

骨髓異形成症候群の 形態学的異形成に基づく診断確度区分(第2版)

「骨髓異形成症候群診療の参照ガイド令和4年改訂版」対応

代表責任者 松田 晃 埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科

骨髓異形成症候群の形態学的異形成に基づく診断確度区分(第2版)のための ワーキンググループ

松田 晃	埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科
朝長 万左男	純心聖母会恵の丘長崎原爆ホーム診療所
通山 薫	川崎医科大学 検査診断学
茅野 秀一	埼玉医科大学 病理学
鈴木 隆浩	北里大学 血液内科
波多 智子	長崎みなとメディカルセンター 臨床検査部
川端 浩	京都医療センター 血液内科
前田 智也	埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科
北中 明	川崎医科大学 検査診断学
新保 敬	獨協医科大学病院 臨床検査センター
荒関 かやの	埼玉医科大学 血液内科

再生不良性貧血/骨髓異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・ 追跡調査研究・遺伝子研究

代表研究者 高折 晃史 京都大学 血液・腫瘍内科
諫田 淳也 京都大学 血液・腫瘍内科

骨髓異形成症候群の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ 責任者 宮崎 泰司 長崎大学原爆後障害医療研究所

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究

研究代表者 三谷 絹子
獨協医科大学 血液・腫瘍内科

2023年3月

第2版によせて

骨髓異形成症候群の診断・分類は、これだけ遺伝子診断が導入されている今日においても形態観察を基礎としている。平成20年に特発性造血障害に関する調査研究班から朝長万左男教授（当時、長崎大学）と松田晃教授（埼玉医科大学）のご尽力により発表された「骨髓異形成症候群の形態学的異形成に基づく診断確度区分」では、骨髓異形成症候群の形態診断をより客観的なものにするための努力がなされている。3血球系統の形態異常所見をカテゴリーA（骨髓異形成症候群に特異性が高い異形成）とB（特異性が低い異形成）に分類し、骨髓異形成症候群の診断の確度を高める形態所見を明確化した。さらに、カテゴリーAとBの異常所見の各血球系統における出現頻度により、形態学的な異形成の程度をHigh, Intermediate, Low, Minimalの4つに区分した。これにより、初学者であっても骨髓異形成症候群の形態異常に取り組むことがより容易になった。

今回の第2版への改訂は、診断の確度区分をWHO分類第4版（2017年公表）及び本研究班で公表している「骨髓異形成症候群 診療の参照ガイド令和4年改訂版（2023年3月公表）」に対応させることを目的としている。前版の公表から10年以上の歳月が流れ、この間に染色体異常や遺伝子変異の情報が蓄積され、それらの一部がWHO分類の診断・分類に応用されるようになった。今後も骨髓異形成症候群の診断に遺伝子情報の導入が進められることは間違いないが、形態所見と遺伝子変異の相関がより明らかになると、診断の確度はより増すものと期待される。

また、骨髓異形成症候群の中でも、低形成性のものの一部は、再生不良性貧血との境界群に相当することがある。この場合、免疫異常が発症の要因であり、免疫抑制療法が有効であることがある。こうした疾患の鑑別において、免疫病態の有無を検査することは極めて意義が高いが、形態学の重要性は益々高まるものと期待される。

本改訂版を片手にひとりでも多くの臨床家や検査技師が顕微鏡に向かい、骨髓異形成症候群の形態診断が標準化されることを願っている。

最後に本改訂版を公表するためにご尽力を頂いた松田晃教授（埼玉医科大学）と通山薫教授（川崎医科大学）、ワーキンググループの先生方に心より御礼を申し上げたい。骨髓異形成症候群の形態診断に長く取り組んで来られた形態学者の先生方に感謝と尊敬を込めて。

2023年3月

特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者
三谷 絹子

目 次

第 2 版の背景	1
骨髄異形成症候群の形態学的異形成に基づく診断確度区分	2
ステップ I : MDSの除外診断のための必要条件	
ステップ II : 形態学的異形成の分類	
ステップ III : カテゴリーAの異形成の定量的判定	
ステップ IV : カテゴリーAとBを合計した各系統の異形成の定量的判定	
ステップ V : 定量的判定に基づく形態学的異形成の程度の区分	
ステップ VI : 染色体所見の区分	
ステップ VII : MDS診断確度区分	
ステップ VIII : WHO分類の実施	
補 遺	12
1. 再生不良性貧血と低形成 MDS との暫定的鑑別法	
2. 線維化を伴う MDS について	
巻末アトラス：骨髄異形成症候群の形態診断	15
1. カテゴリーA の異形成	
2. 代表的なカテゴリーB の異形成	

