

血液前がん病変の病態生理と最新知見

CHIP・CCUS・MDS(骨髄系)／MGUS・SMM(リンパ系)

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FACP, FAAAAI
Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology
University of California San Francisco (UCSF) School of Medicine

1. はじめに

かつて、血液内科学書には悪性化し得る慢性の貧血として「骨髄異形成症候群」(MDS)のみが記載され、明確な前がん病変としての位置づけが不明確であった。しかし、近年の分子遺伝学や免疫学の急速な進歩により、正常な造血系から白血病や多発性骨髄腫などの血液悪性腫瘍は全く別のものではなく、段階的で連続した“骨髄不全”としての概念としてとらえる必要があることが明らかになった。

本資料は、血液専門医だけでなく、内科・救急・総合診療・老年医学などの臨床研修医および分子生物学・薬学・免疫学を専攻する大学院生など、多様な背景を持つ学習者を対象に作成した。血液腫瘍学の専門用語や病理学的概念を「基礎知識ゼロ」から理解できるよう、臨床像・概念解説・最新エビデンスを組み合わせた構成としている。

取り上げるのは「血液の前がん病変 (Pre-malignant conditions of blood)」という概念群であり、

- ① 骨髄系 (CHIP → CCUS → 骨髄異型性症候群 MDS → 急性骨髄性白血病 AML)
- ② リンパ系 (良性単クローン性高γグロブリン血症 MGUS → SMM → 多発性骨髄腫 MM)

という二つの連続的スペクトラムに沿って解説する。「なぜ今これが重要か」—それは次世代シーケンサー (NGS) の普及により、症状が現れる何年も前から微細なクローン性変化が検出できるようになり、「早期発見・早期介入」の時代が幕を開けつつあるからである。

キーワード

骨髄系前がん病変

- ・クローン性造血(CHIP)
- ・意義不明クローン性血球減少症(CCUS)
- ・骨髄異形成症候群(MDS)

リンパ系前がん病変

- ・良性単クローン性高ガンマグロブリン血症(MGUS)
- ・無症候性多発性骨髄腫(SMM)

骨髄微小環境

免疫逃避

メタインフラメーション

予備知識としての補足事項

IPSS-M(Molecular IPSS):

2022年に開発された新しい予後スコアリングシステムで、従来のIPSS-R(核型・芽球割合・血球減少)に31遺伝子の変異情報を加えて予後層別化精度を大幅に向上させた。HSCT適応判断や治療強度決定に不可欠とされる。

Daratumumab:

ダラツムマブ(商品名:ダラザレックス)は、多発性骨髄腫細胞上のCD38に結合し、免疫細胞を介して癌細胞を殺傷するヒト型抗CD38モノクローナル抗体製剤。主に再発・難治性または未治療の多発性骨髄腫の治療に使用され、点滴または皮下注射で投与される。高額な薬剤であり、体重に応じた投与(16mg/kg)が基本となる。

CD38は、主に活性化したT細胞、B細胞、形質細胞、NK細胞などの免疫細胞表面に発現する糖タンパク質(分化抗原)である。細胞の分化・活性化マーカーとして使われ、特に多発性骨髄腫の診断・治療標的として極めて重要である。NAD分解酵素としての働きもあり、免疫応答やカルシウムシグナリングに関与する。

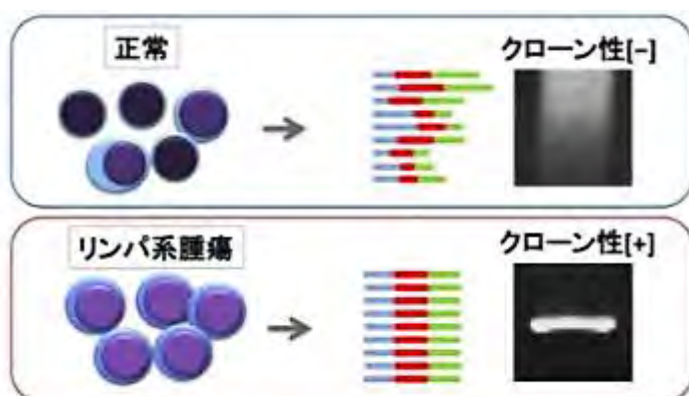
Luspatercept:

ルスパテルセプト(商品名:レブロジル)は、低リスクの骨髄異形成症候群(MDS)や β -サラセミアに伴う貧血を治療する赤血球成熟促進薬である。TGF- β ファミリーのシグナルを阻害し、成熟した赤血球を増やすことで輸血依存からの脱却を助ける。

TGF- β は多くの細胞種で増殖、分化、その他の機能を制御している多機能型ペプチドである。細胞表面のセリン/スレオニンキナーゼ型受容体ファミリーと相互作用し、SMADと呼ばれる保存されたタンパク質ファミリーを利用した細胞内シグナルを生み出す。これらのタンパク質は、成長、発生、組織の恒常性、免疫系の調節など基本的な生物学的過程の調節に重要な役割を果たしている

略語一覧(Abbreviations)

略語	英語正式名称	日本語
CHIP	Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential	クローン性造血
CCUS	Clonal Cytopenia of Undetermined Significance	意義不明クローン性血球減少症
MDS	Myelodysplastic Syndromes / Neoplasms	骨髄異形成症候群／腫瘍
AML	Acute Myeloid Leukemia	急性骨髄性白血病
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance	良性単クローン性 高ガンマグロブリン血症
SMM	Smoldering Multiple Myeloma	無症候性多発性骨髄腫
MM	Multiple Myeloma	多発性骨髄腫
HSC	Hematopoietic Stem Cell	造血幹細胞
NGS	Next-Generation Sequencing	次世代シーケンサー
VAF	Variant Allele Frequency	変異アレル頻度
BMM	Bone Marrow Microenvironment	骨髄微小環境
FLC	Free Light Chain	血清遊離軽鎖
CRAB	Calcium/Renal/Anemia/Bone	MM 臓器障害の頭字語
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System	改訂国際予後スコア(MDS)
IPSS-M	Molecular IPSS	分子情報付き予後スコア (MDS)
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
HMA	Hypomethylating Agent	低メチル化薬
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation	造血幹細胞移植



同じ遺伝子型を持つ細胞が増殖している
場合をクローンと診断する

クローン性解析の原理

2. 総論:血液における「前がん病変」の概念

2.1 前がん病変とは何か

□ 解説:「前がん」=まだがんではないが、がんへの連続線上にある状態

「前がん病変」とは、悪性腫瘍（がん）そのものではないが、正常な状態よりもがんへ進展するリスクが明らかに高い、という中間的な状態を指す。固形がんであれば、胃の「腸上皮化生」、大腸の「腺腫性ポリープ」が代表例として馴染み深いだろう。血液系でも同様の概念が成立することが、NGS 解析の普及によって明確になってきた。

重要なのは「連続性(Continuum)」という視点である。CHIP → CCUS → MDS → AML、あるいは MGUS → SMM → MM という進展は段階的であり、それぞれの「境界」は人為的なカットオフ値に過ぎない。臨床家はカテゴリーのラベルに縛られず、「どの段階にいて、どのリスクを持つ患者か」を常に考える必要がある。

エピジェネティック制御とは

エピジェネティック制御は、DNA の塩基配列(ACGT)を変えずに、化学修飾(メチル化やヒストン修飾など)によって遺伝子の働き(オン/オフ)を制御する仕組みである。環境要因(食事、ストレスなど)で変化しやすく、発生・分化・老化や癌などの疾患に関与し、細胞分裂を通じて伝達されるスイッチ機構である。

エピジェネティック制御の主なメカニズム

- ・DNA メチル化: DNA のシトシン塩基にメチル基 (-CH₃) が付加される。主に遺伝子発現を抑制する。
- ・ヒストン修飾: DNA が巻き付くヒストンタンパク質がアセチル化、メチル化などの修飾を受け、クロマチン構造 (DNA の収納状態) を変化させて遺伝子へのアクセスを調節する。アセチル化は発現を活性化し、メチル化は機能による。
- ・非コード RNA: タンパク質に翻訳されない RNA が、遺伝子発現を制御する。

特徴と役割

- ・可逆性と環境要因: 食事、運動、ストレス、化学物質などの外部環境要因によって、この修飾は変化する。
- ・細胞の分化・記憶: 受精卵が様々な細胞 (皮膚、肝臓など) に分化する過程で、それぞれの細胞に固有なエピジェネティック状態が確立・維持される。
- ・疾患との関連: がん、精神疾患、生活習慣病、老化に関与する。

