■造血幹細胞の疾患

1.再生不良性貧血と骨髄異形成症候群
骨髄において，赤血球，白血球，血小板が造られているが，再生不良性貧血と骨髄異形成症候群はこれら 3 系統に異常を認める疾患である。再生不良性貧血とは，骨髄の細胞密度の低下（低形成）に基づく，末梢血での 3 系統の減少（汎血球減少）を特徴とする造血障害である。
つまり，骨髄多能性幹細胞が持続的に減少した病態である。骨髄異形成症候群は，骨髄における多彩な血球形態異常を特徴とする慢性難治性の造血障害である。末梢血では多系統の血球減少を来し，急性白血病に移行する頻度が高いことが特徴である。つまり，骨髄多能性幹細胞の異常である。
概　念
再生不良性貧血と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome；MDS）は，ともに骨髄多能性幹細胞の障害に基づく疾患である。白血球，赤血球，血小板は，ともに骨髄多能性幹細胞から分化して，形成される。
再生不良性貧血では，骨髄多能性幹細胞が持続的に減少することにより，骨髄の細胞密度が低下（低形成）し，末梢血中の 3 系統の減少（汎血球減少）を来す。先天性，後天性，二次性（薬剤性，肝炎後）に分類される。骨髄異形成症候群は，骨髄多能性幹細胞の異常により，3 系統に量的および質的異常を来した病態である。
以下，再生不良性貧血と骨髄異形成症候群について述べる。

2. 再生不良性貧血について
（1）分　類
再生不良性貧血は発症の経過などから，先天性，後天性に分類される。先天性再生不良性貧血（Fanconi 貧血，Zinsser-Cole-Engman 症候群）は，しばしば身体障害を伴う遺伝性疾患であり，その原因遺伝子も同定されている。後天性再生不良性貧血は，特発性再生不良性貧血と二次性再生不良性貧血に分類される。

再生不良性貧血全体の 80%以上は原因の特定できない特発性再生不良性貧血である。二次性再生不良性貧血は薬剤性，放射線性，肝炎後に分類できる。再生不良性貧血全体の約 10%が薬剤性であり，肝炎後が 4～10%である。また，特殊型として，再生不良性貧血―発作性夜間血色素尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria；PNH）がある。これは再生不良性貧血の経過中に発作性夜間血色素尿症を合併するものである。

（2）病因・病態生理

先天性の Fanconi 貧血では 16 番染色体，9 番染色体，3 番染色体に遺伝子座が同定されており，アポトーシス抑制蛋白の異常に基づくと考えられている。

汎血球減少の他に，身体障害を先天的に認めることが多いのが特徴である。特発性では，原因は不明であるが，骨髄多能性幹細胞が質的ないし量的に障害されていると考えられている。抗胸腺細胞グロブリン（antithymocyte globulin；ATG）やシクロスポリンなどの免疫抑制剤が患者の半数以上に効果があることから，免疫学的機序，すなわち T 細胞による造血幹細胞への傷害が原因と推測されている。また，種々の薬剤により骨髄が低形成となり，再生不良性貧血になることがある。抗癌剤のように大量に使用することにより，骨髄低形成を来す薬剤の他に，クロラムフェニコールなどの抗生物質，抗痙攣剤，染毛剤，H2 受容体拮抗剤などは投与量に無関係に特定の人にのみ骨髄抑制を来すこともある。抗癌剤などは，DNA 合成障害などにより生じ，一般に不可逆的異常を来すことが少なく，一定期間の休薬により骨髄は回復する。投与量や投与期間により，骨髄障害の程度が推測できる。しかし，クロラムフェニコールなどは，投与量や投与期間などによって障害を推測できない。その薬剤アレルギーとしての機序も不明であり，汎血球減少の発症の予測もできない。

肝炎後再生不良性貧血は，急性肝炎後 2～3 カ月後に汎血球減少を来す。25 歳未満が 80%を占め，比較的若年者に多い。先行する肝炎は non-A，non-B，non-C であるが，その肝炎の重症度と再生不良性貧血の発症とは相関がない。特発性と同様に抗胸腺細胞グロブリンやシクロスポリンなどの免疫抑制剤が奏効することなどより，CD8 陽性 T 細胞による幹細胞の傷害が汎血球減少の機序であると考えられている。しかし，特発性に比べて重症であることが多い。また，特発性よりも骨髄異形成症候群や白血病に移行する割合が多いのが特徴である。特殊型である，再生不良性貧血―発作性夜間血色素尿症は，再生不良性貧血の経過中に PNH を合併し，溶血所見，血色素尿が発現するようになる。PNH 患者では，血液細胞表面の glycosyl phosphatidyl-inositol（GPI）-anchor 型蛋白が欠損している。また，いくつかの補体制御蛋白，すなわち CD55 や CD59 はこの GPI 型蛋白であり，これらの欠損により溶血が生じている。GPI 型でない補体制御蛋白 CD46 は赤血球にのみ発現しておらず，赤血球はわずかな補体の活性に感受性を示すようになる。また，PNH 患者細胞では，PIG-A 遺伝子に変異があり，この変異により GPI-anchor 蛋白合成が障害されている。

（3）検査と所見

末梢血において，汎血球減少を認める．汎血球減少とは，赤血球数が男性 400 万／μR 未満，女性 350 万／μR 未満，白血球数 4,000／μR 未満，血小板数 10

万／μR 未満の状態を指す。白血球は，好中球減少のため，相対的リンパ球の増加が生じていることが多い。末梢血網赤血球数は減少している。骨髄穿刺液では細胞数の減少，骨髄生検では造血細胞数の減少・脂肪髄を呈している。フェロカイネティックスでは，血清鉄および血清フェリチン値の増加と不飽和鉄結合能の減少，血漿鉄半減時間（PIDT1／2）の延長，赤血球鉄交代率（RITR）および赤血球鉄利用率（%RCU）の低下を認める。PNH 合併例では，CD59 陰性細胞が検出され，進行例では，暗赤褐色尿の出現，尿中ヘモジデリン検出，血中ハプトグロビン値低下，LDH 高値，Ham 試験，sugar-water 試験の陽性化，好中球アルカリホスファターゼの低下を認める。

（4）診　断

汎血球減少を来す他疾患を除外した上で，末梢血所見，骨髄所見によって，診断する。時に骨髄異形成症候群との鑑別が難しいこともある。骨髄細胞に 7 番染色体欠損などが認められた場合は骨髄異形成症候群と診断されるべきである。PNH の合併は CD59 陰性細胞の検出で診断する。肝炎後再生不良性貧血，薬剤性再性不良性貧血はそれぞれ肝炎，薬物の既往歴から推定し診断するが，時に特発性再性不良性貧血との鑑別が困難なことがある。

（5）治療法の選択と予後

表 1 再生不良性貧血重症度基準(平成 16 年度修正)

stage 1	軽　症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たす
		網赤血球　60,000/μl 未満
		好中球　1,000/μl 未満
		血小板　50,000/μl 未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし，定期的な赤血球輸血を必要とする
		網赤血球　60,000/μl 未満
		好中球　1,000/μl 未満
		血小板　50,000/μl 未満
stage 4	重　症	以下の 2 項目以上を満たす
		網赤血球　20,000/μl 未満
		好中球　500/μl 未満
		血小板　20,000/μl 未満
stage 5	最重症	好中球　200/μl 未満に加えて，以下の 1 項目以上を満たす
		網赤血球　20,000/μl 未満
		血小板　20,000/μl 未満

注 1　定期的な赤血球輸血とは毎月 2 単位以上の輸血が必要なときを指す。
注 2　この基準は平成 10(1998)年度に設定された 5 段階基準を修正したものである。

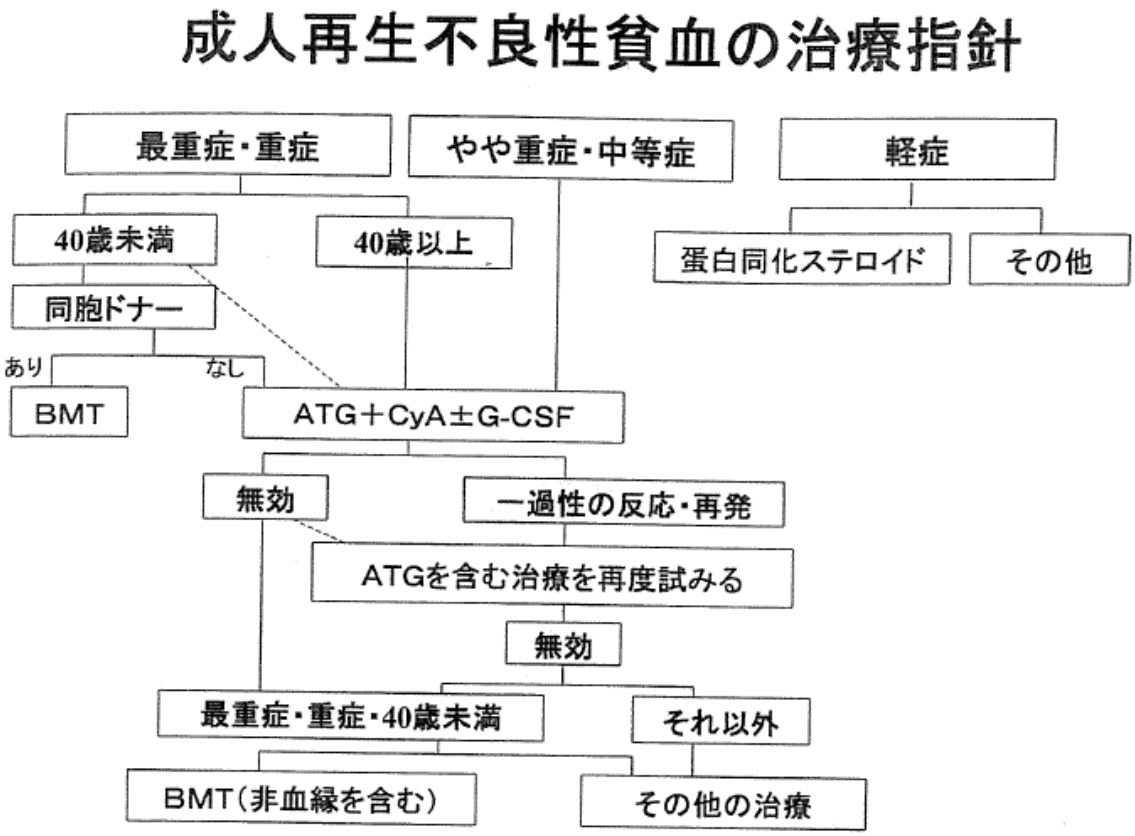
再生不良性貧血診療の参照ガイドより引用

重症度によって，治療法が選択される。重症度を決定する。実際の治療の対象

となるのは重症例と，中等症のうち輸血を頻回に必要とする場合と高度の血小板減少の例である。兄弟姉妹間で HLA が一致すれば，骨髄移植を行う。同胞からの骨髄移植では，約 80%の長期生存が見込まれる。同胞間骨髄移植が行えない場合，抗胸腺グロブリン（ATG）療法を行う。ATG によって，約 60%の患者に効果がある。ATG 無効例に ATG 再投与を行っても，半数以上の患者に効果がある。また，最近では ATG 療法にシクロスポリンと G-CSF を併用したカクテル療法が行われている。骨髄バンクを介しての非血縁者骨髄移植は 10 歳未満では効果が見込まれる。これらの治療法にて効果がない場合や，HLA の一致するドナーがいない場合はアンドロゲン療法，stem cell factor（SCF），ステロイドパルス療法などが検討されるが，効果は 10～20%である。

薬剤性を疑われる場合はただちに該当薬剤を中止する。ときに速やかに末梢血液所見が改善することもある。対症的支持療法として，貧血に対しては輸血療法，出血傾向を伴った血小板減少症には血小板輸注を行う。MDS への移行率は 12%であるが，肝炎後再生不良性貧血では，24%の移行率である。

図-1　再生不良性貧血の治療



再生不良性貧血診療の参照ガイドより引用

3. 骨髄異形成症候群について

（1）分　類

白血病の FAB 分類をした欧米の血液学者たちによって急性白血病に移行しやすい原因不明の血球減少症を骨髄異形成症候群（MDS）と分類した。最近 WHO によって新分類が発表された。WHO 分類では，芽球が 20%以上の症例は白血病に分類され，慢性骨髄単球性白血病は骨髄増殖性疾患に分類されている。5 番染色体長腕の欠損を伴う MDS のうち，骨髄芽球が 5%未満のものは低分葉巨核球を持ち，比較的予後がよいため，WHO 分類では独立して分類されているが，骨髄芽球 5%以上の症例では白血病への移行率が高く，予後不良である。

