

骨髓線維症診療の参照ガイド第2版

平成25年度

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班

骨髓線維症の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ

赤司浩一（九州大学大学院医学研究院病態修復内科学 教授）

（分担研究者）（委員長）

岡村 孝（久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科部門 教授）

大屋敷一馬（東京医科大学内科学第一講座 教授）

小松則夫（順天堂大学医学部血液内科 教授）

下田和哉（宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 教授）

竹中克斗（九州大学病院遺伝子細胞療法部 講師）

## 目次

### 1. 定義

### 2. 疫学

- 1) 発症率
- 2) 好発年齢

### 3. 臨床所見

- 1) 臨床症状
- 2) 初診時検査成績

### 4. 診断

- 1) 診断
- 2) 鑑別診断

### 5. 予後

- 1) 予後
- 2) 予後因子、リスク分類

### 6. 治療

- 1) 治療方針
- 2) 薬物療法
  - (1) 蛋白同化ホルモン
  - (2) ハイドロキシウレア
  - (3) プレドニゾロン
  - (4) IMiDs
  - (5) JAK2 阻害剤

- 3) 脾臓摘出、放射線照射
- 4) 造血幹細胞移植
  - (1) 同種造血幹細胞移植
  - (2) 移植時期
  - (3) 同種移植における予後因子
  - (4) 移植前の摘脾

## 参考文献

## 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2013年の15年間に、662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66歳である。図1に診断時の年齢階層を示す。男女比は2.00:1と、男性に多い。

### 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う。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。当然ではあるが、2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 2 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) JAK2 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。JAK2V617F 変異によって、JAK2 の恒常的活性化が生じ、真性多血症や、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症を含む骨髄増殖性腫瘍の病因に密接に関与していると考えられている。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。

*JAK2* 遺伝子変異の検出には、直接 DNA シークエンス法の他に、アリル特異的定量 PCR 法などがある。*JAK2* 遺伝子変異量(allele burden)は、病態を反映することから、*JAK2* 遺伝子変異の検出のみでなく、定量 PCR で、遺伝子変異量まで測定することは、病勢を判断する上で有用である。また、最近になり、*JAK2V617F* 変異は、特定の *JAK2* ハプロタイプ（ハプロタイプ 46/1）に高頻度に見られることが報告されている<sup>9</sup>。わが国における検討でも、*JAK2V617F* 変異を有する原発性骨髄線維症患者は、健常者や *JAK2V617F* 変異を有さない症例と比較して、*JAK2* ハプロタイプ 46/1 を有する頻度が高い（オッズ比、それぞれ 4.4, 1.7）ことが報告されている<sup>10</sup>。

#### (6) *CALR*(calreticulin)変異

原発性骨髄線維症の 35%に変異を認める。*JAK2* 変異とは排他的であり、*JAK2* 変異陰性例に限ると、88%と高率に変異が存在する。*CALR* 変異は、骨髄増殖性腫瘍である ET の 25%にもみられるが、PV での報告はない。*CALR* は主に小胞体に存在し、Ca の恒常性、異常な折りたたみ構造蛋白の処理、細胞接着などに関与している<sup>11,12</sup>。

#### (7) その他の遺伝子変異

##### a) *TET2*

原発性骨髄線維症の 17%に *TET2* 変異を認める<sup>13,14</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>15,16</sup>。変異によりほとんどの例で *TET2* 蛋白の C 末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>17</sup> にみられる C-CBL の変異は、原発性骨髄線維症の 6%の症例にも認められる<sup>18</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>19</sup>。

#### b) *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>20</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>21</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。

#### c) *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>22</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>23</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。

#### d) *IDH1/IDH2* エクソン 4

糖代謝に関与する酵素をコードする遺伝子で、その変異により、 $\alpha$ ケトグルタル酸から 2-hydroxyglutarate への産生が促進され、糖代謝が阻害される。2008 年にグリオーマにおいてはじめて *IDH1* 変異が報告された<sup>24</sup>。血液腫瘍では、骨髄異形成症候群や骨髄増殖性腫瘍から急性骨髄性白血病に移行した症例で検出されるが、骨髄線維症では 4%程度と検出頻度は低く<sup>25</sup>、その病的意義は不明である。

#### e) *LNK*

野生型 *LNK* は、JAK/STAT 経路の活性化を負に制御しており、その変異によ



って、STAT 経路の過剰化が誘導される。骨髄線維症でも少数例で変異が報告されている<sup>26,27</sup>。

#### f) DNMT3

DNMT(DNA methyltransferase)は、DNA のメチル化を制御する酵素をコードしている。DNMT3 の変異は、急性骨髄性白血病の 22.1%と比較的高頻度に認められる<sup>28</sup>。骨髄線維症(二次性を含む)にみられる。変異の頻度は 15%程度で、比較的その頻度は高い<sup>29</sup>。

## 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か、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(髄外造血)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、好中球と形態異常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

髓芽球、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。しばし巨脾となる。骨髓所見は、細網線維またはコラーゲン線維の増生が著明であり、巣状に造血残存している部位では巨核球の形態異常が目立つ。大部分の骨髓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、原発性骨髓線維症では Ph 染色体あるいは BCR-ABL はみられない。

骨髓の線維化は、炎症や他の疾患に伴い反応性に生じることがあるため、2 次性の骨髓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、反応性の骨髓線維化（2 次性の骨髓線維症）と原発性骨髓線維症の鑑別に有用である。しかし、JAK2 や MPL の変異は原発性骨髓線維症に特異的ではなく、同じく骨髓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、原発性骨髓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、2 次性の骨髓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>30</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髓線維症と診断する。

## 2) 鑑別診断

基礎疾患があり、それに反応して二次性に骨髓線維症がみられるものがあり、これらを二次性骨髓線維症とよぶ。基礎疾患の本邦での頻度は、1. 骨髓異形成症候群 31%, 2. 本態性血小板血症 15%, 3. 真性多血症 12%, 4. 慢性骨髓性白血病 10%, 5. 急性骨髓性白血病 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、2 次性骨髓線維症の 91%は悪性腫瘍に伴っている<sup>31</sup>。

頻度は稀なものの、ヘアリーセル白血病、多発性骨髓腫、全身性肥満細胞増加症、好酸球増加症、肉芽腫性疾患、ページェット病、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

1999-2013 年の本邦での新規発症 623 例の解析では、3 年生存率 57%、生存期間中央値は 3.8 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>32</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 13%、出血 6%、白血病化 14%である。

### 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。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、治療関連死亡率も高く、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、治療方針を決定する必要がある。このため、個々の症例のリスク因子を評価する予後予測モデルが必要である。これまで、複数の予後因子を組み合わせた予後評価システムが考案され、改良が重ねられてきた。現在までに報告されている代表的な国際予後スコアリングシステムを表 3 に示す。

#### a) Lille 分類

フランスの Dupriez らにより報告された Lille 分類が、これまで世界的に広く用いられてきた<sup>33</sup>。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。Hb 10 g/dL 未満、WBC 4000 未満または 30,000 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 ヶ月であった。

## b) IPSS

2009年にInternational Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment(IWG-MRT)から予後スコアリングシステム(International Prognostic Scoring System for PMF; IPSS)が発表された<sup>34</sup>。IPSSにおける予後不良因子は、65歳以上、持続する臨床症状(10%以上の体重減少、発熱、盗汗)、Hb<10 g/dL、白血球数>25,000/ $\mu$ L、末梢血の芽球 $\geq$ 1%の5項目である。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11.3年、7.9年、4.0年、2.3年である。

