

骨髓疾患診断アトラス

血球形態と骨髓病理

THIRD **第3版** EDITION

編集・執筆・写真（組織像・塗抹像・電顕）

さいたま市立病院病理診断科部長 **宮内 潤**

Jun Miyauchi

編集・執筆

東京女子医科大学名誉教授 **泉二 登志子**

Toshiko Motoji

分担執筆・写真（塗抹像）

さいたま赤十字病院血液内科副部長 **三橋 健次郎**

Kenjiro Mitsuhashi

慢性骨髄性白血病

Chronic myeloid leukemia (CML)

■ 基礎事項

A. 疾患概念

- ◎慢性骨髄性白血病(CML)は顆粒球系細胞の増殖を主体とする骨髓増殖性腫瘍(MPN)の一病型で、t(9;22)相互転座によって形成されるフィラデルフィア(Philadelphia; Ph)染色体とBCR::ABL1融合遺伝子の特徴とする。この融合遺伝子は骨髓系細胞のみならず、リンパ系細胞や血管内皮細胞にも認められることから、CMLは多能性幹細胞レベルの腫瘍と考えられている。
- ◎CMLはその自然経過から、従来、慢性期(chronic phase; CP)、移行期(accelerated phase; AP)、急性期(blast phase; BP)の3つの病期に分類されてきた。初期は穏やかな臨床経過をとる慢性期で、骨髓芽球から成熟球まで、種々の成熟段階の骨髓系細胞の増加が認められるが、最終的にはほぼすべての症例で芽球が著増し(急性転化 blast crisis/blast transformation)、急性白血病的病像を呈する急性期に進展する。慢性期から急性期への進展は突然起こる場合と、芽球の増加(20%未満)を伴う移行期を経て起こる場合がある。しかし病期間の臨床的・形態的な境界は明確でなく、病期の判定に用いられる指標も研究者によって異なる。最近の遺伝子発現パターンの解析から、病期は慢性期と急性期の2つに分類するのが妥当という結果が示された。またチロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor; TKI)による治療では、慢性期と診断時移行期の症例間に転帰の差異はないことも判明した。このような経緯から、WHO分類第5版では移行期が削除され、CMLの病期は慢性期と急性期の2つに分類されることになり、従来の移行期は「高リスク慢性期」と呼ばれることになった。ただしInternational Consensus Classification (ICC) 2022では移行期の存在が認められている(本書巻末の付表3参照)。

B. 細胞遺伝学的特徴

- ◎発症時に90~95%の症例でt(9;22)(q34;q11.2)の染色体相互転座が見られ、Ph染色体[der(22q)]を形成する。22番染色体(22q11.2)上の遺伝子BCRと9番染色体(9q34)上の遺伝子ABL1が融合して、BCR::ABL1キメラ遺伝子が形成される。これによって産生されるキメラ蛋白は高いチロシンキナーゼ活性を有し、いくつかのシグナル伝達経路を恒常的に活性化することで慢性期のCMLを起こすと考えられる。以下のようなシグナル伝達経路が関与する：JAK/STATは細胞の増殖と生存を、PI3K/AKTは細胞の増殖と生存やアポトーシスの阻害

を、RAS/MEK/MAPKはNF-κBを含む転写因子の活性化を起こす。

- ◎一部の症例(5~10%)では9番と22番染色体に加えて、第3、第4の染色体を巻き込んだ複雑な転座や、通常の染色体分析では同定できないマスク型転座t(9;22)(q34;q11.2)(約1%)が見られる。これらの症例でもFISH法または分子生物学的方法にてBCR::ABL1融合遺伝子を検出することができる。慢性期のCMLのクローンにも付加的染色体異常が30%以下の症例に見られるが、これは疾患の経過の中で獲得される可能性があり、急性期により多く認められる(後述)。
- ◎BCR遺伝子の切断点は疾患の表現型と強い関連を示す。CMLではBCRの切断点はほとんどの場合、エクソン12~16(従来b1~b5と呼ばれた)に存在するmajor break-point cluster region(M-BCR)で起こり(98%がエクソン13または14)、ABL1のエクソン2に接合し、融合蛋白p210が産生される。一方、BCRのエクソン1~2に存在するminor BCR(m-BCR)に切断点が生じると、短いキメラ蛋白p190が形成される。p190はPh陽性急性リンパ芽球性白血病(Ph-ALL)に関係するが、p210型のCML症例の90%以上でも、BCRの変異スプライシングにて少量のp190が産生されている。またp190は稀に、慢性骨髄単球性白血病(CMML)に類似する単球増加を伴ったCML症例に認められる場合もある。極めて稀に、BCRのエクソン17~20(従来c1~c4と呼ばれた)に存在するμ部位(μ-BCR)に切断点が生じると、大きな融合蛋白p230が産生され、高度の成熟好中球増加や血小板増加が起こる。前者はCMLのneutrophilic variantと呼ばれる。
- ◎急性転化の分子生物学的機序はいまだ不明である。急性転化への進展は通常クローン性的変化を伴うもので、70~80%の症例でPh染色体の他に付加的染色体異常(additional chromosomal aberrations; ACA)が見られる。ACAには3q26.2再構成、-7, +8, i(17q), +19, +21, 過剰Ph染色体、複雑核型などがある。慢性期の診断時に見られるACAの予後への影響については議論があるが、3q26.2(MECOM)再構成、-7, i(17q)、複雑核型は急性期への進展に関与する高リスクACAであるとする一致した見解が得られている。また慢性期の経過中に高リスクACAが出現した場合にも、急性期への進行リスクは明らかに高くなる。急性転化が生じた段階で異常が報告された遺伝子には、TP53, RB1, MYC, CDKN2A,

