日本における真性多血症および本態性血小板血症患者の

臨床像、生命予後およびイベントリスクに関する多施設後方視的研究

研究実施計画書

研究代表者

順天堂大学医学部内科学血液学講座

小松則夫

研究事務局

順天堂大学医学部内科学血液学講座

橋本由徳

枝廣陽子

実施責任

一般社団法人　日本血液学会　 (JSH)

第1.0版　2018年 9月27日

第1.1版　2018年 12月27日

第1.2版　2019年 8月 2日

機密情報に関する注意 本研究実施計画書は、機密情報であり、本研究に参加する研究参加施設、研究責任者、研究分担者、CRC、研究審査委員会、倫理審査委員会、データセンター、検査実施機関等の研究 関係者に対して提供されるものです。

本研究実施計画書は、被験者に対して本研究の内容を説明する場合を除き、研究責任者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示又は本研究の目的以外に利用することはできません。

目次

[1. 概要 7](#_Toc20395167)

[1.1. 目的 7](#_Toc20395168)

[1.2. デザイン 7](#_Toc20395169)

[1.3. 対象 7](#_Toc20395170)

[1.4. 目標症例数 7](#_Toc20395171)

[1.5. 評価項目 7](#_Toc20395172)

[1.6. 研究期間 7](#_Toc20395173)

[1.7. 研究代表者 7](#_Toc20395174)

[2. 背景 7](#_Toc20395175)

[2.1. 対象疾患 2](#_Toc20395176)

[2.2. わが国におけるMPNのコホート研究 2](#_Toc20395177)

[2.3. 日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドライン 3](#_Toc20395178)

[2.4. 本観察研究の根拠 5](#_Toc20395179)

[3. 目的 5](#_Toc20395180)

[3.1. 主要目的 5](#_Toc20395181)

[3.2. 副次的目的 6](#_Toc20395182)

[4. デザイン 6](#_Toc20395183)

[4.1. 研究デザイン 6](#_Toc20395184)

[4.2. 評価項目 6](#_Toc20395185)

[4.2.1. 主要評価項目 6](#_Toc20395186)

[4.2.2. 副次評価項目 6](#_Toc20395187)

[4.3. 目標登録症例数 6](#_Toc20395188)

[4.4. 研究期間 6](#_Toc20395189)

[4.5. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策 6](#_Toc20395190)

[4.5.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク 6](#_Toc20395191)

[4.5.2. 研究対象者に予測される利益 7](#_Toc20395192)

[4.5.3. 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策 7](#_Toc20395193)

[5. 対象 7](#_Toc20395194)

[5.1. 対象患者 7](#_Toc20395195)

[5.2. 選択基準 7](#_Toc20395196)

[5.3. 除外基準 7](#_Toc20395197)

[5.4. 中止基準 7](#_Toc20395198)

[5.5. 診断基準 7](#_Toc20395199)

[5.5.1. WHO分類第4版(2008) 7](#_Toc20395200)

[5.5.2. WHO分類改訂第4版(2017) 8](#_Toc20395201)

[5.5.3. 遺伝子変異検査 9](#_Toc20395202)

[6. 手順 9](#_Toc20395203)

[6.1. スケジュール 9](#_Toc20395204)

[7. 評価 10](#_Toc20395205)

[7.1. 主要評価項目 10](#_Toc20395206)

[7.2. 副次評価項目：血栓性・出血性イベントの発症、ALへの移行、MDSへの移行、sMFへの移行、ETからPVへの移行、二次がんの発症 10](#_Toc20395207)

[7.2.1. 血栓症・出血性イベントの発症 10](#_Toc20395208)

[7.2.2. 急性白血病への移行 10](#_Toc20395209)

[7.2.3. 骨髄異形成症候群への移行 10](#_Toc20395210)

[7.2.4. 二次性骨髄線維症への移行 11](#_Toc20395211)

[7.2.5. 真性多血症への移行 12](#_Toc20395212)

[7.2.6. 二次発がん 12](#_Toc20395213)

[8. 統計解析 12](#_Toc20395214)

[8.1. 解析対象集団 12](#_Toc20395215)

[8.2. 予定症例数と根拠 12](#_Toc20395216)

[8.3. 研究期間 13](#_Toc20395217)

[8.4. 統計手法 13](#_Toc20395218)

[9. 倫理 13](#_Toc20395219)

[9.1. インフォームド・コンセントを受ける手続等 13](#_Toc20395220)

[9.2. 個人情報等の取扱い 14](#_Toc20395221)

[9.3. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む）の保管及び廃棄の方法 14](#_Toc20395222)

[9.3.1. 試料・情報の保管の方法 14](#_Toc20395223)

[9.3.2. 保管期間 14](#_Toc20395224)

[9.3.3. 試料・情報の廃棄の方法 14](#_Toc20395225)

[9.4　研究機関の長への報告内容及び方法 15](#_Toc20395226)

[9.4.1. 研究の進捗状況 15](#_Toc20395227)

[9.4.2. 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合 15](#_Toc20395228)

[9.4.3. 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等を得た場合 15](#_Toc20395229)

[9.4.4. 研究に関連する情報の漏えい等重大な懸念が生じた場合 15](#_Toc20395230)

[9.4.5. 研究終了又は中止の報告 15](#_Toc20395231)

[10. 研究の資金源等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況 15](#_Toc20395232)

