日消外会誌　43（5）：519～523，2010年

症例報告

寒冷凝集素症患者に対し安全に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行しえた１例

国立病院機構京都医療センター外科

畑　　啓昭　　岩間　英明　　奥知　慶久　　西川　　元
小木曽　聡　　山口　高史　　大谷　哲之　　土屋　宣之
大和　俊夫　　小泉　欣也

症例は75歳の男性で，54歳時に溶血発作を発症し特発性寒冷凝集素症（cold agglutinin disease；以下，CAD）と診断され，以後プレドニゾロン，アザチオプリンによる内服治療を継続している．2008年6月に総胆管結石治療後の胆嚢摘出術施行目的で入院となった．CADは赤血球表面抗原に対する自己抗体の作用で，寒冷により溶血発作や血栓性合併症が引き起こされる自己免疫性疾患であり，体温低下を招きやすい外科手術では十分な注意が必要である．本症例では，CADの急性増悪時の治療の文献や，術中体温管理・輸血準備の文献などを参考に，術前からの寒冷凝集素症の治療，寒冷の回避，症例に応じた血漿交換，エリスロポエチン製剤の使用，準備血液のクロスマッチによる最善の候補血液の確保，手術室での体温保持などを準備し，血漿交換以外の対策を行い無事に手術を施行しえたので，CAD患者に対する手術時の周術期管理法もまとめて報告を行う．

はじめに

自己免疫性溶血性貧血（autoimmune hemolytic anemia；以下，AIHA）は比較的まれな疾患であり，平成10年度の疫学調査では推計受療患者数は全国で1,500人程度とされている．AIHAは赤血球に対する自己抗体の至適反応温度により，9割を占める温式AIHAと1割の冷式AIHAに分けられる．寒冷凝集素症（cold agglutinin disease；以下，CAD）は冷式AIHAの8割を占める疾患で，IgM抗体が末梢循環中の低温部位で自己赤血球膜上のIまたはi抗原と結合し，チアノーゼやレイノー現象などを呈する一方で，復温時には抗体は離れるものの補体は持続的に結合するため補体依存性細胞傷害作用により溶血を起こす疾患である[1]．寒冷暴露により溶血が進行することから，冬期のみならず，夏期の冷房への暴露などでも溶血の進行が認められ，四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ（acrocyanosis；以下，先端チアノーゼ）などの症状も増悪が認められる．また，貧血が進行した場合の輸血治療の効果も乏しいとされている．このような疾患特性のため，CAD患者に手術を行う場合には，周術期の体温低下から引き起こされる溶血に伴う貧血やレイノー現象，先端チアノーゼ，血栓性合併症，腎障害等に十分な注意が必要であるが，CAD患者に対する手術についての報告はほとんどなされていない．今回，我々はCAD患者に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術を安全に施行しえたので，周術期管理についての文献的考察もあわせて報告する．

症　　例

患者：75歳，男性

主訴：黄疸・発熱

既往歴：特になし．

現病歴：54歳時に先行症状がなく溶血発作を発症し特発性CADと診断され，以後プレドニゾロン7.5mg/日・アザチオプリン50mg/日による内服治療を継続している．2008年5月に発熱・黄疸を主訴に当院に入院．ERCPにて総胆管結石を認め，経内視鏡的乳頭切開術を施行し結石除去を

＜2009年10月28日受理＞別刷請求先：畑　　啓昭
〒612-8555　京都市伏見区深草向畑町1―1　京都医療センター外科

Fig. 1　The picture taken on admission shows acrocyanosis of hands.

行った後，胆嚢結石に対する胆嚢摘出術目的で当科紹介となる．

身体検査所見：手指・足趾先端に先端チアノーゼを認める以外は特記すべき所見は認めない（**Fig. 1**）．

術前検査所見：入院時の寒冷凝集素は4,096倍であった．血算・生化学検査結果では，貧血と溶血に伴う軽度の黄疸を認めた（**Table 1**）．

経過：入院後は手指足趾の保温のため手袋・靴下を常時着用し，冷房への暴露を避けるように努めた．手術1週間前にエリスロポエチン製剤（エスポー，24,000単位）の皮下注射を施行した．

手術：患者入室前より手術室温を30℃に保ち，出入りのためのドアの開閉も最小限とした．温風式患者加温装置（ベアーハガー：日本光電，東京）を使用し，四肢・顔面・頭部は断熱ブランケットで被覆した（**Fig. 2**）．術中は手指間・足趾間・鼻腔に体温計を留置して，各所の体温を37℃に維持した．また，輸液は輸血用の加温コイルを用いて行った．

