

症例報告

本態性血小板血症を合併した胃癌に対して 腹腔鏡補助下胃全摘出術を施行した1例

徳島大学外科

吉川 幸造 島田 光生 栗田 信浩 岩田 貴
西岡 将規 東島 潤 宮谷 知彦 近清 素也
中尾 寿宏 小松 正人

症例は77歳の男性で、8年前より本態性血小板血症の診断でアスピリン、ヒドロキシカルバミドの内服で治療をされていた。心窩部の不快感を主訴に近医で胃内視鏡検査を施行したところ、U領域に胃癌が認められ手術目的に紹介となった。術前7日前よりアスピリンを中止し、ヘパリンの経静脈投与を開始し、ヒドロキシカルバミドを術前2日前に中止した。手術は腹腔鏡補助下胃全摘出術を施行した。術後はヘパリン、アスピリン、ヒドロキシカルバミドを投与し血小板をコントロールし、血栓などの合併症を引き起こすことなく退院となった。本態性血小板血症は血栓などの合併症の報告があるために、周術期には血小板のコントロールや嚴重な抗凝固治療が重要である。検索した範囲では本態性血小板血症を合併した消化管癌に対して腹腔鏡での治療例は本例が1例目であった。

はじめに

本態性血小板血症 (essential thrombocythemia; 以下, ET) は慢性増殖性疾患の一つで、血栓などの合併症を伴う比較的多発な疾患である¹⁾。今回、ETを合併した胃癌患者に対して周術期に血小板をコントロールし抗凝固療法を用いて安全に腹腔鏡補助下胃全摘出術を施行した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：77歳、男性

主訴：心窩部の不快感

既往歴：8年前より本態性血小板血症を指摘されヒドロキシカルバミド1,500mg/day、アスピリン100mg/dayの内服で治療されていた。脳梗塞など血栓性疾患は認めていなかった。

現病歴：心窩部不快感が認められたために近医で胃内視鏡検査を施行したところ、噴門部にIc+IIa病変が認められ生検で中分化腺癌と診断され当科に手術目的に紹介となった。

入院時現症：身長157cm、体重52kg。腹部に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見：血小板は58.9万/ μ lと高値。出血・凝固系ではPICが軽度上昇している以外は正常範囲内であった。WBC、Hb、Na/Clの低下とCreの上昇を認めた (Table 1)。

上部消化管内視鏡検査：噴門部にIc+IIa病変が認められた。術前EUSではSM浸潤が疑われた (Fig. 1A, B)。

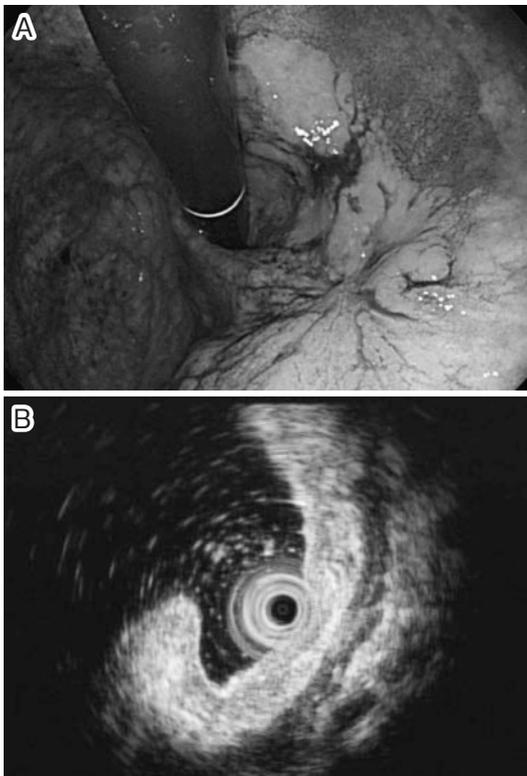
術前経過：手術時に抗血小板作用による止血困難を避けるために、手術1週間前よりアスピリンを中止した。手術までの間は、肺血栓症予防ガイドライン²⁾のワーファリン内服患者に準じてヘパリン10,000単位/day持続経静脈投与を行った。APTTが投与前の約1.5倍の40秒前後でコントロールした。ヘパリンは手術開始6時間前に中止した。ヒドロキシカルバミド1,500mg/dayは術前2日前より中止した (Fig. 2)。

