



久保 政之 先生

プロフィール

【経歴】

2009年奈良県立医科大学を卒業し、2012年奈良県立医科大学第二内科学講座に入局。2013年済生会中和病院内科を経て2015年から奈良県立医科大学附属病院呼吸器・アレルギー・血液内科にて勤務。2019年から同輸血部診療助教となり現在に至る。現在は輸血部に勤務および研究活動に従事するとともに、血液内科にて診療に携わる。

慢性骨髄性白血病／フィラデルフィア染色体陰性MPN（真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症）

奈良県立医科大学輸血部

久保政之先生

はじめに

骨髄増殖性腫瘍（以下、MPN）は、造血幹細胞レベルでの腫瘍化によって発症する疾患であり、骨髄系細胞の著しい増殖を特徴とします。そのため血液中に白血球や赤血球、血小板といった血液細胞の増加が認められる病気です。MPNには図1に記載されるような複数の疾患が含まれます。MPNはフィラデルフィア染色体の有る無しで大別され、そのひとつである慢性骨髄性白血病（以下、CML）は、フィラデルフィア染色体を有することを特徴とします。一方で、後半で解説する真性多血症や本態性血小板

血症などはフィラデルフィア染色体陰性のMPNに分類されます。（図1）

慢性骨髄性白血病（CML）

機序と経過

血液中に多数の白血病細胞が見られることがCMLの特徴のひとつです。このCML発症のキーとなるのがフィラデルフィア染色体です。染色体転座によってこの染色体が生じた結果、BCR-ABLというタンパク質がつくられます。そのBCR-ABL蛋白は、図2にあるようにATPという物質がくっつくことで活性化して白血病細胞の増殖につながります。（図2）

CMLは基本的にはゆっくりと進行する病気です。最初に慢性期と呼ばれる時期があり、この時期は血液検査をすると白血球数が非常に多いものの、症状はほとんど認められません。この慢性期は通常約3〜5年続きます。近年は健診の普及によって、この時期にCMLと診断されるものが多くなりました。慢性期が過

ぎると進行は徐々に早くなって、移行期となり、貧血や発熱などの症状が認められるようになります。さらにその後病気はさらに進行して、急性転化期に入ります。この時期になると急性白血病のような状態となり、感染症にかかりやすくなり、出血症状や貧血などの症状が強くなってきます。（図3）

そのため、治療のコンセプトとしては特に慢性期に治療を行うことで、白血病細胞を減少させ、病気を進行させないようにすることが重要となります。（図4）

治療

慢性期の治療

CMLの治療については、日本血液学会から造血器腫瘍ガイドラインが示されています。CMLの診断がつくと、まずはチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の内服で治療を行います。（図5）

