症 例

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した胆嚢癌の 1 例

鹿児島大学第 1 外科 (主任: 島津久明教授)

浜之上 雅 博 末 永 博 吉 中 平 次 島 津 久 明

同 大学第 2 内科

石 橋 和 明 高 崎 能 久

済生会川内病院

荻 原 一 行

嘔気を主訴として来院し、精査の結果、ITP を合併した胆嚢癌と診断された 90 歳女性の 1 例を報告した。血小板数は $2.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少していた。術前に intact- γ -globulin 400mg/kg 3 日間の投与と新鮮血小板 20 単位の輸注を行って血小板数を $16.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ に改善させたのち、手術を施行した。患者は順調な術中・術後経過をとった。ITP と固型癌の合併は非常に稀であるので、報告例を集計し、若干の文献の考察を加えた。

索引用語: 血小板減少性紫斑病 (ITP), 胆嚢癌, γ -globulin 大量投与療法

はじめに

出血傾向をもつ疾患の併存は、外科手術に際して厄介なことの 1 つである。特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) もその 1 つであるが、幸い、最近これに対して γ -globulin 大量投与の有用性が知られるようになってい。著者らもこのような術前処置を施したのち、安全に手術を行えた胆嚢癌の 1 例を経験したので報告する。また癌と ITP の合併につき若干の文献の考察を加える。

症 例

症例: 90 歳, 女性。

主訴: 吐気。

既往歴, 家族歴: 特記すべきものなし。

現病歴: 昭和 61 年 5 月初めより吐気が起こったため済生会川内病院内科を受診し、腹部超音波検査 (US) にて胆嚢内に隆起性病変を発見された。ERCP, 超音波内視鏡等の検査の結果、胆嚢癌と診断され、6 月 3 日手術目的にて外科に転科した。

入院時現症: 発熱, 黄疸, 貧血なし。腹部では心窩部に軽度の圧痛があるも肝, 脾は触知されなかった。前腕部に皮下出血があり、出血傾向が認められた。

入院時検査所見 (表 1): 末梢血液像は RBC $409 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン 12.6g/dl, ヘマトクリット

表 1 入院時検査所見

血液一般		生化学検査	
RBC	$409 \times 10^4/\text{mm}^3$	T. Bil	0.7mg/dl
Hb	12.6g/dl	ALP	5.3K.A.U.
Hct	38.5%	LAP	124CRU
WBC	$5300/\text{mm}^3$	GOT	19K.A. U
plt.	$2.3 \times 10^4/\text{mm}^3$	GPT	9K.A. U
Bleeding time	2'00"	ChE.	0.7 Δ Ph
Clotting time	7'30"	TTT	4.6K.A. U
骨髓検査		ZTT	7.1K.A. U
NCC	$7500/\text{mm}^3$	T. P	6.2g/dl
Megakaryo	$1200/\text{mm}^3$	BUN	20.9mg/dl
		Cr	1.1mg/dl
		k	3.7mEq/l
		Na	146mEq/l
		Cl	106mEq/l
		抗血小板抗体	(-)

38.5%, WBC $5,300/\text{mm}^3$ と正常であった。血小板数は $2.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少していた。骨髓像では、有核細胞数は $7,500/\text{mm}^3$ と正常であったが、巨核球数は $1,200/\text{mm}^3$ と著明に上昇しており ITP と診断された。電解質、肝機能検査所見は正常であった。

腹部超音波検査所見 (図 1): 胆嚢内に音響陰影を伴わない表面凹凸不整の隆起性病変を認める。

ERCP (図 2): 造影された胆嚢内に、隆起性病変の存在を示す透亮像が認められる。

昭和 61 年 10 月 23 日受付 62 年 1 月 21 日採用

GB: 胆嚢, T: 腫瘍

図1 腹部超音波検査所見: 音響陰影を伴わない隆起性病変がみられる。

GB: 胆嚢, T: 腫瘍

図2 ERCP 所見: 胆嚢内に隆起性病変を思わせる透亮像が認められる。

超音波内視鏡(図3): 胆嚢内部に表面凹凸不整、内部エコーやや不均一な大きさ約2.6×2.4cmの腫瘤を認め、同部で胆嚢壁の一部が断裂していた。

CB: 胆嚢, T: 腫瘍, L: 肝

図3 超音波内視鏡所見: 胆嚢内部に表面凹凸不整な腫瘤を認める。

GB: 胆嚢, T: 腫瘍

図4 Computed Tomography: 胆嚢内に一部 density の高い部位を認める。

computed tomography (図4): 胆嚢内に血流に富む density の高い部位を認める。

入院後経過(図5): 術前に ITP に対して、17.5g/day の intact- γ -globulin の3日間投与と、手術前日に新鮮血小板20単位の輸注を行い、血小板数は $16.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ と増加した。