表 2　骨髄異形成症候群の分類

●MDSの分類（WHO分類）

名称	血液中の芽球の割合	骨髄中の芽球の割合	特徴
不応性貧血（RA）	＜1%	＜5%	
鉄芽球性不応性貧血（RARS）			●「環状鉄芽球」が増えている
多系統の異形成を伴う不応性血球減少（RCMD）			●異形成が複数の系統で10%以上
鉄芽球増加がみられる多系統の異形成を伴う不応性血球減少（RCMD-RS）			●「環状鉄芽球」が増えている ●異形成が複数の系統で10%以上
芽球増加を伴う不応性貧血 -1（RAEB-1）	＜5%	5～9%	
芽球増加を伴う不応性貧血 -2（RAEB-2）	5～19%	10～19%	
分類不能型 MDS（MDS-U）			●いずれにも当てはまらないもの
5q- 症候群（5q- syndrome）			●5番染色体に「5q-」という異常がある

血液や骨髄中の芽球が20%を超えると、急性白血病と診断されます。

インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑨ カウンセリング・ブック から引用

（2）病態生理

骨髄多能性幹細胞のクローン性異常が本態であると考えられている。骨髄細胞

の分化成熟に異常があり，正常な血球を末梢に供給できない無効造血の状態にある。癌抑制遺伝子の変異の蓄積，アポトーシスの異常などが知られており，これらの異常が病勢進展（白血病化）に関与していると考えられている。

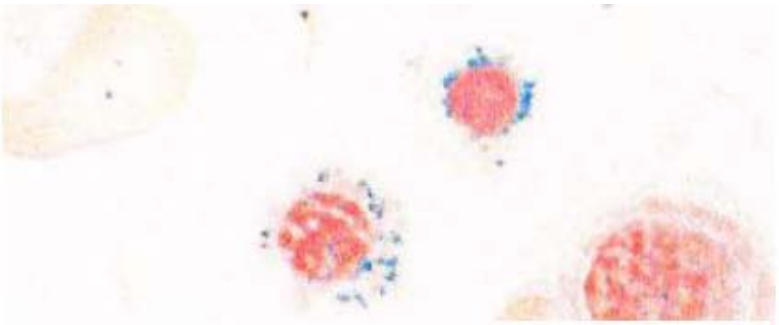
（3）検査と所見

3 血球系統に 10%以上の異常を認める。

赤血球系では，末梢血における大小不同，多染性，好塩基性斑点や有核赤血球の出現を認める。骨髄では，多核であったり，変形した核を持つ赤芽球を認めたり，巨赤芽球性変化を認めることがある。

鉄染色では、環状赤芽球(RS)を 15%以上認めると鉄芽球性貧血(RS)と呼ぶ。

図 2 赤血球系の異型　環状鉄芽球(鉄染色)



核周の 1/3 以上に可染鉄顆粒

圧挫標本を鉄染色像を示した．

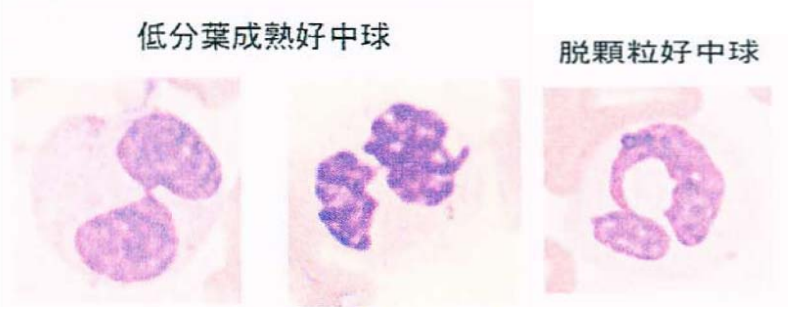
鉄芽球性貧血では，環状鉄芽球が赤芽球の 15% 以上の陽性像を示す．

血液アトラスから引用

顆粒球系では，好中球の顆粒の減少(脱顆粒)，pseudo-Pelger 核低分葉異常や核の過分葉を認める。

図 3 好中球系の異型

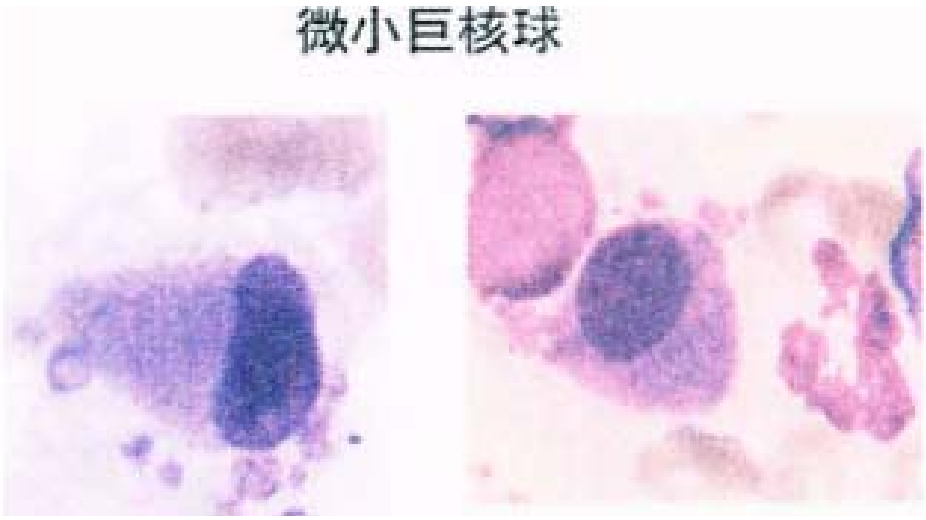
正常好中球



血液アトラスから引用

図 4 巨核球の異型

巨核球系では，骨髄で micro-megakaryocyte，単核巨核球などを認める。



血液アトラスから引用

染色体異常は，40～50%に認められ，7 番染色体や 5 番染色体の欠損，1 番染色体や 8 番染色体の過剰を認める。

（4）診　断

診断は,末梢血と骨髄穿刺液に従って分類され診断される。骨髄低形成 RA では,再生不良性貧血との鑑別が困難なこともある.
診断基準は、以下である。
①慢性貧血症状、時に出血、発熱がある。
②血球減少　Hb<12(11) WBC<4000
　　好中球<1800　血小板<10 万
③3 血球の異形性>10%
④他の病気否定
⑤確実性増加
　1）骨髄の細胞数少なくない。
　２）染色体異常がある。
　(5) 治療と予後

治療ガイドラインについては、ヨーロッパ(図 5, 6)と日本(図 7)のガイドラインを紹介する。

図 5 ヨーロッパのガイドライン

2013年ヨーロッパのガイドライン　低リスクMDS

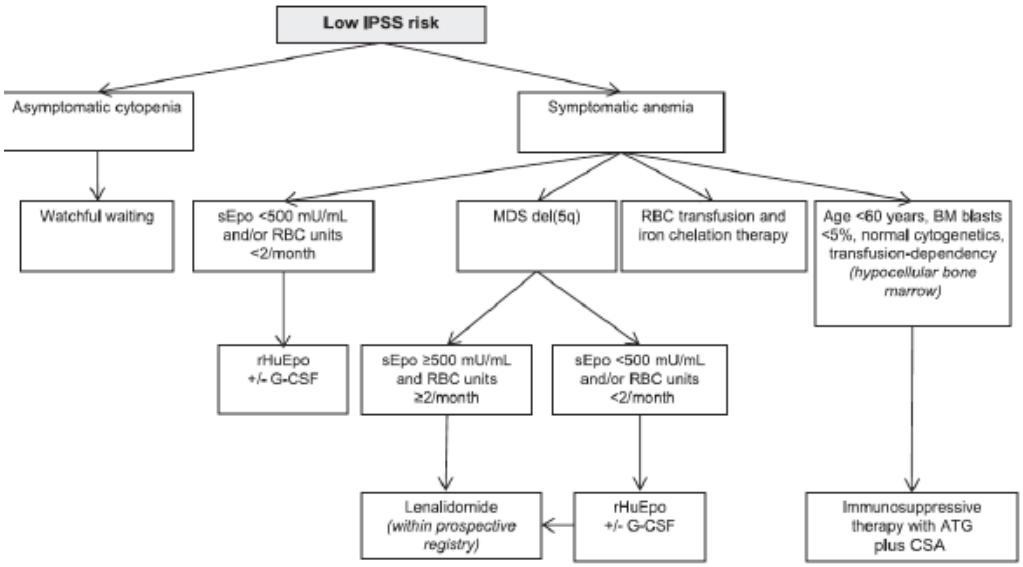


Figure 1. Therapeutic algorithm for adult patients with primary MDS and low IPSS score. BM, bone marrow; sEpo, serum erythropoietin.

BLOOD, 2013 122: 2943-2964

図 6　ヨーロッパのガイドライン

2013年ヨーロッパのガイドライン　高リスクMDS

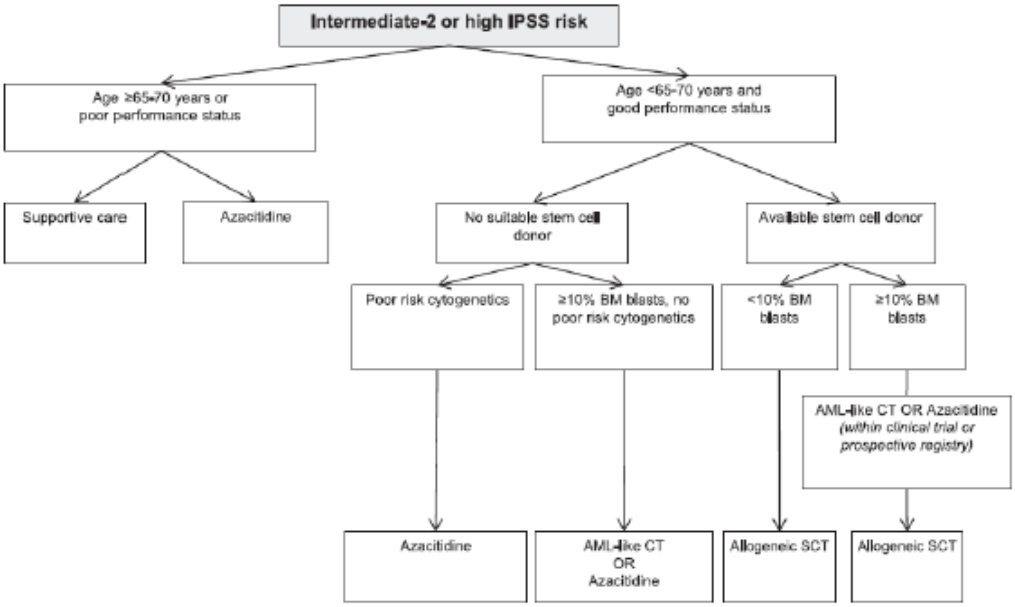
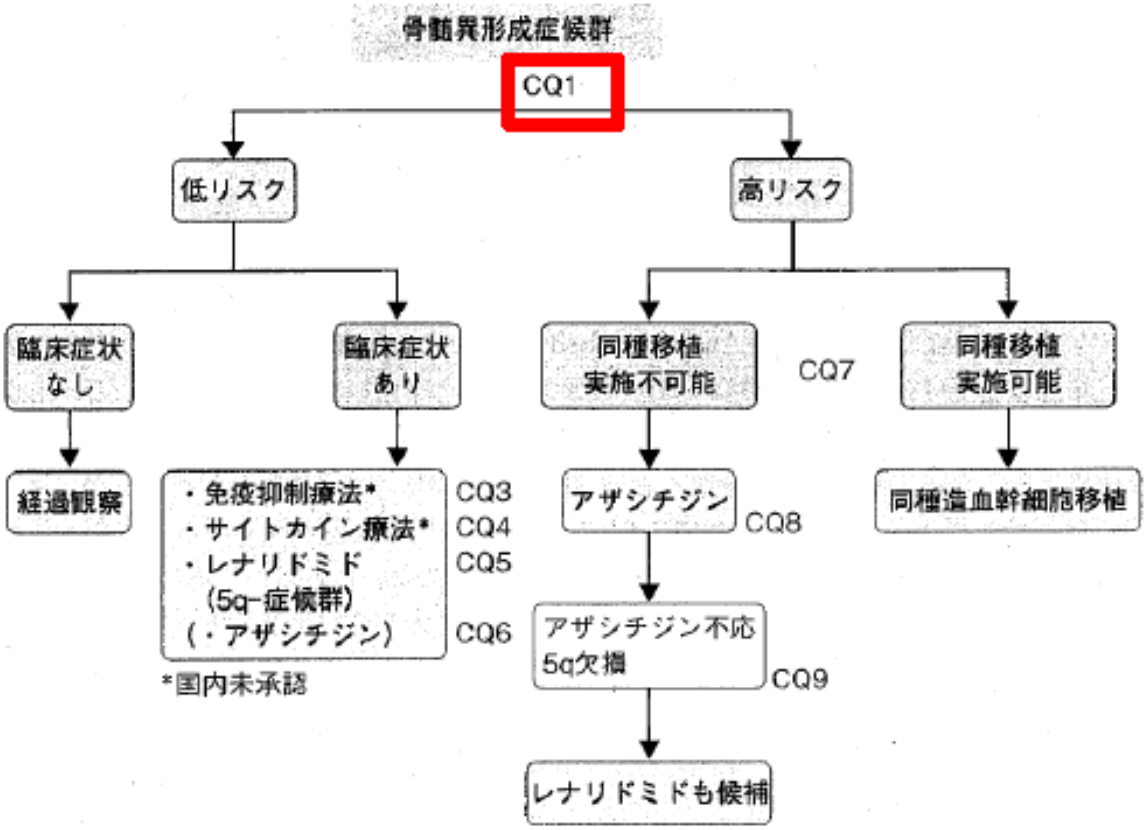


Figure 3. Therapeutic algorithm for adult patients with primary MDS and intermediate-2 or high IPSS score. CT, chemotherapy.

