

胃癌に合併した microangiopathic hemolytic anemia の 2 症例

厚生連中勢総合病院外科

中井 昌弘 島村 栄員 田矢 功司 岡田 喜克
富田 隆 岩崎 誠 五嶋 博道

TWO CASES OF MICROANGIOPATHIC HEMOLYTIC ANEMIA ASSOCIATED WITH GASTRIC CARCINOMA

Masahiro NAKAI, Shigekazu SHIMAMURA, Kouji TAYA,
Yoshikatsu OKADA, Takashi TOMITA, Makoto IWASAKI,
and Hiromichi GOSHIMA

Department of Surgery, Chusei General Hospital

索引用語：胃癌，細小血管障害性溶血性貧血，播種性血管内凝固症候群

I. はじめに

Microangiopathic hemolytic anemia (以下 MHA) は、1952年 Symmers が thrombotic thrombocytopenic purpura と同義語に使用し、1962年 Brain らによって新しい概念として提唱された症候群で、障害された細小血管において赤血球が機械的障害をうけ、奇型赤血球、破碎赤血球などの形態異常のある赤血球が末梢血中に出現し、溶血性貧血が存在するものをいう。われわれは胃癌に合併した MHA の 2 症例を経験したので、発生機序と治療について文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

症例 1：63歳，男性。

主訴：心窩部痛及び腰背部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：入院10日前より心窩部痛及び腰背部痛が出現し、当科受診。血液一般検査で貧血及び血小板減少、上部消化管 X 線像及び胃内視鏡検査で前庭部後壁に Borrmann 3 型胃癌を指摘されて入院。

入院時所見：身長168cm，体重55kg，体温36.4℃，血圧126/78mmHg，脈拍数80/分，整。眼瞼結膜には貧血を認めるが，眼球結膜には黄疸なく，表在リンパ節は触知しなかった。理学的に胸腹部共異常を認めな

かった。

入院時検査成績 (表 1)：便潜血検査 (++)，白血球数増多，貧血，血小板数減少，網状赤血球数増多，出血時間及び PT の延長，T.P.低下，CEA 34.5ng/ml 及び TPA 1,400U/L の上昇を認めた。腹部エコー，CT，全身骨写真及び骨シンチでは，異常を認めなかった。以上の所見により貧血，血小板減少を伴った前庭部後壁の Borrmann 3 型胃癌と診断し手術を施行した。

手術所見：胃前庭部後壁に Borrmann 3 型胃癌を認め，S₁N₃P₀H₀ Stage IV であった。胃亜全摘術 R₁リンパ節郭清を行った。病理組織では，印環細胞癌，硬性型，INF β, ss, ly₂, v₁, n_{1,2} (+), ow (-), aw (-)

表 1 症例 1：入院時検査成績

1. 便潜血検査 (++)		6. 血清生化学検査	
		T.P.	6.0 g/dl
2. 尿 検 査 異常なし		A/G	1.12
		TTT	1.5 U
		ZST	6.2 U
3. 血液一般検査		T.B.	1.5 mg/dl
WBC	10200/mm ³	D.B.	0.8 mg/dl
RBC	191 × 10 ⁴ /mm ³	GOT	20 K.U
Hb	6.3g/dl	GPT	10 K.U
Ht	17.5%	LDH	390 Wrob.U
platelets	9.3 × 10 ⁴ /mm ³	ALP	9.8 K-A.U
reticulocytes	100%	LAP	157 G-R.U
4. 血液凝固検査		γ-GTP	25 mU/ml
出血時間	10分	Na	142 mEq/L
凝固時間	9分	K	4.9 mEq/L
P T	75%	Cl	98 mEq/L
APTT	24.6秒	BUN	21 mg/dl
fibrinogen	225mg/dl	Cr	1.4 mg/dl
FDP	5μg/ml	AMY	130 IU
		HPT	145 %
5. 血清学的検査		α-Feto.	0.6 ng/ml
Direct Coombs' test (-)		CEA	34.5ng/ml
Indirect Coombs' test (-)		TPA	1400U/L

<1984年12月12日受理> 別刷請求先：中井 昌弘
〒513 鈴鹿市神戸 8-28-30 厚生連中勢総合病院
外科

であった。

術後経過(図1)：術直後より出血傾向を認め、術後1日目より、血液検査では高間接ビリルビン血症、高LDH血症、出血時間およびPT延長、FDP増加を、末梢血塗抹標本(図2)では、奇型赤血球、幼若赤血球、赤芽球を、骨髓穿刺による骨髓像では印環細胞癌の骨髓転移を認めた、以上の所見により胃癌の骨髓転移に合併したMHA及びDisseminated intravascular coagulation(以下DIC)と診断し、ヘパリン4,000~10,000U/day、新鮮血計22P、血小板血漿計20Pを投与したが改善せず、溶血性黄疸は進行し、術後10日目急性腎不全となり、人工透析を行ったが、肺水腫により12日目死亡した。

