

第2回腫瘍・血液内科勉強会

骨髓異形成症候群（MDS）

平成27年7月9日

MDSとは？

骨髓

異形成

症候群

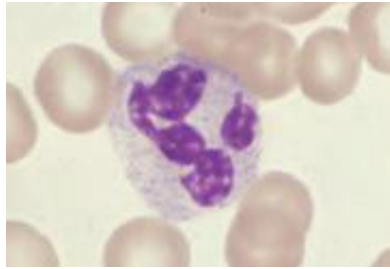


Myelodysplastic syndrome

無効造血(+正常造血抑制)による血球減少
と

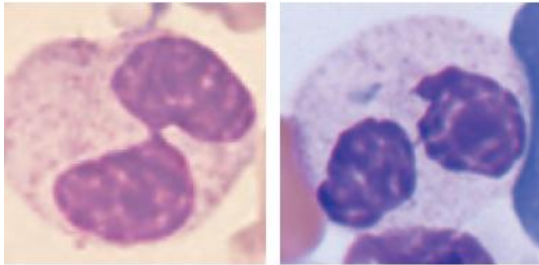
前白血病状態を特徴とする症候群

白血球系統の異形成



好中球（正常）

核の形が3～4葉に分かれている。
細胞質に多くの顆粒がある。



低分葉成熟好中球（ペルゲル）

二分葉が細いフィラメントで結合し、
粗大な核クロマチン構造を持つ。



脱顆粒好中球（Hypo-G）

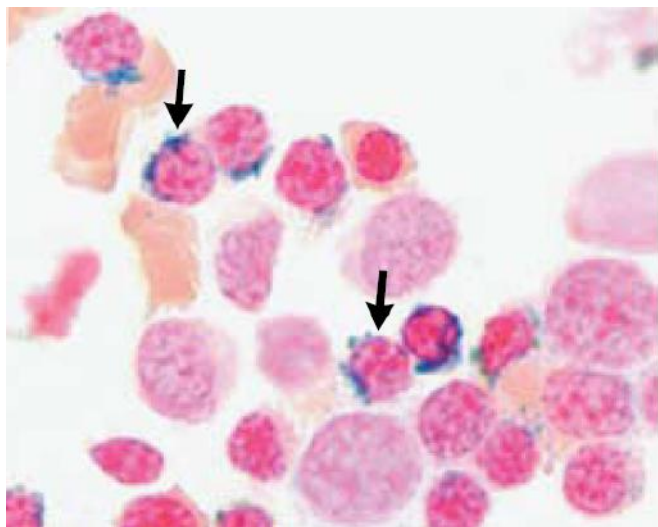
顆粒がない、または80%以上の顆粒の減少がある。

成熟好中球100個以上を検鏡して、各々その頻度（%）を求める。

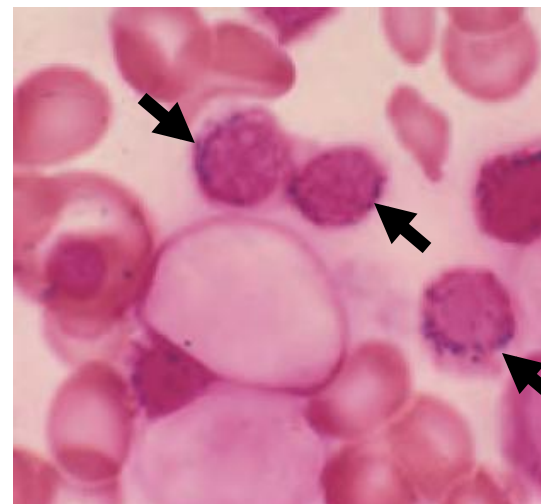
赤血球系統の異形成



赤芽球（正常） 鉄顆粒は全く（ほとんど）見えない



鉄顆粒が濃青色に
染色されている



環状鉄芽球 (Ringed Sideroblasts)

核周の1/3以上に核に沿った鉄顆粒を認める。

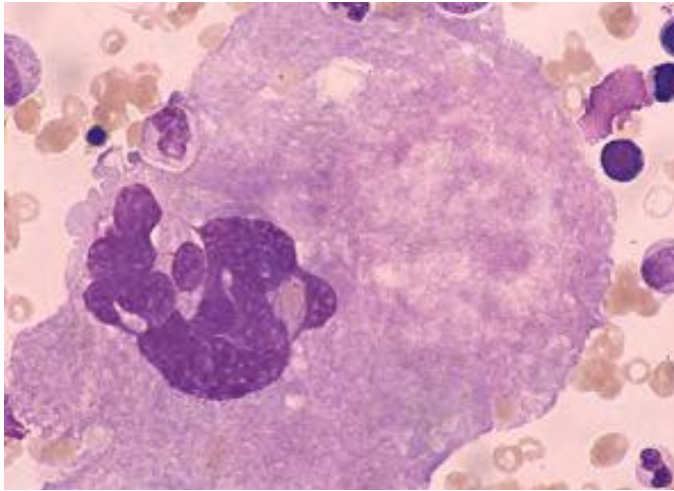
または核に沿って5個以上の明瞭な鉄顆粒を認める。

赤芽球100個以上を検鏡してその頻度を求める。

N Engl J Med 2009;361:1872-85

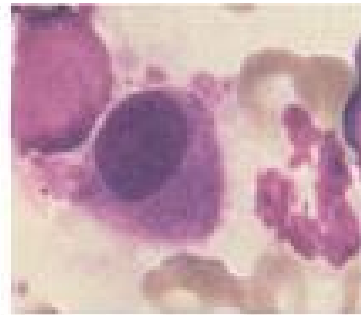
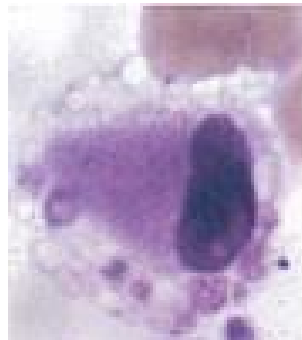
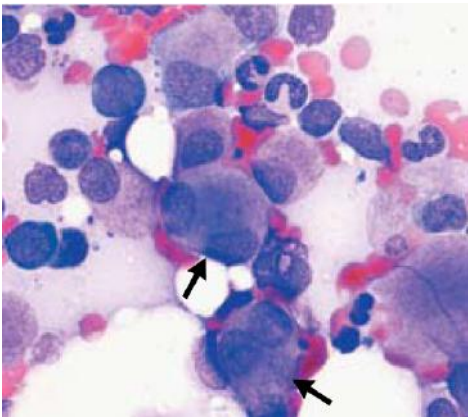
朝長万左男 骨髓異形成症候群の基礎と臨床（医薬ジャーナル社）より抜粋

血小板系統の異形成



巨核球（正常）

多核でサイズが大きい



微小巨核球 (micro Megakaryocytes : mMgk)

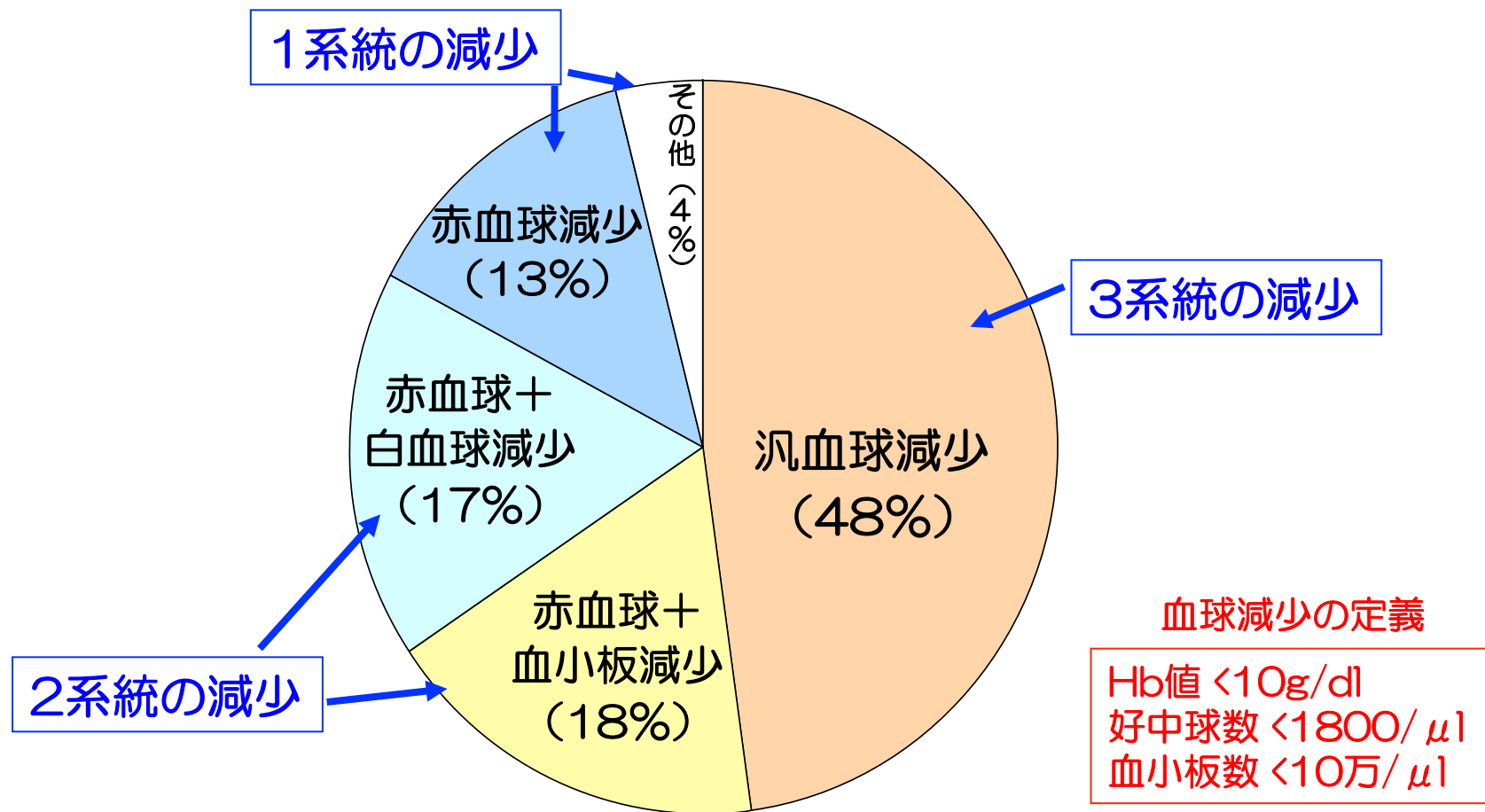
単核または2核で、サイズが小さい。

巨核球25個以上を検鏡してその頻度を求める。

異形成の程度の区分

High (1または2と定義)	1. 低分葉好中球（ペルゲル） $\geq 10\%$ または脱顆粒（Hypo-G） $\geq 10\%$ で、微小巨核球（mMgk） $\geq 10\%$ 2. 環状鉄芽球（RS） $\geq 15\%$
Intermediate	2～3系統で異形成（カテゴリーAとBの合計） $\geq 10\%$
Low	1系統で異形成（カテゴリーAとBの合計） $\geq 10\%$
Minimal	1～3系統で異形成（カテゴリーAとBの合計）=1～9%

国内におけるMDS 1,002例の血球減少データ



赤血球の減少が基本にある。

急性白血病とMDSの違い

いずれも親細胞と同じゲノム(遺伝情報)異常を持った細胞の増殖
クローン性増殖を認めるが、、、

急性白血病では…

- 起源：分化途中の造血細胞 (→ 白血病細胞以外は全て正常)
- 分化(成長)は停止 (→ 芽球の増加)
- 不死化

MDSでは…

- 起源：骨髓系 幹細胞 (→ リンパ系細胞以外の大部分が異常)
 - 不完全(機能的/数的)な分化が持続
 - アポトーシス(細胞死)亢進
 - やがて異常細胞の一部が分化を停止し増加 (→ 芽球の増加/白血化)
- 無効造血
- 前白血病状態

