

骨髄増殖性腫瘍合併妊娠における血栓症の予防

枝廣陽子*

Prevention of thrombotic events in pregnant women with myeloproliferative neoplasms

Yoko EDAHIRO

要約：本態性血小板血症を含むフィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms: MPN）は、血栓症の発症リスクが高く、治療の主体は血栓症の予防となる。一方で、妊娠中も血栓症の合併がしばしば問題となることから、MPN 合併妊娠では、血栓症に対するさらなる注意が必要となる。MPN 合併妊娠については、特に初期の流産率が高く、生児出生率が低いことや、血栓症、出血の合併症が多いことが報告されている。近年は、アスピリンやヘパリン、インターフェロン（interferon: IFN）の使用により、その治療成績は改善されつつあり、また、*JAK2* 遺伝子変異を含むリスク因子の検討がなされ、欧米ではリスク別の治療アルゴリズムが提唱されるようになってきている。しかしながら、本邦では依然としてMPN 合併妊娠のガイドラインは制定されておらず、また妊娠中に唯一許容できる細胞減少療法であるIFNは保険適用がなく、少子化対策推進の観点からも今後の進展が期待される。

Key words: myeloproliferative neoplasms, pregnancy, aspirin, heparin, *JAK2* mutation

1. はじめに

本邦における周産期医療は世界の中でも高いレベルにあり、妊産婦死亡は約2万の分娩に1人の頻度と報告されている。しかしながら、妊娠中は、凝固因子の増加により過凝固状態となることから、血栓症のリスクが高く、血栓症と出血が妊産婦死亡の主な原因となっている。特に増大した子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫や、帝王切開などによる総腸骨静脈領域の血管障害、および術後の臥床による血流うっ滞などにより、深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症などの静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）が生じやすく、日本のみならず、海外でも産婦人科領域のVTE予防のガイドラインが制定されており、妊娠時・分娩時の血栓症の発症には特に注意が払われている。

一方で、血小板数増加をきたす代表的な疾患として、本態性血小板血症（essential thrombocythemia: ET）が挙げられる。ETはフィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms: MPN）の一疾患であり、他に真性多血症（polycythemia vera: PV）、原発性骨髄線維症がMPNに含まれる。MPNは60代以上の高齢者に多い疾患であるものの、ETでは30代の女性にも年齢別のセカンドピークが存在し、PVでも40歳未満の患者が約15%存在することから、これらの患者では妊娠時の血栓症の合併がしばしば問題となる。ETの予後は一般には良好であるものの、血栓症の発症リスクが高いため、治療戦略は血栓症の予防が主体となっており、妊娠時には血栓症へのさらなる注意が必要となる。これまでにETを含むMPN 合併妊娠では生児出生率が低いことが多く報告されており、本稿では、MPN患者における妊娠時・出産時の血栓症の予防、特にETとの関係性について概説する。

*責任者連絡先：

順天堂大学医学部内科学血液学講座
〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1
Tel: 03-3813-3111, Fax: 03-3813-0841
E-mail: yedahiro@juntendo.ac.jp

2. MPN 合併妊娠の疫学

本邦における MPN 合併妊娠の正式な発症率の報告はないが、英国では全国的な前向き試験が行われている¹⁾。2010年1月から2012年12月の間で、MPN 合併妊娠の発症率は3.2/10万妊娠/年であった。この期間に報告された58人の妊婦の基礎疾患はETが81% (47人)と最も多く、PV (5人, 9%)、骨髄線維症 (5人, 9%)、分類不能型 MPN (1人, 2%)と続いた。流産の発症率は1.7/100妊娠であり、周産期死亡率は17/1,000出生数+死産数であった。これらの流産率・周産期死亡率は、これまでのMPN 合併妊娠の報告よりも低い発症率であり、本研究の性質上、初期の流産がこの統計に含まれていない可能性があるためと考えられている。アスピリンによる治療を88% (51/58)が、インターフェロン (interferon: IFN)- α による治療を14% (8/58)が受けていたが、低体重児 (<2,500g)を15% (8/54)で、超低体重児 (<1,500g)を6% (3/54)で認め、13% (7/54)が新生児集中治療室での治療を要した。また、帝王切開を受けた24人 (45%)のうち、10人 (19%)は胎児機能不全が疑われて緊急帝王切開が行われており、英国での帝王切開の一般的な施行率は25%であることから、MPN 合併妊娠ではそのリスクが高いことが示された。母体の合併症としては、妊娠高血圧腎症 (子癇前症) (5人, 9%)、分娩後出血 (6人, 9%)、分娩後血腫 (2人, 3.5%)を認めたが、母体死亡や血栓症は認めなかった。MPNの一般的な発症率は1.5~4.99/10万人²⁾、40歳以下のMPN患者は20%未満とこれまで報告されており、本研究結果と合わせて、MPN 合併妊娠が稀であることが改めて示された。

