

が、今回示した様に典型的 CLL とは明らかに細胞形態の異なる症例が存在する。増殖細胞が typical CLL cell とは異なり、且つ prolymphocyte でも hairy cell でも LGL でもないような症例を CLL と呼ぶべきか否か、細胞学的諸形質、臨床像等今後の十分な検討を要する。同様に chronic lymphosarcoma cell leukemia と呼ばれる病型<sup>5)</sup>の独立性についても再検討が必要であり、CLL そのものの疾患概念の再検討、周辺疾患を含めた再分類が必要と考える。

### 謝 辞

貴重な症例の検索の機会をお与え下さいました新潟市民病院血液内科真田雅好先生、新潟県立中央病院内科阿部惇先生、新潟南病院内科渡部透先生に深謝致します。

### 参 考 文 献

- 1) Gale, R.P., Foon, K.A.: Chronic Lymphocytic Leukemia; Recent Advances in Biology and Treatment, *Ann. Int. Med.*, **103**: 101~120, 1985.
- 2) Galton, D.A.G., Goldman, J.M., Wiltshaw, E., Catovsky, D., Henry, K., Goldenberg, G.J.: Prolymphocytic Leukemia, *Br. J. Haematol.*, **27**: 7~23, 1974.
- 3) Lahuerta-Palacios, J.J., Valdes, M.D., Navas-Palacios, J.J., Montalban, M.A., Larregla, S., Martin-nunez, G., Fernandez-Deborra, F.J., De Adana, R.R.: Six New Cases of Prolymphocytic Leukemia with Heterogeneous Prognosis, *Cancer*, **55**: 2550~2557, 1985.
- 4) 片山 勲, 西辺泰夫, 本間富夫, 望野唯明: Prolymphocytic Leukemia, *臨床血液*, **27**: 841~851, 1986.
- 5) Mintzer, D.M., Hauptman, S.P.: Lymphosarcoma Cell Leukemia and other Non-Hodgkin's Lymphomas in Leukemic Phase, *Am. J. Med.*, **75**: 110~120, 1983.

## 原発性血小板血症——新潟県の症例の解析

新潟大学第一内科 服部 晃・樋口 涉  
水戸 将郎・布施 一郎  
帯刀 亘・和田 研  
竹重 富雄・花野 政晴  
成田美和子・高橋 芳右  
柴田 昭  
新潟 PT 研究グループ\*

Primary thrombocythemia — a review on patients in Niigata prefecture

Reprint requests to: Akira HATTORI,  
The First Department of Internal Medicine,  
Niigata University, School of Medicine,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通一番町  
新潟大学医学部第一内科学教室  
服部 晃

\* 黒羽根英機(鶴岡荘内病院), 鳥羽 健(県立新発田病院), 真田雅好(新潟市民病院), 浜 斎(新潟木戸病院), 吉田良二(新潟臨港病院), 佐藤正之(県立がんセンター病院), 斎藤 基, 渡部 透(新潟南病院), 漆山 勝(佐渡総合病院), 吉田英春(町立相川病院), 広沢秀夫(巻町国保病院), 広川陽一(三条三之町病院), 黒川和泉(長岡日赤病院), 大野康彦(長岡中央病院), 広野 茂(白根健生病院), 飯泉俊雄(県立吉田病院), 伊藤正一(県立六日町病院), 中村忠夫(小千谷総合病院), 高桑正道(刈羽郡病院), 阿部 惇(県立中央病院)。

Akira HATTORI, Wataru HIGUCHI, Masao MITO, Ichiro FUSE,  
Wataru TATEWAKI, Ken WADA, Tomio TAKESHIGE,  
Masaharu HANANO, Miwako NARITA, Hoyu TAKAHASHI,  
Akira SHIBATA and Niigata PT studying group\*

*1st Department of Internal Medicine, Niigata University School  
of Medicine, Niigata 951, JAPAN.*

A review was made on 68 patients with primary thrombocythemia in Niigata prefecture in recent 20 years. The newly diagnosed patients increased from 0.04 to 0.38/10<sup>5</sup> persons/year. The male/female ratio was 0.66. The total survival was estimated to be 167 months with an average period of observation of 54.8 months. Nine died of disease-related events (acute transformation, bleeding or thrombosis etc.) and six died of unrelated disorders such as gastric cancer etc. Survival was longer in patients without thrombo (T)-hemorrhage (H) than those with T and those with T and H. The antiplatelet (AP) or myelosuppression (MS) therapy selected at the diagnosis did not affect the prognosis, but therapy by AP plus MS for longer than half of the observation period elongated the survival in comparison with that by either of them. Seven cases with low leukocyte alkaline phosphatase, 4 cases developing prominent thrombocytosis from normal or mildly elevated level, and 4 cases (2 in pregnancy) showing normalization of the platelet count were presented.

Key words: primary thrombocythemia, prognosis, treatment, clinical course  
原発性血小板血症, 予後, 治療, 臨床経過.

## 要 約

68例について検討し次の結果をえた。年度別、新潟県在住の新患者は昭和44～63年にかけて増加した(0.04→0.38/人口10万)。男/女比0.66と女性に多い。観察期間54.8カ月で死亡15例、本症と関連した死は9(急性転化1, 骨髄無(低)形成2, 出血血栓6), 疑い2(出血1, 夜間の不明死1)であった。50% survivalは非関連死4を入れても、除いても、167カ月であった。診断時症状別生存期間は、出血や血栓症症状群が非出血血栓群より、また血栓群が非出血血栓群より有意に短く、女性より男性が短かった。治療期間を考慮にいれた治療群間の比較で、抗血小板剤と骨髄抑制剤の併用群は単独使用群より予後が良好であった。しかし無治療群とは差はなかった。NAP 低値7例では特に慢性骨髄性白血病への移行及び近縁性は見られなかった。血小板数のほぼ正常化した4例中2例は妊娠が契機となった。診断前、血小板数が正常かやや増加していた4例をまとめた。骨

