

## 症 例 報 告

## 少量 ruxolitinib で輸血依存から離脱した続発性骨髄線維症

雨 宮 文 恵                      後 藤 守 孝                      片 桐 誠 一 朗  
 勝 呂 多 光 子                      吉 澤 成 一 郎                      赤 羽 大 悟  
 藤 本 博 昭                      伊 藤 良 和                      大 屋 敷 一 馬

東京医科大学血液内科学

【要旨】 75歳の女性。慢性心不全の加療中に脾腫を伴う高度の貧血を認め、近医で骨髄線維症として支持療法のみが行われていた。肺炎に伴う慢性心不全の急性増悪のため当院に入院した。脾臓は弓窩4横指触知、Hb 5.6 g/dL、末梢血液中に骨髄芽球と赤芽球を散見、涙滴赤血球もみられた (JAK2-V617F 変異陽性)。病歴と骨髄生検所見より本態性血小板血症に続発した骨髄線維症と診断し、ruxolitinibを開始した。治療開始13週以降は輸血依存より離脱し、心不全の再燃もみられていない。

短期間のruxolitinibによる貧血の改善機序は明確でないが、炎症性サイトカインの抑制効果が関与している可能性が推察された。用量依存性に脾臓の縮小がみられ、ひいては全生存期間の延長が示唆されているが、少量でも有効な治療と思われた。

## 緒 言

原発性および続発性骨髄線維症 (myelofibrosis : 以下 MF と略す) は造血不全のみならず白血病への移行がみられる予後不良な疾患で、脾腫に伴う腹部膨満感や種々のサイトカインに起因する発熱やるい瘦、掻痒感などの全身症状も伴い、著しい activity of daily life (以下 ADL と略す) の低下がみられる<sup>1)2)</sup>。Janus kinase (以下 JAK と略す) 1/2 への分子標的薬である ruxolitinib は脾腫の縮小効果を含む MF 関連症状<sup>3)4)</sup> を改善し、一部の症例では造血機能の改善も期待できる薬剤である<sup>5)6)</sup>。我々は少量 ruxolitinib で貧血が改善した高齢者の続発性骨髄線維症を経験した。

## 症 例

75歳の女性。細菌性肺炎の合併に伴う慢性心不全の急性増悪のため入院した。50歳代より高血圧症、70歳より慢性心不全、74歳より狭心症、甲状腺機能亢進症で治療中であったが、直近3年間で入院を要するうっ血性心不全が年に2~3回程度あった。また59歳より血小板増多 (50万~70万/ $\mu$ L) を指摘されていたが、詳細は不明であった。70歳時に白血球減少症と貧血を指摘、他院で行った諸検査より、巨脾を伴う続発性骨髄線維症と診断、約6ヶ月前より月に2単位から4単位の赤血球輸血を受けていた。

入院時現症では呼吸不全のため performance status が4、体温 36.4°C、脈拍 120/分整、血圧 163/73

平成28年10月6日受付、平成28年11月8日受理

キーワード: Myelofibrosis, Janus kinase inhibitor, Ruxolitinib

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院血液内科 後藤守孝)

TEL: 03-3342-6111 (内線 5893) FAX: 03-5381-6651 E-mail: gotohm@wj8.so-net.ne.jp

mmHg、呼吸数 22 回/分で起座呼吸、SpO<sub>2</sub> は room air 88%、眼瞼結膜は蒼白で、両側頸静脈の怒張があり、全肺野で湿性ラ音を聴取した。心音で III・IV 音の聴取はされなかったが、胸骨左縁第 3 肋間で Levine II/IV の収縮期雑音を聴取し、腹部は左肋骨弓下から 4 横指の脾臓を触知し、両側下腿に圧痕浮腫を認めた。数か月来の発熱や体重減少、皮膚の掻痒感はみられなかった。

