

骨髓増殖性腫瘍について

MPN : Myeloproliferative Neoplasms

患者さんとご家族のために



骨髓増殖性腫瘍患者・家族会

MPN-JAPAN

目 次

| | | | |
|-----------------------------------|-------|---------------|----|
| 血液に関する基礎知識 | | (桐戸敬太) | 3 |
| 1) 血液とは | | | 3 |
| 2) 造血とは | | | 3 |
| 3) 造血幹細胞(血液幹細胞) | | | 3 |
| 4) 骨髄の構造と働き | | | 4 |
| 骨髄増殖性腫瘍とは | | (桐戸敬太) | 4 |
| 1. 真性赤血球増加症 | | | 5 |
| 2. 本態性血小板血症 | | | 6 |
| 3. 原発性骨髄線維症 | | | 7 |
| 4. 希少なタイプのMPN | | | 8 |
| コラム JAK2V617F アレル・バーデンについて | ... | (桐戸敬太) | 9 |
| Q&A | | | 10 |
| ・骨髄増殖性腫瘍(MPN)共通 Q&A | | (池田 和彦) | 10 |
| ・真性赤血球増加症/真性多血症(PV) Q&A | | (杉本 由香) | 18 |
| ・本態性血小板血症(ET) Q&A | | (橋本 由徳) | 32 |
| ・骨髄線維症(MF) Q&A | | (竹中 克斗) | 40 |
| ・希少なタイプのMPN Q&A | | (桐戸敬太) | 48 |
| ・MPNと妊娠・妊孕性 Q&A | | (枝廣陽子) | 50 |
| 血液検査項目解説 | | (小松 則夫・桐戸 敬太) | 52 |
| MPN関連の治験情報 | | (桐戸敬太) | 58 |
| 医学顧問のご紹介 | | | 59 |
| 索引 | | | 62 |

血液に関する基礎知識

山梨大学医学部血液・腫瘍内科 桐戸 敬太

1) 血液とは

血液は、液体部分の（血漿）と細胞成分、たんぱく質などから成り立っています。細胞成分には、赤血球、白血球そして血小板があります。赤血球は体の組織に酸素を運び、一方で二酸化炭素を肺に運んでいきます。白血球には、好中球やリンパ球、単球など様々なタイプがありますが、主に異物（細菌やウイルスなど）や体の中で生じたがん細胞をやっつける働きを担っています。血小板は、主に止血の役割を果たしています。

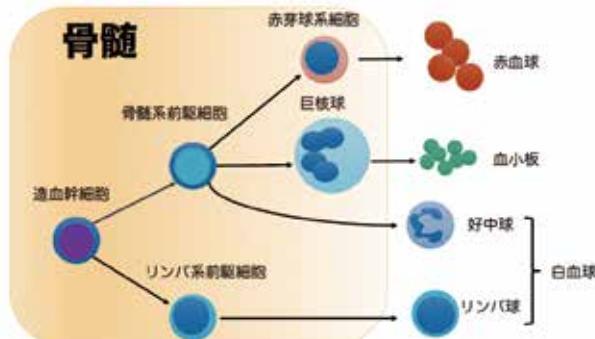
2) 造血とは

血液細胞はすべて、造血幹細胞と呼ばれる細胞に由来します。造血幹細胞は、骨髄内に存在しており、そこで20回以上の細胞分裂を経て、赤血球、白血球そして血小板へ成長していきます。この過程を造血と言います。

3) 造血幹細胞（血液幹細胞）

すべての血液細胞は、造血幹細胞から造られてきます。造血幹細胞の特徴の一つは、すべての血液細胞を造ることができること、言い換えればすべての血液細胞に成ることができます。これを多分化能と呼びます。もうひとつの特徴は、まったく自分と同じ性質をもった細胞を繰り返し造ることができます。この能力を、自己複製能と呼びます。造血幹細胞が自己複製能をもつことにより、生涯にわたり血液を造り続けることができます。

図1 造血のしくみ



4) 骨髓の構造と働き

骨髓は骨のなかにある柔らかい組織であり、ここで造血幹細胞から様々な系統の血液細胞が造られています。血液細胞だけでなく、血液細胞の成熟を手助けする骨髓間質細胞なども含まれています。骨髓は、主に体の中心部にある背骨(椎体骨)、胸骨あるいは骨盤の骨(腸骨)に存在しています。

骨髓中に存在する造血幹細胞は、自己複製能といろいろな血球に分化することができる多分化能を持っています。

造血幹細胞は骨髓内で、白血球系、赤血球系そして血小板のもととなる細胞に成熟します。そこから、さらに成長した白血球や赤血球そして血小板になったところで、骨髓から血管の中に移動します。

骨髓増殖性腫瘍(MPN)とは

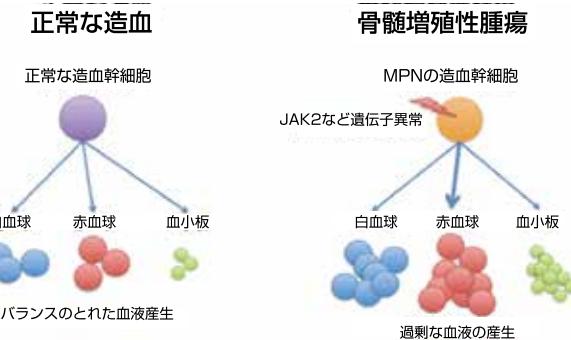
山梨大学医学部血液・腫瘍内科 桐戸 敬太

I . 骨髓増殖性腫瘍とは

骨髓増殖性腫瘍とは、造血幹細胞に後天的に遺伝子変異が生じることにより、血液細胞が過剰に造られてしまう病気の総称です。遺伝子変異の種類によって、白血球、赤血球あるいは血小板のうち、どのタイプが主体となって増えるかが異なってきます。現在の分類(WHO2017年分類)では、このグループの中に7つの疾患が入っています。このうち、慢性骨髓性白血病は、フィラデルフィア染色体異常とそれに伴い形成されるBCR-ABL融合遺伝子が原因であることがわかっています。また、最近になり慢性好中球性白血病では、白血球の増加に関わる造血因子G-CSFのレセプターに遺伝子異常が生じていることが明らかになっています。一方、真性赤血球増加症、本態性血小板血症および原発性骨髓線維症の3つの疾患については、お互いに移行することがあったり、共通の遺伝子変異を認めることが多いことから、一つにまとめてフィラデルフィア陰性骨髓増殖性腫瘍と呼ばれることもあります。この3つの疾患でみられる遺伝子の異常としては、JAK2V617F変異があります。真性赤血球増加症では、約90%以上の患者さんがこの変異をもっています。本態性血小板血症と原発性骨髓線維症の患者さんでは、約半数がこの変異が原因となります。残りの患者さんではカルレティキュリン(CALR)やMPLといった遺伝

子に異常を認めることが多いことがわかつてきました。

図1 正常な造血と骨髓増殖性腫瘍の増殖



II. 骨髓増殖性腫瘍の各病型

1. 真性赤血球増加症 / 真性多血症

真性赤血球増加症（真性多血症）は、骨髓増殖性腫瘍の中でも、特に赤血球が増えている疾患です。90%以上の患者さんで、JAK2 遺伝子変異を認めます。逆に、赤血球が増えている場合、JAK2 遺伝子変異が見つからない場合には、他の原因で赤血球が増えている可能性を考える必要があります。真性赤血球増加症では、赤血球が増えることにより血液の粘性が高くなるため、頭痛やめまいなどの症状がみられることがあります。また、顔や手のひらの赤みが強い、結膜や口の中の粘膜が充血するなどのこともあります。かゆみ（特に入浴やシャワーの後に強くなる）、体重の低下、倦怠感などの全身的な症状が見られることもあります。診断は、ヘモグロビンの値が高いこと、JAK2 変異があること、そして骨髄生検の結果の3つに基づいて行われます。真性赤血球増加症では、赤血球造血に関わる造血因子エリスロポエチンの値は低下していることが多い、これも診断の参考となります。真性赤血球増加症では、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈系の血栓症と、足の静脈血栓や肺塞栓などの静脈系の血栓の双方の危険性が高くなるため、これを予防することが治療の目標となります。喫煙をしている場合には、直ちに禁煙することが必要です。また、高血圧症や糖尿病、脂質異常症などの持病がある場合には、これらの病気をきちんと管理することも重要です。真性赤血球増加症に対する治療としては、瀉血や薬物療法により赤血球数（ヘマトクリット値）を適切なレベルにさげてお

くことと、抗血小板剤（アスピリン）の2つが治療の柱となります。ヘマトクリットを下げる方法は、血液を体外に取りだす瀉血療法と薬物療法があります。60歳未満でこれまでに血栓症をおこしたことがない場合には、瀉血療法が推奨されます。一方、60歳以上の方やかつて血栓症となったことがある方では、薬物療法を用います。薬物療法としては、ハイドレア、マプリンあるいはジャカビを選択することができます。一般的には、ハイドレアを用いることが多いです。ハイドレアの効果が十分でない場合や、かゆみなどの全身症状が強い場合には、ジャカビを用います。マプリンは比較的高齢の方に用いられています。直ちに命に関わる病気ではありませんが、10～20年の経過のうちに、数%～10%程度の割合で骨髄線維症や急性白血病へ移行することがあります。

2. 本態性血小板血症

骨髄増殖性腫瘍のうち、血小板の増加を主体とする疾患です。無症状のことも多く、健康診断などで指摘されて診断に至る方も少なくありません。一方、脳梗塞などの血栓症の発症後に、気付かれることもあります。特徴的な症状の一つとして、肢端紅痛症があります。これは、手先や足の指などにピリピリとした痛み・熱感がみられる状態をさし、微小な血栓による循環障害が要因と考えられています。本態性血小板増加症の診断は、血小板数が増えていること（45万／μL以上）、遺伝子変異の存在、骨髄生検の病理像の3つに基づいて行われます。なお、他の骨髄増殖性腫瘍でも血小板の増加を伴うことが多いため、それらの病気との違いを区別することが大切です。遺伝子変異としては、JAK2変異が約50～60%，CALR変異が20～30%，MPL変異が10%程度認められます。骨髄生検では、血小板をつくる細胞である巨核球が増えていることが特徴です。

本態性血小板血症は、直ちに命に関わる疾患ではなく、海外のデータではありますが、一般の人と比べ寿命には大きな差がないと考えられています。ただし、血栓症や出血の合併率は高いために、その予防を行うことが治療の目的となります。治療を行うにあたっては、まず血栓や出血を合併する危険がどのくらいであるかを予測することが重要です。従来、年齢が60歳未満で、今までに血栓や出血の合併がなければ低リスク群として、それ以外を高リスク群とする分け方が広く用いられてきました。しかしながら、最近ではJAK2変異を有するタイプであるのか、糖尿病や高血圧症などの合併があるのか、などに基づいた新たな分類が発表されています。低リスクの場合には、薬物療

法を行わずに経過観察とする場合があります。薬物療法としては、抗血小板剤（アスピリン）と細胞減少治療剤（ハイドレア、マブリン、アグリリン）があります。アスピリンは、血栓・出血リスクが低リスクおよび高リスクの場合の双方で用いられます。ただし、血小板数が極めて高い場合（100～150万/ μ L以上）には、出血の合併リスクが高くなるため、注意が必要です。細胞減少治療としては、ハイドレアもしくはアグリリンが第一選択となります。マブリンは高齢者で用いられることがあります。骨髓線維症や白血病への移行率は、真性赤血球増加症と比べると低く、10～20年で数%です。

3. 原発性骨髓線維症

骨髓中に線維（細網線維もしくはコラーゲン線維）が増えている状態を骨髓線維症と呼びます。骨髓線維症そのものは、骨髓増殖性腫瘍以外にも悪性リンパ腫などの他の血液疾患や、自己免疫疾患、感染症などに合併することがあります。骨髓線維症のうち、上記のような合併疾患が否定され、かつ骨髓増殖性腫瘍の一員であると判断される場合を原発性骨髓線維症と診断しています。また、真性赤血球増加症や本態性血小板血症がともとあり、その経過中に骨髓中に線維が増えてきた場合を続発性骨髓線維症と呼ぶこともあります。最近では、原発性骨髓線維症と続発性骨髓線維症では、その後の病気の進み方や命への影響の程度が異なるのではないかと考えられています。

原発性骨髓線維症・続発性骨髓線維症では、骨髓での線維化に加えて、骨髓以外の臓器で造血がおこること（髄外造血）を認めることができます。その代表が脾臓や肝臓であり、進行すると脾臓が腫れことがあります。また、倦怠感やかゆみ、寝汗、微熱、体重減少などの全身的な症状を伴うことも少なくありません。さらに、貧血の合併も高頻度にみられます。

原発性骨髓線維症の診断には、遺伝子変異解析（JAK2遺伝子、CALR遺伝子およびMPL遺伝子）と骨髓生検による骨髓線維化の確認が必須です。原発性骨髓線維症では、病気の進行度などにより、命に関わる程度が大きく異なります。これを評価するために、国際予後スコア（IPSS）が提唱されています。さらに、これを基にしたDIPSSやDIPSS-plusといった分け方も発表されています。IPSSでは、命への影響の程度に従い、軽い方から 低リスク、中間リスク1、中間リスク2そして高リスクの4段階に分けて評価をしています。

そして、中間リスク2および高リスクと判断される場合で、年齢や全身状態などから可能と判断された場合には造血幹細胞移植治療を受けることが推奨さ

れています。それ以外の治療方法としては、貧血を改善するためのタンパク同化ホルモン剤、脾腫および全身症状の緩和を目的としたジャカビなどの選択肢があります。

4. 希少なタイプのMPN

MPNの中には、患者さんの数が少ないタイプがあります。疾患としては、様々なタイプが含まれますが、ここではまとめて希少なタイプの MPNとして扱います。希少なタイプの MPNについては、日本血液学会の調査でも、国内での患者さんの発症は年間に 10~100 人程度です。このため、診断が難しかったり、治療法が見つけ難いといった課題があります。しかしながら、最近の遺伝子解析技術の進歩によって、希少なタイプの MPNについても、正確な診断が可能になり、適切な治療へと結びつくことが期待できるようになります。

現在、MPNの診断に用いられる WHO 分類によると、以下のような疾患が希少なタイプの MPNに含まれます。

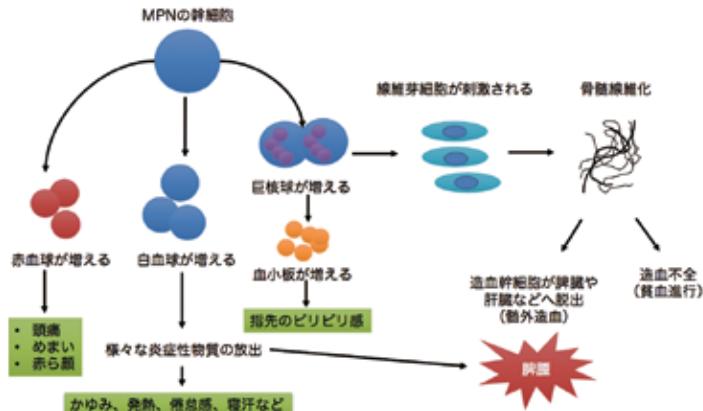
1. 慢性好中球性白血病
2. 非特定型慢性好酸球性白血病
3. 分類不能型 MPN

また、正確には MPNではないのですが、MPNと骨髓異形成症候群 (MDS) の双方の性格を持つ疾患のうち

1. 非定型慢性骨髓性白血病
2. 環状鉄芽球と血小板増加を伴う MDS/MPN

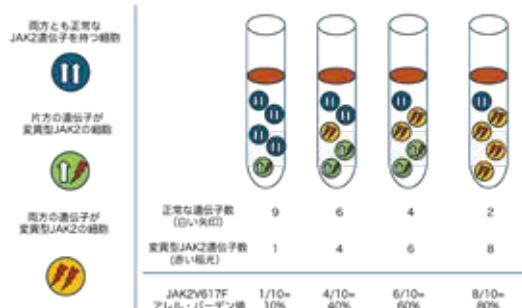
も希少な MPNのなかまとめて考えることもあります。

図2 骨髓増殖性腫瘍ではどのようなことが起こっているのか?