[10.1. 研究の資金源 15](#_Toc20395233)

[10.2. 研究者等の研究に係る利益相反に関する状況 15](#_Toc20395234)

[11. 研究に関する情報公開の方法 16](#_Toc20395235)

[12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応 16](#_Toc20395236)

[13. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続 16](#_Toc20395237)

[14. インフォームド・アセントを得る場合の手続 16](#_Toc20395238)

[15. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の場合の要件 16](#_Toc20395239)

[16. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼 16](#_Toc20395240)

[16.1. 研究対象者等の経済的負担 16](#_Toc20395241)

[16.2. 研究対象者等への謝礼 16](#_Toc20395242)

[17. 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究の場合、重篤な有害事象が発生した際の対応 17](#_Toc20395243)

[18. 侵襲を伴う研究の場合、研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容 17](#_Toc20395244)

[19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応（通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合） 17](#_Toc20395245)

[20. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い 17](#_Toc20395246)

[21. 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法 17](#_Toc20395247)

[22. 試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合に、同意を受ける時点において想定される内容 17](#_Toc20395248)

[22.1.将来用いられる可能性のある研究の目的及び内容 17](#_Toc20395249)

[22.2.他の研究機関への提供の目的及び提供する可能性がある研究機関の名称 18](#_Toc20395250)

[23. 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究の場合、モニタリング及び監査 18](#_Toc20395251)

[24. 実施体制 18](#_Toc20395252)

[24.1. 研究責任 18](#_Toc20395253)

[24.2. 研究代表者 18](#_Toc20395254)

[24.3. 研究運営委員会 18](#_Toc20395255)

[24.4. 研究事務局 18](#_Toc20395256)

[24.5. データセンター 18](#_Toc20395257)

[24.6. 統計解析責任者 19](#_Toc20395258)

[24.7. 参加施設 19](#_Toc20395259)

[25. 文献 19](#_Toc20395260)

**1. 概要**

1.1. 目的

わが国における骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms:MPN）のうち 真性多血症（polycythemia vera:PV）、本態性血小板血症（essential thrombocythemia:ET）患者の臨床像、実臨床での治療実態を把握し、生存率、イベント発生率、およびその発症に影響を及ぼしたと考えられるリスク因子を調査すること。

1.2. デザイン

多施設共同後ろ向き観察研究

1.3. 対象

WHO分類第4版(2008)もしくはWHO分類改訂第4版(2017)の診断基準を満たしたPVおよびET患者

1.4. 目標症例数

PV:1,500例 ET:1,500例

1.5. 評価項目

主要評価項目：全生存期間 Overall survival（OS）

副次評価項目：血栓性・出血性イベントの発症、急性白血病（acute leukemia: AL）への移行、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes: MDS）への移行、二次性骨髄線維症（secondary myelofibrosis: sMF）への移行、ETからPVへの移行、二次がんの発症

## 1.6. 研究期間

倫理委員会承認日から2020年9月30日まで

1.7. 研究代表者

順天堂大学 医学研究科 血液内科 小松則夫

**2. 背景**

2.1. 対象疾患

骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms:MPN）は、WHO分類2016では慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL1*-positive: CML）、慢性好中球性白血病（chronic neutrophilic leukemia: CNL）、真性多血症（polycythemia vera: PV）、原発性骨髄線維症（primary myelofibrosis: PMF）、本態性血小板血症（essential thrombocythemia: ET）、慢性好酸球性白血病、非特定型（chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified: CEL-NOS）、骨髄増殖性腫瘍・分類不能型（myeloproliferative neoplasm, unclassifiable: MPN-U）に大別される(1)。CMLは*BCR-ABL*が原因遺伝子として同定され、経過や治療法が他のMPNと大きく異なり、独立して扱われることが多い。本研究は、MPNの予後およびイベントリスクに関して大規模多施設後ろ向きの観察研究を行うが、近年日本での調査が終了したPMFを除く、MPNの大多数を占める、PVとETの2疾患を対象とする。PVは人口10万対0.7-1.0人/年(2)、ETは人口10万対0.38-1.7人/年(3,4)と比較的稀な疾患であるが、その原因遺伝子として、2005年に*JAK2*V617F遺伝子の変異が同定され(5)、その後、*JAK2* exon12変異(6)、*MPL*遺伝子変異(7)、*CALR*遺伝子変異(8,9)が次々と発見され、*BCR-ABL*陰性MPN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かかわっていることが明らかとなった。WHO分類2016では、MPNの診断基準の大項目に、*JAK2*、*MPL*、*CALR*遺伝子変異の有無が含まれており、今後、MPNの診断において、これらの遺伝子変異検索は必要不可欠であり、MPN相互の鑑別のため骨髄生検の重要性が高まっている。

2.2. わが国におけるMPNのコホート研究

わが国におけるPV/ETのエビデンスとしては、1994年1月から2003年12月までに診断されたPV：266例、ET：388例について、中央値51か月にわたってフォローアップし、全生存率および血栓性・出血性イベントフリー生存率が検討された結果が2006年に報告されている(10)。PVでは、131か月時点での全生存率：72.8%、sMFへの移行：2.6%、ALへの移行：1.1%であり、血栓性・出血性イベントフリー生存率の危険因子として血栓症の既往が抽出された。同様にETでは、131か月時点での全生存率：71.8%、sMFへの移行：2.6%、ALへの移行：2.9%、年齢60歳以上、血栓症の既往が、血栓性・出血性イベントフリー生存率の危険因子として報告された。しかしこの報告は*JAK2*遺伝子変異の発見以前の調査のため、解析に各ドライバー変異の情報は含まれていない。

