症 例

特発性血小板減少性紫斑病および 骨髓線維症の脾摘経験

和歌山県立医科大学消化器外科（主任：勝見正治教授）

金 秀 男 勝 見 正 治 田 伏 克 博
河 野 裕 利 野 口 博 志 青 山 修
小 林 康 人 川 嶋 寛 昭

EXPERIENCE WITH SPLENECTOMY IN IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND AGNOGENIC MYELOID METAPLASIA

Hideo KIM, Masaharu KATSUMI, Katsuyoshi TABUSE
Hirotoshi KOHNO, Hiroshi NOGUCHI, Osamu AOYAMA
Yasuhito KOBAYASHI and Noriaki KAWASHIMA

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
(Director: Prof. Masaharu Katsumi)

1972年4月から1982年3月までの10年間に当教室で経験した慢性型ITP脾摘症例は5例、骨髓線維症脾摘症例は2例（うち1例は小児例）であった。

脾摘結果を慢性型ITP症例については、1)術前術後の血小板数の変動、2)術後corticosteroids投与の有無、3)術後出血性素因の再発の有無の3点より、また、骨髓線維症症例については、1)術後脾機能亢進症の改善の有無、12)術後合併症の有無、3)脾腫による隣接臓器の圧迫症状の改善の有無の3点より検討し、これら2疾患の手術適応、手術時期および脾摘効果に影響を及ぼすと考えられる因子に関し若干の考察を加えた。

I. はじめに

慢性型特発性血小板減少性紫斑病（以下慢性型ITPと略す）の治療方針としては、ふつうまずcorticosteroidsが投与されるが、それに無反応の症例、あるいは反応してもその投与中止や減量にて再発する症例に対して脾摘が考慮される。しかしながら、手術時期や手術に対する反応をどのような方法で予期するか、またcorticosteroids無反応症例に全例手術をすべきかどうかは、未だ解決されていない¹⁾。

一方、骨髓線維症に脾摘が1つの治療手段として受け入れられるようになったのは最近で、主に脾腫による圧迫症状、および随伴する脾機能亢進症のために脾摘を行うものであるが、手術死ならびに術後合併症の頻度が高率で、その適応に注意深い症例の厳選が必要とされる²⁾。

われわれは、1972年4月から1982年3月までの10年

間に、慢性型ITPの脾摘を5例、骨髓線維症の脾摘を2例（うち1例は小児）経験し、全例に良好な脾摘結果が待られたので報告するとともに、これら2疾患の手術適応、手術時期および脾摘効果に影響を及ぼすと考えられる因子に関して若干の考察を加える。

II. 対象と方法

1972年4月から1982年3月までの10年間に当教室で脾摘を行った慢性型ITP症例は5例、骨髓線維症症例は2例であった。慢性型ITP症例の概要を表1に示した。全例女性で、年齢は26～67歳（平均36.2歳）であった。診断時全例著明な血小板数の減少（ $<5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ ）があり、まずprednisoloneが投与された。投与方法は、急性期に1～2mg/kg/day与え、臨床症状と副作用を考慮に入れ適宜減量ないし中止された。脾摘適応理由としては、prednisolone無反応例が1例（症例II）、反応したがその投与中止や減量で出血性素因が再

表 1 慢性型 ITP 脾摘症例 (5 例) の概要 (1972 年 4 月～1982 年 3 月)

症例 No.	I	II	III	IV	V
性	女	女	女	女	女
年令 (才)	26	33	26	29	67
診断時血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	4.0	3.7	4.4	2.9	2.6
主 要 症 状	紫斑 歯肉出血 性器出血	紫斑	紫斑 タール便 月経過多	紫斑 性器出血 月経過多 鼻出血	紫斑 鼻出血
脾摘適応理由	*S.H.の減量 ないし中止 で出血素因 再発	S.H.に反応 せず	S.H.の減量 ないし中止 で出血素因 再発	S.H.の減量 ないし中止 で出血素因 再発	S.H.の減量 ないし中止 で出血素因 再発
術前治療					
1) プレドニドロン	+	+	+	+	+
2) 輸血 (全血)	+	+	-	+	+
3) アザチオプリン	-	+	-	+	-
術直前血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	9.7	8.6	12.0	5.4	14.6
病 悩 期 間	7 ヶ月	4 ヶ月	1 年 2 ヶ月	3 年 4 ヶ月	10 ヶ月

