

骨髓増殖性腫瘍

-急性骨髓性白血病以外にもある骨髓系腫瘍-

第17回

血液学を学ぼう！

2015.5.11

目次

◆ 総論

- 骨髄増殖性腫瘍とは？

◆ 各論

- 代表的な4つの病気について知る

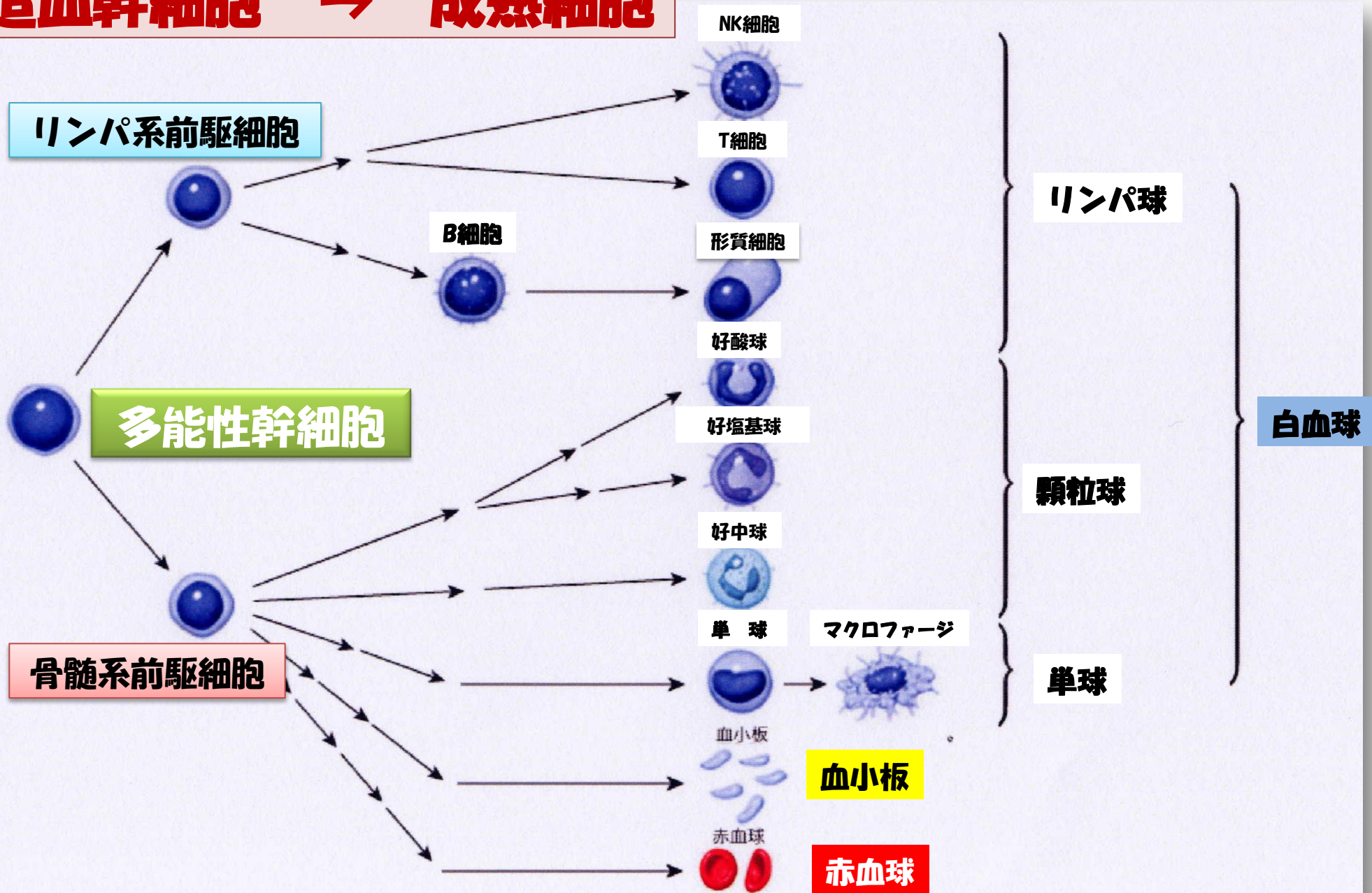
慢性骨髄性白血病

真性多血症

本態性血小板血症

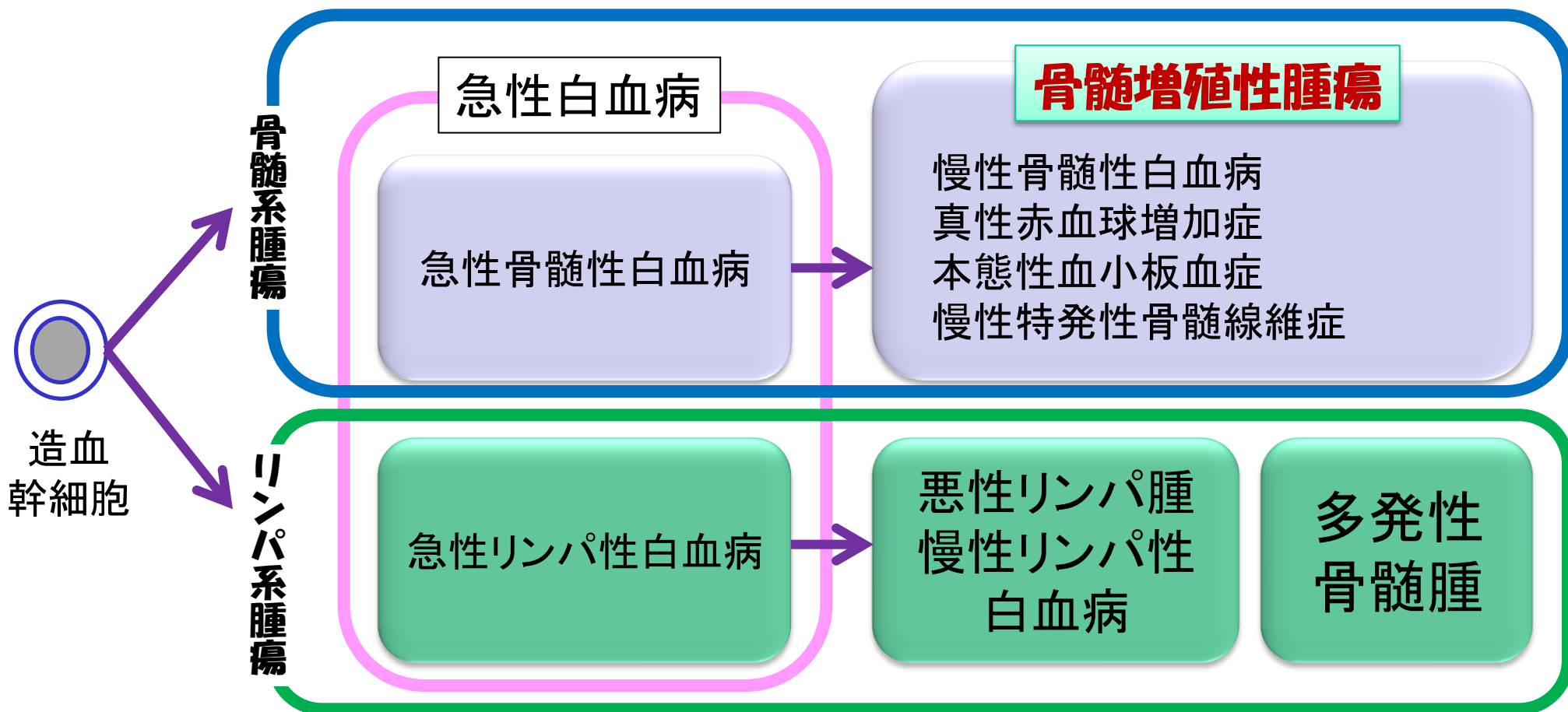
原発性骨髄線維症

造血幹細胞 → 成熟細胞



骨髓系とリンパ系に大別される 造血器腫瘍の種類

- 造血器腫瘍は増殖する細胞の違いから、**骨髓系腫瘍**と**リンパ系腫瘍**に大別され、さらに細かく分類される。
- 急性骨髓性白血病と急性リンパ性白血病は増殖する細胞は異なるが、病態や治療方針が似ているので急性白血病としてまとめて扱われている。



WHO分類：骨髄系腫瘍

①	骨髄増殖性腫瘍 (MPN)
②	好酸球増加とPDGFRA、PDGFRBあるいはFGFR1異常を伴った骨髄系とリンパ系腫瘍
③	骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN)
④	骨髄異形成症候群 (MDS)
⑤	急性骨髄性白血病 (AML)
⑥	分化系統不明瞭な急性白血病

血球系統より
遺伝子変異を
重視したカテゴリー

MDSとMPNの
特徴を併せ持つ腫
瘍群

「血液細胞をつくる工場に異常が起きる病気：
“骨髄異形成症候群”」

第6回
血液学を学ぼう！

2012.11.19

「血液のがん -造血器腫瘍- について」
副題 有名人にも多い……

第4回
血液学を学ぼう！

2012.9.10

慢性骨髄増殖性疾患 (CMPD)

重 要

慢性骨髄性白血病 (CML)

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)

- 過形成骨髄
- 単ないし多血球増加症
- 血球は分化成熟しているが、形態学的異形成を認めない
- 芽球は増加しない
- 肝脾腫を認める
- お互いに移行する
- 比較的長い経過後、骨髄不全に陥る
- 造血幹細胞に起因するクローン性骨髄増殖性腫瘍群

骨髓增殖性腫瘤

(MPN : myeloproliferative neoplasms)

慢性骨髓增殖性疾患 (CMPD)

慢性骨髓性白血病 (CML)

真性赤血球增加症 (PV)

本態性血小板血症 (ET)

原發性骨髓纖維症 (PMF)



慢性好中球性白血病

慢性好酸球性白血病、
非特定型

肥滿細胞症

骨髓增殖性腫瘤、分類不能型

慢性骨髄増殖性疾患（CMPD）

慢性骨髄性白血病（CML）	◆ 主に 白血球 が増える病気
真性赤血球増加症（PV）	◆ 主に 赤血球 が増える病気
本態性血小板血症（ET）	◆ 主に 血小板 が増える病気
原発性骨髄線維症（PMF）	◆ 骨髄が 線維 に置き換わる病気

➤ 過形成骨髄 ⇒ 単ないし多血球増加症

形態学的異常を認めると
骨髄異形成症候群（MDS）

➤ 血球は分化成熟しているが、形態学的異形成を認めない

➤ 芽球は増加しない

芽球が増加すると
急性白血病（AML）

慢性骨髄増殖性疾患 (CMPD)

慢性骨髄性白血病 (CML)	肝脾腫を認める 時に 巨脾 になる	急性白血病 に移行することがある
真性赤血球増加症 (PV)	脾腫を認める	骨髄線維症 や 白血病 に移行することがある 長期に経過すると、 消耗期 とよばれる状態に移行し、 骨髄不全 になる
本態性血小板血症 (ET)		骨髄線維症 や 白血病 に移行することがある
原発性骨髄線維症 (PMF)	巨脾 肝腫大になる	

- 肝脾腫を認める
- お互いに移行する
- 比較的長い経過後、骨髄不全に陥る

慢性骨髄増殖性疾患 (CMPD)

慢性骨髄性白血病
(CML)

BCR/ABL 遺伝子異常

ほぼ100%

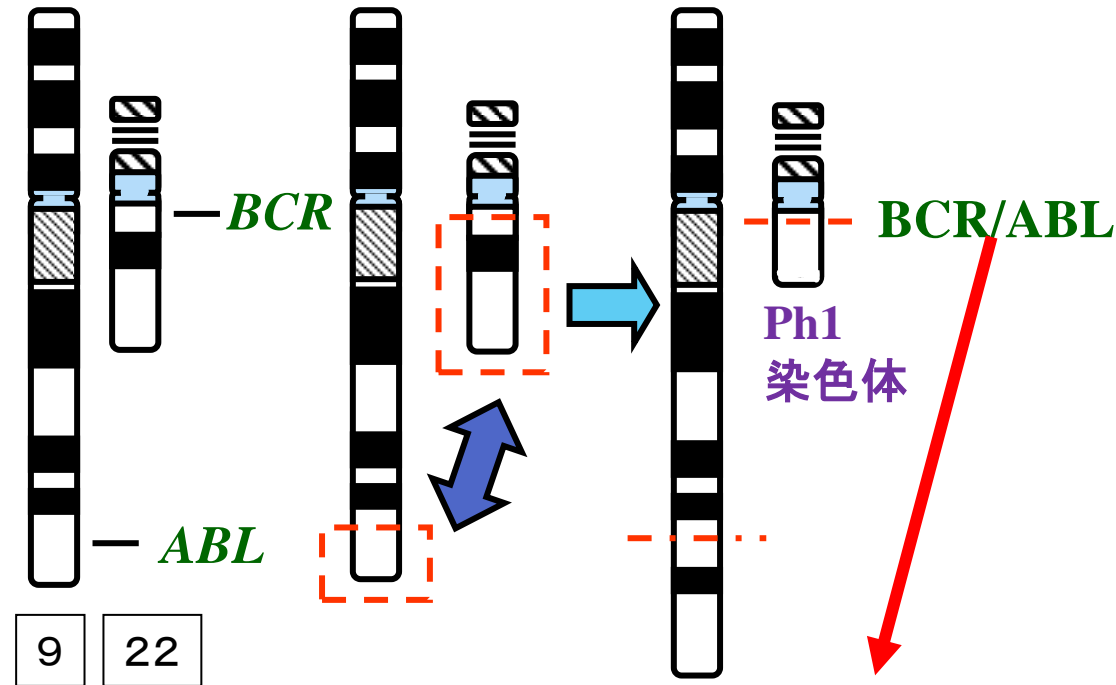
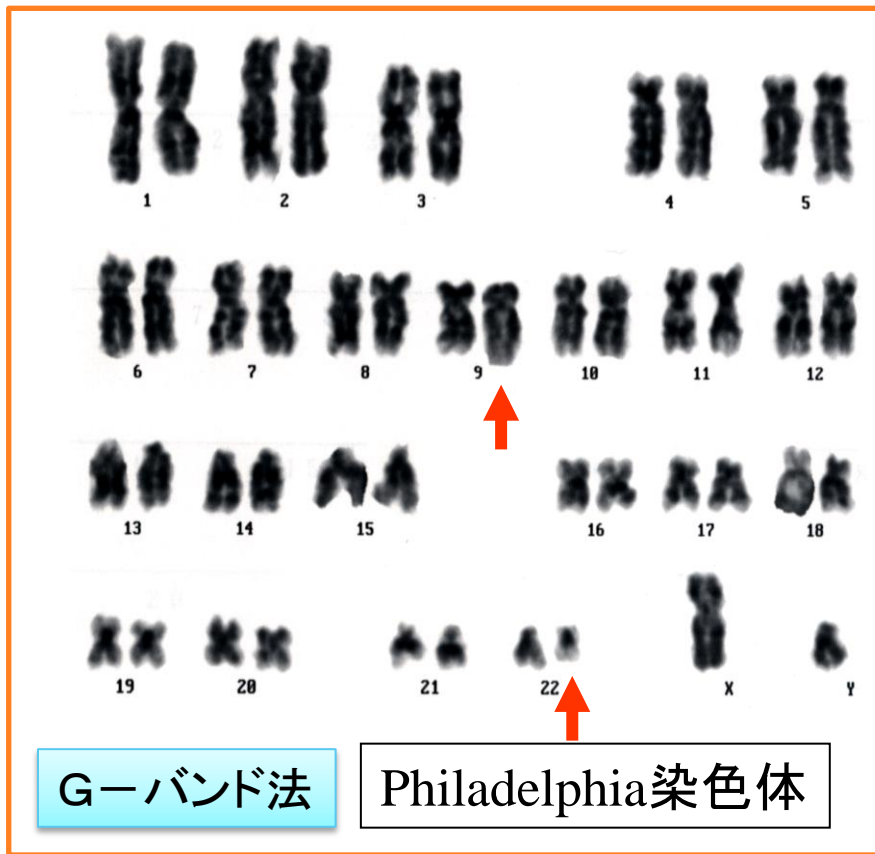
「Philadelphia染色体によって
発症する造血器腫瘍」