NRAS, *KRAS*, *RUNX1 (AML1)*, *TET2*, *CBL*, *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2* などがあるが、それらの急性転化における詳細な役割は明らかでない。

- 原爆被爆者では CML の発症頻度が増加することから、放射線の被曝は CML の病因となりうると考えられる。他の MPN と異なり、遺伝的な素因はほとんどない。

C. 臨床所見

- ◎ CML は最もしばしば遭遇する MPN で、年間発症頻度は 10 万人に 1~2 人である。
- どの年齢にも見られるが、年齢が高くなるにつれて増加する。年齢中央値は 40~50 歳代で、男性にやや多い。
- ◎ 慢性期に診断されることがほとんどであり、無症状で、定期検査にて発見される場合もときにある。5% 未満の患者は慢性期が認知されることがなく、急性期で診断される。
- ◎ 初期の症状としては、全身倦怠感、体重減少、貧血、寝汗、脾腫などが多い。約半数の患者では脾臓が触知される。胃潰瘍、皮膚掻痒感を伴うことも多いが、これは好塩基球増加による高ヒスタミン血症が原因である。約半数の症例は無症状で、通常の血液検査における白血球増加から診断される。
- ◎ 有効な治療が行われないと多くの場合、診断後 3 年から 5 年で慢性期から急性期に徐々に進行する。急性転化時には貧血、血小板減少、高度の脾腫などによる症状と全身状態の悪化が見られ、ほぼ全例が死亡する。急性転化は髄外腫瘍を初発症状として起こることもあり、皮膚、リンパ節、骨、中枢神経系の場合が多いが、他のどの臓器でも起こりうる。
- ◎ BCR::ABL1 キメラ蛋白のチロシンキナーゼを標的として、特異的にこれを阻害する低分子の薬剤 (TKI) イマチニブ (imatinib) が開発され、本疾患に対し非常に高い有効性を示すことが証明された。しかしその後、イマチニブに対する薬剤耐性が、とくに移行期や急性期に生ずることが判明した。そのうちの約半数は *ABL1* 遺伝子の点突然変異 (ATP 結合部位や P-loop が多い) が原因とされている。現在ではこの遺伝子変異によるイマチニブ耐性を克服できる、より強力な第二世代 TKI のニロチニブ (nilotinib)、ダサチニブ (dasatinib)、ボスチニブ (bosutinib)、さらに第三世代 TKI のポナチニブ (ponatinib) などが使用されている。最近では *ABL1* の myristoyl pocket を特異的に標的とする STAMP 阻害剤と呼ばれる新しい低分子薬剤、アシミニブ (asciminib) が治療に用いられるようになった。
- TKI 標的療法の開発により、急性期への進展症例は減少し、イマチニブでの完全細胞遺伝学的寛解率は 70~90%、5 年後の無増悪生存率と全生存率は 80~95% が得られている。第二世代の TKI ではより早くより高率に分

子学的寛解を達成できるが、無増悪生存率はごくわずかの改善にとどまっており、第一選択として使用される TKI の種類に関係なく全生存率は同様である。qRT-PCR で深い分子学的寛解 (4-log 以下の減少、*BCR::ABL1*^{is} ≤ 0.01%) が長期 (1~2 年) に持続する場合には TKI の中止が可能であり、無治療寛解維持率は 50~65% である。

