

## 本態性血小板血症 14 例の治療経験

石 井 幸 司      代 田 常 道      林                      徹

東京医科大学内科学第三講座

【要旨】 本態性血小板血症 (essential thrombocythemia) の診療の現状, 問題点を明らかにするために, 当科で経験した症例について臨床的に検討を行った。症例は当科および関連病院で診断された 14 例 (男性 7 例, 女性 7 例) で診断時の年齢は 28-92 歳 (中央値 62 歳) である。末梢血液の平均値は白血球数  $9,871/\mu\text{l}$ , ヘモグロビン  $13.2\text{ g/dl}$ , 血小板数  $106.8 \times 10^4/\mu\text{l}$  ( $67.6-158.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ ) であった。骨髓染色体検査施行例は 10 例で, そのうち 9 例が正常核型, 1 例が複雑型異常を呈していた。

全例とも内科的治療を行い, その内訳は Hydroxyurea (HU) のみが 2 例, HU と抗血小板剤 (platelet antiaggregating agents, PA) の併用が 6 例で, 他の 6 例は Busulfan (BUS), HU, Carboquone (CQ) を何らかの理由により変更して投与されており, この 6 例には全例に抗血小板剤が併用されていた。14 例の治療後の血小板最低値は  $9.3-47.2 \times 10^4/\mu\text{l}$  (平均  $29.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ ) で, 血小板数のコントロールに関しては薬剤間で差はみられず, 新たな血栓症発症例や病型移行は認められなかったが, 経過中に 2 例に固形癌 (乳癌, 胃癌) の併発がみられた。

本症の治療は血小板数を適切に減少させることが重要であるが, 治療を開始する目安や目標となる血小板数や長期予後, 薬剤の選択などに関しては一定の見解が得られておらず, 今後の更なる検討が必要である。

### 緒 言

本態性血小板血症 (essential thrombocythemia, ET) は慢性骨髓増殖性疾患 (chronic myeloproliferative disorders, CMPD) のひとつとして位置づけられ, 骨髓における多能性造血幹細胞レベルでの慢性のクローン性増殖による腫瘍性疾患である<sup>1)</sup>。ET の治療は血小板数および血小板機能のコントロールにあるが, 治療開始時期, 年齢, 第一選択とすべき治療法などに関して一定の見解が得られていないのが現状である。また, 現在内外で行われている治療の長期予後成績についてもまだ明らかではない。そこで ET の診療の現状および問題点を明らかにするために, 当科で経験した症例の臨床的検討を行った。

### 症 例 (Table 1, 2)

症例は昭和 60 年 11 月から平成 12 年 2 月までに当

科および関連病院で, Polycythemia Vera Study Group (PVSG) の診断基準<sup>2)</sup>により診断された 14 例 (男性 7 例, 女性 7 例) で, 診断時の年齢は 28-92 歳 (中央値 62 歳) で, その時点で血栓症状を有した症例は 2 例 (脳梗塞, 一過性脳虚血発作) である。

初診時の末梢血液の平均値は白血球数  $9,871/\mu\text{l}$  ( $5,300-13,300/\mu\text{l}$ ), ヘモグロビン  $13.2\text{ g/dl}$  ( $10.3-15.5\text{ g/dl}$ ), 血小板数  $106.8 \times 10^4/\mu\text{l}$  ( $67.6-158.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ ) であった。

これらは全例外来で治療を行っている。

### 結 果

治療前の血小板数は 14 例とも  $60 \times 10^4/\mu\text{l}$  以上であり白血球も軽度増加傾向であった。治療内容と治療前後の血小板数を Table 3, 4 に示した。すなわち治療に関しては全例に HU が用いられていたが, そのうち HU のみが 2 例, HU と PA の併用が 6 例で, 他の 6 例

2002 年 2 月 28 日受付, 2002 年 5 月 1 日受理

キーワード: 本態性血小板血症, 治療, 二次発癌

(別冊請求先: 〒160-0023 新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院内科学第三講座 代田常道)