BLOOD, 2013 122: 2943-2964

図 7　　日本のガイドライン

骨髄異形成症候群のガイドライン



CQ 1　MDS の予後予測法，リスク分類として勧められるのは何か

推奨グレード
カテゴリー 2A

国際予後予測スコアリングシステム（International prognostic scoring system：IPSS）や WHO 分類に基づく予後予測スコアリングシステム（WHO classification-based prognostic scoring system：WPSS）のように複数の因子を組み合わせて予後を予測するスコアリングシステムが勧められる。特に，IPSS は頻用されている。

造血器腫瘍ガイドライン　2013 年版　日本血液学会　金原出版から引用

予後については，国際スコアリングシステム(IPSS)がある。予後判定のためのスコアリングを行い，リスク群に分類する。治療法はリスク群毎に検討される。低リスク群で，病状の安定している場合は経過観察であるが，高リスク群であれば、分子標的薬のアザスチジンが行われ、白血化すれば白血病に準じた化学療法が行われ，さらに骨髄移植の適用が検討される。低リスク群や中間リスク群で，輸血依存は、アザスチジンが、造血刺激療法（蛋白同化ホルモン），分化誘導療法（ビタミンD，ビタミンKなど），免疫抑制療法（ATG，シクロスポリン）が行われている。造血刺激療法は，低リスク群で適用があり，30%で貧血の改善が期待される。まれであるが5q-単独染色体異常の場合は、レナリドマイドが有効である。改訂国際スコアリングシステム(IPSS-R)は、染色体異常を重要視して、非常にハイリスクな予後不良群が抽出されるとうになった。

再生不良性貧血からの移行例も多いことから，MDSも再生不良性貧血と同様に免疫学的機序がその病態に関与する可能性が示唆されるようになった。そのため，免疫抑制療法が試され，奏効する症例も報告されている。MDSは治療や予後に大きな違いがあり，診断をしっかりつけることが重要である。

表3

骨髄異形成症候群の予後判定のための国際予後判定システム(IPSS)

	0点	0.5点	1.0点	1.5点	2.0点
骨髄での芽球(%)	＜5％	5～10%	—	11～20%	21～30%
染色体異常	Good	Intermediate	Poor		
血球減少	0/1	2/3			

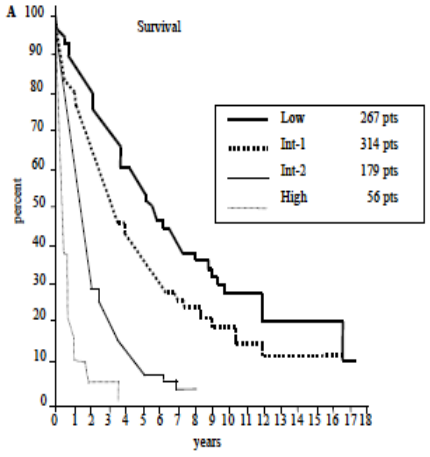
染色体異常　Good：正常核型，−Y, del(5q)，del(20q)，Poor：複雑型(>3個以上)，7番染色体の異常，Intermediate：Good, Poor以外

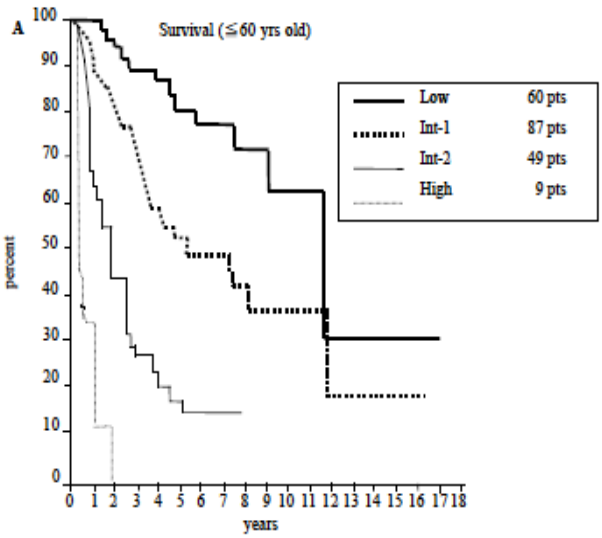
血球減少　ヘモグロビン10g/dl未満，好中球数1,500未満，血小板数10万未満

		年齢別平均生存期間			
		＜60歳	≧60歳	＜70歳	≧70歳
Low	0点	11.8年	4.8年	9年	3.9年
Int-1	0.5～1.0点	5.2年	2.7年	4.4年	2.4年
Int-2	1.5～2.0点	1.8年	1.1年	1.3年	1.2年
High	≧2.5点	0.3年	0.3年	0.4年	0.4年

(Greenberg P, et al. Blood 1997 ; 89 : 2079より引用)

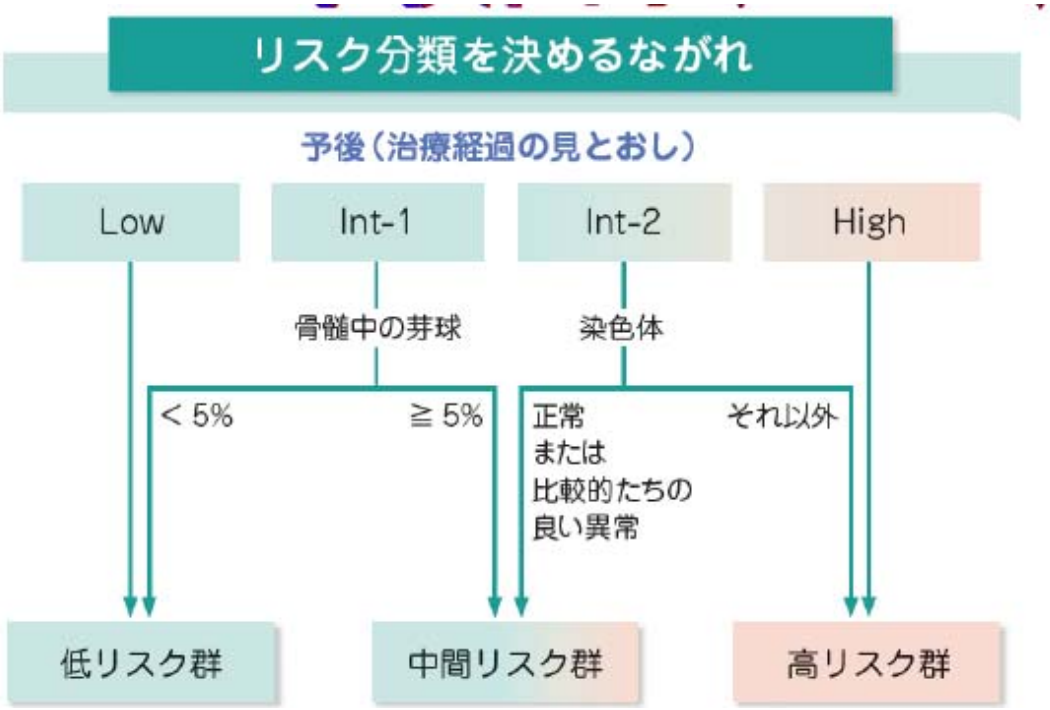
図8　骨髄異形成症候群の予後(IPSS)





Greenberg P et al. Blood 1997;89:2079 から引用

図 9 骨髄異形成症候群の予後判定のための WHO 予後判定システム(WPSS)



染色体異常の予後
良好 正常 del(5q) del(20q) 不良 複雑

インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑫

EXJ094CI(N001)2RM
2010年7月作成

から引用

表 4 WPSS

	ポイント			
	0	1	2	3
WHO subtype	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
輸血の必要性	なし	定期的*		
IPSS 細胞遺伝学的リスク	良好	中間	不良	

WPSS Risk	スコア
最低リスク	0
低リスク	1
中間リスク	2
高リスク	3～4
最高リスク	5～6

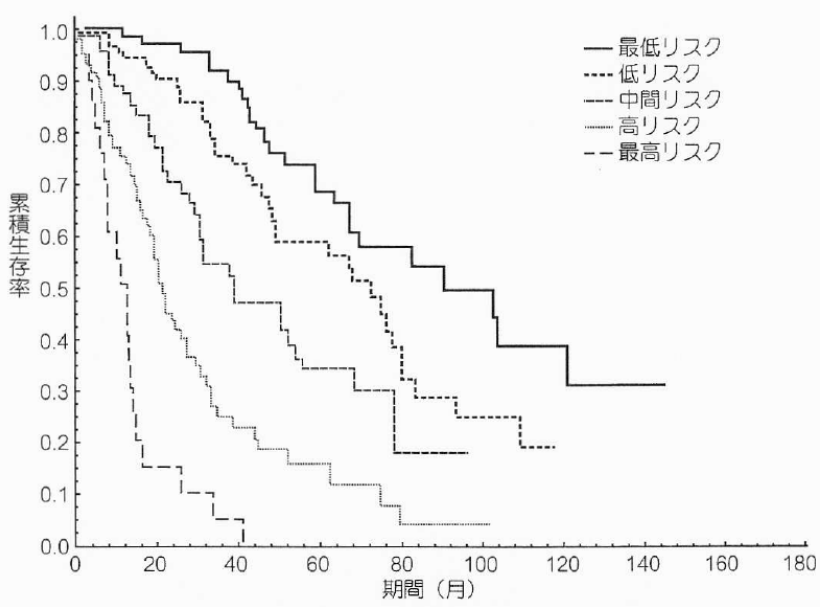
*わが国では赤血球輸血 1 単位以上 / 毎月，4 カ月以上

インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑫

EXJ094CI(N001)2RM
2010年7月作成

から引用

図 10　芽球 20%以下の生存率(WPSS)



インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑫

EXJ094CI(N001)2RM
2010年7月作成

から引用

国際予後予測スコアリンブシステム(IPSS), WHO 分類に基づく
IPSS(WPSS)に次いで、改訂国際予後予測スコアリンブシステム(IPSS-R)が
考案された。スコアリンブシステムが複雑になったが、予後不良な染色体異常
がより重要視され、非常に High risk な群の同定に役立っている。

表 5 骨髄異形成症候群の予後改訂国際予後判定システム(R-IPSS)

Table 2. MDS Cytogenetic Scoring System

Prognostic subgroups, % of patients	Cytogenetic abnormalities	Median survival,* y	Median AML evolution, 25%,* y	Hazard ratios OS/AML*	Hazard ratios OS/AML†
Very good (4%*/3%†)	−Y, del(11q)	5.4	NR	0.7/0.4	0.5/0.5
Good (72%*/66%†)	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)	4.8	9.4	1/1	1/1
Intermediate (13%*/19%†)	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones	2.7	2.5	1.5/1.8	1.6/2.2
Poor (4%*/5%†)	−7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including −7/del(7q), complex: 3 abnormalities	1.5	1.7	2.3/2.3	2.6/3.4
Very poor (7%*/7%†)	Complex: > 3 abnormalities	0.7	0.7	3.8/3.6	4.2/4.9

OS indicates overall survival; and NR, not reached.
*Data from patients in this IWG-PM database, multivariate analysis (n = 7012).

