

図3. 原発性骨髓線維症の5段階区分（表6）による生命予後

表7. The Cologne Criteria for the Diagnosis and Staging

- 
- A. No preceding of allied other subtype of myeloproliferative disorders or myelodysplastic syndrome
  - B. Splenomegaly (on palpation or >11 cm on ultrasound)
  - C. Thrombocytosis (platelet count  $500 \times 10^9/L$  以上)
  - D. Anemia (Hb < 12 g/dL)
  - E. Definite leukoerythroblastic blood picture
  - F. Histopathology: Granulocytic plus megakaryocytic myeloproliferation with large, multilobulated nuclei containing megakaryocytes that show abnormal clustering and definitive maturation defects and
    - 1. No reticulin fibrosis
    - 2. Slight reticulin fibrosis
    - 3. Marked increase (density) in reticulin fibers or collagen fibrosis, and
    - 4. Osteosclerosis (endophytic bone formation)

Diagnosis and classification of idiopathic myelofibrosis are acceptable if the following combinations are present:

- Stage1 A + B + C + F1 is consistent with a hypercellular (prefibrotic) stage clinically simulating ET
  - Stage2 A + B + C + D + F2 is consistent with early IMF
  - Stage3 A + B + D + F3 is consistent with manifest IMF
  - Stage4 A + B + D + E + F3+4 is consistent with advanced IMF complicated by osteosclerosis (osteomyelosclerosis)
- 

### 3) 鑑別診断

#### 二次性骨髓線維症

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 MDS 31%, 2. 本態性血小板増多症 ET 15%, 3. 真性多血症 PV 12%, 4. 慢性骨髓性白血病 CML 10%, 5. 急性骨髓性白血病 AML 8%, 6. 急性リンパ白血病 ALL 6%, 7. 悪性リンパ腫 Lymphoma 5%, 8. 癌 Cancer 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、二次性骨髓線維症の91%は悪性腫瘍に伴っている。

頻度は稀なもの、ヘアリーセル白血病、多発性骨髄腫、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。

なお、白血病に伴う二次性の骨髄線維症の一部の症例では、骨髄の線維化が急速に生じることがある。とくに巨核芽球性白血病に合併することが知られている。AML M7 の 3/4 の症例では骨髄に線維化がみられるが、急性な経過をたどり骨髄に線維化をきたす AML の芽球は必ずしも巨核芽球だけではなく、骨髄芽球や単芽球の増生している症例もある。

#### 4) 予後因子

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。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>2)</sup>では、平均生存期間は 42 ヶ月、1997 年に岡村らによって行われた本邦での原発性骨髄線維症 298 例の解析では、5 年生存率 68.6%、10 年生存率 51.1%で、平均生存期間は 10 年である。

現在までに報告されている予後因子を示す。染色体異常に関しては、予後と相関するという報告は現在のところない。今後、どのような染色体異常、遺伝子異常が原発性骨髄線維症の成因、進展に関与しているか、予後を規定しているかの検討が必要である。

- (1) 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<sup>2)</sup>。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 ヶ月となった。
- (2) 1997 年に岡村らによって行われた本邦での原発性骨髄線維症の実態調査<sup>1)</sup>では、診断時予後不良因子は、60 歳以上の発症、男性であること、自覚症状を有する例、貧血 (Hb10 g/dL 未満)、白血球数の減少または増加 (3,000/ $\mu$ L 未満または 30,000/ $\mu$ L 以上)、血小板減少 (10 万/ $\mu$ L 未満)、および末梢血に芽球が出現すること (3%以上) であった。
- (3) 55 歳以下に限ったヨーロッパより報告された 121 例での検討<sup>6)</sup>では、生存期間の中央値は 128 ヶ月であり、Hb 10 g/dL 未満、熱、発汗、体重減少などの症状の持続、末梢血での blast の出現 (1%以上) が独立した予後不良因子であった。この 3 つの予後因子のうち、1 つ以下しか有さない群 (88 例) では、緩徐な臨床経過をたどり、平均生存期間は 176 ヶ月であった。一方、2 つ以上のリスクファクターを有する群 (28 例) では平均生存期間は 33 ヶ月であった。

