

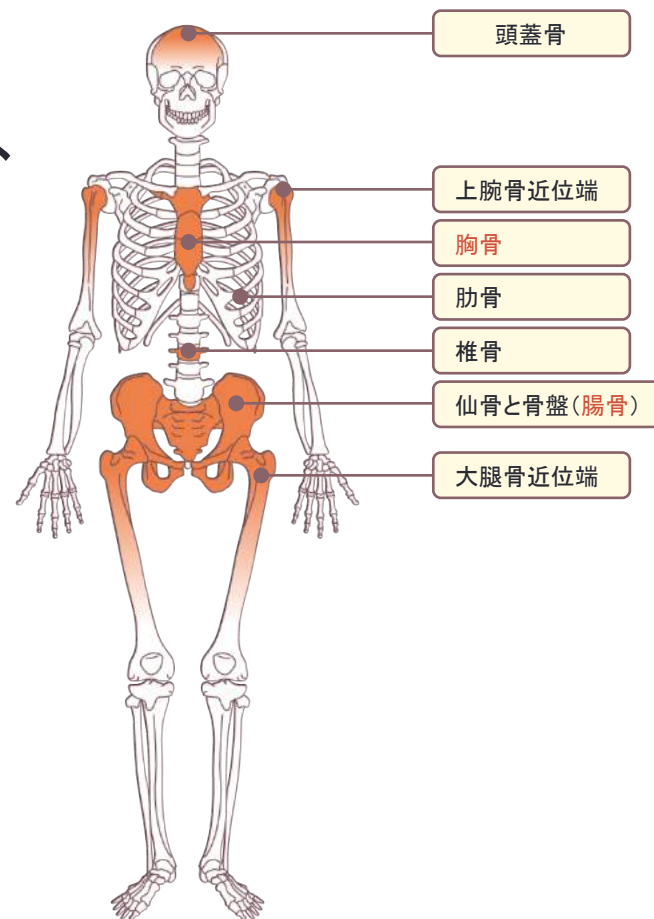
第7回腫瘍・血液内科勉強会

骨髓増殖性腫瘍

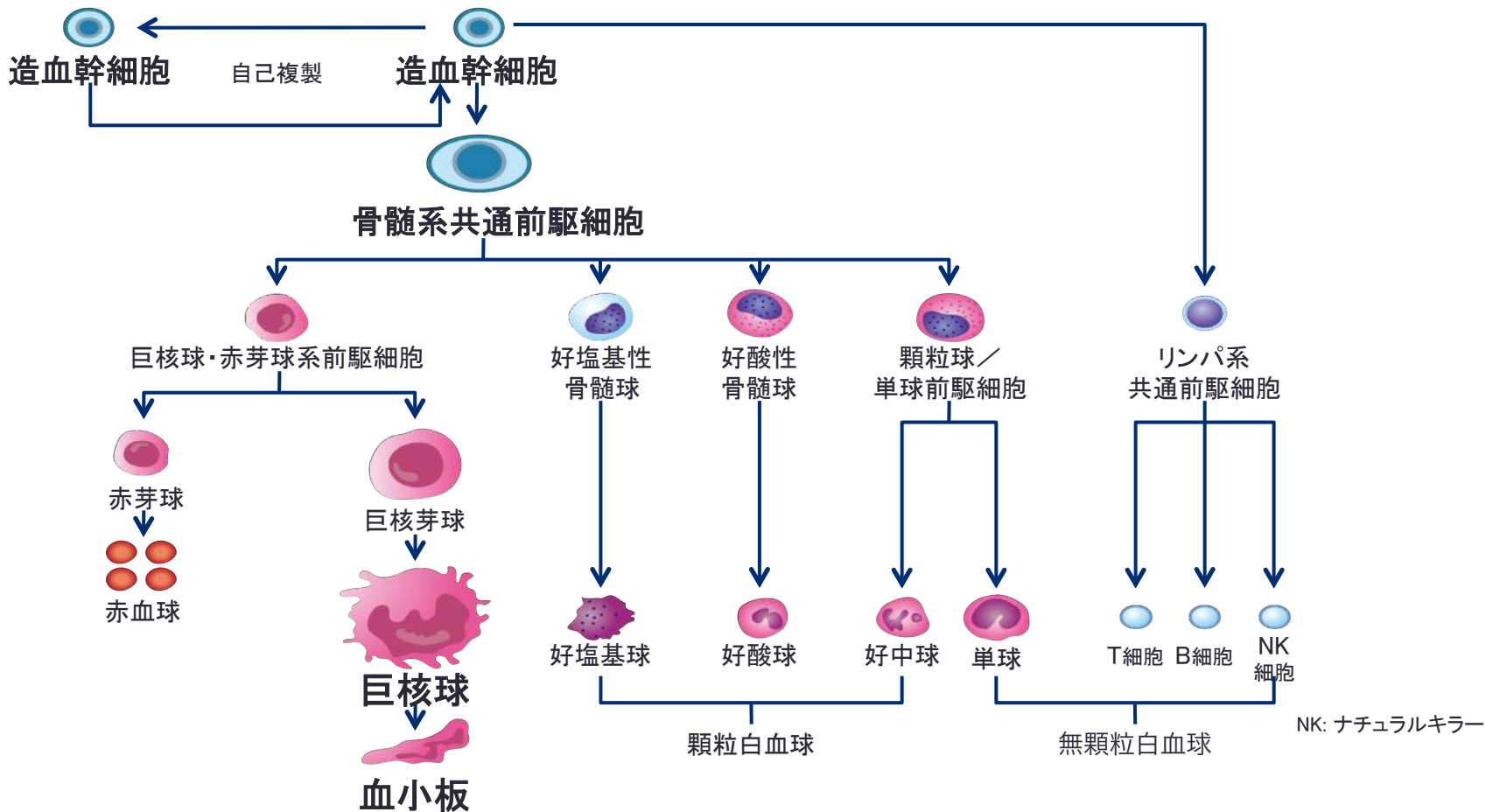
平成27年11月5日

造血の場所

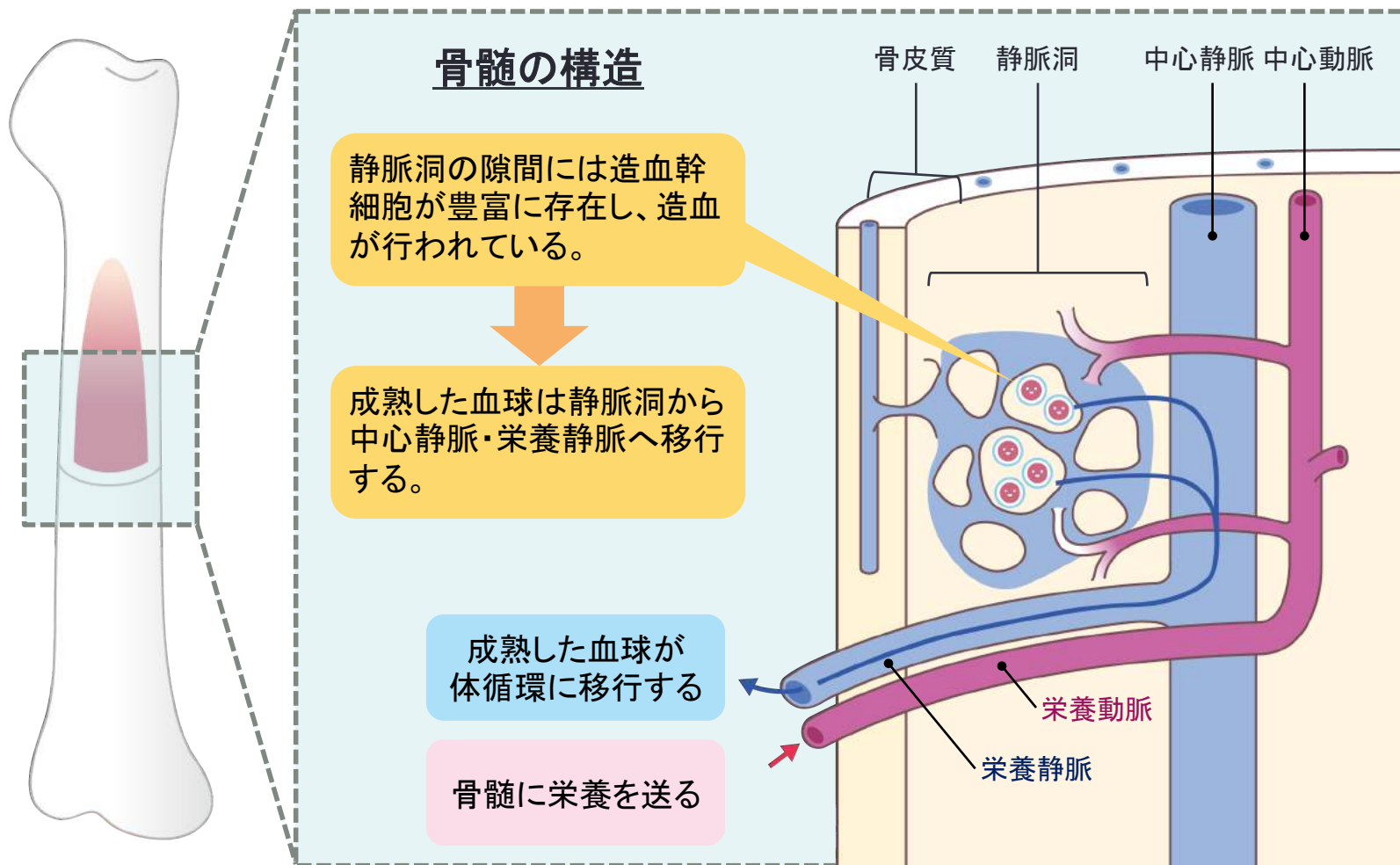
- 胎生初期は**卵黄囊**で、中期は**肝臓・脾臓**で行われる。
- 乳幼児期は、全身の**骨髄**で行われるが、成人になるとほとんどが体幹部に近い**赤色髄**で行われるようになる。
- 一方、加齢とともに長幹骨の骨髄は、脂肪組織に置き換わる(**黄色髄**)。



造血のプロセス



骨髄および静脈洞の構造



骨髄増殖性腫瘍(MPN)とは

- **MPN**: myeloproliferative neoplasms
- **骨髄系前駆細胞の遺伝子変異**により、好中球・赤血球・血小板などの骨髄系細胞のうち1系統以上の細胞が、**クローン性増殖**を生じる造血器腫瘍。
- MDSとは異なり、分化・成熟障害「無効造血」は伴っておらず、「**有効造血**」を来す。
- **髄外造血**、およびそれに伴う**肝脾腫**が見られる。
- 病型の移行がある。
- 急性白血病への移行がある(数%程度)。

