

原発性血小板血症 (Essential Thrombocythemia)

—自験20例における臨床的および凝血学的検討—

岩手県立中央病院第一内科 柏葉光利

Essential Thrombocythemia: Clinical and Blood Coagulation
Studies in Twenty Patients

Mitsutoshi KASHIWABA

*The First Department of Internal Medicine,
Iwate Prefectural Central Hospital*

Essential thrombocythemia (ET) is a myeloproliferative disorder, characterized by megakaryocytic hyperplasia in the bone marrow and persistent thrombocytosis without polycythemia vera, chronic myelogenous leukemia or idiopathic myelofibrosis. Though ET has been considered to be a rare disease in Japan, we have experienced 20 cases in the last twelve years (1978~1990). The patients were 7 males and 13 females ranging in age from 28 to 91 years with a median age of 59. The platelet count ranged from $824 \sim 2773 \times 10^9 / l$ (mean $1484 \times 10^9 / l$). Spontaneous platelet aggregation (SPA) was noted in 14 patients who had some clinical symptoms.

Five SPA-negative patients were asymptomatic and demonstrated thrombocytosis during their medical examinations. As regarding therapy of essential thrombocythemia, active therapy by alkylating and antiplatelet drugs should be undertaken in SPA-positive patients, whereas SPA-negative patients have only to be administered with antiplatelet drugs.

Key words: essential thrombocythemia, spontaneous platelet aggregation, treatment, prognosis

原発性血小板血症, 自然凝集能, 治療, 予後

I. 緒 言

原発性血小板血症 (Essential thrombocythemia, 以下 ET) は, 二次的血小板増多をおこしうる基礎疾患を有せず, 持続性の血小板増多を主徴とする慢性骨髄増殖疾患に属する比較的稀な疾患である。ET はその血小板

増多と血小板機能異常があいまって存在するため血栓形成と出血症状という相反する症状を呈してくる特異な疾病と言える¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

ET の治療は増加している血小板の数のコントロールや抗血小板剤の投与が考慮されているが必ずしも明確な治療法はうたわれていないのが現状である³⁾¹⁹⁾。筆者は

Reprint requests to: Mitsutoshi KASHIWABA,
The First Department of Internal Medicine,
Iwate Prefectural Central Hospital

別刷請求先: 〒020 盛岡市上田1-4-1
岩手県立中央病院第一内科

柏葉光利

表1 臨床検査成績

	1. 石橋	2. 高橋	3. 邊藤	4. 田中	5. 佐藤	6. 平野	7. 藤原	8. 小原	9. 山口	10. 平谷	11. 千葉	12. 穴戸	13. 古川	14. 荒谷	15. 菊地	16. 竹田	17. 多田	18. 宮川	19. 田村	20. 小森
Age (yrs.)	55	49	61	52	50	55	68	28	91	54	55	45	56	62	49	67	79	57	66	74
Sex	F	M	M	F	F	M	F	M	F	F	F	F	F	F	F	F	M	M	M	F
Presenting phenomena	両肢痛	検診	右上腕腫脹出血	四肢脱力発作	四肢脱力発作 (TIA)	心筋梗塞	検診	検診	脳梗塞	検診	頭痛	頭痛	vertigo, 頭痛	vertigo	頭痛	vertigo, 眼前暗黒感	検診	検診	検診	vertigo
Hepatomegaly	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Splenomegaly	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	(CT腫大)	(CT腫大)	+	-
Peripheral blood																				
Hemoglobin (g/dl)	13.5	14.3	15.2	15.3	11.7	13.6	11.2	16.2	11.2	14.0	14.2	12.0	14.7	12.6	12.6	13.7	15.0	13.7	15.0	13.5
WBC (/cmm)	11,400	10,200	22,300	24,000	6,200	5,100	17,400	13,100	8,800	5,000	11,600	9,030	8,000	8,090	7,970	11,830	8,490	5,300	14,220	14,828
immature granulo. (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
basophil (%)	0	0	1	1.0	1.0	0	1.0	0	1	1.0	0.4	3	1.4	0.9	1.4	0	1.4	2	1	1
Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	165.0	114.4	154.0	127.2	203.8	108.6	175.5	190.6	181.5	103.8	133.4	217.3	123.6	101.1	82.4	277.3	193.8	117.3	102.7	94.1
MPV (8.5 \pm 0.6fl)	nd	(6.8)	8.2	(8.8)	(6.7)	(7.8)	(6.8)	7.7	(7.6)	6.7	5.5	8.3	6.7	6.1	8.3	7.4	8.4	7.5	6.9	7.9
PDW (47.5 \pm 5.2%)	nd	(18.0)	55.9	(17.2)	(17.2)	(19.2)	(19.0)	54.2	(17.7)	61.9	68.7	50.8	55.0	65.3	45.8	54.9	52.3	51.5	60.0	55.2
PCT (0.200 \pm 0.045)	nd	0.970	0.65	nd	nd	nd	0.95	nd	0.810	0.830	0.990	0.830	0.680	0.630	0.970	0.930	0.880	0.880	0.750	0.720
NAP (%)	92	87	78	96	32	nd	64	65	nd	78	80	nd	89	58	61	77	78	43	83	nd
score	317	282	300	391	74	nd	171	179	nd	249	328	nd	272	182	173	272	273	117	348	nd
Bone marrow																				
Cellularity	79,500	60,500	120,000	44,500	67,000	11,500	10,500	29,500	89,000	107,000	155,000	13,000	98,000	38,000	92,000	nd	120,500	12,800	114,000	nd
Megakaryocyte	135	105	180	45	120	45	0 (++)	15	150	165	210	15	30	0+	105		165	0	180	
M/E	4.02	3.28	2.0	3.17	4.2	1.73	34.6 (末血混入)	6.0	1.12	2.95	1.86	5.56	2.69	7.8	2.05		1.55	9.96	2.15	
Serum																				
Fe (μ g/dl)	83	206	nd	nd	nd	nd	nd	109	73	64	107	nd	112	87	77	88	150	nd	nd	
TIBC	303	378	nd	nd	nd	nd	318	240	269	308	nd	363	272	359	nd	252	nd	nd	nd	
Vit. B ₁₂ (pg/ml)	970	660	1,400	630	1,600	930	450	590	800	670	-	nd	640	790	1,500	820	600	1,600	700	
フェリチン (ng/ml)	90	140	89	14	100	180	68	61	71	42	80	nd	12	22	32	72	55	50	50	
LDH (IU/l)	314mu/ml	360mu/ml	409	431mu/ml	536	381	292	420	412	632	547	449	543	289	679	572	394	420	530	
K (mEq/L)	5.5	5.0	5.3	nd	5.92	4.5	4.8	5.45	4.20	nd	4.55	3.94	4.25	4.32	5.55	4.6	6.15	4.98		
Chromosomal study	nd	46, XY	46, XY	nd	nd	nd	nd	46, XY	nd	46, XX	46, XX	nd	46, XX	46, XX	46, XX	nd	46, XY	増殖不良	46, XY	nd
Collagen 2	72	60→67	56	76	30	10	82	0	48	0	82	68	50	67	66	50	0	0	0	0
5	80	72	67	80	90	85	85	30	nd	10	85	70	70	73	70	60	nd	58	38	60
ADP 2	85	20→57	65	78	25	75	87	28	0	74	87	65	66	40	68	61	63	18	27	70
5	90	27→60	68	85	50	83	87	38	nd	77	87	65	67	43	68	62	72	25	67	76
Epi 2	(+)	(-)→(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	0	(-)	(-)	(-)	0	-	-	-	70	-	-	-	5	61
SPA	(+)80	(-)→(+)50	(+)65	(+)70%	(+)56%	(+)70%	(+)50%	(-)	(+)	(-)	(+)50%	(+)60%	(+)50%	(+)65%	(-)	(+)42%	(+)54%	(-)	(-)	(+)81%