**Table 1** Characteristics and CBC<sup>\*1</sup> data of the patients

No. of patients	14
Age (range)	62 (28~92)
Sex (male/female)	7/7
Follow-up duration (months; range)	24 (11~168)
Mean WBC (before/after; / $\mu$ l)	9,871 (5,300~13,300)/4,800 (3,300~8,400)
Mean hemoglobin (before/after; g/dl)	13.2 (10.3~15.5)/10.9 (8.5~13.5)
Mean platelet (before/after; $\times 10^4$ / $\mu$ l)	106.8 (67.6~158.8)/29.0 (9.3~47.2)
No. of thrombotic events (at the time of diagnosis)	2 (Cerebral infarction, TIA <sup>*2</sup> )
Chromosome	10: normal karyotype, 1: complex abnormality

\*1 : complete blood counts

\*2 : transient ischemic attack

**Table 2** Profile of the patients

Case	Age	Sex	Plt ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	WBC (/ $\mu$ l)	Hb (g/dl)	NCC (bone marrow) ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	Mgkc (bone marrow) (/ $\mu$ l)	Chromosome	Previous disease (s) <sup>*3</sup>	Concurrent disease (s)	Treatment <sup>*4</sup>	Follow-up Duration (months)
1	28	M	147.5	11,500	14.7	13.20	25.00	46,XY	Hepatitis type B	(-)	IFN,HU	30
2	68	M	73.0	9,700	11.7	(Dry tap)		ND <sup>*1</sup>	DM	(-)	HU	22
3	92	M	138.3	12,000	10.7	ND <sup>*1</sup>	ND <sup>*1</sup>	46,XY	Gastric Ca	(-)	HU+PA	12
4	60	F	82.5	9,400	13.2	34.25	256.00	complex abnormality <sup>*2</sup>	(-)	(-)	HU+PA	66
5	48	M	158.8	13,300	14.4	9.35	25.00	46,XY	(-)	(-)	HU+PA	24
6	66	F	74.8	8,100	14.7	8.65	93.75	46,XX	(-)	(-)	HU+PA	19
7	62	F	84.9	8,700	14.0	11.30	31.25	46,XX	Varix (rt. foot)	(-)	HU+PA	12
8	60	M	67.6	5,500	15.0	14.85	62.50	46,XY	HT, DU, GB polyp	(-)	HU+PA	46
9	65	F	105.7	10,500	11.0	15.25	62.50	46,XX	Cerebral infarction	(-)	HU, BUS+PA	24
10	64	F	133.2	8,700	12.6	9.10	43.75	46,XX	Gout	Breast Ca	HU, BUS+PA	11
11	65	M	67.7	12,100	10.3	unknown	unknown	unknown	TIA Hepatitis type C	Nephrotic syn Gastric Ca	BUS, CQ, HU + PA	113
12	51	F	106.9	7,900	12.9	ND <sup>*1</sup>	ND <sup>*1</sup>	ND <sup>*1</sup>	TB Uterine Ca	Pulmonary fibrosis	BUS, HU+PA	132
13	60	F	144.8	13,400	15.5	12.50	75.00	46, XX	(-)	(-)	BUS, HU+PA	168
14	49	M	106.9	7,400	14.3	1.40	12.50	ND <sup>*1</sup>	GB stone	(-)	BUS, HU+PA	101

\*1 : not done      \*2 : 47, XX add(1)(q32), -4, -7, -10, -14, +5mar. [5]/46,XX [4]      \*3 DM : diabetes mellitus, HT : hypertension, DU : duodenal ulcer, GB : gallbladder, TIA : transient ischemic attack, TB : tuberculosis      \*4 IFN : interferon  $\alpha$ -2a, HU : hydroxyurea, BUS : busulfan, CQ : carboquone, PA : platelet antiaggregating agents

は副作用などの理由により HU から BUS に、あるいは BUS から CQ や HU に変更して投与されていた。HU の投与量は 500 mg が 2 例、1,000 mg が 3 例、血小板数に応じ 500~1,500 mg 投与した症例が 8 例で 2,000 mg を必要としたのは 1 例であった。また BUS の投与量は 3 mg まで増量した 1 例を除き、おおむね

