

## 第27回 シスメックス血液学セミナー / 質疑応答

### 3. 骨髄異形成症候群の診断と分類

陣内 逸郎

**【司会・朝長】** 陣内先生，豊富なデータをお示しいただきながら，さらに形態の微細な変化まで言及していただきまして，ありがとうございました。最後には治療の面から，あるいは予後の面から，そして，形態の異常の強い弱いで，ドイツグループとの共同研究の結果もお示しいただきまして，ヨーロッパのMDSと日本のMDSは，特にRAに限って言いますと，ちょっと様相が違うのではないかとご指摘もございました。

早速，福岡会場で質問が出ております。慶應大学の池田教授から二つ質問があります。

(質問) MDSで血小板減少が著しい症例で，時にITPと同様，抗原特異的自己抗体が検出されるのですが，血小板減少のみが著明でMDSと診断できる症例はどのくらいありますか。また，ITPと診断されている症例で骨髄に軽度な形態異常を認める症例が少ないのですが，必ずしも3系統ではありません。そういう場合，診断はITPなのか，MDSなのか，どうしておられますか。

**【陣内】** 抗原特異的自己抗体と申しますと，血小板に対する抗体ということなのでしょう。

**【司会】** 池田先生，血小板抗体ということですか。platelet-associated IgGが増量しているという意味でいいですか。

**【池田】** そうですね。unilineageのdysplasiaという概念に関連しての質問です。MDSと診断されていて血小板減少が結構あるかなり著しい症例で，血小板特異的な膜蛋白に対する抗体を見る検査があって，そういうのをやると抗体が検出されるのです。さらに，そういう自己抗体を産生するB細胞の数を勘定すると...

**【司会】** GP IIb/IIIaなどですね。

**【池田】** そうです。IIb/IIIaに対する抗体を産生するB細胞の数も非常に増えていて，全くITPと同じ機序で血小板減少が起こっていると考えられる症例が結構あるのです。

**【司会】** しかし，形態異常があると。

**【池田】** そういう患者は，もともとMDSと診断されているのです。私の質問は，先生方が見て，MDSと診断されて，血小板減少だけがかなり著明な症例というのはどれくらいあるのか。それとも一つ，ITPの側から見ると，私たちはITPとして治療しているのですが，骨髄をやってみると軽度なdysplasiaがある症例が結構あるのです。そういう症例というのはITPとして一応見ているのですが，本当にITPなのかといつも思っているのです。

**【司会】** 治療に対するレスポンスも悪いですか。

**【池田】** レスポンスが悪い患者がいるのです。ITPもMDSも，大体，除外診断ですので，いつも悩むのです。先生のお話を聞いて，ITPの患者さんの骨髄を今後ずっと眺めてみて，先生方みたいに詳細な検討を試みようかなと思っているのですが。

**【司会】** 貧血も非常に軽度で，血小板だけが非常に低いという例がありますね。

**【池田】** そうです。

**【司会】** それはどれくらいありますか。

**【陣内】** 具体的数値は今は言えないのですが，確かに軽度の貧血ですね。ヘモグロビンが10g/dLとかで，白血球も3000/ $\mu$ Lぐらいというのはあるかもしれませんが。

**【司会】** 血小板が20,000/ $\mu$ Lぐらいとかですね。

**【陣内】** そうですね。確かに血小板減少が特に強いという例はあるかもしれませんが，印象としてはそういう例は巨核球が減っている例が多いように思います。巨核球が増えているITPとはそこは違うかなと思います。巨核球も増えてはいないけれども，正常か，少し減っているかなというのは確かに迷う例があるような気がするのですが，実際にGP IIb/IIIaなどに対する抗体を測定したデータを持っていないので，具体的にその辺をお答えすることはできません。

【司会】PA-IgGが増えている例は結構ありますよね。  
MDSでもね。

【陣内】そうですね。

【池田】先生方はRAのミニマムな dysplasia とシビアな dysplasia という格好で貧血にスポットを当ててやられているのですが、同じ考え方が血小板のところで言えないだろうかというのが私の質問なのです。

【司会】ありがとうございます。第2の質問も大体同じことだというふうに、お考えいただければと思います。

それでは、次に東京の別所先生に質問をお願いしたいと思います。別所先生、よろしく願います。

【東京会場・別所】陣内先生、ちょっと教えていただきたいのですが、dysplasia のところで、赤芽球の karyolysis と好中球のクロマチンのパターンの異常というのが非常に重要で、これについては、標準化というような方向にもっていけるかもしれないというようなお話があったのですが、かなり微妙な変化のような気もするのですが、これは標本を作る上での問題はないのかということをお聞きしたかったのと、もう一つは、何か分子的な裏付けみたいなものが示唆されることがあるのか。その2点をお聞きしようと思ったのです。

