

# 骨髓線維症

## 診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）

### 骨髓線維症の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ

#### 【責任者】

赤司 浩一 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

#### 【メンバー】

下田 和哉 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野

今村 雅寛 北海道大学大学院医学研究科  
内科学講座血液内科学分野

岡村 孝 久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科部門

大屋敷一馬 東京医科大学内科学第一講座

竹中 克斗 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
特発性造血障害に関する調査研究  
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年）3 月



## 目 次

1 . 定義.....	181
2 . 疫学.....	181
1) 発症率.....	181
2) 好発年齢.....	181
3 . 臨床所見.....	181
1) 臨床症状.....	182
2) 初診時検査成績.....	182
4 . 診断.....	184
1) 診断.....	184
2) 鑑別診断.....	185
5 . 予後.....	185
1) 予後.....	185
2) 予後因子、リスク分類.....	186
6 . 治療.....	188
1) 治療方針.....	188
2) 薬物療法.....	188
(1) 蛋白同化ホルモン.....	188
(2) Melphalan .....	189
(3) IMiDs .....	189
(4) JAK2阻害剤 .....	191
3) 脾臓摘出、放射線照射.....	193
4) 造血幹細胞移植.....	193
(1) 自己末梢血幹細胞移植.....	193
(2) 同種造血幹細胞移植.....	194
(3) 移植時期.....	196
付表	
H16年度修正原発性骨髄線維症の重症度分類 .....	197
参考文献.....	198



## 1. 定義

骨髄線維症は、骨髄に広範な線維化をきたす疾患の総称であり、原因不明の原発性骨髄線維症と、基礎疾患に続発する二次性骨髄線維症に分けられる。

原発性骨髄線維症は、造血幹細胞レベルで生じた遺伝子異常により骨髄中で巨核球と顆粒球系細胞が増殖する骨髄増殖性腫瘍である。増殖した巨核球や単球から産生される種々のサイトカインが骨髄間質細胞に作用し、骨髄の線維化、血管新生および骨硬化、髄外造血による巨脾、無効造血、末梢血での涙滴状赤血球の出現、白赤芽球症などの特徴的な臨床症状を呈する。

二次性骨髄線維症は種々の疾患に続発するが、骨髄異形成症候群、真性多血症、本態性血小板血症などの血液疾患に続発することが多い。

## 2. 疫学

### 1) 発症率

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業（研究代表者 溝口秀昭、小峰光博、小澤敬也）は、日本血液学会認定施設へアンケート調査を行い、1999年から前向きな原発性骨髄線維症の実態調査を行っている。1999年から2009年の11年間に、466例の新規症例の登録があった。これは、北米での発症率（年間10万人に1人）と比較すると少ない値である。

厚生労働省の平成10年度疫学調査班（大野班）の層化無作為抽出法によるアンケート調査によると、発症患者数は1996年が7例、97年が10例、98年が6例であり、これらをもとにしたわが国における原発性骨髄線維症の推定有病者数は480人と推定されている。

### 2) 好発年齢

40歳未満の発症は極めて稀であり、発症年齢の中央値は65歳である。図1に診断時の年齢階層を示す。男女比は1.96：1と、男性に多い。

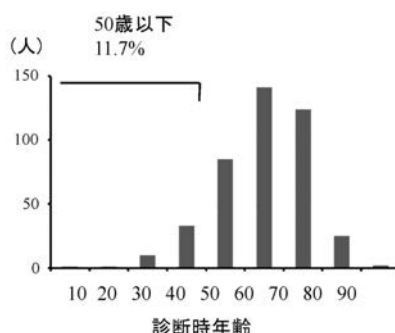


図1 診断時の年齢階層

## 3. 臨床所見

原発性骨髄線維症の基本病態は、骨髄の広範な線維化とそれに伴う髄外造血である。典型的には貧血症状、肝脾腫に伴う腹部症状を主訴に医療機関を受診し、末梢血液検査で涙滴状赤血球、白赤芽球症の所見や、腹部触診、エコー検査で著明な脾腫を認めるとき骨髄線維症を疑われる。骨髄穿刺検査ではdry tapであることがほとんどであり、骨髄生検で骨髄の広範な線維化が認められると診断できる。もちろん、二次性の骨髄線

維症を鑑別する必要がある。

### 1) 臨床症状

約20%の症例は、臨床症状を欠き、偶然の機会に発見されるが、約80%の症例は、診断時に以下に示すような何らかの臨床症状を有している。

#### (1) 貧血様症状

症状のうち最も多いのが動悸、息切れ、倦怠感などの貧血症状である。診断時の患者のうち33%に認められる。

#### (2) 腹部症状

脾腫に伴う腹部膨満感、腹痛などの腹部症状を16%に認める。

#### (3) 出血症状

紫斑、歯肉出血などの出血傾向を3%に認める。

#### (4) 体重減少、発熱、盗汗

6%にこれらの全身症状を認める。

### 2) 初診時検査

原発性骨髄線維症の診断に必要な検査を表1に示す。

#### (1) 末梢血

貧血 Hb 10 g/dL未満の貧血は71%に見られる。

血小板数異常 血小板数10万/ $\mu$ L未満は33%に見られる。一方、12%の症例では50万/ $\mu$ L以上と上昇している。

末梢血塗抹標本検査 赤芽球を87%に、巨大血小板を44%に、涙滴状赤血球を69%に認めている。末梢血にblastが1%以上出現する症例は61%にみられる。

#### (2) 肝脾腫

脾腫を87%に、肝腫大を69%に認める。

#### (3) 骨髄穿刺・生検

骨髄穿刺はdry tapであることがほとんどであるが、骨髄液が得られる場合もあり、生検とならんで行う必要がある。生検では、異型巨核球が目立ち、間質細胞（線維芽細胞や血管内皮細胞）の増加とともに著明な骨髄の線維化や骨硬化がみられる。進行すると造血細胞成分は減少する。

#### (4) 染色体検査

染色体検査は、骨髄がdry tapである時は、末梢血を用いて行う。85%の症例は分裂像が得られる。本邦で発症した原発性骨髄線維症のうち、染色体分析が可能であった258例中104例（40%）に染色体の異常が認められている<sup>1)</sup>。del(20q11q13)、del(13q12q22)、trisomy8が比較的高頻度にみられる異常であるが、それでも全症例の20%程度に出現するにすぎず、また複雑な染色体異常を有する症例もある。骨髄線維症にみられ

る染色体異常は、真性多血症や本態性血小板血症に続発する二次性の骨髄線維症や骨髄異形成症候群においてもみられることから、原発性骨髄線維症の発症と直接関係するとは考え難く、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄異形成症候群などとの生物学的相似性を示すものと思われる。

#### (5) JAK 2 変異、MPL 変異

原発性骨髄線維症の約半数の症例に、*JAK2* cDNAの1849番目の塩基がGからTへの変異が認められる<sup>2-5)</sup>。この変異により、*JAK2*の617番目のアミノ酸は、バリンからフェニルアラニンへ置換 (V617F) されている。*JAK2*以外には、原発性骨髄線維症の5 - 8 %に、トロンボポエチン (TPO) のレセプターである*MPL*の膜貫通部位での変異が認められる<sup>6,7)</sup>。

なお、*JAK2* V617F変異は、原発性骨髄線維症以外に真性多血症の95 %以上、本態性血小板血症の約半数にみられる。*JAK2* V617F変異を持たない真性多血症 (全体の5 %未満) の大多数の症例にみられる*JAK2*エクソン12の変異は、原発性骨髄線維症では報告されていない<sup>8)</sup>。*MPL*の変異は、本態性血小板血症の3 - 4 %にも出現する。

#### (6) その他の遺伝子変異

##### *TET2*

原発性骨髄線維症の17%に*TET2*変異を認める<sup>9,10)</sup>。*TET2*には、ホモログである*TET1*と同様に5-methylcytosineを5-hydroxymethylcytosineに変換する酵素活性があり、遺伝子発現をepigeneticに調節していると推定されている<sup>11,12)</sup>。変異によりほとんどの例で*TET2*蛋白のC末端の欠損が生じており、*TET2*の機能が阻害されると考えられている。*TET2*変異は、真性多血症の16%、本態性血小板血症の5%、慢性骨髄単球性白血病や骨髄異形成症候群の約20%などにもみられる。

##### *C-CBL*

小児骨髄単球性白血病の17%、慢性骨髄単球性白血病の11%<sup>13)</sup>にみられる*C-CBL*の変異は、原発性骨髄線維症の6%の症例にも認める<sup>14)</sup>。*C-CBL*はE3 ubiquitin ligaseであり、サイトカインレセプターをユビキチン化し、内在化や変性を促進する。正常の*C-CBL*はがん抑制因子としての機能を有している。*CBL*が変異するとこの機能が阻害されると共に、変異*CBL*はサイトカインへの反応性を亢進させるため、両者が相まって病態に関与すると考えられている<sup>15)</sup>。

##### *ASXL1*

少数例における検討ではあるものの、原発性骨髄線維症11例中3例に*ASXL1*の変異が報告されている<sup>16)</sup>。*ASXL1*はEnhancer of trithorax and Polycomb gene familyに属する遺伝子であり、レチノイン酸受容体を介した転写を抑制する<sup>17)</sup>。*ASXL1*の変異は、本態性血小板血症 35例中1例、骨髄増殖性腫瘍から急性骨髄性白血病へ急性転化した63例中12例 (19%)、骨髄異形成症候群の11%、慢性骨髄単球性白血病の43%にみられる。