造血機構

造血幹細胞

約10000-20000個。
1000-1500個の幹細胞が活動。

~~骨髓系幹細胞~~

MDS

リンパ系幹細胞

骨髓

末梢血

前赤芽球

赤芽球

脱核

網状赤血球

赤血球

単芽球

単球

骨髓芽球

前骨髓球

AML

骨髓球

骨髓球

骨髓球

後骨髓球

後骨髓球

後骨髓球

好中球

好塩基球

好酸球

巨核芽球

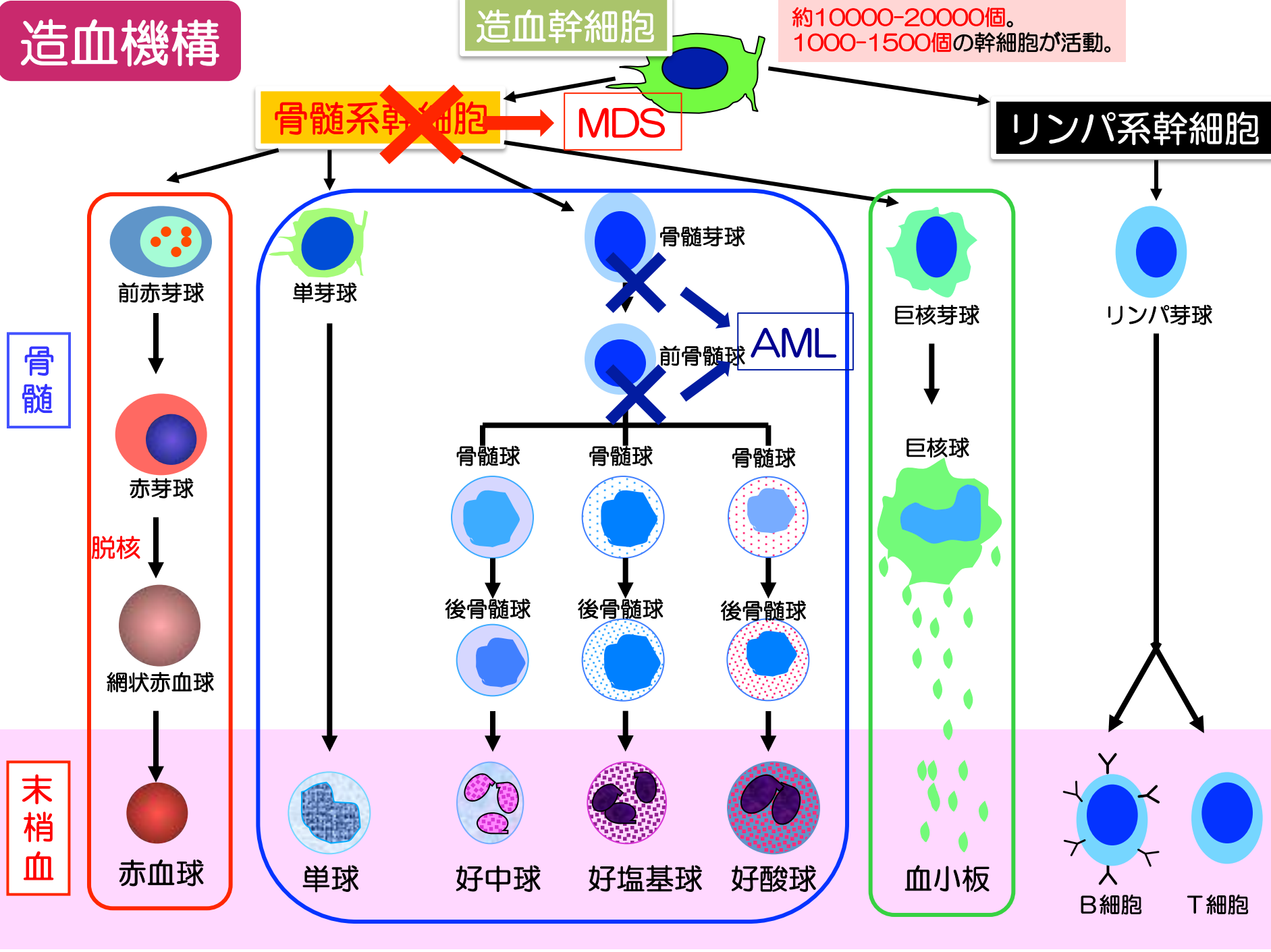
巨核球

血小板

リンパ芽球

B細胞

T細胞



MDSの発症要因

- ・加齢・免疫異常・体質・環境（薬剤・放射線）などによる骨髄系幹細胞のゲノム異常が原因。
- ・抗がん剤治療歴のある患者では二次性（治療関連）MDSとして区別する。

原発性 MDS

primary MDS
de novo MDS

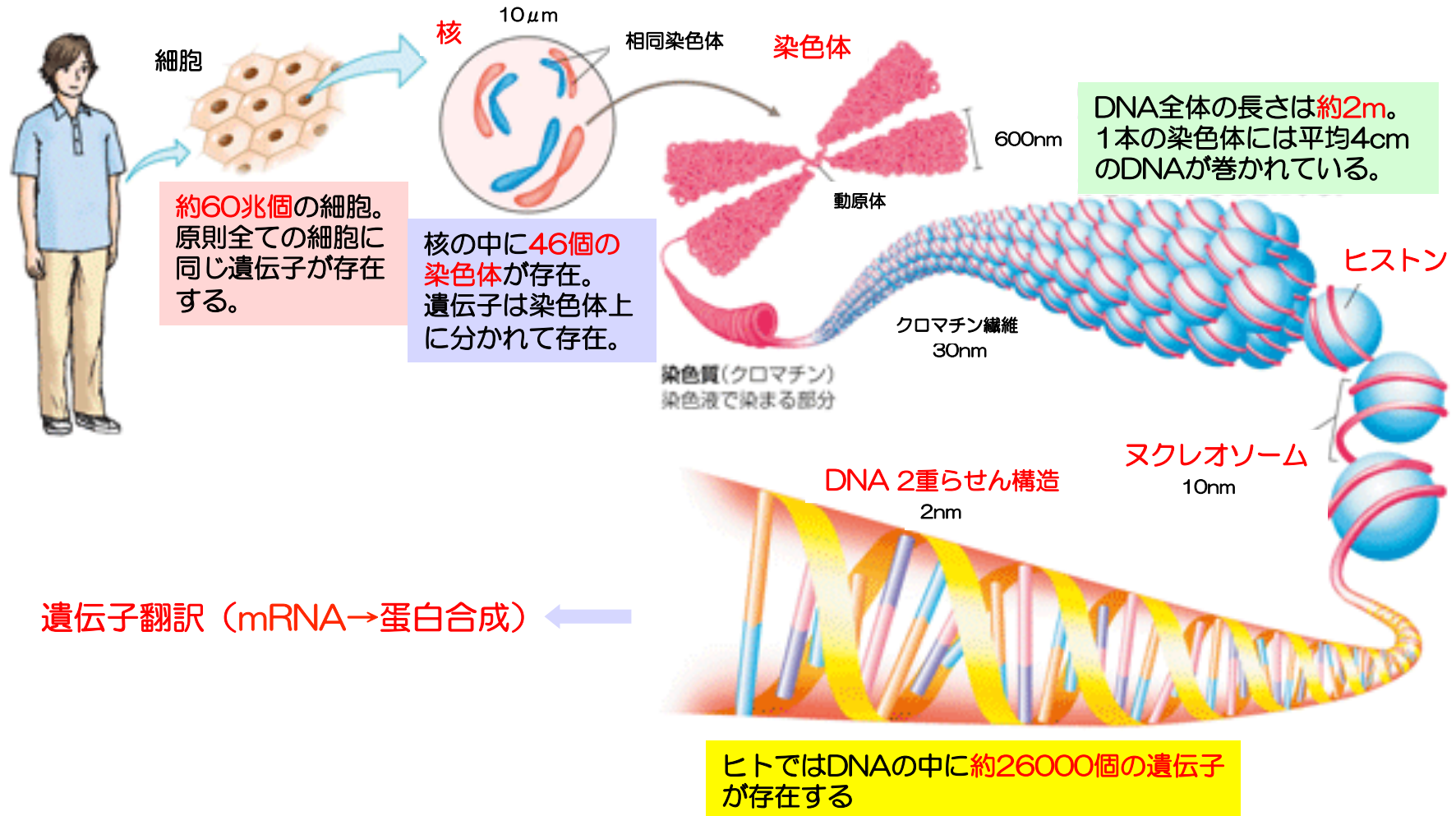
二次性(治療関連)MDS

secondary MDS
therapy-related MDS

- ✓アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤など抗がん剤治療歴のある患者に発症するMDS
- ✓MDS全体の数%を占めるにすぎない。

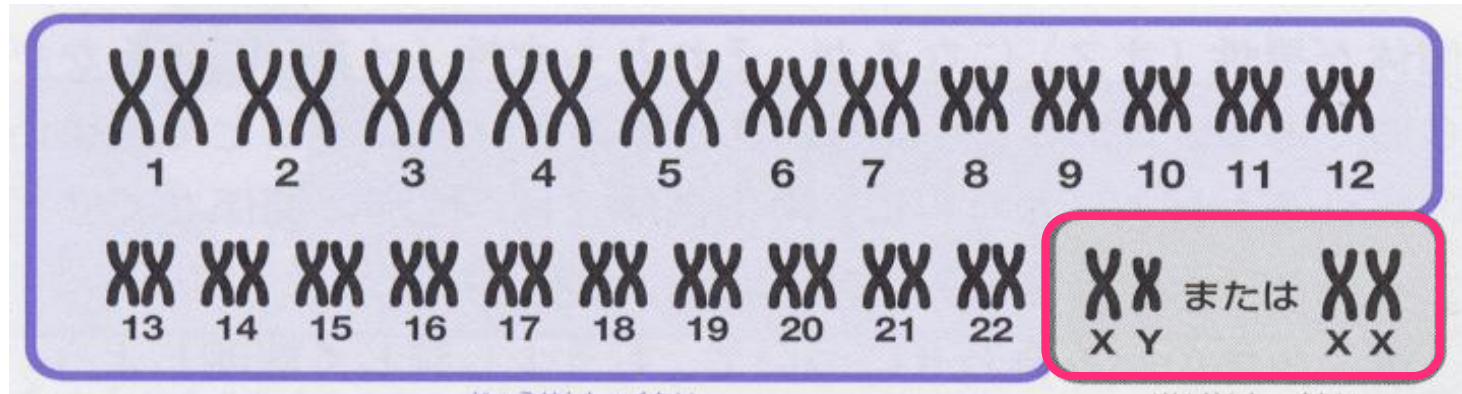
染色体とDNA

ゲノム・・・遺伝子や遺伝子発現を制御する情報全体（遺伝情報）



ヒトの染色体

常染色体



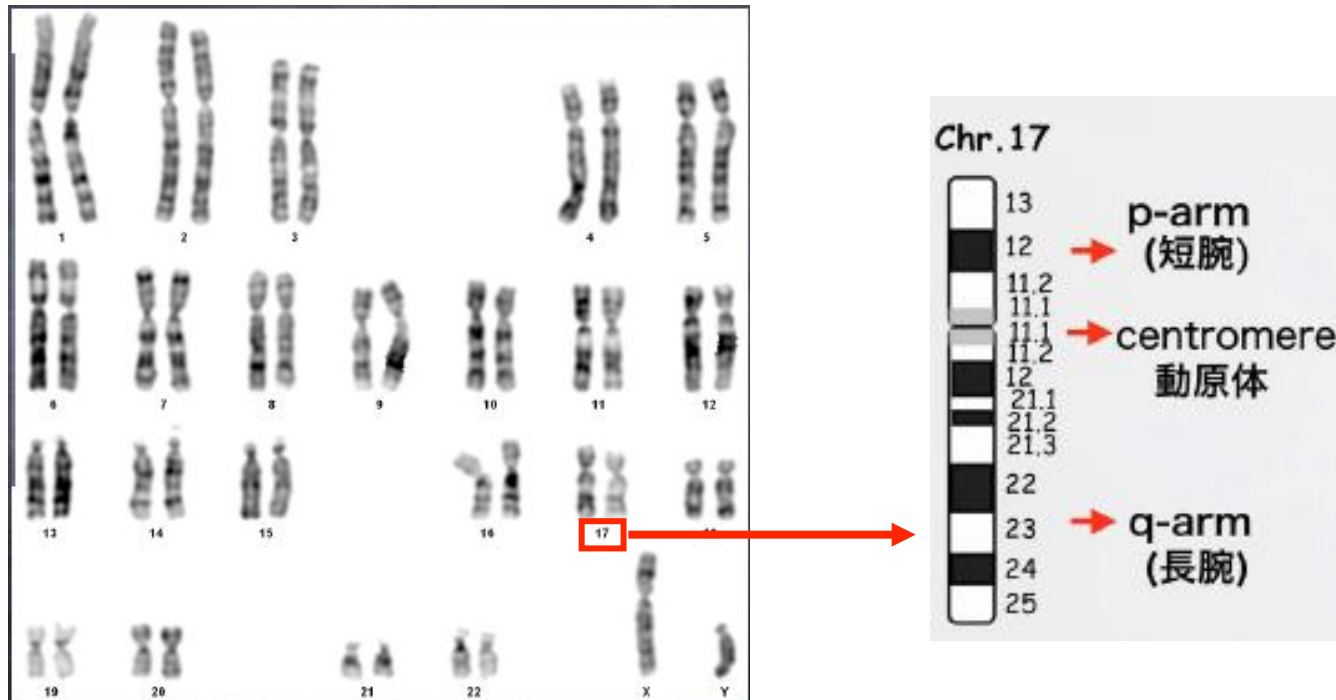
性染色体

ヒトの染色体は、全部で46本（2対の相同染色体）。

「常染色体」は、1番から22番までの各2本ずつ合計44本。

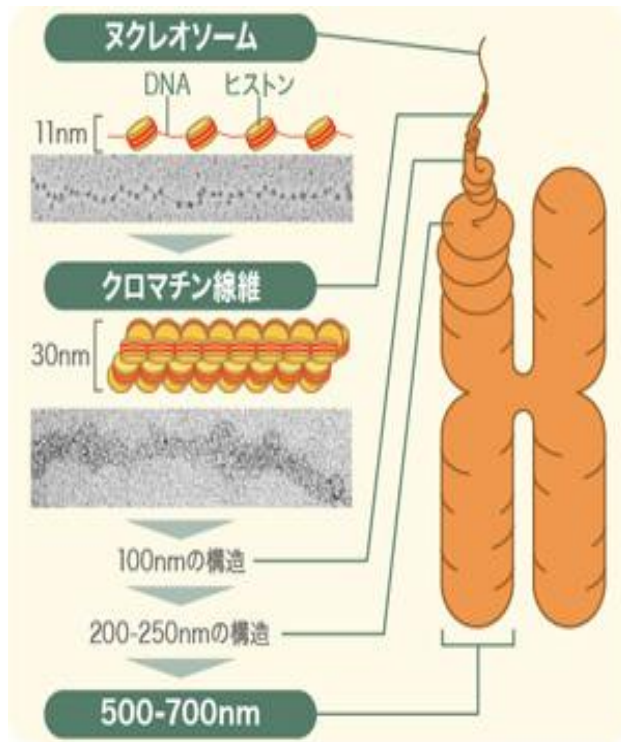
「性染色体」は、2本。XYは男性、XXは女性。

Gバンド分染法

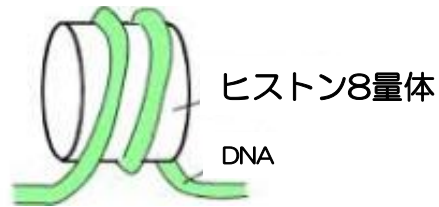


ギムザ(Giemsa)染色で染色体の欠失、転座などを判定する基本的な染色体検査法。濃淡に染め分けられた一定のバンドパターンから染色体の分析を行う。染色体の濃淡コントラストが明瞭で、バンドが多数（400～550バンド）観察できる。検査には、**分裂期の細胞**が必要である。