柏葉：原発性血小板症 (Essential Thrombocythemia)

過去12年間に経験した20例の ET を通して、血小板機能検査の一つである凝集能検査で自然凝集能 (SPA と略す) の有無が、各種血小板機能検査のうちでも臨床症状と最も平行していることが多いことを経験した。すなわち SPA 陽性例は臨床的に血小板増多と関係ある症状を呈していることが多く、その場合には、抗血小板剤の治療だけでは臨床症状のコントロールが出来にくく、血小板数を減少させる治療との併用が必要であった。一方、SPA 陰性例はたまたま検診で発見された例であり、抗血小板剤による治療のみで経過観察した。基本的にかかる治療法を行い最長12年の経過を観察し、本治療法の適切性が確認されたので報告する。

II. 対象および方法

A. 対象 (表 1, 2)

症例は1978年7月より1990年8月までの12年間に岩手県立中央病院で経験した20例を対象とした。

ET の診断は Ozer et al⁸⁾, Polycythemia Vera Study Group の診断基準を参考にし、

- ① 持続性の血小板増多 (80万/ μ l 以上)
- ② 血小板増多の原因となる基礎疾患がないこと
- ③ 赤血球 600万/ μ l 以下, Hb 18g/dl 以下
- ④ 白血球数 5万/ μ l 以下
- ⑤ 骨髄染色体分析で Ph¹ 染色体を認めないなどを診断の条件とした⁵⁾ が、経過により診断した症例も含まれている。

B. 多血小板血漿の調整

検体は空腹時ないし食後3-4時間後に肘静脈より採血した。3.8%クエン酸ナトリウム (1容) を抗凝固剤とし、静脈血 (9容) を採取し、ゆるやかに混和後室温にて10分間遠心 (190G) した。その上清 (多血小板血漿 PRP) をプラスチックピペットでプラスチックチューブへ移し、20分間遠心 (2,270G) して乏血小板血漿 (PPP) を分離した。血小板凝集能測定に際して、SPA は original PRP を用い、他の凝集能検査はこの PPP を用いて PRP の血小板数を $20-30 \times 10^4/\mu$ l に調整した。血小板数の算定はコールター社モデル SP-IVを用いた。

表 2 初診時臨床所見

患者	主 訴	血小板 $\times 10^4$	白血球	骨 髄 $\times 10^4$	巨核球	初診年月	血小板凝集能 S C A E
1. 石橋 55y 女	両 肢 痛	64.0	12,500	8.7	120	53. 7	
2. 高橋 49y 男	—	114.4	10,200	6.1	105	55. 4	(-) ↗ ↓ (-)
3. 遠藤 61y 男	右 腕 痛	154.0	22,300	12.0	180	55. 10	(+) → → (-)
4. 田中 52y 女	四 肢 脱 力	127.2	24,000	4.5	45	59. 2	(+) ↑ ↑ (-)
5. 佐藤 50y 女	四 肢 脱 力	203.8	6,200	6.7	120	59. 7	(+) ↘ ↓ (-)
6. 平野 55y 男	胸 部 痛	108.6	5,100	1.2	45	59. 7	(+) ↓ ↑ (-)
7. 藤原 68y 女	—	175.5	17,400	1.1	0	59. 9	(+) ↑ ↑ (-)
8. 小原 28y 男	—	190.6	13,100	2.9	15	60. 1	(-) ↓ ↓ (-)
9. 山口 91y 女	脳 梗 塞	199.0	8,800	8.9	150	60. 7	(+) → ↓ (-)
10. 平谷 54y 女	—	103.8	5,000	10.7	165	60. 11	(-) ↓ ↑ (-)
11. 千葉 55y 女	頭 痛	133.4	11,600	15.5	210	62. 5	(+) ↑ ↑ (-)
12. 穴戸 45y 女	頭 痛	217.3	9,030	1.3	15	62. 9	(+) ↗ ↗ (-)
13. 古川 56y 女	vertigo	123.6	8,000	9.8	30	62. 11	(+) → ↗ (-)
14. 荒谷 62y 女	vertigo	101.1	8,090	3.8	0	63. 10	(±) ↗ → (-)
15. 菊地 49y 女	頭 痛	82.4	7,970	9.2	105	63. 10	(-) → → (+)
16. 竹田 67y 女	眼前暗黒感	277.3	11,830	未	0	63. 12	(+) → → (-)
17. 多田 79y 男	—	193.8	8,490	12.1	165	01. 2	(+) ↓ ↗ (-)
18. 宮川 57y 男	—	117.3	5,300	1.3	0	01. 6	(-) ↓ ↓ (-)
19. 田村 66y 男	—	102.7	14,220	11.4	180	02. 2	(-) ↓ ↓ (-)
20. 小森 74y 女	vertigo	94.1	14,820	未		02. 2	(+) ↓ ↑ (+)

(表中、S, C, A, E はそれぞれ SPA, collagen, ADP, Epi. 凝集を示す)

C. 血小板凝集能

血小板凝集能はクロノログ社製の4チャンネルアグリゴメーターを用いた。凝集惹起物質は collagen, ADP, エピネフリン (Epi. と略す) とともにクロノログ社クロノバーを使用した。PPP, PRP をそれぞれ、270 μ l をキューベットに分注し、凝集惹起剤を 30 μ l 添加し、スターラーの攪拌速度 1,000rpm で血小板凝集曲線を求めた。collagen は終濃度 2 μ g/ml および 5 μ g/ml, ADP は終濃度 2 μ mol 及び 5 μ mol, Epi. は終濃度 2 μ mol とし、採血から測定までの時間はそれぞれ60-120分, 60-150分, 60-180分以内を厳守し測定した。SPA は original PRP を用い採血後60-90分で測定した⁹⁾。collagen 凝集は lag time と最大凝集率を、ADP, Epi, SPA はその最大凝集率とパターンを検討した。末梢血液検査器機は、コールター社モデル SP-IV を用いたが、1987年3月からはテクニコン THMS H1 を併用した。

D. 血液凝固検査

血液凝固系及び線溶系検査については、AUTO-FI (DADE 社) を用い、DADE 社の PT, aPTT 試薬、欠乏血漿及びスタンダード血漿を用い測定した。FDP は FDPL (帝国臓器) を用いた。また、血小板粘着率 (PRR と略す) は医学書院器械 (株) の装置を用い、Hellem II 法変法¹⁰⁾ で測定した。

1987年3月からは凝固因子測定は Coago-Stat AUTO II (京都第一科学) を用いた。PT はトロンボレル S (ヘキスト社), aPTT はアクチン (DADE 社), スタンダード血漿はヘキスト社の Standard-Human-Plasma を用い、欠乏血漿はルーチンには第II因子, 第V因子, 第VII因子, 第IX因子, 第X因子欠乏血漿 (ヘキスト社) を用いた。AT-III, α_2 -PI, PLG の測定はそれぞれテストチーム AT III・2キット, APL・2キット, PLG・2キット (第一化学薬品) を、FDP は FDP テスト (ベーリンガー・マンハイム社) を用い、COBAS 社 FA-RA で測定した。

III. 症 例

ET 20例のうち、まず ET 治療法に大きな示唆を与えた症例や特異な経過を取った4症例を提示する。

症例1 (I.T.): 54才女性 (図1)。

1977年冬より両趾の発作性の拍動性疼痛出現。5分以内に治まる発作で、趾は暗紫色を呈していた。その後疼痛は増強し頻回になったため、精査の目的で、1978年7月3日当科を受診した。血圧 160/90mmHg. RBC 493 $\times 10^4/\mu$ l, Hb 13.6g/dl, PLT 64.4 $\times 10^4/\mu$ l と血小板増多を認めた。治療として aspirin 600mg を週2回投与し症状は軽減したが、その後も軽い症状は持続してい

