

症例報告

## 術後 acute respiratory distress syndrome を発症した 真性多血症合併十二指腸潰瘍穿孔の1手術例

津島市民病院外科

山中 秀高 石坂 貴彦 川井 覚 松永 宏之  
鬼頭 靖 神谷 里明 松崎 安孝

真性多血症患者の手術では周術期の管理が重要である。今回、我々は十二指腸潰瘍穿孔で緊急手術を施行した1例を経験したので報告する。症例は56歳の男性で、25歳時、真性多血症と診断され加療を受けていたが、36歳時に自己中止した。50歳と55歳時、脳梗塞で入院した。今回、食後の腹痛で入院した。腹部CTおよび上部消化管内視鏡検査で十二指腸潰瘍穿孔、腹膜炎と診断し緊急で大網充填術を施行した。術後、血栓塞栓症や出血傾向はなかったが acute respiratory distress syndrome (以下、ARDS) を併発した。人工呼吸器管理、シベスタットナトリウム投与などによる集学的治療にて軽快し術後24日目に退院した。真性多血症患者の周術期管理には、血栓塞栓症や出血に対する治療と同様に、好中球の恒常的な活性化によるエラスターゼ放出の増加があり、ARDS準備状態にあるということを念頭におき、肺合併症に留意した呼吸器管理、治療も肝要と思われた。

### はじめに

真性多血症 (polycythemia vera ; 以下、PV) 患者は血液学的異常により、周術期管理、特に血栓塞栓症や出血に対する治療が重要で報告も多い<sup>1)~5)</sup>。しかし、肺合併症に対する報告は少ない<sup>6)</sup>。今回、我々は十二指腸潰瘍穿孔で緊急手術を施行し、術後、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome ; 以下、ARDS) を併発した1例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：56歳、男性

主訴：腹痛

既往歴：25歳時、PVの診断で脾摘術を受け、以後、投薬加療中であったが、36歳時に自己中断し以後放置。50歳と55歳時、脳梗塞で入院し、以後投薬（アスピリン、ニセルゴリン、塩酸マニジピン）加療中であったが入院2週間前より自己中断した。

現病歴：入院当日、食後の腹痛で発症し、4時間

後に受診し入院した。

入院時理学的検査所見：体温38.3℃、血圧110/70mmHg、脈拍110回/分、腹部平坦だが、右上腹部に圧痛、筋性防御を認めた。

血液検査所見：55歳時（6か月前）の脳梗塞で入院し、軽快した際にはWBC 28,700/ $\mu$ l、RBC  $746 \times 10^4$ / $\mu$ l、Hb 18.6g/dl、Ht 60.5%、Plt  $481 \times 10^3$ / $\mu$ lと汎血球增多があり、今回入院時はWBC 56,300/ $\mu$ l、RBC  $520 \times 10^4$ / $\mu$ l、Hb 11.3g/dl、Ht 39.3%、Plt  $1,146 \times 10^3$ / $\mu$ lと白血球および血小板の増加と貧血を認めた。CRP 9.31mg/dlと高値であった。凝固線溶系に異常は認めなかった。抗ピロリ菌IgG抗体57.0U/ml（正常10.0U/ml以下）と高値であった。動脈血ガス分析ではpH 7.385、PaO<sub>2</sub> 68.5 mmHg、SaO<sub>2</sub> 93.7%、PaCO<sub>2</sub> 38.5 mmHg、BE-ECF -0.5 mmol/l、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21.7 mmol/lと低酸素血症および代謝性アシドーシスを認めた。

腹部CT：肝十二指腸靭帯周囲を中心に free air と肝表面の腹水を認めた。また、十二指腸球部の浮腫状壁肥厚を認めた (Fig. 1)。

Fig. 1 Abdominal CT showed intra-abdominal free air and ascites on upper abdomen. Edematous swelling of the duodenal wall on 1<sup>st</sup> portion was shown.

