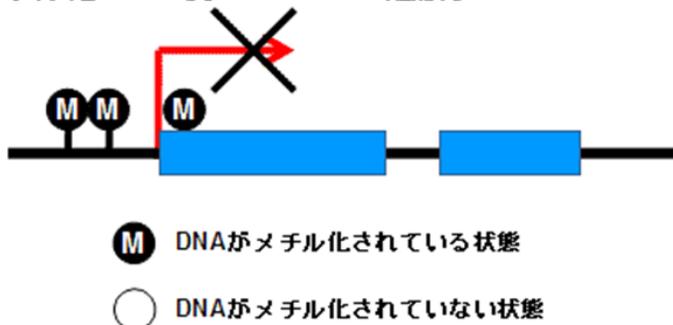


がん抑制遺伝子のプロモーター領域でシトシンが**メチル化**されて転写が抑制されることにより、細胞の腫瘍化につながる。従って、メチル化を阻害することによってがんの治療に用いる。

使える遺伝子



DNAメチル化により使えなくなった遺伝子



DNAメチル化による遺伝子の不活化
遺伝子を使うか使わないかを制御している部分（**プロモーター**）がメチル化されると、遺伝子は使えなくなる。

低リスク群骨髄異形成症候群の治療

薬物療法

アザシチジン（商品名 ビダーザ）（他治療に不応の貧血、血小板・好中球減少）

- NCCNガイドラインでは、低リスクMDSの血小板減少や好中球減少例、または種々の治療に反応しない貧血に対してアザシチジンを使用するようになっている。
- しかし、この群に対するアザシチジンの生存期間延長効果は明らかでない。

アザシチジンの有害事象

有害事象	頻度
好中球減少症	88.7%
血小板減少症	84.9%

- 治療によって一過性に血球減少が悪化することが極めて高率に想定されるため、適応を慎重に考慮する必要がある。

低リスク群骨髄異形成症候群の治療

同種造血幹細胞 移植

- 1) 適応: 高度の輸血依存性、繰り返す感染症、免疫抑制療法などの治療に不応
- 2) ドナー: HLA適合ドナー、あるいはHLA1座不適合血縁者
- 3) 前処置: 骨髄破壊的前処置、高齢者・合併症を有する例では骨髄非破壊的前処置

- ✓ 決断分析の手法を用いた移植時期の解析では、**低リスクの症例は病期が進行してからの移植のほうが望ましい**。従って、適応は慎重に判断する必要がある。
- ✓ 一般にはリスクの悪化または悪化傾向がある症例、高度の輸血依存例、繰り返し感染症がみられる例、他の治療に反応がみられない例が適応となる。
- ✓ 55歳以下でHLA一致同胞が得られる場合は高い長期生存率が報告されている。
- ✓ 非血縁者間骨髄移植やHLA1座不適合血縁者間移植では長期生存率が10%程度低下する。
- ✓ 移植前処置は標準的なものを基本とするが、55歳以上や、重篤な移植関連毒性が予想される合併症を有する例では、治療強度を減弱した前処置を用いた造血幹細胞移植 (RIST: reduced-intensity stem cell transplantation) を考慮する。

低リスク群骨髄異形成症候群の治療

一般にこの群の患者においては骨髄不全への対策が治療の主目的になる

保存的治療	輸血(赤血球/血小板) EPO G-CSF 鉄キレート剤
免疫抑制療法	シクロスポリン(CyA) 抗胸腺細胞グロブリン(ATG)
薬物療法	レナリドミド(5q欠失) アザシチジン(他治療に不応の貧血、血小板・好中球減少)
同種造血幹細胞移植	1) 適応: 高度の輸血依存性、繰り返す感染症、免疫抑制療法などの治療に不応 2) ドナー: HLA適合ドナー、あるいはHLA1座不適合血縁者 3) 前処置: 骨髄破壊的前処置、高齢者・合併症を有する例では骨髄非破壊的前処置

高リスク群骨髄異形成症候群の治療

この群で血球減少や白血病への進展リスクが高く、支持療法のみによる自然経過は予後不良である

同種造血幹細胞移植

- 根治的な治療法である標準的な同種造血幹細胞移植が施行可能であれば、**原則として速やかに実施する。**
- 55歳未満で、HLA血清学的1座不適合までの血縁ドナーがいて、全身状態が良ければ適応となる。
- HLA一致非血縁者もドナーとしてよい。

造血幹細胞移植の基本条件

- おおむね 55 歳以下であること。
- 心臓や肝臓など主要な内臓の働きが保たれていること。
- 「HLA」が一致する同胞ドナーがいること。
(状況に応じて、HLA が 1 つだけ異なる血縁ドナーや非血縁ドナーからの移植を検討することもあります。)

造血幹細胞移植のながれ

大量化学療法・放射線治療



造血幹細胞移植



造血幹細胞の生着を待つ

※からだの免疫力がほとんどない状態なので、感染などしないよう無菌室で厳重に管理します。

2~4週

造血幹細胞の生着



●強力な治療を行って造血幹細胞など血液細胞をほぼ完全に破壊したあと、正常な造血幹細胞を移植して造血を回復させる治療法です。

●造血幹細胞移植は身体に大きな負担がかかる治療法です。

移植を受けるかどうかは、十分に治療法を理解した上で決定してください(移植の詳細は本シリーズ⑤「造血幹細胞移植」参照)。

- 同種移植の予後不良因子は、骨髓芽球比率が高いこと、予後不良染色体異常があること、診断から移植までの期間が長いこと、年齢である。
- 移植までの病状をコントロールする目的で化学療法を施行することはよいが、移植前の寛解導入を目的とした化学療法の意義は確立していない。

高リスク群骨髄異形成症候群の治療

化学療法

強力化学療法（急性骨髄性白血病に準じた多剤併用療法）

低用量化学療法

- 若年者で、染色体異常、PS、罹病機関などの予後不良因子がない例では**強力な化学療法**に対する反応性がよいとされており、同種移植を実施しない場合には強力な化学療法を施行してもよい。
- 予後良好例以外に対する強力化学療法は、腫瘍量を減少する目的で行うが、寛解に至っても持続期間は短い。

芽球の数を減らす化学療法

- 抗がん剤を用いて芽球を壊し、芽球の数を減らすことを目指します。



● 治療法

患者さんの年齢や身体状態などを考慮してくすりの種類や数、投与量を決めていきます。

- ・少量抗がん療法
- ・多剤併用療法 など



高リスク群骨髄異形成症候群の治療

化学療法

強力化学療法（急性骨髄性白血病に準じた多剤併用療法）

低用量化学療法

- 低用量化学療法の効果は一般に限定的で、芽球の一時的なコントロールは可能であるが、予後を延長させえるかは明らかでない。
- 強力寛解導入療法と低用量寛解導入療法を比較した試験では、寛解率は強力療法群が高かったが（65%vs44%）、2年生存率はほぼ同等であった（28%vs26%）。

● 化学療法の主な副作用

- ・ 消化器症状（悪心・嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢、腹痛など）
- ・ 脱毛、けん怠感、・ 血液細胞の減少による貧血、発熱、出血、など

これらの症状が現れたときや、「何か変だ」と感じたときは、医師や看護師にご相談下さい。



※ここに示した症状以外の副作用が現れることもあります。

高リスク群骨髄異形成症候群の治療

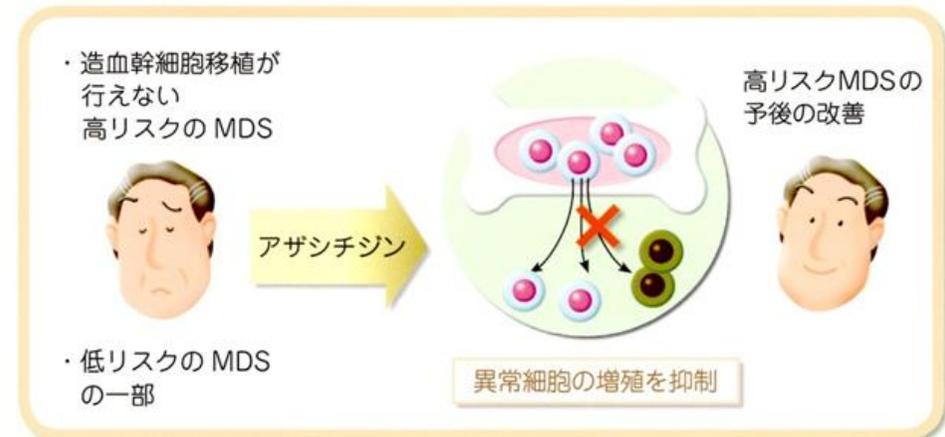
薬物療法

アザシチジン（DNAメチル化阻害剤）

- ◆ 同種造血幹細胞移植、強力化学療法が施行されない例では、まずアザシチジンを投与する。
- ◆ DNAシトシン残基のメチル化によって遺伝子発現が抑制されるが、MDSでは多くの遺伝子がメチル化を受けており、複製時のメチル化阻害によりこれが解除されて腫瘍性増殖の抑制がなされる。
- ◆ アザシチジンと支持療法の比較試験で、MDSのすべての病型において、白血病化を遅らせ、生存期間を延長し、QOLを改善した。
- ◆ また、高リスクMDSを対象とした通常治療（支持療法、低用量化学療法、強力化学療法）とアザシチジンの比較試験で、生存期間の延長、白血病化までの期間の延長が示された。