1~2 mg であった。

骨髄染色体検査施行例は 10 例で、そのうち 9 例が正常核型、1 例が 47, XX, add(1)(q32), -4, -7, -10, -14, +5 mar と複雑型異常を呈したが、骨髄所見等から骨髄異形成症候群や ET 以外の CMPD は否定された。この症例は治療前に  $82.5 \times 10^4/\mu$ l であった

**Table 3** Clinical Course

Case	Treatment	Plt ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ ) max/min	Disease progression
1	HU* $\Rightarrow$ IFN* (for hepatitis type B) $\Rightarrow$ HU	147.5/32.2	(-)
2	HU	73.0/20.1	(-)
3	HU+PA*	138.3/47.2	(-)
4	HU+PA	82.5/26.5	(-)
5	HU+PA	158.8/35.4	(-)
6	HU+PA	74.8/28.6	(-)
7	HU+PA	84.9/32.9	(-)
8	HU+PA	67.6/18.8	(-)
9	HU $\Rightarrow$ BUS+PA	105.7/9.3	(-)
10	HU $\Rightarrow$ BUS+PA	133.2/21.9	(-)
11	BUS $\Rightarrow$ CQ* $\Rightarrow$ HU+PA	67.7/36.8	(-)
12	BUS $\Rightarrow$ HU+PA	109.9/29.9	(-)
13	BUS $\Rightarrow$ HU+PA	144.8/29.0	(-)
14	BUS $\Rightarrow$ HU+PA	106.9/37.9	(-)

\*HU: hydroxyurea, IFN: Interferon  $\alpha$ -2a, PA: platelet antiaggregating agents, BUS: busulfan, CQ: carboquone

**Table 4** Treatment dose and period

Case	drug	dose (mg)	period (months)
1	HU	500	10
		1,000	18
2	HU	500	11
		500	10
3	HU	500	1
		1,000	9
		1,500	2
4	HU	1,000	2
		1,500	59
		2,000	5
5	HU	1,000	10
		1,500	14
6	HU	500	19
7	HU	500	10.5
		1,000	1.5
8	HU	500	46
9	HU	1,000	20
		BUS 2	4
10	HU	1,000	0.5
		BUS 1	6
		2	1
		3	2
11	BUS	1	1
		CQ 0.5	2
		0.75	2
		1	26
		HU 500~1,000	4
12	BUS	1	30
		HU 1,000	2
13	BUS	1~2	90
14	HU	500~1,000	78
		BUS 1~2	33
		500~1,000	68

HU: hydroxyurea, BUS: busulfan, CQ: carboquone

**Table 5** Side effects of drugs

drug	incidence	side effects	number of cases
HU	2/14 cases	pigmentation	1 (case 9)
		itching	1 (case 10)
BUS	3/6 cases	pulmonary fibrosis	1 (case 12)
		nausea	2 (case 13, 14)
CQ	0/1 case	(-)	(-)

HU: hydroxyurea, BUS: busulfan, CQ: carboquone

血小板数が HU と抗血小板剤の併用により  $26.5 \times 10^4/\mu\text{l}$  まで減少し、病型移行も認めなかった。

治療経過中症例 10 および 11 にそれぞれ乳癌と胃癌の併発を認めた (Table 2)。症例 10 は HU 1,000 mg を 2 週間、続いて BUS を約 9 ヶ月間投与されており、症例 11 は BUS 1~2 mg 1 ヶ月間、CQ 0.5~1 mg 2 年 6 ヶ月間、その後 HU 500~1,000 mg が 4 ヶ月間投与されていた。両症例とも外科的切除により癌は根治し、現在まで再発することなく生存している。

症例 1 は当初 HU のみで治療していたが経過中に慢性活動性 B 型肝炎を併発し、これに対して Interferon  $\alpha$ -2 (IFN)  $900 \times 10^4$  U 連日投与にて血小板数は  $32.2 \times 10^4/\mu\text{l}$  まで減少し、この間 HU は投与されなかった。その後 HU の投与を再開した。

