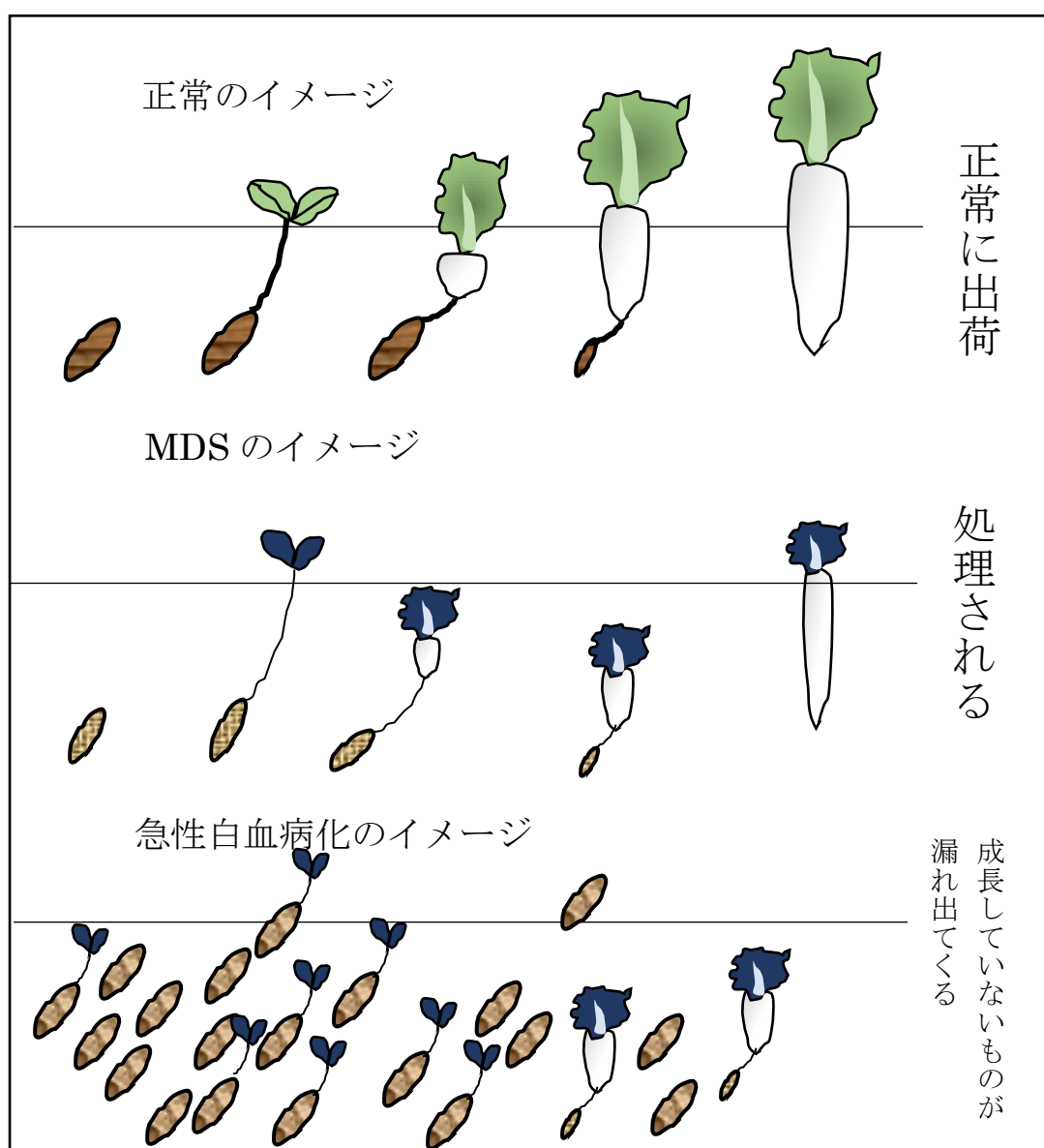


(26) 当科における骨髄異形成症候群に対するアザシチジン（ビダーザ[®]）療法について

●骨髄異形成症候群とは●

骨髄異形成症候群 Myelodysplastic syndrome (MDS)は、造血幹細胞（血液細胞の種のようなもの）の何らかの異常に伴う血球減少と血液細胞の形態異常を特徴とする難治性の疾患です。本疾患の種から育った血液は欠陥を有したまま成長していきますので、途中で処理されたりして、血液に出られる物は少数です。血液中の血液細胞の数は減少します（これを低リスク群とよび、おおよそ 70%を占めます）。さらに経過中に白血病細胞が増加し、急性白血病へと移行します（これを高リスク群とよび、おおよそ 30%を占めます）。



●MDS の疫学

1991年に日本で行った調査では有病率は人口10万人対2.7人でしたが、最近が高齢化の影響による絶対数増加とともに、診断機会の増加によりさらに増加傾向にあります。2003年の特発性造血障害に対する調査研究班が行った調査では発症年齢は64歳でした。つまり、本症は発症した時点ですでに同種造血幹細胞移植を中心とした侵襲的な治療が困難ということになります。

●国際予後分類～IPSS-R～

骨髄異形成症候群は低リスクの患者さんにおいては血液細胞減少の程度が多彩で、高リスクの患者さんにおいても白血病細胞の割合は多彩であるため、その段階に応じて予後も多彩となります。その予後に大きな影響を与えるものが染色体異常（細胞の設計図にどんな傷がついているかどうかを目で見えるような形にしたもの）です。この①血球減少の程度、②白血病細胞の割合、③染色体異常の種類によって予後を予測したものを国際予後分類（IPSS）と呼び、これが2011年に改変されたものがIPSS-R（Revised-IPSS）です。

