

原 著

Cyclophosphamide による Polycythemia rubra
vera の 1 治験例

保屋野良治 野口 修 岡野芳紀
花里重利 野溝孝平 半田健次郎
草間昌三

信州大学医学部第一内科学教室 (主任: 草間昌三教授)

A CASE OF POLYCYTHEMIA RUBRA VERA IN A
REMISSION INDUCED BY CYCLOPHOSPHAMIDE

Ryoji HOYANO, Osamu NOGUCHI, Yoshinori OKANO,
Shigetoshi HANASATO, Kohei NOMIZO, Kenjiro HANDA
and Shozo KUSAMA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. S. KUSAMA)

Key word: 真性赤血球增多症 (Polycythemia rubra vera)

緒 言

polycythemia rubra vera は1892年に Vaquez に
より最初に報告されて以来多数の症例が報告されてお
り, 最近では骨髓培養法などによりその病因の追求が
なされている。また急性白血病, 再生不良性貧血, 骨
髄線維症などに移行した症例も報告されており, 治療
法別による合併症の統計もなされている。われわれは
薬物療法のみを行ない末梢血液各血球成分を正常値上
限をわずかに越える数値に抑えることに成功した症例
を経験したので若干の考察を加えて報告する。

I. 症 例

患者: T. S., 69才, 男, 元教員。

主訴: 微熱, 皮膚掻痒感。

家族歴: 父, 祖父母脳卒中で死亡, 長女, 高血圧
症。

既往歴: 20才時胸膜炎に罹患。

現病歴: 60才代になって高血圧と胸部レ線写真で心
陰影の拡大を指摘された。67才頃より家人に顔面紅潮

を指摘され眩暈が出現したが, 皮下出血, 粘膜出血に
は気付いていない。1974年8月, 胸内苦悶感, 心悸亢
進が出現し 190/110mmHg の高血圧を指摘された。
同年12月上旬, 不整脈に気付き1週間ほど臥床, 12月
中旬感冒に罹患し 39°C の発熱があり一旦解熱したが
再び12月下旬 38°C の発熱。某医を受診し白血球増多
20,000あり, その後も認められ脾腫と左上肢内側に手
掌大の皮下出血も認められた。1975年1月上旬, 盗汗
のほか全身倦怠感, 胸内苦悶感, 心悸亢進などが再び
出現したため1975年1月16日某病院を受診し赤血球,
白血球, 血小板数の増加と左前腕の皮下出血を指摘さ
れた。その後微熱が続く皮膚掻痒感が出現したため
1975年2月5日当科入院。なお1974年12月下旬から入
院時までに 8kg の体重減少があった。

入院時現症: 体格中等度, 体温 37.2°C, 脈拍 80,
整, 緊張良好, 顔面紅潮を認め眼瞼結膜, 口腔粘膜,
咽頭粘膜充血性, 胸部では心音純, 第Ⅱ大動脈音亢
進, 肺は聴打診異常なく, 腹部では肝2横指触知, 弾
性硬, 辺縁鈍, 表面平滑, 脾2横指触知, やや硬, 表
面平滑, 腎は左右ともに触知, 膝蓋腱反射, アキレス

随反射左右ともに減弱し病的反射なし。血圧 154/88 mmHg。

入院時検査成績：末梢血液像（表1）は血色素量 16.3g/dl, 赤血球数 677×10^4 , 色素指数 0.75, 網状赤血球数 7%, 血小板数 89×10^4 , 白血球数 19,800 で核左方移動を認める。赤血球は形態的に正常であり, MCV $81 \mu^3$, MCH 26.2 $\gamma\gamma$, MCHC 正常, Ht 56.3%, 出血時間正常, 全血凝固時間19分, プロトロンビン時間15.6秒, PTT 81.2秒, Rumpel-Leede 試験陰性, フィブリノーゲン正常, 骨髓像（表2）で有核細胞数 108×10^4 , 百分率正常, 巨核球数 406/cmm, 好中球 Alk-pase 陽性率 95%, 陽性指数 406 と増加, トロンボエラストグラム正常, その他の検査成績（表3）, 検尿では蛋白（+）, 便潜血反応陰性, 血沈 1, 2時