第5回
血液学を学ぼう！

2012.11.19

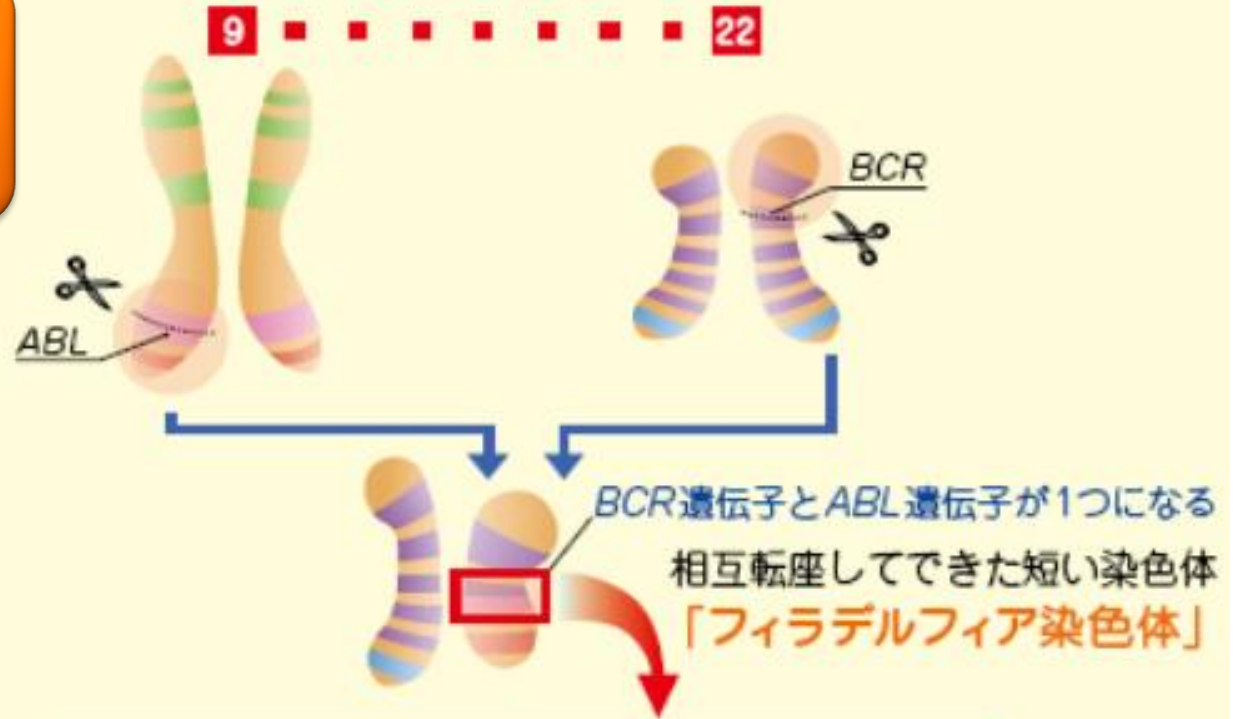
BCR-ABLキメラ遺伝子 慢性骨髄性白血病とは

- 9番染色体と22番染色体の相互転座が起こると、Ph染色体と呼ばれる通常よりも短い22番染色体が形成される。Ph染色体には、9番染色体長腕上のc-ABL遺伝子と22番染色体長腕上のBCR遺伝子が融合し、**BCR-ABL遺伝子** が形成される。
- BCR-ABL遺伝子にコードされて **BCR-ABLチロシンキナーゼ** が産生され、恒常的に活性化して造血細胞の腫瘍化を惹起する。

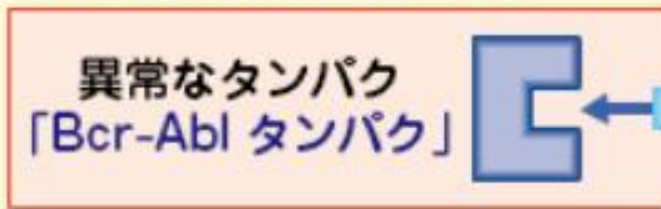


BCR-ABLキメラ遺伝子
↓
BCR-ABLチロシンキナーゼの産生、活性化
↓
無秩序な細胞の増殖 = 白血病(腫瘍)化

BCR-ABL遺伝子と 白血病細胞の増殖



BCR-ABL遺伝子から
異常なタンパクができる



エネルギー

スイッチが入る

白血病細胞



Bcr-Abl タンパクのポケットにエネルギーがつくことで
スイッチが入り、白血病細胞が増加する (⇒P11 参照)

慢性骨髄増殖性疾患 (CMPD)

真性赤血球増加症 (PV)	JAK2 V617F変異	95%以上
本態性血小板血症 (ET)		約半数
原発性骨髄線維症 (PMF)		約半数

JAK2の変異は、

JAK2蛋白の617番目のフェニルアラニン(F)がバリン(V)に置換されたV617F変異によるものが多い

JAK2遺伝子

正常



EPO JAK2

正常では
EPOなどの存在下で、
JAK2は活性化され、増殖シグナルを
出す

エリスロポエチン (EPO) : 赤血球を作る重要な因子

JAK2変異



EPO JAK2

変異があるJAK2は
EPOとは無関係に
増殖シグナルを出し、赤血球が著増する

||

ブレーキが壊れた状態

慢性骨髓増殖性疾患
(CMPD)



骨髓増殖性腫瘍
(MPN)

慢性骨髓性白血病 (CML)	BCR/ABL 遺伝子異常	ほぼ100%
真性赤血球増加症 (PV)	JAK2 V617F 変異	95%以上
本態性血小板血症 (ET)		約半数
原発性骨髓線維症 (PMF)		約半数

➤ 造血幹細胞に起因するクローン性骨髓増殖性腫瘍群

慢性骨髄性白血病（CML）

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

- CMLになると **白血球数が数万～十数万** に増える
- 慢性期CMLのうち約50%は無症状のまま健康診断などで白血球や血小板の増加で **偶然にみつか**る
- **脾腫** は初診時に50～90%の患者で、無痛性肝腫大は50%に認められる
- CMLは3つの病期を経て進行する。
- 白血球や血小板の増加を認めるが自覚症状の乏しい **慢性期**に多くの患者（85%）が診断される。
- **移行期** を経て、未分化な芽球が増加して急性白血病に類似する **急性転化期** へと進展して致死的な転帰をとる。

慢性期



移行期



急性転化期

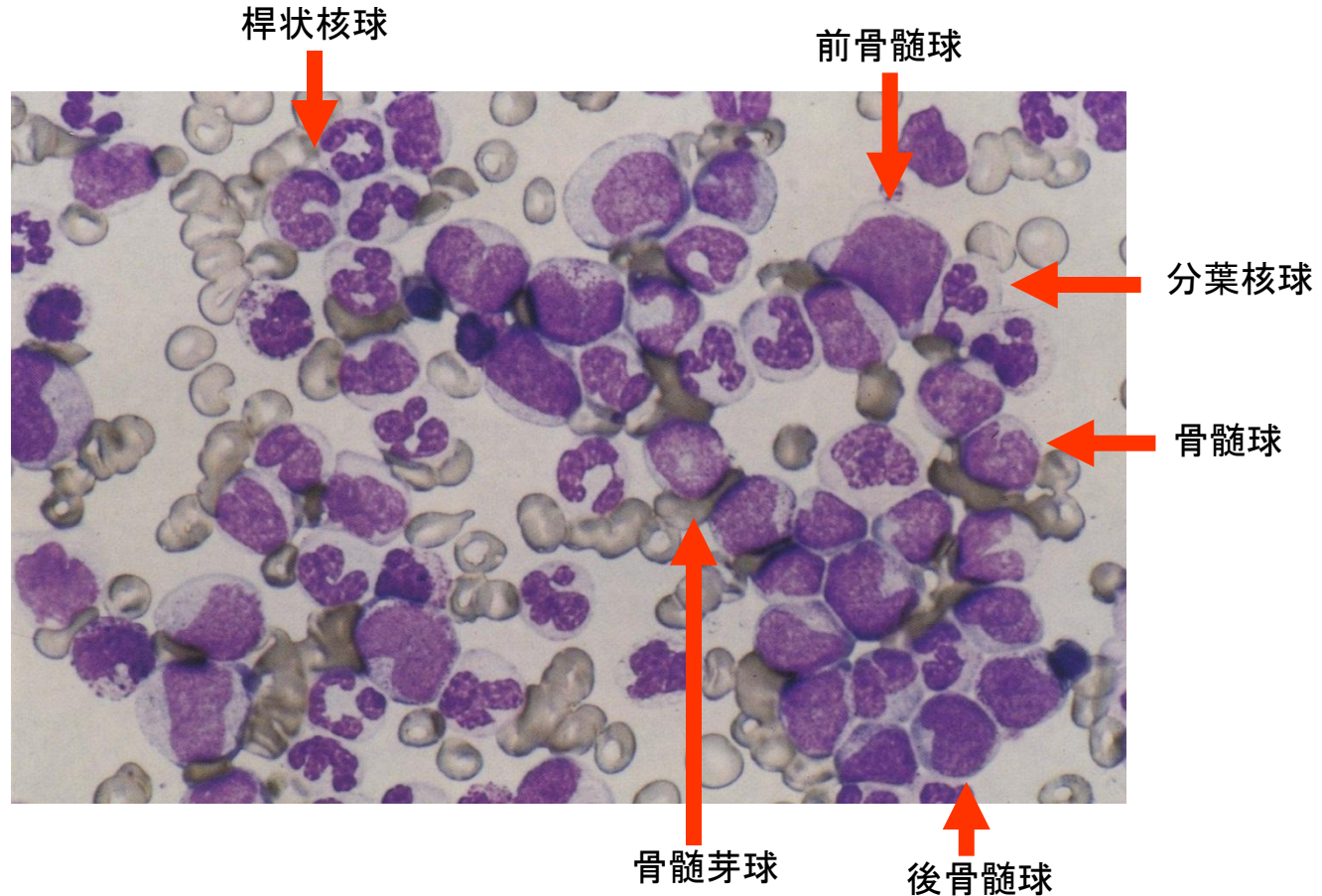
きっかけは白血球増加 診断

- 末梢血で **白血球増加** や **血小板増加** を認め、末梢血液像で **骨髓芽球を含む幼若な骨髓系細胞の出現** と、骨髓像で **骨髓系細胞の過形成** を認めた場合にCM Lを疑う。

■ 顆粒球系細胞は
骨髓芽球から分化・成熟
していく

- ◆ 骨髓芽球
- ◆ 前骨髓球
- ◆ 骨髓球
- ◆ 後骨髓球

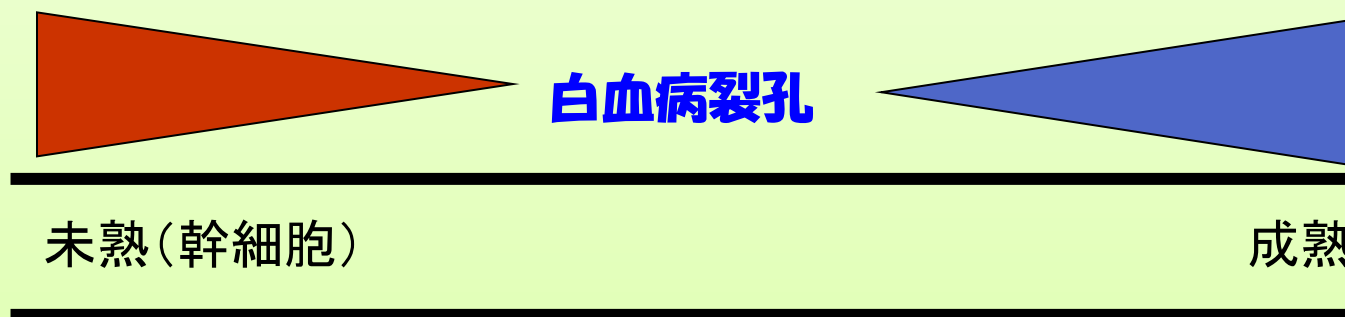
-
- ◆ 桿状核球
 - ◆ 分葉核球
 - ◆ 好酸球
 - ◆ 好塩基球
 - ◆ 単球
 - ◆ リンパ球



末梢血：骨髓芽球から成熟好中球に至る各成熟段階の細胞がみられる。しばしば **好塩基球** の増加を、ときに好酸球の増加を伴う。

白血病裂孔 急性白血病では

急性型： 腫瘍化は造血幹細胞レベルでおこり、分化・成熟のある一定の段階で分化が停止し、それより未分化な細胞のみで腫瘍を構成している。



慢性型： 生体の調節能力を逸脱して自律性に増殖するが、分化・成熟能力は保持している。
→ 慢性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群

分子標的治療薬

第1世代

イマチニブメシル塩酸（グリベック）

BCR-ABL蛋白を標的に世界で最初に開発されたCMLの分子標的治療薬。フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病やKIT陽性消化管間質腫瘍の治療薬としても使われる。