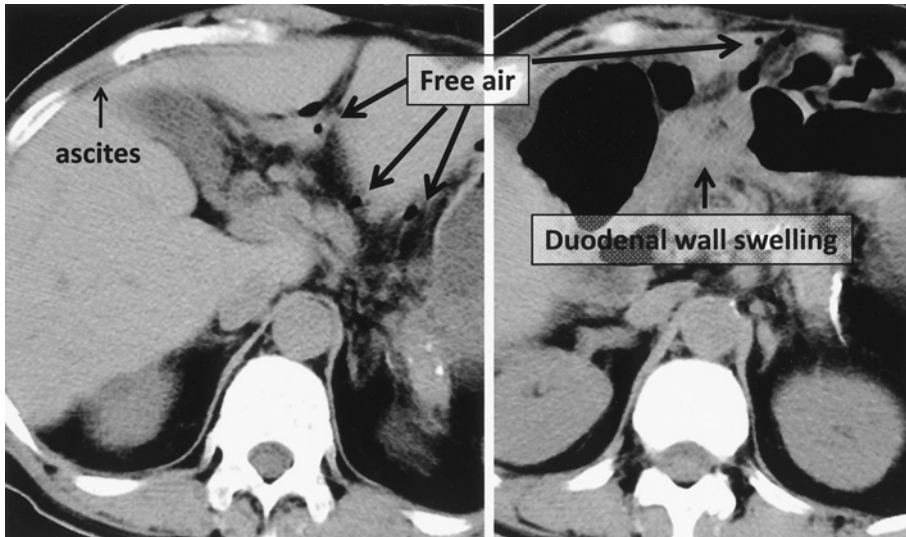
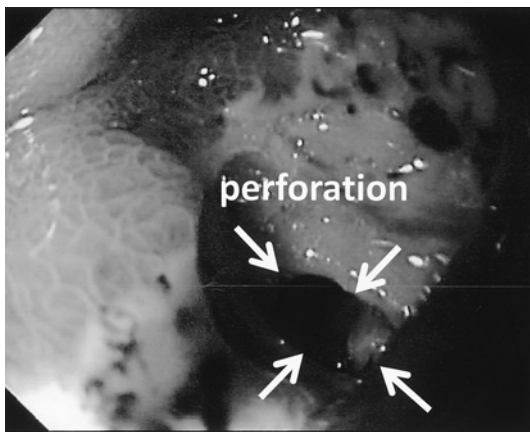


Fig. 2 Gastrointestinal endoscopy showed kissing ulcers at 1<sup>st</sup> portion of the duodenum. One of the ulcer on lesser curvature perforated at anterior wall.



上部消化管内視鏡検査：十二指腸球部に接吻潰瘍を認め、小彎前壁側に穿孔を認めた (Fig. 2)。

十二指腸潰瘍穿孔、腹膜炎と診断し緊急手術を施行した。

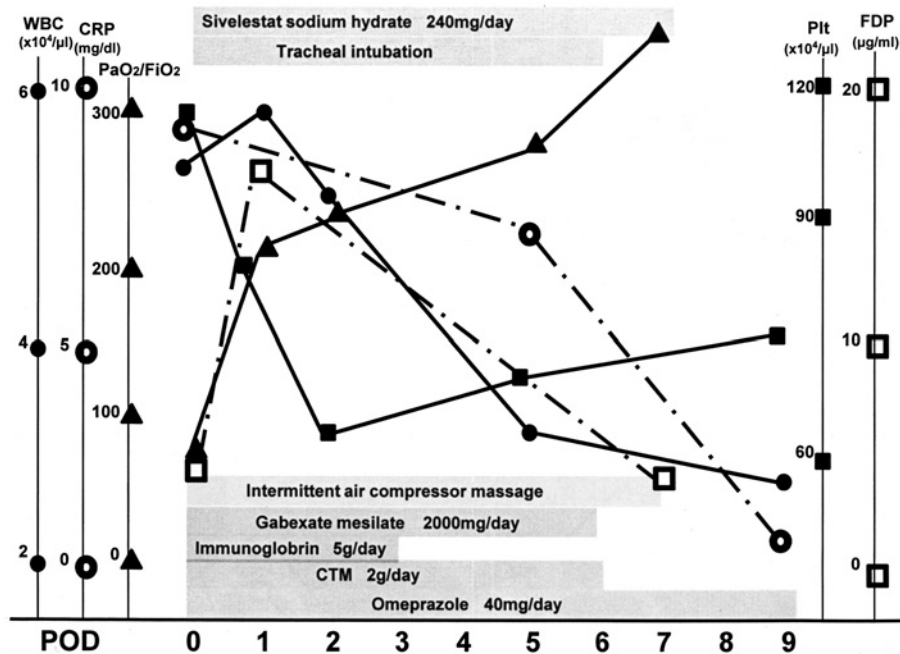
術中所見：腹腔内に混濁した腹水が中等量貯留し、十二指腸球部小彎前壁に径1mm大の穿孔を認めた。穿孔部の直接縫合閉鎖および大網被覆術、

