

骨髓線維症診療の参照ガイド 令和1年改訂版（第5版）

骨髓線維症の診断基準と診療の参照ガイド
改訂版作成のためのワーキンググループ

（責任者）

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

（メンバー：R1年度改訂分）

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
桐戸 敬太	山梨大学医学部血液・腫瘍内科 教授
竹中 克斗	愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科 教授
幣 光太郎	宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 助教
沼田 晃彦	九州大学医学部血液・腫瘍・心血管内科 助教

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者 三谷絹子

令和2年（2020年）2月

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

(1) 末梢血

(2) 肝脾腫

(3) 骨髄穿刺・生検

(4) 染色体検査

(5) ドライバー遺伝子変異

(6) その他の遺伝子変異

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

(1) Lille 分類

(2) IPSS

(3) DIPSS/DIPSS-plus

- (4) 移行期／超高リスク群
- (5) 染色体異常
- (6) 分子生物学的リスク
- (7) わが国の症例における予後予測モデルの適応
- (8) 二次性骨髄線維症における予後予測モデル

6. 治療

1) 治療方針

2) 治療の実際

- (1) 無症候性の低リスク・中間-1 リスク群の治療
- (2) 骨髄線維症に伴う全身症状に対する治療
- (3) 貧血に対する治療
- (4) 脾腫に伴う腹部症状・圧迫症状に対する治療
- (5) JAK2 阻害薬
- (6) IMiDs (適応外)

3) 同種造血幹細胞移植

- (1) 移植適応・移植時期
- (2) 同種移植における予後因子
- (3) 骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の治療成績
- (4) ドナー選択
- (5) 移植前治療
- (6) 生着不全に対する移植前のマネージメント
- (7) 移植前の JAK2 阻害薬による治療

4) 特殊な状況での治療

- (1) 妊娠合併
- (2) 急性白血病への移行例の治療

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[1]。

二次性骨髄線維症は種々の疾患に続発するが、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄異形成症候群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 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班（研究代表者 溝口秀昭、小峰光博、小澤敬也、黒川峰夫、荒井俊也、三谷絹子）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2015年の17年間に、780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。米国における疫学研究では、原発性骨髄線維症の推定発症数は、年間人口10万人あたり0.3人と報告されており[2]、これをわが国の人口（1.27億人、2016年）に外挿すると、おおよそ年間新規患者発生数は、380人と推定される。日本血液学会統計調査委員会による血液疾患症例登録では、年間150例前後の原発性骨髄線維症新規発症例が登録されており、2017年の登録数は、223例であった。

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2:1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、前線維化期では吸引可能な場合もあるが、進行すると、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。また、診断に際しては、二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 40 %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約 20%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約 10 %に認める。

(3) 出血症状

紫斑、歯肉出血などの出血傾向を約 1 %に認める。

(4) 体重減少、発熱、盗汗

これらの全身症状を約 10%に認める。

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 未満の貧血は約 70%に見られる。

血小板数異常：血小板数 10 万/ μ L 未満は約 30 %に見られる。一方、およそ 15%の症例では 50 万/ μ L 以上と上昇している。

末梢血塗抹標本検査：赤芽球を約 70%に、巨大血小板を約 40%に、涙滴状赤血球を約 70%に認めている。約 60%の症例で、末梢血の芽球が 1%以上認められる。

(2) 肝脾腫

脾腫を 75%に、肝腫大を 20%に認める。

(3) 骨髓穿刺・生検

骨髓穿刺は骨髓液が得られる場合もあるが、dry tap であることがほとんどであり、生検も同時に行う必要がある。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髓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、骨髓が 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。わが国で発症した原発性骨髓線維症のうち、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[3]。del(20q)(11q13)、del(13q)(12q22)、trisomy 8 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。骨髓線維症にみられる染色体異常は、真性赤血球増加症や本態性血小板血症に続発する二次性の骨髓線維症や骨髓異形成症候群においてもみられることから、原発性骨髓線維症の発症と直接関係するとは考え難く、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髓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。原発性骨髓線維症で白血病への移行リスクが高いとされる i(17q)、del(7q)、del(5q)、11q23 異常、inv(3)、del(12p)、trisomy 8、複雑核型の頻度は、わが国では、併せておおよそ 3 %である[4]。

(5) ドライバー遺伝子変異

骨髓増殖性腫瘍の分子病態は長らく不明であったが、2005 年に多くの症例において、JAK2V617F 変異が発見され、骨髓増殖性腫瘍の分子病態の解明が急速に進んだ。さらに、JAK2 Exon12 変異、MPLW515 変異、CALR 変異が発見され、BCR-ABL 陰性骨髓増殖性腫瘍のほぼ 90%の症例で、いずれかの遺伝子変

異がドライバー遺伝子変異として病態形成に関わっていることが明らかとなった。骨髓増殖性腫瘍では、上述のドライバー遺伝子変異の他にも、エピゲノム制御分子や RNA スプライシング分子の変異も数多く見出されており、これら遺伝子変異の検索は、診断や予後予測に必須の検査項目となりつつある。主な遺伝子変異の頻度を表 1 に示す[5, 6]。

a) JAK2 変異

原発性骨髓線維症の約半数の症例に、JAK2 cDNA の 1849 番目の塩基がグアニン (G) からチミン (T) への変異が認められる[7-10]。この変異により、JAK2 の 617 番目のアミノ酸は、バリン (V) からフェニルアラニン (F) 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、サイトカイン非存在下でも、JAK-STAT シグナルが活性化され、細胞増殖が亢進し、真性赤血球増加症や、本態性血小板血症、原発性骨髓線維症を含む骨髓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。なお、JAK2V617F 変異は、原発性骨髓線維症以外に真性赤血球増加症の 95 %以上、本態性血小板血症の約半数にみられる。JAK2V617F 変異を持たない真性赤血球増加症(全体の5%未満)の大多数の症例にみられる JAK2 Exon12 の変異は、原発性骨髓線維症では報告されていない[11]。

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、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[12]。わが国における検討でも、JAK2V617F 変異を有する原発性骨髓線維症患者は、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[13]。

b) MPL 変異

原発性骨髓線維症の 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[14, 15]。*MPL* の変異は、本態性血小板血症の 3-4 %にも出現する。*MPL* に変異が生じると、サイトカイン刺激がなくても、*TPO* レセプターが活性化され、*JAK2* 変異と同様に、*JAK-STAT* シグナルが恒常的に活性化され、骨髓増殖性腫瘍の病態形成に寄与している。

c) *CALR*(calreticulin)変異

前述のように、真性赤血球増加症においては、ほぼ全例で *JAK2* 変異が認められるが、本態性血小板血症や原発性骨髓線維症では、*JAK2* 変異は約半数に認められる程度にすぎず、それ以外の遺伝子変異については、長らく不明であった。2013 年に *CALR* 変異が発見されたことによって、本態性血小板血症、原発性骨髓線維症の約 90%で、*JAK2*、*MPL*、*CALR* のいずれかの遺伝子変異が認められることが判明した[16, 17]。*CALR* 変異は、原発性骨髓線維症の 35%で認められ、*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、多数の変異タイプがみられるが、いずれも、第 9 エクソンのごく限局された領域に短い塩基が挿入あるいは欠失することで生じるフレームシフト変異で、大きく分けて、タイプ 1 (52 塩基欠失) とその類似変異 (全体の 65%)、タイプ 2 (5 塩基挿入) とその類似変異 (32%)、その他 (3%) に分けられる[18]。これらの変異は、いずれも同じ変異 C 末端を生じる。*CALR* 変異陽性症例と、*JAK2* 変異陽性症例を比較すると、*JAK2* 変異症例では、高齢発症、白血球高値、ヘモグロビン値高値など、若干の臨床所見に差が見られ、原発性骨髓線維症では、*CALR* 変異症例の方がやや予後が良好とする報告もある[19-21]。*CALR* 変異は多様であるものの、いずれの変異も共通のフレームシフトを生じ、C 末端の KDEL 配列を欠く新たな C 末端が生じる。*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が[16, 17]、その変異の骨髓増殖性腫瘍発症機序における役割について解析がすすめられてきた。マイクロアレイによる遺伝子発現解析から、*CALR* 変異においても、*JAK-STAT* シグナルの活性化が病態の中心であることが報告されていたが[22]、最近の報告では、*CALR* の変異部位が *MPL* の細胞外ドメインに結合し、恒常的な *JAK-STAT* シグナルの活性化を生じて、巨核球系の細胞増殖が誘導されるこ

とが示されている[23-25]。また、真性赤血球増加症 で *CALR* 変異がみられないのは、EPO レセプターを活性化できないことから説明可能である。

(6) その他の遺伝子変異

a) *ASXL1*

原発性骨髄線維症 11 例中 3 例に *ASXL1* の変異が報告された[26]。*ASXL1* はポリコムグループに属する遺伝子である。*ASXL1* の変異は、原発性骨髄線維症の約 30%、真性赤血球増加症の 7%、本態性血小板血症の 2%にみられる[27, 28]。

b) *EZH2*

原発性骨髄線維症 30 例中 4 例(13%)に、*EZH2* の変異を認める報告がされている[29]。*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)のコンポーネントで、H3 におけるリジン残基のメチルトランスフェラーゼとして機能している[30, 31]。*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%にも認める。

c) *SF3B1*, *SRSF2*

SF3B1, *SRSF2* は、RNA スプライシングにかかわるタンパク質をコードする遺伝子である。*SF3B1* 変異は、本態性血小板血症で<3%、*SRSF2* は、本態性血小板血症で<2%、骨髄線維症の 10-15%で変異が報告されている[6]。*SRSF2* 変異は、骨髄線維症において全生存、無白血病生存の予後不良因子となっている[32]。

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、 α 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[33]。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。骨髄線維症では 4%程度と検出頻度は低いものの[34]、予後不良と相関することが報告されている[32]。

e) *TET2*

原発性骨髄線維症の 17%に *TET2* 変異を認める[35, 36]。*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[37, 38]。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、真性赤血球増加症の 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%にみられる。

f) *DNMT3A*

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。*DNMT3A* 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[39]。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、比較的高い[40]。

g) *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%[41]にみられる *C-CBL* の変異は、原発性骨髄線維症の 6%の症例に認める[42]。*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ともに、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[43]。

h) *SH2B3 (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[44, 45]。

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り、「前線維化期」と呼ばれる。進行すると、骨髓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「線維化期」となり、末梢血への骨髓芽球、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、原発性骨髓線維症の診断の契機となる。骨髓線維症の診断に必要な検査を表 1 に挙げる。

「前線維化期」の骨髓では、細網線維やコラーゲン線維の増生を伴わないが、骨髓は過形成であり、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、骨髓への細網線維、コラーゲン線維の沈着、骨硬化が生じる「線維化期」となり、原発性骨髓線維症のほとんどの患者は、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。髄外造血により、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。しばしば巨脾となる。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、巣状に造血が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。

WHO の診断基準を表 3、表 4 に示す[46]。これまでは、WHO 分類第 4 版(WHO 分類 2008)による診断基準が広く用いられてきたが、2016 年 5 月に第 4 版改訂版(WHO 分類 2017) が発表された[47, 48]。WHO 分類 2008 からの大きな変更点としては、原発性骨髓線維症では、前線維化期と線維化期(overt)に分けて独立した診断基準が記載された。今回の改訂では、骨髓増殖性腫瘍のすべての診断基準で共通し

て、骨髓生検による病理所見が診断の大基準に明記され、骨髓生検の診断における重要性が強調されている。骨髓線維化についても、細網線維と膠原線維に関して小修正が加えられ、MF-0 から MF-3 までの 4 段階で評価するグレード分類が記載されている(表 5)。

WHO 分類 2017 診断基準では、前線維化期原発性骨髓線維症も線維化期原発性骨髓線維症も、それぞれ大項目 3 つすべてと、小項目を 1 つ以上満たしたときに診断する。大項目 1 で、巨核球の増殖と異形成、および骨髓の線維化を評価し、大項目 2 で、他の骨髓系腫瘍の WHO 分類の診断基準を満たさないことを確認し、大項目 3 で、遺伝子変異もしくはクローナルマーカーの存在、それらがみられないときには反応性の骨髓線維化を除外すること、となっている。

WHO 分類 2008 からの変更点としては、大項目 1 は、WHO 分類 2008 の「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、骨髓細胞成分の増加を伴う」といった記載から、前線維化期骨髓線維症では、「グレード 1 をこえる細網線維の増生は伴わない。年齢に比して骨髓の細胞数の増加を認める」、線維化期骨髓線維症では、「細網線維もしくはコラーゲン線維の増生（グレード 2, 3）を伴う」といった、より具体的な記載に改定されている。一方、前線維化期骨髓線維症との鑑別が問題となる本態性血小板血症については、WHO 分類 2017 では、大項目 2 で、「細網線維の軽度の増加（グレード 1）は極めてまれである」との記載が加えられた。この 2 つは、予後が異なるため、慎重に鑑別することが必要である[49]。本態性血小板血症では、巨核球の形態については、過剰に分葉した核を有する大型の成熟巨核球の増加が、大項目 2 に記載されているが、原発性骨髓線維症については、診断基準に巨核球の形態についての記載はないが、一般的には、“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巨核球の集簇がよくみられる。大項目 2 には、変更点はない。大項目 3 では、WHO 分類 2008 では、「*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」といった記載であったが、WHO 分類 2017 では、新たに *CALR* の遺伝子変異が追記され、*JAK2*、*MPL*、*CALR* に遺伝子変