剖検所見：

1. 胃癌(幽門部原発 印環細胞癌)
 - a) 胃垂全摘術後12日。

図1 症例1：臨床経過

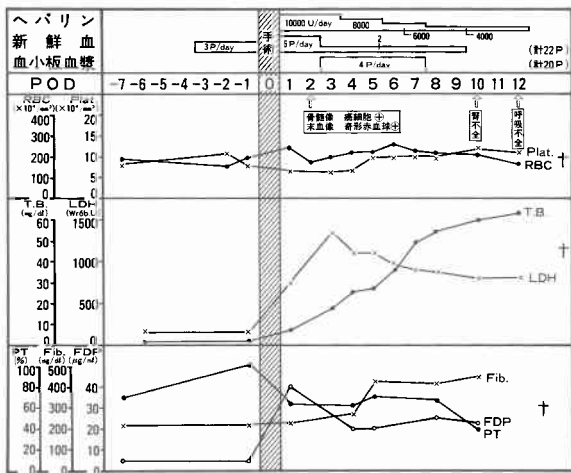
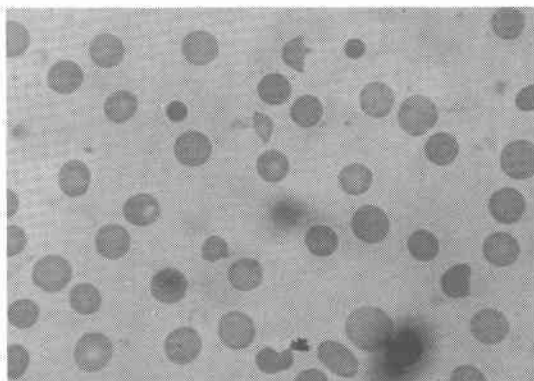


図2 末梢血中に軽度の破碎赤血球を認める。



b) 同転移：骨髓、大動脈周囲リンパ節。

2. MHA

- a) 出血傾向：腹腔内凝血塊散在、血性腹水(1,000 ml)。
 - b) 全身性高度黄疸
 - c) 胆血性ネフローゼ
3. 両肺うっ血水腫(硝子膜形成を伴う、左400g、右470g)
4. 左室肥大(410g)

以上より本症例は、術前より胃癌の骨髓転移を認め、MHAおよびDICを呈していたと考えられ、手術浸襲によりその病態が急激に悪化した反省すべき症例であった。

症例2：47歳、女性。

主訴：食欲不振、腰背部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：入院2カ月前より食欲不振、悪心、嘔吐、腰背部痛が出現し、2日前より血尿を認めたため、当科受診。貧血、黄疸を指摘されて入院。

入院時現症：身長149cm、体重49kg、体温36.2℃、血圧124/92mmHg、脈拍数72/分、整。眼球結膜に黄染を、眼瞼結膜に貧血を認め、表在リンパ節は触知せず、胸腹部では心窩部の圧痛以外異常を認めなかった。

入院時検査成績(表2)：便潜血検査(++)、尿検査では潜血(++)、蛋白(++)、ウロビリノーゲン(++)、ビリルビン(+)を、血液一般検査では貧血、血小板

表2 症例2：入院時検査成績

<p>1. 便潜血検査(++)</p> <p>2. 尿検査 外観 黄褐色 pH 8 潜血(++) 蛋白(++) 糖(-) カンビ/グン(++) ビリルビン(+)</p> <p>3. 血液一般検査 WBC 8800/mm³ RBC 317×10⁹/mm³ Hb 9.3 g/dl Ht 29.5% platelets 5900/mm³ reticulocytes 52% B 1% E 1% N myelo 4% meta 6% stab 16% seg 31% lymph 38% mono 4% erythroblasts 6% 奇形赤血球(+)</p> <p>4. 血液凝固検査 出血時間 10分 凝固時間 8分30秒 PT 45% APTT 30.5秒 fibrinogen 170mg/dl FDP 20μg/ml</p>	<p>5. 血液生化学検査 T.P. 7.0 g/dl A/G 1.12 TTT 0.7 U ZST 8.0 U T.B. 7.8 mg/dl D.B. 3.2 mg/dl GOT 22 K.U GPT 11 K.U LDH 1229Wob.U ALP 108.7K-A.U LAP 171 G-R.U γ-GTP 8 mU/ml Na 134 mEq/L K 4.6 mEq/L Cl 99 mEq/L BUN 21 mg/dl Cr 1.1 mg/dl FBS 115 mg/dl HPT 105% α-Feto. 4.5 ng/ml CEA 1.2 ng/ml TPA 310 U/L</p> <p>6. 血清学的検査 Direct Coombs' test (-) Indirect Coombs' test (-) CRP (++) ASLO 3321 U RA (+) TPHA (-) HB-antigen (-) 寒冷凝集反応 (-)</p> <p>7. 骨髓像 骨髓有核細胞数 141000/mm³ 巨核球数 20/mm³ 造血細胞 (+)</p>
--	--