D. 検査所見

<慢性期>

- ◎ 白血球数増加 (1.2~100 万/ μ l, 中央値 8 万/ μ l 程度) が見られる。小児では白血球数が成人より高値を示す場合が多い (中央値 25 万/ μ l 程度)。白血球分画には好中球系の幼若球から成熟球まで各成熟段階が見られる。顆粒球系細胞の異形成は認められない。好塩基球と好酸球の絶対数増加もしばしば認められる。単球の増加も見られる場合があるが、通常 3% 未満である。ただし p190 型 CML ではしばしば顕著な単球増加を伴い、CMML と類似した所見を呈する。リンパ球は減少する。芽球は通常末梢血で 2% 未満、骨髄では 5% 未満の場合が多い。骨髄の芽球が 10% 以上を占める場合は病期の進行が示唆される。
- 血小板数は正常ないし増加する場合が多く、100 万/ μ l 以上になることもある。血小板減少は稀である。軽度の貧血が見られる。
- ◎ 慢性期の成熟好中球は、**好中球アルカリホスファターゼ (neutrophil [leukocyte] alkaline phosphatase; NAP [LAP])** 活性の著しい低値を示す (図 26-1B)。
- 血清 LD, 尿酸、血清ビタミン B₁₂、ヒスタミン値の上昇を認める。
- 免疫学的表現型: CD34 陽性細胞が同時に CD7 を発現する症例は予後不良であり、異常な形質発現 (CD7, CD56, CD11b など) を伴わない正常な CD34 陽性細胞を有する症例は、TKI 治療への良好な反応が期待できる。

<急性期>

- ◎ 骨髄芽球が末梢血白血球または骨髄全有核細胞の 20% 以上を占める。
- ◎ 免疫学的表現型: 多くを占める骨髄系急性転化では、芽球は myeloperoxidase (MPO) が強陽性から弱陽性、陰性の場合までさまざまであるが、顆粒球・単球・巨核球・赤芽球系に関連した何らかの抗原 (CD33, CD13, CD14, CD11b, CD11c, CD117/KIT, CD15, CD41, CD61, glycophorin A および C など) を発現し、また大部分の症例で 1 つ以上のリンパ系抗原も同時に発現する。20~30% の症例に見られるリンパ系急性転化は通常 B 前駆細胞性であり、B 細胞関連抗原 (CD19, CD10, CD79a, PAX5, CD20 など) とともに terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) も発現する。ときに T 細胞性急性転化の場合もあり、T 細胞関連抗原 (CD3, CD2, CD5, CD4, CD8, CD7 など) を発現する。リンパ系急性転化では、

表 26-1 慢性骨髄性白血病(CML)の診断基準 (WHO 分類第 5 版)

必須事項

1. 末梢血にて好中球を主体とする白血球増加症を認める.
2. 染色体検査および/または分子生物学的手法にて Ph 染色体または *BCR::ABL1* を検出する.

望ましい事項

1. 初診時または進展が疑われる時点で病期評価のための骨髄検査.
2. 付加的染色体異常(ACA)の評価

表 26-3 慢性骨髄性白血病(CML)の急性期(BP)の診断基準 (WHO 分類第 5 版)

以下の 1~3 のいずれかを満たすこと

1. 末梢血または骨髄中に骨髄芽球を 20%以上認める.
2. 髄外臓器に芽球の増殖を認める.
3. 末梢血または骨髄中にリンパ芽球を認める (10%未満でもよい).

T, B いずれの場合も多くの症例で, 芽球は一つまたはそれ以上の骨髄系抗原を発現する. リンパ芽球性と骨髄芽球性の急性転化が二つの細胞集団として同時に, または時間を違えて見られる場合もある, TKI 治療導入後には, 通常は見られない系統(好塩基球系や巨核球系など)の芽球が出現する症例が増加している.

E. 診断

◎ほとんどの症例は末梢血の所見(好中球主体の白血球増加症)と, 染色体検査にて *t(9;22)*, Ph 染色体を認めるか, 遺伝子検査にて *BCR::ABL1* 融合遺伝子を確認することにより診断が可能である. しかし骨髄穿刺は, 病期確定のための染色体検査や形態学的評価に不可欠な検査である. 骨髄生検は必ずしも必要ではないが, 穿刺吸引標本が不十分な場合や非定型的な血液所見を呈する症例などに必要となる. CML の WHO 分類診断基準を表 26-1 に示す.

- 鑑別診断: 他の MPN の各病型, 好中球増加を伴う骨髄異形成・骨髄増殖性腫瘍(MDS/MPN-N), CMML などがある(本章 25. 骨髄増殖性腫瘍 概説および第 9 章 43.