## c) DIPSS/DIPSSplus

2010年に同じくIWG-MRTから、IPSSの予後因子を、時間依存性の変数として扱い、ハザードに比よって点数を変えることによって、診断時だけでなく、臨床経過中の変化も予後予測に反映させることが可能となった<sup>35</sup>。全年齢層を対象としたDynamic IPSS(DIPSS)と、65歳未満のみを対象としたage-adjusted DIPSS(aaDIPSS)が提唱されている。DIPSSでは、臨床経過中の新たなリスクが出現に伴って、予後の変化も推測でき、病勢の進行に併せた治療方針の決定に役立つ。とくに、同種造血幹細胞移植適応となる65歳未満では、aaDIPSSは移植適応の判断に有用である。さらに2011年に、DIPSSに、血小板10万以下、予後不良染色体(複雑核型あるいは括弧内の染色体異常を1つあるいは2つ含む[+8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), or 11q23 rearrangements])、輸血依存(骨髄線維症に関連し、赤血球輸血を要する症候性貧血、またはその既往)を加味したDIPSSplusが提唱された<sup>36</sup>。DIPSSplusも、診断時のみでなく、経過中でも適応可能であり、現在、最も広く用いられている予後予測モデルで、造血幹細胞移植の適応を考慮する際に有用である。

## d) 移行期/超高リスク群

2009年にMDアンダーソンがんセンターから、経過中に生存期間中央値が12ヶ月未満となるパラメータとして、血小板数5万/ $\mu$ L未満、末梢血あるいは骨髄の芽球10%異常、17番染色体の異常の3つが抽出されている<sup>37</sup>。この3つのいずれか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

良で移行期 (accelerated phase) と定義されている。一方、Mayo クリニックからも、高リスク因子として、一染色体欠失染色体異常 (monosomal karyotype)、Inv(3)/i(17q)異常、次の2つ以上 (芽球>9%、白血球数 $\geq$ 4万、予後不良染色体) が抽出されており、いずれか1つが出現した場合、2年死亡率80%以上と極めて予後不良で、超高リスク群 (very high risk category) と定義されている。<sup>38</sup>。

#### e) 染色体異常

本邦における検討では、染色体異常の有無は、全体として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は、正常核型の症例や13q-あるいは20q-のみの染色体異常を有する症例に比べて予後不良である。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>37</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。

#### f) 本邦の症例における予後予測モデルの適応

上記の各リスク分類を用いて1999年以降2012年までに前向きに経過観察している本邦の原発性骨髄線維症の予後を診断時のリスク因子を用いて分類すると、図3のようになる。IPSS、DIPSSでは、生存期間中央値が10年以上の低リスク群は抽出可能であるが、造血幹細胞移植の適応を考慮する中間-2リスク群の層別化が困難である。DIPSSplusでは、中間-1リスク群と中間-2リスク群の分離が可能であり、現時点で本邦において診断時の予後予測には、DIPSSplusの適応が最もよいと思われる(表4、図3)。また、上述の、移行期、超高リスク群に該当する症例の生存期間中央値は、それぞれ、1.3年、1.2年で、予後不良群の選別が可能である(図4)。また、移行期を抽出するdynamic modelも本邦の患者にもよく合致し、初診時、経過中ともに予後不良群の層別化が可能である(図5)。

## 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-2 リスク群、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（図 6）。経過観察中に移行期・超高リスク群に相当する骨髄線維症の増悪を示唆する所見が得られた場合には、特に若年者の場合は造血幹細胞移植を考慮する<sup>39-42</sup>。

原発性骨髄線維症に伴う貧血に対しては、プレドニゾン(0.5-1.0mg/kg/日)や蛋白同化ホルモンが用いられる。また、低用量のサリドマイドはプレドニゾンとの併用で、5q 欠失があれば、レナリドマイド投与で貧血の改善が期待できる。脾腫がなく、輸血依存でない貧血に対しては、エリスロポイエチン製材の有効性を示す報告もある(保険適用外)<sup>41</sup>。

原発性骨髄線維症では、倦怠感、体重減少、発熱、盗汗などといった全身症状がみられ、患者の QOL に著しく低下させる。これらは、血球減少、脾腫による圧迫、炎症性サイトカインの上昇などによってもたらされていると考えられる。低用量のステロイドやヒドロキシウレアなどの治療が試みられるが、いずれも効果は乏しい。このような全身症状、QOL の評価には、EORTC QLQ-30 や、FACT-Lym スコア、the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form(MFSAF)などが用いられる<sup>43-45</sup>。

脾腫に伴う腹痛などの症状が著しい場合は、ヒドロキシウレアの投与を行い、

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。

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。

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、ハイドロキシウレア、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。

## 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 10g/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) 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>46</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) が用いられることが多い。プリモボラン投与 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>47</sup>。

### (2) プレドニゾロン

原発性骨髄線維症に伴う貧血に対して、経口プレドニゾロン 0.5-1mg/kg/日が使用される。治療開始後、1-4 ヶ月で、約 20%で貧血の改善効果がみられる<sup>48</sup>。

### (3) ハイドロキシウレア

脾腫に伴う腹部膨満感、腹痛などの症状が強い場合には、ハイドロキシウレアの投与が行われる。治療開始量は 1000mg/日が目安となる。約 40%の患者で脾サイズの縮小が得られる<sup>49,50</sup>。Mayo クリニックの後方視的解析では、左肋骨弓下 10cm 以上の脾腫で、25%以上の縮小を 35%の患者に、50%以上の縮小が 17%の患者に認められている。JAK2 変異を欠く症例では、奏効率は 10%以

下と低かった。主な有害事象は骨髄抑制である<sup>41</sup>。ハイドロキシウレアは、白血球増加や血小板増多のコントロールにも用いられる。

#### (4) 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>51</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>52</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+PSL 投与により、22 例中 8 例(36%)に貧血の改善がみられる<sup>53</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

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>54</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 カ月後の時点で、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 thalidomide と 0.5 mg/kg の PSL の併用という少量 thalidomide 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>51</sup>。投与開始 3 ヶ月後の治療脱落率は 5% と低く、thalidomide 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 PSL 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が報告された<sup>55</sup>。サリドマイドが50mg/日から投与され、月ごとに最大400mgまで倍増された。半数の患者で100mg/日以上サリドマイドの投与が可能であったが、50mgの投与も継続不能な患者も25%存在した。治療開始6ヶ月の時点での脱落率は51%であり、その理由はサリドマイドの効果が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>55-57</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、末梢神経障害が問題となるため、サリドマイドは少量長期間投与(50mg/日)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が認められている。

#### 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2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>52</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>58</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。PSL 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。

その後の、ECOG によるレナリドマイドとステロイドの併用療法の第 2 相試験(E4903)では、10mg/日のポマリドマイドと低用量のプレドニゾロンが使用された。貧血の改善が 19%に、脾腫の改善が 10%に認められているが、グレード 3 以上の血液毒性が 88%に認められている<sup>59</sup>。

以上のように、貧血の改善効果はみられるものの、好中球減少、血小板減少が高頻度認められる。レナリドマイドの効果は、骨髓異形成症候群では、5q 欠失が効果予測因子であり<sup>60</sup>、有害事象を考慮すると、現時点では、レナリドマイド投与は、原発性骨髓線維症においても、5q 欠失を有する症例に推奨される<sup>40,41,61</sup>。