3. 本態性血小板血症と真性多血症合併妊娠のアウトカム

前述したように、ETでは若年女性にセカンドピークがみられることから、ET 合併妊娠については多くの報告がある。近年ではインターフェロンが使われることで、その生児出生率は改善されつつあるものの、ET 合併妊娠の生児出生率は41~75%、流産率

は21~59%と報告されている³⁻⁹⁾ (表1)。一方で、一般には、妊娠初期の流産率は5~20%、中期で10~12%、後期で1%、また早産率は6%とされており、さらに日本からの近年の報告では、流産率、死産率、早産率は、それぞれ12.7%、0.6%、4.8%であったことから¹⁰⁻¹²⁾、ET 合併妊娠では一般妊娠と比較して、流産率が高く、生児出生率が低いことが明らかである。

一方で、PV患者ではET患者よりも若年女性の占める割合が低く、40歳未満は15%程度と報告されていることから、PV 合併妊娠の報告は多くないが、その流産率は12~38%と報告されており¹³⁻¹⁵⁾ (表2)、ET同様に、一般妊娠よりもリスクが高いことが示されている。

2019年に報告された1,210人のETとPV患者を対象にした大規模メタアナリシスでは、生児出生率はETで71%、PVで67%であり、妊娠初期に59%、中期に25%、後期に12%で流産を認めた。母体の静脈血栓症を1.5%、動脈血栓症を1.3%、分娩後出血を1.5%で認め、また3%で妊娠高血圧腎症を認めた¹⁶⁾。

ET、PVでは静脈および動脈血栓症の双方の発症リスクが高い。ETの血栓症発症の予後予測モデルとしてはIPSET-thrombosisが広く用いられており、年齢>60歳 (1点)、血栓症の既往 (2点)、JAK2V617F変異 (2点)、心血管リスク因子 (喫煙、高血圧、糖尿病) (1点)によってスコアリングが行われる¹⁷⁾。一方で、PVでは、年齢、血栓症の既往の他、白血球数高値が血栓症のリスク因子として考えられている。しかし、これらの血栓症の予後予測モデルの妊娠合併症例での有用性は限定的であり、妊娠時独自のリスク因子が、後述するように定められている。

4. 合併症

妊娠中の血栓症の合併は、母体の死亡率に寄与するのみならず、胎児にも影響を与えることから、MPN 合併妊娠でも、母体の合併症のみでなく、胎児側の合併症のリスクも高まる。母体の合併症として多いのは、動脈・静脈血栓症 (深部静脈血栓症など)、出血 (分娩後子宮出血など)、胎盤機能不全、妊娠高血圧腎症、早産などである。一方で、胎児側の合併