ヒストンとポリコーム群による制御



ヌクレオソーム

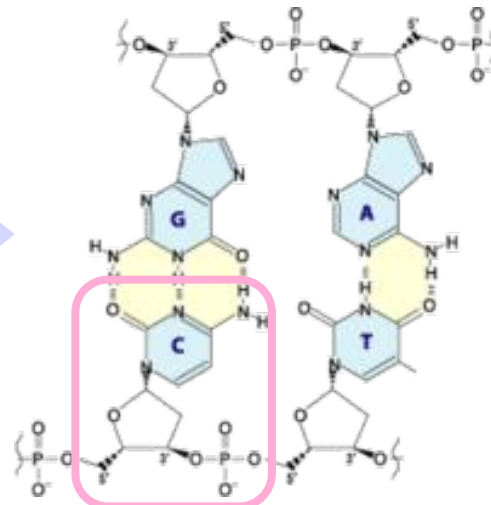
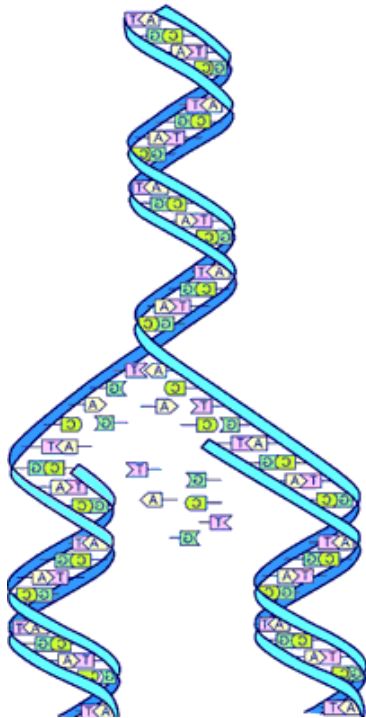


約2500万個。
1つのヒストンにDNAが2巻されている。

ポリコーム複合体

ヒストンを修飾（**メチル化**・アセチル化・ユビキチン化など）することにより、遺伝子発現を調節。**細胞系譜**（個性）の決定・維持に重要。

DNAと塩基配列



ヌクレオチド

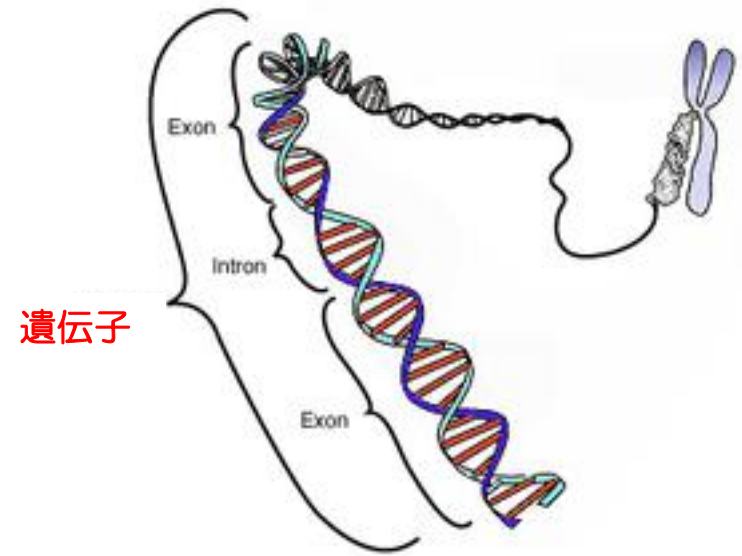
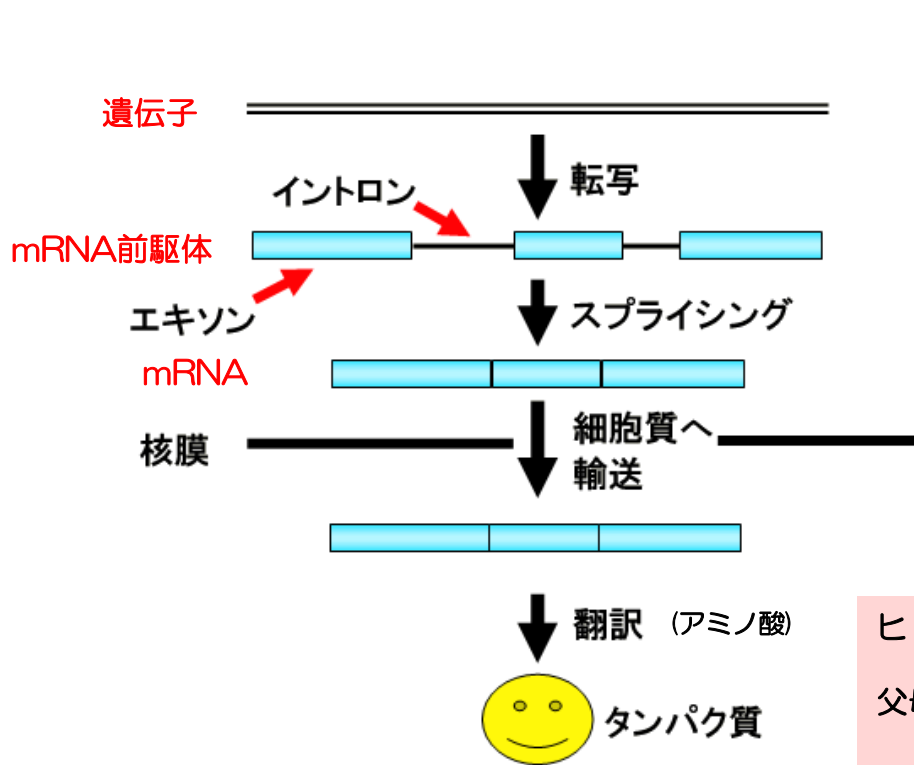
約30億個×2の塩基対。
1/1000の割合で多型（個人の特徴）あり。

プリン塩基：アデニン(A)・グアニン(G)
ピリミジン塩基：シトシン(C)・チミン(T)

塩基＋5炭糖(デオキシリボース)＋リン酸よりなる**ヌクレオチド**が連続的に結合（1本鎖DNA）。

相補的な塩基対(A/T・G/C)の水素結合により、2本鎖DNAを形成する。

DNAと遺伝子発現



ヒトでは約26000個の遺伝子が存在。

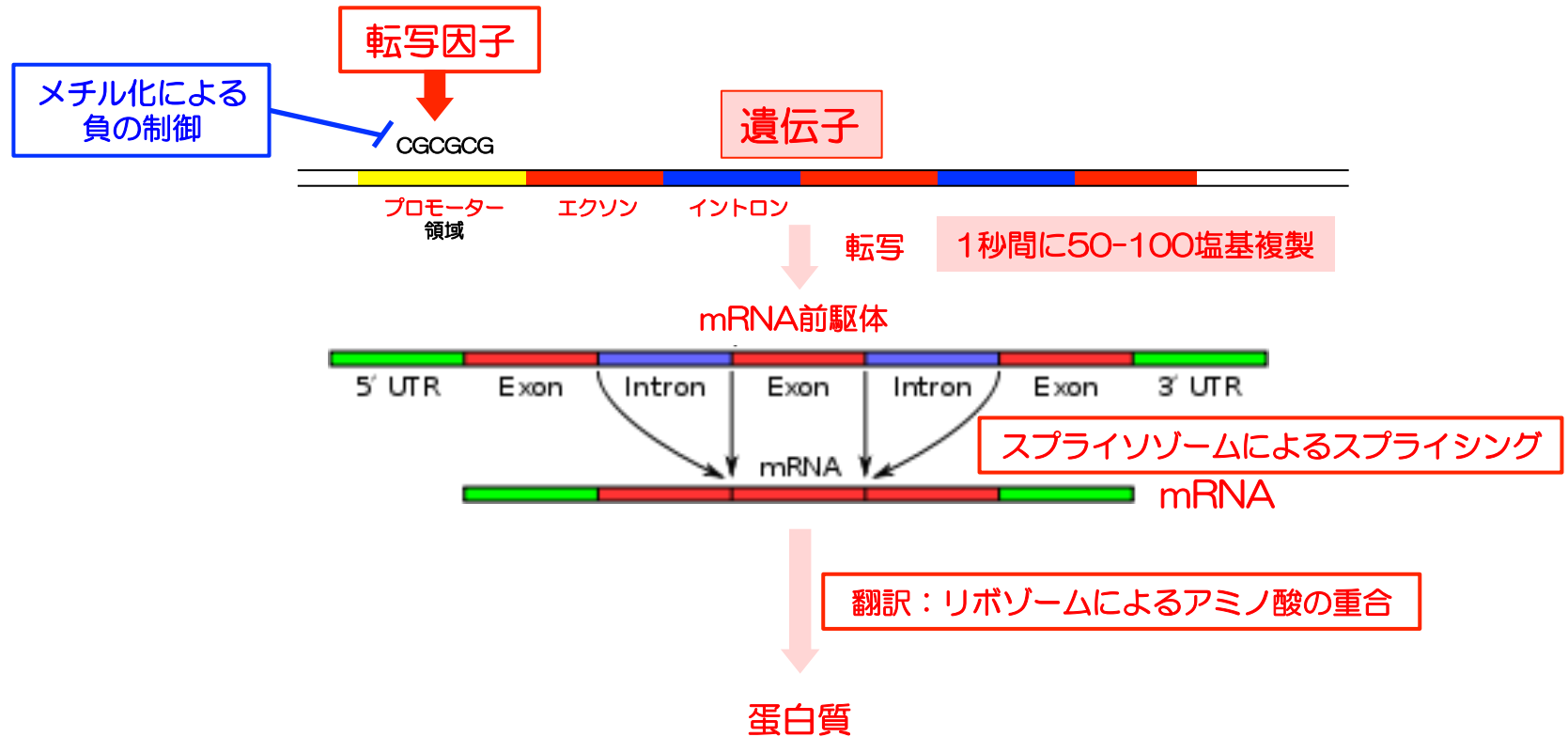
父母それぞれから由来した対立遺伝子(アレル)が存在する。

いくつかの遺伝子では、片方の親から受け継いだ遺伝子のみ発現する(ゲノム刷り込み)。

遺伝子は、最終的にアミノ酸に翻訳される**エクソン**と、スプライシングで除去されアミノ酸には翻訳されない**イントロン**で構成されている。

エクソンは全塩基の**5%**。

遺伝子発現調節と異常部位



MDSでは、ゲノム異常に基づき、遺伝子発現・調節全ての過程で異常が起こりえる。

片親性ダイソミー (UPD) : 2つの相同染色体が、両方とも片親からの染色体のみで置換されている状態。刷り込み遺伝子や常染色体劣性遺伝を来す異常遺伝子が含まれる場合に問題となる。

ヘテロ接合性の消失 (LOH) : 対立遺伝子の一方は欠失、もう一方が機能喪失性変異を来した状態。

MDSで認められる染色体異常

染色体異常	MDS	t-MDS	染色体異常	MDS	t-MDS
不均衡型			均衡型		
+8*	10%		t(11;16)(q23;p13.3)		3%
-7 or del(7q)	10%	50%	t(3;21)(q26.2;q22.1)		2%
-5 or del(5q)	10%	40%	t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
del(20q)*	5-8%		t(2;11)(p21;q23)	1%	
-Y*	5%		inv(3)(q21q26.2)	1%	
i(17q) or t(17p)	3-5%		t(6;9)(p23;p34)	1%	
-13 or del(13q)**	3%				
del(11q)	3%				
del(12p) or t(12p)	3%				
del(9q)	1-2%				
idic(X)(q13)	1-2%				

MDS患者の約50-60%に染色体異常が認められる。

* 形態学的基準を満たさない場合は、これらの染色体異常の単独の存在のみではMDSと診断できない。それ以外の染色体異常は、原因不明の持続的血球減少がある場合は、形態異常が明らかでなくても、MDSの可能性を示す根拠となる。

