

透析患者の骨髄異形成症候群（MDS）と サイトカイン療法

脇本直樹

埼玉医科大学血液内科

key words : 骨髄異形成症候群, サイトカイン療法, ESA 製剤, ダルベポエチン, エポエチンベータベゴル

要 旨

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome; MDS）は造血幹細胞のレベルで生じた遺伝子異常によって起こる腫瘍性疾患であるが、高齢者に好発し難治性である。透析患者に MDS を合併した場合は非透析患者の場合と同様に、高リスク群と低リスク群に層別化したうえで診療方針が決定される。低リスク MDS 合併の透析患者ではサイトカイン療法が考慮されるが、最適なエリスロポエチン受容体作動薬（erythropoiesis-stimulating agent; ESA）の種類と投与法はまだ確立しているとは言えない。透析患者に MDS を合併し、ESA 製剤の有用性を報告した症例は数少なく、断定的結論は得られていないが、これまでの報告から類推すると、長時間作用型 ESA 製剤に利がありそうであり、症例の蓄積が必要である。

はじめに

我が国の透析導入患者の平均年齢は 69.40 歳であり、年々上昇傾向にある¹⁾。このような透析人口の高齢化は、高齢者に多い疾患を合併する土壌となる。MDS は、多発性骨髄腫とともに高齢者に多く発生する造血器疾患であり、多発性骨髄腫ほどではないにせよ、透析患者に時にみられ、貧血を増悪させる原因となりうるため、注意を要する。このような状況に鑑み、透析患者に MDS を合併した時の注意点、診断法および治療法について概説する。

1 MDS の病態

MDS は、造血幹細胞のレベルで生じた遺伝子異常によって起こるクローン性疾患であり、造血器腫瘍のひとつである。その結果として、

- ① 造血細胞の異形成（形態学的異常）
- ② 無効造血による血球減少
- ③ 前白血病状態（ある頻度で急性白血病に移行する）

という特徴を有する。欧米の疫学研究では、有病率は人口 10 万人あたり 3 人と推計されており、発症年齢の中央値は 70 歳である。厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班の全国調査によると、わが国における有病率は 1991 年の時点では 10 万人あたり 2.7 人であるが、人口の高齢化や診断法の向上によって次第に増加傾向にある。

診断時の臨床症状の多くは血球減少に基づくもので、特異的なものはない。血球減少の程度にもよるが、貧血症状に加えて、皮膚・粘膜の点状出血や鼻出血などの出血症状がみられる。白血球あるいは好中球は減少が著しければ感染症のリスクが増し、肺炎や敗血症をきたしやすくなるが、異形成を伴う好中球は貪食能、殺菌能の低下を伴い、必ずしも好中球が減少していても、患者は易感染状態にあると考えられる。身体所見では、急性白血病へ進展しつつある例では脾腫を認めることがあるが、それ以外の患者では貧血と出血症状以外に特異的な所見をみることは稀である。

血液検査では、血球減少に加えて末梢血の各血球形

態異常がみられることがある。すなわち、好中球の顆粒減少、偽ペルゲル核異常 (pseudo Pelger-Huët anomaly) などが顕微鏡により検出される。ときには末梢血中に小型巨核球や幼若好中球 (芽球を含む)、赤芽球などが観察されることもある。生化学検査では特異的なものはないが、急性白血病へ進展しつつある例では血清 LDH の増加 (LDH₃ 優位) が認められる。骨髓検査では、先述した好中球系の形態異常や小型巨核球に加え、赤芽球系にも異常が認められる。

2 MDS の診断と病型分類

確定診断のためには骨髓検査が必須である。表 1^{※1)} に厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班が策

定した平成 28 年度改訂の MDS (不応性貧血) 診断基準を示す。

この基準では、必須基準で急性骨髄性白血病や慢性骨髄単球性白血病などの他の造血器腫瘍や非造血器腫瘍を除外したうえで、骨髓塗抹標本上の血球異形成の確認と MDS 特有の染色体異常の検索を求めている。注意すべきことは、骨髓異形成を骨髓穿刺検査による塗抹標本の観察に供することであり、骨髓生検標本では十分な異形成の確認はできない。