これらをもとに、厚生労働科学研究 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」では、70 歳以下の原発性骨髄線維症患者 246 例に関し、リスクファクターの検討を行った (谷本ら)。単変量解析では、発熱、発汗、体重減少の持続、Hb 10g/dL 未満の貧血、血小板 10 万/ $\mu$ L 未満の血小板減少、末梢血での blast の出現 (1%以上) が予後不良因子として抽出された。年齢 50 歳以下、白血球上昇または低下 (4,000/ $\mu$ L 未満または 30,000/ $\mu$ L 以上)、脾腫の存在は、リスクファクターにならなかった。多変量解析では、ヨーロッパからの報告と同様、Hb 10g/dL 未満の貧血、発熱、発汗、体重減少の持続、末梢血での blast の出現 (1%以上) が独立した予後不良因子であった。これに加え、男性であることも予後不良因子であった。これら 4 個の予後因子を 0 個、1 個有する群の 10 年生存率は 84%、2 個以上有する群の 10 年生存率は 31%であった (図 3)。よって、表 7 に示すリスク分類は、造血幹細胞移植の適応決定に有用と考えられる。

表 8. 本邦における原発性骨髄線維症のリスク分類

70 歳以下の原発性骨髄線維症患者に関し、以下の (A)-(D) の予後因子の数でリスク分類を行う。

- (A) Hb 10g/dL 未満の貧血、
- (B) 37.5 度以上の発熱あるいは発汗の持続、あるいは 6 ヶ月で 10%以上の体重減少
- (C) 3 ヶ月以上持続する末梢血での blast の出現 (1%以上)
- (D) 男性

低リスク群； 予後因子 0, 1 個 (10 年生存率 84%)  
 高リスク群； 予後因子 2 個以上 (10 年生存率 31%)

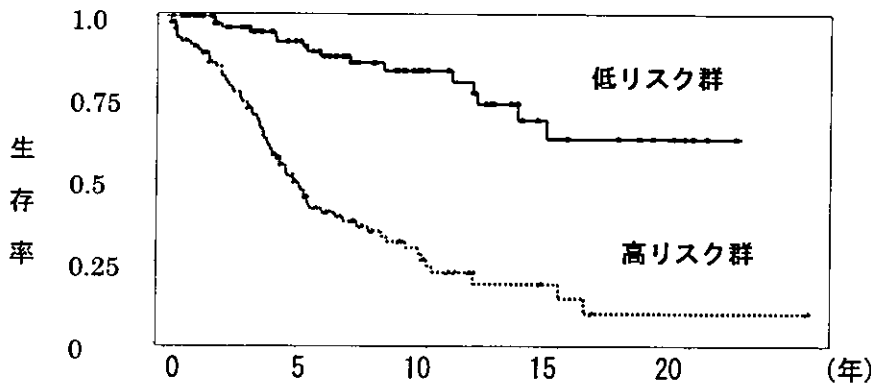


図4. 原発性骨髄線維症のリスク別予後

## 5. 治療

### 1) 治療方針

原発性骨髄線維症は幹細胞レベルで腫瘍化が生じているため、現時点では予後を改善する標準的治療法は確立されておらず、同種造血幹細胞移植が唯一の根治的治療法である。しかし、比較的高齢者に発症しやすいため、通常の移植の適応になる症例は限られており、また長期の生命予後が望める患者では適応になりにくい。薬物療法、自家移植は、根治ではなく、進行の遅延を目指して行われる。現在までのところ、治療指針を明確に示せる、RCTは行われていない。

原発性骨髄線維症に対する治療選択のアルゴリズムを図4に示す。

低リスク群は、約80%に10年生存が望めるので、現在可能な治療によるメリットは見当たらず、経過観察が望ましい。

高リスク群とはいえ、10年生存率は約30%であり、同種造血幹細胞移植の適応については慎重に検討すべきである。また、同種造血幹細胞移植以外の治療方法を選択したときに予後不良と考えられる症例では、同種造血幹細胞移植治療後の予後も不良という報告<sup>26)</sup>もあり、同種造血幹細胞移植治療の有用性は証明されていない。