JAK2 V617F アレル・バーデンについて

MPN の診断では、JAK2 V617F 遺伝子変異の有無を確認することは必須になっています。皆様も、この変異が陽性である、あるいは陰性であると言うことは、主治医の先生から説明を受けているのではないでしょうか。この JAK2 V617F 変異ですが、# # % のように数字で示されていることはご存知でしょうか？この数字は、JAK2 V617F allele burden(アレル・バーデン) 値を示しています。では、アレル・バーデン値とは何なのでしょうか？アレル・バーデンを日本語に訳すと遺伝子量割合となります。ヒトの個々の細胞は、男女を決めるのに関わる性染色体(X染色体、Y染色体)以外は、それぞれの染色体を2セットずつ持っています。JAK2 遺伝子についても、個々の細胞は2つの遺伝子を持っています。血液の細胞も同様です。MPN の患者さんの血液中には、この2つのJAK2 遺伝子とも変異している細胞、片方のみが変異している細胞、さらにはどちらも正常な JAK2 遺伝子を持つ細胞が様々な割合で存在することがわかっています。JAK2 V617F アレル・バーデンとは、これらの血液細胞をひとまとめにしたときに、JAK2 変異型遺伝子が全体のどのくらいの割合になるかを示したものですが(図)。真性多血症の患者さんでは、アレル・バーデン値が高い人ほど、血栓症の併発率や将来的な骨髄線維症への進行のリスクが高いと考えられています。一方、最近の研究により、ジャカビやベスレミで治療を行うことにより、このアレル・バーデン値が低下する例があることが示されています。低下率は、個人差が大きいのですが、十分に低下した患者さんでは血栓や線維症への進行が抑制されるのではないかとの結果も報告されています。国内では、まだ JAK2 V617F アレル・バーデン値の測定は、診断時の1回のみしか保険診療では認められていません。このため、現時点では治療経過中にその値の変化をチェックすることは難しい状況にあります。将来的には、治療効果を判定する一つのマーカーとして活用される可能性はあるかと考えています。



JAK2 V617F 遺伝子変異を持つ細胞の中には、片方の遺伝子のみが異常な細胞(黄緑)と両方とも異常な遺伝子を持つ細胞(オレンジ)があります。同じ MPN の患者さんでも、これらの細胞がどのような割合で存在するかは、個々で異なっています。この異常な細胞(正しくは異常遺伝子)がどの程度の割合で存在しているかを示す数字のことを、JAK2 V617F アレル・バーデンと呼んでいます。上に示すように、同じ JAK2 変異陽性であっても、その値は個々人で大きく異なっています。

(桐戸 敬太)

骨髓増殖性腫瘍(MPN)共通Q&A

福島県立医科大学 輸血・移植免疫部 池田 和彦

① 骨髓増殖性腫瘍(MPN)はどのような病気ですか?

血液のおおもとになる造血幹細胞に遺伝子の異常が起こって、血液の細胞(血球)が増加する病気です。細胞はゆっくり(慢性)ですが、勝手に(腫瘍性)増えていきます。増加する細胞の種類によって分類がわかれています(Q2をご覧下さい)。

1951年、米国のダムシェック先生が、血球が増えたり、脾臓が腫れたりするなど、よく似た病状の病気を集めて、骨髓増殖性疾患と名付けました。2005年、JAK2遺伝子の変異(JAK2V617F変異、Q3をご覧下さい)が発見され、血液が増える原因が腫瘍性であることがわかりました。このため、造血器腫瘍の分類(WHO分類)では、2008年以降、骨髓増殖性「疾患」から、骨髓増殖性「腫瘍」(MPN)へと、呼び方が変更され、現在まで用いられています。

② 真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症(ET)、原発性骨髓線維症(PMF)はどこに分類されますか?

最新のWHO分類(第5版)では、8疾患がMPNに分類されており、その中にPV、ET、PMFも含まれています。PVは赤血球が、ETでは血小板が最も増えます。PMFは骨髓で線維(コラーゲン)が増えてしまう病気で、さらに前線維化期PMFと線維化期PMFに分けられています。PV、ET、PMFのいずれも、病名とは別な種類の血球(白血球など)も増える場合が多いです。それら3疾患以外では、慢性骨髓性白血病、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、若年性骨髓単球性白血病、分類不能型MPNがMPNに分類されています。

③ JAK2 V617Fのアレルバーデン値とは何ですか?

JAK2遺伝子の変異は、JAK2V617F (JAK2の始まりから数えて617番目のバリンという物質が、フェニルアラニンに置き換わる異常)が大部分を占めます。JAK2V617Fのアレルバーデン値とは、JAK2遺伝子全体の

中で、JAK2V617F遺伝子がどのくらいあるのか、という比率を表したもので、 $JAK2V617F\text{遺伝子量} \div (\text{野生型 JAK2 遺伝子量} + JAK2V617F\text{遺伝子量}) \times 100\%$ で求めることができます。例えば80%のアレルバーデンの場合は、残りの20%は正常のJAK2である、ということになります。アレルバーデンが高くなると血栓症の合併が多くなる傾向があります。また50%を超えると50%以下の患者さんに比べて真性多血症や本態性血小板血症から二次性骨髄線維症に移行するリスクが高くなると言われています。2020年からJAK2V617F測定が保険収載されています。アレルバーデンは変異アレル頻度(VAF)とも呼ばれます。

④ JAK2 V617Fアレルバーデンが80%以上ですと、 いつか100%になって下がらなくなりますか？

そのような場合もありますが、あまり変化せず長期間過ごされる方も多いようです。

⑤ 治療薬でJAK2 V617Fのアレルバーデンは減少しますか？

ロペグインターフェロン(商品名:ベスレミ)によりJAK2V617Fのアレルバーデンが減少する患者さんが多いということがわかつてきました。ルキソリチニブ(商品名:ジャカビ)を投与された患者さんでも減少する方がいらっしゃいます。しかし、JAK2V617Fが消えることは少なく、多くの患者さんでは病気の勢いをコントロールすることが治療の目標になります。ハイドロキシウレア(商品名:ハイドレア)やアナグレリド(商品名:アグリリン)はアレルバーデン値にはあまり影響を及ぼさないようです。

⑥ JAK2 V617Fが消える分子遺伝学的寛解するような薬が 出る可能性はありますか？

ベスレミによってJAK2V617Fのアレルバーデンがかなり減少する患者さんが報告されていますが、長期的に見てどのような患者さんがどの程度分子遺伝学的效果が期待できるのか、ということはこれからの課題になります。現時点では、分子遺伝学的寛解まで劇的に減少することは稀なようと思われても、アレルバーデンが減少することには意味があるものと考えられています(Q7もご覧下さい)。

Q7 JAK2 V617F アレルバーデンの値は、血栓のできやすさに影響しますか？

JAK2V617F 変異の MPN 患者さんでは、CALR 変異を持つ MPN 患者さんよりも血栓ができやすいです。JAK2V617F のアレルバーデンが高くなると、血栓症がさらに多くなる傾向があるとされています。

Q8 アレルバーデン検査は受けたほうが良いですか？

診断時には JAK2V617F の有無は是非とも確認する必要があります。最近の検査ではアレルバーデンも測定できるため、治療方針の参考にされていると思います。治療によってすぐに大きく変動するものではないので、診察毎に検査する必要まではありません。ただし、治療によりアレルバーデンが変動することが明らかになってきたことから、今後の研究結果次第で測定が必要な頻度が増す可能性があります。

Q9 アレルバーデンが低いと言われましたが、安心ですか？

MPN 患者さんの JAK2V617F のアレルバーデンはおよそ 1%以上と言われていますが、中にはもっと低くても MPN を発症する場合も報告されています。また、アレルバーデンが低い患者さんでも血栓症を起こすことがあります。アレルバーデンも大切ですが、症状や血液検査の値はもつと大切です。特に、血栓症を起こしたことのある患者さん（血栓症の既往がある患者さん）では、変異の種類 (JAK2, CALR, MPL) やアレルバーデンの値にかかわらず、再び血栓症を起こしてしまうリスクが高いため、しっかり予防する必要があります。

Q10 MPNの前触れはありますか？

血栓症などの心血管病が MPN よりも先に起こる場合があります。また、中には MPN を発病していないのに JAK2V617F が検出される人もいて、そのような方は血栓症や心筋梗塞などを起こしやすいことがわかつきました。

Q11 子供に遺伝しますか？

MPN を引き起こす JAK2 や CALR の変異は後天的なものため、直接子供に遺伝する心配はありません。成人前に発症する事例もありますが、それもほぼ後天的な変異によるものです。

なお、MPN 患者さんの血縁者で MPN の発症頻度がやや増加することが報告されており、病気の「なりやすさ」が遺伝する可能性はあります。また、先天性の遺伝子異常による家族性の MPN が報告されています。しかし、MPN の家族内発症はかなり稀で、ゼロではない、という程度です。

⑩⑫ 脾臓が腫れるということは、骨髄で造血していなくて、脾臓で造血していて、骨髄が線維化しつつあるのですか？

MPN で脾臓が腫れる主な原因は髄外造血（血液が骨髄以外の場所で造られること）です。骨髄が線維化していなくても、細胞が盛んに増殖しているような場合には、髄外でも造血して脾臓が腫れることがあります。逆に、骨髄に線維化が生じていても、脾臓が腫れない場合もときどきあります。

⑩⑬ 脾腫に対する治療法を教えてください。

薬物療法としてはジャカビが用いられます。さらに、脾臓に対する放射線照射、脾臓摘出が行われます。抗腫瘍薬のハイドレアも一部の症例に対しては脾臓を縮小させます。

⑩⑭ JAK2阻害薬の有効性を教えてください。

現時点では、JAK2 阻害剤としては、ジャカビが骨髄線維症（PMF、PV や ET から起こる二次性骨髄線維症）と PV に対して承認されています。また、最近モメロチニブ（商品名：オムジャラ）も骨髄線維症に対して承認されました。ただし、ET には承認された JAK2 阻害剤はありません。

ジャカビは、骨髄線維症に対して、脾腫の軽減、全身症状（寝あせ、体重減少、発熱、かゆみなど）を改善させます。また、長期間服用できた患者さんでは、骨髄線維化の改善や生存期間延長の可能性もあります。ただし、貧血を改善させる効果は明らかでは無く、病気を治癒させることはできません。ハイドレアに不耐容（副作用のために服用できない）または耐性（効果が期待できない）の PV 患者さんにもジャカビを服用していただけます。脾腫や全身症状の改善に加え、赤血球の濃さ（ヘマトクリット）



や血球数を減少させる効果もあります。

オムジャラは骨髄線維症に対し脾腫の軽減や全身症状の改善効果があり、貧血の改善や輸血を減らす効果が期待されています。ただし、長期の成績などについて、今後さらに研究が必要です。

⑩⑯ ETやPVで病気の進行を遅らせ治癒へと導く治療法はありますか？

MPN を治す唯一の治療法は、造血幹細胞移植です。しかし、とても強力な治療で、合併症も少なくありません。このため、比較的長い生存期間が期待できる PV や ET の患者さんで行われることは滅多にありません。MPN で移植の適応になるのは、急性白血病の兆しがある場合や、骨髄線維症で予後が悪いと予想できる場合などに限られます。

ジャカビは、PV の症状や血球数の減少効果は確実にあります。また、ジャカビでの治療中に JAK2V617F のアレルバーデンが下がった患者さんは、血栓症などの事象が減るとの報告もあります。残念ながら、ET に対しては適応がありません。

最近 PV に対して使用されるようになったベスレミは病気の進行を遅らせる可能性が報告されています。今後 ET への導入も期待されています。病勢のコントロールはより改善する可能性があります。

ただし、お薬により MPN の治癒を目指すのは難しいようです。

⑩⑯ 薬物による治療中に瀉血を行うことは可能でしょうか？ また、細胞を減少させる薬剤を併用することはありますか？

PV 患者さんに治療を始めるときに、瀉血から行うとは限らず、症状やリスクに応じてお薬の投与からになる場合があります。また、ハイドレア、ジャカビ、またはベスレミを投与中にもかかわらずヘマトクリット値が高い場合には、瀉血を併用することも可能です。なお、単剤では血球数のコントロールが不十分な場合、十分注意しながら複数の薬剤を併用することがあります。

⑩⑯ MPN 患者は健康な人よりもがんになりやすいですか？

まず、血液系のがんである急性白血病や骨髄異形成症候群になりやすいことは間違ひありません。また、リンパ系の腫瘍も起こりやすいという報告があります。それ以外のがんについては、MPN 患者は血液がん以

外のがんによる死亡率も若干高いという報告があります。日本人では、消化器系の癌がやや多いという報告もみられます。MPN の患者さんも、がん検診（消化器系や婦人科系など）を受けるに超したことはないと思われます。

Q18 MPNと慢性腎不全を発症し、透析治療が必要となった場合、MPNはどのように治療しますか？

透析治療ではハイドレア、ジャカビ、アグリリンのいずれの薬剤も投与は可能ですが、慎重に投与することが推奨されています。ハイドレア服用中であれば、投与量を 20% 減量するか、または 4 ~ 6 mg/kg を 1 日 1 回までの量に減らします。透析日には、透析が終わってから服用します。ジャカビやアグリリンの場合にも最少量から開始し、副作用に十分に注意しながら增量し、透析日は、透析後に服用します。

Q19 歯科治療をする場合、特に手術や抜歯をする時には主治医や歯科医に相談する必要がありますか？

MPN の患者さんでは出血が起こることがあります。特に血小板が極端に多い患者さんや、血小板の働きを抑える薬（アスピリンなど）を服用している場合には、手術や抜歯をした後に出血が止まらなくなる危険性があります。

手術や抜歯をする場合には、主治医に相談すると同時に、外科医や歯科医にかかっている疾患名と抗血小板薬を服用していることを必ず告げてください。一週間程度の休薬期間が必要になることがあります。