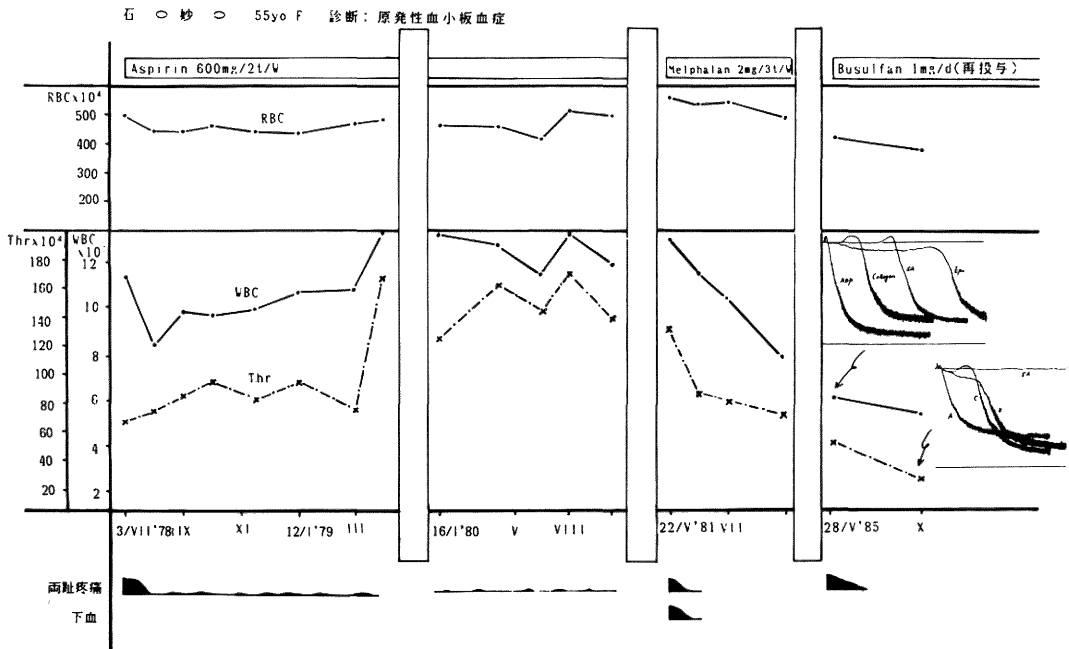


図1 症例1 (I.T.) の経過表

た。しかしその後 PLT $160 \times 10^4/\mu\text{l}$ と増加して来たため入院 (1980.4.2.-4.26) した。骨髓 (BM) 検査では有核細胞数 (NCC) $7.95 \times 10^4/\mu\text{l}$, 巨核球 (Mgk) $135/\mu\text{l}$ 。血小板寿命は $T/2=5$ 日と短縮 (recovery 70%) していた。ときどき両趾の疼痛は出沒しており、十分なコントロールとはいえなかった。そこで血小板数の減少を計るため、1981年5月22日より Melphalan 2mg/日の投与を開始した¹¹⁾。

9月24日まで投与し以降中止した。その後は比較的良好に経過していたが、1983年5月13日より再び血小板の増加と臨床症状の出現を認めたため busulfan 投与に変更し1984年8月まで投与し中止した。1985年5月28日再び症状出現したため凝血学的検査を行い、血小板数は $60 \times 10^4/\mu\text{l}$ 台であったが、PAR では collagen 凝集, ADP 凝集の亢進, Epi. 凝集の出現を認め、さらに SPA は陽性 (original PRP $77.7 \times 10^4/\mu\text{l}$, 80%) であった事より再び busulfan 投与を開始した。臨床症状は次第に落ち着き、その後は血小板数 $50-60 \times 10^4/\mu\text{l}$ 台に維持すべく busulfan を断続的 (6.'85-10.'85, 6.'87-12.'87, 12.'89-7.'90) に投与した。12年間経過しているが、きわめて良好である。この間を振り返って、結局は血小板数のコントロールで臨床症状は全く消失した。現在ゲートボールに熱中する毎日を送っている。

症例 2 (T.H.): 49才男性 (図 2)。

1955年 (24才) 春の検診で血小板増多を指摘されるも自覚症状無く放置していた。1980年4月の検診で血小板増多が増強していたため1980年4月22日精査のため当科紹介受診した。初診時、血小板数 $114.4 \times 10^4/\mu\text{l}$, 血小板凝集能は SPA 陰性で、臨床症状も全く無いため、抗血小板剤 (ticlopidine 200mg/日) のみの投与で経過観察していた。この間、血栓あるいは出血等の臨床症状は全く観察されていない。7年後の1987年5-6月に近医で痔の手術を受けた後、次第に同部の疼痛が出現、増強したため、本院外科を紹介し診察を受けたが、特別の変化は認められなかった。原疾患との関係を考慮し、凝集能検査を施行したところ、今まで認められなかった SPA が ticlopidine 200mg/日継続服用にもかかわらず陽性であったため、初めて busulfan の併用療法を開始した。その後は血小板数の減少とともに次第に症状は改善し、1988年4月血小板数 $35 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少したので中止。以後今日にいたるまで血小板数は30万台を維持している。初診より10年になるが経過は良好である。