WHO分類(2008年:第4版)

| | 骨髄系腫瘍クラス | 病型 | 本クラスの特徴 |
|---|------------------------|--|--|
| 1 | 骨髄増殖性腫瘍(MPN) | <ul style="list-style-type: none"> ・ BCR-ABL1 陽性慢性骨髄性白血病(CML) ・ 慢性好中球性白血病 (CNL) ・ 真性赤血球増加症(PV) ・ 本態性血小板血症(ET) ・ 原発性骨髄線維症(PMF) ・ 慢性好酸球性白血病-非特定型(CEL-NOS) ・ 肥満細胞症 ・ 骨髄増殖性腫瘍-分類不能型(MPN-U) | 骨髄増殖性腫瘍(MPN)はクローン性の造血幹細胞障害(1つ以上の骨髄細胞系列の増殖)である。血球は分化成熟しており、形態学的異形成を認めず、芽球増加もない。 |
| 2 | 好酸球増加を伴う骨髄系/リンパ系腫瘍 | 3種類の骨髄または骨髄系およびリンパ系腫瘍。個々の疾患はPDGFRA、PDGFRB または FGFR1 遺伝子の異常を伴う。 | 記載した3種類のチロシンキナーゼ変異のうち1種類が存在すると、好酸球数増加を伴う可能性あり。 |
| 3 | 骨髄異形成症候群(MDS) | 9種類の症候群 | 造血幹細胞の質的異常(無効造血)の結果、形態学的異形成を認める。通常、1つ以上の骨髄細胞系列の同時増殖を伴う。 |
| 4 | 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍(MDS/MPN) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性骨髄単球性白血病(CMML) ・ BCR-ABL1陰性非定型慢性骨髄性白血病(aCML) ・ 若年性骨髄単球性白血病 ・ 著明な血小板増多を伴った環状鉄芽球を伴う不応性貧血(RARS-T) | クローン性の骨髄系腫瘍。MDSとMPNの両者の特徴を有する。1つ以上の骨髄細胞系列の増殖を伴う。芽球増加はない。 |
| 5 | 急性骨髄性白血病(AML)とその関連腫瘍 | 多様な種類の急性骨髄性白血病 | AMLは浸潤性の高い白血病であり、骨髄芽球のクローン性増殖が認められる。 |

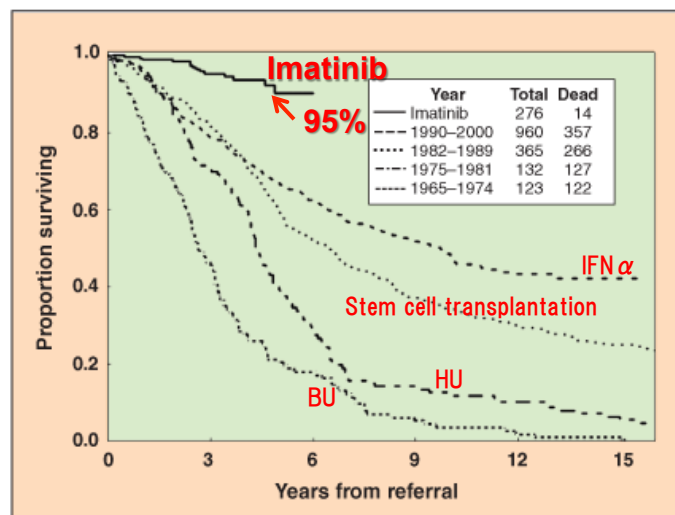
慢性骨髄性白血病 (CML)

| 臨床的特徴 | | | | | |
|-------|------|------|----|---------------|----------------|
| 赤血球数 | 白血球数 | 血小板数 | 脾腫 | JAK2 遺伝子変異の存在 | フィラデルフィア染色体の存在 |
| -? | ++ | + | + | なし | あり(100%) |

- 年間10万人あたり1人が発症
- 発症年齢中央値は45-55歳で、やや男性に多い
- 予後は病期によって異なるが、治療を受けた慢性期患者では5年生存率は90%以上

• 症状

- 貧血症状
- 出血傾向(血小板増多による)
- 脾腫よる腹部症状
- 寝汗、倦怠感、体重減少、骨痛
- 高ヒスタミン血症→皮膚掻痒症・消化性潰瘍
- 高尿酸血症 → 痛風、腎結石



CMLの遺伝子変異

骨髓系共通前駆細胞より造血幹細胞に近い未熟な細胞で遺伝子変異を獲得

9番染色体



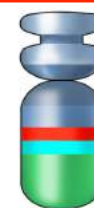
22番染色体



変化した9番染色体



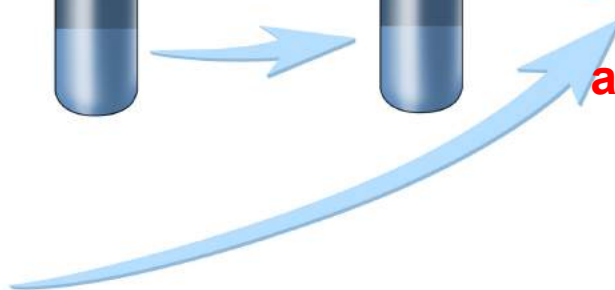
フィラデルフィア (Ph) 染色体



bcr-abl

ablキナーゼの活性化

細胞増殖



慢性骨髄性白血病(CML)の初期診断/確定診断のキーファクター

初期診断: 血液検査

- ・ 顕著に白血球数が増加(骨髄球系の白血球が全体的に増加)
- ・ 循環血液中に骨髄芽球は顕著に増加していない
- ・ 完全な好塩基球増加症(好塩基球の増加)
- ・ しばしば血小板増加がみられる
- ・ 軽度の貧血

確定診断: 組織検査/分子検査

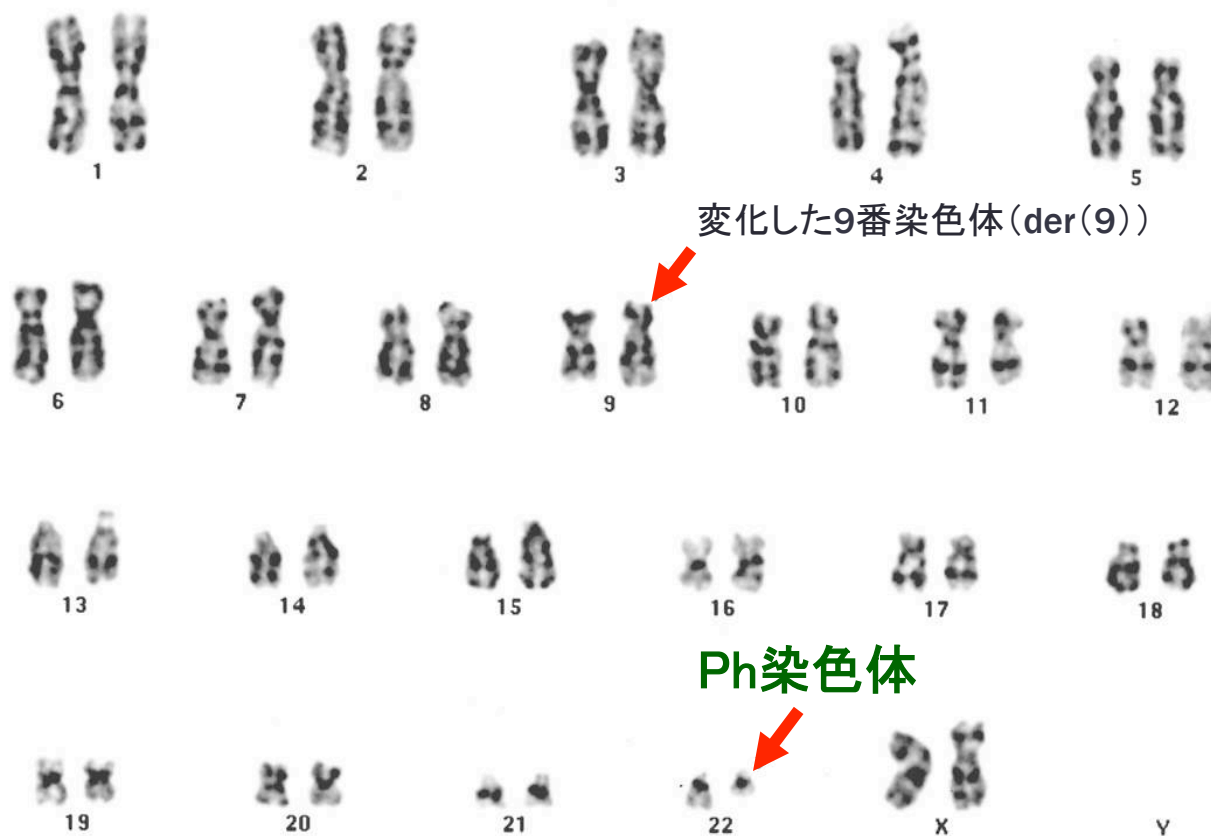
- ・ 骨髄生検所見では、(著明な)顆粒球系と巨核球の増殖
- ・ **BCR-ABL1** 融合遺伝子を伴うフィラデルフィア染色体の存在



- ・ 血液学的検査: 末梢血液・骨髄検査
- ・ 細胞遺伝学的検査: 染色体検査(Gバンド法)・FISH法
- ・ 分子遺伝学的検査: PCR法

細胞遺伝学的検査(1)

Gバンド法: ギムザ染色を行って、染色体のバンドを染め出す方法。
分裂期の細胞のみ検査可能。

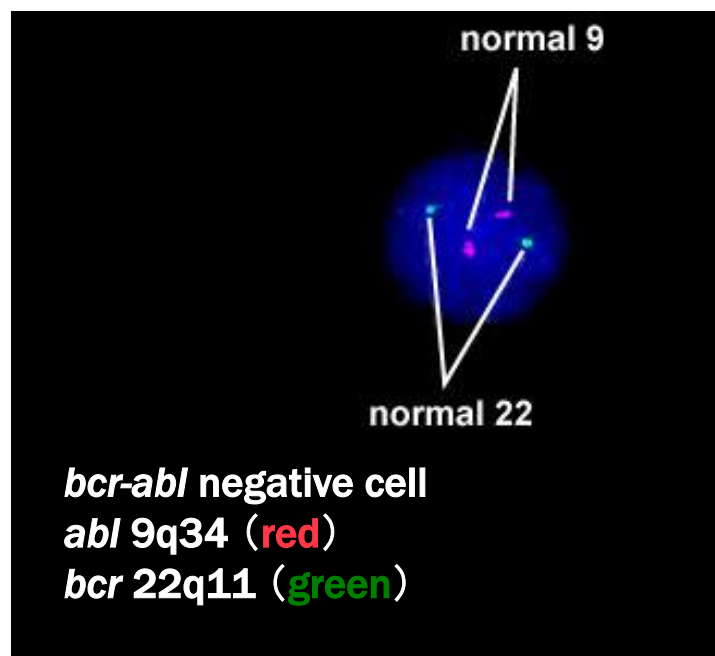


細胞遺伝学的検査(2)