IPSS-R risk category

prognostic value	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very Good		Good		Int	Poor	VeryPoor
BM blasts	≤2%		2<, <5%		5-10%	10%<	
Hb (g/dl)	10 <		8- <10	<8			
Plt (×10 ⁹ /L)	100 <	50-100<	<50				
ANC (×10 ⁹ /L)	≥0.8	<0.8					

Prognostic Risk Groups/Scores*

Risk group	Pt 割合	score	生存期間	25%AML
1. Very Low	(19%)	: ≤1.5	8.8年	NR
2. Good	(38%)	: >1.5-3.0	5.3年	10.8年
3. Intermediate	(20%)	: >3.0-4.5	3.0年	3.2年
4. High	(13%)	: >4.5-6.0	1.6年	1.4年
5. Very High	(10%)	: >6.0	0.8年	0.7年

*Values for 70yo patient

特徴

血球減少の比重を強化
染色体リスクを詳細化
芽球割合を詳細化

●高リスク例は予後不良●

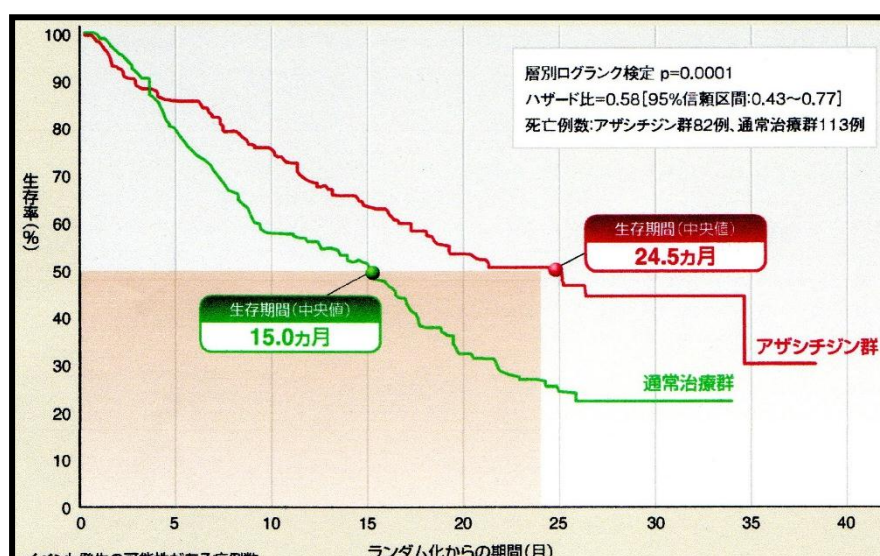
このように Good、very good 群では10年以上の予後が期待できるのに、High や Very high 群では1年前後しか予後が期待できず、治療介入が必要となります。