腹腔内洗浄およびドレナージ術を行った。

術後、潰瘍治療にはプロトンポンプインヒビター (proton pump inhibitor; 以下, PPI) を投与した。腹膜炎には細菌培養で *Edwardsiella tarda* が検出され、感受性のある抗生物質 (塩酸セフトリアム),  $\gamma$ グロブリン製剤を投与した。WBC は術後1日目に  $59,200/\mu\text{l}$  まで増加したが、5日目に  $33,800/\mu\text{l}$ 、9日目に  $30,000/\mu\text{l}$  と減少し、CRP も5日目に  $7.77\text{mg/dl}$ 、9日目に  $0.27\text{mg/dl}$  と軽快した (Fig. 3)。Disseminated intravascular coagulation (以下, DIC) 傾向には、メシル酸ガベキサート投与した。FDP は術後1日目に  $15.2\mu\text{g/ml}$  まで上昇したが、7日目に  $4.1\mu\text{g/ml}$  となり、Plt も術後2日目に  $650 \times 10^3/\mu\text{l}$  まで低下したが5日目  $699 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、9日目  $785 \times 10^3/\mu\text{l}$  とそれ以上の低下はなかった。また、理学的に下肢弾力ストッキング着用や間歇的空気圧迫マッサージなどを行い、血栓塞栓症や出血傾向を来すことなく経過した (Fig. 3)。

肺は術直後より  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比 (以下, P/F) 90 と低値で胸部 X 線検査上、スリガラス状陰影を認め、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; 以下, ARDS) であった。気管内

Fig. 3 Clinical course of our case.



挿管，人工呼吸器管理，シベレスタットナトリウム持続投与を行い，P/Fは術後2日目に207，6日目に350となり，胸部X線検査上も改善し抜管できた（Fig. 3）．術後7日目より経口摂取とPPIやアスピリンの内服を開始し，10日目よりピロリ除菌療法を行い，24日目に退院した．

### 考 察

PVはエリスロポエチンなどに対する造血幹細胞の反応性の亢進を原因とする，骨髓増殖性疾患の一つで，分子病態学的にJAK2遺伝子変異によることが明らかとなった<sup>1)7)~10)</sup>．PVの疫学，診断については成書<sup>11)12)</sup>に譲ることとし，血液学的に次のような特徴がある．

1. 凝固線溶系の異常として，赤血球や血小板の増多に伴う血液粘稠度の増加による血栓塞栓症や，血小板機能異常や凝固線溶系因子の低下などによる出血傾向など，DIC準備状態である<sup>13)</sup>．

2. 白血球の異常として好中球，好塩基球を主体とする，左方推移を伴う増多があり，ヒスタミンやプロスタグランディン，各種ケミカルメディエーターの放出が多く，皮膚掻痒症や消化性潰瘍の

原因である<sup>14)</sup>．また，機能的にも健常者ではgranulocyte colony stimulating factor刺激により起こる好中球の活性化が，PVではJAK2遺伝子変異により恒常的に起こっており，エラスターゼ放出が増加している<sup>8)15)</sup>．

3. 白血病への移行や造血器腫瘍の発生が多い<sup>16)17)</sup>，などである．死因として約40%が1.の血栓塞栓症，約30%が3.の悪性新生物によるものである<sup>16)17)</sup>．