間値ともに 0, PSP 試験, Fishberg 濃縮試験正常, 血清電解質正常, 血清蛋白量 7.6g/dl, 血清 γ グロブリン 20.5%, 尿酸 8.6mg/dl, 総ビリルビン 1.6mg/dl, 膠質反応正常, Alk-pase 49.7 K.A 単位, γ -GTP 280 mU/ml を示し, GOT, GPT, LDH, LAP は正常, α -Fetoprotein, Au 抗原ともに陰性, ツベルクリン反応陰性, 血清 IgA, IgM, IgG は正常, 胸部レ線写真（図1）で左横隔膜部に胸膜肥厚所見をみる。心電図（図3）では Pv_1 は 2 相性, 陰性部分が巾広く, 左房負荷の所見を認める。血液ガス分析（表4）では動脈血で PH, O_2 飽和度正常, 末梢血 actual Po_2 , actual Pco_2 正常, Base Excess +3.2, 骨髓尿酸飽和度 87.0%, actual Po_2 53.7mmHg とともに軽度低下, 肺換気機能正常, 胃食道レ線検査では異常所見なく, 眼底検査で右眼に 1ヶ所出血斑を認める。

表 1 入院時検査成績 (1)

末梢血液像	
血色素量	16.3 g/dl
ヘマトクリット	56.3 %
赤血球数	677×10^4 /cmm
F. I	0.75
網状赤血球数	7 %
血小板数	89×10^4 /cmm
白血球数	19,800/cmm
好中球	
桿状核	42.0 %
分葉核	48.5 %
好酸球	0.5 %
好塩基球	0.0 %
単球	1.5 %
リンパ球	7.5 %
赤血球所見	
赤血球	大小不同 (-)
奇形赤血球	(-)
塩基好性斑点	(-)
有核赤血球	(-)
多染性	(-)
MCV	$81 \mu^3$
MCH	26.2 $\gamma\gamma$
MCHC	32.5 %
凝血機能	
出血時間	2'30"
全血凝固時間	19'
Rumpel-Leede 試験	(-)
プロトロンビン時間	15.6"
部分トロンボプラスチン時間	81.2"
フィブリノーゲン	219 mg/dl

表 2 入院時検査成績 (2)

骨髓像	
有核細胞数	108×10^4 /cmm
骨髓芽球	1.2 %
好中球	
前骨髓球	8.4 %
骨髓球	10.4 %
後骨髓球	9.4 %
桿状核球	22.8 %
分葉核球	5.2 %
好酸球	2.8 %
好塩基球	0.0 %
前赤芽球	0.0 %
大赤芽球	
塩基染性	1.6 %
多染性	6.4 %
正染性	0.0 %
正赤芽球	
塩基染性	0.4 %
多染性	4.4 %
正染性	8.8 %
リンパ球	9.2 %
形質細胞	1.6 %
細網細胞	0.4 %
巨核球数	406/cmm
G/E 比	3.5 : 1
好中球 Alk-pase	
陽性率	95 %
陽性指数	406

Cyclophosphamide による Polycythemia rubra vera の 1 治験例

表 3 入院時検査成績 (3)

尿		
比 重		1020
蛋 白		(+)
糖		(-)
ウロビリノーゲン		N (+)
便		
潜 血 反 応		(-)
血 沈	1 時間	0
	2 時間	0
腎 機 能		
BUN		9 mg/dl
Fishberg 濃縮試験		正 常
PSP		15' 35%
血 清 蛋 白		
総 蛋 白		7.6 g/dl
A/G 比		1.12
alb.		52.9%
gl. α_1		4.4%
α_2		7.8%
β		14.4%
γ		20.5%
血 清 電 解 質		
Na		144 mEq/l
K		4.6 mEq/l
Cl		104 mEq/l
Ca		4.60 mEq/l
P		3.7 mg/dl
尿 酸		8.6 mg/dl
総 ビリルビン		1.6 mg/dl
膠 質 反 応		
ZTT		9.0 K.U
TTT		4.5 K.U
血 清 酵 素		
Alk-pase		49.7 K. A. V
GOT		31 K. U
GPT		36 K. U
LDH		162 mI. U
LAP		153 G-Ru
γ -GTP		280 mU/ml
総コレステロール		192 mg/dl
α -Fetoprotein		(-)
Au 抗原		(-)
血清学的検査		
ASLO		12 T. U
CRP		(±)
RA		(-)
梅毒血清反		(-)
応ツベルクリン反応		(-)
免疫グロブリン		
IgA		382 mg/dl
IgM		118 mg/dl
IgG		980 mg/dl

