

特発性造血障害調査研究班

「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」策定メンバー

自治医科大学内科学講座血液学部門

小澤敬也、鈴木隆浩

長崎大学原爆後障害医療研究施設内科

朝長万左男、宮崎泰司

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学

中尾眞二

東京医科大学血液内科

大屋敷一馬

大阪大学血液・腫瘍内科学

松村 到

旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学

高後 裕

札幌医科大学内科学第4講座

新津洋司郎

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

小島勢二

<アドバイザー>

Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany

Norbert Gattermann

4 国内における鉄過剰症の 診断と治療のガイドライン

A guideline for the diagnosis and treatment of iron
overload in Japan

小澤敬也

自治医科大学内科学講座血液学部門

サマリー

再生不良性貧血や骨髓異形成症候群などの骨髓不全症候群では、輸血後鉄過剰症による臓器障害(心不全、肝硬変、糖尿病など)が問題となる。最近、経口鉄キレート剤のデフェリンロクス(ICL 670)の開発が進み、鉄キレート療法が今後一般化することを想定し、厚生労働省特発性造血障害調査研究班で輸血後鉄過剰症の診療ガイドラインが検討された。その対象は、骨髓不全症候群などを基礎疾患にもつ輸血依存の患者で、一定の余命が期待できるものである。輸血後鉄過剰症は、総赤血球輸血量20単位以上、血清フェリチン値500 ng/mL以上の両者を満たすものとした。また、血清フェリチン値の程度と臓器障害の有無による重症度基準を設けた。輸血後鉄過剰症における鉄キレート療法の開始基準としては、血清フェリチン値1,000 ng/mL以上、および総赤血球輸血量40単位以上といった点(いずれも鉄過剰の指標としては絶対的なものでない)を慎重に考慮し、総合的に判断するものとした。治療は血清フェリチン値を500~1,000 ng/mLに維持するように行い、500 ng/mL以下になった場合は、鉄キレート剤を中断する。また、治療中は、腎機能障害、肝機能障害、感覚器障害(水晶体混濁、難聴)といった有害事象の出現に注意する。

はじめに

再生不良性貧血や骨髓異形成症候群(myelodysplastic syndrome ; MDS)などの骨髓不全症候群では、治療が奏効しない場合は、慢性貧血に対する対症療法として、長期間にわたって赤血球輸血を繰り返さざるを得ない場合が多い。そのような症例では、輸血後鉄過剰症による臓器障害(心不全、肝硬変、糖尿病など)がやがて問題となってくる¹⁾。わが国では、メシル酸デフェロキサミン(デスフェラル®)という注射剤がこれまで唯一の鉄キレート剤として使用可能であった。しかしながら、デフェロキサミンによる治療では、連日投与を行わないと明瞭な治療効果は得られない。輸血依存の患者の多くは外来患者であるが、外来受診時あるいは輸血の時だけのデフェロキサミン注射では効果が不十分であるため、鉄キレート療法が行われるのは輸血依存患者の半数に満たないことが、

特発性造血障害調査研究班(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業)のアンケート調査「輸血後鉄過剰症の全国実態調査」で明らかになっている²⁾。一方、経口鉄キレート剤のデフェラシロクス(開発名:ICL 670)が欧米ではすでに承認されており(海外の商品名:Exjade[®])³⁾、わが国でもようやく治療が進んできている。この経口鉄キレート剤が保険診療のなかで使用可能になれば、輸血後鉄過剰症対策は

大きく前進することになる。そこで、特発性造血障害調査研究班では、経口鉄キレート剤がわが国でも近く登場することを考え、輸血後鉄過剰症の診療ガイドラインを策定することとした(ガイドライン原案の策定メンバーは表1に示す)。その内容は、国際的ハーモナイゼーションの観点から、できるだけ欧米のガイドライン(MDS Foundationによる国際ガイドライン)に沿ったものになるように心がけたものである。

表1 輸血後鉄過剰症の診療ガイドライン原案の策定メンバー

自治医科大学内科学講座血液学部門	小澤敬也, 鈴木隆浩
長崎大学原爆後障害医療研究施設内科	朝長万左男, 宮崎泰司
金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学	中尾眞二
東京医科大学血液内科	大屋敷一馬
大阪大学血液・腫瘍内科学	松村 到
旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学	高後 裕
札幌医科大学内科学第四講座	新津洋司郎
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学	小島勢二
〈アドバイザー〉	
Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany	Norbert Gattermann