異常細胞の増殖を抑制する新しい薬剤 DNAメチル化阻害薬（アザシチジン）

- MDSの発症に関係しているDNA(遺伝子)のメチル化を阻害することで異常細胞の増殖を抑制します。



高リスク群骨髄異形成症候群の治療

この群で血球減少や白血病への進展リスクが高く、
支持療法のみによる自然経過は予後不良である

同種造血幹細胞移植	
化学療法	強力化学療法 低用量化学療法
薬物療法	アザシチジン

輸血後鉄過剰症と 鉄キレート療法



鉄代謝

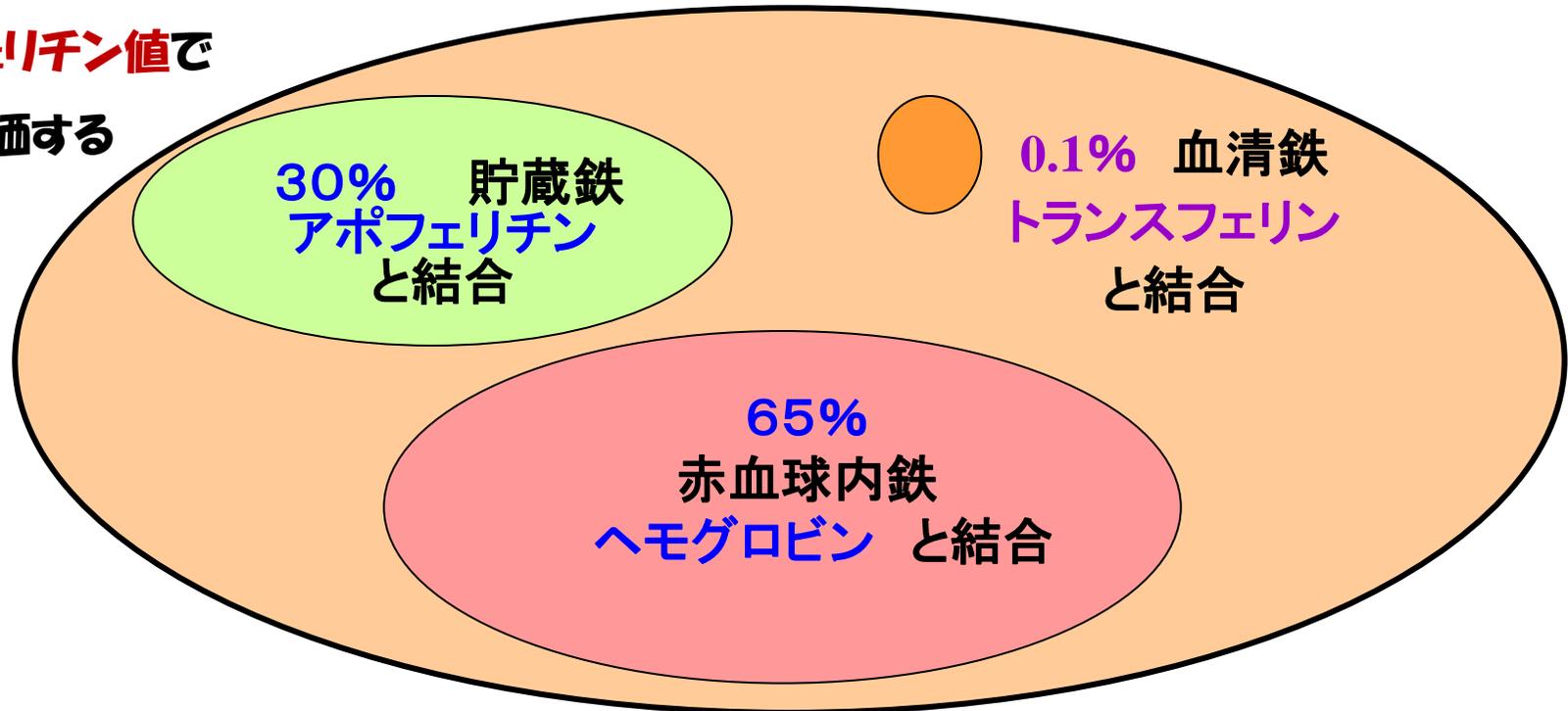
2/3は赤血球内
体内の鉄

- 健常人は体内に 3~4g の鉄を持っている
- 鉄総量の約2/3はヘモグロビン中の鉄
- 鉄総量の約1/3は貯蔵鉄
- 血清中の鉄はごくわずかしかない

貯蔵鉄は

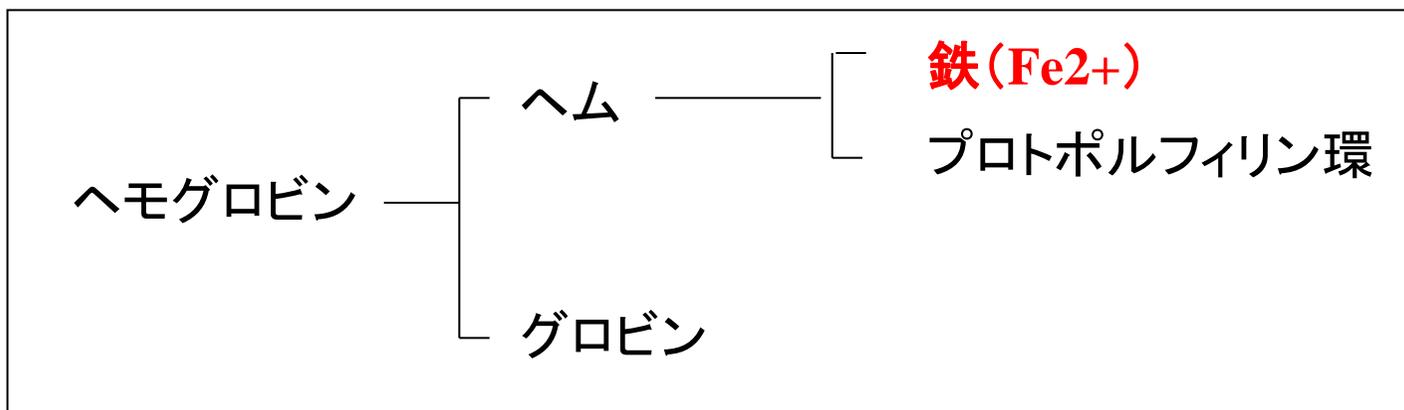
血清フェリチン値で

評価する



ヘムとグロビン ヘモグロビン

- 赤血球の役割は酸素を運搬することである
- 酸素運搬の中心的役割を果たしているのがヘモグロビンである
- ヘモグロビン(ヘモグロビン:Hb)は、ヘム(heme)とグロビン(globin)の結合した蛋白質である
- ヘムの中に鉄を含んでいる

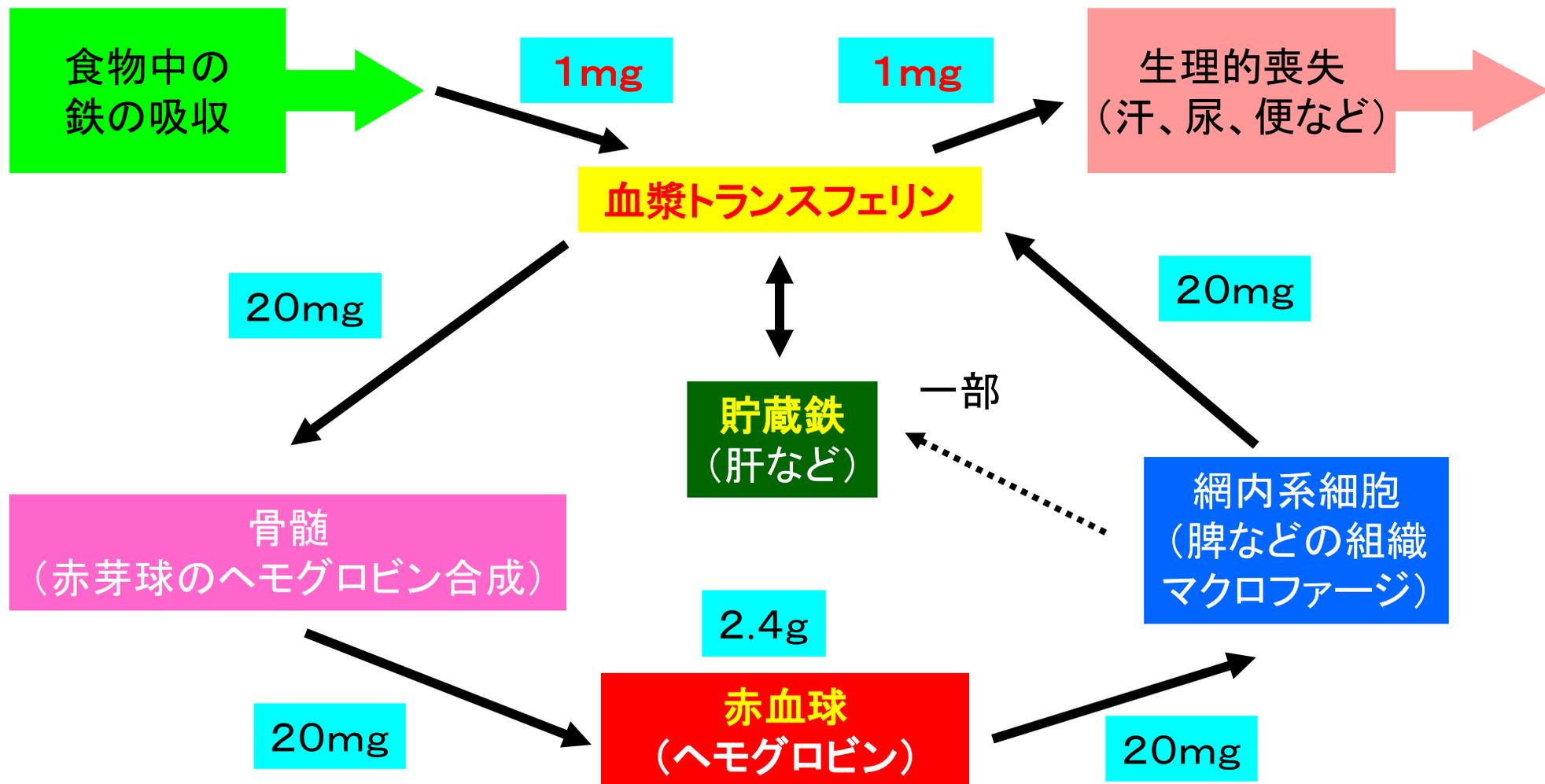


補足 事項

- ヘモグロビンは血色素ともよぶ
- 臨床医はヘモグロビンのことをHb(はーべー)とよく言う

1mgの吸収・1mgの喪失 1日の体内の鉄動態

- 大部分の鉄はいったん生体内に入ると体外に排出されることはない
(総量3g、1日喪失量1mg)
- これを鉄の閉鎖環とよぶ



輸血関連ヘモジテロシス

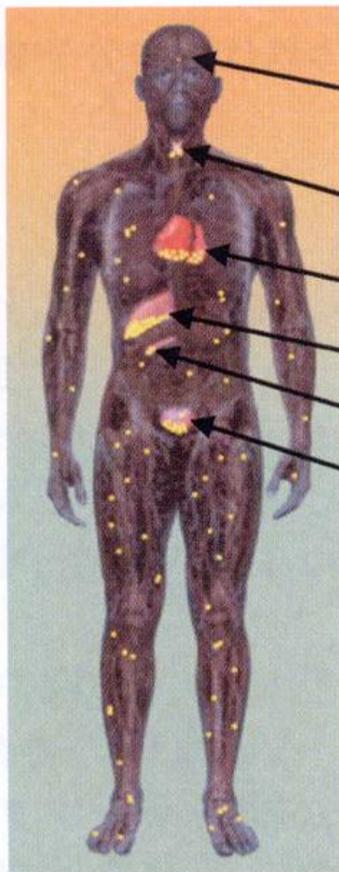
- 骨髄異形成症候群や再生不良性貧血などの難治性貧血では、定期的な輸血が必須で、輸血によって体内に入った赤血球由来の鉄は排出機構が存在しないため、体内に蓄積する。
- 血液1mlあたり約0.5gの鉄が含まれることから、輸血1単位(全血200ml、赤血球濃厚液約140mlに相当)で、約100mgの鉄が負荷されることになる。

輸血副作用対応ガイド

1-1	急性溶血性輸血副作用	2-6	低血圧性輸血副作用
1-2	遅発性溶血性輸血副作用	2-7	輸血後GVHD
2-1	発熱性非溶血性輸血副作用	2-8	輸血後紫斑病
2-2	アレルギー反応	2-9	輸血関連ヘモジデロシス
2-3	輸血関連急性肺障害	2-10	高カリウム血症
2-4	輸血関連循環過負荷	3-1	細菌感染症の疑い
2-5	TAD	3-2	輸血ウイルスおよび寄生虫感染症

輸血関連ヘモジテローシス

- 生体に鉄が過剰沈着する病態は、鉄過剰症とよばれ、肝臓、心臓、膵臓、甲状腺、内分泌臓器や中枢神経などの障害がおきる。



下垂体 → 下垂体機能不全 (成長障害・不妊)

