

骨髄増殖性腫瘍について

MPN : Myeloproliferative Neoplasm

患者さんご家族のために



骨髄増殖性腫瘍患者・家族会

MPN-JAPAN

もくじ

骨髄増殖性腫瘍とは	3
1. 真性赤血球増加症	4
2. 本態性血小板血症	5
3. 原発性骨髄線維症	6

Q&A

• 骨髄増殖性腫瘍(MPN)共通Q&A	8
• 真性赤血球増加症/真性多血症(PV)Q&A	13
• 本態性血小板血症(ET)Q&A	22
• 骨髄線維症(MF)Q&A	30



骨髓増殖性腫瘍とは

順天堂医院血液内科 医学博士 小松 則夫

造血（血液）幹細胞（血液の種）に異常が起こって、赤血球や白血球、血小板などの血液細胞が正常なコントロールを逸脱して異常に増えてしまう病気です。1951年に米国のダムシェック先生が初めて提唱した疾患概念で、血液細胞の増加や脾腫、病気がお互いに移行したりするなど、よく似た病態を示す病気に注目し、“骨髓増殖性疾患”という名前をつけました。その当時は慢性骨髓性白血病、真性赤血球増加症（真性多血症）、本態性血小板血症、原発性骨髓線維症の4疾患でしたが、2008年に発表されたWHO分類第4版ではその他に4疾患が追加されて、8疾患になりました。これらの多くの疾患で遺伝子異常が発見されたので、骨髓増殖性“疾患”から骨髓増殖性“腫瘍”に名称が変更されました。この中で、慢性骨髓性白血病は、フィラデルフィア染色体という異常な染色体が血液幹細胞に出現し、BCR/ABLという正常には存在しない遺伝子が異常な蛋白質を作ることによって白血球が増加することが知られています。最近ではこの異常蛋白に対する治療薬が開発され、劇的な治療効果を挙げています。また真性赤血球増加症や本態性血小板血症、原発性骨髓線維症についても原因が次第に解明されてきており、新規治療薬が開発され、貧血改善効果や脾腫縮小効果が認められています。

1. 真性赤血球増加症

真性多血症とも言います。骨髄増殖性腫瘍のひとつで赤血球が異常に増加し血液が濃くなる病気です。顔が赤くなる（赤ら顔）ため、時に飲酒運転と間違えられてしまうことがあります。しばしば白血球や血小板も増加します。血栓症を合併しやすいのが特徴で、脳梗塞や心筋梗塞を発症して、初めて診断されることもあります。症状は頭が痛い、頭が重い、眩暈、赤ら顔、眼瞼結膜や口腔粘膜が充血する、などの症状がみられます。高血圧症もしばしばみられます。

診断は2008年に発表されたWHO分類第4版に準じて行われます。JAK2という遺伝子の異常がほぼ全例で見つかりますので、この検査は診断に欠かせません。治療としては瀉血（献血と同じ方法で血を抜くこと）や化学療法、抗血栓療法が行われます。瀉血はヘマトクリット値（血液の濃さを示す指標のひとつ）を45～50%を下回るように行います。週に何回も行わなければならない場合もあれば、月に1回程度で済む場合もあります。抗腫瘍薬による化学療法が行われるのは原則として60歳以上、または血栓症の既往歴がある場合に限られます。このような患者さんは血栓症を併発しやすいからです。

抗腫瘍薬としてはヒドロキシカルバミド（商品名：ハイドレア）の経口投与が最もよく行われます。ハイドレアは他の抗腫瘍薬に比べて白血病原性（白血病を引き起こす危険性）が少ないとされています。血栓症の予防のためにアスピリンの少量投与を併用することも行われます。予後は良好ですが、時に骨髄線維症への移行（消耗期とも言います）や急性白血病に移行す

ることがあります。

2. 本態性血小板血症

骨髄増殖性腫瘍のひとつで血小板が異常に増加する病気です。同時に白血球も増加することがあります。血小板増加を伴う慢性骨髄性白血病や真性赤血球増加症、原発性骨髄線維症を除外して初めて診断されます。血栓症や出血を合併しやすく、脳梗塞や脳出血、心筋梗塞を発症して、初めて診断されることもあります。診断時 1/4 ~ 1/3 が無症状ですが、頭痛、失神、非定型胸痛、視力障害、網状皮斑（赤紫色の樹枝状もしくは網目状の模様に見える）、肢端紅痛症（本態性血小板血症の Q22 参照）などがみられます。その他、血栓症を併発すれば、それに関連した症状がみられます（脳梗塞であれば半身麻痺など）。

患者さんの約半数に JAK2V617F 変異、1-3% に MPL 遺伝子変異を認めます。診断はこれらの遺伝子異常を含めた WHO 分類第 4 版に準じて行われます。血小板数の基準が以前は 60 万 / μ L でしたが、WHO 分類第 4 版では 45 万 / μ L 以上に引き下げられています。ごく最近の報告では 2-3 割に CALR 遺伝子変異があると言われています。したがってほとんどの患者さんがこれらのいずれかの遺伝子異常を持っているということになります。

治療は血栓症を予防することが目的で行われます。瀉血を除いては基本的に真性赤血球増加症と同じ治療が行われます。抗腫瘍薬による化学療法が行われるのは原則として 60 歳以上、または血栓症の既往歴がある場合で、これらの条件を満たさなければ原則として経過を観察します。