入院時検査成績

白血球は 1,700/μL、ヘモグロビン (Hb) 5.6 g/dL、血小板 11 万/μL で汎血球減少の状態であり、白血球分画では骨髄芽球や骨髄球、赤芽球と、赤血球形態で涙滴赤血球がみられた。生化学血清学的検査では低アルブミン血症 (2.1 g/dL) と高 LD 血症 (LD 590 U/L)、高尿酸血症 (8.4 mg/dL) があり、CRP は 12.9 mg/dL、フェリチンは 1,088 ng/mL、NT-proBNP も 6,171 pg/mL と高値、JAK-2 V617F 変異は陽性であった (Table 1)。腹部 CT 検査では巨大脾腫を認めた (Figure 1)。

骨髄穿刺は吸引不能で、生検では組織学的に過形

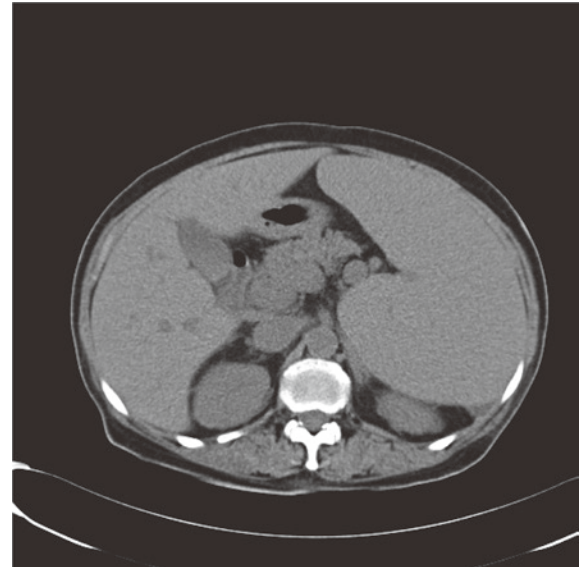
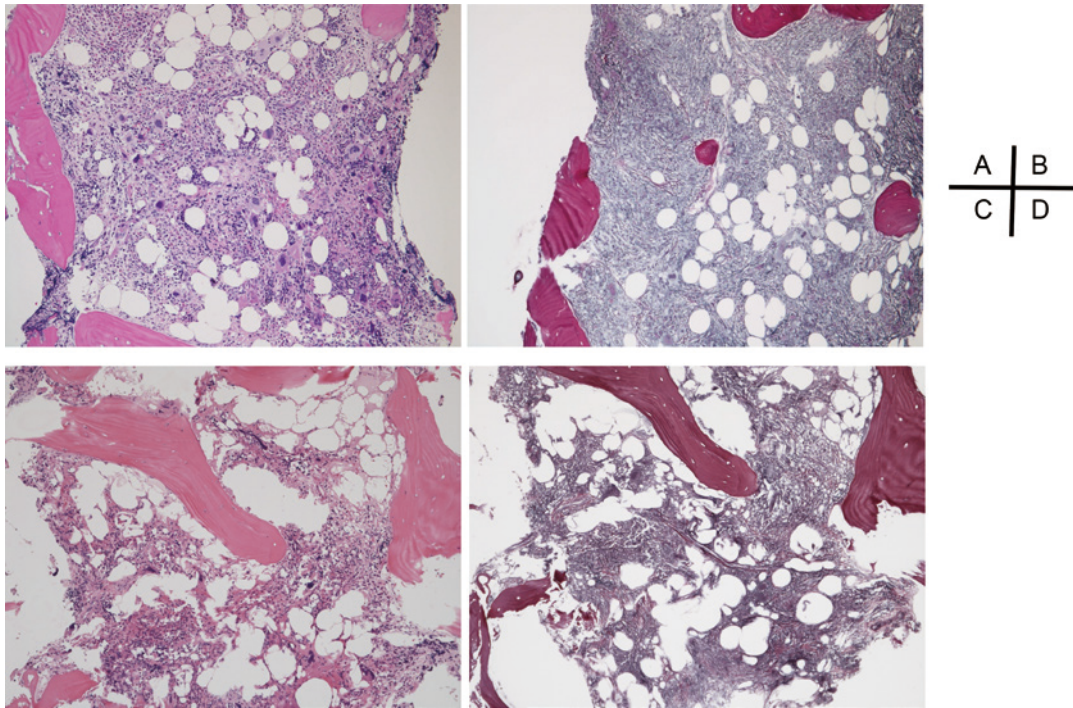