* S.H. : Steroid Hormone

発したものが 4 例 (症例 I, III, IV, V) であった。病悩期間は 4 カ月～3 年 4 カ月 (平均 1 年 3 ヶ月) であった。なお、免疫抑制剤である azathioprine が、prednisolone 無反応例 (症例 II) と、病悩期間が長期に亘った例 (症例 IV) に併用された。全例術直前には出血性素因なく、血小板数は $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上で手術が施行された。また、prednisolone は術前 2 週頃より漸減投与され、術直前に投与が中止されたが、症例 V は胃癌合併例のため prednisolone 続行のまま手術を施行した。なお、血小板輸血は全経過を通じ使用されず、全血輸血が 4 例 (症例 I, II, IV, V) に使用された。次に、骨髄線維症症例の概要を表 2 に示した。症例 I は 26 歳の女性で、脾摘適応理由は、間歇的に脾機能亢進症が出現し、頻回に輸血をくり返さねばならなかったためである。脾摘は、corticosteroids および androgens により脾腫の縮小と一般検血の正常化した時期に施行された。症例 II は 4 歳 9 カ月の女児で、小児科で精査するも術前確診がつかず、巨大脾腫の破裂

の危惧にて紹介され脾摘を行った。術前著明な汎血球減少があり、術前・術中を通じて成分輸血により補正をしながら手術が施行された。病悩期間は症例 I が 3 年 5 ヶ月、症例 II が 1 年であった。

以上の症例を対象とし、慢性型 ITP 症例については、1) 術前術後の血小板数の変動、2) 術後 corticosteroids 投与の有無、3) 術後出血性素因の再発の有無の 3 点より、また骨髄線維症症例については、1) 術後脾機能亢進症の改善の有無、2) 術後合併症の有無、3) 脾腫による隣接臓器の圧迫症状の改善の有無の 3 点より脾摘結果を検討した。

III. 結 果

A. 慢性型 ITP 症例 (5 例)

手術所見、術後合併症および術後経過を表 3 に、術前術後の血小板数の変動を図 1 に示した。摘出脾重量は 90～330g (平均 165g) で、副脾が 2 例 (症例 III, IV) にみられた。術後合併症は、1 例 (症例 I) に軽い不正性器出血、1 例 (症例 IV) に短期間の微熱がみられ、

表 2 骨髓線維症脾摘症例 (2 例) の概要 (1972 年 4 月～1982 年 3 月)

症例No	I	II
性	女	女
年令(才)	26	47.5
主要症状	出血素因 肝・脾腫 発熱 全身倦怠感	巨大脾腫 肝腫 溶血発作 発熱
脾摘適応理由	脾機能亢進症	巨大脾腫の破裂の 危険
術前治療	1) Corticosteroids 2) Androgens 3) 輸血	1) 輸血 2) Corticosteroids
病歴期間	3 年 5 ヶ月	1 年
術直前 汎血球減少	—	+

1 例 (症例 V) に左横隔膜下膿瘍がみられた。術前 corticosteroids に対してよく反応した 4 例 (症例 I, III, IV, V) は、術後 corticosteroids 投与なしで、出血性素因の出現なく、また血小板数も常時 $10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上に維持され良好な脾摘結果が得られた。しかしながら、図 1 に示した如く病歴期間が長期に亘った症例 IV は術直後の血小板数が $10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 台でその回復がやや悪かった。一方、術前 corticosteroids に無反応であった 1 例 (症例 II) は、術後約 1 年 6 ヶ月の間時々点状出血があり prednisolone の間歇投与を受けたが、それ以後 7 年経過した現在まで corticosteroids 投与なしで出血性素因の再発なく、血小板数 $10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上に維持され良好な脾摘結果が得られたが、図 1 に示した如く、術直後の血小板数は $10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 台に止まり、一般に脾摘直後に見られる急激な上昇はなかった。

B. 骨髓線維症症例 (2 例)

手術所見、術後合併症および術後経過を表 4 に、術前術後の一般検血の変動を図 2 に示した。摘出脾重量は、症例 I が 300g、症例 II が 1,400g で、副脾が症例 II にみられた。症例 I は術後合併症なく、脾機能亢進症も改善され、9 年 2 ヶ月経た現在、原疾患に対する保存的療法にて順調に経過中である。症例 II も術後合併症なく、約 1 年経た現在、原疾患によると考えられる