異を認めない場合は、他の頻度の高い遺伝子変異（*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*）を証明するか、反応性骨髄線維化を来す疾患を除外する、といったように遺伝子名が具体的に記載された。小項目では WHO 分類 2008 の基準に記載された貧血、血清 LDH の上昇、触知可能な脾腫、白赤芽球症に加えて、WHO 分類 2017 では白血球増加が加わり、このうち 1 つ以上を 2 回連続して認めること（前線維化期原発性骨髄線維症では、白赤芽球症を除く）が必要とされている。

2) 鑑別診断

骨髄の線維化は、炎症や他の疾患に伴い反応性に生じることがあり、これらを総称して二次性骨髄線維症とよぶ。わが国での二次性骨髄線維症の基礎疾患の頻度は、1. 本態性血小板血症 30%, 2. 骨髄異形成症候群 27%, 3. 真性赤血球増加症 21%, 4. 悪性リンパ腫 5%, 5. 急性骨髄性白血病 5%の順であり、PMF と同様 MPN に分類される真性赤血球増加症、本態性血小板血症が約半数を占める[50]。頻度は稀なものの、有毛細胞性白血病、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。

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、反応性の骨髄線維化（二次性の骨髄線維症）と、原発性骨髄線維症や真性赤血球増加症・本態性血小板血症から移行した骨髄線維症との鑑別に有用である。一方、*JAK2*、*CALR*、*MPL* いずれのドライバー変異を認めない triple negative の患者も約 15%程度存在する。この場合は、より慎重に反応性の骨髄線維化を除外することが重要である。

5. 予後

1) 予後

わが国の疫学データとしては、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策

研究事業特発性造血障害に関する調査研究班で、日本血液学会認定施設を対象に、原発性骨髄線維症の前向きの実態調査を行っており、1999-2015年の間に新規発症 782 例が登録されている。最新の解析では、観察期間の中央値 2.5 年で、3 年生存率 59%、生存期間中央値は 4.0 年であった（図 2）[4]、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[51]の平均生存期間 42 ヶ月とほぼ同等な予後である。わが国での主な死因は、感染症、急性白血病への移行、出血、急性白血病への移行以外の原疾患の増悪、などである（表 6）。

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、患者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根治的治療法ではあるものの、治療関連死亡率も高く、個々の患者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、個々の患者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 7 に示す。

(1) 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[52]。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、白血球増加または減少、末梢血芽球の増加、男性、血小板低値が予後不良因子であった。Hb 10 g/dL 未満、白血球数 4,000/ μ L 未満または 30,000/ μ L 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。

(2) 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[53]。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/ μ 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。

(3) DIPSS/DIPSS-plus

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、ハザード比に基づい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[54]。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の出現に伴って、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/ μ L 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-, del(12p), inv(3), or 11q23 再構成]）、輸血依存（骨髓線維症に関連し、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 DIPSS-plus が提唱された[55]。DIPSS-plus 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。

(4) 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/ μ L 未満、末梢血あるいは骨髓の芽球 10%以上、17 番染色体異常の 3 つが抽出されている[56]。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 3 つ（芽球> 9%、白血球数 $\geq$ 4 万/ μ L、

予後不良染色体)の中から2つ以上を有する、が抽出されており、これらの因子のうち、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[57]。

(5) 染色体異常

わが国における検討では、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[3]。ただし、del(13q)とdel(20q)以外の染色体異常がある場合は、正常核型の症例やdel(13q)あるいはdel(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[56]。わが国の患者の検討では、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。前述のように、わが国での調査では検出頻度は低いが、i(17q)、del(7q)、del(5q)、11q23異常、inv(3)、del(12p)、trisomy 8、複雑核型は白血病への移行リスクが高いとされる。

(6) 分子生物学的リスク

前述のように、原発性骨髄線維症では、ドライバー変異によって若干の臨床所見に差が見られ、*CALR* 変異陽性例が、貧血や白血球増加、血小板減少が見られる頻度が相対的に低く、比較的予後良好であることが示されている[19-21]。*CALR* には、タイプ1変異とタイプ2変異が見られるが、タイプ2は*JAK2* 変異陽性例とほぼ同様の臨床像を呈し、タイプ1よりもやや予後不良であることが示されている[58]。一方で、原発性骨髄線維症のうち、約15%は*JAK2*、*CALR*、*MPL* いずれのドライバー変異も認めないtriple negative 症例であるが、このような症例も、白血病への移行率が高く、臨床的に予後不良であることが報告されている[21]。

JAK2、*MPL*、*CALR* 以外の遺伝子変異では、*ASXL1* 変異は、ドライバー変異やDIPSS-plusスコアとは独立して予後不良であることが報告されている[59]。また、Vannucchiらの解析によると、*ASXL1*、*EZH2*、*SRSF2*、*IDH1/2* のいずれかの変異が存在すると、生存率の低下がみられ、これらのいずれかの変異が存在する症例をhigh molecular risk (HMR)と定義している[32]。その後の解析

では、これらの変異の数も予後に相関し、2 つ以上の変異が存在する場合、生存期間が特に不良であることが示されている[60]。このような遺伝子変異情報を元に、リスク因子として、臨床所見に加えて、*CALR* タイプ 1 変異がないこと、*HMR* 変異いずれかの存在、2 つ以上の *HMR* 変異の存在を加えた MIPSS70 (Mutation-enhanced international prognostic score system) スコアシステム[61]、これに染色体異常の情報を加えた MIPSS70-plus システムが提唱された[62]。従来のスコアシステムでは低リスク群と判定されていた症例にも、遺伝子変異情報からみると、生命予後不良群が少なからずみられることが明らかにされ、特に同種造血幹細胞移植適応年齢では、移植適応を判断する際に、遺伝子変異情報が必須となってくる可能性が示されている。また、より染色体異常の情報を重視し、リスク因子は、染色体異常と *CALR* タイプ 1 変異がないこと、*ASXL1*、*SRSF2*、*U2AF1Q157* 変異いずれかの存在のみで、臨床所見を含まないスコアシステム GIPSS (genetically inspired prognostic scoring system for PMF) も提唱されている[63]。このような経緯から、ELN(European Leukemia Net) 2018に基づく治療指針では、*CARL* 変異タイプ、*ASXL1*、*SRSF2* 変異の検索は一部の研究機関では通常診療での測定となりつつあり、とくに、中間-1 リスク群で移植適応を検討する場合、*ASXL1* 変異の検索は推奨、と記載されている[64]。

(7) わが国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 2015 年までに前向きに経過観察しているわが国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。DIPSS-plus 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、現時点でわが国において診断時の予後予測には、DIPSS-plus が最も適応すると思われる(表 8、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

はわが国の症例にもよく合致し、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)。

(8) 二次性骨髄線維症における予後予測モデル

真性赤血球増加症や本態性血小板血症から移行した二次性骨髄線維症では、発症時期や診断時期が症例によって大きく異なるため、これらの症例に対して原発性骨髄線維症の予後予測モデルがそのまま適応できるかどうかについては、現時点では明らかなエビデンスに乏しい。海外からの報告では、原発性骨髄線維症と二次性骨髄線維症で、予後に明らかな差はないものの、二次性骨髄線維症では、DIPSS で予後の層別化は困難であったことが示されている[65]。特発性造血障害班では、わが国における二次性骨髄線維症についても調査を行っている。中間的な解析では、本態性血小板血症から移行した二次性骨髄線維症は、DIPSS-plus などの原発性骨髄線維症の予後予測モデルを用いて層別可能であるが、真性赤血球増加症から移行した二次性骨髄線維症は層別困難である。Hb<10g/dL、血小板<10 万/ μ L、白血球>3 万/ μ L が、真性赤血球増加症から移行した二次性骨髄線維症の予後因子として報告されており、これらを用いた予後予測モデルが提唱されているが[66]、わが国の症例では予後不良群の抽出が困難であった。最近では、二次性骨髄線維症診断時の年齢、Hb<11g/dL、血小板<15 万/ μ L、末梢血芽球 $\geq$ 3%、CALR 変異がない、持続する症状、をリスク因子とした MYSEC (Myelofibrosis SECondary to PV and ET)-PM (Prognostic Risk Model Calculator) 予後モデルが提唱され、広く使用されている[67] (表9)。今後、わが国の二次性骨髄線維症に関しても適用できるかどうか、症例数や観察期間を延長しての解析が必要である。

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。

現状では、表 7 に示す DIPSS-plus リスク分類を用いて、個々の症例のリスク評価を行い、治療方針を決定する(図 6)[68]。図 6 に示す治療指針は、日本血液学会造血器腫瘍ガイドライン 2018 年版の治療アルゴリズムと内容は同一である。また、WHO 分類第 4 版の改訂に伴って、ELN (European Leukemia Net) から 2011 年に発表されていた MPN 治療指針も改訂されているので参照されたい[64]。

DIPSS-plus リスク分類で、低リスク群、中間-1 リスク群では、無症状の場合、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。貧血や、脾腫による圧迫症状・腹部症状、あるいは、倦怠感や体重減少、発熱、盗汗などの全身症状がある、あるいは経過中に出現してきた場合には、それぞれの症状に応じて、後述の治療を検討する。経過観察中に移行期・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[68-76]。

DIPSS-plus 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。年齢、臓器予備能や合併症を考慮して、骨髓破壊的前治療あるいは骨髓非破壊的前治療による移植を考慮する。移植適応がない場合は症状に応じての治療の選択、あるいは JAK2 阻害薬、新規治療の臨床試験への参加を検討する。

2) 治療の実際

(1) 無症候性の低リスク・中間-1 リスク群の治療

上記のリスク分類で、低リスク・中間-1 リスク群に該当し、骨髓線維症による症状に乏しい症例や、以下の臨床所見のない症例 (Hb <10 g/dL、脾腫 > 左肋骨弓下 10 cm、白血球数 > 25,000 / μ L、血小板数 > 100 万 / μ L)では、経過観察が望ましい。白血球増加や血小板増加に対して細胞減少療法が必

要な場合は、ハイドロキシウレアが推奨される。

(2) 骨髄線維症に伴う全身症状に対する治療

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 を著しく低下させる。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。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[77-79]。低用量のステロイドやハイ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。ルキシソリニチニブは骨髄線維症に伴う全身症状の改善効果を有している。ルキシソリニチニブについては、後述する。

(3) 貧血に対する治療

原発性骨髄線維症に伴う貧血に対しては、赤血球輸血、プレドニゾロン(0.5-1.0mg/kg/日)や蛋白同化ホルモンが用いられる。プレドニゾロンでは、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[80]。蛋白同化ホルモンは、海外ではダナゾール(ボンゾール) 600 mg/日が頻用される（わが国では適応外[薬事承認されていない効能・効果]）[81]。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。わが国では酢酸メテノロン（プリモボラン）が用いられることが多い（適応外）[82]。酢酸メテノロン投与 39 例（投与量 10-30mg/日、中央値 20mg/日）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ことが報告されている。ただし、前立腺疾患や肝障害がある場合は使用を避ける。また、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(後述)[70, 71, 83]（適応外）。脾腫がなく、輸血依存でない貧血に対しては、エリスロポエチン製剤の有効性を示す報告もある(適応外)[71]。

(4) 脾腫に伴う腹部症状・圧迫症状に対する治療

中間-2 リスク・高リスク群における脾腫に対する治療としては、ルキソリニチニブが、第一選択となっている[64, 77, 84]。中間-1 リスク群でも、脾腫による圧迫症状や、それに伴う摂食不良があれば、ルキソリニチニブが選択される。一方、それ以外の中間-1 リスク群や低リスク群で脾腫に対する治療を要する場合は、一次治療としては、ハイドロキシウレアが推奨される（適応外）。また、ハイドロキシウレアに抵抗性もしくは不耐容の場合は、ルキソリニチニブが二次治療として推奨される。以前行われた脾腫に対する治療としての摘脾や放射線照射の役割は小さくなっている。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（わが国では適応外）[85, 86]。

ルキソリニチニブによる治療に関しては、次項で述べる。

ハイドロキシウレアの治療開始量は 1000mg/日が目安となる（わが国では適応外）。約 40%の患者で脾サイズの縮小が得られる[87, 88]。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[71]。ハイドロキシウレアは、白血球や血小板の増加コントロールにも用いられる。

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、1-5Gy 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[49, 71]。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報告がある[89]。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%に脾臓容積の減少が認められ、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が生じた。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、肝脾外の髄外造血による胸腹水貯留、肺高血圧、リンパ節腫大、脊髄周囲の浸潤による神経圧迫症状、上下肢の疼痛などの症状緩和に対しても、1 Gy までの線量を 10 分割といった低用量放射線治療は、有効である[72, 80]。特発性造血障害班による 14 例の脾照射例の解析では、1 コースあたり中央値 5Gy(8 分割)の照射がされている。93%に脾臓容積の縮小、86%に脾腫に伴う症状の改善がみられているが、効果の持続はそれぞれ中央値で 2.2 ヶ月、2.5 ヶ月と一過性である。血小板減少、好中球減少、赤血球輸血量増加がそれぞれ 57%、50%、64%に生じており、重篤な感染症が 36%に生じている[90]。