Table 3. IPSS-R prognostic score values

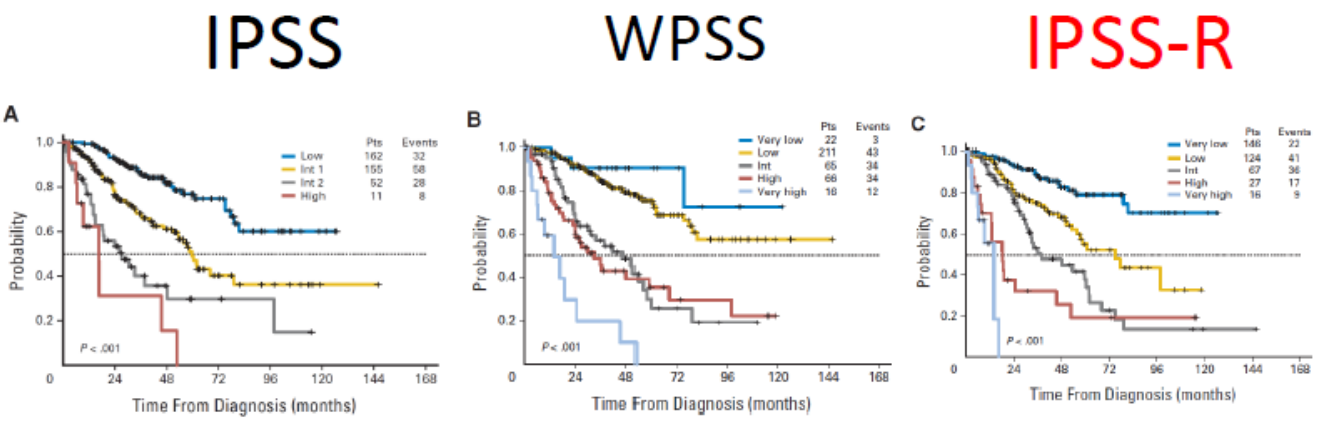
Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
BM blast, %	≤ 2	—	> 2%-< 5%	—	5%-10%	> 10%	—
Hemoglobin	≥ 10	—	8-< 10	< 8	—	—	—
Platelets	≥ 100	50-< 100	< 50	—	—	—	—
ANC	≥ 0.8	< 0.8	—	—	—	—	—

— indicates not applicable.

***Blood.* 2012;120(12): 2454-2465)**

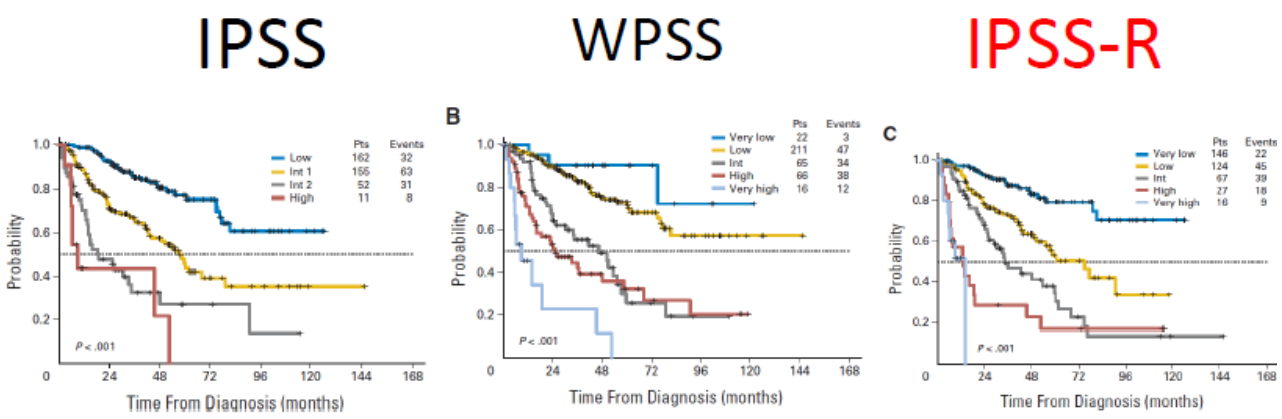
図 11 各予後因子の比較

生存率　IPSS-R の方が非常に High risk な群を見つけやすい。



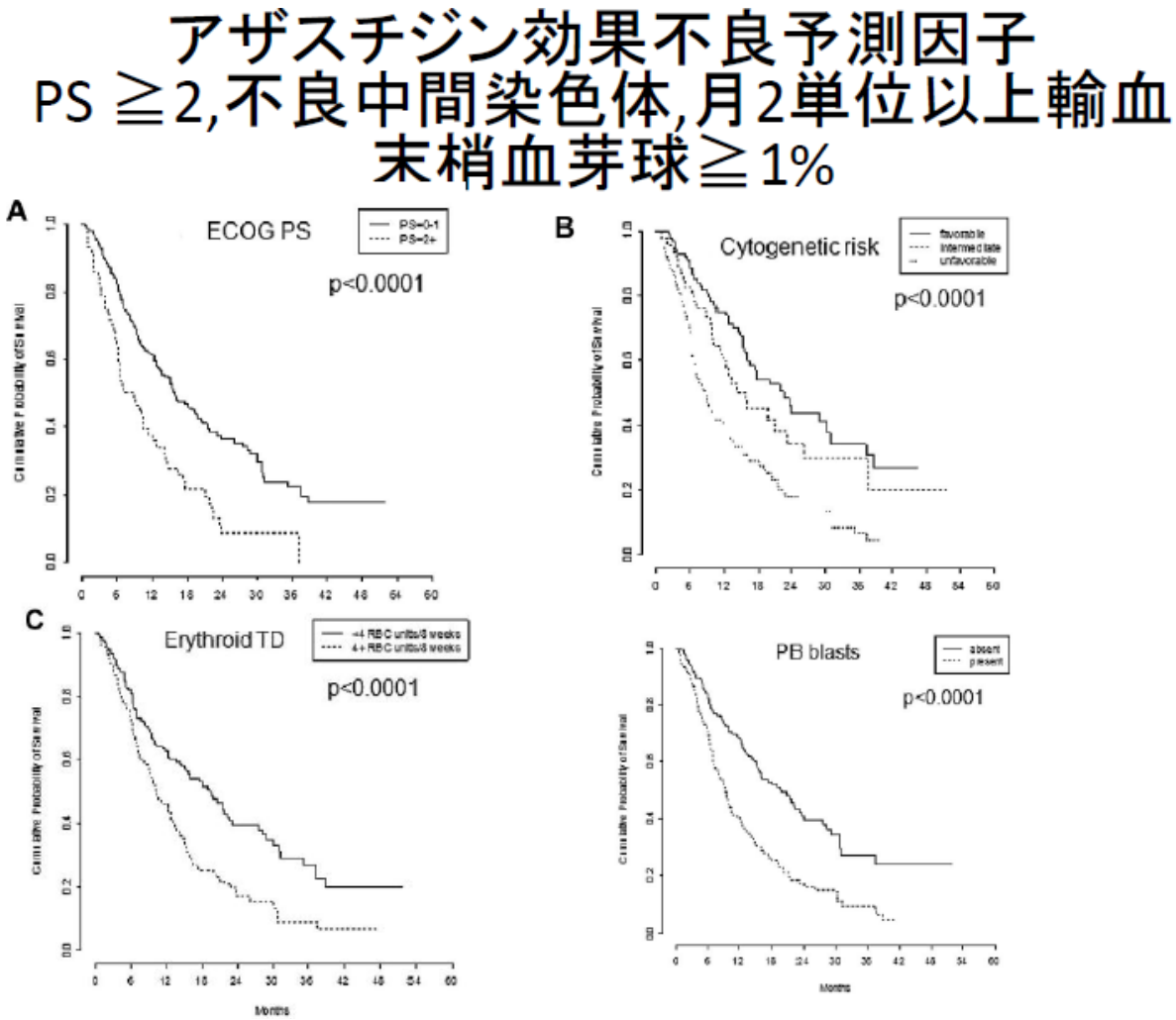
J Clin Oncol 31:2671-2677. © 2013

図 12　各予後因子の比較
白血病なしの生存率　　IPSS-R の方がより High risk を見つけやすい。



J Clin Oncol 31:2671-2677. © 2013

図 13　アザスチジン(ビダーザ)投与後の治療効果の予測因子



Blood 2011 117(2)403-411 から引用

表 6 CMML(MPN/MDS)のアザスチジン有効予測因子(CPSS)

CMMLアザスチジン有用

Table 3. CPSS: Variables and scores used for predicting likelihood of survival and leukemic evolution in the individual patient with CMML

Variable	Variable scores		
	0	1	2
WHO subtype	CMML-1 blasts (including promonocytes) <5% in the PB and <10% in the BM	CMML-2 blasts (including promonocytes) from 5% to 19% in the PB and from 10% to 19% in the BM, or when Auer rods are present irrespective of blast count	—
FAB subtype	CMML-MD (WBC count $<13 \times 10^9$/L)	CMML-MP (WBC count $\geq 13 \times 10^9$/L)	—
CMML-specific cytogenetic risk classification*	Low	Intermediate	High
RBC transfusion dependency†	No	Yes	—

WBC, white blood cell.

*CMML-specific cytogenetic risk classification: low, normal and isolated –Y; intermediate, other abnormalities; and high, trisomy 8, complex karyotype (≥3 abnormalities), and abnormalities of chromosome 7.

†RBC transfusion dependency was defined as having at least 1 RBC transfusion every 8 weeks over a period of 4 months.

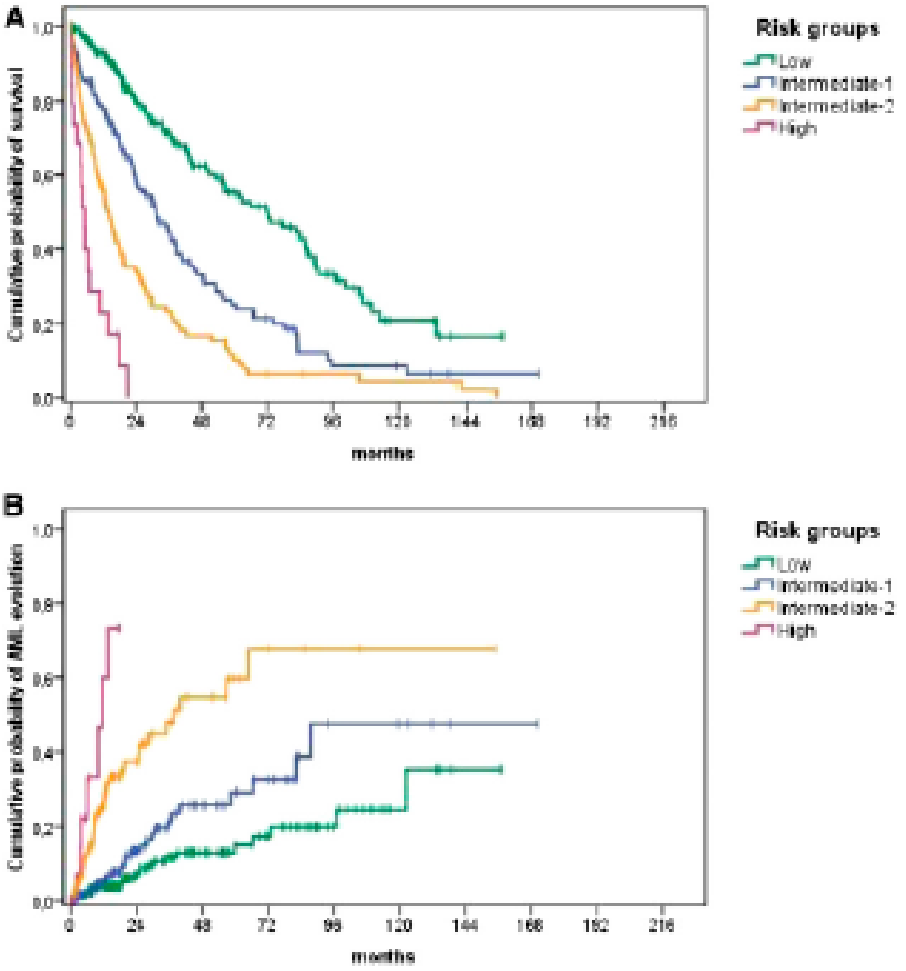
Table 4. CPSS: Variables and scores used for predicting likelihood of survival and leukemic evolution in the individual patient with CMML