その後、2018年に、国内の2つのグループから各ドライバー変異の解析を含むMPNの後方視的研究が報告された(11,12)。１つは、1997年から2017年にPolycythemia Vera Study Group (PVSG) およびWHO2001もしくは2008の診断基準で診断されたPV：62例、ET：117例について、PVでは中央値3.34年、ETでは3.88年にわたってフォローアップし、全生存率および血栓性・出血性イベントフリー生存率が検討されている。PVでは、10年生存率：85.0%、sMF/ALへの移行：1.6%、10年血栓性・出血性イベントフリー生存率：71.0%、ETでは、10年生存率：83.0%、sMF/ALへの移行：8.0%、10年血栓性・出血性イベントフリー生存率：78.0%と報告されており、血栓性・出血性イベント発症は欧米と比較し低頻度であった。後述するが、従来型の低、高リスクの2群に分類する血栓症のリスク分類(7)、生命予後リスクとしてのInternational Prognostic Score for ET (IPSET)(13) の有用性が確認された。しかしながら*JAK2*遺伝子解析が施行された症例数が限られ、近年報告されている血栓症のリスク分類であるInternational Prognostic Score of thrombosis for ET (IPSET-thrombosis) (14)やその改訂版であるrevised IPSET-thrombosis(15)の日本人における有効性は不明のままである。他方は、2010年4月から2016年12月の症例で、WHO2016の診断基準で診断されたPV：166例、ET：212例について、*JAK2*と*CALR*遺伝子変異別の臨床的特徴の検討が報告されている。PVでは、*JAK2*V617F遺伝子変異と比較し、*JAK2* exon12遺伝子変異群は血栓性イベントの発生率が高く、ETでは、*JAK2*遺伝子変異と比較し、*CALR*遺伝子変異群は血栓性イベントの発生率が低いとされている。各ドライバー遺伝子変異解析、*JAK2*V617F遺伝子変異のallele burdenが全例で網羅されており、日本の遺伝子変異別の臨床的特徴が明らかとなったが、PVおよびETにおける生存率、イベント発生率およびその発症に影響を及ぼすリスク因子は明らかではない。

現在、日本血液学会主導で、「日本におけるMPNの予後に関する大規模多施設前向き観察研究」が行われており、WHO分類2016の診断基準を満たした症例における質の高いエビデンスの構築が期待されるが、造血器腫瘍診療ガイドラインの改訂に当たり、国内での大規模なコホートによるエビデンスは現時点で乏しい状況である。

2.3. 日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドライン

2013年に日本血液学会より造血器腫瘍診療ガイドライン（以下、日血ガイドライン）が発表(16)され、2018に改訂がなされた。WEB版（第1.2版）では、冊子版(第1.0 版)発刊後に新たに日本に認可された薬剤および新たに報告された重要な臨床試験 成績について、第1.1版「追記/追加コメント/修正/追加CQ」、もしくは第1.2版「追 記/追加コメント/修正/追加CQ」と明記し、第1.0版の該当箇所の後に追記された。しかしながら国内での大規模なコホートによるエビデンスは現時点で乏しい状況であり、日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドラインは、海外の臨床試験やガイドラインの結果を参考に作成されているのが現状である。

PVについては、Tefferiらの血栓症リスク分類が採用されている(17)。欧米のガイドラインでは、同時に、年齢、白血球数、血栓症の既往に基づく生命予後分類も用いられている(2)。日血ガイドラインでは、米国血液学会、European LeukemiaNetの治療方針と同様に、すべてのリスクで、低用量アスピリンによる血栓予防とヘマトクリット値45%を目標に瀉血を行うことが推奨されている(7, 18)。血栓症の高リスク群では、ハイドロキシウレアによる細胞減少療法に低用量アスピリンを併用することを考慮するとしている。近年、既治療に対して効果不十分、不適当な場合、JAK阻害剤であるルキソリチニブが使用可能となった。しかし依然として、わが国において、ヘマトクリット値の目標を45%未満に設定すべきかどうかは明らかではない。

ETについては、欧米の報告より、低、高リスクの2群に分類する血栓症のリスク分類、生命予後リスクとしてのIPSETが引用されている(7, 13)。また、多数例の国際共同研究において、高齢、血栓症の既往のほかに心血管リスク因子と*JAK2*遺伝子変異が独立した血栓症の予後リスク因子であることが報告された（IPSET-thrombosis）(14)。さらに近年では、従来の低リスク群および高リスク群における心血管因子、*JAK2*遺伝子変異の影響を個々に再検討した報告がなされた。その結果、3つのリスク因子（高齢、血栓の既往、*JAK2*遺伝子変異）を用いてVery lowリスク、Lowリスク、Intermediateリスク、Highリスクの4群かならなるrevised IPSET-thrombosisが提唱され(15)、今後の普及がみこまれる。日血ガイドラインでは、米国血液学会、European LeukemiaNetの治療方針とほぼ同様に(7, 19)、血栓症低リスク群では定期的な経過観察を行う。低用量アスピリンの投与も一般的には不要であるが、*JAK2*V617F遺伝子変異がある、心血管リスク因子を有する、あるいは微小血管の塞栓、血栓症の症例では低用量アスピリン投与を考慮してもよい。高リスク群では低用量アスピリンと細胞減少療法併用による血小板コントロールが推奨されている。しかし、ETによる低用量アスピリンのエビデンスは乏しく、さらに欧米のガイドラインでは、管理目標血小板数は、40万/μL以下に設定されているものの、これを裏付けるエビデンスはない。また、わが国では初発のET患者でアナグレリドが使用可能であるが(20)、その恩恵を受ける対象群は明らかではない。

