

AA/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における
自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけ
—現段階における意見—

AA/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の
位置づけについての検討部会

宮崎 泰司	長崎大学原爆後障害医療研究所 血液内科学
鈴木 隆浩	北里大学 血液内科学
石山 謙	金沢大学 血液内科学
諫田 淳也	京都大学 血液・腫瘍内科
中崎 久美	国際医療福祉大学 三田病院 悪性リンパ腫・血液腫瘍センター
南谷 泰仁	東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科
平林 真介	北海道大学 小児科
前田 智也	埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科
森田 泰慶	近畿大学 血液・膠原病内科
中尾 眞二	石川県赤十字血液センター
三谷 絹子	獨協医科大学 内科学(血液・腫瘍)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者 三谷 絹子

令和5年(2023年) 3月

1. 免疫病態が関与する MDS の特徴とその病態

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MDS) は、異常クローンの増加を原因とする骨髄の血球産生障害と前白血病病態を特徴とする造血器悪性腫瘍である。同様の血球産生障害は、免疫病態 (自己免疫) による造血不全症と考えられている再生不良性貧血 (aplastic anemia; AA) や発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH) でも認められるが、MDS による造血異常は主に異常クローンそのものの影響 (無効造血や腫瘍増殖による正常造血の抑制) で発生し、特徴的な異形成所見や染色体異常が認められるのに対して、AA や PNH の造血異常は自己 T 細胞による免疫学的な機序や造血幹細胞の質的な異常による造血幹細胞の持続的減少が原因と考えられており、異形成や染色体異常の頻度は少ない。

このように MDS と AA/PNH は基本的に異なる疾患と考えられるが、実際の診療現場では骨髄が低形成で明らかな芽球増加がないにも関わらず骨髄細胞に形態異常が認められる症例を経験し、これらの中には AA と同様の免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy; IST) が奏効する症例が数多く存在する。こうした症例は免疫病態が関与する MDS 症例であると考えられ AA との区別が大きな問題となるが、その病態理解および診断手順についてはこれまで十分にはまとめられていないのが現状である。そこで、本章では低形成 MDS の病態を中心に、免疫病態が関与する MDS の特徴について知見をまとめた。

① 低形成 MDS

MDS に特徴的な異形成を認めるものの骨髄が低形成である場合、低形成 MDS と診断されるが、これらの症例の中に AA との鑑別が困難なものが存在することが古くから指摘されていた。血小板減少が著明で、白血球減少に加えて大球性貧血を認め、骨髄染色体が正常である低形成 MDS については、AA と同様の免疫病態を伴うと理解され、通常の MDS の疾患単位と一線を画することが提唱されている¹⁻³⁾。そして、低形成 MDS に対してシクロスポリン A (cyclosporin A; CsA) や抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin; ATG) を用いた IST を実施したところ、AA 同様に血液学的改善が得られたという報告が発表された⁴⁻⁶⁾。

低形成 MDS の血球減少の原因となる免疫学的機序については様々な知見が報告されており、骨髄細胞傷害性 T 細胞 (Cytotoxic T cells; CTLs) のオリゴクローナルな増殖、ヘルパー T 細胞のポリクローナルな増殖、Fas-L および TNF 関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL) の過剰発現、骨髄細胞における Flice 様阻害タンパク質長アイソフォーム (FLIPL) の過少発現のほか、IFN γ や TNF α などの Th1 サイトカインの産生亢進、および一部の低形成 MDS では IL-10 などの T 細胞媒介性免疫応答システムの障害などの関連が挙げられている (reviewed in 7)。また、低形成 MDS を AA や他の血球減少症と臨床的、免疫学的、分子生物学的に比較検討した検討では、低形成 MDS は AA と同様の病態 (AA 型) とクローン性疾患としての MDS

(MDS 型)に分別し得る可能性が示唆されている。⁸⁾。炎症や免疫活性が優勢なタイプ(細胞傷害性 T 細胞、Th1 細胞、肥満細胞、炎症性の単球が増加している一方で、Treg や Breg、Type 1 間葉系幹細胞が減少している)は AA 型と考えられ、免疫抑制剤に対して良好な反応を認める。また Treg や Breg およびサブレッサー細胞が優勢なものは MDS 型であり、白血病進展リスク増加に繋がることが指摘されている。

低形成 MDS は MDS 全体の 10-15%を占め、WHO 分類第 4 版 2017 年改訂版(WHO 2017)においてその記載はあるが、骨髓細胞比率による低形成の定義は明記されておらず、分類上の個別の MDS サブタイプとしては扱われていない⁹⁾。低形成 MDS と AA を形態学的に鑑別する上で重要なポイントは、低形成 MDS では環状鉄芽球の増加(15%以上、*SF3B1* 変異陽性では 5%以上)、あるいは巨核球・顆粒球における 10%以上の異形成が認められる点であり¹⁰⁾、環状鉄芽球以外の赤芽球系異形成は AA でも認められることを理解しておく必要がある。つまり、芽球増加を伴わない骨髓低形成症例で赤芽球系の異形成のみを認める症例は、形態学的には AA と診断されることに注意すべきである。また、有意な異形成の判定には 10%以上の定量基準が設けられているため、異型細胞が 10%未満である場合は(異常クローン潜在の可能性には留意すべきだが)定義上有意な異形成なしと判定され、低形成骨髓の場合現行基準では AA と診断されることにも留意する必要がある。

また、少数例での検討だが、骨髓クロット標本の免疫組織化学染色においてヘモグロビン F 赤芽球の含有率が無効造血を反映して低形成 MDS では高いことが報告され^{11, 12)}、重症 AA との鑑別に有用であることが示唆されている。また、この研究では p53 過剰発現の細胞含有率が MDS では AA に比べて有意に高いことも示されている。Elghetany らも骨髓生検標本の p53 過剰発現細胞比率を検討し、低形成 MDS の p53 発現細胞率は、過形成 MDS とは差を認めなかったが、AA と比較すると有意に高いと報告した¹³⁾。また、低形成 MDS では前駆細胞を示す CD34 の陽性細胞比率が AA に比して有意に高く、増殖細胞核抗原(PCNA)の陽性率が高いことも示されている($p = 0.0002$, $p < 0.0001$)¹⁴⁾。さらに Cha らは、芽球比率 5%未満の低形成 MDS 33 例と骨髓細胞比率を揃えた AA 31 例とを比較した同様の検討から p53 陽性細胞比率と CD34 陽性細胞比率が低形成 MDS では AA に比して有意に高いことを報告した($p = 0.001$, $p < 0.001$)。この検討では p53 陽性細胞が認められた AA 症例が 14/31 例(45.2%)と多かったが、CD34 陽性症例は 1/31 例(3.2%)のみであった。ROC 解析に基づく検討から p53 陽性細胞数 >7 個/10 HPF、CD34 陽性細胞数 >15 個/10 HPF がそれぞれ両者を区別する閾値とされた¹⁵⁾。なお、AA における p53 陽性細胞比率は 0%(陰性)から数%までと報告による幅があるが、多くは陰性である。AA において p53 陽性細胞比率が高くなる症例があることの原因は不明だが、p53 陽性の機序として MDS における無効造血や芽球が増える際の造血ストレスに起因すると推測されている¹⁶⁾。そのため、病状進行が緩徐で残存造血巣が代償性に過形成となっているような場合の AA では p53 が陽性となる可能性が示唆される。