腫瘍薬としてはヒドロキシカルバミド（商品名：ハイドレア）の経口投与が一般的ですが、欧米では若い患者さんにアナグレリド（血小板凝集抑制薬として開発されましたが、副作用に血小板減少がみられたため、それが主作用となりました）という薬が使用可能で、日本でも近々承認されるのではないかと思います。妊娠を希望する女性、妊娠中の方にはインターフェロンの皮下注射によって血小板を減らすことが可能です。ただしインターフェロンは健康保険の適用はありませんので、自費扱いになります。血栓症の予防のためにアスピリンの少量投与を併用することもあります。血小板数が150万/ μ Lを超えるとかえって出血しやすくなりますので、投与前にハイドレアなどで血小板数を減らす必要があります。真性赤血球増加症と同様に予後は良好ですが、時に骨髓線維症への移行や急性白血病に移行することがあります。本態性血小板血症から真性赤血球増加症に、真性赤血球増加症から本態性血小板血症に移行することがあります。

3. 原発性骨髓線維症

骨髓増殖性腫瘍のひとつで骨髓の中に線維化が生じる病気です。その結果、骨髓以外の場所で血液を造るようになります。それを髄外造血と言いますが、その代表的な場所が脾臓です。そのため、病気が進行すると脾臓が腫れるようになります。異常な巨核球（血小板を造る細胞）から放出されたサイトカインに線維芽細胞が反応して増殖し、細網線維や膠原線維を産生し、骨髓の線維化が進みます。

骨髓線維症には他に原因がみつからない原発性、真性赤血球

増加症や本態性血小板血症から移行した続発性、急性巨核芽球性白血病や有毛細胞白血病、副甲状腺機能亢進症などの基礎疾患に伴って生じる二次性があります。脾腫による腹部膨満感、発熱、盗汗（寝汗）、体重減少、掻痒感（かゆみ）、骨痛、易疲労感（疲れやすい）などの症状がみられます。本態性血小板血症と同様に原発性骨髄線維症においても JAK2 や MPL、CALR などの遺伝子異常が報告されています。診断が同じく WHO 分類第 4 版に準じて行われますが、骨髄生検によって異常な形を示す巨核球や骨髄の線維化を確認する必要があります。治療法には根治療法と対症療法があります。

根治療法とは病気を完全に治すことを目的に行う治療のことで、造血幹細胞移植がそれに相当します。年齢が比較的若い（65 歳以下）で、予後が悪いと予想される患者さんは積極的に造血幹細胞移植を検討する必要があります。根治療法ではありませんが、貧血に対する蛋白同化ホルモンやエリスロポエチン、サリドマイドやその誘導体、JAK2 阻害薬（一部）の投与が行われます。JAK2 阻害薬は分子標的薬のひとつで、最近では骨髄の線維化の改善や生存期間の延長が報告されています。全身のかゆみに対しても効果を発揮します。まもなく日本でも使用可能になるのではないかと思います。

対症療法とは症状を緩和する方法で、脾腫に対する抗腫瘍薬や脾臓摘出、放射線照射、貧血に対する輸血療法などがあります。真性赤血球増加症や本態性血小板血症に比べると予後は悪く、急性白血病に移行する割合が本態性血小板血症や真性赤血球増加症に比べて高いと言われています。

骨髄増殖性腫瘍(MPN)共通 Q&A

Q1. 骨髄増殖性腫瘍(MPN)はどのような病気ですか？

造血（血液）幹細胞（血液の種）に異常が起こって、赤血球や白血球、血小板が増加する病気です。1951年に米国のダムシェック先生が初めて提唱した概念で、血球の増加や脾腫など、よく似た病態を示す病気を集めて、骨髄増殖性疾患という名前をつけました。その当時は慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症（真性多血症）、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症の4疾患でしたが、2008年に発表されたWHO分類第4版ではその他に4疾患が追加されて、8疾患になりました。これらの多くの疾患で遺伝子異常が発見されたので、骨髄増殖性疾患から骨髄増殖性腫瘍に名称が変更されました。

Q2. 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)はどこに分類されますか？

骨髄増殖性腫瘍（Q1 をご覧下さい）に分類されます。

Q3. JAK2V617Fのアレルバーデン値とは何ですか？

JAK2V617F 遺伝子の比率を表したもので、 $JAK2V617F$ 遺伝子量 ÷ (野生型 $JAK2$ 遺伝子量 + $JAK2V617F$ 遺伝子量) × 100% で求めることができます。75%を超えると25%以下の患者さんに比べて血栓症の合併が多くなります。また50%を超えると50%以下の患者さんに比べて真性赤血球増加症や本体性血小板血症から骨髄線維症に移行するリスクは10

倍になると言われています。測定は保険収載されていません。一部の大学（順天堂医院血液内科）や検査会社で測定可能です。

Q4. 治療薬で JAK2V617F のアレルバーデン値は変化しますか？

JAK2 阻害薬による脾腫の軽減と JAK2V617F のアレルバーデン値の低下とは正の相関を示します。またインターフェロンによって JAK2V617F のアレルバーデン値が検出限界以下（5%）になったとの報告もあります。一方、ハイドレアはアレルバーデン値には影響を及ぼさないようです。

Q5. JAK2V617F アレルバーデンの値は、血栓のできやすさに影響しますか？

JAK2V617F アレルバーデンの値が 50% を超えると血栓症の合併や再発のリスクが高まります。

Q6. アレルバーデン検査は受けたほうがいいですか？

治療方針や合併症のリスクを考える上で参考になるので、可能であれば受けた方がいいでしょう。ただ Q3 でお答えしたように、今のところどの施設でもできる検査ではありませんので、検査可能な施設（順天堂大学血液内科など）に検体を送っていただくなど主治医の先生と相談してください。

Q7. 子供に遺伝しますか？

遺伝するという明らかな報告はありませんが、スウェーデン

の大規模解析では骨髓増殖性腫瘍患者さんの血族一親等(両親、子供)で発症頻度が数倍高くなると言われています。

Q8. 真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症(ET)、原発性骨髓線維症(MF)は子供に悪影響を及ぼしますか？

