

総 説

骨髓異形成症候群の分類のゆくえ

—— RAEB/RAEBt からの考察 ——

大屋敷 一 馬

東京医科大学内科学第 1 講座

【要約】 骨髓異形成症候群 (MDS) の refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) は骨髓での芽球比率 20~30% および末梢血における芽球 5% 以上の診断基準により診断される。骨髓での芽球比率が 20% 以上の症例を急性骨髓生白血病と診断する WHO 分類が提唱されたが、少なくとも FAB 分類における RAEBt 症例は異なる二群の患者より構成されており、今後の治療戦略を考える上においても、MDS 2000 分類による末梢血型の RAEBt の適格な診断が望まれる。

緒 言

骨髓異形成症候群 (MDS) は 1980 年以前には前白血病状態 (preleukemic state)、として把握されていたが、くすぶり型白血病 (smoldering leukemia) や低頻度芽球型の白血病 (low percentage leukemia) との境界が不明瞭であった。1982 年にグローバルスタンダードの見地より、FAB 分類が提唱され¹⁾、診断の標準化がなされ、治療法の評価も FAB 分類により論じられている。FAB 分類は MDS を末梢血の単球数、末梢血および骨髓での芽球比率、および骨髓での環状赤芽球比率により 5 型に分類しているが、提唱された当初より慢性骨髓単球性白血病 (CMML) を MDS として扱うことの妥当性が問題になっていたと同時に、末梢血での芽球 1% 以上、骨髓での芽球 5~20% と規定される refractory anemia with excess blasts (RAEB) における症例の不均一性が示唆されていた²⁾。

1997 年には以前より指摘されていた問題として、FAB 分類だけでは MDS の予後および白血病化を適格に予測できないことを修正する目的で、染色体異常を反映する International Prognostic Scoring System

(IPSS) が報告された³⁾。IPSS は従来の FAB 分類を修正するものではなく、あくまで予後判定と evidence based medicine に基づく予後による患者の層別化と適切な治療戦略の組み立てを目的とし作成された。

1999 年、リンパ球系悪性腫瘍の診断分類として提案された WHO 分類では骨髓系悪性腫瘍の分類にも言及し、急性骨髓性白血病 (AML) と MDS の境界を従来の骨髓での芽球 30% から 20% に引き下げることを提唱し RAEB in transformation (RAEBt) を MDS 分類より削除した⁴⁾。さらに Bennett は MDS 2000 分類を提唱し、WHO 分類を補足している⁵⁾。そこで、これらの分類の妥当性を概説する。

WHO 分類の問題点

1. FAB 分類の RAEBt は AML と同じか?

FAB 分類では RAEB を末梢血での芽球を 1% 以上あるいは骨髓での芽球を 5% 以上、RAEBt を末梢血での芽球 5% 以上あるいは骨髓での芽球を 20~30% と設定した (Table 1)¹⁾。一方、WHO 分類 (Table 2) および MDS 2000 分類 (Table 3) では AML を骨髓での芽球を 20% 以上としている^{4,5)}。すなわち、従来 FAB 分類

2002 年 7 月 26 日受付, 2002 年 8 月 20 日受理

キーワード: MDS, 分類, RAEB/RAEBt

(別冊請求先: 〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科第 1 講座 大屋敷一馬)

Table 1 French-American-British classification

	Blasts (%)			Monocytes (>1,000/ μ L)
	Peripheral blood	Bone marrow	Ringed sideroblasts (%)	
RA	<1	<5	<15	No
RARS	<1	<5	\geq 15	No
RAEB	<5	5~20	variable	No
RAEBt	>5	21~30	variable	No
Auer rod (+)				
CMML	<5	<20	variable	Yes

RA : refractory anemia
 RAES : refractory anemia with ringed sideroblasts
 RAEB : refractory anemia with excess blasts
 RAEBt : refractory anemia with excess blasts in transformation
 CMML : chronic myelomonocytic leukemia

Table 2 WHO classification

Refractory anemia (RA/RARS) involving the erythroid line only : marrow blasts <5%
Refractory cytopenia : marrow blasts <5%
Refractory anemia with excess blasts : marrow blasts 5~20%
MDS unclassifiable
5q- syndrome
Low blast count leukemia with "AML-type" cytogenetic abnormalities
MDS/MPD (chronic myelomonocytic leukemia)