摘脾に関しては、薬物療法に抵抗性の脾腫、特に症状を有する、あるいは増大傾向を示す脾腫に対しては、現在でも、摘脾は治療選択肢として残る[91]。ただし、摘脾後に血栓症などの合併症や、周術期死亡が少なくないことに注意すべきである[49]。Mayo クリニックで 20 年間に行われた 223 例の報告がある[91]。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%)に対して摘脾が行われている。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%の症例で効果を認めたが、血小板減少症の改善は 1 例も認めなかった。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を認めている。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 / μ L 以下にしておくなどの対処が必要である[49]。

(5) JAK2 阻害薬

原発性骨髄線維症の約半数に JAK2 の遺伝子変異が存在し[7-10]、いずれのドライバー変異でも、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、原発性骨髄線維症に対する JAK2 阻害薬の開発が進めら

れた。

現在開発されている JAK2 阻害薬は、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 阻害薬により発熱、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 阻害薬は 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 などのドライバー変異以外に *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。

現在、骨髓線維症に対し保険承認されている JAK2 阻害剤はルキシソリチニブであり、一般的には、予後予測分類で中間-2 リスク以上の症例、及び脾腫・全身症状を有する低・中間-1 リスクの症例に関しても有用性が示唆されている。[77, 84]。わが国でも臨床第Ⅱ相試験を終えて[92]、2014 年 9 月に認可され、実地臨床で使用されるに至っている。

a. ルキシソリチニブ

原発性骨髓線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症に続発する骨髓線維症の 153 例が第Ⅰ/Ⅱ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[93]。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 阻害薬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 アリルの割合(allele burden)は、1 年で平均 11%、2 年で 18%の低下が認められている。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。引き続いて第Ⅲ相試験が、米国(COMFORT-1 試験)と欧州(COMFORT-2 試験)で施行され、第 I/Ⅱ 相試験の結果を裏付ける結果が報告された[77, 84]。対象はいずれも、原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、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 例がルキシソリニチニブ群とプラセボ群に割付、COMFORT-2 では、219 例がルキシソリニチニブ群と最善の治療(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)で脾臓容積が 35%以上減少した患者の割合、副次的エンドポイントは、脾臓容積減少の持続、全身症状の改善、全生存などであった。COMFORT-1 では、ルキシソリニチニブ群では 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、ルキシソリニチニブ群 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ルキシソリニチニブ群 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、ルキソリニチニブ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ルキソリニチニブ群で多く認められている。

わが国においても、アジア国際共同第Ⅱ相試験として、ルキソリニチニブの効果が検証され、治療開始 24 週時点での評価で脾臓容積の改善と自覚症状の改善効果が確認されている[92]。

その後、COMFORT-1、2 いずれも観察期間中央値が 2 年時点での追加報告がなされている。COMFORT-1 では、155 例のルキソリニチニブ群のうち 100 例が治療継続中であり、96 週時点での脾臓容積減少率は 34.9%、QOL と全生存率の改善($p=0.03$)も維持されていた[78, 94]。欧州で行われた COMFORT-2 では、ルキソリニチニブ群では 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[84]。COMOFORT-1 同様に、ルキソリニチニブ群では、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[79]。

その後、いずれの試験もフォローアップ 3 年後の経過が報告されており、脾臓容積減少、QOL 改善は維持されており、生存率の改善も認められている[95, 96]。しかし、いずれの試験においても、コントロール群からルキソリニチニブ群へのクロスオーバーが認められており、フォローアップ 3 年時点で、いずれの試験もコントロール群は全例ルキソリニチニブ群へクロスオーバーしていた。したがって、最初に割り付けられた群での比較である *intension-to-treat* 解析をすると、ルキソリニチニブ群の生存率改善効果が過小評価される。このため、最近になり、両試験を併せて、コントロール群のクロスオーバー分を統計的に補正して、ルキソリニチニブの生存率の改善効果を検証した結果が報告された[97]。観察期間 144 週時点の総生存率は、ルキソリニチニブ群 78%、最初にコ

ントロールに割り付けられた intension-to-treat コントロール群 61%、クロスオーバー補正コントロール群 31%と、ルキシソリニチニブ群は、コントロール群と比較して、それぞれ、ハザード比 0.65、0.29 と、有意な生存率改善が証明された。その際に、治療開始時の脾サイズ、ルキシソリニチニブ治療開始後の脾の縮小率が、生存率と相関することが同時に示されている。主な有害事象は、貧血と血小板減少である。グレード 3、4 の血球減少は、治療開始後 6 ヶ月以内（特に最初の 2-3 ヶ月）に出現することがほとんどで、その後の長期フォローアップでは、新たなグレード 3 以上の血球減少の頻度は低下する。このため、原疾患の進行により血球が減少している症例では、赤血球輸血を要したり血小板数によって投与の中断が必要となったりする場合がある[95, 96, 98, 99]。COMFORT-1、2 試験では、血小板数が 10 万/ μ L 以上の症例が組み込まれ、血小板数により 15mgBID もしくは 20mgBID で開始されているが、多くの症例で用量調節を要し、最終的には 10mg $\sim$ 15mgBID で投与されている症例が多い[95]。一方、JUMP 試験では、血小板数が 5 万 $\sim$ 10 万/ μ L の症例も登録されており、それらの症例では、5mgBID で開始となっているが、その後の平均投与量は、10mg BID まで増量されている症例が多い[98]。至適投与量は明らかではないが、COMFORT-1 による用量調整後の最終投与量による脾臓容積と症状スコアの変化を解析した報告では、自覚症状の改善は 10mgBID 以上では用量依存性はないが、脾臓容積の改善効果には用量に依存している[100]。ルキシソリニチニブ治療開始後の脾の縮小率が生存率と相関することから、生存率の改善のためには有害事象に注意しながら、できるだけ用量は高くすることが望ましいと思われる。また、JAK2 阻害薬の投与を急激に中断すると、全身症状が強くなる場合があるため、中止の際は、数日 $\sim$ 10 日程度かけて減量し、症状によって 20-30mg/日程度のプレドニゾロンを併用するなど、注意が必要である。また、ルキシソリニチニブは、T 細胞機能を抑制することから、投与中は、結核などを含めた日和見感染症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、带状疱疹、尿路感染などに注意を要する。現在までの臨床試験の報告では、ルキシソリニチニブの投与では変異 JAK2 陽性細胞の割合や骨髓線維化の著明な改善は見られていない。こ

れはルキシソリニチニブの治療効果の主体が、腫瘍クローンを減少させることではないことを示している。JAK2 阻害薬のみで、骨髓線維症の治療を目指すことは困難であるが、これまで対症療法が主体であった骨髓線維症症例に、新たな治療選択肢をもたらした。移植適応のない中～高リスク骨髓線維症症例では、これまでは、対症療法など支持療法が治療の中心であったが、ルキシソリニチニブでは、脾腫による圧迫症状や全身症状の改善だけでなく、生存率の改善も期待できるため、第1選択薬の1つとなった[73, 75]。一方、低リスク骨髓線維症でも症状を有する場合も、治療選択肢として考慮される。

一方、同種造血幹細胞移植適応症例でも、移植前に JAK2 阻害薬を使用すると、JAK2 阻害薬により脾腫と全身症状の改善が見られるため、これまで摘脾を要するような巨脾を有する症例で、JAK2 阻害薬が代替治療となる可能性や、脾の縮小により、移植後の造血回復がより早くなる可能性などの利点が考えられる。また、移植前の全身状態の改善から、移植関連死亡の低下や炎症性サイトカインの抑制による移植片対宿主病 (GVHD) の減少や生着不全の減少も期待できる可能性があるが、投与量や投与期間など検討すべき点が多い[101]。一方、感染症の頻度の増加も懸念される。臨床経験が限られるため、現時点では臨床試験に限って使用すべきであると考えられる。

(6) IMiDs (適応外)

免疫調整薬と総称されるサリドマイドとその誘導体も、原発性骨髓線維症に伴う血球減少に有効である。サリドマイドと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[102]。また、サリドマイドに比べ TNF- α の抑制作用が約 10 倍強力なレナリドマイドでも、貧血、血小板減少症、脾腫の改善が報告されている[103]。

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、サリドマイドは原発性骨髓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った。[104]。貧血に関しては 12 %の、血小板減少に関しては 36%の効果を認

めており、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%あり、継続投与が可能な症例は半数強にすぎない。その後の臨床試験により、少量サリドマイド治療の安全性と有効性が報告された(Marchetti, Barosi et al. 2004)。しかし、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[105-107]。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。

b. レナリドマイド

原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症・本態性血小板血症から線維症に移行した症例に対するレナリドマイド単剤の第Ⅱ相試験の結果が、Mayo クリニックと MD アンダーソンがんセンターから報告されている[103]。2 施設からの成績をまとめると、貧血の改善は 22%に、脾腫の改善は 33%に、血小板数の増加は 50%に認められている。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。

レナリドマイドとステロイドの併用療法第Ⅱ相試験の結果は、MD アンダーソンがんセンターから、貧血と脾腫の改善が報告されている[108]。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Ⅱ相試験(E4903)では、10mg/日のレナリドマイドと低用量のプレドニゾロンが使用された。貧血の改善は 19%に、脾腫の改善は 10%に認めているが、グレード 3 以上の血液毒性は 88%に認めている[109]。

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髄異形成症候群では del(5q)が効果予測因子であり[110]、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、原発性骨髄線維症においても、5q 欠失を有する症例に推奨される[70, 71, 83]。

c. ポマリドマイド

上記 2 剤より強い効力を発揮し、かつ神経毒性や鎮静などの毒性が少ないポマリドマイドが開発され、輸血依存性の骨髄線維症患者を対象に第 III 相試験が行われたが、プラセボと比較して輸血依存からの離脱率に有意差を認めなかったため、臨床開発は中止された[111]。

3) 同種造血幹細胞移植

(1) 移植適応・移植時期

骨髄線維症と同じく骨髄増殖性腫瘍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[112]。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 3 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 個以下の場合の移植後の 3 年生存率は 67%であるのに対し、2 個以上の場合には 16%と低下している[113]。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[114]。以上のように、臨床経過によるリスクを評価し、DIPSS や DIPSS-plus で中間-2 リスク以上となった場合、あるいは、低・中間-1 リスク群でも、予後不良染色体など白血病への移行の高リスク群、経過観察中に上述の移行期・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、特に若年者の場合は造血幹細胞移植を考慮すべきである[69-72, 115]。これを支持する報告として、後方視的解析であるが 65 歳未満の原発性骨髄線維症 438 例の解析において、DIPSS リスク別に同種造血幹細胞移植を受けた症例と、移植以外の治療を受けた症例の相対死亡リスクを比較すると、低・中間-1 リスク群では同種造血幹細胞移植によるベネフィット認められないが、中間-2 リスク以上では認められている[116]。

2015 年に発表された EBMT/ELN 国際ワーキンググループによるコンセンサスレポートでは、原発性骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の対象症例は、70 歳未満の中間-2 リスク群、高リスク群、65 歳未満の中間-1 リスク群では、輸血依存、末梢血芽球>1%、予後不良染色体、triple negative の症例、ASXL1 変異陽性など白血病への移行高リスク群が挙げられている（表 10）[101]。最近では、多くの遺伝子変異が同定され、これらの遺伝子変異情報と予後との相関も明らかにされつつある。従来の予後予測システムの予後因子の臨床所見に加えて、前述のように MIPSS70 (Mutation-enhanced international prognostic score system) スコアシステム[61]、これに染色体異常の情報を加えた MIPSS70-plus システム[62]、染色体異常と遺伝子変異のみで、臨床所見を含まないスコアシステム GIPSS (genetically inspired prognostic scoring system for PMF) [63] も提唱されている。従来のスコアシステムでは低リスク群と判定されていた症例にも、遺伝子変異情報からみると、生命予後不良群が少なからずみられることが明らかにされ、同種造血幹細胞移植適応を判断する際には、遺伝子変異情報を含めた検討が必要であることが示されている。ELN2018 に基づく治療指針でも、CALR 変異タイプ、SRSF2 変異、そして特に中間-1 リスクでは ASXL1 変異の検索を推奨すると記載されている[64]。

移植時年齢については、症例数は少ないが、米国から 60-78 歳の原発性・二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 年全生存率 45%、3 年無増悪生存率 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、上述のように同種移植は治療の選択肢になり得ることを示唆している[117]。わが国で

の原発性骨髄線維症の診断時年齢の中央値は 66 歳、約 1/3 の症例は 70 歳以上であり、EBMT/ELN のコンセンサスレポート[101]でも、移植適応年齢の上限は 70 歳未満とされており、HCT-CI スコアや併存合併症などを含めての検討が必要である。

(2) 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、DIPSS-plus 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[118]。また、ドイツのグループからも、76 例の解析で、5 年全生存率は、DIPSS-plus 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[119]。また、BMT/ELN 国際ワーキンググループによるコンセンサスレポートでは、赤血球輸血>20 単位、脾腫>左肋骨弓下 22cm、HLA 一致同胞以外のドナー、Performance status>2、HCT-CI スコア>3 をリスク因子として挙げている[101]。