●高リスク患者さんに対する治療●

上記のように高リスク患者さんには何らかの治療介入が必要になりますが、2011年3月までは治癒を期待できる手段が同種造血幹細胞移植のみであり、本治療は高齢者では強い治療毒性のため、施行困難な例が多いのが問題でした。また急性白血病に準じた大量化学療法も、その毒性の割に予後を延長しないことが分かり、専ら少量の化学療法に頼るか、輸血や抗生剤などの対症療法に徹するしかない時代でした。

しかし2011年3月にアザシチジンが我が国で上市されてから高リスクMDSの治療は一変しました。

●高リスクMDSに対するアザシチジン治療●



Lancet oncology 2009, 10(3): 223-32

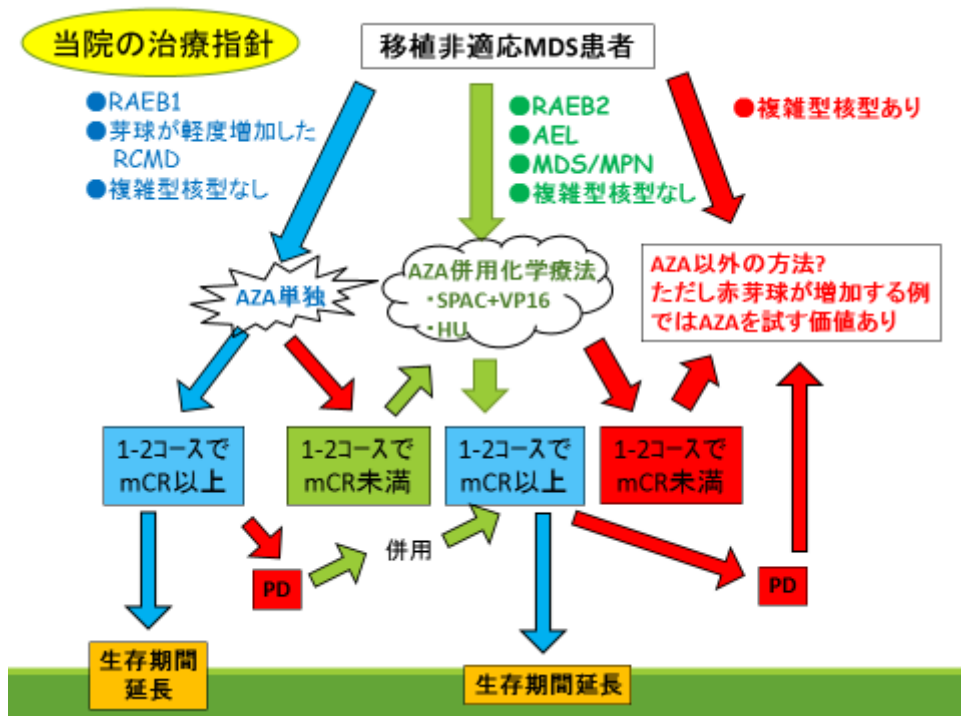
国際多施設共同研究の結果からわかるように、アザシチジンは高リスクMDS患者さんの予後を9か月延長させることのできる治療法です。しかも血液毒性以外の有害事象に乏しく、外来で良好なQOL(生活の質)を維持しながら治療できるのが大きな利点です。真に適切な投与方法はまだ定まっておきませんが、専ら7日間連続皮下注射の後21日間休薬する方法が一般的です。

