症 例

重症再生不良性貧血患者の胆嚢摘除術の1例

—術前 γ -グロブリン大量投与による出血抑制の効果—

香川医科大学第1外科 (主任: 田中 聡教授)

山 本 眞 也 河 本 知 二 久 米 川 啓
近 石 恵 三 前 場 隆 志 田 中 聡

著明な血小板減少症 ($3,000/\mu\text{l}$) と出血時間延長 (1時間) を伴い、血小板輸血無効状態の28歳男性の再生不良性貧血患者に発症した胆嚢出血の手術に際して、術前の γ -グロブリン大量投与と血小板輸血が術中術後の出血防止に有効であった。

γ -グロブリンは1日10gを術前3日間連続投与し、術当日に血小板を輸血した。これにより血小板数が $22,000/\mu\text{l}$ に増加して、術中出血量も約500mlにとどまり、術後経過も良好であった。

自験例において血小板数が増加した機序は不明であるが、抗血小板抗体が陰性であることから特発性血小板減少性紫斑病における機序とは異なっていると思われる。

索引用語: 重症再生不良性貧血, 胆嚢内出血, γ -グロブリン

緒 言

出血傾向を有する症例の手術においては、術中術後の出血の管理に難渋する場合が多くみられる。今回著者らは、血小板輸血無効状態の重症再生不良性貧血患者に発症した胆嚢出血の手術に際し、術前 γ -グロブリン大量投与によって、血小板輸血の効果が得られ、術中術後の重篤な出血を防止し得たので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者: 28歳, 男性。

主訴: 右季肋部痛。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 1984年10月再生不良性貧血と診断され、プレドニゾン、蛋白同化ステロイド、プレドニゾン・パルス療法を施行された。1987年9月当院第1内科において、厚生省特発性造血障害調査研究班の重症度分類¹⁾で重症再生不良性貧血と診断され、ソルメドロール・パルス療法、抗リンパ球グロブリン療法などを施行されたが無効であった。現在プレドニゾン10mgとベスタチン30mgを内服しているが、時々鼻出血が出現している。

1988年1月18日右化膿性膝関節炎に対して、血小板

輸血のもとに、膝関節鏡を用いた関節洗浄と持続洗浄用チューブ留置術を施行されたが、術後20日間創出血が持続した。

現病歴: 1989年2月頃に右季肋部痛が出現し、以後時々再発していたが、6月10日夜に鼻出血、右季肋部痛が出現したため、12日に当院第1内科に入院した。胆嚢炎と診断されて、抗生物質の投与をうけ、24日に軽快退院した。しかし、その後も右季肋部痛、微熱が持続したため、7月9日に再入院し、19日に当科に転科した。経過中に消化管出血は認めなかった。

入院時所見: 体幹に点状出血を認め、結膜には強度の貧血がみられたが、黄疸は認めなかった。右季肋部に鶏卵大の圧痛のある腫瘤を触知したが、筋性防禦はなかった。

検査所見(表1): 白血球数 $1,400/\mu\text{l}$ 、赤血球数 $163 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、血小板数 $3,000/\mu\text{l}$ で pancytopenia を呈し、出血時間も1時間と著明に延長していた。しかし、止血機能は正常で、抗血小板抗体は陰性であった。

超音波検査所見(図1): 胆嚢は腫大し、その内部は実質性エコーで占められ、不均一な mixed pattern を呈していた。結石は認められなかった。

腹部CT所見(図2): 胆嚢は拡張し、内部は一部にやや low density を呈する部分もみられたが、全体的にはほぼ均一に high density を呈していた。

1991年4月9日受付 1992年1月8日採用

表 1 入院時検査所見

WBC (/μℓ)	1,400	CRP (mg/dℓ)	3.1
RBC (/μℓ)	163×10 ⁴		
Hb (g/dℓ)	5.2	TP (g/dℓ)	6.8
Ht (%)	15.7	ALB (g/dℓ)	3.7
PLT (/μℓ)	3,000		
		T. Bil (mg/dℓ)	0.7
Bleeding time	1h	GOT (U/ℓ)	23
		GPT (U/ℓ)	48
PT (%)	91	ALP (U/ℓ)	288
Fibrinogen (mg/dℓ)	416	LDH (U/ℓ)	291
HPT (%)	92		
AT-III (%)	92	BUN (mg/dℓ)	12.0
Plasminogen (%)	85	Cr (mg/dℓ)	0.8
FDP (μg/mL)	10		
		Na (mmol/ℓ)	140
抗血小板抗体	(-)	K (mmol/ℓ)	3.7
		Cl (mmol/ℓ)	109