薬剤の副作用は 14 例中 5 例に認められ、その内訳は HU 2 例、BUS 3 例であった (Table 5)。この 5 例は全例薬剤を中止し別の薬剤に変更している。症例毎の副作用の概要は次のとおりである。

症例 9 は HU による爪の色素沈着を認め、本人が

HUの内服を拒否したためBUSに変更して色素沈着は軽快した。症例10はHUにて皮膚掻痒感が出現したためBUSに変更して症状は軽快した。症例12はBUSにより肺線維症を発症したため投与を中止しHUに変更した。症例13および14はBUSにて嘔気が出現したためHUに変更したところ症状は改善した。

CQは1例に投与されているに過ぎないが、特に副作用は認めなかった。

全例とも治療により血小板数は有意に減少し、病型移行も皆無であった (Table 3)。また現時点まで全員が生存している。

なお血小板以外の末梢血の変動については白血球数とHb値をTable 1に示した。両者とも薬剤投与後軽度の減少をきたした例が多いが、投薬を中止するに至るまで減少した症例は皆無であった。

## 考 案

本症の治療目的は血小板増加に伴う血栓症や出血傾向の抑制と、本症の自然経過のひとつである骨髓線維症への進展阻止、さらには病型移行や化学療法関連悪性腫瘍の発症を防止することである<sup>3)</sup>。

現在のところ本症の治療開始時期について一定の基準はなく、特に若年者で血小板数が $100-150 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下で症状がなく、心血管系のリスクがなければ無治療で経過観察すべきであるとする報告がある<sup>4,5)</sup>。しかし血栓症などの症状を有する症例、高齢である症例、血小板数が著明に増加している症例および血栓症の既往のある症例などは積極的に治療すべきであるといわれている<sup>6)</sup>。具体的には年齢60歳以上で、治療を開始すべき血小板数に関しては文献によって様々であるが、 $60-150 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上といわれている<sup>6,7)</sup>。

当科では14例全例とも $60 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上の血小板増加を認めたため治療を行った。

いずれかの時期において全例にHUが投与され、そのうち9例で副作用を認めずしかも十分な治療効果が得られた。HU以外の薬剤を投与した症例では、BUSが3例、CQが1例の計4例であるが、いずれも十分な血小板数のコントロールが得られた。しかしそのうち2例は薬剤の副作用と思われる嘔気が出現したためにHUに変更した。全例において新たな血栓症および出血は認めず、病型移行も認めなかった。

なお治療経過中2例において悪性腫瘍 (乳癌、胃癌) の発生がみられた。乳癌発症例でははじめHUが2週

間、続いてBUSが約9ヶ月間投与されており、胃癌発症例でははじめBUSが1ヶ月間、次いでCQが約2年6ヶ月間、その後HUが4ヶ月間投与されていた。

アルキル化剤などの抗悪性腫瘍剤による二次発癌は古くからよく知られている<sup>8)</sup>。アルキル化剤の発癌機序としてDNA 2本鎖間の解離障害、切断によるDNA合成障害が考えられている<sup>9)</sup>。BUSはアルキル化剤の代表的な薬剤で、国際癌研究機関により発癌性があると断定されている第1群の薬剤に属するが<sup>10)</sup>、発生する癌としては急性白血病などの造血器腫瘍が多いとされ、固形癌としては胃癌、直腸癌、腎癌、乳癌、悪性黒色腫、肝癌などの報告例が散見される<sup>11-13)</sup>。また二次発癌までの期間は数年以上と言われている<sup>8,11,12)</sup>。今回の2例の癌発生までの薬剤投与期間は症例10が約10ヶ月間、症例11では約3年 (そのうちの大部分がCQの投与) である。また我々が文献的に検索し得た限りではCQやHUによる固形癌の発生の報告が見当たらない<sup>14,15)</sup> ことなどを考慮すると、これらの薬剤が癌発症に関与していたことを証明することは困難である。