Q20 ワクチンの接種は受けても良いですか？

MPN の患者さんでは、からだの中で抗体をつくる働き（免疫）は保たれています。インフルエンザや肺炎球菌、帯状疱疹に対しては、ワクチンを接種した後に抗体がしっかりと作られる可能性が高いと言えます。このため、ワクチン接種はむしろ積極的に行って良いと考えられます。

ただし、ジャカビを内服している患者さんでは、免疫も抑えられているので、抗体がうまくできない可能性があります。特に、生ワクチンの接種については控えた方が良いでしょう。現在、生ワクチンが使用されている疾患は麻疹（はしか）や風疹等、小児期に接種が行われているものが多くなっています。

水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) は、初めての感染で水痘を起こし、その後は免疫力が低下すると再燃して帯状疱疹の原因になります。従来 VZV に対するワクチンは生ワクチンのみでしたが、帯状疱疹予防には遺伝子組換え型ワクチンのシングリックスも発売されました。現在、シングリックスは、50 歳以上の帯状疱疹予防にのみ適応がありますが、海外では血液疾患など免疫低下状態の成人全般に使われるようになってきました。日本でも適応拡大となり、疾病または治療による免疫不全や免疫機能低下またはその可能性のある方を含め、帯状疱疹を発症するリスクが高いと考えられる18 歳以上の成人も接種対象となりました。ジャカリビを内服するMPN の患者さんも該当すると思われます。

COVID-19 ワクチンについては、血液疾患の患者さんは全体的に新型コロナウイルスによる重症化率が高いことが報告されていますので、接種について主治医と良く相談して、禁忌（使用してはいけない特段の理由）がなければ接種を積極的に考えていただくべきだと思います。

Q21 普段気がつかない消化管出血などを早期発見するためには、どうしたらよいですか？検診を受けるべきですか？

Q17. でも述べましたが、がん検診を受けておくと良いでしょう。特に 50 歳を超えたら胃や大腸の内視鏡検査もお勧め致します。

Q22 年一回は、一般的な検診を受けた方が良いですか？

市町村や会社、学校などの定期検診は必ず受け、異常を指摘されたら、必ず主治医に相談してください。

Q23 検査を受ける場合、なるべく放射線を浴びる検査は最低限避けた方が良いですか？

検査には利益と不利益があります。不要な放射線被曝は避けるべきですが、診断や治療に必要である、つまり検査の利益が不利益に勝っている場合は、放射線を浴びる検査も受けるべきでしょう。

Q24 短い診療時間の中で、患者はどのようにして主治医に意向を伝えればよいですか？

聞きたい内容について、なるべく簡潔に要点を絞って聞いてください。質問事項を事前に紙に書いておくなど、準備をするのも良いでしょう。

Q25 MPNの患者はがんセンターにかかることはできないのでしょうか。 各センターの方針や状況により異なるものでしょうか。

多くのがんセンターには血液専門医が勤務していますので、診療は可能な場合が多いと言えます。しかし、血液疾患の中でも専門性があります。例えば、リンパ系の病気を専門にみている施設では、MPNの患者さんが少ないようなこともあるかもしれません。所在地などにより各センターの地域における役割も異なりますので、希望するセンターに直接お問い合わせいただくな、主治医と相談して紹介してもらうなどを考慮してください。

Q26 他にどこで情報が得られますか?

海外の

MPN Research Foundation

(<https://www.mpnresearchfoundation.org/>) や、

MPN Education Foundation

(<https://mpninfo.org/>) 、

MPN Advocacy & Education International

(<https://mpnadvocacy.com/>) 、

Patient Power

(<https://www.patientpower.info/myeloproliferative-neoplasms>) 、

MPN Advocates Network

(<https://www.mpn-advocates.net/>) 、

MPN University.tv

(<https://www.youtube.com/@MPNUniversity>) 、

MPNHub

(<https://mpn-hub.com/>) から情報が得られます。

また、**このホームページ** (<https://mpn-japan.org/index.html>) で多くの情報を発信したいと考えております。分からぬ点や疑問点がありましたら、このホームページをご利用下さい。

ホームページ内ではさらに日本の製薬会社等の提供する資材へのリンクも紹介しています (<https://mpn-japan.org/link>)。

真性赤血球増加症/真性多血症 (PV) Q&A

三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 杉本 由香

① PVはどのような病気ですか？

骨髄増殖性腫瘍の一種で、特に赤血球産生が亢進し、いわゆる「血が濃くなる」病気ですが、白血球数や血小板数の増加を伴うことが多いです。

血栓症を合併しやすく、下肢静脈血栓症や脳梗塞、心筋梗塞などの血栓症が最初の症状となることもあります。血栓症予防のための治療が PV 治療の基本となります。

② PVはどこに分類されますか？

血液腫瘍としては、PV は血液幹細胞がクローニング性に増殖する骨髄増殖性腫瘍に分類されます。赤血球増加症としては、血液中の液体成分が少なくなるために見かけ上の赤血球量が多くなるストレス性多血症のような「相対的赤血球増加症」ではなく、本当に赤血球量が多い「絶対的赤血球増加症」に分類されます。PV は「絶対的赤血球増加症」の中でも赤血球が生体の調節機構のコントロールを逸脱してどんどん増加してしまう「一次性赤血球増加症」であり、赤血球を増やすホルモンであるエリスロポエチン濃度は低下していることが多いです。「二次性赤血球増加症」も「絶対的赤血球増加症」ですが、血中の高いエリスロポエチン濃度によって反応性に赤血球が多く産生されて赤血球量が多くなるという点が PV と異なります。

③ PVはどれくらい発症していますか？

診断時の年齢中央値は 60 歳代で、やや男性に多いと言われています。PV の年間発症率は年齢とともに増加し、人口 10 万人あたり 0.01-5.87 人と幅があると言われています。日本では欧米と比較して発症率は低いと考えられています。



Q4 PVの原因は何ですか？

通常、赤血球量はエリスロポエチン（赤血球造血に関わるホルモン）などの働きにより適正範囲内にコントロールされています。エリスロポエチンが結合して赤血球造血のシグナルを細胞内に伝達する受容体のシグナル伝達の際に必要なタンパクである JAK2 に異常が起こることで、このシグナル伝達のブレーキが効かなくなり、アクセルのみが踏みこまれるため、赤血球がどんどん増殖してしまいます。PV の 98% 以上とほとんどの症例に JAK2 タンパクを作製する際の鋳型である JAK2 遺伝子の変異が認められます。

Q5 PVの症状や合併症について教えてください。

血が濃くなり、血液粘稠度が増加することによる様々な症状が出現します。よく認められる症状としては頭痛、めまい、視覚異常、感覚異常、皮膚搔痒症、肢端紅痛症（足や手が赤くなり、焼けつくような痛みが起こる）や痛風などがあります。

合併症としては高血圧症や深在性静脈血栓症、心筋梗塞、脳梗塞などの静脈、動脈血栓症などがあります。

Q6 PVはどのように診断されますか？

2017 年に刊行された WHO 分類では、大基準は 1. ヘモグロビン増加（男性 : >16.5 g/dL, 女性 : >16.0 g/dL）、ヘマトクリット増加（男性 : >49%, 女性 : >48%）、または循環赤血球量増加（平均予測正常値より 25% 増加）があること、2. 骨髄生検で三系統の血球増加を伴う過形成髄であること、3. JAK2V617F または JAK2 exon 12 変異が存在すること、小基準は血清エリスロポエチン値が正常範囲以下であること、とされています。このうち、大基準 3 つ、または大基準の最初の 2 つと小基準を満たした場合に真性多血症と診断されます。2008 年の WHO 分類とは異なり、基本的には PV の診断に骨髄生検が必須となりました。

WHO 分類 2022 においても、臨床上、ほぼ使用されることのない循環赤血球量増加の記載が省略されただけで、診断基準に大きな変更はありません。

Q7 PVの合併症の原因は何ですか？

血栓症が最も多くみられる合併症ですが、ヘマトクリット値が上昇するこ

とによる血液過粘稠(血液が濃くなり、ドロドロになること)、増加した血小板同士または血小板と白血球の相互作用による凝集塊の形成、赤血球と血管内皮細胞との相互作用などが血栓症と関連していると言われています。

また、血小板数が 100 万 / μ l を超えるなど血小板增多が目立つ症例では出血傾向が認められることがあります、これは、増加した血小板による吸着や、活性化した血小板による蛋白分解亢進によって、フォン・ヴィレブランド因子という血小板粘着時に血小板とコラーゲンの間を埋める糊のような働きをする血漿中の糖タンパクの活性が低下し、後天性フォン・ヴィレブランド症候群という出血しやすい病態になるためと考えられています。

肝臓や脾臓の腫大は通常は成人では骨髓でのみ行われる造血が肝臓や脾臓で行われる(髓外造血)ためです。

⑧ どのようにして合併症のリスクを減らしたらよいでしょうか?

合併症として最も多い血栓症を減らすために、糖尿病や脂質異常症、高血圧症、肥満などの状態の十分な管理を行うことが推奨されています。また、喫煙は、PV の患者さんで動脈血栓症のリスクとなることが報告されていますので、禁煙をすることはとても重要です。

⑨ PVの初期治療はどのようにされますか?

まず、血栓症のリスクを減らすため、血液のドロドロ状態を改善させる目的で、1 回 200 ~ 400 cc の瀉血(献血と同じ量です)を月に 1 ~ 2 回のペースで行います。高齢者や心血管障害がある PV 患者さんでは、循環動態が急激に変化しないように 100 ~ 200 cc 程度の少量の瀉血を頻回に行なうこともあります。

⑩ PVの初期治療の後は、どのような治療をしますか?

血栓症の低リスク群(年齢 < 60 歳、かつ血栓症の既往がない)の患者さんに対しては、瀉血に加えて出血傾向が危惧されない状態であれば低用量アスピリンの内服をすすめます。高リスク群(年齢 \geq 60 歳、または血栓症の既往がある)の患者さんに対しては、上記に加えて抗腫瘍薬による細胞減少療法をすすめます。細胞減少療法の第一選択はヒドロキシカルバミド(ヒドロキシウレア、商品名:ハイドレア)ですが、既存治療が効果不十分または不適当な患者さんには 2015 年にルキソリチニブ(商品名:ジャカビ)が、2023 年にはロペグインターフェロン アルファー 2b(商品名:

ベスレミ)が、保険適応となりました。瀉血や抗腫瘍薬でヘマトクリット値を45%未満にコントロールすると、45-50%にコントロールをした場合と比較して心血管イベントや血栓症の発症率を低下させることができると報告されており、一般的にはPVの患者さんではヘマトクリット値を45%未満にコントロールするようにします。

Q11 瀉血は危険ですか？

瀉血は献血と同様の処置なので、一般的に危険性は少ないと考えられます。場合により、瀉血後に500mLの脱水予防のための点滴を行うこともあります。通常、瀉血後に経口補水液(OS-1経口補水液やアクエリアス経口補水液などが市販されています)などで水分をしっかり補給してもらうようにしています。

Q12 瀉血後の症状を軽減するために患者ができることがありますか？

瀉血した量の血液分だけ出血したのと同じ状態ですので、脱水にならないように瀉血後に経口補水液(Q11で前述)などでしっかり水分を補うことが重要です。

Q13 瀉血が唯一の治療法ですか？

ヘマトクリット値を低下させ、血栓症を予防するという点において、最も簡単、かつ安全に行えるという点では唯一ですが、ヘマトクリット値に加えて白血球数、血小板数も正常化させ、血栓予防を行うためには他に抗腫瘍薬による細胞減少療法もあります。また、禁忌でない限り、低用量アスピリンなどによる抗血栓療法も血栓リスクに関わらず用いられます。

Q14 瀉血後に鉄欠乏がある場合にはどうしたらよいですか？

瀉血には物理的に血を抜くことで血液粘稠度を低下させ、血液ドロドロの状態を改善させる即効性があります。また、瀉血は人工的に出血させていることと同様ですから、赤血球を作るために体が必要とする鉄を枯渇させ、鉄欠乏状態を作り、新しい赤血球がつくられにくくして血を薄くする目的もあります。400mLの瀉血で200～400mgの鉄が除去されると言われています。鉄欠乏にすること自体が瀉血の目的でもありますので、鉄欠乏があっても鉄を補充したりすることはなく、そのまま様子を見ます。

鉄欠乏による Q15 のような自覚症状が強い場合には瀉血不耐容と判断し、細胞減少療法が開始となる場合もあります。

⑩ Q15 鉄欠乏の状態は患者の体にどのような影響を与えますか？

鉄は体内で酸素を運搬するほか、ブドウ糖からエネルギーを生み出すために重要な役割を担ったり、酵素の成分として活性酸素から体を守ったりする働きも担っています。鉄が不足すると、疲れやすくなったり、イライラしたり、頭痛を起こしやすくなるなどの症状が出ることがあります。

⑪ Q16 PVでは、鉄分の多い食品は控えたほうが良いですか？

Q14 にも記載したように、瀉血の目的の一つは鉄欠乏状態を作り、赤血球の産生を抑制することです。そのため、瀉血をしている PV 患者さんは少なくとも鉄分の多い食品は控えたほうが良いと思われます。

⑫ Q17 治療選択肢には瀉血以外にどのようなものがありますか？

PV 治療のゴールは血栓症や出血症状の予防と自覚症状の改善、二次性骨髄線維症や二次性白血病への移行を減らすことです。血栓症予防や自覚症状改善のための抗血小板療法としては低用量アスピリンの内服があります。また、瀉血以外にヘマトクリット値を低下させ、血栓症や出血症状の予防、自覚症状の改善を目的とする細胞減少療法としては抗腫瘍薬の投与があります。一般的に第一選択はヒドロキシカルバミド（ヒドロキシウレア、商品名：ハイドレア）ですが、ヒドロキシカルバミドが副作用で服用できなかつたり、効果が十分でなかつたりする患者さんにはルキソリチニブ（商品名：ジャカビ）やロペグインターフェロン アルファー 2b（商品名：ベスレミ）を使用することもあります。

そのほか、ズルファン（商品名：マブリン）の服用やラニムスチン（商品名：サイメリン）の点滴を行うこともあります。妊娠中の患者さんにはインターフェロン製剤の使用がすすめられます（ロペグインターフェロン アルファー 2b 以外のインターフェロン製剤は保険適応外）。PV の患者



さんで細胞減少療法によって JAK2 V617F アレルバーデン値が減少した場合には血栓症発症のリスクが低減する可能性に加え、二次性骨髄線維症や二次性白血病への病型移行が減るかもしれないというデータが蓄積しつつあります。

⑩ 18 ヒドロキシカルバミドについて教えてください。

代謝拮抗薬に分類される内服の抗がん剤（商品名：ハイドレア）です。2022年に発表されたわが国の大規模調査の結果ではPV患者さんの約半数で処方されていると報告されています。赤血球数のみならず、白血球数や血小板数も低下させます。元々は慢性骨髄性白血病に保険適応がありましたが、2013年にPVとETにも正式に適応拡大されました。脾臓の縮小効果もあるので、MFに使用されることもあります。二次発がんに関しては、ヒドロキシカルバミド単独で服用した場合にはあまり心配はないと言われています。