髄抑制剤の血小板数維持量を明らかにした。

## はじめに

原発性血小板血症は慢性骨髄増殖性疾患に属すると考えられるが、その診断、病態、治療法には未だ問題が多い。本態についての解析が遺伝子レベルや染色体、またCFU-Meg法について行なわれつつある<sup>6)</sup>が、臨床面一病態の変化、余命、死因また治療効果などの資料は世界的にもなお乏しいのが現状である。我々は既に多数例のデータの解析を試みてきた<sup>4)5)12)</sup>が、症例の資料や検査法の統一性あるいは観察期間に不十分な点があった。今回自験例を中心として、新潟県における原発性血小板血症(以下本症)例の発生動向、臨床病態とその変化、寿命、死亡原因を検討した。

## 方 法

内科を含み100床以上の病院に1～3次アンケート調査を行い、自験例を加えた。なお扱われた症例の大部分

表1 原発性血小板血症の発生2年ごとの新しい患者数

	新潟県内	県外	**
昭和44～45年	2例		0.04
46～47	0		0
48～49	1		0.02
50～51	1		0.02
52～53	6	3例	0.12
54～55	3	1	0.06
56～57	11		0.23
58～59	12	1	0.25
60～61	12		0.24
62～63	16		0.38

\*\*：新潟県人口10万当たりの人数/年

は前報の全国統計<sup>5)</sup>に入らなかったものである。

診断基準；原因不明で血小板が100万/ $\mu$ l以上に数か月以上持続し，他型慢性骨髄増殖性疾患は否定される。血小板数70～100万/ $\mu$ lでは血球数，血液像などで骨髄増殖性疾患が示唆される。

## 結 果

### 1. 症 例

先天性あるいは家族性と推定される小児1例をふくめ68例。発症時年齢，性：61.2 $\pm$ 15.2（平均 $\pm$ SD）歳，男27女41名，男/女比は0.66であった。観察期間は2

～228カ月，平均54.8カ月。調査時点での転帰は生存50例（73.5%），死亡15例（22.1%），不明3例（4.4%）であった。

### 2. 年度別新患者

昭和45年から2年毎に新潟県人口10万あたりの新しく本症と診断された新潟県在住患者数をみると（表1），昭和45～50年頃は0.04人（/年）以下であったのに対し，昭和60～63年には約0.3人と増加してきた。

### 3. 臨床症状

診断時血栓症状があった（T）群，出血症状（H）群，血栓と出血（TH）群およびそれらのない（O）群は順に28（41.2%），5（7.4%），7（10.3%），28（41.2%）であった。臨床症状の内容はこれまでの報告<sup>4)5)</sup>とほぼ同様のため省略する。

### 4. 一般検査所見

血小板数は185.3 $\pm$ 68.9万（/ $\mu$ l）であった。白血球，赤血球数はそれぞれ11.7 $\pm$ 7.3（ $\times 10^3$ / $\mu$ l），（ $\times 10^4$ / $\mu$ l） $\pm$ 74.1万（/ $\mu$ l）であった。

### 5. 治療と群別化

診断直後に選択された治療法は，骨髄抑制剤単独（MS）群23（33.8%），抗血小板剤単独使用（AP）群9（13.2%），両者使用（MS+AP）群22（32.4%），両者非使用（O）群14（20.6%）であった。治療別に血小板数をみると，MS群158.6 $\pm$ 23.6，AP群162.0 $\pm$ 48.1，MS+AP群211.8 $\pm$ 71.9，O群210.3 $\pm$ 104.2万で群間で有意差がない。骨髄抑制剤としては busulfan（12

表2 骨髄抑制剤の種類と使用量，効果

薬 剤	melphalan	busulfan	$\alpha$ -interferon	hydroxyurea	endoxan
使用例	15	12	8	6	5
初回使用量	6～1mg/日	1～4mg/日	400～600万/日	500～1500mg/日	50～100mg/日
維持量	0.07～2mg/日 ** 2mg/週 (1) 2/2日 (3) 1～2/日 (8)	0.5～4mg/日 ** 1mg/日 (2) 1～2 (2) 2 (3) 2～3 (1)	同上	500mg/3週～1日 ** 500mg/週 (1) 500～1000/日 (2) 1000 /日 (1)	同上
使用期間 (中央値)	0.8～110カ月 (6月)	2～60カ月 (6月)	0.2～1.3カ月 (0.7月)	0.5～72カ月 (1月)	3～72カ月 (9月)
結 果					
有 効*	13	10	8	5	2
無 効	2	1	0	1	3
不 明	0	1	0	0	0

\*：血小板数を前値の1/3あるいは50万/ $\mu$ l（interferonの場合は前値の1/2）以下に減少した場合を有効とした。

\*\*：有効例での具体的な使用量（症例数）（短期間使用例は除く）

例), hydroxyurea (6例),  $\alpha$ -interferon (8例), melphalan (15例), endoxan<sup>®</sup> (5例) が使用され (表2), 血小板減少にはある程度有効であった。血小板を30~50万あるいは前値の1/3以下に保つ維持量は, interferonを除き, 順に, 0.5~4 mg/日, 500mg/日~3週, 2 mg/2日~週, 50~100mg/日が必要であった。詳しい量, 有効例数, 使用期間は表2に示したが, endoxanは有効率が低いようである。抗血小板剤としては aspirin (ASA) (30~300mg/連日あるいは500mg/回, 隔日), ticlopidine (200~300mg/日) が使われ, 時に dipyridamole (DP) (200mg/日) が前者に併用されていた。自然凝集が見られる場合には主として ASA 30~50mg/日が投与され, 自然凝集の消失に有効であった。

