本態性血小板症を合併した僧帽弁置換術前に 化学療法を調節した 1 例

畠田 和嘉* 石川 智啓* 宮島 敬介** 高橋 政夫**

本態性血小板血症 (essential thrombocythemia: ET) は慢性骨髄増殖性疾患に分類される比較的稀な疾患である。血小板数の異常増加となり、血栓形成傾向と易出血性の両方を発症しやすくなる。今回われわれは術前すでに ET の診断がなされ抗悪性腫瘍剤ハイドレア (ヒドロキシカルバミド) による治療中であった僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症の患者に僧帽弁置換術を予定した。感染と創傷治癒遅延を憂慮し、ハイドレアを術前 2 週間前に中断したところ血小板数が上昇しすぎたため、ハイドレアを術前の半量で再開、約 1 週間で調整し直し手術を施行した。術中はヘパリンで ACT をコントロールできたが、若干のヘパリン抵抗性を認め通常より投与量が多くなった。術後は *Pseudomonas aeruginosa* による尿路感染と *E. coli* ESBP 産生の多剤耐性菌による肺炎を起こしたが治癒できた。術中術後通して出血や血栓塞栓症もなく術後 25 日目に自立歩行退院となった。日心外会誌 48 巻 6 号: 401-404 (2019)

キーワード: 本態性血小板症; ヒドロキシウレア; 僧帽弁置換術

A Case of Mitral Valve Replacement Complicated with Essential Thrombocythemia Preoperatively Interrupting Hydroxycarbamide

Kazuyoshi Hatada*, Toshihiro Ishikawa*, Keisuke Miyajima** and Masao Takahashi** (Department of Cardiovascular Surgery, Odawara Municipal Hospital*, Odawara, Japan, and Department of Cardiovascular Surgery, Hiratsuka Kyosai Heart Center, Hiratsuka Kyosai Hospital**, Hiratsuka, Japan)

Essential thrombocythemia (ET) is a myeloproliferative neoplasm characterized by thrombocytosis and malfunction of platelets. Both thrombosis and bleeding due to thrombocytosis may occur. An 81-year-old female patient complicated with ET underwent mitral valve replacement using a bioprosthetic valve due to severe mitral regurgitation. She had been diagnosed and treated with the hydroxycarbamide for ET. The hydroxycarbamide had been interrupted 14 days before the surgery, to prevent infection and delayed wound healing. At hospitalization for surgery, her platelet count rose to 1,290,000/ μ l from 790,000/ μ l. Readministration of a half dose of the hydroxycarbamide lowered the platelets to her original level. During the operation, more heparin was necessary to control activated coagulation time for cardiopulmonary bypass. She was discharged unaffectedly on 25 POD. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 48: 401-404 (2019)

Keywords: essential thrombocythemia; hydroxyurea; mitral valve replacement

本態性血小板 (ET) は慢性骨髄増殖性疾患に分類される。本態性血小板血症を合併した患者の僧帽弁置換術の術前に、抗悪性腫瘍薬ハイドレア (ヒドロキシカルバミド) による化学療法を 2 週間中断したため血小板数が増加し、再度コントロールしてから手術に臨んだ症例を経験したので報告する。

症 例

症例 81 歳、女性。

主訴: 労作時呼吸困難。

現病歴: 2017 年 5 月頃より下腿浮腫が出現し、同時期に労作時呼吸困難も自覚するようになった。慢性心不全の診断で当院循環器内科を紹介され受診した。心エコーで僧

2019 年 4 月 15 日受付, 2019 年 8 月 19 日採用
Corresponding author: Kazuyoshi Hatada
Department of Cardiovascular Surgery, Odawara Municipal Hospital, Odawara, Japan
E-mail: hatabounen@gmail.com

* 小田原市立病院心臓血管外科
〒 250-8558 小田原市久野 46 番地
** 平塚共済病院心臓血管外科

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。
None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

帽弁閉鎖不全症 (MR) による心不全 (New York Heart Association 心機能分類 III 度) と診断され、手術目的に当科を紹介された。

入院時所見：身長 148 cm，体重 45 kg であった。

胸部 X 線所見：心胸郭比 (61%) と心拡大，軽度の肺うっ血を認めた。

心エコー所見：左室拡張末期径 54 mm，左室収縮末期径 36 mm，左室駆出率 56.5% と左室機能は保たれていたが，弁尖の石灰化は著明で MVA 1.59 cm² の僧帽弁狭窄症