また、Matsui らは骨髓穿刺で骨髓液の吸引を十分に行った 25 例と末梢血による希釈等の理由から十分な骨髓液サンプルとは判断されなかった 10 例の計 35 例における骨髓サンプル

を遡及的に評価し、前者はフローサイトメトリー (FCM) 法で、後者は骨髄生検標本の染色により CD34 陽性細胞比率を検討した。その結果、CD34 陽性細胞比率が 0.5%未満 (平均 0.13 ± 0.02%、範囲 0.02-0.36%) の症例は AA の臨床基準のまま経過したが、比率が正常ないしは増加 (3.5 ± 0.5%、範囲 1-7%) した症例はいずれも最終的に低形成 MDS と診断された¹⁷⁾。

なお、正形成および過形成の MDS (RA) 症例でも低形成 MDS と同様に CsA による貧血改善効果が認められることが報告されている⁵⁾。ただ、低形成骨髄を呈する場合、まだらに低形成部位と正・過形成部位が混在することが知られている。穿刺部位によっては、低形成骨髄症例が正形成～過形成髄と判断される可能性があるため、論文中に記載の細胞密度については解釈に注意が必要である。骨髄細胞密度の誤認を避けるためにも、骨髄穿刺を行う際は骨髄生検を併用し、1.5cm 以上の骨髄生検標本を採取することが推奨されている。また、可能であれば胸腰椎・腸骨髄 MRI で骨髄細胞密度を評価することが望ましい。

②細胞傷害性 T 細胞 (CTLs) の異常

MDS と診断された症例において CsA により血液学的改善が得られるという事実は、ある一群の MDS の血球減少に、CTLs や骨髄内での TNF α 、TGF β および IFN γ の産生が関わっていることを示唆している¹⁸⁾。Kook らは MDS や AA の血球産生障害に CTLs 増幅が関わるという仮説を検証するために、これらの疾患の末梢血 T 細胞の細胞表面抗原を 4-color フローサイトメトリー法で解析したところ、コントロールと比較して MDS および AA で CD8+ CD28- CD57+ effector CTLs の増幅が認められたことを報告している¹⁹⁾。CTLs の増幅の程度と血球減少の重症度には相関は認められなかった。同様に Wlodarski らはクローナルな CTL が AA、MDS (高リスクを含む) のそれぞれ 81%、94% で検出されたと報告している²⁰⁾。また、赤芽球低形成を伴う MDS (RA) 症例 4 例に CsA 療法が実施され、血液学的改善が得られた症例の背景を解析したところ、4 例中 3 例に T 細胞受容体 (TCR) β 鎖または γ 鎖あるいは双方の遺伝子再構成を認めたことが報告されており²¹⁾、このような症例では T 細胞におけるクローナルな異常が存在する可能性が示唆されている。

③ 顆粒リンパ球の増加と STAT3 変異

さらに、MDS の 1.5%～50%では大顆粒リンパ球 (LGL) 白血病にみられる顆粒リンパ球 (GL) クローンが認められる。一般に赤血球直径の 2 倍以上を大型、それ未満を小型と称するが²²⁾、STAT3 変異陽性例や若年例の LGL 白血病では大顆粒リンパ球だけでなく、小型の GL も認めることが多いため、必ずしも大きさには拘らなくて良い。GL は形態学上、成熟したクロマチンと豊かな胞体の特徴とし、3 個以上のアズール顆粒を細胞質に認めるリンパ球である。

LGL 白血病は、赤芽球癆などの自己免疫性骨髄不全を合併することがあり、STAT3 遺伝子変異を検出する症例が約 40%に認められる²³⁾。変異は通常 SH2 ドメインをコードする exon21 に認められるが、変異は骨髄系細胞ではなく CTL に認められる点に注意が必要である。本変異によって IFNGR2, BCL2L1, JAK2 など STAT3 の標的遺伝子の発現が亢進する。

MDS でも *STAT3* 遺伝子変異が 2.5%~40%に認められることが報告されており^{24, 25)}、MDS や AA の血球減少と *STAT3* 遺伝子体細胞変異獲得の関連性を検討した研究によると、MDS 367 例、AA 140 例において MDS 症例の 2.5%、AA 症例の 7%に *STAT3* 変異が認められ、変異を有する AA 症例では免疫抑制剤への反応が良好であること、および HLA-DR15 の存在との関連が認められた。そして *STAT3* 変異を認める MDS 症例では骨髄低形成、7 番染色体異常の存在を認めた²⁵⁾。これらのことから、*STAT3* 変異 LGL (CTL) クローンの存在は免疫病態の存在を示唆する重要な病理学的所見と推測され、米国の NCCN ガイドライン (MDS v3.2022)²⁶⁾では、これらの変異細胞を持つ MDS 症例に対しては IST の適用が推奨されている。

なお、MDS において LGL クローンの有無による免疫抑制剤の治療反応性には違いが見られないが²⁷⁾、*STAT3* 変異を伴う CTL クローン (LGL 様) を有する AA は IST に反応し、このような CTL を持つ MDS では HLA-DR15 の存在が認められるため、自己免疫病態の併存が想定される²⁵⁾。したがって、MDS においては CTL の *STAT3* 変異の確認が重要になることが想定されるが、日本人 AA 患者 54 例を対象とした検索では、*STAT3* 変異は検出されておらず²⁸⁾、日本人 MDS における *STAT3* 変異についての検討が待たれる。LGL の存在は免疫病態の関与を疑う MDS の病理所見として必要条件にはなり得るが、十分条件ではないことに留意する必要がある。

④ PNH 型血球の存在

MDS 境界疾患の PNH では GPI アンカー膜蛋白 (GPI-anchored protein; GPI-AP) の欠失した PNH 型血球が認められる。GPI-AP の欠損は、*PIGA* をはじめとする GPI 合成酵素遺伝子の異常によって生じる。検査上は GPI-AP の欠損によって膜表面に CD55, CD59 の発現が欠損した PNH 型血球として検出できるが、MDS における PNH 型血球の割合は通常 1%未満であるため FLAER を用いた高感度フローサイトメトリーで検出することが必要である。金沢大学と日本 PNH 研究会のフローサイトメトリー部会は、0.003~0.01%の PNH 型血球を検出することができる OPTIMA 法を開発し^{29, 30)}、本法や CLSI 法などの FLAER を用いたフローサイトメトリーによって定量される 1%未満の PNH 型血球は微少 PNH 型血球と呼ばれることがある。

