

十分な除外診断が必須で、6ヶ月以上持続する1～3血球系の血球減少症を認める。骨髄は正～過形成で芽球比率は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’あるいは異形成を認めない。

臨床的には‘ICUS’に区分された例は6ヶ月ごとに精査をくり返し、MDSの区分基準を満たした時点で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ヶ月後の精査を要する。

## **ステップ VIII. WHO 分類の実施**

現在のWHO分類の基準に準拠する。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ヶ月間）での再検査により診断を確定する。

## 補遺：再生不良性貧血（AA）と低形成 MDS 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）、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（1.5cm 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、腸骨で骨髄生検を実施すれば、骨髄細胞密度の判定は十分確実なものとなる。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には、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。

### AA:

- ・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でもしばしば認められる。また、再生不良性貧血の非重症例では低頻度のカテゴリ A+B の異形成が好中球においても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。
- ・骨髄の芽球比率は 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 への移行がない再生不良性貧血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。
- ・ 再生不良性貧血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%以上の頻度の赤芽球系の異形成（カテゴリーA+B）は再生不良性貧血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ことが必要である。

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
A. 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 <11 g/dL 好中球数 <1,500/ $\mu$ L 血小板数 <100,000/ $\mu$ L
B. 末梢血と骨髄の芽球比率が20%未満 かつ Acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalitiesで定義される染色体異常*がない
C. 末梢血の単球数が $1 \times 10^9/L$ 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
A-E をすべて満たす
* t(8;21)(q22;q22); ( <i>AML1/ETO</i> ), t(15;17)(q22;q12); ( <i>PML/RAR<math>\alpha</math></i> ), inv(16)(p13;q22) または t(16;16)(p13;q22); ( <i>CBF<math>\beta</math>/MYH11</i> ) とする。 注: 11q23 (MLL) abnormalitiesはここに含めない。

Table 2. 形態学的異形成の分類

カテゴリー A												
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulocytic series               <ul style="list-style-type: none"> <li>hypo-segmented mature neutrophils (Pelger)</li> <li>degranulation (a- or hypogranular neutrophils: Hypo-Gr)</li> </ul> </li> <li>• Megakaryocytic series               <ul style="list-style-type: none"> <li>micromegakaryocytes (mMgk)</li> </ul> </li> <li>• Erythroid series               <ul style="list-style-type: none"> <li>ringed sideroblasts (RS)</li> </ul> </li> </ul>												
カテゴリー B												
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulocytic series               <ul style="list-style-type: none"> <li>small size</li> <li>hypersegmentation</li> <li>pseudo Chediak-Higashi granule</li> </ul> </li> <li>• Megakaryocytic series               <ul style="list-style-type: none"> <li>non-lobulated nuclei</li> <li>multiple, widely-separated nuclei</li> </ul> </li> <li>• Erythroid series               <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">nucleus</td> <td>budding</td> </tr> <tr> <td></td> <td>internuclear bridging</td> </tr> <tr> <td></td> <td>karyorrhexis</td> </tr> <tr> <td></td> <td>multinuclearity</td> </tr> <tr> <td></td> <td>megaloblastoid change</td> </tr> <tr> <td>cytoplasm</td> <td>vacuolization</td> </tr> </table> </li> </ul>	nucleus	budding		internuclear bridging		karyorrhexis		multinuclearity		megaloblastoid change	cytoplasm	vacuolization
nucleus	budding											
	internuclear bridging											
	karyorrhexis											
	multinuclearity											
	megaloblastoid change											
cytoplasm	vacuolization											

Table 3. 定量的判定に基づく異形成の程度の区分

High
High は下記の1または2と定義する
1. Pelger $\geq$ 10% または Hypo-Gr $\geq$ 10% で、mMgk $\geq$ 10%
2. RS $\geq$ 15%
Intermediate
2~3系統で異形成(カテゴリー AとBの合計) $\geq$ 10%
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: ringed sideroblasts

Table 4. 診断確度区分

診断確度区分	骨髓芽球の比率 (%)	異形成の程度の区分	染色体所見の区分
MDS Definite	5~19	High, INT, Low	Any
	0~4	High, INT, Low	Abnormal
	0~4	High	Any
MDS Probable	0~4	INT	Normal or Unknown
MDS Possible	0~4	Low	Normal or Unknown
ICUS	0~4	Minimal or None	Normal or Unknown

INT:Intermediate ICUS: idiopathic cytopenia of uncertain significance

## 参考文献

- 1) Hadnagy C, Laszlo GA. Acquired dyserythropoiesis in liver disease. *Br J Haematol* 1991; **78**: 283.
- 2) Karcher DS, Frost AR. The bone marrow in human immunodeficiency virus (HIV)-related disease. Morphology and clinical correlation. *Am J Clin Pathol* 1991; **95**: 63-71.
- 3) Brunning RD, Head D, Bennet JM, et al. Myelodysplastic syndromes. ed. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics, Tumour of Haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2001; 62-73.
- 4) Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and Standards in the Diagnosis and Treatment of The Myelodysplastic Syndromes: Consensus Statements and Report from a Working Conference. *Leuk Res* 2007; **31**: 727-736.
- 5) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; **51**: 189-199.
- 6) Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005; **106**: 2633-2640.
- 7) Wang H, Chuhjo T, Yasue S, et al. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood*. 2002; **100**: 3897-3902.
- 8) 松田晃、別所正美、陣内逸郎他. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の形態学的診断基準（案）. 特発性造血障害に関する調査研究班平成 18 年度総括-分担報告書. 75-76, 2007.
- 9) 不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断基準と診療参照ガイド作成のためのワーキンググループ. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）診療の参照ガイド. 特発性造血障害に関する調査研究班平成 14 年度～16 年度総合研究報告書. 129-153, 2005.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Tuzuner N, Cox C, Rowe JM, et al. Hypocellular myelodysplastic syndromes (MDS): new proposal. *Br J Haematol* 1995; **91**: 612-617.
- 13) Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007; **110**: 4383-4395.