(MS) と高度の僧帽弁閉鎖不全症 (MR) を認めた (Fig. 1)。

単純 CT 所見：脾臓の萎縮を認めた。

心電図所見：心房細動 (Af) を認めた。

冠動脈造影所見：冠動脈に有意病変を認めなかった。

呼吸機能検査所見：軽度の閉塞性換気障害 (肺活量 109.6%，1 秒率 65.12%) を認めた。

血液検査：WBC 109.1×10²/μl，Hb 11.7 g/dl，HT 36.5%，Plt 129.0×10⁴/μl，AST 25 IU/L，ALT 18 IU/L，Cr 0.99 mg/dl，BUN 25.4 mg/dl，ALB 3.8 g/dl，APTT 49.4 s，PT 26.3 s，Fib 423 mg/dl，FDP 3.1 μg/ml，AT III 100<D-D0.9 μg/ml，HIT 抗体 (-)。

高齢で体が小さく ADL は低く，前医の意見でも容易に尿路感染および肺炎等の感染を起こす状態であったため，また創傷治癒遅延が起きた場合の感染リスクを鑑み，他院血液内科と当院循環器内科とで協議し，手術入院 2 週間前にハイドレア (1,000 mg/日) による化学療法を中断した。当科入院前の検査で血小板数は 79 万/μl であったが，入院時の血小板数は 129 万/μl まで上昇していた (Fig. 2)。ただちにハイドレア 500 mg/日を再開したところ徐々に血小板値は減少し，入院 5 日後には血小板値は 79.1 万/μl まで下がったため入院 6 日目に予定どおり手術を施行した。WBC は入院前に 61.6×10²/μl であったが，入院時 109.1×10²/μl ハイドレア再開後の手術前日でも 117.1×10²/μl まで上昇していた。

Fig. 1
Severe MR.

ハイドレア投与量

Fig. 2
Platelet count and dosage of hydroxycarbamide.

Fig. 3

Calcification and fibrosis with myxomatous degeneration.

手術所見：人工心肺心停止下に Perimount plus pericardial bioprosthesis 25 mm (Edwards Lifescience Corp.) による僧帽弁置換術 Physio Tricuspid Annuloplasty ring 28 mm (Edwards Lifescience Corp.) による三尖弁輪形成術、左心耳閉鎖術を施行した。僧帽弁は前後尖の弁尖、および交連部に中等度石灰化と肥厚を認めた (Fig. 3)。人工心肺開始時に ACT 400 以上にするために通常の約 1.5 倍量のヘパリン (12,900 単位) を要し、さらに人工心肺稼働中の ACT を維持するために合計 12,000 単位の追加ヘパリンを要した。大動脈遮断時間 128 分、人工心肺時間 154 分であった。輸血は RCC 6 単位を要した。止血はプロタミン中和後に通常以上に難渋したという印象はなかった。胸骨はかなり脆弱であり、閉胸時にスーパーフィクソープメッシュ型プレート MX40 (タキロン株式会社、兵庫) での補強を要した。術後 1 POD からワーファリン投与を開始し INR 2.0 前後にコントロールできるまで、術当日からヘパリン 10,000 単位/日も併用した。手術当日よりハイドレアは中断した。術後に血小板数は徐々に増加した。術直後の血小板数は 30.5 万/ μ l であったが、4 POD 血小板数は 42.0 万/ μ l に上昇し、ハイドレア 500 mg を再開、13 POD 血小板数 109.5 万/ μ l と 100 万を超えたところでハイドレア 1,000 mg に増量した。その後はハイドレア 1,000 mg で投与量を固定したが、36 POD には 70.4 万/ μ l まで下がった (Fig. 2)。術後 3 POD に尿路感染症 (*Pseudomonas aeruginosa* 検出) と肺炎 (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* ESBL 産生菌を検出) を起こしたが抗生剤の投与等で治癒した。

考 察

本態性血小板症とは慢性骨髄増殖症の 1 つである。45 万/ μ l を超える血小板数の異常増多、症状としては血小板

機能障害による出血傾向、血栓塞栓症といったリスクを併せもつ疾患である¹⁾。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 カ月以内の治療関連死亡率 2.2% との報告がある²⁾。特に血小板数が 150 万/ μ l 以上になると前述のリスクが高くなるので抗腫瘍剤あるいはインターフェロンによる骨髄抑制療法で 60 万/ μ l 以下にコントロールするのが望ましい。診断に関しては反応性血小板増多症、真性多血症、原発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の除外診断、JAK 2 変異、および骨髄生検を必要とするが、本症例では他院の血液内科ですでに診断されハイドレアによる治療がなされていた³⁾。

ヘパリン抵抗性を示す ET も存在するため、人工心肺使用時における抗凝固に関して注意が必要である。本症例でも術前のカテテル検査時にヘパリンが有効であることは確認されていたが、念のためアルガトロバンも投与できるようスタンバイしていた。幸い、アルガトロバンを使用することなく手術を終えることができたが、前述のとおりヘパリンの使用量は通常より多い結果となった。文献ではさらに高度なヘパリン抵抗性を示す症例もあり、そのような場合はアルガトロバンを使用する必要がある⁴⁾。また ET にヘパリン起因性血小板減少症を併発したという報告もあり^{5,6)}、可能であれば術前に HIT 抗体の検査をしておく必要があると思われる。本症例では術前検査で HIT 抗体は陰性であった。人工心肺において抗凝固のコントロールは重要であり、術前より十分な調査と準備が必要であろう。