手術は二酸化炭素による気腹，4ポート（カメラポート，12mmポート2本，5mmポート1本）の腹腔鏡下で行った．手術時間1時間40分，出血量10gであった．

術直後の四肢末梢は，温度の低下もなく通常よりも循環状態は良好となっていた（**Fig. 3**）．また，術直後の採血検査でも溶血や臓器障害の所見は認めなかった．病棟帰室後も手袋・靴下を常時着用し，寒冷暴露を避けることで溶血を回避した．術翌日から食事を開始し，輸液を終了した．通常の生活に戻った後，合併症のないことを確認し術後7日目に退院となった．退院前の採血でも，変化は認めなかった．

考　察

脾臓摘出術が治療の選択肢となる温式AIHAでは，貧血状態および輸血の有効性が乏しいことに注意した周術期管理が必要であるが，一般に周術期に溶血のリスクが大きく増すことはなく，比較的安全に通常の手術が行われている[2]．一方，CADでは脾臓摘出術の治療効果が認められていないためCAD患者に手術を行うことは少ないが，溶血の合併症である胆石に対する手術や，他疾患の合併に対する手術が必要となる機会もあり，CAD患者に対しても安全に手術を行うための方策が必要と考えられる．しかし，CAD患者に対する周術期管理の報告はほとんどない．医中誌web（1983年～2009年3月）において「寒冷凝集素症/AL」および「手術/AL」で検索を行ったが，手術管理についての麻酔科からの報告を2報認めるのみであった[3)4)]．（医中誌webを用いたベーシックモードの検索では，検索語とその統制語までを対象に検索を行う設定となっている．そのため「寒冷凝集素症」で検索を行うと，自動的に「寒冷凝集素症」とその統制語である「貧血―溶血性―自己免疫性」での検索が行われ，通常の温式AIHAに対する手術療法の報告も含んだ結果が表示される．アドバンスドモードでは，検索語入力欄下にある「統制語への案内」のチェックボックスをオフにすることで「寒冷凝集素症」および「手術」のみの検索が行える．）

CAD患者の手術では，貧血状態・輸血の有効性が乏しいというAIHA患者と同様のリスクに加え，麻酔や手術に関係して寒冷に暴露されたり低体温となる機会が非常に多く，周術期に溶血発作および血栓性合併症を引き起しやすいという危険があるため，一層の注意が必要となる．

CADには根本的な治療はなく，寒冷を避けることが最も有効とされているが，その他に溶血を軽減する目的で免疫抑制剤やステロイド剤，モノクローナル抗体であるリツキサンなどが使用されて

Table 1 Laboratory data

	On admission	Day before sugery	First post operative day	On discharge
WBC（/μl）	5,800	5,700	5,400	4,800
RBC（×10⁶/μl）	2.22	2.33	2.13	2.69
Hgb（g/dl）	8.2	8.1	7.8	8.4
Hct（%）	20.7	21.9	20.3	25.3
PLT（×1,000/μl）	205	275	228	207
T-bil（mg/dl）	4.9	3.9	2.4	2.6
GOT（IU/*l*）	18	15	23	17
GPT（IU/*l*）	14	16	26	19
LDH（IU/*l*）	365	291	246	280
BUN（mg/dl）	17	18	14	15
Cre（mg/dl）	0.7	0.8	0.8	0.8

いる[1]．

術前にはこれらの通常の治療に加えてエリスロポエチン製剤を使用して一時的に貧血を改善できたとする報告があり，本症例でもこれを使用した[5]．しかし，術前日の採血では貧血の改善は認められなかった．この原因としては，本症例では腎機能障害がなかったことから，CAD の慢性貧血に対してすでにエリスロポエチンが十分に反応している状態であったためと考えられた．実際にエリスロポエチン製剤使用前の採血でも，血漿エリスロポエチン値は 110mIU/ml（基準値 9.1～32.8）と著明に高値であった．このことから，腎機能障害のない CAD 患者では，エリスロポエチン製剤を使用しても，貧血の改善効果が得にくい可能性があると考えられた．