## 第二部

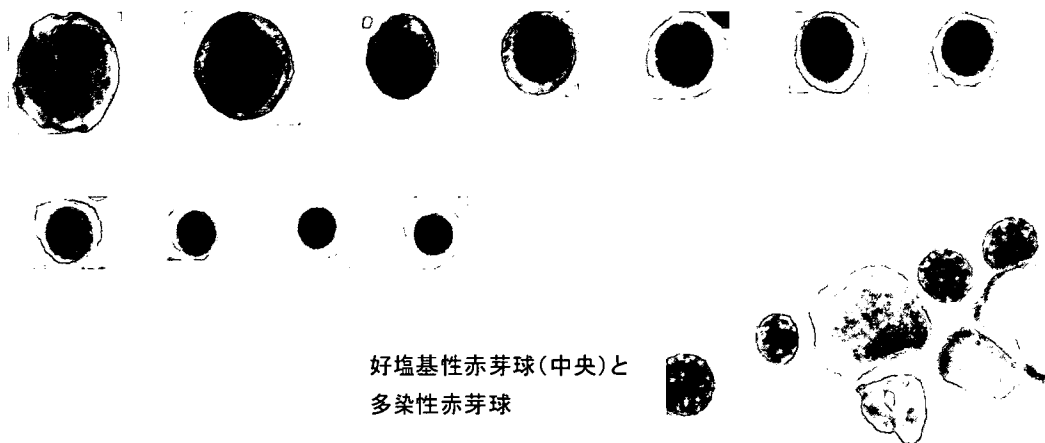
# 不応性貧血(骨髓異形成症候群)の 形態診断アトラス

代表責任者

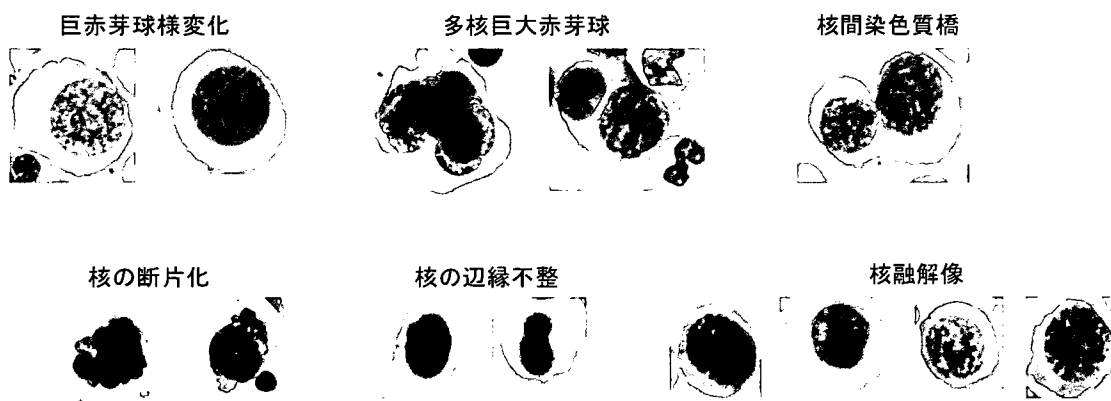
朝長万左男(長崎大学原爆後障害医療研究施設分子医療研究分野)

# I. 赤芽球系形態

## (1) 正常骨髄における赤芽球の成熟段階



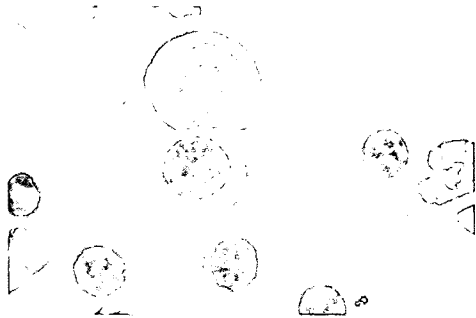
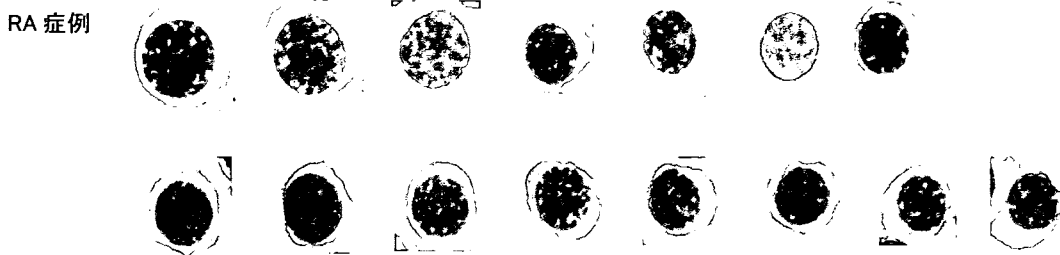
## (2) MDSにみられる赤芽球形態異常



