原 著

特発性血小板減少性紫斑病の治療成績

山形大学第1外科（主任：塚本 長教授）

吉 村 信 幸 石 山 秀 一 瀬 尾 伸 夫 飯 澤 肇
布 施 明 安 達 和 仁 緑 川 靖 彦 塚 本 長

1977年1月より1989年10月までの約12年間に摘脾療法を行った特発性血小板減少性紫斑病(ITP)症例の治療成績について検討し摘脾の有効性, 長期予後の判定の時期などを明らかにした。摘脾例14例中男性5例, 女性9例で, 平均年齢は39歳であった。摘脾後血小板は全例増加し, うち93%は5万/mm³以上になった。最高値は術後2週以内にみられた。14例中8例(57%)は1カ月をすぎても血小板数が維持されたが, 6例は1カ月以内に減少して3万/mm³以下になり, その後内科的治療が必要であった。術前γ-globulin投与は83%に有効であった。副脾による再発例が1例あり再手術により改善した。以上より, ITPの約60%に対し摘脾は根治的治療となり, その効果は摘脾後約1カ月という比較的早期に判断されると考えられた。しかし, 副脾による再発もあるため長期的観察も必要である。

索引用語: 特発性血小板減少性紫斑病, 摘脾術, 摘脾後血小板の推移

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に対する標準的な治療法は摘脾, 副腎皮質ステロイド剤, 免疫抑制剤投与である。これらの治療法については, それぞれの適応と臨床的有用性について多くの報告^{1)~4)}があり, おおよそその評価が定まっている。この他にも最近, 免疫グロブリン大量静注, 子宮内膜症治療剤であるダナゾール投与などの治療も試みられているが, 現在のところ, 摘脾は最も信頼のおける治療法である。しかし, 術前にその有効性を判定することは, 今なお困難であり, さらに長期予後の判定の時期も問題となっている。

われわれは, 摘脾療法を行った ITP 症例14例の治療成績について検討し, 摘脾の有効性, 長期予後の判定の時期などについて考察した。

対象および方法

1977年1月から1989年10月までの約12年間に経験した ITP の全症例数は36例(男8, 女28例)であるが, そのうち摘脾を行った14例を対象にした。14例中男性が5例, 女性が9例であり, 年齢範囲は20~69歳, 平均年齢39歳であった。摘脾の適応としては14例中13例はステロイド無効例で, 1例は摘脾が第1選択の治療

になった症例である。これらの症例について, 術前・術中所見を検討するとともに血小板数の推移を, 術後・遠隔期にわけて検討し, 摘脾の効果および長期予後の判定の時期について考察した。なお, 統計学的な有意差検定には Student t 検定を採用した。

成 績

I. 術前および術中の所見

1) 脾重量と血小板数

脾重量と術前血小板数について検討してみると, 図1の如く術前の血小板数は平均3万/mm³で平均脾重量は145gであった。脾重量はほとんどがこの平均値以下であったが, 200g以上のものが3例あり最大は253gであった。脾重量と血小板数との間に相関関係は認められなかったが, 脾重量200g以上の3例はすべて血小板数が3万/mm³以下であった。

2) 副脾の存在について

図2の如く, 副脾が認められた症例は14例中4例(29%)であり, うち1例は副脾による再発例であった。また, 副脾の存在部位は脾門部の後腹膜, 左腎被膜表面の後腹膜, 胃結腸間膜(副脾による再発例), 大網であった。

3) 術中出血量と血小板数

術中出血量と血小板数との関係をみると, 血小板数

1990年9月4日受付 1991年7月12日採用

図1 脾重量と血小板

副脾のみられた症例
4/14

図2 副脾の存在部位

3 万/mm³を境にして術中出血量は著増する傾向がみられた(図3)。そこで術前の血小板数を3 万/mm³以下の症例と以上の症例とにわけて術中出血量を比較すると、図3の挿図の如く、血小板数3 万/mm³以下の症例では3 万/mm³以上のものに比べ術中出血量が有意に多かった($p < 0.05$)。

4) 術前 γ -globulin 大量投与と血小板数

血小板数増加を目的として術前に投与した γ -globulin の効果について検討した。図4の如く、6例に対して γ -globulin 400mg/kg/日を術前5日間投与し、投与前と投与後の血小板数を比較した。血小板は投与前の 2.6 ± 1.3 万/mm³から投与後には 14 ± 12 万/mm³と有意に増加した。個々の症例でみると全例で血小板数の増加がみられ5例は3 万/mm³以上になったため、術中出血量は72~230ml、平均 160 ± 88 ml と少量ですんだ。しかし、他の1例は増加はみられたものの、なお3 万/mm³以下で術中出血量は990ml と多かつ