遺伝するかどうかについての質問であれば、Q7をご覧ください。一緒に遊んでいて大丈夫かという質問であれば、伝染病ではないのでうつりません。

Q9. 脾腫に対する治療法を教えてください。

抗腫瘍薬(ハイドレア)、放射線照射、脾臓摘出、JAK2 阻害薬が考えられます。JAK2 阻害薬が使用可能になれば、第一選択薬になるでしょう。

Q10. JAK2阻害薬の有効性を教えてください。

骨髓線維症で脾腫の軽減、全身症状(盗汗、体重減少、発熱、掻痒感)の改善を認めています。4年間服用すると約2割の患者さんで線維化がよくなると報告されています。骨髓線維症を対象に平成26年秋頃には保険収載される予定です。保険適用になるということです。

Q11. 歯科治療をする場合、特に手術や抜歯をする時には主治医や歯科医に相談する必要がありますか？

血小板が極端に多い場合には出血が多くなる可能性があります。また血小板凝集を抑制する目的でアスピリンを服用している場合には観血的操作によって止血が難しくなるので、手術や

拔牙をする場合には主治医に相談すると同時に、外科医や歯科医にかかっている疾患名とアスピリンを服用していることを必ず教えてください。一週間程度の休薬期間が必要になります。

Q12. インフルエンザや、肺炎球菌予防接種は、受けた方が良いですか？

免疫に異常があるわけではないので、インフルエンザや肺炎球菌ワクチンを接種すれば抗体はできる可能性が高いので、健全な方と同じように（白血球の少ない方はむしろ積極的に）必要時にワクチン接種は行った方がよいでしょう。

Q13. 普段気がつかない消化管出血などを早期発見するためには、どうしたらよいですか？検診を受けるべきですか？

便潜血検査（便の中に血液が混ざっているかどうかを検査）でスクリーニングするのも良いのですが、50歳を超えたら一度は胃内視鏡や大腸検査を受けておくと良いでしょう。

Q14. 年一回は、一般的な検診を受けた方が良いですか？

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

Q15. 検査を受ける場合、なるべく放射線を浴びる検査は最低限避けた方が良いですか？

もちろんなるべく放射線を浴びる検査は受けない方が良いのですが、検査にはメリット（良い点）とデメリット（悪い点）があります。診断や治療に必要で、メリットがデメリット（こ

ここでは被爆ということになりますが)を上回るようでしたら、放射線を浴びる検査でも受けるべきでしょう。

Q16. 短い診療時間の中で、患者はどのようにして主治医に意向を伝えればよいですか？

質問したい内容についてポイントを絞って聞いてください。質問事項を事前に紙に書いておいて質問するのもいいでしょう。

Q17. 他にどこで情報が得られますか？

海外の MPN Research Foundation

(<http://www.mpnresearchfoundation.org/>)、

MPN Education Foundation

(<http://mpdinfo.com/index.php>) や、

MPN Advocacy & Education International

(<http://mpnadvocacy.com/>) から情報が得られますが、

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



真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)Q&A

Q1. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)はどのような病気ですか？

骨髄増殖性腫瘍のひとつで赤血球が異常に増加し血液が濃くなる病気です。しばしば白血球や血小板も増加します。血栓症を合併しやすいので、治療が必要です。脳梗塞や心筋梗塞を発症して、初めて診断されることもあります。

Q2. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)はどこに分類されますか？

骨髄増殖性腫瘍の一つで、赤血球増加症のうちでは身体の中を流れている赤血球の絶対量が増加し、しかも血液細胞側に異常を認める“絶対的赤血球増加症”の“一次性”に分類されます。“二次性”とはおもに赤血球産生に関わるエリスロポエチンが高くなったことで赤血球が増加した場合を指します。したがって血液中のエリスロポエチン濃度は真性赤血球増加症では低下し、二次性では高くなります。

Q3. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)はどれくらい発症していますか？

発症は人口 10 万あたり 2 人とされていますが、日本人の正確なデータはありません。どのような人が発症するのか、まだわかっていません。

Q4. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)の原因は何ですか？

エリスロポエチン（赤血球を造る重要な因子で腎臓から産生されます）などの造血因子はその受容体（アンテナに相当）に結合し、信号を細胞内に伝達するのですが、その信号を増幅する分子である JAK2 に異常のあることがわかってきました。なぜその異常が起こるのかについてはまだよくわかっていません。JAK2 にはアクセルとブレーキに相当する部分がありますが、PV ではブレーキ部分に故障があり、ブレーキが効かないので、アクセルのペダルが常に踏まれた状態になり血液が増えてしまいます。

Q5. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)の症状や合併症について教えてください。

頭が痛い、頭が重い、眩暈、顔が赤い、眼瞼結膜や口腔粘膜が充血する、などの症状がみられます。顔が赤いので、酒酔い運転と間違えられることがあります。合併症としては高血圧症、血栓症・塞栓症（脳梗塞や心筋梗塞、静脈血栓症など）、血小板の働きが悪くなって出血しやすくなる、などが挙げられます。血小板増加を伴う患者さんではさらに肢端紅痛症がみられることがあります。これは血栓によって動脈が詰まったことで起こります。手足の先に非対称性に焼けたような痛みをもった赤く充血した腫れで下肢に多くみられます。起立、運動等が誘因となり、足の挙上、冷却などの処置で軽快します。痛風発作もしばしばみられます。皮膚のかゆみもみられますが、特に入浴後に多いです。