HLA一致ドナーが得られる場合、55歳—70歳でPS(ECOG) 0-2ならば、ミニ移植(nonmyeloablative or reduced intensity conditioningによる同種造血幹細胞移植)の適応と考えられる[IV]。55歳未満でも臓器障害のために通常の同種造血幹細胞移植が困難な場合は、ミニ移植を考慮する。55歳未満で臓器障害がない例は通常の同種造血幹細胞移植の適応であるが、最近ではミニ移植も積極的に行われている。HLA不一致移植および臍帯血移植は今後の検討課題である。

ドナーが得られない場合は薬物療法が考慮される。少量メルファラン+ステロイド療法は、生命予後の改善が期待される成績が報告されている<sup>9)</sup>[III]。少量サリドマイド療法は、血液学的改善が報告されている<sup>17-19)</sup>[III]。

貧血に対しダナゾールも試みられたが、その有用性は明らかにされていない。

いずれのリスク群でも、脾腫に伴う腹痛などの症状が著しい場合は、ハイドレアの投与を行い、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。

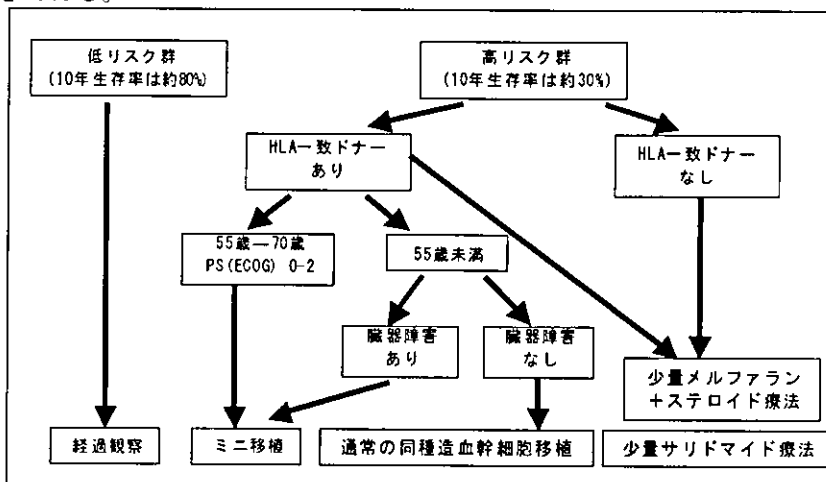


図5. 原発性骨髄線維症の治療アルゴリズム

## 2) 治療薬・治療法

## (1) 化学療法

## a. ホルモン療法

輸血依存性またはHb 10g/dL未満の貧血を有する7例に対し、danazolの600-800 mgの投与が行われた<sup>7)</sup>。投与期間は6ヶ月であり、効果があった例では減量して継続された。主な副作用は肝障害で2例に出現したが、治療を中断するほどのものではなかった。投与開始3-6ヶ月後には、輸血回数の減少またはHbレベルの上昇などの効果が7例中4例で認められた。

## b. 免疫抑制療法

ステロイドに反応しない貧血に対し、cyclosporin A(CyA)が10例の原発性骨髄線維症患者に投与された<sup>8)</sup>。10例中6例に6ヶ月間のCyAの投与が可能であり、このうち3例では貧血の改善を認め、1例では輸血が不要となっている。ただし、この臨床試験に登録された10例中8例では、治療前にクームス試験陽性、自己抗体の出現などを認めており、貧血の原因が免疫異常に伴っていた可能性が高い。

