

# 小動物の骨髄異形成症候群 (MDS) における診断 および治療法の検討

*Diagnostic and therapeutic investigations in myelodysplastic syndromes of small animal*

久末正晴, 土屋 亮, 山田隆紹

麻布大学・獣医学部 内科学第二研究室

Masaharu Hisaue, Ryo Tsuchiya, and Takatsugu Yamada

Laboratory of Internal Medicine II Veterinary Medicine, Azabu University

**Abstract.** Myelodysplastic Syndromes (MDS) is a pre-leukemic disorder characterized by cytopenia including myeloid, erythroid and platelet cell lineage, and the progression of acute myeloid leukemia are often seen. Recently, the reports describe about canine MDS are increasing, and the disease is thought as one of the important cause in canine hematological disorders, however the appropriate diagnosis and effective therapeutic protocol have been unclear. In the present study, we analyzed the hematological abnormalities of 9 canine MDS cases and estimated the therapeutic response of vitamin K2, which was capable to induce the differentiation of leukemic cells. Hematological abnormalities, including pancytopenia (2 cases), bi-cytopenia (3 cases), and a cytopenia (4 case) were indicated. In the erythroid cell lineage, megaroblastic changes and abnormal shape of nuclei were seen, and myeloid cell showed the dysplastic feature including ring shaped nuclei, unequal division of nuclei, hyposegmentation, and the dysplasia of platelet was including micromegakaryocyte and dwarf megakaryocyte.

The therapy of these MDS dogs was carried out by vitamin K2, prednisolone cyclosporine A, human placenta extract, and antibiotics, 4 of 9 dogs were treated by vitamin K2 and other 5 dogs were treated by vitamin K2 plus other medicine. The response of therapy was estimated by using standard human criteria of MDS therapy response described by World Health Organization. Five of 9 dogs (63 %) showed obvious hematological improvement, and 4 of 5 dogs with therapeutic response were treated by only vitamin K2. There was no symptom due to side effect of vitamin K2 in these dogs during therapy. These results of hematological feature indicated that the hematological abnormalities and dysplasia of canine MDS were similar to that of human and cat, and that vitamin K2 might be one of the new effective agent to treat canine MDS.

## 1. 【目 的】

骨髄異形成症候群 (以下 MDS) は、ヒトおよびイヌネコに認められる造血器疾患であり、病態として骨髄は正～過形成で造血細胞は十分にありながら、末梢血では白血球、赤血球、および血小板の血球減少が認められる<sup>1-6)</sup>。また、本疾患は血球減少症の

治療が困難であり、高頻度に急性骨髄性白血病 (AML) へ移行することから前白血病段階であるとされている<sup>2,7)</sup>。一般的には、ネコに多い疾患で罹患動物の多くでネコ白血病ウイルス (FeLV) の感染が認められる<sup>2,3,9)</sup>。しかしながら、最近ではネコの症例は減少傾向にあり、イヌでの発生が多く認められるようになってきた。ネコでは、MDS の血液所見において

いくつかの報告があるが、イヌにおいてはほとんどなされておらず、詳細な解析が必要である<sup>2,8,9)</sup>。さらに、イヌにおいてもMDSの有効な治療薬はないため予後は悪く、早急な治療法の確立が望まれている。近年、ビタミンK2が白血病細胞において成熟細胞の分化誘導作用が報告され、実際に人のMDS患者においてもその有効性が認められている<sup>10-14)</sup>。このような状況を踏まえて、我々はイヌのMDS症例の血液異常に関する検討およびビタミンK2によるイヌのMDSの治療効果の検討を行った。

## 2. 【方 法】

### (1) 症例

今回、平成12年9月～平成17年9月の間、麻布大学動物病院においてMDSと診断されたイヌ9例であった。犬種はラブラドルレトリバー3例、ミニチュアシュナウザー2例、ウェリッシュコーギー1例、トイプードル1例、ジャーマンシェパード1例、ミニチュアダックスフント1例で、性別は雄5例、雌3例、避妊雌1例で年齢は3歳～12歳であった。症例の主訴は、貧血（可視粘膜蒼白、頻脈）、元気食欲の低下、発熱、出血性の下痢、血尿など様々で、中には無症状で血液検査時に偶然血球減少が確認されたものもあった。

### (2) 診断

症例のすべては骨髓検査を実施し、MDSの診断を行った。MDSの診断はJainらの報告に準じて行われ、①骨髓芽球比率が30%未満、②顆粒球、赤血球およ

び血小板系の細胞において、2系統以上に異形成が認められる、③骨髓の異形成を発生させるような薬物の投与歴、抗癌剤および放射線治療の前歴がないという条件を満たすものとした<sup>1)</sup>。MDSの病型の再分類は、ヒト医学領域におけるMDSの病型分類（FAB分類）を基に行い、末梢血および骨髓細胞の芽球比率および特殊染色の所見から、RA, RARS, RAEB, RAEB in T, CMMLの5病型に分類した<sup>7)</sup>。

