



表1 2007年に提唱されたETのWHO診断基準改訂版<sup>1)</sup>

1. 45万/ $\mu$ l以上の持続的な血小板増加（観察期間を通じて）
2. 骨髓生検において、
  - ・巨大、成熟巨核球の増加を伴う巨核球系を中心とした増殖を認める。
  - ・顕著な赤芽球系あるいは顆粒球系の増加あるいは左方移動を認めない。
3. PV<sup>a)</sup>, PMF<sup>b)</sup>, CML<sup>c)</sup>, MDS<sup>d)</sup> および他の myeloid neoplasm の WHO 診断基準を満たさない。
4. JAK2 (V617F) 変異あるいは他の clonal marker を認める。Clonal marker を認めない場合は、反応性血小板増多症を否定できる<sup>e)</sup>。

以上の4項目すべてを満たす必要がある。

- a) フェリチン値が正常以下の場合、鉄補充療法を行いヘモグロビン値がPVのレベルまで増加しないことを確認する。
- b) 骨髓にて有意な reticulin あるいは collagen 線維化を認めない。末梢血にて白赤芽球症 (leukoerythroblastosis) 認めない。あるいは、典型的な PMF においてみられる巨核球形態異常を伴う著明な骨髓過形成像を認めない。
- c) Bcr-Abl 遺伝子再構成を認めない。
- d) 赤血球系、顆粒球系の異形成を認めない。
- e) 反応性血小板増多症の原因としては、鉄欠乏性貧血、摘脾、手術、感染、炎症、膠原病、転移性癌、リンパ増殖性疾患などがある。しかし、反応性血小板増多症が存在していても、最初の3つの診断基準を満たしている場合は、ETの可能性が否定できない。

PMF との鑑別には使えないことから、依然としてその診断は除外診断が中心となる。

## 2) 反応性血小板増多症との鑑別

血小板の増加した患者には日常しばしば遭遇するが、多くの場合は、鉄欠乏、炎症、悪性腫瘍などに伴って増加している反応性（二次性）血小板増多症である。従ってETの診断においてはこの反応性血小板増多症を除外することが、最初のステップとなる。鑑別の最大のポイントは臨床症状にある。すなわち、反応性血小板増多症は当然ながら原疾患に起因する症状を有している場合が多いが、ETにおいては症状を認めないことが多く、ETの本邦集計例の解析では、初発時無症状例が37%であった。最も多い症状は頭痛、めまい、耳鳴、指先の知覚異常などの血管運動 (vasomotor) 症状 (21.5%)、次いで血栓症状 17.6%、脾腫 10.8%、出血症状 4.2%であった<sup>2)</sup>。血管運動症状は微小血管の循環不全あるいは梗塞によると考えられている。また、ETにおいて出血症状を呈する機序は、著増した血小板により von Willebrand 因子の高分子マルチマーが過剰に吸着され二次性 von Willebrand 病の病態になっているためと考えられている。従って、血小板数を減らすことにより出血症状の改善が認められる。また反応性血

小板増多症では血小板数が100万以上になることは稀であるが、ETではしばしば100万以上に増加することも反応性血小板増多症との鑑別の一助となる。しかし、反応性血小板増多症と思われる症例においても、ETの合併している可能性は否定できないことから、注意深い経過観察は必要である。

## 3) 他のCMPDsとの鑑別

次に重要な点は、ETと他のCMPDs、特にCMLを鑑別することであり、これはBcr-Abl遺伝子再構成の有無により鑑別しうる。ETとPVおよびPMFとはしばしば病態がoverlapしており、完全に鑑別することは困難な場合もあるが、WHOの診断基準などにのっとり、診断を行うこととなる。PVとの鑑別において留意する点は、PVにおいて時に鉄欠乏性貧血が合併しているために血小板や白血球が増加しているにもかかわらず赤血球増加がみられないことがある。このような潜在性PVを除外するために、血清フェリチン値あるいはMCVが低値の場合は鉄剤を投与し、赤血球やヘモグロビン量がPVの診断基準に相当するまで増加しないことを確認する必要がある。また骨髓における赤芽球系および顆粒球系の形態異常の有無を検討し骨髓異形成症候群 (MDS) を否定すること

