

# 1

## 造血器腫瘍の分類

### A WHO 分類による骨髄系腫瘍の分類

2008年に改訂された第4版WHO分類において、骨髄系腫瘍は6の大きなカテゴリーに分けられた(表1-1)。全体としてみれば2001年の第3版WHO分類の形を引き継いでおり、第3版以降に明らかになった個々の疾患の病態などを反映させつつ、細かなところでの改訂が行われている。骨髄系腫瘍の分類を全体としてみると、疾患に同定される遺伝子異常に基づく病型分類という方向性はより明確になっており、今後も基本的にはこの方針が維持されると思われる。以下に、いくつかのカテゴリーについて概説を加える。

表 1-1 WHO 分類 2008 年による骨髄系腫瘍の大分類

骨髄増殖性腫瘍
好酸球増多症と <i>PGDFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , または <i>FGFR</i> 遺伝子異常を有する骨髄・リンパ性腫瘍
骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍
骨髄異形成症候群
急性骨髄性白血病および関連する前駆細胞腫瘍
系統不明の急性白血病

#### a 骨髄増殖性腫瘍

ここには表1-2に示す疾患が含まれる。いずれも造血幹細胞レベルの未分化な造血細胞が腫瘍化していると考えられ、一般に成熟した造血細胞の増加を共通の特徴とする。つまり、細胞の分化は保たれるが、細胞数は成熟成分を中心として著増するというパターンをとる。造血細胞には、病期が進展した場合を除いて少なくとも著しい異形成はみられない。このカテゴリーのなかではっきりと疾患単位が確立しているのは慢性骨髄性白血病 *chronic myeloid leukemia (CML)* である。末梢血、骨髄において未分化成分から成熟顆粒球まで分化を保った状態で好中球系細胞の著しい増

表 1-2 骨髄増殖性腫瘍の分類

慢性骨髄性白血病 <i>BCR-ABL1</i> 融合遺伝子陽性
慢性好中球性白血病
真性赤血球増加症
原発性骨髄線維症
本態性血小板血症
慢性好酸球性白血病 他のカテゴリー以外
肥満細胞症
骨髄増殖性腫瘍 分類不能型

加を呈し、白血球数はときに数十万に至る。CML を特徴づけるのは何といてもフィラデルフィア染色体（9番と22番染色体長腕の相互転座）の形成とそれに伴う *BCR-ABL1* 融合遺伝子、融合蛋白質の存在である。染色体レベルでは転座が確認できない例はあるが、CML の診断基準に *BCR-ABL1* 融合遺伝子の存在が必須ということになった。ただし、急性リンパ性白血病の一部、系統不明の急性白血病の一部でも *BCR-ABL1* 融合遺伝子はみられるので、確定診断には特徴的な臨床所見とともに *BCR-ABL1* 融合遺伝子の存在が必要である。CML に特徴的な *BCR-ABL1* 融合蛋白質機能を阻害する分子標的薬（*imatinib*）の臨床的な著効も本疾患を独立して捉える大きな理由の1つである。このように、病態から治療までみても CML は骨髄系腫瘍全体のなかで疾患単位が最も確立されているといえる。

その他、ここに分類される真性赤血球増加症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症は経過中に病型移行をきたすことが以前より知られていた。現在ではこれら3疾患の病態に深くかかわる遺伝子異常として *JAK2-V617F* 変異が同定されており、これらに共通した分子病態が明らかとなっている。本態性血小板血症、原発性骨髄線維症においては *JAK2* 遺伝子異常以外に、*MPL* 遺伝子異常も一部で存在しており、それぞれ1~3%、5~10%といわれている。CML に *JAK2* 遺伝子異常はきわめてまれであることが知られており、類似の病態を取り得るものの CML と他の3病型は分子基盤が異なっている。このカテゴリーの疾患は CML も含めて急性転化をきたし、病末期には急性白血病化を生ずるがその頻度は疾患によって異なっている。

## **b** 好酸球増多症と *PGDFRA*, *PDGFRB*, または *FGFR* 遺伝子異常を有する骨髄・リンパ性腫瘍

このカテゴリーは、好酸球増加を示す疾患のなかで、特徴的な遺伝子異常（融合遺伝子）を有するものをまとめている。血小板関連増殖因子受容体  $\alpha/\beta$  (*PDGFR*  $\alpha/\beta$ )、線維芽細胞増殖因子受容体 (*FGFR*) をコードする遺伝子に異常をもつものである。この中で *PDGFR*  $\alpha/\beta$  異常をもつ例には、明らかな臨床試験の結果はないものの、*imatinib* が効果を示すと考えられている。