手術所見: 昭和61年7月15日、胆嚢摘出術及び1群のリンパ節郭清と ITP に対する脾臓摘出術を同時に行った。胆嚢内に腫瘤を触れたが、腫瘍の漿膜面への浸潤はみられず、また胆嚢周囲のリンパ節の腫大も認めなかった。リンパ節郭清は胆嚢管リンパ節及び下胆管リンパ節にとどめた。術中に、とくに異常な大量出

図5 入院中血小板数の変動

Ca: 癌

図6 胆嚢摘出標本: 粘膜面に大きさ2.6×1.7cmの腫瘍を認める。

血はみられなかった(出血量200cc)。

摘出標本(図6, 7, 8): 腫瘍は径2.6×1.7cm大であった。組織型は高分化型腺癌で、深達度はpm, 断端には腫瘍細胞を認めなかった。摘出した胆嚢管リンパ節及び下胆管リンパ節への転移はみられなかった。脾臓の大きさは7×6cmで腫大はなかったが、組織像にてgerminal centerの増殖が認められ、ITPにおける脾機能亢進状態を示すものと考えられた。術後経過: 術直後2日間γ-globulin 17.5g/dayを投与した。2週間後の血小板数は $17 \times 10^4/\text{mm}^3$ あったが、3週間後に $11 \times 10^4/\text{mm}^3$ となり、5週間後には $3 \times 10^4/\text{mm}^3$ に低下した。この頃よりダナゾールの投与を開始した。術後、創の治癒等にとくに異常はなく、術後38日目に退院した。

考 察

外科手術に際して、いろいろな併存疾患が障害にな

Ca: 癌

図7 胆嚢癌の断面ルーペ像: 腫瘍病変の筋層への浸潤を認める。

高分化型腺癌

図8 胆嚢癌の病理組織像(HE)

ることが少なくないが、難治性で出血傾向を伴うITPもその1つである。ITPの治療では、現在副腎皮質ステロイドの投与がfirst choiceとされており、これが奏効しないときに免疫抑制剤の投与や摘脾が行われている。本例においては、高齢であることと、手術の実施がぜひ必要であったことより、ステロイド剤や免疫抑制剤の使用が躊躇された。最近このような場合、Imbachら¹⁾の方法に準じて、術前にintact-γ-globulin 400mg/kg/day 3日間投与で血小板数の増加をはかった後で手術を行う方針が一般に採用されるようになっている。この方法により、リンパ節郭清を伴う癌の手術例も報告されている²⁾。intact-γ-globulinの大量投与によって血小板数の増加が認められる機序については、①網内系食細胞のFc受容器を阻害すること、②投与globulin中の特異抗体が血中の抗原あるいは免疫複合体と反応して大凝集塊を形成させ、網内系の

処理を促進させることにより血小板への抗原あるいは免疫複合体の吸着を減少させること、③免疫複合体は血小板の Fc 受容器に結合するが、投与 globulin によりこの結合が阻害されること、④抗血小板抗体の産生を抑制すること、などがあげられる。しかし、ペプシン処理により Fc 部分の切れた globulin 投与によっても血小板の増加が認められるとの報告もあり³⁴⁾。その作用機序は未だ必ずしも明確にはされていない。しかし、いずれにせよ、その効果はステロイドやその他の療法が奏効しない症例においても高率に効果を示すことが認められている³⁾。本例は90歳という高齢のため、術中所見より、術式は胆嚢摘出術と1群のリンパ節郭清及び脾臓摘出した。この手術を γ -globulin の大量投与により安全に実施しえたことは、この療法が1つの有効な術前管理手段たることを裏づけているものと考えられる。ただ以前より指摘されているように⁶⁾、この治療法による効果は永久的なものではなく、 γ -globulin の寿命の間だけの、しかも量依存性のもので、経済的あるいはその他の理由によりおのずと制限されることになる。本例においては、このことを考慮して脾臓摘出も同時に試みたが、5週間後には術前の血小板数にもどってしまった。今後 ITP に対する恒久的治療法の開発が望まれる。

悪性腫瘍と ITP の合併については、主として白血病などの液性の悪性腫瘍との因果関係が報告されている⁷⁾⁸⁾。特に慢性リンパ球性白血病のような多数の自己抗体を産生し血小板に対する自己抗体をもつと考えら

れる疾患においてである。しかし一方では、Hodgkin 病のように特に自己抗体が現れない網内系の悪性腫瘍にも ITP は高率に合併する。その機序の詳細は明らかにされていない。これに対して、いわゆる固型癌との合併例の報告は非常に少ない。その報告をまとめると(表2)、肺癌4例、大腸癌5例、胆嚢癌2例、その他4例の計15例である^{2)9)~13)}。その平均年齢は61歳で、ITP の年齢のピークより高齢であった。また本症例はこれらの症例中最も高齢である。男女比については、ITP 全体では1:3と女性が多いが、癌との合併例では3:2と男性が多い。また山中ら¹⁴⁾の報告によれば、ITP 患者の家族歴では、癌が12%と他の疾患より著明に多い。ITP と癌がいずれもウイルスの感染による可能性も報告されている¹⁵⁾。現在、免疫異常と癌の関係が注目されているが、ITP も自己免疫疾患の1つと考えられており¹⁶⁾、この観点からも両者の因果関係や合併の意義に興味がもたれる。