TKIの作用は、CML発症のキーとなるBCR-ABL蛋白にくっつくことで、そのはたらきを抑制し、

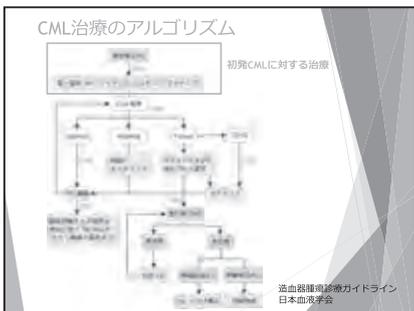


図5

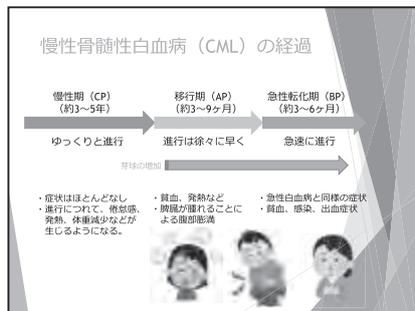


図3

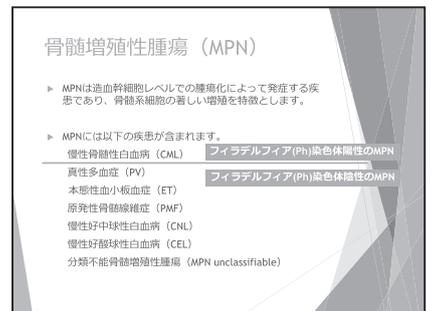


図1

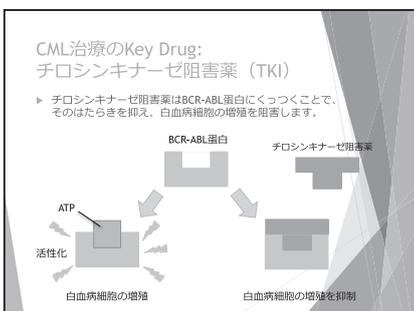


図6

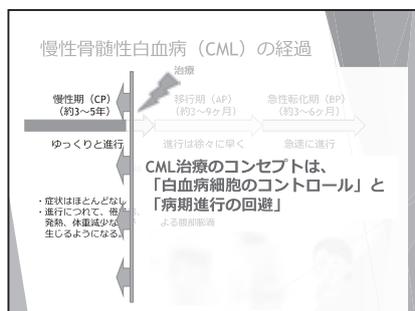


図4

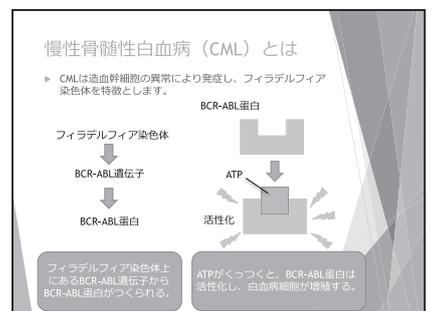


図2

選択されます。実際にこのような解析を行うことで次の治療選択の参考にすることが、一般の臨床の現場でも行われています。(図15)

次に「治療不耐容」は副作用によって治療の継続が難しい状態であり、TKIごとに生じやすい副作用は様々です。図16はTKIごとの副作用の出やすさを表しており、プラスの数が多いほど頻度が高いことを示しています。たとえばグリベックでは、浮腫、筋肉痛が比較的高頻度に認められます。スプリセルの代表的な副作用では、胸水貯留がよく知られています。タシグナでは肝障害、そしてボシユリフでも肝障害がみられます。また下痢はボシユリフで比較的高頻度に認められる副作用です。このような副作用によって特定のTKIの継続が困難な場合には用量の減量や別の薬剤への変更を行います。(図16)

次に治療中の長期モニタリングについて解説を行います。(図17)

治療がうまくいっているときにも注意点があります。特に注意が必要なのが、第2、第3世代のTKIの長期投与に伴う狭心症や心筋梗塞といった心血管系の有害事象や末梢動脈閉塞症、脳梗塞の合併です。そのため、動脈硬化のリスク因子(年齢、性別、血圧、脂質異常や糖尿病、喫煙歴)を評価することが推奨されています。(図18)

図19は第2、第3世代のTKIに伴う血管閉塞性合併症のリスクをイマチニブと比較したものです。いずれも第2、第

3世代で発生頻度が高いことが示されており、注意が必要といえます。(図19)

では具体的にどのようなリスクを評価すればいいのでしょうか。本邦の研究から、図20のような表が報告されています。ここにお示ししたのは男性の場合のみですが、血糖値、喫煙歴の有無、コレステロール、血圧、年齢ごとに心血管疾患のリスクが示されています。このようなツールを用いてリスク評価するとともに、動脈硬化が進んでいないかを頸動脈エコー検査などによりモニタリングすることが望ましいといえます。(図20)

移行期、急性転化期の治療

慢性期から進展した移行期には、それまで未使用のTKIで治療を行います。また、急性転化期ではTKI単独もしくは急性白血病に準じた化学療法を併用します。さらに移植適応があれば、同種造血幹細胞移植を行うことが推奨されています。(図21・図22)(次頁掲載)

TKIの中止試験

最後に、診断時から飲み続けている治療TKIはずっと飲み続けるのでしょうか?それとも途中でやめることができるのでしょうか?その点について解説を行います。(図23)(次頁掲載)

