

－ 総論 －

◎梅村 茂人¹⁾
滋賀県立総合病院¹⁾

【はじめに】造血器悪性腫瘍の診断基準は、白血病が1976年以降にFAB分類として、悪性リンパ腫は1994年にREAL分類で行われはじめ、2001年以降WHO分類が提唱された（腫瘍全体の第3版に該当）。2022年に第5版は提唱され今後の診断基準として使用される。

本講演では、第4版改訂（WHO2016）からWHO分類第5版への主な変更点を紹介する。

【全体の変更点】

- 1) 遺伝子表記の変更（1）：HGNC（HUGO Gene Nomenclature Committee）準拠の正式な遺伝子名を使用した。すべて大文字で統一しタンパク質名との混同を避けるため、遺伝子は斜体、タンパク質は非斜体表記法を採用。
- 2) 遺伝子表記の変更（2）：ハイフンやスラッシュは別の用途で用いられることがあるため、融合遺伝子は”遺伝子1::遺伝子2”の形式で表記
- 3) 形態分類＋分子分類を組み合わせた構造「階層的分類（hierarchical classification）」が導入された。（family → type → subtype）
- 4) 病名表記：病名への染色体異常表記が使用されなくなった。また、unclassifiable⇒NOS（not otherwise specified）へ変更された（AMLは除く）

【新たな分類の導入】

非腫瘍性リンパ球増殖症、免疫不全／免疫調整障害関連リンパ増殖症およびリンパ腫、クローン性造血、遺伝性腫瘍症候群

【カテゴリー毎の主な変更点】

- 1) MPN：CMLは移行期(AP)の診断基準が削除され、慢性期(CP)と急性転化期(BP)となった。CELは診断基準が一部変更されHESとの鑑別が容易となった。JMMLがMDS/MPNからMPNのカテゴリーに移動した。
- 2) MDS：Myelodysplastic neoplasmsに変更されたが略称はMDSとなった。病型分類が大きく変更となり遺伝子異常もしくは血球形態で規定され病名も変更となった。低形成MDSが定義されたがMDS-Uは廃止された。
- 3) MDS/MPN：CMML-0の廃止、aCMLがMDS/MPN with neutrophiliaへと名称変更された。
- 4) AML:t-AMLがMN-pCTへ分類され、AMLは遺伝子異常で定義されるAMLと芽球の分化段階によって定義されるAMLの2病型に大別された。AML-MRCはAML-MRと名称変更され異形成所見のみではAML-MRとされない。
- 5) MPAL診断のための系統判定基準にてMPO陽性にMPO発現強度が正常好中球の50%を超えることが設定された。
- 6) リンパ系腫瘍：FLの新たなグレード分類と遺伝子異常との関連性が明記。MGRSが新設。

【日常診療での運用】

私見ではあるが、FAB分類は教育や形態理解に限定的に使用されており、その理解は重要と考えている。そして、WHO分類は臨床診断・治療指針に広く使用される標準分類であり、分子標的治療や予後予測にもWHO分類が不可欠である。現時点でのホームページへの疾患登録はWHO分類第4版だが、第5版普及に伴いそちらへ移行されると予想される。

参考引用文献

- 1) WHO分類第5版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学.中外医学社.2024
- 2) 造血器・リンパ系腫瘍のWHO分類第5版.臨床検査 .2023 連絡先:077-582-5031 PHS:6620

MDS の変更点

◎若原 幸菜¹⁾
京都第二赤十字病院¹⁾

【はじめに】

骨髄異形成腫瘍（Myelodysplastic neoplasms : MDS）は造血幹細胞レベルの障害が原因で、無効造血による汎血球減少、形態的異形成を伴うクローン性造血幹細胞腫瘍であり、急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukemia : AML）への進展の可能性が高いという特徴を持つ。形態診断では1血球系統以上での異形成が特徴であり、血球の異形成は10%以上の細胞に認められる場合に有意とされる。ただし、血球減少と異形成が必ずしも同じ系統に現れるとは限らない。また、末梢血・骨髄で芽球の増加を認めることがあるが、その割合はいずれも20%未満である。