第2世代

ニロチニブ塩酸塩（タシグナ）

BCR-ABL蛋白を、より選択的に、しかもより強力に阻害し、グリベック抵抗性のBCR-ABL変異体にも効果がある分子標的治療薬。

第2世代

ダサチニブ水和物（スプリセル）

BCR-ABL蛋白および複数の蛋白を標的に作用する分子標的治療薬。

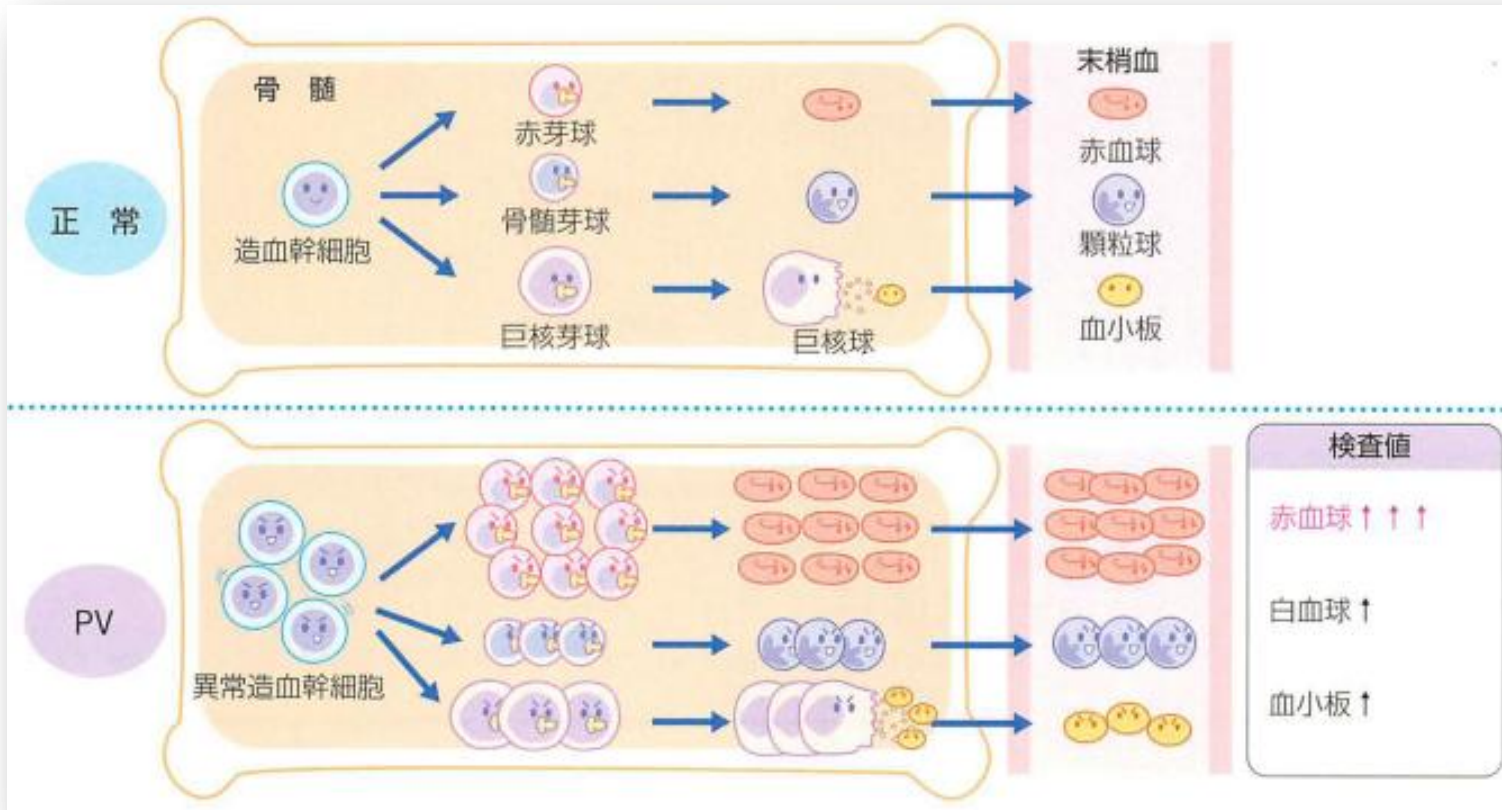
真性赤血球増加症 (PV : polycythemia vera)

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症



赤血球以外の
白血球・血小板
も増加する

- 真性赤血球増加症では、造血幹細胞に遺伝子変異が生じた結果、腫瘍性の増殖をきたし**全血球が増加する**
- **特に赤血球**は絶対的に著増する

赤血球増加症の鑑別診断

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値のどれかが高値になると赤血球増加症

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

正常

赤血球数が正常な場合



赤血球増加症
(RBC・Hb・Ht ↑↑)

循環赤血球量

正常 増加

循環赤血球量を調べて、絶対的と相対的を区別する。しかし、最近では行われない。

相対的赤血球増加症



• 赤血球数は正常だが血漿が少ないため、見かけ上の赤血球が増加している。

絶対的赤血球増加症



• 純粋に赤血球が増加している。

絶対的赤血球増加症のうち、エリスロポエチン濃度が「低下～正常」の場合、真性赤血球増加症と診断する

エリスロポエチン

低下～正常 増加

ストレス性赤血球増加症

• ストレスが原因と考えられているが、赤血球増加症との直接の因果関係はわかっていない。赤ら顔で中年男性に多く、その多くは喫煙者である。

血液濃縮状態

• 嘔吐や下痢、熱傷による体液の体外への喪失、副腎皮質機能障害に伴う体液平衡異常などで起こる。

真性赤血球増加症

• JAK2 遺伝子変異によって造血幹細胞が腫瘍性増殖をきたす。その結果赤血球数が増加する。

二次性赤血球増加症

• 高地在住、肺疾患、低換気症候群、EPO 産生腫瘍などによる EPO 産生亢進状態。

酸素不足の状態になると、エリスロポエチン産生が亢進して赤血球を過剰に産生して補う。PaO₂が低下しているときは酸素不足。

真性赤血球増加症の症状

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

①

赤血球増加による症状



多くてうっ滞しちゃうよ〜

• 赤血球増加により、粘稠度が上昇し血液がうっ滞する。これにより循環不全が生じる。

頭痛

めまい

赤ら顔

②

高ヒスタミン血症による症状



知覚神経を刺激

胃酸分泌過多

• 白血球(好塩基球)増加により、ヒスタミンが過剰分泌され、高ヒスタミン症状が生じる。

皮膚掻痒感

消化性潰瘍

③

脾機能亢進症状

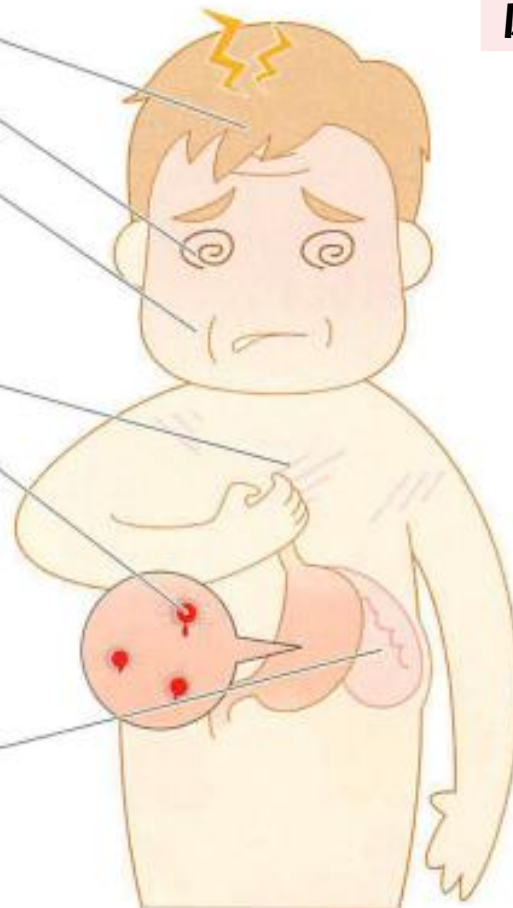


マクロファージ

どんどん食べなくちゃ。

• 増加した赤血球は脾臓で処理される。

脾腫



ヒスタミン：肥満細胞や好塩基球などに不活性化状態で存在している。外傷や毒素などで活性化され、発赤・かゆみ・浮腫・痛みや気管支収縮などのアレルギー症状を起こす原因となる。また、胃液分泌促進作用がある。

真性赤血球増加症の治療

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

① 瀉血（しゃけつ）：血液を抜いて捨てる

- ・ 1回に200～400m l の瀉血を行う
- ・ ヘマトクリット値を45～50%未満に保つ

残念ながら
新規薬剤
はない

② 化学療法：ハイドレア

- ・ 瀉血でコントロールできない場合に用いる
- ・ 一般に60歳以上、血栓症の既往のあるひとに用いる
- ・ ハイドレアを服用できない場合はサイメリンを点滴することもある

③ 抗血小板療法：低用量アスピリン

- ・ 血小板数が極端に多くない場合に服用する
- ・ 血小板数が150万を超えてるときは出血しやすくなる

真性赤血球増加症の予後

慢性骨髄性白血病

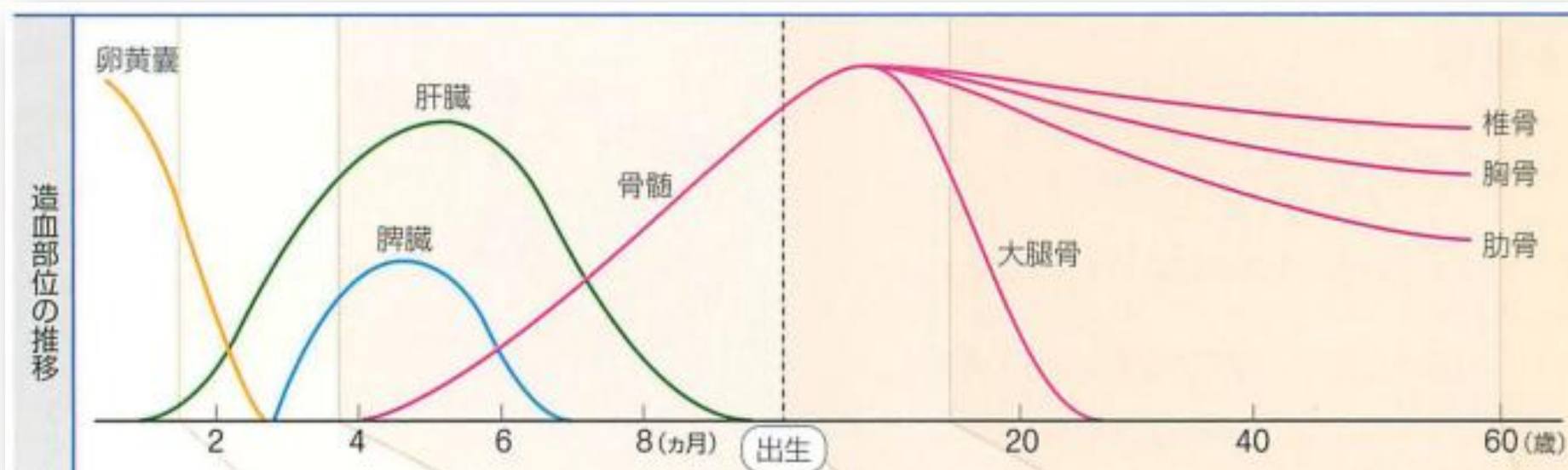
真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

- 真性赤血球増加症の10~15%が骨髄線維症に移行する
- 骨髄が線維化すると造血ができなくなる
- 血液をつくる場所が脾臓に移動し、脾腫になる

造血部位



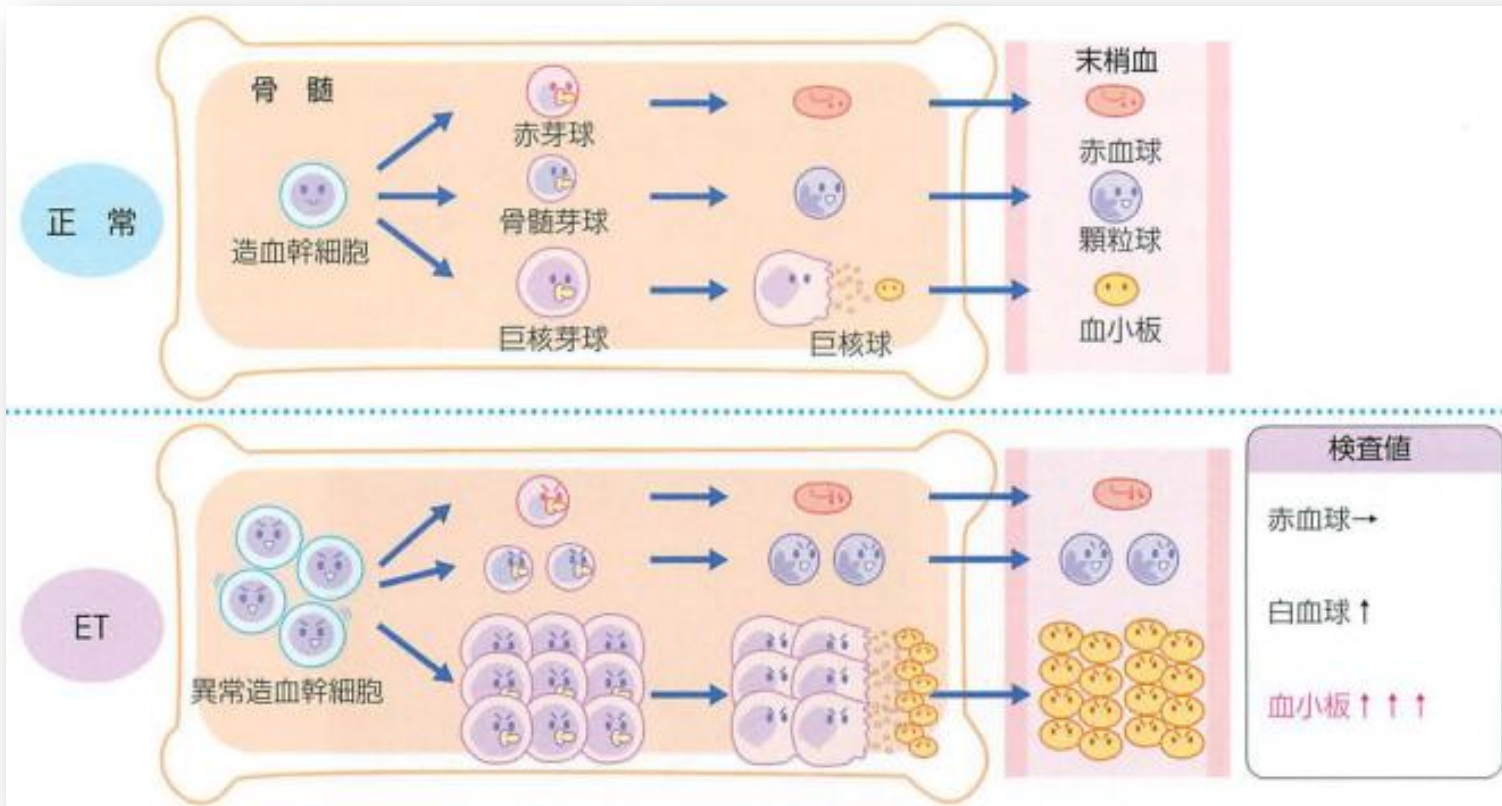
本態性血小板血症 (ET: essential thrombocythemia)

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症



血小板以外の
白血球・赤血球が
増加する
こともある

- 本態性血小板血症では、造血幹細胞に遺伝子変異が生じ、**巨核球**系の細胞が単クローン性に増殖した結果、末梢血の**血小板**が著しく増加する
- 血小板数は100万以上であり、ときに500万を超えることもある

本態性血小板血症 (ET)