Evans Blue 法による循環血液量は 178ml/kg と増加, 鉄代謝 (図 4) では血清鉄, 不飽和鉄結合能正常, ^{59}Fe による血漿鉄消失半減時間 37 分で短縮, 赤血球鉄利用率正常, Robinson-Pike の二層軟寒天培養法による骨髓血培養では, 細胞数 50 以上のものを colony とした場合, 2×10^5 骨髓細胞数あたり colony 数 96 と増加を示す (図 2)。

表 4

血液ガス分析	S50. 2. 7	
	動脈血	骨髓(胸骨)血
Actual PH	7.447	7.384
Actual PCO_2 (mmHg)	39.2	30.0
Base Excess (mEq/l blood)	+3.2	-3.2
Buffer Base (mEq/l blood)	61.0	52.1
Standard Bicarb. (mEq/l plasma) at $\text{PCO}_2=40$ mmHg	26.7	21.8
Actual Bicarb. (mEq/l plasma)	26.5	20.0
Total CO_2 (mEq/l plasma)	27.6	21.2
Oxygen Saturation (%)	96.9	87.0
Actual PO_2 (mmHg)	81.5	53.7
肺換気機能		
	S50. 2. 6	5. 30
V C (ml)	3350	2850
% V C (%)	105	90
F E V _{1.0} (ml)	2450	2150
F V C (ml)	3300	2700
F E V _{1.0} % (%)	74	80
% F V C (%)	103	85
F E V ₂₀₀₋₁₂₀₀ (l/min)	200	200

入院後経過 (図 5): 入院時より皮膚掻痒感出現し夜になると増強したが, 抗ヒスタミン剤の投与により軽快した。入院 17 日目から Busulfan 6mg/dl 経口投与を開始, 投与後 12 日目の時点で色素量 17.0g/dl, 赤血球数 699×10^4 , 色素指数 0.76, 血小板数 68.2×10^4 , 白血球数 21,600, 総ビリルビン 0.9mg/dl, Alk-pase 26.3 K. A 単位であった。Busulfan 投与後 15 日目からさらに Cyclophosphamide 1 日 200mg を経口で 4 日間併用したところ, 色素量 16.0g/dl, 赤血球数 606×10^4 , 色素指数 0.83, 血小板数 58.4×10^4 , 白血球数 12,700, となる。白血球数の減少のしかたが急激のため, Busulfan, Cyclophosphamide をともに中止, その後色素量, 赤血球, 血小板, 白血球数, Alk-pase は漸減し, 薬剤中止後 12 日目の時点で色素量 13.2g/dl, 赤血球数 513×10^4 , 色素指数 0.82, 血小

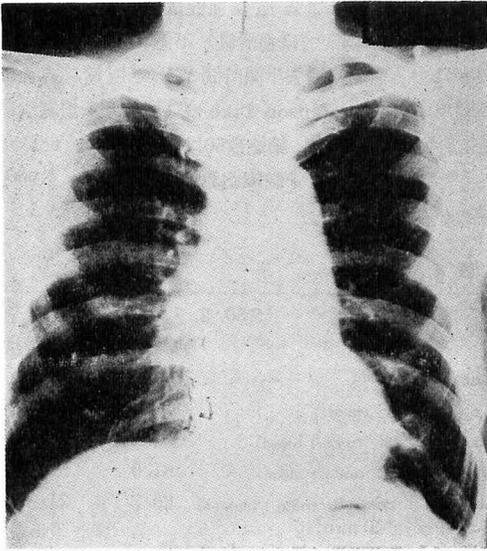


図 1

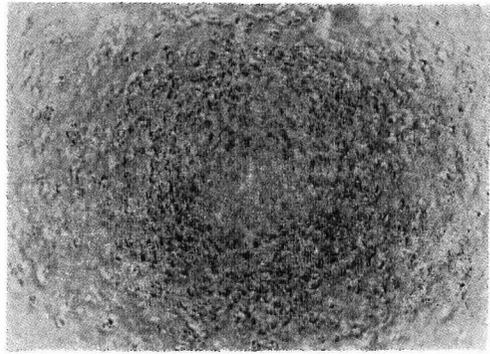
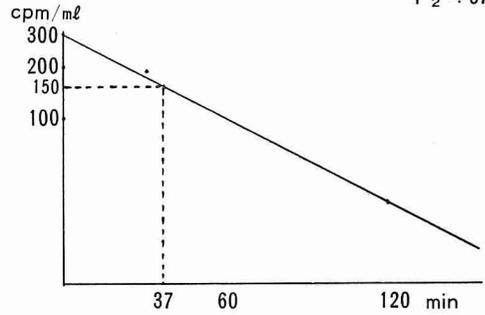


図 3

〔血清鉄〕 108 γ /dl
 〔不飽和鉄結合能〕 156 γ /dl
 〔 ^{59}Fe による血漿鉄消失速度〕 $T_{1/2} \div 37'$



〔 ^{59}Fe による赤血球鉄利用率〕

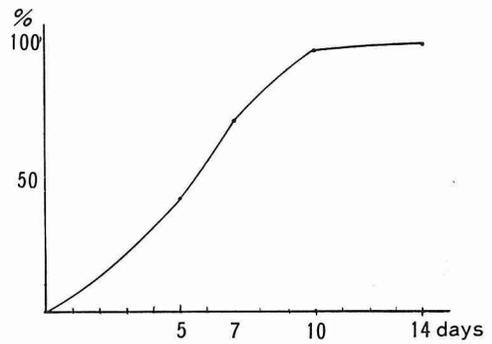


図 4 鉄 代 謝

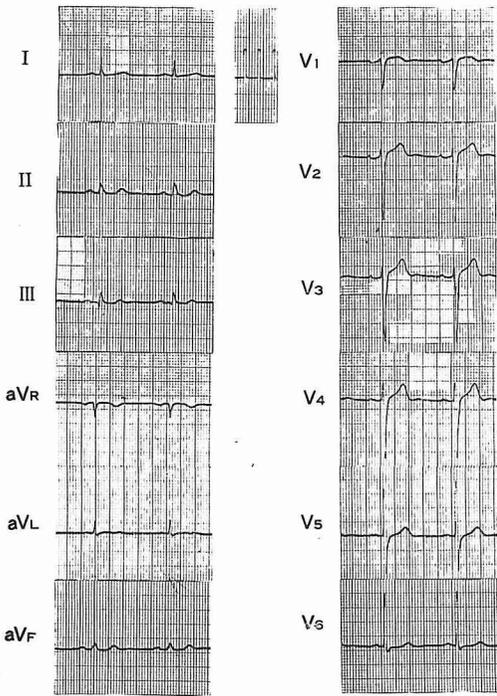


図 3 心 電 図
 (S50. 2. 5)

板数 20×10^4 , 白血球数 4,300, Ht 43.4%, MCV 84, MCH 26.1, MCHC 31.2 を示す。その後赤血球数は 500×10^4 前後に安定したが, 白血球, 血小板数は漸増し, MCV, MCH も漸増し, Alk-pase は漸減し薬剤投与中止後36日目の時点で血色素 14.2g/dl, 赤血