表2 特発性造血障害調査研究班による輸血後鉄過剰症診療ガイドラインの骨子

ガイドライン対象患者	さまざまな原因による骨髄不全により輸血依存となり、かつ一定の余命が期待できる例
輸血後鉄過剰症の診断基準	総赤血球輸血量 20 単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液 50 mL/体重 kg)以上 および 血清フェリチン値 500 ng/mL 以上
鉄キレート療法の開始基準	輸血後鉄過剰症において、下記の①, ②を考慮して鉄キレート療法を開始する ①連続する2回の測定で(2カ月以上にわたって)血清フェリチン値>1,000 ng/mL ②総赤血球輸血量 40 単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液 100 mL/体重 kg)以上
鉄キレート療法開始基準の解説	下記のような場合には、鉄キレート療法の開始にあたり血清フェリチン値および総赤血球輸血量の両方を考慮する ●慢性的な出血を伴う場合 ●現在輸血を受けていない場合(造血幹細胞移植や薬物療法の奏効例など) ●輸血とは無関係に血清フェリチン値が慢性的に高値を示す合併症がある場合(例えば、Still病, 血球貪食症候群, 悪性腫瘍など) なお、鉄キレート療法は、余命1年以上が期待できない患者に対しては推奨されない
維持基準	鉄キレート剤により、血清フェリチン値を500~1,000 ng/mLに維持する

本稿では、特発性造血障害調査研究班で提案された診療ガイドライン(骨子を表2に示す)の内容を概説することとする。今後、細部の若干の訂正が加わる可能性はあるものの、大筋はこの内容に沿ったものが、わが国における輸血後鉄過剰症の診療ガイドラインとして採用されていくものと思われる。

1 輸血後鉄過剰症診療ガイドラインの対象疾患と鉄キレート療法の目的

鉄キレート療法の対象となる患者は、赤血球輸血依存(月2単位以上の赤血球輸血を6カ月以上継続と定義)の状態となり、体内に蓄積された鉄が過剰となり、その結果として臓器障害が惹起される可能性のあるものということになる。また、一定の余命が期待できる症例が鉄キレート療法の対象となる。

生体の鉄代謝は半閉鎖系であり、鉄の体外への排泄量は1~2 mg/日とわずかであるため、輸血を繰り返すと次第に鉄が体内に蓄積していく。過剰となった鉄は、まず肝臓に蓄積し、さらに心臓や内分泌器官に蓄積していく。その結果、それらの臓器に進行性かつ不可逆性の臓器障害を引き起こし、さまざまな合併症の原因となり得る。また、非トランスフェリン結合鉄(NTBI)などの毒性をもった鉄は、造血抑制をきたすことなども知られている。したがって、鉄の体内過剰蓄積を防ぐことは、患者の予後とQOL(生活の質)を改善するうえで大きな意味をもっている。ただし、鉄過剰症による合併症はすぐ出現するものではないため、原疾患自体や重篤な併発症・合併症などにより余命1年以上が期待できない患者では、積極的に鉄キレート療法を行う意味はないものと考えられる。

鉄キレート療法の具体的な対象疾患としては、以下のものが挙げられている。

- ① MDS
- ② MDS 以外の骨髄不全症候群
 - ・再生不良性貧血および類縁疾患(慢性赤芽球癆など)
 - ・慢性特発性骨髄線維症

③ その他の二次性骨髄不全

- ・癌化学療法に続発する骨髄不全
- ・その他の疾患に合併する骨髄不全

ここで、MDSをあえて独立させているのは、参考とした「MDS Foundationによる国際ガイドライン(策定中)」が対象疾患をMDSに限定していることを考慮し、それとの違いを明確にするためである。③のその他の二次性骨髄不全については、実際に鉄キレート療法を必要とするケースは少ないと思われるが、できるだけ幅広く対象疾患をカバーできるようにするために設けたものである。

2 輸血後鉄過剰症の診断基準と重症度基準

下記の2項目の両方にあてはまる場合を、輸血後鉄過剰症と診断することとした。

- ① 総赤血球輸血量 20 単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液 50 mL/体重 kg)以上
- ② 血清フェリチン値 500 ng/mL 以上

血清フェリチン値は、鉄過剰以外に、癌、慢性肝疾患、慢性炎症・感染症などでもやや高値を示すことがあるが、500 ng/mL 以上となるのは、鉄過剰以外では、癌や赤血球貪食症候群、成人 Still 病など限られた場合である。

鉄過剰症の重症度基準としては、血清フェリチン値の程度によって表3のようにステージ1~4に分類することとした。わが国の輸血後鉄過剰症疫学調査²⁾では、このような分類で患者分布が適当であり、肝機能障害の頻度もステージが上がるにしたがって高くなることから、意味のある分類になっていると思われる。