治療・研究への応用

エピジェネティックな変化は可逆的 (修飾を除去できる) であるため、がん治療や生活習慣病の創薬ターゲットとして期待されている。

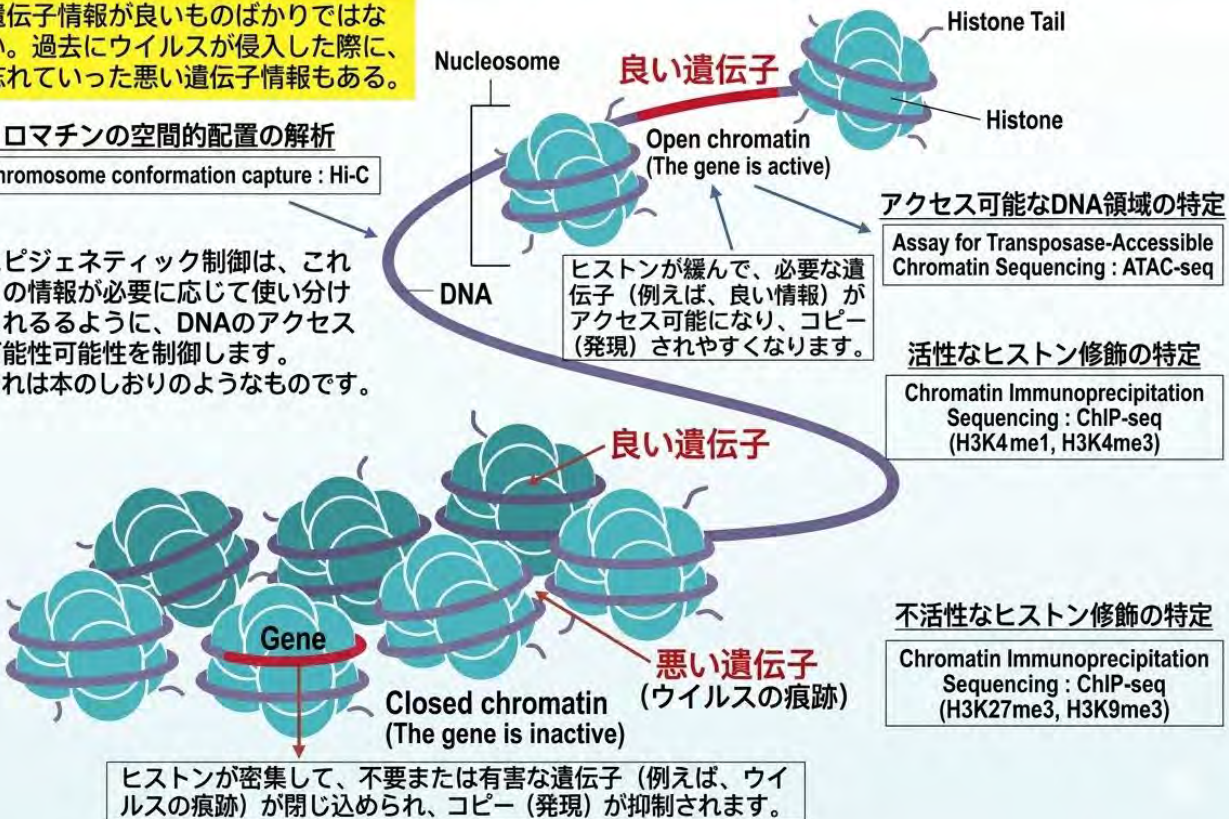
エピジェネティック制御の統合的メカニズム (An integrated view of epigenetic regulation)

遺伝子情報が良いものばかりではない。過去にウイルスが侵入した際に、忘れていった悪い遺伝子情報もある。

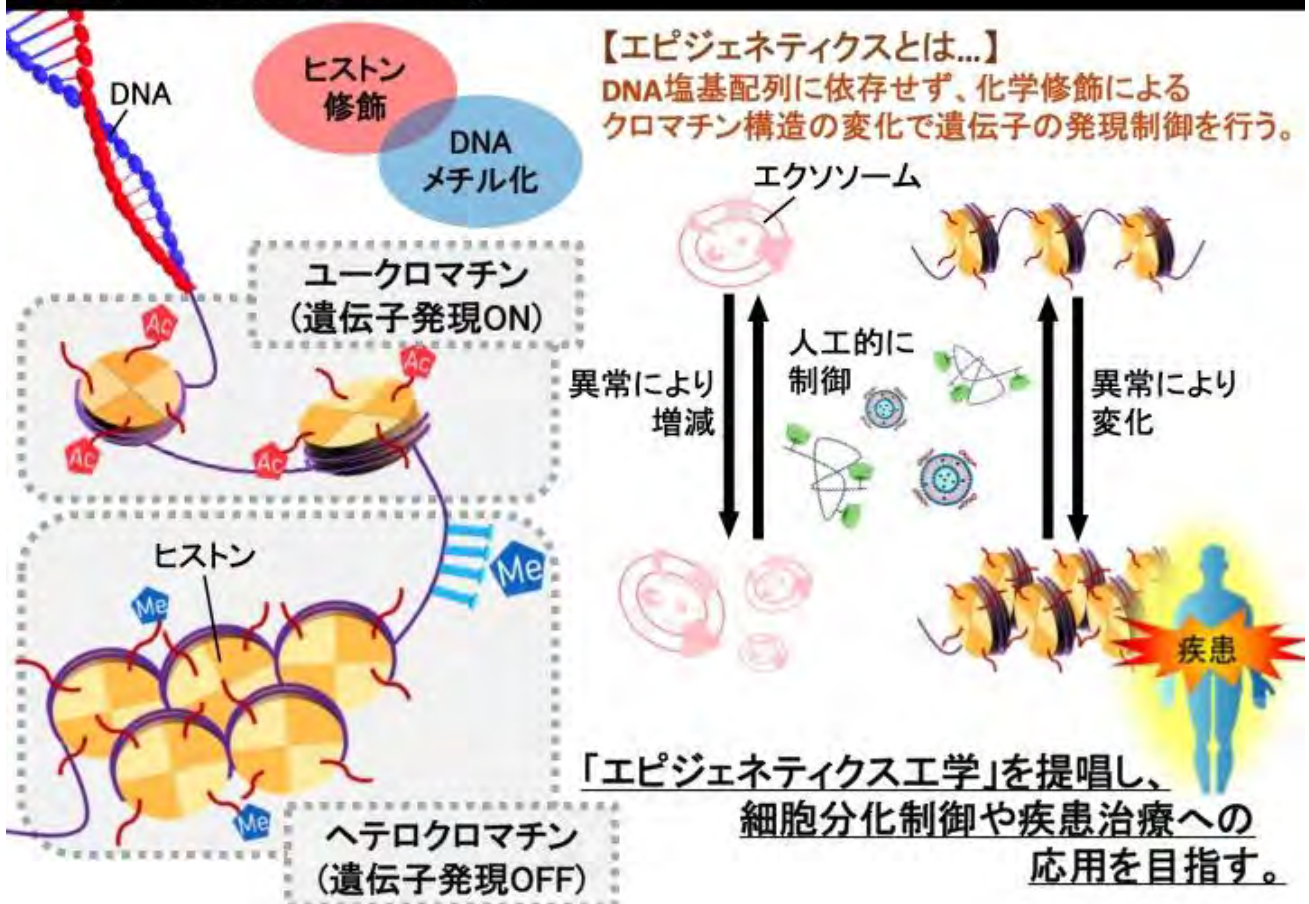
クロマチンの空間的配置の解析

Chromosome conformation capture : Hi-C

エピジェネティック制御は、これらの情報が必要に応じて使い分けられるように、DNAのアクセス可能性を制御します。それは本のしおりのようなものです。



エピジェネティクス工学



3. 骨髄系前がん病変:CHIP → CCUS → MDS → AML

3.1 連続スペクトラムの全体像

骨髄系前がん病変は以下の連続スペクトラムとして把握する（表1）。

各ステージは①体細胞変異の有無、②血球減少の有無、③骨髄の形態学的異常(異形成)の有無によって定義される。

AML（急性骨髄性白血病）の前がん病変: CHIPS, CCSU, MDSの比較と進展

A. 特徴の比較

状態	定義	血球減少	異形成	クローン性/体細胞変異	AML発症リスク
正常	正常な造血	なし	なし	なし	低
CHIPS (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential)	クローン性造血。 血球減少、異形成なし。	なし	なし (<10%)	あり VAF ≥2%	低～中 0.5-1%/year
CCSU (Clonal Cytopenia of Undetermined Significance)	クローン性造血伴う 血球減少。異形成なし。	あり	なし (<10%)	あり VAF ≥2%	中～高 CHIPより高
MDS (骨髄異形成症候群, Myelodysplastic Syndromes)	血球減少と異形成伴う、 腫瘍性疾患。	あり	あり (≥10%)	あり 多彩な変異	高 病型による
AML (急性骨髄性白血病, Acute Myeloid Leukemia)	骨髄中の芽球 ≥20%。	あり	しばしばあり	多数あり	N/A

B. AMLへの進展経路



表 1: 骨髄系前がん病変の連続スペクトラム

ステージ	体細胞変異 (VAF≥2%)	血球減少	骨髄異形成 (≥10%)	悪性化リスク (年率)	主な臨床的意義
CHIP	あり	なし	なし	AML/MDS: 0.5～1%	心血管リスク増大 (炎症性)
CCUS	あり	あり	なし	MDS: 5～10%	血球減少の精査・経過観察が必要
MDS	多くあり	あり(必須)	あり(必須)	AML: 1～15% (型による)	輸血依存・QOL 低下・AML 転化監視
AML	あり	あり	高度	悪性腫瘍(確定)	緊急治療適応(強力化学療法または HSCT)

3.2 CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential)

定義と概念

CHIPとは、造血幹細胞（HSC）に後天的な体細胞変異が生じ、その変異クローンが末梢血有核細胞の2%以上（変異アレル頻度 VAF \geq 1%）を占めるようになった状態であるが、血球減少も骨髄の形態異常も伴わないものを指す。

「Indeterminate（不確定）」という語が示すように、これは「がん予備軍」というより「体の中で静かにクローンが拡大している状態」であり、70歳以上では人口の10~20%に認められる非常に一般的な加齢変化である。ほとんどのCHIP患者は生涯にわたって血液腫瘍を発症しない。

臨床像:CHIPの典型的な臨床プレゼンテーション

【典型例】70歳代、無症状。健診やがんゲノム検査で偶発的にDNMT3A変異を指摘される。末梢血CBC：貧血なし、白血球・血小板正常。骨髄検査不要の段階。主な問題は「白血病リスク（低い）」より「心筋梗塞・心不全リスク（高い）」。担当医が内科医なら循環器リスク管理（血圧・脂質・血糖）が最重要課題となる。

【注意】CHIPは通常は無症状。「血液の異常を言われた」という患者の不安に対し、過剰な恐怖を与えず、同時に心血管リスクの重要性を伝えるコミュニケーション技術が求められる。

主要な原因遺伝子変異(表 2)

変異遺伝子	CHIP中の頻度	正常機能	変異の影響と臨床的意義
DNMT3A	約20~30%	DNAメチル化酵素 (遺伝子発現制御)	R882変異は特に高リスク。心血管リスク増大。AML転化リスク中程度。
TET2	約12~20%	DNA脱メチル化酵素	NLRP3インフラマソーム活性化→IL-1 β 過剰産生→心血管リスク大。抗炎症療法標的。
ASXL1	約5~10%	クロマチンリモデリング	MDS/AML進展リスク高い。CHIP中最も血液腫瘍進展リスクが高い変異の一つ。
JAK2 V617F	約3~5%	JAK-STATシグナル	骨髄増殖性腫瘍（MPN：真性多血症・本態性血小板血症・骨髄線維症）への進展リスク。
TP53	約1~2%	腫瘍抑制（アポトーシス誘導）	治療関連MDS/AMLとの関連強い。最高リスク群（IPSS-Mで独立カテゴリー）。