巨赤芽球様変化とは細胞質の成熟度に対して核の成熟度が遅れることで、正常より小さい顆粒クロマチン構造が核に均等に分布し、典型的なものはスポンジ状と表現される。多核巨大赤芽球は大型で 2 核以上を有する。クロマチン粒子の大小不同が著しく不均等に分布する。核間染色質橋は 2 個の細胞で核が繋がっている状態をさす。核の断片化はアポトーシス様形態をとるものでカリオレキシスとも呼ばれる。核辺縁の不整もみられる。クロマチンの異常凝集やクロマチン構造の崩壊像を核融解像と名付けた。



### (3) 多染性赤芽球にみられる核融解像

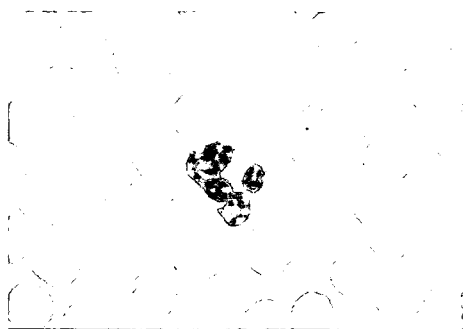


MDS の赤芽球における核融解像は、多染性赤芽球においてよくみられる。判定には染色状態が良好な標本を用いる。

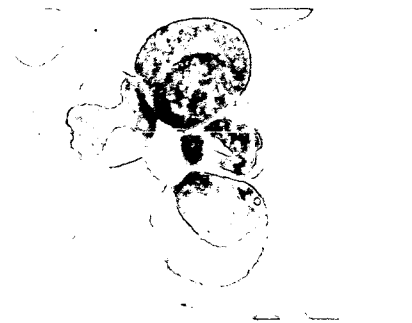
悪性貧血にみられる巨赤芽球は細胞質が広く、サイズがいずれも正常赤芽球の 125% 程度に大きい。細胞質のヘモグロビン合成の進行はほぼ正常だが、核のクロマチン凝集が遅延し、スポンジ状になる。左の写真において、右下の細胞には Howel-Joly 小体が観察される。