症例 3 (E.K.): 61才男性 (図 3)。

1980年7月に一瞬の意識消失発作を経験している。同年10月突然右上腕の疼痛と広範な皮下出血が出現したため、当科を受診した。右上腕の腫脹と皮下出血 (写真

症例 高橋 O 65才 原発性血小板血症

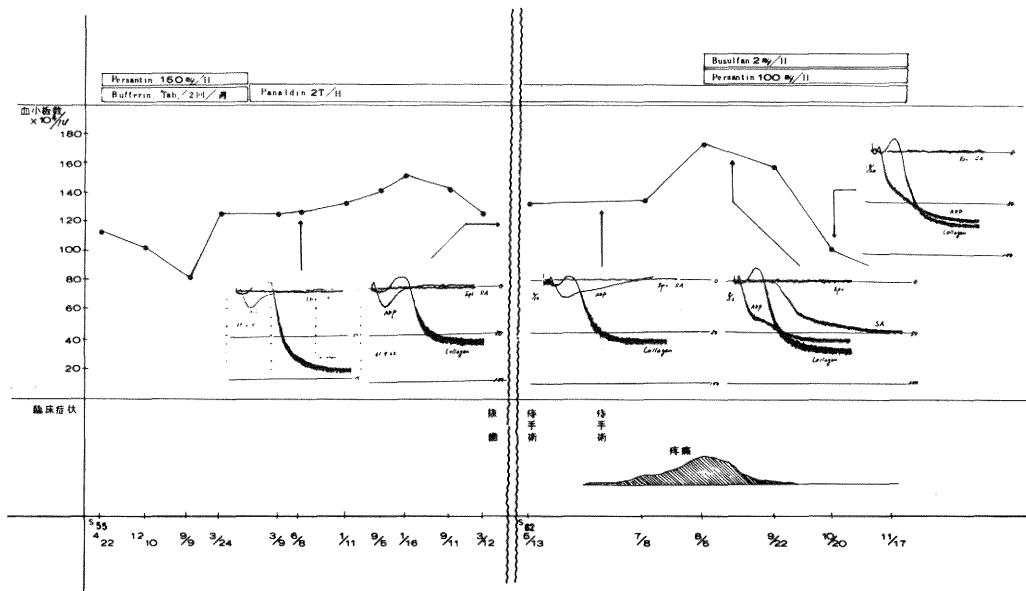


図 2 症例 2 (T.H.) の経過表

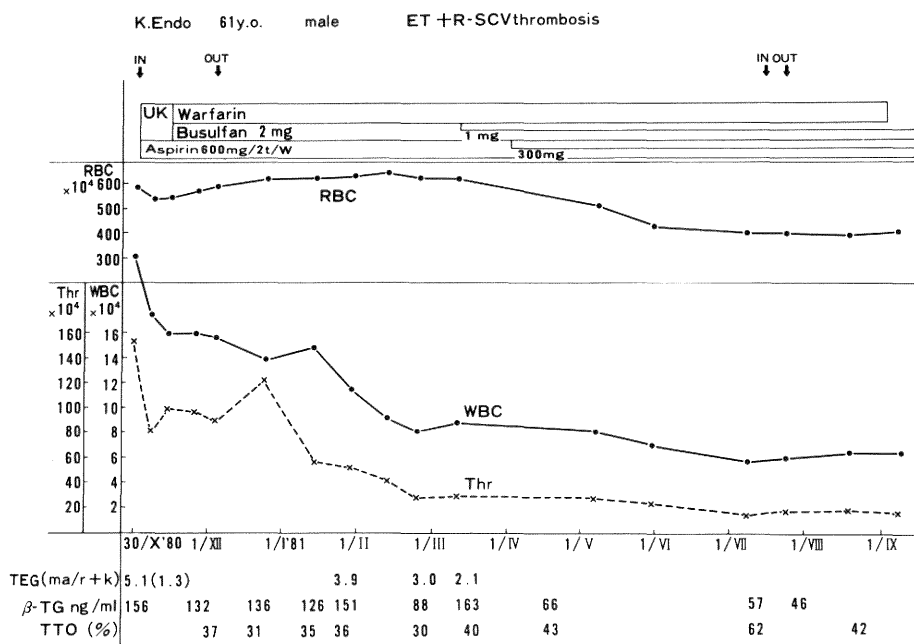


図 3 症例 3 (E.K.) の経過表

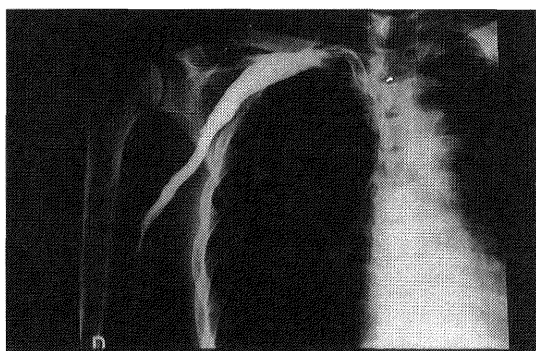


図 4 症例 3 (E.K.) の右上腕静脈撮影

1) を認めた。静脈撮影 (図 4) で、右鎖骨下静脈の拡張と右腕頭静脈への移行部の狭窄を確認した。検査では WBC 22, $300/\mu\text{l}$ (分類正常), RBC $593 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 15.2g/dl, Ht 45.8%, PLT $154 \times 10^4/\mu\text{l}$, 凝血学的には PT 72%, aPTT 42.5" (cont. 31.2"), Fbg 340mg/dl, FDP $10\mu\text{g/ml}$, AT-III 92.5%, β -TG 156ng/ml と著増, PRR¹⁰⁾ 3.8% と低下, TEG: ma/r+k=5.1¹²⁾ と増加し凝固亢進状態は血小板増多による事が示唆された。そこで治療として患側静脈より urokinase の静注, warfarin, busulfan, aspirin 投与で第10病日にはかな

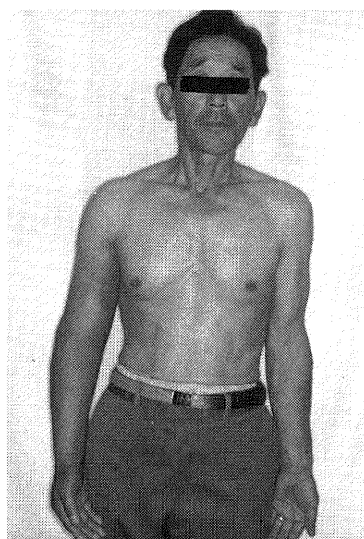


写真 1 症例 3 (E.K.) の初診時所見

りの改善を認め、その後は順調に経過し (写真 2), DSA による静脈撮影で改善を確認した (図 5)。経過中一時血小板増加傾向の際右目奥の痛みが出現した。この時の血小板凝集能検査は collagen (2) 56%, (5) 67%, ADP (2) 65%, (5) 68%, Epi. (-), SPA (+) で

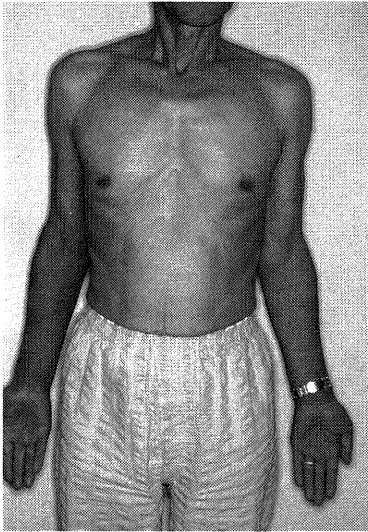


写真 2 症例 3 (E.K.) の退院時所見

あったが、キチンと服薬することにより自然と症状は軽快し、その後の検査でも SPA は陰性化していた。現在10年経過しているが何等支障なく日常生活を送っている。

症例 4 (T.T.): 52才女性 (図 6)。

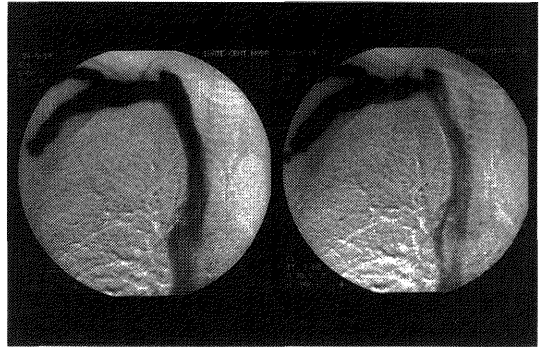


図 5 症例 3 (E.K.) の右上腕静脈撮影 (DSA)

1977年頃より体全体の脱力や、意識消失も伴う発作が出現するようになった。1980年に某病院で精密検査を受けたことがあるが不明。1982年頃より2日に1回の割で発作が起こり頻回となり、県立N病院を受診し血小板増多を指摘され、1984年2月21日紹介受診した。初診時理学所見は肝臓は中心線上3横指、脾臓は先端を触知した。検査では末梢血 WBC 24,000/ μ l, PRC 669 $\times 10^4$ / μ l, Hb 15.3g/dl, Ht 48.5%, PLT 127.2 $\times 10^4$ / μ l, GOT 50 (10-40mu/ml), GPT 52 (10-50mu/ml), LDH 409 (100-250mu/ml), ALP 114 (30-85mu/ml),