発売元の製薬会社で用意した冊子がありますので、ご参照ください。

『ハイドレア[®]カプセルを服用される患者さまへ』

http://www.clinigen.co.jp/medical/pdf/hydrea_guide_20231106.pdf

監修：医療法人財団 順和会 赤坂山王メディカルセンター

予防医学センター 畠 清彦先生

クリニックン株式会社 2023年11月作成

⑩ 19 患者はどのくらいの期間ヒドロキシカルバミドや その他の薬を使用しなければならないですか？

基本的にはヒドロキシカルバミドなどの薬はずっと使用し続けることになりますが、くすりの量はその時の血球数によって主治医が調節します。通常、毎日服用することが多いですが、血球数によっては数日おきに内服するだけで血球数のコントロールが可能な場合もあります。インターフェロンを5年以上使用し、血球数が少なくとも2年間正常化し、JAK2V617Fアレルバーデンも10%未満と低値になり、疾患進行や血栓症の出現、症

状の悪化がない場合には、インターフェロンを中止してみても血球数が正常範囲内で落ち着いている可能性が高い、という専門家の意見もあります。

Q20 ヒドロキシカルバミドやルキソリチニブを服用していたり、ロペグインターフェロン アルファー 2b を皮下注射しても瀉血を行わなければならないですか？また、細胞減少療法と瀉血の併用は可能なのでしょうか？

ヒドロキシカルバミドやルキソリチニブ、ロペグインターフェロン アルファー 2b で細胞減少療法を行った場合、ヘマトクリット値が低下し、瀉血が必要なくなることも多いですが、細胞減少療法だけでヘマトクリット値のコントロールが難しい場合は瀉血を同時にを行うこともあります、いずれの細胞減少療法も瀉血との併用は可能で、投与と同日であっても行えます。

Q21 ヒドロキシカルバミドには脾臓縮小効果がありますか？

40% 程度に脾臓の縮小効果が見られますが、持続する割合は 15% 程度です。脾臓縮小効果はルキソリチニブ（商品名：ジャカビ）の方がヒドロキシカルバミド（商品名：ハイドレア）より優れています。

Q22 脾腫があり、わき腹や左背中上部に鈍痛がある場合は運動してもよいですか？安静にした方がよいですか？

脾腫があり、左脇腹に強い痛みがあった場合には脾梗塞の可能性がありますが、脾梗塞の痛みは鈍痛ではありません。強い痛みがあった場合には、MRI や CT などの画像検査で脾梗塞を診断できますので、主治医に相談してください。脾臓が大きい場合には外傷性の脾破裂を起こす可能性がありますので、脾臓に直接圧力がかかるような過激な運動は避け、転倒にも注意しましょう。鈍痛程度で運動によって痛みが増強しないのであれば、軽い運動は特に問題ありません。

Q23 PVの妊娠、出産については可能ですか？可能な場合どのようなリスクがありますか？

若年女性の PV 患者さんの割合は少なく、10 万人に 0.3 人以下と言われており、PV 患者さんの妊娠、出産に関してのデータは多くはありません。妊娠、出産は可能ですが、流産、早産、死産、胎盤早期剥離、低体重

児出生や、母親の妊娠高血圧腎症や下肢静脈血栓症、肺梗塞などの血栓症のリスクが報告されています。妊娠、出産時は血液内科医と産婦人科医との連携が必要になりますので、血液内科専門医のいる病院での出産をおすすめします。妊娠、出産を希望される PV 患者さんはあらかじめ血液内科の主治医の先生と相談してください。

Q24 PV 患者にとってインターフェロンは良い治療薬・選択肢ですか？

インターフェロンは抗がん薬ではないので二次発がんのリスクがなく、また、胎盤通過性がないので催奇形性もありません。若い患者さんや妊娠希望の患者さんにも比較的安全に使用することができるという点では良い治療薬・選択肢です。インターフェロンは血球数をコントロールできるだけでなく、JAK2V617F アレルバーデン値 (JAK2 変異率) を低下させたり、骨髄線維化のリスクや致死率を低下させたりできるという報告もあります。ただし、Q26 のような副作用が認められ、使用継続ができない場合があることや、ロペグインターフェロン アルファー 2b(商品名：ベスレミ) 以外は日本では保険適応がなく、使用にあたっては自費での負担になるという問題点もあります。ロペグインターフェロン アルファー 2b も添付文書上は動物実験で流産などが認められていることから、妊婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与をすること、との記載があります。使用に際しては血液内科主治医とご相談ください。

Q25 インターフェロンはどのように投与されますか？

通常のインターフェロンは皮下注射と筋肉注射が可能ですが、通常、皮下注射を連日または週 3 回行います。自己注射も可能です。インターフェロンの血中濃度が長時間維持されるペグインターフェロンは週 1 回の皮下注射です。どちらも現時点では日本では保険適応がなく、使用にあたっては自費での負担になります。ロペグインターフェロン アルファー 2b(商品名：ベスレミ) は一般的に2週間に 1 回の皮下注射で開始しますが、数年間など長期に使用していると、6 から 8 週に 1 回程度の皮下注射で血球数を正常範囲にコントロールすることが可能となる場合もあります。自己注射と長期処方が 2024 年 6 月から可能となりました。

Q26 インターフェロンの副作用は何ですか？

通常のインターフェロンの副作用としてはインフルエンザ様症状（発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、関節痛、全身倦怠感など）や食欲不振、脱毛、甲状腺機能異常、うつ状態、視力障害、糖尿病などがあります。

ペグインターフェロンやロペグインターフェロン アルファー 2b ではこれらの副作用は通常のインターフェロンより軽いと言われます。日本人の第二相臨床試験で最も多かった副作用は脱毛で、約半数の患者さんに認められましたが、ウイッグは必要とならない、軽度のものが多かったと報告されています。

Q27 注射以外のインターフェロンはありますか？

残念ながら現時点ではありません。

Q28 イマチニブ(商品名:グリベック)はPVに有効ですか？

一部の症例でヘマトクリットを低下させ、瀉血の必要回数を減少させ、白血球数や血小板数の低下が認められたりすると報告されていますが、JAK2V617F のアレルバーデンは低下させないとされています。PV 患者さんへの保険適応はありませんし、臨床的にはあまり有用でないと考えられています。

Q29 2023年に発売されたロペグインターフェロン アルファー 2bについて教えてください。

ロペグインターフェロン アルファ 2b(ベスレミ)という新しい長時間作用型のモノペグ化プロリンインターフェロンは 2-4 週間に 1 回の皮下注射で良いという新しいインターフェロン製剤です。なおかつ純度が高いので Q26 に挙げたような副作用が通常のインターフェロンに比べると非常に少なくなっています。欧米で行われたヒドロキシカルバミドとの比較試験では JAK2 V617F のアレルバーデン値を高率に有意に低下させ、副作用に関してもヒドロキシカルバミドと同程度しか認められませんでした。また、5年間にわたり長期に使用すると、ヒドロキシカルバミド内服患者さんを含んだコントロール群と比



較して血球数が正常化し、瀉血も不要であった患者さんの割合が増え、JAK2V617F のアレルバーデン値もコントロール群より低下し、疾患進行、血栓症、死亡のイベントがより少なかった、と報告されています。日本でも 2023 年 6 月から保険で使用できるようになり、2024 年 6 月からは自己注射と長期処方が可能となりました。日本人におけるロペグインターフェロン アルファ 2b の第二相試験の結果、治療開始後 9 ヶ月目と 12 ヶ月目に瀉血なしで血液学的完全奏効が継続した症例は 8 例 / 29 例 (27.6%) であり、52 週時点での JAK2 アレルバーデン値は平均 19.2% 減少していました。日本人での安全性について過去の欧米のデータと比較して新しい副作用は確認されておらず、脱毛が 55.2%、全身倦怠感が 27.6%、インフルエンザ様症状が 27.6% に認められたものの、その程度は重篤ではありませんでした。

Q30 PVは、必ず何年か先には、骨髄線維症に移行しますか？

PV の患者さんが MF に移行する率は 12-21% と言われており、全ての患者さんが必ず MF に移行するわけではありません。MF に移行するリスクとしては罹病期間が長いこと、診断時の年齢 (60 歳以上)、白血球数 (15,000/ μ L 以上)、脾腫があること、JAK2V617F のアレルバーデン値が高いこと、血清 LDH 値が高値であること、骨髄に細網線維の増生があることなどが報告されています。

2005 年から 2018 年に診断された 596 例の日本人の PV を対象にした後方視的研究では、二次性骨髄線維化のリスクは 10 年で 7.7% に及ぶと報告されています。この日本からの報告では、単変量解析では心血管リスクや染色体異常、ヒドロキシカルバミドによる細胞減少療法が骨髄線維化のリスクになりうるという結果になりましたが、多変量解析ではいずれもリスク因子にはなりませんでした。この研究では骨髄での細網線維の増生や JAK2 V617F のアレルバーデン値に関してはデータが集積されておらず、これらがリスク因子になりうるかどうか解析されていないことにも注意が必要です。

Q31 ET から PV に移行した場合は、MF や AML に移行しやすいのですか？

ET から PV へ移行した場合に MF や AML への移行が高まるというデー

タはありません。ただし、ET より PV の方が JAK2V617F のアレルバーデン値が高いと言われており、また PV の中で JAK2V617F のアレルバーデン値が高い症例は MF に移行しやすいと報告されています。保険適応の問題はありますが、経時的に JAK2V617F のアレルバーデン値を測定することで MF への移行を予測できる可能性があります。AML に移行しやすいリスクとしては年齢が 70 歳を超えており、アルキル化剤を使用している、白血球增多、染色体異常、脾腫、ヒドロキシカルバミド抵抗性、ASXL1、TP53 などのパッセンジャー変異の存在などがあります。

Q32 PV から、骨髄線維症にならないようにするためにには、 JAK2 遺伝子の変異率を下げなければなりませんか？ 変異率を下げる薬は、ジャカビだけでしょうか？

PV 患者さんの MF 移行リスクとして、診断時の年齢 (60 歳以上)、白血球数 (15,000 / μ L 以上)、脾腫があること、血清 LDH 値が高値であること、骨髄に細網線維の増生があることなどの他、JAK2V617F のアレルバーデン値が高いことが報告されています。

ヒドロキシカルバミドに抵抗性または不耐容の PV に対するルキソリチニブと最良治療群との比較第二相試験である MAJIC-PV 試験の結果、治療法に関わらず、JAK2V617F のアレルバーデン値が減少した患者さんでは二次性の骨髄線維化も含む疾患進行や血栓症発症が減少し、生命予後も改善されました。よって、JAK2 遺伝子の変異率を下げる骨髄線維症になりにくい可能性があります。

ヒドロキシカルバミド (商品名ハイドレア) は一時的に JAK2V617F のアレルバーデン値をある程度減少させることはありますが、それが継続することは少ないと報告されています。

ルキソリチニブ (商品名ジャカビ) は JAK2V617F のアレルバーデン値を低下させると報告されています。JAK2V617F のアレルバーデン値は、脾腫を伴う PV が対象の RESPONSE 試験ではベースラインから平均 38% (256 週) 減少、脾腫がない PV が対象の RESPONSE-2 試験では中央値 53% (ベースライン) から 27% (234 週) へ減少していると報告されています。

また、JAK2V617F のアレルバーデン値はインターフェロンやペグイ

ンターフェロン、ロペグインターフェロン アルファー 2b (商品名ベスレミ) でも低下すると言われており、インターフェロン製剤で線維化などを含む骨髄所見が改善することも報告されてきています。例えば、PV の患者さんにロペグインターフェロン アルファー 2b を長期間使用すると (CONTINUATION-PV 試験)、JAK2V617F のアレルバーデン中央値は 37.3% (ベースライン) から 8.5% (60 ヶ月) まで減少し、ルキソリチニブの MAJIC-PV の結果と同様に、治療内容に関わらず、JAK2 V617F のアレルバーデン値が低減した患者さんの方が疾患進行、血栓症、死亡のイベントがより少なかった、という結果が報告されています。

Q33 ジャカビ服用中の注意事項を教えて下さい。

免疫抑制作用がありますので、感染症（帯状疱疹、尿路感染、B 型肝炎ウイルスの再活性化、結核など）に注意をする必要があります。熱が出る、皮膚がピリピリ痛い、排尿時に痛みがある、咳、痰が良くならないなど感染症を疑うような症状が出た時は主治医に連絡しましょう。

また、ジャカビは急に服用を中止すると、全身倦怠感や微熱など服用前にみられた症状が強く出ることがあり、これを離脱症候群と呼びます。ジャカビの服薬を中止する際は徐々に減量するか、ステロイドを併用することが必要な場合がありますので、自己判断で服薬を中止することはせず、必ず主治医に相談しましょう。

COVID-19 に感染時もジャカビを中止した患者さんの方が生命予後不良であったという報告があります。

Q34 ジャカビの副作用に貧血や太るとあります が、その副作用時の対処法を教えてください。

PV の患者さんではジャカビの貧血の副作用がヘマトクリット値を低下させ、血栓症を予防する治療効果につながるため、貧血に関しては問題となることはあまりないかもしれません。MF 患者さんではジャカビ服用後3ヶ月目くらいから徐々に貧血は改善する傾向があり、蛋白同化ステロイドホルモンやエリスロポエチン製剤を使用することもありますが、日常生活に支障をきたすような貧血の場合は赤血球輸血で対応している場合が多いです。

ジャカビの副作用の肥満に関しては、MF に対する臨床試験で 5% 以上

に認められました。ほとんどの場合、治療を始めた時の体重から2割程度の体重増加にとどまっていますが、それ以上体重が増加する場合には主治医に相談してください。ジャカビの減量や休薬、中止を行う場合もありますが、基本的には栄養指導を受け、カロリー制限を行ったり、定期的な運動を行ったりするなど、生活スタイルの修正をすることで対処をします。

Q35 ジャカビ服用中に別のがんが発覚した場合、治療(手術、治療薬)に制限等有りますか？

これに関しては正確なデータがあるわけではありませんが、手術をするというだけでジャカビを中止する必要はないと言われています。しかし、ジャカビは内服薬しかありませんので、しばらく薬剤の服用ができない胃や腸など消化管の手術をする際には、離脱症候群 (Q33 参照) を予防するため、手術の 1 週間ほど前からジャカビを徐々に減量、中止する必要があります。

服用薬に関しては、CYP3A4 (シトクロム P450 の分子の一つであり、重要な薬物代謝酵素の一つ) 阻害薬や誘導薬が併用されることで、ジャカビの血中濃度が上昇したり、低下したりするため、ジャカビの効果に影響を与える可能性があり、注意をする必要があります。CYP3A4 阻害薬として代表的なものにクラリスロマイシンやシプロフロキサシンなどの抗生素質やジルチアゼムなどの降圧薬、シメチジンなどの制酸薬があります。また、CYP3A4 誘導薬として代表的なものにリファンピシンという抗結核薬やフェニトインという抗てんかん薬などがあります。

