特集・ITP

ITP と 摘 脾*

井 口 潔** 小 川 勇一郎**

Key words : ITP, splenectomy, adrenocortical hormones.

はじめに

1916年, Kaznelson⁹⁾ によって ITP に対する摘脾が施行されて以来, 摘脾は本症に対する唯一の有効な治療法として, 一般に広く行われるようになった. しかし 1950 年ステロイドが導入され, さらに本症の病態が免疫学的機序で説明されるようになった今日では, まず副腎皮質ホルモンや ACTH 投与による内科治療を一定期間行い, その効果が得られないもの, ステロイドの長期連用を要するものや副作用の発現するもの等に対して, 摘脾を考慮するのが一般的傾向となっている.

しかしながら, ステロイドによる治療効果は, 一般に遭遇することの多い慢性型の場合, 摘脾の効果程の安定した成績は得られていないのが実情であるので, 内科治療から摘脾に踏みきる時期の判断が問題であろう. 一方, 摘脾の有効率は約 80% と報告されており, 現在においても最も信頼すべき治療法といえるが, 20% の無効例をどのようにして術前に鑑別するかは, 未解決の問題点として残されている.

従って本稿では, まずわれわれの ITP に対する摘脾の成績を, 内科治療の成績と対比して検討を行い, その結果を中心として, 本症に対する摘脾をめぐる諸問題について, 文献的考察を加えてみたい.

I. 教室症例の成績

表 1 ITP の治療成績

	摘 脾 (33例)	内 科 治 療 副腎皮質ホル モン (17例)
手 術 死 亡 率	3.0%	—
遠 隔 死 亡 率	16.0%	17.7%
生 存 率	80.8%	82.3%
退院時症状改善率	100 %	72.7%
遠隔時健康状態		
健 康	84.0%	14.3%
再 発・加 療	16.0%	75.7%
副 作 用 発 現 率	—	36.3%

九大第二外科において, 1946 年から 1970 年までの 25 年間に, 摘脾の施行された ITP 症例は 33 例で, 性別は男性 9 例, 女性 24 例, 摘脾時年齢は 5~54 歳で, 15 歳未満小児例 5 例, 15 歳以上成人例 28 例であり, 全例が慢性型と考えられる症例であった. なお, 症例の大多数は, 九大内科において ITP の診断が下され, 当科に摘脾の目的で転科したものである. これら症例の摘脾前後および遠隔時における症状と検査成績を検索し, 併せて内科治療例の予後との比較検討を行った. 耐術者の経過追跡期間は, 最長 23 年 1 カ月, 最短 9 カ月, 平均 7 年 7 カ月である.

摘脾施行 33 例の手術成績は, 手術死亡 1 例 (3%), 遠隔死亡 5 例 (15%), 生存 27 例 (82%) であった. 生存例の健康状態は, 健康のもの 23 例 (85%), 通院加療を要するもの 4 例

* ITP and splenectomy.

** 九州大学医学部第二外科, Kiyoshi INOKUCHI and Yuichiro OGAWA : The 2nd Department of Surgery, Kyushu University School of Medicine, Fukuoka, Japan.

表 2 摘脾による自覚症状の改善 (ITP)

自 覚 症 状		摘 脾 前	遠 隔 時
出 血 症 状	紫 斑	31	8
	鼻 出 血	24	3
	歯 齦 出 血	22	2
	血尿・性器出血	8	1
		33 (100%)	4 (18.2%)
貧 血 症 状	心 悸 亢 進	6	1
	め ま い	11	1
	全 身 倦 怠	17	1
	食 思 不 振	8	1
		17 (51.5%)	1 (4.5%)
総 例 数		33	22

(15%)で、入院加療を要するものは皆無であった(表1)。摘脾により、紫斑、鼻出血、歯根出血、血尿、性器出血等の出血症状は、退院時には全例に改善がみられたが、遠隔時には4例(18%)に再発した。心悸亢進、めまい等の貧血症状の再発は1例(4.5%)であった(表2)。