CHIPの「パラドックス」:心臓病が主要な脅威

CHIPの最大の臨床的問題点は、血液腫瘍への進展（年率0.5~1%）よりも、心血管疾患リスクの著明な増大（約1.7~1.9倍）にある（後述のEBM 2参照）。変異マクロファージから放出されるIL-1 β やIL-6が血管壁の慢性炎症を促進し、動脈硬化を加速する。このメカニズムを「メタインフラメーション(代謝性慢性炎症)」と呼ぶ。

3.3 CCUS(Clonal Cytopenia of Undetermined Significance)

定義と概念

CCUSはCHIPの条件（VAF \geq 2%の体細胞変異）を満たしつつ、持続性の血球減少（ヘモグロビン $<$ 13g/dL[男性]・ $<$ 12g/dL[女性]、血小板 $<$ 150,000/ μ L、好中球 $<$ 1,800/ μ Lのいずれか1つ以上）を認めるが、骨髄の形態学的異形成はまだ10%未満（MDSの診断基準未満）の状態である。

言わば「CHIPに血球減少が加わったが、まだMDSとは言えない」という中間段階であり、MDSへの進展リスクはCHIPより有意に高く（年率5~10%）、より厳密なフォローアップが必要になる。

臨床像:CCUSの鑑別診断で重要な視点

血球減少はCCUS以外にも多くの原因で生じる。鑑別として、ビタミンB12・葉酸欠乏、甲状腺機能低下症、肝硬変（脾機能亢進）、再生不良性貧血（AA）、PNH（発作性夜間ヘモグロビン尿症）などを除外する必要がある。「体細胞変異あり+血球減少=必ずしもCCUS/MDS」ではない点を常に念頭に置くこと。

3.4 MDS(骨髄異形成症候群)

定義と概念

MDSを一言で言えば、「骨髄の工場が正常に機能せず、赤血球・白血球・血小板などの血液細胞が十分に作れない（かつ、作られたものが形態異常を持つ）状態」である。

骨髄では毎日膨大な数の血液細胞が生産されているが、MDS患者では変異クローンが正常造血幹細胞の産生を阻害し、骨髄では細胞が過剰に産生される一方で末梢血では減少する（これを「無効造血」と呼ぶ）。その結果、患者は貧血（疲労感・息切れ）、易感染性（白血球減少）、出血傾向（血小板減少）を呈する。

さらに、MDSの一部（約20~30%）は年余にわたる経過でAML（急性骨髄性白血病）へ進展し、生命予後を著しく悪化させる。

臨床像:MDS患者の典型的な訴えと外来所見

【主訴の例】「最近ひどく疲れやすい。ちょっと歩くと息が切れる。歯茎から血が出やすくなった。熱が続いている。」（70歳代女性）

【典型的CBC所見】Hb 7.8 g/dL（大球性：MCV 105 fL）、WBC 2,400/ μ L（好中球減少）、Plt 68,000/ μ L。網状赤血球は少ない（無効造血を示唆）。

【治療・対応】低リスクMDS：ESA（エポエチン）または新規Luspatercept、輸血支持。高リスクMDS：低メチル化薬（アザシチジン）、適応あればHSCT。【注意】輸血を繰り返すと鉄過剰症（肝硬変・心不全）を来すため、鉄キレート療法を考慮。

2022 年 WHO 第 5 版(WHO5)分類(主要サブタイプ)

サブタイプ名	骨髄芽球	特徴的核型・変異	臨床的意義・治療
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5%	非特異的	ESA・輸血支持。低～中リスク。
MDS with SF3B1 mutation (MDS-SF3B1)	<5%	SF3B1 変異 環状鉄芽球	予後良好。Luspatercept 特に有効。
MDS with del(5q)	<5%	del(5q)単独	レナリドミド (Lenalidomide) に高反応性。予後良好。
MDS with increased blasts-1 (MDS-IB1)	5～9%	様々	中～高リスク。低メチル化薬 (HMA: アザシチジン) ±HSCT。
MDS with increased blasts-2 (MDS-IB2)	10～19%	様々	高リスク (AML 近接)。AML 同様のアプローチ検討。
MDS biallelic TP53 inactivation	<20%	TP53 二アレル	極めて高リスク。予後不良。複雑核型多い。

※ **IPSS-M (Molecular IPSS)** : 2022 年に開発された新しい予後スコアリングシステムで、従来の IPSS-R (核型・芽球割合・血球減少) に 31 遺伝子の変異情報を加えて予後層別化精度を大幅に向上させた。HSCT 適応判断や治療強度決定に不可欠である。[9]

3.5 AML(急性骨髄性白血病)―前がん病変との連続性―

前がん病変から AML へ:「第 2 の打撃(Second Hit)」

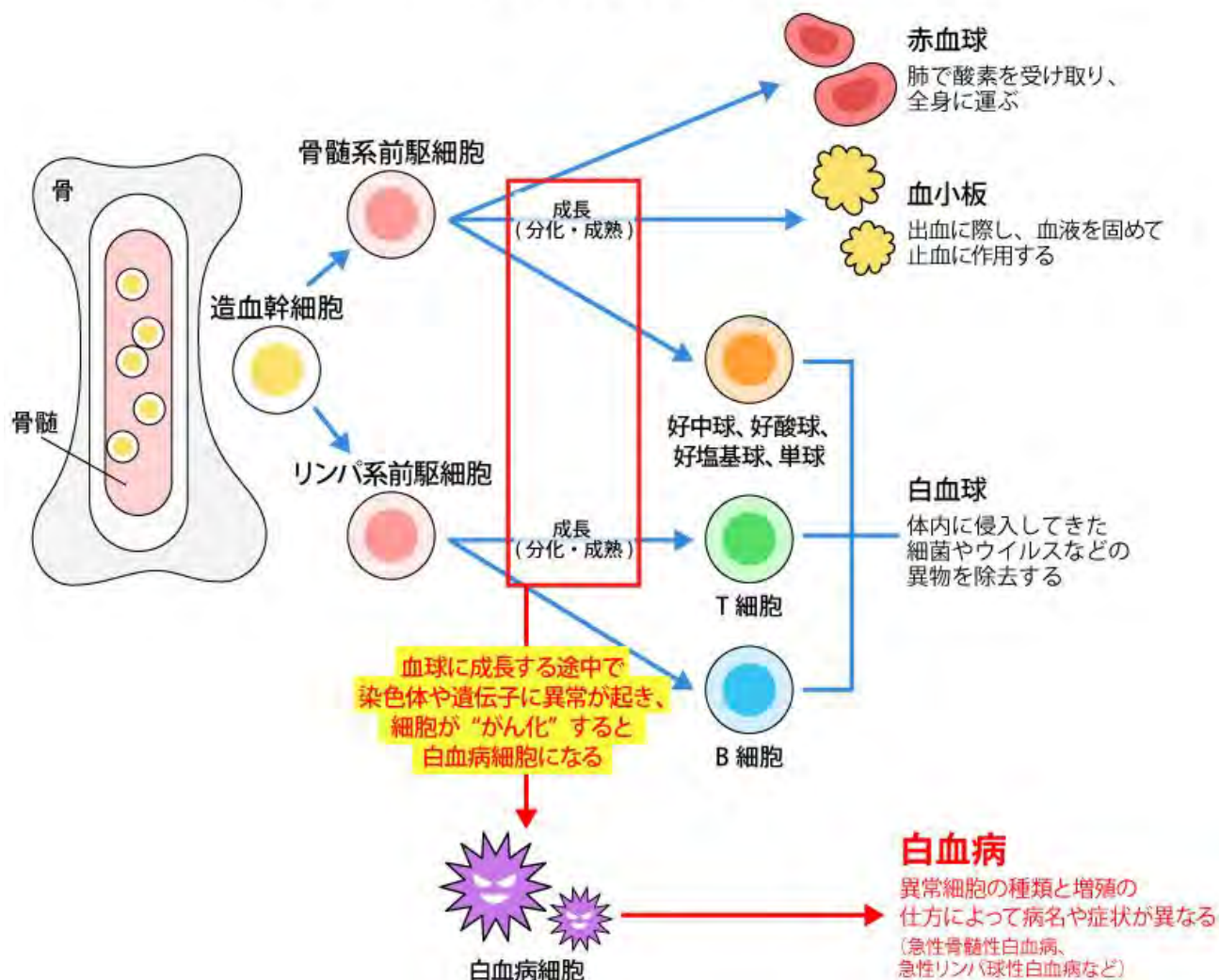
AML は MDS や CCUS からの進展 (二次性 AML) と、CHIP のような前段階から直接進展する場合 (de novo AML) とに大別される。いずれも変異クローンへの追加的な遺伝子変化 (FLT3、IDH1/2、NPM1 など) が「第 2 の打撃 (Second Hit)」として作用し、急性転化を招く。

臨床像: AML の「急性」という名前の意味と臨床的危機感


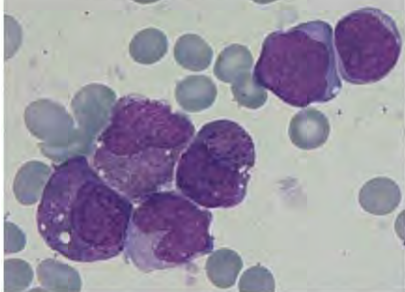


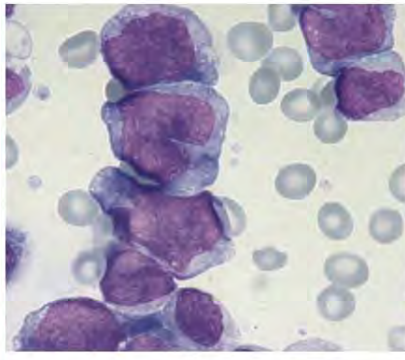
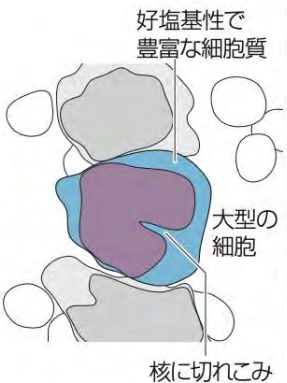