#### (5) JAK2 阻害剤

原発性骨髓線維症の約半数に 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 を有する原発性骨髓線維症に対する 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 JAK2 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髓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、骨髓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、JAK2 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 JAK2 阻害剤は ATP を競合阻害するために、変異 JAK2 の活性を抑制するのと同様に、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 JAK2 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、原発性骨髓線維症の発症、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 阻害剤が原発性骨髓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。

JAK2 阻害剤は、欧米で既に承認されている ruxolitinib の他に、pacritinib、momelotinib など臨床第Ⅲ相試験が行われており、2013 年米国血液学会で、その結果が一部報告されている（表 5）<sup>62</sup>。これら、JAK2 阻害剤はいずれも脾腫の改善効果がみられるが、貧血の改善や、有害事象のプロファイルは若干異なっており、臨床試験の最終結果が待たれる。

#### a. Ruxolitinib (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 1/2 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>63</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。引き続いて臨床第 3 相試験が、米国(COMFORT-1 試験)と欧州(COMFORT-2 試験)で施行され、第 1/2 相試験の結果を裏付ける結果が報告されている<sup>43,64</sup>。対象はいずれも、原発性骨髄線維症、真性多血症、本態性血小板血症から続発した骨髄線維症で、IPSS で中間-2 リスク以上、脾腫 5cm 以上の症例で、COMFORT-1 では、309 例が ruxolitinib 群とプラセボ群に割付、COMFORT-2 では、219 例が ruxolitinib 群と最善の治療(best available therapy; BAT)に割り付けられた。初期投与量は血小板数により 15mgBID も

しくは 20mgBID で、主要エンドポイントは、24 週時点(COMFORT-1)もしくは 48 週時点(COMFORT-2)で脾容積が 35%以上減少した患者の割合、副次的エンドポイントは、脾容積減少の持続、全身症状の改善、全生存などであった。COMFORT-1 では、ruxolitinib 群では 41.9%が主要エンドポイントを達成したのに対して、コントロール群は 0.7% ( $p<0.001$ )であった。効果の得られた症例の 67%は 48 週時点でも効果が持続していた。症状スコア(MFSAF)で 50%以上の改善を認めた症例は、ruxolitinib 群 45.9%、コントロール群 5.3%であった。観察期間中央値 51 週時点での死亡率は ruxolitinib 群 8.4%、コントロール群 15.6%と生存期間の有意な延長を認めている( $p=0.04$ )。治療効果は JAK2 変異の有無によらず、また、ruxolitinib による腫瘍クローンの抑制効果はほとんど認められなかった。治療の中止・脱落は両群とも 10%程度であり、両群で差はみられていない。主な有害事象は、貧血と血小板減少で、貧血による輸血頻度は ruxolitinib 群で多く認められている。その後、観察期間中央値が 2 年時点での追加報告がなされているが、155 例の ruxolitinib 群のうち 100 例が治療継続中であり、96 週時点での脾容積減少率は 34.9%、QOL と全生存率の改善 ( $p=0.03$ )も維持されていた<sup>44,65</sup>。欧州で行われた COMFORT-2 では、ruxolitinib 群では 28.5%が主要エンドポイントを達成したのに対して、コントロール群は 0% ( $p<0.001$ )であった。観察期間中央値 12 ヶ月時点でも効果のみられた 80%の症例で効果の持続がみられている<sup>64</sup>。COMOFORT-1 同様に、ruxolitinib 群では、食欲低下、不眠、倦怠感などの症状の改善、QOL の改善が認められている。主な有害事象は、貧血と血小板減少であった<sup>45</sup>。COMFORT-2 では、死亡は、観察期間中央値 61.1 週時点で、ruxolitinib 群 4%、コントロール群 5%と、論文報告の時点では総生存率に有意な差はみられていないが、2012 年の ASH で報告された追跡調査では、観察期間中央値 102 週における ruxolitinib 投与群の予後は、コントロール群に比べ HR 0.58(95%信頼区間 0.36-0.95;  $p=0.028$ )と良好であった<sup>66</sup>。

#### 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>67</sup>。

### 3) 脾臓摘出、放射線照射

脾腫に伴う腹痛などの症状に対しては、まずハイドロキシウレアが選択される。ハイドロキシウレア不応性の症例で、クラドリビン、メルファラン、ブズルファンにより改善が得られたという報告がある<sup>68,69</sup>。インターフェロン α は、耐容性が低く、効果も限定的である<sup>70,71</sup>。

脾への放射線照射は、脾腫に伴う症状を改善させる。照射量としては、0.1-0.5Gy を 5-10 分割で照射されている報告が多いが、その効果は 3-6 ヶ月と一過性である<sup>41,72</sup>。脾腫に伴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受けた<sup>73</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。放射線照射を受けた 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。なお、肝脾外の髓外造血による胸腹水貯留、肺高血圧、リンパ節腫大、脊髓周囲の浸潤による神経圧迫症状、上下肢の疼痛に対しても、1 Gy までの線量を 10 分割といった低用量放射線治療は、症状緩和に有効である<sup>42,48</sup>。

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>74</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。摘脾後腹腔内静脈血栓症がみられることがあり、周術期の抗凝固療法や、術前に血小板数を40万以下にしておくなどの対処が必要である<sup>72</sup>。

#### 4) 造血幹細胞移植

##### (1) 同種造血幹細胞移植 (表6)

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>75</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、busulfanを含むレジメンが17例であり、GVHD

予防は、47 例が CyA 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±8 %、Event-free 生存率は 39±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。骨髄線維症においても同種造血幹細胞移植によって長期生存が得られること、また、移植によって、半数以上の症例で、骨髄線維化も寛解が得られることが示された。

その後の同種移植のまとまった成績としては、2010 年に Center for International Bone Marrow Transplant Research (CIBMTR)のデータベースを用いた後方視的解析の結果が報告されている<sup>76</sup>。1989 年から 2002 年までに施行された 289 例が解析された。年齢中央値は 47 歳で、162 例が HLA 一致同胞間移植、HLA 不適合血縁者間移植が 26 例、非血縁者間移植が 101 例であった。65 例で、移植前に摘脾が施行された。移植前治療は、20-30%で骨髄非破壊的前治療が選択されている。好中球の生着は、HLA 一致同胞間移植で 95%、非血縁者間移植で 83%に得られている。移植後 1 年での治療関連死亡は、HLA 一致同胞間移植で 27%、非血縁者間移植で 43%であった。移植後 5 年での再発は、HLA 一致同胞間移植で 32%、非血縁者間移植で 23%、移植後 5 年生存率は、HLA 一致同胞間移植で 37%、非血縁者間移植で 30%であった。急性 GVHD(II-IV 度)は、HLA 一致同胞間移植で 43%、非血縁者間移植で 40%に、慢性 GVHD は、HLA 一致同胞間移植で 40%、非血縁者間移植で 32%にみられている。移植前の脾腫と生着不全、移植前に摘脾と生着不全・生着までの期間には差はみられていない。骨髄非破壊的前処置では、移植後 1 年の治療関連死亡 15%、3 年無病生存率 39%で、骨髄破壊的前処置と差はみられなかったが、非血縁者間移植では、移植後 1 年の治療関連死亡 49%、3 年無病生存率 17%と低い傾向がみられている。

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>77</sup>。21例の骨髄線維症（原発性15例、2次性6例）に対し、ブスルファン(10mg/kg)、フルダラビン(180mg/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>78</sup>。