では RAEBt とされていたものが WHO 分類では存在せず、これらは AML として扱うことになる。それでは、果たして FAB 分類で RAEBt と診断されていた MDS 症例がすべて AML に包含されるのだろうか。

WHO 分類では骨髄での芽球比率のみで MDS と AML の境界を定義している。一方、FAB 分類では末梢血の芽球比率と骨髄での芽球比率および Auer 小体の存在により RAEBt の診断をくだすと定義されている。すなわち FAB 分類での RAEBt は骨髄での芽球比率が 20~30% を示すものだけではないことになる。つまり RAEBt には少なくとも骨髄での芽球比率で診断されるものと、末梢血の芽球比率で規定される 2 群より構成されており、前者が WHO 分類では AML に帰属することになる。

これらの 2 群は別々の疾患単位なのか、それとも互いにオーバーラップするところがあるのだろうか。また、FAB 分類により骨髄での芽球比率が 20~30% を示す RAEBt は AML と同等に解釈できるのだろうか。当科で過去 15 年間に経験した MDS の 112 例をみると、13 例が FAB 分類で RAEBt と診断することができる (Table 4)⁶⁾。これらの内、骨髄での芽球比率が 20~30% の症例は 8 例であった。IPSS では 8 例中 7 例が High であるが、複雑型染色体異常を示すものは 1 例のみで、しかも予後不良と考えられる-5/5q-あるいは-7/7q-の異常ではなかった。また AML に高頻度にみられる特異的染色体転座は 1 例もみられなかった⁶⁾。これら骨髄での芽球比率により RAEBt と診断された症例で末梢血での芽球比率が 5% 以上の規定を満たすものは 1 例のみであった。一方、末梢血での芽球比率が 5% 以上の規定を満たすものは 5 例みられたが、いずれも骨髄での芽球比率は 20% 未満であることから、これらの症例は FAB 分類では RAEBt と診断されるが、WHO 分類では RAEB と診断される。すな

Table 3 MDS 2000 classification

	Peripheral blood	Bone marrow
RA without dysplasia	Blasts < 1%; monocytes < 1,000/ μ L	Blasts < 5%; ringed sideroblasts < 15%
RA with dysplasia	Same+dysgranulocytes and/or giant platelets	Same+dysgranulocytes and/or dysmegakaryocytes
RARS without dysplasia	Blasts < 1%; monocytes < 1,000/ μ L	Blasts < 5%; \geq 15% ringed sideroblasts
RARS with dysplasia	Same+dysgranulocytes and/or giant platelets	Same+dysgranulocytes and/or dysmegakaryocytes
RAEB-I	Blasts 1~5%; monocytes < 1,000/ μ L	Blasts 5~10%
RAEB-II	Blasts 6~20%; monocytes < 1,000/ μ L	Blasts 11~20%
CMML	Blasts < 1~20%; monocytes \geq 1,000/ μ L	Blasts 0~20%

RA : refractory anemia
 RAES : refractory anemia with ringed sideroblasts
 RAEB : refractory anemia with excess blasts
 RAEBt : refractory anemia with excess blasts in transformation
 CMML : chronic myelomonocytic leukemia

Table 4 Hematologic and clinical features of refractory anemia with excess blasts in transformation diagnosed by the FAB classification

	RAEBt with PB blasts >5%	RAEBt with BM blasts 20-30%	P value
No. of patients	5	8	
Age (years)	48.2±14.0	62.8±7.4	0.098 #
Sex (male/female)	3:2	2:6	
Peripheral blood			
Leukocytes (×10 ⁹ /L)	7,540±6,919	2,450±1,828	0.1427 #
Hemoglobin (g/L)	75.6±15.8	79.5±17.0	0.06069 #
Platelets (×10 ⁹ /L)	66.2±23.7	96.0±140.5	0.4201 #
Blasts (%)	9.0±2.4	1.5±2.3	0.0032 #
Marrow blasts (%)	9.4±4.6	24.5±3.9	0.0034 #
Leukemic transformation	3/5 (60.0%)	5/8 (62.5%)	0.9282*
Survival (days)	222.8±121.5	625.4±439.2	0.057 #
Cytogenetics			
Normal karyotypes	1	3	
One abnormality	0	4	0.0397*
Two abnormalities	0	0	
Complex abnormalities	4 (4)	1 (0)	
IPSS			
INT-2	2	1	0.2522*
High	3	7	

Cytogenetics: Parentheses indicate number of patients with multiple chromosome abnormalities, involving -5/5q- and/or -7/7q-.