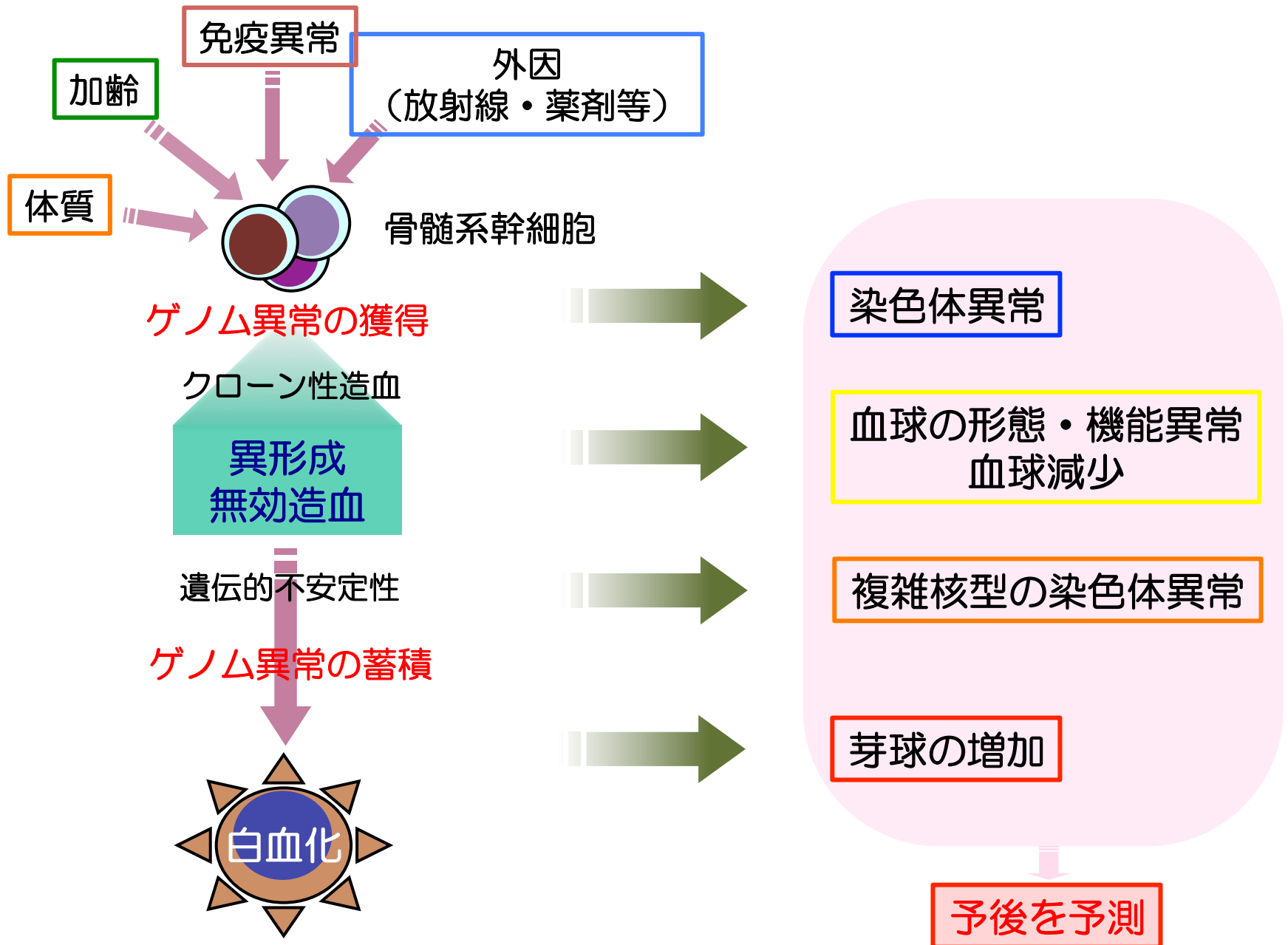
** WHO分類第4版では単独でMDSと診断する核型とされているが、13q-を持ち免疫抑制剤への反応が良好な再生不良性貧血の病型が報告されている。

MDSで認められる遺伝子異常

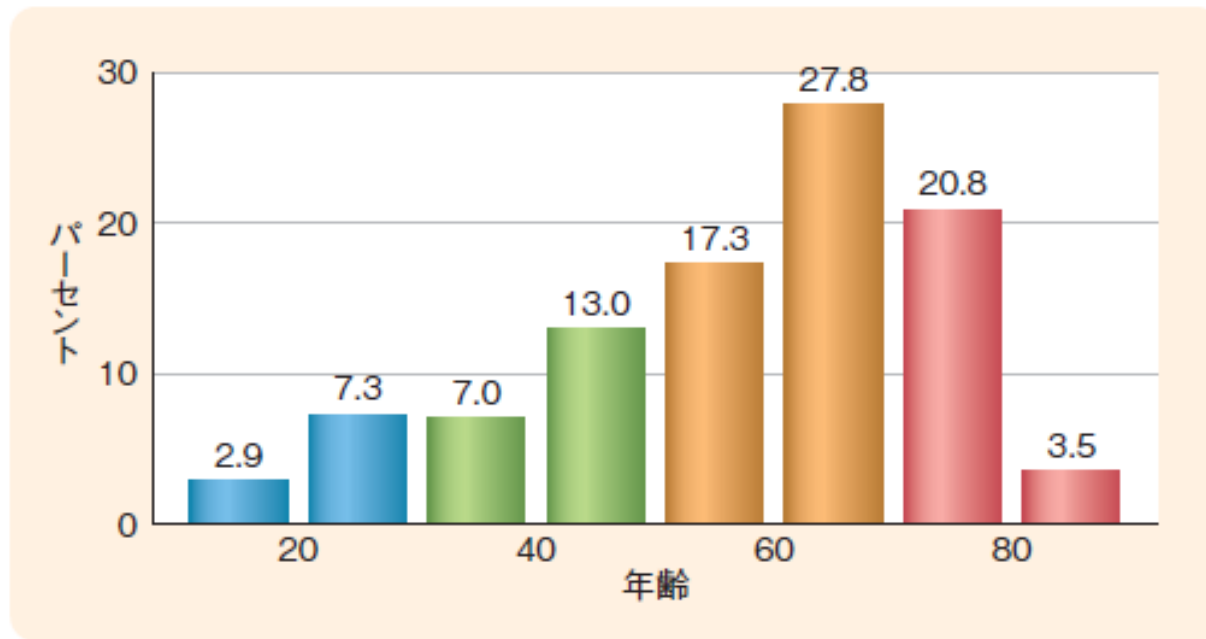
機能	遺伝子	部位	頻度	補足
【初期のクローン性増殖】 (→エピジェネティック制御*の障害) DNA脱メチル化・メチル化 ポリコーム群による ヒストン修飾 TCAサイクル	<i>TET2</i> <i>DNMT3A</i> <i>EZH2</i> <i>ASXL1</i> <i>IDH1</i> <i>IDH2</i>	4q24 2p23 7q36 20q11 2q33.1 15q26.1	20-25% 8% 6% 10-20% 5-10%	UPDの影響 PRC2 PRC1 DNAメチル化 ヒストン修飾
【後期のクローン性増殖・白血病化】 細胞増殖・アポトーシス関連	<i>N-RAS</i> <i>p53</i>	1p13 17p13	10% 10%	
【無効造血】 転写因子（分化調節） リボソーム蛋白（RNA翻訳）	<i>RUNX1</i> <i>RPS14</i>	21q22 5q33.1	15-20% 10%	赤芽球の無効造血
【RNAスプライシング障害】 (→MDSに特異的) スプライソソーム蛋白	<i>SF3B1</i>	11q22	75% 7%	RARS RARS以外

* エピジェネティック制御：塩基配列とは異なる遺伝情報の伝達機構

MDS病態の概要



日本におけるMDS患者数



- 日本におけるMDSの有病率は10万人あたり2.7人（実際は3～10人）。
- 年齢とともに発症率は増加し、次第に増加傾向。
- 日本におけるMDS患者の年齢中央値は64歳、男女比は1.9：1。

MDSの臨床症状

赤血球が減少すると…



貧血

めまい、だるさ、動悸、
息切れなどの症状が出る

白血球が減少すると…



感染に伴う発熱

感染が起こりやすくなり
発熱を伴う

血小板が減少すると…



出血傾向

血が止まりにくくなる、出血しやすくなる
(鼻血、歯肉出血など)、あざがでやすくなる

正常な血液細胞（赤血球、白血球、血小板）が減少し、貧血や感染、発熱、出血等が起こる。

MDS診断のための検査

血液検査 (末梢血の検査)	白血球・赤血球・血小板 数の異常 。 異形成 （血液細胞の形態異常）の有無と程度。 芽球 の有無と程度。
血液検査 (生化学検査)	LDH・ビリルビンの上昇、ハプトグロビンの低下 (→ 無効造血による 溶血所見)
骨髄検査	異形成 （血液細胞の形態異常）の有無と程度。 芽球 の有無と程度。 染色体異常 （ ゲノム異常 ）の検査。

形態学的検査、細胞遺伝学的検査、臨床兆候によって、**総合的に**MDSを診断。

* 血球減少や異形成の原因となる他の造血器あるいは非造血器疾患を除外する。

MDSの染色体異常と平均生存期間

		平均生存期間（月）	頻度（％）
良好	正常核型	53	49.5
	5q-単独	80	8.2
	20q-単独	71	1.9
	-Y	36	3.5
中間	+8単独	22	3.8
	+8複雑以外	23	5.0
	-7単独	14	3.2
	-7複雑以外	14	3.2
不良	複雑型全て	8.7	13.4
	5番長腕転座で複雑型以外	4.4	0.4
	4個から5個の染色体異常	9	5.3
	6個以上の染色体異常	5	3.9

染色体検査は、予後の判定・治療法の選択に重要

MDSの病型分類

FAB分類



French-
American-
British

WHO分類



World
Health
Organization

2001年版

2008年版

形態異常に加えて、
治療歴や染色体・遺伝子異常
も参考に

FAB分類（5病型）

病 型	末梢血所見	骨髓所見	頻度
RA 不応性貧血	芽球 1%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球15%未満*	43%
RARS 環状鉄芽球を伴う不応性貧血	芽球 1%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	芽球 5%未満 環状鉄芽球15%以上*	5%
RAEB 芽球増加を伴う不応性貧血	芽球 5%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	芽球 5~19% アウエル小体(-) 環状鉄芽球はさまざま	29%
RAEB-t 移行期芽球増加を伴う 不応性貧血	芽球 5%以上 アウエル小体 (±)	芽球20~29% アウエル小体(±) 環状鉄芽球はさまざま	14%
CMML 慢性骨髓単球性白血病	芽球 5%未満 単球 $1 \times 10^9/L$ 以上	芽球20%未満 環状鉄芽球はさまざま	6%

仏・米・英グループが、1982年に提唱した分類（5病型）。
 骨髓芽球比率が30%未満をMDS、30%以上をAMLと定義していた。
 頻度の出典は「特発性造血障害調査研究班（H10）」より転記。

WHO分類2008（7病型）

病 型	末梢血所見	骨髄所見
RCUD 1系統の異形成を伴う不応性血球減少症 (RA, RN, RTを含む)	1～2系統の血球減少 芽球出現まれ	1系統で10%以上の細胞に異形成 芽球 5%未満、環状鉄芽球 15%未満
RARS 環状鉄芽球を伴う不応性貧血	貧血 芽球出現なし	赤芽球系の異形成のみ 芽球 5%未満、環状鉄芽球 15%以上
RCMD 多血球系異形成を伴う 不応性血球減少症	血球減少（2～3系統） 芽球出現まれ、アウエル小体なし 単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	2系統以上で10%以上の細胞に異形成 環状鉄芽球 15%未満 芽球 5%未満、アウエル小体なし
RAEB-1 芽球増加を伴う不応性貧血タイプ-1	血球減少、アウエル小体なし 芽球 5%未満、単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	1～3系統の異形成 芽球 5～9%、アウエル小体なし
RAEB-2 芽球増加を伴う不応性貧血タイプ-2	血球減少、アウエル小体± 芽球 5～19%、単球 $1 \times 10^9/L$ 未満	1～3系統の異形成 芽球 10～19%、アウエル小体±
MDS-U 分類不能型MDS	血球減少 芽球 1%以下	1～3系統で10%未満の細胞に異形成 があり、MDSが推定される染色体異常 がある 芽球 5%未満
5q- syndrome del(5q) 単独異常をもつMDS	貧血、血小板数は正常または増加 芽球出現まれ	低分葉巨核球が正常または増加 芽球 5%未満、5q- の単独異常 アウエル小体なし

MDSは骨髄芽球が20%未満として定義されている。各系統の異形成が10%以上ある場合に、その系統に異形成があると判定される。RA：不応性貧血、RN：不応性好中球減少症、RT：不応性血小板減少症

MDSの予後判定システム

FAB分類に準拠

IPSS



International
Prognostic
Scoring
System

WHO分類(2001年版)に準拠

WPSS



WHO
classification
-based
Prognostic
Scoring
System

IPSS

予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2
骨髄での芽球	< 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 (染色体異常)

良好； 正常、20q-、-Y、5q-

中間； その他

不良； 複雑(3個異常)、7番染色体異常

** 血球減少

好中球減少； < 1,800/ μ l

貧血(赤血球減少)； Hb < 10 g/dl

血小板減少； < 10万/ μ l

リスク群	点数	50%生存期間 中央値	AML移行率	AML移行までの 期間
低リスク群 (Low)	0	5.7 年	19%	9.4 年
中間リスク群1 (Int-1)	0.5~1.0	3.5 年	30%	3.3 年
中間リスク群2 (Int-2)	1.5~2.0	1.2 年	33%	1.1 年
高リスク群 (High)	≥ 2.5	0.4 年	45%	0.2 年

各種治療ガイドラインに使用されている。

IPSSはFAB分類に基づいており、WHO分類に適應していない。

WPSS

予後因子のスコア	0	1	2	3
WHO分類 (2001)	RA, RARS 5q-	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
核型*	良好	中間	不良	
輸血依存性* *	なし	定期的		

核型* (染色体異常)

