症例

特発性血小板減少性紫斑病を合併した胃癌の1手術例

大阪市立大学大学院消化器外科

福原 研一郎 大杉 治司 竹村 雅至
李 栄 柱 西川 隆之 岩崎 洋

A Case of Total Gastrectomy for Gastric Cancer with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Kenichiro FUKUHARA, Harushi OSUGI, Masashi TAKEMURA,
Shigeru LEE, Takayuki NISHIKAWA and Hiroshi IWASAKI

Department of Gastroenterological Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

症例は75歳、男性。3年前より血小板減少を指摘されていたが、無治療で放置していた。1カ月間で5kgの体重減少を認めたため近医を受診し、上部消化管内視鏡検査にて胃癌を指摘され、当科へ紹介となった。入院時血小板数は $1.6 \times 10^4/\text{ml}$ であったが、出血時間や凝固系検査では異常は認めなかった。そこで術前の免疫グロブリン大量投与および術前中の血小板輸血を併用し、胃全摘術・D2リンパ節郭清術・脾摘術・Roux-Y法再建術を施行した。出血量は260gで術後合併症もなく、順調に回復した。特発性血小板減少性紫斑病は原因不明であるが、悪性腫瘍との合併頻度は比較的高いとされており、早期発見による手術侵襲軽減や、より安全な術前後管理が肝要と思われる。

索引用語: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP), 胃癌 (gastric cancer), 免疫グロブリン大量療法 (immunoglobuline)

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、比較的稀な疾患であり、原因は究明されておらず、明確な治療方法がない難治性疾患である。今回われわれは、ITPを合併した胃癌症例に対して、術前免疫グロブリン大量療法と血小板輸血を行うことで、安全に胃全摘術を施行できた1例を経験したので報告する。

症 例

症 例: 75歳、男性。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 5年前に右肺炎に対し、点滴加療を行い軽快した。

現病歴: 入院2カ月前より1カ月に5kgの体重減少を認めたため近医を受診し、上部消化管内視鏡検査にて胃病変を指摘されたが、血小板減少症合併のため当科へ紹介、手術目的にて入院となった。

入院時現症: 右下肺野にfine crackleをわずかに聴取した。紫斑や皮下出血斑は認めなかった。

入院時検査所見: 入院時血小板数は $1.6 \times 10^4/\text{ml}$ であったが、出血時間の延長や凝固系検査で異常は認めなかった (Table 1)。

胸部レントゲン写真・CT所見: 右下肺野に器質性病変を認め、器質性肺炎と診断された。

上部消化管内視鏡所見: 胃体上部小彎に辺縁不明瞭なIIc型病変を認め、その口側端は食道胃接合部より約4cmに達していた (Fig. 1)。生検による

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5800 $\times 10^2 / \mu\text{l}$	CRP	0.01 mg/dl
RBC	408 $\times 10^4 / \mu\text{l}$	TP	6.6 g/dl
Hb	13.1 g/dl	Alb	4.3 Gg/dl
Ht	39.4 %	BUN	19 mg/dl
PLT	1.6 $\times 10^4 / \mu\text{l}$	Cre	0.77 mg/dl
PT	99 %	Na	142 mEq/l
TH-T	78 %	K	4.4 mEq/l
APTT	35.1 sec	Cl	105 mEq/l
FBG	247 mg/dl	T-Bil	0.6 mg/dl
AT3	81 %	AST	17 IU/l
FDP	<1.0 $\mu\text{g/ml}$	ALT	16 IU/l
出血時間	2 min	CEA	3.7 ng/ml
HBs-Ag	(-) C.I.	CA19-9	1 U/ml
HCV-Ab	2.6 C.I.	IAP	192 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Endoscopic examination revealed type 2 gastric carcinoma located in the upper body of the stomach and was diagnosed moderately differentiated adenocarcinoma with biopsy specimen.

