



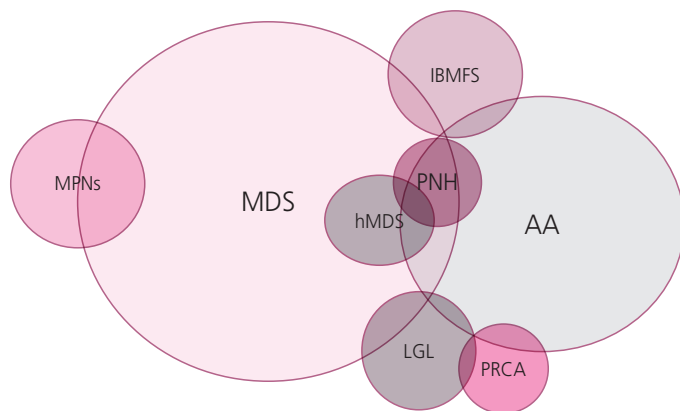
## 骨髄不全症に含まれる疾患

骨髄不全 (bone marrow failure: BMF) の範疇には、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS), 再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA), 大顆粒リンパ球増多症 (large granular lymphocytosis: LGL), 赤芽球癆 (pure red cell aplasia: PRCA), 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH), 骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms: MPNs) などの後天性骨髄不全に、先天性骨髄不全症候群 (inherited bone marrow failure syndromes: IBMFS) が含まれる。これらにはオーバーラップがあり、その境界を明確に区別できないことも多い。図 1<sup>1)</sup> に BMF とそのオーバーラップを示すが、この図も BMF の複雑さを十分に表現できているとは言いがたい。

AA は何らかの原因で造血幹細胞が持続的に減少した結果、血球減少を生じた状態であり、骨髄は低形成である。先天性と後天性があり、後天性には特発性と二次性がある。特発性再生不良性貧血において造血幹細胞が減少する機序には、①造血幹細胞自身の異常、②免疫学的機序による造血幹細胞の傷害、③骨髄微小環境の異常が考えられているが、②の T 細胞を介した免疫学的機序による造血幹細胞の傷害が、主な病態であろうと推測されている。免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy: IST) の効果も高率である。AA の診断後、経過中に MDS や急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) へ移行する例がある。

MDS は造血幹細胞における遺伝子変異の蓄積により発症するクローン性造血器腫瘍である。MDS は、原発性と放射線照射や抗腫瘍薬投与を契機に発症するもの (治療関連) に大別される。典型例では骨髄は正～過形成で、造血細胞に異形成を認める。臨床像の特徴は、血球減少と AML への進展リスクである。次世代シーケンサーの導入により MDS におけるゲノム解析が急速に進んでいる。MDS の一部の症例では AA と同様に免疫病態が血球減少に関連している。そのような MDS 例に対しては IST の効果が期待され、実際に IST で造血が回復する症例が存在する。

PNH は、phosphatidylinositol glycan-class A (PIG-A) 遺伝子に後天的体細胞



**図 1** 骨髄不全 (BFS) とそのオーバーラップ

MDS: myelodysplastic syndromes (骨髄異形成症候群), hMDS: hypoplastic MDS (低形成 MDS), AA: aplastic anemia (再生不良性貧血), LGL: large granular lymphocytosis (大顆粒性リンパ球増多症), PRCA: pure red cell aplasia (赤芽球癆), PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (発作性夜間ヘモグロビン尿症), MPNs: myeloproliferative neoplasms (骨髄増殖性腫瘍), IBMFs: inherited bone marrow failure syndromes (先天性骨髄不全症候群) (DeZern AE, et al. Oncologist. 2014; 19: 735-45 より)<sup>1)</sup>

突然変異が造血幹細胞レベルで生じ、その造血幹細胞がクローン性に拡大する。その結果、血球の glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー蛋白が欠損し、補体による血管内溶血が起きる。PNH でも、AA や MDS への移行や合併があり、稀に AML へ移行する症例もある。