表 3 慢性型 ITP 脾摘症例 (5 例) の手術所見、術後合併症および術後経過

症例No	I	II	III	IV	V
手術所見					
摘出脾重量(g)	100	185	118	380	90
副脾	—	—	+	+	—
術後合併症	+	—	—	+	+
術後経過					
出血素因再発	—	+	—	—	—
Corticosteroids 投与	—	+	—	—	—
追跡期間(年)	8	7	3	1.5	0.25

表 4 骨髓線維症脾摘症例 (2 例) の手術所見、術後合併症および術後経過

症例No	I	II
手術所見		
摘出脾重量(g)	300	1400
副脾	—	+
術後合併症	—	—
術後経過		
汎血球減少症	—	—
追跡期間	9 年 2 ヶ月	1 年

間歇的発熱と腰痛、ならびに肝腫の増大があるも、巨大脾腫による圧迫症状は改善された。また、汎血球減少も改善され、現在は原疾患によると考えられる赤血球数、血小板数の軽度減少と白血球の分画異常を認めるだけで、溶血発作も消失した。2 症例とも術後合併症なく、また脾機能亢進症および脾腫による隣接臓器の圧迫症状も改善され良好な脾摘結果が得られた。

IV. 考 案

A. 慢性型 ITP の脾摘について

慢性型 ITP の治療方針はふつう図 3 に示されたプロトコルに沿って行われる³⁾。すなわち、まず corticosteroids が投与され、無効例または再発例に対して脾摘が考慮される。われわれの 5 症例もこの方針に沿い脾摘が行われた。脾摘効果の判定は報告者により多少の相異はあるが、1) 術前術後の血小板数の変動、2) 術後 corticosteroids 投与の有無、3) 術後出血素因の有無の 3 点より判定され、われわれも同様に判定を行い全例に良好な結果を得たのは前述した通りである。ふつう corticosteroids のみで完全寛解が得られるのは、慢性型 ITP で 15～60% であるとされ、多くの場

図 1 慢性型 ITP 脾摘症例 (5 例) の術前術後の血小板数の変動

図 2 骨髓線維症脾摘症例 (2 例) の術前術後の一般検血の変動

合一過性に反応するのみで、脾摘が最も有効かつ確実な方法で約70~80%に完全寛解が得られている^{4)~10)}。しかしながら、手術時期の決定、脾摘無効例

に対する術前の予測、およびcorticosteroids無反応例に全例手術をすべきかどうかは未だ解決されていない¹¹⁾。

※1 Mintz, S. J., et al : Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura.

Arch. Surg. 116 : 645 - 650, 1981.より引用

※2 ICH : intracranial hemorrhage

図3 Protocol for treating patients with ITP ※1

手術時期については、Ahn ら¹²⁾が脾摘効果は病脳期間のより短い症例によかったと報告しているように、われわれの例でも、病脳期間が長期に亘った症例IVで術後血小板数の回復がやや悪かったことから、手術を避けるため術前に corticosteroids を長期に大量使用することは、副作用ならびに手術への影響をも考慮に入れ避けるべきである。しかしながら、corticosteroids に対する有効・無効の判定は困難で、Butoianu¹³⁾によれば、2～4週以上、1.0～1.5mg/kg/day の prednisolone で適当な血小板数が得られないとき常に治療効果なしとして脾摘を勧めており、また Koller¹¹⁾によれば、15mg/day 以上、6週以上の corticosteroids 投与を必要とする場合は、その投与の合目的な中止の場合で脾摘を行うべきと示唆している。一方、われわれの4症例(症例I, III, IV, V)のように、corticosteroids によく反応し、早期にその投与減量や中止が出来たにもかかわらず出血性素因の再発および血小板数減少をくり返しみる例に対しては、その手術時期および手術決定には種々の観点より困難がつきまとうと考えられる。以上の如く、術前の corticosteroids 投与の効果判定ならびに手術時期の決定には現在一致した見解はなく、次に述べる脾摘効果を予測する術前因子とともに今後さらに検討される点であろう。

従来より脾摘効果を予測する上で、術前の corticosteroids に対する反応態度、性・年齢、骨髓中の巨核球数とその形態、血小板寿命、および抗血小板抗体価などより検討されてきたが、一定の見解がないのが現状である。なかでも術前の corticosteroids に対する反応と脾摘効果とが正の相関をするということが多くの報告でみられ⁵⁾⁸⁾、われわれの症例I, III, IV, Vも同様の結果を得た。しかし逆に明白な関係がないとする報告もみられ³⁾¹¹⁾、われわれの例でも、術前 corticosteroids に対し無反応であった症例IIが、術後血小板数 $10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 台でその回復がやや悪かったが良好な脾摘結果が得られている。術直前の血小板数については、安全に手術が施行されるためにも、ふつう $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上必要とされ³⁾、われわれの症例も4例(症例I, III, IV, V)は corticosteroids により、1例(症例II)は免疫抑制剤である azathioprine により術直前 $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上で手術が施行され、術中・術後出血によるトラブルもなく良好な脾摘結果が得られたように、術前に corticosteroids、免疫抑制剤、血小板輸血等により積極的に血小板数を上昇せしめた時点で手術を行うことは重要な点であると考えられた¹³⁾。