表 26-2 疾患進展リスク上昇に関連する慢性期 CML の所見 (WHO 分類第 5 版)

診断時あるいは治療中に出現

- 骨髄および/または末梢血で芽球 10~19%
- 末梢血の好塩基球 $\geq 20\%$
- Ph 陽性細胞における付加的な染色体異常

診断時における ELTS スコア(長期生存の予測)

$$0.0025 \times (\text{年齢}/10)^3 + 0.0615 \times \text{脾臓の大きさ} + 0.1052 \times \text{末梢血芽球} + 0.4104 \times (\text{血小板数}/1000)^{-0.5}$$

Low risk: < 1.5680 Intermediate risk: $1.5680 \sim 2.2185$ High risk: > 2.2185

治療中に出現

- TKI に対する耐性(ELN [European LeukemiaNet] 2020 年の定義にもとづく): 反応性が消失したときなど
- 下記のような付加的な染色体異常 (3q26.2 rearrangement, monosomy 7, trisomy 8, 11q23 rearrangement, isochromosome 17q, trisomy 19, trisomy 21, additional Ph chromosome, complex karyotype [2 つ以上の付加的染色体異常])
- BCR::ABL1* キナーゼドメインの変異

TKI: tyrosine kinase inhibitor, ELTS: EUTOS long-term survival

骨髄異形成・骨髄増殖性腫瘍 概説の項参照). p230 型 CML は著明な成熟好中球増加をきたし, 慢性好中球性白血病(chronic neutrophilic leukemia; CNL)と極めて類似した病態を示すが, CNL では上記の遺伝子異常を認めないことで鑑別される.

- 慢性期から急性期への移行の判定は予後予測や治療に重要である. 疾患進展に関するリスク因子は Sokal や EUTOS によるスコア, 治療反応性の目安は European LeukemiaNet (ELN) の指針により分類する(表 26-2).
- ◎急性転化は, 以下の (1) から (3) のいずれかが認められることで診断する(表 26-3). (1) 骨髄芽球が末梢血白血球または骨髄全有核細胞の 20% 以上を占める, (2) 髄外臓器に芽球の増殖を認める. (3) 末梢血または骨髄に明らかにリンパ芽球が存在する(この場合は 10% 未満であっても急性転化と診断してよい). 急性期の芽球は約 1/4 の症例で, 混合表現型急性白血病(mixed phenotype acute leukemia; MPAL)の診断基準を満たすが, MPAL とは診断しない.

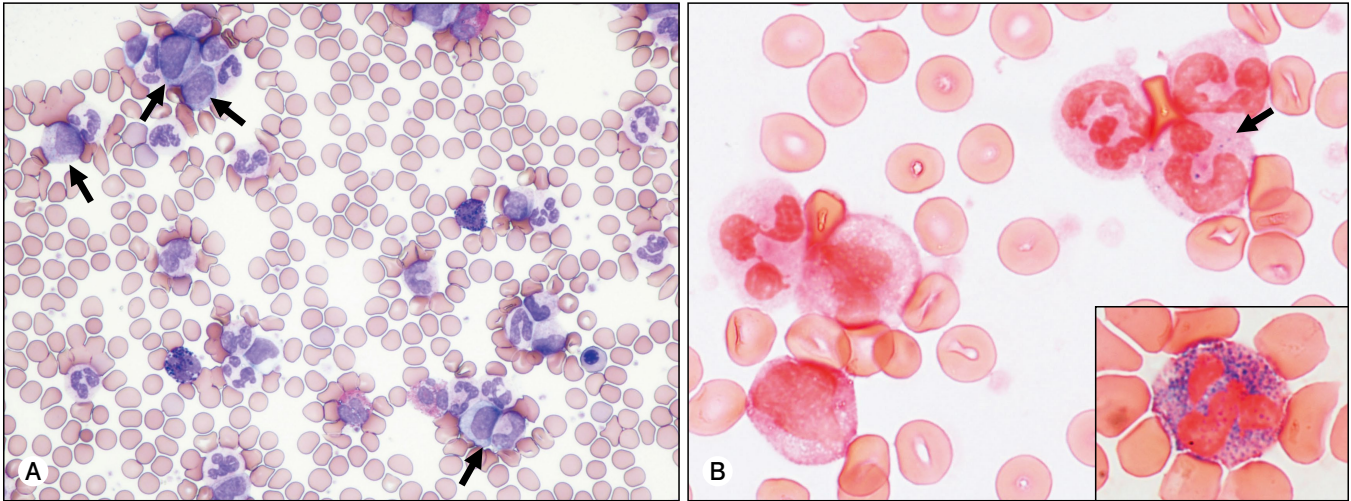


図 26-1 慢性骨髄性白血病 (CML) 慢性期の末梢血液像
(A) 低倍率像。著しい白血球数の増加が見られ、成熟好中球とともに幼若顆粒球(前骨髄球、骨髄球)(矢印)も認められる。(B) 好中球アルカリホスファターゼ(NAP)染色。成熟好中球には陽性細胞が少なく、陽性であっても陽性顆粒(青く染色される; 矢印)の数は少ない。挿入図は正常な好中球の染色像を示す。