出血あるいは血栓症状に対する治療効果: 初診時血栓

あるいは出血症状が見られたのは40例 (58.8%) で, そのうち14例 (35%) では上記の各種治療が有効で, 症状が消失あるいは軽快した。

6. 生存期間-初診時症状別および治療法別の余命と新しい群別化

Kaplan-Meier 法によると全体で50% survival は167.0カ月であった (図1-A)。本症と関連のない死亡 (後述) を除いても同じであった (図1-B)。男女の比較では男120.5, 女201.7カ月で, Cox-Mantel test では有意 ( $p < 0.03$ ) に後者が長かった (図略)。

診断時の症状別に検討すると, 各群で差がなかった (図略) が, 本症と無関係の死を除いて検討すると, 平均生存期間は T(n=28), H (5), TH (7), O (27) 群でそれぞれ 127.6, 187.5, 107.3, 126.5カ月で,

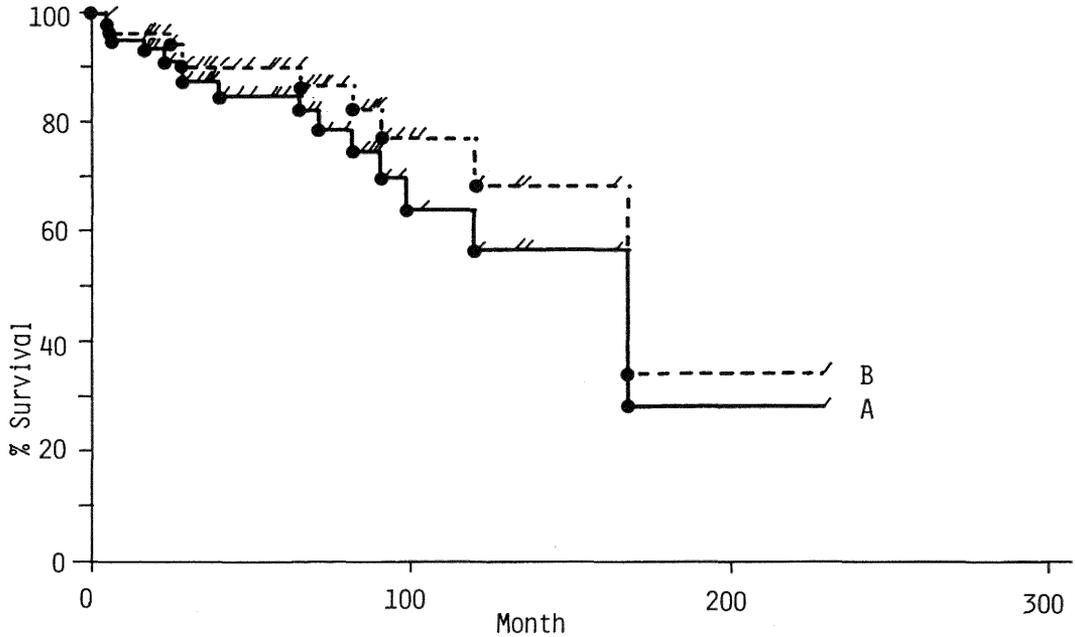


図1 Survival in all Patients

表3 診断時症状別の検血所見と死亡, 平均余命

群	数/死亡*	男/女	年令	血小板 (万/ $\mu$ l)	白血球 (千/ $\mu$ l)	赤血球 (万/ $\mu$ l)	平均生存期 (月)
出血 (H)	5 / 1	2 / 3	54.8 ± 21.0	216.6 ± 81.1	12.2 ± 3.7	427 ± 57	187.5
血栓 (T)	28 / 7	13 / 15	65.0 ± 11.1	179.5 ± 80.3	11.7 ± 3.8	432 ± 78	127.6
血栓出血 (TH)	7 / 2	4 / 3	59.6 ± 7.5	146.0 ± 79.5	16.6 ± 17.9	422 ± 81	107.3
無 (O)	27 / 1	9 / 18	60.9 ± 14.3	148.3 ± 40.7	10.1 ± 4.9	432 ± 71	126.5

\*: 本症と関連ある死。年令, 各血球数とも群間には有意の差はない。

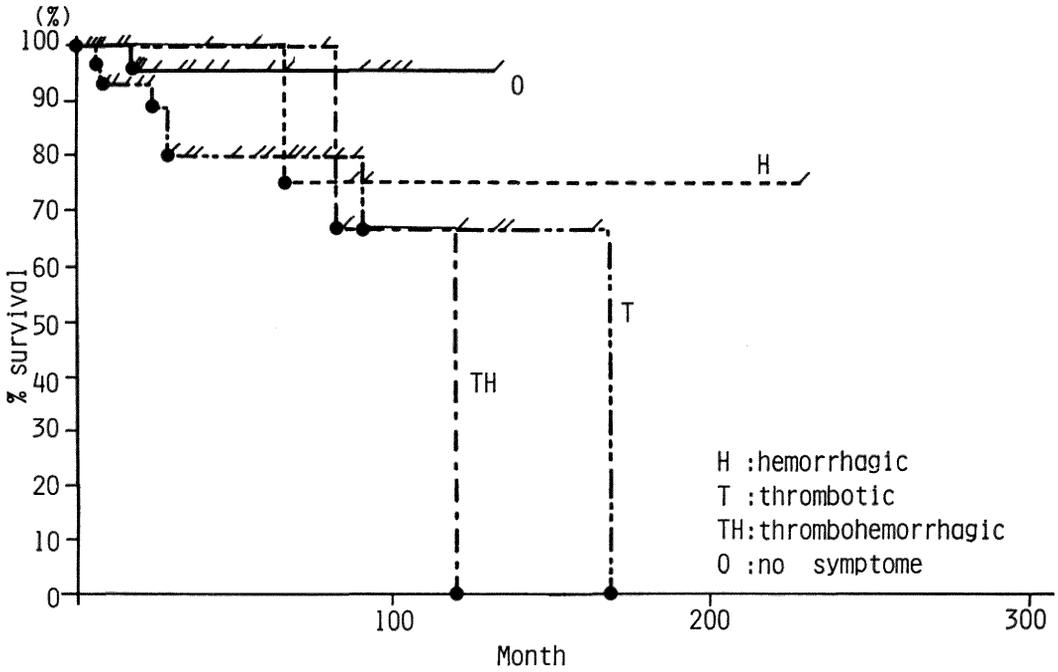


図2 Survivals in subgroups (Kaplan-Meier Method)