(3) 骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の治療成績

骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の主な治療成績を表 11 に示す。これらの報告から、同種造血幹細胞移植は原発性/二次性骨髄線維症の治癒的治療となり得ることは明らかである。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、骨髄の線維化も生着に伴って半数以上の症例で消失がみられるとされている。しかし、骨髄線維症に対する骨髄破壊的前処置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、全生存率は 50-60%にとどまっている。また比較的高齢者に発症することから、骨髄破壊的前処置の適応になりにくい症例も多く、最近では、治療関連毒性がより少ない骨髄非破壊的前処置後の移植の報告が多い[120]。

骨髄線維症に対する同種移植のまとまった初期の成績としては、1999 年の EBMT、Fred Hutchinson がんセンター を含む国際共同研究による報告が挙げ

られる[121]。1979年から1997年の間に骨髓線維症に対して同種移植が行われた55例（年齢中央値は42歳）で、うち49例がHLA一致血縁者間移植であった。移植前処置は、TBIを含むレジメンが35例、ブズルファンを含むレジメンが17例で、GVHD予防は、47例がシクロスポリン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%)で生着が認められている。移植後の予測5年生存率は47%、無イベント生存率は39%、再発は13例(24%)で、移植1年以内の移植関連死亡は27%であった。骨髓線維症においても、速やかな生着が得られ、約半数で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、骨髓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大規模な成績としては、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の報告が挙げられる[122]。1989年から2002年までに施行された289例が解析され、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ている。移植前治療は、20-30%で骨髓非破壊的前処置が選択されている。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年での再発率は、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、移植前の摘脾と生着不全や生着までの期間には差はみられていない。骨髓非破壊的前処置では、移植後1年の治療関連死亡率15%、3年無病生存率39%で、骨髓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年の治療関連死亡率49%、3年無病生存率17%と低い傾向がみられている。

わが国からは、村田らが日本造血細胞移植学会一元化登録事業データ (TRUMP)を用いた解析結果を報告している。原発性骨髄線維症に対する初回移植成績としては、ドナーソース別に5年生存率は、血縁骨髄 63%、血縁末梢血 43%、非血縁骨髄 41%、臍帯血 (2年生存率) 36%となっている。多変量解析では、ドナーソースは移植後生存に有意な因子としては抽出されず、PS>2 が予後不良因子として抽出されている。骨髄非破壊的移植が全体の76%を占めるが、骨髄破壊的移植と非再発死亡、全生存に差はみられていない[123]。その後、村田らは、TRUMP データを更新し、1993年から2016年に施行された骨髄線維症 224 例の解析結果を報告している[124]。幹細胞ソースは、血縁骨髄 10%、血縁末梢血 21%、非血縁骨髄 41%、臍帯血 13%、その他 15%であった。急性 GVHD、慢性 GVHD の頻度に幹細胞ソースで差はなく、再発率も1年で11-17%、4年で13-24%であり、こちらも幹細胞ソースで差は見られなかった。ドナーソース別に4年生存率は、血縁骨髄 46%、血縁末梢血 48%、非血縁骨髄 27%、臍帯血 48%となっている。

以上のように、骨髄の線維化があっても生着が得られ、約 30-50%に長期生存が得られる。一方、生着不全は2-25%にみられている[125, 126]。生着不全に関わる因子として、移植前の抗胸腺免疫グロブリン (ATG) の使用、非血縁者間移植などを挙げている報告もあるが、現在までのところ生着不全のリスク因子は明らかではない。また、骨髄線維症ではおそらく移植前の原疾患による浸潤のため、移植後の肝障害、とくに肝類洞症候群のリスクが高いとされている。

(4) ドナー選択

HLA 一致同胞が得られる症例は、全体の25%程度であり、多くは非血縁ドナーからの移植となる。非血縁者間移植でも、HLA 一致同胞間移植と同等の成績が得られるとする報告もみられるが、CIBMTR や、MPN-Research Consortium からの報告でもみられるように、移植後の治療関連死亡は、HLA 一致同胞間移植と比較して、非血縁間移植の方が治療関連死亡のリスクが高いとする報告が多い[127, 128]。また、EBMT からの報告では、HLA 完全一致ドナーと不一致ドナーでは、移植後非再発死亡は12%対38%と不一致ドナーで高

くなる[125]。フルダラビン、メルファランに、非血縁者間移植では ATG を加えた骨髓非破壊的前治療による前向き試験（MPD-RC101）でも、非血縁者間移植では、生着不全が多く、生存率も低いなど、HLA 一致血縁ドナー以外からの移植成績が低いとする報告が多い[129]。

わが国での成績では、村田らの日本造血細胞移植学会一元化登録事業データ（TRUMP）データを用いた最新の解析では、移植後非再発死亡のリスク因子として、移植前の頻回輸血、臍帯血移植などが抽出されており、臍帯血移植後の主な死因として感染症が多いことが報告されている。ただし、全死亡のリスク因子としては、幹細胞ソースは抽出されておらず、HLA 一致血縁ドナーが得られない場合は、非再発死亡の増加はみられるものの、HLA 一致非血縁ドナー、臍帯血は選択枝になると結論されている[123, 124]。HLA 半合致移植の報告もみられるが[130]、現時点では、エビデンスは少なく、他のドナーソースと比較した報告はみられていない。

(5) 移植前治療

骨髓線維症は比較的高齢者に発症することから、移植関連死亡率が高いことが問題となり、治療関連毒性がより少ない骨髓非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植が試みられてきた。骨髓破壊的前処置と非破壊的前処置を比較した前向き試験は存在しないが、後方視的解析では両者に移植成績の差はみられていない[127, 131-133]。患者年齢層が高齢に偏るため、多くの症例では骨髓非破壊的前処置が選択されている。若年者での比較が望ましいが、骨髓線維症の発症頻度を考慮すると臨床試験での比較は困難と思われる。したがって現状では、臨床試験でない場合は、骨髓非破壊的前処置による移植は 50 歳以上の症例に限るべきであろう。

骨髓線維症に対する骨髓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。European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)による多施設共同第Ⅱ相試験では、骨髓線維症 103 例（原発性 63 例、二次性 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）、ATG の前治療による移植成績が報

告されている[125]。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 年の非再発死亡率は 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%に骨髓の線維化が消失もしくはほぼ消失していた。また、Myeloproliferative Disorder Research Consortium (MPD-RC) 101 は、フルダラビン、メルファラン、ウサギ ATG による骨髓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、骨髓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[115]。

骨髓線維症に対する同種造血幹細胞移植の前向き試験は限られているため、至適な移植前処置は明らかではない。骨髓非破壊的前処置では、フルダラビン／ブズルファンもしくは、フルダラビン／メルファランが主に用いられているが、その至適投与量や、これらに追加する ATG や全身放射線照射の要否・投与量（線量）など、まだまだ検討すべき課題が多い。

わが国の TRUMP データでの解析では、骨髓線維症に対する移植のうち、骨髓非破壊的前治療が、全体の約半数を占めるが、骨髓破壊的前治療と、非再発死亡、全生存に差はみられていない[123, 124]。

このように、骨髓非破壊的前治療は、治療関連毒性がより少なくなることが期待できるが、骨髓破壊的前治療と比較して、生着不全がやや多くなるとする報告や[127]、必ずしも非再発死亡の低下が得られていないなど、骨髓線維症に対する骨髓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。骨髓破壊的・非破壊的前治療のいずれにおいても、最適なレジメンは明らかではなく、EBMT/ELN ワーキンググループによるコンセンサスレポートでも、推奨治療は記載されていない[101]。骨髓線維症に対する移植数を考慮すると、今後も大規模な比較試験が実施される可能性は低く、小規模な前向き試験や後方視的メタ解析などによる知見を積み重ねていく必要があると思われる。

(6) 生着不全に対する移植前のマネージメント

上述のように、骨髓線維症に対する同種造血幹細胞移植では、生着不全は、2-25%にみられている[125, 126, 129]。生着不全に関わる因子として、骨髓線維化、脾腫、移植前の輸血依存、炎症性サイトカイン、移植前の ATG の使用、非血縁移植などが挙げられている。また、移植後 30 日時点の脾腫(左肋骨弓下 >10cm)の残存も生着不全のリスク因子として報告されている[134]。同種造血幹細胞移植前に摘脾や、脾腫の縮小を期待して放射線照射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。最近では、脾腫に対して JAK2 阻害薬が用いられることが多く、移植前マネージメントにおける摘脾や脾照射の役割は小さくなりつつある。JAK2 阻害薬を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[115, 135]。

a. 摘脾

移植前の摘脾については、最近の CIBMTR からの報告では、移植後生存の改善はみられていない[122]。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[125]。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。移植前の摘脾は移植後の造血回復が早いことが示されているが、摘脾は周術期の合併症、死亡率が高いため、個々の症例での判断が必要であるが、海外の多くのガイドラインでは推奨されていない。治療抵抗性の脾腫に対して摘脾は選択枝になり得るが、症例毎に判断が必要である[122, 136, 137]。

b. 脾照射

移植前の脾照射は、EBMT/ELN ワーキンググループによるコンセンサスレポートでは、感染や出血などの合併症がしばしばみられ、移植時期遅延の原因となるため推奨しないとされている[101]。

(7) 移植前の JAK2 阻害薬による治療

同種造血幹細胞移植前のルキシソリニチニブの投与についても、後方視的解析が報告され、また、前向き試験の結果も報告されつつある[120]。ルキシソリニチ

ニブ投与によって期待されることは、全身状態の改善による非再発死亡の減少、脾腫の縮小による生着不全の減少、炎症性サイトカイン抑制による生着不全および GVHD リスクの減少が挙げられる。一方、懸念される有害事象としてはルキソリニチニブ投与終了時の離脱症候群、造血回復の遅延、感染症リスクの増大、移植片対白血病効果（GVL）効果の減少等が挙げられる[101, 138, 139]。その後、JAK2 阻害薬の投与を受けた後に初回同種造血幹細胞移植を施行された 100 名の後方視的解析で、ルキソリニチニブの急激な中止や移植前処置開始まで 6 日以上空いた場合に discontinuation syndrome のリスクが高くなることが明らかにされ[140]、ルキソリニチニブの中止時期に注意すれば、移植前も比較的安全に使用できる可能性が示された。これまでの知見をもとに、EBMT/ELN ワーキンググループコンセンサスレポートでは、移植前の JAK2 阻害薬による治療介入について、症状を有する脾腫や全身症状を有する患者において、その使用が検討されるが、少なくとも移植後 2 ヶ月前に開始し、最大耐用量で継続し、中止後のリバウンドを避けるために、移植前治療 5～7 日前から減量を開始し、移植前治療前日に中止することと、記載されている[101]。最近、MPD-RC114 試験による前向き試験が報告されている。MPD-RC114 試験は、移植前にルキソリニチニブを最大耐用量で 2 ヶ月投与し、4 日間で減量して移植前治療を開始するシングルアームの試験で、生着不全は 16%、非再発死亡は 28%、急性 GVHD は 64%、慢性 GVHD は 76%であった。この投与法・減量法では、移植前治療に安全にルキソリニチニブを組み込むことができることが示された[141]。その後、ドイツのグループが、159 例の骨髓線維症に対する骨髓非破壊的前治療による移植成績の後方視的解析結果を報告しているが、そのうち 29% で移植前にルキソリニチニブが投与されており、投与量の中央値は 30mg/日で、投与期間の中央値は 4.9 ヶ月であった。ルキソリニチニブ投与群と非投与群の比較では、急性・慢性 GVHD の頻度、非再発死亡、再発率、全生存に差はみられておらず、移植前のルキソリニチニブは移植後成績に負の影響はなかったが、逆に、GVHD の発症頻度の低下や非再発死亡の低下もみられていない[142]。

また、Shanavasらの後方視的解析では移植前に JAK2 阻害薬を使用した場合、

DIPSS スコア、ドナータイプとともに JAK2 阻害薬に対する反応性が予後因子となることが示されている。JAK2 阻害薬で臨床的に改善が見られている群では、全生存、非再発死亡、再発率はいずれも、JAK2 阻害薬使用中に白血病へ移行した群よりもよく、移植時期を考慮する際に参考となる所見である[140]。

以上のことから、ルキソリニチニブによって全身症状の改善、腫瘍量の減量が期待できるものの、移植前にルキソリニチニブを使用することによって、移植後成績が向上するかどうかについてはエビデンスが得られていない。また、上述のように、移植前にルキソリニチニブが奏効している時期の方が移植成績がよいこと[140]、ルキソリニチニブの投与継続率が3年で50%程度であること[143]などを考慮して、移植前の JAK2 阻害薬治療の要否、投与開始後の移植時期の判断をすることが求められる[120, 144]。

4) 特殊な状況での治療

(1) 妊娠合併

発症年齢の中央値が66歳であることから、妊娠合併は極めてまれで、報告もほとんど見られない。骨髄増殖性腫瘍を合併した妊娠では、血栓症、胎児発育不全、流産のリスクが高いことが報告されている[145-147]。妊娠中は、血栓症の予防など、本態性血小板血症のガイドラインに沿った対応が推奨される[69]。骨髄増殖性腫瘍における合併妊娠に対する対応については、NCCN (National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン、ELN(European Leukemia Net)ガイドライン[49]、ESMO(European Society for Medical Oncology)ガイドライン[76]に記載されているほか、多くの総説でも述べられているが[146-149]、いずれも、少数例の観察研究や後方視的検討に基づいたものであり、エビデンスレベルは高くはないことに留意する必要がある。