さらに、骨髄非破壊的前治療による前向き試験としては、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)による多施設共同第2相試験で、骨髄線維症103例（原発性63例、2次性40例を含む）に対して、ブスルファン(10mg/kg)、フルダラビン(180mg/sqm)、抗ヒト胸腺細胞抗体の前治療による移植成績が報告されている<sup>78</sup>。年齢中央値は55歳であり、ドナーは血縁者が33例、非血縁者が70例で、好中球の生着は18日、血小板の生着は22日で、2例を除く全例で生着が得られている。移植後1年の非再発死亡は16%、3年再発率は22%、5年無病生存率は51%、5年全生存率は67%であった。予後不良因子として年齢55歳以上、HLA不適合が挙げられている。移植後100日で69%、移植後1年で93%に骨髄の線維化が消失もしくはほぼ消失していた。

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、extensive の慢性 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。

Myeloproliferative Disorder Research Consortium (MPD-RC) 101 は、フルダラビン、メルファラン、ウサギ ATG による骨髄非破壊的前治療の前向き試験で、2010 年に中間解析が報告されているが、非血縁者間移植では、治療関連死亡が 49%と高く、骨髄非破壊的移植の場合のドナーソースの重要性を報告している<sup>79</sup>。

これまでの報告と併せると、同種造血幹細胞移植によって、約 30-50%に長期生存が得られている。予後不良因子としては、高リスク群、高年齢、HLA 不適合、非血縁者間移植、などが挙げられる。骨髄線維症に対する骨髄非破壊的前治療による造血幹細胞移植の位置づけは今後の検討課題である。45 歳以上では、移植関連死亡が高いことから、骨髄非破壊的前治療を考慮すべきであるが、45 歳未満では、骨髄破壊的前治療とどちらを選択すべきか結論は出ていない。

症例数は少ないが、米国から 60-78 歳の原発性・2 次性骨髄線維症に対して行われた同種造血幹細胞移植で、移植後 100 日死亡 13%、3 年全生存 45%、3 年無増悪生存 40%との報告があり、症例選択にバイアスはあると思われるが、この報告は、合併症のない高齢者では、同種移植は治療の選択枝になり得ることを示唆している<sup>80</sup>。

## (2) 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>81</sup>。また、20 例の骨髓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 3 以上の骨髓線維化、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>82</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 年にかけて骨髓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>83</sup>。以上のように、臨床経過によるリスクを評価し、DIPSS や DIPSSplus で中間-2 リスク以上となった場合、あるいは、低リスク群でも、経過観察中に上述の移行期・超高リスク群に相当する骨髓線維症の増悪を示唆する所見が得られた場合には、特に若年者の場合は造血幹細胞移植を考慮するべきである<sup>39-42,79</sup>。

### (3) 同種移植における予後因子

同種移植時の予後因子としての DIPSS、DIPSSplus の有用性についても検討されている。シアトルグループは、同種造血幹細胞移植を受けた 170 例について解析し、観察期間中央値 5.9 年で、DIPSS 低リスク群、中間-1 群では生存期間の中央値に達しないが、中間-2 群では 7 年、高リスク群で 2.5 年であり、移植成績が移植前の DIPSS リスクで予測可能であると報告している<sup>84</sup>。また、ドイツのグループからも、76 例の解析で、5 年全生存は、DIPSSplus の低リスク群 100%、中間-1 リスク群 51%、中間-2 リスク群 54%、高リスク群 30%と報告されている<sup>85</sup>。

### (4) 移植前の摘脾

同種造血幹細胞移植前に摘脾を施行した場合の移植後再発、生存に及ぼす影響については、一定の見解が得られていない。CIBMTR からの報告では、移植

前の摘脾は、移植後成績に影響を与えていない<sup>76</sup>。一方、ドイツのグループは、摘脾症例で再発が多いと報告している<sup>78</sup>。これは、脾サイズの大きな症例は、進行例が多く、このため再発率が高くなると思われる。一定の見解としては、移植前の摘脾は、移植後の造血回復が早い。ただし、前述のように、摘脾は周術期の合併症、死亡率が高いことが問題である。この点からは、JAK2 阻害剤は、脾容積の減少に有効であり、移植前治療との組み込むかたちで、移植前摘脾の代替となり得ると思われるが、今後の検討が必要である<sup>79,86</sup>。

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. JAK2 変異（末梢血好中球を用いておこなう）
-

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形成があること、 あるいは、細網線維の増生が認められない場合は、巨核球の増殖と異形成に加え、顆粒球系細胞の増加と、しばしば赤芽球系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. JAK2V617F 変異や MPLW515k/L 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、反応性の変化ではないこと。</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>

表 3 原発性骨髄線維症の代表的な国際予後スコアリングシステム

予後因子	IPSS	DIPSS	aaDIPSS	DIPSS Plus
年齢>65 歳	1	1		1
持続する症状 <sup>*1</sup>	1	1	2	1
Hb<10g/dL	1	2	2	1
WBC>25,000/ $\mu$ L	1	1	1	1
末梢血芽球 $\geq$ 1%	1	1	2	1
血小板<10 万				1
赤血球輸血依存 <sup>*2</sup>				1
予後不良染色体 <sup>*3</sup>				1

<sup>\*1</sup> 10%以上の体重減少、発熱、盗汗

<sup>\*2</sup> 骨髄線維症に関連し、赤血球輸血による加療を要する症候性貧血、またはその既往

<sup>\*3</sup> 複雑核型あるいは括弧内の染色体異常を 1 つあるいは 2 つ含む [+8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), or 11q23 rearrangements]

リスク分類	スコア合計			
低リスク	0	0	0	0
中間-1 リスク	1	1,2	1,2	1
中間-2 リスク	2	3,4	3,4	2,3
高リスク	$\geq$ 3	5,6	$\geq$ 5	$\geq$ 4

表4 国際予後スコアリングシステムの本邦症例への適用

リスク群	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus	
	原報	本邦	原報	本邦	原報	本邦
低リスク	11.3	到達せず	到達せず	到達せず	15.4	到達せず
中間-1 リスク	7.9	4.6	14.2	4.2	6.5	6.6
中間-2 リスク	4.0	2.7	4	2.5	2.9	3.5
高リスク	2.3	2.8	1.5	3.7	1.3	2.0

生存期間中央値(年)(診断時より)



表 5 現在臨床試験中の JAK2 阻害剤(文献 61 より改変引用)

JAK2 阻害剤	臨床試験名	開発状況
Ruxolitinib (Jakafi, Jakavi)	COMFORT- I COMFORT- II	欧米で承認
Pacritinib (SB1518)	PERSIST- I PERSIST- II	臨床第Ⅲ相試験
Momelotinib (GS-0387, CYT387)		臨床第Ⅲ相試験
INCB039110		臨床第Ⅱ相試験
BMS-911543		臨床第Ⅰ / Ⅱ相試験
LY2784544		臨床第Ⅰ相試験