MDS の 10%~20% (低形成 MDS では約 40%³¹⁾) に PNH 型血球が認められ³²⁾、芽球 5% 未満の PNH 型血球陽性 MDS は陰性例に比して有意に骨髄細胞密度が低く (平均 37% vs. 59%, $p=0.017$)、骨髄芽球割合も低い (平均 0.7% vs. 1.5%, $p=0.039$)³³⁾。そして、PNH 型血球陽性の MDS-RA は陰性例と比較して血小板数が少なく (中央値 3.1 万 vs. 9.1 万, $p=0.02$)、MDS-EB や環状鉄芽球を伴う MDS で PNH 型血球が検出されることはほとんどない^{32, 34)}。PNH 型血球が検出されるのは、ほとんどが AA との鑑別が困難な「芽球増加のない低形成症例」と考えられている。

国内で実施された MDS に対する CsA 療法の有効性を検証した 2 つの臨床試験では、奏効の予測因子として HLA-DRB1*15:01 の保有、IPSS 核型リスクが良好、微少 PNH 型血球の存在が示され、特に血小板の奏効には微少 PNH 型血球の存在が重要であることが示された

^{35,36)}。MDSとAAを対象として、微少PNH型血球の有無による予後の違いを検討した最新の後方視的研究によると³⁷⁾、微少PNH型血球陽性は、MDS、AA症例ともにクローンサイズに関係なくIST、造血幹細胞移植後の予後に好影響を及ぼしたと報告されている。また、単変量、多変量解析において微少PNH型血球陽性は疾患進行、生存期間に対しても良好因子であることが示された。AAの免疫病態マーカーとして知られる微少PNH型血球がMDSでも同様の臨床的意義を持つことは、このようなMDS症例では診断基準上MDSと診断されるもの、病態はAAと同様であることを示している。

⑤ 血中トロンボポエチン濃度の増加および血小板減少

血中トロンボポエチン(thrombopoietin; TPO)濃度は、骨髄における巨核球数と関連し、AAで増加することが知られている。MDSにおいても、芽球の少ない症例(RA, RCMD)や汎血球減少症のMDS-UにおいてTPOが高値となる症例があり、血小板減少(10万以下)を伴うMDSでは、PNH型血球であるGPI-AP陰性顆粒球陽性症例の割合はTPO 320 pg/mL以上群で45.8%、それ以下の群では0%($p=0.003$)と有意差が認められた³⁸⁾。また、leukemia-free survivalを評価したところ、このTPO高値のRCUD、RCMD群の5年生存率はほぼ100%であり、ISTに対する反応性も高かった。この研究では、骨髄標本のセントラルレビューが行われていないが、TPOが高値であったMDS例はAAとの境界症例であった可能性がある。

⑥ Del(13q)異常

Del(13q)はMDSの約2%に認められ、この核型異常を単独で有する骨髄不全は通常明らかな異形成を認めないがWHO2017基準ではMDS-Uと診断される(異形成を伴わなくてもよい)。しかし、本タイプのMDSはGPI-AP欠損細胞の増加と免疫抑制薬の奏効が特徴で、AMLへの進展も少なく、del(13q)単独陽性例においてはAAと同様の免疫抑制療法の有用性が指摘されている³⁹⁻⁴¹⁾。共通欠失部位は13q13.3~q14.3であり、この領域にはSMAD9やRB1などがコードされるが、これらがこの亜型の責任遺伝子であるかどうかは不明である。

Del(13q)単独陽性症例は、WHO2017の診断基準上MDS-Uと診断されるが、実際にはISTに対する反応性が高く、AMLへの進展の少ない比較的良性的造血不全と考えられるため、治療の際は診断名のMDSに影響されず、AAと同様の免疫抑制療法を考慮してよいと考えられる。

⑦ HLA-DR15の保有

国内で行われたMDSに対するCsA療法の有効性を検証した臨床試験では奏効の予測因子としてHLA-DRB1*15:01の保有が抽出されている^{35, 36)}。HLA-DR15は日本人HLAの18%を占めており、北米では21%を占めるHLAタイプである。同様の結果はスタンフォード大学からも報告されており、彼らによると129名のMDS患者におけるISTの奏効予測因子を検討したところ、関連する因子として若年、HLA-DR15陽性であることが示された⁴²⁾。なお、MDS

症例における HLA-DR15 の有無は骨髄低形成とは必ずしも関連しないことが報告されている⁴³⁾。ただし、AA においては、HLA-DR15 をコードするアレルのうち、IST に対する反応性に関連しているのは DRB1*15:01 のみであった。さらに、多変量解析を行うと、この DRB1*15:01 は有意な因子ではなく、PNH 型血球の存在のみが IST に対する反応性を予測する有意な因子であった⁴⁴⁾。MDS 症例においても、IST に対する反応性が DRB1*15:01 陽性例で高いのは、このアレル陽性者で PNH 型血球の保有頻度が高いためと想定されるため、DRB1*15:01 が陽性であっても、PNH 型血球が陰性であれば、免疫病態が関与している可能性は低いと想定される。

⑧その他の特徴

その他、IST が効きやすい(免疫病態が関与していると想定される)MDS の特徴として、若年齢^{42,45,46)}、短期間の罹患・輸血依存^{46,47)}、CD8 陽性 terminal memory T 細胞高値⁴⁷⁾、CD4 Ki67 陽性率高値⁴⁷⁾、低 IPSS スコア^{36,47)}、予後良好核型³⁶⁾などが指摘されている。

現時点では、AA と類似の表現型を有する MDS では以上のような特徴が報告されており、これらの特徴を持つ症例では IST が考慮される。現在発表されている米国の NCCN ガイドライン(MDS v3.2022)²⁶⁾では、低リスク MDS (IPSS-R における Very Low/Low/Intermediate)のうち、年齢 60 歳以下、骨髄芽球 5%以下、骨髄低形成、PNH 型血球陽性、CTL における *STAT3* 変異陽性が IST の適応とされている。このうち *STAT3* 遺伝子変異は上述の様に LGL のクローン性拡大を示す指標であることに注意が必要である。

なお、IST の有効性を予測する因子として、HLA-DR15 陽性や PNH 型血球の存在は常に再現性をもって示されるわけではない^{43,48)}。例えば、欧米の 15 施設が参加した国際共同研究組織では 207 名の IST を受けた MDS 患者のデータ解析を行った⁴⁸⁾。その結果、本研究は ATG を含むレジメンが 76%であり多様な免疫抑制レジメンを含む症例の解析であったが、ここでは年齢、輸血依存性、PNH 型血球陽性または LGL の存在、HLA-DR15 が IST 奏効の有意な因子として抽出されなかった。本研究で PNH 型血球が IST 有効性に影響しなかった原因の一つとして、PNH 型血球検出に用いられたフローサイトメトリーは高感度ではないため、微少 PNH 型血球陽性例が評価されていないことが指摘されている。また、HLA-DR15 が陽性であること自身が、IST に対する反応性の予測因子ではないことは前述のとおりである。