脳の神経変性疾患

甲状腺 → 甲状腺機能不全

心臓 → 心不全・不整脈・心筋症

肝臓 → 肝炎・肝硬変・肝臓がん

膵臓 → 糖尿病・膵臓壊死もしくは膵臓がん

生殖腺 → 性機能不全

その他

- 感染
- 腫瘍形成
- 表皮の菲薄化
- 関節の機能不全



生体内の鉄が過剰になると

肝 臓

→ トランスアミナーゼの上昇 → 肝線維化、肝硬変、肝細胞癌

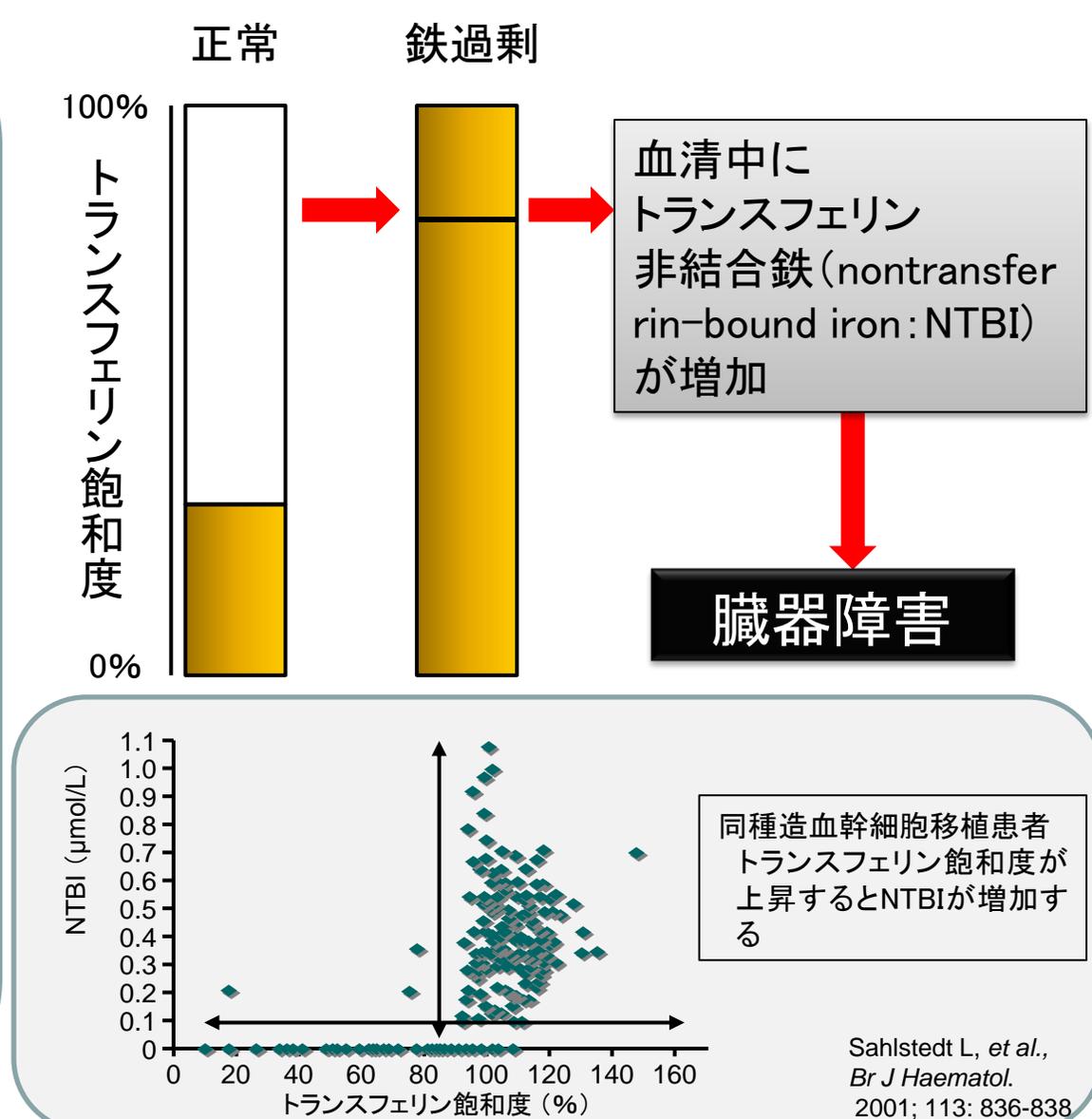
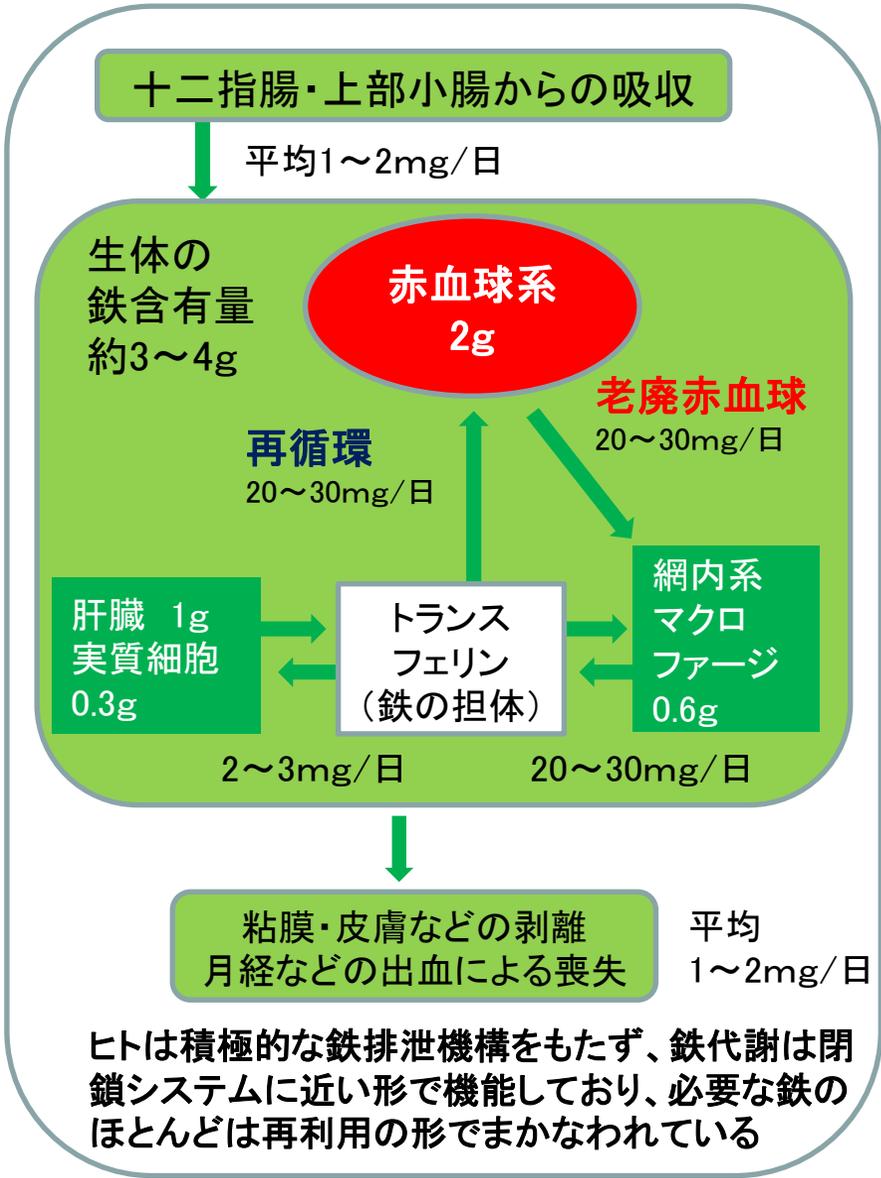
心 臓

→ 初期には拡張障害 → 収縮能低下が顕在化し、
心エコー上左室駆出率(EF)が低下する

膵 臓

→ β 細胞の破壊 → 耐糖能低下 → 糖尿病

鉄代謝



過剰鉄による組織の障害機構

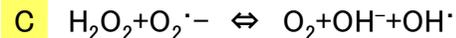
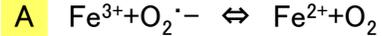
鉄過剰症 : 血中トランスフェリンの飽和度 > 80%
血清中にトランスフェリン非結合鉄 (nontransferrin-bound iron : NTBI)
不安定血清鉄 (labile plasma iron、LPI) が出現

血中を循環するとともに、その一部が組織に流入

肝臓、心臓、膵臓など

不安定鉄プール (labile iron pool、LIP)
自由鉄

Fenton反応



Haber-Weiss反応

ヒドロキシラジカル

DNA損傷

脂質過酸化

細胞器官障害

細胞死

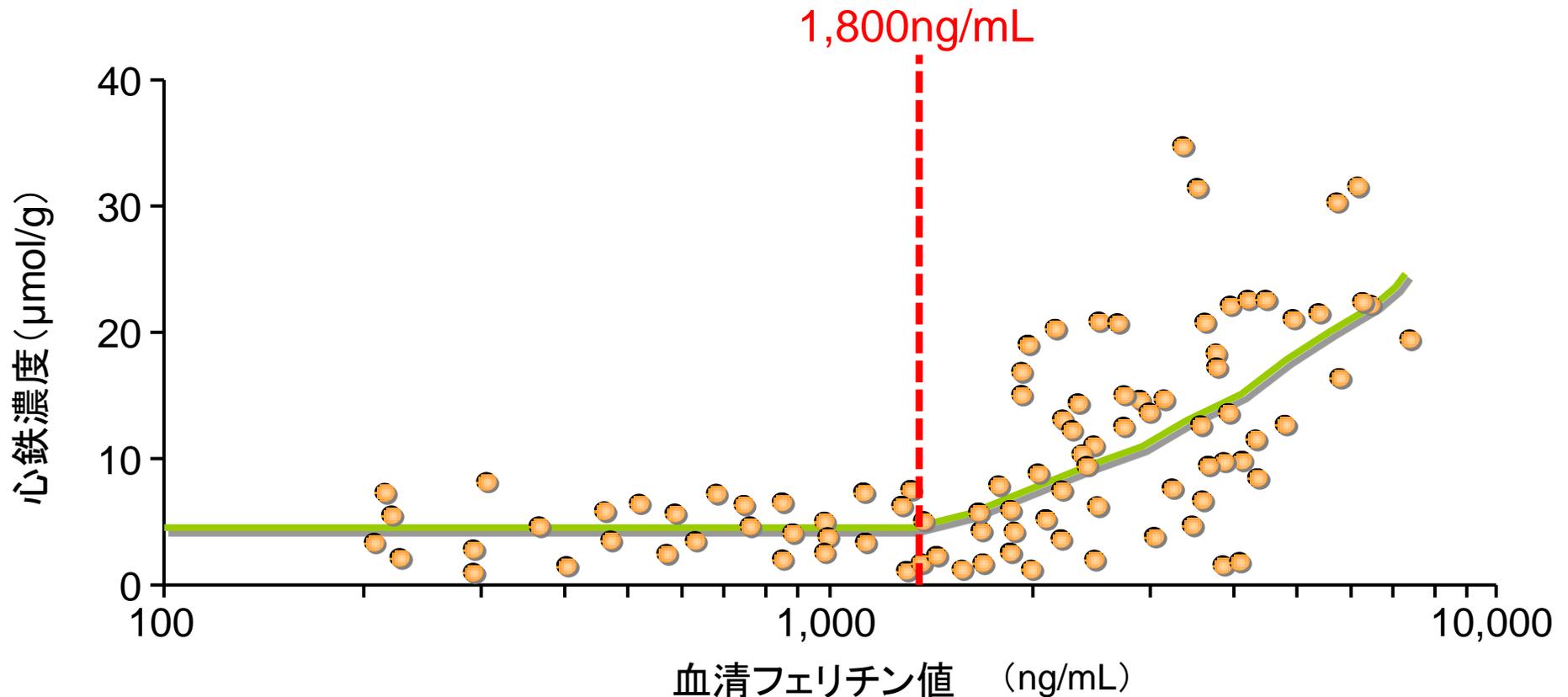
組織の障害

TGF- β 1

組織の線維化

不溶性の鉄複合体 (フェリチン、ヘモジデリン) が組織に蓄積

血清フェリチン値が1,800ng/mLを超えると 心臓への鉄沈着が始まる



輸血による鉄過剰症を伴う患者14例(MDS 11例, 急性骨髄性白血病完全寛解1例, ダイヤモンド・ブラックファン貧血1例, 原因不明の慢性溶血患者1例)に対し, デフェロキサミンによる鉄キレート療法を行い, 心鉄量と血清フェリチン値の相関を検討した。

