

骨髄不全ガイドライン

廣川 誠

Key words : Bone marrow failure syndrome, Inherited, Acquired

1. はじめに

骨髄不全症候群 (bone marrow failure syndrome) とは造血幹細胞 (hematopoietic stem cell) の量的・質的減少により血球の減少, 多くは汎血球減少症 (pancytopenia) を呈する造血器疾患であり, stem cell failure と呼ばれることもある¹⁾ (Fig. 1)。造血幹細胞の減少を来す原因としては, 再生不良性貧血に代表される造血幹細胞に対する直接的障害あるいは免疫学的機序による幹細胞の枯渇, 骨髄線維症や有毛細胞白血病に代表される非造血細胞の増殖・浸潤による造血幹細胞の増殖・分化障害, 骨髄異形成症候群などにおける造血幹細胞の遺伝子変異による分化障害がある。

厚生労働省科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」の中の特発性造血障害に関する調査研究班は, 再生不良性貧血, 慢性赤芽球癆, 不応性貧血 (骨髄異形成症候群), 発作性夜間ヘモグロビン尿症, 自己免疫性溶血性貧血, 骨髄線維症, 先天性骨髄不全症候群に関する調査研究を長年にわたって行ってきている。骨髄不全症候群の中には希少疾病が多く含まれ, 高いエビデンスレベルの研究成果を根拠とする診療ガイドラインを作成することが困難であったが, 患者および担当医の道標となることを期待して, 平成 16 年度に小峰光博班長のもとにそれぞれの領域のワーキンググループが結成され, 「診療の参照ガイド」が作成された。平成 22 年度には小澤敬也班長のもとに改訂が行われ²⁾, 特発性造血障害疾患の「診療の参照ガイド」平成 22 年度改訂版として発行された。現在, 黒川峰夫班長のもとでさらに改訂作業が行われている。

本稿では, 特発性造血障害に関する調査研究班が作成した特発性造血障害疾患の診療ガイドを踏まえて, 造血

幹細胞の異常に起因する骨髄不全症候群の診断と治療のポイントと最近の知見について概説してみたい。

2. 骨髄不全症候群の病因・病態

1) 先天性骨髄不全症候群の病因

骨髄不全症候群には先天性と後天性がある。先天性骨髄不全症候群には Fanconi 貧血 (Fanconi anemia, FA), 先天性角化不全症 (dyskeratosis congenital, DC), Schwachman-Diamond 症候群 (SD), Diamond-Blackfan 貧血 (Diamond-Blackfan anemia, DBA), congenital dyserythropoietic anemia (CDA), 遺伝性鉄芽球性貧血が含まれている^{3~5)}。先天性骨髄不全症候群の中で最も頻度が高いのは Fanconi 貧血であるが, 非常に稀な疾患であり, 日本で新規に発生する症例は年間 10 例未満と推定されている。Fanconi 貧血は DNA 修復分子をコードする遺伝子の先天性異常によって発症し, FANCA から FANCN まで 13 の責任遺伝子が同定されている³⁾。先天性角化不全症はテロメアの維持機構の障害によって発症し, TERC (telomere RNA component), TERT (telomere reverse transcriptase) 等の遺伝子変異が報告されている³⁾。

2) 後天性骨髄不全症候群の病因

後天性骨髄不全症候群には再生不良性貧血, 慢性赤芽球癆, 不応性貧血 (骨髄異形成症候群), 発作性夜間ヘモグロビン尿症, 骨髄線維症などが含まれる。前述の特発性造血障害に関する調査研究班では, 自己免疫性溶血性貧血も難治性貧血のひとつとして調査研究の対象としている⁶⁾。

再生不良性貧血の病因として, 薬剤や化合物, ウイルス感染症, 自己免疫疾患や移植片対宿主病など原因が明らかな続発性と, 原因を特定できない特発性がある^{7, 8)} (Table 1)。特発性再生不良性貧血において造血幹細胞

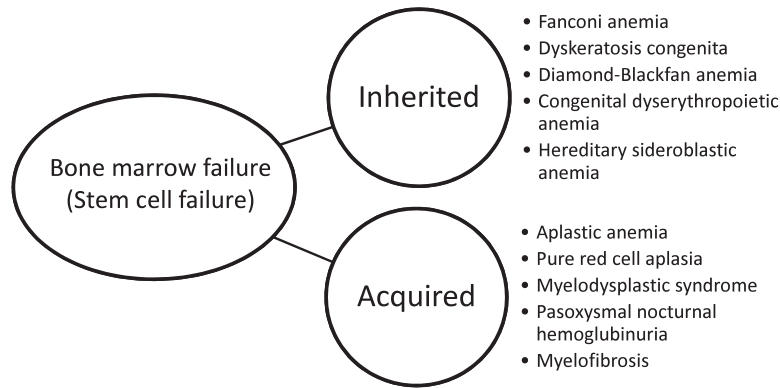


Fig. 1 Classification of bone marrow failure syndrome

Table 1 Major causes of acquired aplastic anemia

1. Idiopathic
2. Secondary
Drugs
Toxic chemicals
Radiation
Pregnancy
3. Special type
Post-hepatic aplastic anemia
Aplastic anemia-PNH syndrome