また、心機能障害、肝機能障害、膵内分泌機能障害といった臓器障害の合併症に関して、「なし」の場合をA、「あり」の場合をBとして、ステージとともに併記することとした。心機能障害については心エコー検査で左心室駆出分画50%以下、肝機能障害については肝酵素異常・肝線維化・肝硬変の所見、膵内分泌機能障害については耐糖能低下の所見を認め、血清フ

フェリチン値の上昇や総輸血量の増加に伴って出現または増加することで、鉄過剰との関連性が疑われる場合を「臓器障害あり」として扱うこととした。

臓器障害を伴う場合は、それだけでかなり重症度が高いと考えるのが妥当であるが、鉄過剰によるものであることを正確に証明することは困難で、主治医の判断に委ねられる主観的な要素が大きい。そこで、当面の重症度基準としては、血清フェリチン値で判定することとし、臓器障害の有無については参考に留めることにしたものである。

なお、欧米ではこのような重症度基準は設定されていないため、わが国独自のものである。しばらくこの重症度基準を使って調査研究を行い、いずれ再評価を行うのが妥当であると思われる。

3 鉄キレート療法の開始基準

輸血後鉄過剰症において、下記の①と②を考慮して鉄キレート療法を開始することとした。

- ①連続する2回の測定で(2カ月間以上にわたって)血清フェリチン値が1,000 ng/mL以上
- ②総赤血球輸血量40単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液100 mL/体重kg)以上

このような曖昧な表現としたのは、血清フェリチン値と総輸血量のいずれもが、鉄過剰状態の指標としては絶対的なものではないためである。

血清フェリチン値については、特発性造血障害調査研究班による疫学調査²⁾で、肝機能障害を認めた症例の90%以上で1,000 ng/mLを超えており、血清フェリチン値が上昇すると肝機能障害の頻度が高くなる傾向が認められた。したがって、血清フェリチン値1,000 ng/mLが鉄キレート療法をスタートするタイミングとして妥当であると考えられている。ただし、血清フェリチン値は前述のように、さまざまな病態で高値を示すことがあることから、総輸血量もあわせて考慮する必要があるとされた。

総輸血量40単位を目安としたのは、統計的にこの

表3 特発性造血障害調査研究班による輸血後鉄過剰症の重症度基準

血清フェリチン値	重症度
>500 ng/mL	Stage 1
>1,000 ng/mL	Stage 2
>2,500 ng/mL	Stage 3
>5,000 ng/mL	Stage 4

鉄過剰によると考えられる臓器障害(心機能障害、肝機能障害、膵内分泌機能障害)が認められない場合をA、認められる場合をBとし、Stageと併記する。

輸血量で75%の患者が血清フェリチン値1,000 ng/mL以上になると推定されたことによる。ただし、それ以下の輸血量で血清フェリチン値がかなり高くなるケースもあれば、慢性的な出血などにより、総輸血量がかなり多くなっても鉄過剰をきたさないケースもある。単に総輸血量だけでは鉄過剰状態を判断することはできないのが実情である。

また、治療(造血幹細胞移植を含む)が奏効して輸血が不要となったケースでは、仮に明瞭な鉄過剰が認められたとしても、鉄キレート療法を必要としない場合が多いと思われる。要するに、鉄キレート療法を実際に開始する際には、総合的判断が重要である。判断に悩む難しい問題点を有する患者の場合は、専門医へのコンサルテーションも必要である。

4 モニタリングと治療について

輸血依存の患者では、鉄の体内蓄積量の指標として、血清フェリチン値を定期的(少なくとも3カ月に1回)に測定する。

臓器障害については、心エコー検査、肝機能検査(GOT, GPTなど)、CT検査またはMRI検査、耐

糖能検査(尿糖, 血糖値, グリコアルブミン(輸血している場合は, ヘモグロビン A_{1c}の値は参考とならない)の測定)などについて, 定期的を実施する。

鉄キレート療法を行っている場合は, 治療開始または増量後, 3~6カ月を経過しても血清フェリチン値の増加傾向が認められる場合は, 鉄キレート剤の増量を考慮する。なお, 鉄キレート療法は, 血清フェリチン値を500~1,000 ng/mLに維持するように行うこととする。500 ng/mL以下となった場合は, 鉄キレート剤を中断する。