2.4. 本観察研究の根拠

PVの生命予後は健常者と比べると有意に劣り、死因は血栓性・出血性イベントやALへの移行、二次がんなどが大部分を占めることから(2)、治療は血栓性・出血性イベントやALへの移行、二次がん発症の予防が重要である。PVではハイドロキシウレアによってALへの移行のリスクが高くなるかどうか、近年否定的な報告(21, 22)が多いものの、依然若年者への使用は控える傾向にある。さらに、初診時の白血球数が高値であったり、血栓症を有していると予後が悪いことが報告されており(22)、初診時での評価も重要となる。一方、ETの生命予後は健常者とほぼ同等とされているが(23)、特に診断後10年以降から徐々に健常者との生存曲線から解離する。その死亡原因は、PV同様、血栓性・出血性イベントとALへの移行やその他のがんによると報告（13）されており、血栓性・出血性イベントによる症状のコントロールと同様、高リスク群による介入、ALへの移行、二次がん発症の予防が課題である。ETと診断された患者のうち、既往あるいは診断時の症状として血栓性・出血性イベントを有する患者はそれぞれ約20-30%、約10%にのぼる。また注目すべきことは、診断後も血栓性・出血性イベントをそれぞれ約10-20%、約10%に発症すると報告されている（24）。わが国では、先に挙げたいくつかの後方視的研究はあるが、大規模コホートによるエビデンスは乏しい。治療方針は、海外の臨床試験の結果やガイドライン(7, 19)を参考に作成されており、わが国における至適な治療開始基準、管理目標値は明らかではない。また、わが国における血栓症の発生率は、欧米より低いとする報告もあり(10, 11)、海外から報告されている血栓症リスク因子（14, 25, 26）の日本人における妥当性も評価されていない。さらに治療法別のALへの移行、二次がんの発症も不明確なままである。以上から、ドライバー遺伝子変異解析が利用可能となった現在において、わが国での実臨床レベルにおけるPV、ETの治療実態、治療成績を把握することは、治療対象、治療開始基準、管理目標値、至適な細胞減少療法、二次がんの発症頻度に示唆を与えるものと考えられる。後方視的研究において、今後探索すべき問題を明らかにし、前方視的研究につながるものと期待される。

**3. 目的**

わが国におけるPV、ET患者の臨床像、実臨床での治療実態を把握し、生存率、イベント発生率、およびその発症に影響を及ぼしたと考えられるリスク因子を調査することを目的とする。

3.1. 主要目的

わが国におけるPV、ET患者の生存率とそれに影響を及ぼすリスク因子を調査する。

3.2. 副次的目的

血栓性・出血性イベント、AL、MDS、sMFおよびPV（ETから）への移行率とそれに影響を及ぼす因子を調査する。

**4. デザイン**

4.1. 研究デザイン

多施設共同後ろ向き観察研究

## 4.2. 評価項目

### 4.2.1. 主要評価項目

全生存期間（Overall survival: OS）

### 4.2.2. 副次評価項目

血栓性・出血性イベントの発症、急性白血病（acute leukemia: AL）への移行、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes: MDS）への移行、二次性骨髄線維症（secondary myelofibrosis: sMF）への移行、ETからPVへの移行、二次がんの発症

## 4.3. 目標登録症例数

PV:1,500例 ET:1,500例

　当院　PV:100例　ET:200例

## 4.4. 研究期間

倫理委員会承認日から2020年9月30日まで

## 4.5. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

### 4.5.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク

本研究は診療上で得られたデータのみを使用する。個人情報漏洩のリスクは低いと考えられるが、本研究に関する研究者等が結果やデータを知ることによって潜在的なプライバシー侵害のリスクがある。

### 4.5.2. 研究対象者に予測される利益

後方視的観察研究であり、この臨床試験に参加することで対象者にとっての直接的な利益はない。ただし、この研究により、至適な治療対象、治療開始基準、管理目標値、細胞減少療法が示唆されれば間接的な利益が期待される。

### 4.5.3. 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

研究で得られた情報については、研究事務局内のパスワードをかけたパソコンに保管し厳重に管理する。

**5. 対象**

5.1. 対象患者

WHO分類2008もしくはWHO分類2017の診断基準を満たしたPVおよびET患者

5.2. 選択基準

2005年4月1日～2018年3月31日に当該施設を初診した20歳以上の患者

5.3. 除外基準

本研究に対し対象者から拒否の申し出があった場合以外、除外基準は設けない。

5.4. 中止基準

特に中止基準は設けない。

5.5. 診断基準

5.5.1. WHO分類第4版(2008)

（1）PV

大項目

1. 男性ではHb>18.5g/dL、女性ではHb>16.5g/dL、もしくは、赤血球量が平均正常予想値の25％を超える。  
2. *JAK2*V617F変異、または*JAK2* exon12変異が認められる。