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

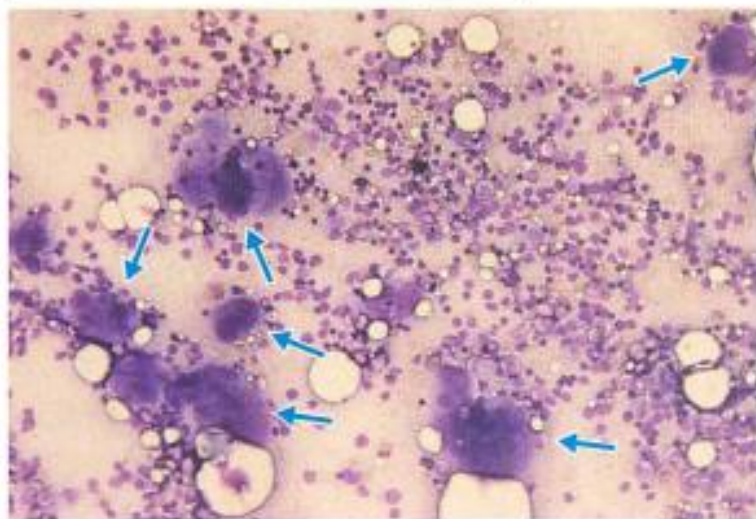
原発性骨髄線維症

骨髄

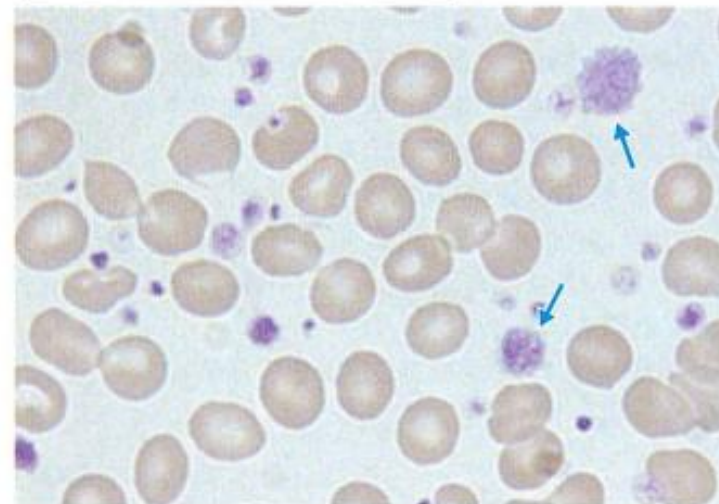


末梢血

骨髄伸展標本 (May-Giemsa 染色)



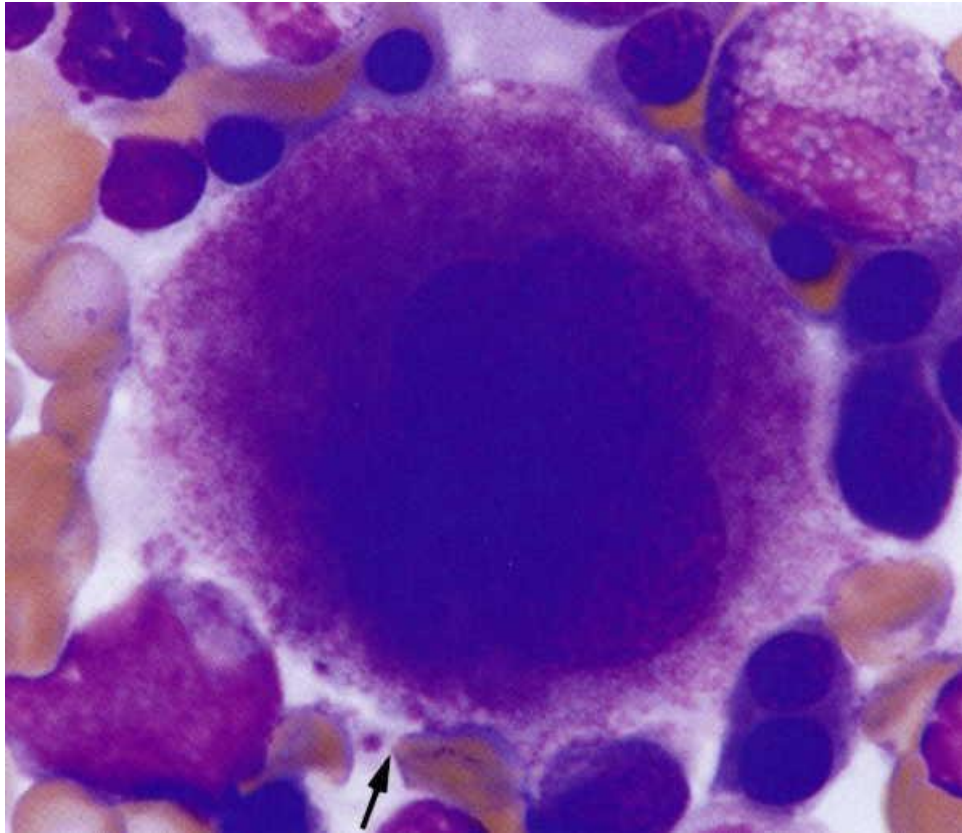
末梢血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



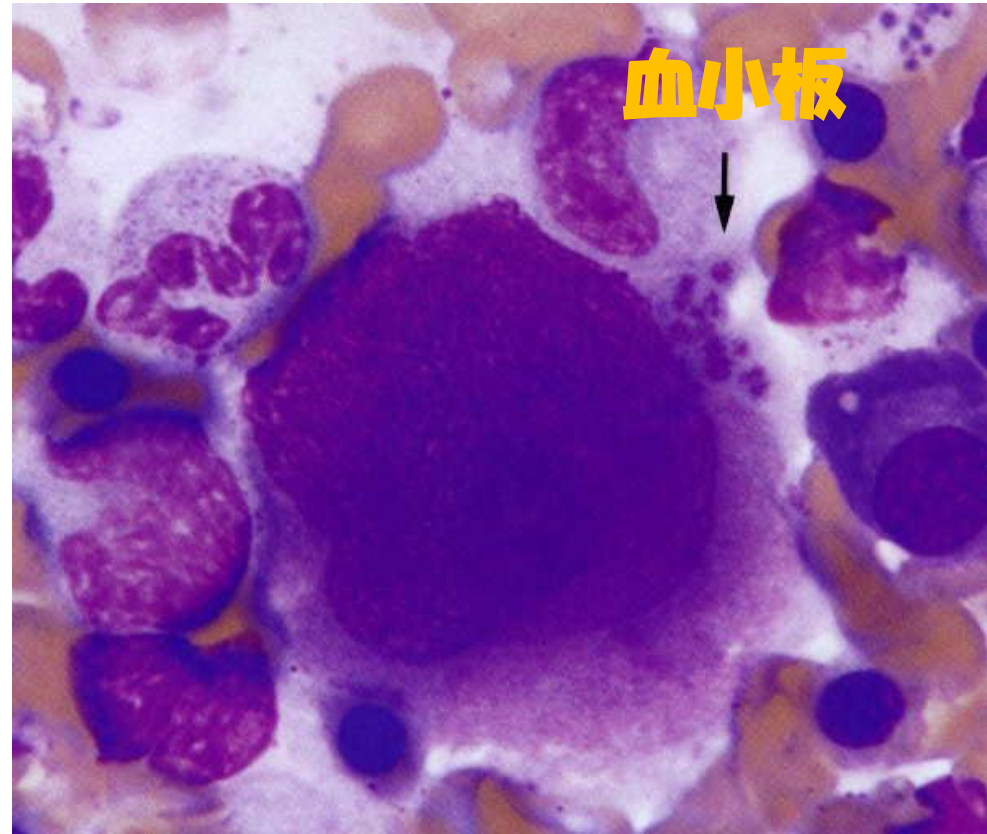
- 著しい巨核球の増加がみられる
- 巨核球は成熟して大型で広い細胞質をもつ

- 著しい血小板の増加がみられる
- 巨大血小板がみられることもある

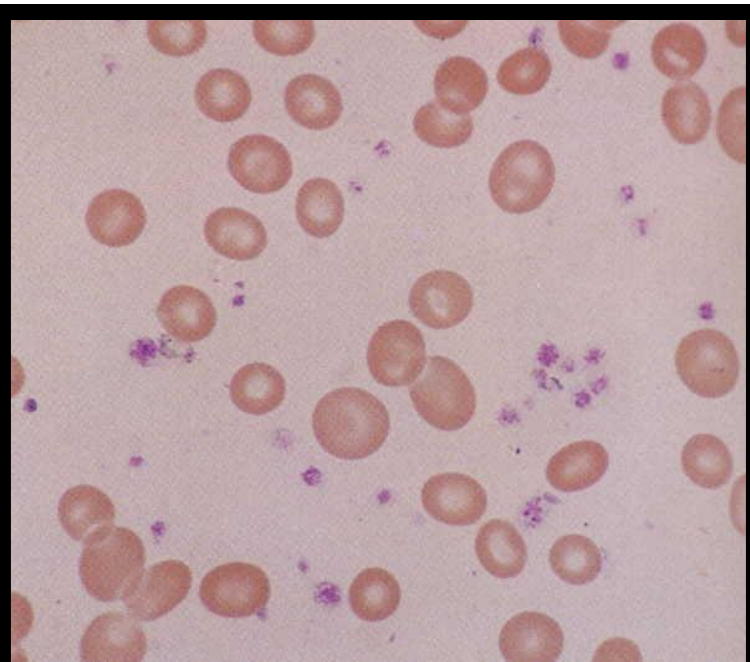
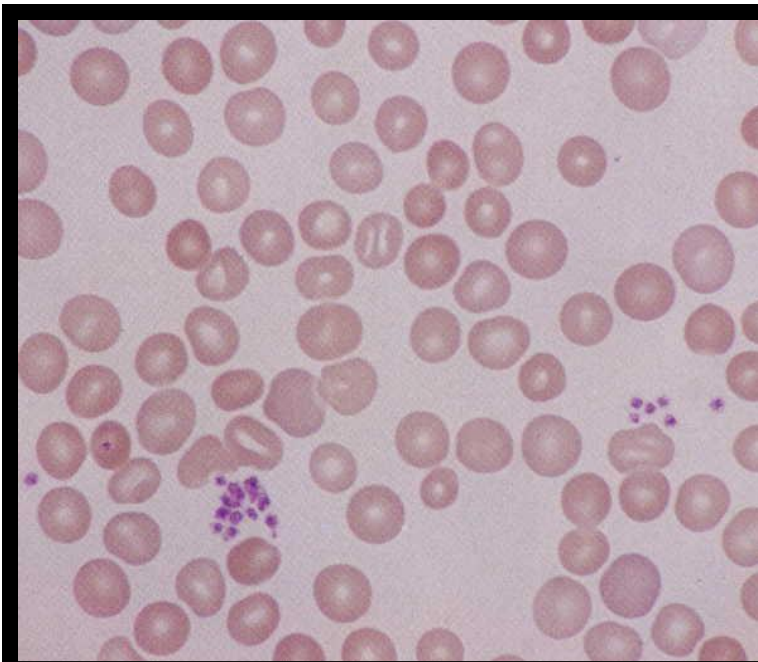
骨髓巨核球



血小板

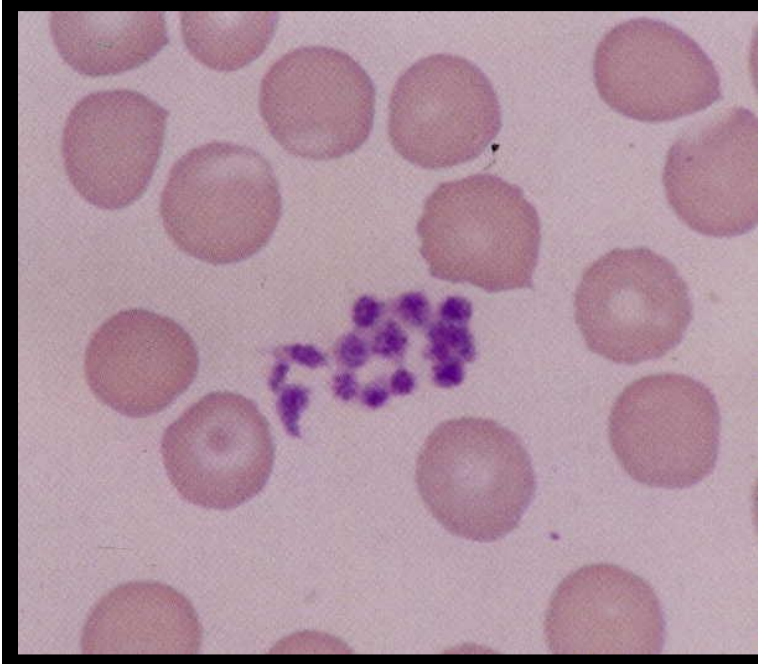


血小板



**血小板
(正常人末梢血)**

**血小板增加症
(末梢血)**



**血小板
(正常人末梢血)**

血小板増加症の分類

腫瘍性	反応性
<ul style="list-style-type: none">• 本態性血小板血症• 真性赤血球増加症• 慢性骨髄性白血病• 原発性骨髄線維症• 骨髄異形成症候群	<ul style="list-style-type: none">• 感染症• 炎症性疾患• 悪性腫瘍• 出血• 溶血• 血小板減少症の回復期• 鉄欠乏性貧血• 脾摘（脾機能低下症）

本態性血小板血症（ET）の診断基準

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

WHO分類第3版（2001年）

- A1 血小板数 > **60万** が持続
- A2 骨髄生検で巨核球系増殖
- B1 真性赤血球増加症の証拠なし
- B2 慢性骨髄性白血病の証拠なし
- B3 原発性骨髄線維症の証拠なし
- B4 骨髄異形成症候群の証拠なし
- B5 反応性血小板増加症の証拠なし

WHO分類第4版（2008年）

- A1 血小板数 > **45万** が持続
- A2 骨髄生検で巨核球系増殖
- A3 真性赤血球増加症、慢性骨髄性白血病、原発性骨髄線維症、骨髄異形成症候群、他の骨髄系腫瘍の証拠なし
- A4 **JAK2V617F** または他のクローナルマーカーあり、またはクローナルマーカーがないときは反応性血小板増加症の証拠なし

A1～A4のすべてを満たす

本態性血小板血症（ET）の症状と身体所見

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

1) 診断時

- ・ 診断時には無症状のことが多い
- ・ 検査で偶然に血小板増多を指摘されることが多い

2) 症状

- ・ もっとも多いのは**血管運動症状**：頭痛、めまい、耳鳴り、視覚障害
- ・ もっとも重要：血栓症状と出血症状

血栓のほうが多い、動脈血栓 > 静脈血栓

3) 身体所見

- ・ 脾腫
- ・ 肝腫大

本態性血小板血症（ET）の治療

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

1) 少量アスピリン

血栓合併症予防のために用いる

2) 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）

血小板を減少させる

保険適応はない

3) ラニムスチン（商品名：サイメリン）

血小板を減少させる

保険適応がある

4) アナグレリド（商品名：アグリリン） シャイアー・ジャパン

2014年9月に製造販売が承認された

新規薬剤



血小板数が増えると、どんな問題が起きるのですか？

血小板が増えてしまうと……

1 血栓(血のかたまり)が生じやすくなります

これは、血液の粘度が上がり血液の流れが悪くなるためです。



その結果……



細い血管が詰まることで起きる症状
(頭痛・視覚異常・めまい・耳鳴りなど)



血管が詰まる
(心筋梗塞・脳梗塞・肺塞栓)

血小板が多くなり過ぎると……

2 脳、消化管、粘膜での出血が起きやすくなります

これは、著しく増えた血小板がうまく機能することができないからです。

●正常な止血



●血小板が多くなり過ぎたときの止血



出血
(消化管出血・脳出血など)