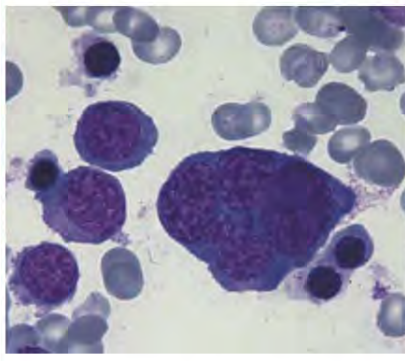
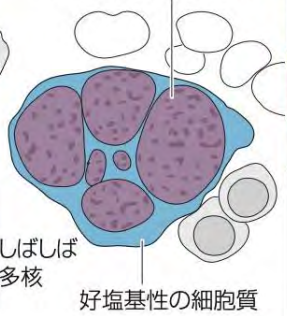

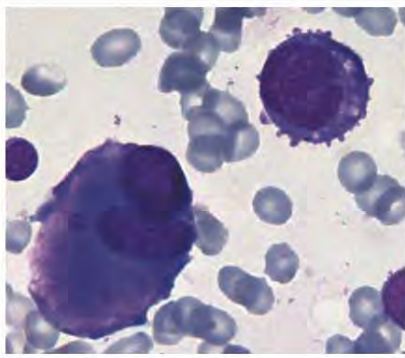
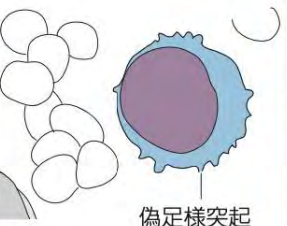
「急性」白血病は文字通り急激な経過をとる。未治療なら診断から数週間で致命的となりうる。骨髄の正常造血がほぼ完全に阻害されるため、重篤な貧血・重症感染症(敗血症)・DIC(播種性血管内凝固症候群)が同時に起きる。主な治療は強力化学療法(「寛解導入療法」: シタラビン+アントラサイクリン)、その後の「地固め療法」、適応があれば造血幹細胞移植(HSCT)。

【MDS→AML 進転化のシグナル】急速な血球減少の悪化、発熱、出血傾向増悪、骨髄穿刺で芽球割合が 20%以上(WHO 基準)に達した時点で AML 確定診断となる。

造血幹細胞から血球ができる流れと白血病の関係



	急性	慢性
リンパ性白血病	<ul style="list-style-type: none"> 小児や若者に多い。 進行が早く、急に症状が現れる場合が多い。 	<ul style="list-style-type: none"> 進行が遅い。症状がない場合にはすぐには治療せず、経過観察となることが多い。
骨髄性白血病	<ul style="list-style-type: none"> 白血病の中で最も多い。 広い年代に見られるが、高齢者ほど発症率が高い。 	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者に多い。 無症状のままゆっくり進行することが多い。急性に転化すると治療が困難になるため、その前に治療を開始する。

	May-Giemsa染色 写真提供：後藤 明彦	シエーマ	説明	AMLにおける 頻度
M4 急性 骨髄単球性 白血病 (AMMoL) 		<ul style="list-style-type: none"> 顆粒球系と単球系が混在する。  <p>顆粒球系 顆粒球系 単球系 顆粒球系 核に切れこみ 好塩基性の細胞質</p>	<p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> 顆粒球系、単球系双方への分化傾向を示す。 特異的、非特異的エステラーゼ染色がともに陽性(エステラーゼ二重染色陽性(p.110))。 末梢血単球$\geq 5,000/\mu\text{L}$ <p>骨髄</p> <ul style="list-style-type: none"> 顆粒球系$\geq 20\%$かつ単球系$\geq 20\%$ <p>[亜型] M4Eo: 異常好酸球増加(染色体異常inv(16)がみられやすく、予後良好)</p> <p>M4・M5共通</p> <ul style="list-style-type: none"> 非特異的エステラーゼ陽性(p.110)。 血中・尿中リゾチーム\uparrow 	5%
M5 急性単球性 白血病 (AMoL) 		<p>好塩基性で豊富な細胞質</p>  <p>大型の細胞 核に切れこみ</p>	<p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> M4より単球系が優位。 組織浸潤傾向が強く、歯肉・皮膚・中枢神経浸潤をきたしやすい。 特異的エステラーゼ染色陰性。 M5aではMPO陰性。 <p>骨髄</p> <ul style="list-style-type: none"> 顆粒球系$< 20\%$かつ単球系$\geq 80\%$ <p>[亜分類] M5a: 未分化型(単球に占める芽球$\geq 80\%$) M5b: 分化型(単球に占める芽球$< 80\%$)</p>	10%
M6 急性 赤白血病 (AEL, ディ・グリエルモ 症候群) 		<p>クロマチンが粗大な核</p>  <p>しばしば多核 好塩基性の細胞質</p>	<p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> 赤芽球系優位。 PAS染色陽性の赤芽球が出現。 グリコホリンAが陽性。 <p>骨髄</p> <ul style="list-style-type: none"> 赤芽球$\geq 50\%$ 非赤芽球系細胞(NEC)に占める芽球$\geq 30\%$ <p>[亜分類] M6a: 赤白血病型(骨髄芽球成分を認め、MPO染色陽性) M6b: 赤血病型(骨髄芽球成分を認めず、MPO染色陰性)</p>	5~6%
M7 急性 巨核芽球性 白血病 (AMKL) 		 <p>偽足様突起</p> <ul style="list-style-type: none"> 芽球は全体的に大型で大小不同 	<p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> 巨核球系優位。 光顕的MPO陰性、電顕的PPO陽性。 巨核球系マーカー(CD41, CD61)(p.85)陽性。 骨髄線維症(p.158)を合併しやすい。 Down症候群に合併しやすい。 <p>骨髄</p> <ul style="list-style-type: none"> 巨核芽球$\geq 30\%$ 	3~5%

4. リンパ系前がん病変: MGUS → SMM → MM

4.1 連続スペクトラムの全体像









多発性骨髄腫（MM）はほぼ全例が良性単クローン性高ガンマグロブリン血症（MGUS）および無症候性多発性骨髄腫（SMM）という前がん段階を経由することが確立されている（表3）。この知見は、スクリーニング・早期介入戦略の開発に直結する重要な発見である。

表3: リンパ系前がん病変の連続スペクトラム

ステージ	血清 M 蛋白	骨髄形質細胞割合	臓器障害 (CRAB 等)	MM への進展リスク
MGUS	<3 g/dL	<10%	なし	年率約 1% (低リスク群は 0.3%/年)
SMM	≥3 g/dL (IgG/IgA) または B ₂ M ≥500 mg/24h	10~59%	なし	年率約 10% (初期 5 年)。高リスク群は 2 年以内に 50% 以上が MM へ進展。
MM	量を問わず	≥60% または SLiM-CRAB	あり	悪性腫瘍 (確定診断)。治療開始適応。

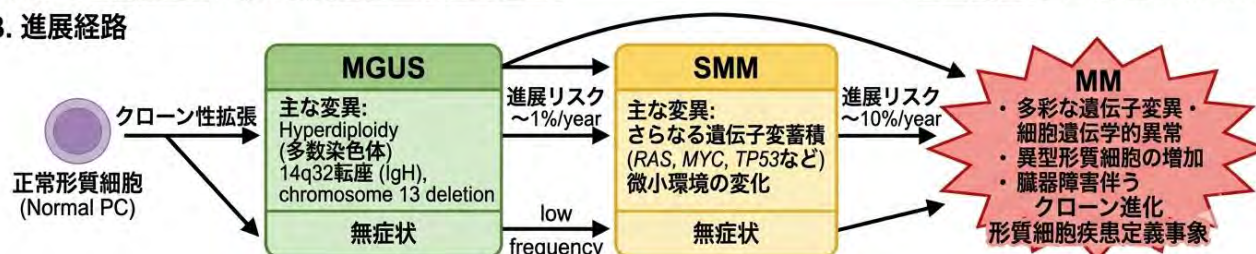
リンパ系前がん病変: MGUS → SMM → MM (多発性骨髄腫) の進展と特徴の比較

A. 特徴の比較

状態	定義	単クローン性タンパク (M-protein, g/dL)	骨髄中形質細胞 (BMPC, %)	症状/臓器障害 (CRAB)	MM 進展リスク
正常	正常な形質細胞造血 	なし 	<1%	なし	N/A
MGUS (意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症)	無症状。クローン性形質細胞増加、低レベル。 	<3.0 	<10%	なし	低 ~1%/year
SMM (くすぶり型多発性骨髄腫)	無症状。クローン性形質細胞増加、中レベル。 	≥3.0 AND/OR 	10-60%	なし R 腎不全 A = 貧血	中~高 ~10%/year (最初の5年)
MM (多発性骨髄腫)	形質細胞疾患定義事象 (Myeloma-defining events) の存在。 	多彩 	≥10% OR OR 髄外腫瘍	C あり B 高Ca血症 腎不全 骨病変 CRAB症状	N/A

バイオマーカー (Myeloma-defining events) の存在。 (†truvetional behizirrors) BMPC>=60%, FLC ratio>=100, MRI>=1 focal lesion

B. 進展経路



4.2 MGUS(良性単クローン性高ガンマグロブリン血症)

定義と概念(非専門家向け)

「MGUS」は「Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance」の略で、「意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症」と訳される。血液中に「M 蛋白 (Monoclonal protein)」—すなわち一種類の免疫グロブリン (抗体) が異常増殖した形質細胞クローンから産生されたもの—が検出されるが、量が少なく (<3g/dL)、臓器障害もない良性の状態である。