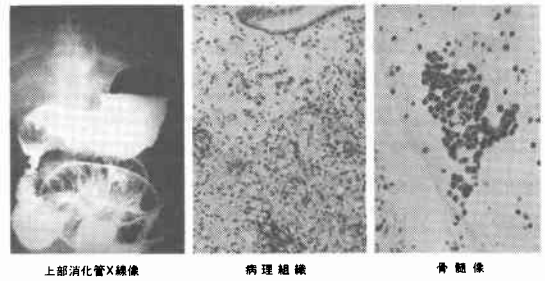
数減少，網状赤血球数増多を，末梢血塗抹標本では幼若赤血球及び奇型赤血球の出現を，血液凝固検査では出血時間及びPTの延長，fibrinogen低下，FDP増加を，血液生化学検査ではT.B., D.B., LDH, ALP, TPAの上昇を，血清学的検査ではCRP, ASLO, RAの陽性を認めた。上部消化管透視(図3左)および胃内視鏡検査では胃全体におよぶBorrmann 4型胃癌を認め，生検(図3中)にて，低分化腺癌一印環細胞癌と判明した。腹部エコー，CTでは胆嚢結石を認めた。骨シンチでは異常を認めなかった。骨髓穿刺による骨髓像(図3右)では低分化腺癌の転移を認めた。以上の所見より，胃癌の骨髓転移に合併したMHA及びDICと胆嚢結石と診断した。

入院後経過(図4)：入院後ヘパリン10,000U/day，新鮮血及び血小板血漿を投与し，胃癌に対して2週間毎のFAM療法(5FU 500mg, Adriacin 20mg, mitomycin (MMC) 4mg)を施行したところ，出血傾向は入院14日目頃より消失し，MHA及びDICの病態も次第に改善し，入院4週間頃より安定した状態となった。しかし10週間頃より黄疸が再び増強し，下血，出血傾向も出現し，入院14週で死亡した。

剖検所見：

- 1. 胃癌(Borrmann 4型, 低分化腺癌一印環細胞癌)
 - a) 同転移：骨髓，皮下，膀胱，大動脈周囲リンパ節，癌性腹膜炎(腹水4,000ml)，癌性肋膜炎(胸水1,000ml)。
 - b) MHA, DIC。

図3 症例2

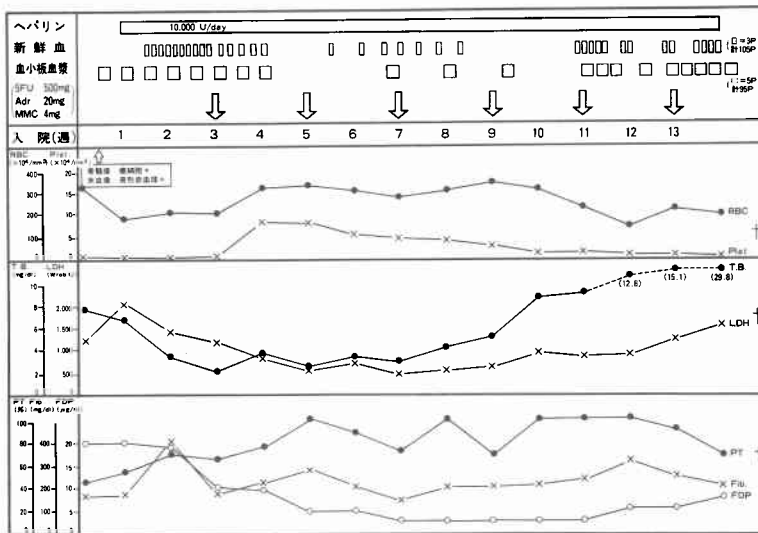


- c) ヘモジデロシス(肝1,450g)。
- 2. 胆嚢結石症(混合石15個)
- 3. 食道びらん

III. 考 察

MHAを呈する疾患としては，悪性高血圧症，hemolytic uremic syndrome，電撃性紫斑病，子癇，thrombotic thrombocytopenic purpura，同腫腎移植の拒絶反応，癌の播種性転移等が知られている。癌に合併したMHAは，欧米だけでなく本邦でも1964年村上の報告以来，1984年10月現在50例をこえる報告がある。原発は，胃，胆管，胆嚢，肺，乳腺，前立腺などがあるが，胃癌に合併する症例が多く，林ら¹⁾は40例中37例(92.5%)が胃癌であったと報告している。組織学的には低分化型あるいはムチン産生型が多く，Brainら²⁾は12例中11例(91%)，林ら¹⁾は33例中27例(82%)がムチン産生癌であったと報告し，われわれの2症例もムチン産生癌であった。