図 1 超音波検査所見：胆嚢は腫大し、不均一な mixed pattern を呈している。

入院後経過(図3)：胆嚢摘除術を行うこととし、術前に濃厚赤血球(以下CRC)10単位で貧血を補正した。なお、内科入院中に血小板輸血による血小板数の変動が検査された結果、輸血前に1,000/μℓであった血小板数が15単位輸血直後には45,000/μℓと増加したものの、60分後には3,000/μℓに減少したことから、血小板輸血の効果は期待できないことが判明していた。そこで術前3日間γ-グロブリンを1日10g連続投与し、術当日にHaemonetics Model 30で採取した血小板(以下HM-PLT)15単位を輸血して、血小板数が22,000/

図 2 腹部 CT 所見：胆嚢は拡張し、ほぼ均一に high density を呈している。

μℓに増加した時点で手術を開始した。

手術所見：胆嚢はほぼ手拳大に緊満腫脹して暗紫色を呈し、漿膜は肥厚して点状出血が認められた。試験穿刺で暗赤色の血液と新鮮な凝血塊が吸引されたために胆嚢内出血と診断し、胆嚢を摘除した。

術中にもCRC 2単位、新鮮凍結血漿6単位、濃厚血小板(以下PC一日赤)10単位、HM-PLT 30単位を輸血した。手術創や胆嚢床からの出血は約500mlで、術直後の血小板数は101,000/μℓであった。

摘出標本所見(図4)：胆嚢壁は肥厚し、全体にわたって粘膜が脱落していた。内部には新鮮な凝血塊が充満していたが、結石は認めなかった。

術後経過(図3)：術当日はCRC 2単位、CPD加新鮮血液(以下WB-F)2単位、PC一日赤20単位を輸血した。翌朝の血小板数は13,000/μℓで、WB-F 2単位、PC一日赤10単位、HM-PLT 30単位を輸血した。その後7日間の血小板輸血と、2日目から3日間のγ-グロブリン1日2.5gの投与により、血小板数を10,000/μℓ以上に保つことができた。創出血はみられず、留置ドレーンからの出血も5日目には漿液性になった。創感染もみられず、6日目に抜糸をし、8日目にはドレーンを抜去して、10日目に内科に転科した。

考 察

再生不良性貧血や急性白血病などの血小板減少による出血傾向を有する症例の手術においては、術中術後の出血の管理に難渋するケースが多い。血小板数が50,000/μℓ以下ではほとんど常に出血時間が10分以上に延長するため、外科的処置の際には障害をおこすとされ²⁾、このような例では血小板輸血で血小板数を増加させて手術に臨み、術中術後も引き続いて血小板を輸血して出血に対応することが必要である。しかし、

図3 入院後経過

図4 摘出標本所見：胆嚢は壁が肥厚して粘膜が脱落し，内部には新鮮な凝血塊が充滿している。

出血傾向を有する症例は過去に頻回の輸血がなされており，その結果として血小板輸血無効状態である場合が多くみられる。この原因としては抗血小板抗体の発生が考えられている。その対策としては，受血者の HLA に適合した血小板，あるいは血小板交叉試験陰性の血小板の輸血が有効と思われるが，適合する供血者の獲得が困難な場合が多い，自験例でも HLA が適合した供血者が得られず，random donor からの血小

板を輸血せざるを得なかった。

一方，同じ血小板減少を来す疾患でも，特発性血小板減少性紫斑病（以下 ITP）においては，Imbach ら³⁾以後 γ -グロブリン大量投与の有効性を示す数多くの報告がみられる。この γ -グロブリン大量投与は 200~400mg/kg 体重/日を 5 日間投与するもので，その作用機序は

1) 血小板・抗血小板抗体複合物が脾や骨髓などの網

内系細胞の Fc レセプターを介して捕捉されるが、大量の γ -グロブリンがこの Fc レセプターをブロックして、血小板・抗血小板抗体複合物の取り込みを抑制する。

