

## 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 合併肺癌の 1 切除例

An Experience With Surgical Treatment of Lung Cancer Associated With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)

加瀬昌弘・山形達史・渡辺古志郎\*・国兼浩嗣\*・岡本浩明\*・永友 章\*

**要旨：**症例は 75 歳，男性．主訴は血痰．胸部 X 線写真及び CT 像で右 S<sup>2</sup> に 10mm 大の結節影を認め，気管支鏡検査では確定診断がつかず胸腔鏡生検 (VATS) を予定した．術前検査で血小板が  $4.6 \times 10^4/\text{mm}^3$  と減少し特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を疑った．PAIgG が  $267.7\text{ng}/10^7\text{cells}$  と上昇，骨髓像から ITP と診断し，術前に大量免疫グロブリン療法を施行した．しかし 5 日目の血小板増加は軽度で出血傾向も認め手術を延期した．他の血小板減少の原因疾患を検索したが全て異常なく，検索期間中も血小板は  $7 \times 10^4/\text{mm}^3$  台を維持し出血傾向も改善した．HIVG 後 3 週目に血小板輸血を併用し VATS 後右肺上葉切除術を施行したが問題なく経過した．大細胞癌 pT1N2M0 であった．ITP 合併の肺癌の手術に HIVG は有用であるが，手術時期の決定には臨床所見の慎重な観察が必要で，血小板増加が軽度の場合には血小板輸血も必要である．

〔肺癌 41 (2) : 157 ~ 160, 2001, JJLC 41 : 157 ~ 160, 2001〕

**Key words :** Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) Lung cancer, High dose intravenous gammaglobulin therapy, Lung resection, Platelet transfusion

### はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (以下 ITP) を伴う肺癌の報告は稀であるが，その手術療法に際しては術中術後の出血に対して細心の注意が必要である．近年大量免疫グロブリン療法を併用した手術が一般的になってきた．今回われわれは肺腫瘍影の精査中に ITP を併発し術前に本療法を試みたが 5 日間では充分な血小板の増加がみられず出血傾向を示した症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する．

### 症 例

症例：75 歳，男性．

主訴：血痰

既往歴，家族歴：特記する事なし

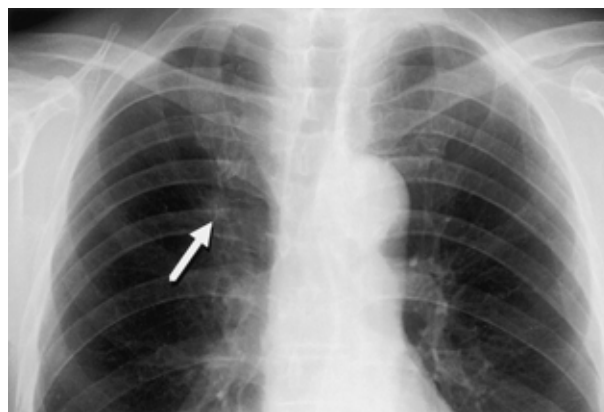
喫煙歴：20 本 × 50 年

現病歴：血痰が持続するため 2000 年 1 月 5 日近医より精査目的に呼吸器科に紹介された．

胸部 X 線写真 (Fig. 1)：右上肺野に淡い結節影を認めた．

胸部 CT 写真 (Fig. 2)：右 S<sup>2</sup> に棘を有し血管を巻き込む 10mm 径の腫瘍陰影を認めた．

**Fig. 1.** Chest X-ray film shows a mass shadow in the right upper lung field ( )



初診時現症：身長 165cm，体重 57kg，血圧 142/60 mmHg，脈拍 68/分整．貧血，黄疸なく皮下出血斑も認めなかった．

初診時検査所見：生化学検査，腫瘍マーカーに異常なし．血液検査では WBC :  $6.98 \times 10^3/\text{mm}^3$  , RBC :  $411 \times 10^4/\text{mm}^3$  , Plt :  $9.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  であり，凝固機能検査は PT : 99 % , APTT : 32.4 秒 (25 ~ 35) と正常であった．