#: determined by using the Mann-Whitney-U test, and *determined by the chi-square test.

わち、FAB分類で RAEBt と診断されていた症例のすべてが WHO 分類による AML に含まれるのではない。

末梢血の芽球比率により診断された RAEBt 症例に比べ、骨髓での芽球比率により RAEBt と診断される症例は高齢者が多く予後良好の傾向がみられる。この群では骨髓での芽球比率が高いにもかかわらず、末梢血での芽球の出現率は有意に低い。この意味するところは、少なくとも骨髓での芽球比率が 20~30% により従来 RAEBt と診断されていた症例は de novo AML とは異なり特異的染色体転座を示す症例が極めて少なく、明らかに AML と生物学的に異なる疾患単位であることが示唆される⁷⁾。

2. 末梢血芽球比率により診断された RAEBt 症例の臨床的意義

一方、末梢血の芽球比率により従来 RAEBt と診断されていた症例は WHO 分類では RAEB とされる。

我々の経験でも FAB 分類で RAEBt と診断された 13 例中 5 例がこの群に属し、必ずしも無視できうる一群ではないことが理解されよう。この群では 5 例中 4 例に -5/5q- あるいは -7/7q- を含む複雑型染色体異常がみられ、極めて予後不良であった。白血病化率は 60% で、骨髓での芽球比率が 20~30% により診断された RAEBt での 62.5% と差を認めない (Table 4)。

この一群は WHO 分類では RAEB, MDS 2000 分類では RAEB-II とされるが、これらの臨床的特徴は FAB 分類で本来 RAEB とされるものとどのように異なるのであろうか。FAB 分類で RAEB とされるものは MDS 2000 分類では末梢血での芽球 5%、骨髓での芽球比率 10% を境に RAEB-I と RAEB-II に分けられる (Table 5)。我々の経験では RAEB-II では 7 例中 3 例と高頻度に複雑型染色体異常がみられ、極めて予後不良である。末梢血の芽球比率により FAB 分類で RAEBt と診断されていた一群との相違は、RAEB-II

Table 5 Hematologic and clinical features of refractory anemia with excess blasts diagnosed by the FAB classification

	RAEB with BM blasts 5-10% BM	RAEB with blasts 11-19%	P value
No. of patients	16	7	
Age (years)	62.7±10.9	64.7±11.6	0.7381 #
Sex (male/female)	15:1	6:1	
Peripheral blood			
Leukocytes (×10 ⁶ /L)	3,712±2,327	2,857±1,866	0.4027 #
Hemoglobin (g/L)	95.1±22.7	70.3±16.5	0.0122 #
Platelets (×10 ⁹ /L)	115.6±82.1	104.4±105.2	0.6398 #
Blasts (%)	0.8±1.2	0.9±1.5	0.7528 #
Marrow blasts (%)	7.4±2.2	15.1±1.0	0.0002 #
Leukemic transformation	6/16 (37.5%)	3/7 (42.9%)	0.3828*
Survival (days)	742.1±663.2	336.0±558.3	0.0274 #
Cytogenetics			
Normal karyotypes	11	2	
One abnormality	2	1	0.2806*
Two abnormalities	1	1	
Complex abnormalities	2 (2)	3 (3)	
IPSS			
Low	1	0	
INT-1	12	0	0.0012*
INT-2	3	3	
High	0	4	

Cytogenetics: Parentheses indicate number of patients with multiple chromosome abnormalities, involving -5/5q- and/or -7/7q-. #: determined by using the Mann-Whitney-U test, and *determined by the chi-square test.