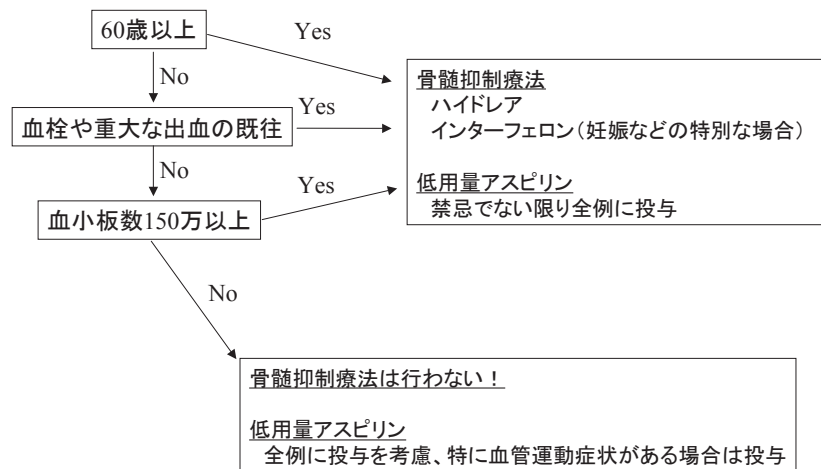


図1 成人ET患者の治療方針

(文献3より改変)

も治療および予後の観点から非常に重要である。

### 3. 治療

#### 1) 治療適応

ETにおいては急性白血病やMFに移行する確率は低く(本邦ではいずれも2%程度)、その予後を規定するのは血栓塞栓・出血症状であるため、ETの治療は血管イベントを予防することを目的に行われる。本邦において確立された治療方針はないが、欧米では血管イベント発症リスクに基づいた治療指針が提唱されている(図1)<sup>3)</sup>。当然ながら、喫煙、糖尿病、高血圧症、高脂血症などの心血管病変のリスクファクターを有する患者は積極的にこれら合併症の治療を行う。60歳以上、あるいは血栓塞栓症や重大な出血の既往がある人、もしくは血小板数150万以上の場合は高リスクと考えられるためハイドレアなど骨髄抑制療法を開始する。一方、この条件にあてはまらず心血管病変のリスクファクターをもたない症例は低リスクと考えられるため骨髄抑制療法は行わない。

#### 2) 骨髄抑制療法

骨髄抑制療法としては、抗腫瘍剤もしくはインターフェロンが用いられる。抗腫瘍剤として

はブスルファン、MCNUなどのアルキル化剤が使われることもあるが、一般的には二次発がんの可能性が最も低いハイドレアが用いられる。しかし、ハイドレアにおいても発がん性を否定できないので、若年者においてはできるだけ使用は避けるべきである。欧米では抗腫瘍剤とは異なり発がん性のないアナグレイドが使用されることも多く、本邦でも治験が進行中である。インターフェロンは、多彩な副作用とコンプライアンスの問題から長期的に使用することは難しいことが多い。しかし若年者や妊娠女性においては第1選択として考える。以上のような治療により、高リスク症例に対しては、血小板数を60万/ $\mu$ l未満、できれば40万/ $\mu$ l未満にコントロールする。

#### 3) アスピリン

ETやPVにおいてしばしば認められる血管運動症状には、低用量アスピリンが有効である。またアスピリンの血栓症予防に対する効果はPVにおいて確認されていることから、出血症状のないET患者には特に禁忌でない限り低用量アスピリン投与を行うことが望ましい。

文 献

- 1) Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT, Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW : Proposal and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* **110** : 1092-1097, 2007.
- 2) Kazuo D, Yamada, T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T, Takai K, Masuda M, Mori M, the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group : Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: Retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* **83** : 443-449, 2006.
- 3) Finazzi G, Harrison C : Essential thrombocythemia. *Semin Hematol* **42** : 230-238, 2005.