



医学検査のあゆみ-41

近く発刊予定の造血器腫瘍のWHO分類第5版 ---とくに骨髄系腫瘍の概要

とお やま かおる
通 山 薫
Kaoru TOHYAMA

はじめに

造血器腫瘍の World Health Organization (WHO) 分類をわが国の多くの血液臨床関係諸氏が意識されたのは、おそらく2001年のBlue Book第3版¹⁾が刊行された時からではないかと思われる。このときに日本語の解説書(訳本ではない)が出されたが²⁾、その後2008年に第4版³⁻⁵⁾、続いて2016年から2017年にかけて改訂第4版⁶⁻⁹⁾が出されたのはまだ記憶に新しい。そしてこのたびWHOとして、各臓器の悪性腫瘍を腫瘍化の分子機構を重視しつつ系統だった枠組みに包含する意図のもとに、造血器腫瘍のWHO分類第5版が刊行される運びとなった。本稿は、この第5版の概要、とくに改訂点を中心にLeukemia誌に掲載された内容¹⁰⁾を紹介するものであるが、全体像は極めて膨大であるため、ここではとくに骨髄系腫瘍に絞って簡潔にお示ししたい。ところで、第5版ではキメラ遺伝子の表記法が、例えば従来の*BCR-ABL1*が*BCR::ABL1*と表記変更されるようである。このような変更を含めて大掛かりな改訂が見込まれるが、最終的にはBlue Bookの改訂内容を待つ必要があるだろう。なお病型の日本語表記について、本文中ではなるべく一般的な用語を用いたが、必ずしも固定的ではない。表中の病型名は英語表記のみにとどめたことをご了承いただきたい。

I. クローン性造血

クローン性造血 (clonal hematopoiesis) は遺伝子

変異を有する造血幹/前駆細胞が増殖優位性を獲得して集団を形成するものである。とくに clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) は骨髄系腫瘍の前段階と捉えられているが、併せて心血管障害のリスク因子としても注目されている¹¹⁾。血球減少が顕在化した病態である clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS) とともに、第5版にて記載されることになった。

II. 骨髄増殖性腫瘍 (Myeloproliferative neoplasms; MPN)

疾患概念自体は従来と大きく異なる点はないが、今回の第5版にて若干の変更がなされている(表1)。まず慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML) では、慢性期と急性転化期の間に位置していた移行期 (accelerated phase) が削除された。かつてCMLの自然経過として移行期の存在が周知されていたが、チロシンキナーゼ阻害薬の世界的普及に伴い、自然経過というよりはむしろ治療抵抗性を示す病態とみなされる理由による。真性赤血球増加

表1 骨髄増殖性腫瘍
(Myeloproliferative neoplasms (MPN))

Chronic myeloid leukemia
Polycythemia vera
Essential thrombocythemia
Primary myelofibrosis
Chronic neutrophilic leukemia
Chronic eosinophilic leukemia
Juvenile myelomonocytic leukemia
Myeloproliferative neoplasms, not otherwise specified

(文献10)より転載)

症 (polycythemia vera, PV) では ^{51}Cr を用いる循環赤血球量測定が診断基準から削除された。本態性血小板血症 (essential thrombocythemia; ET)、原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis; PMF)、慢性好中球性白血病 (chronic neutrophilic leukemia; CNL) については大きな変更はない模様である。

慢性好酸球性白血病 (chronic eosinophilic leukemia; CEL) については若干の変更がある。好酸球増加の持続期間が定義上6か月から4週間に短縮され、クロナリティおよび骨髄形態異常の証明が条件となる一方、クロナリティの推定における芽球増加の意義は削除された。CEL, not otherwise specified の部分も削除された。

若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia; JMML) は従来、骨髄異形成/増殖性腫瘍 (myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms; MDS/MPN) に含まれていたが、RAS 経路など異常増殖の分子病態を重視したことと、異形成所見が明瞭でないことから、第5版ではMPNのカテゴリーに移された。

Ⅲ. 肥満細胞増殖症 (Mastocytosis)

肥満細胞増殖症は従来通り皮膚型肥満細胞増殖症 (cutaneous mastocytosis)、全身性肥満細胞増殖症 (systemic mastocytosis)、肥満細胞肉腫 (mast cell

sarcoma) に3区分されているが、骨髄性肥満細胞増殖症 (bone marrow mastocytosis) という新たな亜病型が全身性肥満細胞増殖症に追加された。また、診断基準小項目に CD30 発現と D816V 変異以外にも含めた *KIT* 活性化型変異が加えられた。

Ⅳ. 骨髄異形成腫瘍 (Myelodysplastic neoplasms; MDS)

従来の骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes; MDS) は、腫瘍の性格を強調する観点から、かつて骨髄増殖性疾患 (myeloproliferative disorders) が骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms) に変更されたことと整合性をとって、名称変更されることになった。ただし略称は MDS のままとされる。