注目すべきことに、本研究では *SF3B1* 変異陽性が有意差はついていないものの有効性の低さと関係していたことが報告されている⁴⁸⁾。*SF3B1* 変異の影響については、2020 年に発表された Moffitt Cancer Center で行われた検証においても再現されている⁴⁹⁾。彼らは IST を行った 66 症例について 49 遺伝子の変異プロファイルを調べたところ、*SF3B1* 変異陽性症例が変異陰性例と比べて有意に反応性が不良であった(陽性例 11% vs. 陰性例 68%, P=0.002)と報告している。これらの結果は、*SF3B1* 変異が高頻度に検出される MDS-RS 例は、血小板減

少が顕著ではなく、また、前述のようにPNH型血球も検出されないことが多いことと合致している。

このように、免疫病態が関与するMDSについては、PRCA様の病態を除いて、①芽球増加がない、②生検で骨髄が低形成である、③血球減少の中でも血小板減少が優位である、などの特徴が明らかにされつつある。

MDSと炎症に関するコラム1【炎症とMDS】

クローン性造血は近年MDSなどの骨髄性腫瘍の発生リスクとして注目されているが、*TET2*^{50, 51)}、*DNMT3A*⁵²⁾、*JAK2*⁵³⁾などクローン性造血に関与する主要なドライバーの変異は生体に炎症をもたらすことが示されている。

一方で、MDSにおいて自己免疫疾患の合併が多いことも知られている。自己免疫疾患を伴う症例はMDSの7.4%にみられるが、自己免疫疾患および感染以外の炎症を伴うMDSの遺伝学的特徴として*RUNX1*、*BCOR*、*WT1*、*TP53*の変異を有する割合が高く(OR 2.2、*p*=0.0451)、核型異常を有する(OR 2.76、*P*=0.0153)割合が高いという報告がある⁵⁴⁾。

MDSと炎症に関するコラム2【自己免疫異常を合併する特殊タイプのMDS】

その他、自己免疫異常を伴うMDSの特殊なタイプとして、*GATA2*欠損症やVEXAS症候群、家族性地中海熱が知られている。

*GATA2*欠損症は、その生殖細胞系列の多様な変異によりMonoMAC症候群⁵⁵⁾、DCML欠損症⁵⁶⁾、Emberger症候群⁵⁷⁾として報告された先天性免疫不全症であり、低形成MDSを特徴とし、血球異形成が多系統に認められる。

VEXAS症候群は成人発症の再発を繰り返す多発軟骨炎、Sweet症候群、結節性多発動脈炎、巨細胞動脈炎などの多系統自己免疫疾患を来す症候群で、*UBAI*遺伝子の*p.Met41*の体細胞変異が原因として特定されている。造血系では骨髄球系、赤芽球系の前駆細胞に空胞を伴う異形成をみとめ、大球性貧血をきたし、高頻度(25%~55%)でMDSとして診断される⁵⁸⁻⁶⁰⁾。

*MEFV*遺伝子の生殖細胞系列の変異は家族性地中海熱の原因として知られるが、保因者がMDSを発症すると抗生剤に反応しない周期的な発熱と、Sweet症候群、漿膜炎、関節炎などの炎症症状を呈する。MDSのコントロールによって地中海熱の症状も改善するため、遺伝的背景に加えMDSが何らかのトリガーとなっていると思われるがそのメカニズムは不明である。また、*MEFV*遺伝子変異はリンパ系腫瘍でもその保因者が多いことが知られている⁶¹⁻⁶⁶⁾。

2. 免疫病態が関与する MDS および AA の診断

MDS と AA には診断基準がそれぞれ存在し、国際的に MDS は WHO 基準第 4 版 2017 年改訂版 (WHO 2017)⁹⁾、AA は 2009 年に提唱された英国の基準⁶⁷⁾が用いられるのが一般的である。わが国ではこれらの基準との整合性を考慮して作成された当研究班 (特造班) による診断基準^{68, 69)}が用いられている。これらの基準 (要点) を表 1 と表 2 に示すが、これらは基本的には血球減少と形態学的判断に基づくものになっている。

現行基準のコンセプトを総括すると、MDS では「異常クローン」の同定が主体となっており、血球減少に加えて、異形成や染色体異常の存在などクローン性造血を示す陽性所見を元に診断基準が構成されている。環状鉄芽球を除いて異形成には 10%以上を有意とする定量基準が設けられており、異形成 10%未満の場合は原則として有意な異形成とは判定されず MDS 診断の構成要素とはならない。3 血球系すべての異形成が 10%に達せず、MDS の診断基準を満たさない血球減少症の診断名はこれまで定義されておらず診療現場の困惑を招いていたが、現在では *idiopathic cytopenias of uncertain significance (ICUS)*⁷⁰⁾の診断を用いるのが一般的となり、この問題も大凡解決された。

一方 AA は国際基準、わが国の基準ともに免疫病態 (自己免疫) に関わる因子を基盤に診断基準が構成されているが、免疫病態の本態が十分に解明されていないため MDS と異なり明確な陽性基準が定義されていなかった。近年では、PNH 型血球や HLA クラス I アレル欠失血球などの「免疫病態による造血不全」を診断するためのマーカーが確立されたため、AA をより積極的に診断できるようになっている。しかし、これらの検査は、高感度フローサイトメトリーを含めて現時点では保険適用がないため、臨床の現場では、骨髄低形成と異形成がないことを主たる手掛かりとして診断されることが多い。これが、芽球増加のない低形成 MDS と AA との鑑別を困難にしている。

当研究班では、以前より「再生不良性貧血／骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査」研究を行っており、参加施設から送付された造血不全症の検体を対象に MDS、AA の診断を行ってきた。本セントラルレビューでは、上記の現行診断基準を元に複数のレビューアーが検鏡し、主に WHO2017 で定義された形態学的見地 (染色体情報は含める) から AA と MDS の診断を行っている。本レビューでは芽球比率、骨髄細胞密度、骨髄巨核球数、各血球系統の異形成の程度・頻度、染色体異常を全て検討した上で、時に例外はあるものの、現行の診断ルールに基づいて MDS、AA、ICUS の確定診断名を決定し、標本を送付元施設に返却している。

MDS および AA の診断においては特に以下の 3 点に注意することが重要である。

①骨髄細胞密度の評価では、骨髄生検が必須であること。また、必要に応じて脊椎・腸骨MRIなどの補助検査も用いること。

②低形成骨髄の場合、認められる異形成が環状鉄芽球以外の赤芽球系異形成(巨赤芽球様変化など)のみの場合はAAと診断されること。

③異形成の判断は10%以上を有意とし(環状鉄芽球は5%以上あるいは15%以上)、「少し異常がある」というだけで安易にMDSと診断しないこと(低形成骨髄で異形成が有意水準に達しない場合はAAと診断される)。