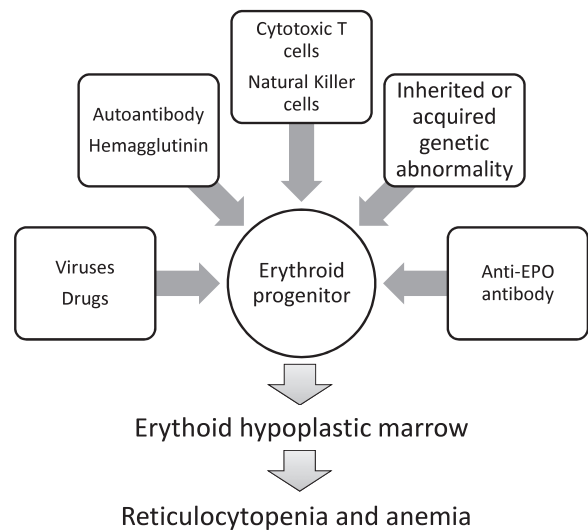


Fig. 2 Pathogenesis of pure red cell aplasia

が減少するメカニズムとして、造血幹細胞自身の遺伝子異常によるものと免疫学的機序による造血幹細胞の障害の2つが推定されているが、造血幹細胞の発現する抗原を認識する細胞傷害性T細胞と造血抑制性サイトカインによる免疫学的機序によるとの考え方が優勢である^{9, 10}。

赤芽球癆の病因は多様である⁵⁾ (Fig. 2)。先天性赤芽球癆としてDiamond-Blackfan貧血が知られており、リボゾーム蛋白をコードする遺伝子変異にもとづくハプロ不全がその原因のひとつであると考えられている^{11, 12)}。成人に発症する赤芽球癆のほとんどは後天性である。後天性赤芽球癆の発症メカニズムとして、薬剤やウイルスなどによる造血障害、赤血球系前駆細胞に対する自己抗体や不適合血球凝集素による抗体依存性細胞障害、細胞傷害性リンパ球による赤血球系前駆細胞の破壊、遺伝子変異による赤血球系前駆細胞の増殖・分化異常、抗エリスロポエチン抗体による内因性エリスロポエチン機能不全などがある¹³⁾。

骨髄異形成症候群は造血幹細胞における遺伝子変異の蓄積により発症するクローン性造血器疾患であり、血球減少、無効造血、急性骨髄性白血病への進展リスクで特

徴づけられる。骨髄異形成症候群における遺伝子変異は多様であり、染色体異常が検出されるのは約半数の症例である¹⁴⁾。高速シーケンサーの導入により骨髄異形成症候群におけるゲノム解析が進み、全エクソンシーケンシングによりRNAスプライシングに関与する遺伝子の異常が高率にみられることが、東京大学を始めとする複数の研究グループから報告されている^{15~17)}。

発作性夜間ヘモグロビン尿症の病因は造血幹細胞のPIG-A (phosphatidylinositolglycan-class A) 遺伝子の後天的変異によるGPIアンカー蛋白の欠損である^{18, 19)}。補体の活性化抑制因子であるCD55 (decay-accelerating factor, DAF) およびCD59はGPIアンカー蛋白であり、これらが欠損することにより補体介在性の溶血が起こる。発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床的特徴は血管内溶血、血栓症および骨髄不全の3つである。造血不全の発症メカニズムは補体非依存性で、免疫学的機序が推定されているが、詳細はまだ不明である^{20~22)}。造血幹細

胞に発現する ULBP や MICA/B などのストレス蛋白を認識する NKG2D 受容体を介した機序が報告されている^{23,24}。PNH クローンの増殖寿命のためであると推測する研究者もいる²⁵。

原発性骨髄線維症は本態性血小板血症、真性多血症とともに骨髄増殖性疾患 (myeloproliferative neoplasms) に分類され、チロシンキナーゼである JAK2 の変異を共通に有している²⁶。しかしながら、JAK2 の変異のみでは骨髄増殖性疾患を発症せず、TET2 (tet methylcytosine dioxygenase 2) や EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) などの変異の関与が必要であると推定されている²⁷。骨髄の線維化はクローナルに増殖した造血細胞が骨髄間質細胞に作用して線維化を誘導するサイトカインを産生することによって起こると考えられている²⁸。

3. 骨髄不全症候群の診断と鑑別診断

骨髄不全症候群が疑われたときに行うべき検査は、血算、網赤血球数、末梢血塗沫標本の鏡見、骨髄穿刺および骨髄生検、骨髄細胞の染色体分析、フローサイトメトリーによる赤血球あるいは好中球の GPI アンカー蛋白 (CD55, CD59) の発現解析、血清ビタミン B12・葉酸値、肝機能検査、血清ハプトグロビン値、肝炎ウイルス検査、EBV および HIV 抗体検査、抗核抗体・抗 DNA 抗体、胸部 X 線検査、腹部超音波検査などである^{6,29}。小児や青年期に発症した再生不良性貧血をみた場合には Fanconi 貧血を除外するため、末梢血リンパ球を用いた染色体断裂性試験を行う (Table 2)。

4. 再生不良性貧血の診断と治療

1) 診断

特発性造血障害に関する調査研究班は平成 22 年度に再生不良性貧血の診断基準改訂を行った。主な改訂点は、血球減少の基準をそれまでの汎血球減少症 (3 系統

の減少) から少なくとも 2 系統以上の血球減少としたことである。その理由は、再生不良性貧血は必ずしも汎血球減少症で発症するわけではなく、血小板減少と貧血のみで発症する再生不良性貧血は少なくないからであり、国際的な診断基準も 2 系統以上の血球減少と定義されている²⁹。

骨髄穿刺および骨髄生検により造血細胞の減少が認められるが、これらの検査で評価できる骨髄は一部であるため、胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を確認する必要が望ましい⁸。