(2) 急性白血病への移行例の治療

骨髄線維症から急性転化して急性白血病へ移行した場合の予後は極めて厳しく、生存期間は6ヶ月未満である場合がほとんどである[150]。移植適応年齢であれば、同種造血幹細胞移植を考慮する[69]。少数例ではあるが、急性骨髄性白血病に準じた寛解導入療法により、慢性期が得られた時点で、

速やかに同種造血幹細胞移植を施行することにより、長期寛解の報告がある[151]。腫瘍量が多い時点での移植は、再発リスクが極めて高い。姑息的な治療としては、単剤で、アザシチジンが一定の奏効を示したとの報告があるが[152]、少数例の報告で、エビデンスには乏しい。最近報告された骨髓線維症移行期および急性転化例に対しルキシソリニチニブと decitabine（わが国では適応外）との併用臨床第Ⅰ相試験では、生存期間中央値は 7.9 ヶ月といった成績が得られており[153]、現在、臨床第Ⅱ相試験が実施されている。

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・*CALR* 変異・*MPL* 変異（末梢血好中球を用いておこなう）
-

表 2. 骨髄増殖性腫瘍でみられる主な遺伝子変異の頻度

遺伝子の機能	遺伝子	染色体	変異のタイプ	頻度		
				PV	ET	PMF
造血サイトカインのシグナル伝達	JAK2	9p24	JAK2V617F JAK2 exon12	95% 3%	50- 60%	50-60%
	MPL	1p34	MPLW515L/K/A/R MPLS505N other missense mutations		2-3%	3-5%
	CALR	19p13	Indel exon 9		20- 25%	25-30%
その他のシグナル伝達	LNK	12q24	Missense (loss of function) deletion		1%	2%
	CBL	11q23;3	Missense (loss of function)			4%
	NRAS	1p13.2	Missense (activation)			rare
	NF1	17q11	Missense deletion			rare
	FLT3	13q12	FLT3-ITD	<3%		
DNA メチル化	TET2	4q24	Missense, nonsense deletion	10-20%		
	DNMT3A	2p23	Missense, hotspot	5-10%		
	IDH1	2q33.3	Missense, hotspot			1-3%
	IDH2	15q26.1	Missense, hotspot			1-3%
ヒストン修飾	EZH2	7q35-36	Missense, indel			5-10%
	ASXL1	20q11	Nonsense/indel	1-3%	1-3%	25%
転写因子	TP53	17p13.1	Nonsense/indel	<5%		
	CUX1	7q22	Deletion 7p	<3%		
	IKZF1	7p12.2	Deletion 7p, indel	<3%		
	ETV6	12p13	Nonsense/indel	<3%		
	RUNX1	21q22.3	Nonsense/missencse/indel	<3%		
RNA スプライシング	SRSF2	17q25.1	Missense, hotspot		<2%	10-15%
	SF3B1	2q33.1	Missense		<3%	
	U2AF1	21q22.3	Missense			10-15%

文献より[6]改変引用

表 3. WHO 分類 2008 による原発性骨髄線維症の診断基準

大項目	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。） 2. CML、PV、MDS や他の骨髄系腫瘍の診断基準を満たさない。 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、反応性的変化ではないこと。
小項目	1. 末梢血に赤芽球、骨髄芽球が出現 2. 血清 LDH の増加 3. 貧血 4. 触知可能な脾腫

大項目 3 つすべてと小項目を 2 つ満たす。

表 4-1. WHO 分類 2017 による前線維化期原発性骨髄線維症の診断基準

大項目	1. 巨核球の増殖と異形成が存在するが、グレード 1 をこえる細網線維の増生は伴わない。年齢に比して骨髄の細胞数の増加を認め、顆粒球系細胞の増殖としばしば赤芽球系細胞の減少を伴う。 2. BCR-ABL 陽性 CML、PV、ET、MDS や他の骨髄性腫瘍の WHO 基準をみたさない。 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、反応性の骨髄細網線維増生の所見がないこと。
小項目	下記のいずれかを 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$\geq 11,000/\mu\text{L}$ c. 触知可能な脾腫がある d. 血清 LDH の上昇

大項目 3 つすべてと小項目を 1 つ以上満たす。

注：JAK2、CALR、MPL いずれの遺伝子変異も認めない場合には、他の頻度の高い遺伝子変異（ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1）の検索が診断の助けとなる。

注：反応性（二次性）の軽度細網線維増加（グレード 1）を生じる病態としては、感染症、自己免疫疾患、慢性炎症、有毛細胞性白血病や他のリンパ系腫瘍、癌の転移、中毒による骨髄障害が挙げられる。

表 4-2. WHO 分類 2017 による線維化期原発性骨髄線維症の診断基準

大項目	1. 巨核球の増加と異形成が認められる。通常は、細網線維もしくはコラーゲン線維の増生（グレード 2, 3）を伴う。 2. BCR-ABL 陽性 CML、PV、ET、MDS や他の骨髄性腫瘍の WHO 基準をみたさない。 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、反応性の骨髄細網線維増生の所見がないこと。
小項目	下記のいずれかを 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 $\geq 11,000/\mu\text{L}$ c. 触知可能な脾腫がある d. 血清 LDH の上昇 e. 白赤芽球症

大項目 3 つすべてと小項目を 1 つ以上満たす。

注：JAK2、CALR、MPL いずれの遺伝子変異も認めない場合には、他の頻度の高い遺伝子変異（ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1）の検索が診断の助けとなる。

注：反応性（二次性）の軽度細網線維増加（グレード 1）を生じる病態としては、感染症、自己免疫疾患、慢性炎症、有毛細胞性白血病や他のリンパ系腫瘍、癌の転移、中毒による骨髄障害が挙げられる。

表 5. WHO 分類 2017 による骨髓線維化のグレード分類

MF-0	交差像のない散在性の線状の細網線維。正常骨髓に相当する。
MF-1	細網線維の粗なネットワークが見られ、多くの交差像が、特に血管周囲にみられる
MF-2	細網線維が高度な交差像を伴って、びまん性かつ高密度に増加、ときに局所の膠原線維に矛盾しない太い線維束や、局所性の骨硬化像がみられる
MF-3	細網線維が高度な交差像と膠原線維として矛盾しない太い線維の粗い束を伴って、びまん性かつ高密度に増加、通常、骨硬化像を伴う

表 6. 特発性造血障害班全国調査によるわが国の原発性骨髄線維症の主な死因

死因	症例数 (%)
感染症	108 (25%)
急性白血病への移行	98 (23%)
出血 (脳・消化管)	45 (10%)
原疾患の増悪	33 (8%)
心不全	24 (6%)
その他の悪性腫瘍	15 (3%)
肝不全	12 (3%)
多臓器不全	11 (2%)
脳梗塞	5 (1%)
呼吸不全	5 (1%)
その他	14 (3%)

表 7. 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		✓
持続する症状 ^{★1}	1	1	2	✓
Hb<10g/dL	1	2	2	✓
WBC>25,000/ μ L	1	1	1	✓
末梢血芽球 $\geq$ 1%	1	1	2	✓
血小板<10 万				1
赤血球輸血依存 ^{★2}				1
予後不良染色体 ^{★3}				1

★1 10%以上の体重減少、発熱、盗汗

★2 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

★3 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 再構成]

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

*DIPSS-plus : DIPSS 中間-1 リスク 1 点、中間-2 リスク 2 点、高リスク 3 点として、これに上記の血小板数、赤血球輸血依存、予後不良染色体の点数を加えて、スコア合計を算出する。

Prognostic Model Risk Calculator

https://qxmd.com/calculate/calculator_315/dipss-plus-score-for-prognosis-in-myelofibrosis

表 8．国際予後スコアリングシステムのわが国の症例への適用

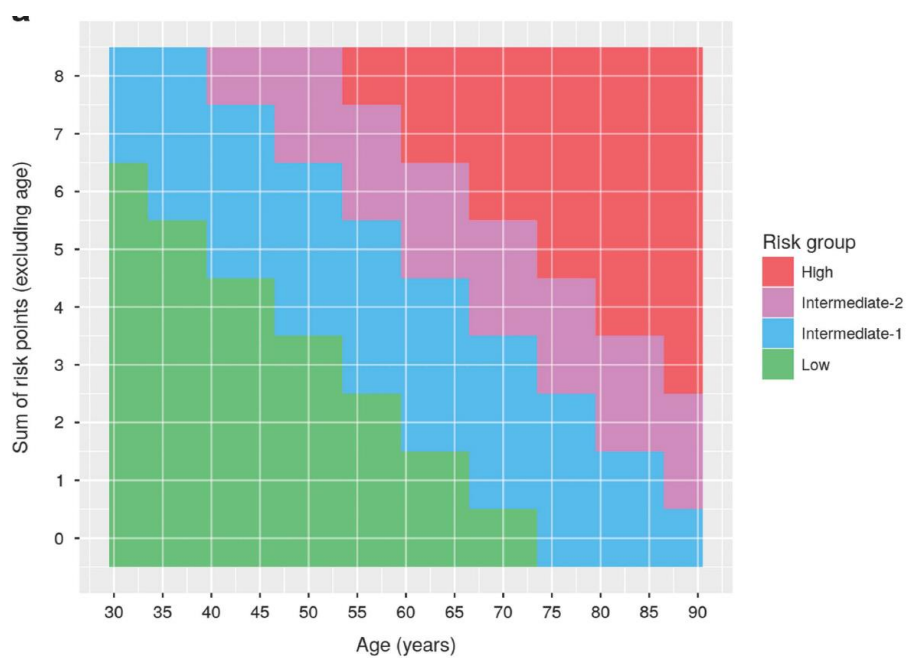
リスク群	IPSS		DIPSS		DIPSS-plus	
	原報	日本	原報	日本	原報	日本
低リスク	11.3	18.6	到達せず	18.6	15.4	18.6
中間-1 リスク	7.9	5.5	14.2	4.3	6.5	10.7
中間-2 リスク	4.0	3.2	4	3.0	2.9	3.7
高リスク	2.3	2.4	1.5	2.9	1.3	2.2

生存期間中央値(年)(診断時より)

文献[4]より引用

表 9. 二次性骨髄線維症の予後予測モデル (MYSEC)

リスク因子	点数
SMF 診断時の年齢	下記表参照
Hb < 11 g/dL	2
血小板 < 15 万 / μ L	1
末梢血芽球 $\geq$ 3 %	2
<i>CALR</i> 遺伝子変異がない	2
持続する症状	1



Prognostic Model Risk Calculator

<http://www.mysec-pm.eu>

文献[67]より改変引用

表 10. 原発性骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の対象症例

70 歳未満の中間-2 リスク群、高リスク群
65 歳未満の中間-1 リスク群については
輸血依存
末梢血芽球>2%
予後不良染色体
Triple negative
ASXL1 変異陽性

EBMT/ELN 国際ワーキンググループによるコンセンサスレポートより[101]

表 11. 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	文 献
Guardiola (1999)	55	42 (4-53)	MAC 55	49/6	9%	27% (1 yr)	47% (5 yrs)	[121]
Patriarca (2008)	100	49 (21-68)	MAC 48 RIC 52	82/18	12%	43% (3 yrs)	42% (3 yrs)	[127]
Kroger (2009)	103	55 (32-68)	RIC 103	33/70	2%	16% (1yr)	67% (5yrs)	[125]
Ballen (2010)	289	47 (18-73)	MAC 229 RIC 60	188/101	Sib 9% URD 20%	Sib18% URD 35% (100 days)	Sib 37% URD 30% (5yrs)	[122]
Robin (2011)	147	53 (20-68)	MAC 46 RIC 101	86/61	10%	39% (4 yrs)	39% (4 yrs)	[128]
Abelsson (2012)	92	MAC 46 (34-58) RIC 55 (47-63)	MAC 40 RIC 52	37/45	14%	MAC 18% RIC 6% (100 days)	MAC 49% RIC 59% (5 yrs)	[132]
Robin (2014)	35	54 (28-63)	MAC 11 RIC 24	UCB 35	4 pts received a second SCT	35% (2 yrs)	44% (2 yrs)	[154]
Gupta (2014)	233	55 (19-79)	RIC 233	79/154		24% (5 yrs)	Sib 56% Matched URD 48% Mismatched URD 34% (5 yrs)	[155]
Rondelli (2014)	66	Sib 55 (40-65) URD 56 (30-65)	RIC 66	32/34	Sib 3% URD 24%	Sib 22% URD 59% (25 months)	Sib 75% URD 32% (25 months)	[129]
Shanvas (2016)	100	59 (32-72)	MAC 44 RIC 56	36/50 Other 14	4%	28% (2 yrs)	61% (2 yrs)	[140]
Robin (2016)	160	FM 55 (48-59) FB 59 (54-65)	RIC 160 (FM 55, FB 105)	FM 26/29 FB 19/86	FB 3%	FM 40% FB 32% (7 yrs)	FM 54% FB 56% (7 yrs)	[156]
Shahnaz (2018)	159	59 (28-74)	RIC 159 (+JAK2 inhibitor 46)	23/136	3%	23% (2 yrs)	83% (2 yrs)	[142]
Gupta (2019)	21	59 (39-70)	Ruxolitinib + RIC 21	7/14	16%	28% (2 yrs)	63% (2 yrs)	[141]
Murata (2019)	224	55 (21-79)	MAC 108 RIC 115	70/91 UCB 29 Other 34		Rel BM 16% Rel PB 36% UR BM 30% UCB 41% Other 48% (1 yr)	Rel BM 46% Rel PB 48% UR BM 27% UCB 48% Other 41% (4 yrs)	[124]