Q36 骨髄移植は考慮した方が良いですか？

PV から二次性骨髄線維症や二次性白血病に移行した場合には、65 歳以下などの移植可能年齢であれば、造血幹細胞移植を考慮する必要がありますが、そうではない PV の患者さんに対しては現時点では血栓症の予防が治療の第一であり、造血幹細胞移植が考慮されることはありません。

Q37 PVの痒みやその他の症状に対して患者は何ができますか？

PV に対する痒みに対しては、ジャカビが有効であるとされています。また、抗ヒスタミン薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) なども用いられます。PV 患者さん自身が痒みに対してできることとしては、入

浴時に皮膚を強くこすりすぎずにやさしく洗ったり、保湿効果の高いクリームを皮膚に塗ったりすることなどがあります。

Q38 PVのJAK2 V617Fアレルバーデン値はどのくらいですか？

欧米からの報告では平均 50% くらいですが、日本からの報告では平均 70% 台とやや高いです。

Q39 PVはアスピリンを服用した方が良いですか？

PV 患者さんでは低用量アスピリンが出血のリスクを増加させずに有意に心血管イベントや血栓症のリスクを低下させることができることが証明されているので、一般的には服用した方が良いです。ただし、血小板数が 100万/ μ L 以上など、後天性フォン・ヴィレブランド症候群による出血傾向が懸念される PV 患者さんではフォン・ヴィレブランド因子活性を測定し、20-30% 未満で出血傾向があるようなら、アスピリンの使用は控えます。このような場合には抗腫瘍薬による細胞減少療法により血小板数が低下し、フォン・ヴィレブランド因子活性が 20-30% 以上に上昇してから低用量アスピリンの服用を開始します。

Q40 2024年1月現在、PV患者が新規に参加できる治験は日本で行われていますか？

jRCT という日本の臨床研究等提出・公開システムを参考にすると、現在、PV 患者さんが新規に参加できる治験は日本ではありません。



本態性血小板血症(ET) Q&A

鳥取県立中央病院 血液内科 橋本 由徳

① ETはどのような病気ですか？

造血幹細胞に異常が生じて、おもに血小板が異常に増加する血液の病気で、骨髄増殖性腫瘍のひとつに含まれます。必要な検査を行ってほかの骨髄増殖性腫瘍を除外する必要があります。病気が進行すると、血管内で血のかたまり（血栓）ができやすくなり、同時に血液を止める働き（止血機構）の異常も加わり出血をきたしやすくなります。脳梗塞や心筋梗塞、脳出血など重篤な合併症を引き起こすこともあります。

② ETはがんですか？

がん（悪性腫瘍）ではありませんが、自律的に血小板が増加する病気で、骨髄増殖性腫瘍のひとつに含まれます。まれに、骨髄で線維（コラーゲン）が増加し血液産生が低下する骨髄線維症や、血液の“がん（悪性腫瘍）”である急性白血病へ移行することがあります。

③ ETの原因は何ですか？

JAK2V617F遺伝子変異や MPL遺伝子変異、CALR遺伝子変異といった造血幹細胞の増殖に重要な役割を果たす遺伝子に異常が起こることで、血液細胞を作るシグナルが常に活性化した状態にあることが原因と考えられています。しかしながら、なぜその遺伝子異常が起こるのかについては十分に分かっていません。

④ ETはどのように診断されますか？

診断には世界中で広く用いられている世界保健機構（WHO）の診断基準や国際コンセンサス分類を用いて確定診断を行います。45万/ μ L以上の血小板増加が持続すること、骨髄生検を行って血小板のもととなる大型の成熟した巨核球が増えていること、前述の遺伝子異常（Q3を御覧ください）を認めることが診断に必要です。また、血液細胞が二次的に増加する病態と区別する必要があります。

Q5 どのようにして一次性と二次性の血小板增多を鑑別しますか？

一次性とは、造血幹細胞の増殖に重要な役割を果たす遺伝子に異常が生じ、自律的に血小板が増加している場合を指します。一方、二次性とは、他に原因があつて反応性に血小板が増加している場合を指します。その区別には遺伝子異常に着目します。二次性は遺伝子異常がありませんので、前述の3つの遺伝子異常（Q3を御覧ください）がある場合（ETと診断される方の80-90%に遺伝子異常を認めます）は区別が容易です。残りの10-20%は、骨髄生検所見などを参考にして慎重に二次性と鑑別することとなります。

Q6 本態性血小板血症(ET)の他の呼び方はありますか？

特発性血小板血症、特発性血小板増加症などと呼ばれることがありますが、本態性血小板血症が最も一般的で統一すべきと考えます。

Q7 ETは治癒しますか？

現時点では残念ながら治癒が証明された治療法はなく、治療の目標は血栓症や出血などの合併症、骨髄線維症や急性白血病への移行を予防することにあります。しかしながら、最近、前述の遺伝子異常を改善させる可能性のある薬が報告されています。現在国内では使用ができませんが、今後情報の蓄積に期待が寄せられています。

Q8 予想される寿命はどのくらいですか？

寿命は一般の方とほぼ同じと考えられていますが、血栓症や出血などの合併症が生じると生活の質が著しく低下する場合があります。その合併症が起こり得る危険性をしっかり評価することが重要です。

Q9 ETはどのくらい発症していますか？まれな疾患ですか？

わが国における正確なデータはありませんが、海外のデータによると、1年間の発症者数は人口10万人あたり2人程度と推測され、比較的まれな病気といえます。男女比は1:1～2とやや女性に多く、診断時の平均年齢は60歳代ですが、10-20%の患者は若年者であり注意が必要です。

Q10 ETは血小板数が増加するだけですか？

おもに血小板数が増加しますが、遺伝子変異によっては白血球数やヘ

モグロビン値なども増加する場合があります。ヘモグロビン値が増加し、WHO の診断基準において真性赤血球増加症 / 真性多血症 (PV) の基準を満たすと、血小板数に関わらず PV と診断されます。

⑩ 血小板数が増加したら危険ですか？

一般的に血小板数が 100-150 万 / μL 以上になると、止血機構に異常をきたし出血しやすい状態となります。海外の報告では、血小板数が 100 万 / μL 以下でも止血機構に異常をきたす場合があり、止血および凝固調節に関わる検査項目の測定が望ましいとされています。

⑪ ET の治療法について教えてください。

血栓症低リスク群（年齢が 60 歳未満かつ血栓症の既往なし）では定期的な経過観察を行います。低リスク群でも、JAK2 V617F 遺伝子変異がある、または心血管リスク因子（現在喫煙をしている、高血圧、脂質異常、糖尿病）がある場合は、低用量アスピリンの内服を考慮します。CALR 遺伝子変異陽性例では、アスピリンにより血栓症リスクは低下せず逆に出血リスクが増加したとする後方視的な研究があります。血栓症高リスク群（年齢が 60 歳以上あるいは血栓症の既往あり）では、血栓症を予防するため低用量アスピリンの投与と細胞減少療法を行います。国内で使用可能な細胞減少療法には、ヒドロキシカルバミド（商品名：ハイドレア）やアナグレリド（商品名：アグリリン）等があります。欧州では、アナグレリドは第二選択薬の位置づけですが若年の方を中心に広く使用されており、わが国では初回治療から使用することができます。

⑫ アナグレリドについて教えてください。

商品名はアグリリンです（製造販売元：武田薬品工業株式会社）。アグリリンは、血小板を造る巨核球の成熟や血小板を放出する過程を抑制して血小板を減らす薬です。この薬は抗がん薬ではないため、薬による遺伝子への影響（白血病などを誘発する可能性）は認められていません。少しづつ投与量を増やしていく、目標とする血小板数へ調整します。2014 年に行われた国内での臨床試験において日本人で多く認められた副作用は、貧血、頭痛、動悸、下痢、末梢性浮腫などで、その程度は軽度もしくは中等度であったと報告されています。2022 年にアナグレリドの市販後調査の結果がまとめられ、安全性は許容範囲内であり血小板減少効果が示

されました。

Q14 骨髄生検は必要ですか？それはどのようなものですか？

骨髄検査には「骨髄穿刺」と「骨髄生検」があります。腰からおしりにかけてある大きな骨（腸骨）に針を刺して、注射器で骨髄液を吸引する方法を「骨髄穿刺」といいます。他方、もう少し太い針を刺して、骨組織を含む造血組織をちぎり取つてくる方法を「骨髄生検」といいます。骨髄の線維化が強い場合は、骨髄液の吸引が困難なことがありますとドライタップと呼ばれています。ETの診断には、骨髄中の細胞密度や線維化の程度を調べる必要があります、骨髄生検が必須です。特に「骨髄生検」は痛みを伴う検査ですが、適切な診断を行うため検査にご協力をお願い致します。

Q15 ETではどのような症状が出るのでしょうか？

診断時期によっても異なり、例えば健康診断などで偶然見つかった場合は症状がないこともあります、徐々にさまざまな症状がみられるようになります。細い動脈に血栓が形成されると、頭痛、めまい、耳鳴り、手足の先端部分の発赤やヒリヒリしたような痛みなどがみられます（肢端紅痛症）。全身の症状としては、体のだるさ、集中力・活動性の低下、微熱、寝汗などの症状がみられることがあります。また血小板を処理する脾臓という臓器が腫れて（脾腫）、おなかが張ったり、食欲が低下したり、腹部の不快感などを生じる場合があります。血栓症を併発しますと、それに関連した症状がみられます（脳梗塞であればしゃべりにくさや半身麻痺など）。

Q16 閉経したら、ホルモン補充療法を受けられますか？

ホルモン補充療法は肝臓の組織を刺激して血液を固まりやすくさせるため、静脈血栓塞栓症の危険性が高まることが報告されています。閉経後の症状にもありますが、ET患者さんは一般的に受けないほうが安全といえます。専門医にご相談ください。

Q17 治療を開始するに当たり、その基準は何ですか？

年齢が60歳未満かつ血栓症の既往がない方で、JAK2 V617F 遺伝子変異がある、または心血管リスク因子（喫煙、高血圧、脂質異常、糖尿病）がある場合は、低用量アスピリンの内服を考慮します。年齢が60歳以上あるいは血栓症の既往がある方は血栓症の高リスクとなり、血栓症を予防するため低用量アスピリンの投与と細胞減少療法を行います（Q12）

を御覧ください)。また、血小板が著しく増加し止血機構に異常をきたしている場合や、細胞増殖が著しい場合、ET に関連した全身症状がコントロール不良の場合は細胞減少療法を実施あるいは考慮します。

⑩⑩ ETの患者は何が原因で亡くなりますか?

おもに脳梗塞や心筋梗塞などの血栓性合併症や脳出血などの出血性合併症ですが、一部の患者さんでは骨髄線維症や急性白血病へ移行し、それらが死亡原因となることがあります。最近のわが国の研究では、出血性合併症による死亡が多いことが報告されており注意が必要と考えます。

⑩⑪ 病気の変化または進行の兆候を示す症状などありますか?

貧血の進行による動悸や息切れ、脾腫による腹部の不快感などが現れた場合は注意が必要です。そのほか、血液検査によってヘモグロビン値の低下、白血球数の増加、「LD(H)」という項目の上昇、通常は骨髄中にしか存在しない幼弱な細胞を認めた場合、画像検査によって実際に脾臓が大きくなっている場合などは、骨髄線維症や白血病への移行が疑われます。その場合は、適宜骨髄生検を行って骨髄の状態を評価する必要があります。

⑩⑫ ETの子供は大人とは違った反応をしますか?

起こり得る症状は基本的に大人と同じと考えます (Q15 を御覧ください)。しかし子供の ET は非常にまれで、まとまった報告がありません。

⑩⑬ 小児ET患者に対し、骨髄移植は治療選択肢に入りますか?

選択肢には入らないと考えます。ただし子供の ET は非常にまれで、まとまった報告がありません。大人と比較し血栓性・出血性合併症は少ないとされていますが、そのリスク分類も明確ではありません。一般的なリスク分類で考えると



高リスク群となる例は限られ、細胞減少療法でコントロールできるとする報告があります。

Q22 あざや血栓を引き起こす原因は何ですか？

血小板が異常に増加すると、止血機構に異常をきたし出血しやすい状態となりあざができやすくなります。前述のように血小板数が 100 万 / μ L 以下でも止血機構に異常をきたす場合があり、止血および凝固調節に関する検査項目の測定が望ましいとされています (Q11 を御覧ください)。血栓のできる機序に関してはいろいろな報告がありますが、活発化した血液細胞から放出されるサイトカインという生体防御機構に重要な役割を果たす物質によって血小板が集まって固まる作用が増強したり、増殖した血小板と白血球が互いに作用し合ってかたまりをつくったりすることが報告されています。

Q23 足が腫れているのですが、どうしたらよいでしょうか？

原因としては深部静脈血栓症や肢端紅痛症、アナグレリドなどで治療中であれば末梢性浮腫などが考えられます。片足あるいは両足が腫れているのか、痛みを伴っているのかも重要な情報です。深部静脈血栓症では、足の腫れのほか、痛みや熱感、発赤などを伴う場合があります。その血栓が肺へ行く血管に詰まると、肺塞栓症 (エコノミークラス症候群) を引き起こし、命にかかわる状態となることがありますので注意が必要です。抗凝固療法や血栓溶解療法、場合によってはカテーテル治療などを行います。肢端紅痛症は血栓によって細い動脈が詰まることによって発症します。ET 患者さんに生じる肢端紅痛症は左右対称ではないことが多い、手足の先端部分の発赤やヒリヒリ・チクチクしたような痛み、熱感、紅斑、腫脹などが起こります。アスピリンが良く効く場合が多いです。アナグレリドなどで治療中の場合は、まれに末梢性浮腫や心不全を起こすことがありますのでかかりつけ医にご相談ください。

Q24 ETは骨髄線維症や急性白血病に移行しますか？

近年報告された日本人のデータでは、骨髄線維症へ 5.8% (10 年累積)、急性白血病へ 1.5% (10 年累積)、別の報告では両方合わせて 8% 程度移行すると報告されています。海外の報告では骨髄線維症へ約 3%、急性白血病へ 1 ~ 5% 程度と報告されています。骨髄線維症や白血病へ移

行する危険因子として、高齢、白血球数の増加、貧血、診断からの経過期間が長い、血小板数が多いことなどが報告されています。また最近の報告では、JAK2V617Fアレルバーデン値 (JAK2 変異率) が高いことや特殊な遺伝子変異 (エピゲノムに関連する遺伝子変異) があると移行しやすくなるとされています。移行が疑われる場合、適宜骨髄生検を行って骨髄の状態を評価する必要があります。

Q25 ET患者が日常生活で気を付けることはありますか？

必要な治療を適切に行うことのほか、心血管リスク因子（現在喫煙をしている、高血圧、脂質異常、糖尿病）を除去することが重要です。これらの病気を合併しないよう、食生活に気を付け（Q26を御覧ください）、適度な運動に心がけてください（Q27を御覧ください）。特に喫煙により血栓症が発症するリスクがさらに高まるとされていますので、現在喫煙されている方は禁煙が必要です。ご自身で止めることができなければ、主治医に相談し、禁煙外来を紹介していただくこともひとつ的方法です。

Q26 食生活の中でできるだけ摂取した方がよい食品群はありますか？

高血圧症、脂質異常症、糖尿病にならないことが肝要です。特定の食品を摂取する必要はなく、間食を避け、バランスのよい食生活を心がけてください。治療のためフルファリンなどの薬を内服されていなければ、納豆などを食べてはいけないということはありません。

Q27 疲労感や体力低下を感じた時、体に負担をかけずに毎日続けられることはありますか？

前述の食生活の改善のほか、適度（30分程度）なウォーキングや軽いジョギングなどがお勧めです。たくさんの汗をかくと脱水状態になりますので水分補給をこまめに行ってください。膝や体調が悪い場合はかかりつけ医にご相談ください。

Q28 ETで妊娠を希望する場合に気を付けることは何ですか？

妊娠・出産を考えられる場合、まずはかかりつけの血液内科医に相談をしてください。妊娠中に血小板が増加した場合の治療方針について検討が必要で、薬の投与が可能な施設かどうかご確認ください。細胞減少療

法として、ヒドロキシカルバミドを内服中の場合、男女ともに避妊が勧められます。アナグレリドについてはデータが十分ではありませんが、内服中の場合、少なくとも女性は避妊が望ましいと考えます。また仮に妊娠された場合、ヒドロキシカルバミドは中止が必要です。アナグレリドは、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対しては、治療による有益性が危険性を上回る場合のみ投与を考慮しますが、原則中止したほうがよいと思います。ヒドロキシカルバミドは、男女を問わず妊娠を希望する3-6か月前に中止が望ましく、その間はインターフェロン α の投与が考慮されます(保険適用外)。アナグレリドに関しても、妊娠を希望する場合は原則中止し、その間はインターフェロン α の投与が考慮されます(保険適用外)。詳しくは「MPNと妊娠・妊孕性 Q & A」をご覧ください。

Q29 ETで出産の際に気を付けることは何ですか?