表 6 骨髓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	全生存
Guardiola (1999) <sup>75</sup>	55	42 (4-53)	MAC 55	49/6	9%	27%	47%
Deeg (2003) <sup>81</sup>	56	43 (10-66)	MAC 56	36/20	5%	32%	58%
Kerbauy (2007) <sup>87</sup>	104	49 (18-70)	MAC 95 RIC 9	59/45	10%	34%	61%
Patriarca (2008) <sup>88</sup>	100	49 (21-68)	MAC 48 RIC 52	82/18	12%	43%	42%
Kroger (2009) <sup>78</sup>	103	55 (32-68)	RIC 103	33/70	2%	16%	67%
Bacigalupo (2010) <sup>89</sup>	46	51 (24-67)	RIC 46	32/14	n/a	24%	45%
Ballen (2010) <sup>76</sup>	289	47 (18-73)	MAC 229 RIC 60	188/101	Sib 9% URD 20%	Sib 18% URD 35%	Sib 37% URD 30%
Stewart (2010) <sup>90</sup>	51	MAC 38 (19-54) RIC 54 (40-64)	MAC 27 RIC 24	33/18	RIC 17%	MAC 26% RIC 21%	MAC 44% RIC 31%
Tagaki (2010) <sup>91</sup>	14	58 (46-72)	RIC 14	-/14 (CBT)	7%		29%
Robin (2011) <sup>92</sup>	147	53 (20-68)	MAC 46 RIC 101	86/61	10%	39%	39%
Samuelson (2011) <sup>80</sup>	30	65 (60-78)	MAC 3 RIC 27	15/15	10%	13%	45%
Abelsson (2012) <sup>93</sup>	92	MAC 46 (34-58) RIC 55 (47-63)	MAC 40 RIC 52	37/45	14%	MAC 18% RIC 6%	MAC 49% RIC 59%
Nivison-Smith (2012) <sup>94</sup>	57	47 (16-71)	MAC 40 RIC 17	46/11	16%	25%	58%
特発性造血班	64	51 (21-71)	MAC 28 RIC 32	38/21	6%	34%	48%

## References

1. Hidaka T, Shide K, Shimoda H, et al: The impact of cytogenetic abnormalities on the prognosis of primary myelofibrosis: a prospective survey of 202 cases in Japan. *Eur J Haematol* 83:328-33, 2009
2. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 365:1054-61, 2005
3. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 434:1144-8, 2005
4. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 352:1779-90, 2005
5. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al: Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 7:387-97, 2005
6. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al: MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 108:3472-6, 2006
7. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al: MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 3:e270, 2006
8. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al: JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 356:459-68, 2007
9. Jones AV, Chase A, Silver RT, et al: JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 41:446-9, 2009
10. Tanaka M, Yujiri T, Ito S, et al: JAK2 46/1 haplotype is associated with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms in Japanese patients. *Int J Hematol* 97:409-13, 2013
11. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al: Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369:2391-405, 2013
12. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al: Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369:2379-90, 2013
13. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al: Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 360:2289-301, 2009
14. Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, et al: TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia* 23:905-11, 2009

15. Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al: Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* 324:930-5, 2009
16. Ko M, Huang Y, Jankowska AM, et al: Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature* doi:10.1038/nature09586, 2010
17. Loh ML, Sakai DS, Flotho C, et al: Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 114:1859-63, 2009
18. Grand FH, Hidalgo-Curtis CE, Ernst T, et al: Frequent CBL mutations associated with 11q acquired uniparental disomy in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 113:6182-92, 2009
19. Sanada M, Suzuki T, Shih LY, et al: Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. *Nature* 460:904-8, 2009
20. Carbuccia N, Murati A, Trouplin V, et al: Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 23:2183-6, 2009
21. Lee SW, Cho YS, Na JM, et al: ASXL1 represses retinoic acid receptor-mediated transcription through associating with HP1 and LSD1. *J Biol Chem* 285:18-29, 2010
22. Ernst T, Chase AJ, Score J, et al: Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet* advance online publication, 2010
23. Cao R, Wang L, Wang H, et al: Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science* 298:1039-43, 2002
24. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321:1807-12, 2008
25. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, et al: IDH1 and IDH2 mutation analysis in chronic- and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 24:1146-51, 2010
26. Pardanani A, Lasho T, Finke C, et al: LNK mutation studies in blast-phase myeloproliferative neoplasms, and in chronic-phase disease with TET2, IDH, JAK2 or MPL mutations. *Leukemia* 24:1713-8, 2010
27. Lasho TL, Pardanani A, Tefferi A: LNK mutations in JAK2 mutation-negative erythrocytosis. *N Engl J Med* 363:1189-90, 2010
28. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al: DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 363:2424-33, 2010
29. Yan XJ, Xu J, Gu ZH, et al: Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. *Nat Genet* 43:309-

15, 2011

30. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: (ed. by Swerdlow, S.H. et al.). IARC press Lyon:40-50, 2008
31. Okamura T, Kinukawa N, Niho Y, et al: Primary chronic myelofibrosis: clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients. *Int J Hematol* 73:194-8, 2001
32. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol* 102:684-90, 1998
33. Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al: Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 88:1013-8, 1996
34. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al: New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113:2895-901, 2009
35. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al: A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 115:1703-8, 2010
36. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al: DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 29:392-7, 2011
37. Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, et al: Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *J Clin Oncol* 27:5587-93, 2009
38. Tefferi A, Jimma T, Gangat N, et al: Predictors of greater than 80% 2-year mortality in primary myelofibrosis: a Mayo Clinic study of 884 karyotypically annotated patients. *Blood* 118:4595-8, 2011
39. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al: Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 158:453-71, 2012
40. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 88:141-50, 2013
41. Tefferi A: How I treat myelofibrosis. *Blood* 117:3494-504, 2011
42. Vannucchi AM: Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:222-30, 2011
43. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799-807, 2012

44. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al: Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 31:1285-92, 2013
45. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, et al: Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol* 162:229-39, 2013
46. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Domingo A, et al: 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* 129:771-5, 2005
47. Shimoda K, Shide K, Kamezaki K, et al: The effect of anabolic steroids on anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia: retrospective analysis of 39 patients in Japan. *Int J Hematol* 85:338-43, 2007
48. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 86:1017-26, 2011
49. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al: A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 148:961-3, 2010
50. Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA, et al: The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea. *Am J Hematol* 83:363-5, 2008
51. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al: A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 101:2534-41, 2003
52. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al: Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 108:1158-64, 2006
53. Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al: Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 27:4563-9, 2009
54. 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. 東京, 中外医学社, 2005 pp. 68-77
55. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al: Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol* 22:424-31, 2004
56. Strupp C, Germing U, Scherer A, et al: Thalidomide for the treatment of

idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 72:52-7, 2004

57. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al: Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer* 106:1974-1984, 2006

58. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshour T, et al: Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 27:4760-6, 2009

59. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al: Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 116:4436-8, 2010

60. List A, Dewald G, Bennett J, et al: Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 355:1456-65, 2006

61. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, et al: Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia* 21:1827-8, 2007

62. Gotlib J: JAK inhibition in the myeloproliferative neoplasms: lessons learned from the bench and bedside. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:529-37, 2013

63. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 363:1117-27, 2010

64. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:787-98, 2012

65. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al: Efficacy, safety and survival with ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*, 2013

66. Cervantes F, Kiladjan J, Niederwieser D, et al: Long-Term Safety, Efficacy, and Survival Findings From Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Myelofibrosis (MF) Presented at the 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, GA, 2012

67. Santos F KH, Jain NJ, et al.: Phase II study of CEP-701, an oral available JAK2 inhibitor, in patients with primary myelofibrosis and post polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis [abstract]. *European Hematology Association meeting*, 2009

68. Petti MC, Latagliata R, Spadea T, et al: Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 116:576-81, 2002

69. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA: Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol* 74:117-20, 2005

70. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P: Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 22:1990-8, 2008
71. Ianotto JC, Kiladjian JJ, Demory JL, et al: PEG-IFN-alpha-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergroupe des syndromes Myeloproliferatifs (FIM). *Br J Haematol* 146:223-5, 2009
72. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 29:761-70, 2011
73. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, et al: Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 103:505-11, 1998
74. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, et al: Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 95:2226-33, 2000
75. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, et al: 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* 93:2831-8, 1999
76. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al: Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:358-67, 2010
77. Kroger N, Zabelina T, Schieder H, et al: Pilot study of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol* 128:690-7, 2005
78. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al: 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* 114:5264-70, 2009
79. McLornan DP, Mead AJ, Jackson G, et al: Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2012. *Br J Haematol* 157:413-25, 2012
80. Samuelson S, Sandmaier BM, Heslop HE, et al: Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age. *Br J Haematol* 153:76-82, 2011
81. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 102:3912-8, 2003