Q6. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)はどのように診断されますか？

2008年に発表されたWHO分類に準じて診断されますが、まずは血液検査で赤血球数増加、ヘモグロビン濃度高値、ヘマトクリット値上昇を認め、血清エリスロポエチン濃度が低下していれば、PVが強く疑われます。さらにJAK2の遺伝子変異(V617F、exon12変異)を認めれば、診断が確定します。JAK2の検査が行われていない場合、変異がない場合には骨髓検査も診断に必須です。線維化を認めれば将来骨髓線維症に移行する可能性がありますので、診断だけでなく、将来のことを考えると骨髓生検を含めた骨髓検査は行うべきでしょう。

Q7. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)の合併症の原因は何ですか？

血栓症が最も多くみられる合併症です。ヘマトクリット値の上昇による血液粘稠度の亢進(血液ドロドロ状態)、増加した血小板同士あるいは血小板と白血球との相互作用による凝集塊の形成、赤血球と内皮細胞との相互作用も血栓症の形成に関与している可能性があります。

Q8. どのようにして合併症のリスクを減らしたらよいでしょうか？

血栓症の合併を減らすには、PVの治療を適切に行う他に、心血管危険因子を減らすことが重要です。心血管危険因子とは高血圧症、肥満、糖尿病、脂質異常症(高脂血症)、喫煙のこ

とです。特に喫煙による血栓症の危険度は4倍に増加すると
言われていますので、禁煙は必ず実行してください。

Q9. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)の初期治療は どのようにされますか？

最初は瀉血（献血と同じ）を行います。一回に200mlから
400mlの瀉血を行い、ヘマトクリット値を45～50%未満を
目標値にします。高齢者や心臓病をお持ちの患者さんでは一回
に100ml程度の少量瀉血を繰り返すこともあります。

Q10. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)の初期治療の 後は、どのような治療をしますか？

瀉血のみでコントロール可能な場合もありますが、年齢が
60歳以上、あるいは血栓症を過去に起こした事がある場合に
は今後血栓症を合併する可能性が高いので、血球を減少させる
ための治療が必要になります。それが抗腫瘍薬です。ヒドロキ
シカルバミド（ヒドロキシウレア、商品名：ハイドレア）が使
用されることが多いですね。

Q11. 瀉血は危険ですか？

献血と同じことですから、危険性は極めて少ないですね。
200ml程度であれば、特に何をしなくても問題ありません。
400mLの場合には瀉血後に500mlの点滴を行います。最近で
は点滴と同じ効果のある飲料水（OS-1）がありますので、そ
れで水分を補うのが良いでしょう。

Q12. 瀉血後の症状を軽減するために患者ができることはありますか？

水分を十分に補うことが重要です。OS-1（前述）がお薦めです。ただし塩分が多いので、瀉血後や汗を大量にかいた時だけに限った方が良いでしょう。

Q13. 瀉血が唯一の治療法ですか？

最も簡単かつ安全に行えるという点では唯一ですが、他にも抗腫瘍薬も使用することがあります（Q16をご覧ください）。

Q14. 瀉血後に鉄欠乏がある場合にはどうしたらよいですか？

瀉血の目的は2つあります。一つは瀉血によって血液粘調度を低下させて血液どろどろ状態を改善します。もう一つは鉄欠乏状態にして赤血球の産生を抑制します。赤血球をつくるには鉄が必要ですから、その材料である鉄を除去することで赤血球産生が低下します。400mlの瀉血で200mgの鉄が除去されます。これは鉄の一日必要量が1mgですから、200日分に相当します。

Q15. 鉄欠乏の状態は患者の体にどのような影響を与えますか？

鉄は3分の2がヘモグロビンの中にあり、残り3分の1は貯蔵鉄として蓄えられていますが、わずかに非ヘム含鉄酵素にも含まれていますので、鉄が不足すると酵素活性が低下し、代謝

が低下するため、エネルギー産生低下による疲労感や頭痛、自律神経失調症状がみられるようになります。

Q16. 治療選択肢には瀉血以外にどのようなものがありますか？

瀉血以外にヘマトクリット値を低下させる方法として、抗腫瘍薬の投与があります。最も多く用いられているのがヒドロキシカルバミド（商品名：ハイドレア）です。ヒドロキシカルバミドが副作用のために服用できない場合にはブスルファン（商品名：アルケラン）の内服やラニムスチン（商品名：サイメリン）の点滴を行います。

Q17. 患者はどのくらいの期間ヒドロキシカルバミドやその他の薬を服用しなければならないですか？

基本的にはヒドロキシカルバミドは飲み続けることとなりますが、血液の状態をみながら、量の調節をすることとなります。毎日服用することが多いですが、場合によっては週に2-3回の服用でコントロールが可能になることもあります。

Q18. ヒドロキシカルバミドを服用していても、瀉血を行わなければならないですか？

ハイドレアだけでコントロールが難しい場合には瀉血を同時に行うことがあります。

Q19. インターフェロンは良い治療薬・選択肢ですか？

インターフェロンは発癌性や催奇形性がないので、若い患者

さんや妊娠希望（中）の患者さんにも安全に使用することができますが、副作用があり、途中で中止することも多いようです。日本では保険適用がありませんので、使用する場合には自費負担となります。

Q20. インターフェロンはどのように投与されますか？

主に皮下注射で、従来のインターフェロンは連日または週3回注射（筋肉または皮下）が必要ですが、自己注射も可能です。ペグインターフェロンは週1回の注射（皮下）で効果が出ます。若年者や妊娠を希望されている女性や、胎盤通過性がないので妊婦に使用できます。使用にあたってはやはり自費負担となります。

Q21. インターフェロンの副作用は何ですか？

通常のインターフェロンではインフルエンザ様症状（発熱、頭痛、倦怠感、関節痛、筋肉痛など）、甲状腺機能異常、うつ状態、視力障害などの副作用があります。半減期の長いペグインターフェロンはこれらの副作用は少なく、骨髄抑制が強いので、PVの患者さんに用いるのに都合がいいのです。