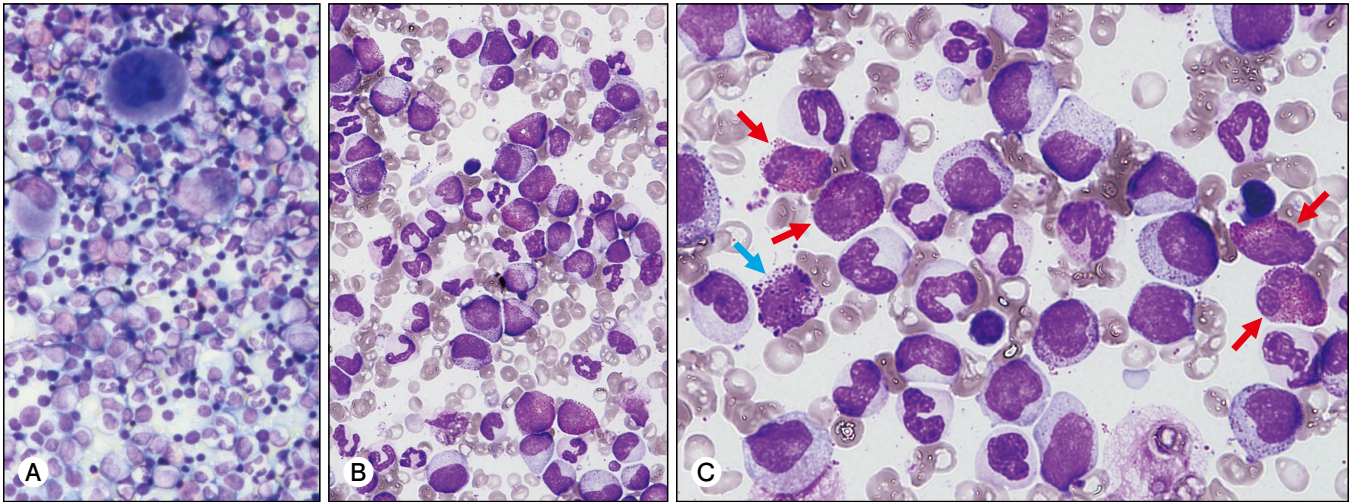


図 26-2 慢性骨髄性白血病 (CML) 慢性期の骨髄塗抹像
(A) 低倍率像。細胞数の顕著な増加が見られる。(B) 中倍率像、(C) 高倍率像。M/E 比は著しく高値で、種々の成熟段階の顆粒球が見られる。好酸球(赤矢印)、好塩基球(青矢印)も増加する。