図3 術中出血量と血小板数

図4 γ -globulin 大量投与と血小板数

た。したがって、術前の γ -globulin 大量投与は6例中5例(83%)に有効であったといえる。

II. 血小板数の推移

1) 周術期

血小板数は、全例、摘脾後2週以内に最高値を示し、14例中13例で血小板数5 万/mm³以上を示した。最高値の平均は 36 ± 31 万/mm³であった。しかし、2週間以後になると再び減少してくる症例がみられ、14例中6例(約40%)は摘脾後4週以内に3 万/mm³以下となった(図5)。

図5 摘脾後の血小板数の推移 周術期

図6 摘脾後の血小板数と経過

2) 遠隔期

図6にみられるように摘脾後1カ月以内に血小板数が3万/mm³以下にならない8例はその後にも内科的治療は不要であった。血小板数が3万/mm³以下になった症例では何らかの内科的治療を要した。血小板数3万/mm³以下の症例は現在3例あり、それぞれ、摘脾後6カ月、3年、12年である。すなわち、摘脾後4週以内に3万/mm³以下になった6例のうち3例は、ステ

図7 副脾による再発例(99mTc-PYPシンチグラム)

図8 抗血小板抗体陽性例の摘脾後血小板数の推移

ロイド、免疫抑制剤、ダナゾールなどの内科的治療で3万/mm³以上に増加した。しかし、他の3例は内科的治療にもかかわらず3万/mm³以下のままであり、いわゆる難治性ITPであった。難治性ITPは14例中3例(約20%)存在した。

また、摘脾有効例の中で他病院での摘脾後3.6年に急激に血小板数が1.8万/mm³に減少した症例を認めた。これは、シンチグラムにより副脾の存在が証明され(図7)副脾摘出を施行したところ、血小板数はすみやかに正常化した。結局、摘脾により他の治療が不要となる摘脾有効率は、14例中8例の約60%であった。内科的治療を要した6例について、摘脾有効例との間の差を、①性差、②年齢、③摘脾前の治療期間、④術前の治療、⑤術前γ-globulin投与に対する反応などの点から検討してみたが、差は見い出せなかった。

間接法による抗血小板抗体は、術前に検査した9例中1例に陽性であった。この1例の血小板数の推移は

図 8 の如くで、摘脾により血小板数が増加し術後内科的治療は不要であった。また、本症例で摘脾後、抗血小板抗体は消失した。

考 察

ITP は臨床像から急性型（急性 ITP）と慢性型（慢性 ITP）に分類される。これら 2 つの型の ITP の病因は異なり、治療方針も異なる。急性 ITP は自然に寛解治癒する率が 80～90% で予後は一般に良好である⁵⁾。これに対し慢性 ITP は難治性の症例がみられ、終生不治と思われる症例も少なくなく多くの問題点がある。われわれが経験した 36 例の ITP 症例はすべて慢性 ITP の成人であり、女性は男性の 3～4 倍で他の報告⁶⁾⁷⁾同様男性に比べ女性が圧倒的に多かった。慢性 ITP の治療法として 1916 年に医学生 Kaznelson⁸⁾が提唱した摘脾療法は今日でも本症の最も信頼できる治療法としての地位を失っていないが、術前の摘脾の有効性の判定および摘脾の長期予後の判定の時期などについては論議が多く種々の報告がなされている⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。そこで、教室で経験した摘脾例 14 例の治療成績よりこれらの問題について検討した。

まず、脾重量と術前血小板数との関係は平均脾重量 145g で、血小板数との間に相関はなかった。しかし、脾重量が 200g を越えると血小板数が低値を示す傾向があった。ITP でそれほど大きな脾腫を示すことがないことは原田ら⁷⁾も報告しているが、脾腫を示す症例では血小板数が著明に減少するものと思われる。

次に、術前の血小板数と術中出血量との関係を調べると、血小板数が 3 万/mm³以下と以上で術中出血量に有意差が認められた。一般に慢性 ITP の治療は、診断が確定したからといって、すべての症例にただちに治療を開始する必要はなく、治療の要否は血小板数より出血症状に重点をおいて判断することである。臨床的には血小板数が 3 万/mm³以上に維持しておけば出血症状のない例が多い。したがってまず治療によってめざす血小板数は 3 万/mm³以上と言われており、3 万/mm³以上で出血症状が認められない場合は、無治療で経過観察してよいものと考えられる¹¹⁾。

同様に、今回の検討でみられた様に手術時血小板数が 3 万/mm³以下では出血量が多いので、術前に血小板数を増加させておくことは手術の安全性、出血量の減少につながる。摘脾前の前処置として血小板数増加を目的とした γ -globulin 大量療法が Imbach らの報告¹²⁾以来、多数の施設で試みられてきている^{13)~15)}。本療法の有効率は、6 例中 5 例 (83%) であり、諸家の