## II. 顆粒球系形態

### (1) 正常末梢血・骨髓における顆粒球

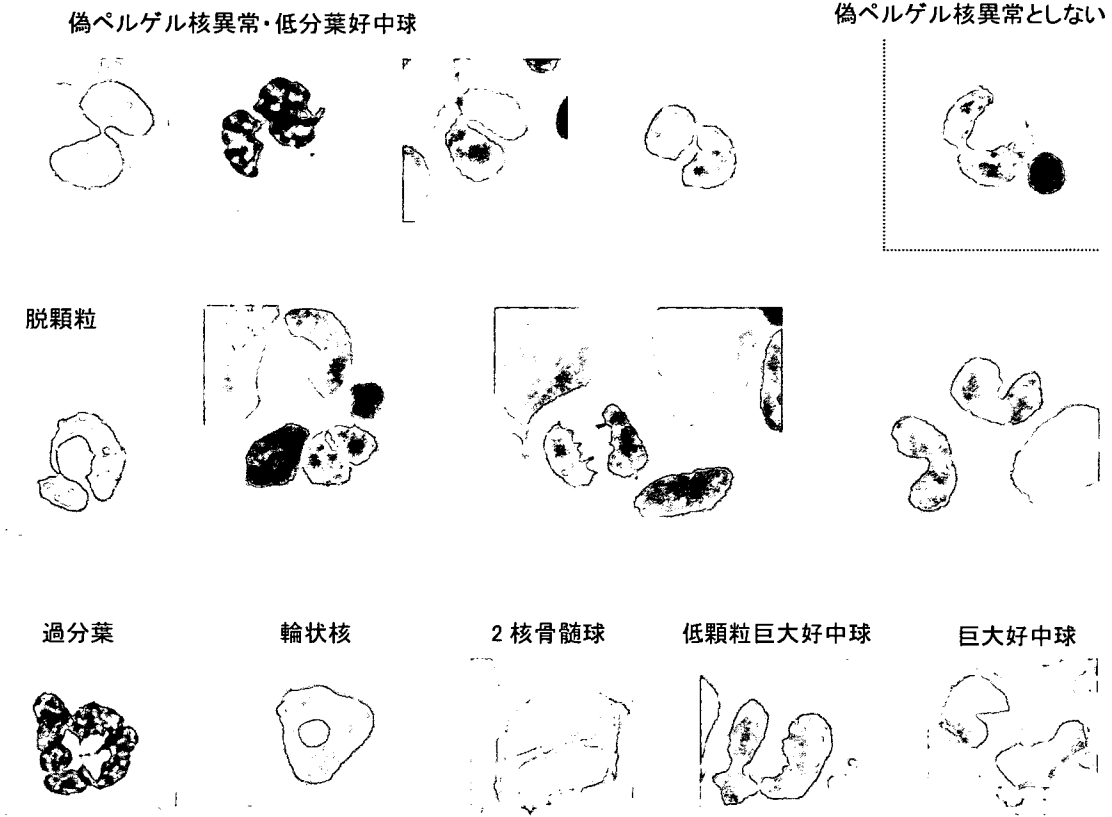


正常好中球



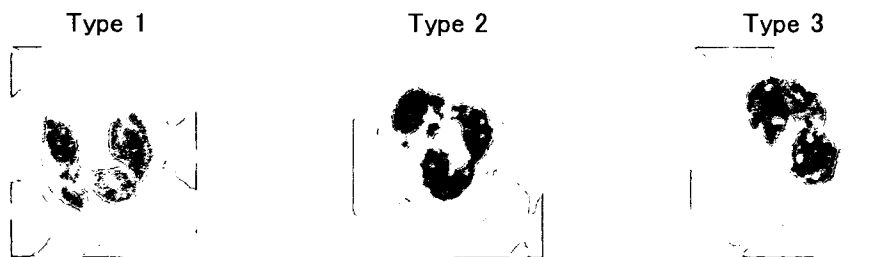
正常骨髓顆粒球

## (2) MDS にみられる好中球形態異常



典型的な偽ペルゲル核異常は鼻眼鏡状と表現される核を示す。広くは、粗大な核クロマチン構造を持ち、分葉部分の幅が  $1/3$  より細ければ偽ペルゲル核異常としてよいと考えられる。脱顆粒好中球は顆粒が消失したもので、過分葉核は 6 葉以上に分葉したものをさす。細胞の巨大化、輪状核好中球、複数核好中球なども認められる。顆粒球系の形態異常では、偽ペルゲル核異常と脱顆粒が診断特異度が高い。

## (参考)クロマチン染色パターンによる好中球分類



MDS においては好中球の核クロマチン染色パターンにも変化が生ずる。比較的均一なクロマチンを示し核の輪郭がスムーズなものを Type 1 とし、粗大粒状にクロマチンの濃染を示すが核の輪郭に不整がないものを Type 2、ブロック状にクロマチンが濃染し核の輪郭に不整があるものを Type 3 とする。MDS では Type 3 が増えてくる。ただし、このパターンは染色状態に大きく左右されるので、標本の状態を十分に吟味してから判定する必要がある。

### III. 巨核球系形態

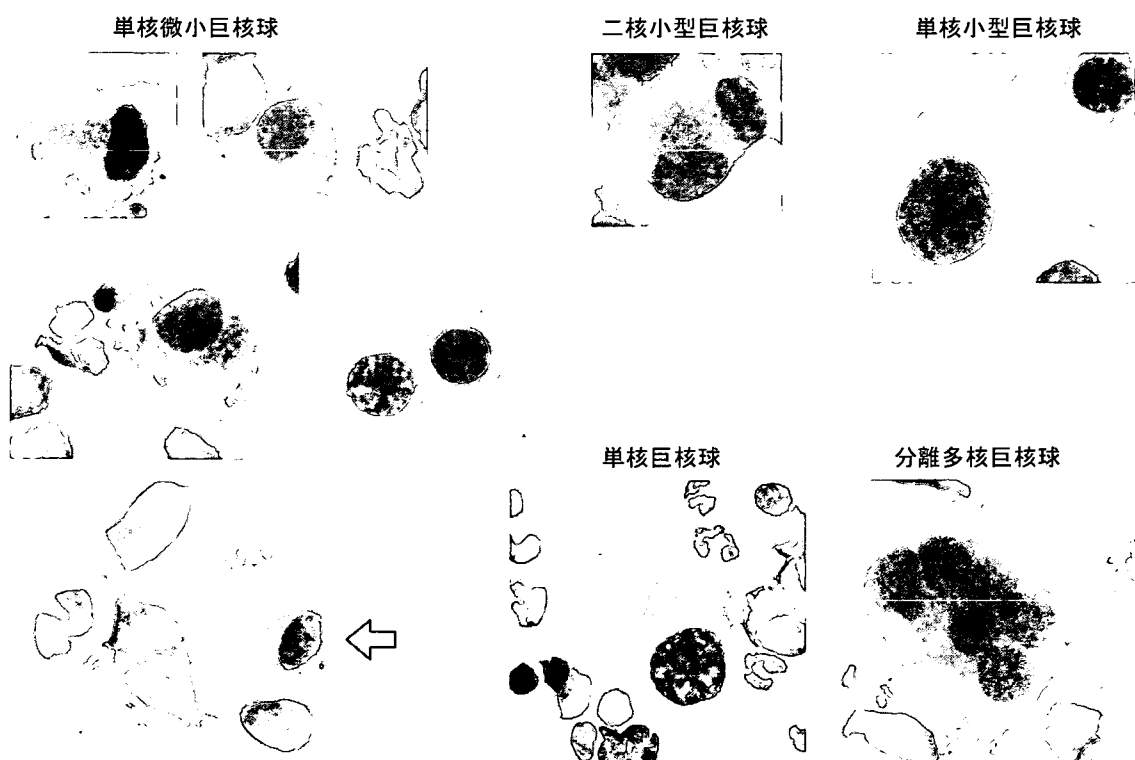
#### (1) 正常骨髄における巨核球の成熟段階



左上の 2 個は小型で、前巨核球と呼ばれる未熟な巨核球である。核は DNA 合成を繰り返すが細胞は分裂しない、いわゆる endoreduplication をくり返して大型化し、右下のようなフィラメントでつながった多核かつ巨大な細胞となる。成熟巨核球では光顕にて血小板の顆粒が観察されるが、前巨核球ではまだ血小板生成が見られない。下記の微小巨核球では血小板形成が観察され、明らかに異なる。