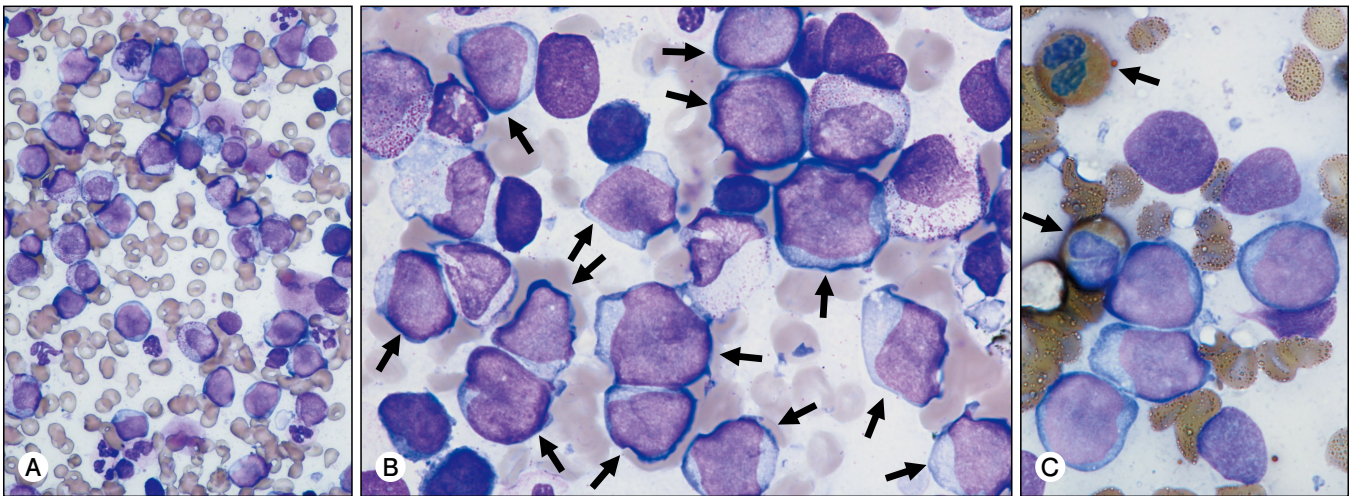


図 26-3 慢性骨髄性白血病 (CML) 急性期の骨髄塗抹像
(A) 低倍率像。芽球の著明な増加を認める。(B) 高倍率像。大小の形状不整な核を有する芽球(矢印)が多数を占め、成熟球は少ない。(C) MPO 染色。この症例では芽球は陰性である。矢印の陽性細胞は成熟好中球。