MAC; myeloablative conditioning, RIC; reduced intensity conditioning, Sib; HLA identical

sibling, URD; unrelated donor, UCB; unrelated cord blood, FM; fludarabine and melphalan, FB; fludarabine, busulfan and antithymocyte globulin-Fresenius, Rel BM; related bone marrow, Rel PB; related peripheral blood, UR BM; unrelated bone marrow, SCT; stem cell transplantation

References

1. Tefferi, A., *Myelofibrosis with myeloid metaplasia*. N Engl J Med, 2000. **342**(17): p. 1255-65.
2. Deadmond, M.A. and J.A. Smith-Gagen, *Changing incidence of myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973-2011*. J Cancer Res Clin Oncol, 2015. **141**(12): p. 2131-8.
3. Hidaka, T., et al., *The impact of cytogenetic abnormalities on the prognosis of primary myelofibrosis: a prospective survey of 202 cases in Japan*. Eur J Haematol, 2009. **83**(4): p. 328-33.
4. Takenaka, K., et al., *Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan*. Int J Hematol, 2016.
5. Shammo, J.M. and B.L. Stein, *Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016. **2016**(1): p. 552-560.
6. Vainchenker, W. and R. Kralovics, *Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms*. Blood, 2017. **129**(6): p. 667-679.
7. Baxter, E.J., et al., *Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders*. Lancet, 2005. **365**(9464): p. 1054-61.
8. James, C., et al., *A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera*. Nature, 2005. **434**(7037): p. 1144-8.
9. Kralovics, R., et al., *A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders*. N Engl J Med, 2005. **352**(17): p. 1779-90.
10. Levine, R.L., et al., *Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis*. Cancer Cell, 2005. **7**(4): p. 387-97.
11. Scott, L.M., et al., *JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis*. N Engl J Med, 2007. **356**(5): p. 459-68.
12. Jones, A.V., et al., *JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms*. Nat Genet, 2009. **41**(4): p. 446-9.
13. Tanaka, M., et al., *JAK2 46/1 haplotype is associated with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms in Japanese patients*. Int J Hematol, 2013. **97**(3): p. 409-13.
14. Pardanani, A.D., et al., *MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid*

- disorders: a study of 1182 patients.* Blood, 2006. **108**(10): p. 3472-6.
15. Pikman, Y., et al., *MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia.* PLoS Med, 2006. **3**(7): p. e270.
 16. Klampfl, T., et al., *Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms.* N Engl J Med, 2013. **369**(25): p. 2379-90.
 17. Nangalia, J., et al., *Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2.* N Engl J Med, 2013. **369**(25): p. 2391-405.
 18. Pietra, D., et al., *Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms.* Leukemia, 2016. **30**(2): p. 431-8.
 19. Rotunno, G., et al., *Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia.* Blood, 2014. **123**(10): p. 1552-5.
 20. Rumi, E., et al., *JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes.* Blood, 2014. **123**(10): p. 1544-51.
 21. Tefferi, A., et al., *CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons.* Leukemia, 2014. **28**(7): p. 1472-7.
 22. Rampal, R., et al., *Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis.* Blood, 2014. **123**(22): p. e123-33.
 23. Araki, M., et al., *Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms.* Blood, 2016. **127**(10): p. 1307-16.
 24. Chachoua, I., et al., *Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants.* Blood, 2016. **127**(10): p. 1325-35.
 25. Marty, C., et al., *Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis.* Blood, 2016. **127**(10): p. 1317-24.
 26. Carbuccia, N., et al., *Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms.* Leukemia, 2009. **23**(11): p. 2183-6.
 27. Zoi, K. and N.C. Cross, *Genomics of Myeloproliferative Neoplasms.* J Clin Oncol, 2017. **35**(9): p. 947-954.
 28. Stein, B.L., et al., *Disruption of the ASXL1 gene is frequent in primary, post-essential thrombocytosis and post-polycythemia vera myelofibrosis, but not essential thrombocytosis or polycythemia vera: analysis of molecular genetics and clinical phenotypes.* Haematologica, 2011. **96**(10): p. 1462-9.
 29. Ernst, T., et al., *Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2*

- in myeloid disorders*. Nat Genet, 2010. **advance online publication**.
30. Cao, R., et al., *Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing*. Science, 2002. **298**(5595): p. 1039-43.
 31. Sashida, G., et al., *The loss of Ezh2 drives the pathogenesis of myelofibrosis and sensitizes tumor-initiating cells to bromodomain inhibition*. J Exp Med, 2016. **213**(8): p. 1459-77.
 32. Vannucchi, A.M., et al., *Mutations and prognosis in primary myelofibrosis*. Leukemia, 2013. **27**(9): p. 1861-9.
 33. Parsons, D.W., et al., *An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme*. Science, 2008. **321**(5897): p. 1807-12.
 34. Pardanani, A., et al., *IDH1 and IDH2 mutation analysis in chronic- and blast-phase myeloproliferative neoplasms*. Leukemia, 2010. **24**(6): p. 1146-51.
 35. Delhommeau, F., et al., *Mutation in TET2 in myeloid cancers*. N Engl J Med, 2009. **360**(22): p. 2289-301.
 36. Tefferi, A., et al., *TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis*. Leukemia, 2009. **23**(5): p. 905-11.
 37. Tahiliani, M., et al., *Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1*. Science, 2009. **324**(5929): p. 930-5.
 38. Ko, M., et al., *Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2*. Nature, 2010. **doi:10.1038/nature09586**.
 39. Ley, T.J., et al., *DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2010. **363**(25): p. 2424-33.
 40. Yan, X.J., et al., *Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia*. Nat Genet, 2011. **43**(4): p. 309-15.
 41. Loh, M.L., et al., *Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia*. Blood, 2009. **114**(9): p. 1859-63.
 42. Grand, F.H., et al., *Frequent CBL mutations associated with 11q acquired uniparental disomy in myeloproliferative neoplasms*. Blood, 2009. **113**(24): p. 6182-92.
 43. Sanada, M., et al., *Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms*. Nature, 2009. **460**(7257): p. 904-8.
 44. Pardanani, A., et al., *LNK mutation studies in blast-phase myeloproliferative neoplasms, and in chronic-phase disease with TET2, IDH, JAK2 or MPL mutations*. Leukemia, 2010. **24**(10): p. 1713-8.
 45. Lasho, T.L., A. Pardanani, and A. Tefferi, *LNK mutations in JAK2 mutation-negative*

- erythrocytosis*. N Engl J Med, 2010. **363**(12): p. 1189-90.
46. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, (ed. by Swerdlow, S.H. et al.). IARC press, 2008. **Lyon**: p. 40-50.
 47. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016.
 48. Passamonti, F. and M. Maffioli, *Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016. **2016**(1): p. 534-542.
 49. Barbui, T., et al., *Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet*. J Clin Oncol, 2011. **29**(6): p. 761-70.
 50. Okamura, T., et al., *Primary chronic myelofibrosis: clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients*. Int J Hematol, 2001. **73**(2): p. 194-8.
 51. Cervantes, F., et al., *Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups*. Br J Haematol, 1998. **102**(3): p. 684-90.
 52. Dupriez, B., et al., *Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system*. Blood, 1996. **88**(3): p. 1013-8.
 53. Cervantes, F., et al., *New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*. Blood, 2009. **113**(13): p. 2895-901.
 54. Passamonti, F., 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, 2010. **115**(9): p. 1703-8.
 55. Gangat, N., 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, 2011. **29**(4): p. 392-7.
 56. Tam, C.S., et al., *Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis*. J Clin Oncol, 2009. **27**(33): p. 5587-93.
 57. Tefferi, A., et al., *Predictors of greater than 80% 2-year mortality in primary myelofibrosis: a Mayo Clinic study of 884 karyotypically annotated patients*. Blood, 2011. **118**(17): p. 4595-8.
 58. Tefferi, A., et al., *Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact*. Leukemia, 2014. **28**(7): p. 1568-70.

59. Tefferi, A., et al., *CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients*. Leukemia, 2014. **28**(7): p. 1494-500.
60. Guglielmelli, P., et al., *The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients*. Leukemia, 2014. **28**(9): p. 1804-10.
61. Guglielmelli, P., et al., *MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis*. J Clin Oncol, 2018. **36**(4): p. 310-318.
62. Tefferi, A., et al., *MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis*. J Clin Oncol, 2018. **36**(17): p. 1769-1770.
63. Tefferi, A., et al., *GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis*. Leukemia, 2018. **32**(7): p. 1631-1642.
64. Barbui, T., et al., *Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet*. Leukemia, 2018. **32**(5): p. 1057-1069.
65. Masarova, L., et al., *Patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis*. Leuk Res, 2017. **59**: p. 110-116.
66. Passamonti, F., et al., *A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis*. Blood, 2008. **111**(7): p. 3383-7.
67. Passamonti, F., et al., *A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis*. Leukemia, 2017. **31**(12): p. 2726-2731.
68. Cervantes, F., *How I treat myelofibrosis*. Blood, 2014. **124**(17): p. 2635-42.
69. Reilly, J.T., et al., *Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis*. Br J Haematol, 2012. **158**(4): p. 453-71.
70. Tefferi, A., *Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol, 2013. **88**(2): p. 141-50.
71. Tefferi, A., *How I treat myelofibrosis*. Blood, 2011. **117**(13): p. 3494-504.
72. Vannucchi, A.M., *Management of myelofibrosis*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011. **2011**: p. 222-30.
73. Mascarenhas, J., *Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phases of myelofibrosis*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015. **2015**: p. 329-39.

74. Tefferi, A., *Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances*. Am J Hematol, 2016. **91**(1): p. 50-8.
75. Tefferi, A., *Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol, 2014. **89**(9): p. 915-25.
76. Vannucchi, A.M., et al., *Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2015. **26 Suppl 5**: p. v85-99.
77. Verstovsek, S., et al., *A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis*. N Engl J Med, 2012. **366**(9): p. 799-807.
78. Mesa, R.A., 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, 2013. **31**(10): p. 1285-92.
79. Harrison, C.N., et al., *Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy*. Br J Haematol, 2013. **162**(2): p. 229-39.
80. Tefferi, A., *Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management*. Am J Hematol, 2011. **86**(12): p. 1017-26.
81. Cervantes, F., 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, 2005. **129**(6): p. 771-5.
82. Shimoda, 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, 2007. **85**(4): p. 338-43.
83. Tefferi, A., et al., *Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions*. Leukemia, 2007. **21**(8): p. 1827-8.
84. Harrison, C., et al., *JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis*. N Engl J Med, 2012. **366**(9): p. 787-98.
85. Kiladjan, J.J., C. Chomienne, and P. Fenaux, *Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms*. Leukemia, 2008. **22**(11): p. 1990-8.
86. Ianotto, J.C., et al., *PEG-IFN-alpha-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergrroupe des syndromes Myeloproliferatifs (FIM)*. Br J Haematol, 2009. **146**(2): p. 223-5.
87. Barosi, 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, 2010. **148**(6): p.

- 961-3.
88. Sirhan, S., et al., *The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea*. Am J Hematol, 2008. **83**(5): p. 363-5.
 89. Elliott, M.A., et al., *Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia*. Br J Haematol, 1998. **103**(2): p. 505-11.
 90. Kitanaka, A., et al., *Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis: a report on 14 patients*. Int J Hematol, 2016. **103**(4): p. 423-8.
 91. Tefferi, A., et al., *Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients*. Blood, 2000. **95**(7): p. 2226-33.
 92. Oritani, K., et al., *A multinational, open-label, phase 2 study of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis: Japanese subset analysis*. Int J Hematol, 2015. **101**(3): p. 295-304.
 93. Verstovsek, S., et al., *Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis*. N Engl J Med, 2010. **363**(12): p. 1117-27.
 94. Verstovsek, S., 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.
 95. Verstovsek, S., et al., *Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I*. Haematologica, 2015. **100**(4): p. 479-88.
 96. Harrison, C.N., et al., *Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis*. Leukemia, 2016. **30**(8): p. 1701-7.
 97. Vannucchi, A.M., et al., *A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase 3 trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis*. Haematologica, 2015.
 98. Al-Ali, H.K., et al., *Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial*. Haematologica, 2016. **101**(9): p. 1065-73.
 99. Mead, A.J., et al., *Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1, intermediate-2, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial*. Br J Haematol, 2015. **170**(1): p. 29-39.
 100. Mesa, R.A. and J. Cortes, *Optimizing management of ruxolitinib in patients with*

- myelofibrosis: the need for individualized dosing.* J Hematol Oncol, 2013. **6**: p. 79.
101. Kroger, N.M., et al., *Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group.* Leukemia, 2015. **29**(11): p. 2126-33.
 102. Mesa, R.A., et al., *A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia.* Blood, 2003. **101**(7): p. 2534-41.
 103. Tefferi, A., et al., *Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia.* Blood, 2006. **108**(4): p. 1158-64.
 104. 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.* Annual Review 血液 2005, ed. 高久史麿、溝口秀昭、小宮山淳、坂田洋一、金倉譲. 2005, 東京: 中外医学社.
 105. Strupp, C., et al., *Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis.* Eur J Haematol, 2004. **72**(1): p. 52-7.
 106. Marchetti, M., et al., *Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial.* J Clin Oncol, 2004. **22**(3): p. 424-31.
 107. Thomas, D.A., et al., *Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia.* Cancer, 2006. **106**(9): p. 1974-1984.
 108. Quintas-Cardama, A., et al., *Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis.* J Clin Oncol, 2009. **27**(28): p. 4760-6.
 109. Mesa, R.A., et al., *Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903.* Blood, 2010. **116**(22): p. 4436-8.
 110. List, A., et al., *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion.* N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1456-65.
 111. Tefferi, A., et al., *A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence.* Leukemia, 2017. **31**(4): p. 896-902.
 112. Deeg, H.J., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis.* Blood, 2003. **102**(12): p. 3912-8.
 113. Ditschkowski, M., et al., *Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis.* Bone Marrow Transplant, 2004. **34**(9): p. 807-13.
 114. Daly, A., et al., *Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers.* Bone Marrow Transplant, 2003. **32**(1): p. 35-40.