##### *EZH2*

少数例における検討ではあるものの、原発性骨髄線維症30例中4例 (13%) に、*EZH2*の変異を認める<sup>18)</sup>。*EZH2*は、ヒストンメチルトランスフェラーゼであるpolycomb repressive complex2 (PRC2) の活性化サブユニッ

トである<sup>19)</sup>。*EZH2*の変異は、慢性骨髄単球性白血病の13%、骨髄異形成症候群の6%にも認められる。

表1. 原発性骨髄線維症の診断に必要な検査

1. 現病歴と理学的所見
2. 末梢血 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数および分画、血小板数
3. 末梢血の細胞表面抗原検査 (CD34)
4. 生化学 LDH
5. 骨髄穿刺および生検
6. 染色体検査 dry tapのため骨髄液が得られない場合は、末梢血で検査を行う。
7. 腹部エコー・CT・MRI・骨髄シンチなどの画像診断
8. JAK 2 変異 (末梢血好中球を用いておこなう)

#### 4. 診断

##### 1) 診断

原発性骨髄線維症は、骨髄において主に巨核球と顆粒球系細胞が増加する骨髄増殖性腫瘍である。その初期像は、骨髄の細胞密度は増加しているものの、細網線維の増生はないが、あったとしてもごく僅かである「前線維期」である。進行すると、骨髄において著明な細網線維、コラーゲン線維の増生、骨梁の増加 (骨硬化) が生じる「線維期」となり、末梢血への骨髄芽球、赤芽球の出現 (白赤芽球症)、肝脾腫 (髓外造血) などの特徴的な所見を示すようになる。

約20%の患者は診断時に無症状であり、健康診断や、他の疾患のために医療機関を受診した際にたまたま指摘される脾腫、貧血、白血球増多、血小板増加、白赤芽球症やLDHの増加が、原発性骨髄線維症の診断の契機となる。

細網線維やコラーゲン線維の増生を伴わない「前線維期」の骨髄は過形成であり、好中球と異型を伴う巨核球が増加している。巨核球は、“雲の様な”や“風船様”と呼ばれる異常な核の切れ込みを呈する。裸核の巨核球や小型巨核球も混在し、集簇を認めることもある。

進行すると、骨髄への細網線維、コラーゲン線維の沈着、骨硬化が生じる「線維期」となり、原発性骨髄線維症のほとんどの症例は、この時期になってはじめて診断される。全身倦怠感、呼吸困難、体重減少、夜間盗汗、微熱、出血傾向などの全身症状の出現をみる。末梢血検査では、貧血、血小板減少、末梢血への骨髄芽球、赤芽球、CD34陽性細胞の出現、血清LDHの上昇などが生じる。髓外造血により、種々の程度の脾腫が約90%に、肝腫大が約50%の患者に認められる。しばしば巨脾となる。骨髄所見は、細網線維またはコラーゲン線維の増生が著明であり、巣状に造血が残存している部位では巨核球の異形が目立つ。大部分の骨髄は疎な細網線維あるいはコラーゲン線維、脂肪に置換されている。染色体異常は約30%にみられるが、原発性骨髄線維症ではPh染色体あるいは*BCR-ABL*はみられない。

骨髄の線維化は、炎症や他の疾患に伴い反応性に生じることがあるため、二次性の骨髄線維症を鑑別する必要がある。*JAK2*や*MPL*の変異の存在はクローナルに造血細胞が増殖していることを意味しており、反応性の骨髄線維化 (二次性の骨髄線維症) と原発性骨髄線維症の鑑別に有用である。しかし、*JAK2*や*MPL*の変異は原発性骨髄線維症に特異的ではなく、同じく骨髄増殖性腫瘍に分類される真性多血症や本態性血小板血症にも観察されることに注意が必要である。また、原発性骨髄線維症の約半数の症例では*JAK2*や*MPL*の変異は検出されず、その場合、二次性の骨髄線維化をきたしうる疾患を除外して診断する必要がある。



WHOの診断基準を表2に示す<sup>20)</sup>。大項目3つすべてと、4つの小項目のうち2つを満たしたときに原発性骨髄線維症と診断する。

表2. WHOによる原発性骨髄線維症の診断基準

大項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 細網線維又はコラーゲン線維化を伴った巨核球の増殖と異型があること、あるいは、細網線維の増生が認められない場合は、巨核球の増殖と異型に加え、顆粒球系細胞の増加と、しばしば赤球造血の抑制を特徴とする、骨髄細胞成分の増加を伴うこと(例えば、線維化前の原発性骨髄線維症)</li> <li>2 慢性骨髄性白血病、真性多血症、骨髄異形成症候群、他の骨髄系腫瘍の診断基準を満たさない</li> <li>3 <i>JAK2 V617F</i> 変異や<i>MPL W515 K/L</i>のような、造血細胞のクローン性増殖を示す所見がある、あるいは、クローン性増殖の所見が認められない場合は、骨髄の線維化や変化が、感染症、自己免疫疾患、慢性炎症、ヘアリー細胞白血病や他のリンパ系腫瘍、転移性腫瘍、中毒による骨髄障害などによる、反応性的変化ではないこと</li> </ol>
小項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 末梢血に赤芽球、骨髄芽球が出現</li> <li>2 血清LDHの増加</li> <li>3 貧血</li> <li>4 触知可能な脾腫</li> </ol>

## 2) 鑑別診断

基礎疾患があり、それに反応して二次性に骨髄線維症がみられるものがあり、これらを二次性骨髄線維症とよぶ。基礎疾患の本邦での頻度は、1. 骨髄異形成症候群 31% , 2. 本態性血小板血症 15% , 3. 真性多血症 12% , 4. 慢性骨髄性白血病 10% , 5. 急性骨髄性白血病 8% , 6. 急性リンパ白血病 6% , 7. 悪性リンパ腫 5% , 8. 癌 4% の順であり、87%は血液疾患に伴い、固形がんまで含めると、二次性骨髄線維症の91%は悪性腫瘍に伴っている<sup>21)</sup>。

頻度は稀なもの、ヘアリーセル白血病、多発性骨髄腫、全身性肥満細胞増加症、好酸球増加症、肉芽腫性疾患、ページット病、副甲状腺疾患、腎性骨ジストロフィー、ビタミンD欠乏症、Gray platelet症候群、全身性エリテマトーデス、全身性進行性硬化症、トリウムジオキサイド投与、放射線照射後、ベンゼン曝露後などによる二次性骨髄線維症の報告がある。

## 5. 予後

### 1) 予後

1999-2009年の本邦での新規発症466例の解析では、5年生存率38%、生存期間中央値は3.4年であり(図2)、フランスより報告された1962年から1992年に診断された195例の解析<sup>22)</sup>の平均生存期間42ヶ月とほぼ同等な予後である。本邦での主な死因は、感染症27%、出血6%、白血化15%である。

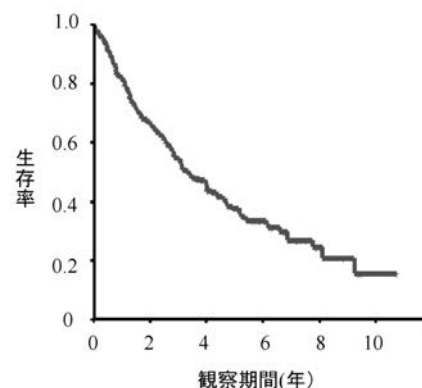


図2. 本邦の原発性骨髄線維症の生命予後

## 2) 予後因子、リスク分類

原発性骨髄線維症の臨床経過や予後は均一ではなく、症例間によるバラツキが大きい。現在までに報告されている予後因子を示す(表3)。

- (1) フランスより報告された1962年から1992年に診断された195例の解析では、60歳以上、肝腫大、体重減少、Hb低値、白血球数増加または減少、末梢血blastの増加、男性、血小板低値が予後不良因子であった<sup>22)</sup>。Hb 10 g/dL未満、WBC 4000/ $\mu$ L未満または30,000/ $\mu$ L超のいずれも有する群 (high risk)、1つのみ有する群 (intermediate risk)、1つも有さない群 (low risk) の3群に分けると、生存期間中央値は13ヶ月、26ヶ月、93ヶ月となった。
- (2) 55歳以下に限ったヨーロッパより報告された121例での検討では、生存期間の中央値は128ヶ月であり、Hb 10 g/dL未満、熱、発汗、体重減少などの症状の持続、末梢血でのblastの出現(1%以上)が独立した予後不良因子であった<sup>23)</sup>。この3つの予後因子のうち、1つ以下しか有さない群(88例)では、緩徐な臨床経過をたどり、平均生存期間は176ヶ月であった。一方、2つ以上のリスクファクターを有する群(28例)では平均生存期間は33ヶ月であった。
- (3) International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatmentから発表された予後不良因子は、65歳以上、持続する臨床症状、Hb<10 g/dL、白血球数>25,000/ $\mu$ L、末梢血の芽球 1%の5項目である<sup>24)</sup>。予後不良因子の数が0個、1個、2個、3個以上の場合の生存期間中央値は、それぞれ135ヶ月、95ヶ月、48ヶ月、27ヶ月である。
- (4) 1997年に岡村らによって行われた本邦での原発性骨髄線維症の実態調査<sup>21)</sup>の後方視的集積症例を用いて、谷本らは本邦の原発性骨髄線維症患者の予後因子を抽出した。70歳以下の原発性骨髄線維症患者246例の独立した予後不良因子は、男性、Hb 10 g/dL未満の貧血、発熱、発汗、体重減少の持続、末梢血での骨髄芽球の出現(1%以上)である。4つの予後不良因子のうち1個以下を有する場合を低リスク群、2個以上有する場合を高リスク群とすると、10年生存率は、低リスク群で84%、高リスク群で31%である。