摘脾による血液像の変化は、表3に示す通りである。血小板数は、術前平均5.5万で、3万以下の著減例が36%、3~10万の症例が42%に認められたが、内科治療の効果により10万以上の症例も約20%存在した。術後1カ月の検査では平均18万に増加して、10万以上の症例が76%を占め、3万以下にどまるものは1例のみであった。遠隔時においては、平均血小板数は16万で、10万以上の症例が70%を占め、3万以下の著減例は皆無であった。赤血球、白血球、血色素も、大部分の症例において摘脾により正常化が認められた。

その他、骨髓の巨核球成熟障害、血小板産生低下の所見は、術後70%の症例で正常化され、30%の症例で改善がみられた。また出血時間は、術前半数の症例に延長が認められたが、術後2例を除き正常範囲に復し、遠隔時までよく保たれていた。

一方、内科治療に終始した17例では、死亡率17.7%であり、副腎皮質ホルモンによる効果は、治療期間中は72%に認められた。しかし、投与を中止した遠隔時調査では75%に再発がみられ、また治療期間中にステロイドの副作用が36%に確認された(表1)。

表 3 摘脾による血液像の変動 (ITP)

	術 前	術 後	遠 隔 時
血 色 素 (%)	69.6 (16.5~100)	75.2 (27.0~100)	80.3 (70.0~92.0)
赤 血 球 ($\times 10^4$)	382 (52~518)	398 (105~535)	443 (306~555)
白 血 球	7,400 (2,400~16,000)	8,600 (3,600~15,400)	7,500 (3,400~10,200)
血 小 板 ($\times 10^4$)	5.5 (0.02~11.8)	18.0 (0.4~45.8)	16.0 (9.4~27.7)

ここで、副腎皮質ホルモンの効果と摘脾の効果との関係を見ると、図1つ示すように、副腎皮質ホルモンが有効であったものも、無効であったものも、その後摘脾を行った場合は、遠隔時の有効率は約80%と両者同じであった。一方、副腎皮質ホルモンが一応有効であっても、その後内科治療に終始したものでは、有効率はわずかに14%で、大部分は再発を起こしていた。副腎皮質ホルモンが無効であって内科治療を続けたものは、66%が遠隔時に死亡、残りも不変または再発であった。

II. 内科治療の成績と摘脾の時期

ステロイド治療による ITP の完全寛解の頻度は、報告者により相違があり、Block ら²⁾ は約50%、Sandusky ら¹⁴⁾ は60%、Scharfman ら¹⁵⁾ は53.7%と比較的良好な成績を報告しているが、Doan ら⁹⁾ は59例中9例(15.2%)にすぎなかったとしている。

小児例では急性型が多いため、自然寛解の傾向が強く、ステロイドがよく奏効するといわれており、摘脾を要するものは25%前後とされているので¹⁶⁾¹⁷⁾、内科治療成績には症例の年齢構成が関与しているものと考えられる。Scharfman ら¹⁵⁾ の症例では、15歳未満の小児例が41例中21例を占めていることが、ステロイドによる完全寛解例の多い一因と推定される。

われわれの検索では、慢性型に対するステロイド治療の効果は、ステロイド投与期間中には72%に認められたが、投与中止後の寛解率は14%にすぎず、Doan ら⁹⁾ の成績とほぼ一致して

図 1 副腎皮質ホルモン投与の効果と予後。

いる。従って、Doan ら⁵⁾は、ステロイド治療は、小児の症例、手術が禁忌となるような合併症を有する症例、および摘脾が無効であった症例に限定すべきであると結論しているが、われわれの成績からみても、慢性型においては、内科治療による完全寛解はあまり期待し難いので、ステロイドに対する反応を出来るだけ短期間に見きわめ、反応の得られない症例には積極的に摘脾を考慮すべきであろう。

内科治療から摘脾に踏みきる時期の判断については、6カ月を経過してもなおステロイド使用を必要とするものには、摘脾を考慮するとする見解⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾²⁰⁾が多い。われわれの検討では、ステロイド投与期間3カ月以上、総投与量がDexamethasoneで180 mg以上では副作用が発現するので、それ以下の使用にとどめ、効果の得られないものや再発症例に対しては、摘脾を考慮すべきものと考える。

III. 摘脾の効果

本症に対する摘脾の効果は、92~61%と報告されている。即ち、Ries ら¹³⁾は92% (25例中23例)、Block ら²⁾は89% (67例中60例)、Doan ら⁵⁾は85% (228例中193例)、高橋ら¹⁹⁾

