

症例報告

胃癌周術期に血球貧食症候群を呈しステロイドが著効した1例

群馬大学大学院病態総合外科学, 同 生体統御内科学*

藍原 龍介 大野 哲郎 持木 彫人
小磯 博美* 浅尾 高行 桑野 博行

症例は66歳の男性で、第13病日に胃切除後の縫合不全にて腹腔内膿瘍を形成した。CTガイド下ドレナージにて膿瘍は改善し経口摂取を開始したが、第35病日に再び発熱を認めた。敗血症（血液培養陽性：*Stenotrophomonas maltophilia*）の診断で抗生剤治療を開始したが解熱を認めなかった。循環・呼吸状態が急速に悪化したため人工呼吸器管理を開始した。末梢血にて血球減少（Hb 7.8g/dl, Plt $19 \times 10^3/\mu\text{l}$ ）、CTにて肝脾腫大を認めた。骨髄にて血球貧食像を認めたため、血球貧食症候群と診断し同日よりステロイドパルス治療（ソルメドロール 1g/日、全3日間）を開始した。翌日より呼吸状態の改善と解熱を認め、血球減少も著明に改善した。ステロイドパルス治療から1週間後には経口摂取を開始し第72病日には退院となった。退院から8か月、血球貧食症候群の再発兆候は認めない。

はじめに

血球貧食症候群 (hemophagocytic syndrome ; 以下, HPS) は感染・悪性腫瘍などが誘引となり、貪食細胞の異常活性が生じ全身の炎症を起こす疾患である¹⁾²⁾。HPSの外科周術期の発生はまれであるが、他の病態と鑑別が難しく予後不良例も多い。原疾患の治療のみでは改善せずステロイド治療などが必要となる。我々は胃切除後縫合不全の治療中にHPSを合併し、ステロイド治療にて救命しえた1例を経験したので報告する。

症 例

症例：66歳，男性

主訴：検診異常

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成20年5月、近医にて施行した上部内視鏡検査にて胃前庭部に3型腫瘍を指摘された。生検にて低分化型腺癌と診断され、手術目的に当科へ紹介された。

入院時現症：身長164cm。体重64kg。体温36.5℃。血圧132/65mmHg。脈拍62回/分。眼瞼

結膜に貧血認めず。眼球結膜に黄疸認めず。体表リンパ節を触知せず。腹部は軟で腫瘍は触知せず。

入院時検査所見：血液・生化学検査にて異常所見認めず（Hb 13.0g/dl, WBC 6,100/ μl , Plt $227 \times 10^3/\mu\text{l}$, TP 6.6g/dl, Alb 3.9g/dl, GOT 18IU/l, GPT 11IU/l, T-bil 0.7mg/dl）。CEA, CA-19-9, AFPは正常範囲であった。

術後経過：平成20年5月に幽門側胃切除術(D2)、Billroth I法再建を施行した。ブレイクドレーンを1本、右側腹部より吻合部に留置した。術後の病理組織学的診断はT2(ss)N0M0H0CY0 Stage Ibであった。