【陣内】まず標本ですが、これはいちばん重要な点だと思います。特に標本の染色では、染まり過ぎてしまうと、好中球、赤芽球の両方とも核のクロマチンが判定できません。それには染色時間と染色する前のプレパラートの乾燥が重要です。その乾燥状態でもかなり染色性が変わってくるという感じがします。おっしゃられるように形態診断の標準化には適切な標本作りが必須だと思います。

【東京会場・別所】分子的な背景が何かございますか。

【陣内】分子的な背景というのはまだ分かりません。MDSの好中球をフローサイトメトリーで種々のマーカーをみると正常好中球とは異なるパターンがあるということを Stetler-Stevenson らが Blood に報告しています。今後、そういうものと形態診断を併せてやってみるのもいいのかなと検討しているところです。

【司会】別所先生がご質問された分子的背景というのはまだ全く分からないのですが、アポトーシス関連分子を今後検討していこうかということはあるかと思うのですが、それとちょっと別の意味で、Pelger-Huet が MDS で出てくるわけですが、家族性の Pelger-Huet の遺伝子変異が、昨年、ドイツの Hoffman らによって 10 家系検討されまして、Lamin B Receptov (LBR) という、核膜に結合する、染色体のクロマチンを結合して核膜に固定させる蛋白これに遺伝子変異があると報告されています。普通、好中球は 2 分葉、3 分葉、4 分葉と分かれていって、多分骨髓から末梢血に出ながら、あるいは末梢血から内皮細胞をかいくぐって炎症層に出たり、遊走していくわけです。遊走すると、好中球というのはへびみたいに長く伸びまして、分節核は一列に並んで、非常に合目的的にできているのです。それが、Pelger-Huet はめがね状に 2 核になりますが、その異常が恐らくその LBR の家族性の遺伝子異常だと言われています。幾つかの変異とか、いわゆるストップコドンみたいなものが発見されています。初めてですね。人体の細胞の中でこれだけ核の変態をする細胞というのはあまりないらしいのです。それで、いよいよ細胞核の形態学というか、なぜ分節するのか、なぜそういうふうに核クロマチンが非常に凝集していくのか、それが障害された場合に家族性の Pelger-Huet の異常が出てくるとかというようなことが、いよいよ研究の端緒に就いたというような論文が出ましたので、ご紹介しておきます。恐らく MDS でも Pelger-Huet が高率に出る例が一部にありますので、そういう遺伝子変異が研究されていくのではないかと思います。

東京会場から質問が出てまいりましたので、別所先生、よろしく願います。

【東京会場・別所】東京会場のほうで、3 題フロアから質問がありますので、順番にお願いしたいと思います。まず最初は MDS での赤血球の形態異常に関する質問です。

(質問) MDS の末梢血標本でしばしば涙滴赤血球が見られます。MDS における赤血球形態異常についてお教えてください。

**【陣内】** 涙滴赤血球についてはあまり注意を払っていませんでした。赤血球の大小不同というのはよくみえますが、涙滴赤血球はどうでしょうか。骨髓の線維化と関係しているのでしょうか。今後、検討してみたいと思います。

(質問) megaloblastic change した赤芽球と karyolysis を今後は分けてカウントする必要があるでしょうか。また、好中球の核クロマチンパターンが異常を示す場合、報告書にコメントが必要ですか。また、micro-megakaryocyte と small megakaryocyte のコメントも分ける必要がありますか。

**【東京会場・別所】** 今日の先生のお話にあった形態異常を報告書で出す場合に、分けてコメントして返す必要があるかというような内容の質問だと思います。

**【陣内】** 巨核球の形態異常ですが、micro-megakaryocyte と small megakaryocyte は分けて考えた方がいいと思います。micro は MDS にかなり特異的に出てくるわけですが、単核の小型のもの、いわゆる small megakaryocyte は MDS 以外でもよく出てきますので。