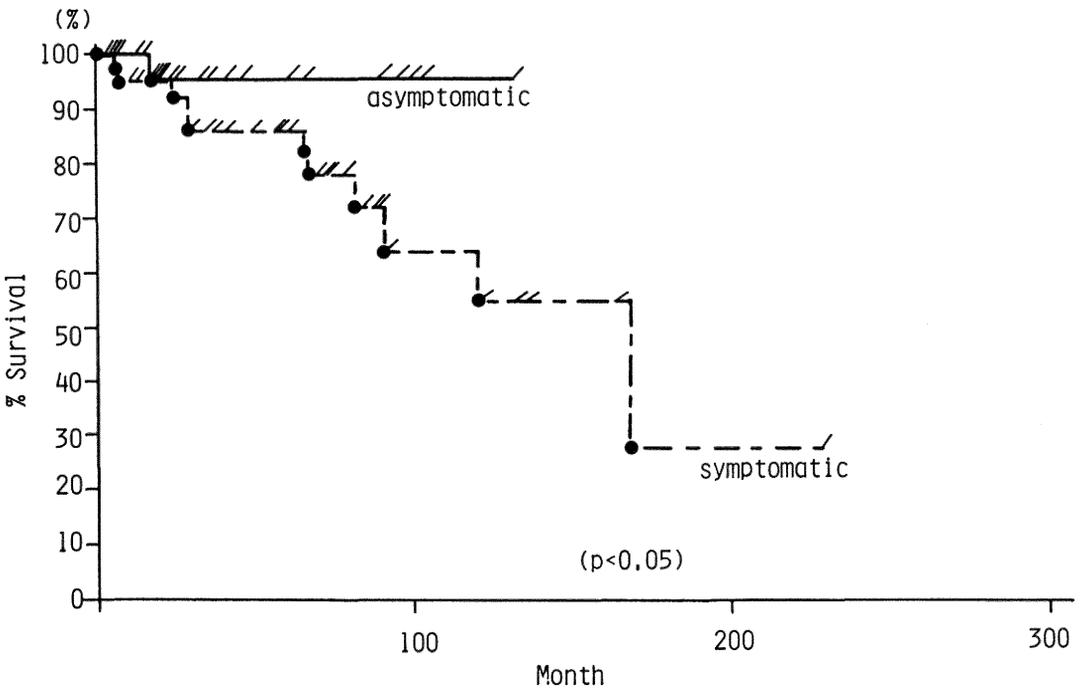


図3 Survivals in patients with or without symptom at diagnosis (Kaplan-Meier Method)

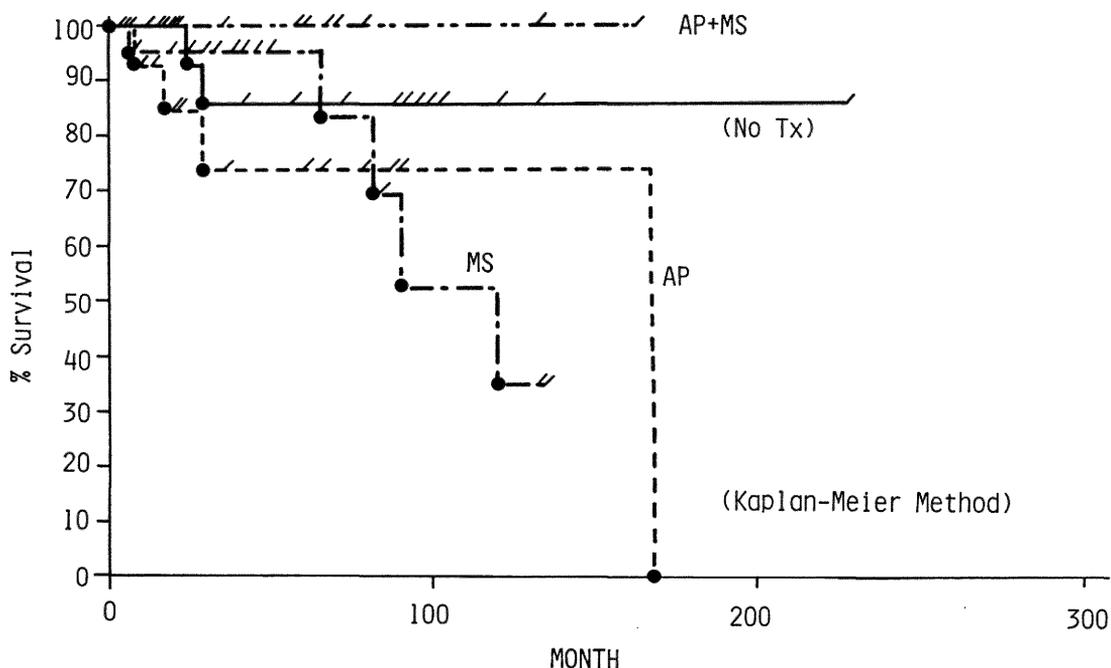


図 4 Survivals in different therapy groups

表 4 新しい基準による群分類とその臨床所見および生存期間

群	新 O*	新 AP	新 AP+MS	新 MS	各群間の有意 (p<0.05) 差
症 例 数 (男 / 女)	20 7 / 13	15 7 / 8	11 5 / 6	21 9 / 12	
年 令 (歳)	55.0 ± 21.3	67.3 ± 9.2	62.7 ± 11.3	62.5 ± 9.9	新 O vs 新 AP
血 小 板 (万 / μl)	155.1 ± 54.4	141.8 ± 62.4	200.2 ± 78.0	183.0 ± 78.0	新 AP vs 新 AP+MS
赤 血 球 (万 / μl)	420.1 ± 76.7	441.1 ± 66.8	422.6 ± 67.8	437.3 ± 78.0	な し
白 血 球 (千 / μl)	11.0 ± 5.8	9.5 ± 2.2	16.4 ± 14.5	11.0 ± 3.4	な し
生存期間 (月)	199.2	129.1	163.0 以上	103.0	新 AP vs 新 AP+MS 新 MS vs 新 AP+MS
死 亡	5 # (2 ##)	4 (4)	0 (0)	6 (5)	