#### (2) MDS にみられる巨核球形態異常



微小巨核球は前骨髄球以下のサイズで、単核または時に 2 核を示す。前骨髄球より大きいものは小型巨核球と呼ばれ、単核が多く、サイズは前骨髄球の 2 倍程度から正常巨核球の 1/2 程度。分離多核巨核球の大きさは小型から正常大までで、3~10 個程度の分離した円形核を有する。微小巨核球は診断特異度が高い。

## IV. 異形成のカテゴリー分類

### (1) カテゴリーAの異形成

低分葉成熟好中球



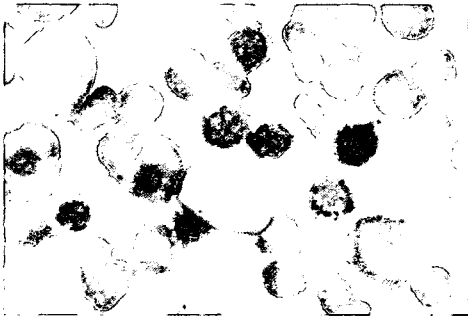
脱顆粒好中球



微小巨核球



環状鉄芽球



好中球では「低分葉成熟好中球」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ものとしてカテゴリーAの異形成とし、その他のWHO分類にリストアップされた形態異常(PAS陽性赤芽球は除く)をカテゴリーBの異形成とする。

### (2) 代表的なカテゴリーBの異形成

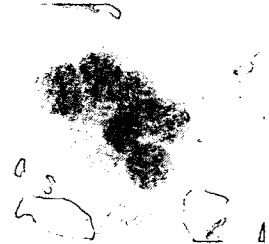
過分葉好中球



単核巨核球



分離多核巨核球



巨赤芽球様変化



核の断片化 (赤芽球)



多核赤芽球



核間染色質橋 (赤芽球)



## V. 定量的判定に基づく形態学的異形成の程度の区分

◇ 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 (低分葉成熟好中球が 10%以上または脱顆粒好中球が 10%以上) で、かつ巨核球系で 10%以上 (微小巨核球が 10%以上)
2. カテゴリーA が赤芽球系で 15%以上 (環状鉄芽球が 15%以上)

◇ Intermediate:

カテゴリーA+B の頻度が 2~3 血球系で 10%以上

◇ Low:

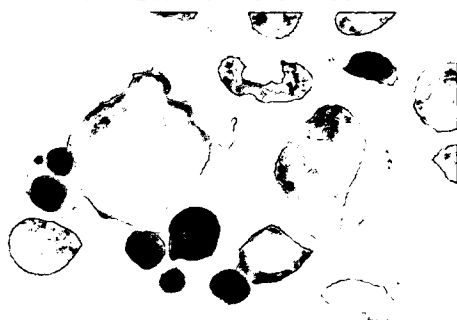
カテゴリーA+B の頻度が 1 血球系のみで 10%以上

◇ Minimal:

カテゴリーA+B の頻度が 1~3 血球系で 1~9%

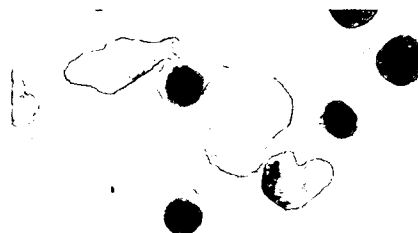
## VI. 芽球の判定

顆粒を持たない芽球(左側)



左に骨髄芽球が、右に前骨髄球が観察される。骨髄芽球はサイズが大きく、核はやや偏在して核網は繊細網状である。核小体は見えない。細胞質は比較的豊富だが顆粒は認めない。正常の骨髄芽球では核小体は目立たない。