2) 血小板の表面に免疫複合体または血小板抗体が付着して Platelet associated IgG が増加するが、注入された大量の IgG が血小板表面に付着することにより血小板への付着を阻止する。

3) 大量の γ -グロブリンが T cell を活性化し、抗体産生細胞に negative feed back がかかり、抗体産生を抑制する。

などが考えられている⁴⁾。

最近、ITP 以外の出血傾向を有する疾患に対しても、 γ -グロブリン大量投与を併用した血小板輸血により臨床効果があったとの報告⁴⁾⁵⁾や、術前に γ -グロブリンを投与することにより安全に手術を施行できたという報告⁶⁾がみられるようになってきた。自験例においても同様に、術前 γ -グロブリン大量投与と血小板輸血により、術中術後の重篤な出血を防止できた。

さて、自験例において γ -グロブリン大量投与が有効であった機序は、抗血小板抗体が陰性であったことを考えると、前述した ITP における 3 つの機序にはあてはまらない。現段階では検出できない抗体が存在し、その抗体が血小板の表面に付着することを、投与した大量の γ -グロブリンがブロックした可能性も考えられるが、いずれにしても、大量の γ -グロブリン投与により輸血した血小板の破壊が防止され、その結果として血小板数が増加して、術中術後の重篤な出血を防止

できたことが推察できる。今後、抗血小板抗体陰性例においても、 γ -グロブリン大量投与施行症例が増加し、その作用機序についての解明がなされることが期待される。

結 語

血小板輸血無効状態の重症再生不良性貧血患者に発症した胆嚢出血の手術に際して、術前 γ -グロブリン大量投与により、血小板輸血の効果が得られ、術中術後の重篤な出血を防止し得た 1 例を報告し、その作用機序に関して若干の考察を加えた。

文 献

- 1) 高久史麿, 浦部晶夫: 再生不良性貧血の治療に関するプロスペクティブ研究 (I). 厚生省特定疾患, 特発性造血障害調査研究班, 昭和 58 年度研究業績報告書, p127—133, 1984
- 2) 高橋 豊: 特発性門脈圧亢進症の脾腫と貧血(血球減少)の治療, 総合臨 27: 592—601, 1978
- 3) Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, et al: High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediat Acta* 36: 81—86, 1981
- 4) 宮野孝一, 荒井宏治, 穂谷啓之他: 再生不良性貧血患者への血小板輸血と免疫グロブリン大量静注の併用, *Medical Postgraduates* 25: 291—296, 1987
- 5) 瀬崎達雄, 広田 豊, 土肥博雄他: 血小板輸血無効状態に対する免疫グロブリン大量療法, *臨血* 30: 2093—2097, 1989
- 6) 松本伸二, 佐藤清治, 木附久雄他: 再生不良性貧血患者における乳癌の 1 手術例, *手術* 43: 929—931, 1989

EFFECT OF PREOPERATIVE HIGH-DOSE INTRAVENOUS γ -GLOBULIN ADMINISTRATION ON INHIBITION OF HEMORRHAGE DURING AND AFTER CHOLECYSTECTOMY IN A PATIENT WITH SEVERE APLASTIC ANEMIA —A CASE REPORT—

Shinya YAMAMOTO, Tomoji KOHMOTO, Hajime KUMEGAWA, Keizou CHIKAIISHI,
Takashi MAEBA and Satoshi TANAKA

First Department of Surgery, Kagawa Medical School

Preoperative intravenous administration of high-dose γ -globulin and platelet transfusion have produced a satisfactory control of operative and postoperative hemorrhage in cholecystectomy for massive intracystic bleeding of the gallbladder, in a 28-year-old male with aplastic anemia accompanied by severe thrombocytopenia ($3,000/\mu\text{l}$) and marked prolongation of bleeding time (60 min), which has been known to be refractory to platelet transfusion. Gamma-globulin (10 g/day) was administered intravenously for three preoperative days consecutively and platelet was transfused on the operative day. This resulted in an increase in the number of platelet up to $22,000/\mu\text{l}$ and an operative loss of blood of approximately 500 ml. The postoperative course was uneventful. The mechanism of the thrombocyte-increasing observed in this case is unknown. It seems to be different from that in idiopathic thrombocytopenic purpura, since antiplatelet antibody has not been demonstrated in this patient.