特発性血小板減少性紫斑病を伴った舌癌患者の治療経験
 ——CDDP 投与を契機に出血傾向が出現した1例について——

梶 隆一・植野 茂・松尾 亮・島 盛隆
 三上 豊・虫本浩三・白数力也・志田 亨*
 山本彰美*・上田 裕*

The treatment of a patient with tongue cancer accompanying
 idiopathic thrombocytopenic purpura

——Report of a case about hemorrhagic tendency after CDDP therapy——

Ryuichi KAJI・Shigeru UENO・Akira MATSUI
 Moritaka SHIMA・Yutaka MIKAMI・Kozo MUSHIMOTO
 Rikiya SHIRASU・Tohru SHIDA*・Akiyoshi YAMAMOTO*
 Yutaka UEDA*

Abstract: Before radical operation of tongue cancer of the patient with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), γ -globulin was given in high dose and satisfactory results were obtained.

The patient was a ■-year-old man referred to us by his dentist with a complaint of the presence of induration in his tongue.

Histopathological examination revealed the lesion as squamous cell carcinoma. Preoperative radiation of 30 Gy was given, but the tumor showed radiation resistance. Therefore, additionally 80 mg/body of CDDP was administrated. As the result of the chemotherapy, the number of platelets decreased to $0.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ and spontaneous bleeding from gingiva and purpura appeared. Platelettransfusion was undertaken and the number of platelets increased to $24.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ at a peak period. The platelet count finally reached $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$.

As a diagnostic therapy, high dose γ -globulin was administrated intravenously to confirm the diagnosis of ITP and the number of platelets reached to $7.1 \times 10^4/\text{mm}^3$. Radical operation including tracheostomy, hemiglossectomy and radical neck dissection was performed. Reconstruction was subsequently undertaken with PM-MC flap. Although total bleeding was 2,767 ml, control of the hemorrhage was not difficult. Postoperative bleeding from suction catheter was 1,118 ml.

Postoperative course was uneventful and recurrence of the tumor was not observed.

Key words: ITP, γ -globulin, radical operation

大阪歯科大学口腔外科学教室第1講座
 (主任: 白数力也教授)

* 大阪歯科大学歯科麻酔学教室

(主任: 上田 裕教授)

The First Department of Oral and Maxillofacial

Surgery, Osaka Dental University (Chief: Prof. Rikiya Shirasu)

* Department of Anesthesiology, Osaka Dental University (Chief: Yutaka Ueda)

受付日: 昭和62年6月26日

緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: 以下 ITP と略す) を伴った患者に外科的処置を行う際、血小板数の減少による出血傾向のため、術中、術後の止血管理に困難をきわめることが多い。そのため、前処置としてステロイド剤の投与¹⁾や血小板輸血²⁾などが行われてきたが、最近 ITP の管理に γ -グロブリンの大量投与が行われるようになってきた。

わたくしたちは舌癌患者に cis-platinum diammine dichloride (以下 CDDP と略す) 投与を契機に症状が発現したと考えられた ITP 患者に対し、 γ -グロブリンの大量投与を行って気管切開、全頸部郭清術、舌半側切除、大胸筋皮弁による即時再建術を施行し得た 1 症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者: ■■■ 歳 男性。

初 診: 昭和60年11月■日。

主 訴: 左側舌縁部硬結。

既往歴: アルコール性肝炎の指摘をされたことがあるが、特に処置は受けていない。また、出血傾向を疑うような既往はなかった。

現病歴: 昭和61年初め、左側舌縁部に鋭痛を自覚したて放置。同年10月頃より、疼痛が増加してきたため某歯科を受診し、当科を紹介され来院した。

現 症:

全身所見: 体格は中等度、栄養状態は良好で特記すべき事項はなかった。

口腔外所見: 顔貌は左右対称で、領域リンパ節に異常は認めなかった。

口腔内所見: 舌は左右非対称で、左側舌背は右側に比べてやや膨隆し、疼痛による舌の運動障害を認めた。左側舌縁中央から後方にかけて圧痛を伴う腫瘤があり、その後縁は有郭乳頭をわずかに越えていた。潰瘍形成はみられなかったが、腫瘤表面粘膜の色調はやや発赤を呈していた。腫瘤は舌から一部口底にまで及んでいたが、顎骨骨膜との癒着はなく、舌口蓋弓および扁桃には異常を認めなかった (写真1)。