第2版の背景

「Proposals for a Grading System for Diagnostic Accuracy of Myelodysplastic syndromes」は、第9回国際MDSシンポジウム（2007年、イタリア）にて発表され、その後Clinical Leukemia誌からの依頼を受けて論文化された¹⁾。その日本語版として、「不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的異形成に基づく診断確度区分」²⁾は平成20年に公表された。すでに公表から10年以上が経過し、初版の診断確度区分はWHO分類改訂第4版(2017)³⁾、特発性造血障害に関する調査研究班（研究代表者 三谷絹子）の「骨髄異形成症候群診療の参照ガイド令和4年改訂版（責任者 宮崎泰司）（2023年3月公表）⁴⁾」の診断基準に対応できていない。今回の改訂は、この「骨髄異形成症候群診療の参照ガイド令和4年改訂版」の診断基準に対応させることを目的とした。主な改訂点は、*SF3B1*の変異がある場合の環状鉄芽球の評価法（ステップV）とWHO分類改訂第4版に則した染色体所見の区分（ステップVI）にあり、それに伴い診断確度区分（ステップVII）が変更になっている。改訂予定のWHO分類第5版⁵⁾、またInternational Consensus Classification(ICC)による分類⁶⁾があるが、「骨髄異形成症候群診療の参照ガイド令和4年改訂版」⁴⁾の診断基準はこれら分類には則していない。これらの分類の評価が、本診断確度区分(第2版)作成時（2023年1月）では未だ明らかでなく、本診断確度区分（第2版）は「骨髄異形成症候群診療の参照ガイド令和4年改訂版⁴⁾」の診断基準への対応を目的としているため、WHO分類第5版⁵⁾とICCによる分類⁶⁾には対応していない。今後の分類の変遷に伴って、MDSの範疇から除外されるべき例も予想される。この点には注意を要する。

骨髓異形成症候群の形態学的異形成に基づく診断確度区分

本診断確度区分は、Valent らが作成した骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes, MDS) の minimal criteria の prerequisite criteria⁷⁾、WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾、骨髓異形成症候群診療の参照ガイド令和 4 年改訂版⁴⁾ に対応している。改訂予定の WHO 分類第 5 版⁵⁾ と International Consensus Classification (ICC) による分類⁶⁾ があるが、これら分類の評価は、本区分 (第 2 版) 作成時 (2023 年 1 月) には未だ明らかでないため、本診断確度区分では対応していない。今後の分類の評価に伴って、MDS の範疇から除外される例があり得る。

ステップ I : MDS の除外診断のための必要条件

基本的には、Valent らが作成した MDS の minimal criteria の prerequisite criteria⁷⁾ に準ずる。

以下の A~E の項目をすべて満たす必要がある (Table 1)。

A. 1 系統以上の持続する血球減少がある。

血球減少症が 1~3 系統に存在する。持続性の判断はおおむね 4 か月とする。変動がみられる場合、6 か月観察を続けて判定する (特に idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) が疑われる場合)。

B. 末梢血と骨髓の芽球割合が 20%未満で、WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ の acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities で定義される染色体異常である t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22) または t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q24.1;q21.2) を認めない。PML-RARA キメラ遺伝子を認めない。

原則的には骨髓の芽球割合の評価は 500 細胞以上を検鏡して行う。芽球の定義は agranular blasts (FAB 分類の type 1 blasts) と granular blasts (FAB 分類の type 2 blasts と Goasguen らの提唱した type 3 blasts⁸⁾) にしたがう。芽球増加を伴う骨髓異形成症候群 (MDS with excess blasts, MDS-EB) は急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) と鑑別されなければならない。特に骨髓の芽球割合 10% 以上の MDS (MDS-EB2) と AML との鑑別は重要である。WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ の AML with recurrent genetic abnormalities で定義される反復性染色体異常を保有する例で、骨髓の芽球割合が 20% 未満の場合がときにみられるが、t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22), PML-RARA は芽球割合にかかわらず AML と WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ では診断する (Table 2)。

C. 末梢血の単球数が $1 \times 10^9/L$ 未満である。

末梢血の単球数は慢性骨髄単球性白血病（chronic myelomonocytic leukemia, CMML）を除外するために重要である。

D. 血球減少の原因となる他の血液疾患と非血液疾患が除外できる。

先天性および MDS 以外の後天性の血球減少症および非血液疾患による血球減少症の存在を精査する。遺伝性鉄芽球性貧血，MDS 以外の後天性鉄芽球性貧血，悪性貧血，各種溶血性貧血，免疫性血小板減少性紫斑病等の血液疾患，anemia of chronic disorders (ACD) を有する膠原病・悪性腫瘍・感染症等を慎重に除外する必要がある。

E. 再生不良性貧血が除外できる。

再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) と低形成 MDS との鑑別（後述）が重要である。骨髄細胞密度の評価には，状態が良く，適切な長さ（1.5 cm 以上）の骨髄生検標本（Jamshidi 針生検等）が必要である。初回の骨髄生検標本が診断に適していない場合は，再度の検査を要する。骨髄細胞密度は年齢による影響を受ける。低形成は 60 歳未満では 30% 未満，60 歳以上では 20% 未満と定義する^{9) 10)}。細胞数が少なく，異形成の評価が困難な場合があるため，異形成の評価には必要に応じて複数の骨髄塗抹標本を用いる。塗抹標本，クロット標本，生検標本，骨髄 MRI 等を駆使して異形成と骨髄細胞密度を判定する。赤芽球の異形成は AA でも認められるため，これのみでは MDS との鑑別はできない。

Table 1. 骨髄異形成症候群の診断のための必要条件

必要条件
下記A～Eをすべて満たす
A. 成人で下記の基準を満たす 1 系統以上の持続する血球減少： ヘモグロビン濃度 13 g/dL 未満（男性）または 12 g/dL 未満（女性） 好中球数 1,800/ μ L 未満 血小板数 15万/ μ L 未満
B. 末梢血と骨髄の芽球割合が 20% 未満 かつ AML with recurrent genetic abnormalities で定義される染色体異常*を認めない
C. 末梢血の単球数が 1×10^9 /L 未満
D. 血球減少の原因となる他の血液疾患および非血液疾患の除外
E. 再生不良性貧血の除外 骨髄が低形成の場合に，形態学的所見と染色体所見を参考に検討する