Figure 1 Giant splenomegaly observed on abdominal CT

成性骨髄で異型成を伴う巨核球や幼若細胞の増生がみられ、銀染色で Grade2~3 相当の線維化がみられた (Figure 2 A, B)。心臓超音波検査では軽度の拡張障害と僧帽弁逆流がみられたが、ejection fraction は 60% と心機能は保たれていた。

Table 1 Laboratory findings on admission

| <CBC>              |                         | <Biochemical test> |             | <Serological test> |             |
|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
| WBC                | 1,700/μL                | TP                 | 6 g/dL      | CRP                | 12.9 mg/dL  |
| Blast              | 1%                      | Alb                | 2.9 g/dL    | IgG                | 1,317 mg/dL |
| Myelo              | 4%                      | T.Bil              | 1.87 mg/dL  | IgA                | 187 mg/dL   |
| Meta               | 2%                      | AST                | 7 U/L       | IgM                | 126 mg/dL   |
| Stab               | 18%                     | ALT                | 6 U/L       | C <sub>3</sub>     | 25 mg/dL    |
| Seg                | 50%                     | LD                 | 590 U/L     | CH50               | 41 U/mL     |
| Eosino             | 0.5%                    | ALP                | 246 U/L     | NTpBNP             | 6,171 pg/mL |
| Baso               | 0.5%                    | CK                 | <22 U/L     | <Gene analysis>    |             |
| Lymph              | 23.5%                   | BUN                | 23.3 mg/dL  | JAK2 mutation      | Positive    |
| Mono               | 1.5%                    | Cr                 | 0.56 mg/dL  | CALR mutation      | Negative    |
| RBC                | 203×10 <sup>4</sup> /μL | UA                 | 8.4 mg/dL   | MPL mutation       | Negative    |
| Hb                 | 5.6 g/dL                | Na                 | 139 mEq/L   |                    |             |
| Ht                 | 16.6%                   | K                  | 4 mEq/L     |                    |             |
| PLT                | 11×10 <sup>4</sup> /μL  | Cl                 | 105 mEq/L   |                    |             |
| Ret                | 32.8%                   | Glu                | 356 mg/dL   |                    |             |
| <RBC form>         |                         | Fe                 | 60 μg/dL    |                    |             |
| Teardrop           | (+)                     | TIBC               | 156 μg/dL   |                    |             |
| Erythroblast       | 1.5/WBC 100             | UIBC               | 96 μg/dL    |                    |             |
| <Coagulation test> |                         | Ferri.             | 1,088 ng/mL |                    |             |
| PT-INR             | 1.15                    | TSH                | 8.59 μIU/mL |                    |             |
| APTT               | 29.3 sec.               | ft3                | 1.9 pg/mL   |                    |             |
| Fib.               | 575 mg/dL               | ft4                | 0.61 ng/dL  |                    |             |
| D-dimer            | 2.31 μg/mL              | TSHRI              | 6.7 IU/L    |                    |             |