\*: 経過の1/2を越える期間に行なわれた治療をもってあらわした。 AP: 抗血小板療法,  
MS: 骨髄抑制療法, O: 非使用, #: 全死亡, ##: 本症と関連ある死亡あるいは疑われる死亡。

generalized Wilcoxon test では各群に差がみられなかったが, Cox-Mantel test ではO群はT群より有意 (p<0.05) に延長していた (図 2)。なお以下の検討も含め, 群別の検討には先天性と考えられる3歳例は除いた。さらに, O群とその他の有症状群との比較では前者がやはり Cox-Mantel test で有意 (p<0.05) に延長していた (図 3)。なお群間には年令, 血球数の差はない (表 3)。

初診時に選択された治療法別による各群の余命を推定すると, 差がみられなかった (図略)。治療法は, 血小板数の減少あるいは患者の事情などから一時中断や中止, あるいは変更された症例が珍しくないため, 最初の治療法による群別化—特に治療の有用性の検討のための群別化—には問題があると考えられる。そこで観察しえた全経過の 1/2 以上の期間に渡った治療をもって代表させ

る新しい群別を試みた。なお骨髓抑制剤は血小板数が30~60万以下に保たれた期間、また抗血小板剤は投与された期間を治療期間とした。新 AP 群15例 (22.4%)、新

MS 群21例 (31.3%)、新 AP+MS 群11例 (16.4%)、新O群20例 (29.9%)となり、本症に関連ない死亡(後出)を除いた検討(図4)では、平均生存期間は順に129.1、103.0、163.0以上、199.2カ月で generalized Wilcoxon test で新 AP 群と新 AP+MS 群間に有意 (p<0.05) の差があった。Cox-Mantel test ではそれ以外に新 MS 群と新 AP+MS 群間にも有意差があった。各群間の臨床検査上の所見(表4)を見ると血小板数は新 AP 群より新 AP+MS 群で高く (p<0.05)、年齢は新O群より新 AP 群で高かったが、赤血球数や白血球数には差がみられなかった。

表5 病態の変化

A 骨髓抑制剤非使用例(時)	
本症 →血小板数正常化	3(妊娠2) (非妊娠1)
減少	1
→骨髓増殖性疾患	1
真性多血症	2
慢性骨髓性白血病	0
原発性骨髓線維症	0
急性白血病	1
(myelomon, megakaryocytic)	
B 骨髓抑制剤使用例(時)	
本症 →持続性汎血球減少症2	

7. 病態の変化および特殊病型

i) 病態の変化(表5): 急性白血病化は1例<sup>8)</sup>にみられた。真性多血症は2例に、また骨髓低形成は2例に見られた。1例は busulfan 使用後に起こり、白血球減少症のため感染症により死亡した。1例は myleran 使用

表6 NAP 低下症例の概要\*

患者	血小板 ( $\mu\text{l}$ )	白血球(血液像) ( $\text{千}/\mu\text{l}$ )	骨髓 NCC	M/E	Mgk	Ph <sup>1</sup>	経過	転帰
入○74, 女	184	8.3(st 1, sg 66, bas 1, eo 4, ly 25, mo 3)	27万	6.1	122	(-)	2年8カ月	生存
○井73, 女	216	15.4( 0 84 1 4 8 3)	5	6.0	38	(-)	2年10カ月	生存
○沢72, 女	136	12.4( 1 68 1 1 23 7)	5	3.3	48	(-)	1年3カ月	生存
吉○46, 女	129	12.8( 0 76 1 0 17 6)	7	9.8	16	(-)	1年2カ月	生存
高○51, 女	141	7.7( 4 50 1 4 39 2)	/	/	/	/	2年5カ月	生存
○原75, 男	218	14.5( 9 68 1 1 10 9)	11	3.2	374	(-)	2年5カ月	死亡
寺○80, 女	113	5.9( 9 52 3 0 34 2)	5	2.8	30	/	1年5カ月	死亡

\*全員慢性骨髓性白血病化なし、NCC: 有核細胞数( $\mu\text{l}$ )、Mgk: 巨核球数( $\mu\text{l}$ )。

表7 骨髓抑制剤使用なしで血小板数の低下した例

患者	年 月日	所見 血小板 Ht	白血球(血液像)	骨髓 NCC*	Mgk** 線維化	治療	転帰	経過
藤 ○ 49 才 男	1978 診断時	194万 40%	1.2万 (st 7, sg 73, ly 15, mono 5)	9.2万	62 (-)	CFU-C 末血(+)	37-46, (-)	0-0
	1986 5/21 最終検査時	53万 43%	1.0万 (st 3, sg 69, ly 17, mono 9, bas 1, eos 1)			治療なし	胃縮にて 死亡 S. 61 11/26	8年3月
○ 田 64 才 女	1978/8/31	72万 37%	5.2千(st 5, sg 54, ly 40, mono 1, eos 0, bas 0)	骨髓 NCC 22万	Mgk 250			
	1979/1/16	108 38	4.4 ( 8, 43, 44, 1, 3, 1)	M/E 1.85				
	1/30	105 34	3.6 ( 8, 54, 34, 2, 2, 0)					
	1988/3/29	37 33	2.5 ( normal )					
	4/ 6	57 37	3.7				生存	10年
	4/21	39 2.6			治療なし			
	5/19	28 35 2.6						