*Table 2 参照

Table 2. AML with recurrent genetic abnormalities ³⁾

AML with recurrent genetic abnormalities
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 leukaemia with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A-MLLT3</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;q13.1); <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>

WHO 分類改訂第 4 版 (2017) ³⁾ では t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22), *PML-RARA* は芽球割合にかかわらず AML と診断する。

ステップ II : 形態学的異形成の分類

形態学的異形成を WHO 分類改訂第 4 版 (2017) ³⁾ に準じてリストアップし、カテゴリ-A とカテゴリ-B に分類する (Table 3)。

カテゴリ-A の異形成

MDS に特異性が高いとされる次の 4 種類と定義する。

好中球

- ① hypo-segmented mature neutrophils (pseudo Pelger-Huët anomaly, Pelger)
2 分葉は fine または thin フィラメントで結合し、粗大な核クロマチン構造をもつ。
- ② degranulation of neutrophils (a- or hypogranular neutrophils, Hypo-Gr)
無顆粒または 80%以上の顆粒の減少がある。

巨核球

- ③ micromegakaryocytes (mMgk)
単核または 2 核で、サイズは前骨髄球以下である。

赤芽球

- ④ ring sideroblasts (RS)
International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) では、RS は鉄顆粒 (核周囲に存在) は 5 個以上、分布は核周囲の 1/3 以上と定義されている ¹¹⁾。

カテゴリーBの異形成

MDS以外の血液疾患やACD等でも出現し、特異性においてカテゴリーAの異形成に劣るが、各血球系において10%以上の割合で認められる場合はMDSが示唆される。WHO分類改訂第4版(2017)³⁾に準じてリストアップされた異形成のうち、カテゴリーA以外のものをカテゴリーBの異形成と定義する。

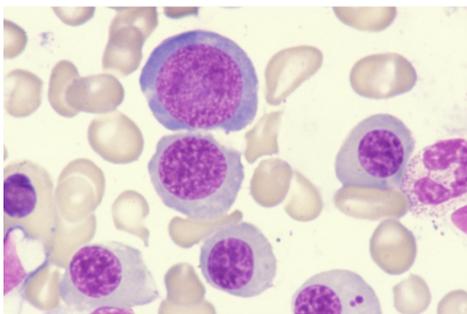
微小巨核球はMDSに特徴的であるが、一過性骨髄異常造血(transient abnormal myelopoiesis, TAM)、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MDS/MPN)、骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasms, MPN)のtransformationやaccelerated phaseでも認められる。多核巨核球は、核は2核以上で、細胞のサイズは正常大であると定義される。多核巨核球は、少数は健常人の骨髄でも認められるが、多数認められる場合はMDSを考える。

環状鉄芽球以外の赤芽球系の異形成は特異度が低い。巨赤芽球性貧血では、核細胞質成熟乖離があり、赤芽球の核クロマチン凝集が遅れ、繊細なクロマチンが均等に分布する(スポンジ状と表現されるような隙間を認める)巨赤芽球(Figure 1A)が認められる。MDSでは、クロマチン凝集が大小不同で不均一(ブロック状)な赤芽球(Figure 1B)が10%を超えて認められることが多い¹²⁾。ここでは、この赤芽球を広義の巨赤芽球性(様)変化とする。

Figure 1. 巨赤芽球性(様)変化

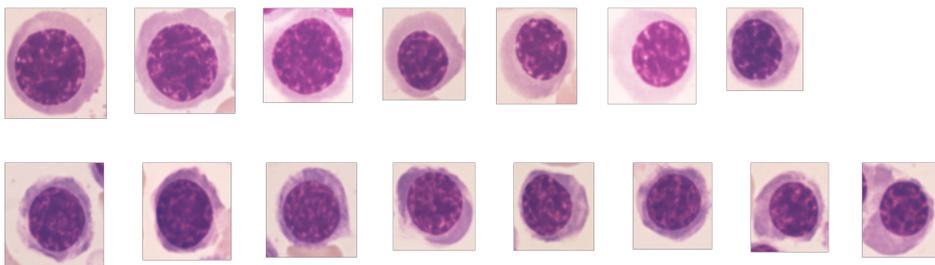
(「不応性貧血(骨髄異形成症候群)の形態診断アトラス」²⁾より転載)

A: 巨赤芽球性貧血



巨赤芽球性貧血の巨赤芽球では、核細胞質成熟乖離があり、赤芽球の核クロマチン凝集が遅れ、繊細なクロマチンが均等に分布する(スポンジ状と表現されるような隙間が生まれる)。

