

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名

羽山 慧以



論 文 題 目

「Bone marrow ring sideroblasts in hematological diseases:  
an analysis of consecutive 1,300 samples in a single institution.」

(血液疾患における骨髓環状鉄芽球の解析)

指 導 教 授 承 認 印

鈴木 隆浩



# Bone marrow ring sideroblasts in hematological diseases: an analysis of consecutive 1,300 samples in a single institution.

(血液疾患における骨髓環状鉄芽球の解析)

氏 名 羽山 慧以

## 【背 景】

骨髓異形成症候群 (MDS) は、様々な程度の血球減少と骨髓異形成を伴う無効造血と、急性骨髓性白血病への移行を特徴とするクローン性の造血器疾患である。環状鉄芽球を伴う MDS (MDS-RS) は、環状鉄芽球 (RS) の増加を特徴とする MDS の一病型である。MDS-RS は、予後良好、TGFβ 阻害剤であるルスパタセプトが有効であるなどの臨床的特徴を有するため、鉄染色で適切に RS を同定し、MDS-RS を正確に診断することは、MDS 治療において臨床的に非常に重要である。

興味深いことに、欧米における MDS-RS の頻度が 10~15% であるのに比べ、日本における MDS-RS の頻度は 5% 程と一般的に低いとされてきた。しかし、日本には限られた数の MDS-RS の疫学的統計しか存在せず、また日本では鉄染色が多く症例で行われていないともされているため、日本での MDS-RS の有病率は過小評価されている可能性がある。

当院では、骨髓検査を行った全ての症例に対して鉄染色を施行しており、MDS を含む様々な血液疾患における RS の状況を全て追跡することが可能であった。そのため、本研究では MDS-RS の有病率及び血液疾患における RS の存在頻度を明らかにするために、当院で骨髓検査を行った血液疾患の患者を対象に、骨髓 RS 割合について網羅的調査を行った。

## 【方法】

北里大学病院で 2016 年 1 月から 2020 年 9 月に骨髓検査を施行し、血液疾患と診断された全 1,300 例を対象に、メイ・ギムザ染色及び鉄染色検査を全ての骨髓検体に施行した。IWGM-MDS による RS 判定基準、すなわち、核周囲の 3 分の 1 またはそれ以上にわたり 5 個またはそれ以上の鉄顆粒が存在するという基準に従い RS を確認し、各検体の全赤芽球に対する RS の比率を計算した。

本研究は、北里大学病院の倫理委員会の承認を得て臨床研究として実施された。

## 【結果】

### (1) 患者背景

2016 年 1 月から 2020 年 9 月に血液疾患と診断された全 1,300 例で解析を行い、年齢中央値は 70 歳 (範囲 17~96 歳)、737 人 (56.7%) が男性であった。1,300 例

中、96例（7.4%）がMDSと診断され、220例がICUS、AML、MPNなどのその他の骨髄系腫瘍であった。44例（4.2%）が再生不良性貧血、赤芽球癆などの骨髄不全症、848例（65.2%）がリンパ系または形質細胞性腫瘍、82例（6.3%）がITPやその他の血液疾患であった。

#### （2）骨髄系腫瘍における骨髄RS割合

MDSと診断された96例中、61例（63.5%）が芽球を伴わないMDS（MDS without EB）、35例（36.5%）が芽球を伴うMDS（MDS-EB）であった。16例がRS  $\geq 15\%$ の基準に従いMDS-RSと診断され、これは全MDSの16.7%を占めた。16例のMDS-RSのうち7例がMDS-RS-SLD、9例がMDS-RS-MLDで、それぞれMDS-SLDの30.4%、MDS-MLDの32.2%であり、MDS-RSはMDS without EBの26.2%を占めた。

MDS-EBでもMDS-EB1の26.7%、MDS-EB2の26.7%とかなりの頻度でRS  $\geq 15\%$ の症例を認め、異形成を伴うAML（AML-MRC）でもRS  $\geq 15\%$ の症例を5例（13.8%）認めた。MDS/MPNでは、CMMLの11例中1例（9.1%）がRS  $\geq 15\%$ で、環状鉄芽球と血小板増多を伴う骨髄異形成/骨髄増殖性（MDS/MPN-RS-T）を1例認めた。

MDSやAML-MRCでは低割合RS症例（ $5\% \leq \text{RS} < 15\%$ ）も認められ、MDS-SLDの4.3%、MDS-MLDの7.1%、MDS-EB1の13.3%、MDS-EB2の10.0%が $5\% \leq \text{RS} < 15\%$ であった。ICUSでは29例中2例でRSを認め、1例（3.5%）が $5\% \leq \text{RS} < 15\%$ であった。

一方、MPNや異形成を伴わないAML（AML without MRC）ではRSはほとんど認められず、RS  $\geq 1\%$ はAML without MRCで1例（2.2%）、MPNで2例（2.2%）のみであり、RSは異形成を伴う疾患と密接に関連していることが示された。