小項目  
1. 骨髄生検にて、赤芽球系、顆粒球系および巨核球系細胞の著明な増殖による汎過形成を認める。

2. 血清エリスロポエチン濃度の低下  
3. 内因性赤芽球コロニー形成

大項目１および２と小項目の1つ、または大項目１と小項目のうち2つを満たす。

(2) ET

大項目

1. 血小板数≧45万以上

2. 骨髄生検にて、大型で過剰に分葉した成熟巨核球を伴った、おもに巨核球系細胞の増殖を認める。顆粒球系や赤芽球系細胞の明らかな増殖や、好中球の左方移動は認めない。  
3. *BCR-ABL*陽性CML、PV、PMF、MDSや他の骨髄系腫瘍のWHO基準をみたさないこと。  
4. *JAK2*V617F変異あるいは他のクローナルマーカーが存在、あるいは反応性血小板増加症の所見がないこと。  
大項目を4つすべて満たす。

5.5.2. WHO分類改訂第4版(2017)

（1）PV

大項目

1. 男性ではHb>16.5g/dLあるいはHt>49%、女性ではHb>16.0g/dLあるいはHt>48%、もしくは、赤血球量が平均正常予想値の25％を超える。  
2. 骨髄生検にて、赤芽球系、顆粒球系および巨核球系細胞の増殖と、大小さまざまな成熟巨核球を伴う汎過形成（年齢に比して）を認める。  
3. *JAK2*V617F変異、または*JAK2* exon12変異が認められる。  
小項目  
1. 血清エリスロポエチンの低下。  
大項目を3つすべて満たすか、大項目１および２と小項目を満たす。  
注：大項目２の骨髄生検は、持続する赤血球増加（男性でHb>18.5g/dLあるいはHt>55.5%、女性でHb>16.5g/dLあるいはHt>49.5%）を認め、大項目3と小項目を満たす場合は、必須ではない。ただし、骨髄線維化の初期は、骨髄生検のみで検出可能で（約20％の症例で認められる）、線維化の所見により、二次性骨髄線維症へのより早期の進行を予想可能である。

(2) ET

大項目

1. 血小板数≧45万以上

2. 骨髄生検にて、大型で過剰に分葉した成熟巨核球を伴った、おもに巨核球系細胞の増殖を認める。顆粒球系や赤芽球系細胞の明らかな増殖や、好中球の左方移動は認めない。細網線維の軽度の増加（グレード１）は極めてまれである。  
3. *BCR-ABL*陽性CML、PV、PMF、MDSや他の骨髄系腫瘍のWHO基準をみたさないこと。  
4. *JAK2、CALR、MPL*いずれかの遺伝子変異を認める。  
小項目  
1. 染色体異常などのクローナルマーカーが存在、あるいは、反応性血小板増加症の所見がないこと。  
大項目を4つすべて満たすか、大項目１-3すべてと小項目を満たす。

5.5.3. 遺伝子変異検査

診断を目的とする*JAK2*V617F変異、*JAK2* exon12変異、*MPL*変異、*CALR*変異の検索は、各施設にて施行する。その際の検査方法は各施設の判断に委ねる。

**6. 手順**

6.1. スケジュール

（１）研究責任者または研究分担者は、本研究計画書を各施設の倫理委員会（機関審査委員会）に提出し、本研究計画実施の承認を得る。本研究計画書の承認が得られた後、承認書のコピーもしくは電子ファイルをデータセンターへ送付する（E-mail：datacenter@nnh.go.jp）。対象および対象者の診療録上の診療期間に注意し患者を集積する。

（２）診療録をもとに、診断日、患者の診断時の年齢、性別、ドライバー遺伝子変異の有無、血栓症・出血性イベント発症に関連すると予測される臨床血液データ、心血管リスク、血栓性・出血性イベントの有無、治療状況、疾患診断後のイベント、AL/MDS/sMF/PV（ETから）への移行、診断後の二次がんの発症、あらゆる原因による死亡とその死因を調査し、EDC (Electronic Data Capture) システムを用いて症例登録を行う。症例登録時に登録番号が発番され、以降のデータセンターとのやりとりには個人情報を用いず、発番された症例登録番号を用いる。EDCシステムへのアクセスには、日本血液学会専門医の資格をもつ研究責任者が、データセンターへ施設登録を行うとともに、研究分担者ならびに研究責任者が指名する入力補助者の登録を行い、個人認証アカウントの取得が必要である。オンラインシステムへのアクセスは、そのアカウントを用いて行われる。

（３）すべてのデータは、送信時に暗号化される。重複登録をさけるため、氏名の イニシャル、診療ID、生年月日、初発時住所(市区郡)を報告する。イニシャル、診療IDは重複登録チェックのみに用いられ、解析データには含まれない。

# 7. 評価

主要評価項目：全生存期間（Overall survival: OS）

副次評価項目：血栓性・出血性イベントの発症、ALへの移行、MDSへの移行、sMFへの移行、ETからPVへの移行、二次がんの発症

7.1. 主要評価項目

全生存期間（Overall survival: OS）

起算日からあらゆる原因の死亡日までの期間を全生存期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前の生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