手術：腹腔鏡補助下胃全摘出術、D1+ β リンパ節郭清を施行した。再建はRoux-en-Y antecolic route。手術時間6時間14分、出血量155mlであっ

Table 1 Laboratory date on admission

WBC	3,300 / μ l	TP	6.9 g/dl
RBC	2.53 106 / μ l	Alb	3.4 g/dl
Hb	9.7 g/dl	LDH	172 IU/l
Plt	58.9 \times 104 / μ l	ALP	221 IU/l
PT	11.9 sec	γ -GTP	31 IU/l
PT-INR	0.94	BUN	20 mg/dl
APTT	28.2 sec	Cre	1.17 mg/dl
FIB	283 mg/dl	Na	128 mEq/l
TAT	1 ng/ml	K	5 mEq/l
PIC	0.6 μ g/ml	Cl	95 mEq/l
D-dimor	< 0.6 μ g/ml	CRP	0.08 mg/dl
GOT	16 IU/l	CEA	1.1 U/ml
GPT	11 IU/l	CA19-9	7 U/ml

Fig. 1 A : Gastrointestinal fiber scopy examination showed the early gastric cancer in U lesion. B : Endoscopic ultrasoundscopy showed that tumor invaded the submucosal layer.



た。

切除標本 : U 領域に IIc + IIa 病変が認められた (Fig. 3)。

Fig. 2 The transition of platelet level and dose of drugs before and after operation.

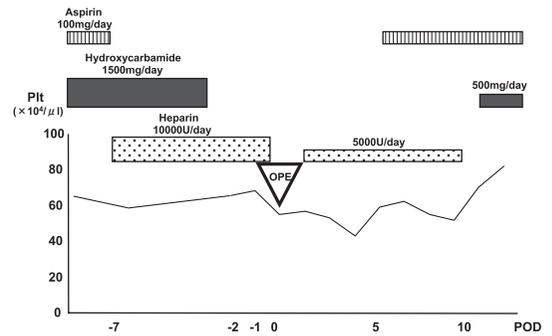
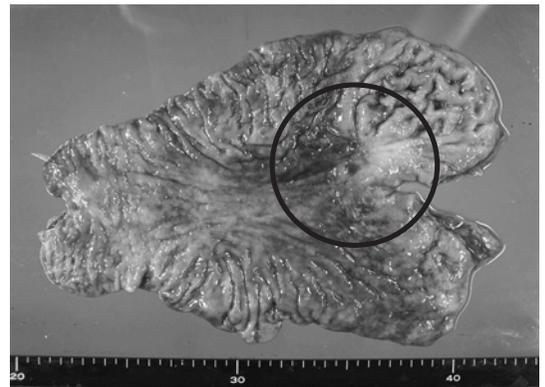


Fig. 3 The resected specimen revealed that tumor was located in U lesion near esophageal edge. (Circle line)



病理組織学的診断 : Moderately differentiated tubular adenocarcinoma, SM2 v0 ly0 PM (-) DM (-) No lymph node metastasis.

最終診断 : T1 (SM) N0 H0 M0 P0 Stage IA.