B: MDS



MDSでは、クロマチン凝集が大小不同で不均一(ブロック状)な赤芽球(広義の巨赤芽球性(様)変化)が認められることが多い。

Table 3. 形態学的異形成の分類

<p>カテゴリーA：骨髓異形成症候群に特異性が高い異形成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Granulocytic series (好中球系) <ul style="list-style-type: none"> hypo-segmented mature neutrophils(pseudo Pelger)：低分葉好中球 (偽ペルゲル核異常) degranulation(a- or hypogranular neutrophils: Hypo-Gr)：脱顆粒 (無または低顆粒好中球) ・ Megakaryocytic series (巨核球系) <ul style="list-style-type: none"> micromegakaryocytes(mMgk)：微小巨核球 ・ Erythroid series (赤血球系) <ul style="list-style-type: none"> ring sideroblasts：環状鉄芽球
<p>カテゴリーB</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Granulocytic series (好中球系) <ul style="list-style-type: none"> small size or unusually large size：小型または大型好中球 irregular hypersegmentation：過分葉核好中球 pseudo Chediak-Higashi granules：偽 Chediak-Higashi 顆粒 Döhle bodies：デーレ小体 Auer rods：アウエル小体 ・ Megakaryocytic series (巨核球系) <ul style="list-style-type: none"> non-lobulated nuclei：非分葉核 hypo-lobulated nuclei：低分葉核 multiple, widely-separated nuclei：分離多核 ・ Erythroid series (赤血球系) <ul style="list-style-type: none"> nucleus (核) <ul style="list-style-type: none"> budding：核辺縁不整 internuclear bridging：核間 (染色質) 架橋 karyorrhexis：核崩壊像 multinuclearity：多核赤芽球 hyperlobation：過分葉核赤芽球 megaloblastoid change*：巨赤芽球様変化 cytoplasm (細胞質) <ul style="list-style-type: none"> vacuolization：空胞化 PAS positivity：PAS 陽性

* 幼若な核網を呈しながらも核網は不均一なブロック状に凝集する赤芽球 (広義の巨赤芽球性 (様) 変化) を含む。

ステップ III : カテゴリー A の異形成の定量的判定

骨髓血塗抹 May-Giemsa 染色標本において異形成を定量的に評価する（RS の判定には鉄染色を併用する）。

判定法

1. hypo-segmented mature neutrophils (pseudo Pelger-Huët anomaly, Pelger)
成熟好中球 100 個以上を検鏡して、その割合 (%) をもとめる。
2. degranulation of neutrophils (a- or hypogranular neutrophils, Hypo-Gr)
成熟好中球 100 個以上を検鏡して、その割合 (%) をもとめる。骨髓血塗抹 May-Giemsa 染色標本において Hypo-Gr が認められた場合は、必ず末梢血塗抹標本においてもそれを確認する。骨髓血塗抹標本は一般に好中球の顆粒の染色が不十分な場合が多く、末梢血塗抹標本の方が顆粒染色性において優れている。Hypo-Gr のみが唯一の異形成で他の異形成が認められない場合は、それを陽性所見と判断すべきではない。
3. micromegakaryocytes (mMgk)
巨核球 25 個以上 (WHO 分類改訂第 4 版 (2017) ³⁾ では 30 個以上) を検鏡して、その割合 (%) をもとめる。巨核球が少なく 25 個が検鏡できない場合は判定不能とする。ただし、巨核球を 25 個は検鏡できないものの、mMgk が 3 個以上認められる場合は、(25 個検鏡できた場合に 10%以上相当となるため) mMgk は 10%以上と判定する。
4. ring sideroblasts (RS)
骨髓血塗抹鉄染色標本で赤芽球 100 個以上を検鏡して、RS 陽性率 (%) をもとめる。

ステップ IV : カテゴリー A と B を合計した各系統の異形成の定量的判定

成熟好中球 100 個以上、赤芽球 100 個以上、巨核球 25 個以上 (WHO 分類改訂第 4 版 (2017) ³⁾ では 30 個以上) を検鏡して、カテゴリー A とカテゴリー B を合計した各系統の異形成の割合 (%) をもとめる。

巨核球が少なく 25 個が検鏡できない場合は判定不能とする。ただし、巨核球を 25 個検鏡できないものの、異形成のある巨核球が 3 個以上認められる場合は、(25 個検鏡できた場合の 10%以上相当となるため) 巨核球の異形成は 10%以上と判定する。

赤芽球系に関しては、骨髓血塗抹鉄染色標本で赤芽球 100 個以上を検鏡して RS 陽性率が 5%、骨髓血塗抹 May-Giemsa 染色標本で赤芽球 100 個以上を検鏡してカテゴリー B の異形成の割合が 10%の場合は、赤芽球の異形成の割合は 15% (5%+10%) と判定する。

ステップV：定量的判定に基づく形態学的異形成の程度の区分

定量的判定に基づき下記の定義で形態学的異形成の程度(Grade of dysplasia)を‘High’, ‘Intermediate’, ‘Low’ および ‘Minimal’ に区分する (Table 4)。

High

下記の1または2と定義する。

1. カテゴリー-Aが好中球系で10%以上 (Pelgerが10%以上またはHypo-Grが10%以上), かつ巨核球系で10%以上 (mMgkが10%以上)
2. カテゴリー-Aが赤芽球系で15%以上 (RSが15%以上*)
**SF3B1*の変異がある場合は5%以上

ただし、「RSが15%以上」の所見のみで‘High’と判定する場合は、MDS以外の鉄芽球性貧血の否定が必要である。

Intermediate

カテゴリー-A+Bが2~3系統で10%以上 (‘High’を除く)

Low

カテゴリー-A+Bが1系統のみで10%以上

Minimal

カテゴリー-A+Bが1~2系統で1~9%

赤芽球の核形態(とりわけ、核クロマチン構造)は種々の要因からの影響を受けやすいため、広義の巨赤芽球性(様)変化以外の赤芽球の異形成がある程度明確な場合を除いては、赤芽球の異形成が有意でない可能性があるため、MDS以外の可能性を十分に吟味する必要がある。