## 7.2. 副次評価項目：血栓性・出血性イベントの発症、ALへの移行、MDSへの移行、sMFへの移行、ETからPVへの移行、二次がんの発症

### 7.2.1. 血栓症・出血性イベントの発症

起算日から以下のイベントのいずれかが発症するまでの期間。

血栓性イベント

脳梗塞、一過性脳虚血性発作、心筋梗塞、狭心症、末梢閉塞性動脈疾患、肢端紅痛症、深部静脈血栓症、肺塞栓

出血性イベント

脳出血、消化管出血、血尿、粘膜出血(口腔内、鼻腔粘膜)

### 7.2.2. 急性白血病への移行

PV、ET経過中に、末梢血あるいは骨髄中の芽球が20％を超えて増加した場合、ALへの移行と定義する。

### 7.2.3. 骨髄異形成症候群への移行

PV、ET経過中に、以下の1と2をともに満たす場合、MDSへの移行と定義する。

1. 1系統以上の血球減少(ヘモグロビン＜10g/dl、血小板数＜10万、好中球数＜1800μl)

2. 以下の条件のいずれか1項目以上を満たす。

１）1系統以上の異形成(異形成の定量的判定基準は10%以上)

２）特徴的な染色体異常

+8\*、 del(20q)\*、 -Y\*、 -7 or del(7q)、 -5 or del(5q)、 i(17q) or t(17p)、 -13 or del(13q)、 del(11q)、 del(12p) or t(12p)、 del(9q)、 idic(X)(q13)、 t(11;16)(q23;p13.3)、 t(3;21)(q26.2;q22.1)、 t(1;3)(p36.3;q21.2)、 t(2;11)(q21;q23)、 inv(3)(q21;q26.2)、 t(6;9)(q23;p34)

\*印はMDS以外の病態でも認めることがある。このため単独ではMDSと診断できない。形態学的以上の存在が診断に必須。\*印以外の染色体異常はそれだけでMDSと診断できる。

３）芽球増加（骨髄芽球：5-19%、末梢血芽球1-19%、あるいはアウエル小体）

ただし、反応性変化でも異形成が10%を超えることがあり得るため、できる限り他疾患の可能性は否定しておく。特に異形成が軽度、1系統のみの場合は注意を要する。

MDSに特異性の高い異形成として、1．微小巨核球、2．脱顆粒・乏顆粒好中球、3．好中球偽pelger核異型、4．環状鉄芽球が挙げられる。その他の異形成は他疾患でもあり得ることに注意(2-4については特発性造血障害班「形態診断アトラス」に記載)。

以上の基準を満たしたうえで、CMML(単球1000/μl以上)やAML with recurrent genetic abnormalities(t(8;21)やt(15;17)等)などの特徴的な病態の可能性は排除する。

### 7.2.4. 二次性骨髄線維症への移行

1. PVからのsMFへの移行診断基準

＜必須項目＞

1. 以前にWHO分類2008もしくは2017の診断基準でPVと診断されている。
2. grade2-3（0-3 スケールにて）の骨髄線維化がみられる。

＜付加的項目（2項目を要する）＞

1. 貧血がある、あるいは抗がん薬を投与されていないにもかかわらず瀉血の必要がない、あるいは抗がん薬の投与が必要ない。
2. 白赤芽球を認める。
3. 脾腫を認める。

　・左肋弓下から5cm以上の脾臓を触知。

　・新たに脾臓を触知できる。

1. 以下の症状が2つ以上みられる。

　・6か月間に10%以上の体重減少

　・夜間盗汗

　・説明のできない37.5℃以上の発熱

1. ETからのsMFへの移行診断基準

＜必須項目＞

1. 以前にWHO分類2008もしくは2017の診断基準でETと診断されている。
2. grade2-3（0-3 スケールにて）の骨髄線維化がみられる。

＜付加的項目（2項目を要する）＞

1. 貧血あるいは基準値からHb:2g/dl以上の低下がある。
2. 白赤芽球を認める。
3. 脾腫を認める。

　・左肋弓下から5cm以上の脾臓を触知。

　・新たに脾臓を触知できる。

1. LDHの上昇（基準値を超える）。
2. 以下の症状が1つ以上みられる。

　・6か月間に10%以上の体重減少

　・夜間盗汗

　・説明のできない37.5℃以上の発熱

### 7.2.5. 真性多血症への移行

ETと診断された症例が、経過中に病像が変化し、WHO分類2008もしくは2017のPVの診断基準を満たした場合、PVへの移行と判断する。

### 7.2.6. 二次発がん

薬剤使用の有無に関係なくPVおよびET診断後、観察期間中に発症した新たな悪性腫瘍と定義する。がん種は問わない。

# 8. 統計解析

## 8.1. 解析対象集団

PV解析対象集団：PVと診断された登録症例

ET解析対象集団：ETと診断された登録症例

## 8.2. 予定症例数と根拠

PV:1,500例　ET:1,500例

日本血液学会血液疾患登録による2013年集計では、PV:354例、ET:610例が登録されている。各施設における自然発症の症例集積であり、その設定根拠に明確な理由はないが、欧米諸国の大規模な後方視研究と比較可能な症例数を設定した。

## 8.3. 研究期間

倫理委員会承認日から2020年9月30日まで

## 8.4. 統計手法

解析対象集団において、OSについて全体、リスク分類（予後予測分類）別、遺伝子変異別、年齢別のKaplan-Meier曲線を算出する。Greenwoodの公式を用いて全生存割合の両側95%信頼区間を求める。Cox回帰分析により要因の影響を検討する。血栓症・出血性イベントについても同様の検討を行う。ALへの移行、二次がんについて累積発生率を算出する。