## c. 抗腫瘍剤

## c-1. Melphalan

左季肋下5 cm以上の脾腫、Hb 10 g/dL未満または輸血依存性、白血球20,000/ $\mu$ L以上、血小板100万/ $\mu$ L以上のいずれかを有する原発性骨髄線維症104例(36歳から80歳、中央値64歳)に対し、少量melphalan(1日量2.5 mg、週3回投与)が投与された<sup>9)</sup>。3ヶ月後に効果が認められなかった例では連日投与に変更され、効果があった症例では再発するまで、効果を認めなかった症例では最長3年まで投与された。評価可能99症例中、66例(66.7%)で脾腫の縮小および血液学的検査成績の正常化を認め、40例(40.4%)では臨床症状または検査値異常の部分的な改善を認めた。効果発現までに、中央値で6.7ヶ月(1.3-47ヶ月)要している。左季肋下5 cm以上の脾腫があった88例中20例(22.7%)で脾腫が消失した。血小板増多を認めた14例中13例(92.8%)で、白血球増多を認めた28例中24例(85.7%)で、それぞれ血小板数、白血球数は正常化した。輸血は必要としないが、Hb10g/dL未満であった20例中12例で貧血の改善を認めた。輸血を要した16例中6例で輸血非依存性となり、3例では輸血必要量が減少した。33例(33.3%)は無効であった。全症例での5年生存率は47%、10年生存率は10%であったが、melphalan投与が効果を認めた症例の生存期間中央値は71.2ヶ月と、効果を認めなかった症例での36.5ヶ月と較べ有意に延長していた。主な副作用は骨髄抑制であり、99例中32例で生じている。このうち18例(17%)ではmelphalanの減量により、14例(13%)では中止により改善している。このように少量melphalan投与は約2/3の症例で臨床効果を有し、しかも2年以上にわたりその効果は持続している。

c-2. Cladribine<sup>10)</sup>

低悪性度リンパ腫や慢性リンパ性白血病に使用されるプリン類似体である2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA)の効果が、9例の進行期、または摘脾後に肝腫大や血小板増多をきたした原発性骨髄線維症患者で確かめられた。0.05-0.1 mg/kg/日、7日間投与を1サイクルとし、最長で5サイクルの投与がなされた。全身倦怠感の改善、血小板、白血球増多の改善、肝腫大の改善が、9例中7例にみられ、貧血の改善は1例も見られていない。主な副作用は血球減少であった。

## c-3. IFN (interferon)

前治療がなく、血小板数が $1 \times 10^4$ / $\mu$ L以上で、貧血または脾腫を認める原発性骨髄線維症患者11例に対し、IFN- $\alpha$ が300 MU/日、週3回、3ヶ月間投与された<sup>11)</sup>。副作用が重篤ではない例では、IFN- $\alpha$ を1,500 MU/日まで増量し、1年間継続した。3ヶ月以上の投与は11例中10例で可能であったが、1年間完遂できたのは4例(36%)のみであった。副作用は全例に出現しているが、臨床所見の改善は1例にも認められず、2例ではIFN- $\alpha$ 治療中に増悪を認めている。1年間IFN- $\alpha$ を投与した4例においても骨髄線維化は改善しておらず、IFN- $\alpha$ は原発性骨髄線維症に対しては無効である。

## c-4. Thalidomide

原発性骨髄線維症に対するサリドマイドの効果を表8に示す。2001年までに報告された比較的小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>12)</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、脾腫の改善がみられる症例もあった。ただ、投与開始3ヵ月後の時点で、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>13)</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 (表 7)。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 年には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>14)</sup>。サリドマイドが 50 mg/日か

表 9 原発性骨髄線維症に対するサリドマイドの効果

報告年(文献)		~2002年(17)	2003年(18)	2004年(19)
患者背景	症例数	77例	21例	63例
	年齢中央値		63歳	68歳
	骨髄増殖性疾患の既往	31%	28%	22%
	輸血依存の割合	39%	48%	41%
	Dupriez score 2	22%	28%	19%
治療	サリドマイドの投与量(/day)	100-800mg	50mg	50-400mg
	併用療法	種々	PSL	種々
	治療開始後3ヶ月間の脱落率	43%	5%	24%
治療効果	貧血			
	Hb 2 g/dL以上の上昇(全患者)	12%	45%	13%
	Hb 2 g/dL以上の上昇(輸血依存性患者)	NA	54%	13%
血小板減少	輸血非依存になった割合	25%	40%	39%
	血小板5万/ $\mu$ L 以上の上昇(全患者)	36%	76%	41%
	血小板5万/ $\mu$ L以上の上昇(血小板数10万/ $\mu$ L未満の患者)	NA	50%	22%
脾腫	2 cm以上の脾腫の改善	30%	43%	42%
	50%以上の脾腫の改善	NA	19%	19%