MDS で高頻度に変異がみられる遺伝子として SF3B1, TET2, SRSF2, ASXL1, DNMT3A, RUNX1, U2AF1, TP53, EZH2 があげられるが、これらの後天的なクローン変異は健常高齢者でも認められることが

表 1 不応性貧血 (骨髓異形成症候群) の診断基準
(厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班 (平成 28 年度改訂))

1. 臨床所見として、慢性貧血を主とするが、ときに出血傾向、発熱を認める。症状を欠くこともある。
 2. 末梢血で、1 血球系以上の持続的な血球減少を認めるが、骨髓異形成症候群 (不応性貧血) の診断の際の血球減少とは、成人で、ヘモグロビン濃度 13 g/dL 未満 (男性) または 12 g/dL 未満 (女性)、好中球数 1,800/μL 未満、血小板数 15 万/μL 未満を指す。特に 1 系統のみで、軽度の血球減少 [10 g/dL < Hb < 13 g/dL (男性) / 10 g/dL < Hb < 12 g/dL (女性)、1,500/μL < 好中球数 < 1,800/μL、10 万/μL < 血小板数 < 15 万/μL] の場合には、これが骨髓異形成症候群 (不応性貧血) に由来するかどうかを慎重に判断する必要がある。
 3. 骨髓は正ないし過形成のことが多いが、低形成のこともある。
- A. 必須基準 (FAB 分類では、1), 2) が、WHO 分類では、1)~4) が必須である)
- 1) 末梢血と骨髓の芽球比率が 30% 未満 (WHO 分類では 20% 未満) である。
 - 2) 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が除外できる。
 - 3) 末梢血の単球数が $1 \times 10^9/L$ 未満である。
 - 4) t(8; 21)(q22; q22), t(15; 17)(q22; q12), inv(16)(p13q22) または t(16; 16)(p13; q22) の染色体異常を認めない。
- B. 決定的基準
- 1) 骨髓塗抹標本において異形成が、異形成の程度の区分で Low 以上である。
 - 2) 分染法、または fluorescence in situ hybridization (FISH) 法で骨髓異形成症候群が推測される染色体異常を認める。
- C. 補助基準
- 1) 骨髓異形成症候群で認められる遺伝子変異が証明できる。(例、TET2 遺伝子変異、DNMT3A 遺伝子変異、ASXL1 遺伝子変異、SF3B1 遺伝子変異、TP53 遺伝子変異など)
 - 2) 網羅的ゲノム解析で、ゲノム変異が証明できる。
 - 3) フローサイトメトリーで異常な形質を有する骨髓系細胞が証明できる。

診断に際しては、1., 2., 3. によって骨髓異形成症候群 (不応性貧血) を疑う。

A の必須基準の 1) と 2) (WHO 分類では 1)~4) のすべて) を満たし、B の決定的基準の 1) (WHO 分類では 1) または 2)) を満たした場合、骨髓異形成症候群 (不応性貧血) の診断が確定する。

A の必須基準の 1), 2) (WHO 分類では 1)~4) のすべて) を満たすが、B の決定的基準により、骨髓異形成症候群 (不応性貧血) の診断が確定できない場合あるいは典型的臨床像 (例えば輸血依存性の大球性貧血など) である場合は、可能であれば C の補助基準を適用する。補助基準は骨髓異形成症候群 (不応性貧血)、あるいは骨髓異形成症候群 (不応性貧血) の疑いであることをしめす根拠となる。

補助基準の検査ができない場合や疑診例 (idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) 例を含む) は経過観察をし、適切な観察期間 (通常 6 カ月) での検査を行う。

注 1 ここでの WHO 分類とは、WHO 分類第 4 版改訂版を指す。

注 2 骨髓異形成症候群 (不応性貧血) と診断できるが、骨髓障害をきたす放射線治療や抗腫瘍薬の使用歴がある場合は原発性とししない。

注 3 ヘモグロビン濃度は高齢者の場合は男性 12 g/dL、女性 11 g/dL 程度まで病的意義が明らかでないことがある。また、好中球数には人種差があり日本人の健常人では 1,800/μL 未満が相当数観察され、1,500/μL (程度) までは病的意義が明らかでない可能性がある。さらに、血小板も 10 万/μL (程度) までは病的意義が明らかでないことがある。