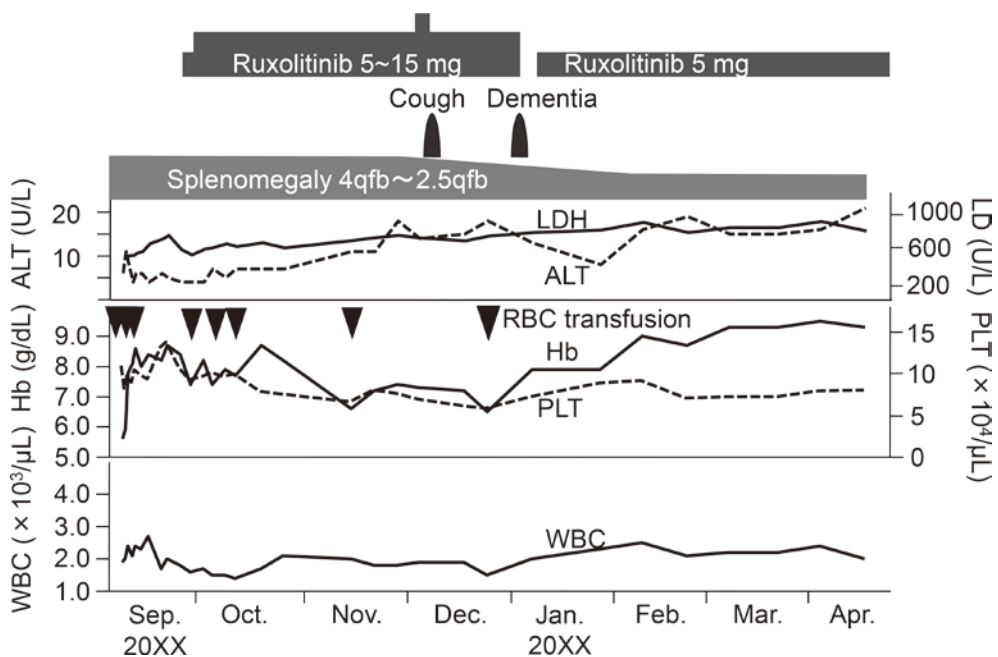


**Figure 2** A. Hematoxylin-eosin staining (×100) at pre-treatment  
 B. Silver staining (×100) at pre-treatment  
 C. Hematoxylin-eosin staining (×100) at post-treatment  
 D. Silver staining (×100) at post-treatment

治療後経過

Dynamic international prognostic scoring system (以下 DIPSS と略す) による予後分類<sup>7)8)</sup> では年齢と全

身症状、貧血、末梢血液中の芽球、輸血依存が該当し、High risk に分類した。また Myelofibrosis Symptom Assessment Form (以下 MPN-SAF と略す) は倦怠感と食後早期の腹部膨満感、活動性の低下、集中



**Figure 3** Clinical time course

力の低下などが該当し、肺炎・心不全が改善した入院第18病日より ruxolitinib を 5 mg/日より開始、1週間の観察後に 10 mg/日へ増量した。ruxolitinib 開始9週目に 15 mg/日へ増量したが、乾性咳嗽のため減量した。この間には緩徐な脾臓の縮小がみられたが、月に2単位の濃厚赤血球輸血が必要な貧血は持続した。ruxolitinib 開始後15週目に一過性の認知症状のため休薬したが、脳MRIで白質脳症が否定できたため、5 mg で再開して治療開始後より99週経過した現在も同量で治療を継続している。

治療開始13週以降はHbが8 g/dL以上へ改善し、輸血依存より離脱、投与99週目の現在まで輸血を要することなく血清鉄、フェリチンなどの鉄動態を含めて安定した血球状態を維持している。また心不全の再燃もみられていない (Figure 3)。

### 考 察

MFによる貧血は、循環血漿量の増加による希釈性や、骨髄の線維化による造血不全、代償性の脾腫に伴う脾機能亢進症、さらにはTGF- $\beta$ などの炎症性サイトカインの影響など、複数の因子が考えられている<sup>2)9)10)</sup>。MFを対象とした ruxolitinib の有効性と安全性を検証した第III相試験である COMFORT-II 試験 (対象は支持療法とし、クロスオーバーを採用) において ruxolitinib による貧血は12週目より出現し、24週以降にコントロール群と同程度まで回復、120週をピークにHbの上昇が示されている<sup>6)</sup>。長期間の観察では ruxolitinib 群の明確な貧血の改善はないが、本試験がクロスオーバー法を採用しているが故の可能性もある<sup>11)</sup>。