症例が高齢者に多い傾向がみられ、末梢血での芽球比率が有意に低いこと、骨髄での芽球比率が有意に高いことが指摘できるが、これら2群間には有意な生存の差を認めなかった。WHO分類は末梢血の芽球比率については言及しておらず、この群の帰属は不明になるが、MDS 2000分類を用いることによりRAEB-IIと診断され、一部の血液学的所見に差異はあるものの、臨床的には極めて予後不良な一群として差し支えないと考えられる。

3. RAEBにおける不均一性

RAEBはFAB分類でもWHO分類でも骨髄での芽球比率が5~20%と規定されている。FAB分類ではさらに末梢血での芽球比率が1~5%の症例もRAEBと分類される。すなわち、骨髄で芽球比率が5%未満でも末梢血に芽球が1%以上出現していれば、RAEBと診断される。これらの症例数は実際には多くなく、我々の経験でもRAEBと診断した2/23例に過ぎない。すなわち、末梢血での芽球比率を考慮していないWHO分類ではこれらはrefractory anemiaと診断されるが、末梢血での芽球比率も規定しているMDS 2000分類ではRAEB-Iに含まれることになる。

次に、本来FAB分類でRAEBと診断されていた症例にMDS 2000分類を適応した場合に、これらの2群間(RAEB-I vs RAEB-II)に臨床的な差異は存在するのであろうか。我々の症例でみると、RAEB-IIでは有意にヘモグロビン低値、生存期間はRAEB-IIで有意に短い。しかしながら、白血病化率はRAEB-Iで37.5%、RAEB-IIで42.9%と有意差がみられない⁸⁾。これらのことがFAB分類が提唱された当初よりRAEBとされる症例群が臨床的にヘテロな一群であることが認識されていたにもかかわらず、現在までRAEBとして一括されていた理由とも言えよう。

それでは、FAB分類でRAEBtとされMDS 2000分類により新たにRAEBに包含される一群(末梢血の芽球比率によりRAEBtとされていた症例)をまとめてみるとどうであろうか。これらRAEB-II症例はRAEB-Iと較べて有意にヘモグロビン低値、末梢血および骨髄での芽球比率が高く、複雑型染色体異常を高率に認め、IPSSでもすべての症例がINT-2/Highであり、予後が極めて不良など、明らかにRAEB-Iとの区別を必要とする一群を形成することが明白となる(Table 6)⁹⁾。このことは、骨髄での芽球比率20%以上をAMLとしてRAEBtを削除しているWHO分類では

Table 6 Hematologic and clinical features of refractory anemia with excess blasts diagnosed by the MDS 2000 classification

	RAEB-I	RAEB-II including RAEBt PB blasts ≥5%	P value
No. of patients	16	12	
Age (years)	62.7±10.9	57.8±14.8	0.3291 #
Sex (male/female)	15:1	9:3	
Peripheral blood			
Leukocytes (×10 ⁶ /L)	3,712±2,327	3,352±5,032	0.8343 #
Hemoglobin (g/L)	95.1±22.7	72.5±15.7	0.0061 #
Platelets (×10 ⁹ /L)	115.6±82.1	88.5±81.4	0.3651 #
Blasts (%)	0.8±1.2	4.3±4.6	0.0263 #
Marrow blasts (%)	7.4±2.2	12.7±4.1	0.0014 #
Leukemic transformation	6/16 (37.5%)	6/12 (50.0%)	0.3811*
Survival (days)	742.1±663.2	288.9±422.8	0.0081 #
Cytogenetics			
Normal	11	3	
One	2	1	0.0641*
Two	1	1	
Complex	2 (2)	7 (7)	
IPSS			
Low	1	0	
INT-1	12	0	0.0001*
INT-2	3	5	
High	0	7	

Cytogenetics: Parentheses indicate number of patients with multiple chromosome abnormalities, involving -5/5q- and/or -7/7q-.

#: determined by using the Mann-Whitney-U test, and *determined by the chi-square test.

MDSを十分に把握しきれていないことを示すと同時に、WHO分類ではRAEBにおいても、その極めて多様な臨床像を無視していることになる。一方、骨髄での芽球比率20%以上の症例をAMLとしてMDSから削除することが認められるならば、MDS 2000分類はMDSの診断、治療に有効な分類となるものと思われる。

ま と め

FAB分類から20年近くが過ぎ、新たにWHO分類が提唱された。この間、多くの臨床知見が蓄積され、RAEBt、特に若年成人例では強力な化学療法により良好な成績が得られることなど⁹⁾がWHO分類への変更が拍車がかかった原因の一つではないかと思われる。しかしながら、WHO分類は多くの問題を抱えることになった。WHO分類ではCMMLをMDSより