肺癌が疑われたが気管支鏡検査では確定診断が得られず，3 月 10 日 VATS 目的に当科に入院した．術前検査で血小板数が  $4.6 \times 10^4/\text{mm}^3$  と著明に減少しており ITP を疑った．PAIgG が  $267.3\text{ng}/10^7\text{cells}$  (9.0 ~ 25.0) と高値であり，骨髓像では有核細胞数や形態に異常なく，巨核球

横浜市立市民病院胸部外科

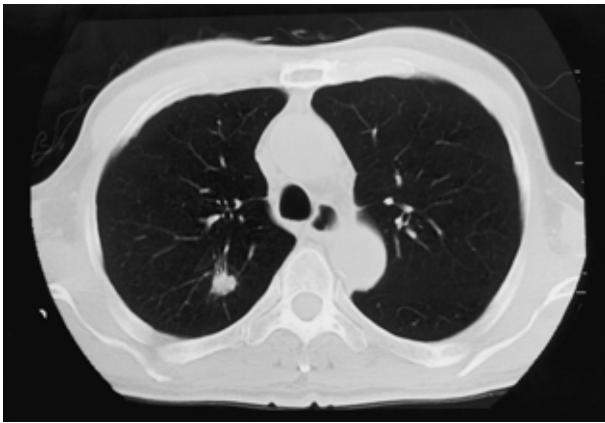
同 呼吸器科\*

別刷請求先：加瀬昌弘 横浜市立市民病院胸部外科

〒240-8555 横浜市保土ヶ谷区岡沢町 56

TEL : 045-331-1961

**Fig. 2.** Chest CT scan shows a nodule, 10mm in size, in the right S<sup>2</sup>



数が著明に増加しており ITP と診断した。

このため 3 月 22 日に手術を予定し、5 日前からポリグロビン 0.4g/kg/day の静注を開始した。手術当日の血小板数は  $7.2 \times 10^4/\text{mm}^3$  であったが、麻酔導入後に静脈ライン刺入部からの出血が止まらず、APTT も 47.9 秒と延長していたため手術を中止し、他の自己免疫疾患の合併を疑い新たな検査を追加した。しかし抗核抗体、抗 DNA 抗体、RA、クームテスト等はいずれも正常範囲内であった。更に再度の凝固機能検査では、APTT も正常化し他の凝固機能も異常はなかった。この間ステロイド療法も考慮したが、使用せずに血小板数は  $7 \sim 8 \times 10^4/\text{mm}^3$  台を維持し、出血傾向も改善したため血小板輸血を準備して 4 月 11 日手術を施行した。周術期の血小板の変動を示す (Fig. 3)。

手術所見：まず S<sup>2</sup> 腫瘤を VATS 生検したが異常出血はなかった。腫瘤は迅速病理診断で悪性と判明し、後側方切開で右肺上葉切除と ND2b 郭清を施行した。術中止血困難は無く出血量は 500g であった。

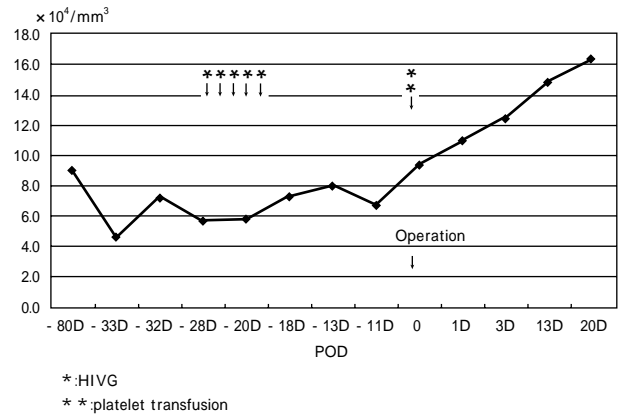
術後病理診断：S<sup>2</sup> 原発の大細胞癌で #3 に転移陽性で、pT1N2M0 と最終診断された。