## **c** 骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍

このカテゴリーに分離されるのは表 1-3 にあげる疾患である。造血幹細胞レベルの未分化な造血細胞に異常をきたして発症すると考えられている。このカテゴリーの疾患は、造血細胞が増殖傾向を示すことに加えて、そうした細胞が明らかに形態学的に捉えられる異形成を示す。前述した骨髄増殖性腫瘍と後述する骨髄異形成症候群の両方の特徴をもっている。それほど頻度の高い疾患は含まれないが、若年性骨髄単球性白血病 *juvenile myelomonocytic leukemia* (JMML) は小児に多い。単球が増加する慢性骨髄単球性白血病 *chronic myelomonocytic leukemia* (CMML) でも異形成を有する単球が増加している。

近年このカテゴリーでは、遺伝子異常の解析が進んでいる。特に JMML, CMML では複数の遺伝子異常が確認されており、両者には共通する遺伝子異常もある。しかし、遺伝子異常を比較する

とその頻度は両者で明らかに異なっているとの報告があり、この2つが似てはいるが異なる分子病態をもっていることをうかがわせる。暫定病型として新たに作られた、血小板増加と環状鉄芽球を伴う不応性貧血 (RARS-T) では、骨髄増殖性腫瘍にみられる *JAK2* 遺伝子変異や *MPL* 遺伝子変異が観察される。RARS-T は、骨髄異形成症候群の亜型なのか、骨髄増殖性腫瘍が環状鉄芽球をもつだけなのか、あるいは別の疾患なのか、明らかになっていない。そのため WHO 分類でも暫定病型となっている。

表 1-3 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍の分類

慢性骨髄単球性白血病
非定型慢性骨髄性白血病 BCR-ABL1 陰性
若年性骨髄単球性白血病
骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 分類不能型
暫定病型
血小板増加と環状鉄芽球を伴う不応性貧血

#### d 骨髄異形成症候群 myelodysplastic syndromes (MDS)

MDS は造血幹細胞の異常によって発症する腫瘍性疾患で、血球異形成、無効造血、白血病化を特徴としている。MDS には再生不良性貧血 aplastic anemia (AA) や発作性夜間血色素尿症 (PNH) からの移行例がみられる、MDS のなかに PNH 型血球がみられるなど、AA や PNH と MDS との疾患概念の境界は一部で重なっている。さらに、急性骨髄性白血病への移行、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍にみられる異形成など、こうした疾患群とも境界を接する疾患である。基本的に WHO 分類による診断と病型は形態的異形成が認められる血球系統と末梢血、骨髄中の芽球割合とによる (表 1-4)。診断は主に、臨床的に他に原因を求められない血球減少と造血細胞の異形成によってなされるが、第 4 版 WHO 分類より、MDS に頻度の高い染色体異常が他に原因を考えられない血球減少症とともに認められれば、異形成が十分に認められなくとも MDS と診断できることになった。分子遺伝学的検査法の進展によって、ここ数年、染色体検査では同定されない遺伝子異常が多数同定されてきているが、診断、分類に反映されるまでには至っていない。ただ、こうした遺伝子異常は急性骨髄性白血病や骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍にも共通してみられるものがあり、これらの疾患境界が重なっていることを示唆していると考えられる。

染色体、遺伝子異常が診断に占める割合は急性骨髄性白血病ほど大きくないため、現在でも形態学的な異形成の判定のもつ意義は大きい。しかし、異形成の判定は観察者によって差があるため、特に異形成の軽微な低リスク症例の診断には迷う場合も多く、十分な経過観察も必要となる。このように MDS は現在でも「症候群」であり、複数の疾患単位が集まっていると考えられているが、その中であって「5q- (マイナス) 症候群」は特徴的な臨床所見、形態、lenalidomide に対する著しい反応性などからかなり疾患単位に近いと考えられるようになっている。

表 1-4 骨髄異形成症候群の分類

単一系統に異形成を伴う不応性貧血 (RCUD)
鉄芽球性貧血
多系統に異形成を伴う不応性貧血 (RCMD)
芽球増加を伴う不応性貧血
単独の 5 番染色体長腕の欠失を伴う骨髄異形成症候群
骨髄異形成症候群 分類不能型
小児骨髄異形成症候群
暫定病型
小児の不応性血球減少症

また、新たに暫定病型として「小児の不応性血球減少症」が作られており、小児においても少数であるが MDS が存在することが反映された。ここに分類される病型と成人の RCUD/RCMD との異同について詳細は不明である。