顆粒を持たない芽球



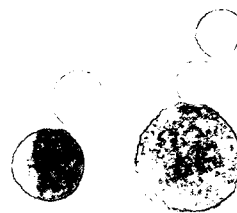
中央の骨髄芽球は細胞質は少なく、顆粒を認めない。

顆粒を有する芽球



芽球はやや細胞質に乏しく、アズール(青紫色)顆粒を10個程度認める。

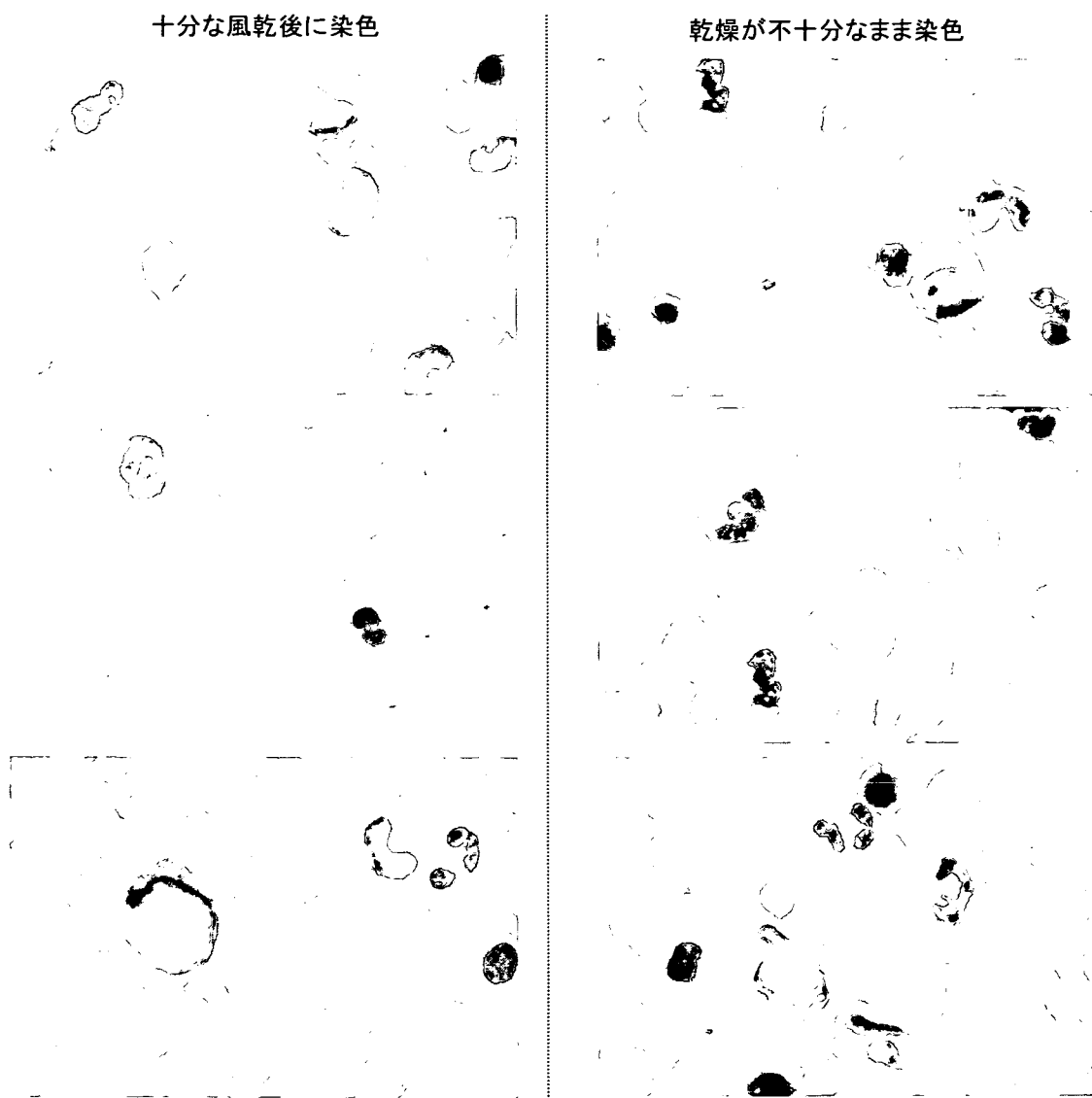
顆粒を持たない芽球(左側)と顆粒を有する芽球(右側)



AML患者にみられた芽球。右側の芽球には小型の核小体が数個観察される。核の上の部分を含めかなりの数のアズール顆粒を認める。その左の細胞は超小型の芽球で核にくぼみがみられ、顆粒は認められない。

## VII. May-Grunwald Giemsa 染色性による細胞形態の差

### — 同一の重症再生不良性貧血例による比較 —



重症再生不良性貧血の症例で、左列は標本作成後翌日まで十分に乾燥させた後に、右列は骨髓穿刺直後にまだ十分に乾燥していないままでMGG染色をした。右列では赤血球の色合いが不良で、分節核好中球のクロマチン凝集が異常に強く見え、骨髓異形成症候群の異形成と誤る可能性がある。左列では好中球のクロマチン凝集は正常で、異形成は全くみられない。左列中段写真のように、再生不良性貧血でも2核の赤芽球が時にみられるが、MDSと診断できる異形成はない。

