内科学の展望（第16回）造血器腫瘍の治療 最近の進歩

IV. 骨髄増殖性疾患

2) 慢性骨髄増殖症候群（慢性骨髄性白血病を除く）

新潟大学医学部第一内科 柴田 昭

はじめに

1951年Dameshekは慢性骨髄性白血病（CML）、真性多血症（PV）、原発性血小板血症（ET）および原発性骨髄線維症（PMF）の四疾患を慢性骨髄増殖症候群chronic myeloproliferative disorder（CMPD）という概念にまとめることを提唱した¹⁾。近代的な造血幹細胞の概念が出る以前に、それまで別々に論じられてきたこれら四疾患を一つのカテゴリーにまとめたのは、非常な卓見であったといわねばならない。何故なら1960年代になって、これら四疾患が何れも多能性幹細胞レベルのクローナルな増殖性疾患である事が立証されたからである。

しかし、これら四疾患のうち、CMLだけはPh¹染色体という特有の染色体を持ち、臨床経過も極めて独得であり、その予後は不良である²⁾。これに対して他の三疾患にはPh¹染色体に比肩し得るような特徴的所見がなく、予後はいずれも比較的良好である。従って治療を論ずるにもCMLと他の三者を切り離すことは適切なことと考えられる。

また、これら三疾患は臨床像も病態も互によく似ており、同じ疾患の異った面をみているにすぎない、との見解すら見られる³⁾。正しい治療には適正な病型鑑別が必須の前提条件である。実地臨床でこれら三疾患の鑑別は困難なことが少なくないが、治療にあたっては極力鑑別につとめなければならない。

CMPDが原因不明の多能性幹細胞レベルの増殖性疾患であるとすれば、骨髄移植が根治につながる最も合理的な治療法と考えられる。しかし

CML以外のCMPDで実際に骨髄移植が行われたのは、本邦以外で僅か4例の報告が見られるにすぎない。これは三疾患とも予後が比較的良好で、一般に高令者が多いのに対して、骨髄移植には常に一定のリスクを伴うからである。

この様に自然経過が比較的良好で、細胞のフェノタイプにも異常がみられない疾患の治療に際しては、積極的な治療を行うべきか否か、という点も含めて個々の症例について慎重に検討しなければならない。

I. 真性多血症（PV）の治療

本症の診断は米国の真性多血症研究グループPVSGの診断基準でも決定的な決め手はなく、除外診断にとどまっている。血漿中のエリスロポエチンEpo濃度は、一時決定的手段になるかと期待されたが、これが高値を示す場合はたしかに本症を除外できるが、低値の場合は二次性多血症を完全に否定できないことが明らかとなった⁴⁾。最近では造血幹細胞コロニー形成能を診断の決め手にしようとする試みが多数報告されている⁵⁾。

本症の主要病態は循環赤血球量の増加であり、これによって酸素の運搬能はむしろ低下し、一方血液粘度はexponentialに増加する。本症で治療対象となる出血、梗塞および高血圧などの症状は主としてこの循環血液量の増加と血液粘度の増加に由来するもので、この際血小板の増加はあまり大きな役割を演じていないといわれている。

本症の治療目標は循環血液量をさげることであり、これに沿った治療手段として①瀉血療法、②化学療法、③ラジオアイソトープ（主に³²P）、④放

Review on Internal Medicine (1988) Recent Progress in Treatment of Haematological Malignancies

IV. Myeloproliferative disorder. 2) Recent advances in the study of therapy for the myeloproliferative syndrome
Akira SHIBATA, The First Department of Internal Medicine Niigata University School of Medicine, Niigata.

射線療法, ⑤biological response modifier(BRM)の一種であるインターフェロン(IFN)などを挙げることが出来る。

真性多血症には前白血病的な性格があり, 白血病への移行率は無治療症例の1~2%といわれている。瀉血治療群では1.5%前後であり, chlorambucilなどのアルキル化薬使用例で13.5%, ^{32}P 治療群で10.5%といわれている⁶⁾⁷⁾。このことから本症の治療にアルキル化薬や ^{32}P は避けるべきであり, この点で最も優れた治療法は瀉血療法ということになる。