表1 本態性血小板血症合併妊娠のアウトカム

研究	患者数	妊娠数	妊娠中の治療 (%)	生児出生数 (%)	死産数 (%)	流産/中絶数 (%)	母体の合併症 (%)	文献
How J, <i>et al.</i> 2020	52	121	aspirin: 62/107 (51.2) IFN: 2/121 (1.6)	84/121 (69)	1 (1)	38 (31)	血栓症: 3 (3) 出血: 7 (6) 妊娠高血圧腎症: 4 (3)	9)
Gangat N, <i>et al.</i> 2020	55	95	aspirin: 33/55 (60) IFN: 8/55 (15)	64 (67)	1 (1)	30 (31)	血栓症: 4 (4) 出血: 7 (7) 妊娠高血圧腎症: 4 (4)	8)
Rumi E, <i>et al.</i> 2015	94	155	N/A	103/152 (68)	3/152 (2)	46/152 (30)	18 (52)	7)
Melillo L, <i>et al.</i> 2009	92	122	aspirin: 93 (76.2) IFN: 20 (16.4)	92 (75)	4 (3)	26 (21)	血栓症: 5 (4) 出血: 1 (1) 妊娠高血圧腎症: 3 (2)	6)
Passamonti F, <i>et al.</i> 2007	62	103	aspirin: 60/96 (62) IFN: 3/96 (3)	62/96 (65)	3/96 (3)	31/96 (32)	妊娠高血圧腎症: 4 (4)	5)
Candoni A, <i>et al.</i> 2002	12	17	aspirin: 8 (47)	7 (41)	—	10 (59)	出血: 3 (18)	4)
Wright CA, <i>et al.</i> 2001	20	43	aspirin: 24 (56) None: 16 (37)	22 (51)	2 (5)	19 (44)	None	3)

IFN: インターフェロン

表2 真性多血症合併妊娠のアウトカム

研究	患者数	妊娠数	妊娠中の治療	生児出生数 (%)	死産数 (%)	流産/中絶数 (%)	母体の合併症 (%)	胎児の合併症	文献
Lapoirie J, <i>et al.</i> 2020	5	8	aspirin: 7/8 IFN: 3/8	7 (87.5)	—	1 (12.5)	血栓症: 1 (13) 出血: 2 (25) 妊娠高血圧腎症: 1 (13)	胎児発育不全: 3 早産: 2	15)
Bertozi I, <i>et al.</i> 2018	15	24	aspirin ± LMWH: 19 IFN: 1	15 (62.5)	—	9 (37.5)	4 (16.7)	胎児発育不全: 1 早産: 5	14)
Robinson S, <i>et al.</i> 2005	8	18	None: 7 aspirin ± LMWH + 瀉血 ± IFN: 11	11 (61)	3 (17)	4 (22)	血栓症: 1 (6) 妊娠高血圧腎症: 3 (17)	胎児発育不全: 3 早産: 3	13)

IFN: インターフェロン, LMWH: 低分子ヘパリン

症としては、胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) または子宮内胎児発育遅延 (intrauterine growth restriction: IUGR), 子宮内胎児死亡, 死産などが挙げられ, これらは胎盤の血栓症によると考えられている. 実際に, 遺伝性・後天性血栓性素因を有する患者では, 子宮胎盤機能不全を起こし, IUGR を起こすことが知られている. 筆者の施設でも, 血小板数が高値 ($1,002 \times 10^9/L$) で後に ET と診断された妊婦において, 胎児機能不全が疑われて 33 週で緊急帝王切開となり, 多発性の胎盤梗塞を認めた症例を経験した¹⁸⁾.

5. リスク因子

MPN 合併妊娠におけるリスク因子は, European LeukemiaNet (ELN) と British Committee for Standards in Haematology (BCSH) /British Society for Haematology (BSH) で, おおむね一致している^{19,20)}. 母体の動脈・静脈血栓症の既往, MPN に関連した出血の既往, MPN に関連すると考えられる妊娠合併症 (妊娠初期の繰り返す流産の既往, IUGR, 子宮内死亡・死産 (他の原因が明らかでない胎盤機能不全や胎児発育不全), 重篤な妊娠高血圧腎症 (34 週未満

の早期分娩を要する)), 胎盤剝離, 赤血球輸血が必要となる出産前後の重篤な出血, 著明な持続する血小板数増加 ($> 1,500 \times 10^9/L$) が挙げられている。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインは, ELN と BCSH/BSH とは多少異なっており, 微小循環障害の既往または遺伝性の血栓性素因が2つ以上ある場合, 以前の妊娠で重度の合併症 (妊娠初期での流産が3回以上もしくは妊娠中期または後期での流産・死産が1回以上, 出生体重が妊娠期間別の5%タイル未満, 子宮内胎児死亡または死産, 37週未満の早期分娩を要する死産および妊娠高血圧腎症, または対象の妊娠における上記合併症のいずれかの発症), 年齢35歳以上, 血小板数 $> 1,000 \times 10^9/L$ のいずれかを認める場合には高リスク妊娠とみなすべきと定義している²¹⁾。