症例 田中〇〇子 52才 ♀ 原発性血小板血症

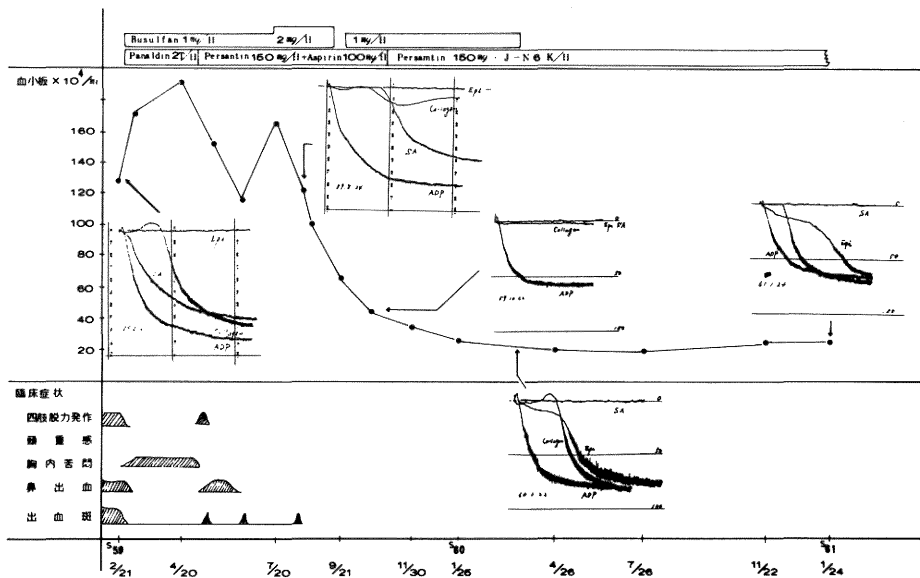


図 6 症例 4 (T.T.) の経過表

凝血学的には PT 78%, aPTT 43.8" (cont. 33.6"), Fbg 320mg/dl, AT-III 123%, β -TG 194.7ng/ml (正常50以下), PF-4 29.2ng/ml (20以下), TEG: r 10.5, k 3.5, ma 72, m ϵ 257, ma/r+k=5.1, PRR 2.8%と低下, PAR では SPA 陽性, collagen (2) 76%, (5) 80%, ADP (2) 78%, (5) 85%, Epi. 凝集 (-). ET の診断のもとに, 1984年2月24日より busulfan 1mg/d, ticlopidine 200mg/d の投与を開始した. 2月25日朝の発作以降は症状は起こっていない. しかし ticlopidine によるとと思われる胸内苦悶感が出現したため中止し, dipyridamole (25mg) 6T/d, aspirin 100mg/d に変更し症状は消失した. しかし, それまでであった鼻出血は ticlopidine 投与で消失したが, 薬剤の変更で再び鼻出血が起こり易くなった. 四肢脱力発作は起こっていないが, 4月15日急に左眼下1/2半盲が出現した. 依然として末梢血は WBC 18,800/ μ l, RBC 700 \times 10⁴/ μ l, Hb 15.8g/dl, Ht 50.9%, PLT 192 \times 10⁴/ μ l の状態であった. 6月12日には左肘部に疼痛と出血を伴った硬結を生じたため, 7月20日より busulfan 2mg/d に増量した. この時の BM は, NCC 44500/ μ l, M g k 45/ μ l, 顆粒球 (G) 系 53.4%, 赤芽球 (E) 系 17.2%, Ly 22.6%, 巨核球 (森田分類) は 0型14%, I型12%, II型12%, III型15%, IV型18%, 裸核29%と放出は良好であった. 8月24日発作は起こっていなかったが左前腕部に紫斑があった. PLT 101.1 \times 10⁴ と減少しつつあったが, 凝血学的には PT 98%, aPTT 37.2" (cont. 30.2"), Fbg 320mg/dl, FDP 10 μ g/ml 以下, PRR 27.1%, PAR では, 依然として SPA (-), collagen (2) 15% (一次凝集), (5) 76%, ADP (2) 80%, (5) 80%と亢進しており, Epi. (-) であった. その後は血小板の減少と共に臨床症状は改善し, 9月21日は PLT 61.7 \times 10⁴/ μ l さらに 40 \times 10⁴/ μ l 台を維持し, 1985年3月22日には一旦 1mg/d に減量した busulfan を中止した. その後は dipyridamole のみの投与で経過観察した. この時点での PLT 21.9 \times 10⁴/ μ l, BM. NCC 60,500/ μ l, M g k 75/ μ l, G系 36.8%, E系 14.2%, Ly 41.0%と若干低形成骨髄であった. PAR は SPA (-), collagen (2) 81%, (5) 78%, ADP (2) 78%, (5) 86%, Epi. (2) 77%と collagen, ADP の亢進と Epi. 凝集の陽性化を認めた. 7月26日の PAR も同様の所見であった. その後は busulfan 未投与で PLT は 20-30 \times 10⁴/ μ l を維持している. 1987年10月の PAR は collagen (2) 69%, (5) 73%, ADP (2) 66%, (5) 68%, Epi. 59%, SPA (-), 1989年6月頃より再び PLT

40 \times 10⁴/ μ l となり, 1990年5月には PLT 50 \times 10⁴/ μ l 台と増加傾向となって来ていた.

それまでは臨床症状も良好に経過していたが, 再び鼻出血を認めるようになった. この時点での血液凝固検査は PT 90%, aPTT 30.3" (27.8"), Fbg 354mg/dl, AT-III 106%, PLG 106%, α_2 -P1 96%, FDP 1.0 μ g/ml, PRR 11.7%, PAR は SPA 73% (+) collagen (2) 50%, (5) 57%, ADP (2) 52, (5) 64%, Epi. (-) と SPA は陽性を示した. ちなみに末梢血所見は WBC 9820/ μ l, RBC 606 \times 10⁴/ μ l, Hb 15.1g/dl, Ht 47.7%, PLT 51.8 \times 10⁴/ μ l であった. busulfan の投与は行っていないが, 鼻出血は改善し SPA は陰性化している. 本院での現在までの経過は 6年6カ月になり, 経過は良好である.

続いて症例5以下について概説する.

症例5 佐藤例: 50才女性. 1979年抜歯のさい止血困難があった. 1984年7月四肢脱力発作 (以下臨床症状は表1, 2参照) 出現し紹介受診した. 検査 (以下表1参照) では血小板数の著増と, PAR: SPA 56% (+) より, 紹介元にて busulfan 1mg/d, ticlopidine 300mg/d, dipyridamole (25mg) 9T/d の投与を開始した. 11月来院時には症状は全く消失し, PLT 138.4 \times 10⁴/ μ l とやや改善し, SPA は (-) であった. 1985年5月血小板数 60 \times 10⁴/ μ l となり薬剤投与を中止した. 1987年4月頃より再び症状出現したため, ticlopidine 200mg/d, dipyridamole (25mg) 9T/d で経過観察したが症状軽快せず, 9月再受診した. PLT 133.8 \times 10⁴/ μ l と再び増加し, PAR: SPA 53% (+). 白血球が減少傾向にあるため busulfan による十分な血小板数の減少が計れず12月の時点でも SPA は陽性であった. 1990年3月には PLT 90 \times 10⁴/ μ l 台に減少し, SPA は陰性となり自覚症状もほぼ消失した. 臨床経過は他の症例と比較し不安定であったが, 十分な血小板数の減少を計ることが出来なかったためと考えられた.

症例6 平野例: 55才男性. 1982年11月24日仕事中心に前胸部痛出現したため, 地元のK病院に入院し, 心筋梗塞と診断された. 血小板増多を指摘され, 紹介入院した. 入院中軽い狭心症発作があり, この時の PAR は SPA (+) であった. ticlopidine 200mg/d, dipyridamole 150mg/d 投与にもかかわらず, SPA はその凝集率は低下してはいるものの依然として陽性であった. 抗血小板剤の増量で一応は落ち着いた.