血小板、白血球数/ $\mu\text{l}$ 、NCC\*: 有核細胞数( $\mu\text{l}$ )、Mgk\*\*: 巨核球数( $\mu\text{l}$ )。

表 8 診断前に血小板数を確認された症例

患 者	診断前 血小板 (Rbc, Wbc)	診 断 時	診 断 後 1	診 断 後 2
岩○ 76, 女	58.7 (483, 0.6*)	129.7 (473, 0.8*) 48#	175.2 (475, 0.9*) 53#	274.8 (457, 0.8*) 84#
井○ 66, 女	39.0 (401, 0.6)	128.9 (367, 0.5*) 5#	154.0 (406, 0.7*) 12#	
竹○ 74, 女	72.3 (522, 1.2)	93.3 (343, 1.1**) 28#	128.6 (483, 1.4*) 40#	
鹿○ 61, 女	19.0 (457, 0.7*)	91.2 (444, 0.8*) 12#	141.5 (386, 0.8*) 17#	186.5 (433, 0.7*) 37#

血小板, Rbc (赤血球), Wbc (白血球): 万/ $\mu$ l, \*: 血液像異常なし, \*\*: eosinophilia (7%), #: 最初の測定よりの経過月数.

中に低形成になり, 老衰のため死亡した. 慢性骨髄性白血病, 骨髄線維症への移行は見られなかった.

ii) NAP 低下例: 同時に検討した対照に比べ, 活性かスコアのいずれかあるいは両方が 1/2 以下を NAP 低下と判定すると, NAP 検索57例中7例 (12.2%) が該当した (表 6). しかし診断時全例脾腫は触れず, 白血球数, 血液像がともに慢性骨髄性白血病に対応する所見はなく, 骨髄で M/E 比が6以上が3例にみられたが, Ph<sup>1</sup> は検索した5例中5例で陰性であり, その後の経過観察 (新 AP 群1, 新 AP+MS 群1, 新 MS 群2, 新O群3) は比較的短期間 (14~34カ月) であるが, 慢性骨髄性白血病に移行した例はなく, 多発性脳梗塞で死亡した1例を除き, 生存している.

iii) 骨髄抑制剤なしで血小板数の低下した例: 血小板40万/cmm 以下の正常値に至ったのは3例で, 若い女性2例は妊娠を契機に低下し, その後増加した (1例は既報<sup>3)</sup>). 非妊娠例の女性例と53万まで減少した男性例

の概要を表 7 に示す. これらの症例はいずれも診断時本症として特異な所見はなく男性例は末血に spontaneous CFU-C をみとめたが, 治療なしで8年余後胃癌で死亡する半年前に血小板減少がみとめられた. 女性例もやはり無治療で, 10年後血小板数は正常化した. 両例とも途中経過の詳細な観察を欠く.

iv) 発症経過を追えた例: 血小板数が正常あるいは若干高値の時点が知られた4例の経過を表 8 に示す. 中間の資料がないが正常域から診断後154万 (井○例), 187万 (鹿○例) まで増加するのに12カ月, 37カ月かかっている. また岩○例は58.7万から275万までに7年, 竹○例は72.3万から128.6万までに40カ月かかっている. これらの例は最初の検査時に貧血, 赤血球増多はなく, 血液像にも異常はない.

#### 8. 死亡例の解析 (表 9~11)

15例の内訳は, 急性白血病化1, 骨髄無, 低下形成2, 血栓止血7 (血栓2, 出血3, 血栓と出血2), その他

表 9 死亡例の解析

患 者	年 令		経 過	死 因	本症との関連
	発症時	死亡時			
1 ○山 男	67	74	5年6カ月	急性白血病化	あり
2 三○男男	54	64	10年	骨髄無形成	あり (busulfan?)
3 渡○ 女	68	74	7年7カ月	骨髄無形成	あり (melphalan?)
4 井○ 男	51	65	14年	脳梗塞, 出血	あり
5 ○原 男	75	77	2年5カ月	多発性脳梗塞	あり
6 ○田 男	64	66	2年	吐血, 脳梗塞	あり
7 笹○ 男	66	69	2年5カ月	脳梗塞	あり
8 掘○ 男	78	78	7カ月	脳出血	あり (ASA, DP?)
9 ○藤 女	80	80	6カ月	消化管出血	あり
10 高○ 男	60	68	8年	腹腔内出血	? (warfarin?)
11 杉○ 女	75	77	1年6カ月	不明死	?
12 ○井 女	68	72	3年4カ月	イレウス	なし
13 黒○ 男	77	83	6年	老衰 (心不全)	なし
14 藤○ 男	49	57	8年3カ月	胃癌	なし
15 石○ 女	83	83	5カ月	肺炎	なし

ASA: aspirin, DP: dipyridamole

表10 血栓，出血死の解析

患者	診断時の所見			症状，診断	発症時の所見			経過および治療	発症
	血小板	Ht	白血球		血小板	Ht	白血球		
井○	77万	44%	1.7万	狭心症，TIA	212万	/	6.5万	ASA 990mg/d PT→PV	多発性脳梗塞，出血
○原	218万	31%	1.5万	TIA，RIND	201万	31%	3.4万	ASA 500mg 隔日	多発性脳梗塞
○田	256万	30%	0.8万	脾静脈血栓	204万	22%	1.2万	無治療	吐血，下血，脳幹部梗塞
堀○	226万	35%	1.0万	指先しびれ，チアノーゼ	167万	37%	0.6万	DP 75~150mg/d ASA 300mg/d endoxan 100mg/d	脳出血
高○	140万	26%	1.0万	趾壊死 腹痛（ASA 有効）	60万	33%	0.8万	PT→？ ASA→中止 warfarin	腹腔内出血
笹○	78万	33%	1.5万	脳梗塞	？	？	？	ASA→中止 一過性黒内障	脳梗塞
○藤	102万	43%	1.4万	多発性脳梗塞	64万	35%	1.1万	melphalan→中止	発熱→消化管出血