血栓症と出血の両方の症状が起きることもあります

血小板数が150万/ μ Lを超えると出血のリスクが増えてきます



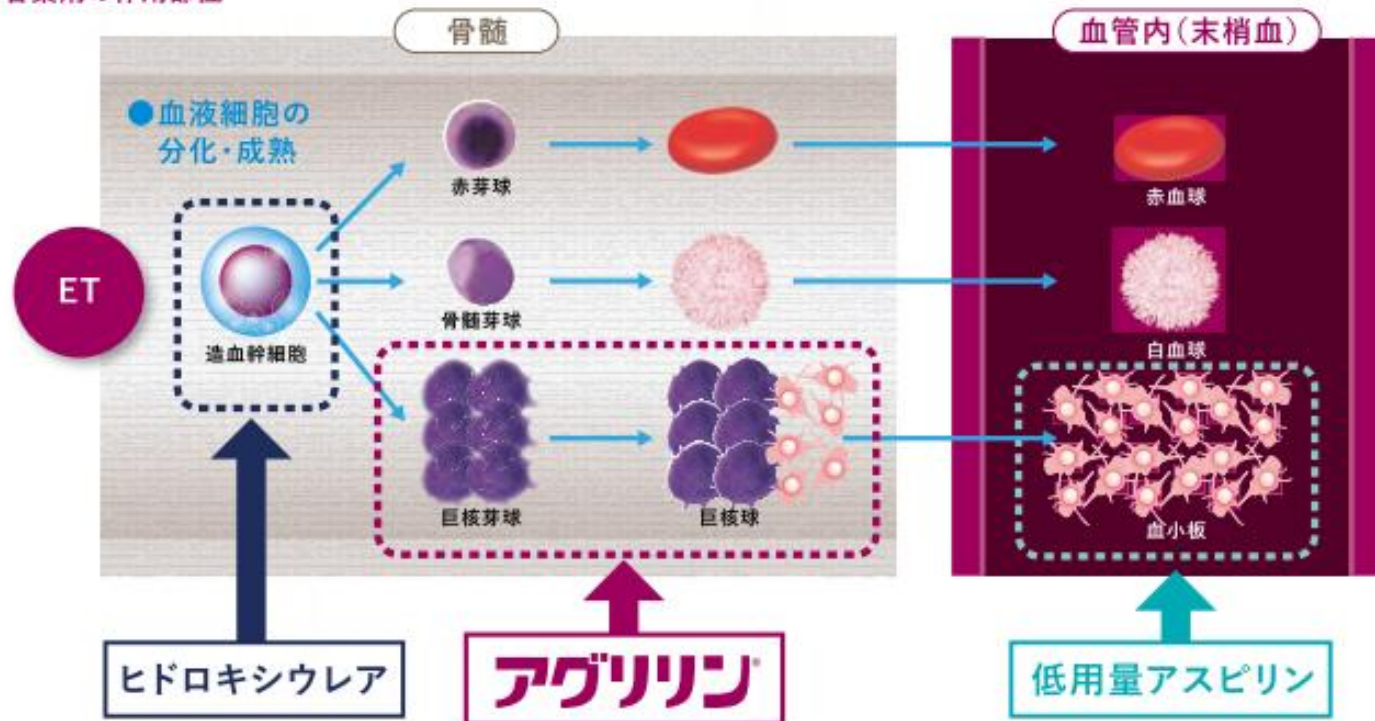
本態性血小板血症(ET)でみられるその他の症状や病気

- 肝臓や脾臓が腫れる。
- 血液細胞が正常に流れなくなる(骨髄線維症)があり、貧血などの症状が出る場合があります。



ETにはどんな治療があるのですか？

●各薬剤の作用部位



ET治療の目的

血小板の数を減らし、血栓症や出血性疾患などの合併症を予防することです。



1 血小板の数を減らす治療

- 今まで使用されてきたヒドロキシウレアなどの抗がん剤は直接骨髄の造血細胞に作用するため、血小板だけでなく白血球など他の血液細胞の数も減らしてしまうこともありました。
- 最近、認可されたアグリリンは、血小板を産生する「巨核球」という細胞に選択的に作用するので、血小板以外の血液細胞に影響を与えず、血小板数のみを減らすことを目的とした新しいタイプのお薬です。

2 血を固まりにくくする治療

- 代表的なお薬は、低用量アスピリンです。アレルギーなどが原因で、アスピリンが飲めない患者さんでは、クロピドグレルなどを用いる場合もあります。

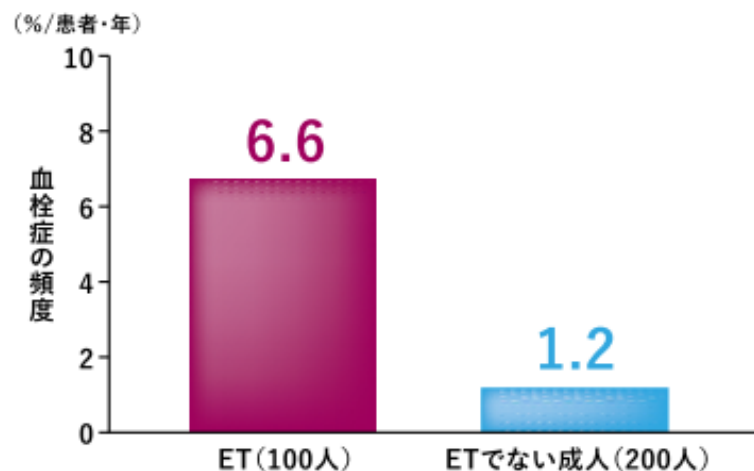


どのくらいまで血小板数を 下げるべきですか？



日常生活で 気をつけることは？

健康な人の血小板数は血液1 μ Lあたり15万～40万個程度です。
ET患者さんと、ET以外の人との年間あたりの血栓症を起こした数を比べたところ、ET患者さんで約6倍も多く血栓症を起こしてしまいました。
このため、ET患者さんでは、可能な限り血小板の数を正常値である40万/ μ L未満にすることが望ましいとされています。



Cortelazzo S et al. J Clin Oncol 1990; 8(3): 556-562.より作図



血栓症予防のために

- ① 生活習慣病の治療も積極的に行いましょう。
糖尿病、高血圧、脂質異常症など
- ② 禁煙が大切です
- ③ 就寝前にコップ1杯の水を飲みましょう。
脱水には注意しましょう

出血の予防のために

以下の場合には主治医にご相談ください。

- ① 手術や抜歯などが必要な場合
- ② 鼻血や胃痛などの出血のサインがみられる場合
- ③ 黒い色の便が続く場合

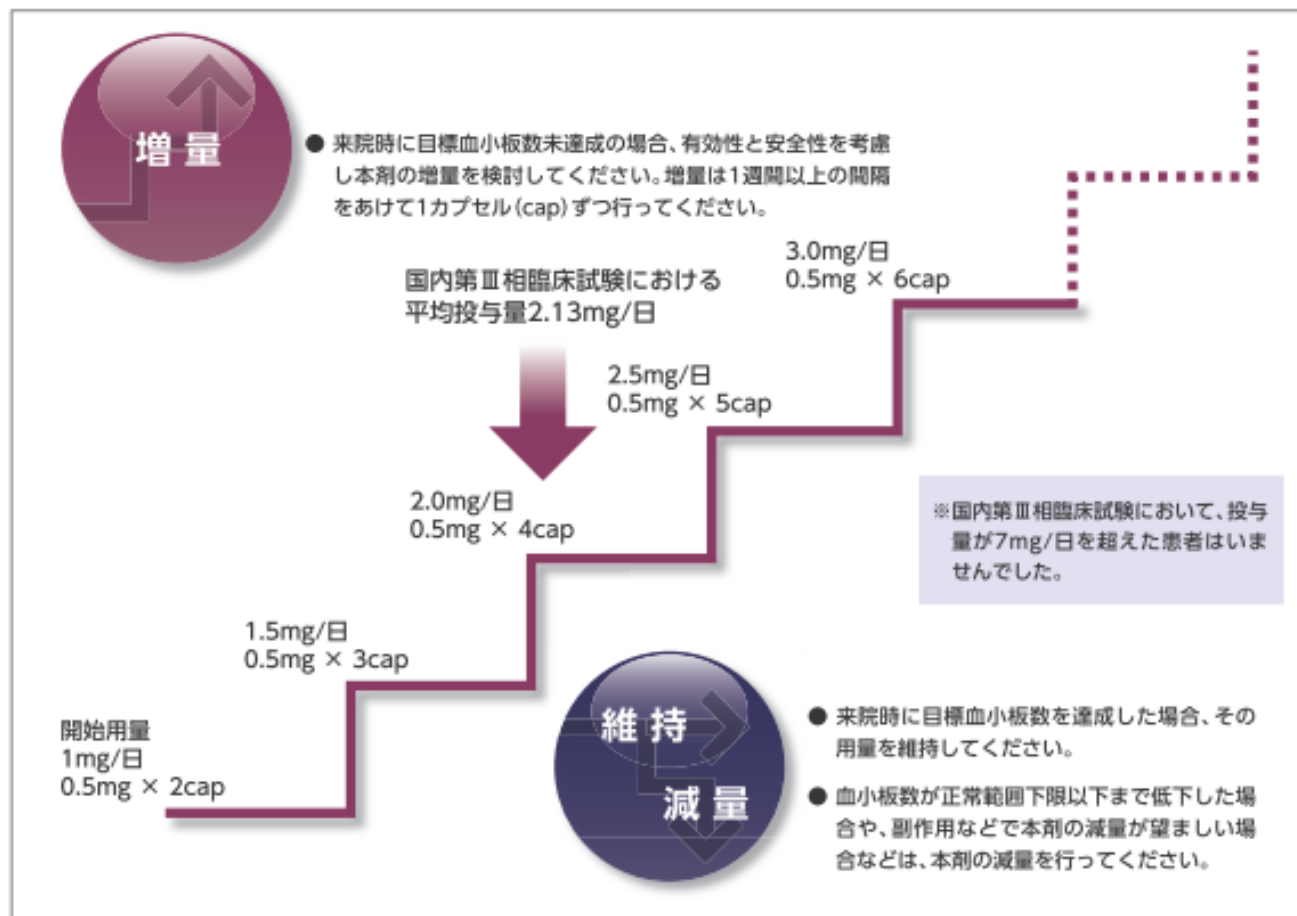
治療へのアドバイス

治療の目的は血小板の数を減らし、血栓症や出血性疾患などの合併症を予防することです。症状のない人も、症状がよくなった人も、油断せず病気を理解し治療を継続していくことが重要です。



■ 日常臨床下でのアグリリン®用量調節法の目安

- ▶ 投与中は、患者さんの来院のタイミングに合わせて、定期的に血小板数モニタリングを実施し、目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量を使用してください。
- ▶ 本剤に忍容性が得られるまで、本剤に関連する有害事象のマネジメントを行ってください。



【用法・用量】

通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5mgを1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mgずつ行い、**1日4回を超えない範囲**で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5mgかつ1日用量として10mgを超えないこと。

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

本態性血小板血症（ET）の治療目的と予後

治療目的

- 主たる死因である血栓症を防ぐこと
- 不快な自覚症状である頭痛、めまい、耳鳴り、視覚障害などの血管運動症状をとること
- 骨髄線維症や急性白血病への移行を高める可能性のある抗がん薬の使用をできるだけ避けること

予 後

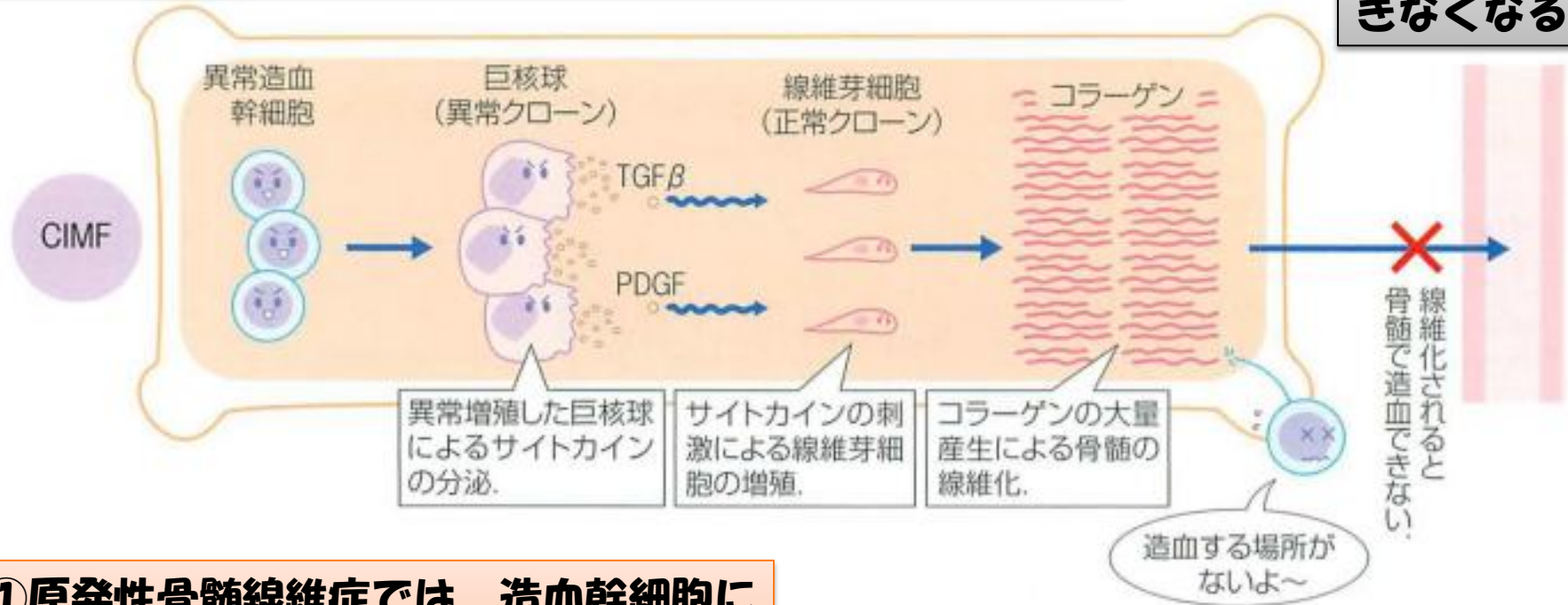
- 生命予後は同年齢の健常者と差はない

原発性骨髄線維症 (PMF : primary myelofibrosis)

慢性骨髄性白血病
真性赤血球増加症
本態性血小板血症
原発性骨髄線維症

②分泌されるサイトカインにはTGFβやPDGFなどがあり、これらが線維芽細胞を反応性に増殖させる（正常クローン）

④それに伴い、骨髄で造血ができなくなる



①原発性骨髄線維症では、造血幹細胞に遺伝子変異が生じ、腫瘍性増殖をきたし、その結果生じた巨核球を中心とする異常クローンからサイトカインが分泌される

③増殖した線維芽細胞はコラーゲンを大量に産生し、骨髄を線維化する

骨髄の線維化とdry tap

慢性骨髄性白血病

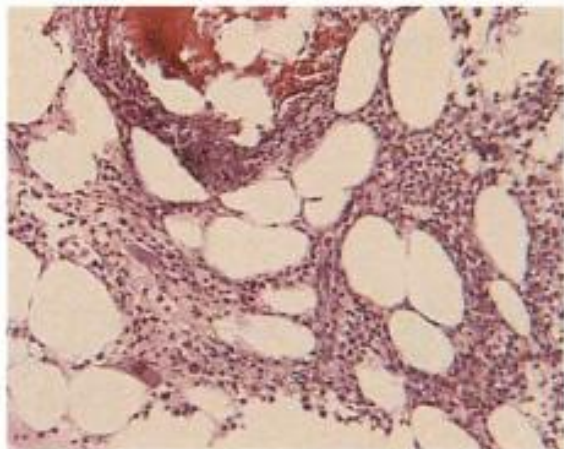
真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