また, 鉄キレート剤の使用中は, 腎機能・肝機能・感覚器に有害事象が出現する可能性があるため, 腎機能検査・肝機能検査・視力検査(水晶体混濁)・聴力検査(難聴)を薬剤の添付文書に従い定期的を実施する。さらに, 小児患者では, 成長障害の早期発見のため, 体重, 身長, 二次性徴を定期的(12カ月ごと)にモニタリングする。

おわりに

従来の鉄キレート剤であるデフェロキサミン(注射製剤)では, 輸血の際に投与するだけではあまり効果がなく²⁾, 輸血後鉄過剰症に対して有効な治療手段がないに等しい状況であった。ところが, 経口鉄キレート剤のデフェラシロクス(ICL 670)の開発により, 状況が一変することになるものと予想される。過剰とな

った鉄を取り除くことにより, 造血状態が改善する例があることが知られており¹⁾, また, 輸血後の肝障害もその一部は鉄の過剰蓄積に基づくものである可能性がある。今後, 経口剤の登場により, 鉄キレート療法が積極的に実施されるようになるものと思われる。そこで, そのような新薬が適正に使用されるように, きちんとした診療ガイドラインを策定しておくことは重要であると考えられ, 特発性造血障害調査研究班でその準備が進められた。鉄過剰症の重症度基準の暫定案も作成され, 今後の調査研究にも活用されていくことが期待される。

References

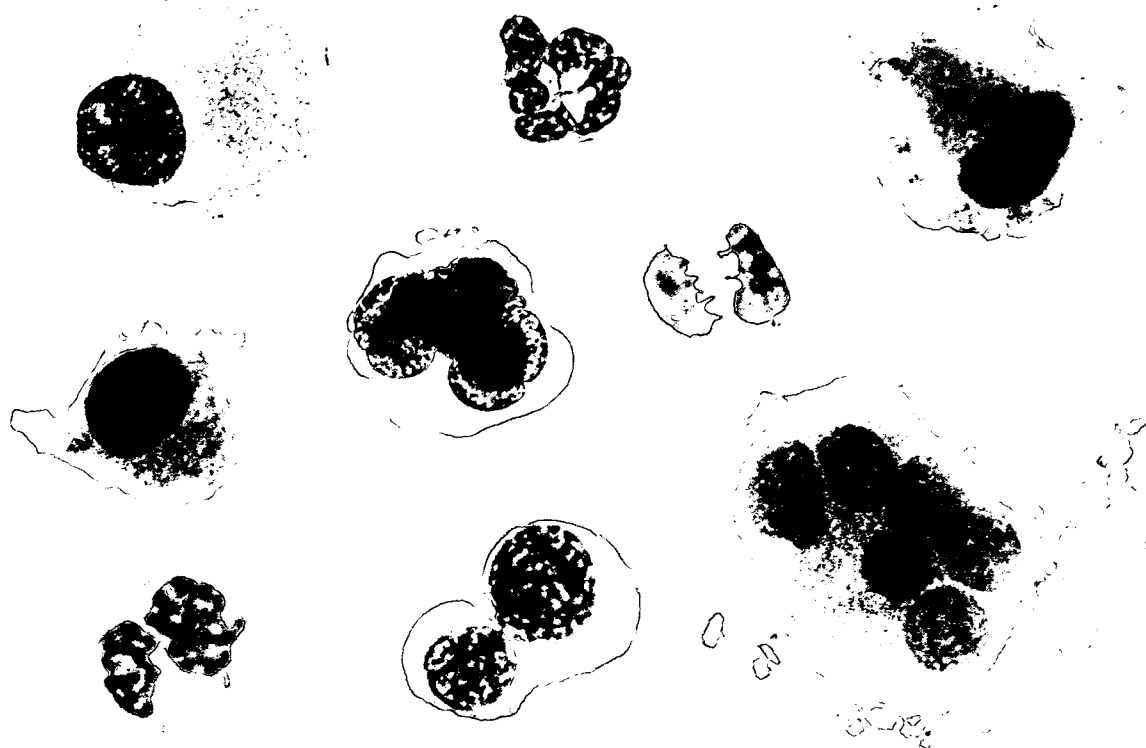
- 1) Gattermann N: Iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematol/Oncol Clin* 19 Suppl 1: 2005
- 2) Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S et al: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78: 487-494, 2007
- 3) Shashaty G, Frankewich R, Chakraborti T et al: Deferasirox for the treatment of chronic iron overload in transfusional hemosiderosis. *Oncology* 20: 1799-1806, 2006
- 4) Di Tucci AA, Murru R, Alberti D et al: Correction of anemia in a transfusion-dependent patient with primary myelofibrosis receiving iron chelation therapy with deferasirox (Exjade, ICL 670). *Eur J Haematol* 78: 540-542, 2007