なお、染色体異常の有無は、予後に影響を与えない<sup>1)</sup>。ただし、13q- と20q- 以外の染色体異常がある場合の予後は、それ以外の染色体異常を有する症例や、正常核型の症例に較べ不良である。17番染色体異常を有する症例も、予後不良であることが報告されている<sup>25)</sup>。本邦の症例の検討では、17番染色体異常を有する症例は全体の1.7%に過ぎないが、この染色体異常を持たない症例に較べて生存期間中央値が有意に短い。

表3. 原発性骨髓線維症のリスク分類

報告者 (報告年)	予後不良因子	予後評価		
		予後不良因子の数	リスク分類	生存期間中央値(月)
Dupriez et al. (1996)	Hb < 10g/dL	0	低リスク	93
	WBC < 4,000/ $\mu$ L又は> 30,000/ $\mu$ L	1	中間リスク	26
		2	高リスク	13
Cervantes et al. (1998)	Hb < 10g/dL	0~1	低リスク	176
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 末梢血骨髓芽球 $\geq$ 1%	2~3	高リスク	33
International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (2008)	年齢 $\geq$ 65歳	0	低リスク	135
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 Hb < 10g/dL	1	中間 Iリスク	95
		2	中間 IIリスク	48
	WBC > 25,000/ $\mu$ L	$\geq$ 3	高リスク	27
	末梢血骨髓芽球 $\geq$ 1%			
特発性造血障害研究班 (谷本他)	男性	0~1	低リスク	111
	Hb < 10g/dL 発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 末梢血骨髓芽球 $\geq$ 1%	$\geq$ 2	高リスク	34

上記の各リスク分類を用いて1999年以降2009年までに前向きに経過観察している本邦の原発性骨髓線維症の予後を分類すると、図3のようになる。各群に有意差が得られる分類は、Cervantesの分類と本班の分類である。

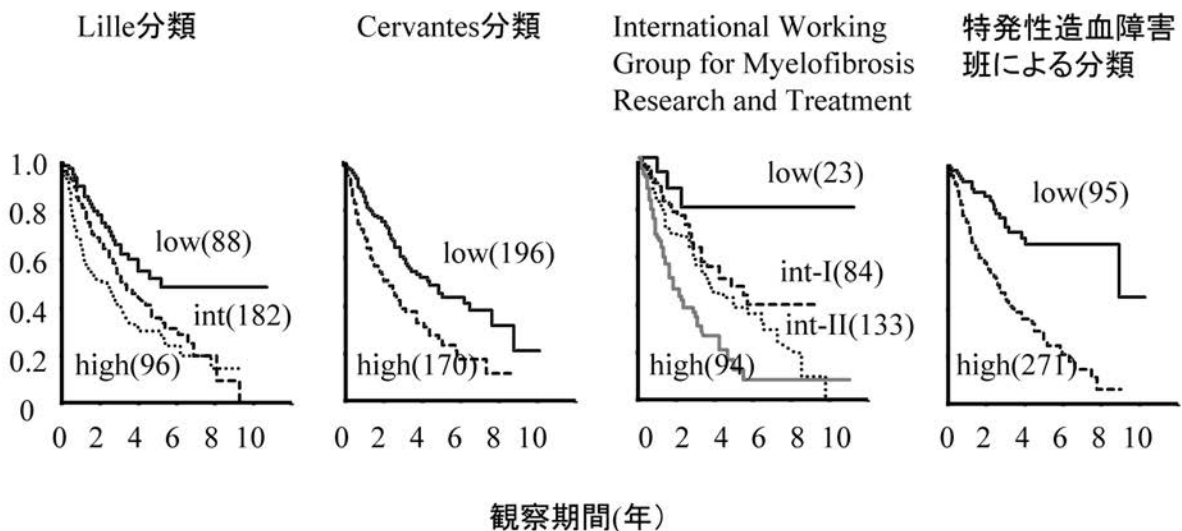


図3. 本邦で前向きに症例集積している原発性骨髓線維症の、報告されているリスク別の予後

これらの診断時の症状、検査値をもとにしたリスク分類の他に、経過中の検査値をもとに予後不良群を抽出するdynamic modelも提唱されている<sup>25)</sup>。370例の骨髓線維症を、初診時の種々の臨床データをもとに2分した際、生存期間中央値が12ヶ月未満となるパラメータは、血小板数5万/ $\mu$ L未満、末梢血あるいは骨髓の芽球10%異常、17番染色体の異常の3つであった。初診時にこれらの予後不良な指標を有さなかった293例のその後の経過を観察すると、20例が血小板数5万/ $\mu$ L未満になり、26例が末梢血あるいは骨髓の芽球が10%以

上になり、6例が17番染色体の異常が途中で出現した。これらの所見が1つでも出現した場合、その後の生存期間中央値は12ヶ月と不良である。

参考のため、巻末にH16年度修正の原発性骨髄線維症の重症度分類を示す。

## 6. 治療

### 1) 治療方針

原発性骨髄線維症の予後を改善する標準的治療法は、現時点で確立されていない。造血幹細胞移植は唯一の治癒的治療法ではあるものの、その適応や移植前治療に関する明確なエビデンスは存在していない。疾患の発症頻度を考えると、今後も造血幹細胞移植と薬物療法、支持療法の比較試験や、造血幹細胞移植の際の、骨髄破壊的前治療と非破壊的前治療の比較試験が実施されることは考えにくく、個々の症例において移植関連死亡、長期予後などを考慮し、患者と十分に相談しながら治療方針を決めていくことになる。表3のいずれかのリスク分類において中間群 高リスク群に該当し、適切なドナーが存在する場合には、診断後早期の同種造血幹細胞移植を念頭に治療にあたる。低リスク群に移植を行った場合、治療関連死が少なく移植成績も良好であると予想されるものの、低リスク群は支持療法のみでも長期の生存が期待できるために、「wait and watch」の方針が望ましいであろう。経過観察中に血小板数5万/ $\mu$ L未満、末梢血あるいは骨髄の芽球10%以上、17番染色体の異常など、骨髄線維症の増悪を示唆する所見が得られた場合には、未だ低リスク群に該当しても、特に若年者の場合は造血幹細胞移植を考慮する。

薬物療法のうち、蛋白同化ホルモンと、サリドマイドとその誘導体は、原発性骨髄線維症に伴う血球減少の改善を目的に行われる。少量メルファラン+ステロイド療法は、生命予後の改善が期待される成績が報告されたが、その後追加の成績の報告がないことに留意が必要である。

脾腫に伴う腹痛などの症状が著しい場合は、ハイドレアの投与を行い、効果が認められないときは摘脾や放射線照射を行う。ただし、摘脾に伴う死亡率は約9%と高いことに留意すべきである。

現在開発中のJAK2阻害剤は、腫瘍クローンの著明な減少、消失はきたさないものの、線維症に伴う自覚症状、脾腫などの改善効果を有する。生命予後の改善効果は、今後の検討課題である。

本邦において、日常診療として実施可能な治療法には、輸血療法、蛋白同化ホルモン、メルファラン、脾臓摘出、脾照射、同種造血幹細胞移植がある。サリドマイド、レナリドマイドによる治療は、施設の倫理委員会の承認を得て、薬剤の個人輸入が必要である。自己末梢血幹細胞移植は、臨床研究としての施行が望ましい。今後の本邦での臨床試験が待たれる治療には、ポマリドマイド、INCB018424、CEP-701、TG101209などがある。

### 2) 薬物療法

#### (1) 蛋白同化ホルモン

Cervantesらは輸血依存性またはHb 10 g/dL以下の原発性骨髄線維症30例に対しダナゾール（ボンゾール<sup>®</sup>）600 mg/日を投与し、30例中8例ではHbレベルが正常化し、他の3例はHb 1.5 g/dL以上の上昇を認めたと報告している<sup>26)</sup>。本邦ではダナゾールではなく、酢酸メテノロン（プリモボラン<sup>®</sup>）が用いられることが多い。酢酸メテノロン投与39例のうち17例（43%）に、ヘモグロビン1.5 g/dL以上の上昇がみられている。そのうち輸血依存性であった25例中8例（32%）は、輸血非依存性となった<sup>27)</sup>。