82. Ditschkowski M, Beelen DW, Trenscher R, et al: Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 34:807-13, 2004
83. Daly A, Song K, Nevill T, et al: Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone Marrow Transplant* 32:35-40, 2003
84. Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, et al: The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 119:2657-64, 2012
85. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenscher R, et al: Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* 97:1574-81, 2012
86. Gupta V, Hari P, Hoffman R: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 120:1367-79, 2012
87. Kerbauy DM, Gooley TA, Sale GE, et al: Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:355-65, 2007
88. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica* 93:1514-22, 2008
89. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al: Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant* 45:458-63, 2010
90. Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, et al: The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplant* 45:1587-93, 2010
91. Takagi S, Ota Y, Uchida N, et al: Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis. *Blood* 116:649-52, 2010
92. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al: Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol* 152:331-9, 2011
93. Abelson J, Merup M, Birgegard G, et al: The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant* 47:380-6, 2012
94. Nivison-Smith I, Dodds AJ, Butler J, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelofibrosis in Australia and New Zealand: older recipients receiving myeloablative conditioning at increased mortality risk. *Biol Blood Marrow*

Transplant 18:302-8, 2012

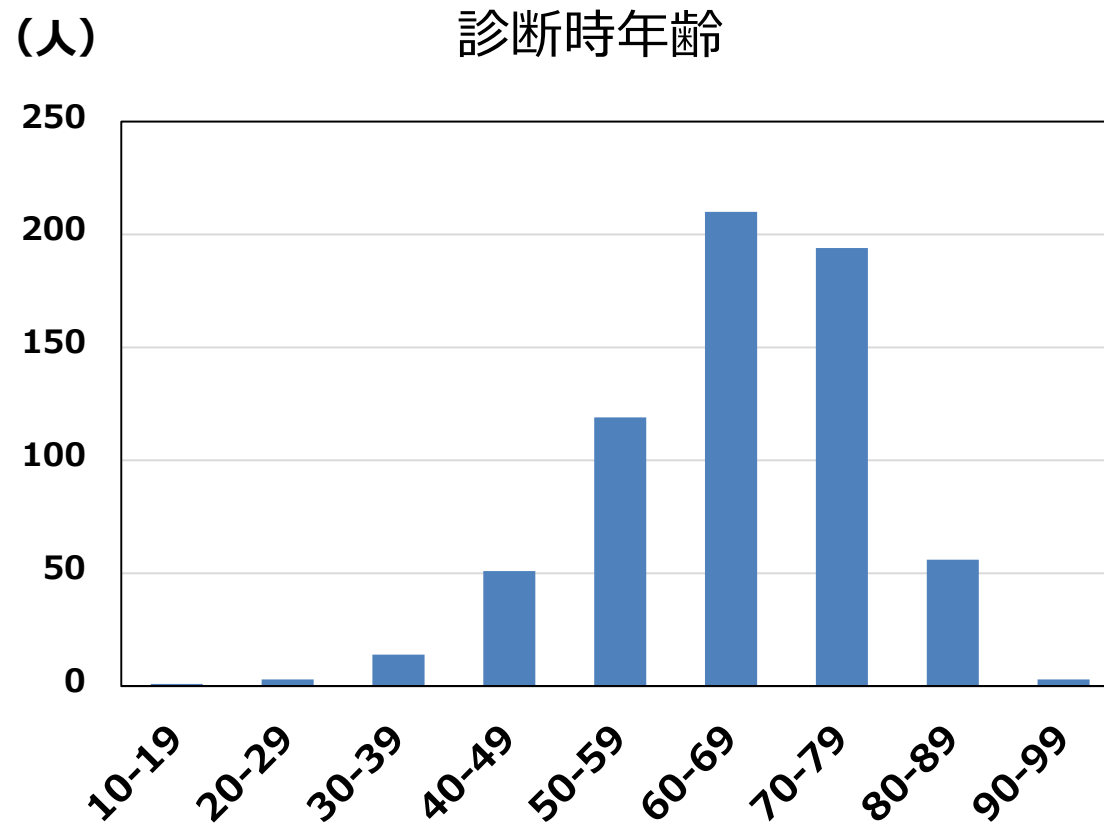


図1 本邦の新規原発性骨髄線維症診断時の年齢階層

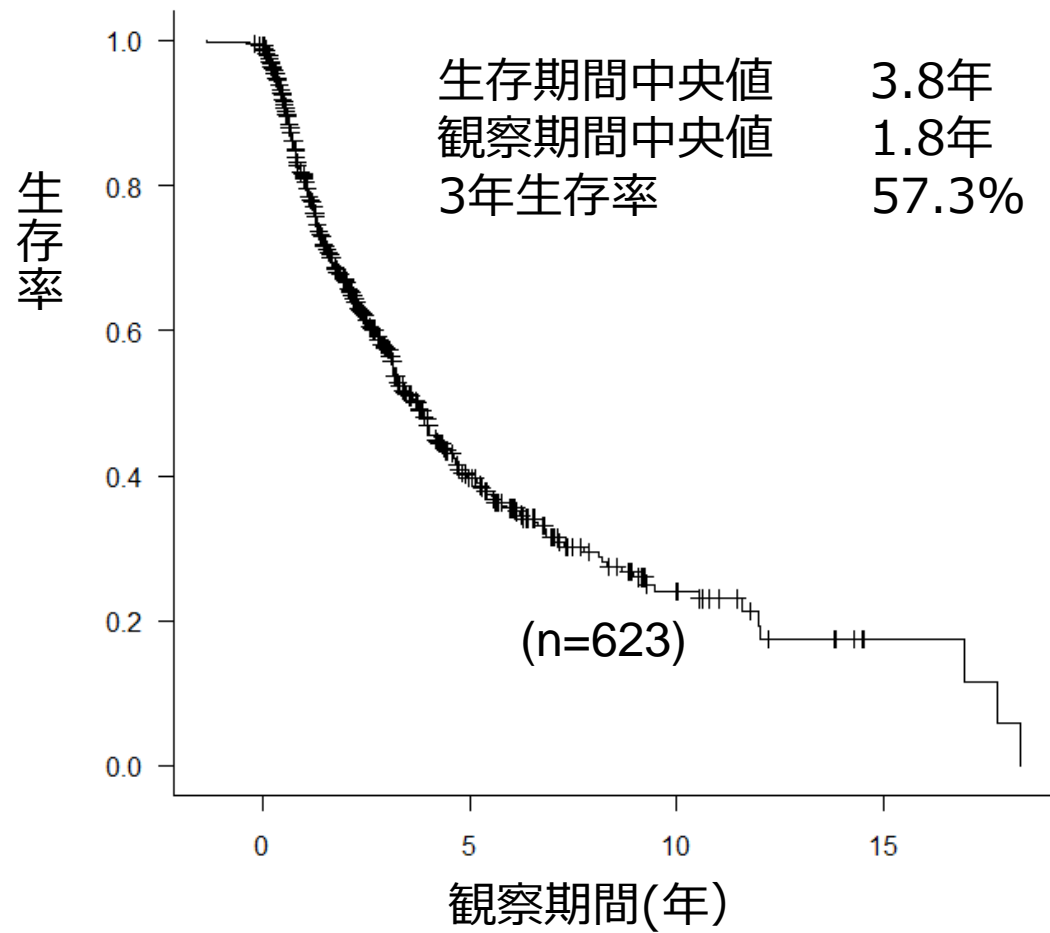


図2 本邦の原発性骨髄線維症の生命予後

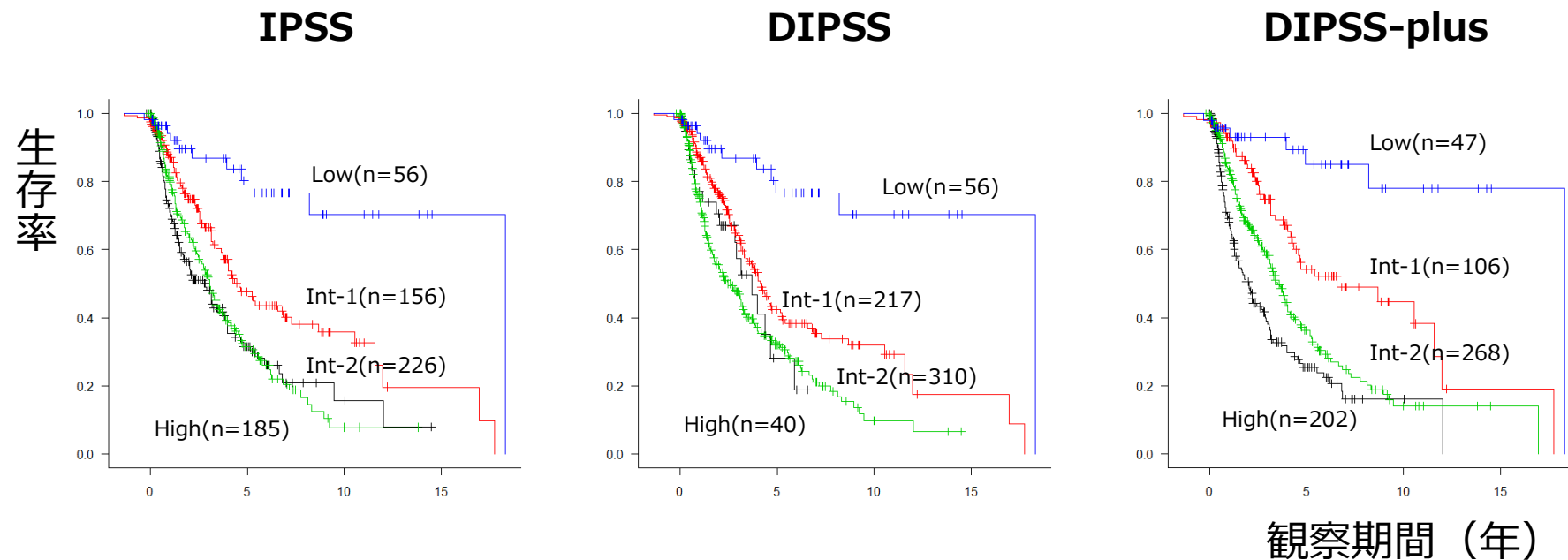
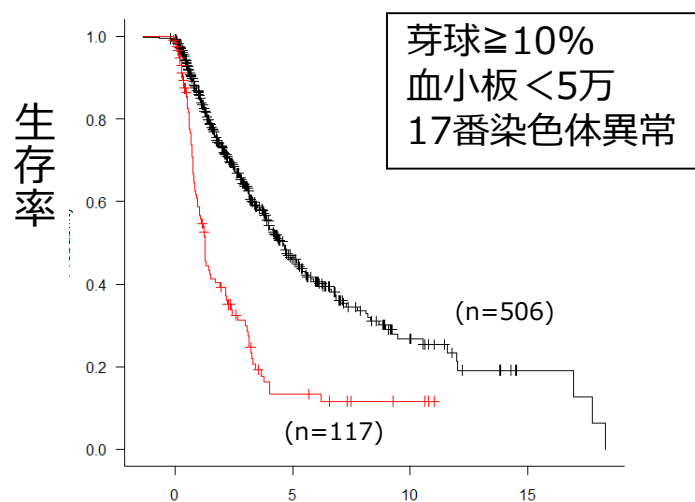