症例7 藤原例: 68才女性. 初診3年前に検診で糖尿病を指摘され, 近医にて治療を受けた. 1年間中断して

いたが体重減少のため、7月初め県立H病院を受診し、血小板増多を指摘され紹介受診した。初診時血圧 120/74 mmHg。低形成骨髄であったが、ストリッヒでは巨核球の凝集像を認めた。PAR: SPA 50% (+)。臨床症状 (-) なれど ticlopidine 200mg/d, dipyridamole (25) 6T/d, busulfan 1mg/d を投与した。1986年9月20日より busulfan は中止となり、以後良好に経過している。

症例8 小原例: 28才男性。1983年1月頃より労作時動悸あり県立K病院受診。WBC 10,600/ μ l, RBC 519 $\times 10^4$ / μ l, Hb 15.0g/dl, Ht 49.9%, PLT 147.2 $\times 10^4$ / μ l. ticlopidine 300mg/d 投与で経過観察していたが、転動のため紹介受診した。自覚症状、現症とも著変無し。検査では PLT 190.6 $\times 10^4$ / μ l, PAR: SPA (-). aspirin 81mg を時々服用する程度で、PLT 110 $\times 10^4$ / μ l 台で経過しており、現在も臨床症状は全く無い。

症例9 山口例: 91才女性。狭心症で近医加療中 (ticlopidine 300mg/d 投与中)。肉眼的血尿を認めたため、紹介され緊急入院した。検査では PLT 111.1 $\times 10^4$ / μ l, PAR: SPA (+)。腎シンチグラムで左腎臓の取り込みの低下を認め、腎梗塞の可能性を考慮したが、高齢と家族の希望で途中で退院した。その後腎不全で死亡した由。

症例10 平谷例: 54才女性。1985年10月の検診で PLT 117 $\times 10^4$ / μ l を指摘され紹介受診した。PAR で SPA (-) より ticlopidine 200mg/d を12月3日より投与したが、風呂上がりにビールを飲んで鼻出血あり、止血困難は無かったが中止し、dipyridamole (25) 6T/d 投与に変更した。1987年2月2日よりメマイ感出現し持続するため来院、この時の PAP は SPA (-), ADP 凝集の亢進を認めたため aspirin 81mg/d を追加投与した。その後時々手背に紫斑の出現を認めたが他に出血症状なく継続投与した。1990年 PLT 110~200 $\times 10^4$ / μ l を動揺し、PAR: SPA (-) と collagen 凝集の著明な抑制を認めている。4年9カ月経過しているが良好である。

症例11 千葉例: 55才女性。胃腸検でポリープを指摘され、1987年3月県立F病院での精査で血小板増多を指摘され紹介受診した。血圧 155/88mmHg。検査では、染色体異常を認めた。PAR: SPA 50% (+)。臨床症状は、53才閉経後より頭重感が持続していた以外は特に認められなかった。5月26日より busulfan 2mg/d, aspirin 81mg/d 及び Ca 拮抗剤を投与した。1987年8月には、PLT 60 $\times 10^4$ / μ l と減少したため治療を中止した。同年10月には PLT 37 $\times 10^4$ / μ l と正常化し、PAR は

SPA (-) となり、Epi. 凝集の出現を認めた。PAR の正常化と共に長年持続していた頭痛はいつの間にか消失した。1987年10月28日以降 busulfan は中止のまま、PLT は 40 $\times 10^4$ / μ l 台を維持し、SPA は (-)。本院経過は3年3カ月で経過良好。

症例12 宍戸例: 45才女性。1987年2月頃より上胸部から喉にかけての痛みと頭痛が出現した。8月初め県立S病院を受診し、血小板増多を指摘され紹介受診した。凝固検査では異常なく、PAR: SPA 60% (+)。紹介元にて busulfan 2mg/d, aspirin 81mg/d 投与したが、1カ月後も依然として血小板数は 165.8 $\times 10^4$ / μ l であった。busulfan 4mg/d に増量後は次第に減少し、PLT 50 $\times 10^4$ / μ l で中止した。ころげまわる程の事もあった頭痛は完全に消失した。この時点での PAR は SPA (-)。一年半無治療で経過しているが良好である。

症例13 古川例: 56才女性。頭痛、メマイ (vertigo)、高血圧精査で来院。血圧 168-104mmHg 以外著変なし。PAR: SPA 50% (+) より、aspirin 81mg/d, Melphalan 2mg/d の投与を開始した。3カ月後には PLT 57.1 $\times 10^4$ / μ l に減少し、PAR で SPA は消失し、自覚症状も改善した。1988年8月以降 Melphalan は中止しているが経過は良好である。

症例14 荒谷例: 62才女性。10年来高血圧症で近医加療中。1988年8月メマイ (vertigo) 出現したさい、血小板増多を指摘され紹介受診した。軽度の心臓肥大を認めた。凝固検査では、PLG 63%, α_2 Pl 69%と軽度の低下を認めた。PAR: SPA (±). ticlopidine 200mg/d, dipyridamole (25mg) 6T/d の治療を紹介元で開始した。3カ月後の1989年1月再来受診時にはメマイは若干軽快するも依然として持続していた。PAR: collagen 及び ADP 凝集の低下を認めるも SPA は65%と陽性で、しかも血小板数は 172.1 $\times 10^4$ / μ l とさらに増加していた。そこで busulfan 1mg/d の併用療法に変更し、血小板数が 80 $\times 10^4$ / μ l から 50 $\times 10^4$ / μ l と減少するにつれて、明かな自覚症状の改善をみた。1989年11月には PAR: Epi. 凝集の陽性化と SPA の陰性化を認めた。以後経過良好である。

症例15 菊池例: 49才女性。1987年11月夫が脳梗塞で倒れ付添いをしていた。この頃より全身倦怠感出現したため、内科を受診し血小板増多 (67.8 $\times 10^4$ / μ l) を指摘された。1988年9月になり易疲労感、頭痛の増強と血小板数の増加を認めたため紹介受診した。理学的には異常所見なく、PAR: SPA (-)。紹介元にと dipyridamole (25mg) 6T/d で経過観察していた。その後の

訴えとしてあった左上下肢のシビレは依然として持続していた。1989年6月再来時の PAR は SPA (-), collagen, ADP 凝集能の亢進を認めたため, dipyridamole を中止し, aspirin 81mg/d 投与に変更した。その後の PAR は collagen 凝集の著明な抑制を認めた。aspirin 服用後は左上下肢のシビレは軽快したが, 服薬を休むと症状は出現した。その時点での PAR は collagen 凝集の抑制を認めたが, SPA は15% (一次凝集) と陽性となった。再び aspirin を服用する事により症状の軽快と SPA の消失をみた。

症例16 竹田例: 67才女性。5-6年前より症状が出現するようになった。近医を介し某院を紹介されているが CT で異常無しとされていた。近医にて血液異常が認められたため, 紹介受診した。軽度の心肥大を認める以外異常なく, 凝固検査では FDP 20 μ g/ml, PRR 11.6% と異常を認めた。PAR: SPA 43% (+). busulfan 2mg/d, aspirin 81mg/d の投与を開始した。2週間後にはメマイは軽快し, 5カ月後には血小板数 $50 \times 10^4/\mu$ l 台となり症状も全く消失したため, 薬剤の投与も中止した。1年半経過しているが経過は良好である。

症例17 多田例: 79才男性。1986年6月高血圧にて近医受診時血小板増多 ($83 \times 10^4/\mu$ l) を指摘された。降圧剤投与で経過観察していたが, 1989年2月には PLT $189 \times 10^4/\mu$ l と増加したため紹介受診した。自覚症状の訴えは無かったが, 理学的に下肢の浮腫を認め, 両側足背動脈が触知されなかった。PAR: SPA 54% (+). Hydroxyurea 1,500mg/d 投与し, 1989年4月には PLT $50 \times 10^4/\mu$ l とコントロールされた。現在も Hydroxyurea 1,000mg と 500mg の隔日投与で PLT $50 \times 10^4/\mu$ l を維持している。

症例18 宮川例: 57才男性。1984年5月胆石, 血小板増多を指摘された。1985年3月A大学附属病院にて, ACNU で治療を受け血小板数 $50 \times 10^4/\mu$ l の状態で胆石の手術を施行し経過は良好であった。転勤のため紹介されたが, 3年間放置していた。PAR: SPA (-). aspirin 81mg/d, dipyridamole 150mg/d で経過観察中である。PAR: collagen 凝集の著明な抑制を認めているが出血症状は来していない。

症例19 田村例: 66才男性。既往歴では15年前十二指腸潰瘍手術, 20年間松尾鋤山勤務。高血圧, 糖尿病でH病院通院中に肝腫大, 白血球及び血小板増多を指摘され紹介受診した。肝1.5横指触知し, 血圧は160-80mmHg。凝固検査で異常なく, PAR: SPA (-). aspirin 81mg/d で治療開始し, 半月後には頭重感は改善した。