妊娠初期の自然流産、また妊娠後期の子宮内胎児死亡や死産が一般的の妊婦と比較し高いことが報告されています。妊娠喪失リスクに関して、一般的にいわれている血栓症の高リスク因子のほか、妊娠関連合併症が報告されています。専門家の意見をまとめた管理指針はありますが、国内では保険適用外の薬もあり、適切な治療方針は確立されていません。血液専門医、ハイリスク妊娠に対応できる産婦人科のある病院で管理していただいたほうがよいと思います。詳しくは「MPNと妊娠・妊孕性 Q & A」をご覧ください。



骨髓線維症(MF) Q&A

愛媛大学医学部 血液内科 竹中 克斗

① MFはどのような病気ですか？

骨髓線維症は、骨の中の骨髓組織に線維化を生じる病気で、造血幹細胞（すべての血液細胞を造る大元の細胞）に遺伝子異常が生じて発症する原発性骨髓線維症と、他の病気に伴って生じる二次性骨髓線維症に分けられます。

原発性骨髓線維症では、造血幹細胞に、JAK2 遺伝子、MPL 遺伝子、CALR 遺伝子などの遺伝子変異が生じ、骨髓の中で、巨核球（血小板を造る細胞）や顆粒球系の細胞が増殖し、これらの細胞から放出されたサイトカインによって、骨髓の線維芽細胞が増殖し、細網線維や膠原線維が産生されて、骨髓の線維化が進行します。骨髓の線維化が進むと、骨髓での血液産生が低下し、骨髓以外での造血（髄外造血）がすすんで、脾臓で血液を産生するようになるため、脾臓が腫れて大きくなってきます。徐々に、貧血や血小板減少が進み、白血球は増加していきます。また、産生されたサイトカインによって倦怠感、微熱、寝汗、体重減少、皮膚のかゆみなどの全身症状が現れてきます。最終的には、急性白血病への移行や感染症、出血などにより命に関わってくる病気です。

二次性骨髓線維症は、多くは、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髓異形成症候群などの血液疾患に続発してみられる病気です。

② MFはどのように診断されますか？

骨髓線維症は、たまたま他の病気で病院を受診した際に、貧血や血液検査値の異常をきっかけに診断されることが多い病気です。骨髓線維症では、骨髓が線維化しているため、通常の骨髓検査（骨髓穿刺）では、骨髓液が吸引できないため、骨髓の線維化を確認するためには、骨髓生検で、骨髓組織の一部を採取する必要があります。現在の診断基準では、骨髓の線維化の程度も確認し、JAK2 遺伝子、MPL 遺伝子、CALR 遺伝子のいずれかの遺伝子変異を証明して、骨髓線維症の診断に至ります。診断に際しては、骨髓の線維化を来すような他の血液腫瘍の存在がないことを

確認することも重要です。

③ 骨髄生検をした方がよいのはなぜですか？

骨髄線維症の診断には骨髄の線維化の存在とその程度を確認する必要があります。通常行われる骨髄穿刺は、骨髄中の血液を吸引する検査になりますが、骨髄線維症では、骨髄が線維化しているため、骨髄液が吸引できない場合が多く、正確な骨髄の評価ができないのです。骨髄生検では、生検針という器具を用いて骨髄の組織の一部を切り取って採取してくるため、骨髄組織の構造や線維化の程度を知ることができます。このため、診断には、骨髄生検検査はどうしても必要な検査なのです。

④ 疾患のステージはどのようにになっていますか？

骨髄線維症は、まだ線維化が初期の前線維化期骨髄線維症と、線維化が進行した骨髄線維症に分けることができますが、いわゆるステージというものはありません。しかし、今後の経過を予測する国際予後スコアリングシステム (IPSS) というものは作られていて、全身症状（体重減少、寝汗、発熱）、年齢、ヘモグロビン濃度、白血球数、末梢血芽球の5つの項目が評価に用いられます。評価項目は同じですが、ヘモグロビン濃度を重視したスコアリングシステム (DIPSS) というものもあります。これらのスコアリングシステムを用いて、低リスク群、中間-1リスク群、中間-2リスク群、高リスク群に分類して、診断時からどのくらい生きられるか（あくまでも平均ですが）を予測することができます。DIPSS や、さらに、血小板数、輸血の必要性や、骨髄染色体検査の結果を加えた DIPSS-plus は、現時点からどのくらい生きられるかを予測したもので、最近ではこのスコアリングシステムを用いることが多く、JAK2 阻害薬や造血細胞移植などの治療を検討する上で重要な指標になります。

⑤ MFではどのような症状が出るのでしょうか？

脾腫による腹部膨満感、発熱、盗汗（寝汗）、体重減少、搔痒感（かゆみ）、骨痛、易疲労感（疲れやすい）などがあります。

⑥ MFの予後について教えてください。

骨髄線維症の予後（患者さんの今後の経過）は、急性白血病への移行、白血球減少による感染症、血小板減少による出血などによって大きく影響されます。予後を推測するシステムにはいくつかありますが、Q4 にも記

載していますが、全身症状、年齢、ヘモグロビン濃度、白血球数、末梢血芽球の5つの項目に加えて、血小板数、赤血球輸血の必要性、骨髓染色体の結果を併せて評価する国際予後スコアリングシステム DIPSS-plus というものがあります。点数によって低リスク群、中間リスク-1群、中間リスク-2群、高リスク群の4群に分類されます。国内のデータでは、低リスク群は18.6年、中間リスク-1群では10.7年、中間リスク-2群では3.7年、高リスク群では2.2年の生存期間（中央値）と予想されます。したがって中間リスク-2群や高リスク群で年齢が70歳以下の患者さんは造血細胞移植を積極的に考える必要があります。

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のホームページ

<http://zoketsushogaihan.umin.jp/resources.html>

にアクセスすると詳細が書いてあります。

⑦ MFの治療法について教えてください。

治療法には根治療法と対症療法があります。根治療法とは病気を完全に治すことを目的に行う治療のことで、造血細胞移植がそれに相当します。造血細胞移植は、65歳～70歳くらいまでの方で、移植に耐えられる全身状態のよい方、移植のための造血幹細胞ドナー（提供者）がおられる方が対象になります。対症療法では、貧血に対する輸血、蛋白同化ホルモンやエリスロポエチン、JAK2阻害薬が用いられます。JAK2阻害薬は、脾臓の縮小や、全身症状の改善に有効で、生存期間の延長も報告されています。その他には、脾腫に対する抗腫瘍薬の内服薬や脾臓摘出、放射線照射などがあります。

⑧ 日本で保険承認されているJAK2阻害薬について 教えてください。

ルキソリニチニブ（商品名ジャカビ）が日本で保険承認されています。適応疾患は、骨髓線維症と既存治療が効果不十分または不適当な真性赤血球増加症です。骨髓線維症は、原発性骨髓線維症、真性赤血球増加症や本態性血小板血症から移行した二次性骨髓線維症を含みます。これまでの臨床試験では、IPSSで中間-2リスク以上、脾腫5cm以上の患者さんを対象に、ルキソリチニブが投与され、脾腫の改善、発熱、全身倦怠感、体

重減少、活動性の低下などの全身症状の改善がみられ、最近の報告では、生存率改善も報告されています。その後の臨床試験では、血小板数がやや少ない患者さん(血小板数が5万/ μ L以上)や脾腫が進行していない患者さんでも有効性が示されています。また、中間-1リスクでも、脾腫や全身症状の改善がみられることがわかっています。最近の報告では、診断から12ヶ月以内にルキソリチニブを開始した方が予後が改善する可能性が報告されています。主な副作用は、貧血と血小板減少で、免疫機能低下のため、投与中は、結核、B型肝炎の再活性化、帯状疱疹などを含め日和見感染症に注意が必要です。ただ、多数例の解析では、ルキソリチニブ治療中は帯状疱疹のリスクは増加したものの、感染症全体のリスクの増加は認められなかったと報告されています。

多くの報告で、ルキソリチニブによる生存期間の改善が報告されています。一方、疾患の進行や有害事象により、ルキソリチニブの継続率は、3年で約50%とされています。海外では、ルキソリチニブに新規薬剤を追加したり、ルキソリチニブ以外のいくつかのJAK2阻害薬について臨床試験が行われており、今後、ルキソリチニブに加えて新しい選択肢が増えるかもしれません。

また、2024年6月にルキソリチニブに加えて、JAK1/JAK2/アクチビンA受容体1型阻害薬モメロチニブ(商品名オムジャラ)が保険承認されています。適応疾患は、原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症で、中間-1リスク以上、症状がある、脾腫5cm以上、ヘモグロビン濃度<10g/dLなどとなっています。ルキソリチニブとの比較試験では、全身症状の改善割合はルキソリチニブに対して非劣性は示されませんでしたが、脾腫の改善効果は同等で、赤血球輸血の非依存の割合は優っていました。ルキソリチニブといずれを最初に用いるべきかは、今の時点では明らかではありません。

⑨ ルキソリチニブやモメロチニブを服用し始めるタイミングは どういう場合でしょうか?

一般的には、予後予測分類で中間-2リスク以上の患者さんと、脾腫や全身症状を有する低リスク群・中間-1リスクの患者さんが対象になります。Q8にも記載していますが、ルキソリチニブでは、疾患

が進行してから開始するよりも、診断から12ヶ月以内に開始した方が、予後の改善が得られる可能性が報告されています。造血細胞移植を検討している場合は、移植時期との兼ね合いを考える必要があり、主治医の先生とよく相談する必要があります。モメロチニブについても、ほぼ同様と考えられます。

⑩ JAK2変異が陰性の場合にJAK2阻害薬は、どれ位有効でしょうか？

JAK2変異以外の変異でも最終的にはJAK2の経路が活性化されるので、JAK2変異陰性の方もJAK阻害薬はJAK2変異陽性例と同程度に有効です。

⑪ MFの患者で脾腫がない場合は、ルキソリチニブ/モメロチニブを服用する必要はないでしょうか。

ルキソリチニブは脾腫だけでなく、全身症状の改善にも有効です。脾腫がなくても、発熱、寝汗、体重減少、搔痒感(かゆみ)、全身倦怠感(だるい)などがあり、生活の質(QOL)の低下を認める場合にはルキソリチニブは効果的です。ただし、脾腫のない患者さんでも、症状の改善が得られることはわかっていますが、生存期間の延長が得られるかどうかは証明されていません。

⑫ JAK2遺伝子変異陽性、アレルバーデン値100%でルキソリチニブを服用しても脾臓が縮小しない場合にはどのような原因が考えられますか？

骨髓線維症の場合にはルキソリチニブによって経過中35%の脾臓容積縮小率を示すのは約50%の患者さんです。骨髓線維症と診断されてからルキソリチニブ投与開始までの期間が2年以内の方が、ルキソリチニブの効果が得られやすいということが言われています。また、脾臓容積の大きい方(左肋骨弓下10cm以上)の方はルキソリチニブが効きにくいと言われています。

⑬ ヒドロキシウレア、ルキソリチニブ/モメロチニブで骨髓の線維化を抑制できますか？

残念ながら、ヒドロキシウレアやルキソリチニブ/モメロチニブで線維化を防ぐことはできません。可能性があるとすればインターフェロンです。

インターフェロンによって早期の線維化が改善したという報告はあります。海外では臨床試験が行われていますが、まだ、その結果については報告されていません。

⑩⑯ 治療薬による白血病への移行のリスクについて教えてください。

抗腫瘍薬の種類によって白血病を誘発する頻度は異なります。骨髄線維症のデータではありませんが、真性赤血球増加症ではヒドロキシカルバミド(ヒドロキシウレア、商品名:ハイドレア)では急性白血病への移行率は4%ですが、ブスルファン(商品名:マブリン)などのヒドロキシウレア以外の抗腫瘍薬の急性白血病への移行率は12%、抗腫瘍薬を複数使用するとその頻度は17%に上昇すると報告されています。患者さんの多くに使用されているヒドロキシウレアは白血病を誘発する危険性は低いとされています。欧米のデータなのであくまでも参考ですが、急性白血病に移行しやすいのは「末梢血の芽球の割合が3%以上」、または「血小板数が10万/ μL 未満」と報告されています。

⑩⑯ 芽球は薬でコントロール可能ですか？

芽球の割合が少ない場合は、何もしなくても増減を繰り返すことがあります、いったん、芽球が増加し始めると、抗がん剤以外にはコントロールはできません。

⑩⑯ 医学的に初期のMFでペグインターフェロンは使用できますか？

現在保険適用外なので、使用することはできません。初期(早期)の骨髄線維症に使用して貧血や線維化の改善や脾臓容積の縮小を認めたとの報告はあります。

⑩⑯ 造血細胞移植の役割について教えてください。

骨髄線維症を根本的に治す(根治)ためには現時点では造血細胞移植が唯一の治療法です。前述のいずれかの予後予測分類において中間-2～高リスク群に該当、あるいは、中間-1リスク群でも、予後不良染色体など白血病への移行リスクの高い患者さんは、積極的に造血細胞移植を考えた方が良いでしょう。造血細胞移植は、年齢、体の状態、造血細胞



の提供者(ドナー)、ドナーとのHLA(ヒト白血球抗原)の適合度によって、移植時期や、移植方法を検討する必要があるため、造血細胞移植を考える場合は、早めに主治医との相談が必要です。

⑩ 造血細胞移植の前にルキソリチニブ/モメロチニブは使った方がよいですか?