再生不良性貧血との鑑別がしばしば問題になる疾患は骨髄異形成症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、有毛細胞白血病、Fanconi 貧血である。骨髄異形成症候群のなかで芽球の少ない RCUD (refractory cytopenia with unilineage dysplasia), RCMD (refractory cytopenia with multilineage dysplasia), ICUS (idiopathic cytopenia of undetermined significance) は特に再生不良性貧血との鑑別が困難なことがあり、これらの疾患が疑われる症例において巨核球増加を伴わない血小板減少が強い場合には、再生不良性貧血と同じ免疫病態と考えて臨床的な対応を考える³⁰。最近中尾らは血清トロンボポエチン (thrombopoietin, TPO) 値が骨髄異形成症候群と再生不良性貧血の鑑別に有用であり、血清 TPO レベルが 300 pg/ml 未満であれば再生不良性貧血はほぼ否定的であることを報告した³¹。

再生不良性貧血と骨髄不全型の発作性夜間ヘモグロビン尿症との鑑別は、GPI アンカー蛋白欠損赤血球 (PNH 型血球) が 1% 以上、網赤血球の増加 (10 万/ μ l 以上)、LDH の著増 (600 U/l 以上)、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン低値など溶血所見が見られる場合には発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断する。有毛細胞白血病は本邦において発生頻度の少ない疾患であるが、脾腫、骨髄生検における細網線維の増加がみられたときに

Table 2 Procedures for the differential diagnosis of bone marrow failure syndrome

1. Complete blood cell counts and reticulocytes count
2. Blood smear examination
3. Bone marrow aspirate and bone marrow biopsy, including cytogenetics
4. Flow cytometry for GPI-anchored proteins (CD55/CD59 or FLAER)
5. Liver function tests
6. Haptoglobin
7. Vitamin B12 and folic acid
8. Viral studies for Hepatitis A, B and C, EBV, HIV
9. Anti-nuclear antibody and anti-DNA antibody
10. Chest X-ray and abdominal ultrasound scan
11. Magnetic resonance imaging (MRI) study of bone marrow, if necessary
12. Chromosomal breakage analysis, if necessary

はフローサイトメトリーにより CD20+, CD22+, CD11c+, CD103+, CD25+, CD10-, CD5- の表面形質を有するリンパ球の有無について検索する³²⁾。

2) 治療

再生不良性貧血の治療方針は重症度と年齢、HLA 一致同胞の有無をもとに決定する。定期的な輸血を必要としない stage 1 (軽症) および stage 2 (中等症) に対する治療は、血球減少が進行せず、血小板数が 5 万/ μ l 以上で安定していれば、経過観察が原則である。血球減少が進行するか、血小板減少数が 5 万/ μ l 以下の場合には、シクロスポリン (軽症・中等症では保険適応外) または酢酸メテノロン (プリモボラン) を投与する。PNH 型血球の存在など免疫病態を疑わせる所見があれば、シクロスポリンの投与をより積極的に考慮しても良い。重症度が stage 3 (やや重症) 以上の再生不良性貧血に対する治療は、40 歳未満で HLA 一致同胞のいない患者および 40 歳以上の患者では、ATG (antithymocyte globulin) とシクロスポリンの併用療法が原則である。免疫抑制療法施行後 6 ヶ月を経過しても無効の場合には、再度免疫抑制療法を試みるか同種骨髄移植を考慮する。40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者では骨髄移植を行うのが原則であるが、骨髄移植を希望しない場合には ATG とシクロスポリンの併用療法を行う^{30, 33)}。

日本で使用可能な ATG 製剤はウサギ由来のサイモグロブリンとゼットブリンである。ウマ由来 ATG 製剤であるリンフォグロブリンは 2008 年に製造中止になったため、本邦ではウマ由来 ATG を使うことができなくなった。ウサギ ATG とウマ ATG の優劣に関する前方視的研究は、米国 NIH が行ったサイモグロブリンとウマ ATG (ATGAM) の比較試験しかない³⁴⁾。治療後 6 ヶ月目における奏効率はウサギ ATG が 37%であったのに対して、ウマ ATG が 68%と高く、生存率も勝っていた。EBMT のワーキンググループはサイモグロブリンとシクロスポリンの併用療法第二相試験を行い、マッチドペア分析によりウマ ATG (リンフォグロブリン) とウサギ ATG の治療成績の比較を行っている。その結果、2 年生存率および移植によらない生存率ともにウマ ATG がウサギ ATG より優れていた³⁵⁾。

ATG 療法後 1~2 ヶ月間はリンパ球減少による真菌、ニューモシスチス、水痘帯状ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウイルスの再活性化を来しやすいので、これらに対するモニタリングおよび予防が必要である³⁶⁾。特に、サイモグロブリンはウマ ATG (リンフォグロブリン) より免疫抑制作用が強く、EBV 関連リンパ増殖性疾患の発症が報告されている。

再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植に用いる

移植片は骨髄が推奨される。その理由は、HLA 一致同胞から末梢血幹細胞移植を受けた患者では骨髄移植を受けた患者に較べて慢性 GVHD の増加と生存率の低下がみられることが EBMTR および CIBMTR の解析結果から明らかとなり³⁷⁾、本邦においても血縁ドナーからの骨髄移植が最も高い生存率を示しているからである³⁸⁾。HLA 一致同胞からの移植における至適前処置はまだ定まっていないが、30 歳未満で輸血回数の少ない患者ではシクロホスファミド 200 mg/kg+サイモグロブリン 2.5~5.0 mg/kg が、30 歳以上の患者においてはフルダラビン+減量シクロホスファミド+サイモグロブリンが推奨されている³⁰⁾。

免疫抑制療法に難反応性の再生不良性貧血に対して TPO アゴニストであるエルトロンボパグが有効であったことが最近米国 NIH のグループから報告された³⁹⁾。本邦ではまだ保険適応外であり、その有効性については今後の研究成果を待ちたい。