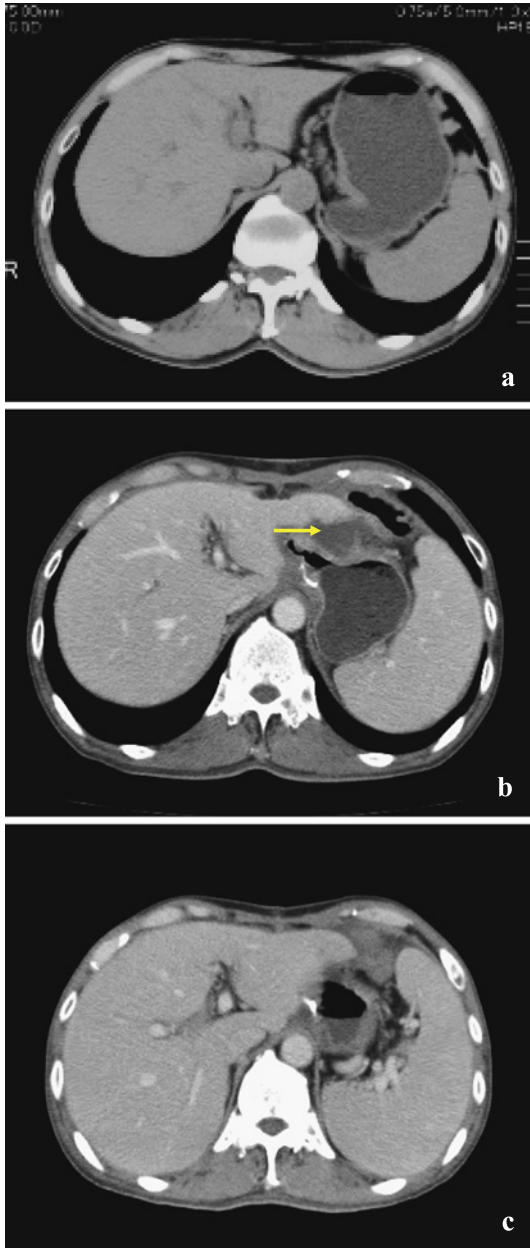
第3病日：経過良好にて経口摂取を開始した。

第5病日：ドレーンを抜去した。

第13病日：発熱を認めたため、縫合不全を疑い上部消化管造影検査と腹部CTを施行した。上部消化管造影検査では吻合部より明らかな造影剤の流出は認めなかった。一方、CTにて残胃—十二指腸吻合部から胃前面に被包化された液体貯留を認め、minor leakageに伴う腹腔内膿瘍と診断した。また、術前CTでは認めなかった脾腫を認めた（Fig. 1a, b）。この時施行した血液培養検査の結果は陰性であった。同日、腹腔内膿瘍に対してCT

<2009年9月16日受理>別刷請求先：藍原 龍介
〒371-8511 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院病態総合外科

Fig. 1 a : Preoperative abdominal computed tomography (CT). b : Abdominal CT revealed an abdominal abscess about 30 mm in diameter adjacent to the lesser wall of the stomach after gastrectomy (arrow) and mild splenomegaly. c : Computed tomography revealed hepatosplenomegaly in comparison with the previous CT.



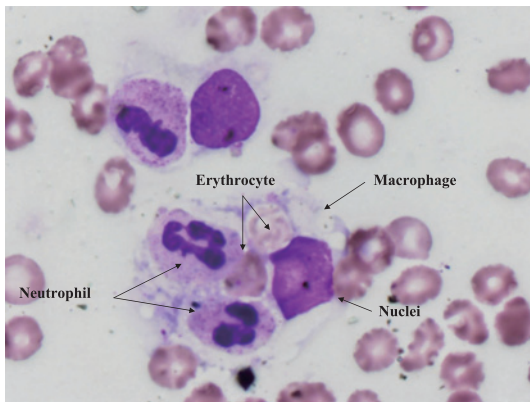
ガイド下ドレナージを施行し、絶飲食にて抗生剤治療を開始した。抗生剤は膿瘍より検出された *Bacteroides spp* に感受性のある FMOX を使用した。

第 32 病日 : CT にて腹腔内膿瘍は治癒しており経口摂取を再開した。

第 35 病日 : 再び発熱を認めた。再度、上部消化管造影検査を行ったが造影剤の流出は認めなかった。ドレナージチューブからの逆行性感染も疑いチューブを抜去したが、チューブの培養検査では細菌は検出されなかった。血液培養検査にて *Stenotrophomonas maltophilia* が検出されたため、敗血症の診断にて感受性のある IPM/CS, MINO の投与を開始した。その後、数日解熱を認めたが再度発熱を認めた。同時期から進行性の血小板減少を認めるようになった。抗生剤は IPM/CS, MINO のほかに感受性を認めていた CPFIX に変更した。

第 49 病日 : 治療に反し連日 40℃ 台の発熱を認めるようになった。意識レベルの低下と、血圧の低下のため dopamin を開始して血圧の維持につとめた。呼吸状態も急速に悪化し、気管内挿管を行い ICU にて全身管理を行った。黄疸 (T-bil 3.7 mg/dl)、全身のリンパ節腫脹が出現し、末梢血にて血小板減少を主体とする血球減少はさらに進化した (Hb 7.8g/dl, WBC 4,100/ μ l, Plt 19×10^3 / μ l)。発熱原因検索のため、再度上部消化管造影検査および CT を施行した。結果、縫合不全・腹腔内膿瘍の所見は認めないが、前回の CT と比較し肝臓と脾臓の著明な腫大を認めた (Fig. 1c)。血球減少の精査目的にて骨髓穿刺を施行したところ、組織球の増加と、各種血球 (好中球, 赤血球) を貧食する像が認められた (Fig. 2)。胃癌の骨髄転移を疑う所見は認めなかった。NK 細胞活性, IL-2R の値から、HPS ガイドラインにてらし HPS の確定診断に至った (Table 1)。同日よりステロイドパルス治療 (ソルメドロール 1g/day, 3日間) を開始した。抗生剤は CPFIX のほかに感受性を認めていた ST 合剤の併用投与を開始した。治療に対する反応は良好で、翌日より解熱を認め、血球減少も順調に改善した。

Fig. 2 Mature histiocytes with hemophagocytosis were detected in the bone marrow. There was no evidence of malignant cells.