TKIの中止についても日本血液学会のガイドラインに記載があります。それによると、「現時点では原則として臨床試験以外でTKIは中止すべきではな

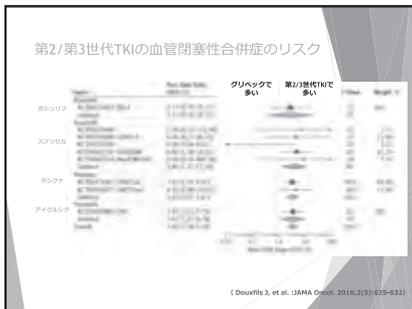


図19

TKI治療に関連した有害事象

	グリベック		スプリセル		タシグナ		ボシユリフ		イマチニブ	
	AI grade	Crash/CI								
全身性浮腫	****	***	***	-	****	-	NR	NR	****	**
腎臓	***	**	****	-	****	-	****	**	****	**
筋肉痛	****	-	****	-	NR	NR	-	-	****	**
下痢	****	**	****	**	NR	NR	**	-	NR	NR
嘔吐	****	-	****	-	****	-	****	**	NR	NR
胸水貯留	**	-	NR	NR	NR	NR	****	**	****	***
浮腫	+	-	NR	NR	**	NR	NR	NR	****	**
肝臓	****	**	****	**	****	**	****	**	****	**
肝臓	****	**	****	**	****	**	****	**	****	**
リンパ球減少	****	**	****	**	****	**	****	**	****	**
貧血	****	**	****	**	****	**	****	**	****	**
血小板減少	****	**	****	**	****	**	****	**	****	**
中性球減少	****	**	****	**	****	**	****	**	****	**

* Patinib以外は初回投与でのデータ
 * S1, **+1-SL, ***+5-10%, ****+10-50%, *****50-100%
 無, not reported (García-Gutiérrez V, et al. Front Oncol. 2019; 9:482)

図16

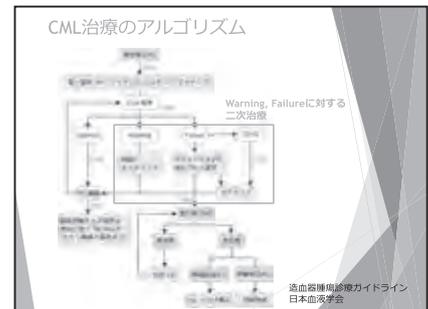


図13

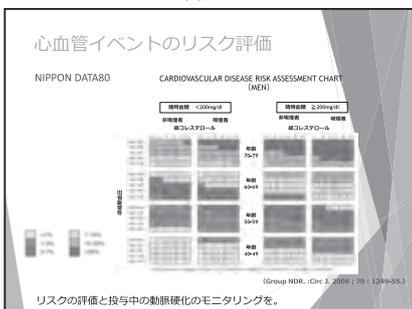


図20

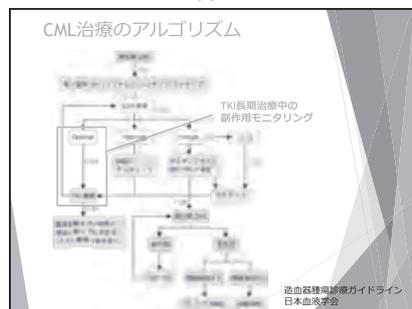


図17

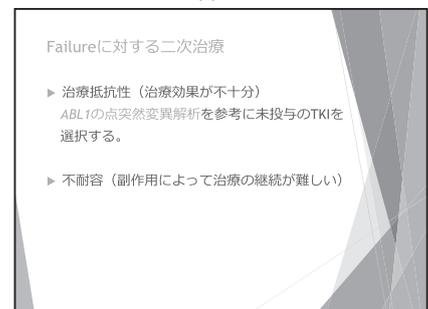


図14

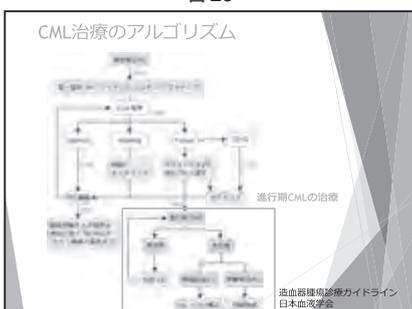


図21

TKI長期治療中の副作用モニタリング

- ▶ 第2世代TKI長期投与によって、心血管系有害事象(虚血性心疾患、肺高血圧症、末梢動脈閉塞症、脳梗塞)の合併が認められることがある。
- ▶ 推奨グレード: カテゴリー2B
 TKI治療前および治療中には心血管系有害事象(虚血性心疾患、肺高血圧症、末梢動脈閉塞症、脳梗塞)の合併が認められること、年齢、性別、血圧、脂質、糖尿病、喫煙歴)を評価し、動脈硬化や肺高血圧に対する定期的な検査が必要である。

