

真性赤血球増加症を合併した消化器手術 3 例の検討

日本医科大学第1外科, 同 第3内科*

水谷 崇	恩田 昌彦	徳永 昭	奥田 武志
牧野 浩司	木山 輝郎	西 恵吾	安東 俊明
足立 幹夫	松倉 則夫	古川 清憲	田中 宣威
山下 精彦	野村 武夫*		

真性赤血球増加症(以下 PV)は、造血幹細胞の腫瘍性増殖により赤血球のみでなく白血球、血小板も増加し、血液粘度が増加した病態である。したがって PV 患者では手術操作により容易に DIC が引き起こされ、術後に大出血や血栓症を合併し多臓器不全となりやすく、その成績は極めて不良である。われわれは同疾患を合併した胃癌手術症例 2 例(66歳の女性, 56歳の男性), 急性胆嚢炎症例 1 例(68歳の男性)を経験し、うち 2 例は多臓器不全となり救命できなかった。しかし胃癌の 1 例はインターフェロン投与後、胃全摘術施行。術後呼吸不全を併発したが、速やかな人工呼吸器による呼吸管理により改善し救命できた。PV 合併手術では、DIC に起因する臓器不全へ容易に移行するため、嚴重な術前、術中、術後管理が求められる。

Key words: polycythemia vera, gastrointestinal surgery, disseminated intravascular coagulation

はじめに

真性赤血球増加症 (polycythemia vera 以下 PV) は、原因不明の慢性赤血球増加症で、赤血球のみではなく白血球と血小板も増加し、本態は造血幹細胞の腫瘍性増殖と考えられている¹⁾。慢性骨髄性白血病や原発性骨髄線維症などととも、骨髄中の造血細胞の自律性増加を伴う慢性骨髄増殖性疾患 (chronic myeloproliferative disorder) のひとつである²⁾。PV 患者では血球成分増加にともなう血液粘度の増加、血小板数の増加、血小板の質的欠陥などが指摘され、その病態は disseminated intravascular coagulation (以下 DIC) の準備状態 chronic low grade DIC に相当するとの考えもある³⁾。したがって、PV を合併した患者の手術では、手術侵襲が引き金となって DIC を生じ大出血や血栓症を併発しやすく、容易に臓器不全となるため、その手術成績は極めて不良である。われわれは同疾患を合併した消化器手術症例を 3 例経験し (Table 1), うち 1 例を救命できたので報告する。

なお、胃癌に関する用語は胃癌取扱い規約⁴⁾に従った。

症 例

症例 1 : 66歳, 女性。

主訴 : 上腹部痛。

既往歴 : 28歳虫垂炎, 51歳高血圧(薬物治療中), 57歳脳梗塞。

家族歴 : 母親が胃癌で死亡。

現病歴 : 昭和58年, 赤血球増加症を指摘されたが放置していた。昭和63年3月集団検診で胃の異常を指摘され、胃透視、胃内視鏡、病理組織検査にて胃体上部小弯側の Borrmann 3型胃癌と診断された。

現症 : 身長145cm, 体重49kg, 栄養良, 血圧172/92 mmHg, 脈拍72/分整, 眼瞼結膜貧血様, 眼球結膜黄染なし。胸部心音 : 収縮期雑音聴取, 呼吸音 : 正常肺音, 腹部平坦軟, 肝触知せず, 脾一横指半触知

入院時検査成績 : 血液検査にて、著明な白血球 ($28,600/\text{mm}^3$) と血小板 ($195 \times 10^4/\text{mm}^3$) の増加および小球性低色素性貧血 (ヘモグロビン値 7.7g/dl , ヘマトクリット値 27.3%) を認めた。血液凝固系検査に関しては明らかな異常を認めず、血液生化学検査では軽度の腎機能障害と血清鉄の減少がみられたが、エリスロポエチンは正常範囲内であった (Table 2)。骨髄生検では赤芽球, 顆粒球, 巨核球各系統の著しい増殖像を示した (Fig. 1)。CT では著明な脾腫を認めたが、肝に転移巣は認められなかった。また、心電図および

<1991年6月5日受理> 別刷請求先 : 水谷 崇
〒113 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学第1外科