病型区分の重要な変更点は、(1) 遺伝子異常で定義される MDS と、(2) 形態異常で定義される MDS に大別されたことである。詳細は表2に示すが、(1) 遺伝子異常で定義される MDS には、染色体異常 5q⁻ を伴う低芽球性 MDS、*SF3B1* 変異を伴う低芽球性 MDS、それから *TP53* の両アレル不活化を伴う MDS (この場合は芽球比率 20% 未満までの芽球増加例を含み、予後が極めて不良である) が含まれる。

(2) 形態異常で定義される MDS においては、まず異形成細胞の閾値として従来通り、各細胞系列の

表2 骨髄異形成腫瘍 (Myelodysplastic neoplasms (MDS))

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and <i>SF3B1</i> mutation ^a (MDS- <i>SF3B1</i>)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	<i>SF3B1</i>
MDS with biallelic <i>TP53</i> inactivation (MDS-bi <i>TP53</i>)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more <i>TP53</i> mutations, or 1 mutation with evidence of <i>TP53</i> copy number loss or copy neutral loss of heterozygosity
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, hypoplastic ^b (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5-9% BM or 2-4% PB		
MDS-IB2	10-19% BM or 5-19% PB or Auer 小体		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5-19% BM; 2-19% PB		

a 環状鉄芽球 ≥ 15% の場合は *SF3B1* 変異が確認されなくてもよいが、その場合は MDS with low blasts and ring sideroblasts と呼称する。

b 骨髄細胞密度 ≤ 25% を低形成とみなすが、年齢による補正が必要である。

BM: 骨髄、PB: 末梢血

(文献10)より転載)

10%以上を異形成細胞が占めている場合に有意な異形成とみなす。ただし、単一系統の異形成か多系統の異形成かということは病型区分に扱わない。その上で、低芽球性 MDS で、(1) に記された 5q⁻や *SF3B1* 変異を伴わないもの、低形成 MDS、芽球増加を伴う MDS (MDS with increased blasts; MDS-IB)、線維化を伴う MDS が定義された。低形成 MDS は免疫学的機序を背景にもち、免疫抑制療法がしばしば奏効する独立病型として定義された。なお、改訂第 4 版 (2017 年) で規定されていた分類不能型 MDS (MDS, unclassifiable) のカテゴリーは削除されることになった。

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) との境界は従来、骨髄または末梢血中芽球比率 20% とされていたが、この規定は継続されることとなった。ただし、AML で定型的な遺伝子異常を伴う場合は、芽球の多寡によらず AML と診断される (AML の項で後述)。

小児 MDS については、若年性骨髄単球性白血病 (JMML)、Down 症候群に伴う骨髄増殖症、治療関連 MDS が本カテゴリーから外れることになった。また、従来の小児不応性血球減少症 (refractory cytopenia of childhood; RCC) が低芽球性小児 MDS (childhood MDS with low blasts; cMDS-LB) に命名変更された。芽球増加病型としては芽球増加性小児 MDS (childhood MDS with increased blasts; cMDS-IB) が規定されている。

V. 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍

(Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms; MDS/MPN)

病型を表 3 に示す。第一に慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia; CMML) について変更がある。持続性末梢血単球数のカットオフ値が 1,000/ μ L から 500/ μ L に引き下げられた。ただし、単球増加が顕著でない場合はクロナリティまた

表 3 骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍

(Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN))

Chronic myelomonocytic leukemia
MDS/MPN with neutrophilia
MDS/MPN with <i>SF3B1</i> mutation and thrombocytosis
MDS/MPN, not otherwise specified

(文献 10) を参考に作成)

は 1 系統以上の異形成の証明が必要となる。亜病型として異形成型 CMML と増殖型 CMML は残されるが、芽球の少ないサブグループであった CMML-0 は廃止された。

非定型慢性骨髄性白血病 (atypical CML) は好中球増加を伴う MDS/MPN (MDS/MPN with neutrophilia) に名称変更された。異形成を有することと、*BCR :: ABL1* を有する CML とはまったく異なる疾患概念であることを意識した変更といえる。

若年性骨髄単球性白血病 (JMML) が MPN に移動したことはすでに述べた。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) は *SF3B1* 変異との関連性を鑑みて、MDS/MPN with *SF3B1* mutation and thrombocytosis に変更された。ただし、*SF3B1* 変異がない症例のために MDS/MPN-RS-T という呼称も残されている。

分類不能型 MDS/MPN (MDS/MPN, unclassifiable) は廃止され、MDS/MPN, not otherwise specified に代えられた。

VI. 急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia; AML)

AML に関しては 2 点の重要な変更がある。1 点目は、遺伝子異常で定義される AML (AML with defining genetic abnormalities) と、分化段階で定義される AML (AML defined by differentiation) に 2 大別されること (表 4)、2 点目は伴う遺伝子異常のタイプによって芽球 20% 以上という AML の診断要件が緩和されたことである。遺伝子異常で定義される AML では、AML with *PML :: RARA*、AML with *RUNX1 :: RUNX1T1*、AML with *CBF :: MYH11* といった代表例に加えて、他のいくつかの病型でも AML の診断に芽球 20% 以上を要しない。ただし *BCR :: ABL1* を有する AML と *CEBPA* 変異を有する AML の場合は、むしろ例外的に芽球 20% 以上が診断要件とされている。