良好；正常、20q-、-Y、5q-

中間；その他

不良；複雑（3個異常）、
7番染色体異常

輸血依存性* *

日本では赤血球輸血1単位以上/月、
4ヶ月以上

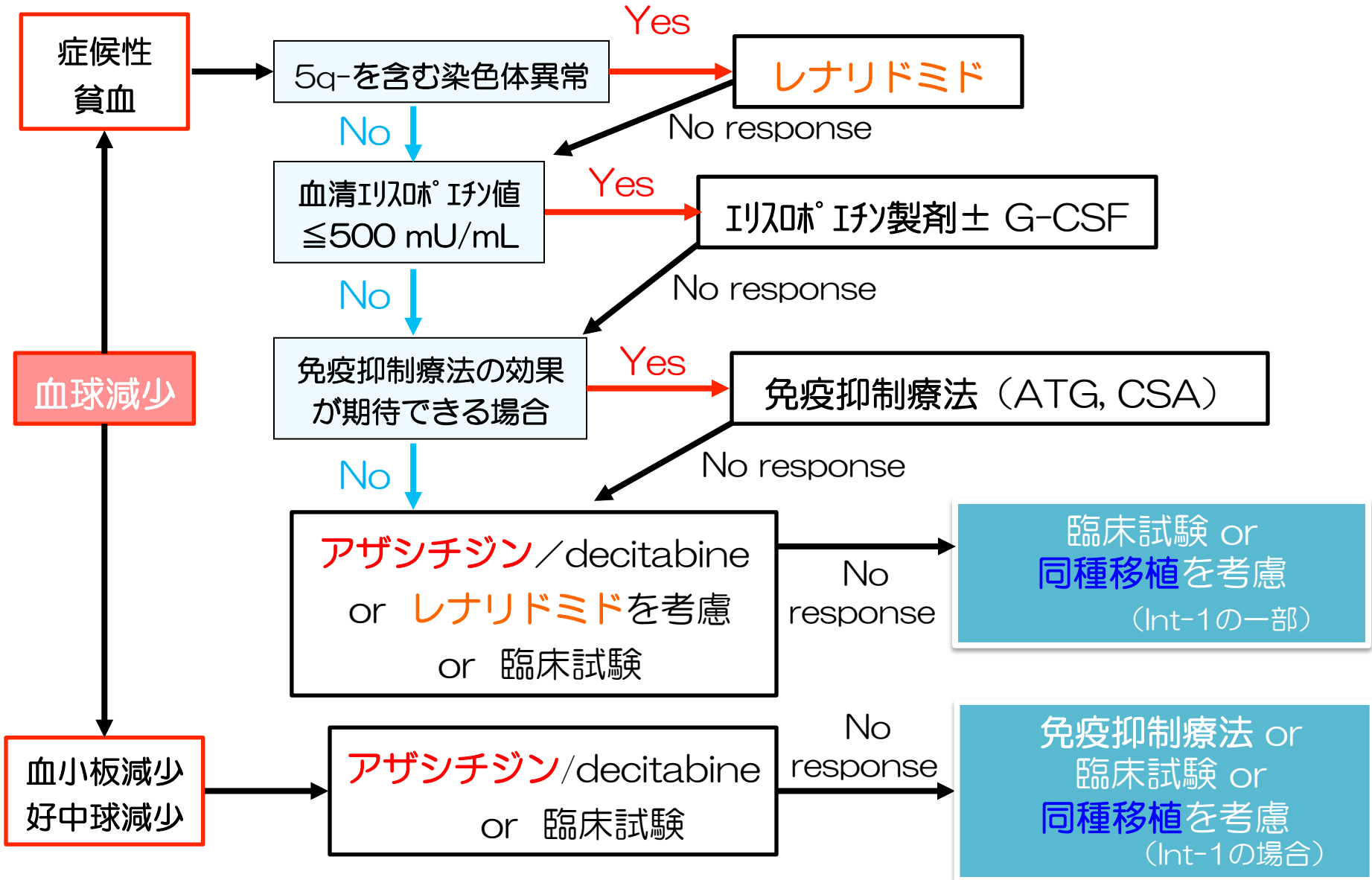
WPSSリスク	スコア	生存期間 中央値	AML移行までの 期間
最低リスク	0	11.3年	7%/10年
低リスク	1	5.3年	
中間リスク	2	3.7年	
高リスク	3~4	1.6年	
最高リスク	5~6	0.7年	50%/8ヶ月

低リスク

NCCN Guidelines® (Version 2.2014)

IPSS : Low, Int-1

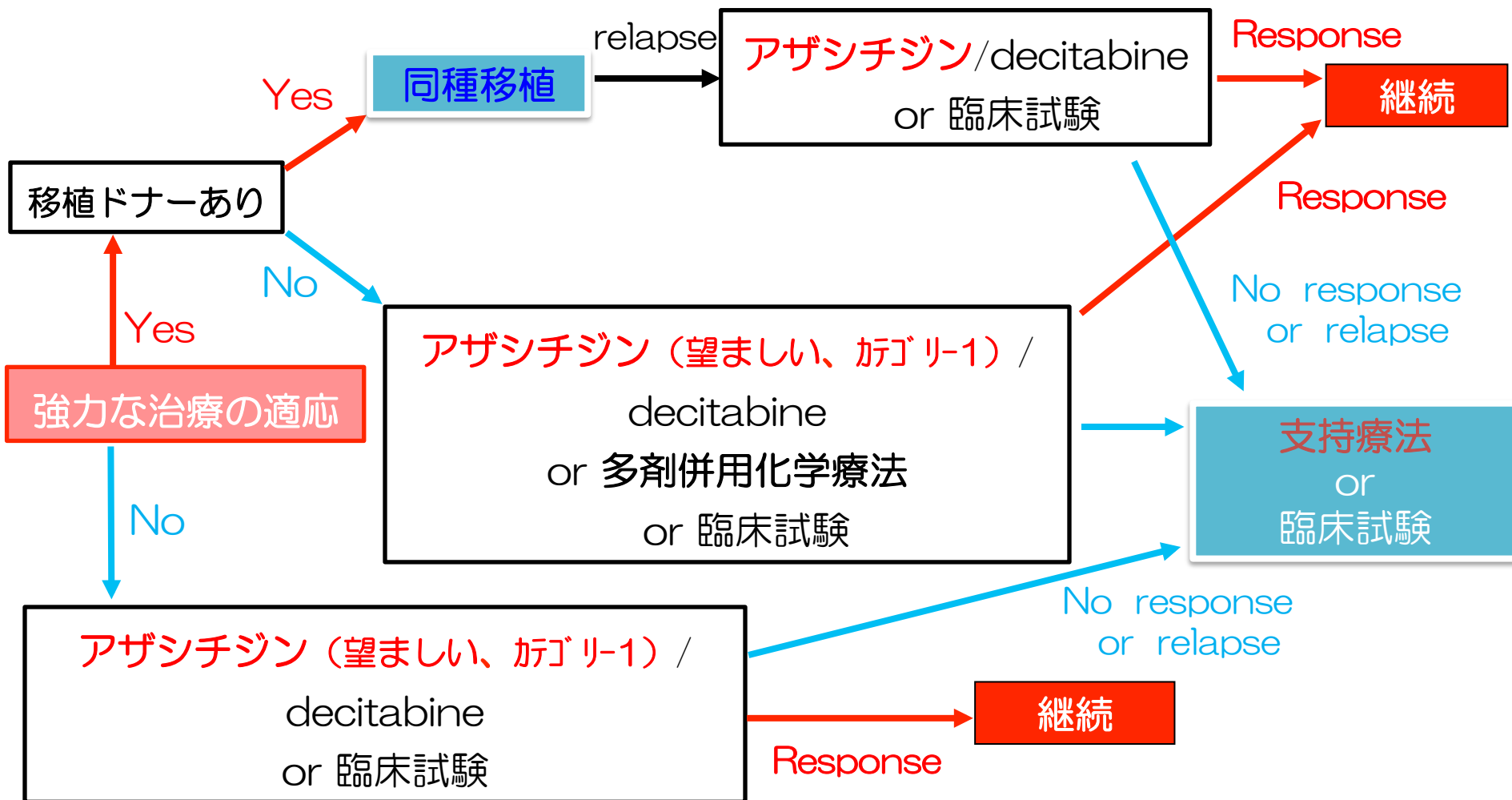
WPSS : Very low, Low, Intermediate



高リスク

NCCN Guidelines[®] (Version 2.2014)

IPSS: Int-2, High WPSS: High, Very high



MDSの年齢別治療概略

1. 造血幹細胞移植（同種移植）

唯一根治が期待できる治療法

（ただし30%前後の移植関連死亡率）

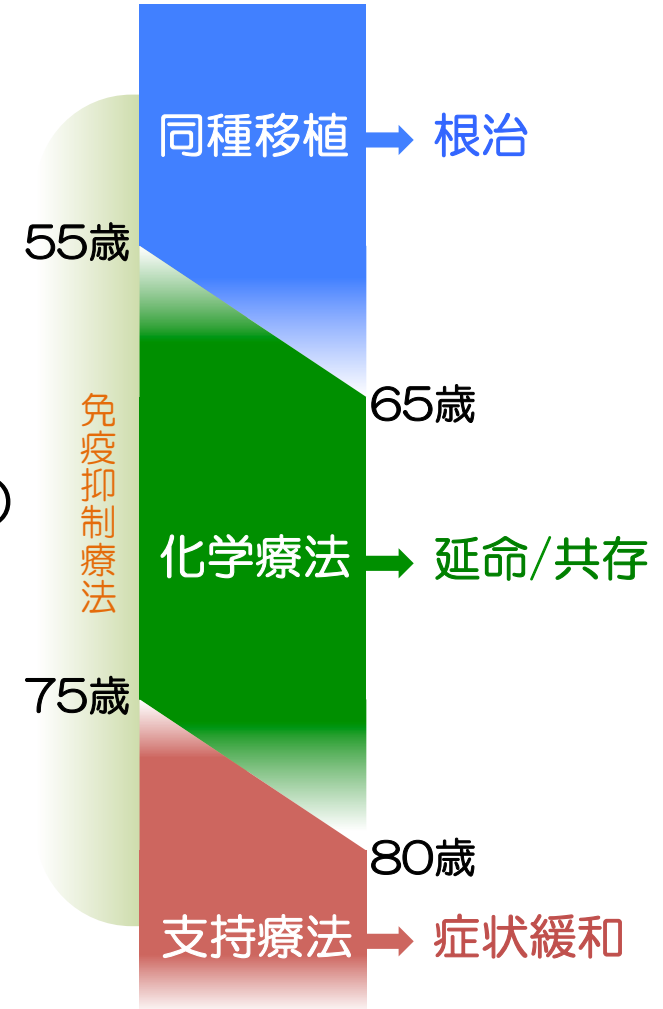
年齢、全身状態、ドナーの有無等の条件

2. 化学療法

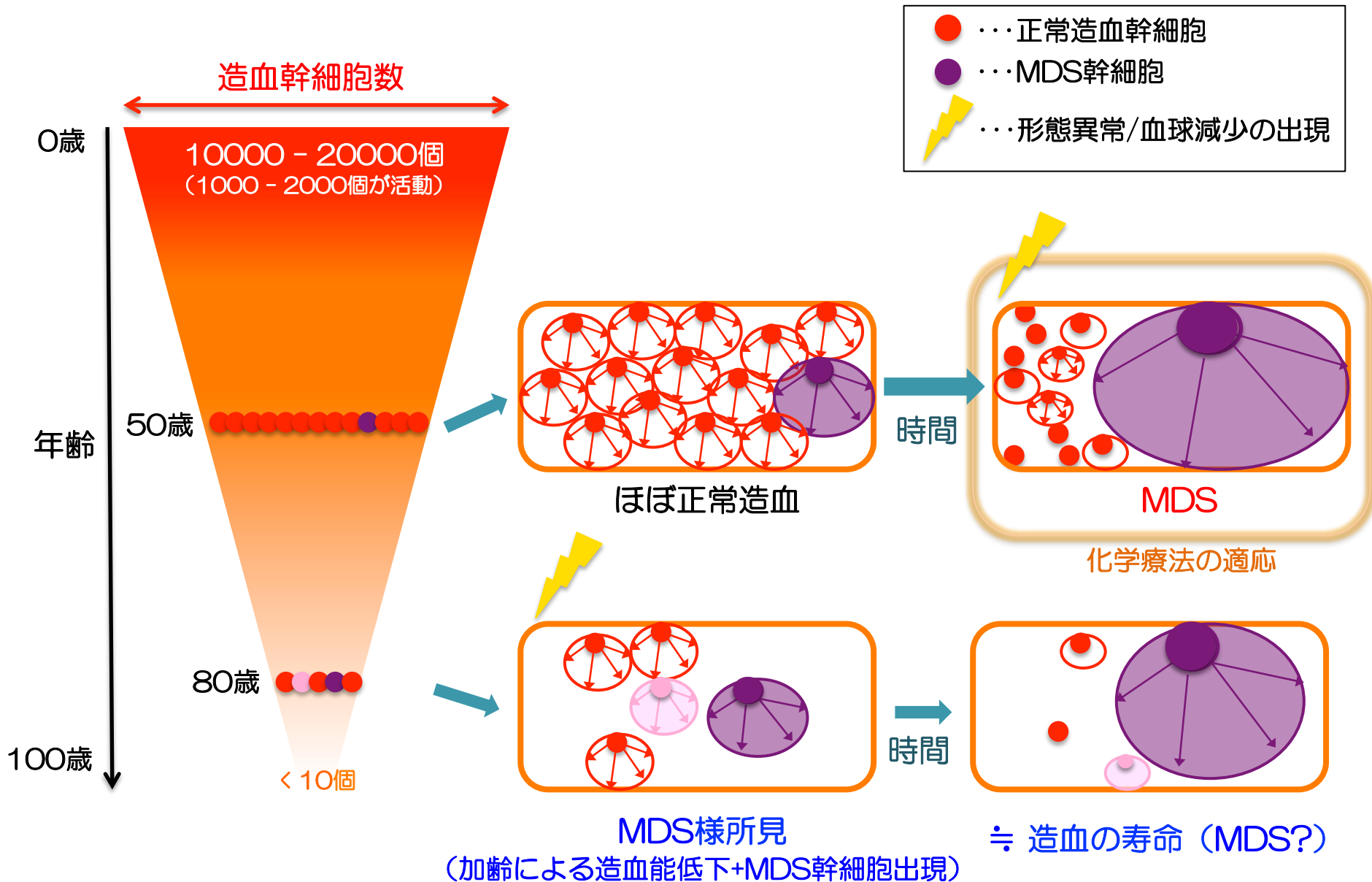
- 急性骨髄性白血病に準じた治療（AraC+アントラサイクリン系）
- 少量化学療法（少量AraC、CAGなど）
- 新規抗がん薬
アザシチジン（ビダーザ®）
レナリドミド（レブラミド®）