5. 慢性赤芽球癆の診断と治療

1) 診断

特発性造血障害に関する調査研究班は平成 16 年度に赤芽球癆の診断基準を作成した。診断プロセスは、末梢血液学的検査および骨髄の形態学的検査所見に基づく赤芽球癆の診断と、病因・病型診断のための検査手順から構成されている⁴⁰⁾。病因診断が重要である理由は、特発性慢性赤芽球癆と基礎疾患の治療を行っても貧血の改善がみられない慢性赤芽球癆に対して免疫抑制療法が適応となるからである。

網赤血球数の著減は特徴的であり、通常 1%未満である。貧血の発症に先行する感染症の有無と薬剤服用歴の情報は極めて重要である。もし、被疑薬があれば中止ないしは他剤へ変更し、約 1 ヶ月間経過観察する。その理由は薬剤や感染症による赤芽球癆は通常 3 週間以内に貧血は改善するからである。ただし、抗エリスロポエチン抗体による赤芽球癆の自然寛解は期待し難い^{41, 42)}。ヒトパルボウイルス B19 の初感染による急性赤芽球癆は通常 self-limited であるが、HIV 感染症や臓器移植後あるいは化学療法後など免疫不全状態にある場合には、ヒトパルボウイルス B19 の感染が持続することがある。したがって、慢性赤芽球癆においてもヒトパルボウイルス B19 の DNA 検査を行うことが推奨される⁴³⁾。

日本の後天性慢性赤芽球癆の病因として多いものは、特発性 (39%)、胸腺腫関連 (23%)、大顆粒リンパ球性白血病を含むリンパ増殖性疾患 (14%)、自己免疫疾患 (10%) である⁴⁴⁾。後天性慢性赤芽球癆の多くは中高年に発症するが、妊娠可能年齢の女性が赤芽球癆と診断された場合、妊娠の有無を確認すべきである⁴⁵⁾。ABO ma-

for 不適合ドナーからの同種造血幹細胞移植後赤芽球癆が発症することが知られているが⁴⁶⁾、特発性造血障害班と日本造血細胞移植学会との共同による全国調査の結果、赤芽球癆に対する治療介入が赤血球系造血の回復に有効であるとする証拠が得られなかったことが最近報告された⁴⁷⁾。

2) 治療

診断初期の治療方針として、赤芽球癆の診断がついたら被疑薬は中止する。中止が困難な薬剤は他の薬剤に変更する。貧血が高度で、日常生活が障害されている場合には赤血球輸血を行う。赤芽球癆の診断から1ヵ月が経過しても貧血が自然軽快せず、かつ基礎疾患の治療を行っても貧血が改善しない場合には、免疫抑制薬の使用を考慮する^{43, 48)}。前述のように、抗エリスロポエチン抗体による赤芽球癆は薬剤を中止しても自然軽快することは期待できず、何らかの免疫抑制薬が必要であるとされている⁴⁹⁾。合成エリスロポエチン受容体リガンドである Hematide はエリスロポエチンとペプチド相同性を持たず、抗エリスロポエチン抗体によって中和されないため、抗エリスロポエチン産生による腎不全患者の赤芽球癆の治療薬として期待されている⁵⁰⁾。

特発性赤芽球癆、胸腺腫関連赤芽球癆、大顆粒リンパ球関連赤芽球癆に対してシクロスポリン、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミドなどの薬剤が選択される。特発性造血障害に関する調査研究班が行った研究成果により、特発性赤芽球癆および胸腺腫関連赤芽球癆に対する第一選択薬は、現時点においては特に禁忌がない限り、シクロスポリンであると考えられる^{44, 51, 52)}。

特発性赤芽球癆、胸腺腫関連赤芽球癆および大顆粒リンパ球白血病関連赤芽球癆の多くの症例において、免疫抑制薬による寛解維持療法が必要であることが古くから知られている^{53~55)}。寛解維持療法に最適な免疫抑制薬は結論が得られていないが、シクロホスファミドの長期投与にともなう二次がんリスクの上昇、副腎皮質ステロイドの長期投与にともなう糖代謝異常、骨粗鬆症および骨折リスクの増大、易感染性が問題となる。シクロスポリンは腎障害や感染に留意する必要があるが、寛解維持効果は強力であるため、現時点においては寛解維持療法として最も推奨される薬剤であると考えられる。

基礎疾患の治療が赤芽球癆の改善に有効であることが報告されている疾患として、悪性リンパ腫、持続性ヒトパルボウイルス B19 感染症、疾患ではないが妊娠に合併する赤芽球癆がある。悪性リンパ腫の診断と赤芽球癆の診断が同時の場合と異時の場合があり、同時発症例においては、リンパ腫に対する有効な化学療法は赤芽球癆の改善に寄与すること、また赤芽球癆に対する寛解維持

療法は不要であることが明らかにされた⁵⁶⁾。免疫不全状態で発症した持続性ヒトパルボウイルス B19 感染症に関連する赤芽球癆に対して、静注用 γ グロブリン製剤が有効であることが報告されている^{57, 58)}。妊娠に伴う赤芽球癆の発症メカニズムは明らかにされていないが、分娩後自然軽快することが多い⁴⁵⁾。

6. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断と治療

1) 診断

1 系統以上の血球減少と、骨髄塗抹標本における異形成または骨髄異形成症候群が推測される染色体異常の存在によって骨髄異形成症候群と診断される。急性骨髄性白血病と区別するために、末梢血および骨髄の芽球比率は 30% 未満 (WHO 分類は 20% 未満) であることが必須である。また、FAB 分類で骨髄異形成症候群に含まれていた慢性骨髄単球性白血病は、WHO 分類では MDS/MPN (myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms) に分類されたため、末梢血単球数は $1,000/\mu\text{l}$ であることが必要である^{14, 59)}。骨髄異形成症候群で認められる染色体異常は +8, -7 あるいは del(7q), -5 あるいは del(5q), del(20q), -Y, i(17q) などである。

