症 例

真性多血症を合併した胃癌の1手術例

大阪警察病院外科

川 平 洋 一 中 尾 量 保 濱 路 政 靖
仲 原 正 明 荻 野 信 夫 宮 崎 知

症例：82歳，男性。既往歴：1979年脳出血発作が起こり，この際，真性多血症を指摘された。現病歴：1989年，胃部不快感を自覚し，上部消化管透視，内視鏡検査で胃癌と診断され，手術目的で当科入院した。末梢血：ミトブロニトールの投与下に，赤血球数401万/mm³，白血球数6,200/mm³，血小板数66.8万/mm³。1990年5月15日，胃癌の診断で胃全摘術を施行した。手術所見：硬膜外併用全身麻酔下に開腹すると，腹水なく，胃癌の進行度はP₀H₀S₂N₂，stage IIIであった。術後経過：術直後からウリナスタチンを1日量20万単位で開始，また術当日の血小板は73.2万/mm³まで上昇し，活性化凝固時間は46秒に短縮したため，術後2日目から11日目まで活性化凝固時間を150秒前後に保つべく，ヘパリン400～600単位/h持続静注した。ミトブロニトールは経口可能となった術後9日目から再開した。梗塞，出血などの続発症なく，術後20日目に略治退院した。

索引用語：真性多血症，胃全摘，ヘパリン

真性多血症 (polycythemia vera 以下 PV) は，造血幹細胞の腫瘍性増殖により赤血球，白血球，血小板が共に増加する原因不明の慢性骨髓増殖性疾患の一つである。赤血球成分の増加に伴う血液粘稠度の亢進，血小板増加と共に凝固第 V 因子，第 X 因子，アンチトロンビン-III，プラスミノノーゲンの低下と FDP の上昇を認め，その病態は播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation, 以下 DIC と略す) の準備状態に相当するとされている¹⁾。このため，本症では，血栓症，出血と言う相反する続発症が高率に認められる²⁾。PV 合併症例の手術時には，これらの続発症がより生じ易く，その成績は不良である³⁾。

われわれは，11年前から PV で内科治療中に胃癌を指摘された 1 症例に対し胃全摘術を施行し，術前の PV の管理と術後ウリナスタチン，ヘパリンによる抗凝固療法を施行し，周術期合併症なく術後20日目に退院せしめたので，若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：82歳，男性。

既往歴：1979年4月，脳出血発作を起こした。この際，血液凝固異常を指摘され，精査にて真性多血症と

診断された。以後，ミトブロニトールによる内科的治療を受けていた。

現病歴：1989年12月，胃部不快感を自覚し，近医にて上部消化管透視，内視鏡検査を施行され，胃癌 (Borrmann 3型) を指摘された。1989年12月12日，当院内科紹介され，PV に関する血液検査値の安定化を図った後，手術目的に当科紹介となった。

入院時現症：体格中等度，腹部に脾腫を認めた。Schnitzler 転移は認められなかった。

除時検査所見 (表 1)：赤血球数401万/mm³，白血球数6,200/mm³，血小板数は66.8万/mm³と末梢血液検査値はほぼ安定化していた。また，Cr 1.2mg/dl，BUN 20mg/dl と軽度の腎機能低下を認めたが，凝固系検査に異常を認めなかった。

上部消化管透視：胃体上部から胃角部にかけて，小彎側後壁寄りに約6cmの壁不整像を認めた (図 1)。

内視鏡検査：胃体上部から胃角部に Borrmann 3型の隆起性病変を認めた。生検の結果は，Group V であった。

超音波検査：脾腫，両側腎嚢胞を認めた。しかし，他臓器転移は認められなかった。

術前管理：1979年 PV 診断時には赤血球数640万/mm³，白血球数19,000/mm³，血小板数244万/mm³で

表 1 入院時検査所見

検血		血液生化学検査	
赤血球数	401×10 ⁴ /mm ³	総蛋白質	6.7 g/dl
白血球数	6200/mm ³	総ビリルビン	0.4 mg/dl
ヘモグロビン値	14.0 g/dl	GOT	26 U/l
ヘマトクリット値	40.2 %	GPT	38 U/l
血小板数	66.8×10 ⁴ /mm ³	クレアチン	1.2 mg/dl
止血検査		尿素窒素	20.5 mg/dl
出血時間	1'30"	ナトリウム	143 mEq/l
プロトロンビン時間	100 %	カリウム	4.2 mEq/l
トロンボテスト	79 %	クロール	106 mEq/l
ヘパラスチンテスト	85 %	腫瘍マーカー	
フィブリノーゲン	220 mg/dl	CEA	1.1 ng/ml
FDP	2.5 μg/ml	AFP	2 ng/ml
アンチトロンビン-III	82 %		
好中球アルカリフォス			
ファーターゼ指数	430