瀉血療法で治療の目標をどの辺に設定するかは重要な問題である。この点についてPVSGはヘマトクリット(Ht)52%としている。しかしHtと循環赤血球量との関係をみたBerlinの成績⁹⁾(図1)は, この52%という数字に重大な疑問をなげかけるものである。図の曲線は循環赤血球量の上昇率を%で示したものであり, ヒストグラムはそれぞれのHt値を示す症例の分布を示している。すなわちHtが48~49%の範囲内にあっても, なお症例の10%では循環赤血球量が上昇しており, このことは瀉血治療の目標をHt 52%よりも, もっとさげねばならぬことを示している。SpivakはパラメーターとしてはHtよりもヘモグロビン量の方が優れており, 目標は男子14g/dl, 女子12g/dlとむしろ正常以下に置くことを主張している⁹⁾。

しかし瀉血療法に対しては頑固な誤解が見られる⁹⁾。その第一は瀉血のみでは本症のコントロールは不可能とする説である。しかし瀉血によって患者を鉄欠乏状態に導けば, ほぼ3カ月に1回の瀉血でコントロール可能であることが明らかにされている。第二は慢性的鉄欠乏状態はneuro-muscular functionやcardiac functionに悪影響を及ぼすとする説であるが, これも1986年明確に否定された。第三は鉄欠乏赤血球はrigidとなり, ひいては血液の粘度を増加させるとの説であるが, これには実験的根拠があるわけではなく, 瀉血中の患者に鉄を投与する必要はない。第四は瀉血では血小板数をコントロールし得ず, 従って血栓形成を予防し得ないとする説である。しかし本

図1. ヘマトクリット値と循環赤血球量との関係

症で見られる血栓の主要な原因は血液粘度の上昇によるものであり, 一方血小板の増加で問題となるのはむしろ逆に出血の危険である。従って本症に対し抗血小板薬を投与することは有害でこそあれ無益で, PVSGでも既に抗血小板療法を放棄している。

白血病を誘導しない化学療法薬として, 期待をもって登場してきたのが代謝拮抗薬のhydroxyureaである¹⁰⁾。我々の教室で, CMLの発症から急性転化までの期間と生存期間をbusulfanと本薬で比較した成績では明らかにhydroxyureaが優れていた¹¹⁾。真性多血症11例に対し1日500~2,000mg連日経口投与した教室の成績では全例に血色素量の低下と脾腫の縮小がみとめられた。1986年のPVSGによる真性多血症に対するhydroxyureaの治験でも71%の有効率が報告されている。一方, 血栓症についてのPVSGの成績では早期の血栓症はhydroxyurea投与群の方が瀉血群より勝っていた¹⁰⁾。これは既述の様にPVSGの瀉血治療の目標設定がHt 52%に置かれていたためと考えられる。

BRMの一種であるIFNには正常造血幹細胞抑制効果のあることが知られており, しかも本薬にはleukemogenicおよびcarcinogenic effectはないとされている。我々は真性多血症では僅か3例の経験があるにすぎないが, 1例で完全寛解, 1

例で部分寛解が得られた。使用したIFNは天然型 α IFNで、投与量は連日600万単位皮下注、後に300万単位に減量する。一般にIFNに投与を中止すると速やかに効果が見られなくなるが、完全寛解が得られた症例は投与中止後も長期にわたって血液像は正常を維持した。寿命の長い赤血球の増加を主体とする真性多血症の治療に、IFNは必ずしも一般的とはいえない。

以上述べた各種の治療の組合せも可能であるが、第一選択は瀉血にあると考えられる。

II. 原発性血小板血症（ET）の治療

本症の本態は巨核球性白血病と考えられる。近年FAB分類で急性白血病M7と認定された急性巨核芽球性白血病と対比して、本症は慢性型の巨核球性白血病と理解することが出来る。表1は1984年、筆者が提案した分類である¹²⁾。

本症の診断基準にはPVSGの提案が有名である。血小板血症の診断基準を真性多血症の研究グループが提案していること自体が象徴的であって、いかに両疾患が近縁関係にあるかを示すものである。本症の診断に際しては血小板増加を来し得る基礎疾患を除外しなければならない。近年、本症においても真性多血症と同様に巨核球コロニー、ことにそのendogenous colony形成能に診断の決め手を求めようとする試みが多数見られる。

筆者は厚生省血液凝固異常症調査研究班の治療分科会長として、1985年本症の全国実態調査を試みた¹³⁾。ここではこの時の225例のデータを基に本症の治療について述べる。