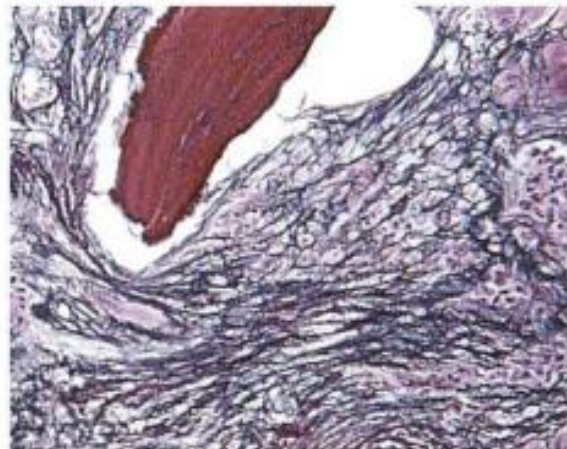
正常

骨髄組織像(鍍銀染色)



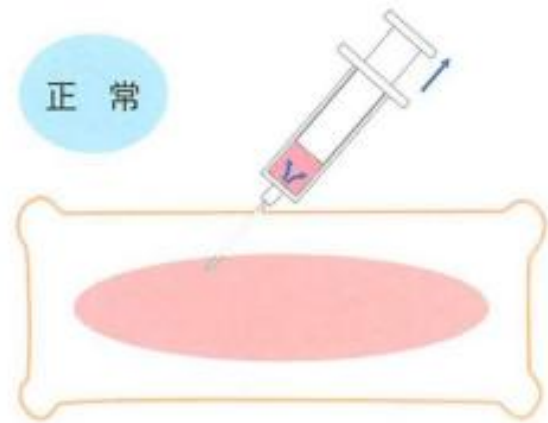
骨髄線維症

骨髄組織像(鍍銀染色)

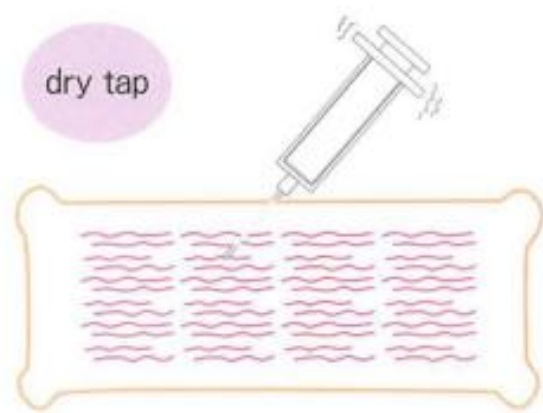


銀染色すると、線維は黒く染まる

正常



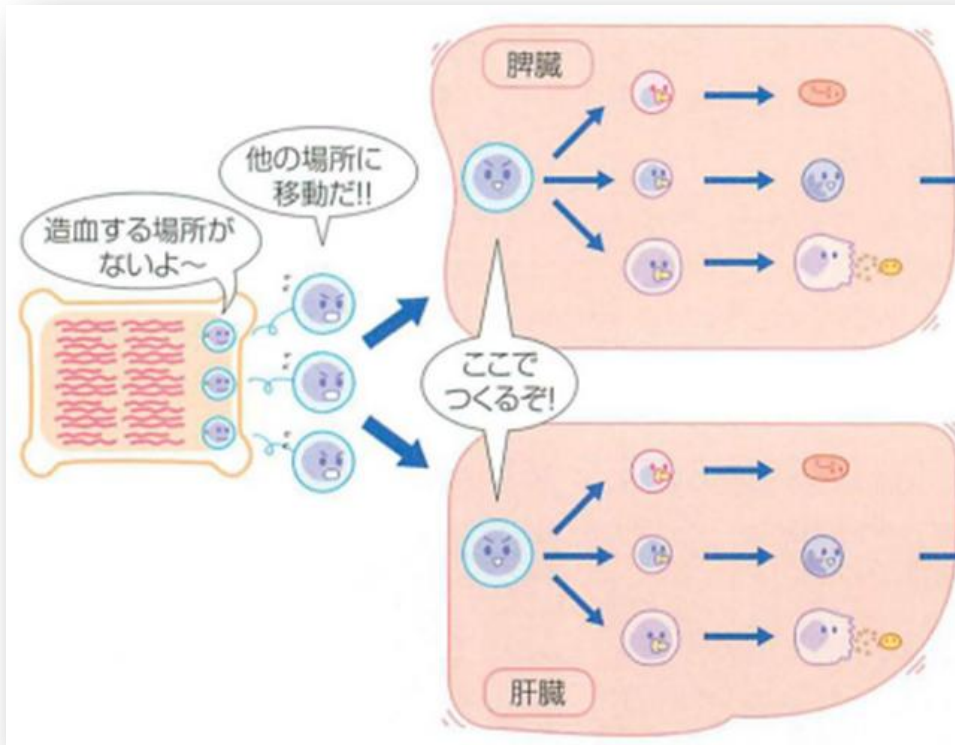
dry tap



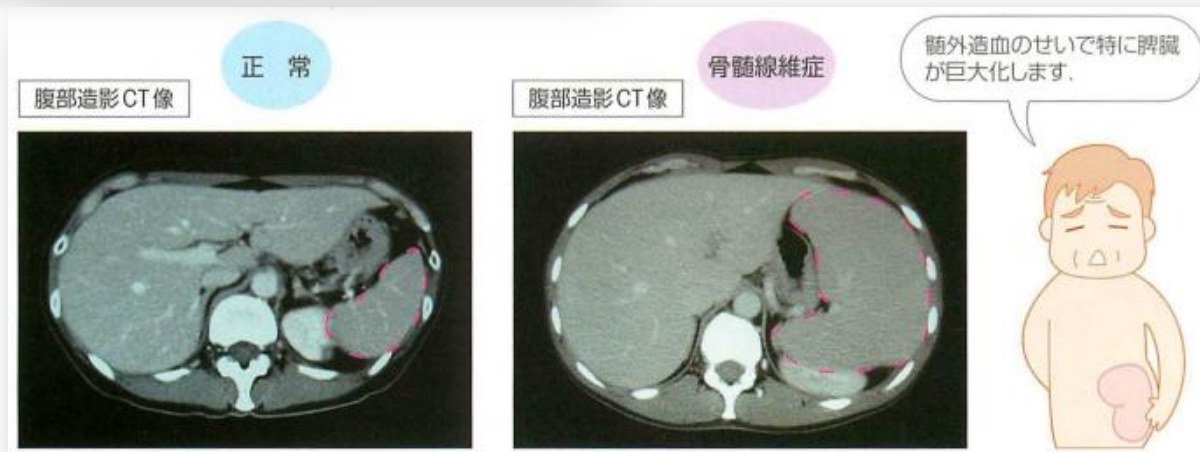
骨髄線維症では、骨髄が広範に線維化するため、骨髄の液体成分が著減し、**dry tap**になる

Dry tapとは、骨髄穿刺による骨髄液の吸引採取ができない状態
従って、骨髄組織を取るためには骨髄生検を行う必要がある

髄外造血

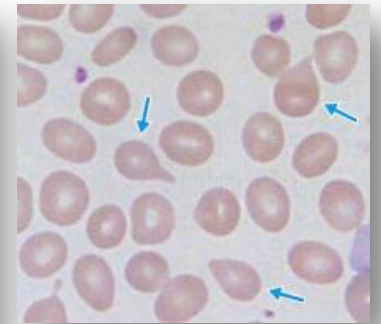
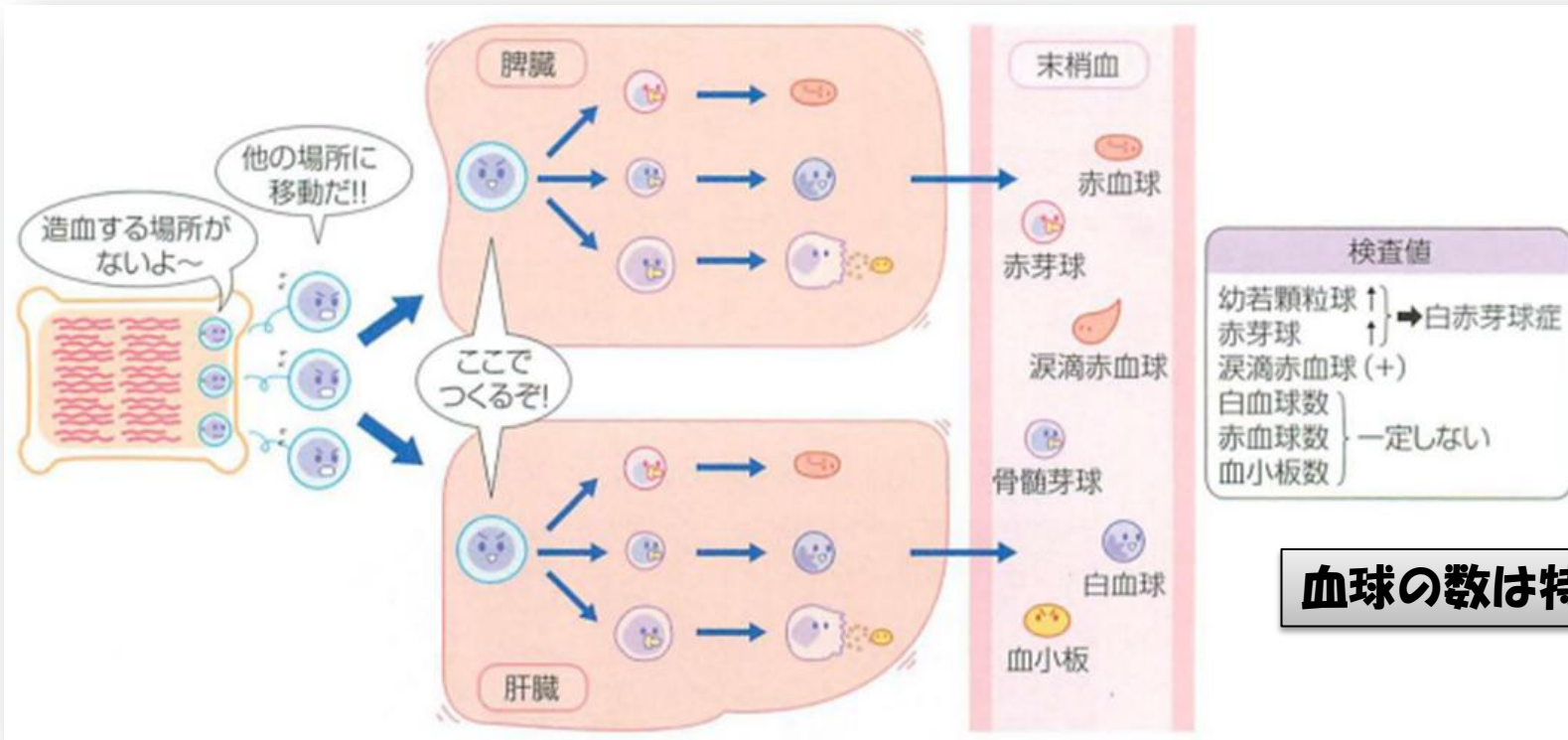


1. 骨髄が線維化すると、骨髄で造血できなくなる
2. 代わりに胎生期に造血器官であった肝臓・脾臓で造血が行われる
3. 造血の場となった肝臓・脾臓は腫大化する

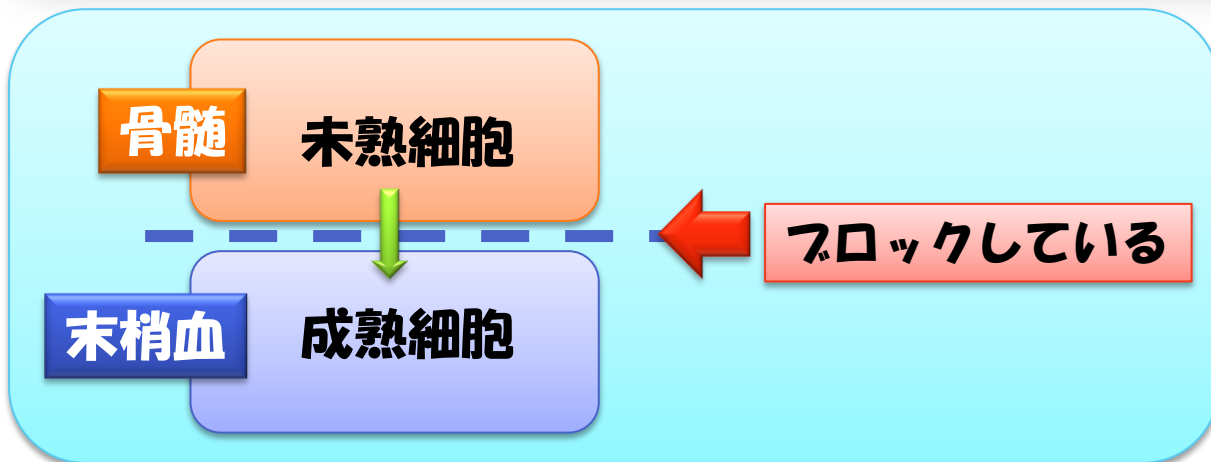


髄外造血

末梢血に奇形赤血球である涙滴赤血球がみられる



血球の数は特に特徴はない



肝臓・脾臓は骨髄と違い、未熟な細胞であっても末梢血に放出してしまう

⇒ **白赤芽球症**

骨髓線維症の分類

慢性骨髓性白血病
 真性赤血球増加症
 本態性血小板血症
 原発性骨髓線維症

原発性骨髓線維症

続発性骨髓線維症

腫瘍に伴うもの

- 慢性骨髓性白血病
- 真性赤血球増加症
- 急性巨核芽球性白血病
- 骨髓異形成症候群
- 本態性血小板血症
- その他のがん

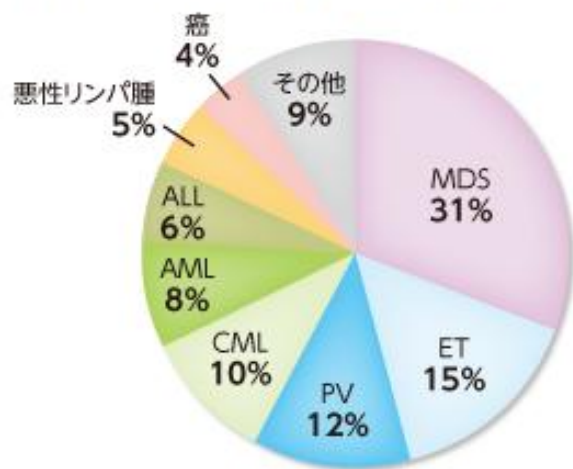
感染症に伴うもの

- 結核など

その他

- 大理石病
- 全身性エリテマトーデス

■ 図1. 二次性骨髓線維症における基礎疾患の占める割合



骨髓線維症の治療

慢性骨髄性白血病

真性赤血球増加症

本態性血小板血症

原発性骨髄線維症

1) 造血幹細胞移植

唯一の根治療法

高齢者が多く、適応となる例は少ない

2) JAK2阻害薬 ルキソリチニブ (商品名: ジャカビ)