WHO 分類では骨髄異形成症候群は 7 つの病型に細分化され、RCUD (refractory cytopenia with unilineage dysplasia), RARS (refractory anemia with ring sideroblasts), RCMD (refractory cytopenia with multilineage dysplasia), RAEB (refractory anemia with excess blasts)-1, RAEB-2, MDS-U (myelodysplastic syndrome-unclassifiable), MDS with isolated del(5q) に分類される¹⁴⁾。芽球の増加や染色体異常がみられない場合、形態学的異形成のみで骨髄異形成症候群と診断するためには、1 系統で 10% 以上の細胞に異形成を認めることが必要である。もし 1 系統で 10% 未満の細胞に異形成を認めるが、芽球の増加や染色体異常を証明できないときは、ICUS (idiopathic cytopenia of undetermined significance) と診断される。

骨髄異形成症候群の予後予測システムとして、診断時の骨髄芽球比率、染色体核型および血球減少の系統数を予後因子とする IPSS (international prognostic scoring system) が最初に作成された⁶⁰⁾。その後、WHO 分類に基づく形態学的分類と染色体核型、赤血球輸血依存性を予後因子とする WPSS (WHO classification-based prognostic scoring system) が提唱され⁶¹⁾、さらに IPSS を基礎として血球減少の程度を考慮に入れた予後予測モデル IPSS-R (revised IPSS) が提唱された⁶²⁾。本予後予測システムの臨床的有用性については今後検証が必要と考えられる。

2) 治療

骨髄異形成症候群の治療方針は IPSS によるリスク分類と患者年齢により決定される。IPSS 分類の low/intermediate-1 を低リスク群、intermediate-2/high を高リスク群として患者を層別化し治療法を決定する⁶³⁾。

低リスク群骨髄異形成症候群は急性骨髄性白血病への進展リスクが低く、骨髄不全への対策が中心となる。血球減少が軽度で無症状の場合には経過観察する。輸血依存状態にある 5q-症候群ではレナリドミドが有効である⁶⁴⁻⁶⁶⁾。ATG あるいはシクロスポリンによる免疫抑制療法が低リスク骨髄異形成症候群の一部に有効であり、若年者、HLA-DR15 の存在、骨髄低形成、PNH 型血球の存在と相関することが報告されている^{67, 68)}。脱メチル化薬のアザシチジンは低リスク群骨髄異形成症候群患者の一部に血球減少を改善する効果があることが報告されているが⁶⁹⁾、生存期間延長効果は明らかにされておらず、その適応は慎重になされるべきである。若年者で高度の輸血依存性あるいは感染症を繰り返す症例では同種造血幹細胞移植の適応を検討すべきである。

高リスク群骨髄異形成症候群の予後は極めて不良であるため、若年者では同種造血幹細胞移植を施行する。若年者で、染色体異常、performance status、罹病期間などの予後不良因子が無い場合には強力化学療法が奏効することがあるので、同種造血幹細胞移植が行えない場合には考慮する。アザシチジンは高リスク骨髄異形成症候群患者の生存期間を延長することが報告されている⁷⁰⁾。

7. 発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断と治療

1) 診断

血管内溶血による貧血と黄疸、肉眼的ヘモグロビン尿、静脈血栓症、骨髄不全による出血傾向や易感染性から本疾患を疑う。フローサイトメトリーにより GPI アンカー型膜蛋白の欠損血球 (PNH タイプ血球) の存在を証明する。PNH タイプ血球の証明にはこれまで抗 CD55 抗体および抗 CD59 抗体が用いられてきたが、細胞表面上の GPI アンカー型膜蛋白に特異的に結合する遺伝子組み換えアエロリジンと呼ばれる蛍光細菌蛋白を使った FLAER (fluorescent-labeled inactive toxin aerolysin) 法も開発されている⁷¹⁾。PNH タイプ血球の割合は 1%以上という目安が平成 22 年度に改訂された診断基準に記載された⁷²⁾。

発作性夜間ヘモグロビン尿症には血管内溶血を主たる症状とする古典的 PNH と骨髄不全型 PNH、そしてそれらの混合型 PNH の 3 つの病型があり、古典的 PNH および骨髄不全型 PNH のそれぞれに重症度分類が定義されている。再生不良性貧血、骨髄異形成症候群および骨髄線維症などの骨髄不全症では、PNH タイプ血球が検

出されることがあるが、これらは発作性夜間ヘモグロビン尿症とは区別する。溶血所見は PNH タイプ血球が 1~10%あれば認められることが多いとされている。

2) 治療

発作性夜間ヘモグロビン尿症の根本的な治療は同種造血幹細胞移植であるが、明確な適応基準はなく、多くの場合、血管内溶血、骨髄不全、血栓症に対する治療が主体となる。溶血発作に対して副腎皮質ステロイドやハプトグロビンの投与、輸血、輸液などが行われる。慢性の溶血に対してヒト化抗 C5 単クローン抗体であるエクリズマブが有効であり⁷³⁻⁷⁵⁾、血栓症予防効果も期待されることが明らかとなった⁷⁶⁾。エクリズマブにより長期間補体の活性化が抑制されると髄膜炎菌感染症のリスクが高くなるので、エクリズマブの投与開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種することが推奨されている。エクリズマブの長期投与により PNH タイプ赤血球膜状に補体 C3 が蓄積し、血管外溶血が顕在化するという課題が最近指摘されている⁷⁷⁾。骨髄不全に対して再生不良性貧血に準じた治療が行われる。急性期血栓症に対してヘパリンによる抗凝固療法、組み換え型組織プラスミノゲンアクチベーターを用いた血栓溶解療法を考慮し、予防としてワルファリンの投与を検討する⁷²⁾。