それから、好中球のクロマチンパターンについては、I, II, III と分けて説明しましたが、実際は正常と異常の二種類でいいわけです。しかし、正常骨髓の中にも異常に見えるのがありますので、段階的に II と置いているわけです。ある意味ではインプレッション的なものがあると思うのです。数値で定量化できればいいのですが、実際に個々の施設でこの方法でスコアをとり、そのスコア値で MDS と診断というようなことができるかといえ、それは難しいと思います。実際の臨床の現場では、好中球のほとんどが異常だとか、一部の好中球には形態異常があるけれども、ほとんどの好中球は正常に見えるなどと、そういうふうに見る一つの指標としてお示したところもあるわけです。

**【司会】** 検査技師の方というのはレポートを書かないといけないので、根拠を書きたいところがあるかと思うのです。その場合に、そういう megaloblastic change とか、あるいは karyolysis を示すものが非常にたくさんあるというような書き方

をされていいと思うのですが、それをもって MDS といつかどうかというのは、もう一つ、巨核球系、好中球系全体の問題ですので、あまり細かいところにこだわる必要はないのではないかなとも思います。あれは研究レベルで分けてカウントして、どういう意義があるかということをやっているというふうに今のところは考えておいていただければと思います。

(質問) 骨髓線維症疑いの患者さんのマルクで染色体異常がありました。46 XX, t(1;3), inv(9), これが 20 個中 4 個に認められました。マルクは末血混入でしたが、巨脾、汎血球減少、末梢での赤芽球増加もあるようです。こういうケースはどう考えたらよろしいでしょうか。

**【東京会場・別所】** これは一つのケースですね。骨髓線維症の疑いの患者さんで、今回のテキストにあるような t(1;3) というような異常があったのだけれども、どう考えるかということですね。

**【司会】** これは Evi-1 の異常がある可能性があるわけですか。

**【陣内】** 実際に MDS の一部の症例は線維化があるわけですが、多くの場合、なかなか診断が難しいなと思っています。

**【司会】** この症例は巨脾があるということです。

**【東京会場・別所】** 巨脾と汎血球減少です。臨床的には骨髓線維症のような症状を呈しているようです。

**【司会】** こういうのは大体骨髓線維症ですかね。

**【陣内】** そうですね。

**【司会】** 脾臓が大きい場合に骨髓線維があると、MDS なのか骨髓線維症なのかというのが難しくなりますよね。

**【陣内】** あと、骨髓の細胞はどうなのでしょう。

**【司会】** 今のご質問では異形性があるのでしょうか。別所先生、そこは分かりませんか。

**【東京会場・別所】** そうですね。ちょっとその辺のところの記載がないのでよく分からないのです。

**【陣内】** あと、線維細胞が増えて、造血細胞が減っているとか、そういうのもどうなのでしょう。かなり難しい症例だと思うのですけれども。

**【司会】** 確かに骨髓線維症、特に血球が減るほうの骨髓線維症、巨脾もあまりないというのと、MDS と

というのは、境界領域かと思います。

それでは、福岡会場からもう一つ質問が出ました。

(質問) 先ほど、日独におけるMDS, RAの差において、ヘモグロビン、血小板に差が認められましたが、無効造血という意味での異形成が発現しています血球系統(赤芽球,あるいは巨核球),これは血球系別に見ても差があるのでしょうか。

【司会】血球系統別。巨核球系を比較した場合に日独で差があるとか、赤芽球を比較した場合に日独で差があるのでしょうか。

【陣内】個々の症例でいろいろなケースがあるわけですが、全体的に見ますと、ドイツは形態異常が強い例が多いですね。日本のRA,特にRAとRCMDに分けた場合のRAというのは非常に形態異常は弱くて、中にはRAと診断するのが難しい例も含めてあるわけです。一方、ドイツのほうはRCMDが多いということと、MDSの診断は、割と形態異常が強くて診断がしやすい例が多いという印象があります。

【司会】よろしいでしょうか。それでは、金丸先生、神戸会場からどうぞ。

【神戸会場・金丸】神戸会場はご質問がないのですが、検査室の方が多いと思いますので、それを代弁しまして、私から感想なりコメントをさせていただきます。

MDSの診断の標準化ということで形態学的な所見の重要性を取り上げられたわけなのですが、現実に検査室レベルで、特にWHO分類を、例えばRAとRCMDの違いを、実際に具体的にやってみようとして、先生がお示しになったような形態的变化で区分ができるかな。そういうのがなかなか難しいような気がしたわけですが、何か提案がございましたらお願いします。

【陣内】個人的には、自分が診ている患者さんにおいては、例えばmicro-megakaryocyteが非常に増加し、偽Pelger-Huet好中球の比率が高く、その他の形態異常も強いということがあれば、予後が悪いのではなからうかと判断をしてみています。それをRCMDの基準にして良いかはわかりません。

