

症例報告

急性間欠性ポルフィリン症を合併した胸部食道癌切除の経験

秋田大学外科学講座

佐々木靖博 本山 悟 奥山 学
丸山起誉幸 小川 純一

49歳の男性で、人間ドックで食道癌を指摘された。急性間欠性ポルフィリン症による腹痛発作の既往があった。手術にあたって、禁止薬剤を使用しない、十分な輸液・ブドウ糖を補充することを中心とする対策をたて、食道切除胃管再建術を施行した。術中・術後を通して、急性間欠性ポルフィリン症による症状は出現せず、尿中ポルフィリン代謝産物も増加しなかった。本邦で急性間欠性ポルフィリン症合併患者に対する手術例の報告は、本症例を含めて7例のみであり、食道切除再建術のような侵襲の大きい手術報告は初めてであった。適切な管理により急性間欠性ポルフィリン症患者に対する手術が安全に行えることを経験した。

はじめに

ポルフィリン症の代表的疾患である急性間欠性ポルフィリン症 acute intermittent porphyria (以下、AIP) は、ヘム合成酵素であるポルフォビリノーゲン脱アミノ酸酵素欠損により、ポルフィリンが体内に蓄積し、激しい腹痛や多彩な神経症状を示す代謝性疾患である。手術などのストレスあるいはバルビツレートなどの薬物も急性発作を誘発することが知られており、術中・術後管理に注意を要する。我々はAIPを合併した胸部食道癌切除例に対し、右開胸開腹下食道切除再建術を施行、適切な管理のもとAIP発作なく周術期を乗り切った。文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：49歳、男性

主訴：特になし。

既往歴：平成11年、12年、13年にアルコール慢性膵炎として入院。平成13年入院時、腹痛に対して塩酸プブレンロフィン0.15mg、硫酸アトロピン0.25mg筋注後に意識消失、痙攣発作を生じた。ポルフィリン代謝産物を検査したところ、尿中デルタアミノレブリン酸26.4mg/l、尿中ポルフォビリノーゲン33.5mg/lと高値陽性であり、急

性間欠性ポルフィリン症と診断された。

家族歴：父親が食道癌、ポルフィリン症の家族歴なし。

現病歴：平成15年4月、人間ドックの上部消化管造影検査で異常を指摘され近医受診した。上部消化管内視鏡検査にて上切歯列より30cmの胸部食道に0-IIa+IIc病変を、35cmに0-IIb病変を認め、ともに生検にて扁平上皮癌と診断され、当院内科紹介となった。

入院時現症：身長172cm、体重56kg、血圧100/60mmHg、脈拍60/分、頸胸腹部に異常所見を認めず、尿色調は淡黄色であった。

入院時検査成績：血算、生化学検査では、 γ -GTP 57U/lと軽度の肝機能障害を認める以外は異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは正常値であった。尿中ポルフォビリノーゲン(PBG) 0.8mg/l、尿中デルタアミノレブリン酸(δ -ALA) 0.4mg/lと、ともに正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査所見：上切歯列より30cmの後壁に表面の顆粒状変化を伴う0-IIa病変とその中央に0-IIc病変を認めた。潰瘍底は一部で深く、送気により進展せず、深達度は0-IIa病変がM2、0-IIc病変がM3~SM1と判断した(Fig. 1a, c)。また35cmに約3/5周を占める0-IIb病変(ヨード不染帯)を認めた。

Fig. 1 Endoscopy shows 0-IIa + IIc lesion at 30 cm (a, b) and 0-IIb lesion at 35 cm from the incisor (c).