注 4 骨髓異形成症候群 (不応性貧血) の末梢血と骨髓の芽球比率は FAB 分類では 30% 未満、WHO 分類では 20% 未満である。

注 5 FAB 分類の慢性骨髄単球性白血病 (CMML) は、WHO 分類では骨髓異形成症候群 (不応性貧血) とししない。

注 6 WHO 分類第 4 版改訂版では、典型的な染色体異常があれば、形態学的異形成が骨髓異形成症候群 (不応性貧血) の診断に必須ではない。

表2 MDSのWHO分類（2017年改訂第4版）

1. 1系統に異形成を伴う骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia, MDS-SLD）
2. 多系統に異形成を伴う骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia, MDS-MLD）
3. 環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts, MDS-RS）
myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts with single lineage dysplasia, MDS-RS-SLD
myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts with multilineage dysplasia, MDS-RS-MLD
4. 単独の del（5q）を伴う骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome with isolated del（5q））
5. 芽球増加を伴う骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome with excess blasts, MDS-EB）
myelodysplastic syndrome with excess blasts 1, MDS-EB1
myelodysplastic syndrome with excess blasts 2, MDS-EB2
6. 分類不能型骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome, unclassifiable, MDS-U）
myelodysplastic syndrome, unclassifiable, with 1% blood blasts
myelodysplastic syndrome, unclassifiable, with single lineage dysplasia and pancytopenia
myelodysplastic syndrome, unclassifiable, based on defining cytogenetic abnormality
7. 小児骨髄異形成症候群（childhood myelodysplastic syndrome）
・小児不応性血球減少症（refractory cytopenia of childhood, RCC）

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds : WHO classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues Revised 4th ed. Lyon, France : IARC Press, 2017; 98-120.

表3 MDSの予後判定のための改訂国際予後スコアリングシステム（IPSS-R）

予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2	3	4
核型	Very Good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very Poor
骨髄芽球比率（%）	≤2	—	>2~<5	—	5~10	>10	—
Hb（g/dL）	≥10	—	8以上 10未満	<8	—	—	—
血小板数（×10 ³ /μL）	≥100	50~<100	<50	—	—	—	—
好中球数（×10 ³ /μL）	≥0.8	<0.8	—	—	—	—	—

あることから、これらMDSに関連した遺伝子変異が存在するだけではMDSの診断には十分でないといわれている。

MDSであることが明らかになったら、病型診断と予後予測が行われる。MDSは多様な病型の総称であり、各病型ごとの治療法や予後が大きく異なる。MDSの病型分類は末梢血および骨髄の芽球比率、環状鉄芽球比率、単球実数、Auer小体の有無から分類するFAB分類が長く用いられてきたが、近年ではこれらに血球減少と異形成の系統数、染色体異常を加味したWHO分類が用いられることが多い。2017年に改訂されたWHO分類第4版²⁾で示された各病型は表2のとおりである。非常に煩雑な分類であるため、ここでは分類のための基準は割愛するが、わが国においても汎用されている。

一方、MDSは免疫病態が強く関与するものや腫瘍としての性質が非常に強いものがあり、前者は免疫抑制薬が奏功する一方、後者は抗腫瘍薬の使用や造血幹細胞移植が選択される。一般的には、急性白血病に移

表4 IPSS-Rによる予後層別化

リスク群	点数
Very low	≤ 1.5
Low	>1.5~3
Intermediate	>3~4.4
High	>4.5~6
Very high	>6

行するリスク因子の多寡によって高リスク群と低リスク群に層別化したうえで治療法の選択が行われる。この層別化に用いられるのが改訂国際予後スコアリングシステム（revised International Prognostic Scoring System; IPSS-R）である（表3,4）³⁾。この予後層別化表でVery lowとLowを低リスク、HighとVery highを高リスク、Intermediateは他の因子を加味して考慮する。こうして分類されたりリスク別に日本血液学会が治療アルゴリズムを作成した⁴⁾。図1に示す通り、低リスク群に対する治療は保存的治療、免疫抑制療法、薬物療法、同種造血幹細胞移植が、高リスク群に対する治療はこれらに加えて多剤併用化学療法が考慮される。