図18

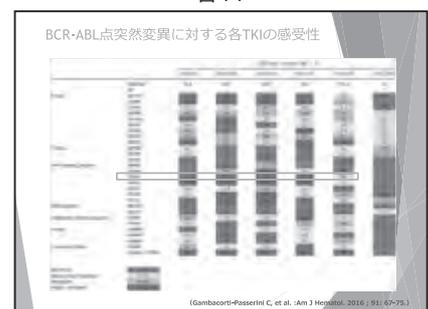


図15

い」と明記されています。しかし、TKIは催奇形性があることから、妊娠の場合や重篤な副作用で継続がどうしても難しい場合には治療中止を考慮してもよい、とただし書きが追記されています。(図24)

無治療寛解 TFR (Treatment free remission) という言葉があります。この言葉は、TKIを中止しても分子遺伝学的に再発・再燃してこない寛解状態ということを表しており、これがTKIストップの目標になります。これまでの臨床試験では、長期的にイマチニブ治療を受けた患者さんの約40〜60%で、このTFRを達成できたことが報告されています。中止の前提条件をこれらの試験からみると、長期間のTKI治療(目安として3年以上)、長期間の深い寛解の維持(MR4.5よりも深いDMRを達成し、2年以上継続)が挙げられます。その上で中止後は頻回にBCR-ABL1測定によりモニタリングし、MMRを失った場合には速やかにTKI治療を再開します。(図25)

日本国内でのTKI中止の臨床試験の結果が報告されています。この試験ではグリベックを用いて少なくとも3年以上治療を受け、2年以上DMRを維持している患者さんを対象とし、TKI服用が中止されました。その結果、3年時点で64・6%の患者さんが治療中止を継続できています。その一方で、残念ながらMMRよりも白血球細胞が増えてしまった患者さんではTKIが再開されま

た。その結果は、全ての患者さんでMMRが再獲得できています。今後さらに研究が進み、どのような患者さんであればしっかりと安全にTKIを中止できるか、明確な基準が明らかになることが望まれます。(図26)

真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症がフィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍

真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症がフィラデルフィア染色体陰性のMPNの代表的な疾患です。真性多血症(PV)は赤血球を中心に白血球、そして血小板も増加する汎血球増加を特徴とします。本態性血小板血症(ET)は、血小板の過剰な産生が特徴です。原発性骨髄線維症(PMF)は骨髄の線維化と、それに伴う髄外造血による脾腫を特徴とします。これらの疾患ではいずれも発熱、体重減少、倦怠感、掻痒、骨痛などの全身症状が共通してみられ、PVとETでは特に血栓症の合併に注意が必要です。(図27)

真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症の3疾患は原因となる特徴的な遺伝子異常が同定されていますが、この遺伝子異常は腫瘍細胞がもつ異常であって、生まれ持った異常や子どもに遺伝するわけではありません。PVではほとんどの患者さんでJAK2遺伝子の異常が認められます。そしてJAK2遺伝子の異常はET、PMFの半数でも認められます。その他にはCALRやMPLと

