口底癌の手術後に認められた二次性血小板増多症の1例

河原 健 司・本間 義 郎・河 合 良 明
水 谷 成 孝・水 沼 秀 之・久保田英朗

A case of secondary thrombocytosis occurring postoperatively in a patient with carcinoma of the floor of the mouth

Kenji KAWAHARA・Yoshiro HONMA・Yoshiaki KAWAI
Naritaka MIZUTANI・Hideyuki MIZUNUMA・Eiro KUBOTA

Abstract: A case of severe thrombocytosis that occurred postoperatively in a 65-year-old man with carcinoma of the floor of the mouth is reported. The platelet count started to increase 7 days after operation, and it reached a peak ($100.7 \times 10^4 \mu\text{l}$) on the 15th postoperative day. The patient suffered from mild liver dysfunction with slight increases in hepatic enzymes (GOT: 64 IU, GPT: 43 IU and γ -GTP: 398 IU) just before the onset of thrombocytosis. Only platelets, and not other blood cell counts, were affected. The interleukin-6 (IL-6) levels in the frozen stored sera of the patient were examined retrospectively. An overt rise and fall of the serum IL-6 level, with a peak value of 135 pg/ml (normal: < 5 pg/ml), were observed before the increase in the platelet count. Thus, the possible involvement of thrombopoietic factors such as IL-6 was considered in the pathogenesis of the present cause of thrombocytosis.

Key words: secondary thrombocytosis (二次性血小板増多症), interleukin-6 (インターロイキン6), carcinoma of the floor of the mouth (口底癌)

緒 言

近年、二次性血小板増多症においてサイトカインの1種であるIL-6の増加が認められるとの報告がある¹⁾。今回われわれは、口底癌の手術後に、血清IL-6値の上昇を伴う高度な血小板増多を認めた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：65歳、男性。
初 診：1997年4月 〇〇。
主 訴：左顎下部の腫脹と疼痛。
家族歴：特記事項はない。

神奈川歯科大学口腔外科学第二講座
(主任：久保田英朗教授)

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kanagawa Dental College (Chief: Prof. Eiro Kubota)

受付日：平成10年6月26日

既往歴：約10年前に胃潰瘍にて投薬加療の経験がある。

現病歴：約半年前に顎下部の腫脹に気が付くも疼痛がないために放置していた。2か月前より同部に疼痛が出現し、腫脹も増大してきたために、某歯科を受診、精査のため当科に紹介され来院した。

現 症：

全身所見：体格、栄養状態は中等度で、その他、特記すべき異常は認められなかった。

リンパ節所見：左顎下部に55×35mm大の固着性リンパ節、右顎下部とオトガイ下部にも腫大したリンパ節を触知した。

口腔内所見：左側口底部に28×13mmの硬結を伴う潰瘍を認めた(写真1)。

画像所見：CT、MRI所見では、左口底部を占拠する腫瘍は正中を越えており、一部では下顎骨、皮下への浸潤も疑われた。また、左右顎下リンパ節、オトガイ下リンパ節に転移を疑わせる腫大が認められた(写真2)。

写真1 初診時口腔内写真(ミラー使用)
口底部に潰瘍を認める。

写真2

A: CT 写真 病変とリンパ節の腫大を示す。

B: MRI 写真 矢印は正中を越えた病変範囲を示す。

胸部単純X線所見では、特に異常は認められなかった。⁶⁷Gaによる腫瘍シンチグラム所見では下顎正中部に集積増強がみられたが、明らかな他臓器への遠隔転移を示す集積は認められなかった。

臨床検査所見: CPKが68 IU/ℓ, SCC抗原値が3.3 ng/mlを示した以外は、血液一般、血清生化学的検査、尿検査値に異常を認めなかった。

臨床診断: 口底悪性腫瘍の疑い。(T2N2cM0)

処置および経過: 1997年4月、口底の潰瘍部より生検を施行し、中等度分化中等度異型の扁平上皮癌の診断を得た。術前治療としてペプロマイシン22.5mgの筋注(2.5mg/日、隔日で9日間)とリニアック26Gy

図1 血小板数上昇とIL-6、肝機能の関係

の放射線照射を行い、6月、GOS全身麻酔下に左全頸部郭清、右肩甲骨舌筋上郭清、下顎骨区域切除を含む口底腫瘍の切除、大胸筋皮弁とチタンプレートによる即時再建術を行った。術中の輸血量は1200mlであった。術中の迅速病理診断では、切除断端に腫瘍の残存は見られなかった。術後の経過は順調で局所の感染等の異常所見は認められなかった。しかし、術後、肝機能障害がみられ、第7日目にはGOT 64 IU/ℓ, GPT 43 IU/ℓ, γ-GTP 398 IU/ℓと上昇を示した。この頃より血小板数が増加し、第15日目には $100.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と高値を示した。なお、他の血球成分には特に異常は認められなかった。初診時から採血時に凍結保存しておいた患者血清のIL-6値を測定したところ、肝障害、血小板数の増加に先立って、IL-6値の増加が認められ、ピーク時135pg/mlと高値を示した。本学内科に対診し、肝障害に対しては強力ネオミノファーゲンシー[®]40ml/日の静注を約2週間、血小板増多に対しては血栓予防の目的でアスピリン500mg/日を5日間投与された。約1か月後には血小板数は正常値に回復した(図1)。術後4か月半後の現在、腫瘍の再発はなく、血液、血清生化学所見に特に異常は認められない。

考 察

血小板増多症は原発性(本態性)と二次性(反応性)に分類される。原発性では、 $100 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上の血小板増多が恒常的にみられ、血小板の形態、機能も異常を示し、血栓形成や出血が認められる。また、その80%以上に脾腫が、90%以上に白血球増多がみられる。一