Cyclophosphamide による Polycythemia rubra vera の 1 治験例

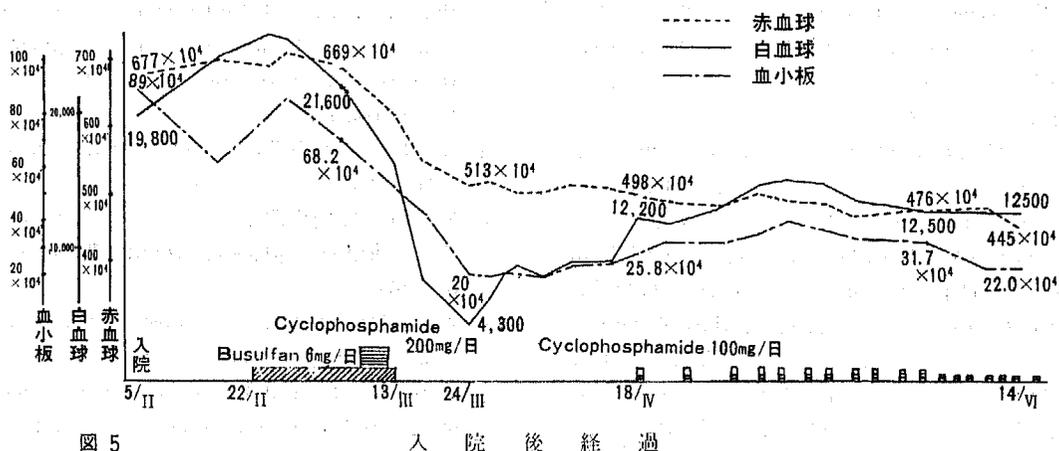


表 5 退院時血液所見

血色素量	15.5 g/dl
ヘマトクリット	43.3 %
赤血球数	4.45 × 10 ⁴ /cmm
F. I	1.09
血小板数	22 × 10 ⁴ /cmm
白血球数	12.500/cmm
MCV	97 μ ³
MCH	34.7 γγ
MCHC	35.6 %

球数 498 × 10⁴, 色素指数 0.88, 血小板数 25.8 × 10⁴, 白血球数 12,200 となったため, Cyclophosphamide 週一回 100mg 投与を開始, 3 週目より週 2 回各 100mg に増量, 赤血球数は 450~500 × 10⁴ 前後へとやや減少し, 白血球, 血小板数は漸増し Cyclophosphamide 単独投与開始後 45 日目の時点で血色素量 14.9 g/dl, 赤血球数 476 × 10⁴, 血小板数 31.7 × 10⁴, 白血球数 12,500, Ht 46.5%, MCV 97, MCH 31.4, MCHC 32.1, Alk-pase 8.1K.A 単位, 総ビリルビン 1.6 mg/dl, 血清鉄 159γ/dl となる。その後 Cyclophosphamide 週 3 回, 各 50mg と減量, 退院時血液所見 (表 5) は血色素量 15.5 g/dl, 赤血球数 4.45 × 10⁴, 血小板数 22 × 10⁴, 白血球数 12,500, Ht 43.3%, MCV 97, MCH 34.7, HCHC 35.6, Alk-pase 8.5 K.A 単位, 総ビリルビン 1.2mg/dl, 血清鉄 78γ/dl となる。退院後も Cyclophosphamide 週 3 回計 150 mg 投与継続, 退院後 145 日目の時点で血色素量 16.5 g/dl, 赤血球数 534 × 10⁴, 色素指数 0.97, 血小板数 31.2 × 10⁴, Ht 50.0%, MCV 93, MCH 30.9, MCHC