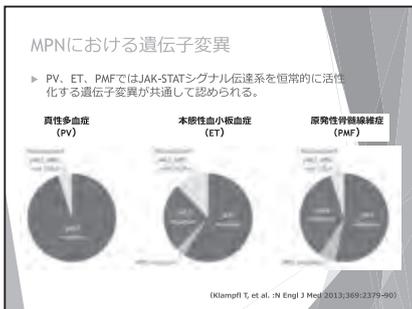


図28

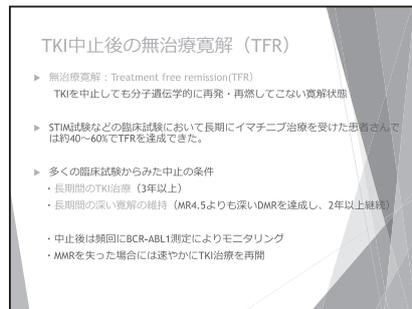


図25

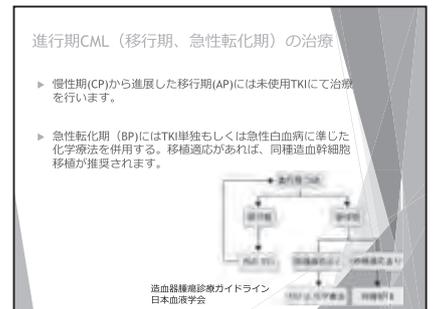


図22

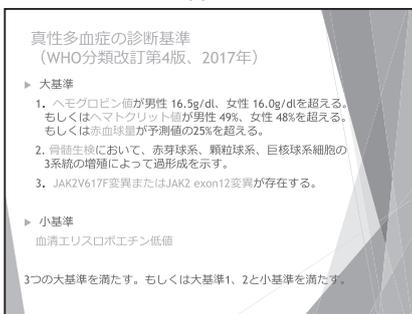


図29

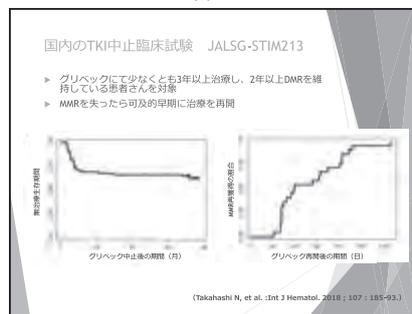


図26

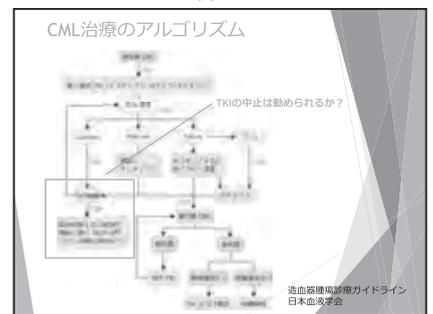


図23

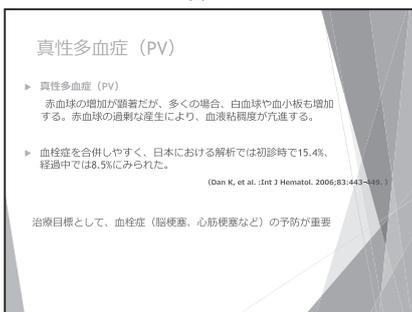


図30

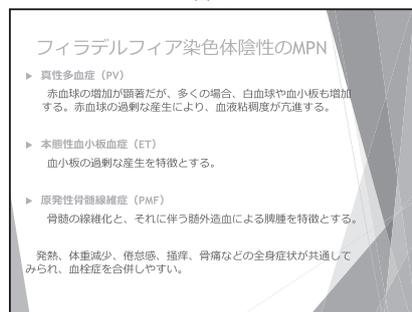


図27

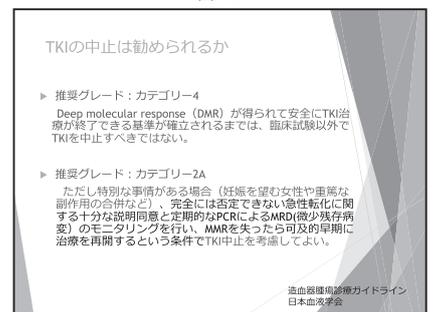


図24

いった遺伝子異常が同定されています。これらの異常は診断においても重要な役割を果たします。(図28)

真性多血症 (PV)

診断基準 (WHO分類2017年版) に基づいて診断を行います。この診断基準は大基準と小基準にわけられています。大まかには赤血球が多いこと、JAK2遺伝子異常があることに加えて、骨髓検査で診断に至ります。(図29)

さらに真性多血症の重要なポイント は、脳梗塞や心筋梗塞など血栓症の合併が多いことが挙げられます。実際日本における解析によると、初診時ですでに15・4%、経過中で8・5%に血栓症がみられたということが報告されています。そのためこの疾患では、血栓症の予防が非常に重要となります。(図30)

治療については、やはりここでも造血器腫瘍診療ガイドラインをもとに解説いたします。(図31)

真性多血症においてまず血栓症のリスクが高いか低いかを判定します。判定基準としては年齢が高いこと、以前に血栓症を経験された患者さんでリスクが高いことが知られています。(図32)

そして低リスク、高リスクともに真性多血症の治療の中心は瀉血とアスピリン療法です。(図33)