115. McLornan, D.P., et al., *Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2012*. Br J Haematol, 2012. **157**(4): p. 413-25.
116. Kroger, N., et al., *Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis*. Blood, 2015. **125**(21): p. 3347-50; quiz 3364.
117. Samuelson, S., et al., *Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age*. Br J Haematol, 2011. **153**(1): p. 76-82.
118. Scott, B.L., et al., *The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation*. Blood, 2012. **119**(11): p. 2657-64.
119. Ditschkowski, M., 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, 2012. **97**(10): p. 1574-81.
120. Devlin, R. and V. Gupta, *Myelofibrosis: to transplant or not to transplant?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016. **2016**(1): p. 543-551.
121. Guardiola, P., 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, 1999. **93**(9): p. 2831-8.
122. Ballen, K.K., et al., *Outcome of transplantation for myelofibrosis*. Biol Blood Marrow Transplant, 2010. **16**(3): p. 358-67.
123. Murata, M., et al., *Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT*. Bone Marrow Transplant, 2014. **49**(3): p. 355-60.
124. Murata, M., et al., *Comparison of Outcomes of Allogeneic Transplantation for Primary Myelofibrosis among Hematopoietic Stem Cell Source Groups*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019.
125. Kroger, N., 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, 2009. **114**(26): p. 5264-70.
126. Gupta, V., et al., *Janus Kinase Inhibitors and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014.
127. Patriarca, F., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in*

- myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)*. Haematologica, 2008. **93**(10): p. 1514-22.
128. Robin, 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, 2011. **152**(3): p. 331-9.
 129. Rondelli, D., et al., *MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis*. Blood, 2014. **124**(7): p. 1183-91.
 130. Bregante, S., et al., *Improved Outcome of Alternative Donor Transplantations in Patients with Myelofibrosis: From Unrelated to Haploidentical Family Donors*. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. **22**(2): p. 324-329.
 131. Gupta, V., et al., *A retrospective comparison of conventional intensity conditioning and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis*. Bone Marrow Transplant, 2009. **44**(5): p. 317-20.
 132. Abellsson, J., et al., *The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(3): p. 380-6.
 133. Merup, M., et al., *Different outcome of allogeneic transplantation in myelofibrosis using conventional or reduced-intensity conditioning regimens*. Br J Haematol, 2006. **135**(3): p. 367-73.
 134. Alchalby, H., et al., *Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis*. Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(9): p. 1223-7.
 135. Gupta, V., P. Hari, and R. Hoffman, *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors*. Blood, 2012. **120**(7): p. 1367-79.
 136. Bacigalupo, 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, 2010. **45**(3): p. 458-63.
 137. Robin, M., et al., *The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. **23**(6): p. 958-964.
 138. Ballinger, T.J., et al., *How we manage JAK inhibition in allogeneic transplantation for myelofibrosis*. Eur J Haematol, 2015. **94**(2): p. 115-9.
 139. Stubig, T., et al., *JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis*. Leukemia, 2014. **28**(8): p. 1736-8.
 140. Shanavas, M., et al., *Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in*

- Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors*. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. **22**(3): p. 432-40.
141. Gupta, V., et al., *Ruxolitinib Therapy Followed by Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation for Myelofibrosis: Myeloproliferative Disorders Research Consortium 114 Study*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. **25**(2): p. 256-264.
 142. Shahnaz Syed Abd Kadir, S., et al., *Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis*. Eur J Haematol, 2018. **101**(3): p. 305-317.
 143. Vannucchi, A.M., et al., *A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis*. Haematologica, 2015. **100**(9): p. 1139-45.
 144. Gupta, V., et al., *Janus kinase inhibitors and allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(9): p. 1274-81.
 145. Aviles, A., N. Neri, and M.J. Nambo, *Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester*. Int J Cancer, 2012. **131**(11): p. 2678-83.
 146. Lavi, N., B. Brenner, and I. Avivi, *Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms*. Thrombosis Research, 2013. **131**: p. S11-S13.
 147. Paydas, S., *Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy*. Crit Rev Oncol Hematol, 2016. **104**: p. 52-64.
 148. Griesshammer, M., S. Struve, and T. Barbui, *Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy*. Blood Rev, 2008. **22**(5): p. 235-45.
 149. Harrison, C., *Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases*. Br J Haematol, 2005. **129**(3): p. 293-306.
 150. Mesa, R.A., et al., *Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases*. Blood, 2005. **105**(3): p. 973-7.
 151. Ciurea, S.O., et al., *Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2010. **16**(4): p. 555-9.
 152. Thepot, S., et al., *Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM)*. Blood, 2010. **116**(19): p. 3735-42.
 153. Rampal, R.K., et al., *Safety and efficacy of combined ruxolitinib and decitabine in accelerated and blast-phase myeloproliferative neoplasms*. Blood Adv, 2018. **2**(24): p. 3572-3580.

154. Robin, M., et al., *Unrelated cord blood transplantation for patients with primary or secondary myelofibrosis*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(11): p. 1841-6.
155. Gupta, V., et al., *Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(1): p. 89-97.
156. Robin, M., et al., *Outcome after Transplantation According to Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Patients Undergoing Transplantation for Myelofibrosis*. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. **22**(7): p. 1206-1211.

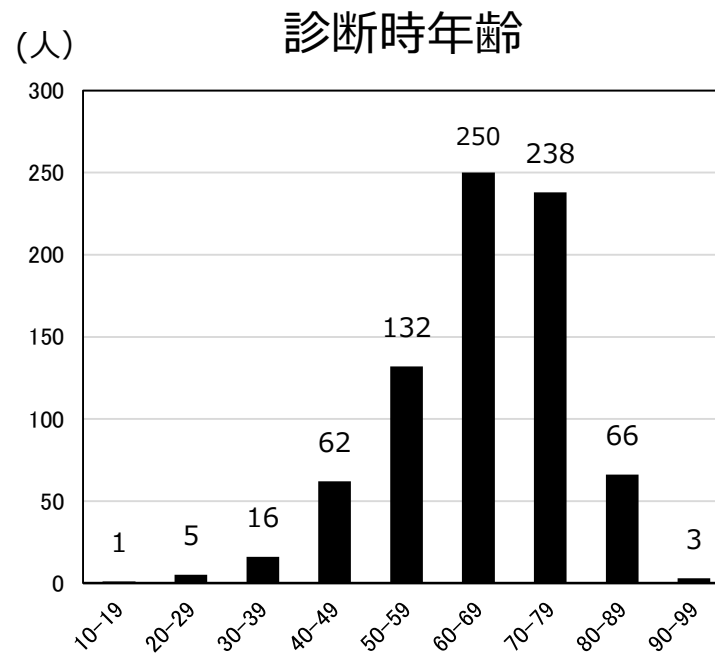


図 1 わが国の新規原発性骨髄線維症診断時の年齢階層

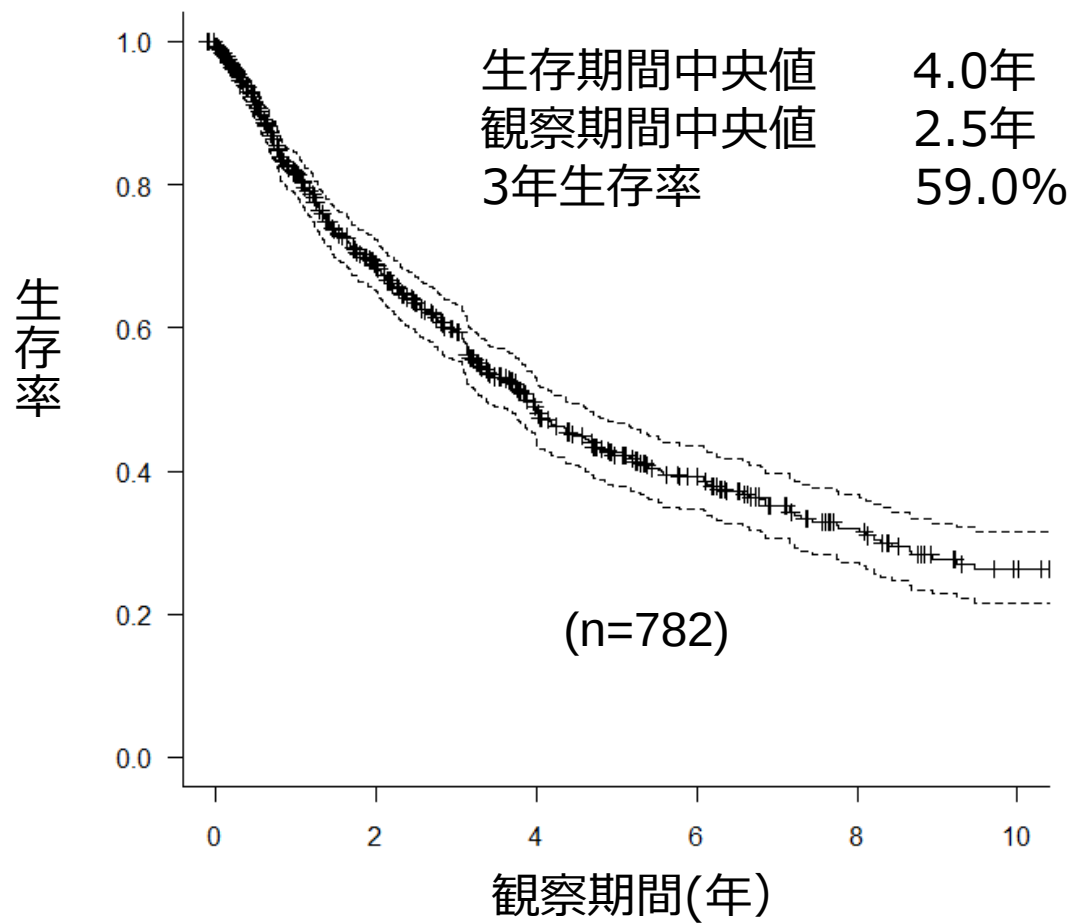
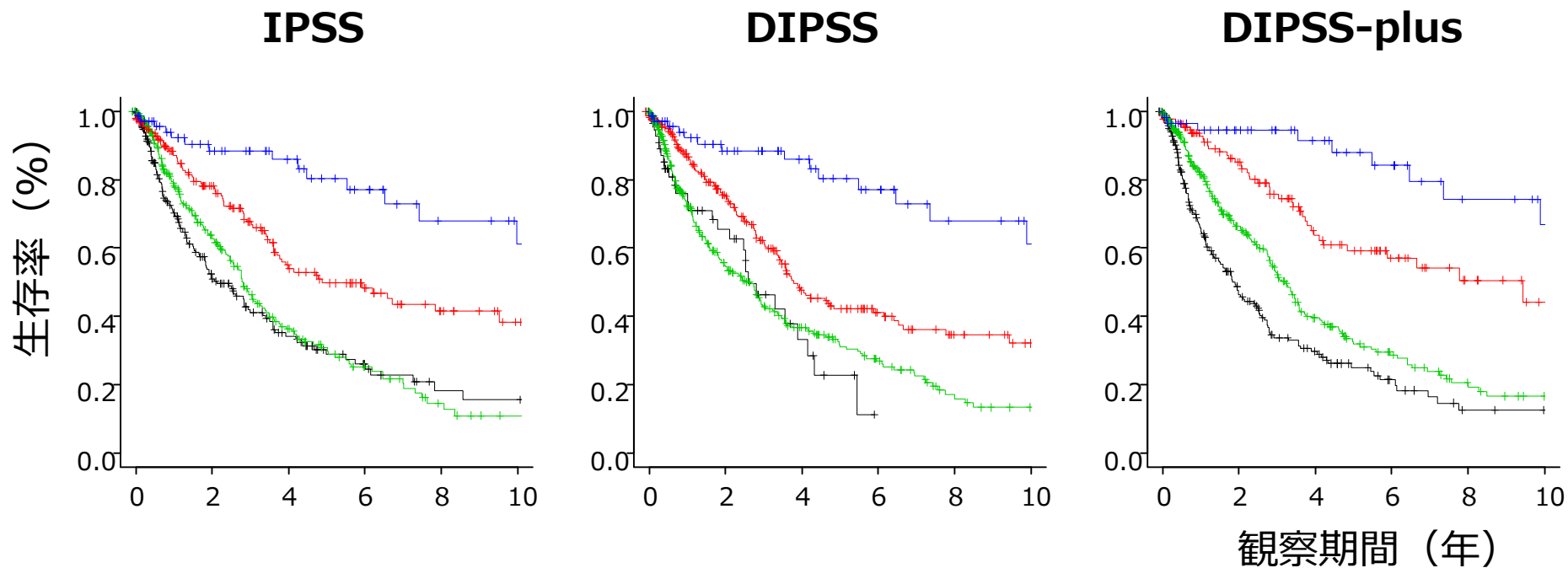
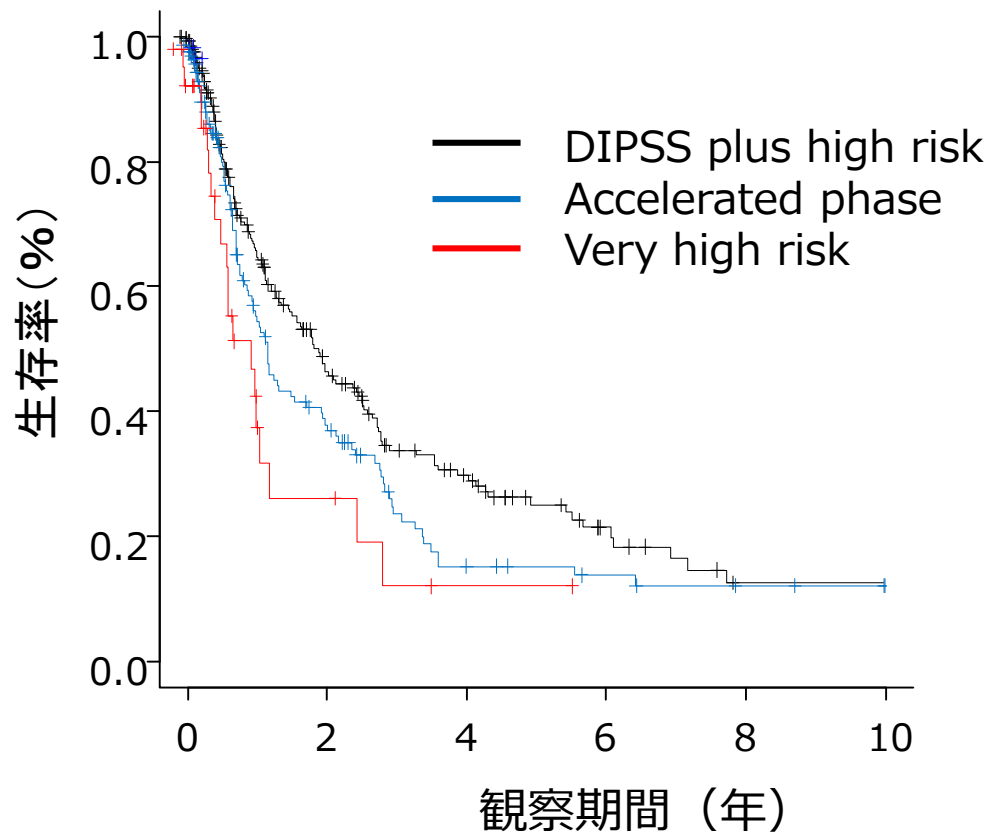