輸血依存患者の死因の約30%が心不全・肝不全であり鉄過剰症が致命的な影響を与える可能性が示された。

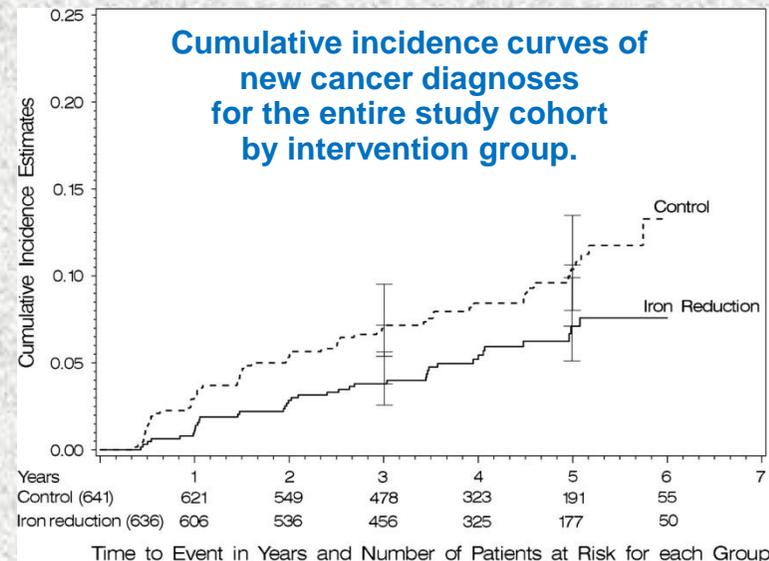
■日本人の輸血依存MDS及びAA患者における死因と輸血量

死因 (n=75)	%	輸血量
心不全	24%	289.2単位 (p=0.0033)
肝不全	6.7%	
その他	—	160.7単位

p値: Student's t - test , vs. その他の死亡例

末梢動脈疾患患者

- 鉄減少群（6か月に1回瀉血を行う）
- コントロール群

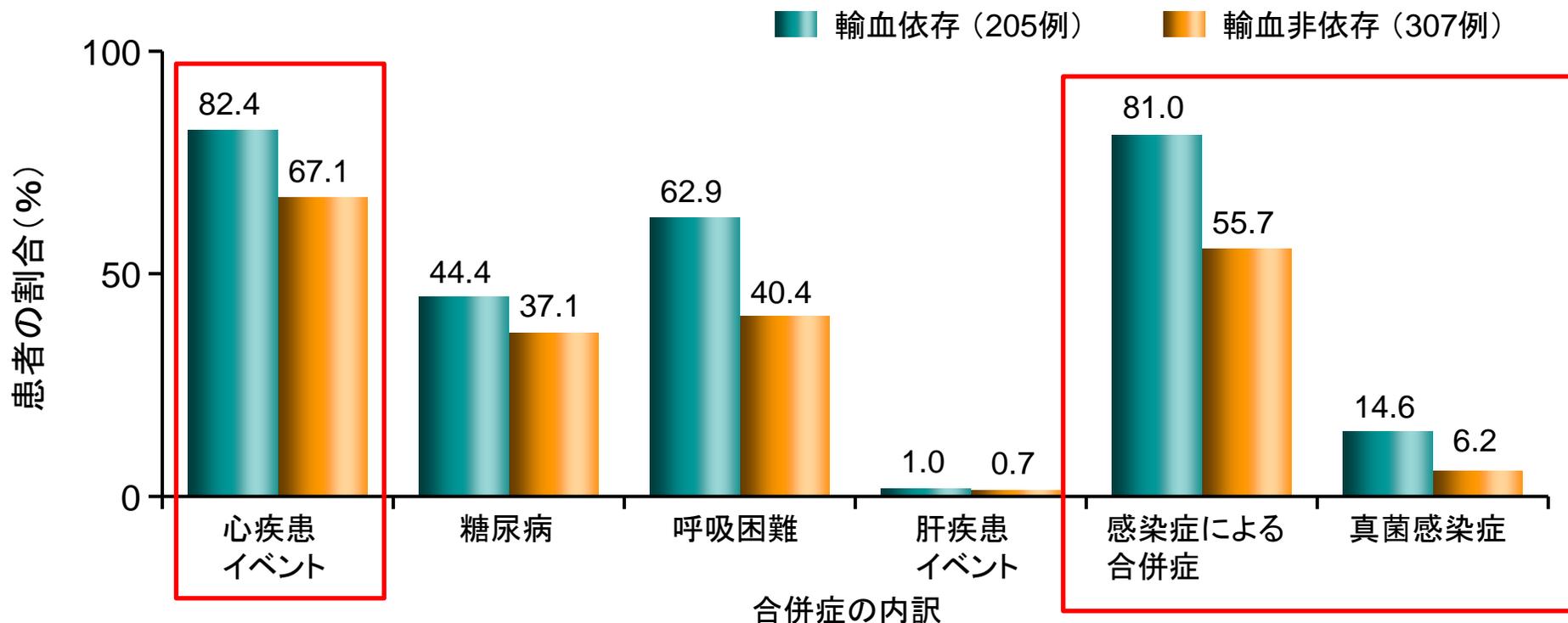


瀉血群では内臓がんの発生が35%減少する

がん発生患者の死亡率はコントロール群の方が高い
(つまり、瀉血なしでがんになった患者の方が進行が早く、早期に亡くなっている)

鉄過剰症は、発がん・動脈硬化・糖尿病などの「生活習慣病」の本質部分にかかわっている

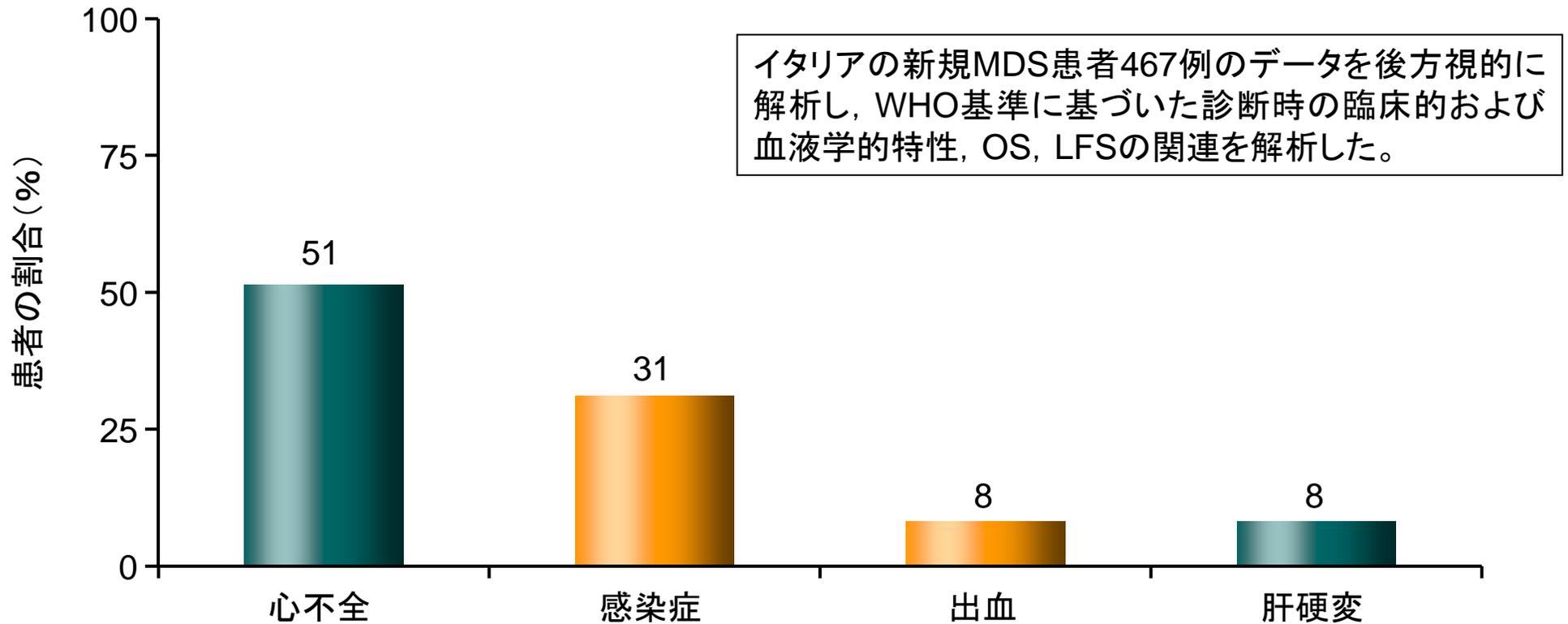
輸血依存の骨髄異形成症候群患者は合併症の罹患率が高い



輸血依存のMDS患者は、輸血非依存よりも心疾患イベント、糖尿病、呼吸困難、肝疾患および感染症の罹患率が高い†

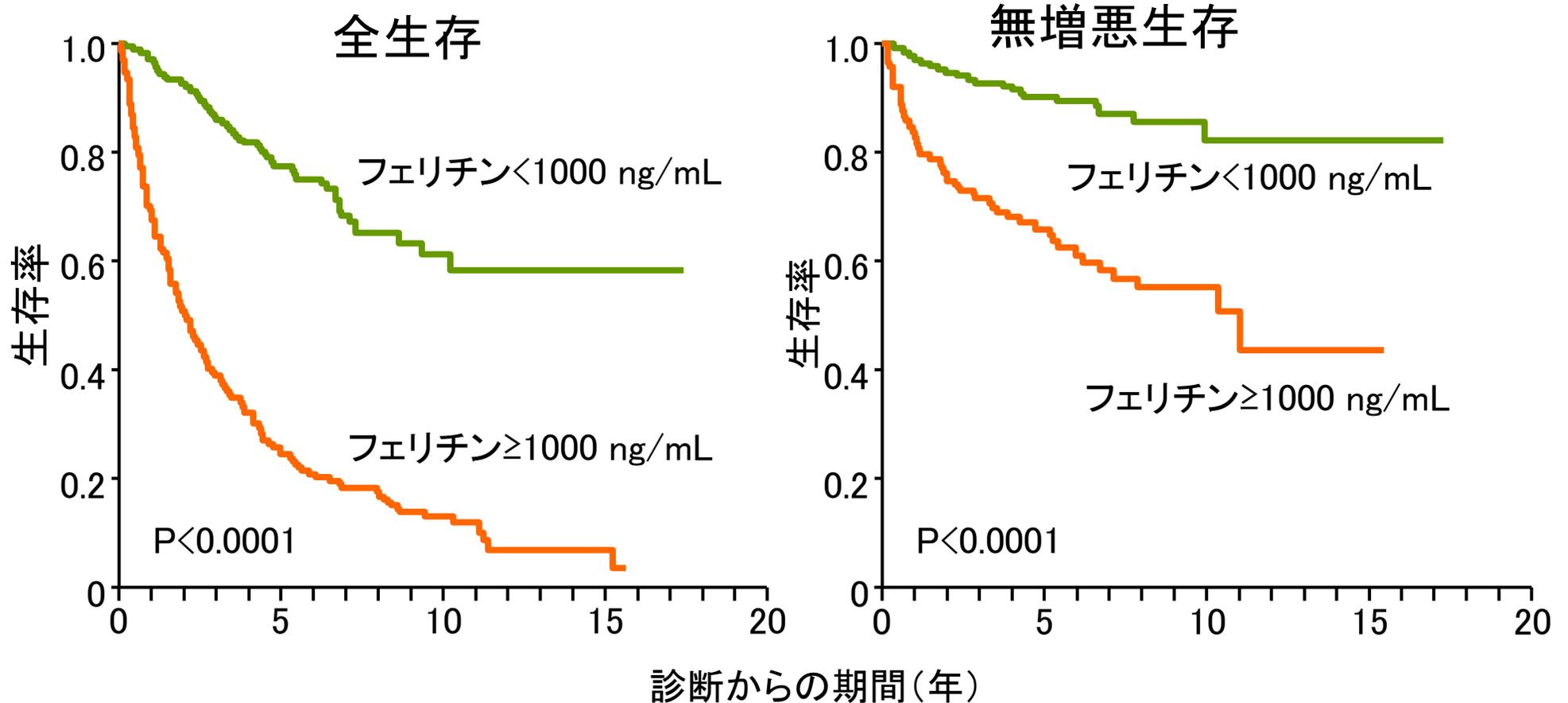
* 2003年第1四半期にMDSと診断されたメディケア受給者2,253例のうち、合併症を有した512例
 † 糖尿病 (p=0.10)と肝疾患 (p=0.68)以外の合併症が有意であった (p<0.001)。

低リスクMDS患者の死因 - 白血病以外 - 心不全が輸血依存の患者で多く認められた ($p=0.01$)