Q22. 注射以外のインターフェロンはありますか？

残念ながらありません。

Q23. イマチニブ(商品名:グリベック)は真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)に有効ですか？

瀉血の回数が少なくなったり、白血球や血小板の低下がみら

れています。なかには瀉血が必要なくなった例もあります。しかし JAK2V617F のアレルバーデン値は低下しないと報告されています。この薬剤の PV 患者への保険適用はありません。

Q24. その他に新しい治療薬はありますか？

最近では JAK2 阻害薬が開発され、骨髄線維症で脾腫の軽減、全身症状（盗汗、体重減少、発熱、掻痒感）の改善を認めています。4 年間服用すると約 2 割の患者さんで線維化がよくなると報告されています。骨髄線維症を対象に平成 26 年秋までには保険収載される可能性があります。保険適用になるということです。PV でもほぼ全例でヘモグロビン濃度の低下を認めています。いつ保険適用になるのか、現時点ではわかりません。

Q25. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)後の骨髄線維症とは何ですか？

PV の 10 ～ 15% の患者さんが骨髄線維症に移行します。骨髄の中に線維性の物質でクモの巣が張られたような状態になることを言います。同時に血液をつくる場所が脾臓に移動し、脾臓が腫れることになります（脾腫）。長い罹患期間（発症して長い時間が経っている）、あるいは JAK2V617F のアレルバーデン値が 50% を超えている患者さんは骨髄線維症に移行しやすいと言われています。

Q26. 骨髄移植は考慮した方がいいですか？

血栓症の合併や骨髄線維症、急性白血病への移行がなければ、寿命は健常者と変わりません。したがって骨髄線維症や急性白

血病に移行した患者さんで 65 歳以下の場合には骨髄移植を考慮する必要がありますが、それ以外は骨髄移植を考慮する必要はありません。

Q27. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)の痒みやその他の症状に対して患者は何ができますか？

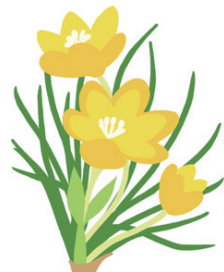
痒みは入浴時に皮膚を強く擦ると生じやすいので、海綿スポンジ等の柔らかなものを使用してやさしく洗ってください。

Q28. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)のJAK2V617F アレルバーデン値はどのくらいですか？

50% を超える患者さんが多いですね。欧米人は平均 50% ですが、日本人は平均 70% と高いようです。

Q27. 真性赤血球増加症 / 真性多血症(PV)はアスピリンを服用した方がいいですか？

血小板数が極端に多くなければアスピリンは服用した方がいいでしょう。血小板が 150 万 / μ L を超えるとかえって出血しやすくなるので、ヒドロキシカルバミドでいったん血小板を低下させてからアスピリンを内服した方が安全です。抜歯など出血を伴う手術を受ける場合にはアスピリンは一週間中止する必要がありますので、必ず主治医に相談してください。



本態性血小板血症(ET) Q&A

Q1. 本態性血小板血症(ET)はどのような病気ですか？

骨髄増殖性腫瘍のひとつで血小板が異常に増加する病気です。同時に白血球も増加することがあります。血小板増加を伴う慢性骨髄性白血病や真性赤血球増加症、原発性骨髄線維症を除外しなければなりません。血栓症や出血を合併しやすく、脳梗塞や脳出血、心筋梗塞を発症して、初めて診断されることもあります。患者さんの約半数に JAK2V617F 変異、2-3 割に CALR 遺伝子変異、1 - 3% に MPL 遺伝子変異を認めますので、ほとんどの患者さんがこれらのいずれかの遺伝子異常を持っているということになります。

Q2. 本態性血小板血症(ET)はがんですか？

がんではありません。どちらかと言うと良性腫瘍ですが、一部の患者さんは血液の“がん”である急性白血病に移行します。

Q3. 本態性血小板血症(ET)の原因は何ですか？

最近 JAK2V617F 変異や CALR 遺伝子変異、MPL 遺伝子変異が発見されましたが、どうしてそのような異常が起こるのかについてはまだ解明されていません。それがわかるとこの病気の原因も明らかになると思います。

Q4. 本態性血小板血症(ET)はどのように診断されますか？

2008 年に発表された WHO 分類に準じて診断されます。

45万/ μ L以上の血小板増加が持続すること、骨髄の中で血小板のもととなる大型の巨核球が増えていること、染色体異常や遺伝子異常(Q1をご覧ください)を認めることが診断に必須です。さらに重要なことは他の骨髄増殖性腫瘍や他に原因があって血小板が増加している場合(これを二次性の血小板増多と言います)を除く必要があります。難しい言葉で言うと“除外診断”ということになります。

Q5. どのようにして一次性と二次性の血小板増多を鑑別しますか？

一次性というのは血液細胞そのものに異常があって血小板増加を来した場合を言います。代表的な疾患が本態性血小板血症です。二次性血小板増多とは他に原因があって反応性に血小板が増加していることを言います。一次性と二次性とを鑑別することは重要で、WHO分類のET診断基準には二次性を除外することが含まれています。ETでは80～90%に遺伝子異常が認められます。二次性では遺伝子異常はありませんので、特定の遺伝子に異常がある場合には診断は容易です。残りの10～20%の患者さんは骨髄所見などを参考に慎重に二次性を除外することになります。

Q6. 本態性血小板血症(ET)の他の呼び方はありますか？

原発性血小板血症、特発性血小板増加症、本態性血小板増多症と呼ぶことがあります。本態性血小板血症で統一すべきでしょう。

Q7. 本態性血小板血症(ET)は治癒しますか？

残念ながら治癒することはありません。造血幹細胞移植を行えば治癒する可能性はあるのですが、病気とうまく付き合えば、寿命は健常者と同じですので、骨髓線維症や急性白血病に移行しない限りは造血幹細胞移植の適応はありません。