方、二次性（反応性）では血小板増多が一過性で、通常 $100 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以下、血小板の形態、機能も正常であり、血栓、出血および脾腫はみられず、白血球増多も認められないと報告されている²⁾。

本症例の血小板増多は、他の血球成分の変動を伴わず、また短期間（約2週間）で正常化したことなどから、二次性と考えられた。二次性血小板増多症の原因となる基礎疾患には、①慢性炎症性疾患、②慢性感染症、③鉄欠乏性貧血、④溶血性貧血、⑤悪性腫瘍などがあり、さらに⑥手術、⑦薬物、⑧運動等によっても血小板増多症を起こすことが報告されている³⁾。肺癌、大腸癌などの悪性腫瘍では³⁾、軽度ないし中等度の血小板増多（ $40 \sim 70 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ）が大部分で、本例のような $100 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上の高度増多例はきわめて少ないとされている⁴⁾。

血小板増多の機序としては、血液幹細胞および巨核球の増殖に基づく血小板産生の亢進、辺縁プール（特に脾臓）から流血中への血小板の流入などが考えられている³⁾。巨核球の分化には Meg-CSF（巨核球コロニー刺激因子）と Meg-POT（巨核球増幅因子）が関与しており、巨核球分化の初期段階では IL-3 や GM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）等も関与することが報告されている⁵⁾。巨核球成熟段階は Meg-POT 以外に、IL-6、IL-11、LIF、OSM（オンコスタチン M）、EPO（エリスロポエチン）などの因子も関与することが報告されている⁵⁾。最近の研究^{5, 6)}で、IL-6 は Meg-POT 誘導活性を有することが明らかにされ、またヒト巨核球は IL-6 を自ら産生し、かつ IL-6 の受容体も有していることがわかり、巨核球の増殖分化には IL-6 による自己分泌機構が存在する可能性が示唆されている^{5, 6)}。Tefferi⁷⁾らは、20例の原発性血小板増多症と64例の二次性血小板増多症について検討し二次性の81%に IL-6 あるいは CRP 値が有意に高値を示したことから、二次性血小板増多症の鑑別に IL-6 値が有用であることを強調している。凍結保存血清中の IL-6 値を再検討したところ、血小板増多に先立ち IL-6 産生の増加が認められた。これは、IL-6 が巨核球の分化と増殖に関与し、巨核球の産生増加が二次的に血小板増多を引き起こしたものと推測される。本症例の IL-6 がいかなる細胞に由来するのかは不明であるが、手術前に血小板増多を認めておらず、腫瘍細胞が産生するサイトカインが血小板増多をもたらしたとは考えにくい。

慢性肝炎患者では、血清 IL-6 値が健常人と比較して有意に増加しているという報告^{8, 9)}がある。また、TPO（トロンボポエチン）は主に肝臓で産生され¹⁰⁾、巨核球、血小板産生を特異的に促進するといわれている¹¹⁾。本症例では、術後の炎症に基づく IL-6 産生上昇も否定できないが、肝トランスアミラーゼ値の上昇がみられたことから、肝由来の血小板増多因子が関与

したことも否定できない。二次性血小板増多症の治療としては、一般に基礎疾患の治療が優先し、血小板増多に対しては特に処置を必要としない場合が多い。しかし、高度の血小板増多症では血栓予防のためアスピリンなどの抗血小板薬を投与した報告もある³⁾。本症例では、出血傾向もなく、約1か月後には、血小板数は正常値に回復した。

結 語

1. 65歳男性の口底癌の手術後に高度な二次性血小板増多をきたした1例を経験した。

2. 発症原因を血清 IL-6 値の推移から考察した。

謝辞

本論文を終えるにあたり、本例の診断、治療に御助言を頂きました本学内科学教室、常松 令講師に心より感謝申し上げます。

引 用 文 献

- 1) 井上靖之, 鈴木憲史: 血小板数増加を示し血清インターロイキン 6 (IL-6) 高値を呈した褐色細胞腫の1例. 日常診察と血液 3: 864-868 1993.
- 2) Bithell, T.C.: Thrombocytosis. Bithell, T.C., Lee, G.R.: Wintrobe's Clinical Hematology. 9th ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p1390-1396.
- 3) 木村昭郎, 蔵本 淳: 反応性血小板増加症. 三輪史朗, 青木延雄, 他: 血液病学. 第二版, 文光堂, 東京, 1995, 1228-1231頁.
- 4) 山本宏司, 太田貴文: 血小板増多を伴ったアミラーゼ産生肺癌の1例. 癌の臨床 38: 1487-1491 1992.
- 5) 寺村正尚: 巨核球・血小板産生の過程と産生調節. 最新医学 52: 150-156 1997.
- 6) 石橋敏幸: 血小板増加作用を有するサイトカインの臨床応用. 医学のあゆみ 174: 703-706 1995.
- 7) Tefferi, A., Ho, T.C., et al.: Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. Am J Med 97: 374-378 1994.
- 8) Tilg, H., Wilmer, A., et al.: Serum levels of cytokines in chronic liver disease. Gastroenterology 103: 264-267 1992.
- 9) 波田寿一, 中西憲司: 肝組織培養上清中の BSF-2/IL-6 の検討. 肝臓 30: 706-707 1989.
- 10) Shimada, Y., Kato, T., et al.: Production of thrombopoietin (TPO) by rat hepatocytes and hepatoma cell lines. Exp Hematol 23: 1388-1396 1995.
- 11) Kaushansky, K.: Thrombopoietin; the primary regulator of platelet production. Blood 86: 419-432 1995.