結 語

90歳の女性で、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に合併した原発性胆嚢癌の1例を報告した。 γ -globulin 大量投与がITP 合併例の術前処置として有用であった。

文 献

- 1) Imbach P, Barrandun S, D'Apuzzo V, et al: High-dose in intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 6: 1228—1231, 1981
- 2) 森谷宜皓, 堂園晴彦, 小山靖夫他: 特発性血小板減少性紫斑病に続発し、 γ -globulin の大量投与により安全に根治手術を施行し得た直腸癌の1例, *日本大腸肛門病誌* 38: 276—281, 1985
- 3) Emilia G, Sachi, Torelli G, et al: Low-dose intravenous pepsin-treated gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Brit J Rheumatol* 58: 761—764, 1984
- 4) Toro PA, Miniero R, Fiandino G, et al: Fc-depleted vs intact intravenous immunoglobulin in chronic ITP. *J Pediatr* 105: 676—677, 1984
- 5) 安部 英: 特発性血小板減少性紫斑病に対する Ig-100 の臨床効果, *臨と研* 61: 928—936, 1984
- 6) Oliger C, Ballerini G: Age-related effect of high-dose IgG infusion in autoimmune thrombocytopenia (ATP). *Act Haematol* 72: 67—69, 1984
- 7) Ebbe S, Wittels B, Damesshek W: Autoim-

表2 ITP 合併癌症例の文献上報告例 (15例)

部 位	性 別	年 齢 (歳)	文献番号
I. 肺 癌	♂	72	9)
	♂	56	9)
	♂	76	10)
	♀	42	10)
II. 結 腸 癌	♂	46	10)
	♀	81	10)
	♀	84	11)
	♂	75	11)
	♂	59	2)
III. 胆 嚢 癌	♀	90	本症例
	♀	60	10)
IV. 拳 丸 癌	♂	18	10)
V. 前立腺癌	♂	66	11)
VI. 腎 癌	♂	69	12)
VII. 子宮頸癌	♀	17	13)

- mune thrombocytopenic purpura ["ITP" type] with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 9: 23, 1962
- 8) Khlilanani P, Al-Saarraf M: The association of autoimmune thrombocytopenia and Hodgkin's disease. *Oncology* 28: 238, 1973
 - 9) Brodie GM, Blass D, Firkin BG: Thrombocytopenia and carcinoma. *Br Med J*: 540, 1970
 - 10) Kim HD, Boggs DR: A syndrome resembling idiopathic thrombocytopenic purpura in 10 patients with diverse forms of cancer. *Am J Med* 67: 371, 1979
 - 11) Spivack M, et al: Presumed immune thrombocytopenia and carcinoma: Report of three cases and review of literature. *Am j Med Sci* 278: 153, 1979
 - 12) Drylie KDM: Renal cell carcinoma and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Urology* 23: 293, 1984
 - 13) 酒井義公, 木村 薫, 北村文明他: 特発性血小板減少性紫斑病などを合併した若年(17歳)子宮頸癌の1例, 産科と婦人科 1: 121—125, 1974
 - 14) 山中 学: アンケートによる成人ITPの病態調査, 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50年度研究業績報告書, 99—143, 1976
 - 15) Pedio G, Rutter JR, Odermatt B, et al: Oncogenic virus in the thrombocytopenic atage of experimental HIPA-plasmocytoma. *Experientia* 30: 289—291, 1974
 - 16) Wakisaka G: Idiopathic thrombopenic purpura as observed from the viewpoit of autoimmune disease. *Acta Haem J* 25: 341—376, 1962

A CASE OF CARCINOMA OF THE GALLBLADDER ASSOCIATED WITH THROMBOCYTOPENIC PURPURA (ITP)

Masahiro HAMANOUE, Hiroshi SUENAGA, Heiji YOSHINAKA, Hisaaki SHIMAZU, Kazuyuki HAGIWARA*, Kazuaki ISHIBASHI** and Yoshihisa TAKASAKI**

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

*Department of Surgery, Saiseikai-Sendai Hospital

**Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

A 90-year-old woman with carcinoma of the gall-bladder associated with idiopathic thrombocytopenic purpura is reported. A total of 52.5 g of intact γ -globulin (400 mg/kg/day) and 20 Units of fresh platelets were administered preoperatively. Platelet counts increased from $2.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ to $16.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ after treatment. Cholecystectomy with regional lymph node dissection and splenectomy were safely performed, and the postoperative course was uneventful.

The association of carcinoma with ITP is rare and only a small number of cases have been reported in the literature. These cases were collected and briefly reviewed.