3. 支持療法

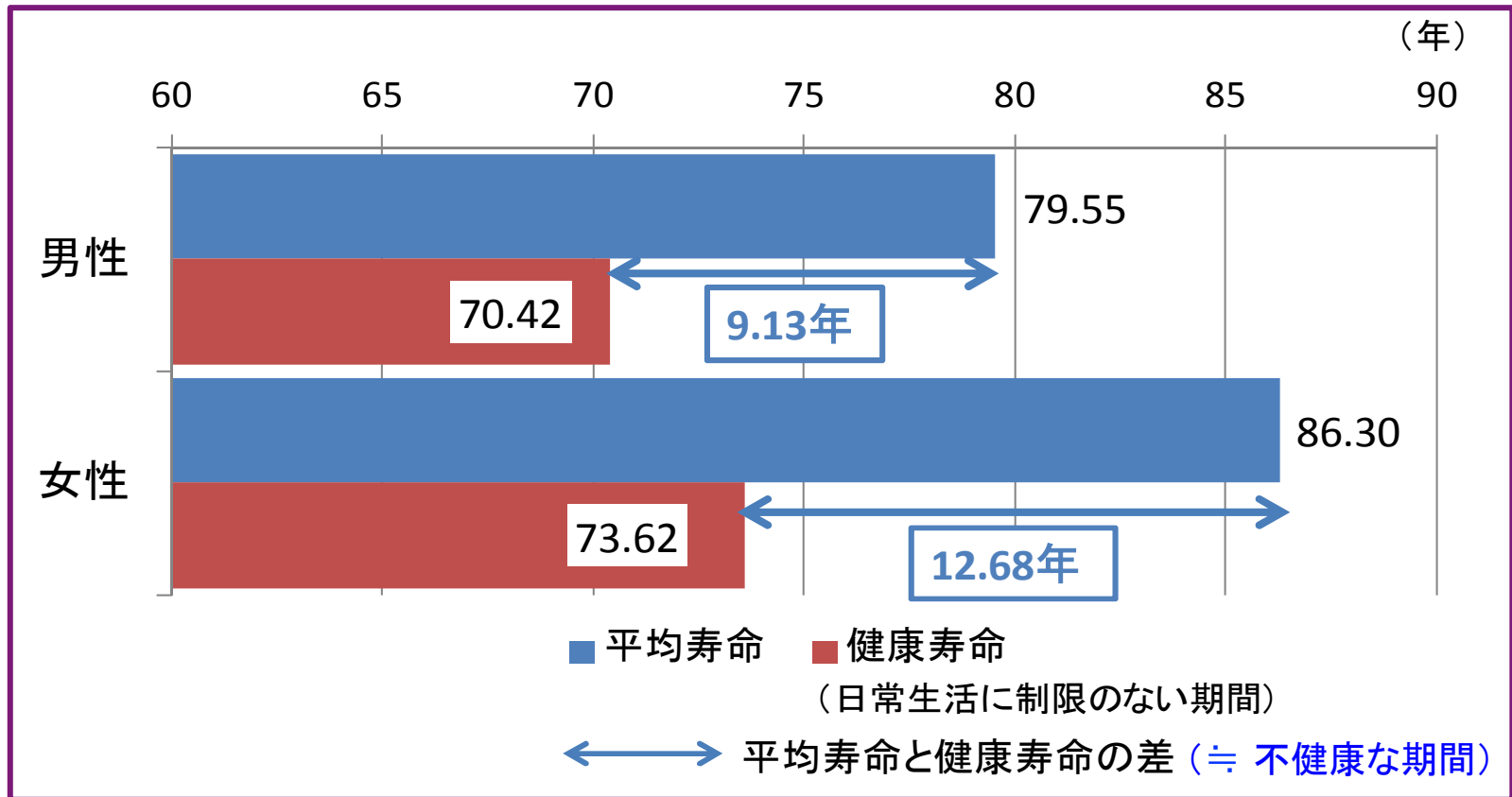
- 輸血（赤血球・血小板）
- 抗菌薬
- G-CSF製剤 など



加齢と後天性骨髓不全



健康寿命と平均寿命（平成22年）



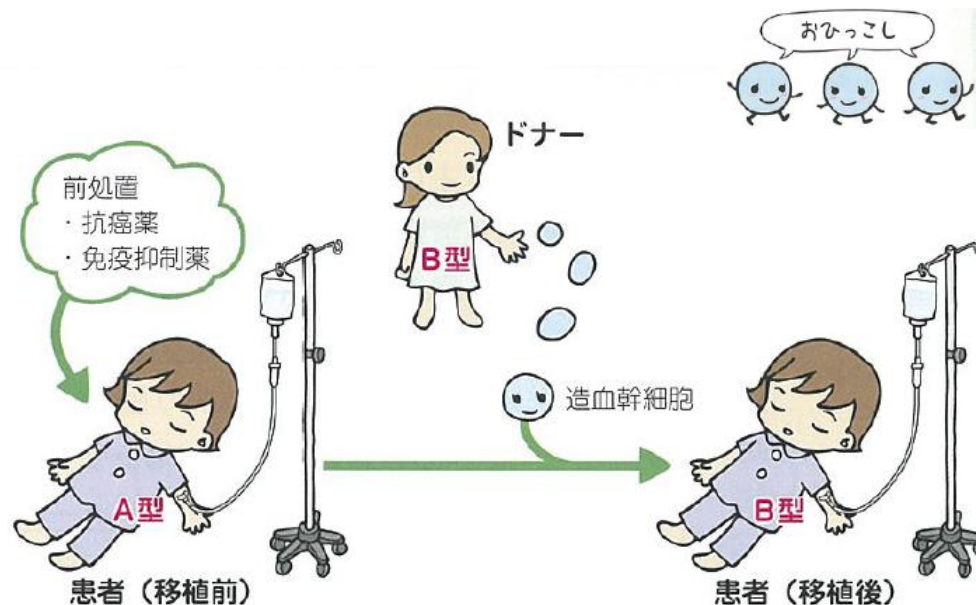
*平成25年度の健康寿命は男性71.19歳・女性74.21歳、平均寿命は男性80.21歳・女性86.61歳。

通常でも徐々にQOLが低下する「健康寿命」以降の治療目標は？

→平均寿命を伸ばすことではなく、QOLの低下を最小限にしながら社会生活が保てること

造血幹細胞移植の種類と特徴

	特徴
骨髄移植 (BMT)	昔から行われている方法。全身麻酔が必要で、ドナーへの負担が大きい。
末梢血造血幹細胞移植 (PBSCT)	ドナーへの全身麻酔は不要。合併症（慢性GVHD）が骨髄移植より高度となる可能性がある。
臍帯血移植 (CBT)	ドナーへの負担が少なく、HLAの適合度が低くても移植が可能。移植後の造血の回復が悪く、生着不全も多いという欠点がある。



造血幹細胞移植の成績

	血縁 骨髄移植	血縁末梢血 幹細胞移植	非血縁 骨髄移植	臍帯血移植
	移植後1年 移植後5年	1年 5年	1年 5年	1年 5年
急性骨髄性白血病	69.2% 50.6%	58.2% 37.2%	61.5% 43.6%	49.5% 34.9%
急性リンパ性白血病	70.7% 50.0%	61.7% 36.9%	67.1% 48.6%	64.4% 45.8%
慢性骨髄性白血病	78.1% 66.6%	67.9% 55.5%	64.6% 52.5%	60.3% 41.9%
骨髄異形成症候群	75.2% 58.8%	65.0% 44.6%	64.2% 50.8%	49.7% 37.2%
再生不良性貧血	90.8% 87.6%	75.5% 63.6%	79.7% 74.1%	61.0% 56.1%

多剤併用化学療法（寛解導入療法）

1. AraC+アントラサイクリン系（3+7療法）

AraC（100mg/m ² ）	持続静注	7日間
IDA（12mg/m ² ）	点滴静注	3日間

2. CA療法

AraC（10mg/m ² /12h）	皮下注	14日間
ACR（14mg /m ² ）	点滴静注	4日間

化学療法の強度による治療成績の比較

高リスクMDS (RAEB-t、RAEB)、およびMDS/AML対象。無作為割り付け比較試験。
2001年6月から2005年4月まで。評価可能症例は、155例。

寛解導入療法

A療法 (IDR + Ara-C)

			day	1	2	3	4	5	6	7
Ara-C	100 mg/m ²	cont. iv.		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
IDR	12 mg/m ²	30 min. iv.		↓	↓	↓				

B療法 (CA療法)

			day	1	2	3	4	5	6	7	...	14
Ara-C	10mg/m ² /12h	s.i.c		↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓		↓↓
ACR	14mg/m ² /day	30 min. iv.		↓	↓	↓	↓					

- ・無作為にA群またはB群に割り付けを行う。
- ・A療法はリスクファクターによる減量計画に従って投与量を調節する。
- ・B療法は G-CSF を併用する CAG 療法を行ってもよい。

地固め療法および維持・強化療法

A群およびB群ともに JALSG-AML95 のプロトコルに準じて行う。

結果		AraC + IDR	vs.	CA療法
寛解率	:	65%	vs.	44%
完全寛解期間中央値	:	213日	vs.	273日
2年全生存率	:	28%	vs.	32%
2年無病生存率	:	26%	vs.	25%

支持療法

1. 赤血球輸血

- 何らかの症状がある貧血に対して。
- Hb値 6 g/dl未満が目安。
- 頻回の輸血（ ≥ 20 回）が必要な場合には、「鉄過剰症」となることがあるため、鉄キレート剤（エクジェイド®）が使用される。

2. 血小板輸血

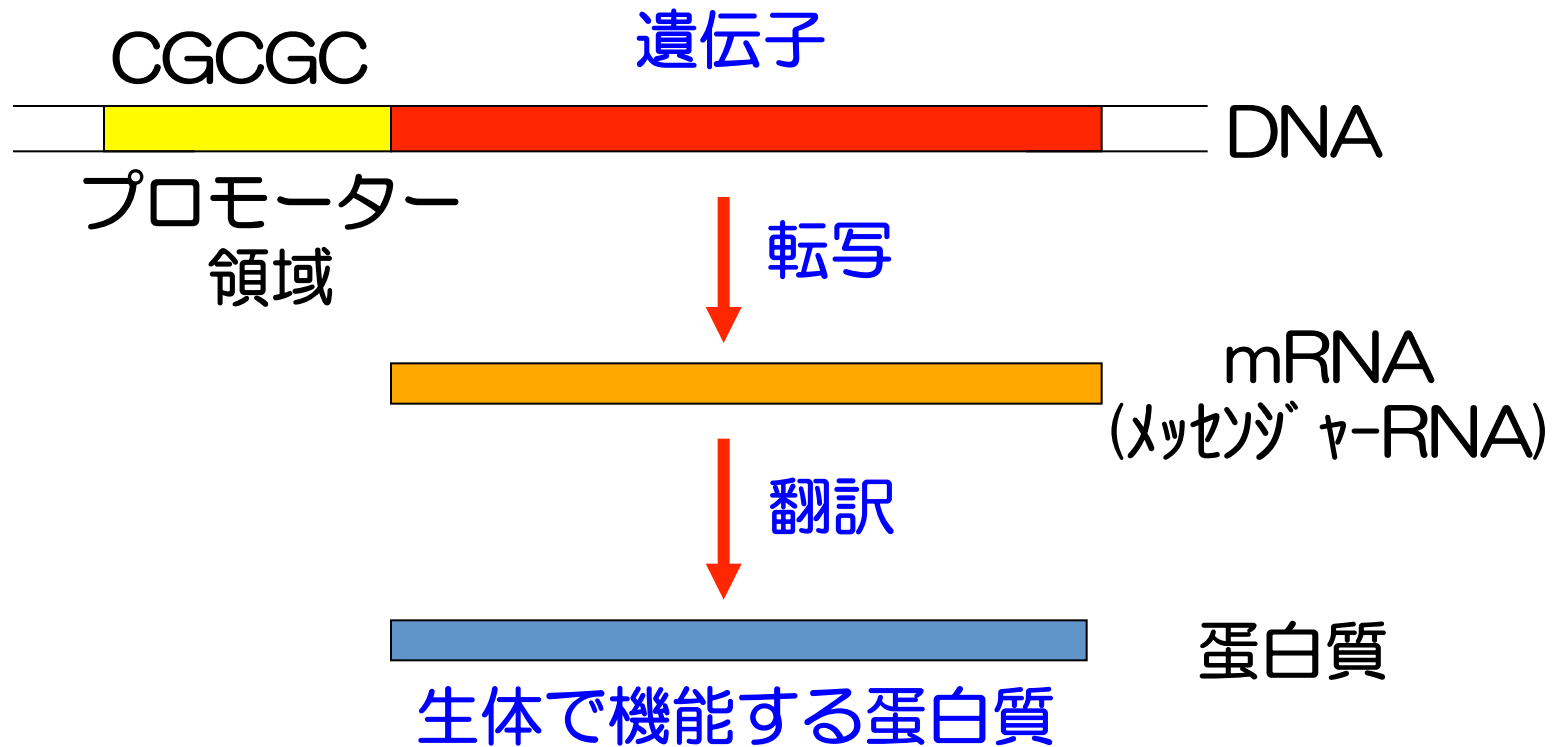
- 血小板数が5000/ μ l未満、もしくは出血症状がある場合に。
- 頻回の輸血により「抗HLA抗体」が産生され、輸血不応となることがある。

