

先天性凝固第X因子欠乏症を伴った進行胃癌の1切除例

金沢大学第1外科

渡辺 透 大村 健二 金平 永二 石川 紀彦
石川 智啓 石田 文生 渡辺 洋宇

先天性凝固第X因子欠乏症に進行胃癌を併発した症例に対して凝固因子製剤の投与下に根治術を施行した症例を経験したので報告した。症例は71歳の男性で、平成4年11月、鼻腔手術施行の際に大量出血を認め、出血傾向の精査のため当院紹介となった。精査の結果凝固第X因子が45%と低下しており、先天性凝固第X因子欠乏症と診断された。翌年4月、空腹時の心窩部痛が出現、精査の結果胃前庭部に長径6cmの2型の低分化腺癌を認めた。手術に先駆けて第X因子を含有する複合型凝固因子製剤PPSB-HTによる輸注試験を行い手術時および術後の至適投与量を決定した。手術はPPSB®, HT投与下に胃全摘、脾、横行結腸合併切除D4リンパ節郭清を行ったが、術中および術後に異常な出血はみられなかった。凝固因子欠乏症に併発した消化器癌でも止血管理を厳重に行うことで安全に根治術が行えるものと考えられた。

Key words: factor X deficiency, advanced gastric cancer

はじめに

血液凝固第X因子欠乏症（以下、第X因子欠乏症と略記）はきわめてまれな疾患で発症率は50万人に1人といわれており¹⁾、本邦での臨床報告例は10数例に過ぎない²⁾。今回、我々は第X因子欠乏症に合併した進行胃癌に対して、凝固因子製剤の投与下に手術を施行したので若干の文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：71歳、男性

主訴：心窩部痛

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父、胃癌

現病歴：平成5年1月両側鼻茸、および慢性副鼻腔炎のため手術を受けたが、術中に大量出血を認め、手術は中止となった。術後の検査データではPT 13.3 sec, APTT 45.7 sec, Fbg 390 mg/dl, Hb 11.5 g/dl, Plts $31.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であった。出血傾向の精査のため当院第3内科入院となった。精査の結果凝固第X因子が45%と低下を認め、第X因子欠乏症と診断された。なお、過去に抜歯の既往があるが出血傾向を思わせる症状はみられなかった。

平成5年4月頃より、空腹時に心窩部痛を自覚する

ようになり、胃内視鏡検査を施行。前庭部後壁に長径6cmの2型病変、さらに体上部後壁に長径2cm大のIIc様病変を認めた。生検の結果はいずれも低分化腺癌で、手術目的で当科入院となった。

入院時現症：身長166cm、体重49kg、胸腹部に異常はなし。眼瞼結膜、眼球結膜に貧血、黄疸はなかった。全身リンパ節の腫脹はみられなかった。

入院時検査成績：軽度の小球性貧血を認めたが凝固系に異常はみられなかった。出血時間は3分と正常範囲内であったが、第X因子が39%と低下していた。生化学検査では肝機能、腎機能に異常はなかった。(Table 1)。

なお、血族の第X因子活性は妹82%、長男100%、次男85%であった。両親はすでに死亡しており測定できなかったが遺伝形式ヘテロ接合体による先天性凝固第X因子欠乏症と診断した。

上部消化管透視所見：腹臥位充影像で胃体部から前庭部の大彎前壁に2型の腫瘍を認めた。

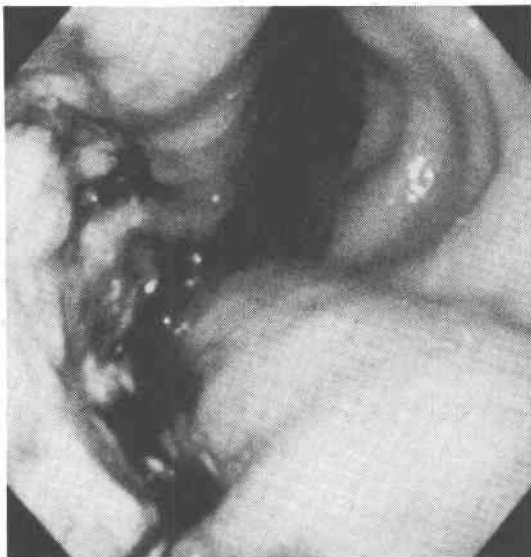
胃内視鏡所見：体中部から胃角大彎前壁に2型の腫瘍を、体上部小彎にIIc様病変を認めた。同時に施行した生検の結果は低分化腺癌であった(Fig. 1)。なお、生検時に異常な出血は認めなかった。

