

# WHO 分類改訂第 4 版 (2017) における 骨髄系腫瘍

## A 序論～骨髄系腫瘍の分類

21 世紀初頭以降, 造血器腫瘍全体の分類は WHO 分類に統合されたといっても過言ではない。造血器腫瘍の WHO 分類は細胞遺伝学的・分子生物学的情報を重視しており, それは疾患

表 1 骨髄系腫瘍の WHO 分類改訂第 4 版 (2017)

<b>Myeloproliferative neoplasms (MPN)</b> Chronic myeloid leukemia (CML), <i>BCR-ABL1</i> -positive Chronic neutrophilic leukemia (CNL) Polycythemia vera (PV) Primary myelofibrosis (PMF) Prefibrotic/early primary myelofibrosis Overt primary myelofibrosis Essential thrombocythemia (ET) Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS) MPN, unclassifiable
<b>Mastocytosis</b> Cutaneous mastocytosis Systemic mastocytosis Mast cell sarcoma
<b>Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and gene rearrangement</b> Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFRA</i> rearrangement Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFRB</i> rearrangement Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>FGFR1</i> rearrangement Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PCM1-JAK2</i>
<b>Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)</b> Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), <i>BCR-ABL1</i> -negative Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) MDS/MPN, unclassifiable
<b>Myelodysplastic syndromes (MDS)</b> MDS with single lineage dysplasia MDS with ring sideroblasts (MDS-RS) MDS-RS and single lineage dysplasia MDS-RS and multilineage dysplasia MDS with multilineage dysplasia MDS with excess blasts MDS with isolated del(5q) MDS, unclassifiable Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood

表 1 つづき

<b>Myeloid neoplasms with germ line predisposition</b>
<b>Acute myeloid leukemia (AML) and related precursor neoplasms</b>
<b>AML with recurrent genetic abnormalities</b>
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
Acute promyelocytic leukemia (APL) with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A-MLL3</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutation of <i>CEBPA</i>
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>
<b>AML with myelodysplasia-related changes</b>
<b>Therapy-related myeloid neoplasms</b>
<b>Acute myeloid leukemia (AML), NOS</b>
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic and monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
<b>Myeloid sarcoma</b>
<b>Myeloid proliferations associated with Down syndrome</b>
Transient abnormal myelopoiesis (TAM) associated with Down syndrome
Myeloid leukemia associated with Down syndrome
<b>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</b>
<b>Acute leukemias of ambiguous lineage</b>
Acute undifferentiated leukemia
Mixed-phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS
MPAL, NOS, rare types
Acute leukemias of ambiguous lineage, NOS

(Swerdlow SH, et al (Editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2017<sup>4)</sup>から引用)

の本質と疾患単位としての独立性を求めるためである。分子生物学・遺伝子医学の進歩を反映して第3版(2001年)<sup>1)</sup>から第4版(2008年)<sup>2)</sup>へと変遷してきたが、その後得られた有益な情報を踏まえて2016年に改訂第4版(小幅改訂の意)が学術誌上発表され<sup>3)</sup>、翌2017年秋に

**表 2** 骨髄中の赤芽球比率が 50%以上を占める場合の鑑別点

骨髄中の赤芽球系細胞	末梢血/骨髄所見	その他の所見	診断病型
50%以上	芽球が末梢血あるいは骨髄の全有核細胞の 20%以上	骨髄異形成関連の変化を有する AML の診断基準に合致する場合	骨髄異形成関連の変化を有する AML
50%以上	芽球が末梢血あるいは骨髄の全有核細胞の 20%以上	上記を満たさない場合	非特定型の AML
赤芽球系幼若細胞が 80%以上を占め、30%以上が前赤芽球	骨髄芽球はあっても少ない (20%未満)	顆粒球系成分はあっても少ない	純赤白血病 (従来 M6b)
50%以上	芽球が末梢血では 20%未満、骨髄の全有核細胞の 20%未満	芽球が骨髄中の非赤芽球系細胞の 20%以上	骨髄異形成症候群 (全有核細胞中の芽球比率により病型区分)
50%以上	芽球が末梢血では 20%未満、骨髄の全有核細胞の 20%未満	芽球が骨髄中の非赤芽球系細胞の 20%未満	骨髄異形成症候群 (全有核細胞中の芽球比率により病型区分)