術後経過：術直後に 10 単位の血小板輸血を行い、当日の血小板数は  $9.4 \times 10^4/\text{mm}^3$  であった。術後出血もなく術後 4 日で血小板数は  $12.5 \times 10^4/\text{mm}^3$  となり、21 日目に退院した。7 カ月後の現在  $4 \times 10^4/\text{mm}^3$  台に低下しているが出血傾向が無いため ITP に対する薬剤を使用せずに経過観察中である。

## 考 察

ITP は血小板が  $10 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下に減少し種々の出血症状を示す疾患である。診断は除外診断であり血小板減少をきたす他の疾患や薬剤の使用歴を除外する必要がある。病態は血小板の産生能は正常で、脾などの網内系での血小板の破壊亢進である。機序は血小板に結合した自

**Fig. 3.** Platelet count



己抗体 (IgG) の Fc 部分が網内系細胞の Fc 受容体を介して血小板が貪食されると考えられており自己免疫性疾患のひとつで autoimmune thrombocytopenic purpura とも称される。また最近では血小板数の減少のみならず粘着、凝集機能の異常も指摘されている<sup>1)</sup>。

ITP に悪性腫瘍が合併する頻度は 16.1 ~ 19.2%<sup>2,3)</sup>と報告されている。また ITP 合併の悪性腫瘍のなかで肺癌が占める割合は 20 ~ 25% 程度<sup>2,4)</sup>との報告がなされており、文献的には ITP と肺癌の合併頻度は 5% 程度と思われる。

ITP の治療は血小板数  $5 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下、または出血症状のあるものを対象に、まずステロイド剤を使用し寛解が得られない場合には摘脾が適応となる。その寛解率はステロイド剤 23%、摘脾 49% 程度である<sup>3)</sup>。しかし手術が必要な疾患特に悪性腫瘍を合併した場合には術前に一時的にでも血小板数を速やかに増加させる必要がある。その場合ステロイド療法は効果発現までに時間を要し術後合併症を考慮すると使用し難く、摘脾も開腹術からの回復期間が必要で侵襲も大であった。ところが 1981 年 Schmidt らが大量の免疫グロブリンを使用する High dose intravenous gammaglobulin 療法 (以下 HIVG) を報告した<sup>5)</sup>。使用法は免疫グロブリン製剤を 400mg/kg/day ずつ 5 日間連続で静脈注射する方法である。作用機序はグロブリン製剤の完全分子型 IgG の Fc 部分が先述の網内系細胞の Fc 受容体を飽和して貪食能を低下させると考えられており、静注開始後数日から 1 週間で血小板数は最高値になりその後漸減し 4 週間程で前値に戻る。一過性でありながらその効果は 66.7% の症例で使用前値に比し血小板数は  $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  以上増加し、有用率は 78.6% と高く副作用も認めなかった<sup>6)</sup>。この為これ以後は血小板数が最高値となると考えられる 5 ~ 7 日目を手術予定日とし、あらかじめ HIVG を開始してから手術を実施することが一般的となっている<sup>7,8)</sup>。

現在までに本邦で手術が施行された ITP 合併肺癌の

**Table 1** . Cases of lung cancer with ITP reported in the Japan literature.

Author (Year)	Age, Sex	Histology	P.C $\times 10^4/\text{mm}^3$	Pre-OP Therapy	Operation (Bleeding amounts)	Platelet transfusion	Post-OP P.C $\times 10^4/\text{mm}^3$
Tanita (1994) <sup>9)</sup>	61, M	Large cell ca	8.6	HIVG	Partial resection (330g)	+	None
Ohura (1996) <sup>9)</sup>	71, M	Adeno ca	4.4	None	Lobectomy (450g)+ Reop	+	10
Tsuchishima (1998) <sup>10)</sup>	59, F	Adeno ca	5.8	HIVG	Lobectomy (300g)	+	10
Nonami (1999) <sup>11)</sup>	68, F	Adeno ca Alveolar ca	3.4	PSE HIVG*1	Lobectomy Partial resection	+	15
Nakano (2000) <sup>12)</sup>	59, M	Adeno ca	6.7	HIVG	Lobectomy (790g)	+	9.2
This case (2000)	75, M	Large cell ca	4.6	HIVG	Lobectomy (500g)	+	12

HIVG : High dose intravenous gammaglobulin

P. C : Platelets count PSE : percutaneous partial splenic arterial embolization

報告<sup>8-12)</sup>は自験例を含め 6 例あった( Table 1 ). 年齢は 59 歳から 75 歳で, 男女比は 4 : 2 と男性が多く, 既往歴に ITP の治療歴があるものは 1 例のみであった. 組織型は腺癌 4 例, 大細胞癌 2 例であったが, 非手術例の報告では扁平上皮癌や小細胞癌もみられる<sup>13)</sup>.