は85% (13例中11例)、Sandusky ら¹⁴⁾は83% (18例中15例)、Brooks ら⁴⁾は82% (22例中18例)、砂田ら¹⁸⁾は80% (10例中8例)、Scharfman ら¹⁵⁾は61% (23例中14例)に摘脾が有効であったことを報告している。われわれの症例では、血小板数が10万以上に増加した症例は退院時76%、遠隔時70%であり、皮膚粘膜出血に対する効果は退院時100%、遠隔時84%であった。これらの成績からみて、摘脾の効果は本症の約80%に期待しうるので、ステロイド治療による寛解率60~15%に比較すれば、摘脾は十分に信頼すべき治療法といえる。

さらに、本症に対する摘脾の効果は、術前に行われたステロイド治療効果の如何にかかわらず、期待しうるものであって、Block ら²⁾はステロイドに反応した33例中30例、反応しなかった9例中9例に、摘脾の効果を認めており、Brooks ら⁴⁾もステロイドに反応した17例中15例、反応しなかった2例中2例に摘脾の効果を認めている。われわれの検討でも、ステロイドが有効であったものも、無効であったものも、摘脾後の遠隔時の有効率は約80%と同様であった。

しかしながら、この統計以後の最近の症例で

表 4 ^{51}Cr 標識血小板の脾：肝集積比と摘脾の効果 (ITP)

No.	症 例	^{51}Cr -血 小 板 脾/肝 集積比	血 小 板 数			摘脾の効果
			術 前	術後最高値	退 院 時	
1	Y. M. 24 ♀	3.0	0.25×10^4	25.3×10^4	1.5×10^4	不 良
2	T. K. 44 ♀	2.2	0.7×10^4	16.2×10^4	3.6×10^4	不 良
3	U. Y. 22 ♂	2.8	5.0×10^4	49.5×10^4	20.3×10^4	良 好
4	Y. H. 38 ♂	1.5	1.5×10^4	11.0×10^4	3.5×10^4	不 良
5	S. T. 12 ♂	2.2	0.8×10^4	21.5×10^4	1.5×10^4	不 良

は、摘脾の効果が以前より悪くなってきた感じを受ける(表4)。最近では強力なステロイド治療に加えて、イムランその他の免疫抑制剤も使用されるようになったことが、摘脾の効果減少に関係していることも推定されるので、この点については今後もさらに検討を行う必要があるものと考えている。

IV. 摘脾における留意事項

摘脾の術前処置として、術中出血の危険をさけるために、術前2～3日間ステロイドを増量して、血小板数を5万以上に増加させることが推奨されている²⁾¹¹⁾。ステロイドに反応する症例では望ましい処置であろうが、われわれの経験では、血小板数5万以下の症例であっても、出血による合併症をみることなく、手術を施行しえている。摘脾に反応する症例では、術直後より血小板が増加しはじめるので、ステロイド投与量を暫減して2～3週間で投与を中止し、そのまま寛解に移行しうる。

術前に長期間にわたる大量のステロイドが投与されている症例では、副腎機能を精査して、術後急性副腎不全の発生に留意する必要がある。

術中に注意すべきことは、副脾を取り残さないように摘出することである。摘脾に反応した症例が遠隔時に再発した場合には、副脾が残存することが多いといわれており、Evans ら⁶⁾によれば、18再発例中13例に副脾が残存し、再開腹により副脾を摘出した9例中8例に効果が認められている。Block ら²⁾は、摘脾の際、67例中13例(20%)に副脾を発見して同時に摘出しており、これが良好な予後の得られた原因の

一つと考えている。副脾は脾門部に存在することが多いが、脾尾、胃脾靱帯、胃結腸靱帯や、まれには左腎、睾丸にも存在するといわれ¹⁸⁾、発見は必ずしも容易ではない。Brooks ら⁴⁾は、摘脾後再発を来した1例において、 ^{51}Cr 標識血小板を注射してその分布を体表面計測した結果、左胸部下方に強い活性集積を認めたので、再手術を行い、107gの副脾を摘出して良好な血小板数の上昇を得たことを報告し、再発例には副脾の摘出を考慮すべきであると述べている。