第56病日：経口摂取を開始した。その後、発熱などの異常所見を認めず、経口摂取良好にて72病日に退院となった。退院後8か月、現在も外来で経過観察中であるがHPS再発の所見は認めていない。最後に発熱、末梢血の値とステロイド治療の経過につき図に示した (Fig. 3)。

考 察

HPSは臨床的に発熱、肝脾腫、2系統以上の血球減少の3症状を特徴とする症候群である。病理組織学的には肝臓、脾臓、骨髄にリンパ球、マクロファージの広範囲な浸潤像を示すことが知られている。このほかに神経症状、リンパ節腫脹、黄疸、肝不全、腎不全など多彩な臨床所見を示すことが知られているが、他の悪性疾患（白血病、リンパ腫、固形癌）、感染症も類似の症状を示すことから鑑別が難しく診断・治療に難渋する病態である。2004年には新たなHPSの診断ガイドラインが示されている。診断基準として発熱、脾腫、血球減少を含む8項目が挙げられ、確定診断には5項目以上を満たすことが求められている¹⁾。とりわけ、HPSに特徴的な項目は骨髄における血球貧食像であると考えられている。本症例では血球貧食像を含む全6項目を満たしており、HPSと確定診断された (Table 1)。

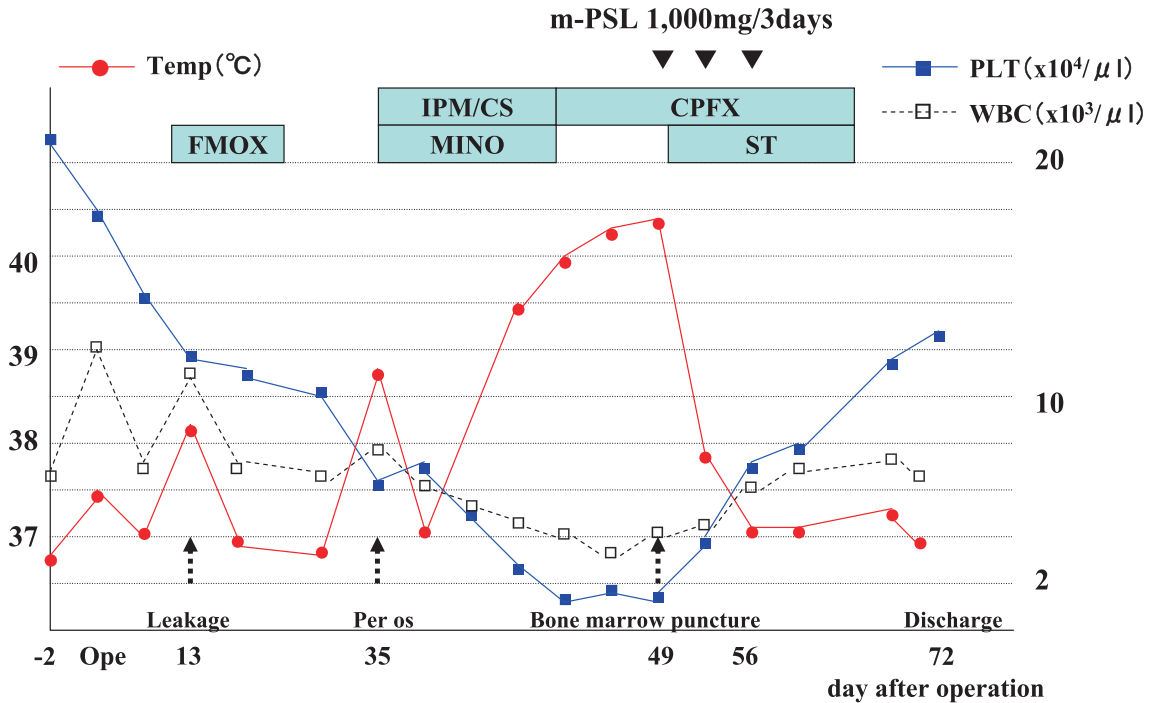
HPSは原因別に、原発性（家族性）HPSと、2次性HPSとに2分類されている。原発性HPSは