Table 4. 定量的判定に基づく異形成の程度の区分

High
下記の1または2と定義する
1. Pelger \geq 10% または Hypo-Gr \geq 10%, かつ mMgk \geq 10%
2. RS \geq 15% (<i>SF3B1</i> の変異がある場合は \geq 5%)
Intermediate
2~3系統で異形成(カテゴリー-AとBの合計) \geq 10% (‘High’を除く)
Low
1系統で異形成(カテゴリー-AとBの合計) \geq 10%
Minimal
1~3系統で異形成(カテゴリー-AとBの合計) = 1~9%

Pelger : hypo-segmented mature neutrophils

Hypo-Gr : degranulation (a- or hypogranular neutrophils)

mMgk : micromegakaryocytes

RS : ring sideroblasts

ステップ VI : 染色体所見の区分

診断時に MDS で認められる染色体異常を Table 5³⁾ に示す。染色体所見の区分 (Division of cytogenetic findings) は下記の定義で ‘MDS-defining abnormalities’, ‘Non-defining abnormalities’, ‘Normal’ および ‘Unknown’ とする。

MDS-defining abnormalities

MDS 診断の根拠となりうる染色体異常 (MDS-defining abnormalities) が存在する (+8, -Y, del(20q)を含まない)。13q- は WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ では単独で MDS と診断する核型とされているが, 13q- をもち免疫抑制剤への反応が良好な再生不良性貧血の病型が報告されている¹³⁾。

Non-defining abnormalities

MDS-defining abnormalities 以外の染色体異常とする (+8, -Y, del(20q)を含む)。ただし, inv(9)(p12q13)等の正常変異は含まない。Non-defining abnormalities の存在のみでは MDS と診断できない。

Normal

染色体異常がない (正常核型)。

Unknown

分裂細胞が得られないなどにより不明である。

Table 5. 診断時に骨髓異形成症候群で認められる染色体異常³⁾

不均衡型	均衡型
+8*	t(11;16)(q23.3;p13.3)
-7 or del(7q)	t(3;21)(q26.2;q22.1)
del(5q)	t(1;3)(p36.3;q21.2)
del(20q)*	t(2;11)(p21;q23.3)
-Y*	inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)
i(17q) or t(17p)	t(6;9)(p23;q34.1)
-13 or del(13q)**	
del(11q)	
del(12p) or t(12p)	
del(9q)	
idic(X)(q13)	

* 形態学的基準を満たさない場合は, これらの染色体異常の単独の存在のみでは MDS と診断できない。それ以外の染色体異常は, 原因不明の持続的血球減少がある場合は, 形態異常が明らかでなくても, MDS の可能性を示す根拠となる。

** WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ では単独で MDS と診断する核型とされているが, 13q- をもち免疫抑制剤への反応が良好な再生不良性貧血の病型が報告されている¹³⁾。

ステップ VII : MDS 診断確度区分

骨髄の芽球割合、異形成の程度 (Grade of dysplasia) および染色体所見の区分 (Division of cytogenetic findings) により、MDS の診断確度 (diagnostic accuracy) を ‘Definite’, ‘Probable’, ‘Possible’ の 3 つに区分し、さらに ‘ICUS’ の区分を設ける (Table 6)。

MDS 診断確度区分 Definite

次の 4 つの場合と定義する。

1. 骨髄の芽球割合が 5～19% の場合
異形成の程度は ‘High’, ‘Intermediate’, ‘Low’ のいずれかの区分であれば、染色体所見の区分にかかわらない。
WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ の MDS-EB に相当する。
2. 骨髄の芽球割合が 0～4% の場合
異形成の程度は ‘Intermediate’ の区分であり、かつ染色体所見の区分が ‘MDS-defining abnormalities’ または ‘Non-defining abnormalities’ である。
WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ の MDS-MLD, -U に相当する。
3. Grade of dysplasia が ‘High’ の場合
骨髄の芽球割合が 0～19% であれば、染色体所見の区分にかかわらない。
4. 染色体所見が ‘MDS-defining abnormalities’ の場合
骨髄の芽球割合が 0～19% であれば、異形成の程度の区分にかかわらない。

MDS 診断確度区分 Probable

次の 2 つの場合と定義する。

1. 骨髄の芽球割合が 0～4%、異形成の程度の区分は ‘Intermediate’ で、染色体所見の区分は ‘Normal’ または ‘Unknown’ の場合
WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ の MDS-MLD, -U に相当する。
2. 骨髄の芽球割合が 0～4%、異形成の程度の区分は ‘Low’ で、染色体所見の区分は ‘Non-defining abnormalities’ の場合
WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ の MDS-SLD, -U に相当する。赤芽球の異形成の主体が広義の巨赤芽球性 (様) 変化で ‘Low’ となる場合 (広義の巨赤芽球性 (様) 変化以外の赤芽球の異形成が乏しい場合) は、MDS 以外の可能性を十分に吟味する必要がある。

MDS 診断確度区分 Possible

骨髄の芽球割合が 0～4%、異形成の程度の区分は ‘Low’ で、染色体所見の区分は ‘Normal’ または ‘Unknown’ の場合

WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ の MDS-SLD, -U に相当する。ただし、骨髄が低形成の場合は後述する基準 (「補遺 1」参照) により、赤芽球の異形成を有する AA (AA with minimal dysplasia, AA miniD) と低形成 MDS を鑑別する必要がある。

ICUS

Valent らが作成した idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) の criteria⁷⁾ に準じ、下記のように定義する。