WHO 分類第5版ではMDSの名称及び分類法に大きな変更が加えられた。従来の骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndromes）という名称は骨髄異形成腫瘍（Myelodysplastic neoplasms）と改められたが、疾患名の略称としてはこれまで通り、MDSが使用されることになっている。MDSの診断には末梢血や骨髄像の形態的評価に加え、染色体検査、ゲノム変異解析、フローサイトメトリー検査の実施が望ましい。これらの検査の結果を組み合わせ、診断の精度を向上させることが重要である。

【WHO 分類第5版におけるMDSの概要】

WHO 分類第5版ではMDSは、「特定の遺伝子異常を有するMDS」と「形態により定義されたMDS」の大きく2群に大別される。

特定の遺伝子異常を有するMDSには、「低芽球比率と5番染色体長腕欠失を伴うMDS」（MDS with low blasts and 5q deletion : MDS-5q）、「低芽球比率とSF3B1変異を伴うMDS」（MDS with low blasts and SF3B1 mutation : MDS-SF3B1）、「両アレルのTP53不活化を伴うMDS」（MDS with biallelic TP53 inactivation : MDS-biTP53）の3つの病型がある。5q欠失を伴う場合は、SF3B1変異、片アレルのTP53不活化を伴っていてもMDS-5q診断が優先されるが、両アレルのTP53不活化を伴う場合はMDS-biTP53の診断が優先される。

形態により定義されたMDSは、「低芽球比率のMDS」と「芽球増加を伴うMDS」に大別される。低芽球比率のMDSには、「低芽球比率MDS」（MDS with low blasts : MDS-LB）と新設された「低形成性MDS」（Hypoplastic MDS : MDS-h）が含まれる。「芽球の増加を伴うMDS」（MDS with increased blasts : MDS-IB）は従来（MDS-EB）と同様の芽球比率で細分化されるが、骨髄の線維化を認める場合は「芽球の増加と骨髄線維化を伴うMDS」（MDS with increased blasts and fibrosis : MDS-f）に分類される。

また、MDS、AMLなどの骨髄系腫瘍の前段階としてCCUSがWHO分類第5版に組み込まれたため、分類困難なMDSとして定義されていたMDS, unclassifiable（MDS-U）が削除された。

小児のMDSに関しては、小児MDS（MDS of childhood）が正式な病型となり、芽球比率により低芽球比率小児MDSと芽球増加を伴う小児MDSに分類された。

【まとめ】

今回のWHO分類第5版の改訂では、MDSの病型分類にゲノム解析の実施が前提とされている。しかし、MDSを疑う全症例にゲノム解析を実施するのは現実的には難しい。そのためMDSの診断・病型区分において細胞形態観察は依然として重要である。今回は実症例を交え、WHO分類第5版でのMDSの分類について解説する。

連絡先 : 075-231-5171

AML の変更点

◎大橋 侑加¹⁾
 兵庫県立尼崎総合医療センター¹⁾

【はじめに】

近年急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML)をはじめとする血液疾患において特定の遺伝子変異や染色体異常が治療反応性や予後と密接に関連することが明らかとなってきた。WHO 分類第 5 版は、従来の分類と比べ特に遺伝学的・分子生物学的特徴を重視した体系となっており、遺伝子異常を基盤とした疾患の理解が必須である。

【WHO 分類第 5 版における AML の概要】

改訂第 4 版からの最も大きな変更点は、以下の 2 点である。

- ・ 遺伝子異常により定義される AML (AML-DGA : AML with defining genetic abnormalities) と分化段階により定義される AML (AML-DBD : AML, defined by differentiation) の 2 種類に大別され、遺伝子異常の種類が再整理された点
- ・ MDS 関連遺伝子異常が新たに規定され、MDS 由来の AML が AML-MR (AML-Myelodysplasia-Related) の名称で AML-DGA の一部として位置づけられた点

AML-DBD については AML-NOS (AML 非特定型) という名称が用いられなくなった以外に大きな変更点がないため、今回は AML-DGA を中心に取り扱う。