図4 症例2：臨床経過



MHAの発症機序に関して、Brainら²⁾は、ムチン産生腫瘍細胞からトロンボプラスチン様物質が放出され、血管内凝固が促進され、凝固によって形成されたフィブリン血栓、あるいは血管内の癌細胞栓塞により赤血球が障害をうけMHAが生じると説明し、Rubenbergら³⁾は、1度溶血が生じると赤血球からADP、トロンボプラスチン様物質、抗プラスミン物質などの放出がおこり、溶血と血管内凝固との悪循環が形成され、MHAとDICが進行すると説明している。更に手術後、特に悪性腫瘍の手術後には、第8因子活性亢進、thromboplastin generationの亢進など凝固能亢進の状態となる⁴⁾。症例1では、MHA及びDICが外科的浸襲による凝固能亢進により、急激に悪化したと思われる。

MHAの治療は原因疾患に対する治療とMHAに対する治療に分けられる。MHAに対する治療は、血管内凝固の関与が明らかでないことより、ヘパリン治療が有効と考えられるが、凝固異常が血管内凝固による消費の結果ではなく、極端な線溶亢進（一次線溶）の結果ではないかと疑われることがある。理論的には、前者にはヘパリンが、後者には線溶阻害剤が有効と考えられ、実際 epsilon-aminocaproic acidなどの線溶阻害剤が有効であった症例が報告されている。両者の鑑別手段としては、paracoagulation test(陽性の場合、血管内凝固の存在が相定される)や、FDPがfibrinogen由来であるか(一次線溶)、fibrin由来であるか(血管内凝固)を鑑別することなどがあげられるが、paracoagulation testが陰性でも、必ずしも血管内凝固の存在は否定し難く、fibrinogen degradation productsとfibrin degradation productsの鑑別も現在のところ臨床的応用が容易でなく、診断及び治療上の重要な問題となっている。癌に合併したMHA及びDICの治療において、癌に対して治療を行わずにMHA及びDICに対する治療を行うことは片手落ちであると考えられるが、抗癌剤の腫瘍細胞破壊による凝固促進物の血中流入がMHA及びDICを発症したと思われる症例が報告されている。大野ら⁵⁾は胃癌患者に5FU、MMC、cytarabineを投与しMHA及びDICを発症した症例を、斎藤⁶⁾は膀胱癌患者にMMCを投与しMHA及び

DICを発症した症例を報告している。したがってMHA及びDICが発症した癌に対して化学療法を行うか否かは、重要な問題となっている。われわれの症例2では、入院後1週よりヘパリン10,000U/dayを投与し、3週よりFAM療法を施行し、4週から9週まで小康状態が得られたが、10週よりMHA、DICが悪化し、14週で死亡した。FAM療法がMHA、DICの発症に関してどういった影響を与えたか不明であるが、少なくとも入院直後のMHA、DICの改善には有効であったと考えられる。

IV. 結 語

胃癌に合併したMHAの2症例を報告し、症例1では、手術によりMHAの増悪をまねき術後早期に失い、2例目は保存的治療により小康状態を得た。癌に合併したMHAの治療は、DICに対する治療を施行し、DICが落ちついたころより癌に対する化学療法を併用するのが最良であると考えられた。

本論文の要旨は第23回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 林 英夫, 春山春枝, 河村芳文ほか: 播腫性骨髄癌症. 癌の臨 25: 329-343, 1979
- 2) Brain MC, Azzopardi JG, Baker LRI et al: Microangiopathic haemolytic anaemia and mucin-forming adenocarcinoma. Br J Haematol 18: 183-193, 1970
- 3) Rubenberg ML, Regoeczi E, Bull BS et al: Microangiopathic hemolytic anaemia. the experimental production of haemolysis and red-cell fragmentation by defibrination in vivo. Br J Haematol 14: 627-642, 1968
- 4) Amundsen MA, Spittell JA, Thompson JH Jr et al: Hypercoagulability associated with malignant disease and with the postoperative state. Ann Intern Med 58: 609-616, 1963
- 5) 大野陽一郎, 北村清明, 村田安雄ほか: 胃癌術後抗腫瘍剤療法に続きMHA (microangiopathic hemolytic anemia) を発症した一剖検例. 臨血 21: 828-833, 1980
- 6) 斎藤和子: Mitomycin 治療中にみられたMHA (microangiopathic hemolytic anemia) の1例. 日内会誌 66: 246-250, 1977