術前の corticosteroids 無反応例については、最近の報告によると、脾摘をしなかった患者に比し、脾摘を

以前に受けた患者の方が、corticosteroids や免疫抑制剤によく反応する^{10,14)}と述べられているように、脾摘は手術の絶対禁忌がなければ、慢性型 ITP 患者にとっては、術前の corticosteroids に対する反応にかかわらず、今後 preferred treatment になるであろうとしている³⁾。われわれの症例中、corticosteroids 無反応例(症例 II)は、免疫抑制剤である azathioprine により術前血小板の上昇が得られた例で、結果的に良好な脾摘効果を得、Srichaikal ら¹⁵⁾も指摘しているように、corticosteroids とともに、他の免疫抑制剤の術前投与もまた有用になるであろうと考えられた 1 症例である。

B. 骨髓線維症の脾摘について

常に脾腫を伴い、しばしば機能的ないし機械的障害を引き起こす骨髓線維症患者の治療における脾摘の役割は、この疾患が MPD (myeloproliferative disorders) の範疇に入れられるようになって以来議論的になってきた。初期の頃は、術後合併症および死亡率が非常に高く、また血液学的にも臨床的にも改善がほとんどみられなかったが、過去 25 年以上に亘ってこの疾患に対する脾摘の有効性についても報告されてきた¹⁶⁾。しかしながら、未だ術後合併症および死亡率が高く⁴⁾、また手術・非手術例で、診断以降の生存期間や死亡原因においてほとんど差をみないとする報告もあり^{21,16)}、脾摘適応、手術時期の決定、および脾摘の目的・効果を有効かつ安全に行うためには慎重な配慮が必要とされている^{17,18)}。

脾摘適応理由の主なもの、巨大脾腫による隣接臓器の圧迫症状の改善と、脾機能亢進症からくる血小板減少と溶血性貧血の改善のため¹⁹⁾、Benbassat²⁾らが集計した 321 例中、約 65% にその有効性がみられている。しかしながら、1970 年以降の 71 例中 5 例 (7%) が術後 2 日以内に死亡し、術後 3 ヶ月以内に 20 例 (28.2%) が死亡しているように、他の血液疾患患者における脾摘に比し明らかに高い死亡率となっている。この理由として、手術適応としてあげられる貧血、血小板減少および巨大脾腫それ自身が進行した時期にあり、術後合併症および死亡率を高めているということが指摘されてきた²⁾。従って手術時期として、診断が付き次第手術を行った方が術後合併症および死亡率は低いとする報告が多い^{20,21)}。また、Crosby らは、脾機能亢進症をもつ初期の骨髓線維症における脾摘は有益であろうと述べたが、この仮説は今日まで実証されていない¹⁷⁾。われわれの症例 I は、間歇的脾機能亢進症のため脾摘を行い、血液学的にも臨床的にも良好な結果を

得たわけであるが、原疾患の程度が軽症であったためか、保存的療法によく反応したためかは不明であるが、術前脾機能亢進症ならびに脾腫がよくコントロールされ、病歴期間が 3 年 5 ヶ月と長期に亘った例で、このような例では、診断が付き次第脾摘を行わなくても良好な脾摘結果が得られると考えられた。症例 II は、巨大脾腫の破裂の危惧にて脾摘を行った例で、術前著明な汎血球減少も認められたが術後合併症もなく良好な脾摘効果が得られた。これは、手術手技の改良ならびに術前術後の管理の進歩によるものと考えられ、進行した時期の患者でも積極的に脾摘が行い得ると考えられた。

骨髓線維症患者における脾摘の目的・効果を有効かつ安全に行うため、従来より年齢、性¹⁹⁾、脾重量、病歴期間、術前の血小板数・血色素量・血清 ALP 値、Ferrokinetics¹⁶⁾、赤血球寿命、骨髓所見等より検討されてきた。Benbassat²⁾らは、詳細に術後生存率および死亡率より、患者選択のための基準設定を試み、術前血小板数・血清 ALP 値および脾重量よりその差を見出ししているが、結論としては各々の症例につき評価し、手術による恩恵の方がそのリスクにまさるときに手術はなされるべきとしているように、患者の選択はむずかしく、今後さらに症例を重ねて検討していく必要性がある。