腹部CT検査所見：肝、脾、胆道系に異常はみられなかったが胃周囲および大動脈周囲のリンパ節の腫大が認められた。

Table 1 Laboratory data on admission

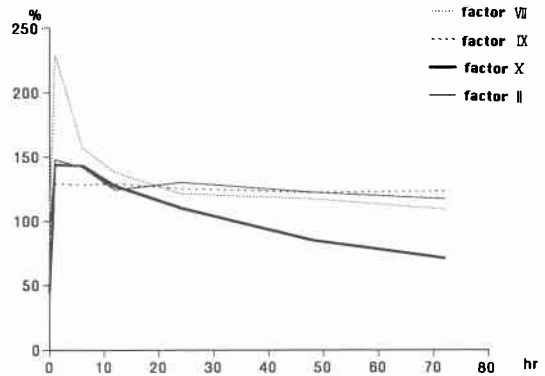
Hematology		Blood chemistry	
WBC	6,700 /mm ³	Na	139 mEq/l
RBC	425 × 10 ⁴ /mm ³	Cl	101 mEq/l
Hb	11.6 g/dl	K	4.6 mEq/l
Ht	37.2 %	Ca	4.9 mEq/l
Plts	29.1 × 10 ⁴ /mm ³	P	3.7 mg/dl
Coagulation		BUN	23 mg/dl
bleeding time	5 min	Cr	1.1 mg/dl
PT	12.6 sec	T.P.	7.7 g/dl
APTT	34.2 sec	ZTT	17.1 U
FDP	3.8 μg/ml	TTT	11.1 U
FDP-DD	0.6 μg/ml	T. Bil	0.3 mg/dl
AT-III	86 %	ALP	293 U/l
Coagulation factor		CPK	62 U/l
factor V	111 %	LDH	266 U/l
factor VII	108 %	T. Chol	186 U/l
factor VIII	133 %	Ch. E	8.45 U/l
factor IX	73 %	Amyl	151 U/l
factor X	39 %	Tumor marker	
		AFP	<10 ng/ml
		CEA	3.4 ng/ml
		CA19-9	1,090 U/ml

Fig. 1 Endoscopic photograph showing a type 2 tumor extending from the anterior wall of the middle body through the anterior wall of the angulus region.



入院後経過：手術時および術後の出血制御に使用する凝固因子製剤の至適投与量を決定するために第II, VII, IX, X因子を含む乾燥人血液凝固第X因子複合体

Fig. 2 Preoperative examination of serum coagulant factor level after injection of 2,000 units of PPSB-HT.



である PPSB®-HT(ニチャク)による輸注試験を施行した。補充量は [補充量(単位) = (目標濃度 - 患者の凝固因子濃度) % × 体重] の式に従って 70~80% を目標として算出した。PPSB®-HT 2,000 単位を投与したところ、第 X 因子活性は 1 時間後には期待値を上回る 144% まで上昇し、48 時間後まで期待値を上回る活性を示した。また、同時に第 II, VII, IX, の活性の上昇も認められた (Fig. 2)。この結果から術中および術後管理の PPSB®-HT の 1 回投与量は 1,000 単位とした。CT 上、大動脈周囲のリンパ節の腫大が認められたことから cisplatin 10mg/day × 5day iv, UFT 600mg/day × 7day を 1 クールの術前化学療法を 4 クール行った。画像診断による大動脈周囲リンパ節転移に対する化学療法の奏効度は Partial Response であった。