術後経過 : 肺血栓症予防ガイドライン²⁾に準じて手術時から弾性ストッキング着用およびフットポンプによる空気圧迫法を行った。ドレーンからの出血などがないことを確認し、術後2日目よりヘパリン 5,000 単位/day 持続経静脈投与を開始し、術後5日目よりアスピリン 100mg/day を再開した。術後12日目に血小板が 70 万/ μ l と上昇したためにヒドロキシカルバミドを 500mg/day から再開した。術後経過良好で術後14日目に退院となった (Fig. 2)。

Table 2 Reported cases of patients with ET undergoing gastrointestinal surgery

No	Author (year)	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Complication
1	Morita (1986) ¹²⁾	56	M	Gastric cancer	Gastrectomy Splenectomy	Bleeding
2	Kondou (1993) ⁴⁾	74	M	Gastric cancer	(-)	Cerebral infarction Blindness due to periperal ischemia
3	Itano (1994) ¹³⁾ Tazawa (1997) ¹⁴⁾	70	M	Gastric cancer	Gastectomy	Pulmonary infection (Death)
4	Okada (1996) ¹⁵⁾	84	M	Gastric cancer	Gastectomy	
5	Shimamoto (1999) ¹⁶⁾	77	M	Gastric cancer	Gastrectomy	
6	Horikoshi (1999) ¹⁷⁾	69	M	Gastric cancer	Gastrectomy	
7	Takemura (2001) ¹⁸⁾	81	M	Gastric cancer	Gastrectomy, Splenectomy	Cerebral infarction
8	Takayanagi (2002) ¹⁹⁾	67	M	Gastric and Esophageal cancer	(-)	
9	Yoshida (2003) ²⁰⁾	68	M	Hepatocellular carcinoma	Hepatectomy	Pulmonary infarction
10	Fujita (2003) ²¹⁾	72	F	Gallbladder cancer	Cholecystectomy	Hemobilia
11	Toge (2004) ²²⁾	65	M	Gastric cancer	Gastrectomy	
12	Toge (2004) ²²⁾	71	M	Gastric cancer	Gastrectomy	
13	Chatani (2007) ²³⁾	81	F	Rectal cancer (Rs)	High anterior resection	
14	Present case	77	M	Gastric cancer	Gastrectomy (Laparoscopic)	

考 察

ETは新WHO分類の慢性増殖性疾患7型の一つとして位置づけられている。発生頻度は米国では10万人あたり1~2.5人の発症と報告がある¹⁾。発症年齢のピークは50~60歳代であり、女性に発症頻度が高いといわれている³⁾。ETの好発年齢が高齢であることから癌による2次性の血小板増加と鑑別が困難な場合がある⁴⁾。本症例では8年前より血小板増加が指摘されており、胃癌が早期癌であること、胃切除後も血小板が増加していることを考慮するとETに胃癌を合併したと考えられる。

症状に関してはETの半数は無症状である。脾腫が約40%にみられ、大きさは中程度であり、進行性の増大を示すことはまれである⁵⁾。頭痛・失神・めまい・耳鳴・閃光暗点などの一過性視覚異常が20~50%にみられ、血管運動性症状と呼ばれる。微小循環不全によるものである。血栓は初診時には約20%の症例にみられ、経過中には年に6.6%の症例にみられる^{6,7)}。動脈血栓が静脈血栓よりも多いとされ、動脈血栓には、心筋梗塞などの冠動脈血栓や四肢末端虚血の肢端紅痛症がある⁵⁾。ETにおける血栓症のリスクはコントロールの約5倍と報告されている³⁾。ETを合併した外科手術では動脈血栓発症率5%、静脈血栓症5%、輸血を

要する出血8%、3か月以内の治療関連死亡率2.2%と報告されている⁵⁾。

欧米では多くの臨床研究から抽出される危険因子としては、血栓症の既往、年齢が60歳以上および心血管系の危険因子（高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、うっ血性心不全）が指摘されている。本症例では血栓症の既往はなく、年齢が60歳以上であること以外は危険因子に関わる項目は認めなかった。なお、著しい血小板増加(150万/ μ l以上)はむしろ出血の危険因子である⁸⁾。