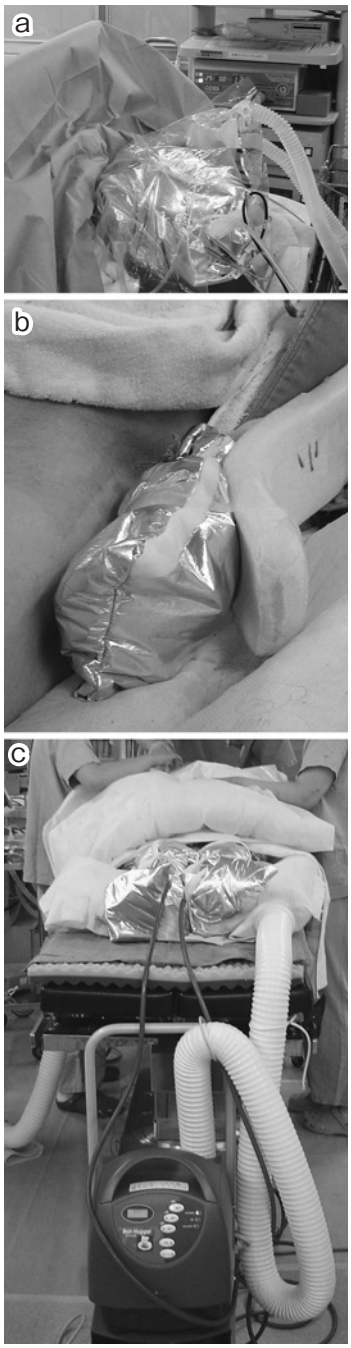
また，急性期の治療である血漿交換を術前に行うことで，抗体価を低下させ貧血を一時的に改善させる方法も報告されている[6]．しかし，血漿交換自体が体外での血液回路を要し，寒冷による溶血発作を引き起こすため，特別に回路の保温を考慮する必要があり，施行自体にリスクを伴うことから症例に応じて適応を考慮することが重要である[7]．

輸血に関しても，ほとんどの成人の赤血球表面ではＩまたはｉ抗原が陽性であるため，術前の不規則抗体検査で陰性血を確保することが困難である．事前に多数の血液製剤の中から最も凝集の少ない血液を用意しておくことが必要であるが，それでも輸血の効果が十分でないこと，輸血を機に溶血の悪化を招く可能性があることなどに注意が必要である[1]．

胆嚢摘出術では，これまでに腹腔鏡下と開腹下での体温低下に対する影響が報告されている．Makinen らによると加温していない二酸化炭素による気腹下での腹腔鏡手術では，開腹術と比較して体温変化が認められなかった[8]．一方，Farley らによると加温・加湿した二酸化炭素による腹腔鏡手術では，開腹術に比べて体温低下が有意に抑えられていた[9]．当科で使用している腹腔鏡手術システムの気腹装置（Tetraflator 20t；WISAP, Germany）は，二酸化炭素の加温のみを行い加湿は行わないが，上記の報告からは，CAD 患者における体温管理の面からは，腹腔鏡手術が開腹手術よりも好ましいと考えられ，本症例でも腹腔鏡下に手術を行った．

周術期の体温低下については，以前は冷環境である手術室に裸でいることや，輸液・洗浄液の影響，術野からの熱の放散などが理由とされ不可避なものとされてきたが，近年は麻酔薬による末梢血管拡張のために熱が中枢から再分布すること，麻酔薬によって体温調節中枢が抑制されること，麻酔によって代謝が抑制されることなどの解明が進み，著明な低体温を来すことは少なくなっている．通常の覚醒時では，中枢温が 37℃，皮膚・末梢が 28～35℃ に保たれているが，麻酔導入時は中枢温が 36℃ まで低下，一方皮膚・末梢は血管拡張

Fig. 2　The head, hands and foots were covered by insulation blankets. a：head. b：hands. c：foots. This picture also shows the forced-air warming system (Bear-Hugger).



の影響で32～35℃と少し高めになるという[10]．この状態で皮膚・末梢からの熱の喪失がないように

Fig. 3　The color of his foot at the end of the surgery was reddish and indicated good peripheral circulation.