Table 1 Clinical features of three patients with polycythemia vera

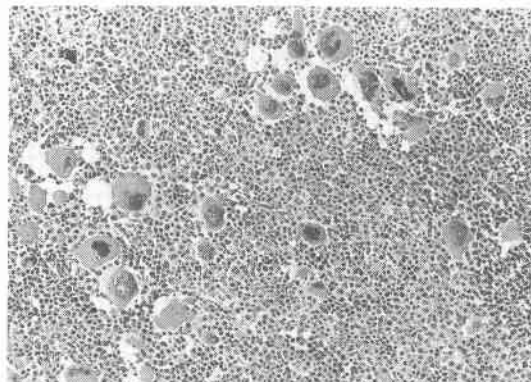
Patient	1	2	3
Age, Sex	66, female	56, male	68, male
Past history	Hypertension Cerebral infarction	Diabetes mellitus	Pulmonary tuberculosis
Disease	Gastric cancer (Stage III)	Gastric cancer (Stage I)	Acute cholecystitis Peritonitis
Preoperative treatment	Interferon	Interferon	phlebotomy (600ml)
Preoperative examination			
WBC (/mm ³)	5,600	5,400	18,800
RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	546	431	593
Hb. (g/dl)	10.4	13.6	14.2
Ht. (%)	36.5	41.1	44.5
Plt. ($\times 10^4$ /mm ³)	68.5	53.8	21.7
Operation	elective total gastrectomy (R ₁)	elective subtotal gastrectomy (R ₂)	emergency cholecystectomy abdominal drainage
time	2' 30	5' 45	1' 00
blood loss	355 g	835 g	180 g
anesthesia	general anesthesia (GOE)	general anesthesia (GOF)	epidural anesthesia

Table 2 Laboratory data of patient 1 on admission

WBC 28,600 /mm ³	Bleeding time 3' 00	
RBC 517 $\times 10^4$ /mm ³	Whole blood coagulation time 7' 30	
Hb. 7.7 g/dl	Clot retraction 60 %	
Ht. 27.3 %	Prothrombin time 11 (75 %)	
MCV 54.4 fl	Partial thromboplastin time 37	
MCH 15.3 pg	Fibrinogen 308 mg/dl	
MCHC 28.2 g/dl	Thrombo test 92 %	
Pit. 195 $\times 10^4$ /mm ³	Hepaplastin test 98 %	
	AT-III 116 %	
	FDP 10~20 μ g/dl	
GPT 4 IU/l	TP 7.0 g/dl	Na 137 mEq/l
GOT 12 IU/l	Alb. 4.0 g/dl	K 6.0 mEq/l
LDH 627 IU/l	UA 4.4 mg/dl	Cl 103 mEq/l
ALP 212 IU/l	BUN 28 mg/dl	Fe 13 μ g/dl
T-bil. 0.5 mg/dl	Cr 1.6 mg/dl	UIBC 367 μ g/dl
Vit. B ₁₂ 1223 pg/ml		
Unbound serum Vit. B ₁₂ binding capacity 2457 pg/ml		
Anti-DNA antibody ≤ 1.0 U/ml		
Anti-platelet antibody negative		
Erythropoietin 56 mIU/ml		
CEA 1.1 ng/dl		
AFP 5.1 ng/dl		

肺機能に関して異常は認められなかった。

経過：入院後血小板数コントロールのためインターフェロンを、また鉄欠乏性貧血に対し鉄剤を投与し、術前に血小板数 68.5×10^4 /mm³、ヘモグロビン値10.4 g/dl、ヘマトクリット値36.5%までは正した後、昭和63年6月26日胃全摘術を施行した。手術所見は胃体上部小弯に3.2 \times 2.8cmのBorrmann 3型胃癌を認め、P₀, H₀, N₂(+), S₂, Stage IIIでR₁郭清相対非治癒切除であった。組織学的には tub₁, se, n₁(+), ly₂, v₁,

Fig. 1 Histological finding of the bone marrow (Patient 1): Excessive proliferation of erythroid, myeloid and megakaryocytic elements was found. (H.E. $\times 100$)

stage IIIであった。術後第7病日よりDICに起因すると思われる呼吸不全が出現したため、人工呼吸器を装着し厳重な呼吸管理を行った。第21病日人工呼吸器離脱。以後、全身状態良好にて第63病日退院。平成3年2月7日現在、術後3年7か月を経過し患者はアルキル化剤内服治療のみで、白血球数 $4,300$ /mm³、赤血球数 236×10^4 /mm³、ヘモグロビン値9.2g/dl、ヘマトクリット値28.3%、血小板数 23.5×10^4 /mm³とコントロールされ、癌の再発もなく家庭生活を送っている (Table 3)。