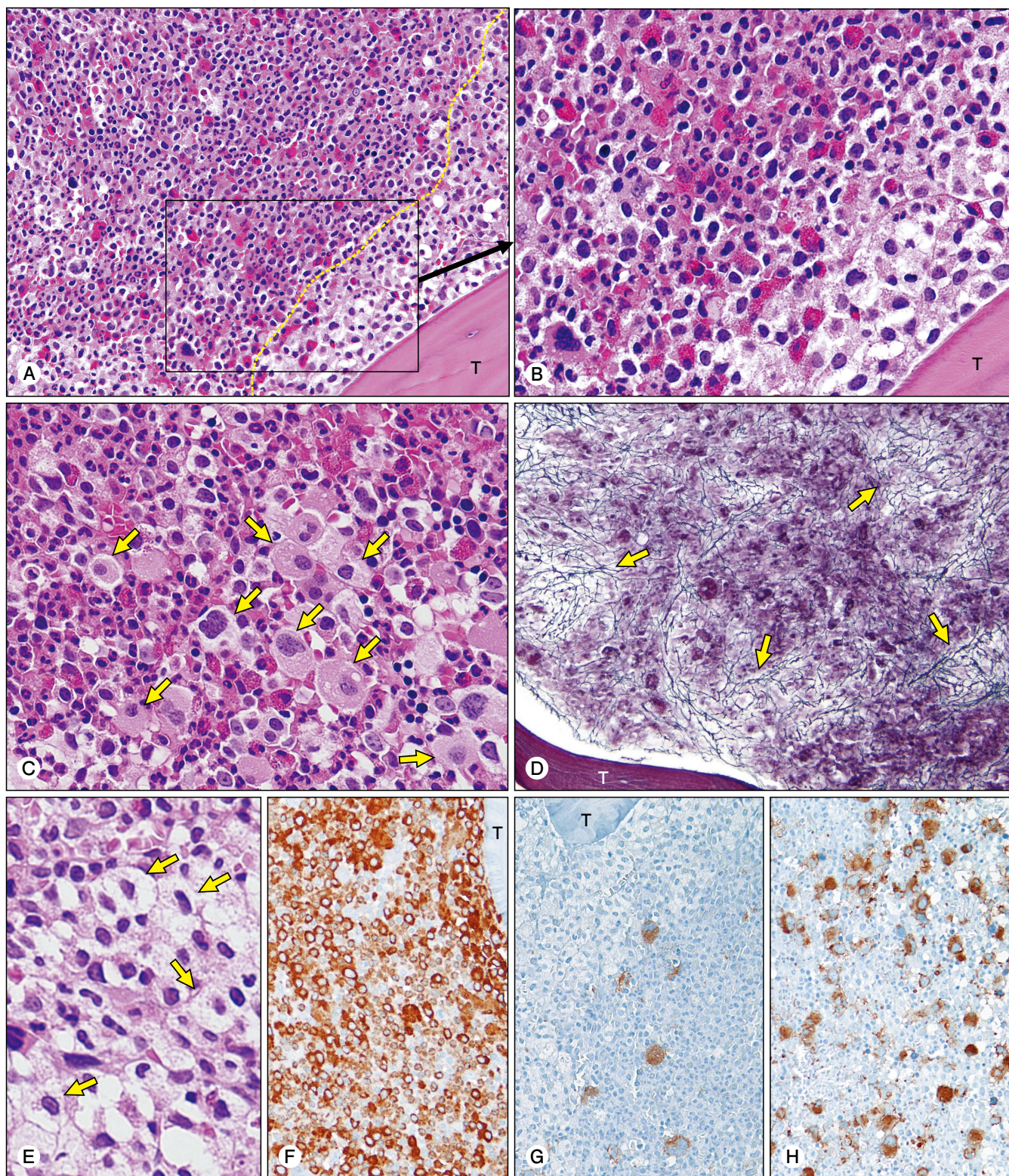


図 26-4 慢性骨髄性白血病(CML)慢性期の骨髄組織像

(A) 低倍率像。高度の過形成のため脂肪細胞はほとんど見られない。幼若球から成熟球までの顆粒球増加が高度に見られるが、骨梁(T)周囲には幼若顆粒球の増加が認められる(破線と骨梁で囲まれた部分)。(B)は(A)の四角部の拡大像。幼若球から成熟球までの顆粒球増加が見られるが、骨梁(T)近くは幼若顆粒球が主体を占める。(C)顆粒球とともに巨核球の著明な増加を伴う症例。小型で単核の巨核球(矢印)が集簇状に増加している。(D)鍍銀染色。骨髄内に局所的に細網線維の増加が認められる(矢印)。T: 骨梁。(E)偽ゴース細胞(矢印)は明るく広い細胞質を有する。(F)~(H)免疫組織化学: (F)MPO, (G) & (H)CD42b。(F)ではMPO陽性細胞が骨髄内にびまん性に増加している。(G)の症例ではCD42b陽性の巨核球は少数であるが、別の症例(H)ではCD42b陽性を示す巨核球の著明な増加が見られる。T: 骨梁。

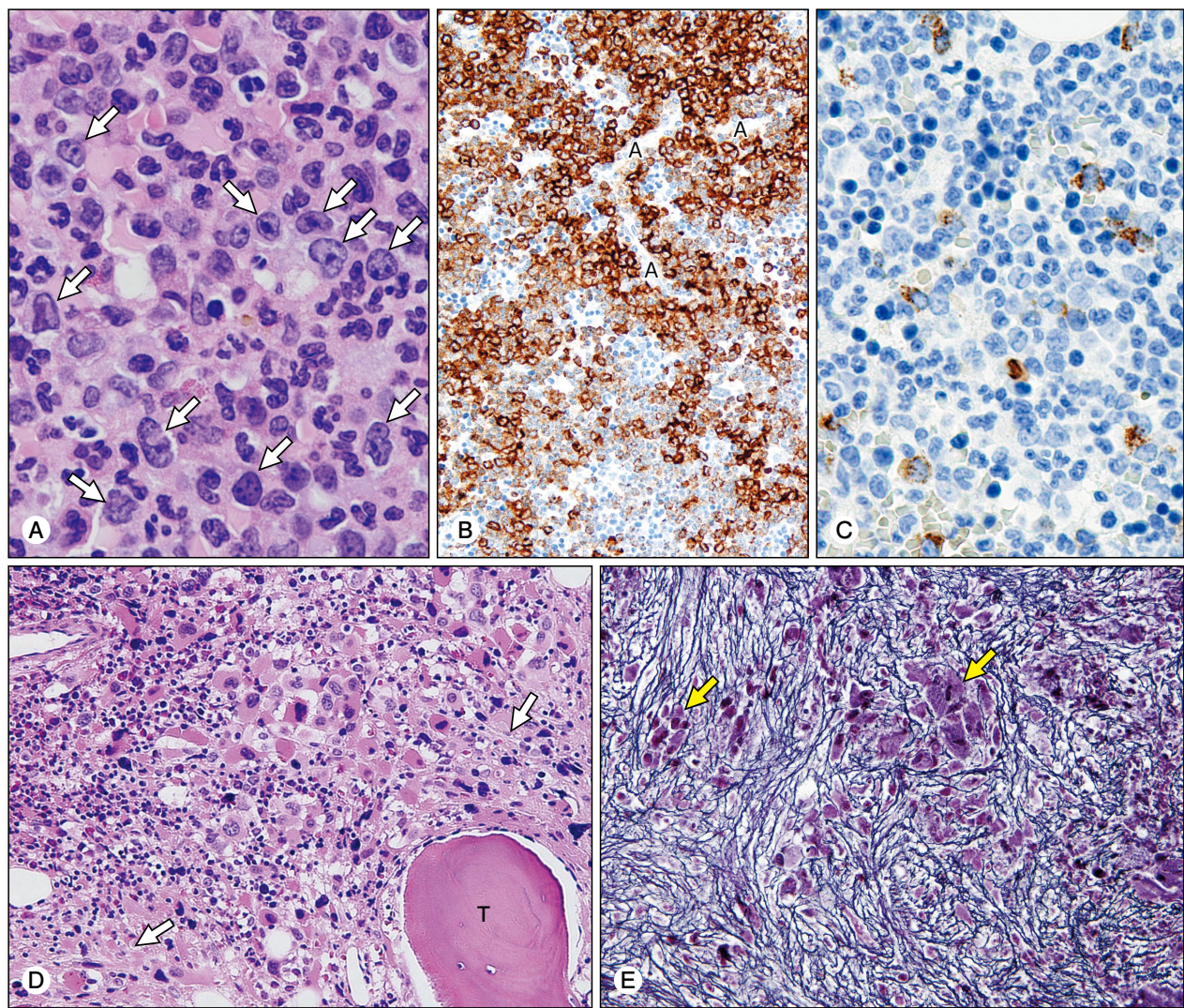


図26-5 慢性骨髓性白血病 (CML) 高リスク慢性期(移行期)の骨髓組織像

(A) 高倍率像. 成熟顆粒球の間に形状不整な大型の核と核小体を有する芽球の増加が認められる(矢印). (B) 免疫組織化学: MPO. MPO 強陽性の幼若顆粒球が動脈(A)周囲の広い範囲に多数増生している. (C) 免疫組織化学: CD34(QBEnd10 抗体). 顆粒状に CD34 陽性を呈する芽球の増加が見られ, CML 移行期として合致する所見である. (D) 異型を示す巨核球の著しい増加と線維化を伴う症例. 巨核球の周囲に線維化が見られる(矢印). T: 骨梁. (E) は(D)と同一症例の鍍銀染色像. 巨核球(矢印)を囲むように多数の細網線維の増加が見られる.

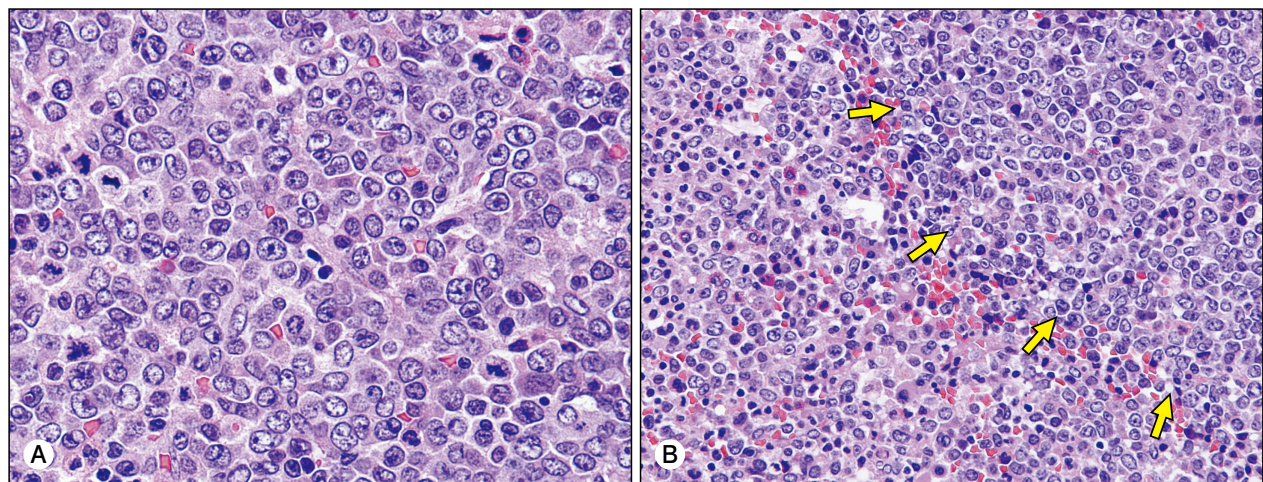


図26-6 慢性骨髓性白血病 (CML) 急性期の骨髓組織像

(A) 高倍率像. 大小不同の類円形核を有する芽球の様な増殖からなる急性白血病の像を呈する. (B) 低倍率像. 左半分は慢性期の像が見られるが, 矢印から右側の部には芽球のシート状増殖が見られる. 局所的でも芽球の密な増殖が見られる場合には急性転化と診断できる.