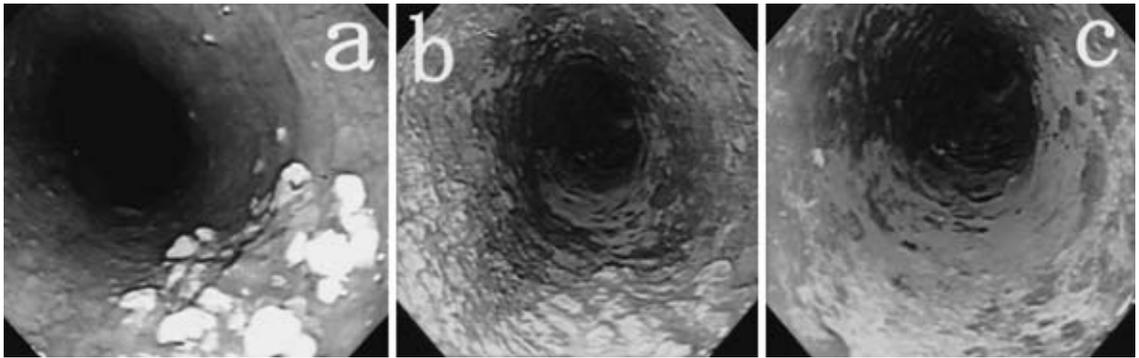
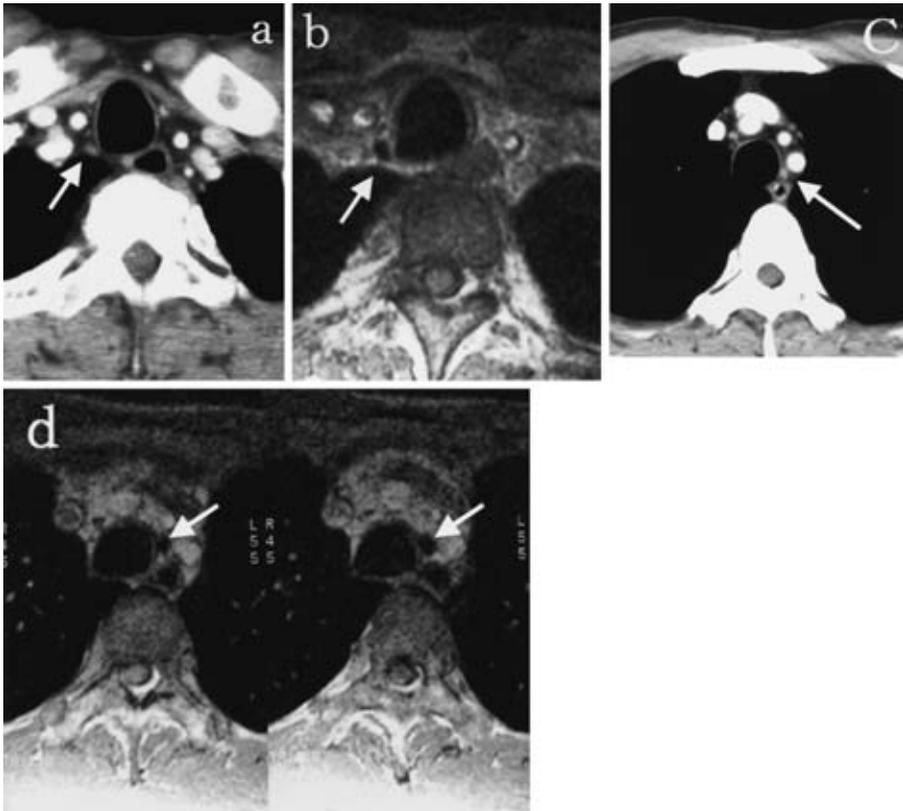


Fig. 2 Computed tomography (a, c) and Ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging (b, d) shows enlargement of left and right recurrent nerve lymph nodes.

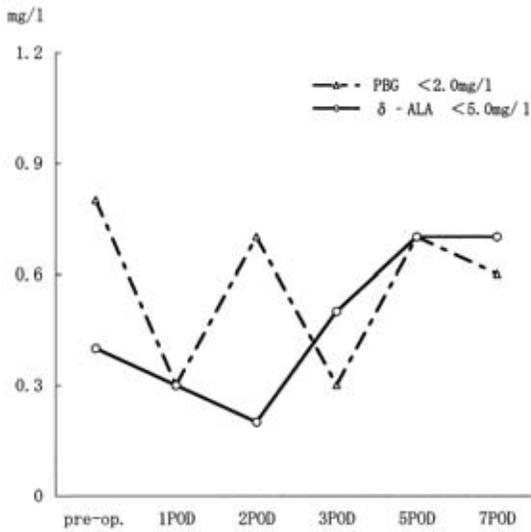


CT 所見：原発巣は指摘困難であった。左反回神経リンパ節が1cm 弱大、円形に腫大していた。また右反回神経リンパ節が5mm 大、だ円形に腫

大していた (Fig. 2a, c)。

MRI 所見：当科で独自に行っている MRI Lymphatic mapping を行った¹⁾。手術前日、主病巣

Fig. 3 Transit of PBG and δ -ALA in the urine



周囲に磁性体 (フェリデックス®) を注入し、その30分後にMRI撮影したところ、CTで指摘されていた、左右反回神経リンパ節に磁性体による強調が認められ、主病巣からの強いリンパ流を確認した (Fig. 2b,d)。

以上より、cT1 (M3~SM1) N1M0と診断、患者さん側に治療法として手術および化学放射線療法を提示したところ手術を選択したため、食道切除の方針とした。自己血800mlを貯留し、AIPに対し以下のような術中・術後の対策をたて手術に望んだ。