V. 摘脾の安全性

本症に対する摘脾の手術死亡は、われわれの症例では33例中1例(3%)のみであり、Doan ら⁵⁾の報告でも228例中1.4%の手術死亡率にすぎず、摘脾は安全な手術と評価しうる。また、摘脾の術後合併症として、Lupus erythematosus の顕性化、重症感染症の発生等の危惧が持たれたこともあるが、現在では否定的な報告が多い²⁾⁵⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。われわれの摘脾症例においても、特記すべき合併症を認めていない。

一方、ステロイド治療では、満月様顔貌、痤瘡、骨粗鬆症、高血糖、感染、結核の活動化、消化性潰瘍、等の副作用が発現することはよく知られており、われわれの検索では、ステロイド治療例の36%に副作用の発現がみられた。従って、摘脾による合併症よりは、ステロイド長期連用による副作用の方を、むしろ問題にするべきであろう。

VI. 摘脾の効果を予測する手段

すでに述べたように、摘脾は現在においても

図 2 ^{51}Cr 標識血小板の脾肝集積曲線
上: 症例 3. (22, ♂), 脾: 肝集積比 2.8, 摘脾の効果: 良好. 下: 症例 2. (44, ♀), 脾: 肝集積比 2.2, 摘脾の効果: 不良.

最も信頼しうる ITP の治療法であり, その効果は約 80% の症例に期待できるが, 摘脾の適応を考える場合, 20% の無効例を手術前に鑑別することができない点に問題が残されている. 副腎皮質ホルモンの効果の有無は, さきに述べたように, 摘脾の効果と無関係であるので, 摘脾の有効性を予測する指標とはならない. 血清中に血小板凝集素が証明される例では, 証明されない例よりも摘脾の有効率が高いとする報告⁷⁾もあるが, 摘脾の効果とは無関係とするもの¹⁵⁾もあり, 十分な評価はなされていない.

このような状況において, ^{51}Cr 標識血小板の臓器分布と摘脾の効果を検討した Najean ら¹²⁾の報告は注目すべきものである. 即ち, Najean ら¹²⁾は, ^{51}Cr 標識血小板を患者に注射して, 体表面計測により脾と肝のとりこみの割合をみると, ITP 288 例中, 脾優位例 60.8%, 肝脾同程

度例 24.6%, 肝優位例 14.6% であったが, さらに摘脾例 113 例について, 術後の血小板数との関係をみると, 術後 5~10 日目の平均血小板数は, 脾優位例では 82 万, 肝脾同程度例では 42.5 万, 肝優位例では 16.5 万と, 良好な相関を認めた. また術後 3~6 カ月目の血液検査でも, 血小板数 20 万以上の症例は, 脾優位例では 71%, 肝脾同程度例では 38%, 肝優位例では 10% であるのに対し, 血小板数 8 万以下の症例は, それぞれ, 8%, 19%, 70% であり, このような相関性を, 術後 1 年目の検索においても認めている. これらの成績から, Najean ら¹²⁾はこの方法は摘脾の適応を決める上に有用であり, 肝優位例には脾摘を控えるべきだとしている.

その他, Ries ら¹³⁾, Brooks ら⁴⁾も, 脾優位例では全例に摘脾の効果が良好であったことを報告しており, わが国では, 蔵本ら¹⁰⁾が自験例の成績から, 脾優位例に限って摘脾の適応とすることが合理的であると述べている.

一方, Aster ら¹¹⁾の検索では, 血小板数 5,000 以上の ITP 症例では, 脾が血小板破壊の主要な場となり, 標識血小板の脾: 肝集積比は平均 9.0 と高いが, 血小板数 2,500 以下の場合には肝の血小板破壊が亢進して, 脾: 肝集積比は平均 1.2 と低いことから, 標識血小板が脾に集中するか否かは, 検索の時点における疾患の重症度を表わしているにすぎず, 摘脾の適応を決める手段とはならないと述べている. また, Branehög ら³⁾も, ステロイド治療により血小板数が増加すると, 血小板寿命の延長とともに, 肝での血小板とりこみが減少し, 脾: 肝集積比が増加することから, 脾: 肝集積比が低いことは, 摘脾の効果が悪いことを示唆するわけではなく, 単に疾患が重症であることを示すにすぎないとしている. しかしながら, Najean ら¹²⁾の見解に対するこれらの批判は, いずれも具体的な摘脾の成績との対比に基づく反論ではない.