FISH法: *BCR-ABL* 融合遺伝子を検出。

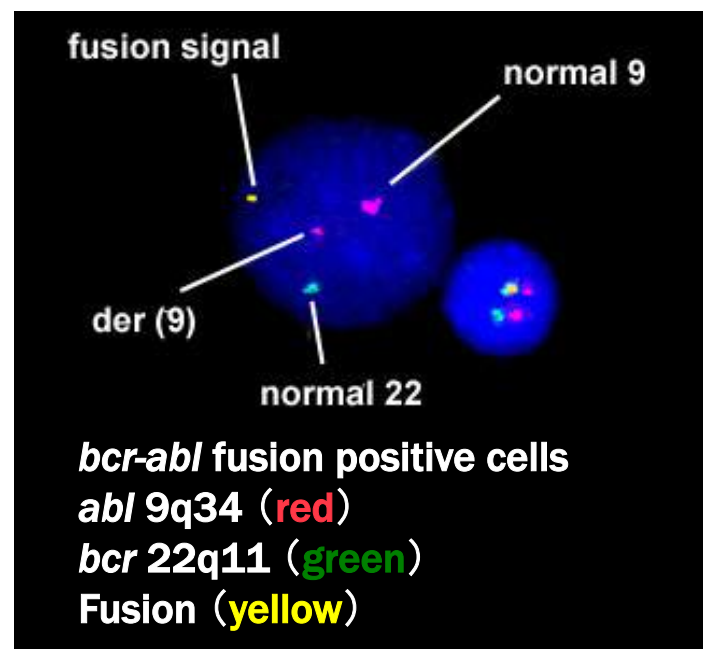
休止期の細胞でも検査可能であるが、付加染色体異常は検出出来ない。

正常



ABL 遺伝子: 2個の赤いシグナル
BCR 遺伝子: 2個の緑のシグナル
それぞれが存在する場所を示している

CML



BCR-ABL 融合産物が赤と緑のシグナルの融合シグナルとして黄色の蛍光として検出される

分子遺伝学的検査

| 種類 | 概要 | 使用用途 |
|----------|--|---|
| 定量的PCR法 | 白血病細胞数を反映する BCR-ABL mRNA 遺伝子の量を 測定 | 細胞遺伝学的検査で 完全奏効達成後の 治療効果判定や 増悪の早期診断 |
| AMP-CML法 | PCR法と相関があることから PCR法の代用として利用される 利点：PCR法に比べて簡便、迅速、 末梢血で測定可能 欠点：測定可能範囲が狭いなど | |

CMLの病期

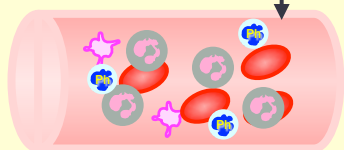
慢性期 (CP)

4~5年の経過

無症状、脾腫

白血病クローン由来の顆粒球、血小板の増加
Ph染色体からの *bcr-abl* 遺伝子の発現

Blast (芽球) $\leq 5\%$



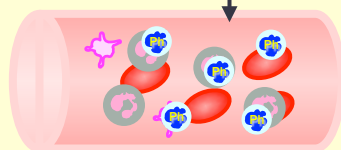
移行期 (AP)

6~9カ月の経過

脾腫の増大

好塩基球 $\geq 20\%$
血小板減少/増加
Ph染色体に加えて付加的な染色体異常

Blast 6~19%



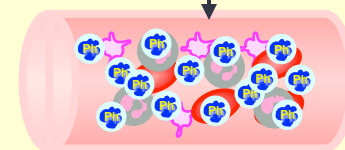
急性期 (BP)

3~6カ月 (生存期間中央値)

急性白血病*と類似した状態

分化能力を失った幼若芽球の急激な増殖

Blast $\geq 20\%$

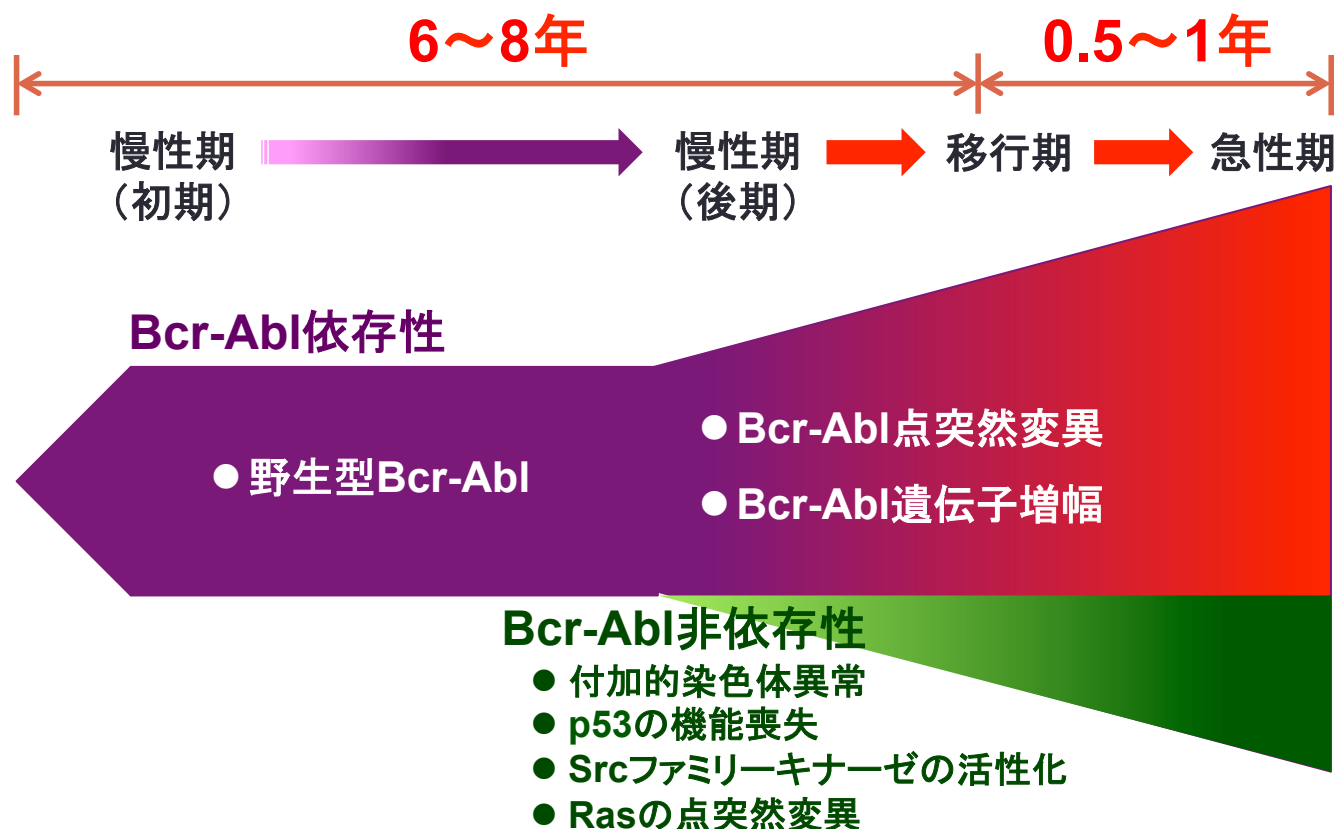


* 2/3は急性骨髄性白血病に、1/3は急性リンパ性白血病に

腫瘍細胞の増大



病期の進行と遺伝子異常



治療目標は、可能な限り腫瘍量を減らし、病期の進行を抑制する。

CMLの治療

治療目標は、可能な限り腫瘍量を減らし、病期の進行を抑制する。

薬物療法

チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)

① 第1世代

- **イマチニブ**(グリベック®):

副作用) 血液毒性・皮疹・消化器症状・体液貯留・筋肉痛

② 第2世代

- **ニロチニブ**(タシグナ®):イマチニブの30倍。

副作用) 皮疹・頭痛・肝臓酵素上昇・末梢動脈閉塞性疾患

- **ダサチニブ**(スプリセル®):イマチニブの325倍。

副作用) 血小板減少・胸水貯留

- **ボスチニブ**(ボシュリフ®):イマチニブの50倍。2nd line以降に使用。

副作用) 皮疹・下痢・肝機能障害

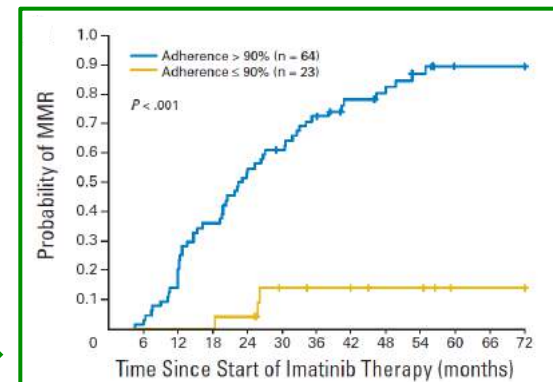
③ 第3世代

- **ポナチニブ**:T315Iを含む全ての変異BCR-ABLに有効

副作用) 血小板減少・腹痛・膵炎・動静脈血栓

第1選択薬

*** いずれのTKIにおいても、服薬アドヒアランスが重要 →**



TKI耐性のABL遺伝子変異

| | | IC ₅₀ 増加倍率 (WT= 1) | | | |
|-------------|----------|-------------------------------|-------|-------|-------|
| | | ボスチニブ | イマチニブ | ダサチニブ | ニロチニブ |
| | parental | 38.31 | 10.78 | >50 | 38.43 |
| | WT | 1 | 1 | 1 | 1 |
| P-ループ | L248V | 2.97 | 3.54 | 5.11 | 2.80 |
| | G250E | 4.31 | 6.86 | 4.45 | 4.56 |
| | Q252H | 0.81 | 1.39 | 3.05 | 2.64 |
| | Y253F | 0.96 | 3.58 | 1.58 | 3.23 |
| | E255K | 9.47 | 6.02 | 5.61 | 6.69 |
| | E255V | 5.53 | 16.99 | 3.44 | 10.31 |
| C-Helix | D276G | 0.60 | 2.18 | 1.44 | 2.00 |
| | E279K | 0.95 | 3.55 | 1.64 | 2.05 |
| ATP 結合領域 | V299L | 26.10 | 1.54 | 8.65 | 1.34 |
| | T315I | 45.42 | 17.50 | 75.03 | 39.41 |
| | F317L | 2.42 | 2.60 | 4.46 | 2.22 |
| SH2-contact | M351T | 0.70 | 1.76 | 0.88 | 0.44 |
| 基質結合領域 | F359V | 0.93 | 2.86 | 1.49 | 5.16 |
| A-ループ | L384M | 0.47 | 1.28 | 2.21 | 2.33 |
| | H396P | 0.43 | 2.43 | 1.07 | 2.41 |
| | H396R | 0.81 | 3.91 | 1.63 | 3.10 |
| | G398R | 1.16 | 0.35 | 0.69 | 0.49 |
| C末端ロープ | F486S | 2.31 | 8.10 | 3.04 | 1.85 |