(WHO 分類改訂第 4 版, Swerdlow SH, et al (Editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2017<sup>4)</sup>から改変して引用)

若干の追記・変更を含めた成書が発刊された<sup>4)</sup>。

骨髄系腫瘍領域 (表 1) では、各疾患領域において新たに意義と有用性が見出された遺伝子変異の記載と疾患単位の追加、肥満細胞症のカテゴリー独立、胚細胞遺伝子変異を伴う骨髄系腫瘍の新規設定、骨髄異形成症候群各病型名の一斉変更などが主な変更点である。急性白血病としては、急性骨髄性白血病と系統不明な急性白血病を本領域で取り上げる。

第 4 版 (2008 年) では、赤芽球が骨髄全有核細胞 (all nucleated cells: ANC) の 50%超の場合に、骨髄芽球が非赤芽球系細胞 (non-erythroid cells: NEC) の 20%以上あれば赤白血病 (erythroid/myeloid type) の範疇に入ると定義されていたが、赤芽球比率が非常に高い場合には NEC 中に存在する少数の芽球を過大評価する可能性が指摘されていた。改訂第 4 版 (2017) では NEC を分母とする芽球比率算定方式を取り止め、芽球比率はすべて ANC を分母として算定することになった。その結果従来上記の算定方式にて急性赤白血病と診断されていた症例は、基本的に MDS の範疇に入ることになった (表 2)。これは診断名変更をもたらす大きな改訂であるが、その臨床的妥当性については今後の検証が望まれる。

## **B** 骨髄増殖性腫瘍 Myeloproliferative neoplasms (MPN)

改訂第 4 版 (2017) における MPN の病型診断は基本的に第 4 版 (2008) を踏襲しているが、いくつかの重要な変更がなされた。慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia: CML) では、チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) による治療中に生じた病期進展を判定するため、移行期の診断基準に「TKI 治療に対する反応性」が暫定基準として追加された。古典的 MPN については、近年の分子病態に関する知見の集積を反映して、第 4 版 (2008) で記載されていた *JAK2*, *MPL* 変異に加え、*CALR* 変異が ET, PMF の診断基準に追加された。

真性赤血球増加症 (polycythemia vera: PV) の診断基準では、大基準のヘモグロビン値が引き下げられ、これまでの基準で見逃されていた症例 (masked PV) の診断を意図している。また、骨髄生検による3系統の血球増加を伴う過形成所見が大基準となり、形態学的診断がこれまでより重視されるようになった。本態性血小板血症 (essential thrombocythemia: ET) の診断基準については、前述した遺伝子変異の追加以外に大きな変更はない。原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis: PMF) に関しては、病初期である前線維化期の PMF (pre-PMF) と、線維期の PMF [overt (classic) PMF] について、それぞれの診断基準が示された。これには、予後の異なる pre-PMF と ET の鑑別を明確にする目的がある。古典的 MPN 以外では、慢性好中球性白血病 (chronic neutrophilic leukemia: CNL) の診断基準に *CSF3R* 変異が組み入れられた。

### C 肥満細胞症 Mastocytosis, および好酸球増加と遺伝子再構成を伴う骨髄系/リンパ系腫瘍 Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and gene rearrangement

肥満細胞症は第4版(2008)において骨髄増殖性腫瘍(MPN)の1カテゴリーとされていたが、改訂第4版(2017)では独立病型となった。皮膚型、全身型、肉腫型の3病型に集約されている。とりわけ全身型では *KIT*-D816V 変異が高率に検出される点が従来からの特徴である。

好酸球増加と遺伝子再構成を伴う骨髄系/リンパ系腫瘍は、第4版(2008)では *PDGFRA*, *PDGFRB* または *FGFR1* の再構成を伴う疾患群が共通のカテゴリーとしてまとめられていたが、改訂第4版(2017)では暫定病型として *PCMI-JAK2* を伴う病型が付加された。好酸球増加症に遭遇した場合、上記のような遺伝子再構成が確認できればチロシンキナーゼ阻害薬や JAK 阻害薬の効果が期待できるので、遺伝子診断の意義は大きい。