## (2) メルファラン

左季肋下 5 cm以上の脾腫、Hb 10 g/dL未満または輸血依存性、白血球20,000/ $\mu$ L以上、血小板100万/ $\mu$ L以上のいずれかを有する原発性骨髄線維症104例（36歳から80歳、中央値64歳）に対し、少量メルファラン（1日量2.5 mg、週3回投与）が投与された<sup>28</sup>。3ヶ月後に効果が認められなかった例では連日投与に変更され、効果があった症例では再発するまで、効果を認めなかった症例では最長3年まで投与された。評価可能99症例中、66例（66.7%）で脾腫の縮小および血液学的検査成績の正常化を認め、40例（40.4%）では臨床症状または検査値異常の部分的な改善を認めた。効果発現までに、中央値で6.7ヶ月（1.3~47ヶ月）要している。左季肋下 5 cm以上の脾腫があった88例中20例（22.7%）で脾腫が消失した。血小板増多を認めた14例中13例（92.8%）で、白血球増多を認めた28例中24例（85.7%）で、それぞれ血小板数、白血球数は正常化した。輸血は必要としないが、Hb 10 g/dL未満であった20例中12例で貧血の改善を認めた。輸血を要した16例中6例で輸血非依存性となり、3例では輸血必要量が減少した。33例（33.3%）は無効であった。全症例での5年生存率は47%、10年生存率は10%であったが、メルファラン投与が効果を認めた症例の生存期間中央値は71.2ヶ月と、効果を認めなかった症例での36.5ヶ月と較べ有意に延長していた。主な副作用は骨髄抑制であり、99例中32例で生じている。このうち18例（17%）ではメルファランの減量により、14例（13%）では中止により改善している。このように少量メルファラン投与は約2/3の症例で臨床効果を有し、2年以上にわたりその効果は持続しているが、その後追加の成績の報告がないことに留意が必要である。

## (3) IMiDs

免疫調整薬と総称されるサリドマイドとその誘導体も、原発性骨髄線維症に伴う血球減少に有効である。サリドマイド50 mgと0.5 mg/kgのプレドニゾロンの併用により、半数以上の症例において貧血、血小板減少症が改善する<sup>29</sup>。主な有害事象は、眠気、末梢神経障害、便秘である。サリドマイドに較べTNF- $\alpha$ の抑制作用が約10倍強力なレナリドマイドには、貧血の改善が22%に、脾腫の改善が33%に、血小板減少症の改善が50%に認められる<sup>30</sup>。さらに、新規のサリドマイド誘導体であるポマリドマイドの第II相試験も行われており、ポマリドマイド0.5 mg/日+プレドニゾロン投与により、22例中8例（36%）に貧血の改善がみられる<sup>31</sup>。グレード3以上の好中球減少が5%に、血小板減少が9%に出現している。

### a. サリドマイド

原発性骨髄線維症に対するサリドマイドの効果を表4に示す。2001年までに報告された比較的少数の患者を対象とした6件の報告をまとめると、合計で77例の原発性骨髄線維症患者に100 mgから開始して800 mgまでのサリドマイドが投与されている<sup>32</sup>。貧血に関しては12%の、血小板減少に関しては36%の効果が認められおり、脾腫の改善がみられる症例もあった。ただ、投与開始3ヵ月後の時点で、副作用のためドロップアウトした例が43%に見られており、継続投与が可能な症例は半数強にすぎない。サリドマイドは原発性骨髄線維症に対しある程度の効果が認められるものの、通常量ではかなりの割合の患者が副作用のため継続投与困難であり、また予期せぬことに一部の症例では骨髄増殖作用が認められた。

そこで、50 mgのサリドマイドと0.5 mg/kgのプレドニゾロンの併用という少量サリドマイド療法の効果が21例の原発性骨髄線維症患者で検討された<sup>29</sup>。投与開始3ヶ月後の治療脱落率は5%と低く、サリドマイド50 mgは大部分の症例で継続投与が可能であること、半数程度の患者に貧血、血小板減少症の改善がみられることが報告された。しかし、併用されているプレドニゾロン中止後に症状の改善が消失する例があること

から、サリドマイド単独の効果の検証が望まれていた。2004年にイタリアとフランスのグループから、18歳から80歳まで(年齢中央値68歳)の63例の原発性骨髄線維症患者に対するサリドマイドの効果は報告された<sup>33)</sup>。サリドマイドが50 mg/日から投与され、月ごとに最大400 mgまで倍増された。半数の患者で100 mg/日以上サリドマイドの投与が可能であったが、50 mgの投与も継続不能な患者も25%存在した。治療開始6ヶ月時点での脱落率は51%であり、その理由はサリドマイドの効果認められないことではなく、全員副作用のためであった。4週間以上サリドマイド内服が可能であった患者の22%で貧血が改善し、輸血依存性患者の39%が輸血を必要としなくなった。サリドマイド投与前に10万/ $\mu$ L未満の血小板減少を示した患者の22%で血小板数が5万/ $\mu$ L以上の上昇を示しており、少量サリドマイド治療の安全性と有効性が報告された。この報告を含めて、サリドマイドの一日投与量を増加した検討によると、3ヶ月以上継続投与が可能な症例は55~76%程度である<sup>33-35)</sup>。サリドマイド治療により輸血非依存となる割合は39%~57%であり、血小板の増加が見られる症例もある。治療の継続という点からは、サリドマイドは少量長期間投与が望ましいであろう。ステロイド併用の是非に関しては今後の検討課題である。

本邦でサリドマイドが投与された10例の検討でも、海外からの報告とほぼ同様な治療効果であった(表4)。

表4. 原発性骨髄線維症に対するサリドマイドの効果

報告年		—2002年	2003年	2004年	2004年	本邦
患者 背景	症例数	77	21	16	63	10
	年齢中央値(歳)		63	59	68	64
	骨髄増殖性腫瘍の既往(%)	31	28	0	22	0
	輸血依存の割合(%)	39	48	44	41	60
治療	サリドマイド投与量(mg/日)	100-800	50	100-400	50-400	50-300
	併用療法	種々	PSL	なし	種々	
	治療開始3ヶ月間の脱落率(%)	43	5	24	24	10
効果	輸血非依存になった割合(%)	25	40	57	39	33
	血小板5万/ $\mu$ L以上の上昇(%)	36	76	-	41	67
	2 cm以上の脾腫の改善(%)	30	43	19	42	20

#### b. レナリドマイド

68例の線維症(原発性骨髄線維症51例以外に、真性多血症から線維症に移行した7例、本態性血小板血症から線維症に移行した10例の二次性骨髄線維症も含む)に対するレナリドマイド単剤の第2相試験の結果が、MayoクリニックとM.D. Andersonがんセンターから報告されている<sup>30)</sup>。2施設からの成績をまとめると、貧血の改善は22%に、脾腫の縮小は33%に、血小板数の増加は50%に認められている。ヘモグロビン値が正常化した症例は8例、骨髄の線維化が改善した症例は2例である。有害事象は造血抑制が主なものであり、好中球減少が41%、血小板減少が31%にみられている。グレード3以上の好中球減少は31%、血小板減少は19%に生じている。非血液学的な有害事象として、倦怠感が25%、発疹、掻痒がともに30%近くにみられているが、重篤なものはない。

レナリドマイドとステロイドの併用療法第2相試験の結果は、MDアンダーソンがんセンターから報告されている<sup>36)</sup>。対象は、男性23名、女性17名、合計40名の原発性骨髄線維症であり、年齢中央値は62歳(範囲41-

86歳)であった。血小板数が10万/ $\mu$ L未満の場合5 mg/日の、10万/ $\mu$ L以上の場合は10 mg/日のレナリドマイドを、21日間投与、7日間休薬の28日を1サイクルとし、計6サイクルの投与が行われた。プレドニゾロンは、第1サイクルは30 mg/日、第2サイクルは15 mg/日、第3サイクルは15 mg/日、隔日で投与された。第4サイクル以降は、ステロイドの併用は行われていない。

観察期間中央値22ヶ月(範囲6~27ヶ月)の時点で、40例中12例(30%)に効果がみられている。治療開始後4ヶ月時点での総有効率は23%、12ヶ月時点では30%であった。Hb<10 g/dLあるいは、輸血依存性であった23名中7名(30%)にHbの上昇が、左季肋下に5 cm以上の脾腫を認めた24名中10名(42%)に脾腫の改善がみられている。レナリドマイドとステロイドの併用療法開始前に、2名が好中球減少症を、6名が血小板減少症を呈していたが、好中球数や血小板数の改善は認められていない。何等かの治療効果を有した12例中、2名は6ヶ月、9ヶ月の時点で治療効果を消失したが、残りの10例では治療効果が持続している(観察期間中央値18ヶ月、範囲3.5~24ヶ月)。

有害事象は、グレード1-2の貧血はほぼ全員に、グレード3-4の貧血が17名(42%)にみられている。グレード3-4の好中球減少は23名(58%)に、血小板減少は5名(13%)に、血小板増加は11名(27%)に生じていた。造血系以外の有害事象としては、グレード3-4の下痢が6名に、紅斑が2名に生じている。