骨髄異形成関連の変化を伴う AML (AML with myelodysplasia-related changes; AML-MRC) は AML, myelodysplasia-related (AML-MR) に小変更されるが、芽球増加と形態学的異形成のみの場合は本カテゴリーから除外される。

表4 急性骨髄性白血病
(Acute myeloid leukemia (AML))

AML with defining genetic abnormalities
Acute promyelocytic leukemia with <i>PML::RARA</i> fusion
AML with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion
AML with <i>CBFB::MYH11</i> fusion
AML with <i>DEK::NUP214</i> fusion
AML with <i>RBM15::MRTFA</i> fusion
AML with <i>BCR::ABL1</i> fusion
AML with <i>KMT2A</i> rearrangement
AML with <i>MECOM</i> rearrangement
AML with <i>NUP98</i> rearrangement
AML with <i>NPM1</i> mutation
AML with <i>CEBPA</i> mutation
AML, myelodysplasia-related
AML with other defined genetic alterations
AML, defined by differentiation
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute basophilic leukemia
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monocytic leukemia
Acute erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia

(文献10)より転載)

急性赤白血病 (acute erythroid leukemia; AEL) は通常赤芽球が骨髄有核細胞の80%以上を占め、そのうち30%以上が前赤芽球であり、さらにTP53の両アリル変異が高率に見られることで特徴づけられる。

VII. 二次性骨髄性腫瘍 (Secondary myeloid neoplasms)

ある特定の素因のもとに発症する骨髄性腫瘍を包含するカテゴリーである。抗腫瘍薬や放射線治療後に発症する治療関連骨髄性腫瘍に加えて、生殖細胞系列変異に関連して発症した骨髄性腫瘍も、基本的にはこのカテゴリーに含まれる。一方、MDSやMPNなどが臨床経過中にAMLに移行した場合は、このカテゴリーに含まれない。

VIII. 好酸球増加とチロシンキナーゼ遺伝子融合を伴う骨髄/リンパ系腫瘍 (Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions; MLN-TK)

特定のチロシンキナーゼ遺伝子再構成によって、キナーゼ領域が恒常的に活性化して発症する多様な病型群で、著明な好酸球増加を伴うことが多い。*PDGFRA*、*PDGFRB*、*FGFPI*、*JAK2*、*FLT3*などの

遺伝子が再構成のターゲットとなるが、他にまれなチロシンキナーゼ遺伝子変異例も報告されている。

IX. 混合型または系統不明の急性白血病 (Acute leukemias of mixed or ambiguous lineage)

混合型急性白血病と系統不明の急性白血病は、臨床的特徴、免疫表現型、さらに発症メカニズムの共通性から一つのカテゴリーに集約された。その上で、例えば*BCR::ABL1*を有する場合など遺伝子異常によって定義づけられる病型と、免疫表現型によって定義づけられる病型に二分されることになった。

おわりに

近く発刊予定の造血器腫瘍のWHO分類第5版、とくに骨髄系腫瘍の概要をLeukemia誌にのって紹介した。一部説明不足の段はご容赦いただきたい。また、組織球性/樹状細胞腫瘍¹⁰⁾とリンパ系腫瘍¹²⁾については、それぞれのご専門の方々の解説を期待したい。新しいBlue Bookの正式発刊は、順調にいけば今年末とされているが、予定通りに進むかどうかは不明である。また、改訂第4版の折りにもあったように⁶⁻⁸⁾、冊子体ではさらなる変更がなされるかもしれない。骨髄系腫瘍と急性白血病については、国際コンセンサス分類が別途提唱される事態となり¹³⁾、整合性が取られるのか否かも現時点では不明である。

第5版を網羅した新しいBlue Bookが実際にどのような内容を提示するのかを注視するとともに、新たな分類体系がどのように評価され、受け入れられていくかを見極めていく必要があるだろう。

文 献

- 1) WHO classification of tumours: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- 2) 新WHO分類による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 東京: 中外医学社; 2004.
- 3) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
- 4) WHO分類第4版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 東京: 中外医学社; 2009.
- 5) WHO血液腫瘍分類～WHO分類2008をうまく活用する

- ために～. 大阪：医薬ジャーナル社；2010.
- 6) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; **127**: 2391-2405.
 - 7) 【特集】造血器・リンパ系腫瘍のWHO分類2016 version. *臨床検査* 2017; **61** (7): 781-868.
 - 8) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2017.
 - 9) WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために・改訂版. 大阪：医薬ジャーナル社；2018.
 - 10) Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; **36**: 1703-1719 (doi: 10.1038/s41375-022-01613-1).
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.)
 - 11) 通山 薫. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential) とは？ *Medical Technology* 2021; **49** (4): 408-411.
 - 12) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; **36**: 1720-1748 (doi: 10.1038/s41375-022-01620-2).
 - 13) Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: integrating morphological, clinical, and genomic data. *Blood* 2022: published online, June 29 (doi: 10.1182/blood.2022015850).