8. 骨髄線維症の診断と治療

1) 診断

原発性骨髄線維症の診断は、骨髄における巨核球と顆粒球系細胞の増加および反応性の骨髄線維化、JAK2 や MPL 遺伝子変異の存在、慢性骨髄性白血病、真性多血症、骨髄異形成症候群など他の骨髄系腫瘍の除外によってなされる。JAK2V617F 変異は原発性骨髄線維症の約半数に認められる。MPL の変異が検出されるのは 10%未満である。原発性骨髄線維症の予後予測モデルとして、フランスの Dupriez らによる Lille 分類⁷⁸⁾、International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) による IPSS 分類⁷⁹⁾、dynamic IPSS (DIPSS)⁸⁰⁾、age-adjusted DIPSS⁸¹⁾などがある。特発性造血障害に関する調査研究班においても、下田らを中心として予後予測モデルの作成が行われている。

2) 治療

原発性骨髄線維症の予後を改善する薬物療法はまだ開発されていない。低リスク群では経過観察あるいは支持療法が主体となる。中間リスク群および高リスク群では比較的年齢が若く、適切なドナーが存在する場合には同種造血幹細胞移植の適応を検討する^{30, 82, 83)}。薬物療法として蛋白同化ホルモン、ハイドロキシウレア、メルファ

ラン、サリドマイドなどの報告があるが、すべて保険適用外である。原発性骨髄線維症の約半数に JAK2 変異がみられることから、JAK2 阻害薬の開発が進んでいる^{84~86}。またサリドマイドの誘導体であるポマリドマイドが貧血の改善に有効であったことが報告されている⁸⁷。

9. 先天性骨髄不全症群の診断と治療

1) 診断

先天性骨髄不全症候群には汎血球減少症を来たす Fanconi 貧血、先天性角化不全症および Schwachman-Diamond 症候群と、1 系統の血球減少を来たす Diamond-Blackfan 貧血、congenital dyserythropoietic anemia (CDA) および遺伝性鉄芽球性貧血が含まれる^{3,4}。特徴的な外表奇形を伴うことから、従来臨床的診断が行われてきたが、多くの疾患において遺伝子診断が可能になってきていること、新規に発生する患者は極めて少数であることから、日本小児血液学会による中央診断システムが把握した先天性骨髄不全症候群疑診例については、当該施設に遺伝子診断が可能な研究施設を紹介する事業が行われている⁸⁸。

Fanconi 貧血を疑った場合には、末梢血リンパ球を用いてマイトマイシシン C やジエポキシブタンなどの DNA 架橋剤を添加した染色体断裂試験や、ウエスタンブロット法による FANCD2 のモノユビキチン化の確認を行い、遺伝子診断により確定する。先天性角化不全症を疑った場合には、末梢血を用いて Flow-FISH またはサザンブロッティングによる血球のテロメア長を測定し^{88,89}、テロメア長の著明な短縮が証明されれば診断が確定する。既知の遺伝子異常は約半数にみられる。Diamond-Blackfan 貧血は乳児の網赤血球減少を伴う大球性貧血あるいは正球性貧血、骨髄における赤芽球前駆細胞の消失、身体奇形の合併により疑い、赤血球 ADA 活性の上昇により transient erythroblastopenia of childhood (TEC) と鑑別する。本邦において既知のリボゾーム蛋白の遺伝子異常が証明されるのは約 30% である⁹⁰。

2) 治療

Fanconi 貧血および重度の先天性角化症にともなう骨髄不全に対する根治的治療は同種造血幹細胞移植である。Fanconi 貧血患者においては通常の骨髄破壊的前処置は毒性が強いため、フルダラビンを含む治療強度減弱レジメンの開発が行われており、先天性角化症に対する移植前処置も骨髄非破壊的レジメンが推奨されている^{91~93}。Diamond-Blackfan 貧血において副腎皮質ステロイドが約 80% の症例で有効であることが知られているが、作用機序は不明である^{88,94}。

10. 輸血後鉄過剰症の診断と治療

1) 診断

定期的な赤血球輸血が必要な状態になると、輸血後鉄過剰症のリスクが増大する⁹⁵。鉄の沈着を起こしやすい臓器は、肝臓、心臓、内分泌腺および皮膚である。臓器障害のメカニズムはトランスフェリン非結合型鉄が細胞内に入り、Fenton 反応により強力な酸化作用を有するヒドロキシラジカルを産生するためであると考えられている⁹⁶。特発性造血障害に関する調査研究班が作成した輸血後鉄過剰症の診療ガイドでは、月に 2 単位以上の赤血球輸血が 6 ヶ月間以上にわたって必要になった状態を輸血依存と定義している⁹⁷。輸血後鉄過剰症の診断は、総赤血球輸血量が 20 単位以上、かつ血清フェリチン値が 500 ng/ml 以上になった場合になされる。

2) 治療

輸血後鉄過剰症において、総赤血球輸血量が 40 単位以上となり、連続する 2 回の測定で血清フェリチン値が 1,000 ng/ml を超えた場合に鉄キレート療法を開始することが推奨されている^{97,98}。過去に赤血球輸血が行われたが、現時点で輸血依存状態にない場合や、輸血とは関係なく血清フェリチン値が高値を示す合併症がある場合には、鉄キレート療法を開始すべきかどうか慎重に判断する。鉄キレート療法によって、肝臓や心臓に沈着した過剰鉄が減少することや⁹⁹、輸血依存性低リスク骨髄異形成症候群において鉄キレート療法が予後を改善することが報告されている¹⁰⁰。