これまでの報告では、移植前にルキソリチニブを使用することにより、脾腫の改善が得られた患者さんでは、生存や再発率の改善が見られる傾向が示されています。そのほかに、全身状態の改善による治療関連死亡の減少や、脾腫の縮小による生着不全の減少などが期待されますが、まだ、効果としてははっきりとは証明されていません。モメロチニブではまだはっきりとしたデータはありません。

⑪ 造血細胞移植は何歳くらいまで可能ですか?

原則は65歳までです。施設によりますが、全身状態が良ければさらに上の年齢層(70歳くらい)まで行う可能性があります。病気の状態や、合併症の状態を含めて判断する必要があります。

⑫ MFで骨髄移植後の再発率を教えてください。

骨髄線維症に対する骨髄移植では、移植した造血幹細胞は患者さんの骨髄に生着できない生着不全が10%程度みられます。骨髄線維症に対する移植治療後の再発の確率は正確にはわかりませんが、一般的には、治療関連死亡が30~50%と高く、全生存率は30~60%です。

⑬ 輸血は血液検査値がどのくらいになると考慮しますか?

慢性貧血に対する輸血の目安は一般にヘモグロビン濃度が7g/dLが輸血を行う目安とされていますが、ヘモグロビン濃度がどのくらいに下がつたら貧血症状(階段の昇り降りで息切れがする、頭痛、動悸、耳鳴りなど)が出るかについては個人差がありますし、仕事の内容(事務仕事などの軽労働なのか運動量の激しい仕事なのか)によっても大きく異なりますので、一律に決めるることは難しく、一般には症状に合わせて輸血を行うことが多いかと思います。

⑭ セカンドオピニオンはどの時点で受診した方がいいですか?

いつでも可能ですが、治療方針を決定する場合、特に造血細胞移植を

受けるかどうかを決める際に、ご希望があれば、セカンドオピニオン外来を受診しても良いでしょう。

Q23 できるだけ運動はした方がよいですか？

年齢に応じた適度な運動はこの病気に限らず必要なことですが、貧血による心臓への負担、血小板減少による出血の危険性、さらには腫大した脾臓を強打することによる脾臓破裂の危険性などを考慮すると、患者さん全員にできるだけ運動はした方が良いとは言えません。骨髄線維症による全身症状で倦怠感が強い場合には、安静がよい場合もあります。どのような運動がよいか、どの程度の運動量が適当か、主治医とご相談ください。

Q24 発熱した時はどうすればよいですか？

骨髄線維症の病気自体でも 37°C台の発熱や発汗はみられることがよくあります。しかし、特に普段から好中球（白血球の一種）が極端に少ない（500 個 / μL 未満）患者さんで、悪寒(寒気)や戦慄(ふるえ)、38°C以上の発熱が生じている場合には感染症の可能性があり、治療が必要ですので必ず主治医に連絡を取り、適切な治療（抗菌療法）を受けてください。自己判断は危険です。特に、ルキソリチニブを服用中は、免疫機能低下のため、日和見感染を合併し、発熱することがあります。前もって、主治医の先生と発熱時の対応について相談しておかれることをおすすめします。

Q25 体重減少は診断時から何パーセント減で報告した方が良いですか？

原則半年で 10%ですが、急激な体重減少や、徐々に体重減少が進む場合は、は主治医に報告してください。

Q26 白血球が異常に下がったとき、日常生活で気をつける事、食生活で気をつける事はありますか？

感染予防することが重要です。日常生活では入浴・シャワーで身体を清潔に保つようにします。皮膚は感染防御の重要なバリアなので、皮膚に傷をつけないよう、注意してください。怪我をしたら、消毒し、細菌が体内に侵入しないよう適切な処置を受けてください。人ごみは避け、外出時にはマスクを着用しましょう。好中球が 500 / μL 未満の場合には刺身や生肉、生卵などはやめましょう。食材は食前によく加熱し、生の果物や野菜は十

分に洗浄してからなるべくすぐ食べるようにしてください。

Q27 免疫力が下がったら、身体にどのような影響を与えますか？ また、防御法はありますか？

免疫力が低下すると、細菌や真菌（カビの一種）、ウイルスに感染しやすくなります。感染症にかかると発熱や感冒（かぜ）症状、下痢などの症状がみられることがあります。感染症の予防で、ご自身で気をつけることは、手洗い（排泄時や食事前、帰宅後に流水と石けんで丁寧に洗浄）、うがい、人ごみを避けること、外出時のマスク着用などです。

Q28 血栓症のリスクを減らすには、どうすれば良いですか？

この病気も本態性血小板血症と同様の頻度（10%程度）で血栓症を起こします。血栓症のリスク因子は血栓症の既往（過去に同じように血栓症をおこしたことがある）ですが、静脈血栓症に限って言えば、外科手術やホルモン療法なども関係すると言われています。血栓症を予防するには心血管危険因子（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、肥満、喫煙など）を減らす努力も必要です。

Q29 アスピリンを服用した方が良いですか？

血小板が多い場合には、血栓症のリスクが高くなるため、アスピリンの投与を考慮します。ただし、真性赤血球増加症や本態性血小板血症と異なり、血小板数が正常であればアスピリンを服用する必要はありません。

希少なタイプのMPN Q&A

山梨大学医学部 血液・腫瘍内科 桐戸 敬太

Q1 希少なタイプのMPNとはどのような病気ですか？

MPN の中で、PV, ET および MF は国内でも年間に 100~1000 人程度の発症があります。これに対して、年間の発症人数が 100 人に満たないタイプを、便宜的に希少な MPN と呼ぶことが多いです。

② 希少なタイプのMPNにはどのようなものがありますか？

慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、分類不能型MPNなどがこのグループに含まれています。また、MPNと骨髄異形成症候群の双方の性質を持つ病気のうち、非特定型慢性骨髄性白血病、環状鉄芽球と血小板増加を伴うMDS/MPNもこのグループとして考えることが多いです。

③ 希少なタイプのMPNの診断はどのように行うのですか？

WHO分類(2022年版)に従うことが一般的です。血液検査結果、骨髄穿刺／生検の病理診断が重要ですが、最近ではいくつかのタイプの病気に特徴的にみられる遺伝子異常が明らかとなり、その結果も診断に活用されています。

④ 希少なタイプのMPNではどのような遺伝子異常を調べるのでしょうか？

慢性好中球性白血病では、CSF3Rという遺伝子に高率に異常を認めることが明らかとなっています。このため、慢性好中球性白血病の診断においては、この遺伝子の変異を調べることが重要です。環状鉄芽球と血小板増加を伴うMDS/MPNでは、SF3B1という遺伝子の異常が診断の手がかりになります。また、この疾患ではJAK2 V617F変異を認めることが多いため、JAK2遺伝子の異常を調べることも大切です。

⑤ 希少なタイプのMPNについての治療はどのように行われるのでしょうか？

慢性好中球性白血病に対しては、ルキソリチニブ(商品名 ジャカビ)が有効とする報告もあり、海外では臨床試験で検討がなされています。(日本では保険適応外です。)

環状鉄芽球と血小板増加を伴うMDS/MPNに伴う貧血に対しては、レナリドマイド(商品名 レブラミド)が有効であったとの症例報告があります。ただし、日本国内では保険適応外です。

同種造血幹細胞移植も治療手段の一つです。ただし、どのような場合にこの治療をうけるべきかを予測する方法が確立されていないため、主治医とよく話し合って考える必要があります。

MPNと妊娠・妊孕性 Q&A

順天堂大学医学部附属順天堂医院 血液内科 枝廣 陽子

① 妊娠希望の場合は、どうすればいいですか？

妊娠希望の場合には、血液内科の主治医の先生とあらかじめよくご相談ください。特に、細胞減少療法(ヒドロキシカルバミドやアナグレリドの内服)を行っている高リスクの患者さんでは、お薬の変更について相談が必要です。

妊娠中も比較的安全に使えるお薬として、海外ではインターフェロン α が推奨されていますが、日本では、本態性血小板血症(ET)に対して、保険適用となっているインターフェロン α はありません。一方、真性多血症(PV)に対しては、ロペゾインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)（商品名：ベスレミ）が2023年に保険適応となりました。

ヒドロキシカルバミドを内服している場合には、胎児に奇形が起こる可能性があるため、治療薬の中止が必要です。また、内服中止後も、一定期間（3～6ヶ月）あけてから妊娠する必要があります。アナグレリドについても、動物実験で胎児に影響を与えることが報告されているため、内服したまでの妊娠はお勧めできません。一定期間（3ヶ月）あけてからの妊娠が望れます。ただし、これらの治療薬を中止するリスクもあるため、必ず主治医と相談し自己中断は避けてください。

② 男性でも、パートナーが妊娠希望の場合には 注意が必要ですか？

男性でも、ヒドロキシカルバミドを内服している場合には胎児に影響を与える可能性が報告されており、避妊が必要です。内服中止後も、一定期間あけてからの妊娠が望れます。また、精子の数が減少することも言われています。

アナグレリドについては、男性の生殖機能に影響を与えるという報告はありません。

③ 妊娠・出産におけるリスクは高いですか？

MPNの患者さんの妊娠・出産では、流産率、血栓症や出血のリスクが、

通常の妊娠・出産よりも高くなっています。母体、胎児の両方にリスクがあります（妊娠高血圧症、低出生体重児など）。特に、流産の既往、血栓症や出血の既往、血小板数が $150\text{万}/\mu\text{L}$ を超える場合には、高リスクとされています。また、JAK2V617F 変異がある場合も、リスクが高いと言われています。

④ 妊娠した場合の治療はどうすればいいですか？

日本では、まだ一般的な治療指針が決まっていないため、血液内科の主治医の先生とよくご相談ください。血栓症のリスクを下げるために、妊娠中はアスピリンの内服、ヘパリンの皮下注射が勧められます。分娩後も血栓症のリスクが高いため、6週間程度のヘパリンの投与が望まれます。また、高リスクの場合（Q3で言及）にはインターフェロン α による治療が海外のガイドラインでは勧められています。

⑤ インターフェロン α の治療はどのように行われますか？

インターフェロン α を使うかどうかは、主治医の先生とよくご相談ください。日本の添付文書では、いずれのインターフェロン α も、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ妊婦に投与することとされています。使用例としては、製品名：スミフェロン \circledR 300万単位を週3回、ご自身で腹部や大腿部に皮下注射する方法があります。血球数をみながら、一回量を600万単位に増やしたり、投与回数を増やしたりして調節します。PVの患者さんに対しても、ETの患者さんに対しても保険適用外のため自費診療となり、スミフェロン \circledR 300万単位は1本あたり14,007円（2025年1月時点）であり、300万単位を週3回投与した場合には、薬代のみで月170,000円程度かかります。妊婦へのベスレミ \circledR の投与については、まだ報告例が限られています。



血液検査項目解説：順天堂大学医学部 血液内科 小松則夫
山梨大学医学部 血液・腫瘍内科 桐戸敬太

| 血液検査項目 | 解説 |
|------------------|---|
| WBC | 白血球数のことです。白血球は血液中の成分で異物から体を守る働きがあり、その増減で血液の病気や細菌の感染などを判断します。急性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓増殖性腫瘍、感染症などで増加し、再生不良性貧血や骨髓異形成症候群などで低下します。 |
| RBC | 赤血球数のことです。赤血球は酸素を体中に運ぶ働きをします。貧血や赤血球増加症があるなどを調べます。赤血球数が少ない状態を貧血、赤血球数が多い状態を赤血球増加症といいます。 |
| HGB | ヘモグロビン濃度のことです。ヘモグロビンは酸素と結合する色素蛋白で赤芽球の中で合成されています。ヘモグロビン濃度が低下した状態を貧血、ヘモグロビン濃度が増加した状態を赤血球増加症といいます。 |
| HCT | ヘマトクリットと呼びます。血液中の赤血球の容積を示す値で貧血などの目安になります。PVではHCT45%未満を保つことを治療の目標とします。 |
| 赤血球形態 (奇形赤血球) | 正常赤血球の形態から逸脱した赤血球を奇形赤血球と一括し、これらが目立つ場合を奇形赤血球症といいます。様々な奇形赤血球があり、例えば球状赤血球は先天性球状赤血球症や自己免疫性溶血性貧血でみられ、標的赤血球はサラセニアでみられます。涙滴(状)赤血球は骨髓線維症でみられます。 |
| MCV | 平均赤血球容積で、赤血球一個の平均の大きさを表します。ビタミンB12欠乏性貧血や抗がん化学療法でDNA合成障害が生じた時にMCVが高値となります。一方、鉄欠乏性貧血では低下します。PVで瀉血を繰り返した場合にも低下します。一方、ハイドレアを服用されている場合には大きな値となるこ |

| | |
|-------------------------|--|
| | とが一般的です。 |
| MCH | 平均赤血球色素量で、赤血球一個に含まれる平均のヘモグロビンの量を表します。 鉄欠乏性貧血や慢性炎症に伴う貧血で低下し、ビタミン B12 欠乏性貧血や葉酸欠乏性貧血で高値となります。 |
| MCHC | 平均赤血球色素濃度で、赤血球一個に含まれる平均のヘモグロビンの濃度を表します。 鉄欠乏性貧血では低下します。高値になることはあまりありませんが、二次性多血症、ストレス多血症、PV などで高くなることがあります。 |
| PLT | 血小板数のことです。少なくなると出血しやすくなります。本態性血小板血症では増加し、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などで低下します。 |
| LDH | LDH (乳酸脱水素酵素) は、逸脱酵素と言って細胞が壊れる時に血液中に出てきます。LDH は肝臓、赤血球、筋肉、悪性腫瘍などにありますので、肝炎などで肝臓が悪くなった場合、赤血球が溶血などで壊れた場合、心臓の筋肉が溶ける心筋梗塞の場合、そしてがん細胞のように増殖が盛んな場合などに LDH 値が高くなります。 |
| Blast | Blast とは芽球とも呼んで、形態学的にもっとも幼若な血液細胞のことを指します。「白血病細胞である可能性が高い細胞」を意味することが多く、芽球の比率が末梢血あるいは骨髄血に 20% 以上になると急性白血病と診断します。末梢血に芽球や赤芽球（若い赤血球）が出現することを白赤芽球症と呼びますが、これは骨髄線維症を疑う重要な所見です。 |
| 多染性赤血球 / 網(状)赤血球 | 多染性赤血球とはやや大型で成熟赤血球より青みの強い赤血球のことで、骨髄から産生されて間もない赤血球です。別名、網(状)赤血球とも言います。↗ |