## VIII. 代表的な症例と血球形態

(1) RA

(2) RCMD

(3) RAEB

(4) RCMD-RS

(5) 5q-症候群

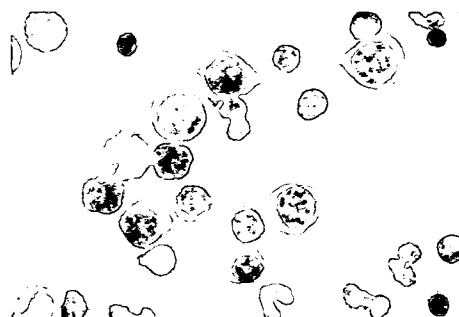
(参考) その他の血液疾患にみられた異形成



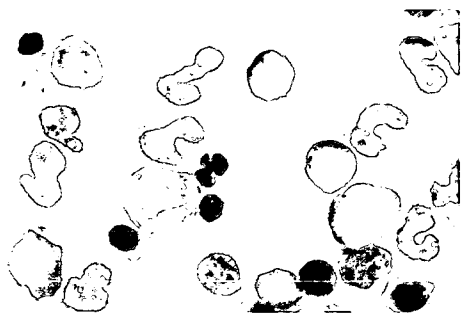
## (1) RA (Refractory Anemia) 例



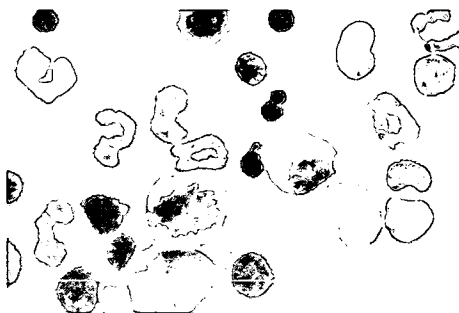
WHO-RA (Possible)として経過観察中。正常と判定される好中球は右下の3個で、他は分葉、クロマチン構造に異常を認める。汎血球減少を認め、二次性貧血を説明できる疾患がない。



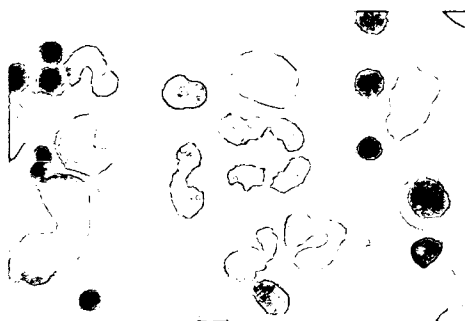
WHO-RA (Possible)またはICUS。経過観察中。赤芽球の1/3にクロマチン構造の異常を認める。好中球の核にもクロマチン構造の異常を認めるが、10%は超えない。2血球減少を認める。



WHO-RA (Possible)またはICUSとして経過観察中。汎血球減少を認めるが、二次性を思わせる基礎疾患を全く見いだせない。骨髓細胞の染色体は正常核型。

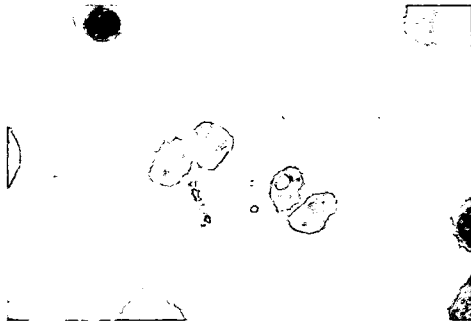


WHO-RA (Possible)またはICUS。一部の赤芽球で細胞質にヘモグロビンのない領域が存在する。こうした例では鉄染色が必須となる。この例では環状鉄芽球は増加していなかった。左上の好中球は脱顆粒が著明。

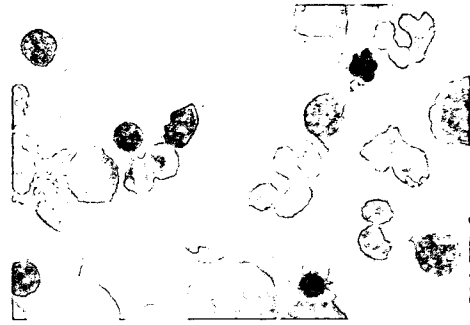


WHO-RA (Possible)またはICUSの異形好中球。中央の2個では、クロマチンが融解している。右側の好中球は巨大で、脱顆粒も著明。

(2) RCMD (Refractory Cytopenia with multilineage dysplasia) 例



典型的な偽ペルゲル核異常を持つ2個の好中球。



異常好中球。めがね状を含む低分葉好中球を認める。



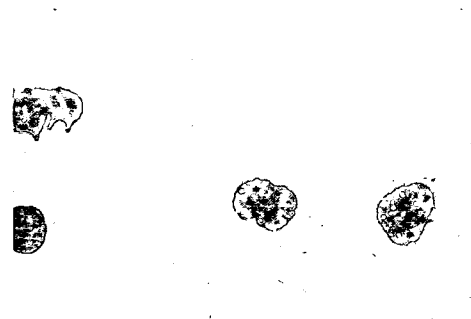
(左写真) 異常好中球。皮下膿瘍合併時にG-CSFと抗生剤が投与されたが、逆に悪化した。生検の結果、Sweet症候群(異常好中球の浸潤による無菌性膿瘍)と判明し、ステロイド投与により軽快した。MDSの好中球は様々な異常性を持つと思われる。