<高度耐性変異>

- ・ボスチニブ: 2/18 (T315I, V299L)
- ・ダサチニブ: 1/18 (T315I)
- ・ニロチニブ: 2/18 (T315I, E255V)
- ・イマチニブ: 2/18 (T315I, E255V)

| | |
|-------|---------|
| 感受性 | ≤2 |
| 中等度耐性 | 2.01-4 |
| 耐性 | 4.01-10 |
| 高度耐性 | >10 |

CMLの効果判定基準

HR

血液学的奏効

(hematologic response)

CHR (complete HR)

血小板数 45万/ μ L未満

白血球数 1万/ μ L未満

末梢血芽球なし

好塩基球5%未満

脾腫なし、の全てを満たす

・CHR: 血液学的完全奏効

CyR

細胞遺伝学的奏効

(cytogenetic response)

CCyR: Ph+ 0%

PCyR: Ph+ 1-35%

Major: Ph+ 0-35%

Minor: Ph+ 36-65%

Minimal: Ph+ 66-95%

None: Ph+ >95%

・CCyR: complete CyR
細胞遺伝学的完全奏効

・PCyR: partial CyR
細胞遺伝学的部分奏効

・Ph: フィラデルフィア染色体

MR

分子遺伝学的奏効

(molecular response)

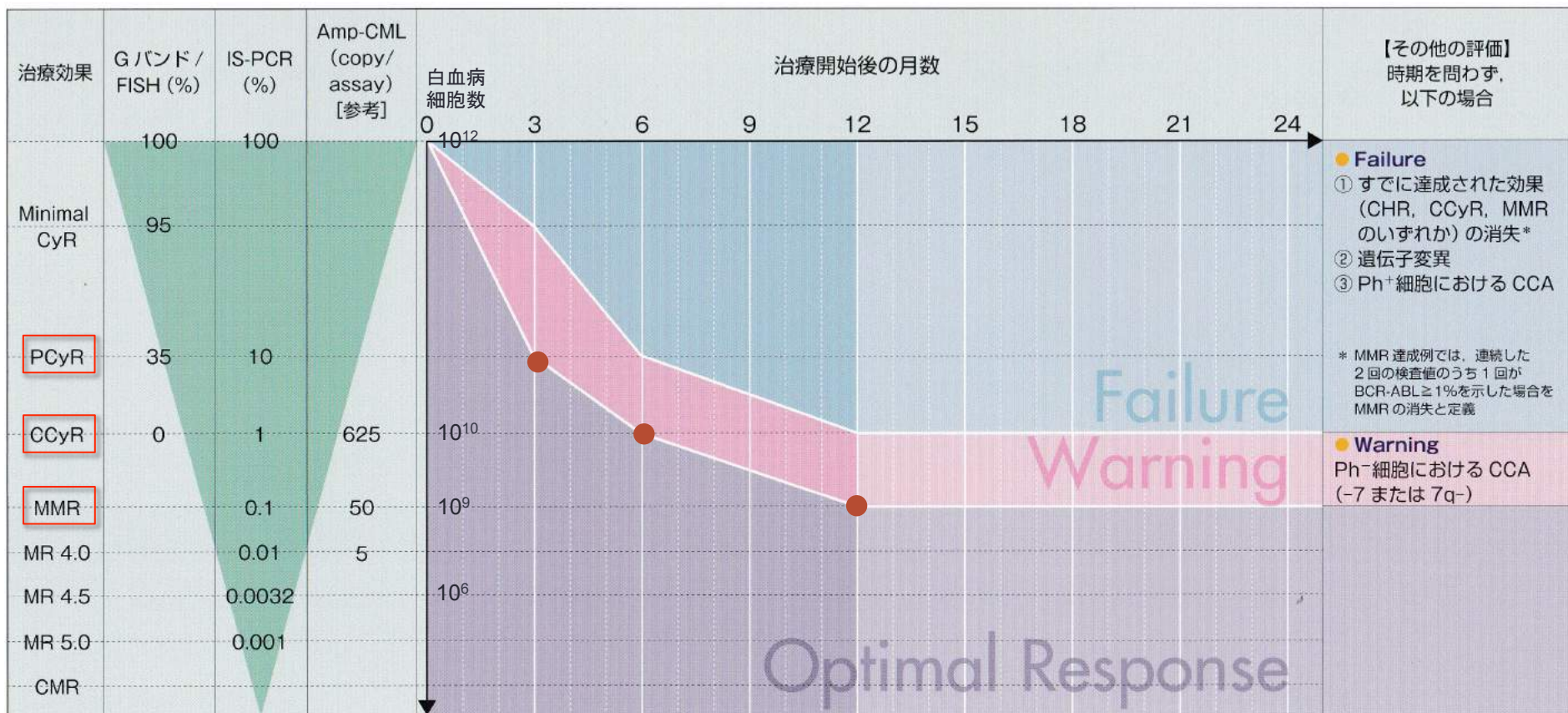
CMR: PCR陰性

MMR: <治療前の1/1000
(3log以上の減少)