図2 わが国の原発性骨髄線維症の生命予後



リスク群	IPSS		DIPSS		DIPSS plus	
	生存期間 (月)	3年 生存率	生存期間 (月)	3年 生存率	生存期間 (月)	3年 生存率
低リスク	223	88	223	88	223	94
中間-1リスク	66	72	52	67	128	79
中間-2リスク	38	54	36	50	44	59
高リスク	29	46	35	50	26	39

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

芽球 $\geq 10\%$
血小板 < 5 万
17番染色体異常

生存期間中央値 1.3年
3年生存率 31%

Mayo Clinic Very high-risk category

一染色体欠失染色体異常
Inv(3)/i(17q)異常
下記の2つ以上
芽球 $> 9\%$
白血球数 ≥ 4 万
予後不良染色体

生存期間中央値 1.2年
3年生存率 16%

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

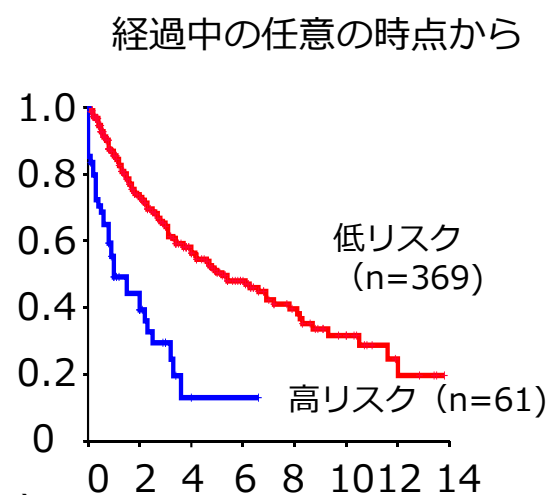
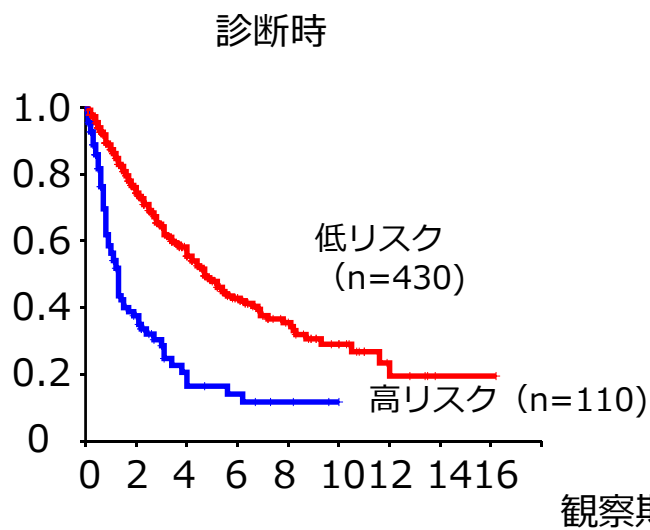
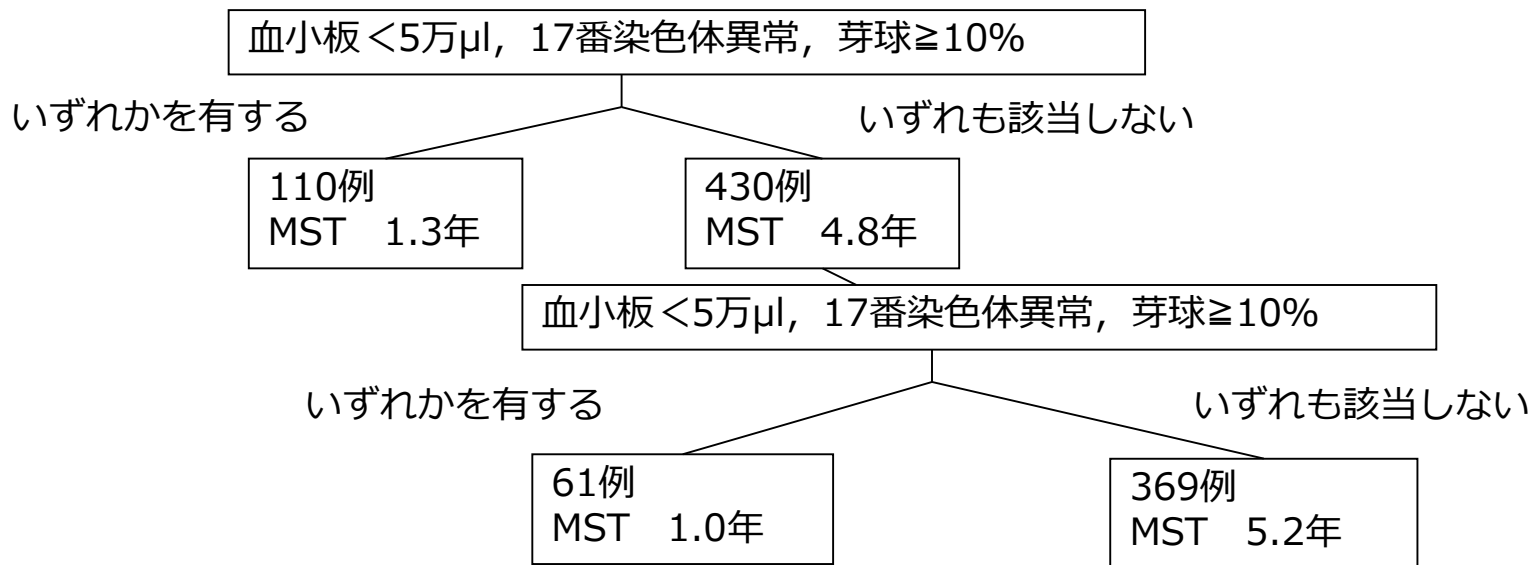


図5 わが国における原発性骨髄線維症症例の移行期 dynamic modelの適用

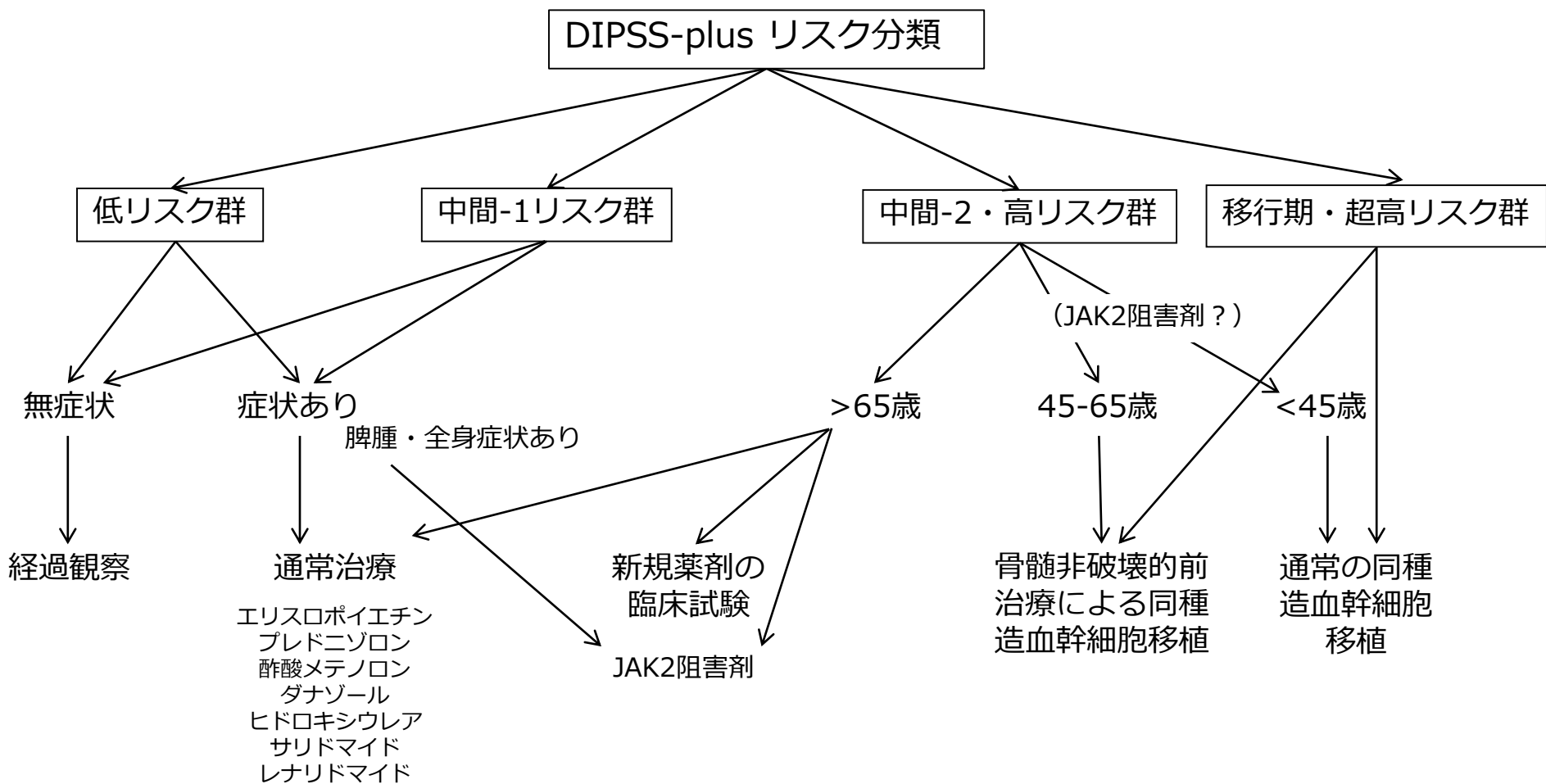


図6 原発性骨髄線維症のDIPSS-plusによるリスク別治療アルゴリズム