WHO基準に基づく形態学的診断ルールによってMDS、AAの診断が行われたとしても、ISTが有効なMDS症例が存在することは事実である。このような症例は、形態学的な異型細胞が存在し、診断上はMDSと判定されるものの、第1章に挙げたような特徴があり、造血障害の原因には免疫病態が関わっており、実際にはAAと同様の病態であると考えて良い症例と考えられる。

以上を踏まえて、MDSとAAの診断のありかたについて考察すると、現時点においてMDSには形態学的判断を主とした国際基準(WHO 2017)が存在し、世界的には同基準で診断が行われている。したがって、国際的整合性の観点からもMDSにおいては(免疫病態が関与するMDSを含めて)現行の形態学的判断で診断を行うのが望ましい。また、AAにおいても前述の国内・国際基準が存在しているため、現行の基準を用いるのが妥当と考えられる。

その上で、MDSと診断された症例においては、病態の理解および治療方針決定のために免疫病態の関与について個別に評価することが必要と考えられる。つまりMDSの診断後、前章で述べられた免疫病態を特徴づける所見の有無を検討し、合理的な所見(低形成、芽球・環状鉄芽球の増加を認めない、巨核球の著減など)が存在すれば、その症例の造血不全には主に免疫病態が関与している可能性を想定し、ISTの施行を検討することになる。

現在draftが発行されているWHO第5版では、低形成MDS(hypoplastic MDS; h-MDS)が独立した形態学的病型として提唱されている⁷¹⁾。「低形成MDS」が正式にWHO病型として登録されれば、免疫病態の関わるMDSの位置づけがより明確になると期待されるが、h-MDSの提唱は、同時にAAとh-MDSの適切な診断がより重要になったことも意味している。今後は形態学的判断を含め、MDSの診断基準についての理解がこれまで以上に重要になると考えられる。

なお、検鏡者によってMDSやAAの診断基準や形態判断への理解度、習熟度が異なり、診断の統一性が維持できていない可能性は想定される。そこで、検鏡者間のばらつきを可能な限り小さくするため、MDSとAAの診断について現時点での国内共通の診断手引きを策定することは有用であり、検討する必要がある。

以上のように、AAとMDSの鑑別が問題となる症例においては、診断基準に則った診断→病態認識の2段階のステップを踏むことにより、適切な診断および治療が可能になると期待さ

れる。診断にあたっては、骨髄の細胞密度と異形成をしっかりと確認すること、および認められた異形成が本当に 10%以上を占めるのか確認することが重要である。そして、診断後の病態把握においては、骨髄低形成の有無、血小板と巨核球減少の有無の評価に加えて、可能であれば PNH 型血球や HLA クラス I アレル欠失血球などの検査を実施して、免疫病態の関与を評価する必要がある

遺伝子解析技術の進歩に伴い、近い将来 MDS や ICUS の診断は遺伝子変異を基盤としたものに変化していくと想定され、その際には診断行程も今とは異なるものになっていると考えられる。しかし、それまでは現行の形態学的基準を元に一応の診断を行い、その後病態を可能な限り評価して適切な治療を選択する、という姿勢が最も適切と考えられる。

表1 MDS の診断基準の要点(文献⁶⁸)より引用改変)

-
- I. 臨床所見として、慢性貧血を主とするが、ときに出血傾向、発熱を認める。症状を欠くこともある。
 - II. 末梢血で1血球系以上の持続的な血球減少を認める。MDS診断の際の血球減少とは、成人でヘモグロビン濃度 13 g/dL 未満(男性)または 12 g/dL 未満(女性)、好中球数 1,800/ μ L 未満、血小板数 15 万/ μ L 未満を指す。特に1系統のみで軽度の血球減少(10 g/dL < Hb < 13 g/dL(男性)、10 g/dL < Hb < 12 g/dL(女性)、1,500/ μ L < 好中球数 < 1,800/ μ L、10 万/ μ L < 血小板数 < 15 万/ μ L)の場合には、これがMDSに由来するかどうかを慎重に判断する必要がある。
 - III. 骨髄は正ないし過形成のことが多いが、低形成のこともある。

A. WHO 分類における必須基準

- ① 末梢血と骨髄の芽球比率が20%未満である。
- ② 血球減少や異形成の原因となる他の造血器あるいは非造血器疾患が除外できる。
- ③ 末梢血の単球数が1,000/ μ L 未満である。
- ④ t(8;21)、t(15;17)、inv(16)、t(16;16)の染色体異常を認めない。

B. 決定的基準

- ① 骨髄塗抹標本において、異形成が、異形成の程度の区分でLow以上である。
- ② 骨髄塗抹標本(鉄染色)において、骨髄赤芽球中環状鉄芽球が15%以上である(SF3B1 遺伝子変異がある場合は5%以上である)
- ③ 分染法またはFISH法でMDSが推測される染色体異常を認める。

C. 補助基準

- ① MDSで認められる遺伝子異常が証明できる。(例:TET2, DNMT3A, ASXL1, SF3B1, TP53 遺伝子変異など)
- ② 網羅的ゲノム解析でゲノム変異が証明できる。
- ③ 骨髄生検標本においてMDSで認められる所見が証明できる。(例:abnormally localized immature precursors (ALIP)、CD34陽性芽球の集簇、免疫染色により判定できた微小巨核球($\geq 10\%$)など)
- ④ フローサイトメトリーで異常な形質を有する骨髄系細胞が証明できる。

-
- I ~ III によってMDSを疑う。Aの必須基準全てとBの決定的基準①または②のいずれかを満たした場合にMDSの診断が確定する。Aの必須基準を全て満たすが、Bの決定的基準を満たさずMDSと確定できない場合、あるいは典型的臨床像(例えば輸血依存性の大球性貧血など)である場合は、可能であればCの補助基準を適用する。補助基準はMDS、あるいはMDSの疑いであることを示す根拠となる。補助基準の検査がで

い場合や疑診例(ICUS を含む)は経過観察をし、適切な観察期間(通常 6 ヶ月)での検査を行う。

- なお、ヘモグロビン濃度は高齢者の場合は男性 12 g/dL、女性 11 g/dL 程度まで病的意義が明らかでないことがある。また、好中球数には人種差があり日本人の健常人では 1,800/ μ L 未満が相当数観察され 1,500/ μ L(程度)までは病的意義が明らかとは言えない可能性がある。さらに、血小板も 10 万/ μ L(程度)までは病的意義が明らかでないことがある。
- WHO 分類第 4 版では、典型的な染色体異常があれば、形態学的異形成は骨髄異形成症候群の診断に必須ではない。

表2 再生不良性貧血の診断基準(文献⁶⁹⁾より引用)