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。サリドマイド 50mg とステロイドを併用した Mesa らの報告<sup>13)</sup>と比べると、輸血が必要な患者や、血小板数 10 万/ $\mu$ L 未満の進行症例における貧血や血小板減少に対する改善率が低いことが問題として残っており、ステロイドを併用したほうがよいか否かに関しては今後の検討課題である。

## (2) 抗サイトカイン療法

造血幹細胞の単クローン性の異常増殖に対してではなく、増殖した巨核球から主に産生され、骨髄の線維化に関与している TGF- $\beta$  をはじめとする種々のサイトカインの産生や作用を抑制する目的で、抗サイトカイン療法が試みられている。しかし、TGF- $\beta$ 、PDGF の作用の阻害薬は治療効果を認めておらず、可溶性 TNF レセプターである etanercept のみが、原発性骨髄線維症にともなう症状を改善することが報告されている。

### a. Etanercept (soluble TNF receptor)

Steensma らは 22 例の原発性骨髄線維症患者に、抗 TNF レセプター抗体である etanercept を週 2 回、25 mg づつ最長 24 週にわたって投与した<sup>15)</sup>。副作用は軽微であり、1 例には汎血球減少が生じたが可逆的であった。評価可能な 20 症例中 12 例(60%)で自覚症状の改善を認め、4 例(20%)では、血球

減少の改善や脾腫の縮小などの効果を認めている。しかし、骨髄の線維化の程度には影響を与えていなかった。

#### b. Anagrelide

本態性血小板増多症の治療薬として使用されている anagrelide は、巨核球の増殖に影響を与えないが、その成熟を阻害する。そこで、anagrelide が原発性骨髄線維症患者の巨核球に作用し、巨核球からの TGF- $\beta$  や PDGF などの骨髄線維化を生じさせるサイトカインの産生を抑制することが期待され、20 例の原発性骨髄線維症患者に、0.5-3mg/日の anagrelide が投与された<sup>16)</sup>。骨髄の巨核球の数は治療開始 6 ヶ月には増加しており、巨核球の左方移動が認められた。巨核球が発現している TGF- $\beta$  や PDGF を組織染色したところ、治療による変化は認められず、また平均 2 年間の投与をうけた 17 例において臨床所見の改善は認められず、anagrelide は原発性骨髄線維症には無効であった。

#### c. Suramin

*In vitro* で TGF- $\beta$  の活性を阻害する suramin が 4 例の患者に投与された<sup>17)</sup>。トラフ血中濃度が 100  $\mu$ g/mL 以上、ピーク値が 300  $\mu$ g/mL 以下になるように、5-10 日間の連続投与を 5 週おきに繰り返された。6 ヶ月間の投与が予定されたが、副作用のため、2 例は 4 サイクル、1 例は 3 サイクル、1 例は 1 サイクルのみの投与がされた。不可逆性の難聴や腎不全、貧血、好中球減少などの副作用の他に、全例で脾腫の増大が認め、それにともなる疼痛や血球減少のため 3 例は摘脾をうけた。臨床的な効果は認められていない。

#### d. Pirfenidone

PDGF、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  などの作用を阻害する抗線維化薬である pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone) が 28 例の原発性骨髄線維症患者に投与された<sup>18)</sup>。13 例は病期進行のため服薬が中止され、12 例の患者が 1 年間の服薬を完了した。12 例中貧血、脾腫の改善は 1 例のみに認められ、臨床上的有用性は少ないと考えられる。

### (3) シグナル伝達阻害物質

慢性骨髄性白血病に伴った 2 次性の骨髄線維化が、チロシンキナーゼ阻害薬である STI571 (imatinib) の投与により、CML の改善とともに骨髄の線維化も改善することが報告され<sup>19)</sup>、また imatinib は PDGF のキナーゼ活性も阻害することから、23 例の原発性骨髄線維症患者に 400 mg の imatinib を投与する第 2 相臨床試験が行われた<sup>20)</sup>。16 例(70%)では、好中球減少、血小板増多、筋肉痛、下痢などの副作用のため減量または中止された。3 ヶ月以上投与をうけた 11 例(48%)の解析では、2 例で脾腫に若干の改善を認めたものの、貧血の改善は認められていない。また STI 投与により血小板数が 50%以上に増加した 11 例(48%)では、その全例で治療前の血小板数は 10 万/ $\mu$ L 以上であり、血小板減少症に対しての有効性も認められなかった。