おわりに

骨髄不全症候群の病因・病態、診断、治療について概説した。不応性貧血（骨髄異形成症候群）は人口の高齢化を背景としてその発症数は増加していると推定されるが、その他は希少疾病である。診断と治療の最適化を求めて前方視的・後方視的研究を小規模の研究グループが実施することは困難であり、その意味で特発性造血障害に関する調査研究班が果たしてきた役割は極めて大きい。今後も引き続き、高いエビデンスレベルの研究成果を根拠とする骨髄不全症候群診療ガイドラインの作成が期待される。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Schrier SL. Aplastic anemia: Pathogenesis; clinical manifesta-

- tions; and diagnosis. UpToDate (<http://www.uptodate.com/contents/aplastic-anemia-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>). Accessed 2013 May 6.
- 2) 小澤敬也 (編集). 特発性造血障害疾患の「診療の参照ガイド」(平成 22 年度改訂版). 東京, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害調査研究班 (研究代表者 小澤敬也); 2011.
 - 3) Shimamura A, Alter BP. Inherited aplastic anemia syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. eds. Wintrobe's clinical hematology. 12th Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1173-1184.
 - 4) Wickramasinghe SN, Glader B. Congenital dyserythropoietic anemias. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. eds. Wintrobe's clinical hematology. 12th Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1212-1220.
 - 5) Dessypris EN, Lipton JM. Red cell aplasia. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. eds. Wintrobe's clinical hematology. 12th Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1196-1211.
 - 6) 亀崎豊美, 梶井英治. 自己免疫性溶血性貧血. 「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会 (編集). 難治性貧血の診療ガイド: 特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 東京, 南江堂; 2011: 131-170.
 - 7) Brodsky RA. Acquired aplastic anemia. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. eds. Wintrobe's clinical hematology. 12th Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1185-1195.
 - 8) 中尾眞二. 再生不良性貧血. 「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会 (編集). 難治性貧血の診療ガイド: 特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 東京, 南江堂; 2011: 1-30.
 - 9) Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006; **108**: 2509-2519.
 - 10) 中尾眞二. 骨髄不全の病因と病態 再生不良性貧血. 日内会誌. 2012; **101**: 1882-1890.
 - 11) Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. Nat Genet. 1999; **21**: 169-175.
 - 12) Lipton JM, Ellis SR. Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis. Hematol Oncol Clin North Am. 2009; **23**: 261-282.
 - 13) 廣川誠, 澤田賢一. 診断と治療 赤芽球癆. 日内会誌. 2012; **101**: 1937-1944.
 - 14) Brunning R, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition, Lyon, IARC Press; 2008: 88-93.
 - 15) Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature. 2011; **478**: 64-69.
 - 16) Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium and of the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative. Clinical significance of *SF3B1* mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood. 2011; **118**: 6239-6246.
 - 17) Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the *U2AF1* splicing factor in myelodysplastic syndromes. Nat Genet. 2011; **44**: 53-57.
 - 18) Miyata T, Yamada N, Iida Y, et al. Abnormalities of *PIG-A* transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1994; **330**: 249-255.
 - 19) Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the *PIG-A* gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell. 1993; **73**: 703-711.
 - 20) Kawaguchi T, Nakakuma H. New insights into molecular pathogenesis of bone marrow failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Int J Hematol. 2007; **86**: 27-32.
 - 21) Shichishima T, Okamoto M, Ikeda K, et al. HLA class II haplotype and quantitation of WT1 RNA in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2002; **100**: 22-28.
 - 22) Gargiulo L, Papaioannou M, Sica M, et al. Glycosylphosphatidylinositol-specific, CD1d-restricted T cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013; **121**: 2753-2761.
 - 23) Hanaoka N, Kawaguchi T, Horikawa K, Nagakura S, Mitsuya H, Nakakuma H. Immunoselection by natural killer cells of *PIGA* mutant cells missing stress-inducible ULBP. Blood. 2006; **107**: 1184-1191.
 - 24) Hanaoka N, Nakakuma H, Horikawa K, et al. NKG2D-mediated immunity underlying paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and related bone marrow failure syndromes. Br J Haematol. 2009; **146**: 538-545.
 - 25) Nishimura Ji J, Hirota T, Kanakura Y, et al. Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2002; **99**: 2748-2751.
 - 26) Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005; **365**: 1054-1061.
 - 27) Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in *TET2* in myeloid cancers. N Engl J Med. 2009; **360**: 2289-2301.
 - 28) Chagraoui H, Komura E, Tulliez M, Giraudier S, Vainchenker W, Wendling F. Prominent role of TGF- β 1 in thrombopoietin-induced myelofibrosis in mice. Blood. 2002; **100**: 3495-3503.
 - 29) Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and