手術所見：術中の止血目的で手術開始 1 時間前に PPSB®-HT 1,000 単位を静注した。術中肉眼所見では H0P0T3N4 Stage IVb であった。胃全摘、脾臓、横行結腸合併切除、D4 リンパ節郭清を施行した。根治度は B と判断した。再建は Roux-Y 法で行った。手術時間は 5 時間 20 分、術中出血量は 550ml で術中、術後には異常な出血を認めなかった。

切除標本および病理組織学的検査所見：前庭部前壁大彎に 5 × 3cm 大の 2 型、体上部後壁に 6 × 4cm 大 IIc 類似型の進行胃癌を認めた (Fig. 3)。病理組織診断ではいずれも低分化腺癌で sci, INFα, ssy, ly1, v0, n4 (+), H0P0t4n4 stage IVb, 根治度 B であった³⁾。術前画像診断で PR と判断した N16 のリンパ節に病理組織学的に転移を認めた (Fig. 4)。

術後経過：術直後に PPSB®-HT 1,000 単位をさら

Fig. 3 Macroscopic picture revealed a type 2 tumor on the anterior wall of the antrum and a IIc like lesion on the posterior wall of the upper body.

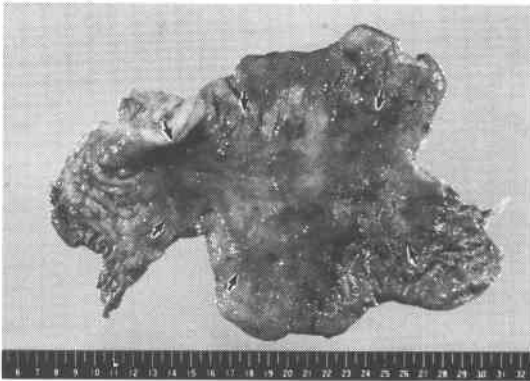
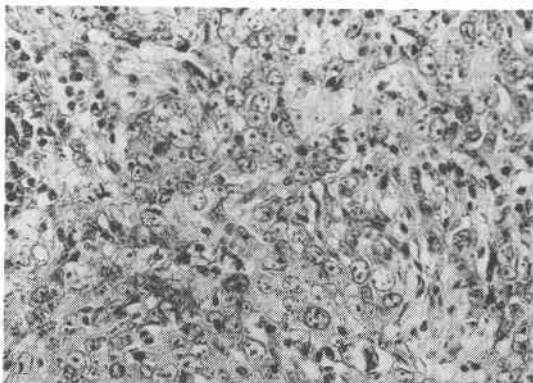


Fig. 4 Histologic picture showed poorly differentiated adenocarcinoma.



に第1病日に1,000単位を投与した,第2病日からはドレーン排液の性状は漿液性になり,また,各種凝固能検査の測定値も正常域に近かったため凝固因子製剤の投与を中止した(Fig. 5, 6).術後は,凝固因子製剤の副作用であるDICの併発もなく順調に経過し,第8病日より経口摂取を開始し第29病日に退院した.

考 察

先天性第X因子欠乏症は1956年 Telfer ら⁴⁾, 1957年 Hugie ら⁵⁾によりそれぞれ Prower 欠乏症, Stuart 欠乏症として報告された常染色体劣性遺伝性の極めてまれな出血性疾患であり,その発生頻度は50万人に1人といわれている¹⁾.本邦では1964年に安永ら⁶⁾により第1例が報告されて以来いまだに十数例が報告されたにすぎない.また,本症例のごとく進行胃癌を合併し,

Fig. 5 Serum coagulant factor level during postoperative clinical course.