・CMR: complete MR
分子遺伝学的完全奏効

・MMR: major MR
分子遺伝学の大奏効

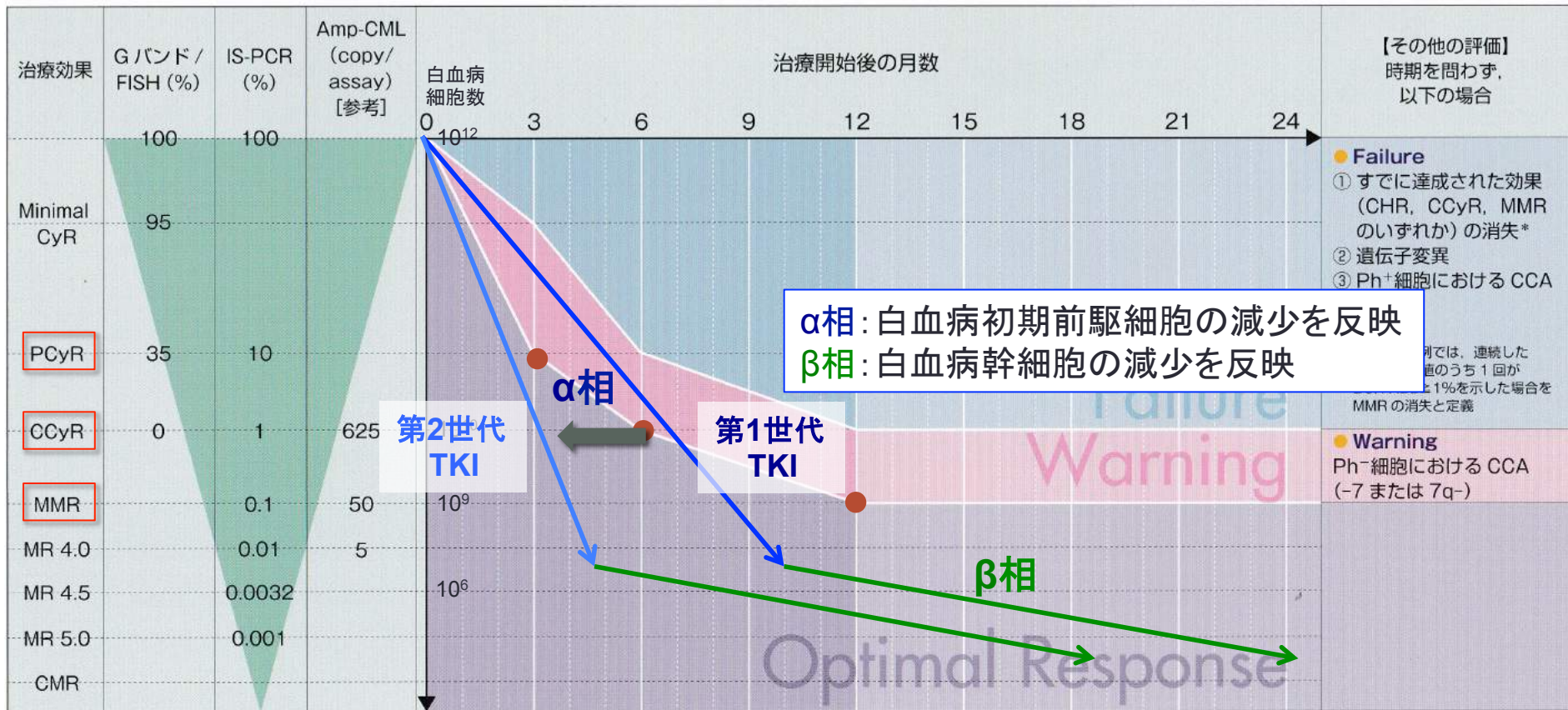
CMLの治療効果判定



Baccarani M, et al., Blood, 2013; 122: 872-884 より作図

PCyR:細胞遺伝学的部分奏効
 CCyR:細胞遺伝学的完全奏効
 MMR:分子遺伝学的大奏効

TKIの奏効スピード



Baccarani M. et al. Blood. 2013; 122: 872-884 より作図

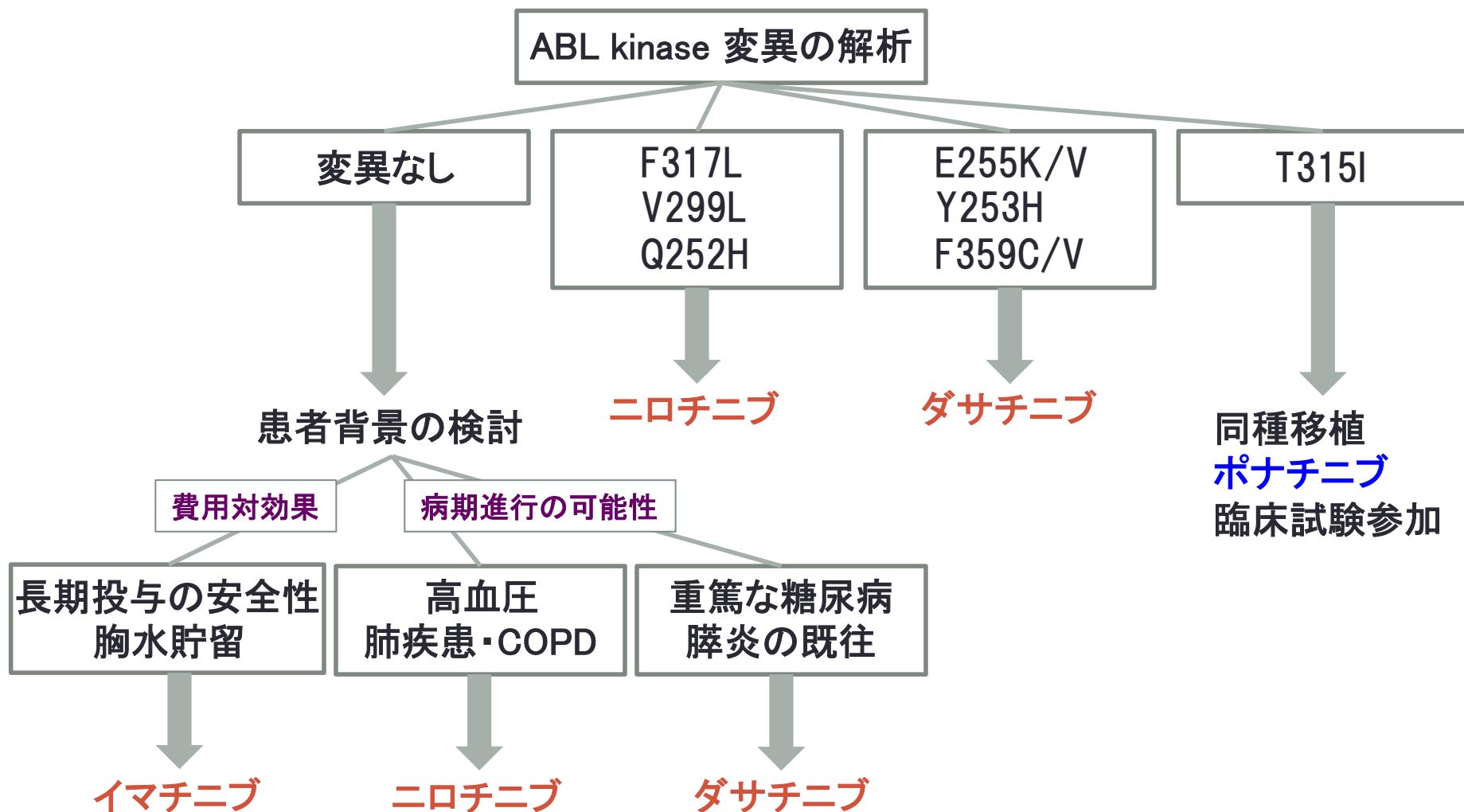
第2世代TKIは、α相の傾きを急峻にし早期のMMR達成が可能であるが、β相には影響しない?

TKIの比較試験

| | ENESTnd study | | | DASISION trial | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Nilotinib 300mg (n=282) | Nilotinib 400mg (n=281) | Imatinib 400mg (n=283) | Dasatinib 100mg (n=259) | Imatinib 400mg (n=260) |
| MMR, % (P value vs imatinib) | | | | | |
| 12ヶ月 | 55 (< .0001) | 51 (< .0001) | 27 | 46 (< .0001) | 28 |
| 36ヶ月 | 73 (< .0001) | 70 (< .0001) | 53 | 68 (< .0001) | 55 |
| Progression to AP/BC, % (P value vs imatinib) | | | | | |
| 12ヶ月 | 0.7 (.01) | 0.4 (.004) | 3.9 | 1.9 | 3.5 |
| 36ヶ月 | 0.7 (.0059) | 1.1 (.0196) | 4.2 | 3.1 | 5 |
| OS, % | | | | | |
| 12ヶ月 | 99.3 | 99.3 | 99.2 | 97.2 | 98.8 |
| 36ヶ月 | 95.1 | 97.0 | 94.0 | 93.7 | 93.2 |

MMRは早期に達成、病期進行も抑制されるが、全生存率には差がない？

慢性期CMLにおける3剤の選択



CMLの治療(2)

- **同種造血幹細胞移植**

- 唯一の根治術。ただし移植関連死亡率は高く、現在では移行期・急性期の患者や、以下の薬物療法不耐容の患者に適応。

- **その他の薬物療法**

- ① **インターフェロン α (IFN α)**

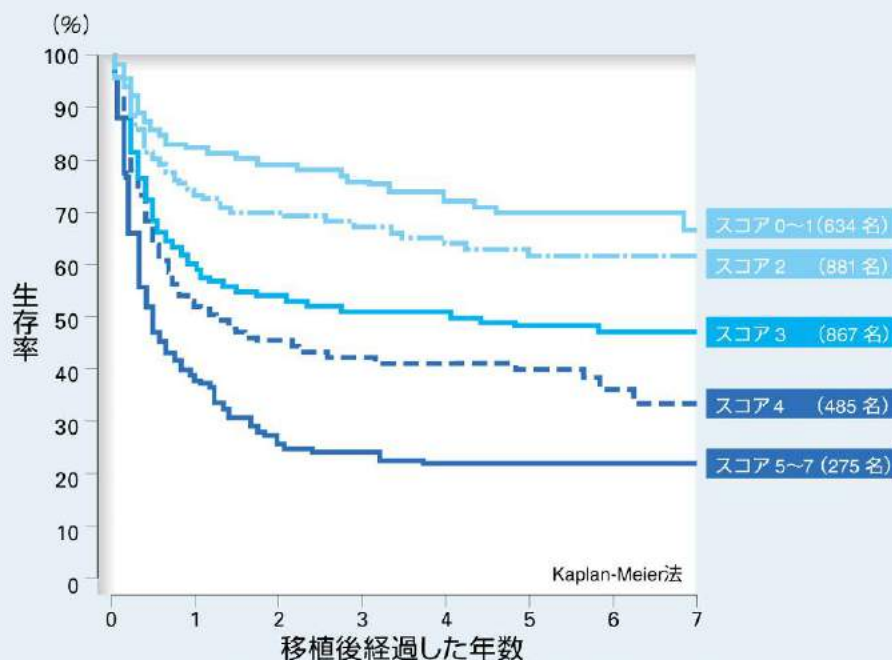
- イマチニブ以前の標準治療
- 一部の症例で、Ph染色体の消失が得られる
- 現在では、TKI不耐容・妊婦など一部の症例で使用

- ② **ヒドロキシウレア(ハイドレア[®]):アルキル化薬**

- 細胞減少療法による症状緩和目的に使用
- 初診時白血病細胞数の多い症例で、短期間TKIと併用

CMLに対する同種造血幹細胞移植

造血幹細胞移植の予後

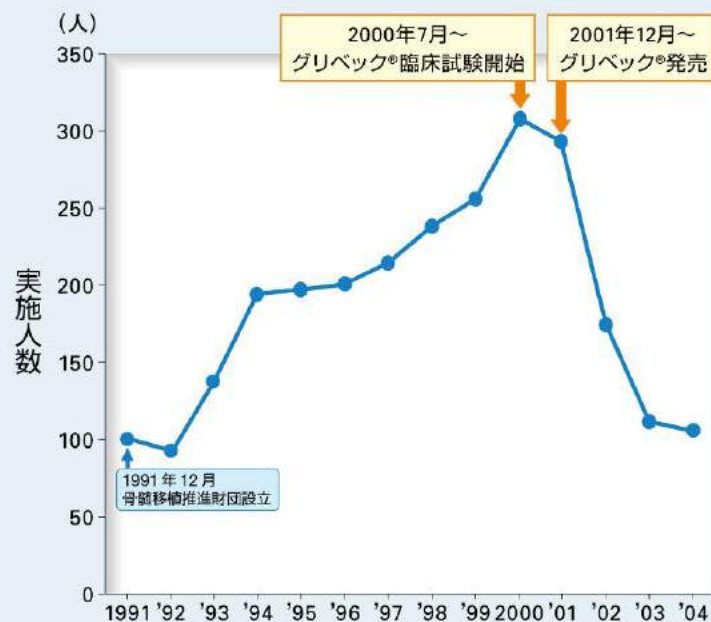


*スコアの算出方法：下記の5つの因子について各点数を加算する

| 因子 | 点数 | 因子 | 点数 | | |
|----|-------|----|-----------|-----------|---|
| 年齢 | <20 | 0 | ドナーの種類 | 同胞 | 0 |
| | 20~40 | 1 | | 非血縁 | 1 |
| | >40 | 2 | 移植までの期間 | <12 カ月 | 0 |
| 病期 | 慢性期 | 0 | | ≥12 カ月 | 1 |
| | 移行期 | 1 | ドナーと患者の性別 | 女性から男性へ | 1 |
| | 急性転化期 | 2 | | その他の組み合わせ | 0 |

Gratwohl A., et al.: Lancet 352: 1087, 1998

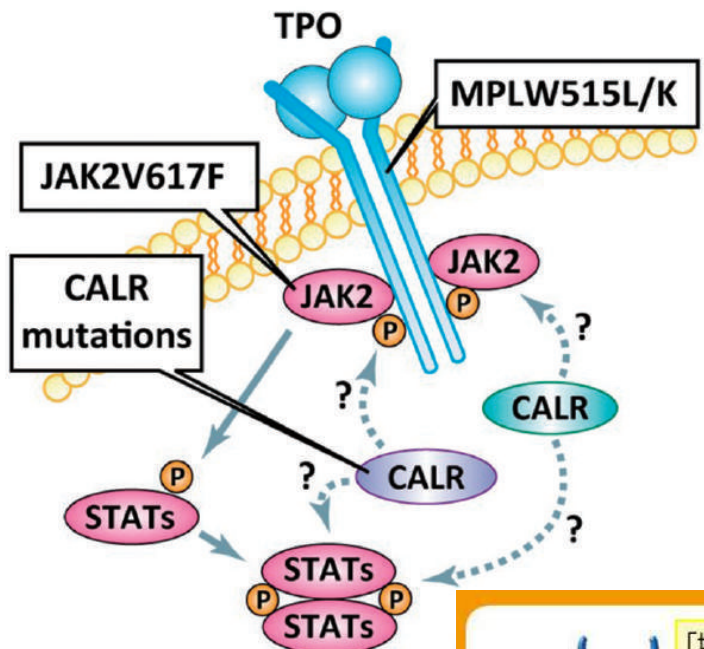
慢性骨髄性白血病で造血幹細胞移植を実施した人数



日本造血幹細胞移植学会全国データ集計事務局：平成17年度 全国調査報告書

MPN (CML以外) の遺伝子変異

- **ドライバー変異**: チロシンキナーゼの活性化 (細胞増殖 ↑)