Table 1 Laboratory feature of patients with HPS compared with the guideline of HPS

Diagnostic Guidelines for HPS	Present Case
(A) Initial diagnostic criteria	
Fever	Yes
Splenomegaly	Yes
Cytopenias (affecting > 2 of 3 lineages)	Yes
Hemoglobin < 90g/L	78g/L
Platelet < 100×10 ⁹ /L	19×10 ⁹ /L
Neutrophils < 1.0×10 ⁹ /L	0.90×10 ⁹ /L
Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia	No
Fasting triglycerides ≥ 265mg/dl	87mg/dl
Fibrinogen ≤ 1.5g/L	3.47mg/L
Hemophagocytosis in bone marrow	Yes
(B) New diagnostic criteria	
Low or absent NK-cell activity	—
Ferritin > 500μg/L	Yes (551μg/L)
Soluble CD25 (IL-2 receptor) ≥ 2,400U/ml	Yes (2,727U/ml)

5万人に1人の頻度で発生する劣性遺伝疾患で、感染が誘引となり発症する。治療が遅れると極めて予後不良である²⁾³⁾。2次性HPSは、細菌・ウイルス感染や腫瘍系疾患を誘引とした免疫システムの過剰反応により発症すると考えられている⁴⁾⁵⁾。特に、悪性腫瘍の場合、体力の低下した易感染状態に感染を併発した場合に発症すると考えられている。本症例は、CTガイド下ドレナージ施行時より軽度の肝脾腫大と血球減少傾向を示していたことから、腹腔内膿瘍によりすでに免疫システムに何らかの異常が起きていた可能性がある。しかし、原疾患の治療（CTガイド下ドレナージ、抗生剤治療）のみで臨床症状が改善したことから、HPSの状態には移行していなかったと考えられる。臨床症状は2度目の経口摂取開始を期に急速に悪化し、著明な血球減少と肝脾腫大を示している。血液培養検査の結果から、経口摂取後の発熱は *Stenotrophomonas maltophilia* による敗血症が原因であると考えられる。その後の血球減少、肝脾腫大の経過から *Stenotrophomonas maltophilia* による敗血症と、胃癌、胃切除、および縫合不全による患者体力の低下とが相まって、反応性の高サイトカイン血症の状態となりHPSをじゃっ起したものと考えられた。

Fig. 3 The postoperative clinical course of HPS. FMOX : flomoxef sodium, IPM/CS : imipenem/cilastatin sodium, MINO : minocycline hydrochloride, CPFX : ciprofloxacin hydrochloride, ST : sulfamethoxazole/trimethoprim, m-PSL : methylprednisolone sodium succinate.



Stenotrophomonas maltophilia による敗血症の原因として、以下の可能性が考えられる。1) 発熱を経口摂取再開の2日後に認めていることから、腹腔内膿瘍の原因となりえる minor leakage が残存していた可能性。2) 腹腔内膿瘍への挿入期間が約3週間と長期であったCTガイド下ドレナージュチューブを原因とする逆行性感染の可能性。3) カテーテルからの感染（中心静脈，末梢）である。しかし、ドレナージュチューブの培養検査にて細菌が検出されなかったこと、中心静脈カテーテルの挿入は2度めの発熱後であること、末梢は1週間に1度入れ替えていたことを考慮するに、1) の minor leakage が敗血症の原因として最も疑われる。医中誌 Web にて「血球貧食リンパ組織球症」, 「*Stenotrophomonas maltophilia*」をキーワードに、PubMed にて「hemophagocytic syndrome」, 「*Stenotrophomonas maltophilia*」をキーワードに1983年から2009年3月まで検索したところ報告

例は認めず、非常にまれな病態であると考えられた。なお、HPSの起因ウイルスとして圧倒的に多いとされるEBウイルスは検出されなかった⁴⁾。以上より、本症例は *Stenotrophomonas maltophilia* による敗血症を誘引とし高サイトカイン血症の状態となり、2次性のHPSをじゃっ起したと考えられた。