50 歳以上の約 3~4%に認める非常に頻度の高い状態であり、加齢とともに増加する。ほとんどの場合は一生涯 MGUS のままで終わるが、一部が SMM→MM へと進展する。

臨床像:「M 蛋白」とは何か——免疫学的背景の理解

正常な体内では、何百万種類もの形質細胞が多様な抗体 (ポリクローナル免疫グロブリン) を産生している。MGUS では、一つの形質細胞クローンが増殖し、全く同じ構造の免疫グロブリン (モノクローナル=M 蛋白) を大量産生する。この免疫グロブリンは通常は機能的な抗体でなく、他の正常免疫グロブリンを「圧迫」して免疫不全を来すことがある。

M 蛋白の検出: 血清蛋白電気泳動 (SPEP) で $\beta\sim\gamma$ 領域に鋭いピーク (M-spike) として現れる。免疫固定法で IgG、IgA、IgM、IgD、 κ/λ 型の同定が可能。

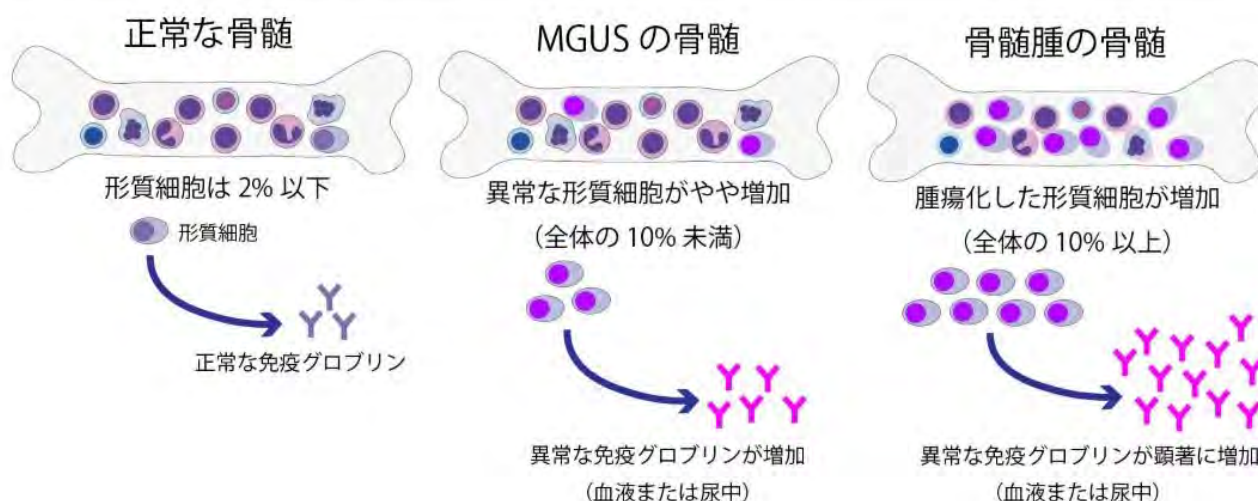
MGUS のリスク層別化(Mayo Clinic モデル)

全ての MGUS が同じリスクを持つわけではない。以下の 3 因子によるリスク分類 (Rajkumar, Mayo Clinic) が標準的に用いられる[11]:

- M 蛋白量 >1.5 g/dL
- 非 IgG 型 (IgA、IgM など)
- 血清遊離軽鎖比 (FLC ratio) の異常 (κ/λ 比: <0.26 または λ/κ 比 <0.26 の逆数)

3 因子全て陽性 (高リスク) では 20 年後の MM 進展率が 58%に達する一方、全て陰性 (低リスク) では僅か 5%に留まる。リスクに応じて経過観察頻度 (6ヶ月~2年ごと) と検査内容を変える。

MGUSの経過と注意点



4.3 SMM(無症候性多発性骨髄腫)

定義と概念

SMMはMGUSとMMの中間に位置する段階で、M蛋白量がMGUSを超える($\geq 3\text{g/dL}$)か骨髄形質細胞割合が10~59%に達しているが、まだ「CRAB症状(C:高Ca血症, R:腎障害, A:貧血, B:骨病変)」や「SLiM基準(骨髄形質細胞 $\geq 60\%$ 、FLC ratio ≥ 100 、MRI局在骨病変 ≥ 2)」を満たさない状態である。

「Smoldering(くすぶる)」という名称は、炎のようにいつ燃え広がるかわからない不安定な状態を表している。特に最初の5年間はMMへの年間進展率が約10%と高く、高リスクSMMでは早期介入(Daratumumab)が検討される。

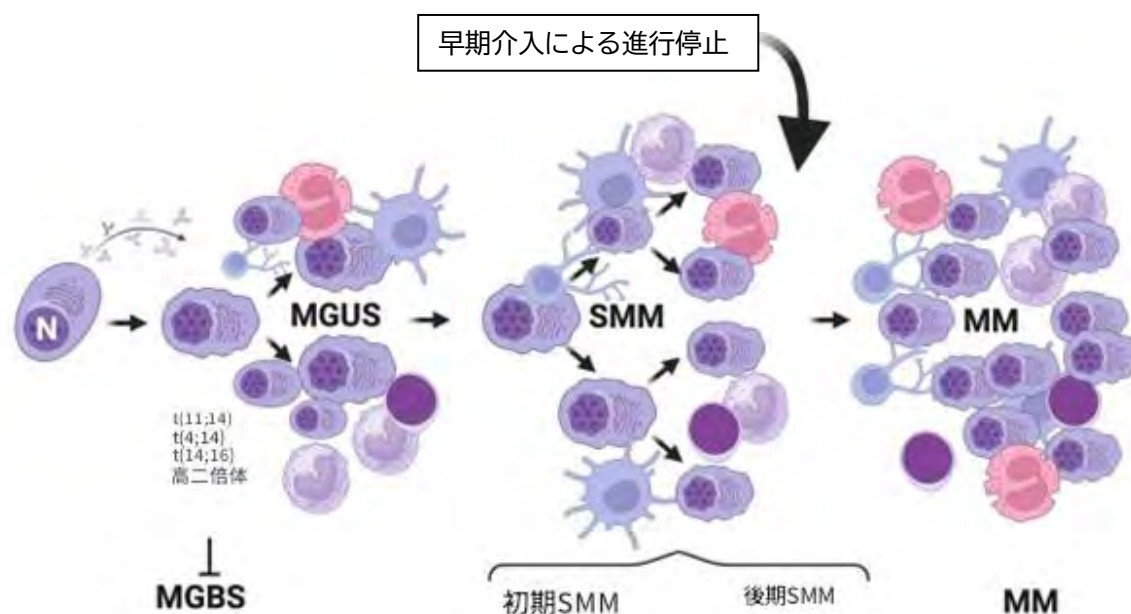
臨床像:SMMの特有の難しさ:無症状だが要警戒

【フォローアップの原則】最低3~6ヶ月ごとにM蛋白・FLC・CBC・クレアチンを測定。年1回の全身MRI(拡散強調像)による骨病変評価が強く推奨される。単純X線はMRI比べて骨病変の検出感度が著しく低く、SMMモニタリングには不十分。

高リスクSMMの定義(2020年改訂基準)

リスク因子	基準値・内容
骨髄形質細胞割合	$\geq 20\%$
M蛋白量(IgG)	$\geq 2\text{ g/dL}$
血清遊離軽鎖比(FLC ratio)	≥ 20
全身MRI 拡散強調像	1箇所以上の局在性骨髄病変
多色フローサイトメトリー	異常形質細胞 $\geq 95\%$ かつ正常免疫グロブリン低下

※ 上記3因子以上を有する場合を「高リスクSMM」と定義し、Daratumumabによる早期介入の適応を検討する(AQUILA試験根拠)。



4.4 MM(多発性骨髄腫)—前がん病変との連続性—

定義と疾患の概念

MMは形質細胞（抗体産生細胞）のクローン性悪性腫瘍であり、骨髄を主座として増殖する。正常造血の阻害・骨破壊・腎障害・免疫不全（正常免疫グロブリン低下）という「CRAB基準」の臓器障害が生じた段階で診断・治療開始となる。

臨床像:MMの典型的な症状と所見(臨床的なイメージ)

【主訴】腰痛・背部痛（骨病変による、約70%）、疲労感・息切れ（貧血）、頻回の感染（免疫不全）、多尿・口渇（高カルシウム血症）、浮腫・泡立ち尿（腎障害）。

【検査所見】Hb低下（正球性）、高カルシウム、Cr上昇、 β 2-MG上昇、LDH上昇（腫瘍量の指標）、高蛋白質血症（SPEPでM-spike）、尿中ベンスジョーンズ蛋白（BJP：免疫グロブリン軽鎖）陽性。

【LDHについて】LDH（乳酸脱水素酵素）は多くの悪性腫瘍で上昇するが、これは腫瘍細胞の急速な増殖・壊死に伴い細胞内酵素が血中に放出されるためである。MMだけでなく悪性リンパ腫、AMLでも高値を示し、腫瘍量の重要なマーカーとなる。LDH高値は予後不良因子でもある。

【骨病変のメカニズム】腫瘍細胞がRANK-RANKL系を活性化して破骨細胞を過活動にし、骨吸収が亢進する一方、骨芽細胞活性は抑制される。その結果、骨形成を伴わない純粋な骨破壊（溶骨性病変）が生じ、「穿打ち抜き像（punched-out lesion）」として頭蓋骨X線に現れる。病的骨折・脊椎圧迫骨折の原因となる。