### (3) 治療と効果判定

治療には、原則として骨髓細胞の分化誘導薬であるビタミンK2（Menatetrenone, エーザイ）を1 mg/kg, 連日経口投与した。また、本薬剤にて十分な効果が得られなかった場合や、他の疾患を伴っていた場合にはプレドニゾロンの投与を追加した。また症例3および9には、骨髓低形成の所見が認められたため、上記治療にサイクロスポリンA（CysA, 5 mg/kg）を追加した。また、症例9では骨髓の繊維化が認められたため、ヒト胎盤抽出液の投与を実施した。症例は、すべて感染予防のため抗生物質の投与を行った。

治療反応は、血液学的治療効果はWHOが報告したヒトの治療効果の判定基準に準じ、赤血球、好中球、血小板、それぞれの治療反応について評価を行った（Table 1）<sup>15)</sup>。

治療開始後、最低二ヶ月間これらの効果が持続した場合、血液学的に改善があったと評価した。

Table.1. The criteria of hematological response

	Prior to therapy	After therapy
Erythroid	major response Hb $\leq$ 11g/dl	Increase more than 2g/dl, or independence of transfusion
	minor response Hb $\leq$ 11g/dl	Increase more than 1~2g/dl, or the amount of transfusion decrease (>50%)
Myeloid	major response neutrophil $\leq$ 1500/ $\mu$ l	Increase more than 2 time hold, or more than 500/ $\mu$ l
	minor response neutrophil $\leq$ 1500/ $\mu$ l	Increase more than 2 time hold and less than 500/ $\mu$ l
Platelet	major response platelet $\leq$ 100x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	Increase more than 30x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l, or independence of platelet transfusion
	minor response platelet $\leq$ 100x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	Increase more than 2 time hold, or more than 10x10 <sup>3</sup> ~30x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l.

3. 【結果と考察】

血液異常は、汎血球減少が2例、2系統の減少が3例、1系統の減少が4例であった (Table 2)。貧血が最も多く認められ、次いで血小板減少、白血球減少が認められるという傾向は、人および猫のMDSと極めて類似するものであった。赤血球系細胞の異形成所見として核の断片化、巨赤芽球様変化、核型不整などが認められ、さらに顆粒球系細胞では、輪状核好中球、左右非対称性の核分裂像、好中球の低分葉化、血小板系では微小巨核球や小型巨核球が比較的高頻度に認められた (Table 3)。これらの所見は、人および猫の所見と一致するものであったが、猫のMDSに比べてその出現頻度は少ない傾向であった<sup>2,8)</sup>。

また、ビタミンK2の臨床治験では治療は全ての症例にビタミンK2と抗生物質を投与し、血球減少症に用いた薬剤がビタミンK2単独であったものは5例であり、残りの3例は治療経過中にプレドニゾン、シクロスポリンA、ヒト胎盤製剤等を用いた。血液学的治療効果はWHOが報告したヒトの治療効果の判定基準に準じ、赤血球、好中球、血小板、それぞれの治療反応について評価を行なった<sup>15)</sup>。その結果、9例中5例において血球減少の見られた系統のすべてあるいはいずれかに改善効果が認められた (Table 4)。また治療中、全ての症例においてビタミ

ンK2による副作用と考えられる症状は認められなかった。

以上の結果から、イヌのMDSの血液異常および異形成所見は、人および猫のMDSと極めて類似するものであることが明らかとなった。また骨髓の異形成所見は、人や猫のMDSで認められているものと同様の所見が認められたが、その出現頻度は必ずしも高くなく、今後症例を重ねて詳細に検討する必要があると思われた。今回の調査でMDSと診断された犬9例に対し、ビタミンK2を投与したところ、9例中5例の、約63%において血球減少の改善が認められた。

Table 3. The findings of dysplasia

Erythroid	
Nuclear fragmentation	5 (56%)
Abnormal shape of nuclei	4 (44%)
Megaroblastoid change	3 (33%)
Multi-nuclei	1 (11%)
Myeloid	
Hyposegmentation	4 (44%)
Ring-shaped nuclei	4 (44%)
Pseudo-pelger Huet anomaly	3 (33%)
Unequal division of nuclei	3 (33%)
Peroxidase negative neutrophil	1 (11%)
Platelet	
Micromegakaryocyte	3 (33%)
Large platelet	3 (33%)
Dwarf megakaryocyte	2 (22%)

Table 2. Findings of hematological examination and therapy

No	Hematological examination			The number of cytopenia	Subtype	Therapy
	Hb (%)	Neutrophil (x10 <sup>2</sup> /μl)	PLT (x10 <sup>4</sup> /μl)			
1	13.1	4.2	16.0	2	RAEB	VK2、Pred、AMPC
2	8.7	96.7	6.58	2	RA	VK2、AMPC
3	7.4	14.3	4.55	3	RA	VK2、Pred、CysA、ERFX
4	8.6	14.8	8.53	3	RA	VK2、ERFX
5	7.0	62.4	20.6	1	RAEB	VK2、CEZ
6	16.2	2.61	22.2	1	RA	VK2、ERFX
7	8.2	169	0.08	2	RAEB	VK2、AMPC
8	5.4	143	63.3	1	RA	VK2、Pred、MINO
9	6.2	69.5	47.3	1	RA	VK2、Pred、CysA、Placent extract (human) AMPC