また, PV の95%, ET の約半分で見られる *JAK2V617F* 変異は, 一般に血栓症のリスク因子として知られているが, 妊娠においてもリスク因子である可能性が示唆されている。イタリアのコホートでは, *JAK2* 変異を有する患者では, 有さない患者と比較して, 流産率が有意に高かった (*JAK2V617F* 変異群: 9/25, 36% vs. *JAK2* 野生型群: 2/24, 8.3%)⁶⁾。また, 他のグループからも, *JAK2* 変異が妊娠合併症の発症率と有意に相関することが報告されている⁵⁾。一方で, Mayo Clinic からの報告では, *JAK2V617F* 変異は妊娠の予後には影響を与えなかったことが示されている²²⁾。ET 患者の約30%で見られる *calreticulin* (*CALR*) 変異については, *JAK2* 変異と比較して血栓症のリスクが低いことが知られているが, MPN 合併妊娠の大規模な報告のほとんどは *CALR* 変異が発見された2013年以前の報告である。Rumiらは, *CALR* 変異を有する ET 合併妊娠は良好な予後を示す傾向があると報告しているが⁷⁾, 少数に限られた報告であり, *CALR* 変異および *JAK2* 変異が妊娠に与える影響については, 今後さらなる探索が必要である。

6. アスピリンの有用性

一般的な妊娠において, 死亡率が高い合併症として妊娠高血圧腎症が挙げられ, 特に早期に重篤で発症した場合には, 妊娠37週未満の早産となることが

予想され, 極めてリスクが高い。そこで, 早期妊娠高血圧腎症の発症リスクが高い妊婦における, アスピリンの有用性を検討した第三相試験が行われている²³⁾。1,776人の妊婦が, アスピリン群とプラセボ群に割り付けられ, アスピリン (150 mg/日) またはプラセボが妊娠11~14週から, 妊娠36週まで投与された。798人のアスピリン群では, 主要評価項目である妊娠高血圧腎症を伴う妊娠37週未満での出産を1.6% (13人) 認めたのに対し, 822人のプラセボ群では4.3% (35人) であり, アスピリン群で有意に早期妊娠高血圧腎症の発症が抑えられた ($p = 0.004$)。一方で, 新生児の合併症や他の有害事象の発現率については両群で差を認めず, 早期妊娠高血圧腎症の予防においてアスピリンが有用であることが示された。

これらの結果を受けて, MPN 合併妊娠におけるアスピリンの有用性も, 複数のグループから示されている^{22, 24, 25)}。63人の ET 合併妊娠において, アスピリン投与群 (24人) では, 流産率が21%であったのに対して, 非投与群 (12人) では75%と, アスピリン投与群で有意に流産率が低かった ($p = 0.002$)²²⁾。一方で, イタリアからの報告では, アスピリン投与群と非投与群とで, 生児出生率に差は認めず (71/93, 76.3% vs. 21/29, 72.4%, $p = 0.67$)⁶⁾, 同様の報告も複数されている⁵⁾。近年報告された Maze らのメタアナリシスでは, アスピリンが高い生児出生率と相関することが示されている¹⁶⁾。BCSH/BSH では, アスピリンに対する禁忌, すなわちアスピリン喘息や消化性潰瘍, 活動性の出血がない限りは, すべての ET 患者に対して妊娠中の低用量アスピリンの投与を推奨しており¹⁹⁾, ELN, NCCN も同様である^{20, 21)}。また, 分娩の1~2週間前にはアスピリンの投与を中止し, 低分子ヘパリンへの切り替えが考慮されるが, 本邦では保険適用となっていない。

7. 分娩後の静脈血栓症とヘパリン投与

VTE の発症については, 妊娠経過中のみならず, 分娩後もそのリスクが高いことが知られている。正常妊娠の経過での血小板数の変化について, Reese らが46試験のデータをまとめているが, 血小板数の