●当科におけるアザシチジン治療●

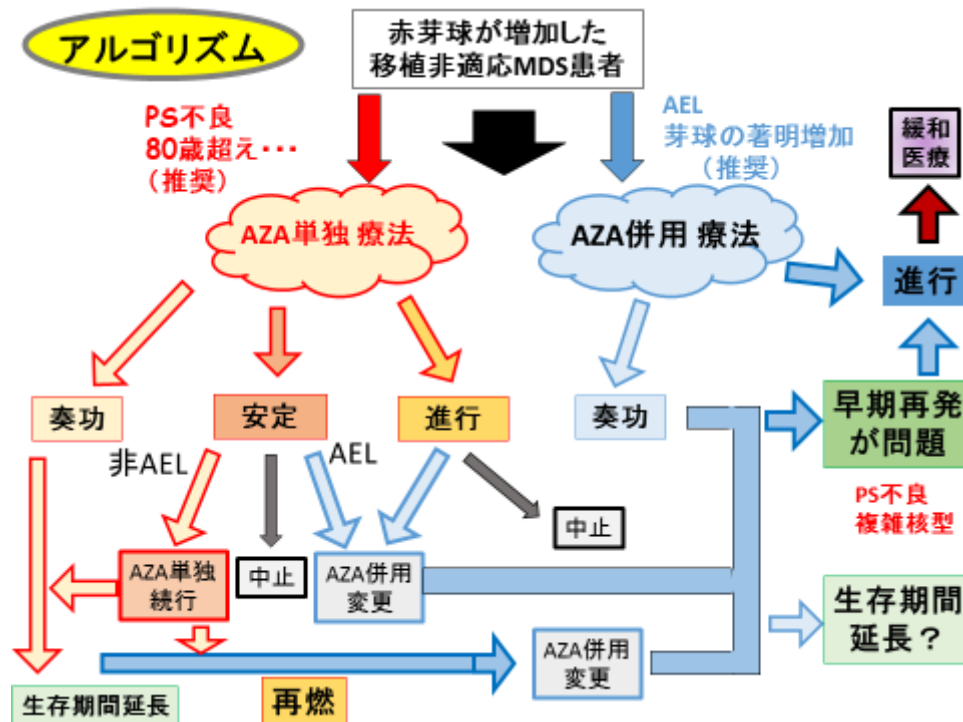
当科では2013年より積極的にアザシチジンを用いた骨髄異形成症候群の治療を行っており、現在(平成27年12月)までに36名(男性22名、女性14名)の患者さんに本法を行いました。

そのうちわけは、RCMD(多系統に異形成および血球減少を認めるも芽球の増加を認めないタイプ)3名、RAEB1(芽球が5-10%のタイプ)14名、RAEB2(芽球が10-20%のタイプ)4名、異形成を伴う急性骨髄性白血病6名、MDS/MPN(骨髄増殖性腫瘍の特徴も満たすタイプ)9名でした。

2014年10月の日本血液学会に報告しましたが、当科におけるアザシチジンの効果として何らかの血球改善は48%に認められ、特に血小板が回復した例において生存期間が延長しました。これは既報とほぼ一致しております。次に骨髓芽球が5%以上の例において芽球が半数以下、かつ5%未満になった例は80%と高率であり、特に治療開始1-3コース後に認められる傾向がありました。生存期間中央値は26か月と既報と同様ですが、まだ十分な観察期間が確保できていないため参考値となります。アザシチジンは一般的に4-6コース投与してみないと効いていないかわかりません。高価な薬剤でもあり、真に必要な患者さんにもみ投与するよう心掛けています。下図は当院における移植非適応のMDS患者さんにおけるアザシチジンを用いた治療戦略です。通常はアザシチジン単独で治療を行いますが、芽球の多い例、特に赤芽球の増加を併発するような例では積極的に多剤併用療法を用いております。



アザシチジン治療で絶対的に予後不良な例は、治療前からQOLが低い患者さん、複雑型染色体異常を有する患者さんです。芽球が増加している患者さんも予後は悪いですが、赤芽球が50%を超えているような患者さんでは、アザシチジンが非常によく効いている印象があります（ただし、一部は内服抗がん剤を併用しています、下図）ので、試してみる価値があると思われ、当院では赤芽球が著明に増加しているMDS患者さんに対しては芽球の割合に関わらず積極的にアザシチジン治療するようにしています（2015年10月日本血液学会に報告）。しかし、80歳を超えるような高齢者、QOLの悪化している患者さん、認知症患者さん、複雑型核型を有する患者さんに対しては効果が乏しい傾向にあり、新たな新規治療薬の登場が望まれます。