HUはBUSやCQなどのアルキル化剤に比較して二次発癌の発生率は低いと言われているが、4-5年間の投与で5-10%に白血病や骨髓異形成症候群への病型移行を認めたとの報告がある<sup>3,16)</sup>。しかし前述したように固形癌の発症例の報告はなく、皮膚癌発生例がみられるのみである<sup>14,15)</sup>。しかも今回の2症例ではHUの投与期間が2週間および4ヶ月間と短く、二次発癌の原因としては考え難い。CQについても検索し得た限りでは固形癌の二次発生例はみられていない。

一方IFN- $\alpha$ は他の抗腫瘍薬と異なり、長期的なDNA損傷による二次発癌の可能性が低いため、特に妊婦ET例に使用し正常分娩が可能であったとの報告がある<sup>17)</sup>。しかしコストが高いことやIFN- $\alpha$ 自体に多彩な副作用があることを十分に考慮し、慎重な投与が必要である<sup>6,17)</sup>。

今回の研究では14例中12例に抗血小板剤が投与されていたがその投与の有無に拘わらず、新たな血栓症の発症を認めた例は皆無であった。この14例は高齢者が比較的多く、脳梗塞、一過性脳虚血発作、下肢静脈瘤などの血栓ないし血管病変を有する例もあったことから、抗血小板剤が投与されていた。血小板凝集能、粘着能などの血小板機能検査を施行し得た症例は少なく、また治療開始前に血小板機能検査を行った例では検査結果が正常であったために、薬剤投与後再

検査を行っていない例もあった。そのために今回は血小板機能の観点から抗血小板剤投与の必要性を検討することはできなかった。しかし抗血小板剤投与後に血小板機能低下によると思われる出血症状を来した症例はなかった。

今回の研究では、本症においては化学療法剤により血小板数をコントロールできれば抗血小板剤の投与は不要なのか、あるいは血小板数によらず抗血小板剤の投与が血栓症の予防に重要なのかは不明であり、今後の検討が必要である。

血小板数のコントロールに関しては HU, BUS, CQ に有意差は認められなかった。本症における血小板数コントロールのための治療方針は今のところ一定のガイドラインがなく、ranimustine (MCNU) も含め、個々の症例の状態を考慮して決定すべきであると考ええる。

なお診療上問題なのは HU, BUS, CQ および IFN- $\alpha$  のいずれもが本症では保険適用になっていないことである。

本症での治療開始および中止の決定にあたっては、Barbui ら<sup>18)</sup> が述べているように年齢、血栓症の既往の有無や新たな発症の可能性、二次発癌の危険性、薬剤の副作用など様々な因子を勘案し、慎重に考慮する必要がある。

本論文の要旨は第 62 回日本血液学会総会（平成 12 年 3 月）において発表した。

## 結 論

1. 当科における本態性血小板血症 14 例の治療、経過などについて検討した。

2. 全例に HU, BUS, CQ のいずれかが投与されていた。全例とも良好な血小板減少が得られ、病気の進行例や死亡例は認めなかった。また新たな血栓症や病型移行はみられなかった。