症例2：56歳、男性。

既往歴：52歳糖尿病（薬物治療中）。

Table 3 Clinical course of patient 1

Date	1988	5/16	8/8	25	9/2	3	4	9	24	26	10/28	
POD	admission		operation			7	8	9	14	19	21	63
	Interferon α 600 $\times 10^4$ U/day				respiratory care using a respirator							
	Fe 100mg/day											
WBC (/mm ³)	28,600		5,600		24,700	38,500		19,100	21,600	24,300	9,800	
RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	517		546		488	463		391	363	351	401	
Hb. (mg/dl)	7.7		10.4		11.3	10.5		9.3	9.7	9.7	11.0	
Ht. (%)	27.3		36.5		35.8	34.0		30.4	32.1	28.7	35.0	
Plt. ($\times 10^4$ /mm ³)	195.0		65.8		50.5	49.4		76.1	74.9	61.8	73.4	
Bleeding time	3 00		1 30									
Whole blood coagulation time	7 30		5 00		5 00		5 00					
Clot retraction (%)	60		46		56		62					
Fibrinogen (mg/dl)	308				532		298					
AT-III (%)	116				103		103					
FDP (μ g/dl)	10~20				60~80		60~80					
Sedimentation rate					(11, 27, 53)		(27, 42, 90)					
P _O ₂ (mmHg)					44.0	147.2				129.1		
P _{CO} ₂ (mmHg)					33.1	27.6				34.9		
So ₂ (%)					81.2	99.3				98.7		

現病歴：昭和59年胃透視，胃内視鏡，病理組織検査にて胃前庭部大弯側のIIa型早期胃癌と診断された。入院時血小板数 $102.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ のためインターフェロンを投与し，術前血小板数を $53.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで減少させた後，昭和59年6月6日胃亜全摘術(R₂)施行。術後第5病日より呼吸不全が出現したため人工呼吸器による呼吸管理を行い，また耐糖能が低下したためインシュリンを用いて血糖の調節を試みた。第9病日には発熱，腹膜刺激症状により吻合部縫合不全が疑われ，中心静脈栄養管理による保存的治療を行った。第15病日腹腔内からの大量出血によるショック状態に陥り，第2回目の開腹をし出血部位を縫合結紮し一時的に止血をみた。しかし第23病日および第25病日再び腹腔内からの出血が出現し，第3回目の開腹縫合処置を施したが，呼吸不全に加え腎不全を併発し多臓器不全へ移行。第54病日死亡した。

症例3：68歳，男性。

既往歴：32歳肺結核。

現病歴：昭和50年，PVを指摘され他院に通院していた(治療内容不明)。昭和60年，急性胆嚢炎の診断にて他院で抗生物質などの内科的治療を受けるが効果なく，腹膜炎症状出現したため，当科に緊急入院。昭和60年1月9日PVの治療として600mlを瀉血後，胆嚢摘出および腹腔ドレーナージ術施行。術後第2病日より呼吸不全および腎不全が出現し，人工呼吸器による呼吸管理および血液透析を施行するが改善みられず，さらにDICおよび敗血症を併発。第59病日死亡した。

考 察

PVは著明な赤血球の増加を特徴とし，通常白血球と血小板の増加および脾腫を伴う原因不明の骨髓腫瘍性疾患で，中高年に徐々に発症し慢性的経過をとる例が多い。現在，米国のpolycythemia vera study group (PVSG)の提唱した診断基準(Table 4)⁵⁾があるが，我が国では脾腫およびminor criteriaの諸項目が診断の基準として採用されている¹⁾。一般に鉄欠乏を伴いやすく，赤血球増加が目立たないことや，ヘモグロビン値やヘマトクリット値が低値を示すことがある。

赤血球増加症はPVのほか，エリスロポエチンは正常であるが血漿量減少のために相対的に単位体積中の赤血球数あるいはヘマトクリット値が上昇する相対的赤血球増加症と，さまざまな原因によりエリスロポエチン産生が増加し赤血球が過量につくられる2次性赤血球増加症とに分類され(Table 5)⁶⁾，病態に応じた治療が必要とされる。

骨髓組織検査では，PVは赤芽球，顆粒球，骨髓巨核球の造血3系統，特に骨髓巨核球の増殖を示す特徴をもち，この所見があれば他の赤血球増加症を除外することができる⁷⁾。

PVはDICの準備状態であり，PV患者の手術では大出血や血栓症を併発しやすく，容易に臓器不全となることは先に述べたが，これらの病態は以下のように説明されている。術前に明らかな症状が認められなくても，手術操作が引き金となり組織内のトロンボプラスタンが血中に遊離され外因性凝固機序がはたらき血