十分な除外診断が必須で、4 か月以上持続する 1～3 系統の血球減少症を認める。骨髄の芽球割合は 0～4%、染色体所見の区分は ‘Normal’ または ‘Unknown’ であり、異形成の程度の区分は ‘Minimal’ または異形成を認めない。ただし、1 つ以上の体細胞変異 (allele burden 2%以上) が存在する場合は、clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS) とする。

臨床的には ‘ICUS’ に区分された例は 6 か月ごとに精査を行い、MDS の区分基準をみたした時点で MDS に区分を変更する。‘Possible’ に区分された例も診断の確認のために 6 か月後の精査を要する。

Table 6. MDS 診断確度区分

診断確度区分	骨髄の芽球割合 (%)	異形成の程度の区分	染色体所見の区分
MDS Definite	5～19	High, INT* or Low	Any
	0～19	Any	MDS-defining abnormalities
	0～19	High	Any
	0～4	INT	MDS-defining or Non-defining abnormalities
MDS Probable	0～4	INT	Normal or Unknown
	0～4	Low	Non-defining abnormalities
MDS Possible	0～4	Low	Normal or Unknown
ICUS	0～4	Minimal or None**	Normal or Unknown

* INT : Intermediate

** 異形成を認めない

ステップ VIII : WHO 分類の実施

WHO 分類改訂第 4 版 (2017)³⁾ の基準に準拠する。今後改訂があれば変更する。‘Possible’ に区分された例での初回の診断は暫定的なものとする。適切な観察期間 (6 か月間) での再検査により診断を確定する。

補 遺

1. 再生不良性貧血と低形成 MDS との暫定的鑑別法

骨髄細胞密度の判定法

理想的には、胸骨と腸骨の2箇所の穿刺吸引と腸骨の骨髄生検（Jamshidi 針生検等）および骨髄 MRI（脊椎骨）を実施することが望ましい。骨髄生検標本は状態が良く、適切な長さ（1.5 cm 以上）であることが必要である。骨髄 MRI は骨髄細胞密度の判定に補助的に用いる。骨髄 MRI を施行できない施設では、胸骨および腸骨の穿刺吸引で骨髄クロット標本を作成し、腸骨で骨髄生検(trephine biopsy)を実施すれば、骨髄細胞密度の判定は十分に確実なものとなる。骨髄 MRI が実施可能な施設では、腸骨の骨髄クロット標本と骨髄生検標本での骨髄細胞密度の評価と骨髄 MRI の所見により、十分な判定が可能である。巨核球の減少がある場合は、骨髄が低形成の可能性があると考えられる。したがって巨核球の減少があるも骨髄の低形成が組織学的に確認できない場合は、部位を変えて再度骨髄検査を行い、骨髄細胞密度を慎重に判定する必要がある。健常人においても、高齢者では腸骨の骨髄細胞密度が低下するため、高齢者の骨髄低形成の判定には複数の部位からの骨髄穿刺や骨髄生検が必要である。

骨髄生検標本/骨髄クロット標本により、低形成（骨髄系細胞が、60 歳未満で 30% 未満、60 歳以上で 20% 未満）、正形成（骨髄系細胞が 60 歳未満で 30～59%、60 歳以上で 20～59%）、過形成（骨髄系細胞が 60% 以上）と判定する。骨髄細胞密度の判定には骨髄クロット標本と比較して、骨髄生検標本が優先される。

再生不良性貧血

- ・骨髄細胞密度は上記の基準で低形成である。
- ・好中球系と巨核球系でカテゴリ A+B の頻度が 10% 未満である。
- ・赤芽球系にカテゴリ A+B の異形成を 10% 以上の頻度で認めることがある。

※赤芽球系の異形成は再生不良性貧血（AA）でもしばしば認められる¹⁴⁾。「特発性造血障害に関する調査研究班」の中央診断では、これを AA with minimal dysplasia (AA miniD) として AA の範疇としている。「再生不良性貧血/骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査研究・遺伝子研究」の調査では、赤芽球系に 10% 以上の異形成がない AA と AA miniD との比較で、免疫抑制療法に対する反応性、全生存および無白血病生存に差は認められていない。また、AA の非重症例では、好中球においても低頻度のカテゴリ A+B の異形成が認められることがある。

- ・巨核球は通常著減しており、異形成の有無を評価できないことが多い。
- ・abnormal localization of immature precursors (ALIP) を認めない。

- ・骨髄の芽球割合は5%未満である。
- ・低頻度の染色体異常は再生不良性貧血でも認められることがある。
※低頻度の染色体異常は、骨髄細胞に明らかな異形成がなく、免疫抑制療法によって改善し、その後にMDSへの移行がないAA例でも認められることがある。

低形成 MDS

- ・骨髄細胞密度は上記の基準で低形成である。
- ・AAが否定されたうえで、MDSの診断確度区分で‘Definite’、‘Probable’、‘Possible’のいずれかにあてはまる。
※ただし、10%以上の割合の赤芽球系の異形成（カテゴリー-A+B）はAAでもしばしば認められるため、骨髄が低形成の場合はこれのみではMDS診断確度区分の‘Possible’にはできない。好中球系と巨核球系の異形成の評価を注意深く行う必要がある。