実際、WHO分類のRAとRCMDに分けて、本当

にそれで予後まで考えるということで診断をつけるというのは、やはり今の時期では難しいのではないかと思います。RCMDだから予後が悪いのではないかというふうに一般化してしまうと、病名だけがかってに一人歩きしてしまうという危険性があるのではないかと思います。

診断基準にしても、WHO Bluebookには10%以上各血球系で異常があればRCMDとするということが書いてありますが、その根拠は何もありません。確かに一応の根拠としてドイツのU.Germing先生のデータを引用しています。しかし、彼の基準は巨核球形態異常を40%以上としています。そして巨核球の形態異常についてはmicro-megakaryocyte, small megakaryocyte, 多核分離megakaryocyteで、その合計が40%以上としています。その基準で分類した場合には予後が違うということを報告しているわけです。WHO Bluebookは診断基準が異なるもので解析されたデータを根拠として示していることになります。本当のRCMDの基準というのはまだないと考えたほうが良いと思います。

【司会】陣内先生がおっしゃったとおりだと思いますが、要するに、WHO分類は形態異常が軽いものと激しいものを分けてしまったのですが、10%という数字が一人歩きしても、何をもって10%というかというのが分からないわけですね。そこが問題だということです。それから、再生不良性貧血との境い目をどう分けるか。これも大きな問題で、国によって少しずつ対応の仕方が違っているということもあるようです。そういう意味で、まだまだ今後解決しないといけない問題点がたくさんございまして、たまたま来年長崎のほうで国際MDSシンポジウムを開催することになりました。モロフォロジー・コンセンサス・ミーティングというようなものを計画しようかと思っております。ぜひ検査技師の代表の方々も参加していただければと思います。

欧米の標本は我々が引いているスミアではなくて、particle smearといって、カバーガラスの間にぼろぼろした骨髓のティッシュを挟んで、ぎゅっと引き伸ばすような非常に厚い標本なのです。そ

れで見ている欧米の人たちからは、日本の標本を持っていきますと、これはミラクルだと、こんな標本は我々は引けないとたびたび言われます。ドイツのU.Germing先生もそう言っていました。そういう日本の形態学と欧米の形態学の違いですね。アメリカはスメアを引くところも比較的多いかと思いますが、そういう幾つかのグループが集まって、こういう形態の目合わせをしていこうと計画

しています。こういうところから、将来、日常の検査室で使えるような基準が確立されていけばいいかなと思っております。

陣内先生、今日は長時間、MDSの話を微に入り細にわたりしていただきましてありがとうございました（拍手）。

### 【後日ご回答をいただいた質問】

**【質問】** 骨髄像で各血球の形態異常を観察する場合、固形癌や白血病の治療のため、抗癌剤を使用していると異形成を呈することがありますが、薬剤による形態異常とMDSでみられる形態異常では、違いがあるのでしょうか。

例えば、好中球の顆粒消失は、抗癌剤の作用ではみられないと思うのですが、いかがでしょうか。

薬剤の影響では見ることができない（MDS固有の）形態異常はあるのでしょうか。

**【回答】** ご指摘のとおり、抗癌剤、またその他に重金属、アルコールなどは骨髄像で形態異常を呈します。もちろん血球減少もみられます。したがって血液データと骨髄像をみただけではMDSを診断に上げてしまうと思います。WHO分類のブルーブックのMDSの項でも、形態異常の解説のはじめに抗癌剤投与後と砒素中毒にみられた形態異常の

強い骨髄像の写真を示し、MDSの診断には骨髄像のみではなく、患者の背景を慎重に調べなければならぬことが記されています。抗癌剤による形態異常は赤芽球の核の異常や巨赤芽球様変化が強いように思いますが、形態異常の特徴からMDSか否かの判断は困難であろうと思います。好中球の脱顆粒は抗癌剤ではみられないのではとのご意見ですが、申しわけありませんが私は明確にはご返事できません。好中球の脱顆粒はMDSにかなり特徴的で頻度の高い異常とされていますが、標本の染色状態によりかなり異なることがありますので注意が必要です。MDSは一回の骨髄検査で診断がつく例ばかりではありません。患者さんの生活歴、既往歴、薬剤歴を調べ、他の可能性を除外し、さらに経過をおいて検査を行いやっと診断がつく場合もまれではありません。