Risk group	Overall score
Low	0
Intermediate-1	1
Intermediate-2	2-3
High	4-5

Blood. 2013;121(15):3005-3015

図 14　CMML(MPN/MDS) の予後予測 (CPSS)

CMMLアザスチジン有用



Blood. 2013;121(15):3005-3015

図 15 WT-1 の予後因子としての有用性

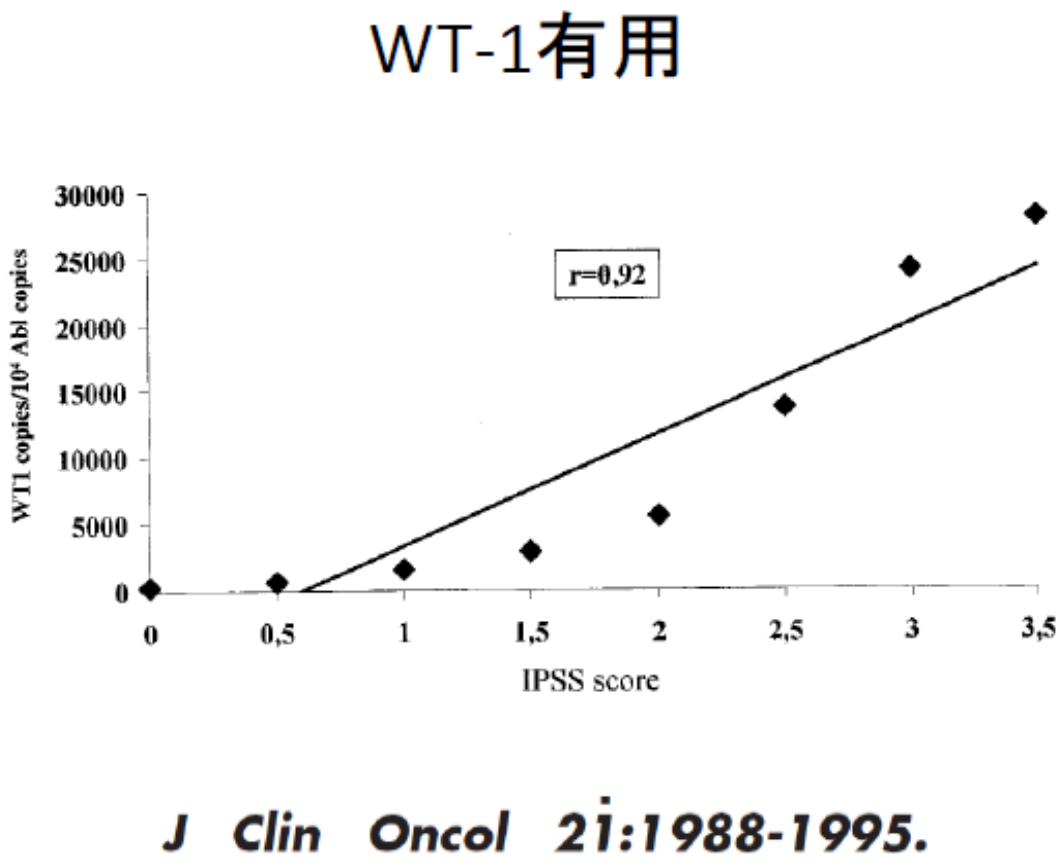


表 7 MDS の同種造血幹細胞移植の適応

IPSS（risk）	病　型	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁
Low	RA/RARS *	R	CRP
intermediate-I	RA/RARS *	R	CRP
	RAEB-I *	R	CRP
intermediate-II	RA/RARS/RAEB-I	D	R
	RAEB-II/RAEB-T **	D	R
High	RAEB/RAEB-T **	D	R
proliferative CMML ***		D	R
therapy-related MDS		D	R
AML transformed from primary MDS **		D	R

*　血球減少高度で血液補充療法依存性あるいは重症感染症･出血ハイリスクの症例で、他の保存的治療法無効の場合。

**　染色体異常が good prognosis を示す一部の症例では移植適応を慎重に考慮する。

***　dysplastic CMML は他の MDS に準じ、IPSS による適応基準に従う。

2009 年造血細胞移植ガイドライン　日本造血細胞移植学会から引用

2.真性多血症，特発性骨髄線維症，本態性血小板血症

真性多血症，特発性骨髄線維症，本態性血小板血症は慢性骨髄性白血病とともに骨髄増殖性疾患（myeloproliferative disorders；MPD）に含まれる。MPD は1951 年に Dameshek によって提唱された概念で，造血幹細胞のクローナルな増殖によって起こるが，急性白血病とは異なり，1 系統以上の慢性的な血球増殖を特徴とする疾患群である。

1999 年に発表された WHO の骨髄球系腫瘍に関する分類では，「Myeloproliferative diseases」というカテゴリーが設けられ，慢性骨髄性白血病，慢性好中球性白血病，好酸球増加症候群などとともに真性多血症，特発性骨髄線維症，本態性血小板血症が含まれることになった。MPD と診断される疾患の中には二つ以上の疾患にまたがる特徴を有し，区別しがたい病態も存在し，実際 MPD 内での疾患の移行や急性白血病への移行も起こり得る。

以下，多血症，骨髄線維症，本態性血小板血症それぞれの疾患につき述べる。

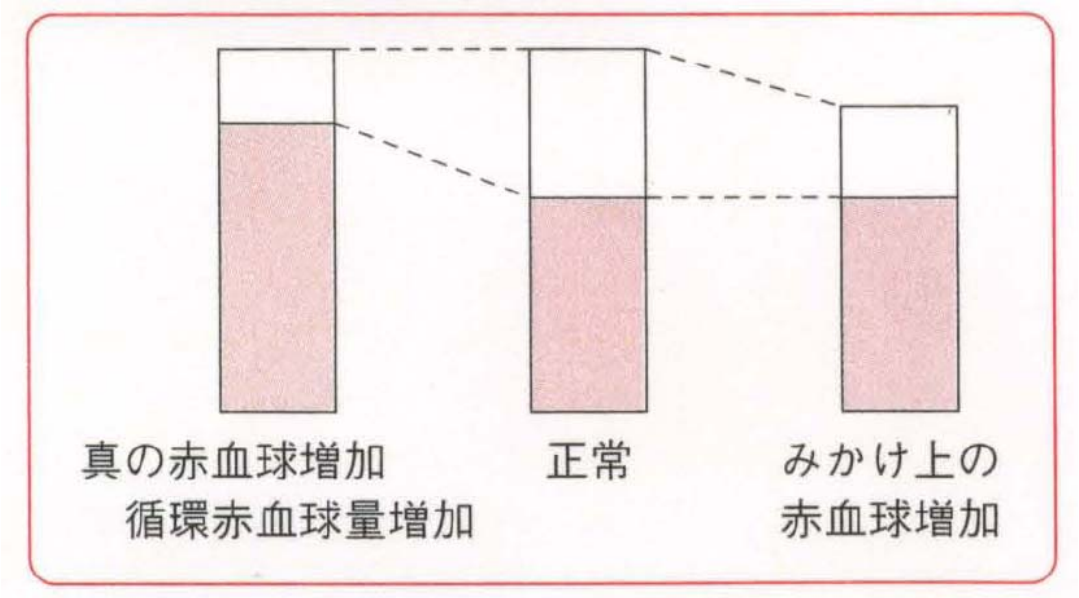
2.　多血症について

（1）分　類

赤血球数，血色素値（Hb），ヘマトクリット値（Ht）が正常より増加している病態が多血症あるいは赤血球増加症であり，その原因により分類される。すなわち循環赤血球の増加はないが，循環血漿量が減少しているために，赤血球が増加しているようにみえる相対的赤血球増加症と，実際に循環赤血球量の増加している絶対的赤血球増加症である。

絶対的赤血球増加症は，原因の明らかでない真性多血症と，基礎疾患がありそれによる二次性多血症とに分けられる。MPD に含まれるのは真性多血症（真性赤血球増加症ともいう）である。

図 16 赤血球増加症の分類



文光堂　血液疾患診療マニュアルから引用

（2）病態生理

相対的赤血球増加症では，脱水や体液喪失により循環血漿量が減少するために，見かけ上の赤血球増加がみられる。ストレス（肥満，喫煙，飲酒など）でも同様の相対的赤血球増加がみられ，ストレス赤血球増加症という。二次性多血症は主にエリスロポエチンの産生増加による。心臓・肺疾患による組織の低酸素血症によりエリスロポエチンの産生が増加する場合と，腎癌・肝細胞癌・小脳血管腫などのエリスロポエチン産生腫瘍などによる。真性多血症は赤血球の絶対的な増加に加え，白血球や血小板の増加も伴い，経過中急性骨髄性白血病への移行もみられる。造血幹細胞レベルでの異常により自律性に血球産生が亢進していると考えられる。

表 8　赤血球増加症の分類

I. 相対的赤血球増加症
　1．体液の喪失 hemoconcentration
　2．偽赤血球増加症 spurious polycythemia
　3．ストレス赤血球増加症 stress erythrocytosis
II. 絶対的赤血球増加症
　1．真性赤血球増加症　polycythemia vera
　2．二次性赤血球増加症 secondary erythrocytosis
　　1）低酸素血症に伴う赤血球増加
　　a）動脈血酸素分圧低下：①高地滞在，②慢性肺疾患，③心不全，④肺胞換気不全など
　　b）動脈血酸素分圧の低下：①喫煙など
　　c）酸素運搬能の低下：①異常ヘモグロビン症，②赤血球 2,3-DPG 低下など
　　2）Epo 産生の異常亢進
　　a）Epo 産生腫瘍：①腎癌，②肝癌，③小脳血管芽細胞腫など
　　b）腎臓虚血：①腎血管狭窄，②水腎症，③腎嚢胞
　　c）劣性遺伝性家族性赤血球増加症

三輪　血液病学　第 3 版　文光堂から引用

（3）検査と所見

通常，男性で赤血球数 6×106/μR 以上，Hb18g/dR 以上，Ht53%以上，女性では赤血球数 5.5×106/μR 以上，Hb16g/dR 以上，Ht51%以上である。二次性多血症は赤血球数，Hb，Ht の増加が基本で，白血球数，血小板数は異常がない。骨髄は赤芽球過形成を呈する。真性多血症では白血球や血小板の増加も伴い，末梢

血中に赤芽球や骨髄球，後骨髄球などの幼弱白血球の出現を認めることもある。通常，網状赤血球の増加はみない．血清ビタミン B12 高値や好中球アルカリフォスファターゼスコアの上昇は真性多血症の診断に役立つ。真性多血症の主要症候を，検査異常を検討する。脾腫は MPD でよく見かける臨床所見の一つであるが，真性多血症の患者では 50～80%に認める。ときに脾梗塞を起こし，左季肋部の疼痛を訴えることがあり，注意が必要である。

（4）診　断

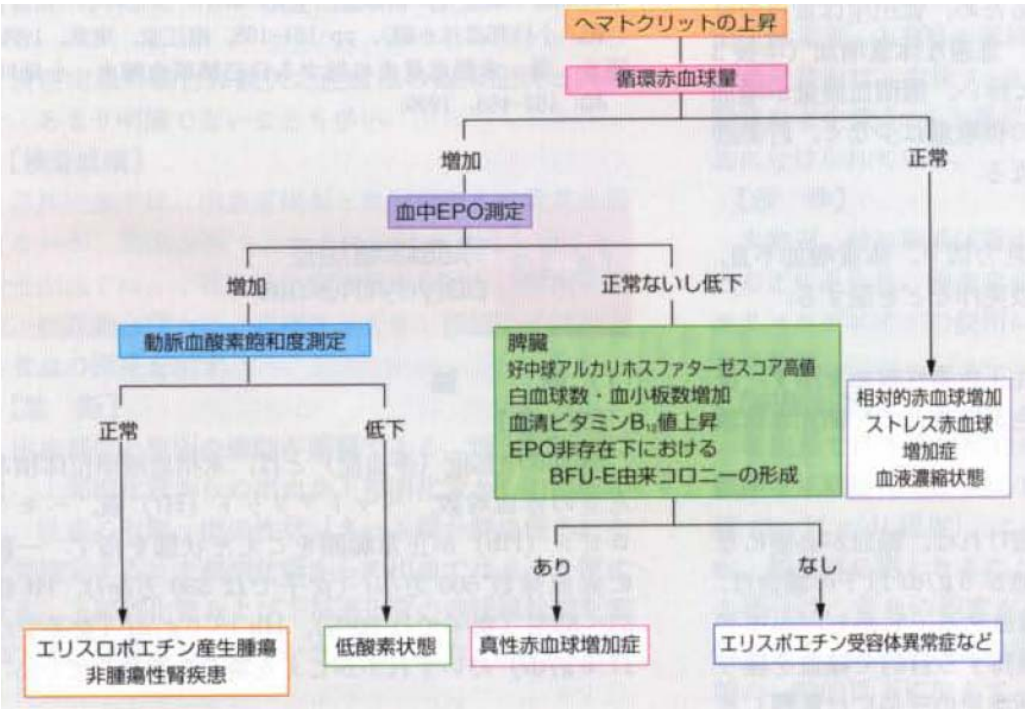
赤血球増加症を認めたときの鑑別診断が大切。まず臨床所見（脱水を来す下痢や嘔吐，発熱などがないか）や 51Cr 標識自己赤血球を用いる測定などにより循環赤血球量が増加しているかどうかを調べる。ここで絶対的赤血球増加症の場合は，次に動脈血酸素飽和度を測定し，92%以下の場合は二次性多血症が疑われる。動脈血酸素飽和度 92%以上のときは血中エリスロポエチン，血清ビタミン B12 や好中球アルカリフォスファターゼスコアを測定するとともに，骨髄検査や染色体検査などを行い，他の MPD や骨髄異形成症候群を鑑別する。Polycythemia Vera Study Group による真性多血症の診断基準がある。

表 9 赤血球増加症の検査所見による主な鑑別点

所見	真性 赤血球増加症	二次性 赤血球増加症	ストレス 赤血球増加症
循環赤血球量	増加	増加	正常
脾腫	あり	なし	なし
動脈血酸素飽和度	正常	低下ないし正常	正常
白血球数	増加	正常	正常
血小板数	増加	正常	正常
血清ビタミン B_{12}	増加	正常	正常
NAP 指数	増加	正常	正常
骨髄	過形成	赤血球増加	正常
血中 Epo 濃度	低下ないし正常	増加	正常

三輪　血液病学　第 3 版　文光堂から引用

図 17　赤血球増加症の鑑別診断のためのフローチャート



朝倉書店　内科学から引用

表 10　真性多血症の診断基準と JAK2 遺伝子変異

【2008年／真性多血症の診断基準の提唱】

大基準

□1　循環赤血球量増加（ヘモグロビン値が男性≧18.5g/dl、女性≧16.5g/dl）
□2　JAK2V617F変異、または同等の遺伝子変異

小基準

□1　骨髄3系統の増生を伴う骨髄過形成
□2　血清エリスロポエチンが正常値以下
□3　内因性赤芽球コロニー形成

大基準１＋２に加えて小基準のいずれか１項目、または大基準１に加えて小基準のいずれか２項目を満たせば真性多血症と診断する。

目で見る（図解）

真性多血症・本態性血小板血症

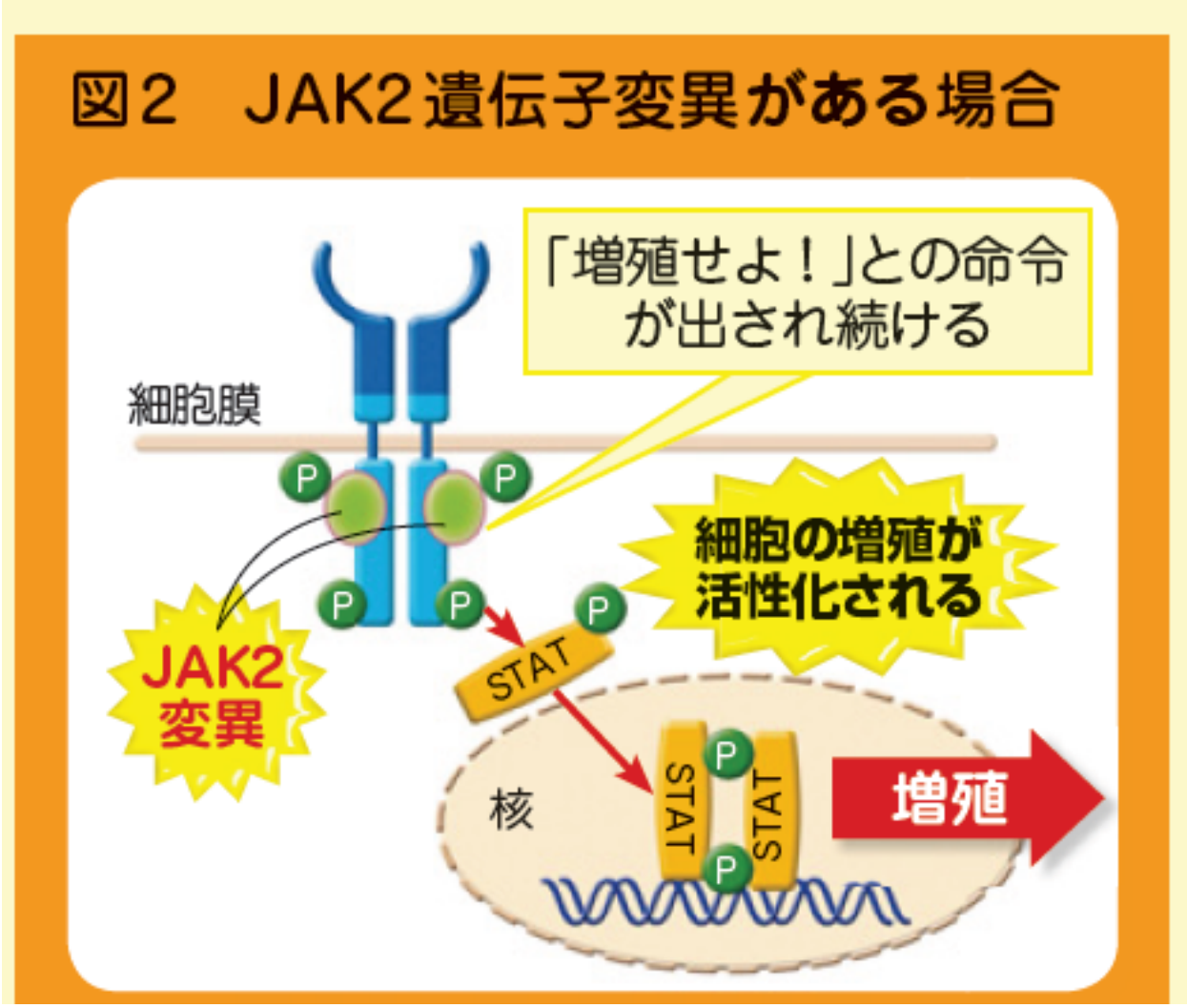
インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑫

EXJ094CI（N001）2RM
2010年7月作成

から引用

●「JAK2」は造血幹細胞の増殖に重要な役割をもつ遺伝子です。

このJAK2遺伝子の変異は、真性多血症ではほぼ全員、本態性血小板血症では約半数に認められています。



インフォームドコンセント サポートライブラリー ⑨ カウンセリング・ブック より引用

（5）治療と予後

相対的赤血球増加症や二次性多血症は原疾患や原因となる病態の治療を優先する。真性多血症では Ht を 45%以下に保つように瀉血を行う。しかし瀉血は白血球数や血小板数のコントロールはできないため，血栓症のリスクのある患者や，瀉血を頻回に必要とする場合などにはヒドロキシウレアを投与する。二次性多血症の予後は原疾患に左右される。真性多血症の予後は比較的良好であるとい

われているが，無治療の真性多血症の平均寿命は 18 カ月との報告もある。高齢者では血栓症の合併が問題になる。真性多血症から急性白血病への移行が約 10%に認められる。

表 11　真性赤血増加症（多血症）の治療方針

血液腫瘍科 2006 年 52(5)497 より引用

・瀉血療法（Ht＜45％に維持）
・低用量アスピリンによる抗血小板療法（血小板数＞150万 /μlでは避ける）
・心血管系危険因子の回避（高血圧，喫煙，肥満，高脂血症などの管理）
・化学療法（発がん性を考慮し，以下の場合に使用する）

［適応］
i）瀉血困難，あるいは瀉血でのコントロール不能*
ii）血小板増多の進行**
iii）脾腫の増大

［薬剤の選択］
i）40歳以下：インターフェロン α
ii）40歳以上：ハイドロキシウレア

＊目安として500mlの瀉血を頻回に繰り返す場合．
** 血小板数100万 /μl以上の場合．

三輪　血液病学　第 3 版　文光堂より引用

表 12　真性多血症における血栓症のリスク分類

報告者	予後因子	リスク分類
Tefferi et al.（Semin Hematol. 2005；42；206）	年齢＜60 歳 血栓症の既往なし 血小板数＜150 万 /μL 心血管病変の危険因子（喫煙，高血圧，うっ血性心不全がない） のすべての項目を満たす	Low リスク群
	Low リスク群にも High リスク群にも属さない	Intermediate リスク群
	年齢≧ 60 歳，または血栓症の既往がある	High リスク群

造血器腫瘍ガイドライン　2013 年版　日本血液学会　金原出版

3. 骨髄線維症について

（1）分　類

骨髄線維症とは，骨髄に広範な線維化を来す疾患の総称である。骨髄線維化を来す病態としては，様々なものがあげられる。骨髄の線維化を来す原因疾患により腫瘍性と非腫瘍性に分類される。慢性に経過する特発性骨髄線維症は MPD の一型である。急性骨髄線維症は急性巨核芽球性白血病（M7）に随伴するものがほとんどであるが，それ以外の急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群（MDS）に随伴するものも知られている。二次性骨髄線維症は特発性骨髄線維症以外の原因疾患に基づき，反応性の線維化が起こる病態で，腫瘍性，非腫瘍性疾患があげられる。

（2）病態生理

腫瘍性の骨髄線維症における骨髄線維化の機序は，腫瘍細胞（巨核球およびその他のクローナルに増殖した造血細胞）由来の成長因子（TGF-β，PDGF，EGF，bFGF，calmodulin）による線維芽細胞，コラーゲンの反応性増殖である。本症ではさまざまな免疫異常の合併が報告されており，免疫学的機序の関与も指摘されている。

（3）検査と所見

診断時無症状であることも多い。脾と肝の腫大は髄外造血によるものであり，骨髄線維化とともに本症の基本病像を形成するものである。脾腫は臍下に達する巨大なものを認めることもある。・・本症では中等度の正球性正色素性の貧血を認めることが多いが，赤血球増加症を認めることもあり，MPD としての性格を示す。白血球数，血小板数も多くは増加するが，汎血球減少症を呈することもある。末梢血における最も特徴的な所見は，leukoerythroblastosis（末梢血に通常では認められない赤芽球や幼弱な顆粒球系細胞が出現すること）と涙滴赤血球（tear drop cell）の出現である。涙滴赤血球は摘脾後でも認められる。骨髄のＬ範な線維化のため，骨髄穿刺は dry tap（骨髄液が吸引できないこと）である。診断のためには骨髄生検が必要である。

（4）診　断

確定診断は骨髄生検により，骨髄の広範な線維化を証明することである。骨髄線維症と診断されたら，腫瘍性，非腫瘍性の鑑別を行う。アイソトープの 59Fe を用いる鉄代謝の検査で脾臓への取り込みから髄外造血を証明できる。

表 13　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の診断基準（平成 16 年度改訂）

1. 臨床所見として，徐々に進行する貧血と肝脾腫，ときに出血傾向，腹部膨満感，発熱，全身倦怠感，体重減少を認める。進行すると門脈圧亢進，腹水をきたす。

2. 以下の検査所見を認める。
   1) 末梢血で，白赤芽球症，涙滴赤血球などの奇形赤血球，芽球，巨大血小板，巨核球を認める。
   2) 他に原因を認めない血清 LDH の上昇
   3) 画像検査で著明な肝脾腫
   4) 骨髄シンチグラフィで肝脾への取り込み増加
   5) 骨髄穿刺で骨髄液を採取できない（dry tap）。

3. 骨髄生検で，異型巨核球の増加と骨髄の線維化，骨梁の増加を認める。

4. 二次性骨髄線維症を除外する。二次性骨髄線維症の原因となる疾患には，急性骨髄性白血病，急性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，真性赤血球増加症，原発性血小板血症，骨髄異形成症候群，多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，癌腫，全身性エリテマトーデス，全身性硬化症，放射線照射後などが含まれる。

5. 診断に際しては，1.，2. によって原発性骨髄線維症を疑い，3. によって骨髄の線維化を確認する。4. によって二次性骨髄線維症を除外し，診断をさらに確実なものとする。

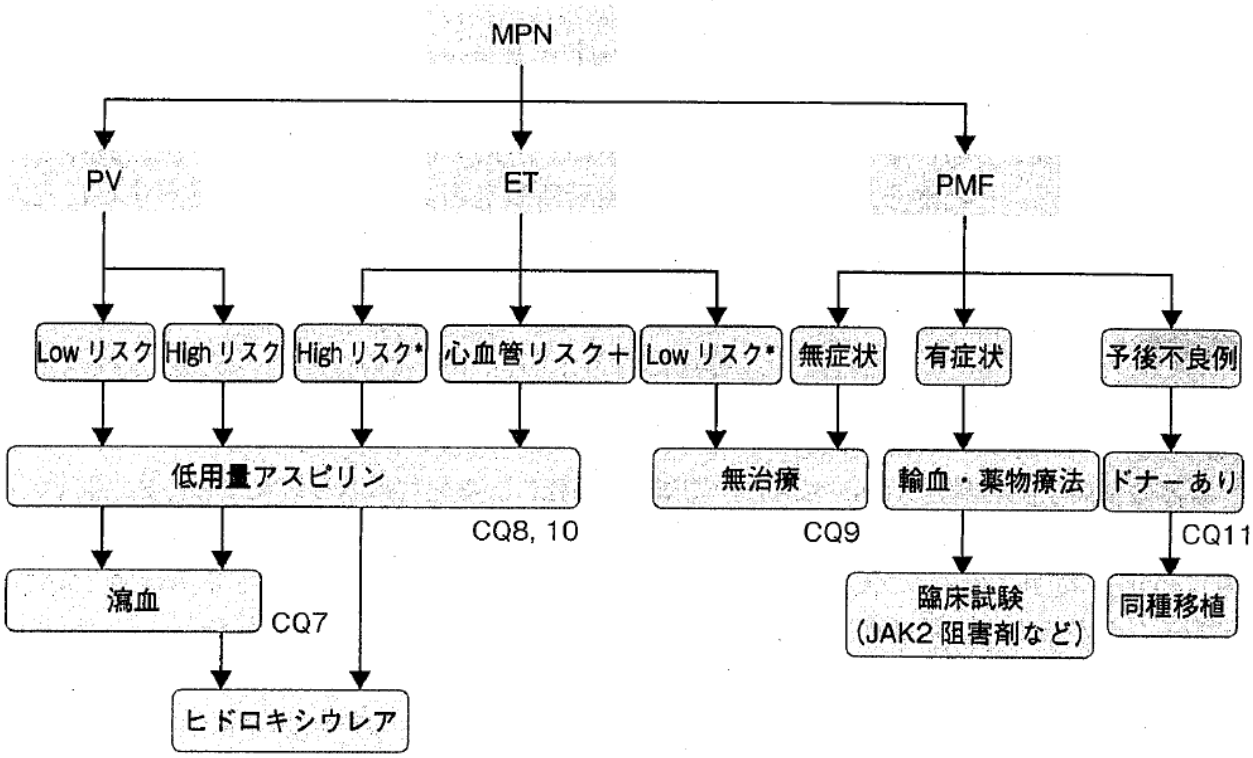
6. 参　考
   1) 胸腰椎体の MRI で脂肪の減少，骨硬化の所見がみられる。
   2) 末梢血に CD34 陽性細胞，CD41 陽性細胞の増加がみられる。
   3) 末梢血の染色体検査で，30～50％の症例に染色体異常がみられる。

骨髄線維症の参照ガイドより引用

（5）治療と予後

急性白血病などによる骨髄線維症に対しては化学療法を行う。巨脾による圧迫，疼痛，門脈圧亢進症などに対しては摘脾が考慮される。摘脾ができない症例に対しては脾臓照射を行う。現在治癒が期待できる唯一の治療法は幹細胞移植であり，若年者で HLA の一致した同胞がいれば考慮する。本症の平均生存期間は約 5 年とされ，予後はよくない。

図 18　骨髄増殖疾患の治療指針



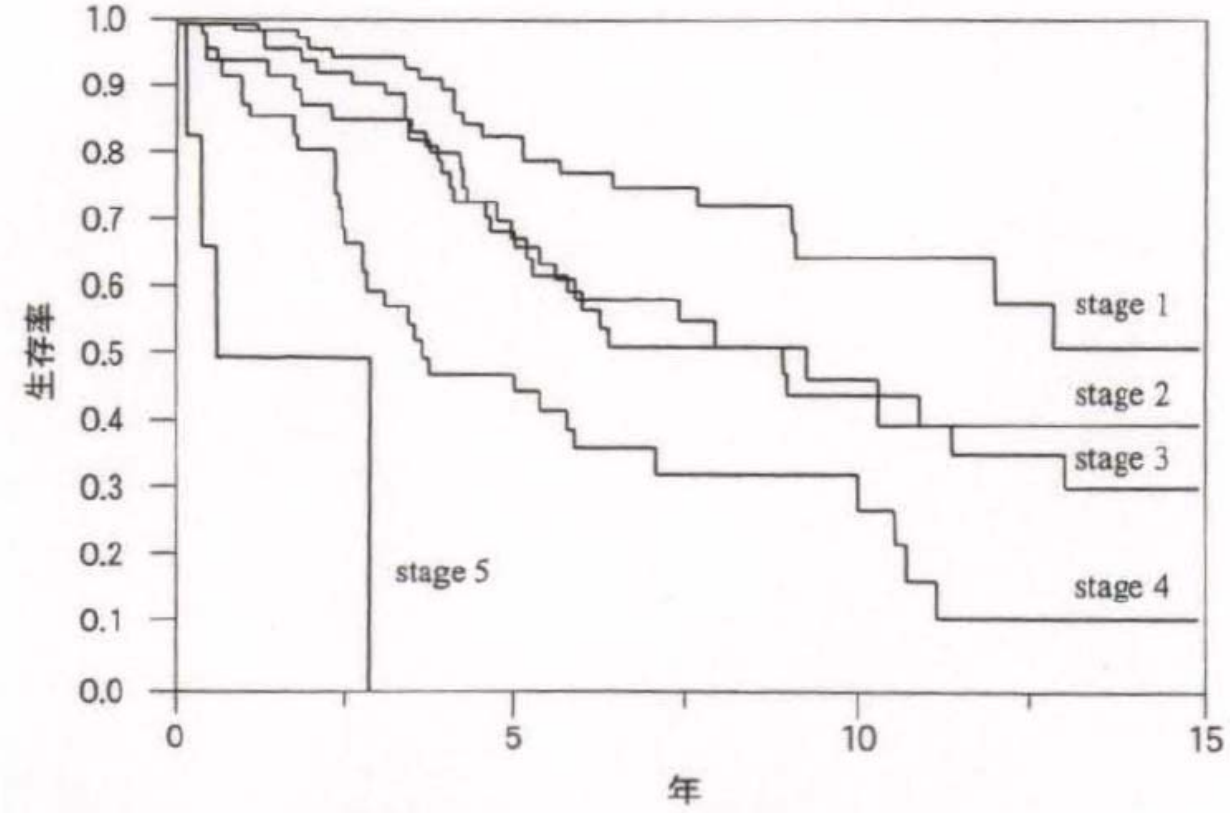
造血器腫瘍ガイドライン　2013 年版　日本血液学会　金原出版から引用

表 14 原発性骨髄線維症の重症度基準（平成 16 年度修正）

stage 1	軽　症	以下のすべてを満たす	
		末梢血芽球	3％未満
		ヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
		白血球	3,000～30,000/μl
		血小板	100,000/μl 以上
stage 2	中等症	白血球　3,000～30,000/μl で，以下の 1 項目を満たす	
		末梢血芽球	3～5%
		ヘモグロビン濃度	7～10 g/dl
		血小板	20,000～100,000/μl
stage 3	やや重症	白血球　3,000～30,000/μl で，以下の 2 項目を満たす	
		末梢血芽球	3～5%
		ヘモグロビン濃度	7～10 g/dl
		血小板	20,000～100,000/μl
		あるいは，以下の 1 項目を満たす	
		末梢血芽球	5%以上
		ヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
		白血球	3,000/μl 未満，または 30,000/μl 以上
		血小板	20,000/μl 未満
stage 4	重　症	以下の 2 項目を満たす	
		末梢血芽球	5%以上
		ヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
		白血球	3,000/μl 未満，または 30,000/μl 以上
		血小板	20,000/μl 未満
stage 5	最重症	以下の 3 項目以上を満たす	
		末梢血芽球	5%以上
		ヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
		白血球	3,000/μl 未満，または 30,000/μl 以上
		血小板	20,000/μl 未満

骨髄線維症の参照ガイドから引用

図 19　原発性骨髄線維症の病期別生存率



骨髄線維症の参照ガイドから引用

図 20　原発性骨髄線維症のリスク別予後因子

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 10 g/dl 未満の貧血，

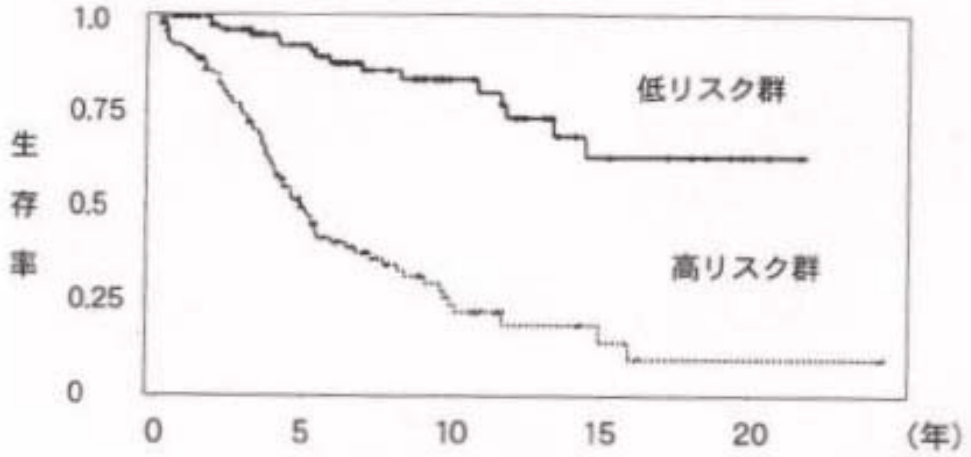
（B）37.5 度以上の発熱あるいは発汗の持続，あるいは 6 か月で 10%以上の体重減少

（C）3 か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%）



骨髄線維症の参照ガイドから引用

表 15　原発性骨髄線維症の各種のリスク別予後因子

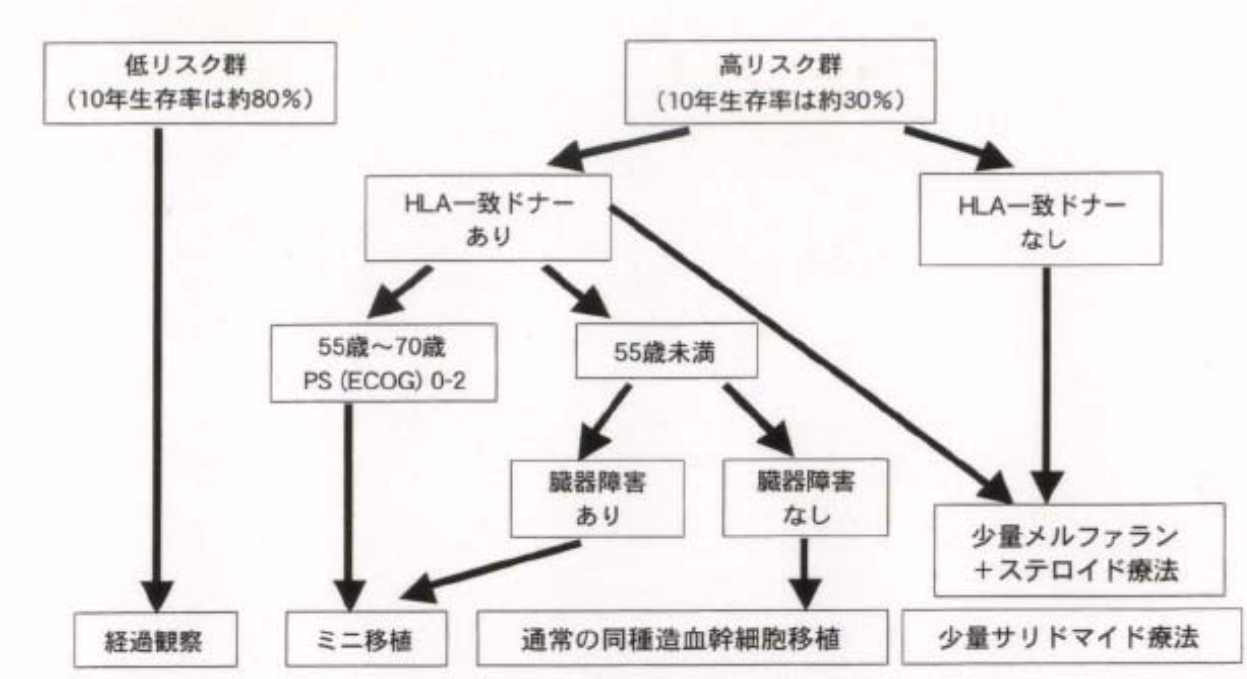
予後予測モデル	予後不良因子（スコア）	スコアの合計	予後評価 リスク分類	生存期間中央値（年）
Lille 分類 (Blood 1996；88：1013)	Hb＜10 g/dL（1） WBC＜4,000/μL（1） または ＞30,000μL（1）	0 1 2	Low リスク Intermediate リスク High リスク	7.8 2.2 1.1
IPSS (Blood 2009；113：2895)	年齢＞65 歳（1） 発熱・夜間盗汗・体重減少の持続（1） Hb＜10 g/dL（1） WBC＞25,000/μL（1） 末梢血 芽球≧1%（1）	0 1 2 ≧3	Low リスク Intermediate-1 リスク Intermediate-2 リスク High リスク	11.3 7.9 4.0 2.3