2. 線維化を伴う MDS について

線維化を伴うMDS（MDS with myelofibrosis, MDS-F）は、通常は芽球の増加を認め、巨核球は増加し、非分葉の小型巨核球の割合が高い。微小巨核球も認められる。骨髄生検組織の免疫染色では、CD34陽性細胞の集簇がみられる。CD42b陽性巨核球は、細胞質の比較的乏しい非分葉小型巨核球で集簇性の増加がみられる。骨髄穿刺がドライタップのため塗抹標本での骨髄細胞の形態評価が困難な場合、末梢血における好中球の異形成の有無も診断の参考になる。

参考文献

1. Matsuda A, Jinnai I, Miyazaki Y, Tomonaga M. Proposals for a grading system for diagnostic accuracy of myelodysplastic syndromes. *Clinical Leukemia*. 2008; **2**: 102-106.
2. 朝長万左男, 松田晃. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的異形成に基づく診断確度区分と形態診断アトラス (<http://www.jshem.or.jp/uploads/files/former/MDS.pdf>) . Accessed 2023 January 13.
3. Hasserjian RP, Orazi A, Brunning RD, et al. Myelodysplastic syndromes: Overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Vol. 2. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017: 98-106.
4. 特発性造血障害に関する調査研究班（研究代表者 三谷絹子）の骨髄異形成症候群診療の参照ガイド令和4年改訂版（責任者 宮崎泰司）. 2023年3月公表.
5. Joseph D. Khoury, Eric Solary, Oussama Abla, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; **36**: 1703-1719.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022; **140**: 1200-1228.
7. Valent P, Orazi A, Steensma DP, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget*. 2017; **8**: 73483-73500.
8. Goasguen J, Bennett J, Cox C, et al. Prognostic implication and characterization of the blast cell population in the myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 1991; **15**: 1159-1165.
9. Tuzuner N, Cox C, Rowe JM, et al. Bone marrow cellularity in myeloid stem-cell disorders: impact of age correction. *Leuk Res* 1994; **18**: 559-564.
10. Tuzuner N, Cox C, Rowe JM, et al. Hypocellular myelodysplastic syndromes (MDS): new proposal. *Br J Haematol* 1995; **91**: 612-617.
11. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008; **93**: 1712-1717.
12. Kawai N, Matsuda A, Jinnai I, et al. Proposal of criteria for dyserythropoiesis in the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2016; **103**: 227-233.
13. Ishiyama K, Karasawa M, Miyawaki S, Ueda Y, Noda M, Wakita A, et al. Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol*. 2002; **117**: 747-750.
14. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016; **172**: 187-207.