#### c. ポマリドマイド

原発性骨髄線維症、あるいは真性多血症、本態性血小板血症に続発する二次性線維症に伴う貧血に対して、ポマリドマイドの安全性と有用性が検討された<sup>31)</sup>。ポマリドマイド2 mg/日、ポマリドマイド2 mg/日+プレドニゾロン、ポマリドマイド0.5 mg/日+プレドニゾロン、プレドニゾロンの4群にわたる第2相無作為2重盲検試験であり、解析対象例は84例である。線維症に伴う貧血改善効果の検討であるため、白血球数1000/ $\mu$ L未満、血小板数5万/ $\mu$ L未満の症例は含まれていない。ポマリドマイドの投与は最長48週行われ、治療効果があり、有害事象が問題とならない症例ではさらに延長されている。プレドニゾロンは30 mg/日投与された。連日4週間投与に引き続き、15 mg/日、連日4週間、15 mg/日、隔日4週間と減量され、合計12週間の投与が行われた。貧血の改善は、ポマリドマイド2 mg/日投与群22例中5例(23%)に、ポマリドマイド2 mg/日+プレドニゾロン投与群19例中3例(16%)に、ポマリドマイド0.5 mg/日+プレドニゾロン投与群22例中8例(36%)に、プレドニゾロン投与群21例中4例(19%)にみられている。プレドニゾロンのみを投与した4例にも貧血の改善はみられているが、このうち3名では、2.3~5.5ヶ月の間に治療効果は失われている。84例中20例に貧血の改善が認められており、治療前に輸血依存性であった65例中15例は、輸血非依存性となっている。特に、ポマリドマイド0.5 mg/日+プレドニゾロン投与群では、輸血依存性であった15例中7例が、輸血非依存となっている。

48週間の治療予定であったが、22名(26%)では、12週以前に治療が中止されている。その理由は、9例が治療効果不十分、あるいは原病の進行、6例が有害事象のため、4例が同意の撤回、3例が治療とは無関係な原因による死亡のためである。グレード3以上の有害事象は少なく、好中球減少が8%に、血小板減少が11%に、感染症が11%に、血栓症が4%にみられている。

#### (4) JAK2阻害剤

原発性骨髄線維症の約半数にJAK2の遺伝子変異が存在し<sup>2-5)</sup>、JAK2が恒常的に活性化することがこれらの疾患の病態の中心である。そのため、変異JAK2を有する原発性骨髄線維症に対するJAK2阻害剤の効果に期待



が集まっている。

臨床試験が行われているJAK 2 阻害剤は、いずれも小分子化合物であり、ATPを競合的に阻害することにより、変異JAK2を発現した細胞株や患者検体の細胞増殖を抑制する。変異JAK2を発現するBa/F3細胞を移植したSCIDマウス、レトロウイルスを用いて変異JAK2を導入したマウス骨髄細胞を移植したレシピエントマウス、変異JAK2発現トランスジェニックマウス、骨髄増殖性腫瘍患者検体を移植した免疫不全マウスなどを用いた検討では、脾腫の改善、生存期間の延長などがみられている。現在までの臨床試験の報告によると、JAK 2阻害剤により発熱、全身倦怠感、体重減少、活動性の低下などの臨床症状や脾腫は改善するものの、変異JAK2陽性細胞の割合の著明な減少や消失は見られていない。その原因の一つは、報告されているJAK 2 阻害剤はATPを競合阻害するために、変異JAK2の活性を抑制すると同様に、野生型JAK2の活性も抑制するためである。JAK2は造血に必須なキナーゼであるため、変異JAK2の活性を完全に抑制可能な薬剤量は、正常造血をも同時に抑制することが予想され、血液毒性が許容範囲内での投与量は、変異JAK 2 の活性を完全に抑えるには不十分である可能性が高い。2つ目の理由として、原発性骨髄線維症の発症、病態の形成に、JAK2の変異以外にTET2をはじめとする複数の遺伝子変異が関与してことがあげられる。クロナリティーの獲得にJAK2以外の遺伝子変異の関与が大きい場合、仮に変異JAK2の活性が完全に阻害できたとしても、腫瘍性の増殖は改善されないと予想される。

JAK2阻害剤が原発性骨髄線維症の生命予後を改善するかに関しては、今後の課題である。

#### a . INCB018424

原発性骨髄線維症、真性多血症、本態性血小板血症に続発する骨髄線維症の153例が第I相試験に登録され、14.7ヶ月以上観察された。115例が治療継続中であり、76例は1年以上継続している<sup>(37)</sup>。153例中半数以上において、全身倦怠感、腹部不快感、掻痒感などの自覚症状が改善しており、脾腫の改善もみられている。これらの治療効果は、JAK2変異陽性例のみならず、陰性の症例にもみられている。上昇していた血漿の炎症性サイトカインがJAK2阻害剤の投与により低下し、低下していたエリスロポエチン、レプチンが上昇している。末梢血好中球の変異JAK2の割合(JAK2のallele burden)は、1年で平均11%、2年で18%減少しているが、著明ではない。血液毒性は血小板減少症と貧血であり、グレード3,4の血小板減少症が20%に、新たな貧血の出現が23%にみられている。用量制限毒性は可逆的な血小板減少であり、これは減量あるいは一時的な薬剤中断で改善している。非血液毒性は、下痢、全身倦怠感、頭痛などであるが、いずれも軽微であった。治療中断は22%にみられ、血液毒性2%、非血液毒性2%、疾患の増悪6%、担当医あるいは患者の判断12%などの理由である。

#### b . CEP-701 (Lestautinib)

FLT3阻害剤として開発が行われてきたCEP-701は、JAK2のキナーゼ活性も阻害する。そのため、JAK2変異陽性の原発性骨髄線維症、および真性多血症、本態性血小板血症に引き続いて生じた2次性骨髄線維症を対象に第II相試験が行われた。22例中6例に治療効果がみられており、3例は脾腫が改善、2例は輸血依存性からの脱却、1例は好中球、血小板数、脾腫が改善した。骨髄の線維化の改善は観察されていない。末梢血好中球の変異JAK2の割合の減少はみられていない。血液毒性以外の主な有害事象は下痢であり、68%の症例に出現している。グレード3、4の下痢も9%の症例にみられた<sup>(38)</sup>。



## c . TG101348

原発性骨髄線維症、あるいは真性多血症、本態性血小板血症に引き続き生じた二次性骨髄線維症59例を対象に臨床試験が行われた<sup>39)</sup>。33例が3ヶ月以上の治療を完遂し、このうち22例に50%以上の脾腫の縮小、9例に脾腫の消失がみられた。治療前に白血球が増加していた21例中15例では、白血球数が正常化している。48%の症例では、末梢血好中球の変異 $JAK2$ の割合が50%以上減少した。主な有害事象は、血液毒性である。治療前に輸血の必要がない症例が24例あり、そのHb中央値は9.6 g/dLであった。この24例では、グレード3/4の貧血が42.8%に出現している。59例中18例(31%)が治療を脱落しており、うち7例は有害事象(血小板減少3例、好中球減少1例)のためであった。血液毒性以外の有害事象は軽微であり、嘔気、嘔吐、無症候性の高リパーゼ血症などがある。

## d . XL019

XL019投与により、半数近くの症例に脾腫の減少がみられ、Hbの増加、輸血量の減少、白血球数の減少、自覚症状の改善なども観察される。しかし、可逆性であるものの、蟻走感、末梢神経障害、混迷、平衡感覚の障害などの神経毒性が高率に生じており、臨床試験は中断されている。

## 3) 脾臓摘出、放射線照射

脾腫にともなう自覚症状の改善を目指して、23例の原発性骨髄線維症患者が脾臓への放射線照射をうけた<sup>40)</sup>。1コースあたり平均277.5 cGy(7.5分割)の照射量であり、23例中8例では2コース以上の照射を受けた。93.9%に脾腫の減少が認められ、その効果は平均6ヶ月(1~41ヶ月)持続し、放射線照射後の平均余命は22ヶ月であった。主な副作用は血球減少であり、23例中10例(43.5%)に出現している。6例(26%)では、1コースの照射後に重篤な汎血球減少が認められ、このうち3例(13%)では致死的な敗血症や出血を生じた。放射線照射をうけた26例のうち、9例はその後摘脾が必要となった。手術に伴う死亡率は11%であり、1/3の症例では、手術後に腹腔内出血をきたし更なる外科的な処置を必要としている。

摘脾に関しては、Mayo Clinicで20年間に行われた223例の報告がある<sup>41)</sup>。輸血依存性の貧血(45.3%)、脾腫に伴う症状(39%)、門脈圧亢進症(10.8%)、血小板減少症(4.9%)に対して摘脾は行われている。摘脾に伴う死亡率は9%であり、合併症は31%に生じている。摘脾後に生存していた203例のその後の平均生存期間は27ヶ月(0~155ヶ月)であった。輸血依存性の貧血を呈した67%、脾腫に伴う自覚症状を有した23%、門脈圧亢進症を示した50%の症例で効果が認められたが、血小板減少症の改善は1例も認められなかった。摘脾後に、肝臓の腫大が16.1%に、血小板の増加が22%に認められた。血小板減少に対する脾臓への照射や摘脾の効果はないものの、脾腫による腹部症状の改善や貧血に対し効果が認められている。

## 4) 造血幹細胞移植

## (1) 自己末梢血幹細胞移植

Hb 10 g/dL未満、血小板10万/ $\mu$ L未満、白血球4,000/ $\mu$ L未満または脾腫に伴う症状を有する原発性骨髄線維症27症例(平均59歳、45~75歳)に対し、薬剤の投与なし(2例)、G-CSF単独投与(17例)、アントラサイクリン、シタラピン投与後にG-CSFを投与して(8例)自己末梢血幹細胞が採取された<sup>42)</sup>。原発性骨髄線維症患者末梢血のCD34陽性細胞は増加しており、動員しなくても2例では末梢血幹細胞の採取が可能であっ