1. 麻酔に際して、禁止薬剤 (バルビツール系催眠鎮静剤、ケタミン、ペンタゾシン、フルセミドなど) を使用しない。

2. ポルフィリン発作の予防のため十分な輸液、ブドウ糖の供給を行う。

3. インスリンの併用にて発作がさらに予防されるとの報告に基づき、ブドウ糖10gにつきインスリン1単位を投与する。

4. 術後創痛へは、ペンタゾシンが禁忌薬剤であり、塩酸モルヒネで対応する。

5. 通常、空腸瘻を造設しているが、腸瘻関連腹痛とポルフィリン症発作の腹痛の鑑別が難しいため空腸瘻は造設しない。

Table 1 Reported cases of acute intermittent porphyria that underwent surgery in Japan

| Year | Author | Case | Preoperative porphyria diagnosis | Preoperative urinary porphyrial product | Disease | Operative procedure | Course following operation |
|------|------------------------|------|----------------------------------|--|---|----------------------------|--|
| 1982 | Nakamura ⁹⁾ | 36 F | diagnosed | normal | normal pregnancy | caesareotomy (emergency) | no special note |
| 1992 | Osaka ⁸⁾ | 24 F | diagnosed | δ -ALA elevation patient treated with Hematin | intussusception | partial resection of Ileum | with Hematin, no special note |
| 1993 | It ⁶⁾ | 40 F | suspected | PBG elevation | ovarian cancer | hysterectomy | remarkable tension and tachypnea appeared they disappeared naturally |
| 1999 | Toda ¹⁰⁾ | 34 F | diagnosed | normal | pregnancy with mild gestational toxicosis | caesareotomy | no special note |
| 2001 | Hiraki ⁷⁾ | 55 F | diagnosed | PBG elevation | fracture of the femur | osteosynthesis | no special note |
| 2001 | Tsutsui ¹¹⁾ | 23 F | diagnosed | normal | acute appendicitis | appendectomy | disquiet appeared it disappeared naturally |
| 2003 | our case | 49 M | diagnosed | normal | thoracic esophageal cancer | esophagectomy | no special note |

Abbreviations : PBG, Porphobilinogen ; δ -ALA, δ -aminolevulinic acid

6. 発作時は、さらなるブドウ糖輸液を投与し、精神・神経症状には、クロールプロマジン、ジアゼパムの筋・静注を行う。

全身麻酔(笑気、セボフルレン、マスキュラックス)、硬膜外麻酔(ロピバカイン、塩酸モルヒネ)併用のもと、左側臥位にて胸部操作より開始した。右第5肋間後側方開胸にて開胸した。胸腔鏡補助下にて胸部食道切除、縦隔リンパ節郭清を行った。左反回神経リンパ節は10mm大、球形に腫大していたが、術中迅速診断にて転移を認めず、胸腹部リンパ節郭清のみとした。次に仰臥位とし、上腹部正中切開にて開腹した。右胃大網動脈を栄養血管とする胃管を作成、後縦隔経路にて挙上し、頸部食道胃吻合を行った。手術時間9時間48分(体位変換含む)、出血量287mlであった。術中輸血は施行しなかった。

病理所見：腫瘍は10×8mm、0-IIa+IIc, moderately differentiated squamous cell carcinoma, pT1a (M2) N0M0, pStage 0であった。なお、上切歯列より35cmに存在した0-IIb病変(ヨード不染帯)は、術前生検では扁平上皮癌であったが、摘出標本では検索部位に癌組織を認めなかった。

術後経過：術後はICUにて人工呼吸器管理とし、第1病日に気管チューブを抜管した。術後創痛に対して塩酸モルヒネ皮下注、硬膜外カテーテルへの局所麻酔薬の注入を施行、ポルフィリン症発作による腹痛は起こらず、術後の尿中PBG、尿中 δ -ALAも陰性であった(Fig. 3)。第8病日、経口摂取開始し、第19病日退院した。

考 察

AIPはPBGからヒドキシメチルピランを合成するPBGデアミナーゼの活性低下によって δ -ALA、PBGが上昇し、多彩な神経症状、腹部症状を示す疾患であり、本邦では約300例が報告されている²⁾。発作時の治療は、まず誘因を取り除くことが大切であり、次に十分な補液、ブドウ糖補充が重要である。これは十分なブドウ糖補充により、肝でのALA synthetase活性が抑えられ、その結果としてPBGや δ -ALAなどポルフィリンの産生が抑えられることにより発作が抑えられるため

で、インスリンの併用はさらに効果的である³⁾。腹部症状、神経症状には鎮静剤、マイナートランキライザーで対処とし、禁忌薬剤には十分注意が必要である。ヘマチンによるALA合成酵素抑制療法は根本的な治療となるが、日本では市販されておらず一般的ではない⁴⁾。また、AIPの管理としては、急性症状の治療よりも発作の予防が重要となる。具体的には禁忌薬剤の回避、十分なブドウ糖・炭水化物の投与などが挙げられる⁵⁾。

