岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

Immunosuppressive therapy for myelodysplastic syndrome: efficacy of methylprednisolone pulse therapy with or without cyclosporin A

メタデータ	言語: eng
	出版者:
	公開日: 2008-02-22
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 山田, 俊樹
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/14889

[48]

氏　名（本籍）　山　田　俊　樹　（岐阜県）
学位の種類　博　士（医学）
学位授与番号　乙第　1383　号
学位授与日付　平成　15　年　10　月　22　日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当
学位論文題目　Immunosuppressive therapy for myelodysplastic syndrome: efficacy of methylprednisolone pulse therapy with or without cyclosporin A
審査委員　（主査）教授　森　脇　久　隆
（副査）教授　近　藤　直　実　　教授　高　見　　剛

論文内容の要旨

骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome；MDS)は，造血幹細胞自体の異常による無効造血とそれに伴う血球減少により特徴づけられる疾患で，造血幹細胞移植以外には根治療法はなく，化学療法のほかビタミンD3，レチノイン酸，インターフェロンなどを用いる分化誘導療法が試みられているものの満足のいく結果は得られていない。芽球増加のない不応性貧血(refractory anemia；RA)に対しては成分輸血などの補充療法が主となっているのが現状である。今回われわれは，MDS，特に芽球増加の少ないRAと一部のRA with excess of blasts (RAEB)，chronic myelomonocytic leukemia (CMMoL)を対象として免疫抑制療法を行い，その効果を検討した。

研究方法と結果

対象は，1993年2月から1999年1月までに当科にて経験したMDSのうち，末梢血中の芽球が5%未満，骨髄中の芽球が10%未満でかつ進行性の血球減少を認めた18例で，年齢は48-87歳(中央値66.5歳)，男女比は8：10であった。MDSのFAB分類に基づく病型は，RA 10例，RAEB 6例，CMMoL 2例であった。18例中骨髄低形成例がRA 4例 RAEB 2例の計6例に，myelofibrosis(MF)合併例が4例に，染色体異常例が8例にみられた。観察期間中央値は，全症例で16か月(3-60か月)，生存例で31か月(16-60か月)であった。

免疫抑制療法としては，ステロイドパルス療法はmethylprednisolone 1g/日を3日間点滴静注，その後prednisoloneを経口投与し漸減した。シクロスポリン(CsA)療法は4-5mg/kgを2分割で経口投与し，トラフ濃度により適宜増減した。ステロイドパルス療法単独で治療を行った症例が12例，ステロイドパルス療法にCsA療法を併用した症例が6例であった。

18例中6例(33.3%)に血球の回復および輸血依存からの離脱などの治療効果を認めた。治療効果発現は治療開始後1-3か月にみられ，CRが1例，PRが2例，MRが3例であった。MDSの病期別ではRA 10例中3例，RAEB 6例中2例，CMMoL 2例中1例に，治療法別ではステロイドパルス療法単独群12例中4例，CsA療法との併用群6例中2例に治療効果を認めた。骨髄低形成例では6例中1例のみに治療効果を認めるも，MF合併例は全例無効であった。染色体異常を認めた8例中3例に治療効果を認め，認めない症例に比し有効率に有意差はなかった。治療効果の持続期間は4-59か月(中央値14か月)で，有効例6例中3例が4-15か月で再び輸血依存の状態となった。これら再燃例3例はRAEB 2例，CMMoL 1例であり，RAの有効例3例では観察期間中には再燃を認めなかった。全18例中4例が治療開始後4-13か月で白血化し，そのうち1例は有効例であった。白血化した4例を含めた11例が免疫抑制療法後に死亡している。有効例と無効例の背景因子には有意差は認めなかったが，有効例は無効例に比し生存

率が有意に高かった。また，有効例においては，治療前後での平均ヘモグロビン濃度の有意な上昇を認めるとともに，無効例に比し輸血必要量の有意な減少が観察された。

副作用については，併用療法を行った1例が治療開始3か月後に肺炎にて死亡したが，その他の症例では治療の中止を強いられるような重篤な副作用はみられなかった。また，数例にステロイドパルス療法による耐糖能障害を認めるも，肝・腎機能障害などは認めなかった。

なお，近年再生不良性貧血およびMDSにおいてCsAの治療効果と関連するとされるHLA-DRB1 1501について，本研究においても有効例2例を含む計4例について検討したが，いずれの症例でも認められず，MDSに対するステロイドパルス療法とHLA-DRB1 1501の関連性に関しては，本研究では確認できなかった。

結語

ステロイドパルス単独療法およびCsA併用による免疫抑制療法は，芽球の少ないMDS症例の一部に有効である。将来，他の免疫抑制剤の併用やその適応症例の特定など，さらなる検討が望まれる。

論文審査の結果の要旨

申請者　山田俊樹は，MDSの一部にステロイドパルス単独療法およびCsA併用による免疫抑制療法が有効であることを証明した。本研究の成果は，MDSの治療に一つの新しい知見をもたらすものであり，臨床血液学の進展をはかる上で少なからず寄与すると考える。

［主論文公表誌］

Immunosuppressive therapy for myelodysplastic syndrome: efficacy of methylprednisolone pulse therapy with or without cyclosporin A.

J Cancer Res Clin Oncol. 129, 485-491 (2003).