依然として PLT $110.0 \times 10^4/\mu$ l 台が持続しているが臨床経過は良好である。

症例20 小森例: 74才女性。1982年8月頃より, 時々メマイ (vertigo) が出現していた。昨年5月胸椎圧迫骨折で整形外科に入院。血小板増多を指摘され紹介受診した。凝固検査では異常なく, PAR は SPA (81%) (+). busulfan 1mg/d, aspirin 81mg/d の投与を開始した。投与1カ月後には症状は消失した。途中1カ半月後に busulfan 1.5mg/d に増量したが, 5月初めには PLT $54.9 \times 10^4/\mu$ l と改善したため中止し, 以後無治療で経過観察している。臨床症状, 検査所見とも順調である。busulfan, aspirin 中止時点の血小板凝集能は collagen 凝集の低下と SPA の陰性化を認めた。

IV. 結 果

1) 臨床症状 (表 1)

20例の症例の内訳は男性7例女性13例と男女比は1:2と女性が多かった。初診時年齢は28才から91才 (平均59才, 以下カッコ内は平均値) と広く分布していたが, 多くは中高年層で20才台は1例のみで他は全て45才以上であった。

初診時来院のきっかけとなった臨床症状は, vertigo, 頭重感, 両下肢痛, 四肢脱力発作, 眼前暗黒感, 皮下出血, 鼻出血, 心筋梗塞, 脳梗塞など多彩であったが概して血栓形成によると思われる症状を訴えている例が多かった。一方, 検診で血小板増多を指摘されるも無症状であった症例は5例あった。

2) 末梢血液及び骨髄所見 (表 1)

初診時の末梢血液所見は白血球数 5,000-24,000/ μ l (10,600/ μ l) と $10,000 \times 10^4/\mu$ l 以上の白血球増多を示した症例は10例と約半数に認められたが, いずれも幼弱白血球の出現は認められなかった。赤血球数 669-379 $\times 10^4/\mu$ l ($491 \pm 77 \times 10^4/\mu$ l), Hb 11.2-16.2g/dl (13.7 ± 1.5 g/dl), Ht 34.0-48.5% (41.5 ± 4.8 %), 網状赤血球 4.4-0.4% (2.0 ± 1.1 %) 血小板数は $82.4-277.3 \times 10^4/\mu$ l ($148.4 \pm 49.5 \times 10^4/\mu$ l) であった。形態的には巨大血小板, 大小不同などの異常所見がしばしば認められた。平均血小板容積 (mean platelet volume: MPV) は 5.5-8.4fl (7.4 ± 0.8) と正常人 (8.5 ± 0.6) より有意 ($p < 0.05$) に低値であった。一方, SPA 陽性例と陰性例とでは MPV に有意差は無かった。これに対し, 血小板粒度分布幅 (platelet distribution width: PDW) は 45.8-68.7% (55.8 ± 6.0 %) と正常値 (47.5 ± 5.2 %) と比較し高値をとる例が多くその有用性が報告され

ている¹³⁾が、今回の検討では有意差は認められず、また、SPA 陽性例と SPA 陰性例との間でも PDW に有意差は認められなかった。

骨髓検査では有核細胞数 1.1-15.5 万/ μ l、巨核球数 0-210/ μ l と低形成から正形成骨髓と幅広く分布しており一定の傾向は認められなかった。巨核球の形態は正常に比し大型のものが多く事が特徴的であった¹⁾。

3) その他の検査所見 (表 1)

好中球アルカリフォスファターゼ染色は16例に施行され、陽性率96-32% (73 \pm 17%) score は 391-74 (246 \pm 85) に分布しており、7例に低下傾向を認めたが CML のように極端な低値を示した例は無かった。逆に高値傾向は3例に認めた。LDH については18例中16例に施行し、679-289IU/l (469 \pm 109IU/l)、アイソザイムでは LDH 3 が上昇していた。血清Kの上昇については15例で測定されているが約半数の7例にこれを認めている。血清ビタミン B12 は14例で検査されているが3例に高値を認めたに過ぎない。また、染色体検査は10例に施行されたが、8例は正常核型で1例が 46, XX/46, XX, 20q-(4/20 個) で、1例が増殖不良であった。Ph¹ 染色体は検出されなかった。

4) 血小板凝集能検査 (表 1, 表 2)

血小板凝集能検査では、SPA 陰性例は6例 (症例1は途中経過で測定した結果が陰性であったが、症状出現時には陽転化しており除外した。) であり、この中で検診でたまたま血小板増多を指摘された例は5例 (83%) である。一方、SPA 陽性例は14例ありこの中で7例 (50%) に循環障害による両肢痛、上腕腫脹と出血、四肢脱力発作、眼前暗黒感、脳梗塞、心筋梗塞などの明らかな血小板増多と関連ある血栓症状としての臨床症状を呈していた。また vertigo や頭痛、頭重感は血小板機能抑制剤とアルキル化剤との併用で血小板減少を計る事で改善している事より関連ある症状と判断される。これらを含めると12例 (86%) が何らかの症状を呈していることになる。また、SPA は血小板数の調整後は陰性化した。collagen 凝集 (C)、ADP 凝集 (A)、epinephrine 凝集 (E) については亢進、正常範囲、低下とまちまちで一定の傾向は認められなかった。これらの凝集能と SPA との関係でも同様に一定の傾向は認めていない。また、Epi. 凝集に関しては概して陰性例は陰性に留まる事が多い。しかし、3例で陰性が陽性に移行した例があるが、いずれもアルキル化剤の投与で血小板数が正常近く減少した例である。

5) 治療および予後

上述のごとく、初診時臨床症状を訴え来院した患者の多くは SPA が陽性であった。当初抗血小板剤のみで経過観察していたが症状の改善が見られないため積極的にアルキル化剤 (busulfan 1-4mg/日) で血小板数を 50×10^4 / μ l 前後まで減少させるべく治療を行った。血小板数の減少とともに次第に臨床症状は改善し、目標の血小板数に達した時点で抗血小板剤の投与を中止し、アルキル化剤も中止した。再び血小板数の増加を認めた時点でアルキル化剤の再投与を行った。

一方、SPA 陰性例は検診で血小板増多を指摘されるも自覚症状がない例が大部分であり、抗血小板剤 (主に aspirin 81mg/d) のみで経過観察した。患者は血小板が多いことに不安を抱くが経過と共に何等の変化も起こらないため次第に不安は解消して行った。経過中に何等かの自覚症状が出現した場合には速やかに来院するように説明しているが、初診時 SPA 陰性が陽性化した例は1例のみで5例は依然として陰性であり、自覚症状もなく経過しており、抗血小板剤のみで経過観察中である。最長は5年の経過である。

臨床的予後については現時点では1例 (山口) が腎不全で死亡している以外は全例順調に経過しており予後は概して良好である。慢性骨髓増殖症候群は他の病型への移行があること、また、急性白血病への移行の報告もあるが、かかる例は現時点では皆無であった。ET が急性白血病へ移行することは意外に少ないことが指摘されているが¹⁾、以上の結果はこれを裏づけるものであった。

V. 考 案

原発性血小板血症は慢性骨髓増殖性疾患 (CMPD) に属する clonal hemopathy と考えられている疾患である。本疾患は診断・病態・治療について不明確な点が多く、診断に関しては真性多血症 (Polycythemia Vera, PV)、慢性骨髄性白血病 (Chronic myelogenous leukemia, CML)、骨髓線維症 (myelofibrosis) が否定される事が条件の“除外診断”に基づいており、二次的に血小板増多を引き起こす原因が存在しないことを確認のうえ、血液学的所見から総合的に診断される¹⁹⁾。

本症の臨床症状に関しては無症状の者も存在するが、出血症状を呈する例や血栓症状のみの例、および両者の合併する例もみられる。本質的には本症の出血は血栓に続発するものが多く、抗血小板剤の投与によって出血が増強することなくかえって改善する事が知られている²⁾。