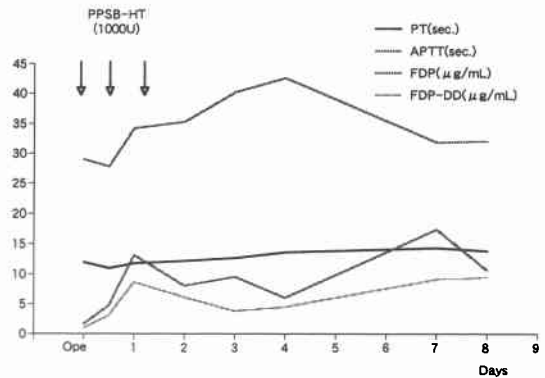
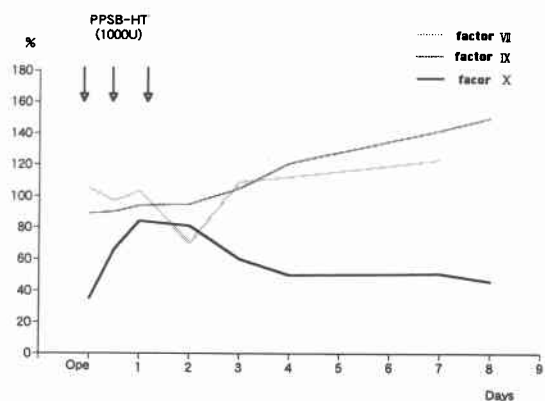


Fig. 6 Blood coagulation function during postoperative course.



手術を施行した臨床報告例は文献上見当たらない.

凝固第X因子欠乏による出血には血友病でみられる関節内出血や頭蓋内出血のような重篤なものは少なく,鼻出血,歯肉出血,皮下出血などの比較的軽症なものが多いといわれている²⁾.

第X因子の活性測定は外因系のPT法,内因系のAPTT法または蛇毒を用いたRVV法(Russel's viper venom)さらに合成発色基質法(Amidolytic)の4つの方法がある.さらに,近年免疫学的方法(EEAあるいはELISA)にて第X因子の抗原量測定が可能になった⁷⁾.

さて,本症例のごとく第X因子欠乏の患者で外科手術を施行した報告は極めて少なく,国内では1986年に大久保ら⁸⁾が膝関節の授動手術を報告しているのみである.他の凝固因子欠乏症に合併した消化器癌の手術

文 献

としては本邦では血友病に合併した胃癌の手術報告が4例あるが、凝固因子製剤を使用しなかった胃楔状切除例では術中出血が2,000mlに及んだと報告されている⁹⁾。他の3例では凝固因子製剤の投与を行うことで異常出血は回避可能であったと報告されている¹⁰⁾。すなわち、凝固因子欠乏症症例に対し手術を施行する際は凝固因子を補充することが極めて重要といえる。

凝固因子欠乏のごとく出血傾向を有する症例に対する手術において、より繊細な手術操作が要求されることはいうまでもない。不用意な副損傷をさけ止血操作には電気メスなどによる凝固よりも、確実な結紮止血を頻用したい。これに加えて、術前より凝固因子製剤を投与し出血傾向の緩和を図るのであるが、凝固因子製剤の至適投与期間と投与量に関する詳細な研究は行われていない。厚生省血友病研究班の補充療法指針¹¹⁾や三上ら¹²⁾の基準によれば適当な活性値は、術中60~70%、術後1~2日は40~70%、術後3~7日は30~50%、術後8~14日は10~30%、15日以降は10~20%である。本症例ではヘテロ接合体のため第X因子は術前に40~50%を保っていたが、鼻茸の手術時に大量出血を来した既往を有することと、大動脈周囲リンパ節郭清を含む拡大郭清を行ったため、術中および術後数日間の第X因子活性80~100%を目標に血液製剤を投与した。

今回第X因子補充のために使用した血液製剤(PPSB®-HT)は、II, VII, IXなどのビタミンK依存性因子の複合製剤であり、第X因子以外の活性化された他の凝固因子も微量ながら存在する。このため、第X因子上昇が期待値と一致しない場合もある¹³⁾。したがって個々の症例について術前に血液製剤を用いて輸注試験を行い、第X因子活性の上昇度および時間的推移を測定し、投与量を測定することが重要であると考えられた。また、複合型凝固因子製剤で止血管理を行う場合は、副作用として凝固因子製剤中に混入している他の活性型凝固因子のためにDICが誘発される可能性がある¹⁴⁾。したがって、このことを考慮した厳重な観察が必要である。