Q8. 予想される寿命はどのくらいですか？

骨髓線維症や急性白血病に移行しない限りは健常者と変わりません。

Q9. 本態性血小板血症(ET)はどのくらい発症していますか？まれな疾患ですか？

10万あたり1-2.5人と推定されていますから、比較的稀な病気と言えるでしょう。診断時の平均年齢は60歳ですが、40歳未満の患者が10～25%を占めます。小児にはきわめて稀です。男女比は1：1～2と女性にやや多く、なかでも30代の女性に発症ピークの一つがあります。

Q10. 本態性血小板血症(ET)は血小板数が増加するだけですか？

主に血小板が増加しますが、白血球も増加することが多いです。ヘモグロビン濃度が増加した場合には血小板数に関わらず真性赤血球増加症に分類されます。

Q11. 血小板数が増加したら危険ですか？

常に血栓症のリスクはありますが、血小板数が100万/ μ

L 以上になるとかえって出血しやすくなります。

Q12. 本態性血小板血症の治療法について教えてください。

60 歳以上あるいは血栓症の既往歴があるハイリスク群では抗腫瘍薬による治療が行われます。最も多く用いられているのがヒドロキシカルバミド（ヒドロキシウレア、商品名：ハイドレア）です。その他にブスルファン（商品名：アルケラン）やラニムスチン（商品名：サイメリン）を用いることもあります。欧米ではアナグレリドが広く用いられています。現在、日本での使用は承認されていません。

Q13. 骨髄生検は必要ですか？それはどのようなものですか？

骨髄検査には骨髄穿刺と骨髄生検があります。骨髄を水の含んだスポンジに例えると、骨髄穿刺はスポンジを絞って水を取ることに相当し、骨髄生検はスポンジそのものを一部ちぎって取ってきます。したがって骨髄生検の方が骨髄の内部構造をよく知ることができます。特に骨髄線維症の場合には骨髄穿刺ができません（ドライタップといいます）。ET と診断する場合には原発性骨髄線維症を除外する必要がありますので、骨髄生検が必須となります。骨髄生検は麻酔下で太めの針を用いて左右どちらかの腸骨から骨髄の一部をくりぬいてきます。検査そのものは 10 分程度で終了します。

Q14. 本態性血小板血症(ET)ではどのような症状が出るのでしょうか？

診断時 1/4 ～ 1/3 が無症状ですが、頭痛、失神、非定型胸痛、

視力障害、網状皮斑、肢端紅痛症（Q22 をご覧下さい）などがみられます。その他、血栓症を併発すれば、それに関連した症状がみられます（脳梗塞であれば半身麻痺など）。

Q15. 閉経したら、ホルモン補充療法を受けられますか？

閉経後の女性がホルモン補充療法を受けると深部静脈血栓症の頻度が増すことが報告されていますので、ET の患者さんは受けない方が安全です。

Q16. 治療を開始するに当たり、その基準は何ですか？

60 歳以上あるいは血栓症の既往歴があるハイリスク群が治療の対象になります。

Q17. 本態性血小板血症(ET)の患者は何が原因で亡くなりますか？

脳梗塞や脳出血、心筋梗塞などが主で、その他に一部の患者さんでは骨髄線維症や急性白血病に移行し、それらが死因になることがあります。

Q18. 病気の変化または進行の兆候を示す症状・出来事はありますか？

貧血が進行したり、脾腫が顕著になってきた場合は要注意です。末梢血に幼若な白血球や赤芽球が出現したり、涙滴状赤血球がみられるようになると骨髄線維症への移行を考えます。白血病細胞が増加してきた場合には急性白血病を疑います。その

時には白血球増加の他に、貧血や血小板減少がみられるようになります。

Q19. 本態性血小板血症(ET)の子供は大人よりも違った反応をしますか？

子供の発症は稀ですが、無症状が多いのではないかと思います。

Q20. 本態性血小板血症(ET)の子供にとって骨髄移植は治療選択肢に入りますか？

入りません。

Q21. あざや血栓を引き起こす原因は何ですか？

血小板は川の堤防でいうと土嚢に相当にします。堤防が決壊したときに土嚢を積んで洪水を止めますが、その土嚢が少ないと川の水が周囲に流れ込みます。これが出血ということになります。また血小板が多いと土嚢が川を塞ぎ止めて、水が流れなくなります。これが血栓症ということになります。しかし不思議な事に血小板が多すぎると血を固める物質が不足し、反対に出血しやすくなってアザが出来やすくなります。

Q22. 足が腫れているのですが、どうしたらよいのでしょうか？

深部静脈血栓症、痛風発作、肢端紅痛症の3疾患の可能性が考えられます。下肢の深部静脈血栓症（左側に生じやすい）であれば場所にも依りますが、足の浮腫、皮膚の色の変化、しびれや痛みがみられます。また血栓性静脈炎を併発すれば、患

部に痛みを感じます。血栓溶解療法や抗凝固療法、場合によっては血管内カテーテルを用いて血栓を除去する血管内治療法(IVR)も行います。痛風発作はいろいろな関節に起こりますが、下肢に多く見られ、特に親指の付け根の関節に発赤と発熱を伴う激しい痛みを感じます。発作時は非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)を用います。肢端紅痛症は血栓によって動脈が詰まったことで起こります。手足の先に非対称性に焼けたような痛みをもった赤く充血した腫れで下肢に多くみられます。起立、運動等が誘因となり、足の挙上、冷却などの処置で軽快します。アスピリンが著効します。