表3 MPN 合併妊娠に対するインターフェロン投与のアウトカム

研究	妊娠数	Interferon の種類	Interferon (+)	Interferon (-)	文献
Edahiro Y, <i>et al.</i> 2021	10	Interferon- α	生児出生率：10/10 (100%)	—	31)
Beauverd Y, <i>et al.</i> 2016	10	ペグ化 interferon- α -2a	生児出生率：9/10 (90%)	—	30)
Melillo L, <i>et al.</i> 2009	122	Interferon- α	生児出生率：19/20 (95%)	生児出生率：73/102 (71.6%)	6)
Martinelli P, <i>et al.</i> 2004	9	Interferon- α	生児出生率：5/5 (100%) 早産：2 満期分娩：3	生児出生率：0/4 (0%) 子宮内死亡：2 流産：1 新生児死亡：1	29)
Cincotta R, <i>et al.</i> 2000	30	Interferon- α	生児出生率：4/4 (100%)	生児出生率：6/16 (38%)	24)

平均値は、妊娠初期は $251 \times 10^9/L$ ($238 \sim 264 \times 10^9/L$)、妊娠中期は $238 \times 10^9/L$ ($222 \sim 253 \times 10^9/L$)、妊娠後期は $224 \times 10^9/L$ ($213 \sim 235 \times 10^9/L$)、出産時は $237 \times 10^9/L$ ($209 \sim 264 \times 10^9/L$) であり、妊娠経過中に徐々に低下することが示されている²⁶⁾。これは、妊娠中は血漿量が増加することにより薄められることと、脾臓と胎盤循環に血小板が捕捉されるためと考えられており、結果として、妊娠中は17%の血小板数の低下が起こると予測されている。一方で、分娩後7.1週で血小板数は回復するとされており、分娩後4～8週の血小板数の平均値は $247 \times 10^9/L$ ($207 \sim 287 \times 10^9/L$) と妊娠中より高値となる。ET患者においても、妊娠中は血小板数が低下することが期待できるが、一方で、出産後に急激に血小板数が増加することも報告されており、分娩後6週間までは血栓症の発症に注意が必要となる。

ET患者におけるVTEの発症リスクを検討したメタアナリシスでは、低分子ヘパリンが投与されなかった407妊娠において、分娩前のVTEの発症率は2.5%、分娩後では4.4%と、分娩後の方が発症リスクが高いことが示された²⁷⁾。この結果からも、分娩後もVTEの発症への注意が必要であることが示され、ヘパリンの使用が提唱されている。

MPN合併妊娠において、低分子ヘパリンの有用性を評価した前向き研究はこれまで報告されていない。過去の少数の後方視的解析では、アスピリンとヘパリンで治療された7人の妊婦の生児出生率は100%であったのに対し、アスピリン単独投与または無治療の8人の妊婦の生児出生率は25% (2人) であり、ヘパリンの有用性が示唆されている²⁸⁾。一方で、大

規模メタアナリシスでは、アスピリン群は経過観察群と比較して生児出生率は高いが、低分子ヘパリンをアスピリンに追加しても、その有効性に有意な改善は認めなかったと報告されている¹⁶⁾。

8. 細胞減少療法

細胞減少療法としてPVに用いられるヒドロキシウレア、ETに用いられるアナグレリドはいずれも、妊娠時には禁忌となっている。ヒドロキシウレアでは催奇性が報告されており、アナグレリドは胎盤を通過し、胎児の血小板数減少を起こす可能性が示されている。一方で、妊娠中に唯一許容できる細胞減少療法はIFN (IFN- α 2b, ペグ化IFN- α 2a, ペグ化IFN- α 2b) である。そのため、妊娠前に細胞減少療法を行っていた患者、および高リスク妊娠と判断された患者には、IFNが推奨されている。

MPN合併妊娠におけるIFNの有効性は、近年複数のグループから報告されており^{6, 24, 29-31)} (表3)、イタリアのグループからの報告では、生児出生率はIFN投与群で95% (19/20) であったのに対し、IFN非投与群では71.6% (73/102) と、有意にIFN群で高かった⁶⁾。また、大規模メタアナリシス解析でも、経過観察群と比較してIFN群では有意に生児出生率が高かったことが報告されている¹⁶⁾。