巻末アトラス：骨髓異形成症候群の形態診断

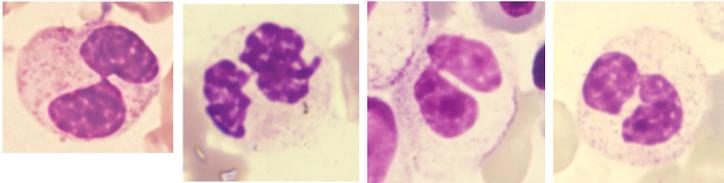
1. カテゴリーAの異形成

好中球では「低分葉好中球」と「脱顆粒好中球」を、巨核球では「微小巨核球」を、赤芽球系では「環状鉄芽球」を、MDSにおける特異性が高いカテゴリーAの異形成とする。

好中球

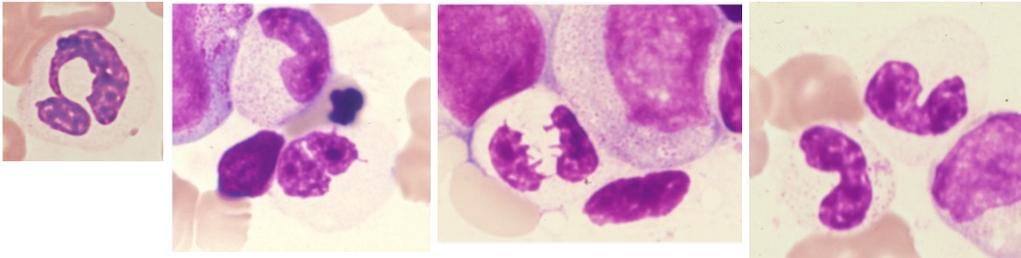
① 低分葉好中球（偽ペルゲル核異常）*

典型的には鼻眼鏡状と表現される核を示す。2分葉はfineまたはthinフィラメントで結合し、粗大な核クロマチン構造をもつ。



② 脱顆粒好中球（無または低顆粒好中球）*

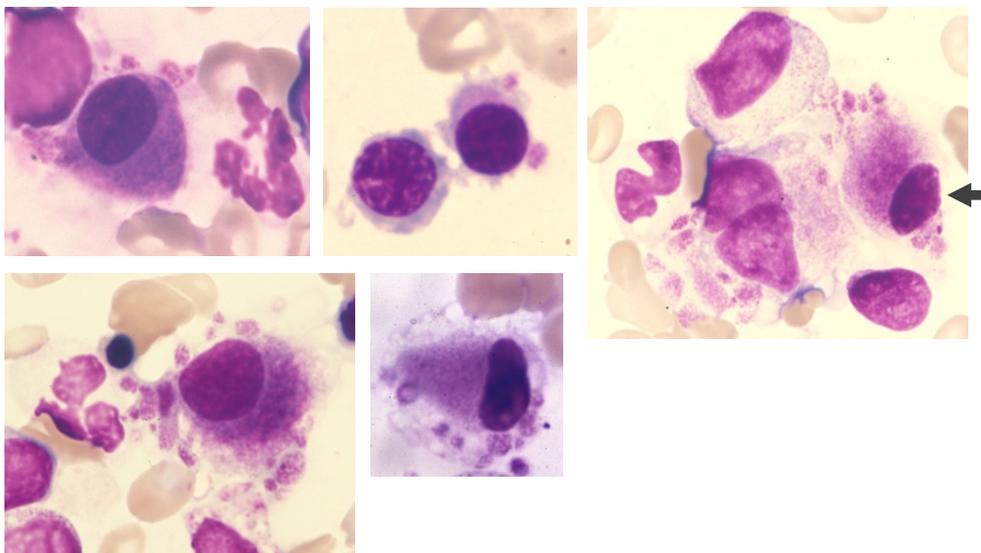
無顆粒または80%以上の顆粒の減少がある。



巨核球

③ 微小巨核球*

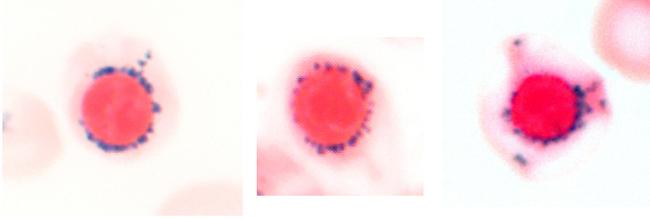
単核または2核で、サイズは前骨髓球以下である。



赤芽球

④ 環状鉄芽球 **

鉄顆粒（核周囲に存在）は5個以上，分布は核周囲の1/3以上である。

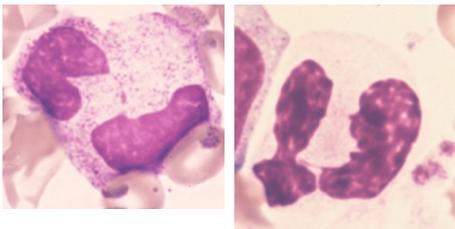


2. 代表的なカテゴリーBの異形成 *

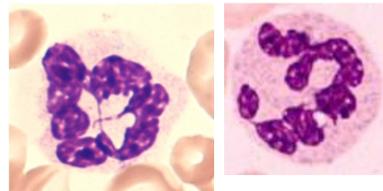
MDS以外の血液疾患やACD等でも出現し，特異性においてカテゴリーAの異形成に劣るが，各血球系において10%以上の割合で認められる場合はMDSが示唆される。WHO分類改訂第4版（2017）に準じてリストアップされた異形成のうち，カテゴリーA以外のものをカテゴリーBの異形成と定義する。

好中球

大型好中球

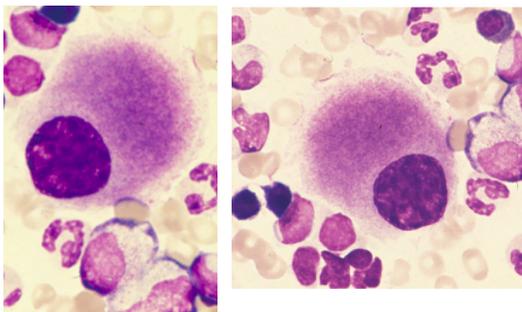


過分葉核好中球

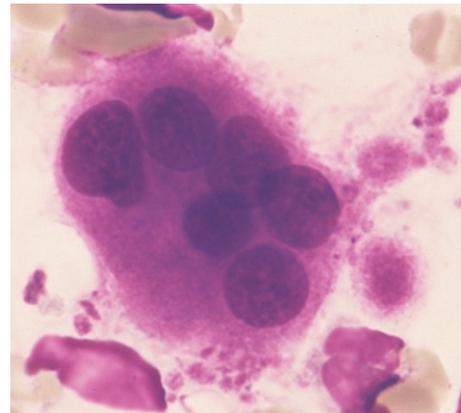


巨核球

非分葉核巨核球

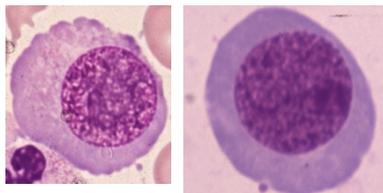


分離多核巨核球

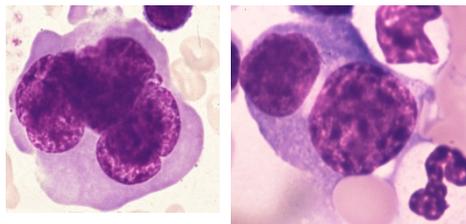


赤芽球

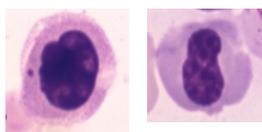
巨赤芽球様変化



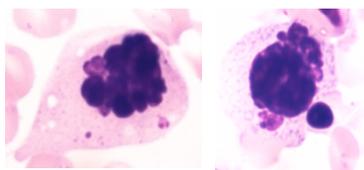
多核赤芽球



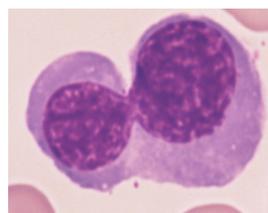
核辺縁不整



核崩壊像



核間（染色質）架橋



* 「不応性貧血（骨髓異形成症候群）の形態診断アトラス」より転載

** 獨協医科大学病院臨床検査センター 新保敬先生より供与