図 1

あったが、ミトブロニールを1日50mgから150mg投与することにより、術前には赤血球数401万/mm³、白血球数6,200/mm³、血小板数66.8万/mm³に管理されていた。以上より、PVを合併した進行胃癌に対し、1990年5月15日、胃全摘、R₂郭清を施行した。

手術所見：硬膜外併用全身麻酔（GOI）下に開腹した。腹水は認めず、周囲臓器への浸潤も認めなかった。進行度はP₀H₀S₂N₂、Stage IIIであった。

摘出標本：膠様腺癌，ssγ，ly₂v₁n₂，stage IIIであっ

た。

術後経過（図2）：術直後より、抗DIC療法としてウリナスタチン（ミラクリッド®）を1日量20万単位投与した。また、術直後、血小板数は73.2万/mm³であったが、術後2日目、血小板数は81.8万/mm³に上昇した。また、活性化凝固時間（Activated Coagulation Time, 以下ACTと略す）が46秒に短縮したため、ドレーン排液が稀血性から漿液性となったことを確認して、ACTを150秒前後に維持するべく、ヘパリンを400～600単位/hrで持続静注した。その後も、血小板数は111.6万/mm³まで徐々に増加したが、ACTは150秒前後に維持

図 2 術後経過

した。他の止血検査は図2の通りで、出血時間は1分から2分30秒、PT値、TT値は共に術直後、軽度低下したが、経過中、各々78%から104%、52%から79%へ徐々に回復した。フィブリノーゲンは243mg/dlから380mg/dlとはほぼ正常、FDPは術後軽度上昇したが、正常範囲内であった。また、アンチトロンビン-IIIは術直後52%に低下したが、その後、徐々に回復し76%まで上昇した。ミトブロニールは、経口投与が可能となる9日目から投与し、11日目にヘパリン投与を中止した。ミトブロニールの投与量は150mgから開始し、血小板数が100万/mm³以下となった術1ヵ月後50mgに減量した。経過中、梗塞や出血傾向などのPVによると思われる続発症は認めず、経過良好で術後20日目に略治退院となった。

考 察

真性多血症は、慢性骨髄増殖性疾患の1つで、その診断基準はPolycythemia Vera Study Groupによる基準(表2)が最も汎用されている³⁾。自験例は循環赤血球量39.2ml/kg、動脈血酸素飽和度95%、脾腫を認め、赤血球数640万/mm³、ヘモグロビン値15.5g/dl、ヘマトクリット値51%、血小板数244万/mm³、白血球数19,000/mm³、好中球アルカリフォスファターゼ指数430、血清ビタミンB₁₂ 3,200pg/dlですべての基準を満たしていた。

本症は中高年層で発見され、経過中に血栓症、出血などの続発症を生じることが多く、Wassermanらによるとその発生率は65%と報告されている⁴⁾。しかし、抗腫瘍剤などの内科的管理により、生存率は、5年で75%、10年で55%と長期生存が期待でき⁴⁾、この慢性経過中に、外科手術を受ける機会も少なくないと思われ

る。しかし、PVを合併した症例の手術時は、手術侵襲に対する血液凝固系の亢進が指摘され、血栓、出血などの続発性がより生じ易い⁴⁾。Wassermanらによると、PV合併手術例54例62回の手術中、血栓症、出血などの続発症は28例(45%)に発生したと報告しており⁵⁾、周術期は、原疾患の治療、管理と共に凝固線溶系管理による続発症予防が重要と思われる。

PV合併手術例は、本邦で自験例を含め13例報告されていた^{6)~10)}。巨大髄膜腫1例、咽頭腫瘍1例、右肺癌1例、食道癌1例、胃潰瘍1例、胃癌3例、脾腫1例、胆嚢炎1例、腎動脈血栓症1例、腹部大動脈瘤1例、前立腺肥大症1例で、全例に瀉血、抗腫瘍剤投与等の術前処置が施されていた。しかし、術後5例に臓器不全、2例に血栓塞栓症、1例に心筋梗塞、1例に血気胸、1例に皮下出血、1例に腹腔内出血と続発症は高率で76.9%(10例)に生じ、死亡率は46.1%(6例)に達していた。術後続発症なく、良好に経過したのは、自験例を含め4例のみであった。

