本態性血小板血症

東京大学大学院医学系研究科臨床病態検査医学教授
矢　冨　　裕
（聞き手　山内俊一）

本態性血小板血症の患者さんが紹介されてきました。

82歳の女性で、体重が36.5kgの小柄な人です。すでに、ハイドレア500で治療中です。経過もよく、訴えもなく、WBC 8,400、赤血球426万、Hb 13.7、血小板41.8万、GOT 23、GPT 15、γ-GTP 19、クレアチニン0.65、UA 7.5、HbA1c 5.2%と他には異常はありませんでした。私は、ハイドレアの使用経験がありません。どのようなことに注意し、ハイドレアの用量調節をどのようにするのがよいのかご教示ください。

＜匿名＞

山内　矢冨先生、まず、本態性血小板血症について、そもそもどういった疾患なのかといったあたりから簡単に解説願いたいのですが。

矢冨　日常診療で血小板増多の患者さんは多くいますけれども、大部分は感染だとか、腫瘍だとかを原因とする二次性の血小板増多症です。本態性血小板血症というのは、そういう血小板増多の原因となりうる基礎疾患がなくて、骨髄において腫瘍性に血小板が産生されるような疾患です。

以前はそういった二次性の血小板増多症の除外診断が主でありましたけれども、最近この疾患の本体にかかわるような発見がありました。トロンボポエチンという血小板数を増やす増殖因子があるのですけれども、そのトロンボポエチンの受容体を介するシグナルに関係いたしますJAK２という蛋白質チロシンリン酸化酵素の変異が約半分の本態性血小板血症の患者さんに認められ、トロンボポエチンのシグナル伝達が異常に亢進してこの病気がもたらされるということがわかってきています。

ですから、この病気はそういった腫瘍性の自律性の血小板増加であって、

二次性の血小板増加ではないという理解が正しいかと思います。

山内　疾患名に本態性という言葉がくっついていますと、何となく予後のいい良性かなというイメージがあるのですが、このあたりはいかがなのでしょうか。

矢冨　本態性というのは、要するに原因が不明ということで、以前、今のように本当の意味での病態メカニズムがわからなかったころに、二次性の血小板増多に該当するような基礎疾患がない、それでも血小板が増えているということで、本態性という言葉が使われていたと思います。

それから、何となく予後がいいのではという、例えば本態性高血圧と似ているということでご質問いただいたのだと思いますけれども、実際、この本態性血小板血症の患者さんの予後は比較的良好です。先ほど腫瘍性で血小板が増加すると申し上げましたけれども、ハイドレア等で血小板数をコントロールすれば、通常の生活が可能です。

山内　ちなみに、薬がなかった時代、放置しておいたら、どのぐらいまで血小板は増えたのでしょうか。

矢冨　ちょっと私もそれに関してははっきりとしたことは申し上げられませんが、私の経験では、初診時、血小板数が200万前後という患者さんは何度か経験しております。

山内　基本的には健康診断で見つかるとみてよろしいのでしょうか。

矢冨　最近は健康診断で血小板数増多が指摘されたということで紹介されることが多いです。関連した症状で受診される場合には、肢端紅痛症といって、指先がピリピリする症状で、スクリーニング検査をしたら血小板増多が見つかるというケースもあります。

山内　治療ですが、ハイドレアというのが主軸の薬剤と考えていいのでしょうか。

矢冨　そうですね。特に血小板数をコントロールするという意味ではこのハイドレアという薬が中心になります。

ただ、一つ申し上げなければいけないことは、普通はまずハイドレアを使うというのではなくて、100㎎以下の低用量のアスピリンを使用することが一般的です。もし血栓症を起こすリスクが低い場合には、アスピリンだけでも十分という場合が多々あります。

逆に血栓症のリスクが高い場合、具体的には、年齢が60歳以上、過去に血栓症・出血を経験されているなどですけれども、そういった患者さんに関しては、アスピリンに加えて、ハイドレアによって血小板数を少なくとも60万未満にするということになっています。

ですから、この患者さんの場合は、82歳の患者さんですので、ハイドレアを使うというのは的確ではあるのですけれども、もし出血症状がなくて、禁忌もなければ、アスピリンも併用した