#### （3）非骨髄系腫瘍やその他の血液疾患における骨髄RS割合

骨髄系腫瘍と対照的に、非骨髄系腫瘍やその他の血液疾患では、RS  $\geq 15\%$ は全984例中1例のみであった。その症例は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）と診断された後、病期判定目的で施行された骨髄検査でRS  $\geq 15\%$ であることが判明、最終的にMDS-RS-SLD合併のDLBCLと診断された。RS  $\geq 5\%$ の症例は984例中8例（0.81%）のみであり、RSは非骨髄性疾患ではほとんど認められないことが示された。

#### （4）臨床経過における骨髄RSの推移

最大4年間の経過観察期間中に複数回、骨髄検査が施行された骨髄系腫瘍7例と非骨髄系腫瘍8例において、時間経過におけるRS割合の推移を解析した。MDSのうちMDS-UとMDS-MLDの症例では経過中にRS 0%からRS  $\geq 15\%$ に増加し、最終的にMDS-RS-SLDとMDS-RS-MLDに移行した。またRS 10%からRS 16%に増加したMDS-EB1の症例も1例認めた。その他の骨髄性腫瘍に関しては、AML・

MRC、MDS/MPN-U、AML without MRC、MPN-U のそれぞれ 1 例ずつで、RS 0%から RS  $\geq 5\%$  または RS  $\geq 15\%$  に増加した。これらの 7 例中 4 例は化学療法後に RS 割合が最大値を示した。

非骨髄性腫瘍 8 例においても経過観察期間中に RS の出現を認め、そのうち 3 例は最大 RS 割合が 20%以上であった。また全ての症例において RS 増加は基礎疾患であるリンパ系腫瘍に対する化学療法後に観察された。

### 【考察と結論】

本研究では、当院で骨髄検査を施行し、血液疾患と診断された全症例の RS 割合について解析した。日本では MDS-RS の有病率に関する疫学的データが限られており、日本の MDS-RS の頻度は長らく欧米よりも低いとされてきたが、当院の解析では MDS-RS は MDS の 16.7%に認められ、欧米と同等の頻度であった。本研究は単施設の結果であるが連続的に検体を収集しており、我々の結果は日本の MDS-RS の実際の有病率を反映し、MDS-RS は欧米並みの頻度で存在する可能性が示唆される。日本の MDS-RS の実際の発症頻度について明確な結論を出すためには、適切に鉄染色を施行し、連続的に登録された症例を対象とした多施設研究が必要であると考えられる。

日本で MDS-RS の有病率が低いとされてきた明確な理由は不明であるが、その理由の一つとして、十分に鉄染色が施行されていない可能性が挙げられている。鉄染色は RS の確認及び MDS-RS の診断において重要であるが、日本ではかなりの症例で鉄染色が施行されず、その結果 RS が見落とされ、MDS-RS と診断される症例が実際より少ない可能性が考えられる。また、別の仮説として、鉄染色の検査結果が後日報告である点が考えられる。多くの医療機関では鉄染色の結果は数日～1 週間後に報告されるため、医師が鉄染色の結果を確認せずに診断を確定してしまうことも考えられる。やはり、骨髄検査時には必ず鉄染色を施行し、その結果を確認することが極めて重要である。

さらに今回の解析では、MDS-EB の 22.9%と AML-MRC の 13.8%で RS  $\geq 15\%$  であった。また AML-MRC、MDS/MPN-U、AML without MRC の 3 例では AML の進行中に新たに RS の出現を認めた。MDS における RS の存在は一般的に予後良好因子として認識されているが、本研究の結果から予後不良な高リスク MDS や AML の症例でもかなりの割合で RS が存在することが示された。近年の遺伝学的研究により、高リスク MDS や AML における RS の臨床的意義は徐々に明らかになってきているが、この点についてはさらなる研究が必要である。

また、興味深いことに、RS は AML without MRC と MPN ではほとんど認められなかった。さらに非骨髄性腫瘍やその他の血液疾患 984 例においても、RS  $\geq 15\%$  の症例は 1 例のみであり、RS  $\geq 5\%$  に対象を拡大した場合でも 8 例のみであった。これらの事実は、RS は骨髄の異形成を示す所見であり、骨髄異形成を伴う疾患に特有の所見であることを示している。

臨床経過における RS の推移に関しては、骨髄系腫瘍 7 例とリンパ系腫瘍 8 例で臨床経過中に新たに RS が出現、または RS が増加した。骨髄異形成を伴う疾患では RS の増加は化学療法の実行の有無にかかわらず認められたが、異形成を伴わない疾患ではほとんどの症例が化学療法後に著しい RS の増加を認めており、RS に関連する異形成クローンが化学療法により誘導または増幅された可能性も考えられる。RS 増加の病態学的、臨床的な特性は完全には解明されておらず、これらの特性を明確にするためには、長期的な観察、および遺伝学的な解析が必要であろう。

本研究で我々は、日本における MDS-RS が従来我々が信じてきた割合よりも高頻度 to 存在する可能性を見出し、RS は主に骨髄異形成を伴う疾患で認められることを確認した。我々の結果を確認し、また日本における MDS-RS の有病率を推定するためには、完全な鉄染色を備えた骨髄標本データベースを用いた、多施設研究の実行が望まれる。そして、正確な MDS の診断のために、我々血液内科医は骨髄検査を実行する際に鉄染色を忘れずに実行することが極めて重要である。