33.0, 総ビリルビン 2.0mg/dl で経過良好である。

Ⅲ. 考 案

Polycythemia rubra vera は 1892 年に Vaquez¹⁾ によって最初に報告され, 1903 年 Osler²⁾ により二次性の赤血球増多症とは異なった独立疾患とされた。本症例の如くおもに中年以後に発症し, アメリカにおける発生率は年間, 人口 100 万に対し 49 ± 0.6 人と報告されているが³⁾, わが国の統計では 1950 年から 1968 年の間におもな病院を訪れた本疾患患者は 153 人 (男 87 人, 女 66 人) である⁴⁾。また厚生省の統計⁵⁾ によると 1960 年以降の本疾患は 249 例 (男 139 例, 女 110 例) である。栗田は 217 例を検討して診断基準を作製しており, それは, ① 赤血球数 600 × 10⁴/cmm 以上 (男), ② 脾腫, 白血球増多 (11000/cmm 以上), あるいは栓球増多 (50 × 10⁴/cmm 以上) のいづれか 1 つ以上をともなら, ③ 原因となりうると思われる合併症がない。④ 家族発生がない, 等である⁶⁾。本症例はその診断基準をすべて満足しており, 住居地, 肺機能検査, 体格, 心電図, 動脈血ガス分析などの結果より二次性の赤血球増多症は考えられない。

本疾患の病因は不明であるが, 骨髓微小血管壁肥厚による骨髓無酸素血症に対する代償機序によるという仮説⁷⁾ がある。本症例の骨髓血酸素飽和度, 酸素分圧が低下していたことは興味がある。本疾患における血液幹細胞の変動を骨髓培養法を用いて検討した溝口の研究によると⁸⁾, Robinson-Pike 法による骨髓顆粒球系細胞の colony 形成能は増悪期の 4 例で正常より高い colony 形成能を示し, 寛解期の 2 例で正常人と同

程度の colony 形成能を示したが、本症例では寛解期の培養で高い colony 形成能を示した。これは異常な顆粒球系幹細胞の増加によるものか、反応性に増加したのか明らかでない。

本疾患の治療は現在のところ化学療法と ^{32}P 療法が主体をなしている。本症例においては Busulfan, Cyclophosphamide による化学療法のみを行なった。最初に投与した Busulfan により著明な出血傾向が出現し、Cyclophosphamide 併用後4日目で白血球数 12,700 と急減したため、血中残留薬剤の影響を考慮し薬剤投与をすべて中止したが、予想した如く末梢血各血球数は漸減し、投与中止後12日目において各血球数値は正常範囲内であるが最低値を示しその後漸増傾向に転じた。そこで Cyclophosphamide の副作用を考慮し必要最小量投与に留意し、再生不良性貧血、骨髄線維症などの発生を回避し延命効果をもたせるため、末梢血各血球数値が正常上限をわずかに越える数値になることを目標に Cyclophosphamide の投与量、投与方法を工夫した結果所期の目的をほぼ達し得た。臨床症状は軽快し脾臓の縮少をみた。

治療別死因について栗田の統計によると⁶⁾、化学療法の場合、死亡例16例中出血栓塞によるものが5例で最も多く、貧血3例、感染症、心不全、急性白血病各1例であった。現在外来において急性白血病、再生不良性貧血、骨髄線維症などへの発症に充分注意を払いつつ経過観察中である。

結 語

典型的な症状をもって発症し Cyclophosphamide を主体とする化学療法が著効した Polycythemia rubra vera の一例を経験したので報告した。

本稿の要旨は50年6月、第56回日本内科学会信越地方会において発表した。

文 献

- 1) Vaquez, H. M. : Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistente. Compt. Rend. Soc. Biol., 44 : 384-388, 1892
- 2) Osler, W. : Chronic cyanosis with polycythemia and enlarged spleen : A new clinical entity. Amer. J. Med. Sci., 126 : 187-201, 1903
- 3) Harris, J. W. and Kellermeyer, R. W. : In "The Red Cell" Revised Edition, pp. 661, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1970
- 4) 高久史磨, 溝口秀昭 : 真性多血症, 臨床血液, 10 : 414, 1969
- 5) 厚生省医務局総務課編 : 病院要覧, 全国病院名簿, 全国医療関係機関施設一覽1972年版, 医学書院, 1972
- 6) 栗田宗次 : 日本における真性赤血球增多症の治療の現況と予後, 臨床血液, 15 : 243, 1974
- 7) Reznikoff P et al. : Etiologic complications of polycythemia vera, Amer. J. Med. Sci., 189 : 753, 1935
- 8) 溝口秀昭, 三浦恭定 : 真性赤血球增多症の病態生理, 特に血液幹細胞の動態, 15 : 237-242, 1974

(51. 4. 7 受稿)