瀉血療法は、ヘマトクリット値で45%未満を目標に1回200〜400mlを月に1〜2回の頻度でおこないます。図はヘマトクリットの目標値を検討した研究結果ですが、ヘマトクリット値を45%未

満に目標とした「低ヘマトクリット群」の方が、生存率が高いことが報告されています。また、アスピリンに代表される抗血小板薬は血小板の機能を抑えて血栓をできにくくします。通常、出血や消化器症状などの禁忌がなければ、75〜100mgのアスピリン経口投与を併用します。(図34)

細胞減少療法は、

ハイドレア、ジャカビ、インターフェロンαなどの薬剤が用いられますが、一般的に最も使用されるのがハイドレアです。しかし、ハイドレアは抗がん剤の一種であり、発がん性はきわめて低いと考えられますが、明確な結論は得られておらず、若年者での使用は注意が必要です。そして、ハイドレアが効果不十分な場合にはジャカビという薬を使用します。これはさきほどお示したJAK2を抑制する効果があります。特に脾腫の縮小効果がみられます。他に妊娠中や育児希望者では催奇形性がないインターフェロンαが考慮されます。(図35)

本態性血小板血症 (ET)

ETは血小板数の増加、特徴的な遺伝子変異に加えて、骨髓検査で診断されます。(図37)

このETでも真性多血症と同様に血栓症がポイントとなります。日本における解析では初診時で17・6%、そして経過

本態性血小板血症の診断基準
(WHO分類改訂第4版、2017年)

- ▶ 大基準
 1. 血小板数 45万/μl以上
 2. 骨髓生検において、大型で成熟し分裂した核を有する巨核球の増生を伴った主に巨核球系細胞の増殖を認める。顆粒球または赤血球系細胞の増加は認めない。骨髓の線維化は原則として認めないが、きわめてまれにグレード1までの細網線維の増加が見られる。
 3. CML、PV、PMF、MDS、他の骨髓系腫瘍の診断基準に合致しない。
 4. JAK2、MPL、またはCALR遺伝子変異が存在する。
- ▶ 小基準

クローン性の増殖を示す所見がある。または反応性血小板増加を否定できる。

4つの大基準を満たす。もしくは大基準1〜3と小基準を満たす。

図 37

PVに対する治療

- ▶ 瀉血療法

ヘマトクリット値45%未満を目標に1回200〜400mlを月1〜2度の頻度で行う。
- ▶ 抗血小板薬 (低用量アスピリン)

出血や消化器症状などの禁忌がなければ、75〜100mgのアスピリン経口投与を併用する。

図 34

真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) の治療アルゴリズム

図 31

本態性血小板血症 (ET)

- ▶ 本態性血小板血症 (ET)

血小板の過剰な産生を特徴とする。
- ▶ 血栓症を合併しやすく、日本における解析では初診時で17.6%、経過中では8.7%にみられた。(Dan K, et al. Int J Hematol. 2006;83:443-449.)

治療目標として、血栓症 (脳梗塞、心筋梗塞など) の予防が重要

図 38

真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) の治療アルゴリズム

図 35

真性多血症における血栓症のリスク分類

報告者	予備因子	リスク分類
Barbuti T, et al. [J Clin Oncol. 2011; 29: 763]	年齢 < 60歳, カンテ血栓症の既往なし	低リスク
	年齢 ≥ 60歳, または血栓症の既往がある	高リスク
Tefferi A, et al. [Semin Hematol. 2005; 42: 206]	年齢 < 60歳, 血栓症の既往なし, 血小板数 < 150万/μl, 心血管病変の危険因子 (喫煙, 高血圧, コレステロール値 > 240) が少ない	低リスク
	低リスク群にも高リスク群にも属さない	中間リスク
	年齢 ≥ 60歳, または血栓症の既往がある	高リスク

高齢、血栓症の既往が高リスク

図 32

真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) の治療アルゴリズム

図 39

PVに対する治療

- ▶ 高リスク群に対しては瀉血療法、アスピリン療法に加えて、細胞減少療法を行う。
- ▶ 細胞減少療法
 1. ヒドロキシウレア (HU) (ハイドレア)

細胞減少療法の第一選択薬。有害事象としては、肌の色を沈着、発疹、長期服用に伴う皮膚萎縮などがある。発がん性はきわめて低いと考えられるが、明確な結論はできていない。
 2. ルキソリチニブ (ジャカビ)