PV、ET解析対象集団において、sMFへの移行に対する全体、リスク因子（予後予測分類）別、遺伝子変異別に累積発生率を算出する。

ET解析対象集団において、PVへの移行の累積発生率を算出する。

PV、ET解析対象集団において、治療状況を記述する。

PV、ETにおけるヘマトクリット値と血小板数のコントロール状況を記述する。

治療法別解析対象集団において、治療状況やイベント発症状況を記述する。

# 9. 倫理

## 9.1. インフォームド・コンセントを受ける手続等

既存情報を用いた研究で、被検者に最小限の危険を超える危険情報を含まない研究であり、公衆衛生の向上のため特に必要な研究であるが、研究対象者は既に死亡した患者や他院通院中の患者が多く含まれること等により本研究の対象者全員の同意を直接受けることは困難である。また、通院中の患者も長期生存者の場合、半年毎などの通院間隔が空いていることが多く、個別の同意取得が研究の迅速性を著しく損なうことが想定される。一方、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によると、研究計画の実施について情報公開することで、研究対象者が拒否できる機会を与え、かつ適切な匿名化が行われていれば、必ずしも個別に同意を得ることは必要ないと考える。よって、今回の研究内容については、院内掲示・ホームページを用いて情報公開する。情報公開の内容については、研究の目的と意義、対象と方法、調査期間、調査項目、症例数、研究代表者（対象から外れることを申し出るための連絡先）とする。

9.2. 個人情報等の取扱い

本臨床研究は「ヘルシンキ宣言（世界医師会）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して施行される。

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターに知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号等を用いて行われる。

## 9.3. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む）の保管及び廃棄の方法

### 9.3.1. 試料・情報の保管の方法

本研究における情報の管理には、電子的データ収集システム(Electronic data capture, EDC)を使用する。研究責任者または研究責任者に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名(IDとパスワード)を用いてEDCにログインし、収集された症例情報を速やかにEDCに入力し、データセンターに送信する。送信された電子データが症例報告書とみなされる。研究責任者または研究責任者に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じてEDC内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。研究責任者は全入力値の原データを施設内で適切に管理し、EDC入力値が正確であることを確認する。

### 9.3.2. 保管期間

情報については、データセンターにて当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。参加施設側における本研究に係る文書、原資料は、本研究が終了した日から10年間保管する。

記録を廃棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

### 9.3.3. 試料・情報の廃棄の方法

オプトアウトによって患者からデータ廃棄の要望があった場合、該当する症例の登録の有無を登録施設に確認し、登録があった場合、そのデータを解析データより削除する。ただし、データ廃棄の申し出が、論文発表後であった場合など、そのデータを含めた結果には修正が加えられない場合もある。

## 9.4　研究機関の長への報告内容及び方法

### 9.4.1. 研究の進捗状況

研究責任者は、少なくも年に1回、研究の進捗状況を研究機関の長に文書で報告する。

### 9.4.2. 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼性を損なう事実等若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合は、遅滞なく研究機関の長に報告する。

### 9.4.3. 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等を得た場合

研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに研究機関の長に報告する。

### 9.4.4. 研究に関連する情報の漏えい等重大な懸念が生じた場合

研究責任者は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合は、速やかに研究機関の長に報告する。

### 9.4.5. 研究終了又は中止の報告

研究責任者は、研究を終了又は中止したときは、遅滞なく文書により研究機関の長に報告する。

# 10. 研究の資金源等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

## 10.1. 研究の資金源

登録システムの作成、管理、維持にかかる費用は、日本血液学会が負担する。調査整理補助に伴う賃金、切手代などの費用は、各施設の事情に応じてまかなうが、当院では、外部からの資金提供は受けず順天堂大学血液内科でまかなう。

## 10.2. 研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of lnterest:COI）の管理に関する指針（平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定）に基づいて、患者が不当な不利益を被らないことを第一に考え、インフォームド･コンセント等に十分留意した上で、研究者・企業間の利益相反について、透明性の確保を基本として、科学的な客観性を保証するような適正な管理の下で実施されるものとする。日本血液学会はいくつかの製薬企業からの寄付を受けているが、研究は後方視的な観察研究であり、特定の企業への利益供与につながるものではない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

# 11. 研究に関する情報公開の方法

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後２年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは日本血液学会に帰属する情報であり、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、日本血液学会（研究代表者）の事前承諾が必要である。

# 12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談、問い合わせ、苦情等については適切かつ迅速に対応する。

# 13. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続

該当しない。

# 14. インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当しない。

# 15. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の場合の要件

該当しない。

# 16. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼

## 16.1. 研究対象者等の経済的負担

本研究での研究対象者の経済的負担は発生しない。

## 16.2. 研究対象者等への謝礼

研究対象者に謝礼は支払われない。

# 17. 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究の場合、重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しない。

# 18. 侵襲を伴う研究の場合、研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当しない。

# 19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応（通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合）

該当しない。

# 20. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い

本研究において検討される遺伝子変異は子孫に受け継がれ得る遺伝子変異ではないため、それにより対象者やその家族等が社会的不利益を受けるリスクは低いが、研究対象者の健康に関して重要な知見が得られる可能性はあり、その場合は結果を診療に反映するかは主治医の判断とする。