注意をすれば，末梢温は覚醒時より高く保たれることとなり，末梢での溶血リスクは避けられると考えられる．また，術中の保温を目的とした装置・処置には多くのものがあるが，最も有効なものの一つが温風式患者加温装置（forced-air warming system）である[11]．本症例ではこの装置を用いて保温を行い指趾・足趾間の体温を37℃に維持した結果，術直後の指趾・足趾の末梢循環が通常よりも良好な所見となったものと考えられた．

以上より，CAD患者への手術に対して考慮すべきこととしては，術前からのCADの治療，寒冷を避けること，症例に応じて血漿交換を考慮，エリスロポエチン製剤の使用，準備血液のクロスマッチによる候補血液の確保，手術室での体温保持などが考えられる．本症例では，血漿交換以外の対策を講じ無事に手術を施行することができたが，症例によっては血漿交換も含めた周術期の対策を検討し，貧血状態・溶血発作・血栓性合併症とそれによる臓器障害などに十分に注意をして手術を行うのが良いのではないかと考えられた．

文　献

1）小峰光博，梶井英治，亀崎豊実ほか：自己免疫性

溶血性貧血診療の参照ガイド．臨血 **47**：116—136, 2006
2) 田上和夫，橋爪 誠：トラブル防止のための腹腔鏡下手術手技—腹腔鏡下脾臓摘出術. 消外 **29**：1597—1604, 2006
3) 長谷川公一，安田善一，柳本政浩ほか：寒冷凝集素症の麻酔経験．臨麻 **16**：1047—1048, 1992
4) 板垣大雅，木倉睦人，石田千鶴ほか：寒冷凝集素症を合併した心臓血管手術2症例の麻酔経験. 麻酔 **57**：869—873, 2008
5) Barbosa LA, Rocha MS, Maia APF et al：Cold agglutinin disease（CAD）with autoimmune haemolytic anaemia：A case report of a coronary artery disease patient. Rev Bras Hematol Hemoter **30**：78—80, 2008
6) Zoppi M, Oppliger R, Althaus U et al：Reduction of plasma cold agglutinin titers by means of plasmapheresis to prepare a patient for coronary bypass surgery. Infusionsther Transfusionsmed **20**：19—22, 1993
7) 大江 祥，今泉 均，升田好樹ほか：回路の加温，保温により血液浄化を安全に施行し得た寒冷凝集素症の一例．臨体温 **21**：46—51, 2003
8) Makinen MT：Comparison of body temperature changes during laparoscopic and open cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand **41**：736—740, 1997
9) Peng Y, Zheng M, Ye Q et al：Heated and humidified CO2 prevents hypothermia, peritoneal injury, and intra-abdominal adhesions during prolonged laparoscopic insufflations. J Surg Res **151**：40—47, 2008
10) Sessler DI：Temperature monitoring. Edited by Miller RD. Miller's Anesthesia. Sixth Edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2006, p1571—1597
11) Sessler DI：Complications and treatment of mild hypothermia. Anesthesiology **95**：531—543, 2001

Laparoscopic Cholecystectomy Safely Performed for a Patient with Cold Agglutinin Disease

Hiroaki Hata, Hideaki Iwama, Yoshihisa Okuchi, Gen Nishikawa,
Satoshi Ogiso, Takashi Yamaguchi, Tetsushi Otani, Nobuyuki Tsuchiya,
Toshio Yamato and Kinya Koizumi
Department of Surgery, National Hospital Organization, Kyoto Medical Center

A 75-year-old man with cold agglutinin disease（CAD）who had undergone laparoscopic cholecystectomy was admitted for jaundice and fever, diagnosed as cholelithiasis and choledocolithiasis, and cholecystectomy was planned. CAD is a form of autoimmune hemolytic anemia. Autoantibodies, usually immunoglobulin M, cause red blood cell agglutination and hemolysis at a decreased body temperature. Because perioperative hypothermia is by far the most common perioperative thermal disturbance, special consideration is required in surgical subjects with CAD. Our perioperative approach was to (1) treat CAD medically, (2) avoid a cool environment, (3) consider plasmapheresis, (4) administer erythropoietin, (5) prepare for transfusion, and (6) keep the body temperature to 37℃. These procedures, excluding plasmapheresis, enabled us to safely conduct laparoscopic cholecystectomy for a subject having CAD.

Key words：cold agglutinin disease, surgery, cholecystectomy

〔Jpn J Gastroenterol Surg 43：519—523, 2010〕

Reprint requests：Hiroaki Hata Department of Surgery, National Hospital Organization, Kyoto Medical Center
1-1 Fukakusa-Mukaihata-cho, Fushimi-ku, Kyoto, 612-8555 JAPAN

Accepted：October 28, 2009

©2010 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/