病理組織検査で中分化型腺癌と診断された。なお、胃粘膜への*H. pylori*感染は陰性であった。

腹部CT所見：主病巣は胃体上部小彎にわずかな壁肥厚として捉えられたが、胃周囲には有意なリンパ節腫脹や肝転移は認めなかった。脾腫は認めなかった (Fig. 2)。

骨髓穿刺・細胞診所見：巨核球の増多を認めたのみで、悪性腫瘍などは認めなかった。

術前経過：術前の免疫グロブリン大量投与 (400 m/kg/day $\times$ 5 日) および術前日の血小板輸血 (20 単位) を併用し、手術に臨んだ。グロブリン投与開始 3 日目から 5 日目に 1 日 1 回 37.5 度の微熱を認めたが、自覚症状はなかった。なお、術当日の血小板数は $14.4 \times 10^4/\text{ml}$ であった (Fig. 3)。

手術所見：術中に血小板輸血 (20 単位) を併用しつつ、胃全摘術・D2 リンパ節郭清術・脾摘術・

Roux-Y 法再建術を施行した。出血量は 260g で出血傾向は認めなかった。主病巣は胃体上部小彎に位置し、触知できたが漿膜に露出していなかった。有意なリンパ節腫脹や肝転移・腹膜播種・腹水貯留も認めなかった。肉眼所見は M, Less, 3 型, T2, N0, H0, P0, CY0, sStage II, PM(-), DM(-), CurA であった。

摘出標本・病理組織検査所見：胃体上中部小彎に位置する境界不明瞭な IIc 病変であった。取扱い規約上, UM, 0-IIc, 高分化型腺癌, sm1, ly0, v0, n0, PM(-), DM(-), pstage Ia であった。

術後経過：血小板数は、術翌日には $19.6 \times 10^4/\text{ml}$ で、その後増加し、4 日目には $23.5 \times 10^4/\text{ml}$ のピークとなり、14 日目には $15.7 \times 10^4/\text{ml}$ と安定した (Fig. 3)。術後は出血もなく凝固能に異常所見は認めなかった。術 4 日目より水分開始、術 7 日

Fig.2 Abdominal computed tomography showed no gastric lesion and no splenomegaly.

Fig.3 The counts of the platelet was $1.6 \times 10^4/\text{ml}$ on admission, $14.4 \times 10^4/\text{ml}$ on the operative day and $23.5 \times 10^4/\text{ml}$ on the 4th operative days.

目には食事開始し、特に合併症なく術17日目に退院となった。

考 察

ITPは抗血小板抗体産生による網内系での血小板破壊が亢進し、血小板寿命の短縮を原因とする疾患であり、血小板数減少を主な病態としているが、その発生原因には不明点が多い。ITP自体が難治性疾患で、出血性要素を合併しており、特にリンパ節郭清を伴う悪性腫瘍切除術に際しては、血小板増加を主とする術前治療および管理が必要となる。さらに術中出血だけでなく、術後腹腔内再

出血や創感染、創治癒遷延のリスクも発生するため、術後管理も非合併例に比べ、一層重要となる。

ITPに対する治療法には、治療ガイドラインによると、ステロイド剤の投与、免疫抑制剤の投与、脾摘、血小板輸血、新鮮血輸血、交換輸血などが一般的となっているが、治療の第1選択とされているステロイド剤の投与による寛解率は10~20%程度にとどまると報告されている¹⁾。また、ステロイド剤投与によって、術後の易感染性や消化性潰瘍の発症、高血糖などのさまざまな副作用を引き起こしうることに加え、血小板が増加するまでには1~2週間の期間を要すると報告されている¹⁾。手術を前提とした患者には、ステロイド剤投与治療のみでは術前に十分な血小板の増加を期待できる確率は低いと言わざるを得ないのが現状である。

1981年Imbachら²⁾が小児のITPに対し完全分子型免疫グロブリンを大量投与し、血小板数の上昇と臨床症状の改善を報告したことから、ITPに対する免疫グロブリン大量療法が注目され、Schmidtら³⁾が成人においても成功をおさめ、その有用性が注目されるようになった。この免疫グロブリン大量療法による血小板増加の機序としては、①intact IgGが大貪食細胞のFcレセプターと結合して飽和させることで、抗体または免疫複合体の付着した血小板の貪食を抑制し、血小板数を増加させる、②血中の抗血小板抗体の血小板への

結合を阻止する, ③抗血小板抗体産生機構の抑制, などが考えられているが²⁾³⁾, その詳細な機序は不明なままである。しかしながら, 増子らの報告によれば, 本邦における免疫グロブリン大量療法の奏功率は87.5%と極めて高く, 効果発現が短期間で重篤な合併症も報告されていないため, ITP合併症例の術前の血小板管理に対して, 非常に広く使用されている⁴⁾。免疫グロブリン大量療法は, 一般的には400mg/kg/day×5日投与とし, 早ければ投与開始後数日で血小板数の上昇を認め, 5~7日目頃にピークをむかえるため, 術予定5日前より投与開始するのが通常である。なお, 比較的稀な合併症としては, 本例で認めたように微熱が約0.5%に起こるとされている。全症例に免疫グロブリン大量療法を施行するかどうかについては議論の分かれるところであるが, 出血時間や凝固系に異常なく, 出血傾向も認めなくても, 手術を契機に出血傾向が出現したという報告⁵⁾もあり, われわれは安全な手術施行のためには術前免疫グロブリン大量療法は有用と考えた。

ITPはその病因が抗血小板抗体を中心とする体液性免疫異常のみならず, T・B細胞を中心とする細胞性免疫の異常が関与していると考えられており⁶⁾, 発癌と深い関係があると考えられている。Kimら⁷⁾によればITP52例中10例に, DiFinoら⁸⁾によれば59例中12例に悪性腫瘍の合併が認められ, しかも従来から知られているように造血器やリンパ系の血液悪性疾患との合併が多いとされている一方⁹⁾, 少なからず固形癌も認められている。また, 脾摘やステロイド, 免疫抑制剤など, ITPに対する治療そのものが発癌リスクの可能性を有している可能性を示唆する報告もある¹⁰⁾。さらに, ITP患者に有意にIAP (immunosuppressive acidic protein) 値が高いという報告もあり¹¹⁾, ITPと癌の発生が深い関係を持っている可能性も示唆されている。ITPやITP合併悪性腫瘍で入院された際には, 他の悪性腫瘍の検索も念頭に置くべきであると思われる。

近年ではITPと*H. pylori*の関係についての報告がなされており, 1998年Gasbarriniら¹²⁾による慢性ITPに対する*H. pylori*除菌療法の有用性が報告されてから本邦でも導入されている。重戸ら¹³⁾は

ITP症例61例中53例で*H. pylori*感染陽性で, うち44例に除菌を施行して除菌成功例28例中20例(71.4%)でITPが改善したと報告している。本症例でも入院後上部消化管内視鏡検査を行い, *H. pylori*感染の有無について検索を行ったが, 本症例では陰性であった。待機手術が可能な症例については, 術前に*H. pylori*感染の有無を検索することも重要と思われる。

ま と め

ITP合併胃癌に対して, 免疫グロブリン大量療法と血小板輸血を用いることで術直前に血小板数増加に奏効し, 通常通りのリンパ節郭清を含む胃全摘術を安全に施行することができた。さらに脾摘術も同時に行うことでITP自体の治療にもつながった。ITP合併症例の術前には十分な術前精査を行い, 徹底した術前後の患者管理が必要と思われる。

参考文献

- 1) 熊谷 朗, 吉田象二, 富岡玖夫: 本邦における特発性血小板減少性紫斑病の治療に関する統計的考察. 第1報中間報告厚生省特定疾患特発性血小板減少性紫斑病調査研究班, 昭和49年度研究業績報告書, 1975, p430-445
- 2) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1: 1228-1231, 1981
- 3) Schmidt RE, Budde U, Schaefer G, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2: 475-476, 1981
- 4) 増子 寛, 坂本 隆, 日野浩司他: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した胃癌の1例. *臨外* 50: 1079-1084, 1995
- 5) 大浦裕之, 佐川元保, 吉田浩幸他: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した肺癌の手術例. *胸部外科* 49: 484-486, 1996
- 6) 水野嘉夫, 馬場良子, 竹内伸也: 胃・直腸重複瘻を合併し, 免疫グロブリン大量療法により摘出可能であった特発性血小板減少性紫斑病の1例. *免疫と疾患* 8: 931-935, 1984

- 7) Kim HD, Boggs DR: A syndrome resembling idiopathic thrombocytopenic purpura in 10 patients with diverse forms of cancer. *Am J Med* 67: 371-377, 1979
 - 8) DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, et al: Adult idiopathic thrombocytopenic purpura: clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 69: 430-442, 1980
 - 9) Ebbe S, Wittle B, Dameshek W: Autoimmune thrombocytopenic purpura ("ITP" type) with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 19: 23-37, 1962
 - 10) Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, et al: High dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediat* 46: 81-86, 1981
 - 11) Stefan G, Wolf K: Immunosuppressive acidic protein in malignant disease. *Cancer* 67: 610-612, 1991
 - 12) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 352: 878, 1998
 - 13) 重戸伸幸, 清水慎一: 特発性血小板減少性紫斑病に対する *Helicobacter pylori* 除菌療法. *日消病会誌* 101: 598-601, 2004
-