Table 4 Criteria for the diagnosis of polycythemia vera⁹⁾

Major Criteria	Minor Criteria
1. Red cell Mass Male >36 ml/kg Female >32 ml/kg	1. Thrombocytosis >40×10 ⁴ /mm ³
2. Arterial O ₂ saturation ≥92%	2. Leukocytosis >12000 /mm ³ (no fever or infection)
3. Splenomegaly	3. Leukocyte alkaline phosphatase activity >100 (no fever or infection)
	4. Serum Vit. B ₁₂ >900 pg/ml or Unbound Vit. B ₁₂ binding capacity >2200 pg/ml

Diagnosis is polycythemia vera if patient has :
All three major criteria or
First two major criteria plus any two minor criteria

栓形成が促進される⁹⁾。血液粘度の上昇による強いうっ血傾向に血小板増加が加わり血栓発症を助長し、同時に血小板の質的欠陥もあいまって出血をも生じると考えられている。その過程で発生した微小血栓は肺では肺胞内皮細胞を障害し呼吸不全を、腎では腎尿管を障害し腎不全を、また強いうっ血傾向は心不全を併発し、その結果多臓器不全を引き起こすという一連の病態へつながっていくものと考えられる。

PV 合併患者の手術に関する本邦での報告は少ない (Table 6)⁹⁾⁻¹³⁾。これらの報告によれば、術前に PV に対する処置を施しても、臓器不全によって 2 例、脳血管障害および心筋梗塞によってそれぞれ 1 例ずつが死亡している。したがって PV 合併患者の手術では、この DIC に起因する臓器不全への対策が重要と考えら

Table 5 Classification of polycythemia⁶⁾

1. Relative polycythemia
1) Dehydration (burn, vomit, diarrhea etc.)
2) Stress erythrocytosis
2. Absolute polycythemia
1) Polycythemia vera
2) Secondary polycythemia
a. Tissue hypoxia (Arterial hypoxemia, Abnormal release of oxygen from hemoglobin etc.)
b. Physiologically inappropriate erythropoietin production (Neoplasms, Renal disease, Familial erythrocytosis etc.)

れる。すなわち、DIC の発生をいかに抑えるか、また発生しても臓器不全、ことに多臓器不全となることを防ぐことが要求される。そのためには、

① 術前にはヘマトクリット値と血小板数をできるだけ正常範囲にもどしておく。

② 術中には手術侵襲を極力少なくする。

③ 術後には DIC や臓器不全の併発を常に念頭におき、異常を認めたならば躊躇することなく人工呼吸器装着、血液透析などを施行し、多臓器不全への移行を防ぐ。

ことが重要であると思われる。

今回われわれは PV を合併した消化器手術を 3 例経験した。症例 2 では呼吸不全に縫合不全が加わり、さらに腎不全をも併発し多臓器不全になったことが救命

Table 6 Reported cases of surgery associated with polycythemia vera in Japan

Case	Age, Sex	Disease	Preoperative treatment	Operation	Outcome	Author (Year)
1	52, female	Aortitis syndrome	alkylating agents phlebotomy	Aorto-bifemoral synthetic bypass installment	discharged on the 45th POD	Matsumoto ⁹⁾ (1988)
2	69, male	Esophageal cancer	ACNU phlebotomy	unknown	died on the 57th POD due to renal failure	Kuwayama ¹⁰⁾ (1987)
3	70, female	Meningioma	Busulfan phlebotomy	unknown	died on the 40th POD due to respiratory failure	Kuniyoshi ¹¹⁾ (1986)
4	72, male	Lung cancer	unknown	Lobectomy of rt. lower lung	alive 3 years after operation	Hirono ¹²⁾ (1985)
5	48, male	Renal arterial thrombosis	Busulfan phlebotomy	Revascularization	died 40 hours after operation due to cerebral thrombosis	Kitamura ¹³⁾ (1979)
6	70, male	Prostatic hypertrophy	phlebotomy blood dilution	Transurethral resection	good course	ibid
7	47, male	Pharyngeal tumor	phlebotomy blood dilution	Pharyngeal tumor extirpation Neck dissection	good course	ibid
8	40, male	Splenomegaly	phlebotomy blood dilution	Splenectomy	died 5 hours after operation due to myocardial infarction	ibid
9	57, male	Gastric ulcer	phlebotomy blood transfusion	Subtotal gastrectomy	complicated with hepatitis recovered	ibid

