

WHO分類第5版による 白血病・リンパ系腫瘍の病態学



木崎昌弘

埼玉医科大学名誉教授
よみうりランド慶友病院副院長

田丸淳一

埼玉医科大学名誉教授
PCL JAPAN 病理・細胞診センター所長

中外医学社

序

WHO 分類の改訂に合わせ、この度 4 冊目となる本書を出版することとなった。造血器腫瘍の分類として広く普及している WHO 分類は造血器腫瘍診断の基本であり、日々の診療に欠かせないものである。ゲノム解析の結果に基づいた病態解明の急速な進展は疾患分類にも大きな影響をもたらすが、今回の WHO 分類の改訂はこれまでとやや異なる様相を呈している。

WHO 分類第 5 版は、2022 年 *Leukemia* 誌に掲載され、その後細かい修正を重ね 2024 年 8 月に *Blue Books* として刊行された*。Part A (骨髄系腫瘍) と Part B (リンパ系腫瘍) の 2 分冊となりボリュームもかなり増え大幅な改訂であったことが示されている。しかも、前回の改訂第 4 版が 2017 年に発表されてからわずか 5 年という、これまでの改訂より短い期間に大きな改訂がなされた。さらに、同時に *Blood* 誌に *International Consensus Classification (ICC)* 分類が並立する形で発表された。WHO 分類第 5 版と ICC 分類の 2 つの分類が出版された背景には、WHO 分類の出版元である IARC の意向が強く働いた執筆者の人数がなされたようで、WHO 分類第 5 版の執筆には若手を含む新たな人数がなされ、これまでの WHO 分類の主要な執筆者は ICC 分類に移ったようである。両者を比較してみると、WHO 分類第 5 版は臨床病理学的所見を比較的重視しているようだが、ICC 分類はゲノム解析の結果などの知見を積極的に取り入れているような印象がある。

WHO 分類第 5 版は、骨髄系、リンパ系の系統の中で分化に基づいて疾患カテゴリーが定義され、その中でクラス、タイプ、サブタイプと階層的に疾患分類がなされているのに加え、今回の改訂では遺伝性腫瘍症候群の章が取り上げられた。そのため、分類の階層的な構成がしっかりと示され、疾患分類の明確性と実用性が大きく改善された。さらに、*Human Genome Variation Society* の表記法を用いて融合遺伝子の表記を関与する遺伝子を二重コロンで区切る (*BCR::ABL* など) ことや、腫瘍の大きさを cm ではなく mm で示すなど、ゲノム命名や長さの単位の標準化が試みられている。また、診断基準として “Essential and desirable diagnostic criteria” が設けられたことも特徴である。Essential criteria はその疾患の診断に必須な項目であり、desirable criteria は診断に高度あるいは高価な検査を要するものである。例えば、MDS における essential criteria は血球数や骨髄中の芽球割合であり、desirable criteria はクローン性造血の証明やゲノム解析の結果などであり、各疾患においてこうした診断プロセスは分かりやすく重要であり、本書においても「診断基準」の中で「必須項目」、「望ましい項目」としてできるだけ取り上げるよ

うに工夫した。

WHO 分類第 5 版も ICC 分類も骨格となる概念や基本的考え方に大きな相違はない。2 つの分類は 2027 年を目処に統一しようとの動きもあると言われている。その点では、細かい相違にこだわり疾患の捉え方の基本的概念を損なうことのないように注意する必要がある。今回の改訂では、多くの日本人研究者が改訂作業に加わった。本書は、そうした方々も含め、わが国の血液学の第一線で活躍している先生方に執筆をお願いし、診療や研究の場で役に立つような実践的な書籍を目指した。これまでと同じく、骨髄系腫瘍は木崎が、リンパ系腫瘍は田丸が担当し全体の統一を図った。本書執筆時においては、書籍刊行前のオンラインで発表されている内容を基にしたが、校正の際になるべく刊行物に基づいた記載に近い内容になるように校正を行ったつもりである。もし、記載内容に齟齬などがあれば遠慮なくご指摘願いたい。本書がこれまでと同じく血液学に関係する多くの職種の皆様のお役に立つことを心より願っている。

最後に、ご多忙の中に執筆いただいたエキスパートの先生方と時々変化する内容に追われながら丁寧な校正と編集作業を行っていただいた中外医学社の担当者の皆様に感謝申し上げます。

2024 年 9 月

木崎 昌弘
田丸 淳一

*

Online version:

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>.

Print version:

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). <https://publications.iarc.who.int/637>.

1 章

総論

General Introduction

1 節

WHO 分類と ICC 分類

WHO classification and ICC

■旧リンパ腫分類と REAL 分類以降の“疾患リスト型”新分類

1970～1980年代においては、Rappaport 分類、LSG 分類、Kiel 分類、Working formulation (WF) 分類、Lukes & Collins 分類と、数多の分類が提唱され、そのコンセプトに賛同する臨床医・病理医により活用されていた。当時、人類にとってリンパ腫で認識できる情報は臨床症状と形態像のみであり、この少ない情報から疾患を分類するにはある種の哲学が必要であった。今からみると、これらさまざまな分類はどれが正しいということはなく、各提唱者による考え方のぶつかり合いであったと言える。その中で正常対応細胞を重視した Kiel 分類¹⁾と形態学重視の WF 分類²⁾は最も相容れない分類であった。

しかし、近年になり形態像のみならず、新たに免疫染色や染色体異常などの所見が疾患の構成要素として加わってきたことで、これまでのように1つの視点でリンパ腫すべてを分類することが難しくなってきた。そのような時代背景もあってか、WF 分類の米国、Kiel 分類の欧州の若手病理学者が世界で統一したリンパ腫分類を作ろうとしたものが REAL 分類であり、1994年に発表された³⁾。これまでの個人の哲学に基づく分類と異なり、REAL 分類は複数の専門家による「コンセンサス」により疾患概念を形成している。これはつまり、診断における共通のゴールドスタンダードがない状況を作り出した。例えば、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) の決め手は HTLV-1 の感染であるのに、B 細胞性リンパ腫の多くは形態像が重視されるなど、それぞれの疾患概念において柱となる所見が異なる。この「コンセンサス」による疾患概念の構築は現在でも同様で、分子解析技術の進歩の結果、多数の遺伝子異常、エピゲノム異常が明らかになってきており、リンパ腫を含む悪性腫瘍の多様性は増すばかりである。それにあわせて、分類も単一のコンセプトによらない疾患リストにならざるをえないと考えられる。今回、おそらくは政治的な要素が強い形で WHO 分類第5版 (WHO-5) と International Consensus Classification (ICC) の2つの分類が並立することになったが、この「疾患リスト」の意味では両者ともに同じ土俵に立っており、1980年代のコンセプトが異なる分類が乱立している状態とは根本的に異なると言える

図 1-1 .

■WHO-5, ICC との共通点と相違点

WHO 分類改訂第4版 (WHO-4R) と比較して、WHO-5⁴⁾ および ICC⁵⁾ の両分類ともに共通して疾患概念が改訂された項目は、かなり強いコンセンサスと考えてよいので、今後臨床側も病理側も積極的にとり入れていく必要があるだろう 表 1-1 .

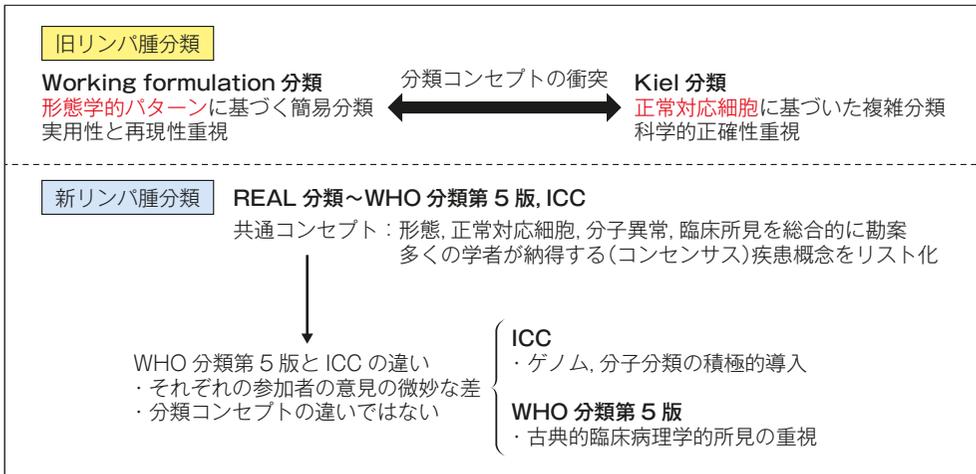


図 1-1 旧リンパ腫分類 (WF 分類, Kiel 分類) と現代のリンパ腫分類 (REAL 分類以降) の質的な違い

一方で ICC と WHO-5 で大きく異なる点を表 1-1 の後半にまとめた。非常に多岐にわたるように見えるが、それらの傾向を眺めていくと、ICC はゲノム異常などの最新の知見を積極的に取り入れようとしているのに対して、WHO-5 は臨床病理学的所見を重視している傾向にある。代表的なものが骨髄腫の細分類である。形質細胞の腫瘍である骨髄腫におけるゲノム解析が進んだことを背景に、ICC は multiple myeloma with recurrent genetic abnormality として、CCND ファミリー遺伝子転座群、MAF ファミリー遺伝子転座群、NSD2 転座群、hyperdiploidy を伴う群の 4 つの概念を取り入れている。一方で、WHO-5 はこれらの分子分類には触れず、臨床症状の有無の観点から、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) の類縁疾患として、monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) や POEMS 症候群に代表される傍腫瘍症候群が臨床症状として問題となる monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS) を規定している。ICC はプレビュー論文⁵⁾で、MGRS に触れてはいるが、“However, these do not represent separate disease entities, but are descriptive terms, which can be added as clinical feature to the underlying diagnosis (e.g. MGUS)”として、分子学的裏づけのないままの疾患概念化を嫌っているのがわかる。

WHO-5 の新たな項目: essential criteria と desirable criteria

WHO 分類などの世界基準は、最新の分子分類も考慮に入れなければならない一方で、世界のどこでも再現できる普遍性も求められる。そこで WHO-5 では essential criteria と desirable criteria の項目 (本書では各々「必須項目」「望ましい項目」とした) が追加されている。Essential criteria は高価であったり、高度の技術を要するような検査は省かれており、その疾患の診断に最低限必要な項目である。例えば、ATLL であれば HTLV-1 キャリアに発生した T 細胞性腫瘍であることが essential criteria である。しかし HTLV-1 キャリアに発生した末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型 (PTCL-NOS) の報告もあり⁶⁾、essential criteria のみではごく稀な例外を見逃してしまうことは否定できない。一方の desirable criteria はより高度の検査手法により診断を確

2節

骨髄増殖性腫瘍

Myeloproliferative neoplasms

骨髄増殖性腫瘍

Myeloproliferative neoplasms

はじめに

骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms: MPN) は造血幹細胞の異常により末梢血中の細胞成分のいずれかが制御不能に増加する疾患群である。William Dameshek は 1951 年、慢性骨髄性白血病 (CML)、本態性血小板血症 (ET)、原発性骨髄線維症 (PMF) と真性多血症 (PV) が造血幹細胞レベルの異常で発症し、細胞の分化能を失わず相互に病型移行することから、この 4 疾患を myeloproliferative diseases として疾患群とする概念を提唱した。WHO 分類でもこの概念は堅持されていたが、その名称は腫瘍性を明確にするため 2008 年の第 4 版から MPN に変更された。これら古典的 4 疾患に加え慢性好中球性白血病 (CNL)、慢性好酸球性白血病 (CEL)、肥満細胞症、分類不能型 MPN が加わっていたが、第 5 版では肥満細胞症が MPN から外れて独立し、慢性若年性骨髄単球性白血病 (JMML) が加わった。

MPN のドライバー変異は病型分類に重要であり、*BCR::ABL1* 陽性の CML に対して *BCR::ABL1* 陰性の古典的 MPN (PV, ET, PMF) では共通のドライバー変異として *JAK2V617F* が認められる。これは *JAK2* のキナーゼ活性を抑制している *JAK2* 遺伝子の偽キナーゼドメイン (JH2) 内の 617 番目のバリンがフェニールアラニンに変換される点突然変異である。その頻度は疾患によって異なり PV では 95% 以上、ET と PMF では 50～60% に認める。*JAK2V617F* 陰性の PV ではほとんどに *JAK2* 遺伝子のエクソン 12 に変異が認められる。*JAK2V617F* 陽性 PV では程度の差はあるが、骨髄の panmyelosis と末梢血の汎血球増加がみられるのに対してエクソン 12 変異では赤血球増加が主としてみられる。

ET と PMF におけるその他のドライバー変異としてトロンボポエチン受容体、*MPL* 遺伝子の変異が 5～10% 程度に (*W515L/K* が多い)、25～35% に *calreticulin* 遺伝子 (*CALR*) の異常がみられる。*CALR* の変異は C 末のフレームシフトを生じさせる欠失 (52 塩基挿入: タイプ 1) や挿入 (5 塩基挿入: タイプ 2) であり、生じた 2 分子の変異 *CALR* が小胞体内で 2 分子の *MPL* と結合して *MPL* を二量体化させ、この複合体が細胞膜上に発現すると *MPL* が恒常的に活性化するという腫瘍化のメカニズムが明らかになっている。

CNL では *colony stimulating factor 3 receptor (CSF3R)* 変異がドライバーとなることが知られ (*T618I* が多い)、JMML では約 80～90% の症例で RAS 経路に關与する 4 種類 (*NFI*, *RAS*, *PTPN11*, *CBL*) のいずれか 1 つの遺伝子変異が認められる。

近年の網羅的遺伝子解析により、上記ドライバー変異以外の付加的な遺伝子異常のランドスケープも明らかになってきており、中では DNA メチレーションに關与する *TET2*, *ASXL1*,

*DMNT3A*の頻度が高く、その他、スプライシングレギュレーター (*SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*), シグナル関連分子 (*NRAS*, *KRAS*, *CBL*), クロマチン構造に関与する分子やエピジェネティック因子 (*EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *STAG2*) や *TP53* など他の骨髄系腫瘍でも認められる遺伝子異常がみられることがある。一部の異常 (*EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ASXL1*, *TP53* 変異など) は白血病転化を含む古典的MPNの予後不良因子となることも報告されている。さらに、先天性遺伝子異常の関与や家族性発症MPNがあることも知られている。病理所見に関しては各項に詳しいが、*BCR::ABL1*陰性MPNの診断に際してはほとんどの場合、骨髄生検が必須であり、病理診断の占める意義が大きいことを臨床医と病理医は認識すべきである。

〈後藤明彦〉

慢性骨髄性白血病

Chronic myeloid leukaemia

定義

慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukaemia: CML) は、末梢血と骨髄中の顆粒球の増殖を特徴とする *BCR::ABL1*融合遺伝子陽性の骨髄増殖性腫瘍 (MPN) である。

浸潤部位

慢性期 (chronic phase: CP) では *BCR::ABL1*融合遺伝子陽性の成熟した顆粒球を含む CML 細胞が末梢血、骨髄、肝臓、脾臓のみに存在する。急性転化期 (blast phase: BP) になると芽球はさまざまな髄外組織、特に肝臓、脾臓、リンパ節、皮膚、軟部組織に浸潤する。

臨床像

ほとんどの患者は CP で診断される。自覚症状なく健診などの白血球数の異常を契機に発見されるが、診断時に聴取すべき症状や症候は脾腫、易疲労感、倦怠感、体重減少、寝汗、貧血である。無治療の場合、多くは診断から約3～5年で CP から BP に移行し、発熱、体重減少、重篤な貧血、血小板減少、白血球数増加、脾臓腫大に伴う症状のため performance status が低下する。チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) による治療と注意深い病勢のモニタリングにより BP に移行する頻度は減少し、CMLの10年全生存率は80～90%となった¹⁾。TKIの導入前の無治療CMLの自然経過ではCP、移行期 (accelerated phase: AP)、BPの3相であったが、TKIの時代となりAPの臨床的意義は乏しく、現在は高リスクCPと位置づけられている²⁾。WHO分類第5版では、臨床的にも遺伝子発現パターンの検討³⁾からもCMLをCPとBPの2相に区別した。

疫学

世界の1年間のCML発症率は、1～2人/10万人であり、やや男性に多い。発症は年齢とともに増加し、小児では0.1人未満/10万人であるが、高齢者では2.5人以上/10万人である。人種差や地域差は明らかでないが、途上国において発症年齢中央値が低いことが報告されている。TKIによりCMLの死亡率は毎年2～3%ずつ低下しているが有病率は年々増加しており、今後も同じ傾向であると予想される。