DIPSS 分類の High risk 症例では予測50%生存率が27カ月であり<sup>7)8)</sup>、本例は多彩な臨床症状と臨床検査値より ruxolitinib の適応症例と判断して治療した。その結果、治療13週目以降に輸血依存より離脱した。本例の早期に貧血が改善した機序は、ruxolitinib 開始後30週目に再検査した骨髄生検で骨髄線維化の改善は乏しく (Figure 2 C, D)、また脾臓の縮小も軽度であり、骨髄不全の改善や脾機能亢進症の改善によるものは考えにくかった。血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis ; 以下 HLH と略す) の動物モデルによる JAK 阻害薬の効果として、Dasらは ruxolitinib 投与群で前炎症性サイトカインである IFN $\gamma$ 、IL-6、IL-12 が抑制され<sup>12)</sup>、また Maschalidi らは、ruxolitinib 投与群で

IL-6 と TNF- $\alpha$  の抑制がみられた事を報告し<sup>13)</sup>、2報とも ruxolitinib 投与群で一部の HLH モデルマウスの有意な血球回復と生存率の改善を報告している。これらの結果は、B症状を呈するMFに起因する過剰な炎症性サイトカインをも抑制し、その炎症の改善がMF関連貧血の一部を解消したと考えられる。本例では治療開始前後の炎症性サイトカインの推移は検討できていないが、繰り返す重症心不全が再燃していないことは、一部の炎症性サイトカインが抑制されて貧血が改善した可能性が推察された。

COMFORT-II 試験は ruxolitinib を 15 mg または 20 mg を 1 日 2 回投与した臨床試験で、用量依存性に脾臓の縮小効果を示し、ひいては全生存期間が延長することが示唆されているが<sup>6)14)</sup>、European Leukemia Net (以下 ELN と略す)<sup>15)</sup> では、MF の治療目標を患者 QOL の向上と維持を優先するとしており、本例では軽度ながらも咳嗽などの毒性のため ruxolitinib の増量は困難であった。この結果、輸血依存状態からの離脱が可能となり、入院を必要とする心不全の再燃もなく、また新たなMF関連合併症を来すことなく、全身倦怠感や盗汗などが軽減し、高いMPN-SAFの改善が得られた。輸血頻度が増加する貧血や、治療の中断も余儀ない血小板減少症、出血、好中球減少症もみられず、ウイルス性肝炎を含む肝障害や結核、細菌感染症などの感染症や進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎などの重篤な副作用、頻度の高い副作用はみられなかった。

既報において ruxolitinib 5 mg/日で有効性が示された報告はないが、本例のような貧血や血小板減少などの血球減少を伴うMF症例に ruxolitinib を少量から投与した研究でも有用性と安全性が示されている<sup>16)</sup>。MFの治療・管理には包括的な評価と全身症状からの治療の適応を判断するが、ruxolitinib の用量を調整することで高齢者にも認容性があり、一部の症例では造血機能が回復する可能性も示唆された。

### COI 開示

大屋敷一馬 ; 講演料 (ノバルティスファーマ株式会社)、寄付金 (ノバルティスファーマ株式会社)、寄付講座 (ノバルティスファーマ株式会社、プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社)