IV. 不応性貧血（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と
形態診断アトラス

不応性貧血(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と 形態診断アトラス

編集 朝長 万左男 (長崎大学原爆後障害医療研究施設)
松田 晃 (埼玉医科大学国際医療センター)

不応性貧血(骨髓異形成症候群)の形態学的診断基準
作成のためのワーキンググループ



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
特発性造血障害に関する調査研究 (平成19年度)
主任研究者 小澤 敬也

不応性貧血(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と形態診断アトラス

編集 朝長万左男 (分担研究者)
松田 晃 (研究協力者)

不応性貧血(骨髓異形成症候群)の形態学的診断基準作成のためのワーキンググループ

朝長万左男、宮崎泰司、波多智子、對馬秀樹 (長崎大学原爆後障害医療研究施設分子医療研究分野)
松田 晃、陣内逸郎 (埼玉医科大学国際医療センター血液内科学)
別所正美、荒関かやの (埼玉医科大学血液内科学)
通山 薫 (川崎医科大学検査診断学)

協力者

中尾眞二、山崎宏人、杉盛千春 (金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学)
鈴木隆浩 (自治医科大学内科学講座血液学部門)
石川隆之 (京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学)
真部 淳 (聖路加国際病院小児科)
小松則夫 (山梨大学血液内科)
在家裕司 (東京大学医科学研究所附属病院検査部)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
特発性造血障害に関する調査研究 (平成 19 年度)
主任研究者 小澤 敬也 (自治医科大学内科学講座血液学部門)

序

血液疾患の診断を進めるにあたって、遺伝子レベルの研究が進んだ現在にあっても形態学的診断がやはり基本となっている。しかしながら、骨髓像や末梢血液像の見方には主観的な要素が多く、必ずしも容易ではない。特に、骨髓異形成症候群(MDS: myelodysplastic syndromes)に特徴的な異形成像は、血液内科専門医にとっても判定に悩むことが多い。MDSの中の不応性貧血(RA)と再生不良性貧血を鑑別するには、異形成像の有無を見極めることが重要であるが、判定基準が一定しているとは言い難い。そこで、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の「特発性造血障害に関する調査研究」班では、MDS、再生不良性貧血、及びその境界例について、骨髓塗抹標本・骨髓生検標本・末梢血塗抹標本のセントラルレビュー検鏡担当施設委員会による中央診断を行うこととしている。この活動の中で、分担研究者の朝長万左男教授(長崎大学)と研究協力者の松田晃教授(埼玉医科大学)が中心となり、「形態学的診断基準作成のためのワーキンググループ」において診断基準の作成を進めてきた。本冊子は、その成果をまとめたものであるが、内容の理解を助けるために、具体例を示した形態診断アトラスの作成も併せてお願いしたものである。本研究班の関係者ならびに我が国の血液内科医、さらには臨床検査技師の皆さんにも本冊子を是非とも活用していただき、異形成像の見方が標準化されていくことを期待したい。

最後に、本冊子の編集を担当していただいた朝長教授と松田教授、ならびにワーキンググループのメンバーと協力者の諸先生に、心より感謝申し上げます次第である。

平成 20 年 1 月

特発性造血障害に関する調査研究班
主任研究者 小澤 敬也

目次

第一部 不応性貧血(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	1
目的と背景	2
不応性貧血(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 ..	5
補遺:再生不良性貧血(AA)と低形成 MDS の暫定的鑑別法	11
第二部 不応性貧血(骨髓異形成症候群)の形態診断アトラス	17
赤芽球系形態	18
顆粒球系形態	19
巨核球系形態	21
異形成のカテゴリー分類	22
定量的判定に基づく形態学的異形成の程度の区分	23
芽球の判定	24
May-Grunwald Giemsa 染色性による細胞形態の差	25
代表的な症例と血球形態	26
あとなぎ	33