# 21. 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法

該当しない。

# 22. 試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合に、同意を受ける時点において想定される内容

## 22.1.将来用いられる可能性のある研究の目的及び内容

現時点では他の研究への利用は予定していないが、得られた情報は貴重なものであり、将来、新たな血液疾患及びその他の類縁疾患に関する研究に用いられる可能性はある。この場合は改めて研究計画を作成した上で倫理委員会の審査を必要とする。

## 22.2.他の研究機関への提供の目的及び提供する可能性がある研究機関の名称

現時点では研究事務局以外の他の研究機関への提供は想定していない。

# 23. 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究の場合、モニタリング及び監査

該当しない。

# 24. 実施体制

## 24.1. 研究責任

一般社団法人 日本血液学会 (JSH)

東京都文京区本郷3-28-8 日内会館 8階 TEL:03-5844-2065 FAX:03-5844-2066

業務:研究の実施に対して責任を持つ。

## 24.2. 研究代表者

順天堂大学医学研究科 血液内科学

小松 則夫

業務:プロトコルの最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を総括する。

## 24.3. 研究運営委員会

日本血液学会 MPN研究実行委員会

業務:本研究を発案・計画し、研究全体を運営・総括する。

## 24.4. 研究事務局

順天堂大学医学部内科学血液学講座　橋本由徳、枝廣陽子

業務：研究運営委員会の指示に基づき本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

## 24.5. データセンター

特定非営利活動法人臨床研究支援機構(OSCR) データセンター

〒460-0001　愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL：052-951-1111（内線2751）　FAX：052-972-7740

業務：本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

## 24.6. 統計解析責任者

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター　臨床研究センター　嘉田 晃子

〒460-0001　愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL：052-951-1111　FAX：052-972-7740

業務：本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

## 24.7. 参加施設

(1) 日本血液学会血液専門医が常勤医として勤務している施設および日本血液学会認定研修施設であること

(2) 日本血液学会疫学調査「血液疾患登録」に登録されている施設

# 25. 文献

1. [Arber DA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arber%20DA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27069254), [Orazi A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orazi%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27069254), [Hasserjian R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hasserjian%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27069254), et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127: 2391-2405.
2. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia. 2013; 27: 1874-1881.
3. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Lqubal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014; 92: 289-297.
4. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2014; 89: 581-587.
5. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005; 352: 1779-1790.
6. Pardanai A, Lasho TL, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007; 21: 1960-1963.
7. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011; 29: 761-770.
8. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013; 369: 2379-2390.
9. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013; 369: 2391-2405.
10. Dan K, Yamada T, Kimura Y, et al. 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. 2006; 83: 443-449.
11. Kamiunten A, Shide K, Kameda T, et al. Thrombohemorrhagic events, disease progression, and survival in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey in Miyazaki prefecture, Japan. Int J Hematol. 2018; doi: 10.1007/s12185-018-2428-0.
12. Misawa K, Yasuda H, Araki M, et al. Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical feature in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. Int J Hematol. 2018; doi: 10.1007/s12185-018-2421-7.
13. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2012; 120: 1197-1201.
14. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012; 120: 5128-5133.
15. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer J. 2015; 5: e369.
16. Usui N. JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues-leukemia: 4. Chronic myelogenous leukemia (CML)/myeloproliferative neoplasms (MPN). Int J Hematol. 2017; 106: 591-611.
17. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. Seminars in hematology. 2005; 42: 206-220.
18. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. Blood. 2014; 124: 3212-3220.
19. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 215-21.
20. Kanakura Y, Miyakawa Y, Wilde P, Smith J, Achenbach H, Okamoto S. Phase III, single-arm study investigating the efficacy, safety, and tolerability of anagrelide as a second-line treatment in high-risk Japanese patients with essential thrombocythemia. International journal of hematology. 2014; 100: 353-60.
21. [Bonicelli G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bonicelli%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23151052), [Abdulkarim K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abdulkarim%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23151052), [Mounier M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mounier%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23151052), et al. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. Br J Haematol. 2013; 160: 251-254.
22. [Finazzi G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Finazzi%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15585653), [Caruso V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Caruso%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15585653), [Marchioli R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marchioli%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15585653), et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. Blood. 2005; 105: 2664-2670.
23. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014; 124: 2507-2513.
24. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and hemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Br J Haematol 2005; 128: 275-290.
25. Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, et al. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. Br J Haematol. 1998; 103: 772-777.
26. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, et al. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. Mayo Clin Proc. 2006; 81: 159-66.

略語

AL: acute leukemia, 急性白血病

CALR: calreticulin, カルレティキュリン

CML: chronic myeloid leukemia, 慢性骨髄性白血病

ET: essential thrombocythemia, 本態性血小板血症

IPSET: International Prognostic Score for ET, 本態性血小板血症の国際予後スコア

MDS: myelodysplastic syndromes, 骨髄異形成症候群

MPN: myeloproliferative neoplasms, 骨髄増殖性腫瘍

MPN-U: MPN-unclassifiable, 骨髄増殖性腫瘍-分類不能型  
OS: Overall Survival, 全生存期間  
PMF: primary myelofibrosis, 原発性骨髄線維症  
PV: polycythemia vera, 真性多血症

sMF: secondary myelofibrosis, 二次性骨髄線維症

WHO: World Health Organization, 世界保健機関