た。平均 $11.6 \times 10^6/\text{kg}$ のCD34陽性細胞が採取できた。この27症例中21例が、ブスルファン（16 mg/kg）による前治療後に自己末梢血幹細胞移植を受けた。好中球、血小板の生着は平均21日でみられたが、5例では好中球または血小板の回復が遅延したためにバックアップの末梢血幹細胞の輸注を要した。移植後、6例が死亡しており、このうち3例は原発性骨髄線維症の悪化のためであった。移植前貧血を呈した17例中10例で貧血の改善を認めた。移植前の血小板数が $10\text{万}/\mu\text{L}$ 未満であった8症例中4例で、血小板数は $10\text{万}/\mu\text{L}$ 以上となった。症状を有する脾腫は10例中7例で改善を認め、平均観察期間390日における移植後2年の全生存率は61%であった。

## (2) 同種造血幹細胞移植（表5）

原発性骨髄線維症に対し同種造血幹細胞移植は治癒的治療となり得ることが報告されている。骨髄の線維化が著明であるにもかかわらず、移植した造血幹細胞は生着可能であり、生着不全は10%以下である。また、生着に伴い半数以上の症例で骨髄の線維化が消失する。しかし、原発性骨髄線維症に対する骨髄破壊的治療後の同種造血幹細胞移植は、移植関連死亡率が30~50%と高いことが問題であり、それに伴い、総生存率は50~60%に留まっている。また比較的高齢者に発症することから、骨髄破壊的前治療の適応になりにくい症例も多く、治療関連毒性がより少ない骨髄非破壊的前治療後の移植に期待が集まっている。

骨髄線維症に対する同種移植のまとまった成績は、1999年にEBMT、Fred Hutchinsonがんセンターから報告された<sup>43)</sup>。1979年から1997年の間に骨髄線維症に対し同種移植が行われた55例の年齢中央値は42歳（4歳~53歳）であり、貧血、白血球減少、血小板減少がそれぞれ35例、22例、21例に見られている。49例がHLAが一致した血縁者間移植であり、HLAの1座不一致血縁者間移植が3例、HLA一致非血縁者間移植が3例であった。移植前治療は、TBIを含むレジメンが35例、ブスルファンを含むレジメンが17例であり、GVHD予防は、47例がシクロスポリンを含むレジメンで行われている。4例は移植片の生着の評価以前に死亡し、1例（2%）で生着不全を認めた。残りの50例（91%）で生着が認められ、好中球は中央値20日（11~50日）、血小板は中央値28日（10~393日）で生着が確認されている。移植後の観察期間は中央値36ヶ月（6~223ヶ月）であり、予測5年生存率は $47 \pm 8\%$ 、Event-free生存率は $39 \pm 7\%$ であった。再発は13例（24%）に出現し、移植1年以内の移植関連死亡は27%に認められている。

現在までに最も症例数が多い骨髄破壊的前治療後の造血幹細胞移植による治療成績は、シアトルグループからの104例（年齢中央値49歳、範囲18-70歳）の報告である<sup>44)</sup>。骨髄非破壊的前治療後の移植（ミニ移植）が9例含まれているため、骨髄破壊的前治療後の造血幹細胞移植は95例となる。原発性骨髄線維症が62例、原発性骨髄線維症の白血化が7例、残りは二次性の骨髄線維症に対して移植が行われている。59例が血縁者間移植であり、45例が非血縁者間移植である。移植ソースは骨髄が43例、末梢血幹細胞が61例である。骨髄破壊的移植95例のうち、59例が血中濃度を調節したブスルファン/サイクロフォスファミド（targeted BU/CY）による前治療をうけている。生着不全は、骨髄破壊的前治療をうけた95例中5例、ミニ移植をうけた9例中2例にみられており、移植後100日以内の死亡は13%、5年予測総生存率は61%である。

骨髄線維症に対する骨髄非破壊的前治療後の造血幹細胞移植の治療効果を検討した前向き試験の結果も報告されている<sup>45)</sup>。21例の骨髄線維症（原発性15例、二次性6例）に対し、ブスルファン（10 mg/kg）、フルダラピン（180 mg/qm）、抗ヒト胸腺細胞抗体による前治療後に同種造血幹細胞移植を行った。年齢中央値は53歳（32~63歳）であり、ドナーは血縁者が8例、非血縁者が13例である。好中球の生着は16日（11~26日）、血小板の生着は23日（9~139日）にみられ、移植後100日の時点では20例が完全ドナー型の造血を示した。

移植後100日の時点で移植関連死亡は0%であり、その後3例が感染症、急性GVHD、肝不全で死亡している。移植後1年の移植関連死亡は16%、3年総生存率は84%であった。16例中12例(75%)は移植後に骨髄の線維化が消失し、骨髄線維症に対するミニ移植は、移植関連死亡も少なく安全に行えることが判明した。その後、症例数を増やしての骨髄非破壊的前治療後の造血幹細胞移植の前向き試験において、移植関連死亡24%、総生存率45%と報告されている<sup>46)</sup>。

1986年から2006年の間に骨髄線維症に対し造血幹細胞移植がなされたItaliano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)からの100例(年齢中央値49歳、範囲21 - 68歳)の報告は、骨髄非破壊的前治療による造血幹細胞移植を52例含んだものである<sup>47)</sup>。2001年以降の移植が65例と過半数を占めており、HLA一致同胞からの移植が78例である。生着不全は12%であり、移植後1年の移植関連死亡は35%、予測される3年総生存率は42%、無病生存率は35%であった。多変量解析では、2001年以降の移植例、診断から移植までの経過が短い症例、HLA一致同胞からの移植例が予後良好であり、移植前治療が骨髄破壊的治療か骨髄非破壊的治療であるかは、予後に影響を与えておらず、骨髄線維症に対する骨髄非破壊的前治療後の造血幹細胞移植の位置づけに関しては、今後の検討課題である。

本邦においては、1993年から2008年の間に、64例の骨髄線維症に対し同種造血幹細胞移植が施行されている。年齢中央値は51歳(範囲21~71歳)である。詳細が判明している範囲では、ドナーはHLA一致血縁37例、HLA不一致血縁1例、HLA一致非血縁11例、HLA不一致非血縁10例であり、骨髄移植が30例、末梢血幹細胞移植が24例、臍帯血移植が7例である。移植前治療は骨髄破壊的28例、骨髄非破壊的32例である。生着不全は4例(6%)に生じ、好中球の生着は中央値18日(範囲11~54日)、血小板の生着中央値は31日(範囲11~287日)である。グレード2以上のGVHDは26例(43%)に、広範型慢性GVHDは21例(40%)に生じている。移植関連死亡は34%、5年生存率は48%である。

表5. 骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の成績

報告者 (報告年)	症例数	年齢 中央値 (範囲)	移植前治療	ドナー 血縁/ 非血縁	生着 不全	移植関連 死亡率	総生存率
Guardiola (1999)	55	42(4 -53)	骨髄破壊的	49/6	9%	27%	47%
Deeg (2003)	56	43(10 -66)	骨髄破壊的	36/20	5%	32%	58%
Kerbauy (2007)	104	49 (18 -70)	骨髄破壊的 95 RIST 9	59 / 45	10%	34%	61%
Partriarca (2008)	100	49 (21 -68)	骨髄破壊的 48 RIST 52	82 / 18	12%	43%	42%
Kroger(2009)	103	55(32 -68)	RIST 103	33/70	2%	16%	67%
Bacigalulpo (2010)	46	51 (24 -67)	RIST46	32 / 14		24%	45%
特発性造血班	64	51(21 -71)	骨髄破壊的 28 RIST 32	38/21	6%	34%	48%

### (3) 移植時期

骨髄線維症と同じく慢性骨髄増殖性疾患に分類される慢性骨髄性白血病では、移行期や急性転化時に同種移植をおこなった場合、慢性期に移植を行う場合に比べ予後が不良である。骨髄線維症においても、より進行した病期に移植を行うと予後が不良であることが予想される。骨髄線維症の場合、慢性骨髄性白血病のような明確な病期の進行と相関する指標は明らかではないが、移植以外の治療をなされたときの予後の指標となるDupriez scoreやLille scoreを代用しての解析がなされている。上述のFred Hutchinson Cancer Centerからの報告では、Dupriez scoreが1の場合3年生存率が84%であるのに対し、3の場合は38%と移植の成績は不良である<sup>48)</sup>。また、20例の骨髄線維症に対し同種移植がなされたドイツからの報告では、末梢血へ芽球が1%超出現、グレード 以上の骨髄線維化、Hb 10 g/dL以下のリスクファクターのうち、1個以下しか有さない場合の移植後の3年生存率は67%であるのに対し、2個以上のリスクファクターを有する場合は16%と低下している<sup>49)</sup>。このように移植以外の治療時に予後が不良であることが予想される症例は、移植治療を選択した場合も予後が不良であるという報告がある一方、1990年から2002年にかけて骨髄線維症に対し同種移植が行われた25例のカナダからの報告では、移植前のLille scoreが1以下の場合の2年生存率は48.6%、2の場合は28.5%と有意差を認めていない<sup>50)</sup>。