- management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009; **147**: 43-70.
- 30) 竹中克斗, 下田和哉, 赤司浩一. 骨髓線維症. 「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会 (編集). 難治性貧血の診療ガイド: 特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 東京, 南江堂; 2011: 171-194.
- 31) Seiki Y, Sasaki Y, Hosokawa K, et al. Increased plasma thrombopoietin levels in patients with myelodysplastic syndrome: a reliable marker for a benign subset of bone marrow failure. *Haematologica.* 2013; **98**: 901-907.
- 32) Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition, Lyon, IARC Press; 2008: 188-190.
- 33) Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012; **120**: 1185-1196.
- 34) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011; **365**: 430-438.
- 35) Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. European Blood and Marrow Transplant Group Severe Aplastic Anaemia Working Party. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood.* 2012; **119**: 5391-5396.
- 36) Scheinberg P, Fischer SH, Li L, et al. Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood.* 2007; **109**: 3219-3224.
- 37) Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood.* 2007; **110**: 1397-1400.
- 38) 日本造血細胞移植学. 平成 24 年度全国調査報告書. 名古屋, 日本造血細胞移植学会データセンター; 2013 (http://www.jshct.com/report_recent/). Accessed June 28, 2013.
- 39) Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012; **367**: 11-19.
- 40) 澤田賢一, 浦部晶夫, 中尾眞二, ほか. 赤芽球癆診療の参照ガイド. *臨血.* 2006; **47**: 316-330.
- 41) Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, et al. Canadian PRCA Focus Group. Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol.* 2004; **15**: 2728-2734.
- 42) Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood.* 2005; **106**: 3343-3347.
- 43) Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol.* 2008; **142**: 505-514.
- 44) Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, et al. PRCA Collaborative Study Group. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica.* 2007; **92**: 1021-1028.
- 45) Choudry MA, Moffett BK, Laber DA. Pure red-cell aplasia secondary to pregnancy, characterization of a syndrome. *Ann Hematol.* 2007; **86**: 233-237.
- 46) Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* Prepublished on April 8, 2013, as DOI 10.1016/j.bbmt.2013.03.018.
- 47) Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, et al. Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; **19**: 1026-1032.
- 48) 澤田賢一, 廣川誠. 赤芽球癆. 「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会 (編集). 難治性貧血の診療ガイド: 特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 東京, 南江堂. 2011: 31-52.
- 49) Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Krüger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet.* 2004; **363**: 1768-1771.
- 50) Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med.* 2009; **361**: 1848-1855.
- 51) Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. PRCA Collaborative Study Group. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica.* 2008; **93**: 27-33.
- 52) Fujishima N, Sawada K, Hirokawa M, et al. Long-term responses and outcomes following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: a Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica.* 2008; **93**: 1555-1559.
- 53) Clark DA, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood.* 1984; **63**: 277-286.
- 54) Lacy MQ, Kurtin PJ, Tefferi A. Pure red cell aplasia: association with large granular lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities. *Blood.* 1996; **87**: 3000-3006.

- 55) Go RS, Li CY, Tefferi A, Phyllyk RL. Acquired pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disease of granular T lymphocytes. *Blood*. 2001; **98**: 483-485.
- 56) Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Am J Hematol*. 2009; **84**: 144-148.
- 57) Song KW, Mollee P, Patterson B, Brien W, Crump M. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2002; **119**: 125-127.
- 58) Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, et al. Groupe d'experts de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2013; **56**: 968-977.
- 59) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982; **51**: 189-199.
- 60) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; **89**: 2079-2088.
- 61) Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007; **25**: 3503-3510.
- 62) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; **120**: 2454-2465.
- 63) 市川幹, 黒川峰夫. 不応性貧血 (骨髓異形成症候群). 「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会 (編集). 難治性貧血の診療ガイド: 特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 東京, 南江堂. 2011: 53-92.
- 64) List A, Dewald G, Bennett J, et al. Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006; **355**: 1456-1465.
- 65) List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2005; **352**: 549-557.
- 66) Harada H, Watanabe M, Suzuki K, et al. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. *Int J Hematol*. 2009; **90**: 353-360.
- 67) Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood*. 2002; **100**: 3897-3902.
- 68) Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol*. 2008; **26**: 2505-2511.
- 69) Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 1850-1856.
- 70) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; **10**: 223-232.
- 71) Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol*. 2000; **114**: 459-466.
- 72) 西村純一, 金倉 謙. 発作性夜間ヘモグロビン尿症. 「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会 (編集). 難治性貧血の診療ガイド: 特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 東京, 南江堂. 2011: 93-130.
- 73) Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; **355**: 1233-1243.
- 74) Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008; **111**: 1840-1847.
- 75) Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *Int J Hematol*. 2011; **93**: 36-46.
- 76) Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; **110**: 4123-4128.
- 77) Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009; **113**: 4094-4100.
- 78) Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996; **88**: 1013-1018.
- 79) Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; **113**: 2895-2901.
- 80) Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, et al. Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 5587-5593.
- 81) Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group

- for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010; **115**: 1703-1708.
- 82) Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013; **88**: 141-150.
- 83) Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011; **117**: 3494-3504.
- 84) Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010; **363**: 1117-1127.
- 85) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2013; **161**: 508-516.
- 86) Pardanani A, Laborde RR, Lasho TL, et al. Safety and efficacy of CYT387, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *Leukemia*. 2013; **27**: 1322-1327.
- 87) Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 4563-4569.
- 88) 小島勢二. 先天性骨髄不全症候群. 「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会 (編集). 難治性貧血の診療ガイド: 特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 東京, 南江堂. 2011: 195-236.
- 89) Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, Lansdorp PM. Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). *Nat Protoc*. 2006; **1**: 2365-2376.
- 90) Konno Y, Toki T, Tandai S, et al. Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica*. 2010; **95**: 1293-1299.
- 91) Guardiola P, Kurre P, Vlad A, et al. Effective graft-versus-leukaemia effect after allogeneic stem cell transplantation using reduced-intensity preparative regimens in Fanconi anaemia patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2003; **122**: 806-809.
- 92) Bitan M, Or R, Shapira MY, et al. Fludarabine-based reduced intensity conditioning for stem cell transplantation of Fanconi anemia patients from fully matched related and unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; **12**: 712-718.
- 93) Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H, et al. Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. *Int J Hematol*. 2012; **95**: 675-679.
- 94) Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2010; **116**: 3715-3723.
- 95) Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol*. 2007; **78**: 487-494.
- 96) Piga A, Longo F, Duca L, et al. High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *Am J Hematol*. 2009; **84**: 29-33.
- 97) 鈴木隆浩. 輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法. 「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会 (編集). 難治性貧血の診療ガイド: 特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 東京, 南江堂. 2011: 237-245.
- 98) Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol*. 2008; **88**: 30-35.
- 99) Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*. 2011; **364**: 146-156.
- 100) Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM. *Leuk Res*. 2010; **34**: 864-870.