3. G-CSF製剤

- 感染予防ではなく、繰り返す難治性の感染症に対して使用する。

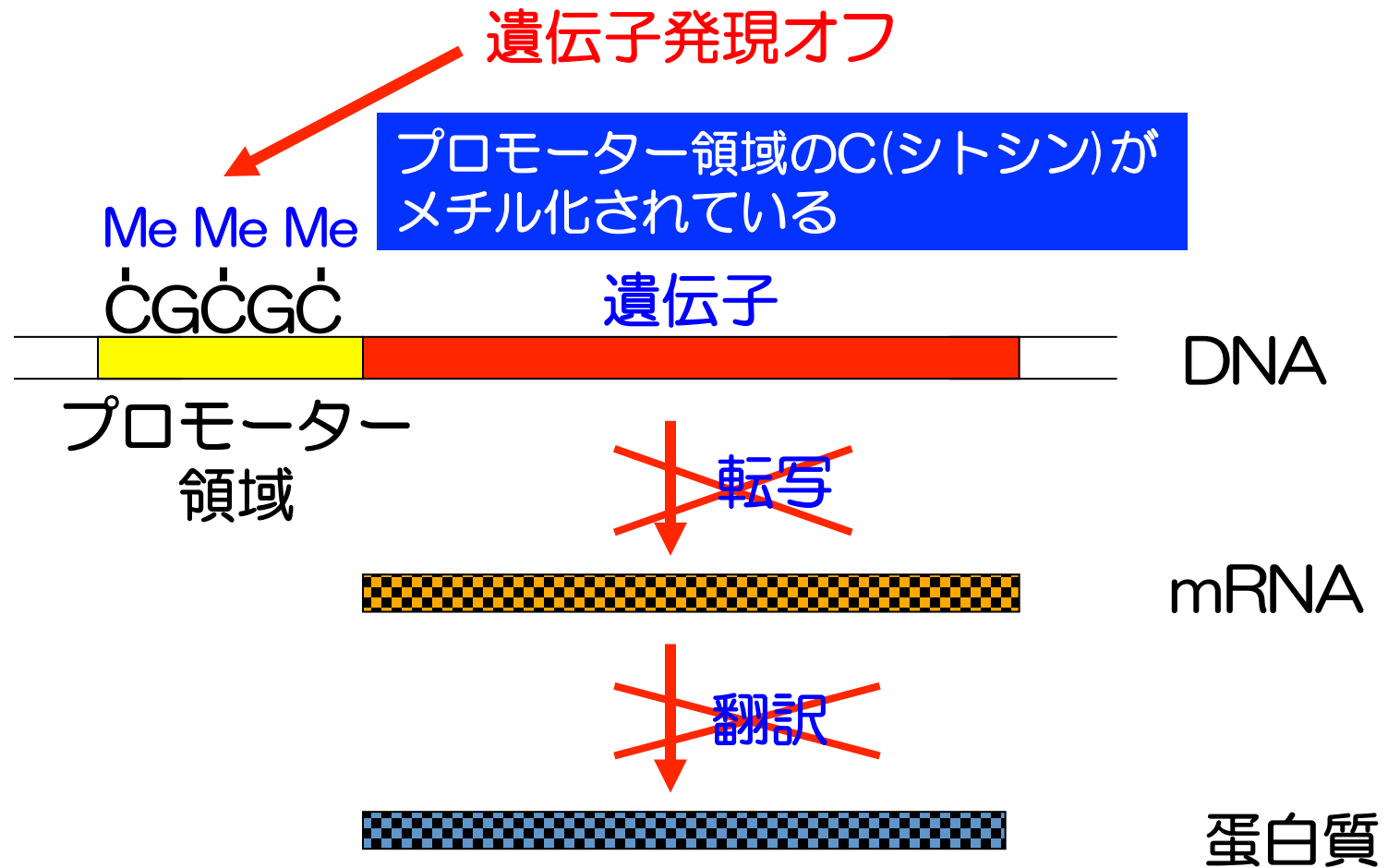
アザシチジン（ビダーザ®）

遺伝子発現



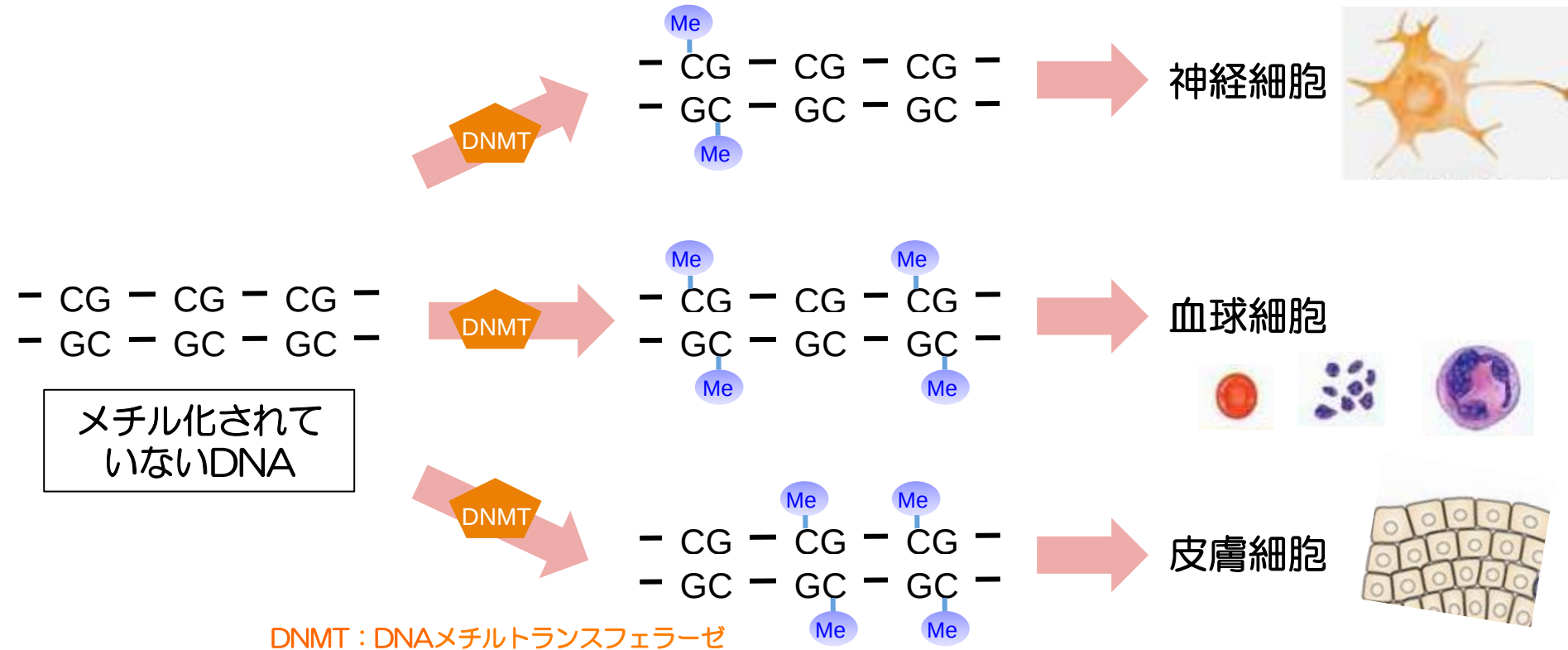
DNAから蛋白質がつくられることを遺伝子発現という。
プロモーター領域は、下流にある遺伝子発現をコントロールする。

遺伝子プロモーター領域が メチル化されている場合



生体で機能する蛋白質ができない

DNAメチル化作用 (*de novo* methylation)



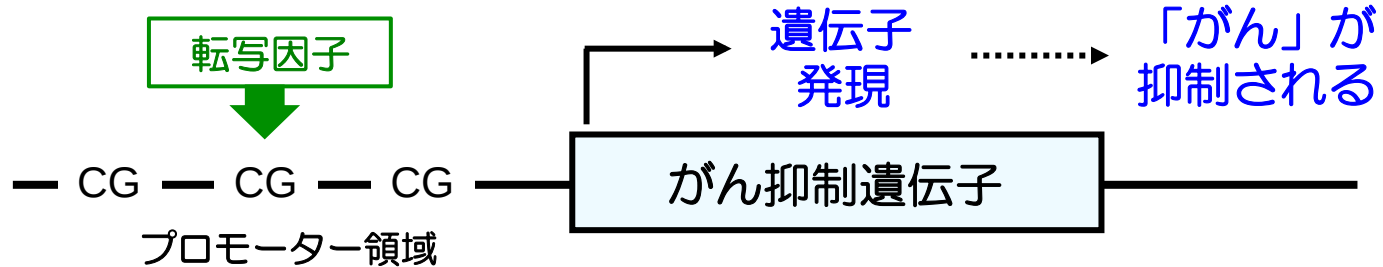
DNAメチル化によって遺伝子発現を選択的に抑制。

- ① ポリコームによるヒストン修飾と同様、細胞系譜(個性)が確立・維持・消去される。(DNAのメチル化パターンが分化の決定因子となる)
- ② ゲノム刷り込みを決定。

MDSにおけるDNAメチル化異常

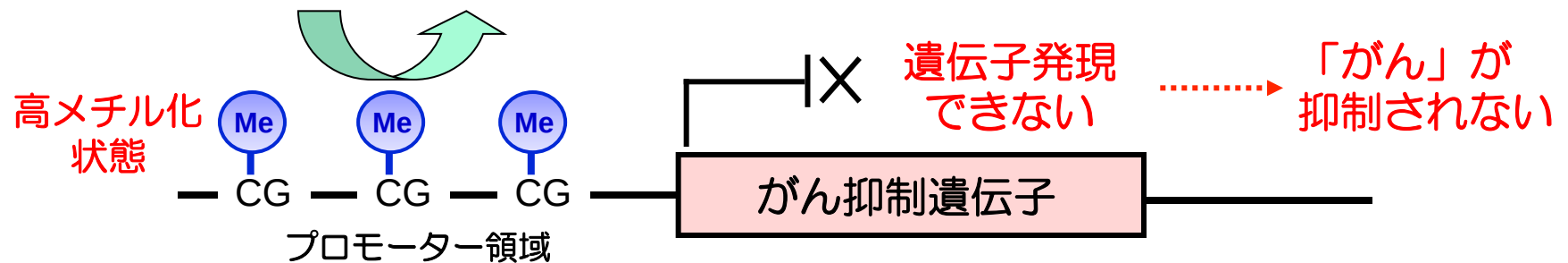
正常

上流のプロモーター領域が刺激されることで遺伝子が発現する。



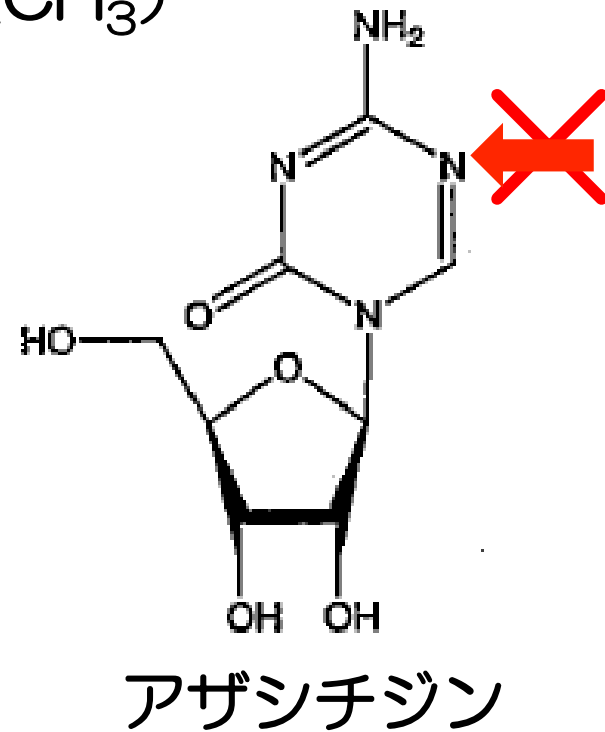
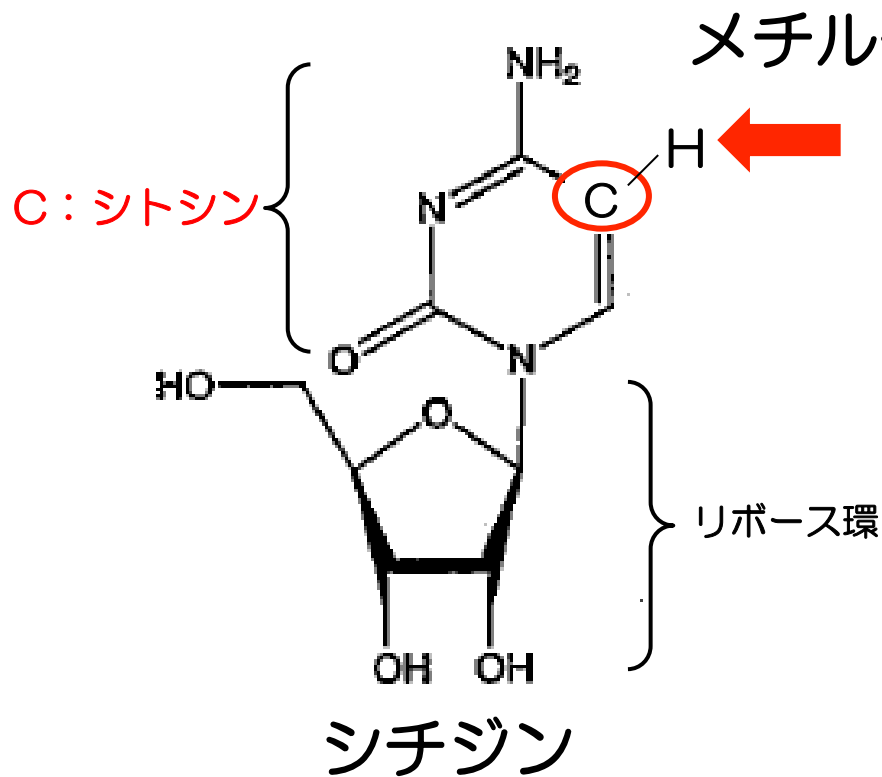
MDS