付表

原発性骨髄線維症の重症度基準（平成16年度修正）

stage 1	軽症	以下のすべてを満たす
	末梢血芽球	3 % 未満
	ヘモグロビン濃度	10 g/dl以上
	白血球	3,000 ~ 30,000/μL
	血小板	100,000/μL以上
stage 2	中等症	白血球 3,000 ~ 30,000/μLで、以下の1項目を満たす
	末梢血芽球	3 ~ 5 %
	ヘモグロビン濃度	7 ~ 10 g/dL
	血小板	20,000 ~ 100,000/μL
stage 3	やや重症	白血球 3,000 ~ 30,000/μLで、以下の2項目を満たす
	末梢血芽球	3 ~ 5 %
	ヘモグロビン濃度	7 ~ 10g/dL
	血小板	20,000 ~ 100,000/μL
	あるいは、以下の1項目を満たす	
	末梢血芽球	5 %以上
	ヘモグロビン濃度	7 g/dL未満
	白血球	3,000/μL未満、または30,000/μL以上
	血小板	20,000/μL未満
stage 4	重症	以下の2項目を満たす
	末梢血芽球	5 %以上
	ヘモグロビン濃度	7 g/dL未満
	白血球	3,000/μL未満、または30,000/μL以上
	血小板	20,000/μL未満
stage 5	最重症	以下の3項目以上を満たす
	末梢血芽球	5 %以上
	ヘモグロビン濃度	7 g/dL未満
	白血球	3,000/μL未満、または30,000/μL以上
	血小板	20,000/μL未満



参考文献

- 1 ) Hidaka T , Shide K , Shimoda H , Kameda T , Toyama K , Katayose K , Kubuki Y , Nagata K , Takenaka K , Akashi K , Okamura T , Niho Y , Mizoguchi H , Omine M , Ozawa K , Harada M , Shimoda K . The impact of cytogenetic abnormalities on the prognosis of primary myelofibrosis : a prospective survey of 202 cases in Japan . *Eur J Haematol* 2009 ; 83 : 328-333 .
- 2 ) Baxter EJ , Scott LM , Campbell PJ , East C , Fourouclas N , Swanton S , Vassiliou GS , Bench AJ , Boyd EM , Curtin N , Scott MA , Erber WN , Green AR . Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK 2 in human myeloproliferative disorders . *Lancet* 2005 ; 365 : 1054-1061 .
- 3 ) James C , Ugo V , Le Couedic JP , Staerk J , Delhommeau F , Lacout C , Garcon L , Raslova H , Berger R , Bennaceur-Griscelli A , Villeval JL , Constantinescu SN , Casadevall N , Vainchenker W . A unique clonal JAK 2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera . *Nature* 2005 ; 434 : 1144-1148 .
- 4 ) Kralovics R , Passamonti F , Buser AS , Teo SS , Tiedt R , Passweg JR , Tichelli A , Cazzola M , Skoda RC . A gain-of-function mutation of JAK 2 in myeloproliferative disorders . *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1779-1790 .
- 5 ) Levine RL , Wadleigh M , Cools J , Ebert BL , Wernig G , Huntly BJ , Boggon TJ , Wlodarska I , Clark JJ , Moore S , Adelsperger J , Koo S , Lee JC , Gabriel S , Mercher T , D'Andrea A , Frohling S , Dohner K , Marynen P , Vandenberghe P , Mesa RA , Tefferi A , Griffin JD , Eck MJ , Sellers WR , Meyerson M , Golub TR , Lee SJ , Gilliland DG . Activating mutation in the tyrosine kinase JAK 2 in polycythemia vera , essential thrombocythemia , and myeloid metaplasia with myelofibrosis . *Cancer Cell* 2005 ; 7 : 387-397 .
- 6 ) Pardanani AD , Levine RL , Lasho T , Pikman Y , Mesa RA , Wadleigh M , Steensma DP , Elliott MA , Wolanskyj AP , Hogan WJ , McClure RF , Litzow MR , Gilliland DG , Tefferi A . MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders : a study of 1182 patients . *Blood* 2006 ; 108 : 3472-3476 .
- 7 ) Pikman Y , Lee BH , Mercher T , McDowell E , Ebert BL , Gozo M , Cuker A , Wernig G , Moore S , Galinsky I , DeAngelo DJ , Clark JJ , Lee SJ , Golub TR , Wadleigh M , Gilliland DG , Levine RL . MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia . *PLoS medicine* 2006 ; 3 : e270 .
- 8 ) Scott LM , Tong W , Levine RL , Scott MA , Beer PA , Stratton MR , Futreal PA , Erber WN , McMullin MF , Harrison CN , Warren AJ , Gilliland DG , Lodish HF , Green AR . JAK 2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis . *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 459-468 .
- 9 ) Delhommeau F , Dupont S , Della Valle V , James C , Trannoy S , Masse A , Kosmider O , Le Couedic JP , Robert F , Alberdi A , Lecluse Y , Plo I , Dreyfus FJ , Marzac C , Casadevall N , Lacombe C , Romana SP , Dessen P , Soulier J , Viguie F , Fontenay M , Vainchenker W , Bernard OA . Mutation in TET 2 in myeloid cancers . *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2289-2301 .
- 10 ) Tefferi A , Pardanani A , Lim KH , Abdel-Wahab O , Lasho TL , Patel J , Gangat N , Finke CM , Schwager S , Mullally A , Li CY , Hanson CA , Mesa R , Bernard O , Delhommeau F , Vainchenker W , Gilliland DG , Levine RL . TET 2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera , essential thrombocythemia and myelofibrosis . *Leukemia* 2009 ; 23 : 905-911 .
- 11 ) Tahiliani M , Koh KP , Shen Y , Pastor WA , Bandukwala H , Brudno Y , Agarwal S , Iyer LM , Liu DR , Aravind L , Rao A . Conversion of 5 -methylcytosine to 5 -hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL

partner TET1 . Science 2009 ; 324 : 930-935 .

- 12) Ko M , Huang Y , Jankowska AM , Pape UJ , Tahiliani M , Bandukwala HS , An J , Lamperti ED , Koh KP , Ganetzky R , Liu XS , Aravind L , Agarwal S , Maciejewski JP , Rao A . Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2 . Nature 2010 ; doi : 10 . 1038/nature09586 .
- 13) Loh ML , Sakai DS , Flotho C , Kang M , Fliegauf M , Archambeault S , Mullighan CG , Chen L , Bergstraesser E , Bueso-Ramos CE , Emanuel PD , Hasle H , Issa JP , van den Heuvel-Eibrink MM , Locatelli F , Stary J , Trebo M , Wlodarski M , Zecca M , Shannon KM , Niemeyer CM . Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia . Blood 2009 ; 114 : 1859-1863 .
- 14) Grand FH , Hidalgo-Curtis CE , Ernst T , Zoi K , Zoi C , McGuire C , Kreil S , Jones A , Score J , Metzgeroth G , Oscier D , Hall A , Brandts C , Serve H , Reiter A , Chase AJ , Cross NC . Frequent CBL mutations associated with 11q acquired uniparental disomy in myeloproliferative neoplasms . Blood 2009 ; 113 : 6182-6192 .
- 15) Sanada M , Suzuki T , Shih LY , Otsu M , Kato M , Yamazaki S , Tamura A , Honda H , Sakata-Yanagimoto M , Kumano K , Oda H , Yamagata T , Takita J , Gotoh N , Nakazaki K , Kawamata N , Onodera M , Nobuyoshi M , Hayashi Y , Harada H , Kurokawa M , Chiba S , Mori H , Ozawa K , Omine M , Hirai H , Nakauchi H , Koeffler HP , Ogawa S . Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms . Nature 2009 ; 460 : 904-908 .
- 16) Carbuccia N , Murati A , Trouplin V , Brecqueville M , Adelaide J , Rey J , Vainchenker W , Bernard OA , Chaffanet M , Vey N , Birnbaum D , Mozziconacci MJ . Mutations of ASXL 1 gene in myeloproliferative neoplasms . Leukemia 2009 ; 23 : 2183-2186 .
- 17) Lee SW , Cho YS , Na JM , Park UH , Kang M , Kim EJ , Um SJ . ASXL 1 represses retinoic acid receptor-mediated transcription through associating with HP 1 and LSD1 . J Biol Chem 2010 ; 285 : 18-29 .
- 18) Ernst T , Chase AJ , Score J , Hidalgo-Curtis CE , Bryant C , Jones AV , Waghorn K , Zoi K , Ross FM , Reiter A , Hochhaus A , Drexler HG , Duncombe A , Cervantes F , Oscier D , Boultonwood J , Grand FH , Cross NCP . Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH 2 in myeloid disorders . Nature genetics 2010 ; advance online publication .
- 19) Cao R , Wang L , Wang H , Xia L , Erdjument-Bromage H , Tempst P , Jones RS , Zhang Y . Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing . Science 2002 ; 298 : 1039-1043 .
- 20) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues . ( ed . by Swerdlow , S . H . et al . ) . IARC press 2008 ; Lyon : 40-50 .
- 21) Okamura T , Kinukawa N , Niho Y , Mizoguchi H . Primary chronic myelofibrosis : clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients . Int J Hematol 2001 ; 73 : 194-198 .
- 22) Cervantes F , Barosi G , Demory JL , Reilly J , Guarnone R , Dupriez B , Pereira A , Montserrat E . Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals : disease characteristics , prognostic factors and identification of risk groups . Br J Haematol 1998 ; 102 : 684-690 .
- 23) Dupriez B , Morel P , Demory JL , Lai JL , Simon M , Plantier I , Bauters F . Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia : a report on 195 cases with a new scoring system . Blood 1996 ; 88 : 1013-1018 .
- 24) Cervantes F , Dupriez B , Pereira A , Passamonti F , Reilly JT , Morra E , Vannucchi AM , Mesa RA , Demory J-L , Barosi G , Rumi E , Tefferi A . New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study