| | |
|------------------|---|
| 多染性赤血球 / 網(状)赤血球 | 多染性赤血球が減少している場合には骨髓で赤血球を作る能力が低下していることを意味します。 |
| 大小不同 | 大小不同とは赤血球大小不同症といい、赤血球の大きさがふぞろいになり、正常より大きいものや、小さいものが多数出現する現象を言います。鉄欠乏性貧血など、高度の貧血などの病的状態でみられます。 |
| 赤芽球 | 赤芽球とは骨髓中にある赤血球の若い細胞で、最も未熟な前赤芽球から好塩基性赤芽球、多染性赤芽球、正染性赤芽球の順で成熟し、脱核（核が抜けること）して末梢血に出てきます。これが網赤血球で、24時間で成熟赤血球になります。 |
| 骨髓球 | 骨髓球とは白血球の未熟な細胞のひとつです。骨髓中の血液幹細胞（血液の種）から成熟（成長）して血液中の細胞成分である白血球（好中球、好酸球、好塩基球、单球、リンパ球）や赤血球、血小板が作られます。その成熟の過程でみられる細胞に骨髓球というものがあります。血液細胞としてはまだ未成熟なので、正常では血液中には出てきません。骨髓球が血液中でみられた場合には白血病などの血液疾患、感染症、癌の骨髓転移などの可能性があります。 |
| 大型・巨大血小板 | 大型血小板とは正常な血小板（直径 2～3 μm 程度）よりも大きい血小板（4 μm 以上）を言います。なかでも赤血球サイズ（約 8 μm）を超えるものを巨大血小板と呼びます。巨大血小板の増加は、血小板回転が亢進する場合（特発性血小板減少性紫斑病や播種性血管内凝固症候群など、血小板の過剰な破壊に伴って多数の幼若な血小板の産生がみられる時）、慢性骨髓性白血病や ET など、巨核球での分離膜異常による血小板新生不全による場合、Bernard-Soulier 症候群や May-Hegglin 異常症など、遺伝性の血液疾患でみられます。疾患の重症度とは特に関係しません。 |

| | |
|---|---|
| 凝固検査 | 凝固因子は、作用する場所により、内因系、外因系そして共通系に分けられます。内因系因子は、血管内の内皮細胞が傷ついてコラーゲン線維などと接触することによってゆっくりと凝固が進行する場合に関わります。外因系因子は、ケガをして血管が破れた時など、大量に組織液が混ざった時に速やかに凝固が進行する際に働きます。共通系因子は、どちらの場合にも必要とされる因子です。以下のPTやAPTTの検査を組み合わせることによって内因系、外因系、共通系のどこに異常があるかを知ることができます。 |
| PT (プロトロンビン時間) | 外因系のスクリーニング検査で、凝固時間(秒)、活性%(正常者に対する活性率)、PT比(凝固時間の正常血漿に対する比率)、PT-INR(国際標準比 International Normalized Ratio)で表します。凝固時間は試薬や装置によって値にバラツキが生じるため、機種間差、施設間差をなくすために考案されたのがPT-INRで、経口抗凝固薬(ワーファリン)治療のモニタリングに利用されています。 |
| APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) | 内因系のスクリーニング検査で、血友病やvon Willebrand病などで延長します。 |
| Fib (フィブリノゲン) | 血液凝固因子の1つで、血液凝固のメカニズムの最終段階でフィブリリンという水に溶けない網状の線維素となり、破れた血管を修復する糊のような働きをします。肝機能障害や播種性血管内凝固症候群(DIC)などで減少し、感染症や炎症などで増加します。 |
| vWF(von Willebrand Factor) フォン・ヴィレブランド因子活性 | vWFは凝固因子の一つであり、血管の壁に傷が生じた場合に、そこに結合します。その後、血管の壁上のvWFに血小板が結合し、止血がおこります。MPNで血小板数が非常に増えている場合(一般には100万/ μ L以上)には、この因子が欠乏することがあり、出血しやすい状態となることがあります。 |

| | |
|---|--|
| vWF(von Willebrand Factor) フォン・ヴィレブランド因子活性 | この vWF が働いているかを検査する項目がフォン・ヴィレブランド因子活性検査です。この値が極端に低い場合（30% 未満となることが一般的）には、出血しやすい状態にあると判断されるため、アスピリンの使用には注意が必要となります。 |
| FDP (フィブリン・フィブリノゲン分解産物) | 血液を固める役割を果たしたフィブリンは、プラスミンという酵素によって処理され、分解されます。この作用を線溶といいますが、この時にできる老廃物が FDP です。 |
| エリスロポエチン値 | 腎臓から産生される造血因子で、赤血球産生の中心的役割を担っている。貧血が生じるとエリスロポエチンの産生が亢進し、赤血球産生が高まる。一方、赤血球増加症が生じるとエリスロポエチンの産生が低下し、赤血球産生が抑えられる。 PV では赤血球が腫瘍性に増加するため、エリスロポエチンの産生が抑制され、血中エリスロポエチン値は低下する。 |
| ANISO | anisocytosis の略で、赤血球大小不同症のことです（大小不同の項を参照してください）。 |
| MICRO | microcytosis の略で、小赤血球症のことです。MCV(MCV の項を参照してください) が低下した状態で、鉄欠乏性貧血やサラセミア、慢性炎症に伴う貧血でみられます。 |
| TIBC (総鉄結合能) | 血液中のトランスフェリン（鉄の運び屋）が鉄と結合できる総鉄量を表しています。そのため、貧血検査として用いられ、鉄欠乏性貧血の場合は高い値を示し、悪性腫瘍や慢性炎症に伴う貧血の場合には低下します。 |
| FER (フェリチン) | 組織鉄を貯蔵し、トランスフェリンとの間に鉄の交換を行い、血清鉄の維持に当たっている。フェリチンは肝細胞、膵臓、骨髄などの網内系細胞のほか、肺や心臓、骨、腸管などほぼ全身に分布している。 |

| | |
|-------------|---|
| FER (フェリチン) | 血清フェリチン濃度は体内貯蔵鉄量とよく相関することが知られており、鉄欠乏性貧血では低下し、赤血球輸血による鉄過剰状態では高値となる。 |
| HFR | 高蛍光網赤血球比率のことです。高蛍光網赤血球は幼若網赤血球で、妊婦の高度貧血で高値傾向があるほか、重症貧血からの回復初期にも従来法の網赤血球より早い時期から増加するとされています。 |
| MFR | 中蛍光網赤血球比率のことです。赤血球產生状態を反映する IRF(網赤血球成熟指数 :Immature Reticrocyte Fraction) は、高蛍光網赤血球比率 (HFR) と中蛍光網赤血球比率 (MFR) の和で算出されますが、脱核直後の網赤血球が末梢血中に多い場合には(赤血球產生が亢進している状態)、IRF が高値になります。 |
| FRC | 破碎赤血球分画のことで、血栓性微小血管障害症の診断などの参考になります。 |
| Bas | 好塩基球のことです。好塩基球の中には沢山の顆粒があり、その顆粒にヘパリンやヒスタミンを持ち、数々のアレルギー反応に関連します。慢性骨髓性白血病で増加します。 |
| Lym | リンパ球免疫反応の中心的な役割をしています。リンパ球数は、感染症、特にウイルス感染、結核などの細菌感染でもリンパ球が増えます。腫瘍では、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、悪性リンパ腫、成人 T 細胞白血病で増加します。一方、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) (エイズの原因ウイルス) による感染など、さまざまな原因によって血液中のリンパ球の数が減少することがあります。また、飢餓状態、強いストレスを受けた時、ステロイド薬を使用している時、癌の化学療法や放射線療法を受けている時などにも、一時的なリンパ球数の減少がみられることがあります。 |

MPN 関連の治験情報

山梨大学血液・腫瘍内科 桐戸 敬太

MPN を対象として、国内・国外で様々な臨床試験が行われています。インターネットで公開されている情報もあり、下記のサイトで検索することが可能です。また、MPN 患者会のホームページでも適宜紹介をしています。

ただし、臨床試験への参加にあたっては、現在の病状やこれまでの治療の内容などにより厳密に規定されています。

このため、実際に参加可能であるかについては、現在の担当医とよく相談を行ってください。

◆ 臨床研究情報ポータルサイト

<https://rctportal.niph.go.jp/s/>

◆ 医薬品情報データベース iyakuSearch

<https://jrct.niph.go.jp/>

◆ NIH U.S. National Library of Medicine Clinical Trials.gov

<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>



裾野市十里木高原

医学顧問のご紹介

代表 (関東甲信越地区) :

山梨大学医学部 血液・腫瘍内科 教授 桐戸 敬太
<https://www.hosp.yamanashi.ac.jp/>
<https://www.yamanashi-hematology.com/>

北海道地区 :

愛育病院 血液内科 副院長 近藤 健
<https://aiiku-hp.or.jp>

東北地区 :

福島県立医科大学附属病院 輸血・移植免疫部 (部長)
医学部 輸血・移植免疫学講座
主任教授 池田 和彦
<http://www.fmu.ac.jp/byoin/index.php>
<https://www.fmu.ac.jp/home/yuketsu>
(セカンドオピニオン担当)
(外勤先) 濱生会福島総合病院 血液内科 毎週火曜日 外来 予約制
<http://www.saisei.ecnet.jp/>

関東甲信越地区 :

国際医療福祉大学成田病院 血液内科
教授 織谷 健司
<https://narita.iuhw.ac.jp/gakubu/igakubu/index.html>

関東甲信越地区：

新潟大学医歯学総合病院 血液内科

特任教授 関 義信

<https://www.nuh.niigata-u.ac.jp/departments>

新潟県立がんセンター新潟病院 臨床部長

<https://www.niigata-cc.jp/>

日本医科大学 血液内科

大学院教授 山口 博樹

<https://www.nms.ac.jp/hosp.html>

順天堂大学医学部附属順天堂医院 血液内科

非常勤講師 枝廣 陽子

<https://www.juntendo.ac.jp/hospital/>

東海地区：

中部大学生命健康科学部 生命医科学科 教授 山本 幸也

藤田医科大学病院 血液内科・化学療法科（月曜午前）

<http://www.fujiita-hu.ac.jp/HOSPITAL1/index.html>

赫和会 杉石病院 内科（木曜午後）

<https://www.sugiishi.or.jp/>

三重大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

准教授 杉本(松本)由香

MPN 専門外来（毎週火曜日午後）

血液内科初診外来（金曜日）

<http://www.hosp.mie-u.ac.jp/>

北陸地区：

金沢大学附属病院 輸血部・准教授 山崎 宏人

<https://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/>

関西地区：

近畿大学医学部 血液・膠原病内科 主任教授 松村 到

<https://www.med.kindai.ac.jp/index.html>

中国・四国地区：

鳥取県立中央病院 血液内科 部長 橋本 由徳

<http://www.pref.tottori.lg.jp/chuoubyouin/>

川崎医科大学 血液内科 准教授 近藤 敏範

<https://h.kawasaki-m.ac.jp/>

愛媛大学医学部附属病院 第一内科 教授 竹中 克斗

愛媛大学医学部附属病院 血液内科 特任教授 山之内 純

<https://www.hsp.ehime-u.ac.jp/>

九州地区：

宮崎大学医学部 内科学講座 血液・糖尿病・内分泌内科学分野
教授 下田 和哉

[http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/
home/hospital/](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/hospital/)





アグリリン(アナグレリド)

MPN/ p.7

MPN Q&A/ p.11, p.15

ET Q&A/ p.34, p.37, p.39

MPNと妊娠・妊孕性 Q&A/ p.50

アスピリン(バイアスピリン)

MPN/ p.6, p.7

MPN Q&A/ p.15

PV Q&A/ p.20, p.21, p.22, p.31

ET Q&A/ p.34, p.35, p.37,

MF Q&A/ p.48

MPNと妊娠・妊孕性 Q&A/ p.51

血液検査項目/ p.56



インターフェロン

MPN Q&A/ p.11

PV Q&A/ p.20, p.22, p.23, p.24, p.25,
p.26, p.27, p.28, p.29

ET Q&A/ p.39

MF Q&A/ p.44, p.45

MPNと妊娠・妊孕性 Q&A/ p.50, p.51



グリベック(イマチニブ)

PV Q&A/ p.26



原発性骨髓線維症(PMF)

MPN/ p.4, p.7, p.8

MPN Q&A/ p.10

MF Q&A/ p.40～p.48



骨髓移植

PV Q&A/ p.30

ET Q&A/ p.36

MF Q&A/ p.46



サイメリン(ラニムスチン)

PV Q&A/ p.22



ジャカビ(ルキソリチニブ)

MPN/ p.6, p.8, p.9

MPN Q&A/ p.11, p.13, p.14, p.15,
p.16

PV Q&A/ p.20, p.22, p.24, p.28, p.29,
p.30

MF Q&A/ p.42, p.49

瀉血

MPN/ p.5, p.6

MPN Q&A/ p.14

PV Q&A/ p.20, p.21, p.22, p.24,
p.26, p.27

血液検査項目/ p.52

真性赤血球增加症(PV)

MPN/ p.4, p.5, p.7

MPN Q&A/ p.10

PV Q&A/ p.18~p.31

ET Q&A/ p.34

MF Q&A/ p.40, p.42, p.45, p.48



セカンドオピニオン

MF Q&A/ p.46, p.47



透析治療

MPN Q&A/ p.15



妊娠

PV Q&A/ p.22, p.24, p.25

ET Q&A/ p.38, p.39,

MPNと妊娠・妊孕性 Q&A/ p.50~
p.51



ハイドレア(ヒドロキシカルバミド)

MPN/ p.6, p.7

MPN Q&A/ p.11, p.13, p.14, p.15

PV Q&A/ p.20, p.22, p.24, p.28,

ET Q&A/ p.34, p.45

MF Q&A/ p.46

MPNと妊娠・妊孕性 Q&A/ p.51,

血液検査項目解説/ p.52



本態性血小板血症(ET)

MPN/ p.4, p.6, p.7

MPN Q&A/ p.10, p.11

ET Q&A/ p.32~p.39

MF Q&A/ p.40, p.42, p.43, p.48

MPNと妊娠・妊孕性 Q&A/ p.50

血液検査項目/ p.53



透析治療

MPN Q&A/ p.15



妊娠

PV Q&A/ p.22, p.24, p.25

ET Q&A/ p.38, p.39,

MPNと妊娠・妊孕性 Q&A/ p.50~
p.51



マブリン散(ブスルファン)

MPN/ p.6, p.7

PV Q&A/ p.22

MF Q&A/ p.45



ワクチン

MPN Q&A/ p.5, p.16



骨髓増殖性腫瘍について

(2025年3月) 第12版

校正・編集・発行代表者：瀧 香織



骨髓増殖性腫瘍患者・家族会 MPN - JAPAN

<http://mpn-japan.org>

<https://www.facebook.com/mpnjapan/>

Copyright 2025 MPN-JAPAN All Rights Reserved.