- 1) Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ et al: Hematology. Fourth Edition. McGraw-Hill Publishing Company, New York, 1990, p1467-1468
- 2) 金子文秀, 芹川聖章, 勝星弘明ほか: 上部消化管大量出血を来した先天性第X因子欠乏症の1例. 現代医療 22(増): 321-325, 1990
- 3) 胃癌研究会: 胃癌取扱い規約, 改訂第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 4) Telfer TP, Denson KW, Wright DR: A new coagulation defect. Br J Haematol 2: 308-318, 1956
- 5) Hougie C, Barrow EM, Graham JB: Stuart clotting defect. Segation of an hereditary haemorrhagic state from the heterogeneous group heretofore called stable factor (SPCA) deficiency. J Clin Invest 36: 485-496, 1957
- 6) 安永幸二郎, 岡本恵美子, 脇坂行一: 先天性第X因子欠乏症の1例. 日血会誌 27: 377, 1964
- 7) Denson KWE, Lurie A, DE Cataldo F et al: The factor X defect: Recognition of abnormal form of factor X. Br J Haematol 18: 317-327, 1970
- 8) 大久保芳明, 金廣昭美, 田中一郎ほか: Konyneによる止血管理下に左膝関節援動術を施行し得た先天性第IX因子欠乏症例の経験. 日輸血会誌 32: 18-22, 1970
- 9) 村上文男, 門田尚武, 大城 孟ほか: 胃大彎側楔状切除を施行せる血友病Aの1症例. 手術 27: 529-536, 1973
- 10) 向井正哉, 花上 仁, 石川健二ほか: 血友病A患者に発生した胃癌, 胆石症の1手術例. 日臨外医会誌 54: 1842-1846, 1993
- 11) 吉田邦夫: 血友病治療最近の進歩. Med Postgrad 18: 167-170, 1980
- 12) 三上貞昭, 福井 弘: 血友病と外科手術. 小児外科 9: 1333-1342, 1977
- 13) 大竹裕志, 渡辺 剛, 向 歩ほか: 血友病Bを伴う心房中隔欠損症に対して開心術を施行した1例. 心臓 22: 780-784, 1990
- 14) 尾辻 啓, 出口 晃, 森 美貴ほか: 第X因子製剤輸注後DICを併発した血友病Bの1症例. 日血会誌 50: 1413, 1987

**Advanced Gastric Cancer in Association with Congenital Factor χ Deficiency
—A Case of Report—**

Toru Watanabe, Kenji Ohmura, Eiji Kanehira, Norihiko Ishikawa, Tomohiro Ishikawa,
Fumio Ishida and Yoh Watanabe
Department of Surgery (I), Kanazawa University School of Medicine

We report a patient with advanced gastric carcinoma associated with congenital factor χ deficiency, who underwent radical surgery with administration of Coagulation Factor Complex. A 71-year-old man, who had received a previous nasal operation during which massive bleeding was encountered, was referred to our hospital for closer examination of his bleeding tendency. The closer examination revealed a decreased level of factor χ (45%), which lead to a diagnosis of congenital factor χ deficiency. As the patient presented with epigastralgia, he received gastric fiberscopy, which detected a Type 2 gastric carcinoma of 6 cm in maximum diameter in the antrum. In order to determine an adequate dose of the combined Coagulation Factor Complex (PPSB-HT) for perioperative administration, we monitored the serum level of factor χ after injection of the coagulant. The operation was carried out with administration of PPSB-HT, performing total gastrectomy with combined resection of the spleen and the transverse colon, and D4 lymphadenectomy. During and after the operation, no abnormal hemorrhage was observed. Our experience may encourage radical resection of advanced malignancy in the GI tract despite association with coagulant factor deficiency as long as Coagulation Factor Complex is available and intensive hemostasis is performed.

Reprint requests: Toru Watanabe Department of Surgery (I), Kanazawa University School of Medicine
13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920 JAPAN