血球貧食症候群の治療は、原因疾患の治療と、高サイトカイン血症の治療である。感染が原因の場合は感染巣の確実なドレナージと適切な抗生剤の投与が必要である。一方、高サイトカイン血症に対する治療としてステロイドパルス療法が推奨されている。重症例ではステロイドに加え、免疫抑制剤・抗腫瘍剤の2剤または3剤併用療法や、血漿交換や骨髄移植を行う場合もある^{6)~8)}。その他、対症的治療として、成分輸血、DIC(播種性血管内凝固症候群)治療、血液透析などが必要になることもある。本症例は *Stenotrophomonas malto-*

philia による敗血症に対する抗生剤治療を行っていたが、治療に反し症状の増悪を認めた。最終的にST合剤による敗血症治療と、ステロイドパルスによるサイトカイン抑制の2治療の組み合わせにより軽快したと考えられる。

外科周術期のHPSに関連した報告はいくつか散見されるが^{9)~12)}、胃癌周術期の報告は非常にまれである。医中誌Webにて「血球貧食リンパ組織球症」、「胃癌」をキーワードに1990年から2009年3月まで検索したところ1例しか認めなかった¹⁰⁾。しかし、HPSの臨床症状が他疾患と類似し鑑別診断が困難であること、消化器外科分野ではまれで認識が低いことなどを考慮するに、潜在的なHPSは報告より多いことが予測される。HPSは成人例でも治療が遅れた場合、短期間のうちに症状が増悪し死亡する例が多く、早めの治療が予後を改善すると報告されている。本症例も敗血症の治療に反して症状は増悪し、短期間で血球減少、呼吸不全の状態になった。HPSは治療時期を誤ると致命的な合併症となるため、消化器手術の周術期に発熱、肝脾腫、血球減少の3症状を認めた場合、HPSを除外診断として念頭におき骨髄穿刺、治療を進めていく必要があると考えられた。

文 献

- 1) Henter JI, Arico M, Egeler RM et al : HLH-94 : a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* **28** : 342—347, 1997
- 2) Henter JI, Arico M, Elinder G et al : Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* **12** : 417—433, 1998
- 3) Janka GE : Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* **140** : 221—230, 1983
- 4) Janka G, Elinder G, Imashuku S et al : Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* **12** : 435—444, 1998
- 5) Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME et al : Virus-associated hemophagocytic syndrome : a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* **44** : 993—1002, 1979
- 6) Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ et al : Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP16-213. *Cancer* **45** : 2516—2520, 1980
- 7) Fischer A, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F et al : Treatment of four patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of epipodophyllotoxin, steroids, intrathecal methotrexate and cranial irradiation. *Pediatrics* **76** : 263—268, 1985
- 8) Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M et al : Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* **100** : 2367—2373, 2002
- 9) 佐藤真紀, 山上賢治, 青木正紀ほか : IFN- γ の増加を認めず高IL-10血症を認めた胃癌合併血球貧食症候群の一例. *日大医誌* **64** : 397—401, 2005
- 10) 千葉麻子, 小池道明, 関川 巖ほか : 胃癌胃切除後に血球貧食症候群を呈した1例. *内科* **92** : 987—990, 2003
- 11) 尾形 徹, 小渡輝雄 : 冠状動脈バイパス術後発症した virus-associated hemophagocytic syndrome の1例. *日臨外会誌* **59** : 666, 1998
- 12) Hasegawa H, Takenaka K, Kajiyama K et al : Virus-associated hemophagocytic syndrome after hepatic resection : a case report. *Hepatogastroenterology* **45** : 216—219, 1998

Hemophagocytic Syndrome after Distal Gastrectomy

Ryuusuke Aihara, Teturo Ohno, Erito Mochiki,
Hiromi Koiso*, Takayuki Asao and Hiroyuki Kuwano
Department of General Surgical Science and Department of Medicine and Clinical Science*,
Gunma University Graduate School of Medicine

A 66-year-old man undergoing distal gastrectomy for gastric carcinoma suffered fever, hepatosplenomegaly, and leukocytopenia 35 days after operation, and a diagnosis of hemophagocytic syndrome (HPS) based on guidelines. *Stenotrophomonas maltophilia* observed from a blood culture indicated virus-associated HPS, so we started steroid therapy. The patient achieved a good response, with fever dropping 1 day after the start of administration. Platelet counts also gradually increased. The man was discharged on postoperative day 72 and remains well with no apparent sign of HPS or recurrence of gastric cancer 8 months after surgery.

Key words : hemophagocytic syndrome, gastrectomy

[Jpn J Gastroenterol Surg 43 : 359—364, 2010]

Reprint requests : Ryuusuke Aihara Department of General Surgical Science, Gunma University Graduate School of Medicine
3-39-22 Showamachi, Maebashi, 371-8511 JAPAN

Accepted : September 16, 2009