臨床診断: 舌癌 (T4N0M0)。

病理組織診断: 浸潤性角化扁平上皮癌。

臨床検査所見: 初診時、血小板は $6.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ とやや少なく、さらに軽度の肝障害を認めたが、出血傾向はなかった (表1)。

処置および経過: 術前に ^{60}Co を 30 Gy 照射するとともに、Peplomycin を計 20 mg 投与し、あわせて肝機能の改善をはかった。腫瘍は放射線に抵抗性を示し、縮小傾

写真1 初診時の口腔内所見

写真2 手背に出現した点状出血斑

向がみられず、照射後できるだけ早い次期に手術を計画したが、口内炎が著明であったため延期せざるを得なかった。そのため CDDP 80 mg を経静脈注射したところ、約1週間後に血小板数が減少し、12日後には $0.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ となり全身紫斑、および歯肉出血が出現した (表2, 写真2)。血小板数はさらに減少の一途をたどり、 $0.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで減少したため血小板輸血 (38単位) を行った。このとき肝臓は軽度に腫大していたが、脾腫はみられなかった。血小板数は一時的に $24.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで増加したが、7日後 $0.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで再び減少したので、再度血小板輸血 (28単位) を行った。しかし血小板の増加は前回ほど著明ではなく、その後、血小板数は減少していき $4.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ で安定した。

一方、骨髓穿刺検査では、巨核球は、血小板が最も減少したときにはほとんど認められなかったが、その後数回の検査で正常値を示した。また、白血球数や Hb 量も最初は減少したが、しだいに正常値に復帰した。しかしそれにもかかわらず、血小板数のみが低値を示したことを考えあわせ、ITP が強く疑われた。

手術に先立ち、診断的治療として、血小板数を増加させるとともに、診断を確定させるために γ -グロブリン

写真 3 術中所見

(スルホ化ヒト免疫グロブリン) 400 mg/kg/日を5日間投与した。その結果、血小板数は $4.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $7.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで増加し、このことにより ITP の確定診断が得られるとともに、患者は難病の指定を受けるに至った。

昭和61年3月■日、気管切開による全身麻酔下で、頸部郭清術と舌半側切除術、さらに大胸筋皮弁による即時再建術を施行した(写真3)。手術時間は12時間40分であった。出血量は2,767 g で他のこの種の手術と比較してやや多かったが、特に止血に困難を感じることなく手術を終えた。術中、濃厚赤血球液8パック、凍結血漿8パック、さらに新鮮生血600 ml の輸血を行い、 γ -グロブリン 400 mg/kg/日 を投与した。

手術直後血小板数が $3.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで低下し、縫合部からの自然出血(写真4)やドレーンからの出血など合計1,118 ml の出血を認めたため、再び γ -グロブリン(400 mg/kg)を5日間投与するとともに、さらに800 ml の新鮮血輸血を行った。その結果、血小板は最高 $12.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで増加し、出血はみられなくなった。以後の経過は良好で、昭和61年4月■日退院した。

考 察

ITP は自己免疫疾患のひとつで、循環血液中の抗血小板抗体のため血小板が減少し、出血傾向をきたす疾患である。ITP はそれを特徴づける臨床像に乏しいが³⁾、血小板数が著明に減少すれば、皮下出血、鼻出血、歯肉出血などの症状を呈するようになる。

本症例は初診時から血小板数が $6.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ と少なかったが、出血傾向を疑うような既往は全くなく、他の検査値から慢性肝炎による血小板の減少が考えられた。そこで肝障害の改善につとめ、GOT, GPT, γ -GTP などの検査値が好転したのを確認したうえで CDDP を投与した。CDDP を選択したのは、放射線との相乗効果が期待できること⁴⁾、他剤に比較して、重度の肝障害を