治療に関しては血小板数を適切な値にコントロール(50~60万/ μ l前後)することが重要であり、決して20~40万/ μ lの正常値まで減少させる必要はない⁹⁾。治療薬としては少量アスピリンを用いることで血栓症予防に有効であったことが報告されている。また、抗癌剤を投与する場合にはリボ核酸還元酵素を阻害する代謝拮抗薬であるヒドロキシカルバミドが第1選択である⁵⁾。術後の管理としては、アスピリンの投与は手術の1週間前に中止し、術後にはヘパリンを投与し、アスピリンの投与を再開する。特に、脾摘術では、脾臓が血小板の隔離部位であることから脾摘後に血小板の著しい増加を来しリスクが高い。そのようなリスクの高い症例ではあらかじめ血小板数を40万/ μ l以下にコントロールする必要がある⁵⁾。

本症例ではETの治療としてアスピリンとヒドロキシカルバミドを内服していた。手術1週間前に少量アスピリンを中止し再開まではヘパリンでコントロールした。また、ヒドロキシカルバミドの合併症の一つである皮膚潰瘍が創傷治癒阻害作用によるものと報告があるために¹⁰⁾、縫合不全予防目的に術前2日前より内服を中止し、術後も血小板の増加が認められるまで可能なかぎり内服を中止した。

血栓症のリスクが高い患者では腹腔鏡手術による気腹による影響で下肢の静脈還流が妨げられ、静脈血栓症を来すといわれているため適応決定を慎重に行う必要がある¹¹⁾。本症例では血小板が良好にコントロールできていたこと、血栓症の既往がないこと、早期離床の点から腹腔鏡下胃全摘手術を選択した。術中は問題なく経過し、術後疼痛が少なく術後1日目より歩行可能であった。

ETに消化器癌を合併することはまれであり、医学中央雑誌で1983年4月～2008年5月の範囲で「血小板増多」「手術」で検索し、詳細な記載が得られた消化器癌の報告は自験例を含めて今までに14例であった^{4)12)～23)}。その内、手術施行例は12例であり、腹腔鏡で治療した症例は過去になく本症例が本邦初であった。手術施行例のうち5例に合併症が認められ、1例では術中に肺梗塞を引き起こした症例が認められた²⁰⁾。その他、出血¹²⁾や脳梗塞¹⁸⁾など重篤な合併症を認めた(Table 2)。海外ではETを合併した症例に対して、腹腔鏡手術が行われている報告が認められた²⁴⁾。手術の際は血栓症による合併症を十分に考慮すると同時に、抗凝固療法による出血などの危険性を考えバランスよく治療することが重要と考えられた。