DIPSS/aaDIPSS (Blood 2010 ; 115 : 1703)	DIPSS： 年齢＞65 歳（1） 発熱・夜間盗汗・体重減少の持続（1） Hb＜10 g/dL（2） WBC＞25,000/μL（1） 末梢血 芽球≧1%（1）	0 1～2 3～4 5～6	Low リスク Intermediate-1 リスク Intermediate-2 リスク High リスク	到達せず 14.2 4.0 1.5
	Age-adjusted DIPSS（65 歳未満）： 発熱・夜間盗汗・体重減少の維持（2） Hb＜10 g/dL（2） WBC＞25,000/μL（1） 末梢血 芽球≧1%（2）	0 1～2 3～4 ＞4	Low リスク Intermediate-1 リスク Intermediate-2 リスク High リスク	到達せず 9.8 4.8 2.3
DIPSS plus (J Clin Oncol 2011 ; 29 : 392)	予後不良核型（複雑核型（3 種類以上の異常），+8，-7/7q-，i(17q)，-5/5q-，12p-，inv(3)，11q23 異常）（1） 血小板＜100,000/μL（1） 輸血の必要性（1） DIPSS Intermediate-1 リスク（1） DIPSS Intermediate-2 リスク（2） DIPSS High リスク（3）	0 1 2～3 4～6	Low リスク Intermediate-1 リスク Intermediate-2 リスク High リスク	15.4 6.5 2.9 1.3

予後予測モデル	予後不良因子（スコア）	予後評価		
		スコアの合計	リスク分類	生存期間中央値（年）
Lille 分類 (Blood 1996 ; 88 : 1013)	Hb＜10 g/dL（1） WBC＜4,000/μL（1） または ＞30,000μL（1）	0 1 2	Low リスク Intermediate リスク High リスク	7.8 2.2 1.1
	年齢＞65 歳（1）			

造血器腫瘍ガイドライン　2013 年版　日本血液学会　金原出版から引用

図 21　原発性骨髄線維症のリスク別治療指針



骨髄線維症の参照ガイドから引用

表 16　原発性骨髄線維症のサリドマイド療法

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か月間の脱落率	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%
	輸血非依存になった割合	25%	40%	39%
血小板減少	血小板5万/μl以上の上昇（全患者）	36%	76%	41%
	血小板5万/μl以上の上昇（血小板数10万/μl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%

骨髄線維症の参照ガイドから引用

4.　本態性血小板血症について

（1）分　類

血小板は直径 2～3 ミクロンと非常に小さな血球である。通常その数は 15～30 万/μR に調節されているが，40 万/μR 以上に増加した場合に血小板増加症と呼ぶ。様々な原因が考えられるが，血小板増加には，産生の増加と破壊の減少とが考えられる。破壊の減少は脾臓摘出後などに認められる。血小板増加は炎症や腫瘍などに伴う反応性のものと，クローン性の増殖に分けられ，本態性血小板血症はクローン性の増殖を示す MPD の一型である。

表 17　血小板増加症の原因

・腫瘍性	・反応性
本態性血小板血症	感染症
真性赤血球増加症	炎症性疾患
慢性骨髄性白血病	悪性腫瘍
原発性骨髄線維症	出血
骨髄異形成症候群	溶血
	血小板減少症の回復期
	鉄欠乏性貧血
	摘脾（脾機能低下症）

血液腫瘍科から引用

（2）病態生理

血小板の産生はトロンボポエチン（TPO），インターロイキン 6（IL-6），エリスロポエチン（EPO）などの造血因子によって調節されている。その中でも TPO は巨核球の増殖と成熟を促進し，血小板産生を亢進させる主要な造血因子であり，主に肝臓で産生される。血中の TPO 濃度は血小板や巨核球の表面に存在する TPO 受容体の数によって調節されており，血小板や巨核球の数が増加すると血中の TPO 濃度は低下し，逆に血小板や巨核球の数が低下すると血中の TPO 濃度は高くなる。本態性血小板血症の患者の血小板は TPO 受容体の発現量が低下しており，血小板数の増加にもかかわらず TPO の血中濃度は低下せず高値を示すことが報告されている。TPO は本態性血小板血症の一因と考えられるが，明らかな原因は不明である。

（3）検査と所見

主な症状は出血や血栓塞栓症である．血栓症は高齢者に多く，喫煙，高脂血症，高血圧などのリスク因子を持つ患者は注意が必要である。静脈血栓より動脈血栓が起こりやすい。出血症状は胃腸管出血が多い。中等度の脾腫を認めることが多く，肝腫大も認められることがある。本態性血小板血症の患者では血小板数が 60 万/μR 以上，通常 100 万/μR を超えていることが多い。末梢血塗抹標本では一見して，大小不同のある血小板が著増していることがわかる。巨大血小板や血小板の凝集像もしばしば認められる。好中球アルカリフォスファターゼスコア，ビタミン B12 は通常高値を示す。血小板増加に伴い，偽性高カリウム血症，LDH 上昇，偽性低酸素血症を認めることがある。凝固機能は通常正常である。骨髄は過形成で，巨核球の形態異常を認めることもある。

（4）診　断

本態性血小板血症の診断はいわゆる除外診断で下され，まず反応性の血小板増加を除外し，他の MPD を除外する。Polycythemia Vera Study Group による本態性血小板血症の診断基準がある。

表 18　　本態性血小板血症の WHO 診断基準

1. 必須条件
   1) 持続的な血小板数の増加(>60 万/μL)
   2) 骨髄生検で大型化した成熟巨核球を伴う巨核球系細胞の増生を主体に認める
2. 除外基準
   1) PV の所見がない
      a) 赤血球量が平均正常予測値の 25%を超えないか，Hb 値が男性 18.5 g/dL，女性 16.5 g/dL を超えない
      b) 骨髄に可染性鉄があるか，血清フェリチンあるいは MCV 値が正常
      c) もしこれらの所見が認められなかったら，鉄を供給しても赤血球量や Hb 値が PV レベルまで増加しない
   2) CML の所見がない
      Ph 染色体や BCR-ABL 融合遺伝子が検出されない
   3) CIMF の所見がない
      a) 膠原線維による線維化がない
      b) 細網線維による線維化はあっても軽微
   4) MDS の所見がない
      a) del(5 q)，t(3；3)(q 21；q 26)，inv(3)(q 21 q 26)がない
      b) 好中球の形態異常がなく，微小巨核球はあってもごくわずか
   5) 反応性血小板増加症の除外
      a) 基礎疾患に炎症や感染がない
      b) 悪性腫瘍の合併がない
      c) 脾摘の既往がない

本態性血小板症の参照ガイドから引用

（5）治療と予後

血栓や出血による合併症が予後を左右するため，予後因子に基づいて治療を決定する。すなわち，60 歳以下で血栓症の既往がなく，喫煙や肥満などの心血管危険因子がないものは経過観察のみとする。喫煙や肥満は血栓症のリスクとなるため禁煙，減量を勧める。60 歳以上で血栓症の既往があるものは，血栓症の再発のリスクが高いため，治療が必要である。通常ヒドロキシウレア（500～

1,500mg／日）を使用し，血小板数 40 万／μR 以下を目標にコントロールする。若年者ではヒドロキシウレアの長期使用による二次性の発癌が問題になるが，現時点でヒドロキシウレアが明らかな発癌性を有するとの報告はない。血小板数が 100 万／μR を超えるような場合，血栓予防の目的で少量のアスピリンやチクロピジンを投与することがあるが，効果は明らかでない。全体の 10 年生存率は約 70%で，比較的予後良好である。

表 19 本態性血小板血症のリスク分類

リスク区分	年齢>60歳または血栓症の既往	心血管系の危険因子*
Low	No	No
Intermediate	No	Yes
High	Yes	

* 高血圧，高脂血症，糖尿病，喫煙，うっ血性心不全.

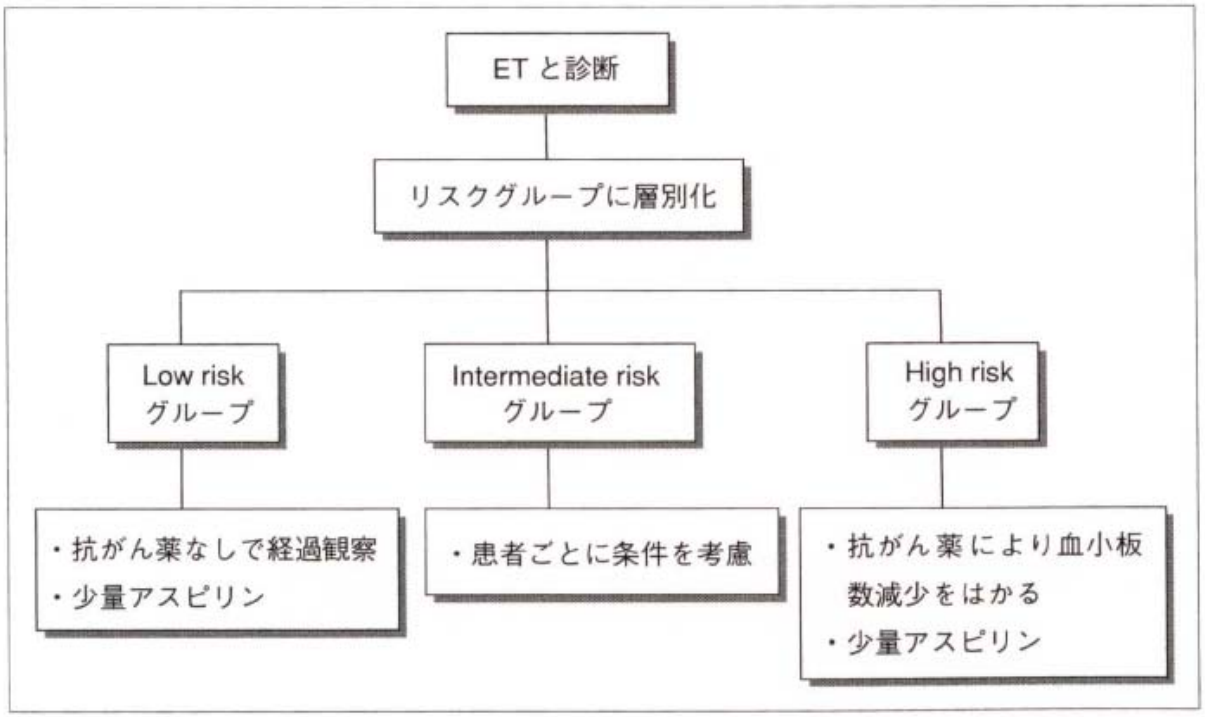
本態性血小板症の参照ガイドから引用

表 20　本態性血小板症の予後因子

報告者	予後因子	リスク分類	生存期間中央値（年）
Wolanskyj et al. (Mayo Clin Proc. 2006 ; 81 : 159)	年齢<60 歳，かつ白血球数<15,000/μL	Low リスク群	25.3
	年齢≧60 歳，または白血球数≧15,000/μL	Intermediate リスク群	16.9
	年齢≧60 歳，かつ白血球数≧15,000/μL	High リスク群	10.3

造血器腫瘍ガイドライン　2013 年版　日本血液学会　金原出版から引用

図 22　本態性血小板血症のリスク分類別治療指針



本態性血小板症の参照ガイドから引用