写真 4 口腔内縫合部からの術後出血

起させないこと⁵⁻⁷⁾、口内炎を悪化させないこと⁸⁾などの理由からである。しかし投与後5日頃から血小板数が減少し、さらに12日頃には全身紫斑、歯肉出血などが発症し、血小板数は最も少ないときで $0.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで減少した。また、やや遅れて赤血球数、白血球数が減少し、Hb 量も低下した(表1)。

骨髓穿刺検査では巨核球がほとんど認められなかったため、当初、CDDP による骨髓抑制を疑った。CDDP の副作用としては腎障害が広く知られているが、骨髓抑制は一過性で、他剤に比較して軽度であるとされている。犬山⁹⁾によると、血液毒性として貧血(Hb 量減少)が58.9%に認められ、その大部分は grade 1 であり、さらに白血球数減少は72.9%にみられたが、grade 4 は1例もなく、血小板数減少は4.8%でいずれも grade 1 および2であったとしている。また von Hoff⁶⁾や Talley⁷⁾も著明な血小板数減少をきたした例はなかったと報告している。一方小川⁹⁾は血小板数の減少はわずかしきみられないが、CDDP の蓄積毒性から白血球数減少より注意すべきであると述べ、加藤¹⁰⁾は投与中止例のうち1例は血小板減少症によるもので、1週間後に $0.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで減少し死亡したと報告している。しかし CDDP 単独投与では骨髓抑制は軽度とする方が一般的で¹¹⁾、むしろ併用薬剤、たとえば Adriamycin や Mitomycin C などの併用により骨髓抑制が増強されることが多い^{12,13)}。本症例のように血小板減少がみられる患者においては、白血球数の減少やHb 量の低下が軽度であっても血小板数が特異的に減少する可能性があり、重篤な出血傾向を呈することがあるので注意が必要である。

本症例では骨髄抑制によると考えられた症状の緩解後、Hb量や白血球数が正常値に復帰したにもかかわらず、血小板数は $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上に増加することはなかった。この時点での骨髄穿刺検査の結果では、巨核球数は正常であり、このことからITPを強く疑うにいたった。

前述したようにITPはその病態を特徴づける臨床像に乏しく、この診断に際しては、症候として血小板数の減少を併発しやすい疾患を除外していき、本症に絞っていくという除外診断法がとられている^{3,14)}。しかし確定診断には骨髄穿刺検査は必須²⁾で、巨核球数が正常または増加していることなどが必要条件となる。また抗血小板抗体はきわめて微量で、通常の検査方法では確実に測定できないため¹⁵⁾、必ずしも抗血小板抗体の証明やあるいは血小板寿命の短縮の証明は必要としないとされている^{3,16)}。

本症例では、最初CDDPによる骨髄抑制が疑われたが、骨髄穿刺検査の結果や血液検査所見、さらに γ -グロブリンを投与して血小板数が増加したことなどからITPと確定診断した。

ITPに対する管理、治療はステロイド剤の投与が一般的で、摘脾無効例でもステロイド剤投与で出血をコントロールできる場合もある¹⁷⁾。しかしステロイド剤の投与による血小板数の増加作用は不確実で即効性はなく、しかも使用によって易感染性や、消化器潰瘍や精神神経障害などの重篤な副作用も引き起こす可能性がある。また、血小板輸血は即効性に血小板数を増加させることができるので¹⁸⁾、緊急時の第一選択ともなる方法である。しかし抗血小板抗体や抗リンパ球抗体が陽性であれば血小板輸血は無効となる¹⁹⁾。血小板輸血における抗血小板抗体の産生はいかんともしがたい問題であり、特に輸血、分娩の既往のある症例ではこれらの抗体の産生率は高いとされている。本症例では二度目の血小板輸血の際に、血小板数が $0.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ までしか増加しなかったが、これは抗血小板抗体が産生されたためと考えられた。

Imbachら²⁰⁾が小児のITP 13例に対して γ -グロブリンの大量療法を行い、全例に良好な結果を得たという報告をして以来、最近 γ -グロブリンの大量投与が積極的に用いられるようになってきた。 γ -グロブリンによる血小板増加の機序は不明な点が多いが、免疫グロブリンのFc部分が、肝臓などに存在する網内系貪食細胞のレセプターをブロックすることによりその効果を発揮すること²¹⁾、suppressor T-cellを介して抗体の産生を非特異的に抑制するため²²⁾などと説明されている。本法は摘脾無効症例でも、抗血小板抗体陽性でも効果があるといわれている²³⁾。内田ら²⁴⁾は400 mg/kg/日投与の方が200 mg/kg/日投与よりも有意に優れた効果がみられると述べており、 γ -グロブリンは通常大量投与が行われている。本

療法の長所としては即効性でかつ確実であること、感染予防効果が期待できること、くり返し使用されても効果が安定していること、B型肝炎やAIDSなどの感染性が少ないことや、さらにその他の重篤な副作用がないことなどがあげられる。また、増崎ら²⁵⁾はITPを合併した妊婦において、初回妊娠時にはステロイド剤を、2回目の妊娠時には γ -グロブリンを投与し両者の比較を行った結果、 γ -グロブリンの方が比較的高い血小板数を維持できて、管理が容易であったと述べている。

本剤の使用は、出血傾向が強くて脳内出血などの重篤な出血が危惧されるときや、特にITP患者の外科的処置や出産などの前処置として、一時的にも血小板数を増加させる必要があるときなどが適応とされている。以上のような利点から、本症例では本法を使用したのが、その結果血小板数を増加させることができ、術中はもちろん術後の止血管理にも良好な結果が得られた。

ITP患者における術前処置としての γ -グロブリン大量療法は、他科領域では乳癌摘出症例の止血管理や妊婦の分娩管理など報告は多い^{26,27)}が、口腔外科領域からは少なく、抜歯の術前処置として γ -グロブリンを使用し良好な結果を得たという報告²⁸⁾や、エナメル上皮腫の摘出手術に対して使用した報告²⁹⁾がわずかに散見できるのみである。しかし本症例のようにITPを伴った舌癌患者に対して、本法を用いて大胸筋皮弁による即時再建手術を含めた根治的手術を行い得た報告は口腔外科領域においてはみられない。

最近、 γ -グロブリン大量療法がITPに無効であったとする報告もみられる³⁰⁾が、本法の有用性はすでに確立されており、今後も口腔外科領域においてITP患者の止血管理に積極的に用いられるべき方法と考える。

結 語

1. わたくしたちはCDDP投与を契機に症状が発現したと考えられたITPを伴った舌癌患者に対して γ -グロブリンを大量投与することにより何ら問題なく、手術を行い得た症例を経験した。
2. CDDPの骨髄抑制は軽微とされているが、本症例のような血小板数が減少している患者では、血小板が特異的に減少し、出血傾向を呈することがあるので注意を要する。
3. γ -グロブリン大量療法の有用性が明白であり、今後もITP患者の術前処置や止血管理にきわめて有用であることが確認された。

本論文の要旨は第14回日本歯科麻酔学会総会（昭和61年10月■日福岡）、および第31回日本口腔外科学会総会（昭和61年10月■日久留米）において発表した。

引用文献

- 1) 久場良也, 田中 彰, 他: 特発性血小板減少性紫斑病の麻酔経験. 臨床麻酔 4: 197-200 1980.
- 2) 岡本 善, 亀谷明秀, 他: 特発性血小板減少性紫斑病を有する患者の歯科治療における全身管理. 日口外誌 30: 1233-1237 1986.
- 3) 前川 正, 編: 出血傾向のすべて. 南江堂, 東京, 1977, 131-149頁.
- 4) 茶谷正史, 手島 昭, 他: 上咽頭癌の放射線治療—CDDP 併用例の検討—. 癌と化学療法 13: 1851-1856 1986.
- 5) 犬山征夫, 竹田千里, 他: 頭頸部癌に対する Cisplatin の Phase II Study. 癌と化学療法 13: 232-238 1986.
- 6) von Hoff, D.D., Schilsky, R., et al.: Toxic Effects of cis-Dischlorodiamineplatinum (II) in Man. Cancer Treat Rep 63: 1527-1531 1979.
- 7) Talley, R.W., O'Bryan, R.M., et al.: Clinical evaluation of toxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-11985)-phase I Clinical study. Cancer Chemo Rep PART 1 57: 465-471 1973.
- 8) Tannock, I., Cummings, B., et al.: Combination chemotherapy used prior to radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Treat Rep 60: 1421-1446 1984.
- 9) 小川一誠, Cisplatin.: 癌と化学療法 11: 1140-1146 1984.
- 10) 加藤 俊: 共同研究による cisplatin の phase II study. 癌と化学療法 9: 694-701 1982.
- 11) 梅田 透, 高田典彦, 他: シスプラチン (CD-DP) による副作用の検討—骨軟部腫瘍に対する治療経験から—. 癌と化学療法 13: 1857-1861 1986.
- 12) 林 英紀, 横山裕志, 他: cis-platin の副作用の検討. 中部整災誌 28: 665-667 1984.
- 13) Steven, E.V., Learner, H., et al.: Mitomycin-C, Methotrexate, Bleomycin and Cis-diamminedichloroplatinum II in the chemotherapy of advanced squamous cancer of the head and neck. Cancer 50: 6-9 1982.
- 14) 青木延雄, 編: 臨床検査 MOOK 9 出血の検査 第1例. 金原出版, 東京, 1984, 58-65頁.
- 15) 芝田洋一: 血小板抗体測定法. 日本臨床 35: 4142-4145 1977.
- 16) 安永幸二郎: 特発性血小板減少性紫斑病. 総合臨床 30: 1719-1723 1981.
- 17) 前川 正: 出血傾向—止血剤・血管強化剤・副腎皮質ステロイド剤を中心に. 治療 54: 456-462 1972.
- 18) 榎木康弘: 供血者アフェレーシスによる術中大量血小板輸注の効果と同種抗血小板体の産生についての検討. 麻酔 35: 4146-4154 1977.
- 19) 下山正徳, 湊 啓二, 他: 抗白血球抗体, 血小板抗体の発現とその成分輸血の輸注効果に及ぼす影響. 日本臨床 35: 4146-4154 1977.
- 20) Imbach, P., Barandun, S., et al.: High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. Helv paediat Acta 46: 81-86 1981.
- 21) 品田章二, 青木定夫, 他: ITP 発症の免疫学的機序. 免疫と疾患 6: 251-256 1981.
- 22) Kurata, Y., Tsubakio T., et al.: High-dose gammaglobulin therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Acta Haemat 69: 391-397 1983.
- 23) 伊車俊夫, 中井真通, 他: 静注用 γ -globulin 製剤 (ヴェノグロブリン-I) の投与が著効を示した特発性血小板減少性紫斑病の1例. Medical Postgraduates 24: 406, 1986.
- 24) 内田 治, 安永幸二郎, 他: 特発性血小板減少性紫斑病に対するヴェノグロブリン-I 療法の評価—多施設における治療成績の解析と総括—. 内科宝函 30: 89-113 1986.
- 25) 増崎英明, 山口敦巳, 他: 特発性血小板減少性紫斑病を合併した妊娠の一例—同一症例における副腎皮質ステロイド療法及び免疫グロブリン大量療法の比較—. Medical Postgraduates 25: 67-73 1987.
- 26) 富山佳昭, 松原謙二, 他: γ -globulin 大量療法により安全に分娩を行い得た特発性血小板減少性紫斑病の一例. Medical Postgraduates 25: 67-73 1986.
- 27) 鈴木 彰, 伊藤 孝, 他: 非修飾静注用 γ -globulin 大量療法後に根治術をなし得た ITP 合併乳癌の1例. ヴェノグロブリン-ITP 医学文献集—臨床編2 (特発性血小板減少性紫斑病)—. 医学書房, 大阪, 1985, 208-211頁.
- 28) 森 悦秀, 森下正明, 他: 慢性 ITP 患者に非修飾免疫グロブリンを大量投与して抜歯した2例. 日口外誌 30: 1944-1951 1984.
- 29) 渡辺郁馬, 小林朗男, 他: 特発性血小板減少性紫斑病患者に発生した上顎エナメル上皮腫の1例 (抄) 第13回日本口腔外科学会近畿地方会. 1986年12月, 京都.
- 30) 大槻芳朗, 岩田守弘, 他: ITP を合併した妊婦管理— γ -グロブリン大量療法— Medical Postgraduates 24: 620-622 1986.