-
1. 臨床所見として、貧血、出血、ときに発熱を認める
 2. 以下の3項目のうち、少なくとも二つを満たす。
①ヘモグロビン濃度;10.0 g/dL 未満 ②好中球;1,500 / μ L 未満 ③血小板;10 万/ μ L 未満
 3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症(肝硬変、門脈圧亢進症など)、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
 4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
 - 1) 網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。
 - 2) 骨髄穿刺書兼(クロット標本を含む)は、重症例では有核細胞の減少がある。非重症例では、穿刺部位によっては有核細胞の減少がないこともあるが、巨核球は減少している。細胞が残存している場合、赤芽球にはしばしば異形成があるが、顆粒球の異形成は顕著ではない。
 - 3) 骨髄生検所見で造血細胞割合の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 胸腰椎体のMRIで造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
 - 6) 発作性夜間ヘモグロビン尿症形質の血球が検出される。
 5. 診断に際しては、1.、2.によって再生不良性貧血を疑い、3.によって他の疾患を除外し、4.によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外による。ただし、非重症例では骨髄細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない骨髄異形成症候群との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による(免疫抑制療法が効きやすい)骨髄不全かどうかの判定に有用な可能性がある検査所見として、PNH型血球・HLAクラスIアレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値(320 pg/ml以上)などがある。
-

3. 免疫病態の関与が疑われる MDS に対する対応

①基本的な考え方

免疫病態が疑われる「芽球・環状鉄芽球の増加のない低形成性 MDS」は、AA と同様の病態によって造血不全をきたしていると考えられるため、AA と同様に免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy; IST) を検討すべきである。当研究班の発行した「骨髄異形成症候群診療の参照ガイド(令和1年改訂版)」⁶⁸⁾では、Revised IPSS (IPSS-R)⁷²⁾の Very Low、Low および Intermediate の一部を低リスク群とし、IST は低リスク群 MDS に対する治療の一つとして特に AA との境界群にあたる症例では効果が期待されると記載されており、ATG がエビデンスレベル II、CsA がエビデンスレベル III として記載されている⁶⁸⁾。ただし、どちらの薬剤もわが国では MDS に対する保険適用はない。

②免疫抑制療法の奏効を予測する因子(第1章も参照)

Sloand らは 129 例の MDS に対する IST の成績を 2008 年に報告した⁴²⁾。この研究には MDS 高リスク群が 15%含まれており、ATG 単剤療法、ATG+CsA 療法、CsA 単剤療法はそれぞれ 57%、33%、10%に行われた。計 39 例(30%)で治療効果がみられ、ATG 単剤療法、ATG+CsA 療法、CsA 単剤療法の奏効率はそれぞれ 24%、45%、8%であった。このコホートにおける IST の奏効を予測する因子として、若年、HLA-DR15 および ATG+CsA 療法が多変量解析で抽出された。

また、2018 年に報告された国際多施設共同研究の結果によると、207 人の MDS 患者に対して施行された IST の全奏効率(完全寛解 [CR]+部分寛解 [PR]+輸血依存からの離脱 [TI])は 49%であった⁴⁸⁾。この研究には IPSS 高リスク群が 9%含まれている。ATG 療法は全体の 76%に行われ、この中には ATG 単剤およびプレドニゾロン、CsA、タクロリムス等との併用が含まれていた。このコホートにおける治療反応性を予測する因子を単変量解析で検討したところ、*SF3B1* 変異陽性例で治療反応性が低い傾向がみられた。また、輸血依存からの離脱を予測する因子として、初回 IST(2 回目以降の IST を対照)、骨髄細胞密度低値、ウマ ATG (hATG)の使用(ウサギ ATG を対照)、ATG 療法への CsA 療法の追加(他の薬剤との併用を対照)が統計学的に有意な因子であった。多変量解析では、輸血依存からの離脱を予測する因子として、骨髄細胞密度の低下のみが統計学的に有意であった。IST 施行後の全生存 (overall survival; OS) 期間の中央値は 47 ヶ月であり、IST の奏効群は奏効しなかった群に比べて有意に OS が延長していた(52 ヶ月 vs. 28 ヶ月)。OS を予測する因子として、単変量解析では IPSS 高リスク群が有意に悪く、骨髄芽球割合の低値(5%未満)が有意に良好であった。骨髄芽球割合の低値(5%未満)は多変量解析でも OS を有意に改善させる因子として抽出された。

③免疫抑制療法

I : ATG 療法

Molldrem らが 1997 年に発表した米国国立衛生研究所 (NIH) のデータでは、不応性貧血 (refractory anemia; RA)、芽球増加型不応性貧血 (RA with excess blasts; RAEB)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血 (RA with ringed sideroblasts; RARS) を含む 25 例の MDS 患者に対し hATG 療法を行い、44% に治療効果が認められた⁷³⁾。RA、RARS、RAEB における奏効率はそれぞれ 64% (9/14)、0% (0/5)、33% (2/6) であった。ただし、この研究は ATG 単剤での治療であり、CsA の併用投与は行われていない。また、Steensma らは貧血を伴う MDS 症例に対し hATG を投与する第 II 相試験を行ったが、8 例 (RA 2 例、RAEB-1 6 例) 登録時点で治療効果がみられた症例がなく、早期中止となった⁷⁴⁾。

AA に対して行われるのと同様の ATG + CsA 療法の成績は、Yazji らが 2003 年に報告している⁷⁵⁾。この研究では 31 名の MDS 患者 (RA/RARS 18 名、RAEB 10 名、移行期 RAEB (RAEB-T) 2 名、慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia; CMML) 1 名) に対し hATG + CsA 療法を行い、16% で奏効 (CR 4 名、PR 1 名) が得られた。RA/RARS、RAEB、RAEB-T、CMML に対する同療法の奏効率はそれぞれ 22%、10%、0%、0% であった。Passweg らは、88 名の MDS 患者を hATG + CsA 群または支持療法群の 2 群に無作為に割り付ける前方視的研究の結果を 2011 年に発表した⁷⁶⁾。本研究の約 15% は IPSS 高リスク群、約 11% は染色体核型不明のためリスク分類不能であった。治療開始 6 ヶ月後の血液学的反応率は、IST 群で 29% であるのに対し、支持療法群では 9% と、IST 群で有意に高率であった ($p=0.0156$)。治療奏効に相関する有意な臨床因子として、IST 施行および骨髄低形成が多変量解析で抽出された。

II : CsA 療法

Okamoto らは 10 例の MDS 患者 (RA 9 例、RAEB 1 例) に対し CsA 療法を行い、6 例の RA 患者で治療反応がみられたことを *Leukemia* 誌に発表した⁷⁷⁾。ほぼ同時期に、イタリアのグループも骨髄低形成の RA 患者に対し CsA 療法を行い、9 例中 5 例で治療反応がみられたと報告した⁷⁸⁾。また、Chen らは、多施設共同前方視的試験により、CsA 療法が 32 例中 20 例 (63%) で奏効したと報告をした⁷⁹⁾。この研究には RA だけではなく、RARS と RAEB を含んでいる。同年、Ishikawa らも我が国における多施設共同前方視的試験の結果として、19 例の低リスク MDS 中 10 例で CsA 療法が奏効したことを報告した³⁵⁾。