一方，外科的には，PV患者の手術に際しては一定の基準はないが，凝固線溶系のコントロールが重要といわれている．術前は瀉血や化学療法により4か月以上，Ht50%以下，Plt $500 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以下の管理が推奨されている<sup>2)~4)18)19)</sup>．この場合，術死例はなく，術後合併症も少ないと報告されている<sup>2)3)</sup>．しかし，逆にこの管理下でも合併症のない症例は22%に過ぎないと報告<sup>20)</sup>もあり，確たるものはない．術後はPVがDIC準備状態であることから，血栓塞栓症や，特に予後を左右する出血の予防が重要で，脱水の予防，非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用を控える，下肢弾力ストッキングの着

**Table 1** Cases of Polycythemia vera received digestive organ surgery (Reported in JAPAN, 1983 ~ 2007)

Elective operation						
Reference	Year	Age/sex	Disease	Operation	Complication	Prognosis
Mizutani <sup>6)</sup>	1991	66/F	gastric ca.	total gastrectomy	DIC, ARDS	alive
Mizutani <sup>6)</sup>	1991	56/M	gastric ca.	distal gastrectomy	leakage of anastomosis bleeding, ARDS	dead
Kawahira <sup>20)</sup>	1992	82/M	gastric ca.	total gastrectomy	none	alive
Kinoshita <sup>21)</sup>	1992	74/M	gastric ca.cholelithiasis	distal gastrectomy cholecystec- tomy	none	alive
Yoshida <sup>25)</sup>	1997	76/F	T-colon ca.	partial colectomy	none	alive
Yoshizumi <sup>26)</sup>	1998	57/M	gastric ca.	total gastrectomy	leakage of anastomosis	alive
Tonooka <sup>27)</sup>	2001	64/M	gastric ca.liver meta.	total gastrectomy lateral segmen- tectomy of the liver partial he- patectomy (S6)	none	alive
Katayama <sup>5)</sup>	2001	75/M	esophageal ca.	subtotal esophagectomy	bleeding,DIC	alive
Matsuda <sup>30)</sup>	2005	56/F	rectal ca.	high-anterior proctectomy	bleeding	alive
Emergent operation						
Mizutani <sup>6)</sup>	1991	68/M	cholecystitis panperitonitis	cholecystectomy abdominal cavity drainage	sepsis, DIC ARDS	dead
Matsuda <sup>22)</sup>	1994	76/F	incarcerated femoral her- nia bowel necrosis	radical herniorraphy with partial ilectomy	respiratory disorder	alive
Uotani <sup>23)</sup>	1996	77/F	gastric aneurysm	aneurysmectomy	none	alive
Kojima <sup>24)</sup>	1996	77/M	A-colon ca.retroperitoneal hematoma	right colectomy	none	alive
Ogo <sup>28)</sup>	2002	68/F	SMV thrombus	massive resection of small bowel	none	alive
Maehara <sup>29)</sup>	2005	54/F	great omentum hemor- rhage	omentectomy with partial gastrec- tomy	unknown	unknown
Our case		56/M	perforated duodenal ulcer panperitonitis	omental patch abdominal cavity drainage	sepsis,ARDS	alive

ca : carcinoma T-colon : transverse colon A-colon : ascending colon

DIC : disseminated intravascular coagulation ARDS : acute respiratory distress syndrome

meta. : metastasis SMV : superior mesenteric vein

用, 間欠的空気圧迫マッサージ, ヘパリン, ハイドロキシウレア, メシル酸ガベキセートなどの化学療法などが有効であると報告され, 推奨されている<sup>1)2)4)5)</sup>.