Table 7 International prognostic scoring system

Score	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Bone marrow blasts (5)	<5	5~10		11~20	21~30
Chromosomes	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenias	0/1	2/3			
Cytogenetics	Good: normal karyotypes, -Y, del(5q), del(20q) Poor: -7, 7q-, ≥ 3 abnormalities Intermediate: others				
Cytopenias	Hb < 10 g/dL; Neutrophils < 1,500/ μ L; Plateles < 1×10^5 / μ L				
CMML with leukocytes count of more than 12,000/ μ L was excluded from this scoring system.					
Judgements	Low	INT-1	INT-2	High	
	0	0.5~1.0	1.5~2.0	≥2.5	

削除し、MDS/CMPDとして分類している。白血球数の多いCMML症例ではMDSの性格より骨髄増殖性疾患の性格が強い反面、白血球増加の顕著でない症例で異形成が前面に立つものは、むしろMDSの性格が強くなる。IPSSでもこの点を考慮し、白血球数12,000/ μ L以上のCMMLは予後判定基準から除いている (Table 7)³⁾。このような状況の中で、FAB分類の作成者の一人であるBennettがMDS 2000分類を提唱したのは意義深い。MDS 2000分類ではCMMLをMDS分類に残しながら、白血球数が13,000/ μ L未満と限定している (Table 3)⁵⁾。

WHO分類のもう一つの改定点はAMLを骨髄での芽球比率を20%以上に引き下げたことにある。本総説ではこの点を中心にMDS 2000分類の妥当性に焦点を絞り、かつWHO分類の問題点を提示した。AMLを骨髄での芽球比率20%以上に設定する妥当性は今後の臨床研究に因らねばならないが、少なくともWHO分類のMDS診断は不適切な点が多く、問題が多いと言わねばならない⁹⁾。AMLを骨髄での芽球比率20%以上に設定するならば、MDS分類としてはMDS 2000分類がより現実的であり、少なくとも“帰属不明MDS症例”を最小限度に止めるであろう。今回はWHO分類、MDS 2000分類の提唱を契機に我々が経験したMDS症例を中心に概説したが、今後これらの分類の正当性とその臨床的意義について世界的な規模で検証されるであろう。

文 献

- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* **51**: 189-199, 1982
- Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D: Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* **59**: 425-433, 1985
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* **89**: 2079-2088, 1997
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *J Clin Oncol* **17**: 3835-3849, 1999
- Bennett JM: World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* **72**: 131-133, 2000
- Ohyashiki K, Nishimaki J, Shoji N, Miyazawa K, Kimura Y, Ohyashiki JH: Re-evaluation of refractory anemia with excess blasts in transformation. *Leuk Res* **25**: 933-999, 2001
- Albitar M, Beran M, O'Brien S, Kantarjian H, Frieriech E, Keating M, Estey E: Differences between refractory anemia with excess blasts in transformation and acute leukemia. *Blood* **96**: 372-373, 2000
- Fenaux P, Preudhomme C, Hebbbar M: The role of intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes. *Intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma* **8**: 43-49, 1992
- Greenberg P, Anderson J, de Witte T, Estey E, Fenaux P, Gupta P, Hamblin T, Hellstrom-Lindberg E, List A, Mufti G, Neuwirtova R, Ohyashiki K, Oscier D, Sanz G, Sanz M, Willman C: Problematic WHO re-classification of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* **18**: 3447-3449, 2000

The destination of classification for myelodysplastic syndromes —— Based on our experience of RAEB/RAEBt patients ——

Kazuma OHYASHIKI

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

The category “refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt)” consists of two sub-sets; one group is categorized based on the percentage of blasts in the marrow ($\geq 20\%$) and other is based on the percentage of blasts in the peripheral blood ($\geq 5\%$). Although a new WHO classification involving myeloid leukemia was proposed, and patients with more than 20% blasts in BM were categorized as acute myeloid leukemia (AML), RAEBt patients diagnosed by the FAB classification may consist of two sub-groups. Therefore, utilization of the “MDS 2000 classification” might be useful to designate MDS patients diagnosed based on the percentage of blasts in the peripheral blood.

<Key words> MDS, classification, RAEB/RAEBt