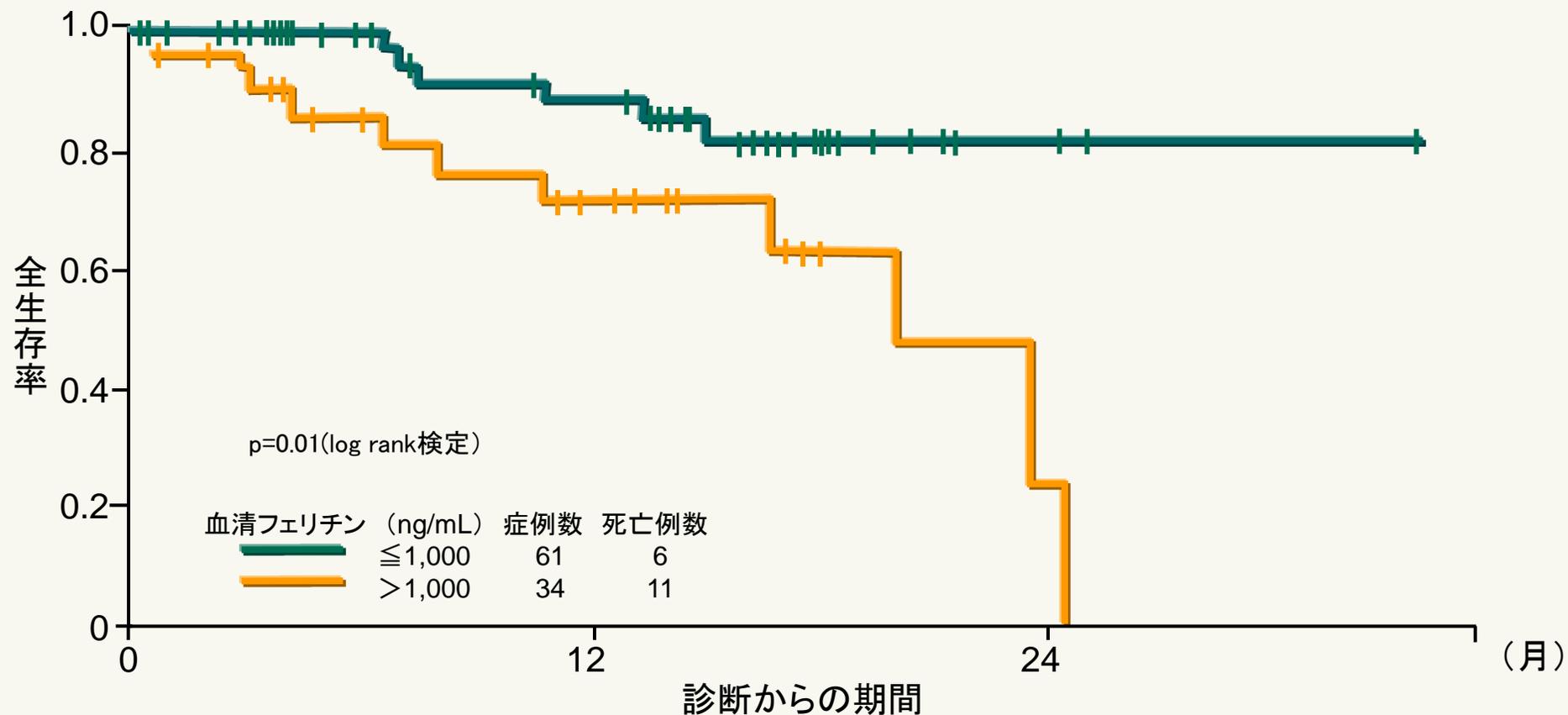
鉄過剰症の予後への影響 (n=762)

● WPSSを加えた多変量解析(n=580)において、鉄過剰症はWPSSとは独立した予後因子であった

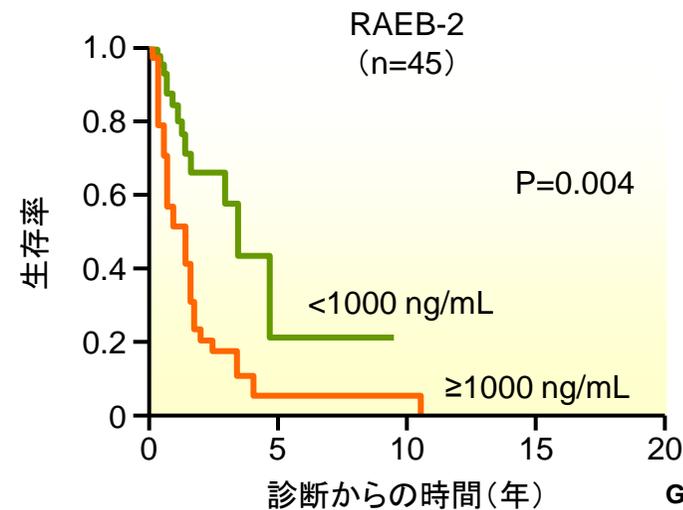
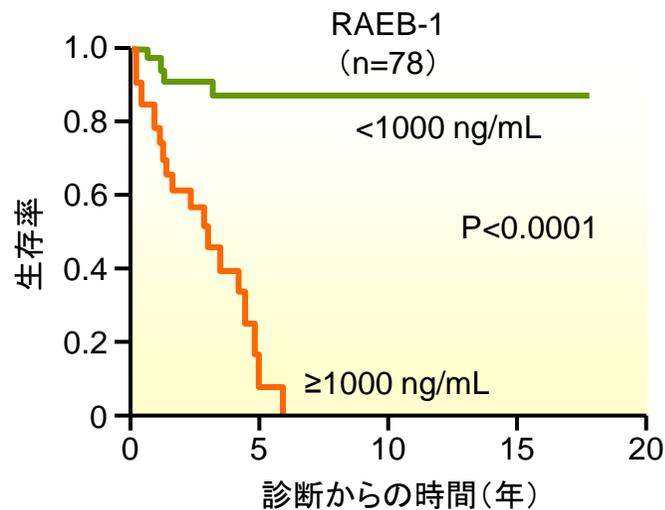
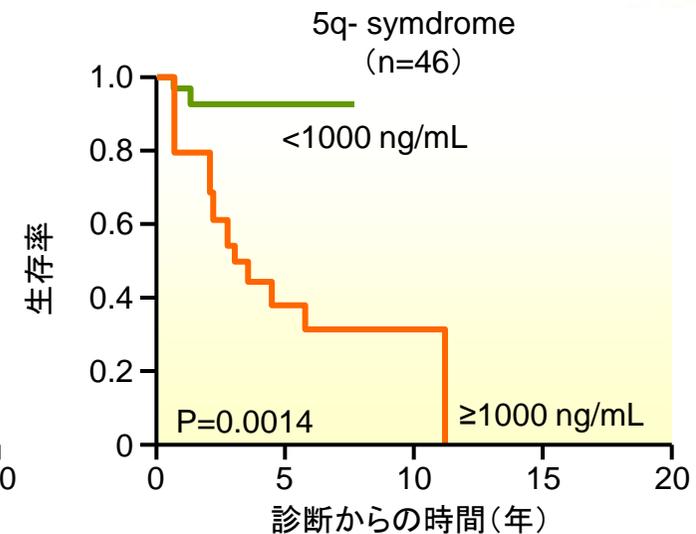
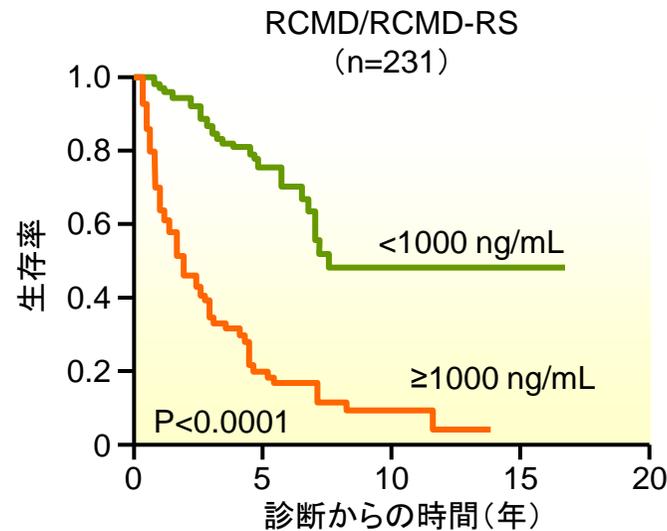
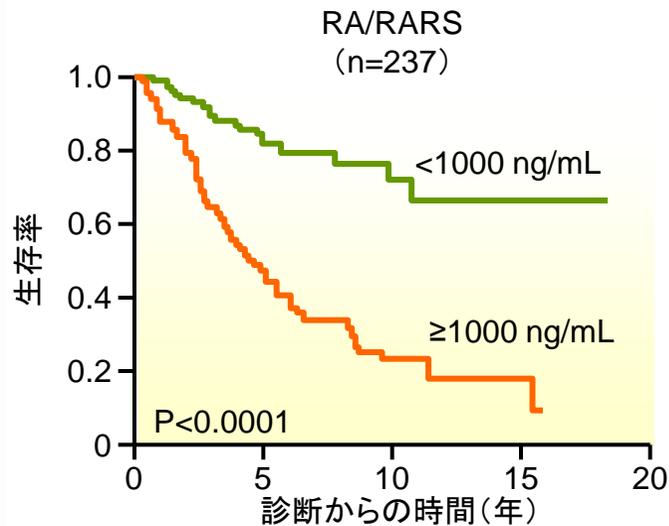


低リスクMDS患者において、血清フェリチンが1,000ng/mLを超えると生存率が低下することが示された。

■低リスクMDS患者における血清フェリチンが全生存率に及ぼす影響



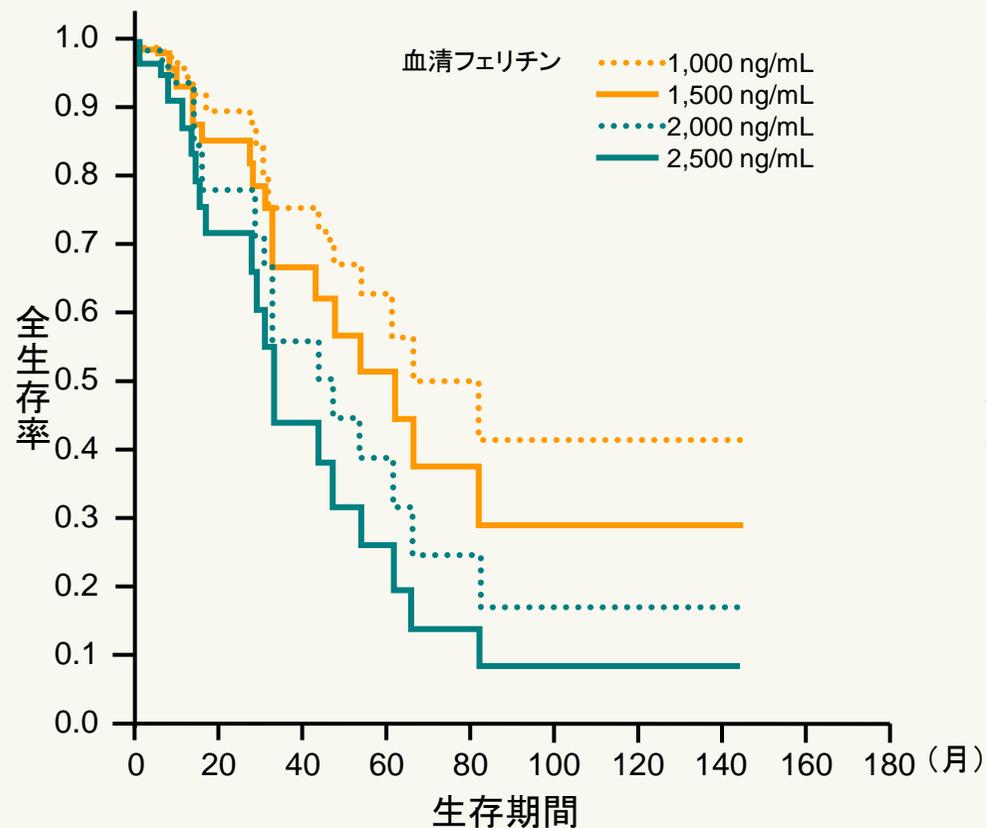
血清フェリチンの全生存率への影響 (WHO分類別)