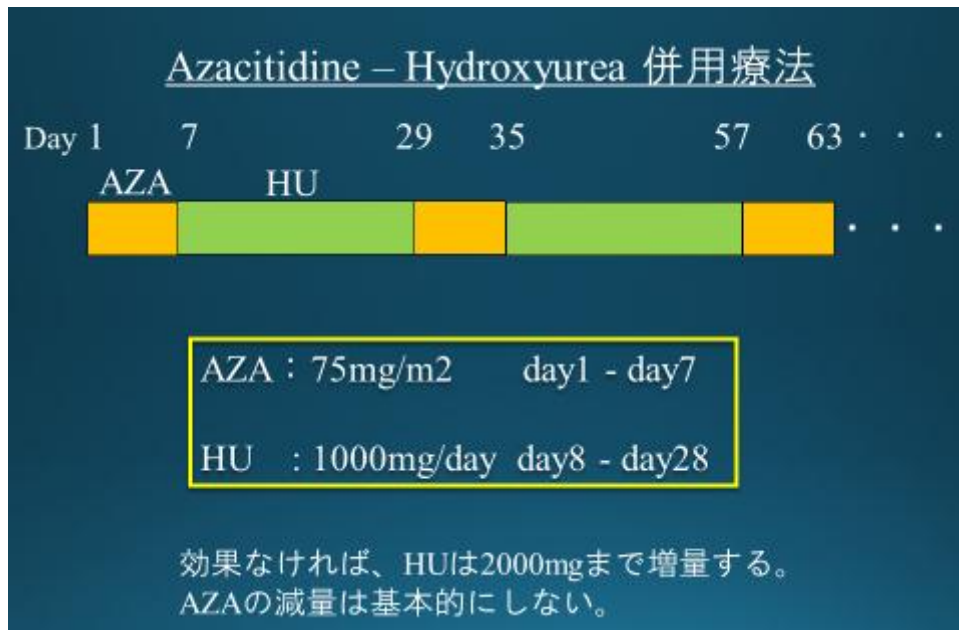


赤芽球が 50%以上認める MDS に対するアザシチジン単独もしくはアザシチジンに経口 VP16+経口 Ara-C で治療した際の反応性です。治療初期から高率に血球回復だけでなく芽球の減少や WT1 の減少が認められ、さらに染色体異常が改善するという細胞遺伝学的改善効果も認めます。患者さんの年齢中央値は 80 歳であり、高齢者でも有効な治療として積極的に治療しております。

Response

パラメーター	割合(%)	到達までの期間
何らかの血球改善 (HI-any)	9/11(82%)	2コース (1-4)
血小板改善 (HI-P)	6/9(67%)	1コース (1-2)
好中球改善 (HI-N)	5/8(63%)	3コース (1-5)
貧血改善 (HI-E)	5/9(56%)	2コース (1-11)
完全寛解 (CR)	4/11 (36%)	4.5コース (1-9)
骨髓CR (mCR)	9/9(100%)	1コース (1-8)
WT1減少	6/10(60%)	1.5コース (1-9)
染色体異常消失	4/7(57%) (複雑型: 3/4)	1コース (1-4)

次に慢性骨髄単球性白血病（CMML）をはじめとした骨髄増殖性腫瘍と MDS が合併したような例においては、アザシチジン 7 日間投与後の休薬期にヒドロキシウレア(HU)で穴埋めする方法をとり、良好な生存期間の延長が期待できる患者さんがおられます。（2014 年 10 月の日本血液学会、2015 年 3 月の日本血液学会中四国地方会に報告）。



★詳細情報をご希望の方は、血液内科 松岡亮仁までご連絡下さい。