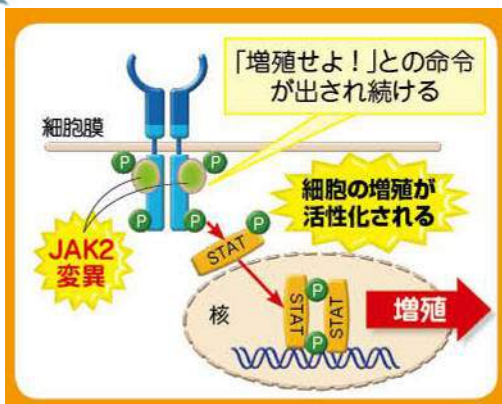


骨髓系共通前駆細胞以下の前駆細胞で遺伝子変異を獲得

- **JAK2変異**
- **Calreticulin (CALR) 変異**
- **MPL (トロンボポエチン* 受容体) 変異**

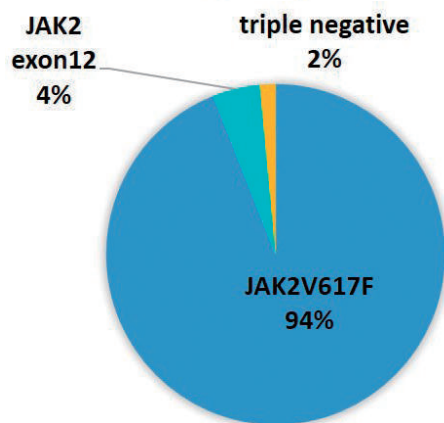
* トロンボポエチン (TPO)

- 血小板産生の調節に関与する主要な造血因子。
- 肝臓、腎臓、骨髓で産生される。
- 巨核球、血小板、骨髓系共通前駆細胞の表面で MPL 受容体と結合し、血小板産生を促進する。

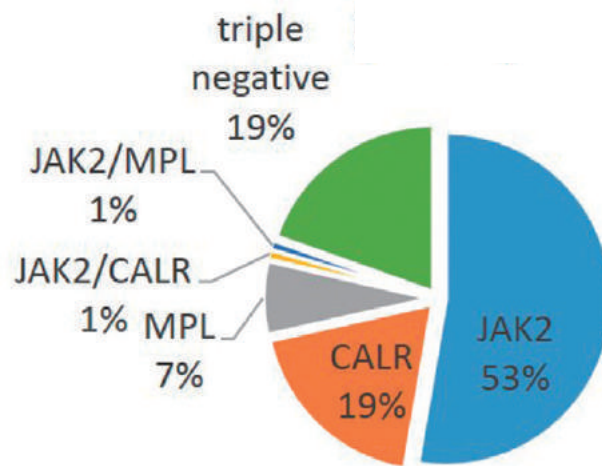


ドライバー遺伝子変異の頻度

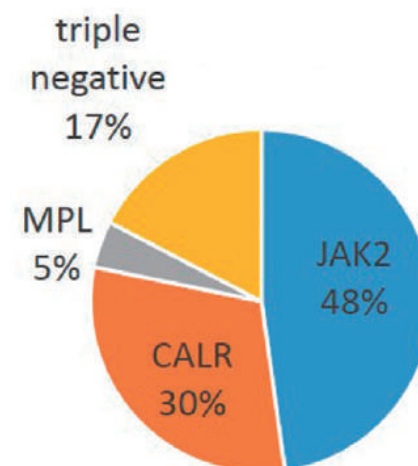
真性多血症



本態血小板血症



原発性骨髄線維症



エピゲノム制御関連遺伝子の異常

MDSで見られる遺伝子異常

| 機能 | 遺伝子 | 部位 | 頻度 | 補足 |
|---|---|--|---------------------------------------|---|
| 【初期のクローン性増殖】 (→ エピジェネティック制御* の障害) DNA脱メチル化・メチル化 ポリコーム群によるヒストン修飾 TCAサイクル | <i>TET2</i> <i>DNMT3A</i> <i>EZH2</i> <i>ASXL1</i> <i>IDH1</i> <i>IDH2</i> | 4q24 2p23 7q36 20q11 2q33.1 15q26.1 | 20-25% 8% 6% 10-20% 5-10% | UPDの影響 PRC2 PRC1 DNAメチル化 ヒストン修飾 |
| 【後期のクローン性増殖・白血病化】 細胞増殖・アポトーシス関連 | <i>N-RAS</i> <i>p53</i> | 1p13 17p13 | 10% 10% | |
| 【無効造血】 転写因子(分化調節) リボソーム蛋白(RNA翻訳) | <i>RUNX1</i> <i>RPS14</i> | 21q22 5q33.1 | 15-20% 10% | 赤芽球の無効造血 |
| 【RNAスプライシング障害】 (→ MDSに特異的) スプライソソーム蛋白 | <i>SF3B1</i> | 11q22 | 75% 7% | RARS RARS以外 |

MPNでも見られる
(数%~10数%)

- 病型
- 進展
- 重症度
- 急性転化
- 発生母地、等に影響

* エピジェネティック制御：塩基配列とは異なる遺伝情報の伝達機構

PV/ET: *TET2*→*JAK2*: 高齢者・骨髄系共通前駆細胞↑・血栓症リスク↓
JAK2→*TET2*: 低年齢・巨核球赤芽球前駆細胞↑・PV>ET・血栓症リスク↑

PMF : 「*CALR*⁻, *ASXL1*⁺」、 「triple-negative」は予後不良

真性多血症(PV)

| 臨床的特徴 | | | | | |
|-------|------|------|----|---------------|----------------|
| 赤血球数 | 白血球数 | 血小板数 | 脾腫 | JAK2 遺伝子変異の存在 | フィラデルフィア染色体の存在 |
| ++ | + | + | + | あり(症例の95%) | なし |

- 年間10万人あたり2人が発症
- 診断時50～60歳代が多く、男性が多い
- 無治療であれば平均生存期間は6～18ヶ月、治療が行われれば10年以上
- 症状
 - 顔面紅潮(赤ら顔)
 - 寝汗
 - 血液の粘稠度上昇 → 頭痛、呼吸困難(息切れ)、視覚低下、高血圧
 - 血栓形成
 - 高ヒスタミン血症 → 皮膚掻痒感・消化性潰瘍
 - 高尿酸血症 → 痛風・腎結石



真性多血症(PV)診断基準 (2008年:WHO)

診断には「大基準の2項目と小基準の1項目を満たすこと」
または「大基準の1項目と小基準の2項目を満たすこと」が必要

大基準

- 1 ヘモグロビン > 18.5 g/dL (男性)、> 16.5 g/dL (女性) または赤血球量の増加を示す他の所見
- 2 JAK2 V617F の存在 または JAK2 エクソン12 変異等の他の機能的に類似した変異

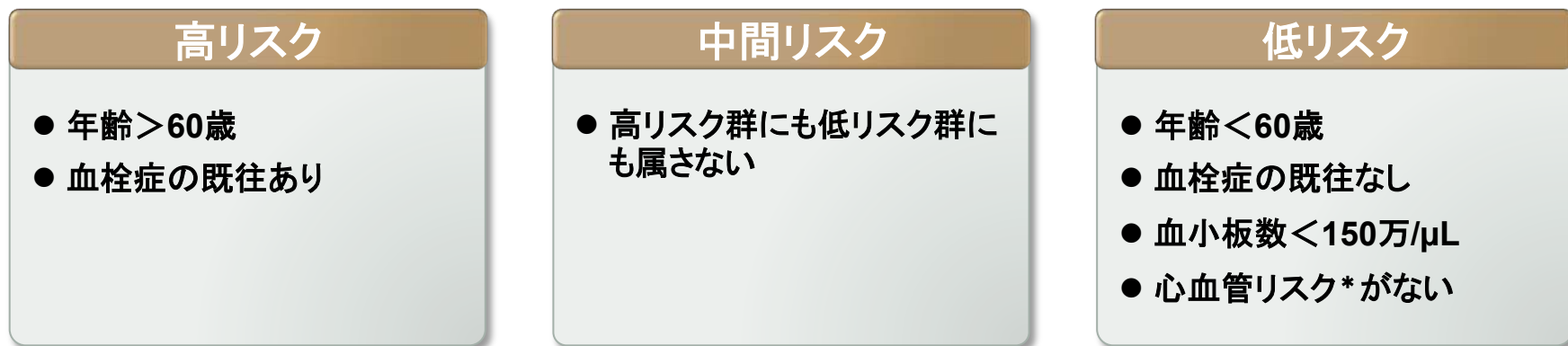
小基準

- 1 骨髄での著明な3血球系(赤芽球、骨髄球[顆粒球]、巨核球)の増殖(汎骨髄症)を伴い、年齢に比して骨髄過形成を示す所見
- 2 血清エリスロポエチン* は正常基準範囲以下
- 3 *in vitro* における内因性赤芽球コロニー形成

* エリスロポエチン(EPO)

- 主に腎で産生される造血因子
- 低酸素状態で産生・分泌が促進
- 赤血球前駆細胞に作用し、増殖・分化を促進する

PVのリスクファクター



- * 心血管リスク
- 喫煙
 - 高血圧
 - うっ血性心不全
 - 脂質異常症
 - 糖尿病
 - (男性)

治療目標は、血栓症の予防

原発性骨髄線維症 (PMF)

| 臨床的特徴 | | | | | |
|-------|------|------|----|---------------|----------------|
| 赤血球数 | 白血球数 | 血小板数 | 脾腫 | JAK2 遺伝子変異の存在 | フィラデルフィア染色体の存在 |
| - | +/- | +/- | ++ | あり (症例の50%) | なし |