周術期について見ると, HIVG で  $10 \times 10^4/\text{mm}^3$  以上に血小板が増加したものは 1 例のみ<sup>12)</sup>で他の 4 例はそれ以下の増加に止まっている. 手術を先行した 1 例は術後出血のため再開胸術を要し再手術後に HIVG が使用された<sup>9)</sup>. 血小板数  $8 \times 10^4/\text{mm}^3$  台で心臓カテーテル検査を施行した谷田<sup>8)</sup>は検査後 ITP が顕性となり術前に HIVG を使用しており, Nonami<sup>11)</sup>は脾動脈塞栓術で血小板数が  $20 \times 10^4/\text{mm}^3$  を越えたが効果は短期間で, 1 回の HIVG と血小板輸血を手術直前に使用していた. 一方, 土島<sup>10)</sup>は HIVG 後の血小板数の増加は  $7.1 \times 10^4/\text{mm}^3$  と軽度で血小板輸血がなされていた. この様に HIVG での血小板数の増加は不確実であり全例で周術期に血小板輸血も併せて施行され周術期に問題はなかった.

従って ITP 合併の手術症例に対しては, まず HIVG で血小板の貪食を抑え, しかる後血小板数の増加が軽度ならば血小板輸血の準備をする必要があり, またある程度増加した場合でも ITP 症例は凝固機能の低下を来す潜在的危険性を有する<sup>1,8,9)</sup>と考えて血小板輸血の準備は必要であると思われた.

自験例では土島と同程度の血小板増加でありながら, 手術直前に出血傾向を呈し手術延期を余儀なくされた. その上他の自己免疫疾患を検索したため 3 週間の日時を

要したが, 血小板輸血を併用することで安全に手術を施行できた.

術後血小板数の記載のある 4 例では術後に血小板数はいずれも  $10 \times 10^4/\text{mm}^3$  台前後に復しており肺癌と ITP との間の何等かの関係を示唆するものと思われた. 事実, 文献的にも再発肺癌の治療中<sup>13)</sup>や, 手術不能肺癌の薬物治療<sup>14)</sup>で癌の消退とともに血小板数が正常化した例もあり, ITP の合併は腫瘍随伴症候群との捉え方もある<sup>4,11,13)</sup>. 自験例は初診時に  $9 \times 10^4/\text{mm}^3$  あった血小板が肺癌の精査中に  $5 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下となり HIVG の効果が低下すると考えられる 3 週間後の手術であったが肺癌切除後速やかに増加し退院時には  $12 \times 10^4/\text{mm}^3$  台まで回復した事は腫瘍随伴を思わせた. しかし 7 カ月後に血小板数が減少しているのは単なる併発症とも考えられるが, 再発を示唆する可能性もあり今後の観察が必要と思われる.

## まとめ

ITP 合併の肺癌に対し, 術前 HIVG 療法を施行したが, 軽度の血小板上昇で出血傾向を示した症例を経験した. 術前には検査値のみならず臨床所見の慎重な観察が必要である. またこの様な症例の手術に際しては HIVG で血小板の貪食を抑え, 十分な血小板増加がない症例はもとより, 血小板数が増加した場合でも手術を契機に ITP が顕性となる場合もあるので血小板輸血の準備が必要と思われた.