### (4) 脾臓摘出、放射線照射

脾腫にともなる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うけた<sup>21)</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。放射線照射をうけた 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。

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>22)</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。

### (5) 造血幹細胞移植術

#### a. 自己末梢血幹細胞移植

Hb 10g/dL 未満、血小板 10 万/ $\mu$ L 未満、白血球 4,000/ $\mu$ L 未満または脾腫に伴う症状を有する原発性骨髄線維症 27 症例(平均 59 歳、45-75 歳)に対し、薬剤の投与なし(2 例)、G-CSF 単独投与(17 例)、anthracycline、cytarabine 投与後に G-CSF を投与して(8 例)、自己末梢血幹細胞が採取された<sup>23)</sup>。原発性骨髄線維症患者末梢血の CD34 陽性細胞は増加しており、動員しなくても 2 例では末梢血

骨髓線維症診療の参照ガイド

幹細胞の採取が可能であった。平均  $11.6 \times 10^6/\text{kg}$  の CD34 陽性細胞が採取できた。この 27 症例中 21 例が、busulfan (16mg/kg) による前治療後に自己末梢血幹細胞移植を受けた。好中球、血小板の生着は平均 21 日でみられたが、5 例では好中球または血小板の回復が遅延したためにバックアップの末梢血幹細胞の輸注を要した。移植後、6 例が死亡しており、このうち 3 例は原発性骨髓線維症の悪化のためであった。移植前貧血を呈した 17 例中 10 例で貧血の改善を認めた。移植前の血小板数が  $10 \text{ 万}/\mu\text{L}$  未満であった 8 症例中 4 例で、血小板数は  $10 \text{ 万}/\mu\text{L}$  以上となった。症状を有する脾腫は 10 例中 7 例で改善を認め、平均観察期間 390 日における移植後 2 年の全生存率は 61% であった。

b. 同種造血幹細胞移植 (表 10)

骨髓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>24)</sup>。1979 年から 1997 年の間に骨髓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  $47 \pm 8\%$ 、Event-free 生存率は  $39 \pm 7\%$  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。

このように原発性骨髓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、その後 2003-4 年には通常の骨髓破壊的前治療後に同種骨髓移植をおこなった成績が 4 つ報告されている<sup>25-28)</sup>。このうち、56 例と最も症例数が多い Fred Hutchinson Cancer Center からの報告では<sup>25)</sup>、年齢は中央値 43 歳 (10-66 歳) であり、HLA 一致血縁者間移植が 31 例、HLA 不一致血縁者間移植 5 例、HLA 一致非血縁者間移植が 14 例、HLA 不一致非血縁者間移植が 6 例であった。前治療は、ブスルファン/エンドキサンが 44 例と大多数を占め、GVHD 予防は 55 例中 50 例でサイクロスポリン+メソトレキセートで行われている。生着は 56 例中 53 例で確認されている。移植後 100 日以内に 8 例、100 日以降 3 年以内に 12 例が死亡している。移植後 36 例が生存しており (中央値 2.8 年)、3 年生存率は 58% である。移植後の骨髓の線維化は、49 例中 30 例で消失しており、最も早い例では移植後 12 ヶ月の時点で線維化が消失していた。

本邦における骨髓線維症に対する同種移植後の予後に関しては、特発性造血班で全国調査中である。途中解析の結果では、22 例 (年齢中央値 49 歳; 39-62 歳) の骨髓線維症に対する同種移植の 2 年生存率 81% である。骨髓の線維化は、評価可能な 16 例中 10 名で消失、1 例で減少、5 例では造血は回復しているにも関わらず残存していた。