PRCA は網赤血球の著減および骨髄赤芽球の著減を特徴とする疾患である。原則として赤血球系造血のみが減少する。PRCA は先天性と後天性に区分され、後天性には特発性と、基礎疾患に伴う続発性がある。また、臨床経過から急性と慢性に分類される。急性 PRCA の多くは薬剤性あるいはウイルス感染症に伴うものである。後天性慢性 PRCA の病因として頻度が高いのは、特発性、胸腺腫関連 PRCA、大顆粒リンパ球性白血病関連 PRCA である。これらに対しては IST が有効である。

原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis: PMF) は MPNs に属する。広範な骨髄の線維化、髄外造血、末梢血の白赤芽球症などを特徴とする。PMF は、造血幹細胞レベルに遺伝子変異が生じたことによる腫瘍性クローン増殖性疾患である。*JAK2V617F*, *MPL* の変異を伴わない症例の多くの症例において、*CALR* 変異が検出されることが明らかになった。*JAK2* または *MPL* の変異のない PMF 患者の 88% で *CALR* 変異が検出された<sup>2)</sup>。JAK 阻害剤であるルキソリチニブが PMF の治療薬とし

て登場した。

## 再生不良性貧血と遺伝子変異，加齢と遺伝子変異

上述したように，MDSは遺伝子変異の蓄積により発症する。一方，AAは非腫瘍性疾患とされる。しかし，AAの診断後，経過中にMDSやAMLへ移行する例がある。この事実からは，MDS/AMLに移行するAA症例では，診断時にすでに体細胞突然変異が生じているという仮説も立てられ，AA患者150例で検討が行われた。その検討では，AAの約20%に変異が認められ，変異を有する集団は変異のない集団と比較して，有意にMDS/AMLに移行する確率が高かった。そして変異は*ASXL1*，*DNMT3A*，*BCOR*に集中していた<sup>3)</sup>。2015年には，さらに多数例（AA患者439例からの668検体，82例では継時的検体）での検討が報告された。骨髄系腫瘍の候補遺伝子の体細胞変異が約1/3の患者で認められ，変異は特定の遺伝子群に生じていた。クローン性造血は47%の患者に検出され，変異の保有率は年齢とともに上昇した。*DNMT3A*と*ASXL1*の変異クローンのサイズは経時的に増大した。遺伝子変異は予後にもインパクトを与えた。*DNMT3A*，*ASXL1*，*TP53*，*RUNX1*，*CSMD1*の遺伝子変異を有する群の臨床転帰は不良であった。一方，*PIGA*，*BCOR*，*BCORL1*の遺伝子変異を有する群は，予後良好であった<sup>4)</sup>。

健康人でも，体細胞突然変異が生じているという仮説も立てられる。全エクソシーケンスが大規模な集団（1万人を超える血液学的な健康人）で行われた2つの研究がある。その研究は同時期に公表された。その結果はほぼ同様で，遺伝子変異を有するクローン性造血は加齢とともに増加を示した。高齢者の異常クローンの保有率は約10%と高頻度であった。MDSで検出される変異である*DNMT3A*，*ASXL1*，*TET2*の変異が高頻度であった。また，クローン性変異を有する集団は，その後のMDS/AMLへの移行リスクが高率であった<sup>5,6)</sup>。

## 新たな理解

健康人やAA患者においても遺伝子変異を有するクローン性造血が存在することが明らかになった。分子病態の観点からは，一部のAA患者は前MDS状態にあると理解することもできる。AA患者の体細胞突然変異を検索することにより，MDSへの進展を予測できる可能性が高い。若年の重症型AA例にISTを選択すべきか，造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation: HSCT）を選択すべきかの決断に，体細胞突然変異の有無と種類が判断材料になる可能性もある。分子病態が明らか

になることにより、さらに AA と MDS の概念、BMF の概念は変貌していくであろう。治療法の選択にも直結する進歩を期待する。

## 文献

- 1) DeZern AE, Sekeres MA. The challenging world of cytopenias: distinguishing myelodysplastic syndromes from other disorders of marrow failure. *Oncologist*. 2014; 19: 735-45.
- 2) Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2379-90.
- 3) Kulasekararaj AG, Jiang J, Smith AE, et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2014; 124: 2698-704.
- 4) Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 35-47.
- 5) Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2488-98.
- 6) Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2477-87.

(松田 晃)