プロモーター領域のC(シトシン)がメチル化されていると刺激が伝わらず、遺伝子が発現しない。



プロモーター領域の高メチル化によってがん抑制遺伝子の発現が抑制される

シチジンとアザシチジンの構造

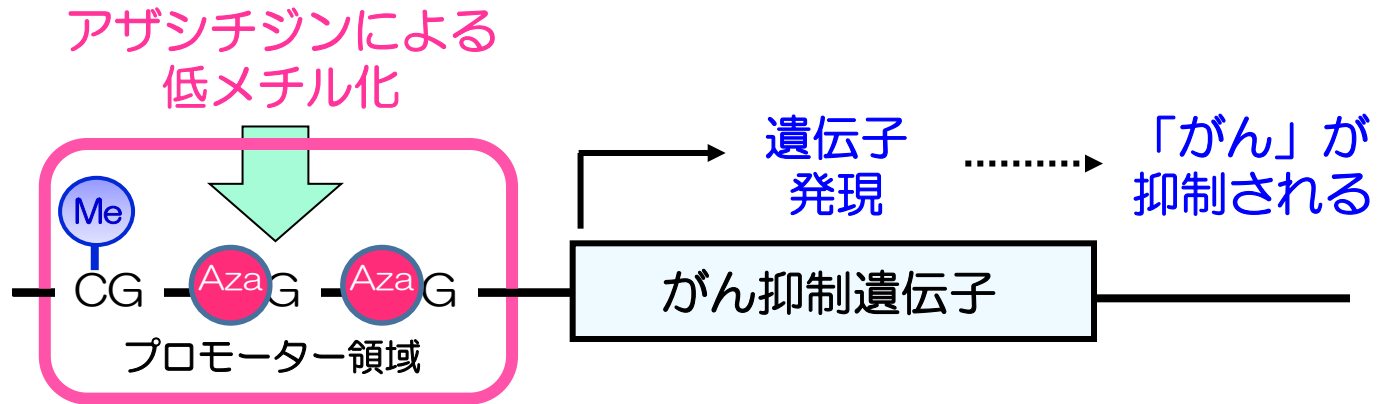


メチル化を受ける

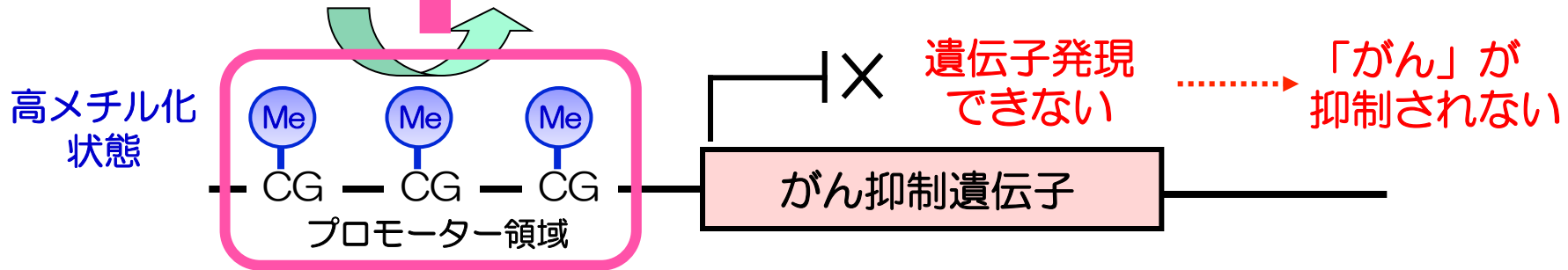
メチル化を受けない

MDSに対するアザシチジンの効果

正常



MDS



プロモーター領域の高メチル化を解除することにより、
がん抑制遺伝子の発現が回復する。

アザシチジンの作用機序

1. DNAのメチル化阻害作用

DNA鎖に取り込まれる



DNAメチルトランスフェラーゼの作用を阻害し、
新規合成されるDNAのメチル化を抑制する



細胞周期・DNA修復・アポトーシス・細胞
接着などに関与するがん抑制遺伝子の発現を
回復させる（*CDKN2B*（p15^{INK4B}）遺伝
子など）。



骨髄系細胞を分化させ、異常増殖を抑制する。

2. 殺細胞作用

RNA鎖に取り込まれる



蛋白質合成阻害



殺細胞作用により骨髄系細胞の
異常増殖を抑制する。

* 細胞周期の早い細胞の増殖を
抑制し、正常細胞の増殖には影響
しにくい。

AZA-001試験 概要

対象症例	18歳以上、 高リスクMDS （IPSSの中間リスク-2と高リスク） FAB分類のRAEB、RAEB-T、芽球10-29%のCMML ECOGパフォーマンステータス：0-2 3ヶ月以上の生存期間が見込める症例 ＊治療関連MDS、アザシゾソ治療歴有、同種造血幹細胞移植予定患者は除く
試験	Phase III 、国際多施設共同（15ヶ国79施設）、非盲検、ランダム化、 並行群間比較試験（ アザシゾソ群 vs 3種の通常治療群 ）
主要評価項目	生存期間
副次評価項目	死亡又はAMLへの移行期間 AML移行までの期間 血液学的寛解および改善 輸血依存性

AZA-001試験デザイン

ランダム化

試験終了

治療期間

追跡期間

患者スクリーニング (358 症例)

アザチジン群 (179症例 → 175症例)

75 mg/m²/日を28日毎に7日間皮下投与 (1サイクル)
最低 6 サイクルの投与を目標

支持療法群 (105症例)

輸血、抗生物質、造血成長因子 (G-CSF, GM-CSF)
中止基準に該当しない限り継続

少量Ara-C群 (49症例)

20 mg/m²/日を28-42日毎に14日間投与 (1サイクル)
最低 4 サイクルの投与を目標

標準化学療法群 (25症例)

寛解導入療法: Ara-C (100-200 mg/m²/日、day1-7)
+ アトサクリン (day1-3)

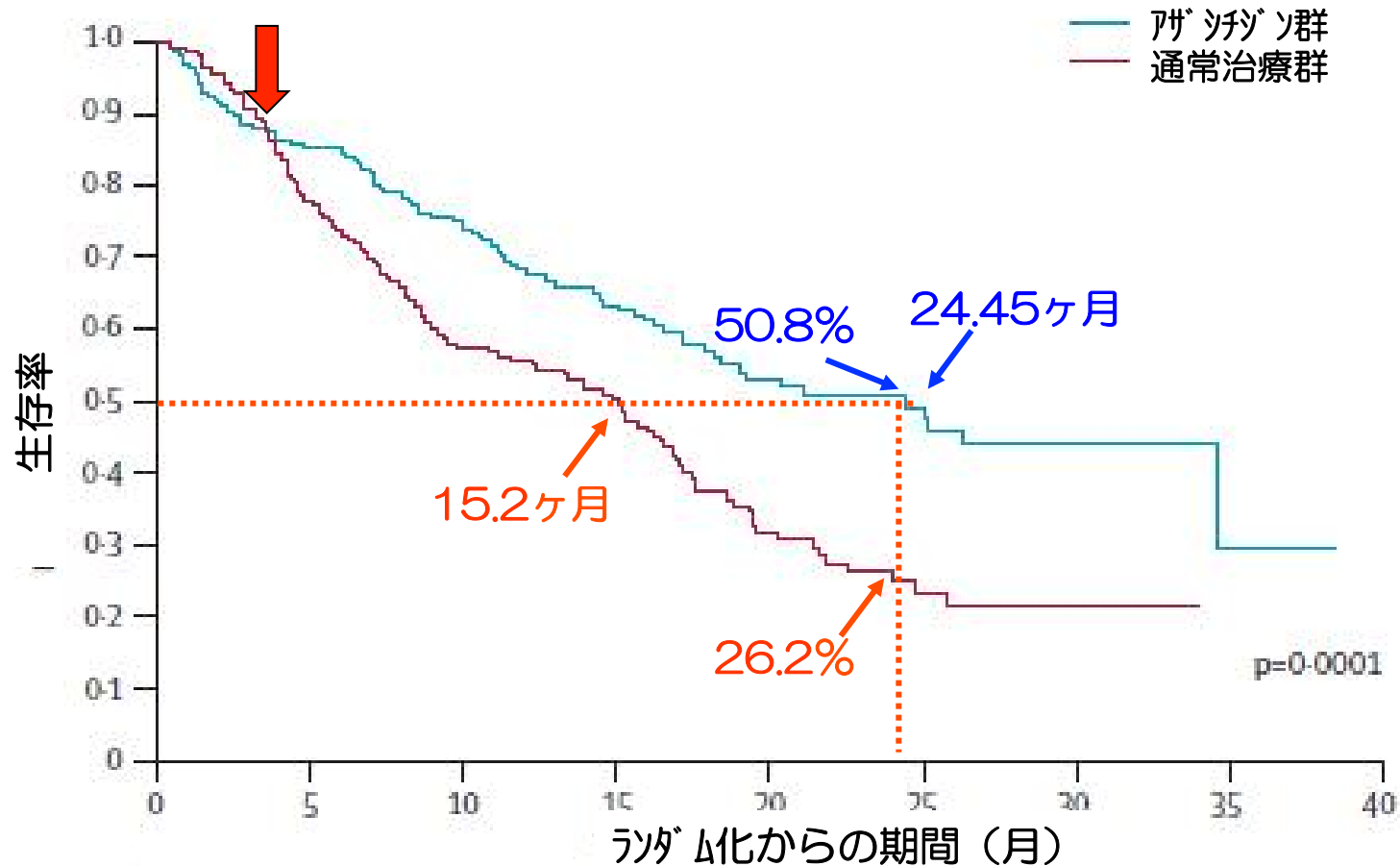
地固め療法: Ara-C (100-200 mg/m²/日、day3-7)
+ アトサクリン (day1-2)

1コ-入の寛解導入療法及び最大2コ-入の地固め療法

通常治療群

追跡期間は最終被験者ランダム化から一年間とした

AZA-001試験 生存曲線



生存期間中央値は、AZA-001群（24.5ヶ月）は通常治療群（15.0ヶ月）と比較して、統計的有意差をもって高かった（ $p=0.0001$ ）。

2年間生存率は、AZA-001群（50.8%）は通常治療群（26.2%）と比較して、約2倍の改善を認めた（統計的有意差あり、 $p<0.0001$ ）。

治療効果判定基準（CALGB）

完全寛解 (CR)	骨髄	芽球<5%
	末梢血	芽球0% Hb $\geq$ 13.3(m), 11.7(f)g/dL PLT $\geq$ 14 $\times$ 10 ⁴ / μ L ANC $\geq$ 1,800/ μ L WBC $\geq$ 4,300/ μ L
部分寛解 (PR)	骨髄	芽球が投与前値の $\geq$ 50%減少（RA, RARSは規定なし）
	末梢血	芽球0% WBC, Hb, PLTの $\geq$ 50%回復（投与前異常値の場合）
病勢の安定（SD）		CR, PR, Improvement, DPに該当しない
寛解後再発		CR $\rightarrow$ 芽球>5% PR $\rightarrow$ 芽球>30% RA, RARS, CMMLの改善例が以下の1つ以上を満たす ・2系統の血球の投与前レベルへの減少 ・輸血依存
増悪（DP）		RA, RARS 芽球 $\geq$ 15% RAEB 芽球25% RAEB-T 芽球30% CMML 投与前芽球<5% $\rightarrow$ $\geq$ 15%
血液学的改善		CR, PR基準に達しないが、末梢血の1系統異常で $\geq$ 50%の回復又は赤血球/血小板輸血の $\geq$ 50%減少のいずれかが4週間以上持続

CR, PRは4週間以上の持続を必要とする。

	総合評価 (358症例)		
	アザチジン (179症例)	通常治療 (179症例)	p値
血液学的寛解			
全寛解 (CR + PR)	51症例 (29%)	← 21症例 (12%)	0.0001
完全寛解 (CR)	30症例 (17%)	14症例 (8%)	0.015
部分寛解 (PR)	21症例 (12%)	7症例 (4%)	0.0094
血液学的改善			
全改善	87/177症例 (49%)	← 51/178症例 (29%)	<0.0001
貧血の回復	62/157症例 (40%)	17/160症例 (11%)	<0.0001
血小板の回復	46/141症例 (33%)	18/129症例 (14%)	0.0003
好中球の回復	25/131症例 (19%)	20/111症例 (18%)	0.87

高リスクMDSに対しアザシチジン治療は通常治療と比較して、生存期間を延長させ、AMLへの移行リスクを低減させた。

- アザシチジンは通常治療より9.4ヶ月生存期間（中央値）を延長させ、2年生存率は約2倍になった。
- アザシチジンは、IPSSに基づく良好核型、中間核型、不良核型すべての症例に対して生存期間を延長させた。特に不良核型である7番染色体異常を持つ症例に対しても、生存期間を改善させた。
- 生存期間の延長は、アザシチジン治療3ヶ月後（**3サイクル目**）から観察された。アザシチジン治療サイクル中央値は9サイクルであり、長期治療が効果をもたらす傾向があった。
- アザシチジン群は、通常治療群の中の支持療法に比較すると、血球減少の頻度が高かったが感染症数は低かった。

アザシチジンの特徴および有用性

1. DNAメチル化阻害作用および殺細胞作用を示す。
2. MDSの自然経過を改善することができる
 - 高リスクMDS患者に対し、従来の治療（支持療法、化学療法）と比べて、**AMLへの移行を遅らせかつ生存期間を延長**することができる。
 - MDS患者の生命予後に影響を及ぼす**血液学的寛解**に導くことができる。
3. 血球減少改善効果を有し、QOLを改善する。
 - MDS患者の血球減少を改善して、**血液学的改善**に導くことができる。
また輸血回数を減少させ、**輸血依存性状況を改善**することができる。
4. 良好な安全性プロファイリングを有し、長期投与が可能である。
 - 有害事象としては、**血液障害**（好中球減少症、血小板減少症、貧血）、悪心、嘔吐が高頻度に発現するが、いずれも休薬・減量や対症療法などの適切な処理により、臨床管理可能である。