リンパ系前がん病変：MGUS → SMM → MM(多発性骨髄腫)の進展と特徴の比較

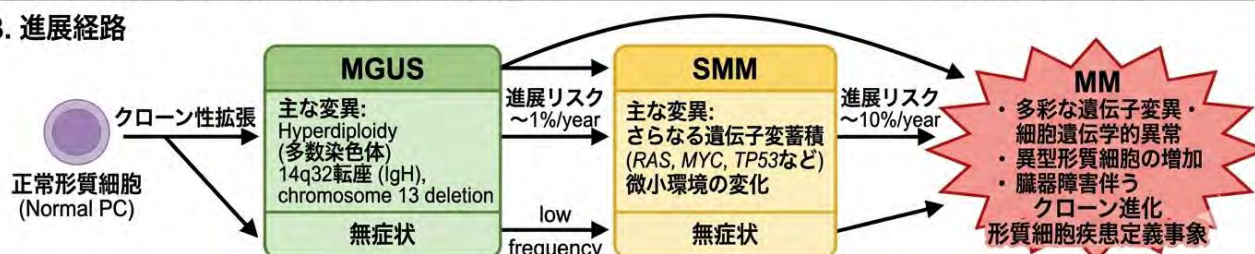
A. 特徴の比較

状態	定義	単クローン性タンパク (M-protein, g/dL)	骨髄中形質細胞 (BMPC, %)	症状/臓器障害 (CRAB)	MM進展リスク
正常	正常な形質細胞造血	なし	<1%	なし	N/A
MGUS (意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症)	無症状。クローン性形質細胞増加、低レベル。	<3.0	<10%	なし	低 ~1%/year
SMM (くすぶり型多発性骨髄腫)	無症状。クローン性形質細胞増加、中レベル。	≥3.0 AND/OR	10-60%	なし R 腎不全 A 貧血	中~高 ~10%/year (最初の5年)
MM (多発性骨髄腫)	形質細胞疾患定義事象 (Myeloma-defining events) の存在。	多彩	≥10% OR OR 髄外腫瘍	C あり B 高Ca血症 腎不全 骨病変 CRAB症状	N/A

バイオマーカー (Myeloma-defining events) の存在。 (1) rrevelational behizirrors

BMPC>=60%, FLC ratio>=100, MRI>=1 focal lesion

B. 進展経路



5. 骨髄微小環境(Bone Marrow Microenvironment: BMM)

□ 解説:「骨髄微小環境」とは何か

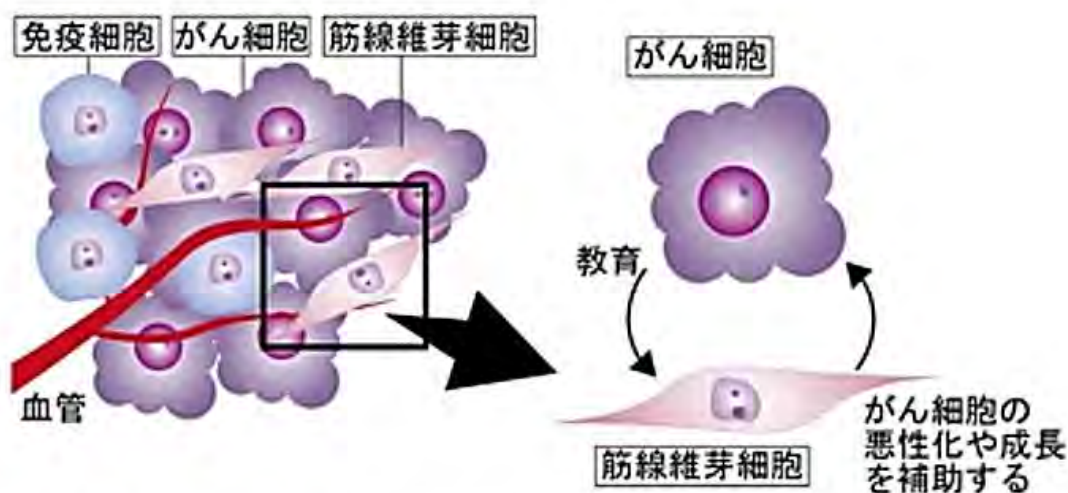
「骨髄微小環境(BMM)」とは、骨髄内において造血幹細胞・腫瘍細胞の周囲に存在する細胞群・細胞外基質・サイトカインのネットワーク全体を指す概念である。「環境」という言葉が示すように、腫瘍細胞は単独では生存・増殖できず、周囲の「環境」の支援・保護を必要とする。この視点は「がんは腫瘍細胞だけの問題ではなく、その周辺の免疫細胞・血管・線維芽細胞との共生状態」という現代的な腫瘍学の根幹をなす。

腫瘍細胞は周囲の免疫細胞を「手なづけ」、自分たちに有利な環境(栄養・免疫抑制・血管新生)を作り上げる。

5.1 BMM の構成要素と変化(表 4)

構成要素	正常での役割	MDS・MM 状態での変化と影響
間葉系幹細胞(MSC)	造血幹細胞のニッチ(住処)提供	IL-6・VEGF 過剰産生→腫瘍細胞の生存・増殖支持、血管新生促進
制御性 T 細胞(Treg)	自己免疫寛容の維持	増加→細胞傷害性 T 細胞・NK 細胞を抑制→腫瘍免疫監視機能の低下
腫瘍関連マクロファージ(TAM)	細菌・異物の貪食・排除	M2 (抗炎症型) への分極→IL-10・TGF- β 産生→免疫抑制環境の形成
NK(ナチュラルキラー)細胞	腫瘍細胞・ウイルス感染細胞の直接殺傷	機能低下・疲弊(Exhaustion)→腫瘍監視機能喪失→MM 進展を許容
破骨細胞(Osteoclast)	骨リモデリング(古い骨の吸収)	RANK-RANKL 系の過活性化→骨吸収亢進・骨芽細胞抑制→溶骨性骨病変(MM の特徴)

「がん微小環境(ニッチ)」



がん細胞は、がん微小環境(ニッチ)を構成する筋線維芽細胞を自身の成長を助ける働きをするように教育する。がん細胞と筋線維芽細胞の相互関係の詳細な分子機構は不明である。

6. 免疫逃避(Immune Evasion)のメカニズム

□ 解説:「免疫逃避」とは何か——血液腫瘍専門家でない方向けの解説

「免疫逃避」とは、腫瘍細胞が本来それを排除すべき免疫系の攻撃を巧みに回避・抑制する機構の総称である。正常な免疫系（特に T 細胞・NK 細胞）は異常細胞を発見して排除するが（これを「免疫監視 Immune Surveillance」と呼ぶ）、腫瘍細胞は様々な戦術を用いて免疫監視から逃れ、増殖し続ける。

【代表的な逃避戦術】①MHC class I分子の発現低下（T細胞に「見えなく」なる）、②PD-L1/PD-L2（免疫チェックポイント分子）の発現（「私は正常細胞です」という偽信号）、③免疫抑制性サイトカイン（IL-10, TGF- β ）の産生（周囲の免疫細胞を不活化）。

【なぜ前がん段階が重要か】MGUS や SMM の段階では免疫監視がまだ機能している。MM への進展は「免疫監視の崩壊」と同義であり、T細胞疲弊・Treg 増加・NK細胞機能低下が連動して起きる。これが「高リスク SMM への免疫療法（Daratumumab）による早期介入」の理論的根拠となっている。

6.1 CHIP におけるインフラマソーム活性化とメタインフラメーション

TET2 遺伝子は、血液細胞の増殖を止める目印である DNA の「メチル基」を外す役割を持つ。この遺伝子に変異が起こると、細胞の成長や分化を正常に制御する仕組み(エピジェネティクス)が乱れ、特定の細胞が異常に増殖しやすくなってしまふ。

TET2 変異を持つ造血幹細胞由来のマクロファージは NLRP3 インフラマソームを過活性化し、IL-1 β を大量産生する。この IL-1 β が血管内皮細胞・平滑筋細胞に作用して IL-6・TNF- α を誘導し、慢性的な血管壁炎症（メタインフラメーション）を促進する。これが CHIP における心血管リスク増大の分子メカニズムである。[4,5]

IL-1 β 阻害薬カナキヌマブの臨床試験では、CHIP 陽性者において心血管イベント抑制効果が特に顕著であることが示されており、抗炎症療法という新たな介入戦略の可能性を示している。

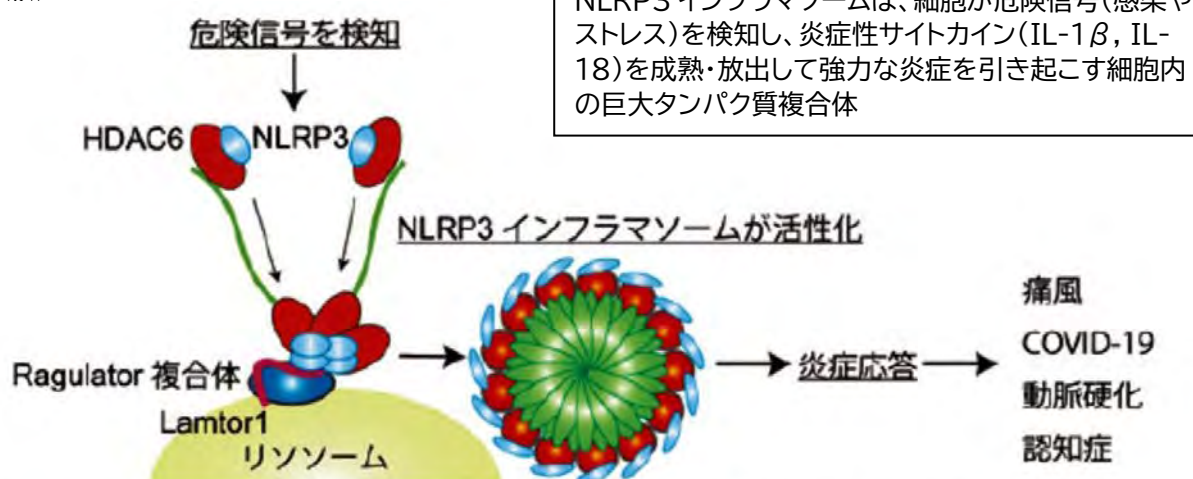


図1 Ragulator 複合体は NLRP3 インフラマソームの活性化の際にリソソームの足場として機能する

リソソーム上の Ragulator 複合体が HDAC6 と相互作用することにより、Lamtor1 と NLRP3 の相互作用を介添する。結果として NLRP3 インフラマソームが活性化する。