ノバルティス・ファーマ

適応疾患: 原発性骨髄線維症

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骨髄線維症

新規薬剤

Ⅲ | 骨髄線維症の治療

治療の目標と方法

骨髄線維症こつずいせんいししょうの治療では、病気の進行を抑えること、症状を緩和することが大事な目標となります。

治療法には、薬物療法、輸血療法、放射線療法、脾臓の摘出手術、骨髄移植があります。

薬物療法

● ホルモン剤（内服薬）

腎臓に作用して、赤血球をつくるホルモンを分泌させることで貧血症状を改善します。また、造血幹細胞ぞうけつつかうに直接作用して造血能を高める効果もあります。

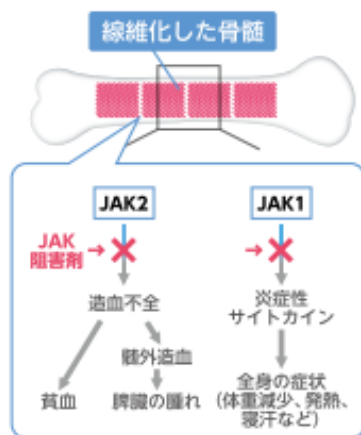
● 抗がん剤の一種（内服薬）

骨髄の腫瘍に対する治療薬で、著しく増えた白血球や血小板の数を正常化し、脾臓の腫れを小さくします。

● JAK阻害剤（内服薬）

造血をコントロールしている酵素「JAK」ジャックを標的とする分子標的治療薬ぶんしひょうてきです。

JAK2などの遺伝子異常により生じた造血幹細胞内の誤った信号伝達に作用し、脾臓の腫れを小さくしたり、全身の症状を改善することが期待されます。



輸血療法

赤血球数の著しい減少に伴う貧血症状が強く現れて、薬物療法を行っても改善しない場合には、不足した赤血球を補うための輸血を行います。

また、血小板数の著しい減少に伴う出血症状が強く現れた場合には、血小板の輸血を行うこともあります。

放射線療法

薬物療法の効果が乏しく、特に腹部の症状が強く現れる場合には、腫れている脾臓や肝臓に放射線を照射して小さくします。

脾臓の摘出手術

貧血が著しく、腹部の症状が強く現れていて早急な対処が必要な場合には、手術で腫大している脾臓を摘出することもあります（摘脾）。

骨髄移植（同種造血幹細胞移植）

骨髄内の異常な造血幹細胞を抗がん剤や放射線療法で死滅させた後、健康な提供者から採取した正常な造血幹細胞を含む骨髄液を静脈内に注入して骨髄移植を行います。この治療法は、骨髄線維症の完治につながる可能性があるとして報告されていますが、移植に伴う死亡や重篤な合併症のリスクも高いため、実施については主治医と十分相談の上、慎重に決断する必要があります。

JAK

● 骨髄線維症の症状発現にかかわる酵素「JAK」について

ジャック
・JAKとは、造血をコントロールしているヤヌスキナーゼ (janus kinase) という酵素の通称です。

ジャック ジャックワン ジャックツー
・JAKにはJAK1やJAK2など4つの種類があり、それぞれが造血において重要な役割を果たしています。

ジャック スタット
・通常では、造血幹細胞内に存在するJAKが、STATというタンパク質 (signal transducers and activators of transcription) を介したJAK-STAT経路を活性化することで、造血幹細胞の増殖・成長を調節する信号 (シグナル) を細胞内に伝達しています。

通常の場合



骨髄線維症の場合



● ジャカビ(分子標的治療薬)の働き

骨髄線維症発症時の造血幹細胞内シグナル伝達



ジャカビによる造血幹細胞内シグナル伝達の遮断



ジャカビの治療目標

⇒脾臓(ひぞう)の縮小と症状の改善

- ・ 「腫れている脾臓を縮小すること」、「骨髄線維症の症状を改善すること」が大切な目標となります。
- ・ この目標を達成することで、症状を緩和し、病気の進行を抑えます。

● 骨髄線維症の主な症状

貧血
(赤血球の減少)
に伴う症状

ふらつき、体がだるい、疲れやすい、
動悸、息切れ、めまい など



脾臓や肝臓の腫れ
に伴う症状
(腹部の症状)

おなかの張り・不快感、
早期満腹感、腹痛 など



血小板の減少
に伴う症状

皮膚に紫斑(あざ)ができる、
歯茎から出血する など



その他の症状

活動性の低下(無気力)、
熟睡できない、集中力の低下、
気分の落ち込み、性機能障害、
咳、骨の痛み、皮膚のかゆみ、頭痛 など



病気の進行
に伴う全身の症状

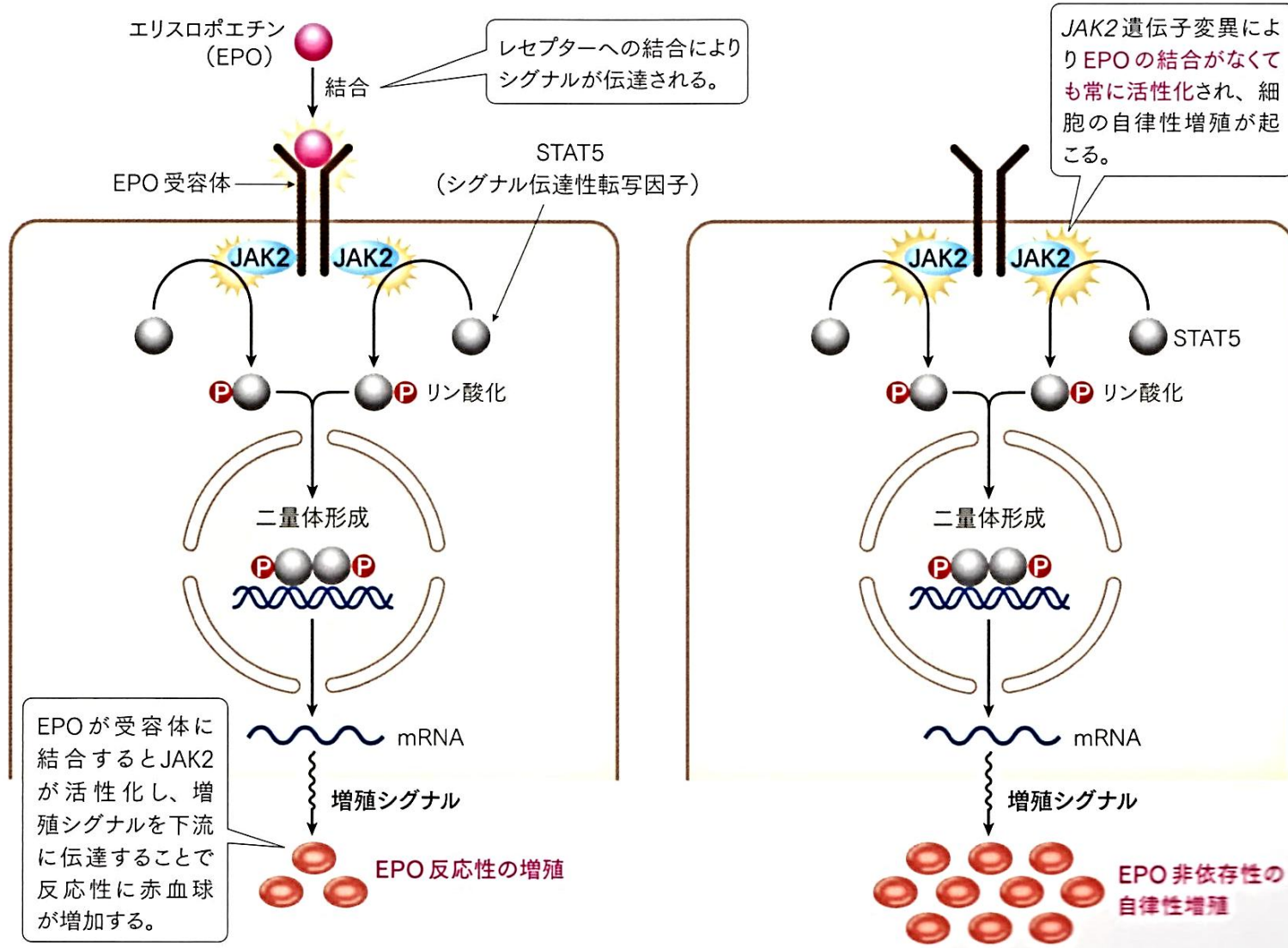
体重減少、発熱、寝汗 など



JAK2遺伝子変異による真性赤血球増加症の発症

正常

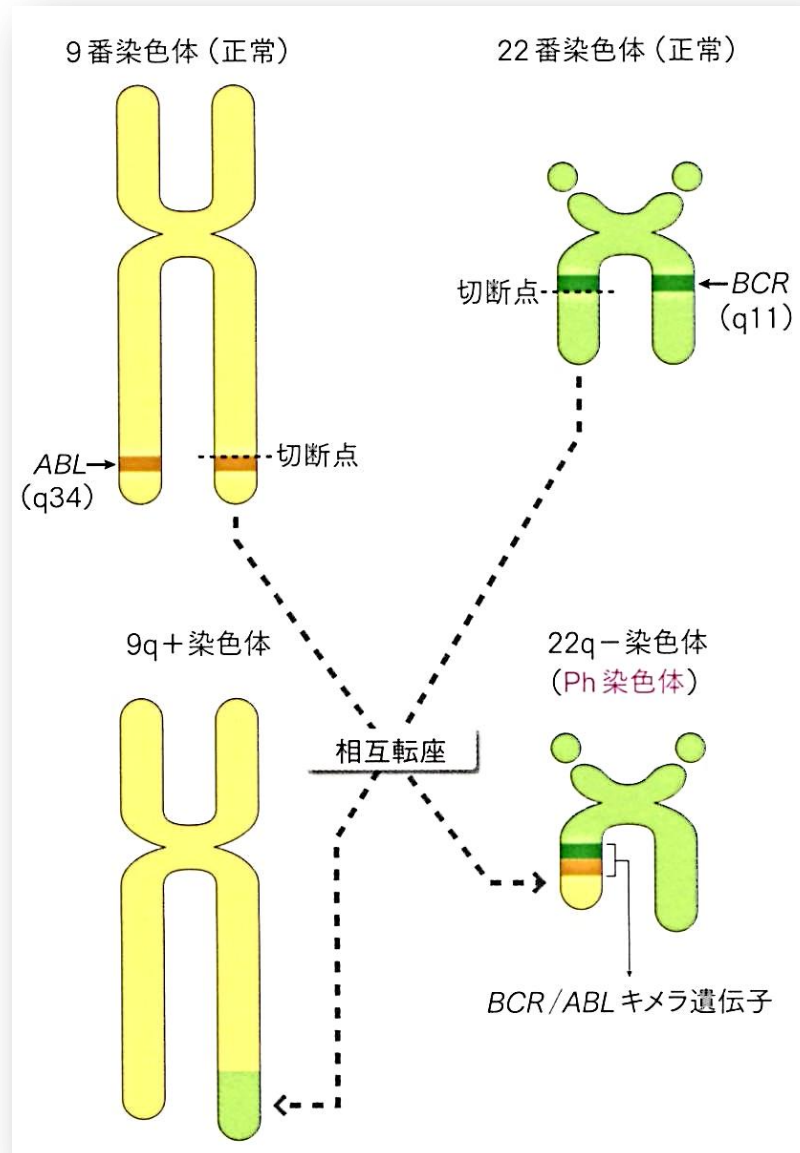
真性赤血球増加症

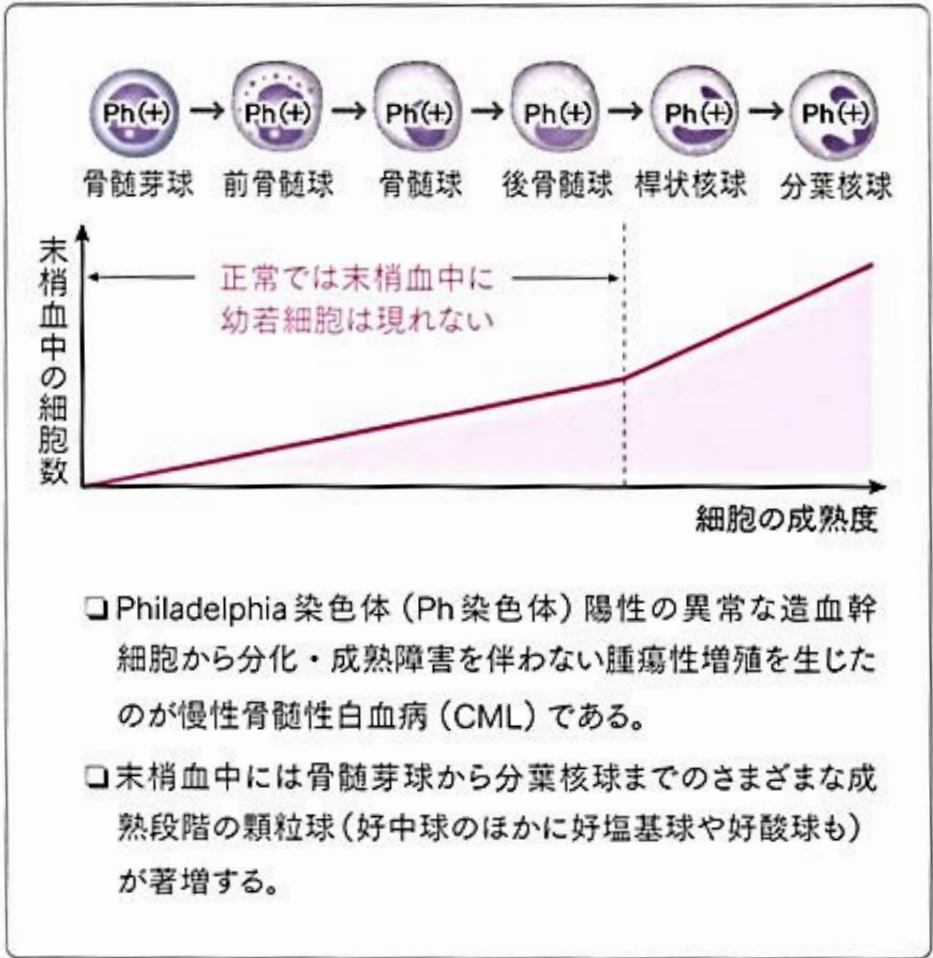
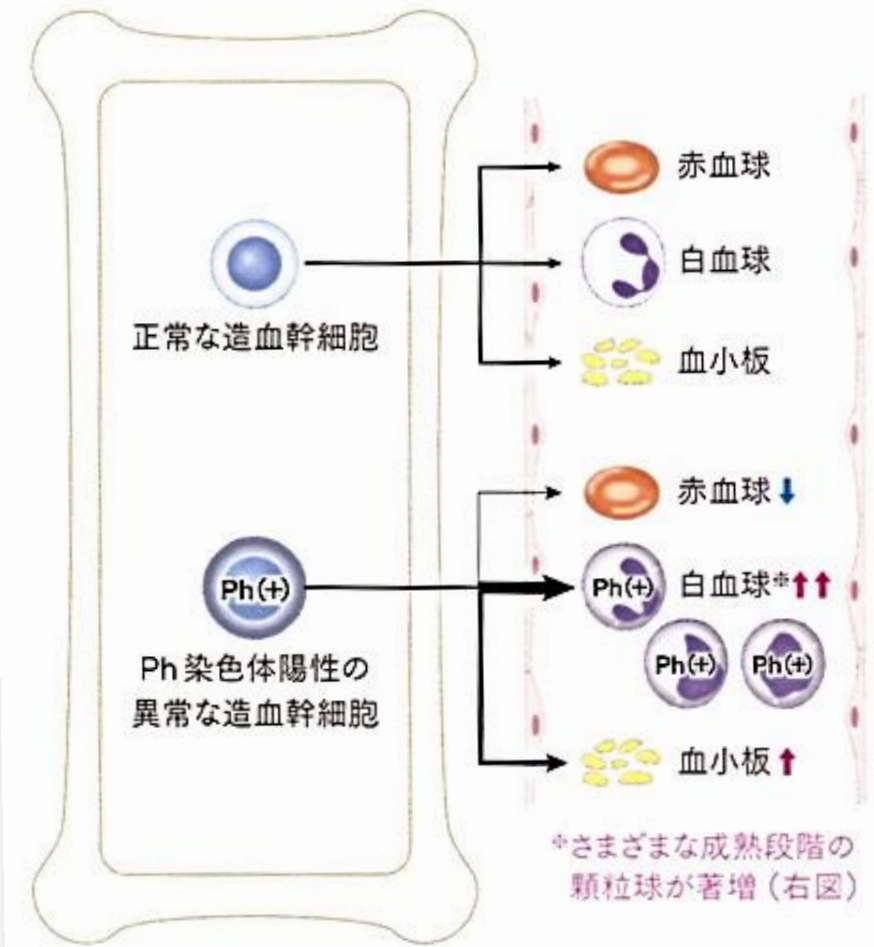