ほうがよいと思われます。

山内　次にご質問のハイドレアに移りますが、この薬剤は細胞の増殖を抑えるメカニズムの薬剤とみていいわけですね。

矢冨　そうですね。一種の抗がん剤と申し上げてさしつかえないと思います。

山内　私どもの印象では、これは白血病の薬かなという感じもあるのですが、血小板が多い疾患に使うというのは、これは前からあるのでしょうか。

矢冨　はい、あります。昔はブスルファンという薬もよく使われていたのですけれども、現在では従来のブスルファンよりもこのハイドレア、一般名ではハイドロキシウレア（ヒドロキシカルバミド）ですけれども、こちらを使ったほうが治療成績がいいという理解となっています。

山内　ほかの血液疾患でこの薬剤が使われるものとしては、どういったものがあるのでしょうか。

矢冨　本態性血小板血症や真性赤血球増加症、さらには慢性骨髄性白血病などを含めて、骨髄増殖性腫瘍というカテゴリーがありますけれども、それらにはこのハイドレアという薬はよく使います。ただ、慢性骨髄性白血病に関しては、今ではさらに良い薬があり、ハイドレアは使用されなくなっています。

山内　少なくともこの本態性血小板血症に関しては著効を呈すと考えていいのですか。

矢冨　そうですね。血小板数が良好にコントロールできることが多いです。

山内　具体的な用法や用量についてですが、最初に大量使用から入るのでしょうか、それとも少量から少しずつ上げていくものなのでしょうか。

矢冨　本態性血小板血症の場合には少量からスタートすることが多いです。具体的には１カプセル500㎎からスタートして、血小板数をチェックします。１カプセルで足りない場合には、少しずつ増量します。特に、治療開始間もなくの場合には１～２カプセル程度でコントロールできる場合が多いと思います。

山内　次に薬の量の調節ですが、これは血小板の数をみながらの調節と考えていいのでしょうか。

矢冨　そうですね。血小板数をみながら調節するということでいいと思います。具体的には60万未満が一つの目標になると思います。40万未満にしたほうがいいという理解もありますけれども、40万以下に保とうとしますと、白血球、赤血球などが減り過ぎる場合もありますので、必ずしも40万未満にしなければいけないということではないと思います。ですから、今申し上げましたように、血小板の数を確認しつつ、その一方、白血球とか赤血球が減り過ぎないように量を決めるというの

が一般的であります。

山内　三者のバランスを見ながらということになってくるわけですね。

矢冨　全くそのとおりです。

山内　だいたい１カ月ぐらいのインターバルで見ていくということですね。

矢冨　そうですね。もちろん、治療開始直後は場合によっては１カ月未満で再診していただくこともあると思いますけれども、だいたい普通は１カ月に１回お越しいただいて、通常は診察前検査で血算等の検査をさせていただいて、それでその日の血小板、さらには白血球、赤血球の数などを見ながら薬の量を調整するということが一般的です。

山内　ちなみに、白血球が低下してきた場合、この程度だったら大丈夫だろうという目安としてはどのぐらいのものなのでしょう。

矢冨　ちょっと難しいところもあるのですけれども、やはり2,500ぐらいは普通はあったほうが、外来ですので、安心かと思います。最終的には血小板の数とのバランスということになるかと思います。

山内　あと、いつぐらいまで続けるのか、これはいかがでしょう。

矢冨　一般的には、一度スタートした場合にはほぼ永続的に続けることがほとんどです。ですから、１カ月、２カ月使ったら血小板がコントロールできたので中止できるとか、そういうことはほとんどありません。

山内　副作用の問題として、何か注意点はありますか。

矢冨　骨髄抑制以外の副作用はそれほど多くありませんけれども、重大性ということで間質性肺炎は頭に入れておいたほうがいいと思います。あとは、この薬は比較的皮膚のほうに副作用が出ることが多くて、皮膚の潰瘍だとか、色素沈着なども認めることがありますし、これも頻度的には非常に少ないのですけれども、皮膚がんなども注意する必要がありますし、実際、私も経験があります。

山内　非常にいい薬で、注意深く使えば著効を呈すると考えていいのですね。

矢冨　そうですね。ご理解のとおりです。

山内　どうもありがとうございました。