第一部

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

代表責任者

松田 晃（埼玉医科大学国際医療センター血液内科学）

目的と背景

染色体・遺伝子研究の進展にもかかわらず、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes, MDS) に共通的な生物学的指標は未だ明らかではない。したがって臨床の現場において MDS の診断は依然として形態学に依存するところが強く、特に芽球増加がなく染色体異常も認められない場合の MDS の診断は、形態学的診断に頼らざるを得ないのが現状といえる。しかし主観的要素が入る形態学的所見の判定基準については、国際的コンセンサスも確立しているといえる状況にはない。MDS と鑑別が困難である軽微な異形成を認める血球減少症、例えば anemia of chronic disorders (ACD)、肝疾患¹⁾、ウイルス感染症²⁾ との鑑別、骨髄が低形成の場合に問題となる再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) との鑑別、さらには第 8 回国際 MDS シンポジウム (2005 年、長崎) にて、Mufti らにより最初に提唱された基礎疾患を認めず形態学的にも異形成が軽微な血球減少症 (idiopathic cytopenias of uncertain significance, ICUS) の存在など、多くの問題が MDS の診断には内在する。

「特発性造血障害に関する調査研究班」では、2006 年度から不応性貧血 (骨髄異形成症候群) の形態学的診断基準作成のためのワーキンググループを発足させ、形態学的診断基準の確立を目指して、症例の共同鏡検作業と討論をくり返して来た。その結果、異形成の形態学的判定の細胞異形成について、MDS に比較的特異性の高い異形成 (カテゴリー A) と、正常人や ACD などの非クローン性の血液疾患においても時に低頻度に見られ、必ずしも MDS に特異性が高いとは言えないが、その頻度が十分高い場合は MDS の存在を示唆する異形成 (カテゴリー B) の二つに区分できると考えるに至った。各カテゴリーの異形成の出現頻度 (百分率) を重視し、異形成の定性的判定ではなく、定量的判定によって形態学的診断につきまとう検鏡者間の差が最小限となると考えた。

おりから国際的にも MDS の形態診断の標準化をめざすワーキンググループ (International Working Group on MDS Morphology, IWG-MDS) が 2005 年に結成され、共同鏡検により芽球判定基準、環状鉄芽球判定基準、単球系細胞判定基準、各血球異形成の判定基準について作業が進められ、その成果が近く論文化される予定である。我々、ワーキンググループのメンバーの一部もこの IWG-MDS に参加しており、本班の形態学的診断基準の作成も IWG-MDS の国際的コンセンサスの提案に準拠する形で進めることが可能となっており、またそれが望ましいと考えた。IWG-MDS においては、各血球系の異形成 (IWG-MDS では異形成をカテゴリー A と B には区別していない) は、10% 以上の場合に、明瞭な異形成ありと判定することが提唱される予定になっている。これは World Health Organization (WHO) 分類³⁾ の MDS 各病型の定義において用いられている 10% 基準に準拠したものである。ただし WHO 分類では各異形成の細かい定義は十分には記載されておらず、分類の精度は必ずしも十分ではなかった。Valent らも MDS 診断のための minimal diagnostic criteria と ICUS の criteria を提唱⁴⁾ したが、やはり異形成については WHO 分類の MDS 各病型の定義において用いられている 10% 基準 (環状鉄芽球に関しては 15%) に準拠したものであった。

異形成をカテゴリーA と B に区別することは、一般の血液専門医あるいは血液専門検査技師にとって異形成の判断は必ずしも容易ではないことを念頭に置いたものである。特にカテゴリーA の異形成について習熟することによって MDS 診断が容易となると期待される。また 10%基準を設けることによって、カテゴリーA のような MDS に特異性が高い異形成が 10%以上存在する場合は、その他のカテゴリーB の異形成を含め、種々の異形成を有する細胞も高頻度に存在しており、クローン性疾患としての MDS の病態を十分保証できることなどを考慮したもので、本班独自の criteria である。これによって診断の精度の向上が期待される。

今回作成した「不応性貧血（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」は 8 つのステップにより構成されている。MDS 診断において最も重要なことは、MDS 以外の血球減少症の慎重な除外（ステップ I）から始まるということである。ステップ I をクリアできた場合に、ステップ II で形態学的異形成の分類、ステップ III でカテゴリーA の異形成の定量的判定、ステップ IV でカテゴリーA と B を合計した各系統の異形成の定量的判定を行い、ステップ V で定量的判定に基づく形態学的異形成の程度（Grade of dysplasia）を区分する。ステップ VI で染色体所見の区分（Division of cytogenetic findings）を行う。ステップ VII で骨髓の芽球比率、Grade of dysplasia、Division of cytogenetic findings より診断確度（Grade of diagnostic accuracy）の評価を行い、MDS の診断確度を ‘Definite’、‘Probable’、‘Possible’の 3 つに区分し、さらに ‘ICUS’ の区分を設ける。最終的に WHO 分類を行うこと（ステップ VIII）を原則とする。ステップ I での十分な検討にもかかわらず、MDS 以外の血球減少症の除外が困難である場合や ‘Possible’/‘ICUS’ と区分された例では、適切な観察期間での再度の評価が必要になる。‘ICUS’ と区分された例に対する再度の評価により、この ICUS の意義、ICUS と MDS との関連などが明らかになる可能性がある。