続発症の予防のため、術前管理の有効性をみると、Wassermanらは術前ヘモグロビン16g/dl以下、またはヘマトクリット52%以下に管理した38例では、79%が術後続発症なく良好に経過し、管理されなかった24例では僅か17%のみが続発症はなく、83%に続発症が生じたとしている。しかしながら、自験例を含めた本邦報告例では、13例中9例がWassermanの基準に準じて術前管理されていたにも関わらず、その内、術後続発症なく経過したのは2例(22.2%)のみであった。逆に管理されないまま手術を施行した3例でも、緊急に瀉血、血液希釈のみを施行し手術に至った2例(66.6%)が、術後続発症なく経過良好であった。また、管理期間に関してもWassermanらは4ヵ月以上の術前管理期間の有効性を報告しているが、本邦報告例で検討すると4ヵ月以下であった6症例中、術後経過良好であった例は2例(33.3%)で、4ヵ月以上管理した症例と同様の結果であった。術後の続発症の発生は、術前の内科的管理によるPVの管理だけではなく、直接的に周術期の凝固線溶系管理が重要であると思われる。

一般に外科手術後に随伴する血液凝固能の亢進に加えて、ミトブロニールを経口投与できない術中術後に生じる凝固線溶系亢進の詳細は明らかではないが、その亢進状態に対する薬剤管理は必須であると思われる。

Martinら¹²⁾、松本ら¹³⁾は術後管理に関して経験例か

表2 真性赤血球増加症診断基準

A. 1. 循環赤血球量	
男	36 ml/kg 以上
女	32 ml/kg 以上
2. 動脈血酸素飽和度	
	92 % 以上
3. 脾腫	
B. 1. 血小板	
	40万/mm ³ 以上
2. 白血球	
	12,000/mm ³ 以上
3. 好中球アルカリフォスファターゼ指数上昇	
4. 血清ビタミンB ₁₂	
	900 pg/dl

* A1 + A2 + A3, またはA1 + A2 + Bのうち2つが陽性ならば、真性多血症と診断する。

(真性多血症研究グループ, 1986)

ら血栓症より出血に起因する続発症がより重篤であり、術後、出血傾向により注意すべきで抗血小板療法や抗凝固療法によって逆に出血傾向を助長しないように注意すべきであるとしている。ただし、PVの血栓症、出血という2大続発症は、血小板数増加、血液粘稠度の上昇、フィブリノーゲン寿命の短縮などによる凝固系亢進状態と chronic low grade DIC という線溶系亢進状態の相反する2つの状態によるとされ¹⁾、この相反する続発症は種々の要因の相乗作用によるとされており¹³⁾¹⁴⁾、その術後管理は未だ確立されていない。

本邦報告例で術後管理について明確に記載されている例を見ると、ヘパリン、ウロキナーゼ、PGE₁を投与した1例、ヘパリン、FOYを投与した1例、ヘパリンを投与、瀉血を施行した1例の計3例であった。1例目は、出血時間が延長し薬剤投与中止後血栓症が生じ、投与再開後出血が生じており、2例目は2時間で5,000単位のヘパリンを投与した例で出血傾向が生じ、ドレーンからの出血、血胸、皮下出血が生じた。3例目は術後血小板数が180万/mm³まで上昇したためにヘパリン投与、瀉血を施行した例で、経過良好であった。自験例は、術後1日目にACTが46秒に短縮したため、ミトプロニールの経口投与が可能となる術後11日目まで、ACTを150秒前後に保つよう抗凝固、抗DIC療法としてヘパリンを400~600単位/h投与したところ、血栓症、出血等の続発症は生じず、経過良好であった。Blombackらは、ヘパリンによりPV症例に特有のフィブリノーゲンの寿命短縮が是正されるとし、ヘパリンの有用性を指摘している¹⁵⁾。しかし、ヘパリン投与等による急激な凝固系の変動、特に使用中止後に生じるとされる凝固亢進には注意が必要であり、投与量の変更には細かい配慮をする必要がある。また、投与量の変更には凝固能のモニターリングが必要と思われる。ACTはベッドサイドで簡便に測定可能な凝固能の指標であり、血液濾過、血液透析などの体外循環運転時には、一般に、ACTを150秒前後に保つことによって出血傾向を助長せず、回路内血液凝固を防止しえるとされる¹⁶⁾。ACT管理下にヘパリンを投与したことは、1日量20万単位で抗DIC薬として使用したウリナスタチンと同様に、凝固線溶系の軽度亢進状態、いわゆる chronic low grade DICの状態にある本症例に有効であったと思われる。また、メシル酸ガベキセート(FOY®)やメシル酸ナファモスタット(フサン®)などの抗DIC薬も有効と思われるが、本例では投与しなかった。また、微量注入ポンプでの持続的ヘパリン