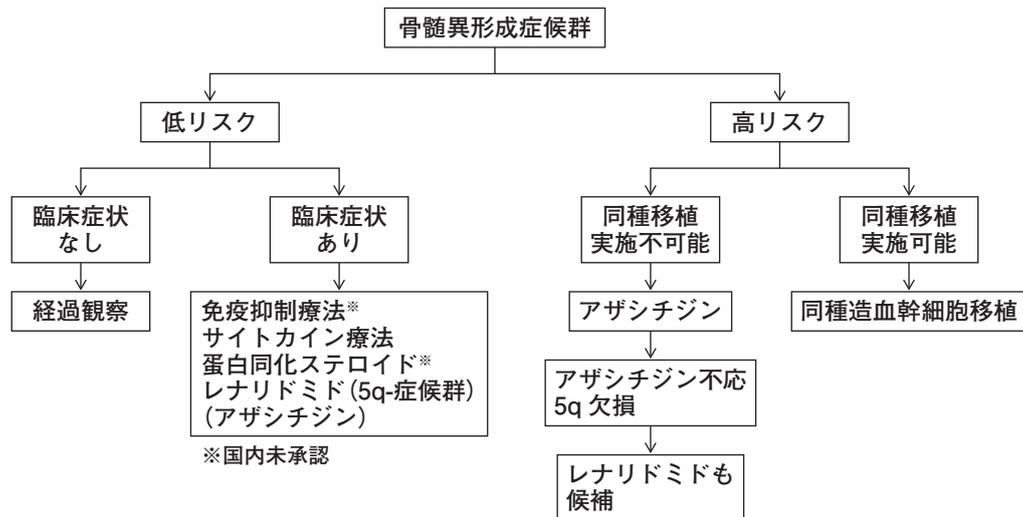


図1 骨髄異形成症候群の治療アルゴリズム

3 MDS に対するサイトカイン療法

低リスク MDS は、原則として血球減少が軽度で自覚症状のない場合は無治療で経過観察する。貧血により息切れ、めまい、頭痛などの症状を有する患者にはヘモグロビン 7~8 g/dL を目安に赤血球輸血を行うが、輸血依存は MDS 患者の生命予後と QOL を悪化させ⁵⁻⁷⁾、鉄過剰による臓器障害も問題になる。

MDS では造血幹細胞のエリスロポエチン感受性低下、相対的減少が貧血の一因と考えられ、ESA による治療が開発された。低リスク MDS に対し、ダルベポエチンアルファ初期投与量を 60, 120, および 240 μ g の 3 群で比較した日本と韓国の共同臨床試験が行われ、240 μ g 投与群で major および minor response が 33.3% に認められた⁸⁾。この結果を踏まえて、2014 年 12 月に MDS の貧血に対するダルベポエチンアルファ 240 μ g 週 1 回の投与が保険承認され、現在、わが国では MDS に対する唯一のサイトカイン療法薬となっている。

ESA 製剤の治療対象については、エリスロポエチンの MDS に対する有効性を検討した 2003 年の論文で、低リスク MDS、血清エリスロポエチン濃度が 500 mIU/mL 未満、輸血必要量 2 単位/月以下の症例に有効率が高かったと報告された⁹⁾。現在、環状鉄芽球性貧血ではない症例で、血清エリスロポエチン濃度が 500 mIU/mL 以下の場合には、ダルベポエチンアルファが適応となっている。

一方、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony

stimulating factor; G-CSF) については、低リスク MDS に対して ESA 製剤と併用投与すると、相加的効果と QOL の改善が認められるとの報告があるが¹⁰⁾、急性骨髄性白血病への進展を促進させる懸念もあり、その使用は慎重にならざるをえない。

4 透析患者における MDS の治療

透析患者における MDS の合併に関する明らかな統計は存在しない。少なくとも、臨床試験が成立するほどの発生数はなく、非透析患者の MDS に対する治療法との差異については明確なものはない。したがって、透析患者における MDS の治療については、非透析患者と同様に低リスク群と高リスク群に分けて検討される。血液透析中の MDS に対して同種造血幹細胞移植を施行し成功したとの症例報告はあるが¹¹⁾、現実的には制約が多いうえに合併症のリスクが高いと考えられ、一般には困難である。透析患者の MDS に対するアザシチジン療法は少数の報告ではあるが、概ね問題なく施行でき、一定の奏功も得られるようである¹²⁻¹⁶⁾。