## 文 献

- 1) 藏本 淳, 藤村欣吾: 血小板・凝固・線溶異常最新内科学大系 21(4)監修, 山村雄一, 吉利 和, 中山書店, 東京, 70-92 頁, 1992.
- 2) Kim HD, Boggs DR: A syndrome resembling idiopathic thrombocytopenic purpura in 10 patients with diverse forms of cancer. Am J Med 67: 371-377, 1979.
- 3) Difino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, et al: Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 69: 430-442, 1980.
- 4) Klimberg I, Drylie DM: Renal cell carcinoma and idiopathic thrombocytopenic purpura. Urology 23: 293-296, 1984.
- 5) Schmidt R, Budde U, Schafer G, et al: High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura. Lancet 29: 475-476, 1981.
- 6) 安永幸二, 赤塚順一, 藤井良知: 特発性血小板減少性紫斑病に対する液状加熱処理人免疫グロブリン(GB-0998)の臨床効果. 基礎と臨床 24: 429-435, 1990.
- 7) 星野澄人, 所隆 昌, 阪井 満, 他: 特発性血小板減少性紫斑病を合併した出血を伴った早期胃癌の1例. 日臨外会誌 56: 980-984, 1995
- 8) 谷田達男, 西村俊彦, 久保裕司, 他: 眼筋ミオパチーと特発性血小板減少性紫斑病に肺癌を合併した1例. 胸部外科 47: 328-331, 1994.
- 9) 大浦裕之, 佐川元保, 吉田浩幸, 他: 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併した肺癌の手術例. 胸部外科 49: 484-486, 1996.
- 10) 土島秀次, 清水 健, 湯浅幸吉, 他: 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併した肺癌の手術経験. 胸部外科 51: 424-427, 1998.
- 11) Nonami Y, Yamashiro T, Yamamoto A, et al: Double lung cancer combined with idiopathic thrombocytopenic purpura. a case report. Journal of cardiovascular surgery (IT-ALY) 40: 889-892, 1999.
- 12) 中野 昇, 前田 純, 中元賢武: 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併した肺癌の手術. 日呼外会誌 14: 755-758, 2000.
- 13) 前野哲博, 中山美香, 佐藤浩昭, 他: ITP を合併した肺癌の2症例. 日胸 56: 492-496, 1997.
- 14) Igarashi T, Itoh K, Fujii H, et al: Successful treatment by radiation and hormone therapy of isolated local recurrence of breast cancer 24 years after mastectomy accompanied by immune thrombocytopenia: a case report. Japanese journal of clinical oncology 28: 270-275, 1998.

(原稿受付 2000 年 11 月 22 日/採択 2001 年 2 月 15 日)

## An Experience With Surgical Treatment of Lung Cancer Associated With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)

*Kase Masahiro, Yamagata Tatsusi, Watanabe Kosirou, Kunikane Hiroshi, Okamoto Hiroaki and Nagatomo Akira*

Department of Thoracic Surgery and Department of Respiratory Diseases, Yokohama Municipal Citizens Hospital

**Case :** A 75-year-old man was hospitalized with bloody sputum. Chest X-ray film and CT scanning images detected a mass in the right upper lobe (S<sup>2</sup>) of the lung. Diagnosis could not be bronchoscopically confirmed and video-assisted thoracic surgery (VATS) was planned. The preoperative platelet count was as low as  $4.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ , suggesting idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Because PAIgG was elevated to  $267.7\text{ng}/10^7$  cells and images of the aspirated bone marrow, the patient was eventually diagnosed as having ITP, and underwent preoperative high-dose intravenous immunoglobulin (HIVG) therapy. However, the platelet count only slightly increased 5 days later with hemorrhagic tendency, and therefore, the VATS was postponed. Investigations for all underlying autoimmune diseases causing the ITP were negative. During the test period, the platelet count remained at  $7 \times 10^4/\text{mm}^3$  but the hemorrhagic tendency improved. On day 21 after the HIVG therapy, VATS and right upper lobe lobectomy with complete mediastinal dissection were successfully carried out in combination with platelet transfusion. The histological diagnosis was large cell carcinoma, and the pathological stage was IIIA (T1N2M0).

**Conclusion :** HIVG therapy is very useful for surgical operation of ITP-complicated lung cancer. However, the careful observation of the clinical findings are required to decide timely implementation of the surgery, and platelet transfusion may be required when the platelet count is not sufficiently increased.

[ JJLC 41 : 157 ~ 160, 2001 ]