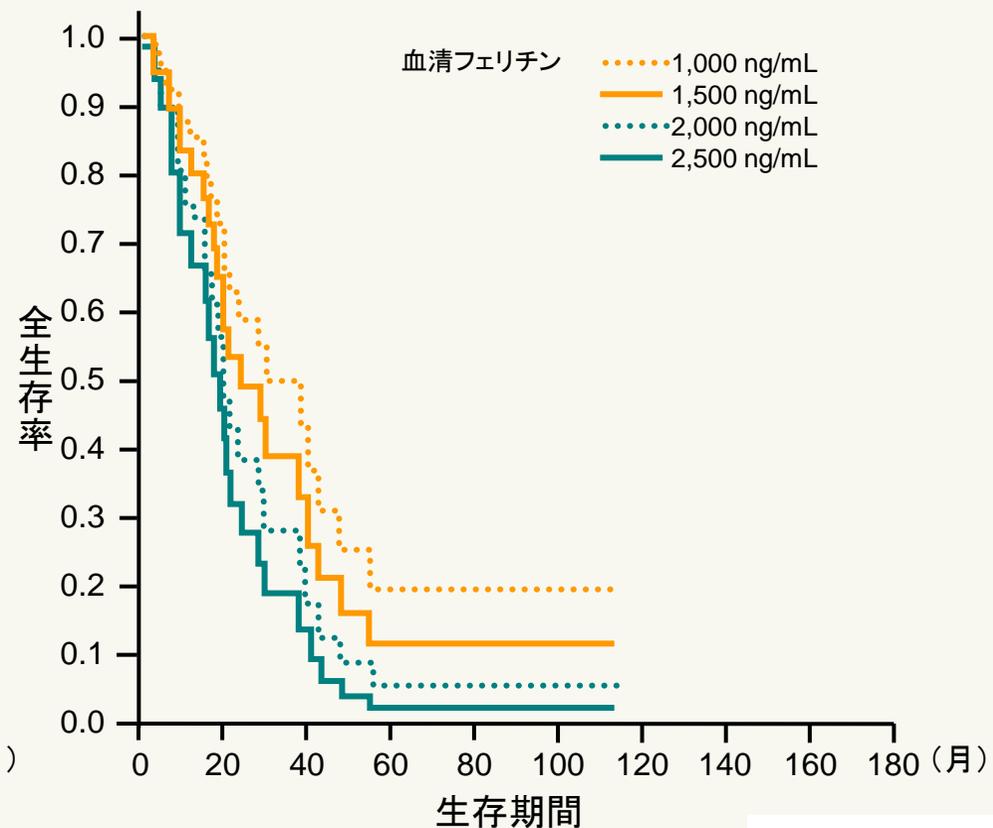
鉄過剰のMDS患者の予後は不良であった。

■MDS患者における血清フェリチン別全生存率の推移

RA, RARS, isolated del (5q)症例



RCMD, RCMD-RS症例



輸血後鉄過剰症の診療ガイド

輸血後鉄過剰症 診断基準	<ul style="list-style-type: none">・ 総赤血球輸血量20単位以上 および・ 血清フェリチン値 500ng/ml以上
鉄キレート療法 開始基準	下記の1と2を考慮して鉄キレート療法を開始する <ol style="list-style-type: none">1. 総赤血球輸血量40単位以上2. 連続する2回の測定で血清フェリチン値 > 1000ng/ml
鉄キレート療法 開始基準の解説	下記のような場合には、鉄キレート療法の開始にあたり、総輸血量および血清フェリチン値の両方を考慮し、総合的に判断する。 <ul style="list-style-type: none">・ 慢性的な出血や溶血を伴う場合・ 現在輸血を受けていない場合 (造血幹細胞移植や薬物療法が奏効した例)・ 輸血とは無関係に血清フェリチン値が慢性的に高値を示す合併症がある場合(スティル病、血球貪食症候群、悪性腫瘍など)
維持療法	<ul style="list-style-type: none">・ 鉄キレート療法により、血清フェリチン値を500～1000ng/mlに維持する

本邦で使用可能な鉄キレート薬の種類と特徴

	デフェロキサミン (デスフェラル)	デフェラシロクス (エクジェイド)
分子量	560.7	373.4
配位座数	6座	3座
投与経路	皮下、静脈内	経口
鉄排泄の主要経路	約50%糞便中、 50%尿中	糞便中
半減期	5～10分	20時間
臨床容量	20～60mg/kg、 持続注入	20mg/kg、 1日1回

ともに / バルティスのくすりです

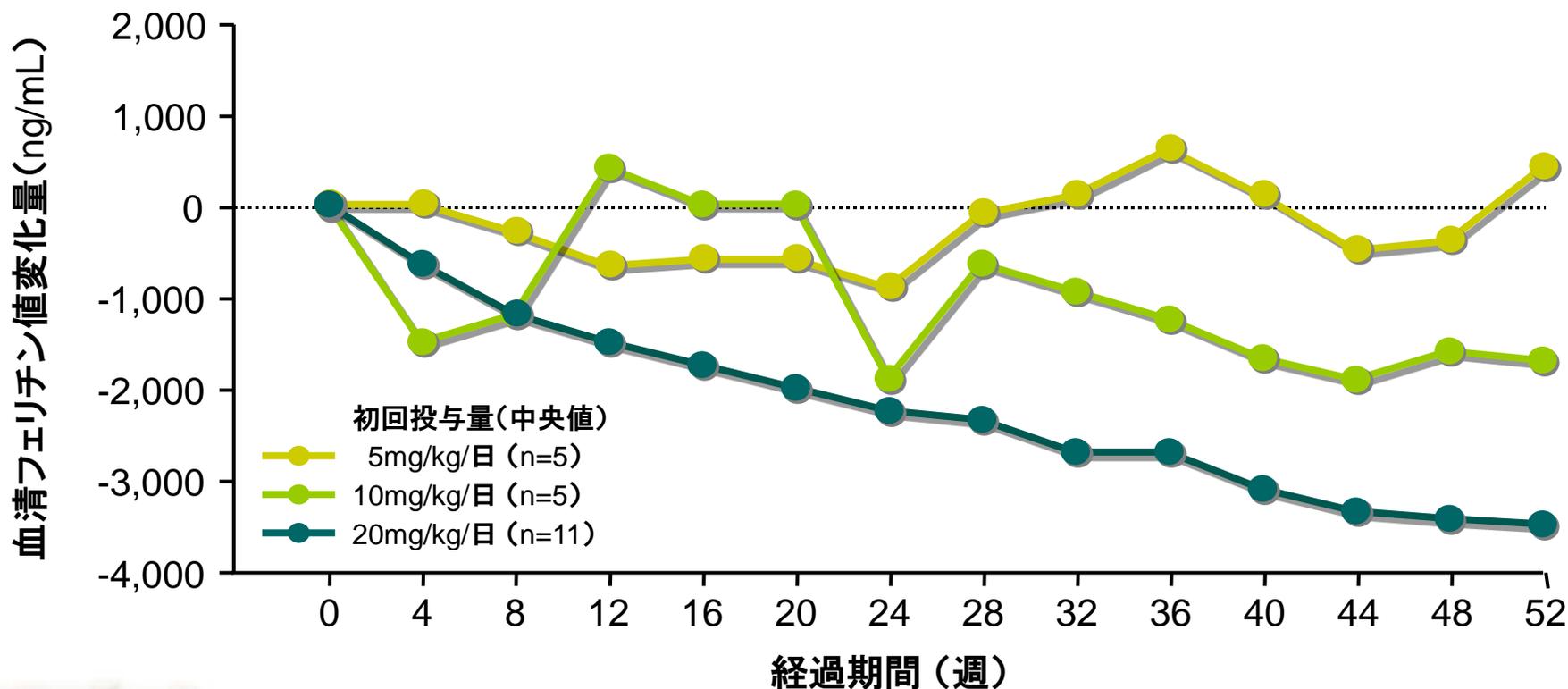
経口鉄キレート剤 エクジェイド(デフェラシロクス)



- 経口剤
- 1日1回投与
- 分散性錠剤／水に懸濁して服用（100m l 以上）
- 主に糞中排泄（尿中には10%未満）

デフェラシロクスは用量依存的に血清フェリチン値を低下

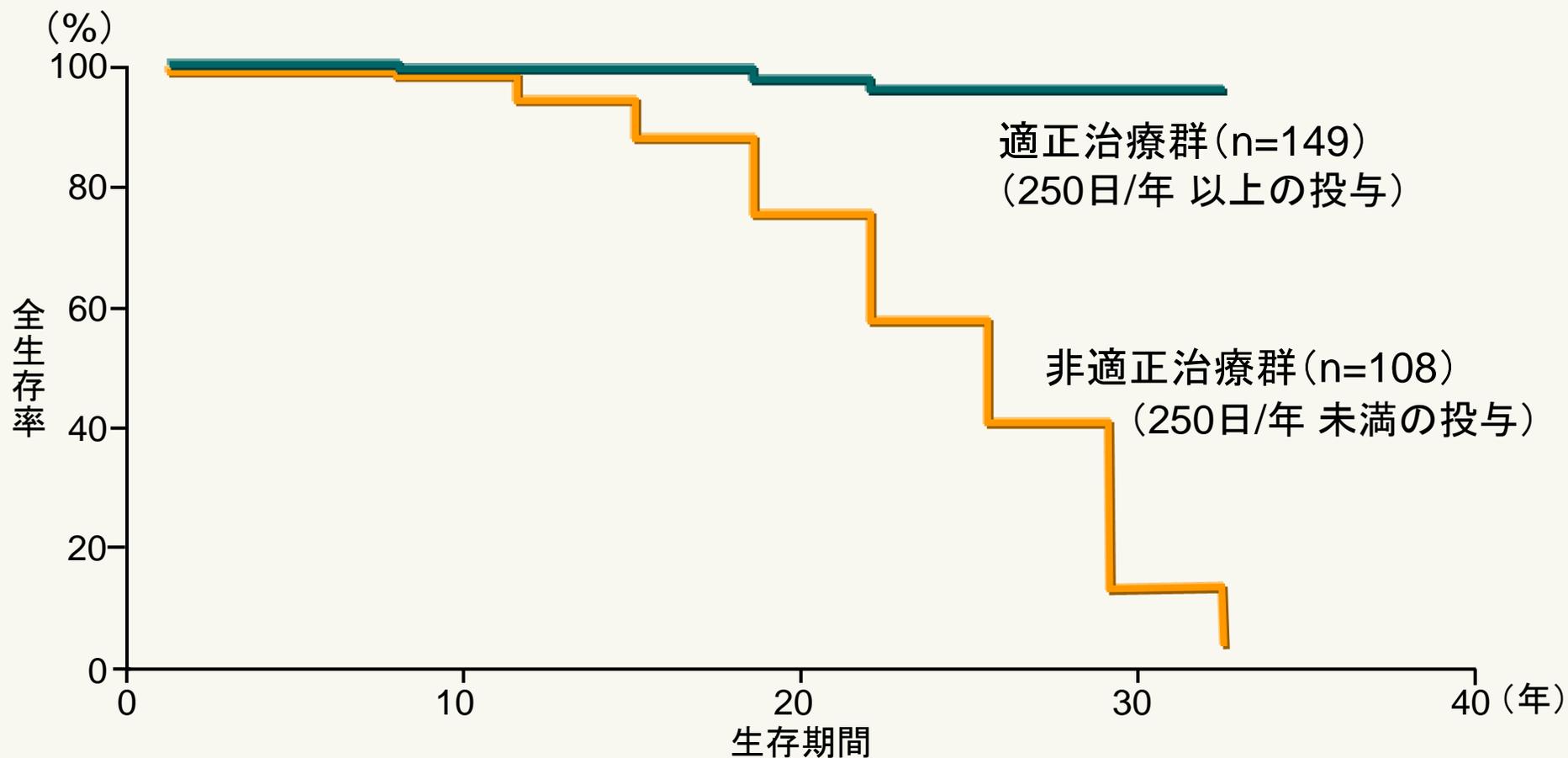
- 日本人の輸血による鉄過剰症を伴う難治性貧血患者(AA, MDS等)に対する血清フェリチン値の推移(国内第 I 相試験)