文 献

- 1) 壇 和夫：本態性血小板血症の診断と治療。血液フロンティア 15：1293—1299, 2005
- 2) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 予防ガイドライン。第2版。2004
- 3) Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G et al：Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. J Clin Oncol 8：556, 1990
- 4) 近藤春樹, 坂井雄三, 高相豊太郎：胃癌を合併した本態性血小板血症 (essential thrombocytthemia)。臨血 34：224—228, 1993
- 5) 白杵憲祐：本態性血小板血症。日内会誌 96：1390—1397, 2007
- 6) Dan K, Yamada T, Kimura Y et al：Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan. Int J Hematol 83：443—449, 2006
- 7) Barbui T, Barosi G, Grossi A et al：Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. Haematologica 89：215—232, 2004
- 8) Spivak JL, Barosi G, Tognoni G et al：Chronic myeloproliferative disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program：200—224, 2003
- 9) 寺田秀夫, 壇 和夫：本態性血小板血症とは？ Mod Physician 26：336, 2006
- 10) Nguyen TV, Margolis DJ：Hydroxyurea and lower leg ulcers. Cutis 52：217—219, 1993
- 11) 万代恭嗣：術中偶発症と術後合併症。消外 22：583—587, 1999
- 12) 森田敏弘, 立花 進, 浅野雅嘉ほか：術後腹腔内出血をきたした本態性血小板血症の1例。臨外 41：1467—1470, 1986
- 13) 板野武司, 浜田富美男, 増田 明ほか：本態性血小板血症患者の麻酔経験。北陸麻誌 28：13—15, 1994
- 14) 田澤賢一, 田内克典, 坂東 正ほか：黒色表皮腫, Leser-Trelat 徴候を契機に発見された：本態性血小板増多症に合併した多発胃癌の1例。消外 20：1951—1957, 1997
- 15) 岡田吉史, 日野博文, 長浜弘道ほか：本態性血小板血症の麻酔経験。麻酔 46：1470—1473, 1997
- 16) 嶋本正弥, 安部康信, 木原 亨ほか：胃癌を合併した：本態性血小板血症の1例。臨と研 76：1648—1650, 1999
- 17) 堀越桃子, 町田詩子, 市川 幹ほか：胃癌治療後骨髄異形成症候群を経てinv (3)を呈する急性骨髄性白血病へ移行した本態性血小板血症。臨血 41：68—71, 2000
- 18) 竹村雅至, 太田泰淳, 首藤太一ほか：本態性血小板血症に合併した残胃癌の1切除例。消外 24：1835—1839, 2001
- 19) 高柳典弘, 長岡康裕, 西堀佳樹ほか：食道癌, 胃癌を異時性に併発した本態性血小板血症の1例。内科 89：378—381, 2002
- 20) 吉田真一郎, 紅露伸司, 山陰道明ほか：術中肺塞栓症を発症した反応性血小板増加症の麻酔経験。麻酔 52：1320—1322, 2003
- 21) 藤田雄司, 中村 丘, 榎 忠彦ほか：本態性血小板血症を合併し胆嚢出血で発症した胆嚢癌の1例。日消外会誌 36：373—377, 2003
- 22) 藤解邦生, 森藤雅彦, 村上義昭ほか：本態性血小板血症に合併した胃癌の2例。日臨外会誌 65：2659—2663, 2004
- 23) 茶谷 成, 田原 浩, 加藤 楽ほか：本態性血小板血症を合併した直腸S状部癌の1例。日臨外会誌 68：2028—2032, 2007

24) Ruggeri M, Rodeghiero F, Toso A et al : Post-surgery outcomes in patients with polycythemia

vera and essential thrombocythemia : a retrospective survey. *Blood* 111 : 666—670, 2008

A Case of Essential Thrombocythemia with Gastric Cancer treated by Laparoscopic assisted Total Gastrectomy

Kozo Yoshikawa, Mitsuo Shimada, Nobuhiro Kurita, Takashi Iwata,
Masanori Nishioka, Jun Higashijima, Tomohiko Miyatani, Motoya Chikakiyo,
Toshihiro Nakao and Masato Komatsu
Department of Surgery, The University of Tokushima

Essential thrombocythemia (ET) is rare and characterized by persistent thrombocytosis, necessitating measures to prevent thrombotic complications. We report a case of essential ET with gastric cancer. A 77-year-old man with ET was treated with aspirin and hydroxycarbamide for 8 years, experienced epigastralgia, found in gastrointestinal fiberoscopy to be early gastric cancer in the U region. Upon admission, we changed his therapeutic ET regimen from aspirin to heparin and postponed hydroxycarbamide from 2 days preoperatively before laparoscopy-assisted total gastrectomy. Heparin was resumed on postoperative day (POD) 2 and aspirin on POD 5. Because his platelet count exceeded $70 \times 10^4/\mu\text{l}$, we resumed hydroxycarbamide on POD 12. No ET-related complication occurred. Adequate platelet count control and anticoagulant therapy through the perioperative period are very important for surgical patients with ET. In so far as we know, no gastrointestinal cancer patients with ET have been treated by laparoscopic surgery.

Key words : Essential thrombocythemia, hydroxycarbamide, gastric cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 42 : 377—381, 2009]

Reprint requests : Kozo Yoshikawa Department of Surgery, The University of Tokushima
3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima, 770-8503 JAPAN

Accepted : October 22, 2008