血小板，白血球：/μl，PT：原発性血小板血症，PV：真性多血症

表11 出血血栓，急性転化，骨髓低（無）形成以外の死亡

患者	診断時の所見			症状，他の診断	発症時の所見			経過および治療	診断
	血小板	Ht	白血球		血小板	Ht	白血球		
○井	223万	44%	1.2万	高血圧，卵巣嚢腫	8.9万	36%	8千	busulfan-血小板減少， 3年後	イレウス
黒○	205万	38%	9千	TIA，高血圧，不整脈	150万	31%	1.3万	PT 不変，ASA ?mg/d 5年後	心不全
藤○	194万	40%	1.2万	高血圧	53万	43%	1万	血小板数低下 8年後	胃癌
石○	90万	32%	3千	頭痛	99万	24%	3千	ASA 500mg/d，6MP 5ヶ月後	肺炎，心不全
杉○	98万	22%	8千	貧血，糖尿病，胃潰瘍	/	/	/	ASA 400mg 隔日 3ヶ月後	夜間の不明死

血小板，白血球：/μl，PT：原発性血小板血症。

としては，胃癌，心不全，肺炎，イレウス，不明の各1であり，肺炎例と急性白血病例が剖検された。

出血あるいは血栓による死亡：死亡時の所見を表10に示すが，出血あるいは血栓の部位は大部分（5/7）が脳であった。一次的に本症と関連あると考えられるのは7例中6例で，全て血小板数が増加していた。そのうち抗血小板剤が使用されていた1例（堀○）では機能抑制の程度が不明である。関連が不明の1例（高○）は骨髓抑制療法なしに血小板が徐々に減少した時期にあり，死因の腹腔内出血の部位は不明であるが抗凝固療法が誘因となった可能性がある。急性型および骨髓低，無形成死の3例を除く，非出血，血栓死（表11）の5例中1例（杉

○）は本症との関連を否定出来ないが，他は本症と一応無関係と考えられる。結局死亡の26.7%（4/15）が本症と無関係，60%（9/15）が関連あり，13.3%（2/15）が関連を否定出来ない，と考えられた。この3群間に診断から死亡までの経過期間に差はない（表9）。診断時所見と死因との関連をみると，出血，血栓死群のうち，抗血小板剤あるいは抗凝固剤を使用中に出血した2例を除く，5例中5例に診断時血栓症がみられたのに対し，非出血血栓群5例では1例（黒○：TIA）にしかみられなかった。

## 考 案

本症は、これまでの報告で扱った症例数の変移—本邦の初期の総説では20例、数年まえば30~50例、最近では約200例（文献3, 4, 6参照）—にも現われているが、近年増加の傾向がうかがわれるものの、はっきりした資料はなかった。今回の新潟県内在住患者数の動向は、疾患の増加か、血小板数の検査の普及による発見の増加か判然としないが、明らかに患者が増加しつつあることを示しており、本症の稀な疾患とのイメージは変更されねばならない。今回明らかになった50% survival (167カ月)は、これまでの本邦の成績—70% survival が10年<sup>5)</sup>—、および欧米の Bellucci らの80%が100カ月<sup>1)</sup>、Burkhardt らの中央値が114カ月<sup>2)</sup>、Iland らの83%が8年<sup>7)</sup>に実質的にはほぼ対応する値である。非関連死を除いた survival—今回は167カ月と変わらなかったが—はこれまで報告がないようである。血小板数や、白血球数等の成績は我々の前報<sup>5)</sup>における全国調査のそれとはほぼ同等である。臨床症状別の頻度も同様であるが、性差があり、女性に多い点は特徴的である。最近 Ph<sup>+</sup>陽性の本症の報告およびその急性骨髄性白血病転化が報告され<sup>6)</sup>、本症と染色体異常、慢性骨髄性白血病 (CML)との関連が注目されている。本症では NAP は一般に正常か上昇する<sup>9)</sup>といわれるが、本邦例の前回<sup>4)</sup>の集計で、同時対照値を欠く成績であるが、NAP 低下は 10/36 (28%) にみられることが知られている。それらの臨床像の特徴は明らかでなかった。今回7例の臨床病理的検討で、CML への移行や Ph<sup>+</sup> はみられず、特に CMLとの近縁性は指摘出来ず、このグループの特徴は無いように思われた。今後、長期観察で急性化や病態の変貌の有無を追及するとともに、詳細な遺伝学的検討を行なう必要がある。

予後に関連する因子の解析は、ほとんど知られていない<sup>6)</sup>。著者らは、生存期間が男性に比べ女性で長い（今回の成績でも同様であった）、40才以下の若年者で長く、60才以上の高齢者で短い、血小板数では200~300万の群は100~200万の群より短い、白血球数では、1万以下、1~1.5、1.5万以上の三群では高い程短いことを報告している<sup>5)</sup>。今回の検討で、診断時血栓出血症状のある例はそれらのない例に比べ予後が悪いこと、さらに血栓例は無症状例より予後が悪い—出血血栓が死因となることによるのであろう—ことが知られた。しかしこれらは治療の影響を全く考慮していない検討成績である。治療法別の予後は全く知られず、したがって治療法の選