AA:再生不良性貧血 MDS:骨髄異形成症候群

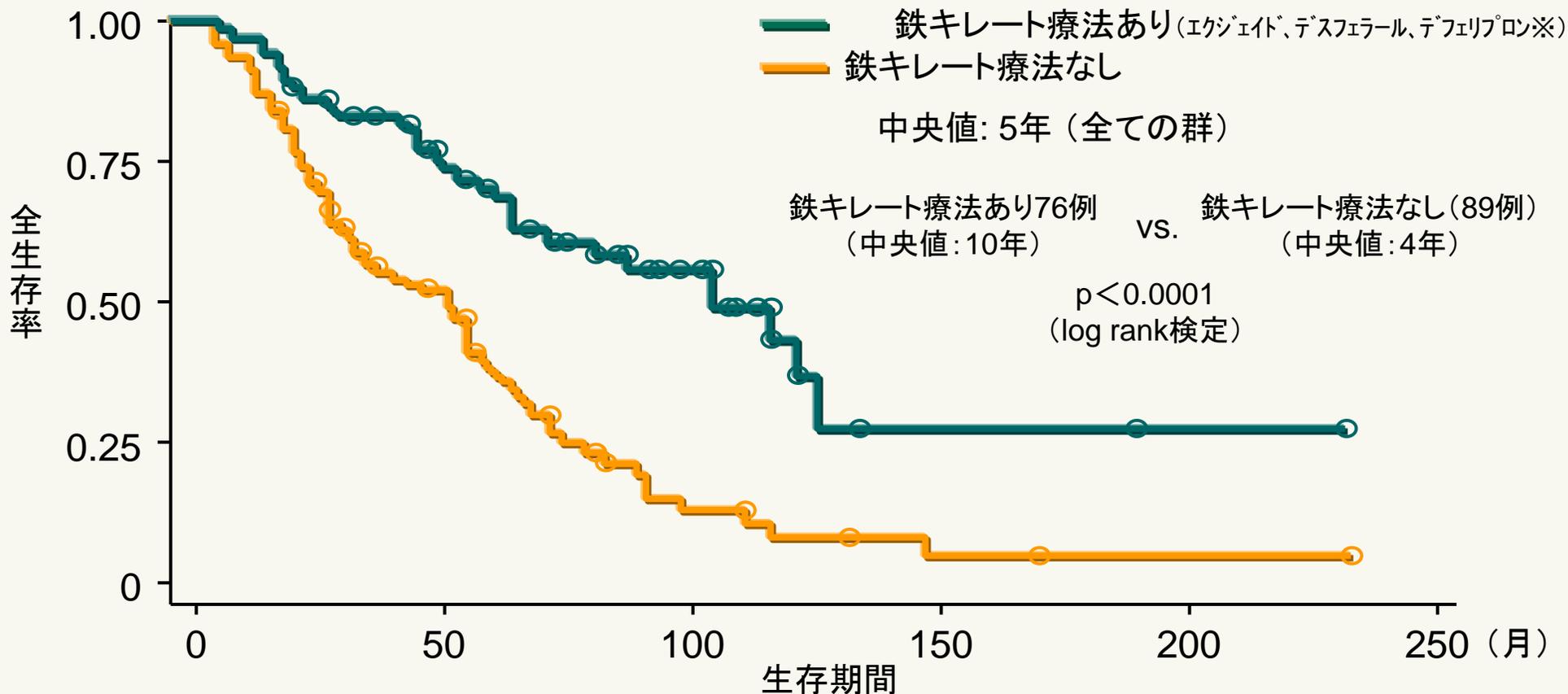
鉄キレート剤をほぼ連日投与した患者では、 高い生存率が維持された。

■ デスフェラルを投与した重症サラセミア患者における年間投与日数別全生存率の変化



鉄キレート療法はMDS患者の生命予後を向上させた。

■赤血球輸血を受けたMDS患者における鉄キレート剤投与有無別全生存率 (Kaplan-Meier法)



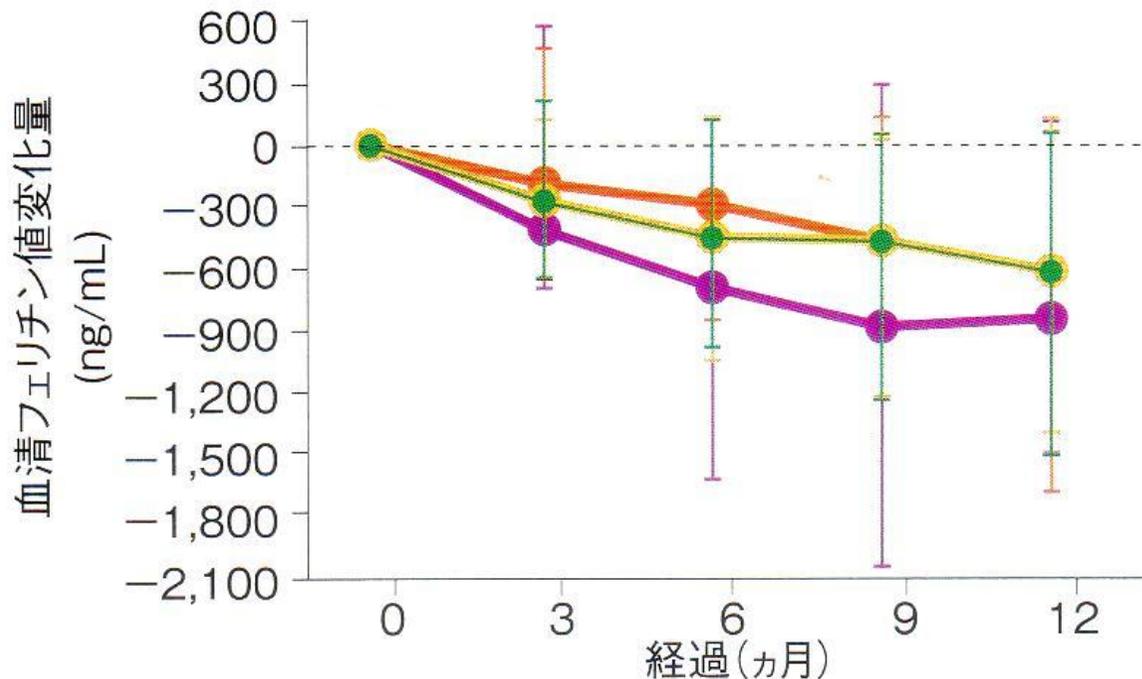
1ヵ月あたりの輸血量と デフェラシロクス投与量別による血清フェリチンの変化

輸血量 デフェラシロクス の投与量	8単位/月以上	4-8単位/月	4単位/月未※
30mg/kg/日	減少		
20mg/kg/日	増加	減少	
10mg/kg/日	増加		不変

※体重50Kgの成人の場合

E P I C Study (Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade) :

骨髓異形成症候群患者における血清フェリチン値の変化 (中央値)

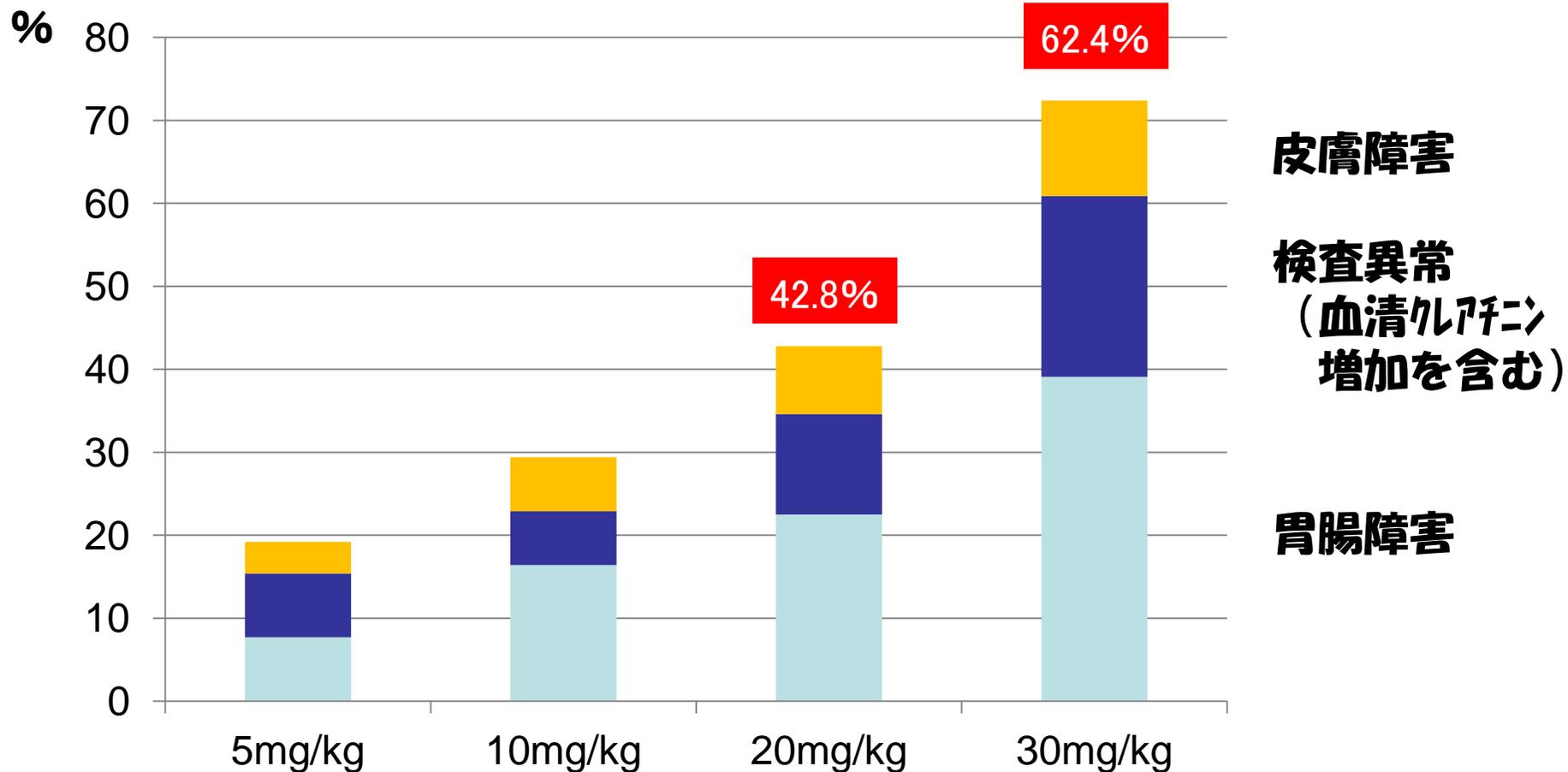


デフェラシロクス投与量	0	3	6	9	12
● <20 mg/kg/日 (196例)	192	141	126	107	98
● ≥20~<30mg/kg/日(135例)	134	112	94	83	70
● ≥30 mg/kg/日(9例)	9	6	5	2	3
● 全症例(341例)*	335	259	225	192	171