わが国においては、French-American-British (FAB) 分類⁵⁾の不応性貧血（refractory anemia, RA）に相当する MDS 症例の異形成は欧米と比較し軽微な例が多く、また血小板減少例が多いという特徴を有することが報告されており⁶⁾、骨髓生検により骨髓低形成が明らかな場合には、AA との鑑別に苦慮する症例にしばしば遭遇する。近年、発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）型血球の微量存在が、免疫抑制療法の効果を予測できる高反応性マーカーとして有用であるとの報告がなされているが、AA と MDS の定型例の双方に検出されるため⁷⁾、残念ながら両疾患の鑑別の最終的な決め手にはならない。したがって現時点では骨髓低形成例については、AA と MDS の鑑別も主に形態学的所見に頼らざるを得ない。赤芽球系のみの異形成は AA においてもしばしば認められるため、他の系統（好中球系または巨核球系）の異形成がカテゴリーA と B の合計として 10%以上と未満によって機械的に評価し、これを当面、AA と低形成 MDS の暫定的鑑別法として用いることを提案する。今後の研究の発展によって両者の鑑別が何らかの遺伝子あるいは分子マーカーによって可能になり、この AA と低形成性 MDS の鑑別法の有用性についても一定の結論が導かれることが期待される。本診断確度区分により MDS（‘Definite’、‘Probable’、

‘Possible’) に区分された例の中にも、免疫抑制療法により改善する非クローン性の造血不全が含まれている可能性がある。したがって治療法を選択する際には、微少PNH型血球のような免疫病態マーカーの有無を参考にする必要がある。

今回我々が作成した「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」は、当初は形態学的所見のみによる診断基準の作成を目標として開始され、「不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的診断基準（案）」⁸⁾として平成18年度総括-分担報告書に経過報告したが、その後の検討の結果、形態学的所見のみにより基準を作成するには診断確度の面で限界があるとの結論に至った。そのため「特発性造血障害に関する調査研究班」の「不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断基準」⁹⁾の4-2)の「骨髄細胞の染色体異常が加われば診断の確実性が増す」という記載にしたがい、本診断確度区分には染色体所見を加えることになった。よって、染色体所見を加えたことは本班の「不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断基準」の基本的方向性と矛盾はなく、整合性はとれているものと御理解いただきたい。

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

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 criteria⁴⁾ 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 血球系以上の持続する血球減少がある

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

B. 末梢血と骨髄の芽球比率が 20%未満で、WHO 分類の acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalities で定義される染色体異常がない

原則的には骨髄の芽球比率の評価は 500 細胞以上を検鏡して行う。芽球の定義は IWG-MDS が提唱する予定の 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 blasts¹⁰⁾) にしたがう。芽球増加を伴う不応性貧血 (refractory anemia with excess blasts, RAEB) は急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) と鑑別されなければならない。特に骨髄の芽球比率 10%以上の MDS (RAEB-2) と AML との鑑別は重要である。t(8;21) 等の WHO 分類の acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalities で定義される反復性染色体異常を保有する例で、骨髄の芽球比率が 20%未満の場合が時にみられるが、これらは WHO 分類の基準にしたがい芽球比率の如何にかかわらず AML と診断する。11q23 abnormalities に関する取り扱いは後述する (ステップ VI 参照)。

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。単球の形態学的異形成については、その存在を指摘する報告もあるが、国際的なコンセンサスは確立していないため、FAB、WHO 両分類には採用されていない。単芽球、前単球、単球の区分について IWG-MDS で検討が進められつつある。

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、特発性血小板減少性紫斑病などの血液疾患、ACD を有する膠原病・悪性腫瘍・感染症など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

AA と低形成 MDS との鑑別（後述）が重要である。骨髓細胞密度の評価のためには状態が良く、適切な長さ（1.5cm 以上）の Jamshidi 針生検標本が必要である。初回の骨髓針生検標本が診断のために不適切である場合は、再度の検査を要する。骨髓細胞密度は年齢による影響をうける。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^{11, 12)}。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髓塗抹標本を用いる。塗抹標本、クロット標本、針生検標本、骨髓 MRI 等を駆使して異形成と骨髓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。