投与は、高齢患者の早期離床を妨げるため、肺合併症、精神的合併症などの合併症に注意する必要があると思われる。

今後、PV症例術後の凝固線溶系の病態の詳細が明らかにされ、術後管理指針が確立されることが望まれる。

ま と め

1. 真性多血症を合併した胃癌症例に対し、胃全摘術を施行し、周術期続発症なく術後20日目略退院せしめた1症例を経験した。

2. PVを合併した患者の手術時には、術前の投薬による末梢血液検査値の安定化と術後のACT 150秒前後を指標としたヘパリン投与やウリナスタチンなどの抗DIC薬の使用による凝固線溶系の厳重な管理が有効と思われた。

文 献

- 1) 新倉春男：慢性骨髄増殖性疾患における凝血学的検討，日血液会誌 44：658，1981
- 2) Rigby PG, Leavell BS：Polycythemia Vera. Arc Int Med 5：622—627，1960
- 3) Berk PD, Glodberg JD, Donovan PB, et al：Therapeutic recommendation in polycythemia vera based on polycythemia vera study group protocols. Semin Hemato 23：132—143，1986
- 4) Wasserman LR：The treatment of polycythemia vera. Semin Hemato 13：57—78，1976
- 5) Wasserman LF, Gilbert HS：Surgery in Polycythemia vera. New Eng J Med 269：1226—1230，1963
- 6) 松本賢治，山田公雄，戸倉康之他：真性多血症に伴う大動脈炎症候群の1例，日臨外医会誌 49：833—838，1988
- 7) 桑山明久，小松田敦，西村茂樹他：早期食道癌の術後に血栓性血小板減少症を合併した真性多血症の1例，臨血 28：342，1987
- 8) 国吉 茂，移光たみ枝，佐藤公章他：真性多血症患者の麻酔経験，臨床麻酔 10：1675—1676，1986
- 9) 弘野慶次郎，市谷迪雄，坪井裕志他：真性赤血球増加症合併肺癌の手術経験，外科診療 27：88—94，1985
- 10) 北村 豊，鈴木純二，梁 純一他：真性赤血球増加症5例の麻酔経験，麻酔 28：512—516，1979
- 11) 水谷 崇，恩田昌彦，徳永 昭他：真性赤血球増加症を合併した消化器手術3例の検討，日消外会誌 24：2832—2836，1991

- 12) Martin P: Polycythemia and thrombocythemia and their influence on reconstructive arterial surgery. *J Cardiovasc Surg* 16: 371—372, 1975
- 13) Berger S, Aledort LM, Gilbert HS, et al: Abnormalities of platelet function in patients with polycythemia vera. *Cancer Research* 33: 2683—2687, 1973
- 14) 高橋 薫, 柴田 昭: 慢性骨髄増殖症候群における凝固線溶動態, 臨血 21: 577—586, 1980
- 15) Blomback LA, Franzen S, Zetterqvist E: Turnover of ^{125}I -labelled fibrinogen in man. *Acta Med Scand* 179: 557—574, 1966
- 16) 児島弘臣, 秋沢忠男, 北岡建樹他: 短時間作用性透析用抗凝固薬の評価—凝固時間測定法の問題点一, 透析会誌 21: 621—627, 1988

SUCCESSFUL GASTRECTOMY IN A PATIENT WITH ADVANCED GASTRIC CANCER ASSOCIATED WITH POLYCYTHEMIA VERA

Yohichi KAWAHIRA, Kazuyasu NAKAO, Masayasu HAMAJI, Masaaki NAKAHARA,
Nobuo OGINO and Satoru MIYAZAKI

Department of Surgery, Osaka Police Hospital, Osaka, Japan

Postoperative morbidity and mortality are reported to be high in patients with polycythemia vera (PV). A case of successful gastrectomy in a 82-year-old man associated with PV is described. The patient has been placed on an alkilating agent (mitobronitol) since he was diagnosed as PV at a cerebral attack 11 years ago. In 1989 the patient was admitted to the hospital because of upper abdominal discomfort. Upper abdominal series revealed an advanced gastric cancer locating in the antral lesser curvature. Red blood cell count was 4,010,000/mm³, white blood cell count was 6200/mm³, platelet count being 668,000/mm³. On May 15, 1990, total gastrectomy was carried out under general anesthesia. No ascites was observed. The gastric cancer was of P₀H₀S₂N₂ in Stage III. Ulinastatin 200,000 units daily was started immediately after the operation. On the day of operation the platelet count increased to 732,000/mm³ and activated coagulation time (ACT) was shortened to 46 seconds. Continuous IV infusion of heparin 400—600 units/h was given from the 2nd to 11 postoperative day to keep ACT at about 150 seconds. Mitobronitol regimen was resumed on 9th day when the patient was permitted to take orally. No postoperative hematological complications occurred, and the patient was discharged from the hospital on the 20th postoperative day. It is speculated that hematological care is mandatory to control not only the pre-disseminated intravascular coagulation-state of PV, but also the perioperative hypercoagulative state.