表 10. 原発性骨髓線維症に対する造血幹細胞移植

	報告年 (文献)	症例数 (n)	年齢中央値 (範囲)	移植前治療	血縁/ 非血縁	HLA一致/ 不一致	GVHD予防	生着 不全	aGVHD II 以上	cGVHD extensive	TRM (1 yr)	観察期間 中央値(月)	DFS	OS
骨髓 破壊的 前治 療後 の移 植	1999 (24)	55	42 (4-53)	TBI 35 BU 17	52/3	52/3	CSP 47例	2%	25%	29%	27%	36ヶ月	39%	47%
	2003 (25)	56	43 (10-66)	BU/CY 44例 BU/TBI 7例 CY/TBI 5例	36/24	45/11	MTX, CSP 50例 MMF+CSP 3例 MTX+FK506 2例 MTX 1例	5%	68%	52%	14% (100日) 36% (3年)	33.6ヶ月		58% (3年)
	2003 (26)	25	49 (46-50)	CY/TBI 23例 BU/CY 2例	15/10	23/2	MTX+CSP	9%	52%	35%	48.30%	35ヶ月		41% (2年)
	2004 (27)	5	52 (46-58)	BU/Flu 2例 BU/CY 1例 CY/VP16 TBI 1例 Flu/Mel/ATG 1例	3/2	5/0	FK506+MTX	0%	60%	NA	49%	29ヶ月		60%
	2004 (28)	20	45 (22-57)	CY/TBI 16例	16/4	16/4	T細胞除去 1例 MTX+CSP 18例 CSP + Mycophenolate 1例	10%	15% (III 以上)	30%	25% (100日)	13ヶ月		39% (3年)
ミ ニ 移 植	2002 (29)	3	51 (44-58)	Flu/BU/ATG	2/1	3/0	MTX+CSP	0	0	0	0	15ヶ月	100	100%
	2002 (30)	4	56 (48-58)	Flu/Mel	4/0		MTX+FK506	0	0	0	0	13ヶ月	100%	100%
	2003 (31)	20	54 (27-68)	TBI/Flu 5例 Flu/Mel 1例 Thiotepa/CY 8例 Thiotepa/Flu 1例	19/1	19/1			40%		0% (100日)	18ヶ月		90%

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>25)</sup>。また、20 例の骨髄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 III 以上の骨髄線維化、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>28)</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 年にかけて骨髄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>26)</sup>。

以上述べたように、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が、骨髄線維症の本邦での平均生存期間は約 10 年と比較的長いこと、保存的治療を含む移植以外の治療法を選択した場合予後が不良な症例では、移植治療を行っても予後不良であることを考えると、どのような症例に、いつ移植を行うかが最大の問題となる。骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植時の問題点の一つとして、移植関連死亡の高さがあげられる。そこで、治療関連毒性がより少ないミニ移植の有効性が検討された。

#### c. 骨髄非破壊的幹細胞移植 (ミニ移植) (表 10)

骨髄線維症に対する、比較的大規模な、観察期間が十分にあるミニ移植の成績は現在のところ報告されていない。しかし表 2 に示すように、観察期間中央値 13 ヶ月や 15 ヶ月という短期間の成績では総生存率 100% であり、治療関連毒性が低いことが注目される<sup>29, 30)</sup>。Rondelli らは 2003 年の ASH で、Hb < 10 g/dL, WBC < 4,000 or > 30,000/μL の骨髄線維症患者 20 例 (年齢中央値 54 歳; 27-68 歳) に対する骨髄非破壊的移植の成績を発表した (ASH abstract #695, 2003)<sup>31)</sup>。HLA 一致血縁者間移植が 18 例、HLA 一致非血縁者間移植 1 例、HLA 1 座不一致血縁者間移植 1 例であった。9 例は赤血球輸血依存性、3 例は血小板輸血依存性であった。移植後 100 日の時点での移植関連死亡は 0% であり、観察期間 18 ヶ月で 20 例中 18 例が生存しており、骨髄の線維化も改善していた。長期予後の成績は不明であるが、骨髄線維症に対してもミニ移植は移植関連死亡が少なく、将来の検討に期待がもてる結果である。

#### 参考文献

1. Okamura T, Kinukawa N, Niho Y, et al. Primary chronic myelofibrosis: clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients. *Int J Hematol* 73: 194-198, 2001
2. 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: 684-690, 1998
3. Laszlo J. Myeloproliferative disorders (MPD): myelofibrosis, myelosclerosis, extramedullary hematopoiesis, undifferentiated MPD, and hemorrhagic thrombocytopenia. *Semin Hematol* 12: 409-432, 1975
4. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V, et al. Clinicopathological diagnosis and differential criteria of thrombocythemia in various myeloproliferative disorders by histopathology, histochemistry and immunostaining from bone marrow biopsies. *Leuk Lymphoma* 33: 207-218, 1999
5. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 17: 2954-2970, 1999
6. 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: 1013-1018, 1996
7. Cervantes F, Hernandez-Boluda JC, Alvarez A, et al. Danazol treatment of idiopathic



- myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica* 85: 595-599, 2000
8. Centenara E, Guarnone R, Ippoliti G, et al. Cyclosporin-A in severe refractory anemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: a preliminary report. *Haematologica* 83: 622-626, 1998
  9. Petti MC, Latagliata R, Spadea T, et al. Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 116: 576-581, 2002
  10. Tefferi A, Silverstein MN, Li CY. 2-Chlorodeoxyadenosine treatment after splenectomy in patients who have myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 99: 352-357, 1997
  11. Tefferi A, Elliot MA, Yoon SY, et al. Clinical and bone marrow effects of interferon alfa therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 97: 1896, 2001
  12. Shimoda K, Harada M. 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. *Annual Review 血液* 2005: ( in press)
  13. 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: 2534-2541, 2003
  14. 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: 424-431, 2004
  15. Steensma DP, Mesa RA, Li CY, et al. Etanercept, a soluble tumor necrosis factor receptor, palliates constitutional symptoms in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of a pilot study. *Blood* 99: 2252-2254, 2002
  16. Yoon SY, Li CY, Mesa RA, et al. Bone marrow effects of anagrelide therapy in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 106: 682-688, 1999
  17. Tefferi A, Silverstein MN, Plumhoff EA, et al. Suramin toxicity and efficacy in agnogenic myeloid metaplasia. *J Natl Cancer Inst* 85: 1520-1522, 1993
  18. Mesa RA, Tefferi A, Elliott MA, et al. A phase II trial of pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone), a novel anti-fibrosing agent, in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 114: 111-113, 2001
  19. Beham-Schmid C, Apfelbeck U, Sill H, et al. Treatment of chronic myelogenous leukemia with the tyrosine kinase inhibitor STI571 results in marked regression of bone marrow fibrosis. *Blood* 99: 381-383, 2002
  20. Tefferi A, Mesa RA, Gray LA, et al. Phase 2 trial of imatinib mesylate in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 99: 3854-3856, 2002
  21. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, et al. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 103: 505-511, 1998
  22. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, et al. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 95: 2226-2233, 2000
  23. Anderson JE, Tefferi A, Craig F, et al. Myeloablation and autologous peripheral blood stem cell rescue results in hematologic and clinical responses in patients with myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Blood* 98: 586-593, 2001
  24. 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: 2831-2838, 1999
  25. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 102: 3912-3918, 2003
  26. 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
  27. Mittal P, Saliba RM, Giralt SA, et al. Allogeneic transplantation: a therapeutic option for myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and Philadelphia-negative/BCR-ABL-negative chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 33: 1005-1009, 2004
  28. Ditschkowski M, Beelen DW, Trenscher R, et al. Outcome of allogeneic stem cell

- transplantation in patients with myelofibrosis. Bone Marrow Transplant 34: 807-813, 2004
29. Hessling J, Kroger N, Werner M, et al. Dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 119: 769-772, 2002
  30. Devine SM, Hoffman R, Verma A, et al. Allogeneic blood cell transplantation following reduced-intensity conditioning is effective therapy for older patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 99: 2255-2258, 2002
  31. Rondelli D, Barosi G, Bacigalupo A, et al. Non-Myeloablative allogeneic HSCT in high risk patients with myelofibrosis. Blood 102: 199a, 2003

---

---

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  
平成14年度～平成16年度  
総合研究報告書

発行 平成17年3月31日

発行者 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  
主任研究者 小峰 光博

事務局 ☎227-8501 横浜市青葉区藤が丘1-30  
昭和大学藤が丘病院 内科血液  
☎ 045-971-1151 (内線 6336)  
Fax 045-973-8833

印刷 城南印刷工業(株)  
☎143-0024 東京都大田区中央8-5-1  
☎ 03-3752-3391

---

---