Table 4. The results of vitamin K2 therapy

No	MDS subtype	The response of treatment			The number of cytopenia prior to therapy	The number of lineage to response
		Erythroid	Myeloid	Platelet		
1	RAEB	→※	↑	NR	2	1
2	RA	NR	→※	NR	2	0
3	RA	NR	NR	NR	3	0
4	RA	↑	↑	↑	3	3
5	RAEB	↑	→※	→※	1	1
6	RA	↑	NR	→※	2	1
7	RAEB	↑	→※	↑	2	2
8	RA	NR	→※	→※	1	0
9	RA	NR	→※	→※	1	0
		4/8 (50%)	2/4 (50%)	2/5 (40%)	5/9 (56%)	

また反応のあった5例中4例はビタミンK2単独での効果が得られたものと思われた。この治療効果に加えて、本薬剤は治療経過中、副作用を示さず、さらに費用も安価であることから、今後MDSの新規の有力な方法であることが見出された。

しかしながら、今回の調査対象数は小規模であり、本治療が無効であった例もあることから、今後、症例数を重ねた上で、本薬剤の有効性についてのさらなる検討が必要であると思われた。

#### 4. 【要 約】

骨髓異形成症候群 (MDS) は、白血球、赤血球および血小板の血球減少が認められ、さらに高頻度に急性白血病への進行が認められる前白血病段階の疾患である。しかしながら、犬のMDSにおける診断および治療法についてはまだ明らかとなっていないことが多い。そこで我々はMDSと診断されたイヌ9例について血液異常について検討を行ない、さらに近年白血病細胞の分化誘導薬として期待されているビタミンK2の治療効果を血液学的に評価した。血液異常は、汎血球減少が2例、2系統の減少が3例、1系統の減少が4例であった。赤血球系細胞の異形成所見として核の断片化、巨赤芽球様変化、核型不整といったものが認められ、さらに顆粒球系細胞では、輪状核好中球、左右非対称性の核分裂像、好中球の低分葉化、血小板系では、微小巨核球や小型巨核球

が比較的高頻度に認められた。これらの所見は、人および猫の所見と一致するものであった。

また、治療については、ビタミンK2単独で治療を行った症例は5例で、残りの4例は治療経過中にプレドニゾロン、シクロスポリンA、ヒト胎盤製剤等を用いた。血液学的治療効果はWHOが報告したヒトの治療効果の判定基準に準じ、赤血球、好中球、血小板、それぞれの治療反応について評価を行なった。その結果、MDSの犬9例に対し5例(約63%)において血球減少の改善が認められた。また反応のあった5例中4例はビタミンK2単独での効果が確認された。また治療中、全ての症例においてビタミンK2による副作用と考えられる症状は認められなかった。以上の結果から、イヌのMDSの血液異常および異形成所見は、人および猫のMDSと極めて類似するものであった。また、今回の調査でビタミンK2がMDSの犬に対しMDSの新規の治療薬としての可能性が見出された。

#### 文 献

- 1) Jain NC, Blue JT, and Grindem CB, et al. Vet Clin Pathol; 20(3): 63-82, 1991.
- 2) Hisasue M, Okayama H, and Okayama T, et al. J Vet Intern Med; 15(5): 471-7, 2001.
- 3) Hisasue M, Nishigaki K, and Katae H, et al. J Vet Med Sci; 62(10): 1059-65, 2000.
- 4) Fujino Y, Tezuka K, and Hisasue M, et al. Vet Rec;

- 153(1): 25-7, 2003.
- 5) Weiss DJ. *J Vet Intern Med*; 19(2): 147-54, 2005.
  - 6) Weiss DJ, and Smith SA. *J Vet Intern Med*; 14(5): 491-4, 2000.
  - 7) Bennett JM, Catovsky D, and Daniel MT, et al. *Br J Haematol*; 51(2): 189-99, 1982.
  - 8) Shimoda T, Shiranaga N, and Mashita T, et al. *J Vet Med Sci*; 62(1): 59-64, 2000.
  - 9) Miyamoto T, Horie T, and Shimada T et al. *J Am Anim Hosp Assoc*; 35(6): 475-81, 1999.
  - 10) Yaguchi M, Miyazawa K, and Otawa M, et al. *Leukemia*; 12(9): 1392-7, 1998.
  - 11) Nishimaki J, Miyazawa K, and Yaguchi M, et al. *Leukemia*; 13(9): 1399-405, 1999.
  - 12) Takami A, Nakao S, and Ontachi Y, et al. *Int J Hematol*; 69(1): 24-6, 1999.
  - 13) Miyazawa K, Nishimaki J, and Ohyashiki et al. *Leukemia*; 14(6): 1156-7, 2000.
  - 14) Takami A, Asakura H, and Nakao S. *Ann Hematol*; 81(1): 16-9, 2002.
  - 15) Cheson BD, Bennett JM, and Kantarjian H et al, World Health Organization (WHO) international working group. *Blood*; 96(12): 3671-4, 2000.