摘脾の効果を予測する方法が確立されていない現在, この方法はさらに追試, 検討を加えられるべきものと考え, われわれも, 内科治療が奏効しないため摘脾の目的で入院した ITP 5 例

について、体表面計測による ^{51}Cr 標識血小板の脾肝分布測定を行った(表4, 図2)。脾:肝集積比の算出法は報告者により相違があるが、われわれは単純に脾表面皮膚で計測されたcpmを、肝表面皮膚で計測されたcpmで除した値を脾:肝集積比とした。 ^{51}Cr 標識血小板注射後24時間の脾:肝集積比は、1.5~3.0でいずれも比較的低値であり、この中摘脾が有効であったものは集積比が2.8の1例のみで、他の4例は摘脾後一時的血小板上昇が認められたが、退院時には3万以下に減少した。この結果では、摘脾の適応をきめる境界線はおおよそ集積比3.0附近と思われるが、今後症例を重ねて結論を得たいと考えている。

ま と め

ITPにおける血小板破壊、寿命短縮の場は主として脾であるので、これを除去する摘脾は約80%の症例に有効であり、手術による危険性や合併症については、現在では殆ど問題はない。一方、本症に対する副腎皮質ホルモンの効果は、急性型では良好とされるが、慢性型については一時的であることが多く、永続的寛解の得られる症例は少いので、ステロイド治療による経過観察は3か月程度にとどめ、無効例や再発例には積極的に摘脾を考慮すべきである。ただ、摘脾の適応を考える場合問題となるのは、摘脾の有効率は高くても、個々の症例について摘脾がはたして奏効するか否かを術前に予測できないことである。 ^{51}Cr 標識血小板の脾肝分布を体表面計測により測定する方法は、この点を解決する手段として期待しうるものと考えられ、われわれもこの方法による摘脾の適応基準を検討中である。今後この方法により摘脾の適応がきめられるようになれば、摘脾の成績を100%に近ずけることも不可能ではないであろう。

文 献

- 1) Aster, R. H. and Keene, W. R.: Sites of platelet destruction in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Brit. J. Haemat.*, **16**; 61, 1969.

- 2) Block, G. E., et al.: Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch. Surg.*, **92**; 484, 1966.
- 3) Branehög, I. and Weinfeld, A.: Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) before and during treatment with corticosteroids. *Scand. J. Haemat.*, **12**; 69, 1974.
- 4) Brooks, P. L., et al.: Splenectomy in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Brit. J. Surg.*, **56**; 861, 1969.
- 5) Doan, C. A., et al.: Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. *Ann. Intern. Med.*, **53**; 861, 1960.
- 6) Evans, T. S., et al.: Recurrent hypersplenism due to accessory spleen. *Acta Haemat.*, **10**; 350, 1953.
- 7) Harrington, W. J., et al.: Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.*, **38**; 433, 1953.
- 8) 長谷川弥人: ITP (特発性血小板減少性紫斑病) の診断と治療. 治療, **55**; 1853, 1973.
- 9) Kaznelson, P.: Verschwinden der haemorrhagischen Diathese bei einem Falle von "essentieller Thrombopenie" (Fank) nach Milzexstirpation. *Splenogene thrombolytische Purpura*. *Wien. Klin. Wschr.* **29**; 1451, 1916.
- 10) 蔵本 淳, 内野治人: ITP (特発性血小板減少性紫斑病) の診断と治療. 治療, **55**; 1857, 1973.
- 11) 永井清保, 垣下栄三: ITP (特発性血小板減少性紫斑病) の診断と治療. 治療, **55**; 1885, 1973.
- 12) Najean, Y., et al.: The platelet destruction site in thrombocytopenic purpuras. *Brit. J. Haemat.*, **13**; 409, 1967.
- 13) Ries, C. A. and Price, D. C.: [^{51}Cr] platelet kinetics in thrombocytopenia. Correlation between splenic sequestration of platelets and response to splenectomy. *Ann. Intern. Med.*, **80**; 702, 1974.
- 14) Sandusky, W. R., et al.: Splenectomy: Indications and results in hematologic disorders. *Ann. Surg.*, **159**; 695, 1964.
- 15) Scharfman, W. B., et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura. An evaluation of the