Q23. 本態性血小板血症(ET)は骨髓線維症や急性白血病に移行しますか？

欧米では骨髓線維症へは4～9%、急性白血病へは1%の頻度で移行すると報告されています。

Q24. 本態性血小板血症(ET)患者にとって日常生活で気を付けることはありますか？

心血管危険因子を除去することが重要です。心血管危険因子には高血圧症、糖尿病、脂質異常症(高脂血症)、肥満、喫煙などが含まれますので、これらの病気を合併しないよう、食事に気をつけ、運動療法を実践するように心掛けてください。喫煙は論外です。喫煙によって血栓症のリスクを4倍に高めることが知られています。

Q25. 食生活の中でできるだけ摂取した方がよい食品群はありますか？

脂質異常症にならないための食事（お魚や野菜中心）を心掛けてください。

Q26. 疲労感や体力低下を感じた時、体に負担をかけずに毎日続けられることはありますか？

軽いジョギングを 20 ～ 30 分程度行ってください。ただし水分補給は確実に行ってください。

Q27. 本態性血小板血症(ET)で妊娠を希望する場合に気を付けることは何ですか？

ヒドロキシカルバミドを服用している場合には妊娠を希望する 3 ～ 6 ヶ月前にヒドロキシカルバミドを中止する必要があります。その間、コントロールが難しい場合にはインターフェロン α でコントロールすることになります（真性赤血球増加症の Q19 ～ 21 をご覧下さい）。

Q28. 本態性血小板血症(ET)で出産の際に気を付けることは何ですか？

ETの妊婦に対する適切な治療法はまだ確立されていません。自然流産や死産、早産も健常者に比べると頻度は高いと報告されていますので、血液専門医のいる病院で出産をした方が良いのではないかと思います。

骨髓線維症(MF)Q&A

Q1. 骨髓線維症(MF)はどのような病気ですか？

骨髓増殖性腫瘍のひとつで骨髓の中に線維化が生じる病気です。その結果、骨髓以外の場所で血液を造るようになります。それを髄外造血と言いますが、その代表的な場所が脾臓です。そのため、病気が進行すると脾臓が腫れるようになります。異常な巨核球（血小板を造る細胞）から放出されたサイトカインに線維芽細胞が反応して増殖し、細網線維や膠原線維を産生し、骨髓の線維化が進みます。すなわち線維芽細胞に異常があるわけではありません。骨髓線維症には他に原因が見つからない原発性、真性赤血球増加症や本態性血小板血症から移行した続発性、急性巨核芽球性白血病や有毛細胞白血病、副甲状腺機能亢進症などの基礎疾患に伴って生じる二次性があります。本態性血小板血症と同様に原発性骨髓線維症においても JAK2 や MPL、CALR などの遺伝子異常が報告されています。

Q2. 骨髓線維症(MF)はがんですか？

がんではありませんが、一部の MF 患者さんは急性白血病(血液のがん)に移行することがあります。

Q3. 骨髓線維症(MF)はどのように診断されますか？

骨髓生検で骨髓の線維化を証明すれば診断できます。骨髓に線維化が生じると骨髓から骨髓血が吸引できなくなります。これ

をドライタップと言いますが、骨髄線維症を疑う重要な所見です。骨髄の線維化を確認するためには、骨髄生検を行い、骨髄の一部を採取する必要があります（Q4 をご覧下さい）。最近では遺伝子異常もみつかるようになりましたので、これらの情報も診断の参考になります。

Q4. 骨髄生検をした方がよいのはなぜですか？

骨髄線維症は骨髄の中が線維化していることを証明してはじめて診断されるので骨髄生検がどうしても必要になります。通常行われる骨髄穿刺という骨髄検査では骨髄血を採取することができないのです。骨髄検査について簡単に解説しましょう。骨髄検査には骨髄穿刺と骨髄生検があります。骨髄を水の含んだスポンジと考えてください。骨髄穿刺とはスポンジを絞って水を採取することです。一方、骨髄生検はスポンジそのものの一部をちぎって取ってきますので、骨髄生検の方が骨髄の内部構造を確実に知ることができるのです。骨髄線維症の場合には骨髄の中が線維化していますので骨髄穿刺では骨髄血をうまく吸引できません（これをドライタップと言います）ので、骨髄の一部をちぎって取ってくる骨髄生検で診断することになります。

Q5. 疾患のステージはどのようになっていますか？

この病気のステージというものはありませんが、全身症状（体重減少、寝汗、発熱）、年齢、ヘモグロビン濃度、白血球数、末梢血芽球の5つの項目によって国際予後スコアリング

システム(IPSS)は構成されています。評価項目は同じですが、ヘモグロビン濃度を重視したスコアリングシステム(DIPSS)というものもあります。IPSSは診断時からどのくらい生きられるか(あくまでも平均ですが)を予測できます。DIPSSは現時点からどのくらい生きられるかを予測したもので、最近ではこのスコアリングシステムを用いることが多く、造血幹細胞移植を行うべきかの重要な指標になります。

Q6. 骨髓線維症(MF)ではどのような症状が出るのでしょうか?