できなかった原因と考えられる。症例 3 は救急疾患で、患者の全身状態の評価が不十分なまま手術に踏切ったことが、術後に呼吸不全、腎不全などの臓器不全を併発する一因になったと考えられる。poor risk 状態の急性胆嚢炎患者治療の現状から考えると侵襲の少ない経皮的胆嚢ドレナージを第 1 選択と考えるのが妥当であったとも思われる。症例 2 および 3 の貴重な経験から、症例 1 では術前に血液所見の是正をはかり、術中は過大な手術侵襲を避け、術後には呼吸状態の悪化に対し速やかに対応し人工呼吸器を装着して呼吸管理を行い、多臓器不全への移行を防ぎ救命できたものと考えられる。

本症例報告の要旨は第34回日本消化器外科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 野村武夫：赤血球増加症（多血症）。現代医療 20：3254—3258, 1988
- 2) 溝口秀明：真正多血症の診断と治療。カレントセラピー 3：1273—1279, 1985
- 3) 新倉春男：慢性骨髄増殖性疾患における凝血学的検討。日血会誌 44：658—673, 1981
- 4) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。改訂第 11 版，金原出版，東京，1985
- 5) Wintrobe MM, Lee GR, Bithell TC et al: Clinical hematology. Eighth edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 1981, p1596—1614
- 6) 元吉和夫：赤血球増加症（多血症）。上田英雄，竹内重五郎編。内科学朝倉書店，東京，1984, p1197—1199
- 7) 遠藤久子，島峰徹郎：骨髄増殖症候群。足立山夫，糸山進次，今村哲夫ほか編。骨髄組織病理アトラス。文光堂，東京，1984, p238—249
- 8) 高橋 薫，柴田 昭：慢性骨髄増殖症候群における凝固線容動態。臨血 21：577—586, 1980
- 9) 松本賢治，山田公雄，戸倉康之ほか：真性多血症に伴う大動脈炎症候群の 1 例。日臨外医会誌 49：833—838, 1988
- 10) 桑山明久，小松田敦，西村茂樹ほか：早期食道癌の術後に血栓性血小板減少性紫斑病を合併した真性多血症の 1 例。臨血 28：342, 1987
- 11) 国吉 茂，依光たみ枝，佐藤公淑ほか：真性多血症患者の麻酔経験。臨麻，10：1675—1676, 1986
- 12) 弘野慶次郎，市谷迪雄，坪井裕志：真性赤血球増加合併肺癌の手術経験。外科診療 27：88—94, 1985
- 13) 北村 豊，鈴木純二，梁 純市ほか：真性赤血球増加症 5 例の麻酔経験。麻酔 28：512—517, 1979

Gastrointestinal Surgery for Patients with Polycythemia Vera —A Report of Three Cases—

Takashi Mizutani, Masahiko Onda, Akira Tokunaga, Takeshi Okuda, Hiroshi Makino, Teruo Kiyama,
Keigo Nishi, Toshiaki Ando, Mikio Adachi, Norio Matsukura, Kiyonori Furukawa,
Noritake Tanaka, Kiyohiko Yamashita and Takeo Nomura*

First Department of Surgery, Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Surgery for patients with polycythemia vera (PV) is frequently accompanied by postoperative complications, such as respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation (DIC), making the prognosis extremely poor. We have performed gastrointestinal surgery on three patients with PV, and the outcome was successful in one of them. Patient 1: A 66-year-old woman underwent total gastrectomy because of gastric cancer, after preoperative treatment with interferon. She recovered despite complication by respiratory failure, and was discharged on the 63rd postoperative day (POD). Patient 2: A 56-year-old man with diabetes mellitus underwent subtotal gastrectomy because of gastric cancer after preoperative treatment with interferon. Postoperatively, his condition was complicated by respiratory failure and perforation of the suture line, and the diabetes became worse. He died of multiple organ failure on the 54th POD despite a second manipulative operation. Patient 3: A 68-year-old man was diagnosed as having peritonitis due to acute cholecystitis. We performed cholecystectomy and abdominal drainage after phlebotomy. Respiratory and renal failure occurred postoperatively in spite of dialysis and intensive respiratory care using a respirator, and successive DIC and sepsis were additional complications. The patient died on the 59th POD. In conclusion, patients with PV require great care before, during and after surgery, since DIC can occur after surgical manipulation, associated hemorrhage or thrombosis, and there is a risk of complicating multiple organ failure.

Reprint requests: Takashi Mizutani First Department of Surgery, Nippon Medical School
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN