症例報告

直腸カルチノイドに対し低位前方切除術を施行した遺伝性血管性浮腫の1例

中安 靖代¹⁾ 吉松 和彦¹⁾ 中山 真緒¹⁾ 矢野 有紀¹⁾
 横溝 肇¹⁾ 山口健太郎¹⁾ 塩澤 俊一¹⁾ 島川 武¹⁾
 勝部 隆男¹⁾ 成高 義彦¹⁾

¹⁾東京女子医科大学東医療センター外科

遺伝性血管浮腫 (hereditary angioedema; 以下, HAE と略記) は, 局所的な浮腫によって腹痛や呼吸困難などを起こす疾患で, 気管内挿管が必要な全身麻酔における周術期管理において嚴重な注意が必要とされている. 今回, 我々は HAE に併存した直腸カルチノイドの手術例を経験し, 独自の周術期管理によって安全に低位前方切除術を施行したので報告する. 症例は 60 歳の男性で, 血便を主訴に当院を受診した. 下部消化管内視鏡検査で直径 20 mm 大の直腸カルチノイドを認め, 手術適応と判断した. 原因不明の腹痛での入院歴および HAE の家族歴があり, 血清補体価, 補体第一成分阻害因子 (C1 inhibitor; 以下, C1-INH と略記) 活性低値より HAE と確定診断した. 術前にダナゾール, トラネキサム酸, C1-INH 製剤を投与した後, 硬膜外併用脊椎麻酔下に低位前方切除術を施行し, 術後は浮腫発作なく良好に経過した.

キーワード: 遺伝性血管浮腫, 低位前方切除術, 周術期管理

はじめに

遺伝性血管浮腫 (hereditary angioedema; 以下, HAE と略記) は比較的なまな疾患で, 局所的な浮腫を起こし, 腹痛や呼吸困難などを起こすといわれている¹⁾. 今回, 我々は HAE に併存した直腸カルチノイドの手術例を経験し, 独自の周術期管理によって安全に低位前方切除術を施行したので報告する.

症 例

患者: 60 歳, 男性

主訴: 血便

家族歴: 長女, 次女, 長男が HAE の診断で内服治療中, 姉は 53 歳時の突然死

既往歴: 10 歳時急性虫垂炎手術. 20~30 歳代に原因不明の腹痛にて 4 度入院. 30 歳代より月に 2 回程度誘因なく発症し自然退縮する顔面浮腫を自覚していた.

現病歴: 2010 年 1 月, 血便のため近医を受診し当院を紹介された. 下部消化管内視鏡検査で直腸カルチノイドと診断され, 直径 20 mm 大で手術適応と判断し, 同年 3 月に加療目的で入院した.

入院時現症: 身長 168 cm, 体重 68 kg, 体温 36.5°C, 血圧 130/64 mmHg, 脈拍 90 回/分 整, 腹部は平坦, 軟で, 表在リンパ節を触知しなかった.

入院時検査所見: C4 4.5 mg/dl, CH50 <12 U/ml, 補体第一成分阻害因子 (C1 inhibitor; 以下, C1-INH と略記) <25% と血清補体価の低値を認めた. 血算および生化学検査, 腫瘍マーカー値に異常所見を認めな

Table 1 Laboratory data (Nakayasu, et al)			
Hematology		Biochemistry	
WBC	7,700/ μ l	TP	7.4 g/dl
Hb	13.9 g/dl	Alb	4.3 g/dl
Hct	40.7%	AST	25 IU/l
Plt	41.4/ μ l	ALT	25 IU/l
Serology		T-Bil	0.6 mg/dl
C3	82.8 mg/dl	BUN	8.8 mg/dl
C4	4.5 mg/dl	Cre	0.63 mg/dl
CH50	<12 U/ml	Na	139 mEq/dl
C1-INH	<25%	K	4.0 mEq/dl
Coagulation		Tumor Marker	
PT	10.3 sec	CEA	1.8 ng/ml
APTT	26.9 sec

Fig. 1 Total colonoscopy shows a rectal submucosal tumor with a central ulcer.

Fig. 2 CT scan shows an enhanced 19-mm sized mass, which protrudes into the rectal lumen without periductal invasion, at the posterior wall of the lower rectum.

かった (Table 1).

下部消化管内視鏡検査所見：下部直腸後壁に中心に dells を伴う約 20 mm 大の粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた (Fig. 1)。

腹部骨盤造影 CT 所見：下部直腸後壁に全体がほぼ均一に造影される 19 mm 大の腫瘍を認めた。腫瘍は内腔に突出し、壁外への浸潤は認めなかった (Fig. 2)。明らかなリンパ節転移、肝転移、腹膜播種の所見はなかった。

治療経過：浮腫発作の出現、家族歴、血清 C4 低値、C1-INH 活性低値より HAE と確定診断した。また、下部消化管内視鏡検査所見より直腸カルチノイドと診断した。CT では明らかなリンパ節腫大を認めないが、大きさが 10 mm を超えていること、および中心に dells を認めることから、リンパ節転移の危険性を考慮し、リンパ節郭清を含む病変の切除の方針とした。HAE の浮腫発作の予防として、手術 3 日前よりトラネキサム酸 1,500 mg およびダナゾール 400 mg の内服を開始し、手術 2 時間前にヒト C1-INH 製剤 1,000 単位およびトラネキサム酸 750 mg を投与し、硬膜外麻酔併用脊椎麻酔下に低位前方切除術および total mesorectal excision (以下、TME と略記)、上方 D3 郭清を施行した。腸管吻合は 33 mm 径のサーキュラーステープラーを用いて double stapling technique (以下、DST と略記) で行った。

手術所見：肛門縁から 6 cm の下部直腸後壁に可動性良好な隆起性病変を認めた。明らかなリンパ節腫大や腹膜播種、遠隔転移の所見はなかった。

Fig. 3 The resected specimen from the low anterior resection. The carcinoid tumor, which measured 18×18 mm in diameter, was located 25-mm from the anal excised end (a, b). The tumor does not invade the muscular coat at the dividing face of the resected specimen (c).

摘出標本：腫瘍は大きさ 18×18 mm 大で、肛門側切除断端からの距離は 25 mm であった。腫瘍断面では明らかな筋層浸潤はなかった (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：腫瘍細胞のロゼット様構造を認め、chromogranin A 陽性、synaptophysin 陽性であった (Fig. 4)。病理組織学的に rectal carcinoid, pSM (T1b), ly1, v0, pN1 (1/32), sH0, sP0, cM0 と診断した。

術後経過：術後にトラネキサム酸 2,250 mg の投与を行った。術中術後とも浮腫発作なく良好に経過し、第 11 病日に退院した。現在、術後 3 年半経過しているが、カルチノイドの再発や転移は認めていない。浮腫発作は打撲などの身体的刺激や睡眠不足などの精神的ストレスが要因となり、1～2 回／月の頻度で生じており、1 か所に生じた浮腫が広範囲に広がることもあるが、トランサミンの内服によりおよそ 12～48 時間以内に軽快する。腹痛や呼吸困難などの入院加療を要する大きな発作は生じていない。

考 察

HAE は Osler²⁾により Quincke 浮腫と異なり遺伝性をもつ浮腫として認識された常染色体優性遺伝の疾患であり、発症頻度は 1～15 万人に 1 人とされる³⁾。Donaldson ら⁴⁾によって血清中の C1-INH の欠損が原因であることが判明しており、C1 が血中で無制限に活性化されることで C3a, C4a, C5a などの補体分解産物が増加し、血管透過性が亢進する。さらに、C1-INH は凝固因子活性化を阻害する作用もあるため、凝固線溶系、カリクレイン-キニン系の活性化によりブラジキニンの産生が増加し、血管透過性が亢進する

Fig. 4 The pathological findings of the resected rectal carcinoid indicated a rosette-like formation (a). Tumor cells were positive for chromogranin A (b) and synaptophysin (c).

といわれている⁵⁾。さまざまな刺激やストレスなどが加わると、もともと活性化されている補体系が一層活性化され、血管透過性亢進から皮膚や粘膜の浮腫を生じる。また、自律神経系および内分泌系による調節機構も血漿タンパク分解酵素の活性化に影響していると考えられている⁶⁾が、実際には明らかな誘因なく発作が生じることもあり、メカニズムは解明されていない⁷⁾。

浮腫発作の短期的予防法はC1-INHの補充を目的としたヒトC1-INH製剤や新鮮凍結血漿の投与、抗プラスミン剤であるトラネキサム酸の投与、タンパク分解酵素阻害薬のメシル酸ナファモスタットなどがあり、抗ヒスタミン剤やエピネフリン、糖質ステロイドの投与は無効である。長期的予防法としては肝臓におけるC1-INHの産生増加をもたらすとされている男性ホルモン薬のダナゾールの投与⁸⁾が推奨されている。

また、カルチノイドはセロトニン産生細胞であるenterochromaffin細胞を発生源とした腫瘍と考えられており、人体のセロトニンの約90%が存在する消化管に好発する。消化管カルチノイドは直腸に多く、腫瘍径が2 cm以上になると固有筋層まで浸潤することが多く、リンパ節転移も高率となるため、癌に準じた根治術が必要であるとされる⁹⁾。

今回、我々はHAEを併存した直腸カルチノイドの患者に対し開腹下低位前方切除術を行うこととしたが、浮腫の予防として術前にトラネキサム酸、ダナゾール、ヒトC1-INH製剤を投与し、さらに気管内挿管刺激による気道粘膜浮腫を起こさないよう硬膜外麻酔併用腰椎麻酔下に施行した。C1-INHの投与なしに気管内挿管および全身麻酔管理を行い合併症なく経過したという報告¹⁰⁾もあるが、抗癌剤投与の刺激によって浮腫が発生し呼吸困難に陥ったという報告¹¹⁾もあり、浮腫発現の要因や生じる病態の程度は予測しがたく、気道浮腫が生じた後の気管内挿管は困難なことが多いため、事前に周到的な準備を行うことが必要と考える。手術時には手術侵襲、気管内挿管、術後疼痛、精神的ストレスなどが浮腫をじゃっ起する一

因となりえるが、特に気管内挿管は気道の機械的刺激を伴うため、浮腫形成の強い誘因になる恐れがある¹²⁾。上気道粘膜の浮腫による致死率は、適切な治療が行われない場合 30～50%と極めて高く¹³⁾、注意を要する。HAE 患者に対する麻酔および周術期管理に関してはさまざまな報告や検討がなされているが、症例が少なくいまだ確立していない。気管内挿管は禁忌ではないが、気道への刺激が最小限となる方法が推奨されており、ラリングアルマスクを用いた全身麻酔については、気道粘膜との接触面積がより広くなることで気道粘膜の浮腫を悪化させる可能性が指摘されており、現時点では推奨されていない¹⁴⁾。気管内挿管および気管切開がいつでも行えるよう準備をしつつ、可能な限り気道への刺激が少ない麻酔方法を選択することが重要と考える。

また、本症例では低位前方切除術、TME、上方 D3 郭清、DST 吻合といった標準的な術式および手技を行った。HAE 患者における腸管吻合においては吻合部の浮腫による縫合不全が重大な合併症と考えられ、腸管切離などの手技は通常通り自動縫合器を用いて行ったが、腸管切除および吻合の際に腸管や吻合部の浮腫が生じていないことを十分確認した。手技は全身麻酔下と遜色なく行え、術後も合併症なく良好に経過した。

医学中央雑誌で「遺伝性血管浮腫」、「腸切除」をキーワードに 1983 年から 2012 年で検索したかぎり、HAE 患者に腸管切除および吻合を行った報告は会議録で自験例のみであり、論文報告としては 1 例も認めず、本症例は本邦で初の報告例と思われる。HAE 患者において消化管吻合を行う場合は縫合不全などの合併症が起こると、そのストレスにより浮腫がじゃっ起されて全身状態の悪化を招く危険性もあると思われる、慎重な対応が望ましいと考える。

利益相反：なし

文献

- 1) Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001;161(20):2417-29.
- 2) Osler W. Hereditary angio-neurotic edema. *Am J Med Sci.* 1888;95(2):362-7.
- 3) Hedner T, Samuelsson O, Lunde H, Lindholm L, Andren L, Wilholm BE. Angioedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ.* 1992;304:941-6.
- 4) Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. *Am J Med.* 1963;35:37-44.
- 5) Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *New Engl J Med.* 1996;334:1666-7.
- 6) 花野 政晴. 遺伝性血管神経性浮腫. 臨床と薬物治療. 1991;10:183-7.
- 7) Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary Angioedema. *N Eng J Med.* 2008;359:1027-36.
- 8) Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazole. *Ann Int Med.* 1980;93(6):809-12.
- 9) 曾我 淳. 大腸カルチノイドの診断と臨床. 癌と化学療法. 1986;13:2318-24.
- 10) 大森 亜紀, 杉本 一久, 岩橋 静江, 山田 伸, 伊良波 浩, 畑埜 義雄. C1 インヒビターの補給なしに良好な麻酔管理が行えた遺伝性血管神経性浮腫の 1 例. 日本臨床麻酔学会誌. 2007;27:278-81.
- 11) 笠松 美宏, 中山 一子, 古林 勉. 補体第一成分阻止因子製剤とダナゾールで治療が行い得た遺伝性血管浮腫合併肺癌の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌. 2004;42:435-9.
- 12) Wall RT, Frank M, Hahn M. A review of 25 patients with hereditary angioedema requiring surgery. *Anesthesiology.* 1989;71:309-11.
- 13) Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3 suppl):S51-131.
- 14) Narayanan A, Date RR, Birur S, Bhakta P, Srinivasan S. Anaesthesia management of a patient with hereditary angioedema with prophylactic administration of C1 esterase inhibitor. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13(3):E467-71.

CASE REPORT

Hereditary Angioedema with Successful Low Anterior Resection of Rectal Carcinoid

Yasuyo Nakayasu¹⁾, Kazuhiko Yoshimatsu¹⁾, Mao Nakayama¹⁾, Yuki Yano¹⁾,
Hajime Yokomizo¹⁾, Kentaro Yamaguchi¹⁾, Syunichi Shiozawa¹⁾, Takeshi Shimakawa¹⁾,
Takao Katsube¹⁾ and Yoshihiko Naritaka¹⁾

¹⁾ Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East

Hereditary angioedema (HAE) is a disease with symptoms of abdominal pain or dyspnea caused by local edema. Therefore, caution is required in perioperative care when HAE patients are placed under general anesthesia, which requires intratracheal intubation. We report a case of rectal carcinoid complicated with HAE, where low anterior resection was performed safely using novel perioperative care techniques. A 60-year-old man presented at our hospital complaining of hematochezia. He was diagnosed with rectal carcinoid on the basis of colonoscopy findings, in which surgery was indicated because the tumor was 20 mm. He had a history of hospitalization for abdominal pain and a family history of edema attack. HAE was confirmed on the basis of patient history, family history, serum complement value, and the low activity of the C1 inactivator. He underwent low anterior resection under epidural and spinal anesthesia after administration of danazol, tranexamic acid, and C1 inactivator. His postoperative course was uneventful without edema attack.

Key Words: hereditary angioedema, low anterior resection, perioperative care

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2014;47(12):826-831]

Reprint requests: Yasuyo Nakayasu Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East
2-1-10 Nishioku, Arakawa-ku, Tokyo, 116-8567 JAPAN

Accepted: June 18, 2014