欧米のガイドラインでは、PV、ETの治療薬としてIFNが推奨されており、近年欧州ではropegIFN- α 2bがPVに対する治療薬として承認されたのに対し、本邦では保険適用となっていない。そのため、妊娠中に細胞減少療法が必要な場合には、自費診療

での IFN の治療が考慮される。筆者の施設では ET 合併の 10 例の高リスク妊娠において、アスピリン、未分画ヘパリンに加えて、IFN- α を使用することで、全例で安全な妊娠管理が可能であったことを報告しており³¹⁾、日本人においても高リスク妊娠では IFN が治療選択肢となることを示した。

9. 治療アルゴリズム

これまで述べたように、MPN 合併妊娠ではアスピリンやヘパリン、IFN が治療選択肢として挙げられている。2011 年に ELN から報告された MPN のガイドラインでは、妊娠合併 MPN についても言及されており、エビデンスが少ないものの治療法の推奨が記載されている²⁰⁾。低リスク妊娠では、PV 患者においてはヘマトクリット値を 45% 未満にコントロールし、低用量アスピリンと、分娩後 6 週間の予防的低分子ヘパリンの投与を推奨している。一方で、高リスク妊娠では、低リスク妊娠の治療に加えて、血栓症の既往や妊娠合併症の既往がある場合には、全妊娠期間を通じての低分子ヘパリンの投与、血小板数 $> 1,500 \times 10^9/L$ では IFN- α の考慮、また出血の既往がある場合にはアスピリンを避けて、IFN- α を投与することを考慮すべきと推奨している。

また、BSCH/BSH から同様のガイドラインが発表されている¹⁹⁾。すなわち、すべての ET 患者で禁忌がない限り低用量アスピリンの投与に加えて、分娩後 6 週間の低分子ヘパリンの投与を行い、高リスク妊娠では、これらに加えて IFN- α の投与を行い、また血栓症の既往や妊娠合併症があれば全妊娠期間を通じての低分子ヘパリンの投与が推奨されている。PV についても、すべての妊娠でアスピリンの投与に加えて、分娩後 6 週間は低分子ヘパリンの投与を行い、高リスク妊娠では IFN の投与を考慮することが推奨されている³²⁾。

一方で NCCN のガイドラインでは、低リスク妊娠では妊娠中および分娩後 6 週間にわたり、低用量アスピリンが推奨され、分娩予定日の 2 週間前にアスピリンの中止および、低分子ヘパリンの使用を考慮すべきとしている²¹⁾。高リスク妊娠では、妊娠中および分娩後 6 週間にわたり、低用量アスピリンと

もに、予防的低分子ヘパリンの投与を考慮し、さらに帝王切開を受けた場合には投与期間の延長を考慮することが推奨されている。また、細胞減少療法が必要な場合には、IFN を考慮し、妊娠前にヒドロキシウレアが投与されている患者は少なくとも妊娠 3 ヶ月前に IFN に切り替えるべきとし、また授乳中もヒドロキシウレアは乳汁への移行性があるため、避けるべきとしている。

10. おわりに

MPN は高齢者に多い疾患であるため、MPN 合併妊娠は稀であり、大規模な前向き試験は困難であるものの、これまでの報告から、アスピリンが有用であることが示されており、また繰り返す流産歴がある場合などの高リスク妊娠では、IFN が有用と考えられている。本邦でも MPN 合併妊娠のガイドラインの制定や、MPN に対する IFN の保険適用が期待される。

著者の利益相反 (COI) の開示：

研究費 (受託研究, 共同研究, 寄付金等) (Meiji Seika ファルマ), 企業などが提供する寄附講座 (ファーマエッセンシアジャパン)

文献

- 1) Alimam S, Bewley S, Chappell LC, et al.: Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol* **175**: 31–36, 2016.
- 2) Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al.: How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* **89**: 581–587, 2014.
- 3) Wright CA, Tefferi A: A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* **66**: 152–159, 2001.
- 4) Candoni A, Fanin R, Michelutti T, et al.: Pregnancy and abortion in women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* **69**: 233–234, 2002.
- 5) Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al.: Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood* **110**: 485–489, 2007.
- 6) Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al.: Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol* **84**: 636–640, 2009.
- 7) Rumi E, Bertozzi I, Casetti IC, et al.: Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia. *Haematologica* **100**: e443–445, 2015.