7. 神経・内分泌・免疫ネットワークの視点

前がん病変の発症・進展を「局所の遺伝子変異」だけでなく「全身の統御システムの崩壊」として捉える視点が、統合的病態理解に不可欠である。慢性ストレス・加齢・炎症の三角形が骨髄微小環境に与える影響は見過ごせない。

7.1 加齢と免疫老化(Immunosenescence)

加齢に伴いT細胞の多様性(TCRレパトア)が縮小し、慢性的な低グレード炎症(Inflammaging)が蓄積する。この状態はCHIPの発症を促進するだけでなく、SMM→MMへの進展における「免疫監視の崩壊」とも連動する。

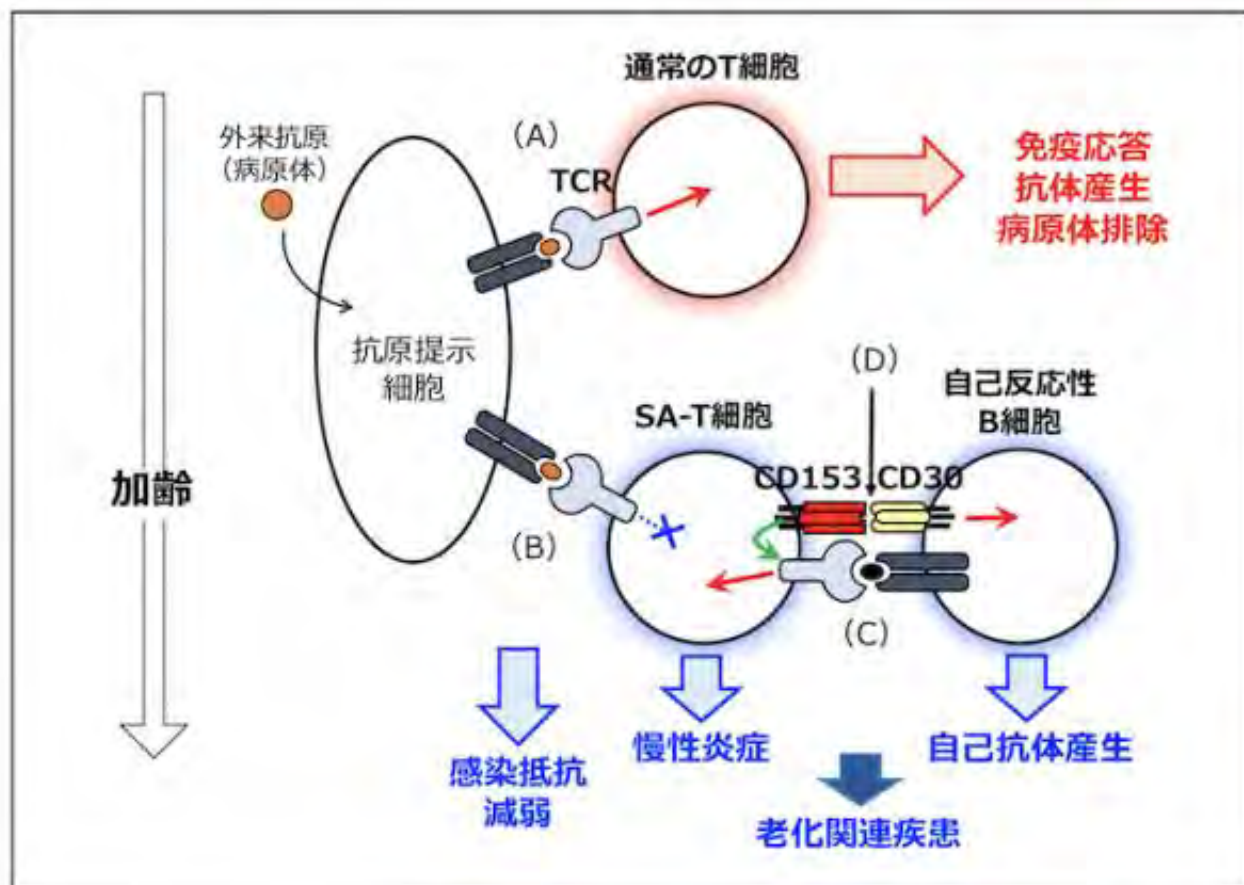
7.2 HPA軸・コルチゾールとエピジェネティクス

慢性心理社会的ストレスによるHPA(視床下部-下垂体-副腎)軸の持続的活性化は、コルチゾール高値を引き起こす。コルチゾールはDNMT(DNAメチルトランスフェラーゼ)の活性化を介してエピジェネティックな異常を誘発し、DNMT3A変異クローンの選択的優位性を助長する可能性が示唆されている。[16]

7.3 腸内細菌叢(マイクロバイオーーム)との接点

腸内細菌叢の多様性低下(Dysbiosis)とCHIP発症・CHIP由来炎症増幅の相関が報告されており、全身性炎症を介して骨髄微小環境に影響を与えることが示唆されている。地中海

食



老化に伴う免疫の異常

8. 診断アプローチ

8.1 骨髄系前がん病変(CHIP / CCUS / MDS)

検査項目	目的・臨床的意義
CBC+末梢血塗抹標本	血球減少の系統・形態的異常の確認（大球性貧血、過分葉好中球、血小板の大型化など）
網状赤血球・LDH・EPO	無効造血の定量（網状赤血球↓+LDH↑）；EPOはESA治療適応予測（EPO<500 IU/Lが目安）
骨髄穿刺+生検	形態学的評価（May-Giemsa染色）、芽球割合、鉄染色（環状鉄芽球）、フローサイトメトリー
染色体分析(G分染法)	del(5q)・-7・複雑核型などのMDS特異的核型異常検出；IPSS-RおよびIPSS-Mスコアに直接反映
NGS遺伝子パネル(31遺伝子)	DNMT3A・TET2・ASXL1・SF3B1・SRSF2・TP53などのVAF定量；IPSS-M算出に必須。CHIPとMDSの鑑別にも有用。

8.2 リンパ系前がん病変(MGUS / SMM)

検査項目	目的・臨床的意義
SPEP+免疫固定法	M蛋白の検出・定量・クラス（IgG/IgA/IgM/IgD/κ/λ）同定；免疫固定法はSPEPより高感度
血清遊離軽鎖(FLC)	κ/λ比異常（正常：0.26～1.65）はMM進展リスクと相関；SLiM基準（FLC比≥100）にも使用
骨髄穿刺+フローサイトメトリー	形質細胞割合・免疫表現型（CD138+CD38+CD19-CD56+）；異常形質細胞の割合算出（リスク分類に使用）
全身骨格MRI(拡散強調像)	単純X線より2～5年早く骨髄病変を検出。SLiM基準（局在病変≥2）判定に必須。SMM管理で年1回推奨。
24時間尿BJP(ベンスジョーンズ蛋白)	軽鎖型MMやALアミロイドーシスでは尿BJP測定が診断・モニタリングに必須。FLC測定のみでは不十分な場合あり。

【話題】HPA 軸とヘルスケア

ストレスに対しての対応には大きく 2 種類がありますが、このうちここでいう『逃走闘争反応』は SAM 系という瞬発的な反応です。目の前に敵や危険な状況が現れると、脳内の視床下部から自律神経に指令が入り、最終的に副腎髄質からアドレナリンが分泌されるという仕組みです。そしてもう一つ、SAM 系より少し遅れて出てくる HPA 系という反応があります。瞬発的な力だけでは逃げられなかった場合に備わっている仕組みで、視床下部から脳下垂体に指令が入り、副腎皮質からコルチゾールというホルモンが出ます。この二段階の行動面の違いをみてみると、SAM 系は頑張る系のストレスで、実は心理的にはそれほどダメージはありません。一方で HPA 系は我慢によるストレスで、行動面としては逃げも闘いもしない、その場にじっとしてしまおうという形で現れます。日本人には、我慢するタイプも多いので、特に、この HPA 系のストレスの方が問題です。

HPA 軸の仕組みと流れ

ストレスを感じると、脳からホルモンが順次放出され、最終的に「ストレスホルモン」が全身に指令を出します。

視床下部 (Hypothalamus): ストレスを感知し、視床下部から CRH (副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン) を分泌します。

下垂体 (Pituitary): CRH の刺激を受け、ACTH (副腎皮質刺激ホルモン) を血中に放出します。

副腎 (Adrenal): ACTH が副腎皮質に届くと、コルチゾール (ストレスホルモン) が分泌されます。

主な役割と影響

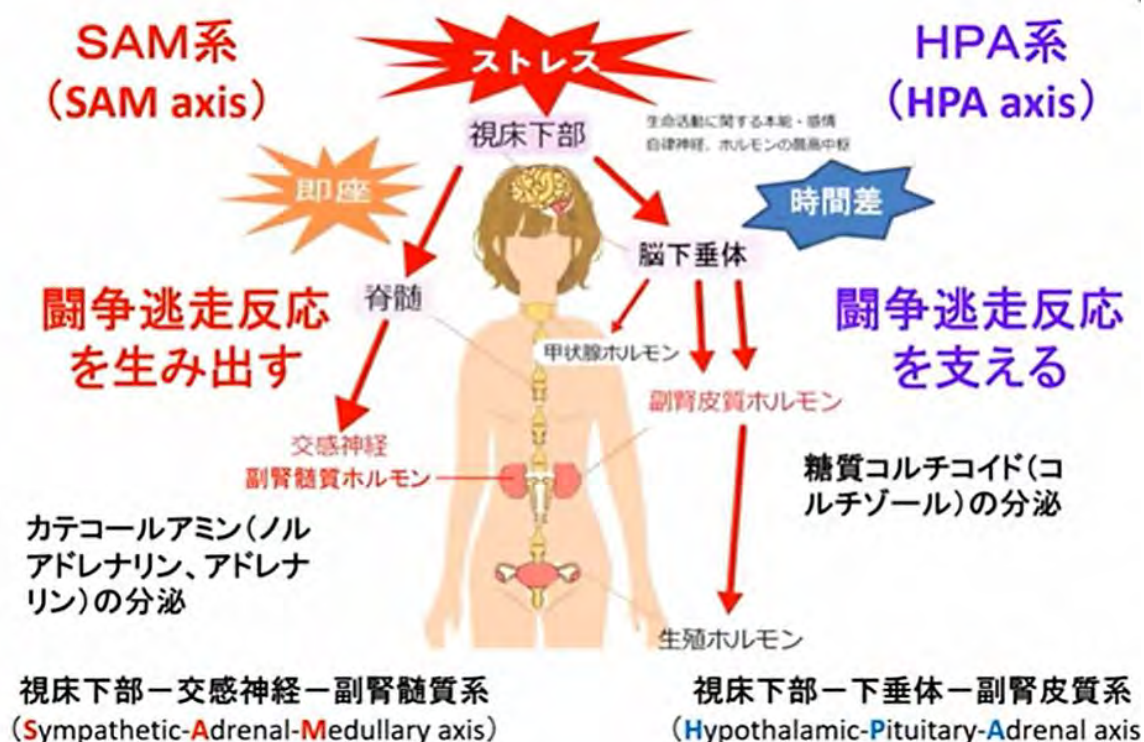
エネルギー供給: コルチゾールは血糖値を上げ、体がストレスに対抗するためのエネルギーを確保します。