V. ま と め

1972 年 4 月から 1982 年 3 月までの 10 年間に当教室で経験した慢性型 ITP の脾摘例 (5 例) と骨髓線維症の脾摘例 (2 例、うち 1 例は小児例) を報告するとともに、これら 2 疾患の手術適応、手術時期および脾摘効果に影響を及ぼすと考えられる点などを中心に若干の考察を加えた。

Reference

- 1) Ikkala, E., Kivilaakso, E., Kotilainen, M., et al.: Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ann. Clin. Res.*, 10: 83—86, 1978.
- 2) Benbassat, J., Penchas, S. and Ligumski, M.: Splenectomy in patients with agnogenic myeloid metaplasia: an analysis of 321 published cases. *Br. J. Haematol.*, 42: 207—214, 1979.
- 3) Mintz, S.I., Petersen, S.R., Cheson, B., et al.: Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Arch. Surg.*, 116: 645—650, 1981.
- 4) Heaton, A., Jacob, P., Dent, D.M., et al.: Experience with splenectomy in auto-immune

- thrombocytopenia and agnogenic myeloid metaplasia. *SA Medical Journal*, 50: 1506—1512, 1976.
- 5) Schwartz, S.I., Hoepf, L.M. and Sachs, S.: Splenectomy for thrombocytopenia. *Surgery*, 88: 497—506, 1980.
 - 6) Block, G.E., Evans, R. and Zajtcuk, R.: Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch. Surg.*, 92: 484—489, 1965.
 - 7) Carpenter, A.F., Wintrobe, M.M., Fuller, E.A., et al.: Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J.A.M.A.*, 171: 1911—1916, 1959.
 - 8) Thompson, R.L., Moore, R.A., Hess, C.E., et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura: Long-Term results of treatment and the prognostic significance of response to corticosteroids. *Arch. Intern. Med.*, 130: 730—734, 1972.
 - 9) Jiji, R.M., Firozvi, T. and Spurling, C.L.: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch. Intern. Med.*, 132: 380—383, 1973.
 - 10) Karpatkin, S.: Autoimmune thrombocytopenic purpura. *J. Am. Soc. Haem.*, 56: 329—343, 1980.
 - 11) Koller, C.A.: Immune thrombocytopenic purpura. *Med. Clin. North. Am.*, 64: 761—773, 1980.
 - 12) Ahn, Y.S. and Harrington, W.J.: Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Rev. Med.*, 28: 299—309, 1977.
 - 13) Butoianu, E. and Berceanu, S.T.: Present-day problems of diagnosis and treatment in the idiopathic thrombocytopenic purpura. *Med. Int.*, 18: 15—24, 1980.
 - 14) Caplan, S.N. and Berkman, E.M.: Immunosuppressive therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Med. Clin. Am.*, 60: 971—986, 1976.
 - 15) Srichaikal, T. and Boonpucknavig, S.: Chronic immunologic thrombocytopenic purpura. Results of cyclophosphamide therapy before splenectomy. *Arch. Intern. Med.*, 140: 636—638, 1980.
 - 16) Cabot, E.B., Brennan, M.F., Rosenthal, D.S., et al.: Splenectomy in myeloid metaplasia. *Ann. Surg.*, 187: 24—30, 1977.
 - 17) Ward, H.P. and Block, M.H.: The natural history of agnogenic myeloid metaplasia and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine*, 50: 357—419, 1971.
 - 18) Silverstein, M.N. and ReMine, W.H.: Sex, splenectomy and myeloid metaplasia. *J.A.M.A.*, 227: 424—425, 1974.
 - 19) Silverstein, M.B. and ReMine, W.H.: Splenectomy in myeloid metaplasia. *Blood*, 53: 515—518, 1979.
 - 20) Mulder, H., Steenbergen, J. and Haanen, C.: Clinical course and survival after elective splenectomy in 19 patients with primary myelofibrosis. *Br. J. Haematol.*, 35: 419—427, 1977.
 - 21) Crosby, W.H., Whelan, T.J. and Heaton, L.D.: Splenectomy in the elderly. *Med. Clin. North. Am.*, 50: 1533—1558, 1966.