報告^{13)~15)}でも、約 70～80% 台である。このように摘脾前の γ -globulin 大量療法は合理的な方法であり ITP に対する有力な治療法と考えられているが、 γ -globulin 投与は一過性の血小板増加をもたらすのみであり、その適応には限度があると考えられる。

摘脾術に際して、および摘脾後の再発例における副脾の存在は重要な問題である。副脾の頻度に関し Schwarz ら¹⁶⁾、Mintz ら¹⁷⁾、Sugezawa ら¹⁰⁾がそれぞれ 18%、28%、6% と報告している。今回の症例では副脾による再発例も含めて摘脾症例中 29% と約 1/3 にみられた。したがって、術中副脾の存在することを考慮して腹腔内を十分検索することが肝要と思われる。

摘脾の有効性および長期予後の判定の時期について摘脾後の血小板の推移を周術期と遠隔期にわけて検討した。まず、摘脾後血小板数は 2 週間以内 (平均 7.7 日) に全例最高値を示し、血小板数 10 万/mm³以上のものは 14 例中 11 例の約 80% にみられ、原田ら⁷⁾および安永⁶⁾の報告とほぼ一致した成績であった。また、2 週間以後は減少して約 1～2 カ月後に安定した値となった。しかし、14 例中 6 例は摘脾後 1 カ月以内に血小板 3 万/mm³以下となり、以後内科的治療を要した。一方、3 万/mm³以下にならない 8 例はその後内科的治療が不要で摘脾が根治的治療となった。したがって、摘脾後約 1 カ月前後の血小板数により摘脾の長期予後がある程度判断できるものと考えられた。

1976 年の厚生省 ITP 研究班が定めた特発性血小板減少性紫斑病治療効果判定基準によれば⁹⁾、摘脾効果の判定は摘脾後 1 年の時点で行うことが望ましいとしている。安永は摘脾後 3～6 カ月の血小板数が正常域に保たれていると以後もそのまま寛解を維持できる確率が極めて高いと報告⁶⁾、塚田らは摘脾後 6 カ月以内に摘脾無効例の判定が可能であると報告した⁹⁾。一方、Sugezawa らは摘脾後 3 カ月の血小板数が摘脾予後の判定の指標となりうると報告¹⁰⁾している。このように諸家の報告により摘脾の長期予後の判定の時期は多少のずれはあるものの、摘脾後 3～6 カ月とするのが一般的である。しかし、上述のように、われわれの得た結果からはこれまでの報告より比較的早期に、すなわち摘脾後 1 カ月で判断されるものと思われた。ただし、摘脾後の副脾による再発、および摘脾 1 年経ってから内科的治療を要したという報告⁹⁾もあり長期間の観察も必要である。

結局、14 例中 8 例は内科的治療を要しなかったことより摘脾有効率は約 60% で、山中ら¹⁴⁾の報告と同様で

あった。

摘脾後内科的治療を要した 6 例について摘脾有効例と比較検討してみたが、性、年齢、病期期間などによる差はみられなかった。年齢が高い場合、摘脾効果が悪かったとの報告⁹⁾¹⁹⁾、発症から摘脾までの期間に関してはその期間が長い例では摘脾効果が悪い傾向が認められるとの報告²⁰⁾²¹⁾もある。また、術前投与された γ -globulin に対する反応性に関しても差は認めなかった。

今日、抗血小板自己抗体について注目されている。間接法による抗血小板抗体に関して Harrington²²⁾ は、50%の陽性率と報告しているが、われわれの結果は検査した 9 例のうちの 1 例、11%であった。しかし、この方法は感度が低く特異性が不十分である。最近では間接法に代わり患者血小板に結合した免疫グロブリン G (PA-IgG) を直接測定する方法が普及してきており、ITP 患者の 90%以上に PA-IgG の増量が証明されている²³⁾。今回の症例では 1 例のみであったが、摘脾後抗血小板抗体が消失した。これは、この抗体の産生の際としての脾の役割および ITP に対する摘脾の適応を考える時に興味深い治験であると思われる。今後 PA-IgG の測定を行い症例をかさねて検討したいと考えている。

結 語

ITP 症例 36 例中、摘脾例 14 例を対象として、治療成績を検討した。

1) 摘脾後血小板数は全例増加し、うち 93%は 5 万/mm³以上になった。最高値は術後 2 週間以内にみられた。

2) 14 例中 8 例 (57%) は 1 カ月をすぎても血小板数が維持されたが、6 例は 1 カ月以内に減少して 3 万/mm³以下になり、その後、内科的治療が必要であった。

3) 術前 γ -globulin 投与は 83%に有効であった。

4) 副脾による再発例が 1 例あり再手術により改善した。

以上のことより、摘脾は ITP 症例の約 60%に根治的治療となり、その効果は約 1 カ月で判断されるが、副脾による再発もあるため長期的な観察も必要である。

本論文の要旨は第 51 回臨床外科学会総会 (神戸) において発表した。

文 献

1) Watson-Williams EJ, Macpherson AIS, Stanley D: The treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2: 221—226, 1958