好中球の核クロマチンの粗大化と脱顆粒(右は完全、左は部分的な脱顆粒)。

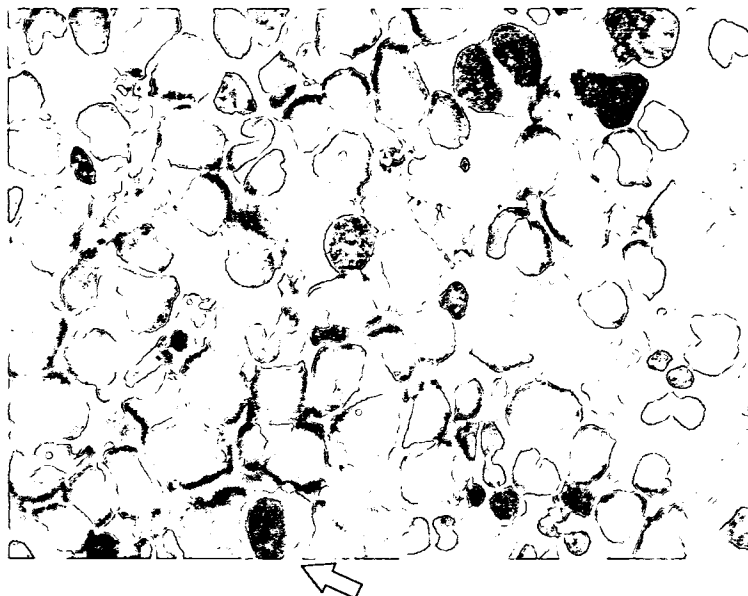


好中球の核クロマチン粗大化が著しい。異常好中球は同時に低分葉である。

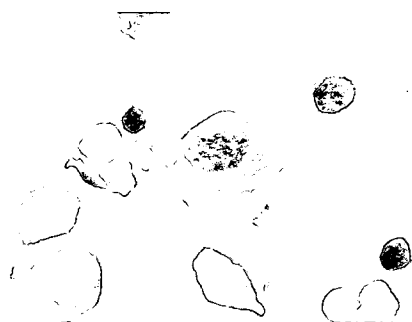


(左写真) 強い好中球偽ペルゲル核異常。低分葉で核クロマチン構造は粗造である。

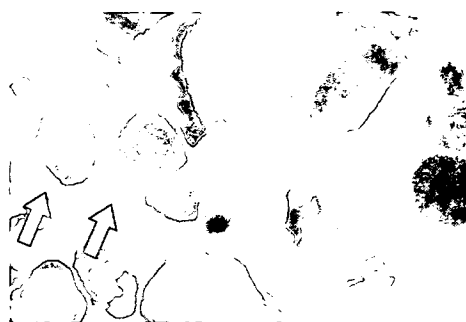
### (3) RAEB(RA with excess blasts)例



芽球の増加を伴う症例。WHO分類のRAEBと診断される。RAEBは骨髓中の芽球の%によってRAEB-1(芽球5~9%)、-2(芽球10~19%)に分けられる。矢印は微小巨核球。

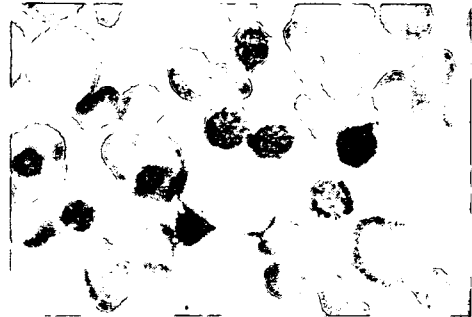


微小巨核球。単核で血小板形成を認める。

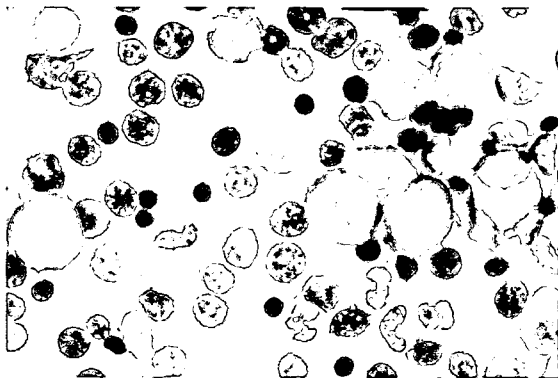


微小巨核球(矢印)を含む巨核球系細胞の増殖。

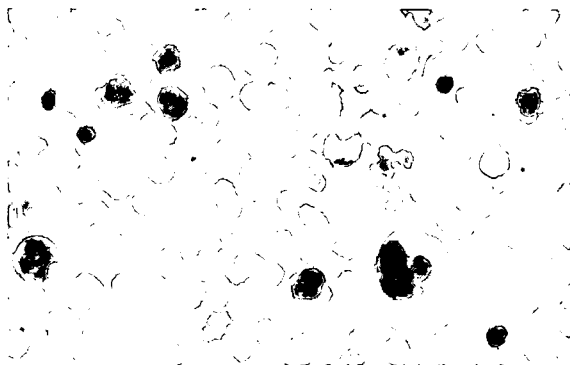
#### (4) RCMD-RS 例



好中球に強い低分葉傾向と核クロマチンの粗大化を認める。鉄染色(右側写真)では、左から2番目の細胞で核周より離れて鉄顆粒がみられるが、これは環状鉄芽球とは呼ばない。他の赤芽球では核周に5個以上の鉄顆粒沈着がみられ環状鉄芽球と判定される。



上記とは別の症例。赤芽球は過形成で、少なくとも30%以上に巨赤芽球様変化が認められる。赤芽球の核クロマチン融解像も多数みられる。好中球には低分葉、核クロマチンの粗大化がみられる。



上の2例とは別の症例。赤芽球の核異形が強い。



赤芽球の核異形、好中球の脱顆粒がみられる。鉄染色(右側写真)では環状鉄芽球が確認できる。