3. 本症における治療開始や中止の決定にあたっては年齢、血栓症の既往や発症の可能性、二次発癌の危険性、薬剤の副作用などを考慮して慎重に判断する必要がある。

## 文 献

- 1) Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S: Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. *Blood* **58**: 916-919, 1981
- 2) Murphy S: Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Hematol* **36**: 9-13, 1999
- 3) Barbui T, Finazzi G, Dupuy E, Kiladijan JJ, Briere J: Treatment strategies in essential thrombocythemia. A critical appraisal of various experiences in different centers. *Leuk Lymph* **22**: 149-160, 1996
- 4) Cortelazzo S, Viero P, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T: Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* **8**: 556-562, 1990
- 5) Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T: No treatment for low-risk thrombocythemia: results from a prospective study. *Brit J Haematol* **103**: 772-777, 1998
- 6) Finazzi G, Barbui T: Treatment of essential thrombocythemia with special emphasis on leukemogenic risk. *Ann Hematol* **78**: 389-392, 1999
- 7) Pearson TC, Bareford D, Craig J, Egan EL, Green AR, Lucas GS, Ludlam CA, McMullin MF, Messinezy M, Oscier DG, Reilly JT: The management of 'low-risk' and 'intermediate-risk' patients with primary thrombocythemia. *Brit J Haematol* **106**: 833-834, 1999
- 8) Kyle R: Second malignancies associated with chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* **9**: 131-142, 1982
- 9) 濱崎浩之: 二次性癌. *医薬ジャーナル* **32**: 605-610, 1996
- 10) 堀越 昇, 小川一誠: 抗がん剤と二次発がん. *がん化学療法の副作用対策* (吉田清一監修) 371-379, 先端医学社 (東京) 1994
- 11) Storti S, Pagano L, Marra R, D'Addosio A, Ricerca BM, Mancini R, Bizzi B: Letter to the Editor: Gastrointestinal cancer in patients with chronic myeloid leukemia on busulphan treatment. *Am J Hematol* **35**: 69, 1990
- 12) Osoba D, Pater J: Assessing quality of life in clinical trials. *Ann Oncol* **4**: 520-522, 1993
- 13) Katoh M, Takeuchi K, Murashima N, Nakajima M, Yamaguchi H, Endo Y, Hara M: Hepatocellular carcinoma with splenic metastasis developing after 16 years of chemotherapy for chronic myelogenous leukemia: a case report. *Jap J Clin Oncol* **24**: 111-115, 1994
- 14) De Simone C, Guerriero C, Guidi B, Venier A, Tartaglione R: Multiple squamous cell carcinomas of the skin during long-term treatment with hydroxyurea. *Eur J Dermatol* **8**: 114-115, 1998
- 15) Salmon-Ehr V, Grosieux C, Potron G, Kalis B: Multiple actinic keratosis and skin tumors secondary to hydroxyurea treatment. *Dermatology* **196**: 274, 1998
- 16) Nand S, Stok W, Godwin J, Fisher SG: Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy in polycyth-

- emia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Am J Hematol* **52**: 42-46, 1996
- 17) Sacchi S: The role of  $\alpha$ -interferon in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM): A concise update. *Leuk Lymph* **19**: 13-20, 1995
- 18) Barbui T and Finazzi G: Clinical parameters for determining when and when not to treat essential thrombocythemia. *Semin Hematol* **36**: 14-18, 1997

## Treatment of 14 patients with essential thrombocythemia

Koji ISHII, Tsunemichi SHIROTA and Tohru HAYASHI

The Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University Hospital

### Summary

To clarify the problems in the treatment of essential thrombocythemia (ET), the authors studied the clinical features and the treatment of ET patients in their institution. The 14 patients (male 7, female 7) were aged between 28 and 92 years old (median 62). Mean values of their complete blood cell counts were as follows: white blood cell counts,  $9,871/\mu\text{l}$ ; hemoglobin, 13.2 g/dl; platelet count,  $106.8 \times 10^4/\mu\text{l}$  ( $67.6\text{--}158.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ ). Chromosomal analyses of 10 patients revealed normal karyotype except one patient with complex abnormalities.

Hydroxyurea (HU) was given in two patients, 6 were given HU with platelet antiaggregating agents, and other patients were treated with HU, Busulfan (BUS) and Carboquone (CQ) alternately for various reasons. Platelet counts decreased to  $9.3\text{--}47.2 \times 10^4/\mu\text{l}$  (mean  $29.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ ) after treatment and no difference was observed among the drugs in relation to the decline in platelet counts. No thrombotic events or transformation of the disease were observed after treatment.

The key point of ET therapy is to achieve adequate control of platelet counts. In this study, HU, BUS and CQ caused a similar decrease of platelet counts and the disease did not worsen except for the two patients who suffered cancer. Further studies are required to obtain evidence concerning platelet counts to determine when or when not to treat ET, the choice of drugs and the prognosis of the disease.

---

〈Key words〉 Essential thrombocythemia, Treatment, Secondary malignancy

---