本症の治療を論ずるには、まず本症の自然史を知る必要がある。225例の転帰は死亡19例、不明24例で、それ以外はすべて生存しており、予想外に予後は良好であった。本症から急性白血病への移行は急性巨核芽球性白血病の1例を含め、7例3%にすぎず、他のCMPDに比べむしろ低いのが特徴である。Kaplan-Meier法による本症の生存曲線では、早期の死亡率は少なく、長期的にみると高令者も多いせいか死亡例がある程度存在する。これを年令別にみると、図2に示す様に40才以下

表1. 巨核球性白血病の分類

I. Acute megakaryocytic leukemia
= (Acute) megakaryoblastic leukemia
a. poorly differentiated
b. differentiated
II. Chronic megakaryocytic leukemia
= Essential (or primary) thrombocythemia

A. Shibata 1984

図2. 年令によるETの生存率の比較

に死亡例が見られないことが注目される。我々の教室では40才以下で血小板数100万以下の例、又は血小板自然凝集のみられない無症状の例は未治療のまま慎重に経過を観察する方針をとっている。原発性血小板血症の約1/4の症例では無症状である。これに対し、出血、血栓および両者の合併した症例が治療の対象となる。これらの症状は血小板数の増加と血小板機能の異常に起因するものと考えられている。

本症の治療手段には、①化学療法、②抗血小板療法、③血小板アフェレーシス、④BRM(IFN)などが知られている。このうち血小板アフェレーシスは緊急の場合に行われるが、時に血小板凝集に起因すると思われる不快な症状が見られる。

種々の抗腫瘍薬は本症の血小板数減少作用を示すが、真性多血症の場合と同様の理由から非アルキル化薬、とくにhydroxyureaの使用が望ましいと考えられる。アルキル化薬は白血病誘発の危険性だけでなく、骨髓が不可逆性の低形成に陥る危険もある。

図3. ET症例におけるIFN (HLBI) 投与開始後の血小板数の変化

IFNは正常巨核球前駆細胞に対し、in vitroで用量依存性に増殖抑制効果を示すことが知られている¹⁴⁾。in vivoでも α -IFNは1日300～600万単位連日皮下注で、多くの場合速やかな血小板減少効果がみとめられる¹⁵⁾。自験例7例での血小板減少効果を図3に示した。1例を除き全例で減少効果がみとめられた。この際、治療目標は血小板数40～60万/mm³、又は血小板自然凝集のみとめられなくなる時点とするのが妥当と考えられる。また症例によってはhydroxyureaが無効な例でもIFNが有効なことがある。IFN療法の最大の欠点は投与を中止すると効果が急速に失われることである。そこで我々の教室では、 α -IFNで一定の数まで血小板数を減少させたあと、hydroxyureaに切り換える方法をとっている。

次に血小板機能抑制剤の出血抑制効果はこの統計では不明の症例が多く評価は困難であったが、約10%で有効性がみとめられた。これに対し血栓抑制効果は、抗血小板薬で約40%の症例で有効性がみとめられた。抗血小板薬のうち、どの薬物の、どの様な量が血栓防止に最も効果がみられるかは、今後に残された問題であるが、これには大規

表2. 骨髄線維症候群の分類

I. Acute myelofibrosis syndrome
a. MDS with myelofibrosis
b. Megakaryoblastic leukemia with myelofibrosis
c. AML with myelofibrosis
II. Chronic myelofibrosis syndrome
a. Agnogenic myeloidmetaplasia with myelofibrosis
= Primary myelofibrosis
b. CMPD with myelofibrosis

(A. Shibata 1988)

CMPD=Chronic myeloproliferative disorders

模なプロスペクティブな研究が必要と考えられる。我々の教室ではアスピリン1日30～50mg連日投与を試みているが、これによって血小板自然凝集抑制効果のみとめている。

なお、我々は2例の本症症例で、妊娠により血小板数が正常範囲内にまで減少することのみとめた。この事は血小板数の調節に性ホルモンが関与している事を示唆するものであり、実地臨床、本症患者が妊娠した場合の治療に際し、留意すべき事と考えられる。

III. 原発性骨髄線維症 (PMF) の治療

本症は骨髄の広範な線維化、脾における髄外造血と、それに基づく巨脾、および末梢血中のleucoerythroblastic anemiaを三徴triadとする疾患である。本症は原発性という形容詞が冠せられているが、骨髄の線維化すなわち骨髄線維芽細胞の増殖はクローナルなものではなく、二次的な反応性のものであることが証明されている。従って慢性骨髄線維症 (CMF) と呼ぶのが妥当と考えられる。