本症例は前医の言によれば、高齢でもともと肺炎や尿路感染等を頻繁に発症しており、易感染のリスクが抗腫瘍薬のもつ骨髄抑制作用により悪化することを考慮し術前にハイドレアを中断していた。またハイドレアの創傷治癒遅延

の副作用も考えられる。ハイドレアは代謝拮抗薬であり、細胞周期S期に特異的に作用しリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することでDNAの合成を阻害する抗腫瘍薬である⁷⁾。ハイドレア内服患者にみられる特有の踵部潰瘍はハイドレアによるDNA修復阻害作用による創傷治癒遅延が関与しているとの報告もある⁸⁾。症例報告⁹⁾では消化器外科のものであったが、同様にハイドレアによる創傷治癒遅延を憂慮し術二日前にハイドレアを中断したとの報告があった。当科においては前医が中断してくれていたが休薬期間が長くなってしまった。中断する場合は数日から1週間程度にするか、頻回に血液検査でフォローアップするべきであった。あるいは当初より半量への減量のみの対応でも良かったかとの反省点がある。また術後のハイドレア内服再開のタイミングであるが、やはり前述の副作用等を鑑み、できる限り再開の時期を遅らせたほうが良いと考えられる。今回、血小板数40万を超えたところで再開としたが、症例報告の文献ではハイドレア再開時期が明らかにされていないものも多く、記載を認めたものでは血小板数50~130万程度^{10~12)}までの上昇で再開していた。術後の感染や創部治癒の状況によって再開時期を一律に決めることはできないであろうが、大きな問題がなければETの推奨コントロール値や診断基準値あたりである45~60万まで上昇を認めたところでハイドレアの内服を再開するのが望ましいと考える。本症例のように高齢で免疫力が低いと思われる患者は増加傾向にあり、そのような患者が易感染や創傷治癒遅延の可能性のある投薬を受けていた場合は、中断や減量など何らかの対処も考慮すべきと考える。

結 語

本態性血小板症を合併した僧帽弁置換術前の化学療法を中断したが、血小板が上昇しすぎたため内服を再開した後手術を行った。休薬期間の短縮や血液検査によるフォ

ローの頻度等の反省点はあるが、当初懸念した化学療法による副作用である易感染や創傷治癒遅延などの大きな合併症なく退院できた。

文 献

- 1) Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018; 8: 2. doi: 10.1038/s41408-017-0041-8
- 2) Usuki K. Essential thrombocythemia. *J Jpn Soc Intern Med* 2007; 96: 1390-7.
- 3) Kashiwagi H. Diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost* 2008; 19: 206-9.
- 4) Manaka S, Nagano K, Akasaka K et al. A case report of anesthesia for abdominal aortic aneurysm of a patient with essential thrombocythemia. *J Jpn Clin Anesth* 2005; 25: 549-53.
- 5) Noel E, Abbas N, Skaradinskiy Y et al. Heparin-induced thrombocytopenia in a patient with essential thrombocythemia: a case based update. *Case Rep Hematol* 2015; 2015: 985253. doi: 10.1155/2015/985253
- 6) Murawaki A, Nakayasu H, Doi M et al. Heparin-induced thrombocytopenia in essential thrombocytosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 916. e1-5.
- 7) Young CW, Hodas S. Hydroxyurea inhibitory effect on DNA metabolism. *Science* 1964; 146: 1172-4.
- 8) Nguyen TV, Margolis DJ. Hydroxyurea and lower leg ulcers. *Cutis* 1993; 52: 217-9.
- 9) Yoshikawa H, Shimada M, Kurita N et al. A case of essential thrombocythemia with gastric cancer treated by laparoscopic assisted total gastrectomy. *Jpn J Gastroenterol Surg* 2009; 42: 377-81.
- 10) Hamada S, Watanabe Y, Shiono N et al. A case of coronary artery bypass grafting with essential thrombocythemia. *Jpn J Cardiovasc Surg* 2007; 36: 342-44.
- 11) Ohta T, Shihara H, Miyauchi Y et al. A case of coronary artery bypass surgery using left internal thoracic artery and right gastroepiploic artery for a patient with essential thrombocythemia. *J Jpn Assn Thorac Surg* 1998; 46: 767-71.
- 12) Matsumura Y, Sasaki T, Hachiya T et al. Aortic valve replacement associated with essential thrombocythemia. *Jpn J Cardiovasc Surg* 2004; 33: 129-32.