透析患者における MDS のサイトカイン療法は、やはり少数の報告しかないが、ESA 製剤の種類や投与量の違いによる治療効果について参考になる記述がある。もともと、非透析患者の MDS では ESA 製剤のうちダルベポエチンアルファしか保険適応でないのに対し、透析患者では、すべての ESA 製剤が使用可能であるという点が異なっている (表 5)。また、投与方法・投与量も、透析患者に対するダルベポエチンアルファが、初回が 20 μ g 静脈内投与、維持期および他の ESA 製

表5 各病態とESA製剤の保険適応

	保存期CKD	血液透析	腹膜透析	MDS
エポエチンアルファ	○	○	○	×
エポエチンベータ	○	○	○	×
エポエチンカップ	×	○	○	×
ダルベポエチンアルファ	○	○	○	○
エポエチンベータペゴル	○	○	○	×

剤からの切り替えでは15~60 μg 静脈内投与であるのに対し、MDSでは240 μg 皮下投与である。

調べられる限りでは、透析患者におけるMDSに対してESA製剤が投与された最初の報告は、Ohshimaらが2005年に発表した症例である¹⁷⁾。この報告では、進行性の腎不全に対し、透析導入後に骨髄異形成症候群と診断されたが、エポエチン投与により約6年にもわたって貧血が改善したとしている。2010年には、エポエチンベータで改善がみられなかったMDS合併透析患者のESA製剤をダルベポエチンアルファに切り替えたところ、貧血の改善と輸血量の減少がみられたとの報告がなされた¹⁸⁾。

さらに、エポエチンベータペゴル（continuous erythropoietin receptor activator; CERA）を使用したMDS合併透析患者の症例報告が2件発表された。ひとつは、当初ダルベポエチンアルファで治療されたMDS合併透析患者の貧血改善効果が12カ月後に失われ、CERAに切り替えたところ、再びヘモグロビンの上昇をみたというものであった¹⁹⁾。MDSに対するESA療法中に貧血改善効果が低下し、消失することはしばしば経験されるが、その原因が造血幹細胞のエリスロポエチン感受性低下にあるとすれば、ESA製剤の種類変更によってなぜ効果の回復がみられるのか判然としない。ダルベポエチンアルファ単回皮下投与の半減期である46.73±19.74時間（ネスプ添付文書）に比べてCERA単回皮下投与の半減期は140~154時間（ミルセラ添付文書）と長く、こうした半減期の相違が影響している可能性がある。

もうひとつの論文では、当初エポエチンカップで治療されたMDS合併透析患者に貧血改善効果が乏しかったため、CERAを上乗せ投与したところ、貧血の改善が得られ、輸血依存から離脱した²⁰⁾。この症例では短時間作用型ESA製剤と長時間作用型ESA製剤の相乗効果は必ずしも断定できないが、CERAが50 μg/週と少ない投与量で有効性を得ていること、CERA併用

により血清フェリチン値とトランスフェリン飽和度が低下し、鉄代謝が改善していることからその可能性なしとしない。ただ、短時間作用型ESA製剤と長時間作用型ESA製剤の相乗効果はMDS非合併の透析患者で報告があり^{21~24)}、MDSに対する治療において有用であるというわけではないようである。

おわりに

透析が導入される患者とMDS発症患者の年齢層は概ね一致しており、わが国における急速な人口の高齢化において、今後症例が増えていくことが予想され、まれなことではなくなるかもしれない。低リスクMDS合併の透析患者ではアザシチジン療法などとともにサイトカイン療法が考慮されるが、最適なESA製剤の種類と投与法はまだ確立しているとは言えない。現時点では透析患者にMDSを合併し、ESA製剤の有用性を報告した症例は数少なく、こうした症例におけるESA製剤の使い分けについては、さらなる症例の蓄積が必要である。

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) 政金生人, 谷口正智, 中井 滋, 他: わが国の慢性透析療法の現況. 透析会誌 2018; 51(1): 1-51.
- 2) Hasserjian RP, Orazi A, Brunning RD, et al.: Myelodysplastic syndromes. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2017; 98-106.
- 3) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012; 120(12): 2454-2465.
- 4) 日本血液学会編: 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版. 2018; 145.
- 5) Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al.: Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classi-