- 年間10万人あたり1人が発症
- 発症年齢中央値は66歳で、男性に多い
- 生存期間中央値は3.9年
- 主な死因は、感染症・白血病化・出血
- 症状
 - 貧血症状
 - 出血傾向
 - 脾腫、肝腫大による腹部症状
 - 寝汗、倦怠感、呼吸困難、体重減少
 - 高ヒスタミン血症 → 皮膚掻痒症・消化性潰瘍
 - 痛風、腎結石



原発性骨髄線維症 (PMF) 診断基準 (2008年:WHO)

診断には大基準3項目かつ小基準4項目中2項目以上が必要

大基準

- 1 細網線維かつ／またはコラーゲン線維の増生を伴う巨核球の増殖と異形成*があること
細網線維増生を伴わない場合、巨核球の増殖と異形成に、骨髄における細胞成分の増加、顆粒球系細胞の増加、しばしば赤芽球系細胞の減少を伴うこと
- 2 慢性骨髄性白血病 (CML)、真性赤血球増加症 (PV)、骨髄異形成症候群 (MDS) または、その他の骨髄増殖性腫瘍に関するWHO診断基準に合致しないこと
- 3 JAK2 V617F変異または同様なクローナルな増殖が生じている所見があること、もしくは二次性・反応性の骨髄線維化を否定できること

小基準

- 1 末梢血に骨髄芽球・赤芽球が出現 (白赤芽球症)
- 2 血清LDH (乳酸脱水素酵素) の上昇
- 3 貧血 (Hb <10g/dL) **
- 4 触知可能な脾腫

* 異常巨核球から放出されるTGFβ・PDGFなどが骨髄線維芽細胞に作用し、コラーゲンが大量に産生され、骨髄が繊維化する

** 末梢血中には、涙滴赤血球 (tear drop cell) を認める

PMFの予後予測システム

| 予後因子 | DIPSS Plus | |
|-----------------------|------------|---------|
| 年齢 > 65歳 | 1 | |
| 発熱・盗汗・体重減少 | 1 | |
| Hb < 10g/dL | 1 | |
| 白血球数 > 25000/ μ L | 1 | |
| 末梢血芽球 \geq 1% | 1 | |
| 血小板数 < 10000/ μ L | 1 | |
| 輸血の必要性 | 1 | |
| 予後不良の染色体異常* | 1 | |
| リスク分類 | Score | 生存期間中央値 |
| Low | 0 | 15.4年 |
| Intermediate-1 | 1 | 6.5年 |
| Intermediate-2 | 2,3 | 2.9年 |
| High | \geq 4 | 1.3年 |

* 予後不良染色体

- +8
- -7/7q-
- i(17q)
- -5/5q-
- 12p-
- inv(3)
- 11q23異常

治療目標は、症状緩和、もしくは根治(同種造血幹細胞移植)

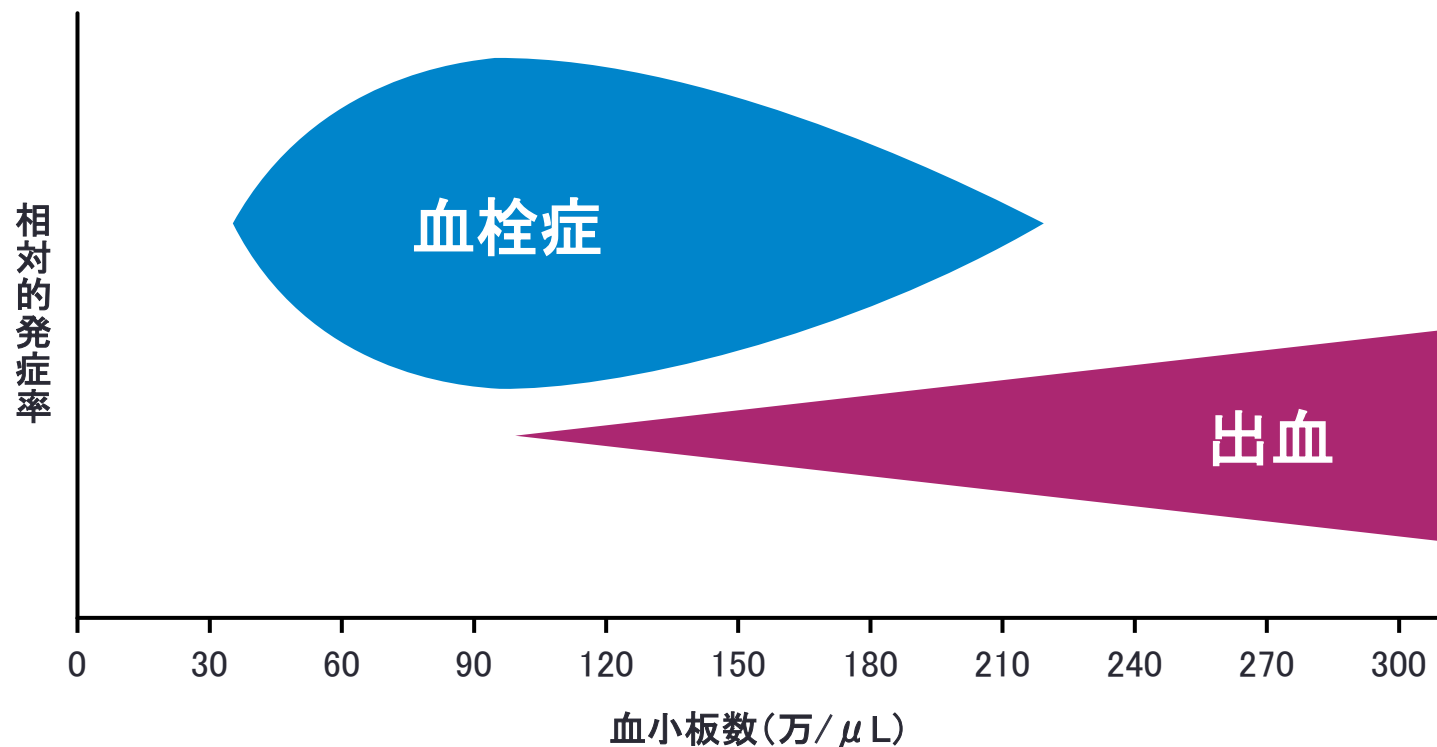
本態性血小板血症(ET)

| 臨床的特徴 | | | | | |
|-------|------|------|----|---------------|----------------|
| 赤血球数 | 白血球数 | 血小板数 | 脾腫 | JAK2 遺伝子変異の存在 | フィラデルフィア染色体の存在 |
| 正常 | + | ++ | + | あり(症例の50%) | なし |

- 年間10万人あたり1~2.5人が発症
- 発症年齢は50~60歳代であるが、30歳代にもピークがある
- やや女性が多い(若年者)
- MPNの中では良性疾患であり、平均寿命を生きることが可能である
- 無症状であることが多い
- 有症状の場合には、
2/3の患者で血栓形成
1/3の患者で出血傾向

| 主な血栓性イベント | 主な出血性イベント |
|---|--|
| 脳卒中 一過性脳虚血発作(TIA) 心筋梗塞(MI) 末梢閉塞性動脈疾患 深部静脈血栓症(DVT) | 消化管出血 血尿(尿中に血液が混じること) 粘膜出血(例:口内や鼻粘膜) |
| 微小循環症状 | |
| 血管性頭痛 めまい 視覚障害 遠位錯覚(四肢の異常感覚) 肢端チアノーゼ(四肢への血液供給制限) 肢端紅痛症(四肢の毛細血管の拡張) | |

本態性血小板血症(ET)における血栓症と出血のリスク

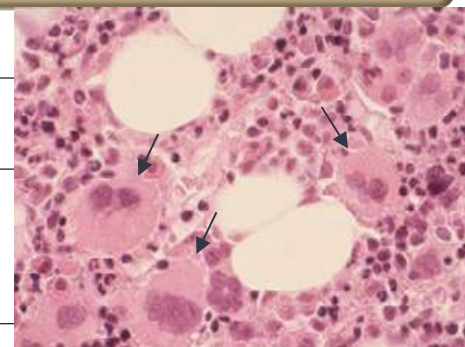


- 特に100万~200万/ μl では、血栓症と出血両方の合併症を呈する

本態性血小板血症(ET) 診断基準(2008年WHO)

本態性血小板血症(ET)の診断では、以下の全基準(4項目)を満たしていなければならない

- 1 血小板数が常に45万/ μ L以上*である
- 2 骨髓生検**で主に大型の成熟した巨核球の増殖が認められること
顆粒球系、赤芽球系の明らかな増加が認められないこと
- 3 真性赤血球増加症(PV)、原発性骨髓線維症(PMF)、*BCR-ABL1*陽性慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓異形成症候群(MDS)、その他の骨髓系腫瘍に関するWHO基準を満たしていないこと
- 4 *JAK2 V617F*や他の遺伝子変異の証明、もしくは*JAK2 V617F*遺伝子変異がないならば、反応性血小板増加症***を否定できること