## 文 献

- 1) Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe AS, Green AR, Mikhaeel G, Gilleece MH, Knapper S, Mead AJ, Mesa RA, Sekhar M, Harrison CN : Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis : a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012. *Br J Haematol* **167** : 418-420, 2014
- 2) Clark DA, Williams WL : Myelofibrosis. Greer JP, Foreser J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (edited) : *Wintrobe's clinical hematology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2273-2300, 2004
- 3) Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferrari ML, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Harrison CN, Radia D, Mesa RA : The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) : international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* **118** : 401-408, 2011
- 4) Zahr AA, Salama ME, Carreau N, Tremblay D, Verstovsek S, Mesa R, Hoffman R, Mascarenhas J : Bone marrow fibrosis in myelofibrosis : pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Haematologica* **101** : 660-671, 2016
- 5) Barosi G, Rosti V, Gale RP : Critical appraisal of the role of ruxolitinib in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Onco Targets Ther* **8** : 1091-1102, 2015
- 6) Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovska V, McQuitty M, Hunter DS, Levy RS, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Harrison CN, Knoop L, Gisslinger H ; COMFORT-II investigators : Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* **122** : 4047-4053, 2013
- 7) Bose P, Verstovsek S : The evolution and clinical relevance of prognostic classification systems in myelofibrosis. *Cancer* **122** : 681-692, 2016
- 8) Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A : 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* **29** : 392-397, 2011
- 9) Tefferi A : Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* **342** : 1255-1265, 2000
- 10) Guglielmelli P, Vannucchi AM : Struggling with myelofibrosis-associated anemia. *Leuk Res* **37** : 1429-1431, 2013
- 11) Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, Cervantes F, Jones MM, Sun K, McQuitty M, Stalbovska V, Gopalakrishna P, Barbui T : Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* **8** : 1701-1707, 2016
- 12) Das R, Guan P, Sprague L, Verbist K, Tedrick P, An QA, Cheng C, Kurachi M, Levine R, Wherry EJ, Canna SW, Behrens EM, Nichols KE : Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* **127** : 1666-1675, 2016
- 13) Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, Fischer A, de Saint Basile G : Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood* **128** : 60-71, 2016
- 14) Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T, Pierce S, Jabbour E, Borthakur G, Rumi E, Pungolino E, Morra E, Caramazza D, Cazzola M, Passamonti F : Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib : survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* **120** : 1202-1209, 2012
- 15) Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, Gotlib J, Dupriez B, Pardanani A, Harrison C, Hoffman R, Gisslinger H, Kröger N, Thiele J, Barbui T, Barosi G : Revised response criteria for myelofibrosis : International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* **122** : 1395-1398, 2013
- 16) Talpaz M, Paquette R, Afrin L, Hamburg SI, Prchal JT, Jamieson K, Terebelo HR, Ortega GL, Lyons RM, Tiu RV, Winton EF, Natrajan K, Odenike O, Claxton D, Peng W, O'Neill P, Erickson-Viitanen S, Leopold L, Sandor V, Levy RS, Kantarjian HM, Verstovsek S : Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol* : 81, 2013

## Effective low-dose ruxolitinib therapy for anemia in patient with secondary myelofibrosis

Ayae AMEMIYA, Moritaka GOTOH, Seiichiro KATAGIRI, Tamiko SUGURO,  
Seiichiro YOSHIZAWA, Daigo AKAHANE, Hiroaki FUJIMOTO,  
Yoshikazu ITO, Kazuma OHYASHIKI

Department of Hematology, Tokyo Medical University

The patient was a 75-year-old woman who had been receiving blood transfusions during recurrent congestive heart failure (CHF) due to secondary myelofibrosis. She was admitted to our hospital due to chronic CHF-induced hypoxia and bacterial pneumonia. A hemogram revealed splenomegaly, severe anemia (Hb, 5.6 g/dL), blasts, erythroblasts, and teardrop red blood cells. The diagnosis was made based on the results of a bone marrow biopsy, which revealed grade II-III myelofibrosis, suggesting post-essential thrombocythemia myelofibrosis. The patient's DIPPS plus score indicated that she was high risk, so treatment was commenced with ruxolitinib. After 13 weeks of ruxolitinib therapy, her condition improved, with no more need for blood transfusions and an improvement in symptoms of CHF.

The mechanism underlying this improvement in anemia by low-dose and short-term ruxolitinib therapy is unclear, although it is speculated that inhibition of cytokines may play a role. Reduced splenomegaly as a dose-dependent effect of ruxolitinib has been reported to be associated with an improvement in overall survival. The present case suggests that low-dose ruxolitinib is effective in such cases.

---

〈Key words〉 : Myelofibrosis, Janus kinase inhibitor, Ruxolitinib

---