ステップ II：形態学的異形成の分類

形態学的異形成をカテゴリー A とカテゴリー B に分類する（Table 2）。

カテゴリー 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-Huet 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、サイズは前骨髓球以下である。

赤芽球：

- ④ ringed sideroblasts (RS)
核周の 1/3 以上に核に沿った鉄顆粒を認める。または核に沿って 5 個以上の明瞭な鉄顆粒を認める。後者は IWG-MDS の RS の定義である。

カテゴリー B の異形成

MDS 以外の血液疾患や ACD などでも出現し、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%以上の頻度で認められる場合は、MDS が示唆される。PAS 染色標本はルーチンに作成されることは少ないため、PAS 陽性赤芽球を除く WHO 分類におい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。

ステップ III： カテゴリーA の異形成の定量的判定

骨髄メイギムザ染色塗抹標本において異形成を定量的に評価する (ringed sideroblasts の判定には鉄染色を併用する)。

判定法：

- ① hypo-segmented mature neutrophils (pseudo Pelger-Huet anomaly, Pelger)
成熟好中球 100 個以上を検鏡して、その頻度 (%) 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、その頻度 (%) をもとめる。骨髄メイギムザ染色標本において Hypo-Gr が認められた場合は、必ず末梢血標本においてもそれを確認する。骨髄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 個以上を検鏡して、その頻度 (%) 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 個が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 ringed sideroblasts (RS)
骨髄鉄染色塗抹標本で赤芽球 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 個以上を検鏡して、カテゴリーA と B を合計した各系統の異形成の頻度 (%) 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、骨髄鉄染色塗抹標本で赤芽球 100 個以上を検鏡して RS 陽性率が 5%、骨髄メイギムザ染色塗抹標本で赤芽球 100 個以上を検鏡してカテゴリーB の異形成の頻度が 10%の場合は、赤芽球の異形成の頻度は 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’、‘Minimal’ に区分する（Table 3）。

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）で、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）
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 の頻度が 2～3 血球系で 10%以上

Low：

カテゴリー A+B の頻度が 1 血球系のみで 10%以上

Minimal：

カテゴリー A+B の頻度が 1～3 血球系で 1～9%

ステップ VI：染色体所見の区分

染色体所見の区分 (Division of cytogenetic findings) は下記の定義で ‘Abnormal’、‘Normal’、‘Unknown’ に区分する。

Abnormal：

MDS 特有のクローン性染色体異常*が存在する。

※MDS 特有の染色体異常は基本的には、Valent らが作成した MDS の minimal criteria の MDS-related (decisive) criteria⁴⁾ を Haase らの報告¹³⁾を基に改訂し、5q-、-7/7q-、+8、20q-、complex、others と定義する。t(8;21)(q22;q22)、t(15;17)(q22;q12)、inv(16)(p13;q22)、t(16;16)(p13;q22)は WHO 分類の定義では AML with recurrent cytogenetic abnormalities の範疇となるため、これにしたがいこの区分に含めない。
注：WHO 分類では、t(8;21)(q22;q22)、t(15;17)(q22;q12)、inv(16)(p13;q22)、t(16;16)(p13;q22)に関しては、骨髄の芽球比率が 20%未満でも AML と診断するとの記載があるが、11q23 abnormalities に関してはこの記載がない。

Normal :

染色体異常がない（正常核型）。

Unknown :

分裂細胞などが得られず不明。

ステップ VII : 診断確度区分

骨髄芽球比率、異形成の程度 (Grade of dysplasia)、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 4)。

MDS 診断確度区分 Definite :

次の 3 つの場合と定義する。

(1) 骨髄芽球比率 : 5~19% の場合

‘High’・‘Intermediate’・‘Low’のいずれかの異形成の程度の区分であれば、染色体所見の区分は‘Abnormal’・‘Normal’・‘Unknown’にかかわらない。

(2) 骨髄芽球比率 : 0~4% の場合

‘High’・‘Intermediate’・‘Low’のいずれかの異形成の程度の区分であり、かつ染色体所見の区分が‘Abnormal’である。

(3) Grade of dysplasia: ‘High’ の場合

骨髄の芽球比率が 0~19% であれば、染色体所見の区分は‘Abnormal’・‘Normal’・‘Unknown’にかかわらない。

MDS 診断確度区分 Probable :

骨髄芽球比率が 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。

MDS 診断確度区分 Possible :

骨髄芽球比率が 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（ただし、骨髄が低形成の場合は後述する基準により、AA と低形成 MDS を鑑別する必要がある）。

ICUS :

Valent らが作成した ICUS の criteria⁴⁾ に準じ、下記のように定義する。