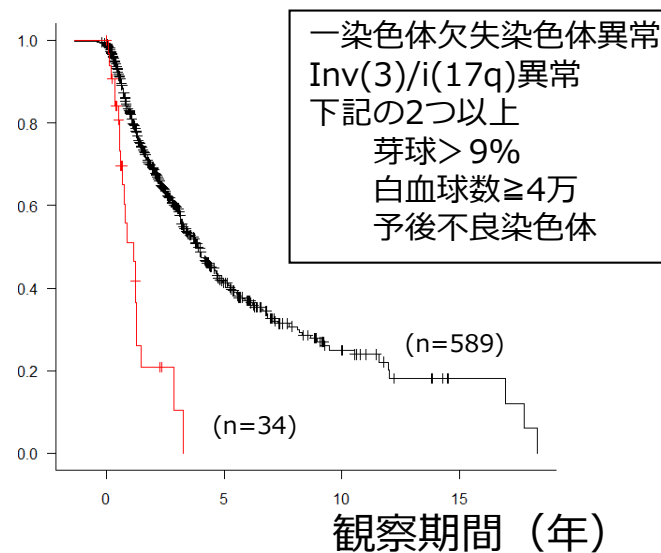
図3 わが国における原発性骨髄線維症症例の国際予後リスク分類別の予後

### MDACC Accelerated phase



生存期間中央値 1.3年  
3年生存率 29.9%

### Mayo Clinic Very high-risk category



生存期間中央値 1.2年  
3年生存率 10.4%

図4 わが国における原発性骨髄線維症症例の移行期・超高リスク群別の選別

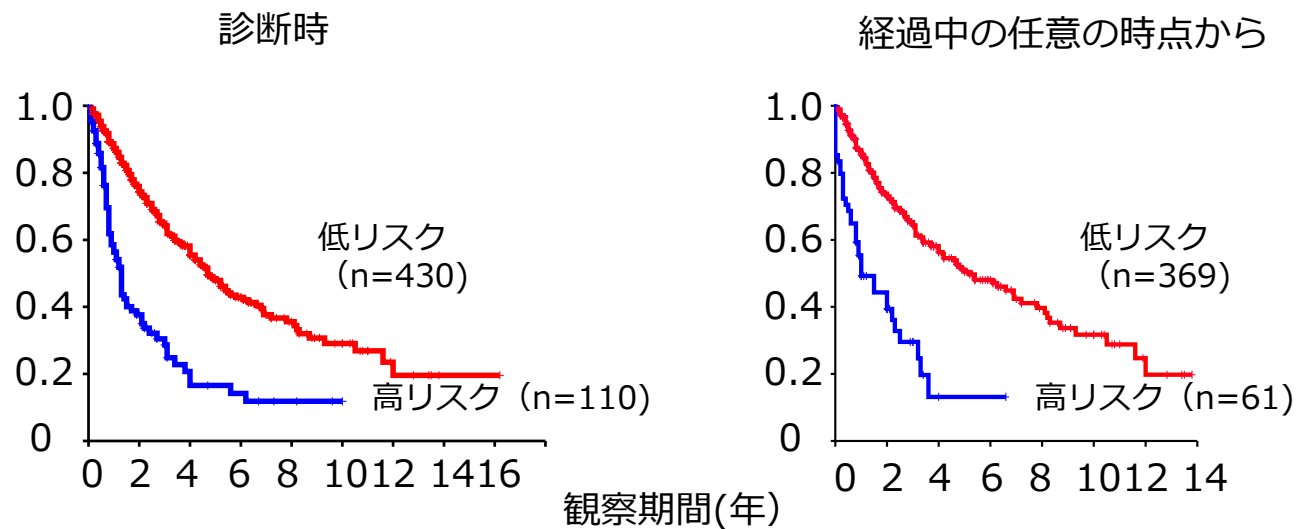
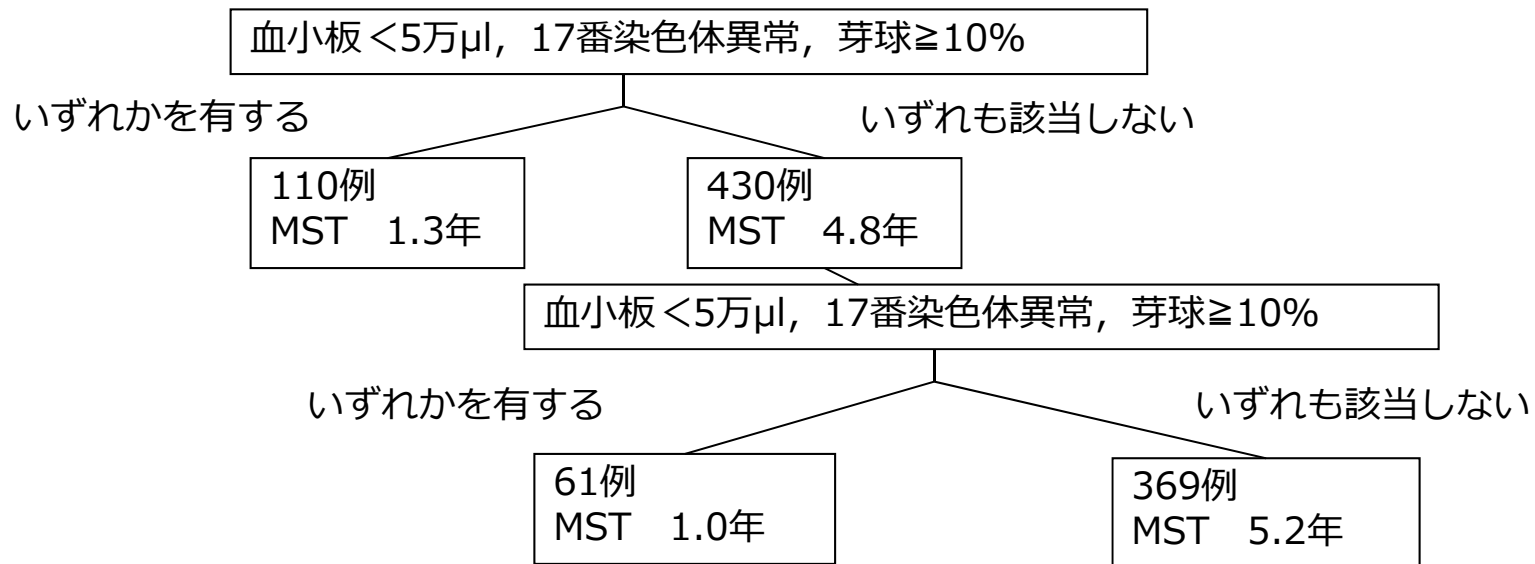


図5 わが国における原発性骨髄線維症症例の移行期 dynamic modelの適用

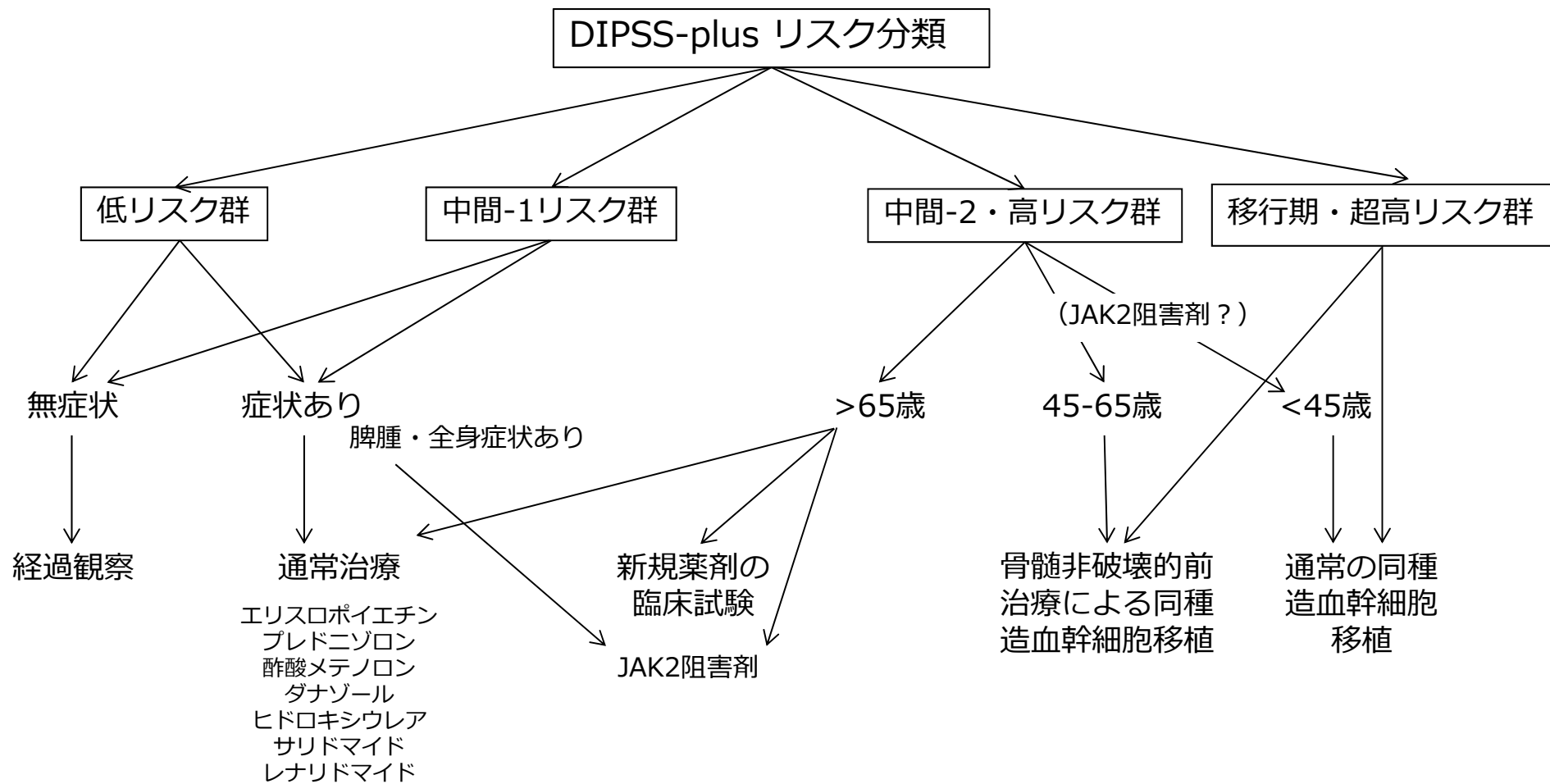


図6 原発性骨髄線維症のDIPSSplusによるリスク別治療アルゴリズム