原発性血小板血症における出血あるいは血栓形成の原因として血小板機能、とくに血小板凝集能が深い関係を

有することが明らかになっている¹⁴⁾¹⁵⁾。一方、SPA 発現の機序の一つに、強力な抗血小板作用を有する PGO₂ の産生低下、TXB₂/D₂ の上昇が認められており¹⁶⁾、血栓症状発現例に見られる SPA 陽性の臨床症状を説明する一つの根拠になり得ると考えられる。しかし一部には、臨床症状と SPA との関連性は十分に解明されていないとする報告¹⁷⁾もあるが、今回の長期間の検討の結果その関連性が確認されたと言える。

次に治療法については、①化学療法により血小板産生の抑制をはかる、②血小板機能抑制剤を用いる、のいずれかもしくは併用が行われている。化学療法としては本邦では busulfan や melphalan の投与が一般的であるが、発癌性の問題は残る。近年 α -インターフェロン投与の報告があり、可及的速やかな血小板の減少が求められる著明な臨床症状を有する症例で期待される治療法になると考えられる¹⁸⁾。また、MCNU の投与で数週間の血小板減少効果が得られるがやや速効性に欠ける傾向があり、この点から言えば Hydroxyurea (Hydrea) はアルキル化剤に比し、個人差はあるものの比較的速やかな血小板の減少が得られ、中止によってその効果も消失するため使いやすい薬剤である。また、発癌性の問題も殆どないことが知られている。これら薬剤を症例毎に使い分けていく必要がある。また、前述のごとくアルキル化剤による secondary malignancy の問題が懸念されたが、本研究の初期には busulfan による長期投与の必要性が予測されたにもかかわらず、数カ月あるいは1年以上も無治療で血小板数が落ち着いている症例が結構ある事を経験した。血小板凝集能検査を含む検査データと臨床症状を勘案しつつ、抗血小板剤との併用を考慮しながらきめ細かな治療を行っていく事が重要であり、アルキル化剤の最小必要量の使用にとどめる努力が必要である。幸いにも、断続的な使用が多く、他の CMPD である PV や CML の治療程は長期間使用の必要性は無いと思われる。

一方、若年型の場合には積極的治療はむしろ行わない方がよいとする考えがある¹⁹⁾。著者が経験した20才台の1例もたまたま検診で発見された例であり、SPA も陰性で臨床症状も全く無く、小児用バップフェリンを時々服用するのみで経過観察した。すでに5年以上経過しているが何等の症状もなく、経過中一度も SPA の陽性化を認めておらず、平穏な臨床経過である。この間に結婚し健康な男児をもうけている。さらに症例2も24才の検診で血小板増多を指摘されるも自覚症状なく、25年間放置しており、さらに7年間無症状であったが痔の手術

をきっかけに臨床症状が発現しており、この説を支持する例と考える。

VI. 結 語

過去12年間に経験した ET の20例の臨床的、血液学的及び凝血学的所見を呈示し、主として治療上の問題点を提起し、長期間の経過観察より以下の結論に達した。

- 1) 自然凝集能陰性例は、たまたま検診等で発見された例であり、自覚症状の無い例がほとんどであった。治療としては抗血小板剤で経過をみるのみで十分である。
- 2) 自然凝集能陽性例は血小板増多と関連ある症状を呈しており、抗血小板剤とともに積極的なアルキル化剤等の併用による血小板数の減少を計ることが重要と思われる。

稿を終わるに当たり、御指導御校閲を賜りました柴田 昭教授に深く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) 柴田 昭, 服部 見, 長山礼三: 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.
- 2) 柴田 昭, 服部 見, 長山礼三: 血小板異常 (3) 質的異常—血小板増多症—医学のあゆみ, **114**: 697~704, 1980.
- 3) Berin, N.I.: Diagnosis and classification of polycythemias. Semin. Hematol., **12**: 339~351, 1975.
- 4) Laszlo, J., Iland, H., Murphy, S., Peterson, P., Briere, J. and Rosenthal, D.: Essential thrombocythemia: Clinical and laboratory characteristics at presentation. Clin. Res., **31**: 535A. 1983.
- 5) 木村秀夫, 志賀 隆, 大越 透, 石橋敏幸, 神林裕行, 阿部緑生, 佐藤 正, 松田 信, 内田 立身, 刈米重夫: 原発性血小板血症 (Essential Thrombocythemia)—自検13例における臨床的および血液学的検討—。福島医誌, **37**: 19~25, 1987.
- 6) 服部 見, 芦沢 健, 飯泉俊雄, 柴田 昭: 骨髓増殖性疾患における血小板—産生, 形態, 機能, 代謝における最近の知見を中心に—臨床血液, **21**: 1443~1455, 1980.
- 7) 大坂顕通, 坪山明き寛, 加納康彦, 古川雄祐, 竹田航一, 明石真言, 小松則夫, 室井一男, 大田雅嗣,

- 高木省治郎, 吉田 稔, 須田啓一, 佐藤裕子, 佐々木龍平, 北川誠一, 元吉和夫, 斉藤政樹, 坂本 忍, 三浦恭定, 高久史磨: 本態性血小板血症自験8例の検討—真性赤血球増加症との比較—臨床血液, 27: 285~291, 1986.
- 8) **Ozer, F.L., Truax, W.E., Miesch, D.C. and Levine, W.C.:** Primary hemorrhagic thrombocytopenia. *Am. J. Med.*, 28: 807~823, 1960.
- 9) 東野英憲, 佐藤郷治, 阿部幸子, 藤村悦子, 斉藤裕子: 血小板凝集能測定における標準化について—第15回東北止血・血栓研究会記録, 昭和61年11月22日仙台市.
- 10) 柏葉光利, 松田周三, 駒井徳寛, 似内美代子, 東野英憲, 横沢幸子: 血小板粘着能の基礎的検討—岩手県立病院医学会雑誌, 18(1): 52~55, 1978.
- 11) **Bensinger, T.A., Logue, G.L. and Rundles, R.W.:** Hemorrhagic thrombocytopenia; Control of postsplenectomy thrombocytopenia with melphalan. *Blood*, 36: 61~69, 1970.
- 12) 柏葉光利, 高橋 暁, 鈴木孝輝, 貴田岡博史: 脳血管障害の凝血学的検討第一報: 血小板粘着能. TEG 及びフィブリノーゲンについて—岩手県立病院医学会雑誌, 17(2): 18~21, 1978.
- 13) **Sehayek, E., Ben-Yosef, N., Modan, M., Chetrit, A. and Meytes, D.:** Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytopenia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 431~436, 1988.
- 14) **Wu, K.K.:** Platelet Hyperaggregability and Thrombosis in Patients with Thrombocytopenia. *Ann. Intern. Med.*, 88: 7~11, 1978.
- 15) **Vreeken, J. and Van Aken, W.G.:** Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopathic thrombosis and recurrent painful toes and fingers. *Lancet*, 2: 1394~1397, 1971.
- 16) 布施一郎, 竹重富雄, 服部 見, 滝沢慎一郎, 花野政晴, 長山礼三, 高橋芳右, 柴田 昭: 原発性血小板血症の自然凝集におけるアラキドン酸代謝の解析. 血液と脈管, 16: 169~171, 1985.
- 17) 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, 昭和60年度研究報告書: 9~38, 1986.
- 18) 竹重富雄, 添山 勝, 小山 覚, 田辺恭彦, 小幡明博, 布施一郎, 広沢秀夫, 花野政晴, 長山礼三, 岸賢治, 滝沢慎一郎, 高橋芳右, 森山美昭, 服部 見, 柴田 昭: α 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. 医学のあゆみ, 135: 1113~1115, 1985.
- 19) 服部 見, 柴田 昭: Annual Review 血液血小板—4. 原発性血小板血症, 168~177, 1989.

(平成3年1月7日受付)