III : その他の治療

シロリムス (別名: ラパマイシン) は強力な mTOR 阻害能をもち、B/T 細胞の活性化を抑制する。様々な病型の MDS 19 例に対しシロリムスを投与した試験では、3 例 (16%) で血液学的奏効が認められた⁸⁰⁾。その 3 例は、多系統の異形成を伴う不応性血球減少症 (RCMD) が 1 例、RAEB-1 が 1 例、RAEB-2 が 1 例であった。

エタネルセプトは腫瘍壊死因子(TNF)に結合し、その作用を阻害する。Scott らは、hATG にエタネルセプトを併用した IST を IPSS 低リスク群 25 例(RA 4 例、RCMD 15 例、RARS 2 例、RCMD-RS 3 例、RAEB-1 1 例)に対して行ったところ、14 例(56%)で血液学的奏効がみられたが、RAEB-1 例では奏効がみられなかったと報告している⁸¹⁾。

アレムツズマブは、CD52に対するモノクローナル抗体であり、抗体依存性細胞傷害活性および補体依存性細胞傷害活性を介して細胞溶解を引き起こす。米国 NIH が行った第 I/II 相試験は、121 例の MDS のうち「IST の奏効が期待できる」と判断された 32 例に対してアレムツズマブ単剤投与を行い、IPSS low の 0/2 例、intermediate-1 の 17/22 例(77%)、intermediate-2 の 4/7 例(57%)で治療効果がみられた⁸²⁾。ここでの「IST の奏効が期待できる」という定義は患者年齢に輸血依存期間(月数)を加えた値であり、HLA-DR15 陰性の患者では 58 未満、HLA-DR15 陽性の患者では 72 未満であった。

④免疫抑制療法による病勢進行の懸念

MDS において、前白血病状態の MDS クローンに対し自己免疫応答が起こっていると仮定するならば、MDS 症例に対する IST は白血病への進行を助長する可能性が理論的に考えられる。多数の MDS に対して IST を行った NIH の解析では、治療奏効例は長期間にわたり造血を維持し、白血病への進展リスクは、IST を受けていない患者群と同等であった⁴²⁾。IST が行われながら無効であった例においても、IST が施行されなかった対照群と比べて白血病進展リスクは同等であった。また、上述した前方視的 hATG + CsA 群または支持療法群への無作為割付研究における 2 年無白血病生存率はそれぞれ 51%、62%であった。したがって、IST が MDS の病勢を進行させるという証拠は現時点ではないと考えられる。

【参考文献】

- 1) Fohlmeister I, et al.: Aplastic anaemia and the hypocellular myelodysplastic syndrome: histomorphological, diagnostic, and prognostic features. *J Clin Pathol* 38 (11): 1218-1224, 1985.
- 2) Miescher PA, et al.: Autoimmune myelodysplasias. *Semin Hematol* 28 (4): 322-330, 1991.
- 3) Nand S and Godwin JE. Hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer* 62 (5): 958-964, 1988.
- 4) Biesma DH, et al.: Immunosuppressive therapy for hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer* 79 (8): 1548-1551, 1997.
- 5) Jonasova A, et al.: Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 100 (2): 304-309, 1998.
- 6) Bono E, et al.: Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 33 (10): 2495-2505, 2019.
- 7) Serio B, et al.: Immunological derangement in hypocellular myelodysplastic syndromes. *Transl Med UniSa* 8: 31-42, 2014.
- 8) Fattizzo B, et al.: Hypoplastic Myelodysplastic Syndromes: Just an Overlap Syndrome? *Cancers (Basel)* 13 (1), 2021.
- 9) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Organization Classification of Tumours (F Bosman, et al.), IARC Press, Lyon, 2017.
- 10) Bennett JM and Orazi A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica* 94 (2): 264-268, 2009.
- 11) Choi JW, et al.: F-blast is a useful marker for differentiating hypocellular refractory anemia from aplastic anemia. *Int J Hematol* 75 (3): 257-260, 2002.
- 12) Choi JW, et al.: Significance of fetal hemoglobin-containing erythroblasts (F blasts) and the F blast/F cell ratio in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 16 (8): 1478-1483, 2002.
- 13) Elghetany MT, et al.: Significance of p53 overexpression in bone marrow biopsies from patients with bone marrow failure: aplastic anemia, hypocellular refractory anemia, and hypercellular refractory anemia. *Ann Hematol* 77 (6): 261-264, 1998.
- 14) Orazi A, et al.: Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 107 (3): 268-274, 1997.
- 15) Cha CH, et al.: CD34 and p53 immunohistochemical stains differentiate hypocellular myelodysplastic syndrome (hMDS) from aplastic anemia and a CD34 immunohistochemical stain provides useful survival information for hMDS. *Ann Lab Med* 34 (6): 426-432, 2014.

- 16) Cumbo C, et al.: TP53 in Myelodysplastic Syndromes: Recent Biological and Clinical Findings. *Int J Mol Sci* 21 (10), 2020.
- 17) Matsui WH, et al.: Quantitative analysis of bone marrow CD34 cells in aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 20 (3): 458-462, 2006.
- 18) Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's riddle, restated. *Blood* 79 (6): 1385-1392, 1992.
- 19) Kook H, et al.: Increased cytotoxic T cells with effector phenotype in aplastic anemia and myelodysplasia. *Exp Hematol* 29 (11): 1270-1277, 2001.
- 20) Wlodarski MW, et al.: Molecular strategies for detection and quantitation of clonal cytotoxic T-cell responses in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 108 (8): 2632-2641, 2006.
- 21) Shimamoto T, et al.: Successful treatment with cyclosporin A for myelodysplastic syndrome with erythroid hypoplasia associated with T-cell receptor gene rearrangements. *Br J Haematol* 114 (2): 358-361, 2001.
- 22) Bennett JM, et al.: Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol* 42 (6): 567-584, 1989.
- 23) Koskela HL, et al.: Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 366 (20): 1905-1913, 2012.
- 24) Fattizzo B, et al.: Large Granular Lymphocyte Expansion in Myeloid Diseases and Bone Marrow Failure Syndromes: Whoever Seeks Finds. *Front Oncol* 11: 748610, 2021.
- 25) Jerez A, et al.: STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 122 (14): 2453-2459, 2013.
- 26) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myelodysplastic syndromes. Version 3.2022. Journal (Issue), 2022.
- 27) Komrokji RS, et al.: Characterization of myelodysplastic syndromes (MDS) with T-cell large granular lymphocyte proliferations (LGL). *Leukemia* 34 (11): 3097-3099, 2020.
- 28) Kawakami T, et al.: Frequent STAT3 mutations in CD8(+) T cells from patients with pure red cell aplasia. *Blood Adv* 2 (20): 2704-2712, 2018.
- 29) Hosokawa K, et al.: The clinical significance of PNH-phenotype cells accounting for < 0.01% of total granulocytes detected by the Clinical and Laboratory Standards Institute methods in patients with bone marrow failure. *Ann Hematol* 100 (8): 1975-1982, 2021.
- 30) Hosokawa K, et al.: Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. *Ann Hematol* 97 (12): 2289-2297, 2018.