しかし, 肺合併症に対する管理についての報告はほとんどない. 今回, 我々は自験例を含む本邦報告消化器外科手術症例 (医学中央雑誌で「PV」 「手術」をキーワードとして1983年1月から2007年12月まで検索し, 会議録を除く, 全身麻酔下消化器外科手術症例)<sup>5)6)20)~30)</sup>16例 (待機手術9例, 緊急手術7例) について検討した (Table 1). 肺合併症の頻度は全体で31%と決して低くなかった. 待機手術と緊急手術別にみても22%, 43%と後者にやや多いが有意差はなく, おのおの1例ずつ死亡例も含んでいた. 肺合併症の原因として, 凝固線溶系の異常により肺微小血栓を来し, それに続く

肺胞内皮障害を推測した報告がある<sup>6)</sup>. しかし, 前述のようにPV患者は普段からJAK2遺伝子変異により好中球数増加と恒常的機能的活性化によるエラスターゼ放出が多く<sup>15)</sup>, ARDS準備状態にあると思われ, 待機手術あるいは下部消化管穿孔に比べ重篤ではない胆嚢炎や上部消化管穿孔による腹膜炎でもARDSとなりやすいと思われた.

自験例も十二指腸潰瘍穿孔による緊急手術であるが穿孔後4時間と比較的早期に手術が施行され, 従来推奨されている術後管理により出血傾向や血栓塞栓症は来さなかった. しかし, 術直後からARDSとなった. 治療として人工呼吸器管理に加え, 好中球エラスターゼ阻害剤であるシルベスタットナトリウムの持続投与により比較的速やかに改善が得られ救命でき, PV患者の術後肺合併症に対して有効であるとともに好中球エラス

ターゼの関与を示唆するものと思われた。

以上、PV 患者の十二指腸潰瘍穿孔、腹膜炎に対して緊急手術を行い、術後 ARDS を来したが救命しえた1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

## 文 献

- 1) 前田智也, 矢ヶ崎史治: 真性多血症の診断と治療. 血腫瘍 **52**: 497—506, 2006
- 2) Wassermann LR, Gilbert HS: Surgery in polycythemia vera. *N Engl J Med* **115**: 122—138, 1964
- 3) Elliot MA, Tefferi A: Pathogenesis and management of bleeding in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Curr Hematol Rep* **3**: 344—351, 2004
- 4) Cundy J: The perioperative management of patients with polycythemia. *Ann R Coll Surg Engl* **111**: 470—475, 1980
- 5) 片山莊太郎, 北 貴志, 萬本忠徳ほか: 真性多血症患者に胸部食道全摘出術を行った1症例. 麻酔 **50**: 1345—1347, 2001
- 6) 水谷 崇, 恩田昌彦, 徳永 昭ほか: 真性赤血球増加症を合併した消化器手術3例の検討. 日消外会誌 **24**: 2832—2836, 1991
- 7) James C, Ugo V, LeCouedic JP et al: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature* **434**: 1144—1148, 2005
- 8) Passamonti F, Rumi E, Pietra D et al: Relation between JAK2 (V617F) mutation status, granulocyte activation, and constitutive mobilization of CD34+ cells into peripheral blood in myeloproliferative disorder. *Blood* **107**: 3676—3682, 2006
- 9) 小松則夫: 明らかになった真性赤血球増加症 (真性多血症)の原因—JAK2 遺伝子変異—. 診断と治療 **94**: 2109—2118, 2006
- 10) 亀田拓郎, 下田和哉: 骨髄増殖症候群の分子病態と治療. *BIO Clin* **22**: 307—312, 2007
- 11) Kurita S: Epidemiological studies of polycythemia vera in Japan (author's transl). *日血会誌* **37**: 793—795, 1974
- 12) 浦部昌夫: 真性赤血球増加症. *日臨* **59**: 498—503, 2001
- 13) 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
- 14) 狩野葉子: 真性多血症と皮膚. *血液フロンティア* **14**: 365—370, 2004
- 15) Falanga A, Marchetti M, Evangelista V et al: Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* **96**: 4261—4266, 2000
- 16) Najean Y, Rain JD, Dresch C et al: Risk of leukemia, carcinoma, and myelofibrosis in 32 P- or Chemotherapy-treated patients with polycythemia vera: a prospective analysis of 682 cases. The "French Cooperative Group for the Study of Polycythémias". *Leuk Lymphoma* **22**: 111—119, 1996
- 17) Polycythemia V: The natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* **123**: 656—664, 1995
- 18) Fitts WT Jr, Erde A, Peskin GW et al: Surgical implications of polycythemia vera. *Ann Surg* **152**: 548—558, 1960
- 19) 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—特に術前管理の重要性について. 麻酔 **28**: 512—517, 1979
- 20) 川平洋一, 中尾量保, 浜路政靖ほか: 真性多血症を合併した胃癌の1手術例. *日臨外医会誌* **53**: 2990—2994, 1992
- 21) 木下寿彦, 木下寿博, 木下寿人ほか: 真性多血症合併早期胃癌の1例. *日臨外医会誌* **53**: 867—871, 1992
- 22) 松田裕之, 渡辺雅之, 野添忠浩ほか: 真性多血症を合併した大腿ヘルニア嵌頓の1手術例. *日臨外医会誌* **55**: 502—506, 1994
- 23) 魚谷英之, 坂本 隆, 藤巻雅夫ほか: 真性多血症患者に発生した胃動脈瘤破裂の1例. *日臨外医会誌* **57**: 101—105, 1996
- 24) 小島靖彦, 井上哲也, 松本 尚ほか: 後腹膜巨大血腫で発症した真性多血症合併上行結腸癌の手術経験. *外科* **58**: 95—99, 1996
- 25) 吉田隆浩, 清水謙司, 加藤達司ほか: Polycythemia vera 合併結腸癌症例における周術期管理の1経験. *高山赤十字病紀* **21**: 122—125, 1997
- 26) Yoshizumi Y, Koike H, Shibata H et al: 真性赤血球増加症における周期的胃癌切除と脾摘出の1例. *Surg Today* **28**: 197—200, 1998
- 27) 外岡 亨, 吉崎 卓, 長谷川里砂ほか: Pseudohyperkalemia を呈した真性多血症合併胃・脾・肝・同時切除例の麻酔経験. *日臨麻会誌* **21**: 254—258, 2001
- 28) 小河靖昌, 矢野誠司, 大森浩志ほか: 真性多血症が成因で発症したと考えられた腸間膜静脈血栓症の1例. *日臨外会誌* **63**: 202—206, 2002
- 29) 前原依子, 藤崎智明, 横田英介: 真性多血症治療中に急性腹症で発症した大網出血. *臨血* **46**: 141—143, 2005
- 30) 松田明久, 高橋慶一, 山口達郎ほか: 真性多血症を合併した直腸癌の1手術例. *日本大腸肛門病会誌* **58**: 159—163, 2005