## e 急性骨髄性白血病 acute myeloid leukemia (AML) および関連する前駆細胞腫瘍

大きく7カテゴリーに分類されている(表1-5)。ここではそのなかのいくつかを取り上げたい。

第3版からと比較すると第1カテゴリーの反復する遺伝子異常を伴うAMLに含まれる病型が増えている。t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16)以外は、AMLにおける頻度は決して高くないが(5%未満)、染色体転座に伴って形成される融合遺伝子と臨床的な特徴が深く関連していることから、このカテゴリーの病型はほぼ疾患単位に近いと考えられる。染色体11q23/*MLL* 遺伝子が関連する融合遺伝子としては、t(9;11)/*AF9-MLL*しかあげられていないが、*MLL*関連の転座に関してはt(9;11)以外であっても診断名にその存在を加えることになっている。今回新たにこの中に暫定病型として*CEBPA*, *NPM1* 遺伝子異常を伴うAMLが作られた。また、病型としてあげられてはいないが*FLT3* 遺伝子異常の有無についても本文中に記載されている。*CEBPA*, *NPM1* 遺伝子異常は染色体正常例に多く認められ、同定には分子生物学的手法が必要である。興味深いことに正常核型で*CEBPA* 遺伝子変異、あるいは*NPM1* 遺伝子変異陽性かつ*FLT3* 遺伝子野生型の例は化学療法後に予後良好であるといわれており、正常核型例の層別化に利用できるとされている。現在は暫定的な病型となっているが、今後の基礎的、臨床的検討によっては確立された病型となる可能性がある。

第3版WHO分類で新たに作られた「多系統に異形成をもつAML」は、MDSから進展したAML、MDSからのAMLに高頻度に観察される染色体異常を伴うAMLを含むよう変更され、「骨髄異形成関連の変化を伴うAML」とされている。このなかに含まれる*de novo* AMLで異形成を有する例とMDSから進展したAML、染色体異常をもつAMLに病態として差があるのか、明らかな決着はついておらず、このカテゴリーからはいまだに疾患単位が抽出されていないと考えられる。

治療関連AMLを含む治療関連骨髄性腫瘍は、病因によって定義されたカテゴリーである。以前は抗がん治療薬の種類によってさらに分類されていたが、近年では多くのがんにおいて多剤による治療が一般的となったため、原因薬剤の系統による分類が難しくなり、治療薬による分類はなくなっている。ここに含まれるAMLと*de novo* AMLとの差異を明らかにしていくことは、「白血病化」を考えるうえで重要であると考えられる。がん化学療法や放射線治療の進歩によってこのカテゴリーのAML/造血器腫瘍が増加してくる可能性がある。

「上記以外のAML」は、他にあげたAMLカテゴリーに入らない例を取り扱うところで、基本的にはFAB分類で用いられたのと同様の形態によって細分類される。主には増殖している芽球ならびに成熟成分の割合と、その系統を用いた分類で、ここにおかれる例からはいまだに明らかな疾患単位が抽出されてきていない。しかし、染色体検査では同定されない遺伝子異常は次々に同定さ

表 1-5 急性骨髄性白血病および関連する前駆細胞腫瘍の分類

1. 反復する遺伝子異常を伴う AML (AML with recurrent genetic abnormalities)
  - a. t(8;21)(q22;q22) または *RUNX1-RUNXT1* を有する AML
  - b. inv(16)(p13.1;q22) または t(16;16)(p13.1;q22) または *CBFB-MYH11* を有する AML
  - c. 急性前骨髄球性白血病 t(15;17)(q22;q12) または PML-RARA を有する
  - d. t(9;11)(p22;q23) または *MLLT3-MLL* を有する AML
  - e. t(6;9)(p23;q34) または *DEK-NUP214* を有する AML
  - f. inv(3)(q21q26.2) または t(3;3)(q21;q26.2) または *RPN1-EVI1* を有する AML
  - g. t(1;22)(p13;q13) または RBM15-MKL1 を有する (巨核芽球) 性 AML
  - h. 遺伝子変異を伴う AML
    - 暫定的カテゴリー-NPM1 遺伝子変異を伴う AML
    - CEBPA 遺伝子変異を伴う AML
2. 骨髄異形成関連の変化を伴う AML
3. 治療関連骨髄性腫瘍
4. 上記以外の AML (AML not otherwise specified)
  - a. 急性骨髄性白血病最小分化型
  - b. 急性骨髄性白血病未分化型
  - c. 急性骨髄性白血病分化型
  - d. 急性骨髄単球性白血病
  - e. 急性単球性白血病
  - f. 急性赤芽球性白血病
    - 赤白血病
    - 純赤芽球型
  - g. 急性巨核芽球性白血病
  - h. 急性好塩基球性白血病
  - i. 骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症
5. 骨髄肉腫
6. Down 症候群に関連した骨髄増殖症
  - a. 一過性異常骨髄増殖
  - b. Down 症を伴う骨髄性白血病
7. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍

れてきており、それぞれの遺伝子異常と病態の関連が今後の研究で明らかとなり、臨床的にも明らかかな特徴をもつことが示されれば疾患単位として独立していくであろう。

以上、第 4 版 WHO 分類のなかで特徴的な部分について記載した。それぞれについては各論にて詳説されるが、WHO 分類の全容を把握して個々の中身をざらんにいただければと思う。

〈宮崎泰司〉