HU不耐容、抵抗性の場合に使用される。脾腫の縮小効果がみられる。
 3. インターフェロンα

催奇形性がないことから妊娠中や育児希望者で考慮される。(保険適用外)
 4. その他: プスルファン、ラムニムスチン

図 36

真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) の治療アルゴリズム

図 33

中では8・7%に血栓症がみられたと報告されています。そのためこの疾患でもやはり血栓症予防が重要となります。(図38)(前頁掲載)

本態性血小板血症の治療ですが、ここでもまずは血栓症のリスクが高いか低いかを判定します。(図39)(前頁掲載)

判定基準の要点として年齢が高いこと、以前に血栓症をされた患者さんでリスクが高いことが知られています。加えて、他の遺伝子変異に比較してJAK2遺伝子陽性ではリスクが高いことが知られています。(図40)

低リスクの場合は経過観察かアスピリンによる治療がおこなわれますが、高リスク群ではアスピリンに加えて血小板を減らすための細胞減少療法をおこないます。(図42)

ETに対する細胞減少療法としてはハイドレアまたはアグリリンが用いられます。アグリリンは頭痛や動悸といった副作用がみられることがある一方で、発がん性は認められないという利点があります。(図43)

このような本態性血小板血症ですが、血栓症の他にも出血にも注意する必要があります。特に血小板数が150万を超えると、出血傾向が強くなり、出血が問題となることがあります。そのため、このような場合にアスピリンだけで治療をしようとするとう出血がひどくなってしまいう可能性があり、まずは細胞減少療法によって血小板数を減らすことが重要です。(図44)

原発性骨髄線維症 (PMF)

PMFは骨髄検査で線維化がみられることに加えて、特徴的な遺伝子変異で診断されます。(図45)

PMFの治療でもやはり、まずはリスクの評価を行います。他のものに比べるとPMFのリスク分類は複雑ですが、要点としては高齢、症状、貧血、白血球増多、芽球ありなどが高リスクとなります。(図46・47)

低リスク、中間リスク群では予後が比較的良好のため、経過観察または症状がある場合には輸血療法などに応じた治療を行います。一方で、高リスクの場合には、可能であれば同種造血幹細胞移植、そうでない場合は輸血やルキソリチニブ(ジャカビ)による治療を行います。(図48)

PMFに対するジャカビの使用によって脾腫の縮小効果が期待され、腹部膨満感や早期満腹感の改善につながります。また、PMFでは様々な症状がみられることが知られていますが、その改善につながります。

さらには長期観察の結果からはルキソリチニブが全生存期間の改善にも寄与することが示唆されています。(図49)

まとめ

駆け足になりましたが、それぞれの病気の基本的な説明をさせていただきました。患者さんご自身の病気をさらに理解いただく一助に少しでも貢献できたとしたら幸いです。(了)

原発性骨髄線維症における予後予測モデル

予後予測モデル	予後不良因子 (スコア)	予後評価	リスク分類
DIPSS (Blood, 2010; 115; 170)	年齢>65歳 (1)	0	低リスク
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (1)	1~2	
	Hb<10g/dL (2)	3~4	
	WBC>25,000/μL (1)	5~6	
Age-adjusted DIPSS (65歳未満)	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (2)	0	低リスク
	Hb<10g/dL (2)	1~2	
	WBC>25,000/μL (1)	3~4	
	脾腫増大率 (2)	5	
DIPSS plus (J Clin Oncol, 2011; 29; 392)	年齢>65歳 (1)	0	低リスク
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (1)	1	
	Hb<10g/dL (1)	2~3	
	WBC>25,000/μL (1)	4~6	