- 31) Parikh AR, et al.: Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab. *Semin Hematol* 49 (4): 304-311, 2012.
- 32) Wang H, et al.: Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 100 (12): 3897-3902, 2002.
- 33) Wang SA, et al.: Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. *Haematologica* 94 (1): 29-37, 2009.
- 34) Sugimori C, et al.: Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. *Br J Haematol* 147 (1): 102-112, 2009.
- 35) Ishikawa T, et al.: A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55(-)CD59(-) blood cells predicts platelet response. *Int J Hematol* 86 (2): 150-157, 2007.
- 36) Shimamoto T, et al.: Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res* 27 (9): 783-788, 2003.
- 37) Fattizzo B, et al.: Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. *Leukemia* 35 (11): 3223-3231, 2021.
- 38) Seiki Y, et al.: Increased plasma thrombopoietin levels in patients with myelodysplastic syndrome: a reliable marker for a benign subset of bone marrow failure. *Haematologica* 98 (6): 901-907, 2013.
- 39) Hosokawa K, et al.: Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. *Haematologica* 97 (12): 1845-1849, 2012.
- 40) Ishiyama K, et al.: Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 117 (3): 747-750, 2002.
- 41) Holbro A, et al.: Comment to "Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation" *Haematologica*. 2012;97(12):1845-9. *Haematologica* 98 (4): e46-47, 2013.
- 42) Sloand EM, et al.: Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 26 (15): 2505-2511, 2008.
- 43) Xiao L, et al.: Experimental and clinical characteristics in myelodysplastic syndrome patients with or without HLA-DR15 allele. *Hematol Oncol* 28 (2): 98-103, 2010.
- 44) Sugimori C, et al.: Roles of DRB1 *1501 and DRB1 *1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. *Exp Hematol* 35 (1): 13-20, 2007.
- 45) Molldrem JJ, et al.: Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 137 (3): 156-163, 2002.

- 46) Sauntharajah Y, et al.: HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 100 (5): 1570-1574, 2002.
- 47) Komrokji RS, et al.: A phase II multicenter rabbit anti-thymocyte globulin trial in patients with myelodysplastic syndromes identifying a novel model for response prediction. *Haematologica* 99 (7): 1176-1183, 2014.
- 48) Stahl M, et al.: The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv* 2 (14): 1765-1772, 2018.
- 49) Zhang Q, et al.: SF3B1 Mutations Negatively Predict for Response to Immunosuppressive Therapy in Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 20 (6): 400-406 e402, 2020.
- 50) Fuster JJ, et al.: Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science* 355 (6327): 842-847, 2017.
- 51) Zhang Q, et al.: Tet2 is required to resolve inflammation by recruiting Hdac2 to specifically repress IL-6. *Nature* 525 (7569): 389-393, 2015.
- 52) Hormaechea-Agulla D, et al.: Chronic infection drives Dnmt3a-loss-of-function clonal hematopoiesis via IFN γ signaling. *Cell Stem Cell* 28 (8): 1428-1442 e1426, 2021.
- 53) Bick AG, et al.: Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature* 586 (7831): 763-768, 2020.
- 54) Watad A, et al.: Somatic Mutations and the Risk of Undifferentiated Autoinflammatory Disease in MDS: An Under-Recognized but Prognostically Important Complication. *Front Immunol* 12: 610019, 2021.
- 55) Hsu AP, et al.: Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 118 (10): 2653-2655, 2011.
- 56) Bigley V, et al.: The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *J Exp Med* 208 (2): 227-234, 2011.
- 57) Ostergaard P, et al.: Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 43 (10): 929-931, 2011.
- 58) Beck DB, et al.: Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med* 383 (27): 2628-2638, 2020.
- 59) Grayson PC, et al.: VEXAS syndrome. *Blood* 137 (26): 3591-3594, 2021.
- 60) Lytle A and Bagg A. VEXAS: a vivid new syndrome associated with vacuoles in various hematopoietic cells. *Blood* 137 (26): 3690, 2021.

- 61) Han F. More on Sweet's syndrome in patients with MDS and MEFV mutations. *N Engl J Med* 372 (20): 1970-1971, 2015.
- 62) Jo T, et al.: Sweet's syndrome in patients with MDS and MEFV mutations. *N Engl J Med* 372 (7): 686-688, 2015.
- 63) Jo T, et al.: More on Sweet's syndrome in patients with MDS and MEFV mutations. *N Engl J Med* 372 (20): 1971-1972, 2015.
- 64) Kone-Paut I, et al.: More on Sweet's syndrome in patients with MDS and MEFV mutations. *N Engl J Med* 372 (20): 1970, 2015.
- 65) Celik S, et al.: Frequency of inherited variants in the MEFV gene in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 95 (3): 285-290, 2012.
- 66) Oktenli C, et al.: High frequency of MEFV gene mutations in patients with myeloid neoplasm. *Int J Hematol* 91 (5): 758-761, 2010.
- 67) Marsh JC, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 147 (1): 43-70, 2009.
- 68) 特発性造血障害に関する調査研究班. 骨髄異形成症候群診療の参照ガイド(令和1年改定版), 2020.
- 69) 特発性造血障害に関する調査研究班. 再生不良性貧血診療の参照ガイド(令和1年改定版), 2020.
- 70) Valent P, et al.: Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leuk Res* 36 (1): 1-5, 2012.
- 71) Khoury JD, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36 (7): 1703-1719, 2022.
- 72) Greenberg PL, et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120 (12): 2454-2465, 2012.
- 73) Molldrem JJ, et al.: Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 99 (3): 699-705, 1997.
- 74) Steensma DP, et al.: Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 101 (6): 2156-2158, 2003.
- 75) Yazji S, et al.: Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 17 (11): 2101-2106, 2003.
- 76) Passweg JR, et al.: Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 29 (3): 303-309, 2011.

- 77) Okamoto T, et al.: Good response to cyclosporine therapy in patients with myelodysplastic syndromes having the HLA-DRB1*1501 allele. *Leukemia* 14 (2): 344-346, 2000.
- 78) Catalano L, et al.: Prolonged response to cyclosporin-A in hypoplastic refractory anemia and correlation with in vitro studies. *Haematologica* 85 (2): 133-138, 2000.
- 79) Chen S, et al.: Treatment of myelodysplastic syndrome with cyclosporin A. *Int J Hematol* 85 (1): 11-17, 2007.
- 80) Platzbecker U, et al.: Activity of sirolimus in patients with myelodysplastic syndrome--results of a pilot study. *Br J Haematol* 128 (5): 625-630, 2005.
- 81) Scott BL, et al.: Anti-thymocyte globulin plus etanercept as therapy for myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Br J Haematol* 149 (5): 706-710, 2010.
- 82) Sloan EM, et al.: Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. *J Clin Oncol* 28 (35): 5166-5173, 2010.