* WHO第3版(2001年)の基準では、血小板数60万/ μ Lであった

** PMFや著明な血小板増多を伴った環状鉄芽球を伴う不応性貧血(RARS-T)も除外する

*** 鉄欠乏、脾摘後、手術、感染症または炎症性疾患、膠原病、転移性癌またはリンパ増殖性疾患

ETのリスクファクター

高リスク

- 年齢 > 60歳
- 血栓症の既往あり
- 血小板数 > 150万/ μ L

心血管リスク

- 喫煙
- 高血圧
- うっ血性心不全
- 脂質異常症
- 糖尿病

低リスク

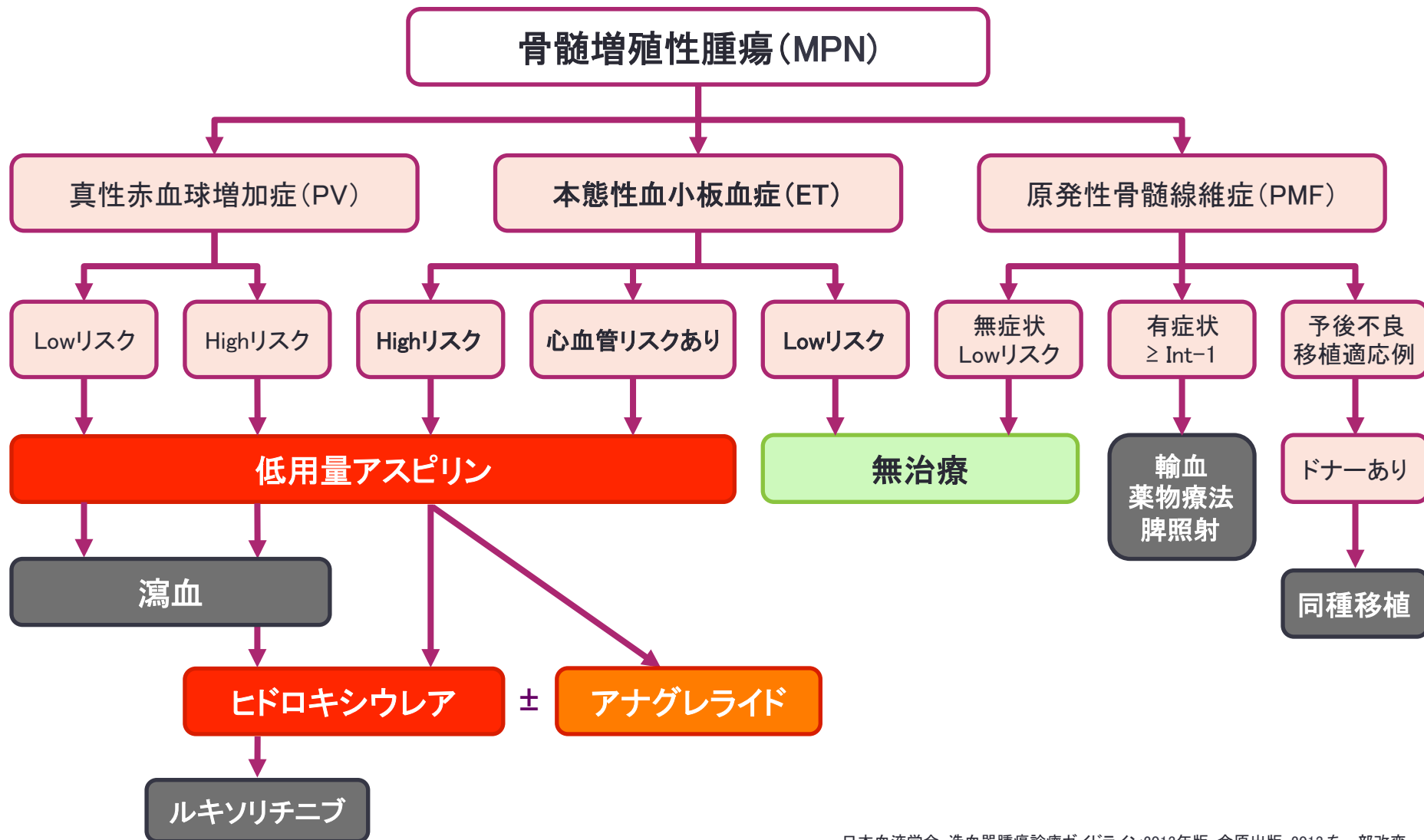
- 年齢 < 60歳
- 血栓症の既往なし
- 血小板数 < 150万/ μ L
- 心血管リスクがない
- (遺伝性・血栓性素因*がない)



治療目標は、血栓症・出血の予防

- * 遺伝性・血栓性素因
- 第V因子ライデン症
 - プロロンビン異常症
 - AT欠乏症
 - プロテインC欠乏症
 - プロテインS欠乏症
 - 高ホモシステイン血症
 - 抗リン脂質抗体症候群

MPNの治療アルゴリズム



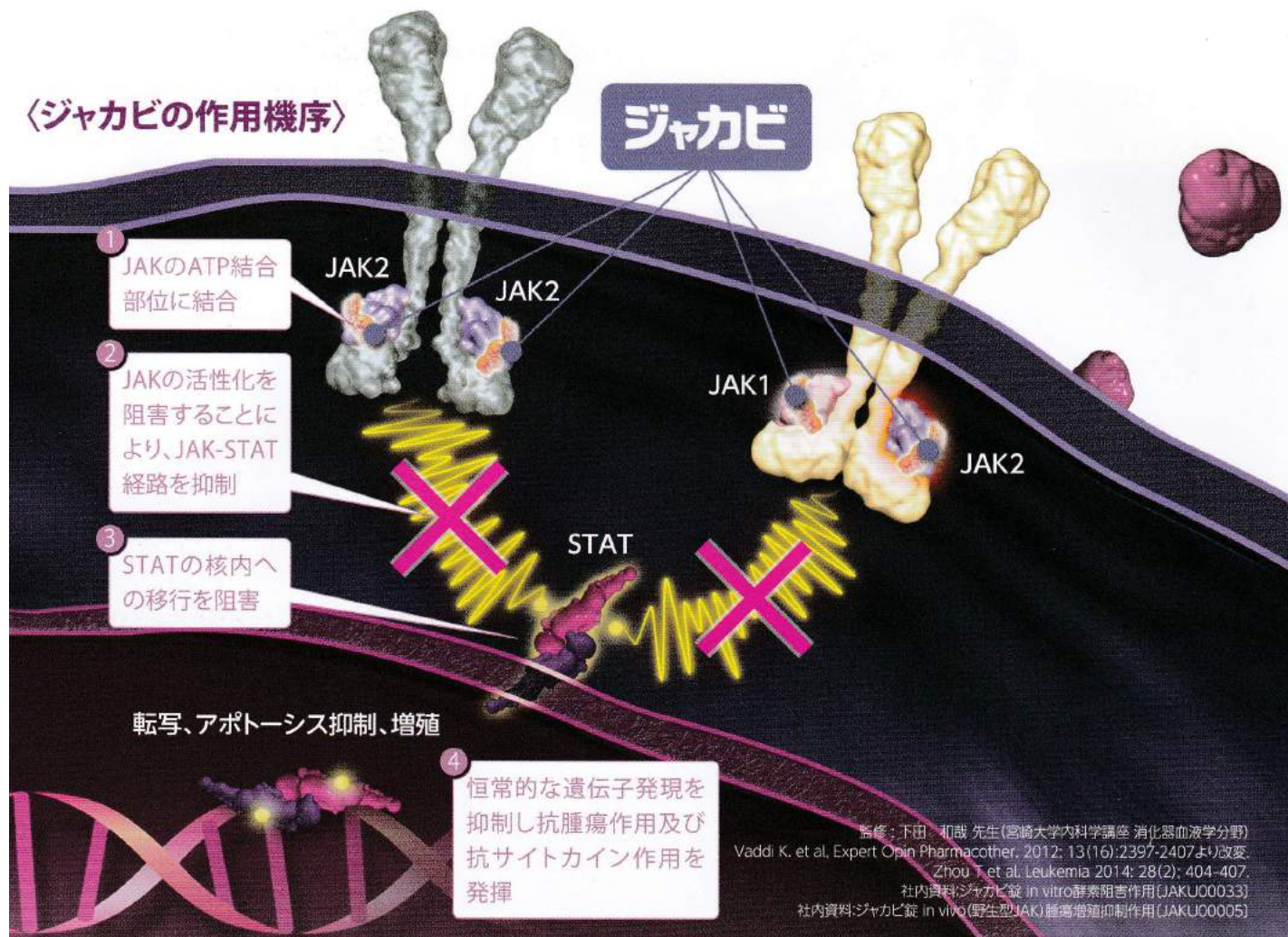
PVの治療

治療目標は、血栓症の予防

| 低リスク | 中リスク | 高リスク |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">・ 瀉血療法・ 低用量アスピリン | <ul style="list-style-type: none">・ 瀉血療法・ 低用量アスピリン・ (細胞減少療法) | <ul style="list-style-type: none">・ 瀉血療法・ 低容量アスピリン(100 mg/日)・ 細胞減少療法<ul style="list-style-type: none">- 第1選択薬: ヒドロキシウレア(アルキル化薬)- 第2選択薬: ルキシリチニブ(JAK阻害薬) (- IFN-α) |

- ・ **瀉血療法**: **Ht < 45%**を目標に、1回200～400mL瀉血を、月1～2回程度行う。
- ・ **低容量アスピリン**: 抗血小板薬。血小板凝集を抑制し、血栓形成を予防する。
- ・ **ヒドロキシウレア**(HU:ハイドレア®): アルキル化薬
 - 骨髄抑制による血球減少を期待。有意に血栓症発症のリスクを低下させる。
 - 副作用として、食欲不振・嘔気・口内炎、腹痛・下痢、皮疹・皮膚潰瘍などの他、二次性白血病発症のリスクあり。
- ・ **ルキシリチニブ**(ジャカビ®): JAK阻害薬
 - 瀉血療法の頻度を減らし、脾腫を改善。
 - 主な副作用は血液毒性で、非血液毒性としては頭痛・下痢・倦怠感など。

ルキソリチニブの作用機序



PMFの治療

治療目標は、症状緩和、もしくは根治（同種造血幹細胞移植）

* 有症状、Int-1リスク以上を対象に

• 根治療法

- **同種造血幹細胞移植**: 30～50%に長期生存。ただし移植関連死亡率が高い。

• 症状緩和

- 輸血療法

- 薬物療法: 脾腫に伴う腹部症状および貧血の改善を期待

① **ルキシソリチニブ** (ジャカビ®): JAK阻害薬

脾腫・自覚症状の改善

② **メテノロン** (プリモボラン®): 蛋白同化ステロイド

貧血の改善

③ **サリドマイド** (サレド®): 免疫調節薬

貧血・血小板減少の改善

- **脾照射**: ただし効果は一時的(3～6ヶ月)。血球減少の副作用も。

ETの治療

治療目標は、血栓症・出血の予防

| 低リスク | 心血管リスク | 高リスク |
|-------|-----------|--|
| ・経過観察 | ・低用量アスピリン | ・低容量アスピリン(100 mg/日) ・血小板減少療法 - ヒドロキシウレア(アルキル化薬) ± - アナグレライド(キナゾリン誘導體) (- IFN-α) |

- ・ **低容量アスピリン**: 抗血小板薬。血小板凝集を抑制し、血栓形成を予防する。
- ・ **血小板減少療法**: **血小板数 ≤ 40 万/ μ L**を目標に
 - **ヒドロキシウレア** (HU:ハイドレア[®]): アルキル化薬
 - 骨髄抑制による血球減少を期待。有意に血栓症発症のリスクを低下させる。
 - 副作用として、食欲不振・嘔気・口内炎、腹痛・下痢、皮疹・皮膚潰瘍などの他、二次性白血病発症のリスクあり。
 - **アナグレライド** (アグリリン[®]): キナゾリン誘導體
 - 血小板凝集阻害や、巨核球の分化・成熟を抑制し血小板数を低下させる。
 - 主な副作用は、頭痛・眠気・下痢、心障害(動悸・不整脈)など。

アナグレライドの作用機序