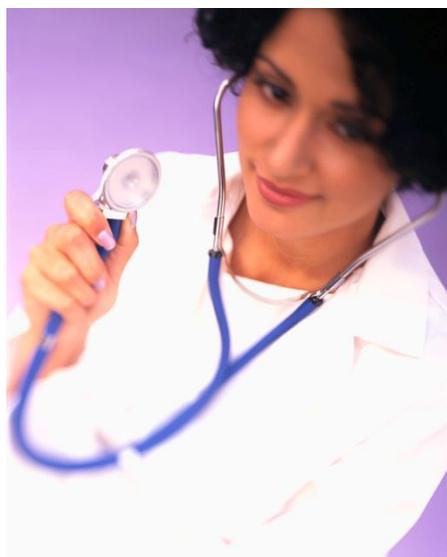
* 40mg/kg/日投与例が1例含まれる。

51%

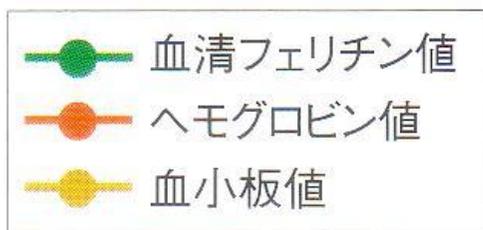
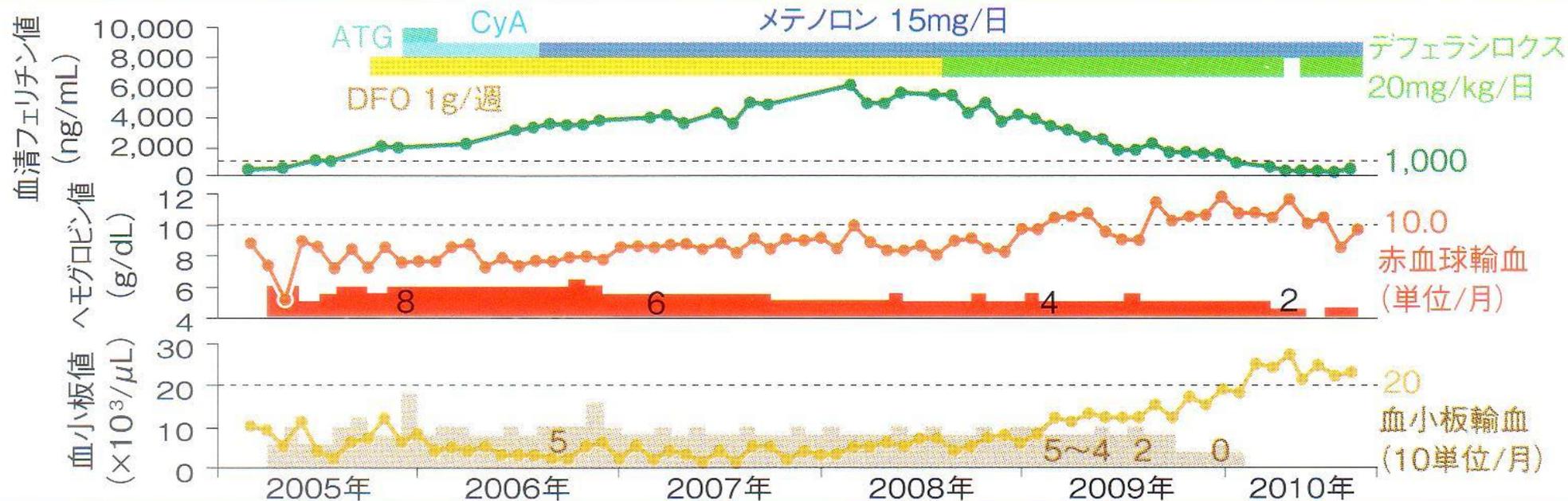
エクジェイドの副作用発現頻度



デフェラシロクス（エクジェイド®）に よる造血能の回復



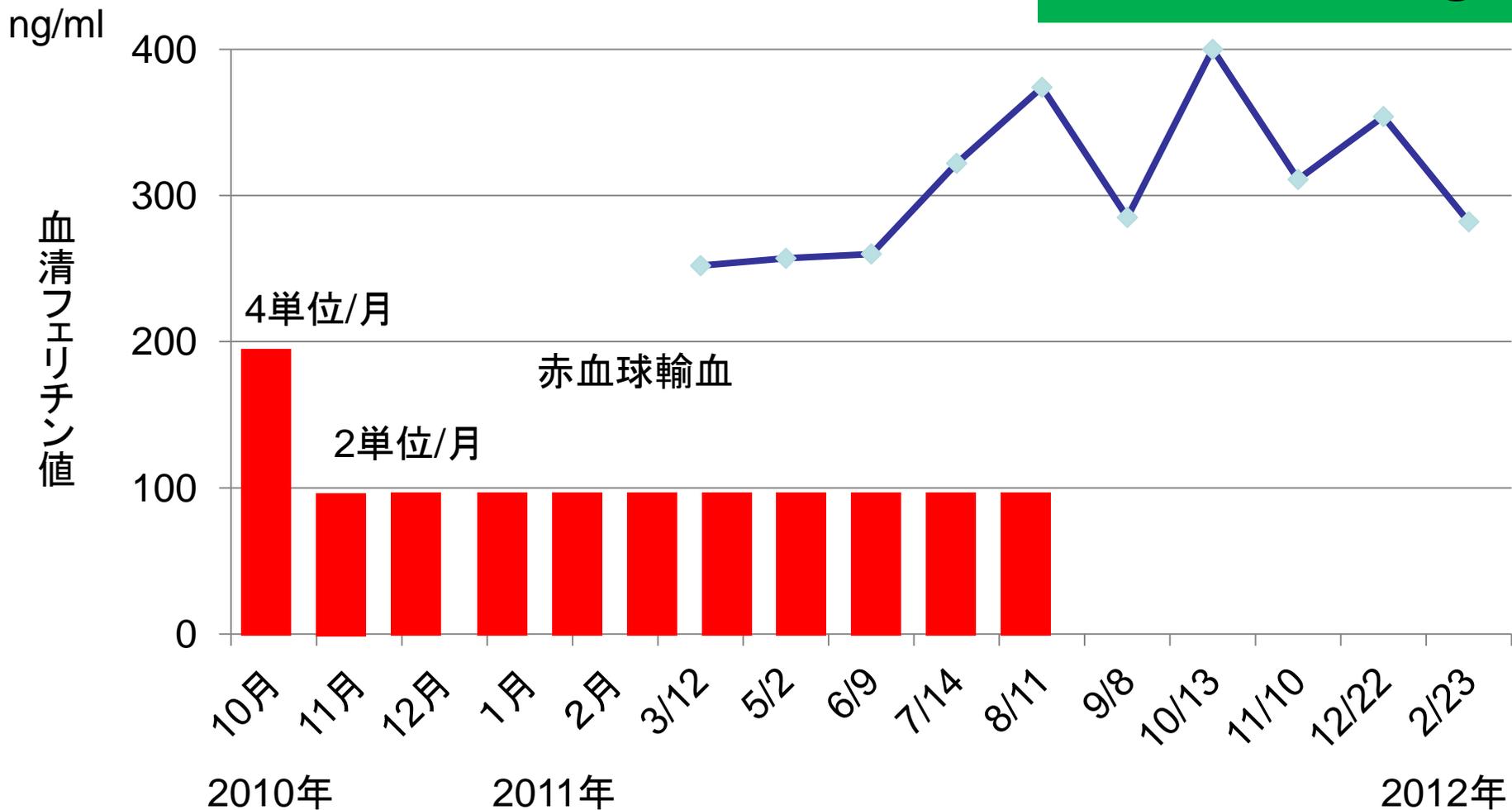
デフェラシロクス投与による 重症再生不良性貧血の造血の改善



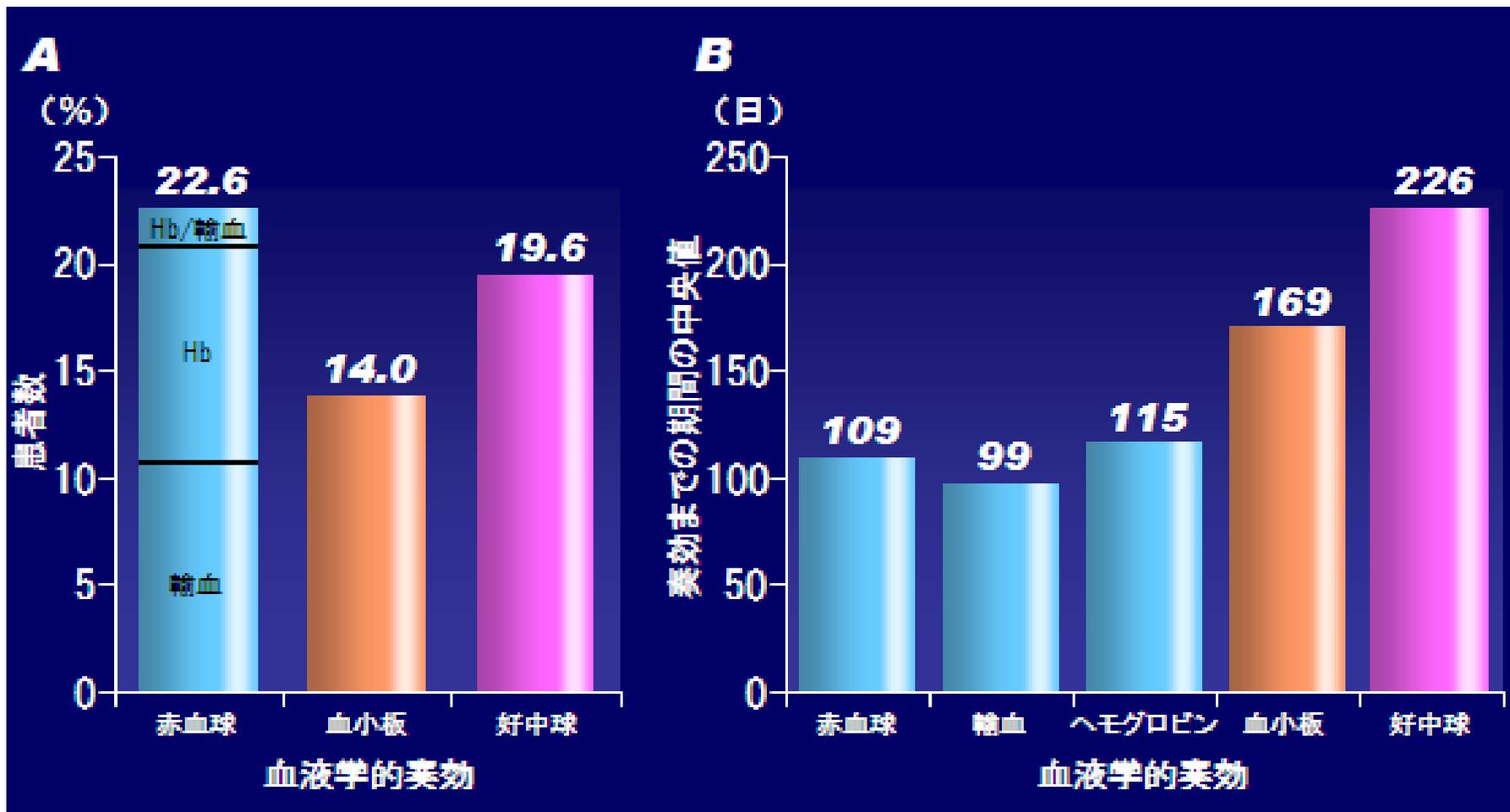
90歳 女性 MDS

プリモボラン 2錠

エクゼイド 125mg



デフェラシロクスを投与したMDS患者における血液学的奏功： International Working Group 2006基準を用いたEPIC事後解析



骨髓異形成症候群 (MDS)

①無効造血による血球減少

②前白血病状態 ⇒ 急性白血病に移行

低リスク群骨髓異形成症候群

骨髓不全への対策

保存的治療	輸血(赤血球/血小板) EPO G-CSF 鉄キレート剤
免疫抑制療法	シクロスポリン(CyA) 抗胸腺細胞グロブリン(ATG)
薬物療法	レナリドミド(5q欠失) アザシチジン
同種造血幹細胞移植	

高リスク群骨髓異形成症候群

白血病への進展リスクが高い

同種造血幹細胞移植	
化学療法	強力化学療法 低用量化学療法
薬物療法	アザシチジン