- of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment . Blood 2009 ; 113 : 2895-2901 .
- 25) Tam CS , Kantarjian H , Cortes J , Lynn A , Pierce S , Zhou L , Keating MJ , Thomas DA , Verstovsek S . Dynamic Model for Predicting Death Within 12 Months in Patients With Primary or Post-Polycythemia Vera/Essential Thrombocythemia Myelofibrosis . J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5587-5593 .
- 26) Cervantes F , Alvarez-Larran A , Domingo A , Arellano-Rodrigo E , Montserrat E . Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia : long-term results in 30 patients . Br J Haematol 2005 ; 129 : 771-775 .
- 27) Shimoda K , Shide K , Kamezaki K , Okamura T , Harada N , Kinukawa N , Ohyashiki K , Niho Y , Mizoguchi H , Omine M , Ozawa K , Harada M . The effect of anabolic steroids on anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia : retrospective analysis of 39 patients in Japan . Int J Hematol 2007 ; 85 : 338-343 .
- 28) Petti MC , Latagliata R , Spadea T , Spadea A , Montefusco E , Aloe Spiriti MA , Avvisati G , Breccia M , Pescarmona E , Mandelli F . Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia . Br J Haematol 2002 ; 116 : 576-581 .
- 29) Mesa RA , Steensma DP , Pardanani A , Li CY , Elliott M , Kaufmann SH , Wiseman G , Gray LA , Schroeder G , Reeder T , Zeldis JB , Tefferi A . A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia . Blood 2003 ; 101 : 2534-2541 .
- 30) Tefferi A , Cortes J , Verstovsek S , Mesa RA , Thomas D , Lasho TL , Hogan WJ , Litzow MR , Allred JB , Jones D , Byrne C , Zeldis JB , Ketterling RP , McClure RF , Giles F , Kantarjian HM . Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia . Blood 2006 ; 108 : 1158-1164 .
- 31) Tefferi A , Verstovsek S , Barosi G , Passamonti F , Roboz GJ , Gisslinger H , Paquette RL , Cervantes F , Rivera CE , Deeg HJ , Thiele J , Kvasnicka HM , Vardiman JW , Zhang Y , Bekele BN , Mesa RA , Gale RP , Kantarjian HM . Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis . J Clin Oncol 2009 ; 27 : 4563-4569 .
- 32) 下田和哉、原田実根 . 骨髓線維症の新しい治療法 サリドマイドと造血幹細胞移植 . In : 高久史麿、溝口秀昭、小宮山淳、坂田洋一、金倉譲 , editor . Annunal Review血液2005 . 東京 : 中外医学社 ; 2005 . pp 68-77 .
- 33) Marchetti M , Barosi G , Balestri F , Viarengo G , Gentili S , Barulli S , Demory JL , Iarucci F , Volpe A , Bordessoule D , Grossi A , Le Bousse-Kerdiles MC , Caenazzo A , Pecci A , Falcone A , Broccia G , Bendotti C , Bauduer F , Buccisano F , Dupriez B . Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia : a phase II trial . J Clin Oncol 2004 ; 22 : 424-431 .
- 34) Strupp C , Germing U , Scherer A , Kundgen A , Modder U , Gattermann N , Haas R . Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis . Eur J Haematol 2004 ; 72 : 52-57 .
- 35) Thomas DA , Giles FJ , Albitar M , Cortes JE , Verstovsek S , Faderl S , O'Brien SM , Garcia-Manero G , Keating MJ , Pierce S , Zeldis J , Kantarjian HM . Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia . Cancer 2006 ; 106 : 1974-1984 .
- 36) Quintas-Cardama A , Kantarjian HM , Manshouri T , Thomas D , Cortes J , Ravandi F , Garcia-Manero G , Ferrajoli A , Bueso-Ramos C , Verstovsek S . Lenalidomide Plus Prednisone Results in Durable Clinical , Histopathologic , and Molecular Responses in Patients With Myelofibrosis . J Clin Oncol 2009 ; 27 : 4760-4766 .



- 37) Verstovsek S , Kantarjian H , Mesa RA , Pardanani AD , Cortes-Franco J , Thomas DA , Estrov Z , Fridman JS , Bradley EC , Erickson-Viitanen S , Vaddi K , Levy R , Tefferi A . Safety and efficacy of INCB018424 , a JAK 1 and JAK 2 inhibitor , in myelofibrosis . N Engl J Med 2010 ; 363 : 1117-1127 .
- 38) Santos F KH , Jain NJ , et al . Phase II study of CEP-701 , an oral available JAK 2 inhibitor , in patients with primary myelofibrosis and post polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis [ abstract ] . European Hematology Association meeting 2009 .
- 39) Pardanani AD , Gotlib JR , Jamieson C , Cortes J , Talpaz M , Stone R , Silverman MH , Shorr J , Gilliland DG , Tefferi A . A Phase I Evaluation of TG101348 , a Selective JAK 2 Inhibitor , in Myelofibrosis : Clinical Response Is Accompanied by Significant Reduction in JAK 2 V617F Allele Burden [ abstract ] . ASH Annual Meeting Abstracts 2009 ; #755 .
- 40) Elliott MA , Chen MG , Silverstein MN , Tefferi A . Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia . Br J Haematol 1998 ; 103 : 505-511 .
- 41) Tefferi A , Mesa RA , Nagorney DM , Schroeder G , Silverstein MN . Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia : a single-institution experience with 223 patients . Blood 2000 ; 95 : 2226-2233 .
- 42) Anderson JE , Tefferi A , Craig F , Holmberg L , Chauncey T , Appelbaum FR , Guardiola P , Callander N , Freytes C , Gazitt Y , Razvillas B , Deeg HJ . Myeloablation and autologous peripheral blood stem cell rescue results in hematologic and clinical responses in patients with myeloid metaplasia with myelofibrosis . Blood 2001 ; 98 : 586-593 .
- 43) Guardiola P , Anderson JE , Bandini G , Cervantes F , Runde V , Arcese W , Bacigalupo A , Przepiorka D , O'Donnell MR , Polchi P , Buzyn A , Sutton L , Cazals-Hatem D , Sale G , de Witte T , Deeg HJ , Gluckman E . Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia : a European Group for Blood and Marrow Transplantation , Societe Francaise de Greffe de Moelle , Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo , and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study . Blood 1999 ; 93 : 2831-2838 .
- 44) Kerbauy DM , Gooley TA , Sale GE , Flowers ME , Doney KC , Georges GE , Greene JE , Linenberger M , Petersdorf E , Sandmaier BM , Scott BL , Sorrow M , Stirewalt DL , Stewart FM , Witherspoon RP , Storb R , Appelbaum FR , Deeg HJ . Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis , advanced polycythemia vera , and essential thrombocythemia . Biol Blood Marrow Transplant 2007 ; 13 : 355-365 .
- 45) Kroger N , Zabelina T , Schieder H , Panse J , Ayuk F , Stute N , Fehse N , Waschke O , Fehse B , Kvasnicka HM , Thiele J , Zander A . Pilot study of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis . Br J Haematol 2005 ; 128 : 690-697 .
- 46) Kroger N , Holler E , Kobbe G , Bornhauser M , Schwerdtfeger R , Baurmann H , Nagler A , Bethge W , Stelljes M , Uharek L , Wandt H , Burchert A , Corradini P , Schubert J , Kaufmann M , Dreger P , Wulf GG , Einsele H , Zabelina T , Kvasnicka HM , Thiele J , Brand R , Zander AR , Niederwieser D , de Witte TM . Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis : a prospective , multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation . Blood 2009 ; 114 : 5264-5270 .

- 47) Patriarca F , Bacigalupo A , Sperotto A , Isola M , Soldano F , Bruno B , van Lint MT , Iori AP , Santarone S , Porretto F , Pioltelli P , Visani G , Jacopino P , Fanin R , Bosi A . Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis : the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo ( GITMO ) . Haematologica 2008 ; 93 : 1514-1522 .
- 48) Deeg HJ , Gooley TA , Flowers ME , Sale GE , Slattery JT , Anasetti C , Chauncey TR , Doney K , Georges GE , Kiem HP , Martin PJ , Petersdorf EW , Radich J , Sanders JE , Sandmaier BM , Warren EH , Witherspoon RP , Storb R , Appelbaum FR . Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis . Blood 2003 ; 102 : 3912-3918 .
- 49) Ditschkowski M , Beelen DW , Trensche R , Koldehoff M , Elmaagacli AH . Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis . Bone Marrow Transplant 2004 ; 34 : 807-813 .
- 50) Daly A , Song K , Nevill T , Nantel S , Toze C , Hogge D , Forrest D , Lavoie J , Sutherland H , Shepherd J , Hasegawa W , Lipton J , Messner H , Kiss T . Stem cell transplantation for myelofibrosis : a report from two Canadian centers . Bone Marrow Transplant 2003 ; 32 : 35-40 .