高齢、症状、貧血、白血球増多、芽球ありなどが高リスク

図 46

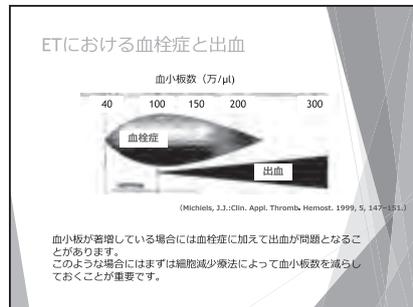


図 43

本態性血小板血症における血栓症のリスク分類

報告者	予後因子	リスク分類
Barbui T, et al. (J Clin Oncol, 2011; 29; 761)	年齢<60歳、かつ血栓症の既往なし	低リスク
	年齢≥60歳、または血栓症の既往あり	高リスク
Ruggeri M, et al. (Br J Haematol, 1998; 103; 772)	年齢<60歳、かつ血栓症の既往なし、かつ血小板数<150万/μL	低リスク
	年齢≥60歳、または血栓症の既往あり、または血小板数≥150万/μL	高リスク
Barbui T, et al. (Blood Cancer J, 2015; 5; e366)	年齢<60歳、かつ血栓症の既往なし、かつJAK2変異なし	低リスク
	年齢≥60歳、かつ血栓症の既往あり、かつJAK2変異あり	高リスク

高齢、血栓症の既往、JAK2変異ありが高リスク

図 40

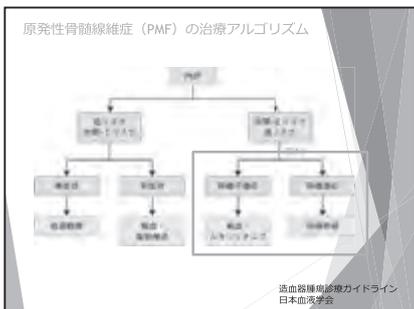


図 47

- 原発性骨髄線維症 (線維化期) の診断基準 (WHO分類改訂第4版, 2017年)
- ▶ 大基準
 1. 白血球の増加と異形成が認められる。通常は間質性腫瘍もしくははコロゲゲン様増殖 (グレード2,3) を伴う。
 2. CMF、PV、PMF、MDS、他の骨髄系腫瘍の診断基準に合致しない。
 3. JAK2、CALR、MPLいずれかの遺伝子変異を認める。これらの遺伝子変異がない場合は、他のクローナルマーカーが存在するか、クローナルマーカーを認めない場合には、反応性の骨髄細胞増殖の所見がないこと。
 - ▶ 小基準 (下記いずれかを2回連続して認める。)
 - a. 併存症によらない貧血、b. 白血球数≥11,000/μL
 - c. 熟知可能な脾腫がある、d. 血清LDH上昇
 - e. 白赤芽球症
- 3つの大基準すべてと小基準を1つ以上満たす。

図 44

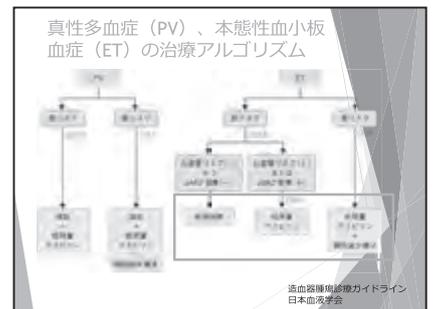


図 41

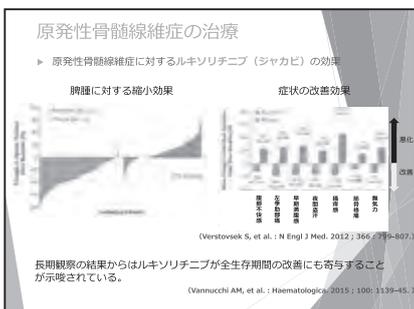


図 48

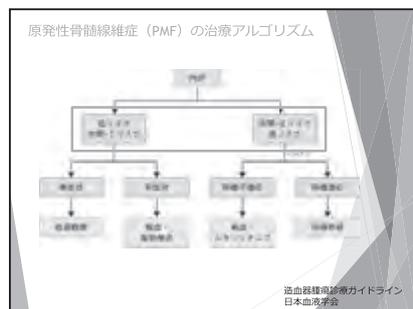


図 45

- ETに対する治療
- ▶ 高リスク群に対してはアスピリン療法に加えて、細胞減少療法を行う。
- ▶ 細胞減少療法
1. ヒドロキシシウレア (HU) (ハイドレア)

有害事象としては、爪の色変沈着、発疹、長期限内に伴う皮膚潰瘍などがある。発がん性はきわめて低いと考えられるが、明確な結論はでない。
 2. アナグレリド (アグリリン)

有害事象としては、頭痛や動悸などがある。
 3. インターフェロンα

催奇形性がないことから妊娠中や学児希望者で考慮される。(保険適用外)

図 42