本邦においてAIP患者に手術を施行した報告は、本症例を含めて7例^{6)~11)}であった(Table 1)。緊急手術が4例あり、十分な準備なしでの手術を余儀なくされるケースが多かった。実際、術中術後に発作を生じたのは2例のみであったが、いずれも精神症状のみで重篤な神経症状は出現していない。また、術前の尿中代謝産物が上昇していたのは2例のみであったが、そのいずれも準緊急手術として結果が判明する前に手術していた。1例で精神症状が出現したが、重篤な発作は生じなかった。

一般的に、非発作時における尿中代謝産物の上昇はしばしば認める。非発作時の尿中代謝産物高値と発作のリスクとの相関は少なく⁵⁾、前述した管理を行えば周術期の発作のリスクは最小限に抑えられると考えられる。また、術前にAIP発作が生じた場合でも同様である。ただし、この場合は発作の誘因が十分に除去されていることが重要であり、長期療養などが必要な誘因、また緊急性の高い疾患であれば周術期の発作のリスクは高い。いずれにせよ、全身状態が良好であれば発作後であっても発作のリスクは抑えられると考えられる。

本症例は待期手術、術前検査値が正常範囲であり、術前に十分な検査、対策をとり手術に望んだ。しかし、食道切除再建術の侵襲は大きく、ポルフィリン症発作が危ぐされたが、適切な術中術後管理により発作が生じなかったと考えられる。

本症例の経験はAIP合併患者に対し手術を行う際、適切に管理を行えば大きな侵襲を伴う手術も安全に行えることを示した。

文 献

- 1) Imano H, Saito R, Katayose Y et al : A novel method of sentinel lymph node mapping using magnetite in patients with thoracic esophageal cancer. *Akita J Med* **30** : 91—98, 2003
- 2) 伊井千景, 田中信幸, 岡村 均ほか: ポルフィリン症での外科手術. *日臨* **53** : 1498—1502, 1995
- 3) 近藤雅雄, 中山 健, 矢野雄三: ポルフィリン症と薬剤. *ポルフィリン* **8** : 87—96, 1999
- 4) 大門 真, 亀田 亘, 諏佐真治: 急性間欠性ポルフィリン症の治療経験. *ポルフィリン* **10** : 94, 2001
- 5) 大門 真: 急性間欠性ポルフィリン症. 中村重信編. 別冊「医学のあゆみ」. 神経疾患 state of arts. 主要疾患—現況・病態・診断・治療. 医歯薬出版, 東京, 1999, p585—588
- 6) 伊井千景, 田中信幸, 岡村 均ほか: 急性間欠性ポルフィリン症の麻酔経験. *麻酔* **42** : 1849—1852, 1993
- 7) 平木照之, 大石一男, 加納龍彦: ポルフォピリンノーゲンが術前高値であったポルフィリン症既往者の麻酔経験. *麻酔* **50** : 882—885, 2001
- 8) 大坂直文, 田中雅也, 浜本順博ほか: 小腸穿孔をきたしヘマチン投与下に開腹手術を施行しえたポルフィリン症の1例. *日消病会誌* **89** : 2779—2782, 1992
- 9) 中村久美, 小出正治, 高橋牧子: 急性間欠性ポルフィリン症患者の緊急帝王切開術の麻酔経験. *麻酔* **31** : 898—903, 1982
- 10) 戸田雄一郎, 樋本夏美, 内田淳子: 急性間欠性ポルフィリン症患者の帝王切開術の麻酔経験. *日臨麻会誌* **20** : 107—110, 2000
- 11) 筒井雅人, 森 知久, 内橋慶隆ほか: 急性間欠性ポルフィリン症合併患者の虫垂切除術における麻酔経験. *臨麻* **25** : 99—100, 2001

A Case of Surgery for Thoracic Esophageal Cancer with Acute Intermittent Porphyria

Yasuhiro Sasaki, Satoru Motoyama, Manabu Okuyama,
Kiyotomi Maruyama and Jun-ichi Ogawa
Department of Surgery, Akita University School of Medicine

A 49-year-old man who had a history of acute intermittent porphyria was diagnosed with thoracic esophageal cancer. Without the use of contraindicated drugs, and providing adequate infusion and glucose, we conducted esophagectomy with lymph node dissection. No porphyrial attack occurred and postoperative porphyrial metabolic products were not elevated. Only 7 acute intermittent porphyria patients have been operated in Japan according to our review of the literature. This is to our knowledge the first case of invasive surgery such as esophagectomy with acute intermittent porphyria. Our case shows that invasive surgery is safe in acute intermittent porphyria patients with adequate management.

Key words : thoracic esophageal cancer, acute intermittent porphyria

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 295—299, 2005]

Reprint requests : Satoru Motoyama Department of Surgery, Akita University School of Medicine
1-1-1 Hondo, Akita, 010-8543 JAPAN

Accepted : October 19, 2004