- patterns of response to various therapies. J.A.M.A., **172**; 1875, 1960.
- 16) Schulman, I. S.: Management of idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatrics, **33**; 979, 1964.
- 17) Smith, C. H.: Indication for splenectomy in the pediatric patient. Amer. J. Surg., **107**; 523, 1964.
- 18) 砂田輝武, 他: 外科的血液不全症に対する摘脾の効果. 外科治療, **21**; 261, 1969.
- 19) 高橋雅俊, 他: 特発性血小板減少性紫斑病に対する脾臓剝出術の効果. 診断と治療, **56**; 521, 1968.
- 20) 安永幸二郎: 血小板減少性紫斑病. 治療, **55**; 1781, 1973.

「血液と脈管」バックナンバー

1 巻	1 号	出 血 (品切れ)	4 巻	1 号	悪 性 高 血 圧 (700円)
	2 号	Consumption		2 号	血 管 奇 形 (700円)
		Coagulopathy (600円)		3 号	移 植 (700円)
	3 号	血 管 炎 (600円)		4 号	外 傷 (700円)
	4 号	血 栓 症 (品切れ)		5 号	クモ膜下出血 (700円)
	5 号	血 小 板 (600円)		6 号	肺血管病変を
めぐる諸問題 (700円)
	6 号	糖 尿 病と血管病変 (600円)		7 号	再生不良性貧血 (700円)
	7 号	動 脈 瘤 (600円)		8 号	Primary myocardial
disease (700円)
	8 号	造 血 の 調 節 (600円)		9 号	脈管造影
「手技と合併症」 (700円)
	9 号	貧血の病態生理 (品切れ)		10 号	尿 毒 症 (品切れ)
	10 号	リンパ管 (品切れ)		11 号	白血病の問題点 (品切れ)
2 巻	1 号	抗凝血薬療法 (600円)		12 号	慢性硬膜下血腫 (980円)
	2 号	白 血 病 (600円)	5 巻	1 号	冠血行障害の治療 (980円)
	3 号	妊 娠 (700円)		2 号	ホジキン病 (980円)
	4 号	溶 血 (700円)		3 号	不 整 脈 (980円)
	5 号	冠 循 環 (700円)		4 号	血管透過性とショック (980円)
	6 号	門 脈 高 圧 症 (700円)		5 号	急 性 腎 不 全 (980円)
	7 号	免 疫 血 液 (700円)		6 号	脳 浮 腫 (980円)
	8 号	腎 性 貧 血 (700円)		7 号	Sudden Death (980円)
	9 号	シ ョ ッ ク (700円)		8 号	薬物による血液障害 (980円)
	10 号	脳 循 環 (品切れ)		9 号	S L E (1,960円)
	11 号	巨赤芽球性貧血 (700円)		10 号	P T T (980円)
	12 号	動 脈 硬 化 (700円)		11 号	髄 液 (980円)
3 巻	1 号	膠 原 病 (700円)		12 号	腎 血 行 不 全 (980円)
	2 号	血友病とその周辺 (700円)	6 巻	1 号	多 血 症 (980円)
	3 号	脾 腫 (700円)		2 号	血管透過の解析 (980円)
	4 号	輸 血 (700円)		3 号	肝胆脾の凝固異常 (980円)
	5 号	血 管 内 皮 (700円)		4 号	心 不 全 (980円)
	6 号	悪性リンパ腫 (700円)		5 号	脳出血の治療 (980円)
	7 号	輸 液 (700円)		6 号	血液検査の精度管理 (980円)
	8 号	自 働 調 節 (700円)		7 号	眼 底 出 血 (980円)
	9 号	脈波の臨床 (700円)		8 号	腎 性 高 血 圧 (980円)
	10 号	アミロイドーシス (700円)			
	11 号	手術と出血・血栓 (700円)			
	12 号	F D P (700円)			