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

Q7. 骨髓線維症(MF)の予後について教えてください。

白血球減少による感染症、血小板減少による出血、急性白血病への移行などが予後(患者さんの今後)に大きく影響します。予後を予測するシステムにはいくつかありますが、全身症状、年齢、ヘモグロビン濃度、白血球数、末梢血芽球の5つの項目によって評価する国際予後スコアリングシステム(IPSS)とダイナミックIPSS(DIPSS)というものがあります。点数によって低リスク群、中間リスク-1群、中間リスク-2群、高リスク群の4群に分類されます。欧米のデータですが、低リスク群は135ヵ月、中間リスク-1群では95ヵ月、中間リスク-2群では48ヵ月、高リスク群では27ヵ月の生存期間(中央値)が予想されます。したがって中間リスク-2群や

高リスク群で年齢が65歳以下の患者さんは造血幹細胞移植を積極的に考える必要があります。

Q8. 骨髄線維症(MF)の治療法について教えてください。

治療法には根治療法と対症療法があります。根治療法とは病気を完全に治すことを目的に行う治療のことで、造血幹細胞移植がそれに相当します(Q10とQ11をご覧ください)。根治療法ではありませんが、貧血に対する蛋白同化ホルモンやエリスロポエチン、サリドマイドやその誘導体の投与が行われます。JAK2阻害薬は分子標的薬の一種で、最近では線維化の改善や生存期間の延長が報告されていますし、全身のかゆみに対しても効果を発揮します。まもなく日本でも使用可能になるのではないかと期待されます。対症療法とは症状を緩和する方法で、脾腫に対する抗腫瘍薬や脾臓摘出、放射線照射、貧血に対する輸血療法などがあります。

Q9. 治療薬による白血病への移行のリスクについて教えてください。

抗腫瘍薬の種類によって白血病を誘発する頻度は異なります。骨髄線維症のデータではありませんが、真性赤血球増加症ではヒドロキシカルバミド(ヒドロキシウレア、商品名:ハイドレア)では急性白血病への移行率は4%ですが、ブスルファン(商品名:アルケラン)などのハイドレア以外の抗腫瘍薬の急性白血病への移行率は12%、抗腫瘍薬を複数使用するとその頻度は17%に上昇すると報告されています。患者さんの多

くに使用されているハイドレアは白血病を誘発する危険性は低いとされています。欧米のデータなのであくまでも参考ですが、急性白血病に移行しやすいのは「末梢血の芽球の割合が3%以上」、または「血小板数が10万/ μ L未満」と報告されています。

Q10. 造血幹細胞移植の役割について教えてください。

骨髓線維症を根本的に治す（根治）ためには現時点では造血幹細胞移植が唯一の治療法です。したがって Q7 で述べた予測スコアリングシステムで中間-2 (Int-2) 群や高リスク群で年齢が65歳以下であれば、積極的に造血幹細胞移植を考えた方が良いでしょう。

Q11. 造血幹細胞移植は何歳くらいまで可能ですか？

原則は65歳までです。施設によりますが、全身状態 (PS) が良ければさらに上の年齢層まで行う可能性があります。

Q12. 輸血は血液検査値がどのくらいになると考慮しますか？

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

Q13. セカンドオピニオンはどの時点で受診した方がいいですか？

いつでも可能ですが、治療方針を決定する場合、特に造血幹細胞移植を受けるかどうかを決める際にはセカンドオピニオン外来を受診しても良いでしょう。

Q14. できるだけ運動はした方がいいですか？

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

Q15. 発熱した時はどうすればよいですか？

この病気自体でも37℃台の発熱や発汗はみられますが、特に普段から好中球（白血球の一種）が極端に少ない（500個/μL未満）患者さんで、悪寒（寒気）や戦慄（ふるえ）、38℃以上の発熱が生じている場合には感染症の可能性があり、治療が必要ですので必ず主治医に連絡を取り、適切な治療（抗菌療法）を受けてください。自己判断は危険です。

Q16. 体重減少は診断時から何パーセント減で報告した方がいいですか？

原則半年で10%ですが、急激な体重減少は主治医に報告し

てください。

Q17. 白血球が異常に下がったとき、日常生活で気をつける事、食生活で気をつける事はありますか？

感染予防することが重要です（Q18をご覧ください）。日常生活では入浴・シャワーで身体を清潔に保つようにします。皮膚は感染防御の重要なバリアなので、皮膚に傷をつけないよう、注意してください。怪我をしたら、消毒し、細菌が体内に侵入しないよう適切な処置を受けてください。人ごみは避け、外出時にはマスクを着用しましょう。好中球が500/ μ L未満の場合には刺身や生肉、生卵などはやめましょう。食材は食前によく加熱し、生の果物や野菜は十分に洗浄してからなるべくすぐ食べるようにしてください。

Q18. 免疫力が下がったら、身体にどのような影響を与えますか？ また、防御法はありますか？

免疫とは日本で言えば自衛隊のようなものです。自衛隊の機能が低下すると外部から敵が侵入しやすくなります。つまり免疫が低下すると細菌や真菌（カビの一種）、ウイルスに感染しやすくなります。免疫力が低下している場合には感染防御が中心になります。患者さんが自ら出来ることは、感染経路対策で手洗い（排泄時や食事前、帰宅後に流水と石けんで丁寧に洗浄）、マスク着用、うがい、人ごみを避けることです。抵抗力を高めるワクチン接種（インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンなど）も重要です。

Q19. 血栓症のリスクを減らすには、どうすれば良いですか？

この病気も本態性血小板血症と同様の頻度（13.2% が診断前、診断時に発症、10.7% が診断後に発症）で血栓症を起こします。血栓症のリスク因子は血栓症の既往（過去に同じのように血栓症をおこしたことがある）ですが、静脈血栓症に限って言えば、外科手術やホルモン療法なども関係すると言われています。血栓症を予防するには心血管危険因子（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、肥満、喫煙など）を減らす努力も必要です。

Q20. アスピリンを服用した方が良いですか？

血小板が多い場合にはアスピリンの投与も考慮しますが、真性赤血球増加症や本態性血小板血症と異なり、血小板数が正常であればアスピリンを服用する必要はありません。



MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

骨髄増殖性腫瘍について

(2014年3月)



骨髄増殖性腫瘍患者・家族会 MPN-JAPAN

事務局 〒270-0025 千葉県松戸市中和倉135 パークサイド105

<http://mpn-japan.org>

Copyright 2014 MPN-JAPAN All Rights Reserved.