2) Jiji RM, Firozvi T, Spurling CL: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Treatment with steroids and splenectomy. *Arch Intern Med* 132: 380—383, 1973

3) Finch SC, Castro O, Cooper M, et al: Immunosuppressive therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 56: 4—12, 1974

4) Macpherson AIS, Richmond J: Planned splenectomy in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br Med J* 1: 64—66, 1975

5) 安永幸二郎: 特発性血小板減少性紫斑病の治療方式—設定へのアプローチと問題点—, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班昭 54 研究報告書, p487—492, 1980

6) 安永幸二郎: 慢性 ITP 患者の治療に関する統計的観察, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班, 昭 53 研究報告書, p532—542, 1979

7) 原田契一, 小花光夫: ITP の摘脾 19 例の検討—摘脾効果予見の可能性をめぐって—, *臨血* 22: 617—623, 1981

8) Kaznelson P: Verschwinden der Hamorrhagischen diathese bei einem fälle von "Essentielle Thrombopenie" (Frank) nach Milzex-tirpation. *Klin Wochenschr* 29: 1451—1454, 1916

9) 塚田理康, 守永真一, 木本元治: 過去 10 年間に経験した慢性型 ITP 摘脾症例の検討—治療効果を中心に—, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班, 昭 56 研究報告書, p275—288, 1982

10) Akira S, Norio S, Nobuaki K: Analysis of results of splenectomy in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Yonago Acta Medica* 30: 127—132, 1987

11) 安保浩伸, 池田康夫: 特発性血小板減少性紫斑病, *臨床医* 14: 1646—1648, 1988

12) Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, et al: High dose intravenous gammaglobulin therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1: 1228—1230, 1981

13) 阿部達生, 奥田 司, 岡田祐之他: 摘脾を目的とした ITP に対する γ -グロブリンの大量療法, 新薬と臨 32: 1425—1428, 1983

14) 安永幸二郎: 免疫グロブリン大量療法の適応と評価, *臨血* 27: 1712—1720, 1986

15) 高島輝行, 津田昌一郎, 谷脇雅史他: 特発性血小板減少性紫斑症に対する γ -グロブリン大量投与後

- の摘脾療法, 新薬と臨 37: 597—600, 1988
- 16) Schwartz SI, Hoepf LM, Sachs S: Splenectomy for thrombocytopenic purpura. *Surgery* 88: 497—506, 1980
- 17) Mintz SJ, Petersen SR, Cheson B, et al: Splenectomy for immunothrombocytopenic purpura. *Arch Surg* 116: 645—650, 1981
- 18) 山中 學, 野村武夫: ITP の長期予後について, 臨血 26: 171—176, 1985
- 19) DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, et al: Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 69: 430—442, 1980
- 20) 蔵本 淳, 藤村欣吾, 沖田 肇他: 摘脾療法, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班, 昭54研究報告書, p623—631, 1980
- 21) 鯉江捷夫, 神谷 忠, 高松純樹他: 慢性 ITP の治療に関する臨床的観察. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班, 昭54研究報告書, p608—614, 1980
- 22) Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, et al: Immunologic mechanisms in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 3: 433—469, 1953
- 23) Dixon R, Rosse W, Ebbert L: Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura. Correlation of serum and platelet-bound antibody with clinical response. *N Engl Med* 292: 230—236, 1975

RESULTS IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Nobuyuki YOSHIMURA, Shuichi ISHIYAMA, Nobuo SEO, Hajime IIZAWA, Akira FUSE,
Kazuhito ADACHI, Yasuhiko MIDORIKAWA and Masaru TSUKAMOTO

First Department of Surgery, Yamagata University School of Medicine

Fourteen patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) treated with splenectomy in a recent 12 year period from January 1977 to October 1989 have been studied to clarify the effectiveness of splenectomy and the time when its longterm results can be judged. The patients comprised of 5 males and 9 females, with an average age of 39 years old. After splenectomy the numbers of platelets increased in all cases, and in 93% of them the number became more than 50,000/mm³. The maximum levels were seen in two weeks after splenectomy. Eight out of the fourteen cases (57%) kept their increased platelet levels even more than one month after splenectomy. On the other hand, in six cases the numbers of platelets decreased within a month so that they needed some additive treatments besides surgery. Preoperative injections of γ -globulin were effective in 83% of the patients. In our experiences, a recurrence of thrombocytopenia caused by an accessory spleen was observed, which could be improved by reoperation.

These results suggest that splenectomy is effective in about 60% of ITP patients, and we can predict the effect of splenectomy within a month after surgery. However, because of a possible recurrence of thrombocytopenia due to an accessory spleen we have to follow the ITP patients for long time after splenectomy.