調整機能: 分泌されたコルチゾールが脳 (視床下部など) に働きかけ、ホルモン分泌を抑制する「ネガティブ・フィードバック」を行い、過剰なストレス反応を防ぎます。

機能障害の影響: 強いストレスが長期間続くとこの調整機能が乱れ、うつ病 や、いわゆる「副腎疲労 (HPA 軸調節障害)」と呼ばれる慢性的な疲労感や意欲低下を招く原因となります。

HPA 軸の働きを整えるには、適度な運動や十分な睡眠、瞑想などのリラックス法が有効とされています。

ストレス反応は2系統(二段階)



9. 最新エビデンス(Evidence Based Medicine)

EBM 1

【クリニカルクエスチョン】

高リスク SMM に対して「Wait and Watch（経過観察）」よりも Daratumumab による早期介入を行うべきか？

【エビデンスの要旨】

第 III 相ランダム化対照試験 AQUILA (n=390) において、高リスク SMM への Daratumumab 皮下投与単剤療法は経過観察群と比較して MM 進展または死亡リスクを 51% 低下させた (HR 0.49; 95%CI 0.36-0.67; p<0.0001)。3 年無増悪生存率: Daratumumab 群 63.1% vs. 経過観察群 40.8%。2024 年 9 月に FDA が高リスク SMM への適応を承認。「症状が出る前に介入する」という血液腫瘍学のパラダイムシフトを象徴するエビデンスとして広く認識されている。

エビデンスレベル: Evidence Level 1b(前向き無作為化比較試験) 参考文献: [1][2]

EBM 2

【クリニカルクエスチョン】

CHIP は血液腫瘍への進展以外に、心血管疾患リスクを増大させるか？その管理はどうすべきか？

【エビデンスの要旨】

米国心臓協会 (AHA) の 2024 年サイエンティフィックステートメントおよび UK バイオバンク (n>400,000) の大規模コホート研究では、DNMT3A/TET2 変異 CHIP が心筋梗塞リスクを約 1.9 倍・心不全リスクを約 1.7 倍増大させることが確立された。TET2 変異マクロファージによる NLRP3 インフラマソーム活性化→IL-1 β 過剰産生が主機序。抗炎症薬 (コルヒチン・カナキヌマブ) の臨床応用が複数の前向き試験で検証中。CHIP を有する患者では循環器科との連携・心血管リスクファクターの厳格管理が推奨される。

エビデンスレベル: Evidence Level 2a(大規模コホート研究・専門学会声明) 参考文献: [4][5][6]

EBM 3

【クリニカルクエスチョン】

輸血依存性の低リスク MDS 患者に対して、従来の ESA (エポエチン) に替わる第一選択薬はあるか？

【エビデンスの要旨】

第 III 相ランダム化試験 COMMANDS (n=354、輸血依存性低リスク MDS、ESA 未使用) において、Luspatercept (アクチビン受容体 II 型リガンドトラップ; 赤血球成熟化促進薬) はエポエチン α と比較して輸血非依存達成率を有意に改善した (58.5% vs. 31.2%; OR 3.1; p<0.0001)。SF3B1 変異陽性例(環状鉄芽球あり型)では特に高い反応性を示す。2023 年 8 月に FDA が低リスク MDS に対する Luspatercept の第一選択使用を承認 (適応拡大)。

エビデンスレベル: Evidence Level 1b(前向き無作為化比較試験) 参考文献: [18][19]

10. Clinical Pearls(臨床上の重要ポイント)

◆ Clinical Pearl 1: カテゴリーのラベルよりも「リスクの連続性」を診る

MGUS・SMM・MDS等の「診断名」は人為的なカットオフ値に基づく分類であり、患者の真のリスクはその前後で不連続ではない。「形質細胞9%だからMGUSとして安心」でも、「10%になった途端にSMMで危険」でもない。常にゲノムプロファイル・画像所見・免疫状態を総合したリスク評価を実践すること。

◆ Clinical Pearl 2: CHIPの偶発的発見:「血液内科」より「循環器内科」への紹介が先

遺伝子パネル検査でCHIPが偶発的に発見された際、「白血病になるかも」という恐怖を与えるより、「心筋梗塞・心不全リスクが上がっている可能性がある」ことを丁寧に説明する。血圧・LDL・HbA1c・喫煙・運動の徹底管理と循環器専門医との連携を優先する。血液内科的フォローは年1回CBCで十分であり、骨髄検査は通常不要。

◆ Clinical Pearl 3: SMM患者に単純X線を使うな——全身MRIへの移行

SMM患者の骨病変モニタリングに胸腰椎・四肢の単純X線を使用するのは時代遅れである。全身MRI(拡散強調像)は骨病変を単純X線より2~5年早期に検出でき、IMWGガイドラインでは少なくとも年1回の全身MRIが推奨されている。MRI上で2箇所以上の局在骨髄病変が確認された時点でSLiM基準を満たし、無症状でもMM確定診断→治療開始となる。

◆ Clinical Pearl 4: LDHは重要なバイタルサイン——「なぜ上がるのか」を教える

LDH(乳酸脱水素酵素)は腫瘍細胞の急速な増殖・壊死により細胞内酵素が血中に放出されることで上昇する。悪性リンパ腫・AML・MM・固形がんの転移など、多くの悪性腫瘍で腫瘍量を反映する重要なマーカーである。「なぜLDHが上がるのか」を理解していない研修医や大学院生に対しては、「細胞が大量に死んで中身が流出している状態」と直感的なイメージから教えることが効果的である。単なる数値の暗記でなく、病態との連動を理解させること。

◆ Clinical Pearl 5: 「無症状=安全」という誤解を修正する(SMM・CHIP)

SMMもCHIPも「現時点で症状がない」が、それは「問題がない」とイコールではない。CHIPでは無症状のまま動脈硬化が進行し、SMMでは無症状のまま骨病変が進行しうる。患者に「症状が出てから来てください」と告げることは、最悪の場合、SMM患者が病的骨折や脊椎麻痺を来してから受診するという結果を招く。適切な定期フォローアップの重要性を患者と医療者双方が認識することが不可欠。

◆ Clinical Pearl 6: 神経・内分泌・免疫の統合的アプローチを患者指導に活かす

CHIPからMDSへの進展、SMMからMMへの進展には、加齢性免疫老化・慢性炎症(Inflammaging)・HPA軸の過活性化が関与する。患者指導では「薬の治療」だけでなく、①適度な有酸素運動(免疫老化の抑制)、②抗炎症食(地中海食)、③心理的ストレス管理(HPA軸の安定化)、④良質な睡眠(免疫系の修復)を包括的に勧めることが、骨髄微小環境の健全性維持に寄与し得る。

参考文献

- [1] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):101–119.
- [2] Landgren O, et al. Daratumumab monotherapy for high-risk smoldering multiple myeloma (AQUILA): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(7):890–902.
- [3] San Miguel J, et al. Randomized phase 3 trial of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus standard of care in smoldering myeloma. *J Clin Oncol.* 2025;43(1):12–21.
- [4] Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):137–144.
- [5] Svensson EC, et al. TET2-Driven Clonal Hematopoiesis and Response to Canakinumab Independently of Clonal Burden. *JAMA Cardiol.* 2022;7(5):521–528.
- [6] Clonal Hematopoiesis and Its Cardiovascular Implications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150:e1–e21.
- [7] Weeks LD, Ebert BL. Causes and Consequences of Clonal Hematopoiesis. *Blood.* 2023;142(26):2235–2246.
- [8] Bejar R, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2496–2506.
- [9] Bernard E, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes (IPSS-M). *NEJM Evid.* 2022;1(7):EVIDoa2200008.
- [10] Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood.* 2022;140(11):1200–1228.
- [11] Kyle RA, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362–1369.
- [12] Rajkumar SV, et al. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am J Hematol.* 2016;91(7):719–722.
- [13] Lakshman A, et al. Clinical significance of smoldering multiple myeloma according to updated diagnostic criteria. *Am J Hematol.* 2020;95(8):970–980.
- [14] Dhodapkar MV, Dhodapkar KM. Immune Surveillance and Immunotherapy of Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023;388(10):950–963.
- [15] Bakouny Z, et al. Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature.* 2023;618(7965):579–591.
- [16] Caiado F, et al. Aging drives Tet2+/- clonal hematopoiesis via IL-1beta. *Nature.* 2023;613(7944):511–519.
- [17] Engen PA, et al. The Gut Microbiome in Multiple Myeloma. *Front Oncol.* 2022;12:876779.
- [18] Platzbecker U, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (COMMANDS). *N Engl J Med.* 2023;389(14):1278–1289.
- [19] Fenaux P, et al. Luspatercept versus Epoetin Alfa in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2023;389(14):1290–1298.
- [20] Palumbo A, et al. Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma: IMWG Consensus Statement. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3397–3405.
- [21] 2016;34(28):3397–3405.