	末梢血		
	赤血球	白血球	血小板
慢性骨髄性白血病	↓	↑↑	↑
真性赤血球増加症	↑↑	↑	↑
本態性血小板血症	↓	↑	↑↑

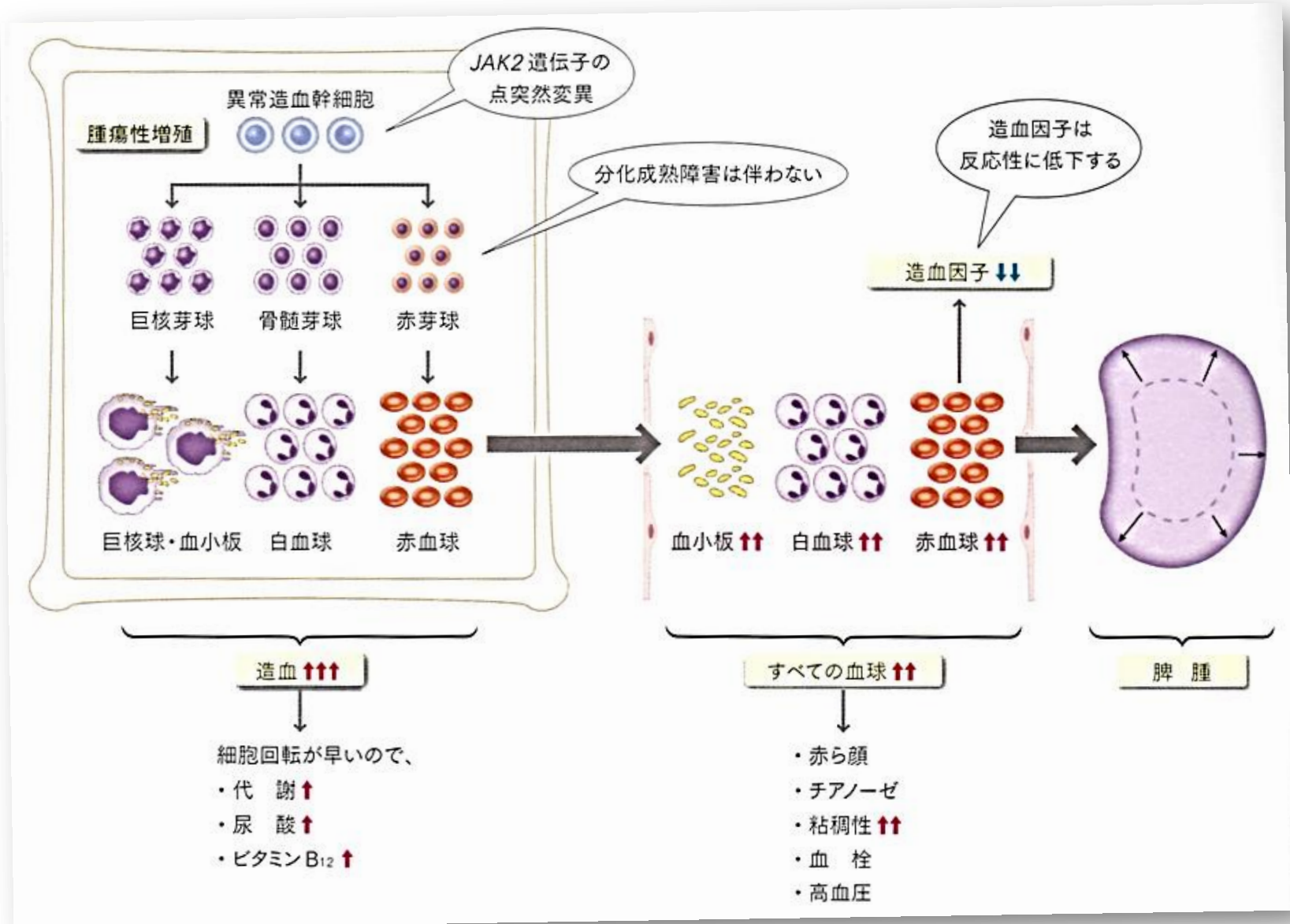
慢性骨髄性白血病

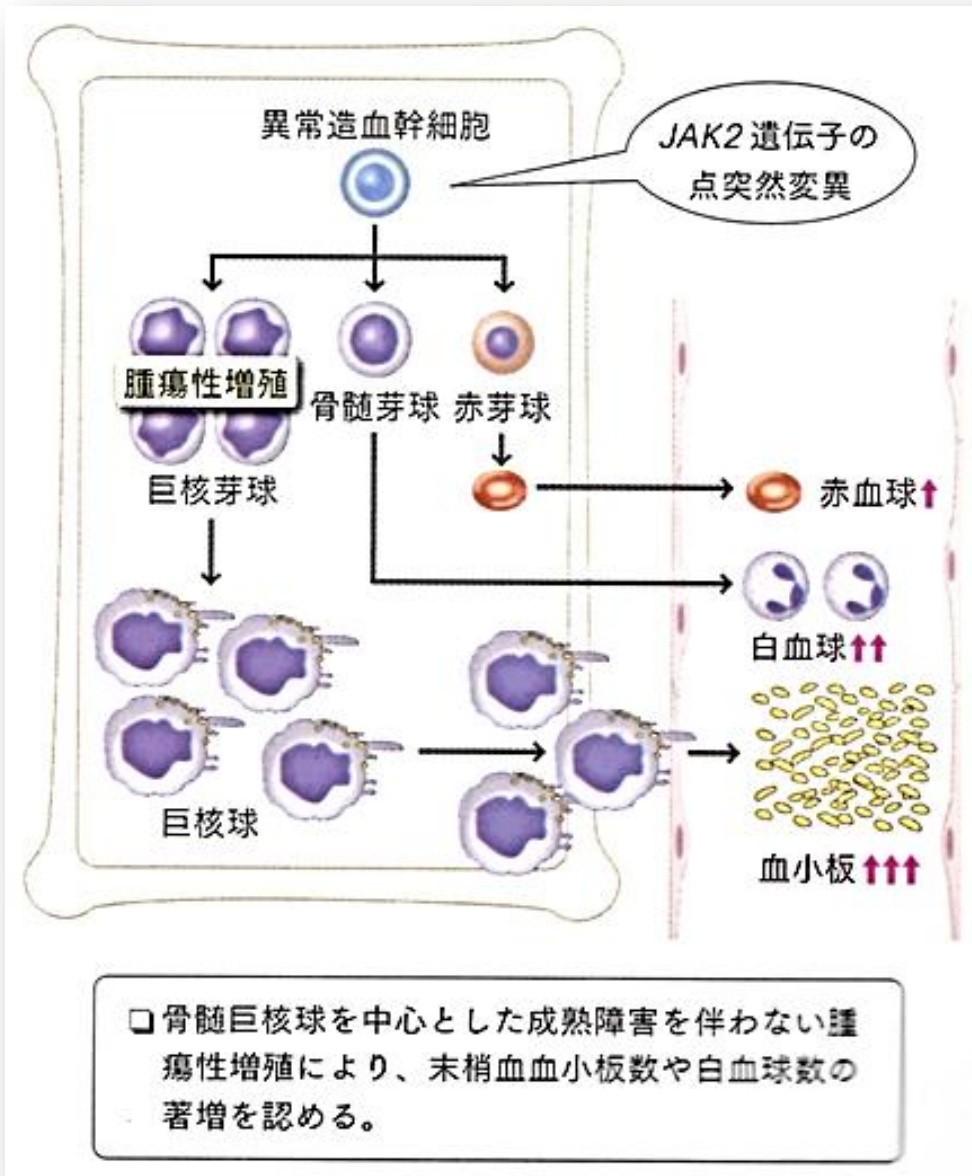
まとめ





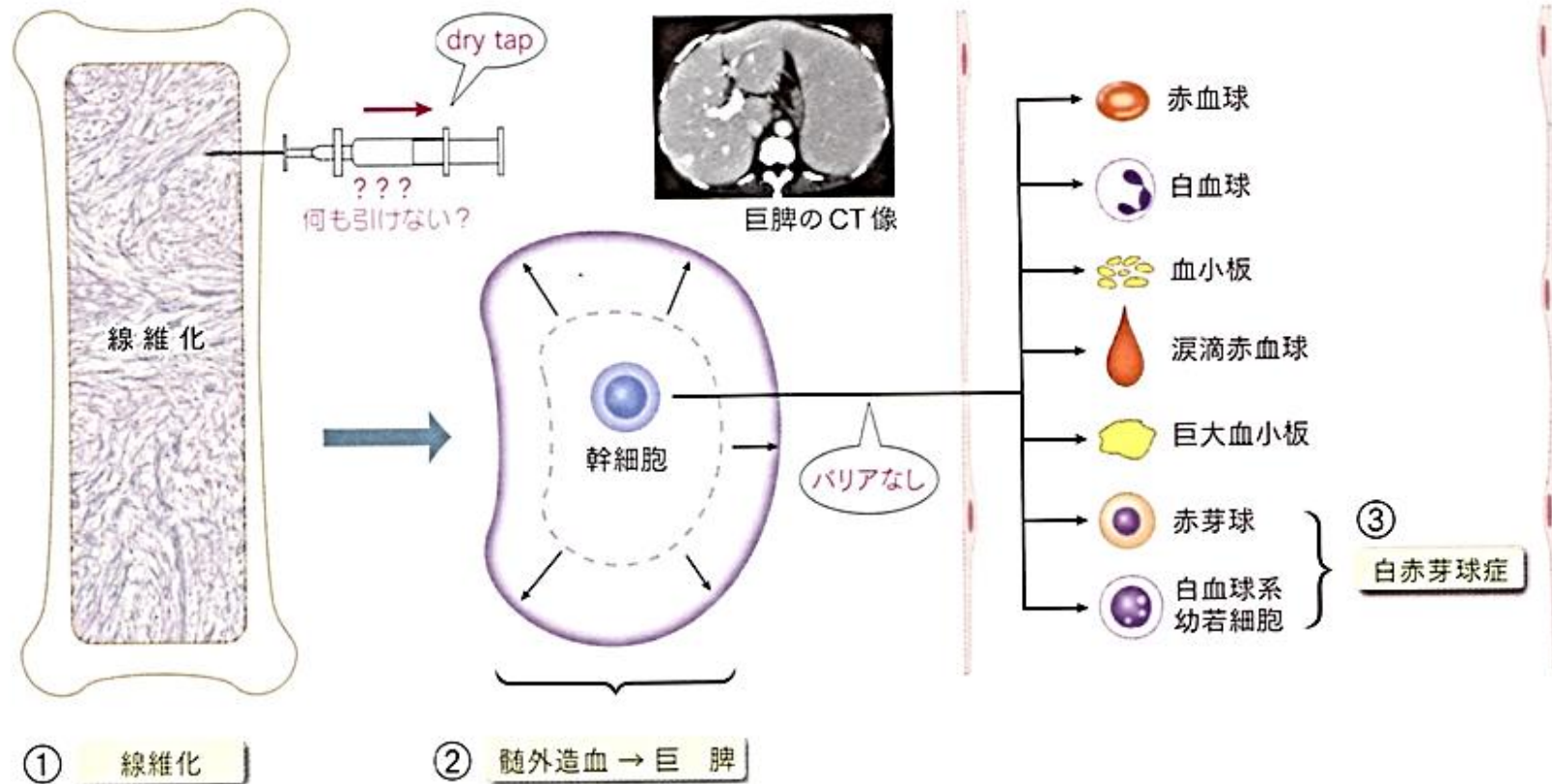
真性赤血球増加症





原発性骨髄線維症

まとめ



- ① 原因不明に骨髄が線維化する（骨髄穿刺ではdry tap）。
- ② 骨髄の線維化により、造血の場は脾臓に移る。髓外造血の結果、巨脾となる。
- ③ 脾臓での造血はバリアがないので幼若細胞が末梢血中に現れ、白赤芽球症になる。

骨髄増殖性腫瘍の特徴

	真性赤血球増加症	本態性血小板血症	原発性骨髄線維症
異常が生じる細胞	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球 	<ul style="list-style-type: none"> 血小板 	<ul style="list-style-type: none"> 巨核球 すべての骨髄系細胞
JAKシグナル伝達経路に影響を及ぼす変異	<ul style="list-style-type: none"> JAK2V617F (~95%) 	<ul style="list-style-type: none"> JAK2V617F (~50%) CALR変異 (~30%) MPLW515K/L (<5%) 	<ul style="list-style-type: none"> JAK2V617F (~50%) CALR変異 (~30%) MPLW515K/L (<15%)
よくみられる症状	<ul style="list-style-type: none"> 脾腫 掻痒感 	<ul style="list-style-type: none"> 脾腫 血管障害 	<ul style="list-style-type: none"> 脾腫、貧血 全身症状
合併症	<ul style="list-style-type: none"> 血栓症 出血 骨髄線維症や急性白血病への移行 	<ul style="list-style-type: none"> 血栓症 出血 骨髄線維症や急性白血病への移行 	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄不全 肝腫大 急性白血病への移行