- 8) Gangat N, Joshi M, Shah S, et al.: Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: A Mayo Clinic report on 102 pregnancies. *Am J Hematol* **95**: E114–e117, 2020.
- 9) How J, Leiva O, Bogue T, et al.: Pregnancy outcomes, risk factors, and cell count trends in pregnant women with essential thrombocythemia. *Leuk Res* **98**: 106459, 2020.
- 10) Haruyama R, Gilmour S, Ota E, et al.: Causes and risk factors for singleton stillbirth in Japan: Analysis of a nationwide perinatal database, 2013–2014. *Sci Rep* **8**: 4117, 2018.
- 11) Sakata S, Konishi S, Ng CFS, et al.: Preterm birth rates in Japan from 1979 to 2014: Analysis of national vital statistics. *J Obstet Gynaecol Res* **44**: 390–396, 2018.
- 12) Morita K, Ono Y, Takeshita T, et al.: Risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* **45**: 1997–2006, 2019.
- 13) Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, et al.: The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematologica* **90**: 1477–1483, 2005.
- 14) Bertozzi I, Rumi E, Cavalloni C, et al.: Pregnancy outcome and management of 25 pregnancies in women with polycythemia vera. *Am J Hematol* **93**: E234–e235, 2018.
- 15) Lapoirie J, Contis A, Guy A, et al.: Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms. *J Matern Fetal Neonatal Med* **33**: 49–56, 2020.
- 16) Maze D, Kazi S, Gupta V, et al.: Association of treatments for myeloproliferative neoplasms during pregnancy with birth rates and maternal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* **2**: e1912666, 2019.
- 17) Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al.: Development and validation of an international prognostic score of thrombosis in World Health Organization –essential thrombocythemia. *Blood* **120**: 5128–5133, 2012.
- 18) Edahiro Y, Ando J, Suzuki T, et al.: Multiple placental infarcts in a pregnant woman with essential thrombocythemia. *Intern Med* **57**: 3647–3650, 2018.
- 19) Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al.: Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* **149**: 352–375, 2010.
- 20) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al.: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* **29**: 761–770, 2011.
- 21) Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al.: NCCN guidelines insights: Myeloproliferative neoplasms, version 2. 2018. *J Natl Compr Canc Netw* **15**: 1193–1207, 2017.
- 22) Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, et al.: Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: A single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol* **82**: 350–353, 2009.
- 23) Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al.: Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* **377**: 613–622, 2017.
- 24) Cincotta R, Higgins JR, Tippet C, et al.: Management of essential thrombocythaemia during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **40**: 33–37, 2000.
- 25) Niittyvuopio R, Juvonen E, Kaaja R, et al.: Pregnancy in essential thrombocythaemia: Experience with 40 pregnancies. *Eur J Haematol* **73**: 431–436, 2004.
- 26) Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ, et al.: Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review. *Am J Hematol* **92**: 1224–1232, 2017.
- 27) Skeith L, Carrier M, Robinson SE, et al.: Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: A systematic review and meta-analysis. *Blood* **129**: 934–939, 2017.
- 28) Pagliaro P, Arrigoni L, Muggiasca ML, et al.: Primary thrombocythemia and pregnancy: Treatment and outcome in fifteen cases. *Am J Hematol* **53**: 6–10, 1996.
- 29) Martinelli P, Martinelli V, Agangi A, et al.: Interferon alfa treatment for pregnant women affected by essential thrombocythemia: Case reports and a review. *Am J Obstet Gynecol* **191**: 2016–2020, 2004.
- 30) Beauverd Y, Radia D, Cargo C, et al.: Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: Outcome and safety. A case series. *Haematologica* **101**: e182–184, 2016.
- 31) Edahiro Y, Yasuda H, Gotoh A, et al.: Interferon therapy for pregnant patients with essential thrombocythemia in Japan. *Int J Hematol* **113**: 106–111, 2021.
- 32) McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, et al.: A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* **184**: 161–175, 2019.