## **A Operative Case Report of Duodenal Ulcer Perforation with Polycythemia Vera Complicated Postoperative Acute Respiratory Distress Syndrome**

Hidetaka Yamanaka, Takahiko Ishizaka, Satoru Kawai, Hiroyuki Matsunaga,  
Yasushi Kitoh, Satoaki Kamiya and Yasutaka Matsuzaki  
Department of Surgery, Tsushima City Hospital

Perioperative surgical management in patients with polycythemia vera (PV) is important. We report a case of duodenal ulcer perforation requiring emergency surgery. A 56-year-old man diagnosed with PV at age 25 and undergoing medication but who intermissioned himself at age 36 and later admitted for postprandial abdominal pain was found in abdominal computed tomography and gastrointestinal endoscopy to have peritonitis caused by duodenal ulcer perforation, necessitating emergency omental patch surgery. He suffered postoperative complication of acute respiratory distress syndrome (ARDS) but no bleeding or thrombosis. His condition improved after intensive care involving endotracheal intubation and respiratory control and continuous infusion of sivelestat sodium, and he discharged on postoperative day 24. Perioperative management for PV patients must take into account the possibility of pulmonary complication, bleeding, and thrombosis because of the constant activation of neutrophils and increased elastase release, that make pre-ARDS status.

**Key words** : polycythemia vera, surgery, acute respiratory distress syndrome

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 2029—2034, 2008]

**Reprint requests** : Hidetaka Yamanaka Department of Surgery, Tsushima City Hospital  
3-73 Tachibana-cho, Tsushima, 496-8537 JAPAN

**Accepted** : May 21, 2008