AML の診断は基本的に芽球比率が 20%以上検出されることが条件とされるが、t(15;17)、t(8;21)、inv(16)の 3 つについては第 4 版においても、遺伝子異常が検出された時点で芽球比率と無関係に診断することが可能であった。第 5 版では BCR::ABL1 と CEBPA 変異、AML-MR の 3 種類を除き AML-DGA で規定された遺伝子異常を以て AML と診断することが可能となった。また、CEBPA の変異に関して、従来の両アレルに変異が認められる (bi-CEBPA) に加え、bZIP ドメインに単一の変異が認められる (smbZIP-CEBPA) が追加された。

さらに、現在は特異性が示されていないものの、今後独立した病型となりうる遺伝子異常を伴う症例に対して、その他の遺伝的変化を伴う AML (AML with other defined genetic alterations) という項目が追加された。

【まとめ】

芽球比率 20%未満の場合も AML に該当する可能性を念頭に、臨床的特徴を更に注意深く観察することが重要となった。本演題では芽球比率低値ながら AML に該当する実症例を交え、NPM1 遺伝子変異を伴う AML を中心に解説する。

【提示症例】

55 歳男性。末梢血で芽球が 4%認められた為、骨髄検査が施行された。骨髄では 3 系統に異形成が認められ、芽球は 1.5%と WHO 分類改訂第 4 版における MDS-EB1 に相当する所見であった。

連絡先 : 06-6480-7000 (内線 : 2017)

形質細胞系腫瘍・リンパ腫の変更点

◎中西 良太¹⁾滋賀医科大学医学部附属病院¹⁾

【はじめに】

WHO 分類第 5 版が提唱され、臨床においても徐々に使用され始めているが、悪性リンパ腫に関してはあまり実感が無いのが現状である。というのも、WHO 分類第 5 版のリンパ腫のカテゴリーでは、これまで主導していた International Lymphoma Study Group (ILSG) のメンバーは著者から外れ、国際癌研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC) が定めたプロセスに基づき作成されたが、基本的な構造や名称は第 4 版改訂版から大きくは変更されていない。そのため、改版による臨床的な混乱は少ないが、一方で第 5 版の変更ポイントを伝わりにくくしているとも考えられる。そこで、本シンポジウムでは、WHO 分類第 5 版で新たに追加された疾患の一つである、腎障害を伴う単クローン性ガンマグロブリン血症 (Monoclonal gammopathy of renal significance : MGRS) の経験症例を提示し、リンパ腫の変更点について解説していく。

【WHO 分類の主な変更点】

・成熟 B 細胞腫瘍

B 細胞性前リンパ球性白血病 (B-cell prolymphocytic leukemia : B-PLL) が削除され、明瞭な核小体を伴う脾 B 細胞性リンパ腫/白血病 (Splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli : SBLPN) が独立した疾患単位となった。また、濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma : FL) では、これまでの grading (1, 2, 3A, 3B) ではなく、古典的 FL と濾胞性大細胞型 B 細胞リンパ腫に大別された。さらに、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫においては、double-hit lymphoma の定義の見直しや原発巣の違いによる新病型が追加されている。

・形質細胞腫瘍および M 蛋白血症を伴う他の疾患

単クローン性高ガンマグロブリン血症において、寒冷凝集素症 (Cold agglutinin disease : CAD) と MGRS が新病型として追加された。

・成熟 T/NK 細胞腫瘍

改訂第 4 版から大きな変更は無いが、原発巣により末梢性 T 細胞性リンパ腫や T/NK 細胞リンパ腫の細分類が一部追加された。また、節外性 NK/T 細胞リンパ腫は鼻以外でも起こり得るため、疾患名から「鼻型」という記載が削除された。

【まとめ】

悪性リンパ腫の病型は非常に多く、診断基準も病理組織診断に基づく部分も多いため、血液検査技師が WHO 分類を使用する機会は少ないかもしれない。また、ILSG による国際コンセンサス分類 (International Consensus Classification : ICC) が同時期に発表されており、実際の分類基準や運用方法は変化していく可能性がある。よって、今後も最新の分類や動向を把握しておくことは正確な診断へ導く上で重要である。