骨髄線維症には急性骨髄線維症という病態も知られており、これも線維化は二次的なものであることが明らかにされている。従って両者を一括して骨髄線維症候群として表2のように分類することが可能と思われる。筆者は1984年に骨髄線維症とその基礎疾患の関係模式図を発表したが、今回これを図4の様に改訂した。

本症の治療対象となる症状は貧血、白血球増加および巨脾による圧迫症状で、その治療手段としては、①貧血に対する蛋白同化ホルモン、②白血

図4. 骨髄線維症候群と基礎疾患との関係

球増加に対する化学療法, ③低線量放射線療法, および④摘脾などがある。無症状のものは積極的治療は必要なく, 注意深い経過の観察に止めるべきである。

本症の貧血は蛋白同化ホルモンに反応することがあるが, この際脾ないし肝の腫大を招くことが多い。巨脾の縮小と末梢血中の増加した白血球数を抑える目的で化学療法も行われるが, この場合もhydroxyureaが望ましい。当教室における6例の経過ではhydroxyureaは1例を除き全例に脾の縮小と貧血の改善をみとめた。脾に対する低線量, すなわち1日25~30rads, 総量600rads程度のX線照射が薬物に抵抗性となった巨脾の縮小に有効なことがある¹⁶⁾。

本症に対する摘脾療法については以前から議論のあるところであった¹⁷⁾。Crosbyの様に診断がつき次第全例に積極的に摘脾を行うべきであるとする人もある。しかし一般的には, 摘脾の絶対適応は脾破裂と軸捻転であり, 相対的適応は, ①内科的にコントロールしにくい溶血性貧血あるいは血小板減少, ②巨脾による強い機械的圧迫, および③脾梗塞による激痛とされている。しかし脾の摘出後の肝の腫大はほぼ必発である。

おわりに

以上, CMLを除くCMPDの治療について述べた。全体を通じて言えることは, 本症候群の治療

は必要最小限に止め, 症例毎に適応を慎重に検討する必要があるという事である。

文 献

- 1) Dameshek W: Some speculation on the myeloproliferative syndromes. Blood 6: 372, 1951.
- 2) 柴田 昭: 慢性骨髄性白血病. 最近の進歩. 日内会誌 76: 1188, 1987.
- 3) Adams JA, et al: Primary myelofibrosis, essential thrombocythemia and myelofibrosis —Three facets of a single disease process? Acta Haematol 79: 33, 1988.
- 4) Cotes PM: Determination of serum immunoreactive erythropoietin in the investigation of erythrocytosis. New Engl J Med 315: 283, 1986.
- 5) Juvonen E, et al: Megakaryocytic colony formation in polycythemia vera and secondary erythrocytosis. Brit J Haematol 69: 441, 1988.
- 6) Landaw SA: Acute leukemia in polycythemia vera. Semin Hematol 23: 156, 1986.
- 7) Swolin B, et al: A prospective long-term cytogenetic study in polycythemia vera in relation to treatment and clinical course. Blood 72: 386, 1988.
- 8) Berlin NI: Diagnosis and classification of the polycythemias. Semin Hematol 12: 339, 1975.
- 9) Spivak JL: Polycythemia vera. Year Book of Hematology 1988, p54, Year Book Medical Publishers, Chicago • London • Boca Raton.
- 10) Kaplan ME, et al: Long-term management of polycythemia vera with hydroxyurea. Semin Hematol 23: 167, 1986.

- 11) 成田美和子, 他: Hydroxyureaの慢性骨髓性白血病に対する効果の臨床的解析, 医学のあゆみ 145: 251, 1988.
 - 12) Shibata A: Recent advances in the study of megakaryocytic leukemia. Acta Haematol Jpn 48: 1743, 1985.
 - 13) 柴田 昭, 他: 原発性血小板血症一日本邦における現状を中心に, 日本医事新報 No. 3263: 13, 1986.
 - 14) 漆山 勝, 他: 本態性血小板血症に対する α -インターフェロンの試み, 医学のあゆみ 131: 739, 1984.
 - 15) Giles FJ, et al: Alpha interferon therapy for essential thrombocythemia. Lancet ii: 70, 1988.
 - 16) Wagner H, et al: Splenic irradiation in the treatment of patient with chronic myelogenous leukemia or myelofibrosis with myeloid metaplasia. Cancer 58: 1204, 1986.
 - 17) 三浦 亮, 他: 原発性骨髓線維症における摘脾療法, 日本医事新報 No. 2609: 31, 1974.
-