### D 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

初発時に MDS 類似の血球異形成を有し、かつ血球1系統以上に持続的な成熟血球増加(好中球, 単球あるいは血小板増加)という MPN 様の所見を併せ持つ病型群である。第4版(2008)では、慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia: CMML), 非定型慢性骨髄性白血病 (atypical CML: aCML), 若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia: JMML), 分類不能型 MDS/MPN (MDS/MPN, U) の4病型が規定され、また「著明な血小板増加を伴った環状鉄芽球を伴う不応性貧血」が暫定病型として MDS/MPN, U に含まれていたが、今回の改訂によって環状鉄芽球と血小板増加を伴う MDS/MPN (MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis: MDS/MPN-RS-T) という独立病型として提示された。

MDS/MPN では複雑な分子病態が推察されるが、CMML における *SRSF2* や *TET2* 変異, aCML における *SETBP1* や *ETNK1* 変異, JMML における *RAS*, *NF1* または *PTPN11* 変異, MDS/MPN-RS-T における *SF3B1* と *JAK2* 変異など、病型とゲノム変異の関連が示唆されている。

## E 骨髓異形成症候群 Myelodysplastic syndromes (MDS)

MDS の病型診断は改訂第 4 版 (2017) においても、基本的には形態学的異形成の判定と、染色体核型異常に立脚している。今回の改訂の要点をあげると、①refractory anemia, refractory cytopenia といった表現を廃止し、MDS with～という表現で統一、②有意な異形成とみなす細胞比率は 10% 以上という規定を残すが、非特異的变化を慎重に除外、③芽球比率の区分として、芽球 20~30% までの low-blast count acute myeloid leukemia (AML) については従来通り AML とみなす、④環状鉄芽球 (ring sideroblasts: RS) 出現症例は従来通り赤芽球の 15% 以上をもって RS 増加病型とするが、*SF3B1* 遺伝子変異が検出された例では RS 比率が 5% 以上あれば RS 増加病型とする、⑤MDS with isolated del (5q) について、1 つの付加的異常があっても本病型とする (ただし -7/7q- を除く)、⑥MDS-U の概念に関連して、異形成に乏しくても MDS を示唆する染色体異常がある場合は MDS-U とするが、腫瘍関連遺伝子の体細胞変異のみでは MDS 診断の根拠としない、⑦フローサイトメトリーは、MDS 診断において補助的な情報にとどまる。

## F 胚細胞遺伝子変異 (生殖細胞系列素因) を伴う骨髓系腫瘍 Myeloid neoplasms with germline predisposition

改訂第 4 版 (2017) にて新たに設定されたカテゴリーである。胚細胞遺伝子変異 (生殖細胞系列素因) を素地として、主に小児期に発症する急性白血病や MDS が含まれる。*CEBPA* や *DDX41* の胚細胞変異を有する発症例や、家族性血小板異常症で *RUNX1*, *ANKRD26* や *ETV6* の胚細胞変異を有する発症例、臓器障害があつて *GATA2* 変異を有する症例、Fanconi 貧血や Schwachman-Diamond 症候群のように先天性骨髓不全症を背景とした発症例などが該当する。家族歴、血縁者の保因者診断も重要となる。

## G 急性骨髓性白血病および関連前駆細胞性腫瘍 Acute myeloid leukemia (AML) and related precursor neoplasms

反復性遺伝子変異を伴う AML は、染色体異常または遺伝子異常によって規定される病型である。改訂第 4 版 (2017) では、*CEBPA* の両アレル変異および *NPM1* 変異を有する AML が暫定病型から独立した病型となった。*CEBPA* の両アレル変異を有する AML、および *NPM1* 変異を有し *FLT3*-ITD 変異を有さない AML は予後良好とされている。暫定病型として、*BCR-ABL1* 融合遺伝子を有する AML、*RUNX1* 変異を有する AML が、新たに加えられた。また、遺伝子名を最新化するため、 $t(9;11)(p21.3;q23.3)$ ; *KMT2A-MLL3* では *MLL* が *KMT2A* に変更されている。 $inv(3)(q21.3q26.2)$  または  $t(3;3)(q21.3;q26.2)$ ; *GATA2*, *MECOM* では、*GATA2* と *MECOM* が融合遺伝子を形成するのではなく、*GATA2* エンハンサーが *MECOM* の発現を上昇させ、同時に *GATA2* ハプロ不全が起きることを示している。また、急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) については、 $t(15;17)(q24.1;q21.2)$  がマスクされた症例や、それ以外の複雑な染色体転座の存在によって生じる *PML-RARA* の重要性を強調するため、*PML-RARA* を伴う APL に改名された。