- fied according to WHO criteria : a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30) : 7594-7603.
- 6) Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, et al. : Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 121 (2) : 270-274.
 - 7) Caszzola M, Malcovati L : Myelodysplastic syndromes - coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005; 352 (6) : 536-538.
 - 8) Jang JH, Harada H, Shibayama H, et al. : A randomized controlled trial comparing darbepoetin alfa doses in red blood cell transfusion-dependent patients with low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2015; 102 (4) : 401-412.
 - 9) Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. : A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor : significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120 (6) : 1037-1046.
 - 10) Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Braun T, et al. : High response rate and improved exercise capacity and quality of life with a new regimen of darbepoetin alfa with or without filgrastim in lower-risk myelodysplastic syndromes : a phase II study by the GFM. *Ann Hematol* 2013; 92 (5) : 621-631.
 - 11) Choi HS, Kin SY, Lee JH, et al. : Successful allogeneic stem cell transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome with hemodialysis-dependent end-stage renal disease. *Transplantation* 2011; 92 (6) : e28-29.
 - 12) Ham JC, Hoogendijk-van den Akker JM, Verdonck LF : A hemodialysis patient with higher-risk myelodysplastic syndrome treated with standard-dose azacytidine. *Leuk Lymphoma* 2012; 53 (12) : 2521-2522.
 - 13) Guluc S : Azacytidine in an AML patient under hemodialysis. *Onkologie* 2012; 35 (Suppl 6) : 123.
 - 14) Hiraga J, Nishimura H, Kurata H, et al. : A hemodialysis patient with myelodysplastic syndrome treated with azacytidine [abstract]. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 5) : Abstract P1-21-3.
 - 15) 吉弘知恭, 牟田 毅, 青木健一, 他 : 維持透析中の高リスク骨髄異形成症候群における azacytidine の有効性と有害事象. *臨床血液* 2016; 57 (8) : 1004-1010.
 - 16) 尾松 卓, 宇高憲吾, 柴田泰伸, 他 : 腹膜透析中に発症した骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病 (AML-MRC) に対する azacytidine 療法. *臨床血液* 2017; 58 (12) : 2369-2374.
 - 17) Ohshima M, Ubara Y, Tagami T, et al. : Long-term erythropoietin therapy improves response in myelodysplastic syndrome. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2005; 9 (4) : 362-366.
 - 18) 鈴木康紀, 酒井 謙, 大谷隆俊, 他 : ダルベポエチンの積極的使用により輸血量の軽減が得られた骨髄異形成症候群併透析患者の1例. *透析会誌* 2010; 43 (12) : 993-997.
 - 19) Ikenoue T, Naito H, Kitamura T, et al. : Epoetin β pegol (continuous erythropoietin receptor activator, CERA) is another choice for the treatment of anemia in myelodysplastic syndrome : a case report. *J Med Care Rep* 2017; 11 : 296.
 - 20) 友松秀哲, 長町誠嗣, 堀切つぐみ, 他 : 骨髄異形成症候群を発症した血液透析患者へ短時間作用型 ESA とエポエチンベータペゴル併用投与により輸血依存性を離脱した1症例. *透析会誌* 2018; 51 (3) : 235-242.
 - 21) 友松秀哲, 寺本好告, 堀切つぐみ, 他 : 短時間作用型 ESA とエポエチンベータペゴル併用による Hb 変動の抑制効果. *臨床透析* 2015; 31 (3) : 357-361.
 - 22) Ozasa H : Transient combination therapy with continuous erythropoietin receptor activator (CERA) and epoetin kappa for treatment of renal anemia in hemodialysis patients. *Progress Med* 2013; 33 : 599-605.
 - 23) Shimamatsu K : Effect of occasional epoetin use in combination with a stable darbepoetin dosage on anemia management in hemodialysis patients. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014; 6 : 531-535.
 - 24) Shimamatsu K, Inamasu H : A safe and easy introduction of darbepoetin-alpha in patients receiving maintenance hemodialysis and epoetin monotherapy : A "half-and-half" combination therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 2013; 74 : 5-8.

参考 URL

- ‡1) 骨髄異形成症候群の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ「骨髄異形成症候群診療の参照ガイド 平成28年度改訂版」http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H28/04.pdf (2019/5/14)