択についての基礎資料はなかった。

診断直後の治療別では生存に差がみられなかったが、本症と無関係の死亡を除きさらに新しく分類した群についての検討では群間に差がみられた。これは新分類の妥当性を示すように思われる。新 AP+MS 群は新 AP 群あるいは新 MS 群より有意に生存期間が延長していた。適宜、抗血小板剤と骨髄抑制剤を併用あるいは使い分ける治療が一方のみを行なうより良いとの成績は、合理的のように思われる。新 AP+MS 群の血小板数が新 AP 群のそれより高かったが、先の血小板数の高い群が予後が悪いとの成績<sup>5)</sup>を考え合わせると、これは一層併用治療の有効性を示唆するのかも知れない。しかし、併用治療と無治療との差はなかった。まとめとして、今回の検討は症例数も不十分であり、結論には直接影響ないものと思われるが群間の差もあるので、結論的なことはさらに retrospective に症例を集積するか、prospective study による必要がある。

骨髄抑制剤の内容については現在までさまざまなものが使用されてきた<sup>4)5)</sup>。そのいずれが良いのか結論はない。busulfan, myeleran, melphalan のようなアルキル化剤や P<sup>32</sup> は secondary malignancy の危険性を考慮して最近使われない傾向にあるが、本症で証明されたわけではない。むしろ、37例に最長25年の投与成績を検討した van de Pette ら<sup>15)</sup>は、median survival は9.8年、死亡は比較しうる正常対照群の2.1倍あったが、血栓および白血病を含む無性腫瘍による死は対照群と差がないことから、busulfan による本症の長期治療は有効で、比較的安全と考えている。しかし、急性転化が余命を殆ど左右する慢性骨髄性白血病で busulfan より優れた延命効果が明らかとなった代謝拮抗剤、hydroxyurea が入手可能となり、 $\alpha$ -interperon の短期血小板減少効果<sup>13)14)</sup>が知られた現在、これらによる治療が無難であろう。なお今回の資料の範囲では endoxan の効果は、単に量的問題であるか否か不明であるが、他に比べ劣ると思われた。また各薬剤の維持量が知られた（表2）が、hydroxyurea にしろ、melphalan にしろ症例によって大巾に異なることに注意すべきであろう。臨床投与上、hydroxyurea の一錠 500mg は多過ぎる印象があり、1日1~2錠投与が多数例で可能な1錠 100~200mg 程度の剤型がより便利であろうと思われる。

今回血小板数が自然に、あるいは妊娠を契機に正常かほとんど正常近く低下した4例が見いだされた。残念ながら診断時および経過を迫った検討成績はないが一般的診断基準で診断した本症が必ずしも腫瘍性でないことを

示唆するものかも知れない。

血小板数増加の経過を追えた例はほとんど報告されていないが、今回比較的短期間に増加する例と7年という長期間をかけて増加する例が知られた。これらの例は本症の本態あるいは診断について本質の見直しをあたえてくれる可能性があるが、現在では資料が不十分で、今後多数例の集積と詳細な解析が必要である。

### 参 考 文 献

- 1) Bellucci, S., Janvier, M., Toblem, G., et al.: Essential thrombocythemia. *Cancer*, **58**: 2440~2447, 1986.
- 2) Burkhardt, R., Bartl, R., Jager, K., et al.: Working classification of chronic myeloproliferative disorders based on histological, haematological, and clinical findings. *J Clin Pathol*, **39**: 237~252, 1986.
- 3) 服部 見, 山田 茂, 飯泉俊雄, 他: 原発性血小板血症—慢性骨髓増殖性疾患としての立場から—第一編. 自験4例について. *最新医学*, **34**: 1305~1313, 1979.
- 4) 服部 見, 山田 茂, 飯泉俊雄, 他: 原発性血小板血症—慢性骨髓増殖性疾患としての立場から—第二編. 本邦例50例の文献的考察. *最新医学*, **34**: 1519~1531, 1979.
- 5) 服部 見, 長山礼三, 布施一郎, 他: 原発性血小板血症の病態と治療に関する全国調査. 厚生省特定研究血液凝固異常症調査研究班, 昭和60年度研究報告書: 9~38, 1986.
- 6) 服部 見, 柴田 昭: 原発性血小板血症. *Annual review 血液* 1989, 中外医学社 168~177, 1989.
- 7) Iland H.J., Laszlo, J., Case, D.C., Jr., et al.: Differentiation between essential thrombocythemia and polycythemia vera with marked thrombocytosis. *Am J Hematol*, **25**: 191~201, 1987.
- 8) 伊藤正一, 熊倉 真, 草間 洋, 他: 5年半経過後, 芽球転化と骨髓線維化を来した原発性血小板血症の1剖検例. *日内会誌*, **77**: 1762, 1988.
- 9) Lewis, S.M., Szur, L., Hoffbrand, A.V.: Thrombocythemia. *Clin Haematol*, **1**: 339~357, 1972.
- 10) McCabe, W.R., Bird, R.M., McLaughlin, R.A.: Is primary thrombocythemia a clinical myth? *Ann Intern Med*, **43**: 182~190, 1955.
- 11) Ozer, F.L.: Primary hemorrhagic thrombocythemia. *Am J Med*, **28**: 807~823, 1960.
- 12) Sedlacek, S.M., Curtis, J.L., Weintraub, J., et al.: Essential thrombocythemia and leukemic transformation. *Medicine*, **65**: 353~364, 1986.
- 13) 柴田 昭, 他: 原発性血小板血症—本邦における現状を中心に—. *日本医事新報* **3263**: 13~19, 1986.
- 14) 竹重富雄, 漆山 勝, 小山 覚, 他: alpha型インターフェロンを投与した原発性血小板血症の3例. *医学の歩み* **135**: 1113~1115, 1985.
- 15) Tichelli, A., Gratwohl, A., Berger, C., Lori, A., Wuersch, A., Dieterle, A., Thomssen, C., Nissen, C., Holdener, E. and Speck, B.: Treatment of thrombocytosis in myelo-proliferative disorders with interferon alpha-2a. *Blut*, **58**: 15~19, 1989.
- 16) van de Pette JEW, Prochazka, A.V., Pearson, T.C., et al.: Primary thrombocythemia treated with busulfan. *Br J Haematol*, **62**: 229~237, 1986.