

胆嚢十二指腸瘻に対し合併症なく手術を行えた 発作性夜間血色素尿症の1例

加藤卓也*, 松川啓義, 塩崎滋弘, 藤智和,
藤原康宏, 二宮基樹

広島市立広島市民病院 外科

Cholelithiasis with a cholecystoduodenal fistula complicated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Takuya Kato*, Hiroyoshi Matsukawa, Shigehiro Shiozaki, Tomokazu Fuji,
Yasuhiro Fujiwara, Motoki Ninomiya

Department of Surgery, Hiroshima City Hospital, Hiroshima 730-8518, Japan

In cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), attention must be paid to potential complications such as thrombosis and hemolysis due to perioperative stress and infection from complement activation. Here we present the case of a 61-year-old Japanese woman with PNH. We made the diagnosis of PNH when she was 28 years old, and we administered repeated steroid medication and erythrocyte transfusion. The patient's cholecystocholedocholithiasis with a cholecystoduodenal fistula was diagnosed based on a survey of the right hypochondriac pain. We performed endoscopic nasobiliary drainage (ENBD) for the prophylaxis of perioperative infection, plus a cholecystectomy and fistulectomy. There were no complications, including hemolysis attack, infection, thrombosis with irrigation erythrocyte transfusion, steroid cover, or the need for heparin administration during the perioperative period. The reduction of the complement activation is necessary in the perioperative management of PNH patients. The prevention of the development of acidosis and hypoxemia, the selection of washed red blood cells, steroid use, appropriate infection measures and thrombosis prophylaxis are all important for the prevention of complications.

キーワード：発作性夜間血色素尿症 (PNH) (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)),
胆嚢十二指腸瘻 (cholecystoduodenal fistula), 溶血発作 (hemolysis)

諸 言 症 例

発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 以下 PNH) は, 補体に感受性の高い異常赤血球が血管内溶血を来す慢性後天性溶血性貧血で, 補体溶血, 骨髓不全, 血栓症の3病態が特徴の血液疾患である¹⁾. PNH患者では周術期の侵襲・感染等の誘因により強い補体活性化が起こると溶血発作や血栓症を誘発する恐れがあるため周術期管理において特に注意が必要である. 今回, 我々は PNH の病態に対応した周術期管理を行い, 胆嚢十二指腸瘻を伴う胆石症に対して溶血発作等の合併症なく安全に手術を施行し得た症例を経験したため, 文献の考察を加えて報告する.

症 例：61歳, 女性.

主 訴：右季肋部痛.

現病歴：28歳に PNH と診断され, ステロイド内服と頻回の赤血球輸血を繰り返されていた. 40歳頃から胆石症を指摘され, 胆石仙痛発作や胆嚢炎による入院歴を認めるも PNH を理由に経過観察とされていた. 今回右季肋部痛を主訴に当院受診し, 精査で胆嚢十二指腸瘻を伴う胆嚢胆管結石症と診断され, 内視鏡的胆管結石採石術の後に手術を計画した.

既往歴：28歳に PNH. 40歳頃から胆嚢結石症, 胆嚢炎.

内服薬：プレドニゾロン10mg/日.

家族歴：特記事項なし.

入院時現症：身長148cm, 体重50kg, 血圧118/65mmHg, 心拍数75/分.

入院時血液検査所見：白血球数4,400/mm³, 赤血球数244万/mm³, Hgb8.5 g/dl, Ht29.6%, 血小板14.0万/mm³と貧血を認め

平成27年1月15日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

岡山大学病院 消化管外科

電話：086-223-7151 FAX：086-235-7636

E-mail：alternative_winter_0203@yahoo.co.jp

た。T-Bil3.0mg/dl, AST48IU/l, ALT38IU/l, LDH1,083IU/l, ALP234IU/l, CRP0.69mg/dlとビリルビン、肝酵素が軽度上昇していた。

内視鏡下逆行性胆道造影：胆嚢内に5～10mm大の多数の結石の充満と、胆嚢頸部から十二指腸への造影剤の漏出を認めた。内視鏡にて十二指腸球部後壁から胆汁の漏出を認めたため胆嚢十二指腸瘻と診断した(図1)。

PNHに対する治療戦略と術前加療：胆嚢結石・慢性胆嚢炎・胆嚢十二指腸瘻に対して開腹下の胆嚢摘出術、瘻孔閉鎖術を予定した。PNH症例の手術に際して、感染の制御、溶血や血栓症の予防などの対策を計画した。まず、周術期の胆道減圧による胆道感染予防と術中胆道造影による遺残結石確認のために、術前に内視鏡的経鼻胆道ドレナージ(ENBD)を留置した。PNHによる溶血発作に備えて術前術後ステロイドカバーを行う予定とし、貧血に対する赤血球輸血は洗浄赤血球を準備した。溶血発作のモニターとしてアシドーシスと尿潜血、採血検査を評価項目に設定した。血栓症予防に術後ヘパリンによる抗凝固療法を予定した。

手術所見：全身麻酔下の上腹部正中切開にて開腹した。胆嚢は萎縮気味で壁が硬化・肥厚し、底部で十二指腸球部と

瘻孔形成を認めた。瘻孔部を切離し胆嚢頸部で胆嚢を切除し、十二指腸の瘻孔は単純結節縫合にて閉鎖した。摘出した胆嚢内には多数の黒色石を認め、胆嚢壁は著明に肥厚していた。

周術期臨床経過：溶血発作に備えて、ステロイドカバーとして手術直前よりコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムを75mgの投与を行った。術中にハプトグロビンを2,000単位投与し、洗浄赤血球輸血を2単位行ったが、術中の血行動態に問題を認めなかった。血栓症予防に止血が確認された手術翌日からヘパリンによる抗凝固療法を施行した。術後第3病日に、尿潜血陽性、高ビリルビン血症、炎症反応高値を認めた。術直前より良性胆道疾患の手術に対する周術期感染予防としてセフメタゾールを投与していたが、胆道系感染による溶血発作の可能性を考慮し、ENBDからの術前胆汁培養検査の結果(*Enterococcus faecalis*)を参考とし抗菌剤を感受性のあるイミペネム・シラスタチンに変更した。以後尿潜血陽性は陰性となり高ビリルビン血症と炎症反応の低下を認めた。第5病日にENBD造影を施行し、遺残胆管結石の有無や十二指腸瘻閉鎖部に縫合不全や狭窄がないことを確認しENBDを抜去した。以後順調に経過し、

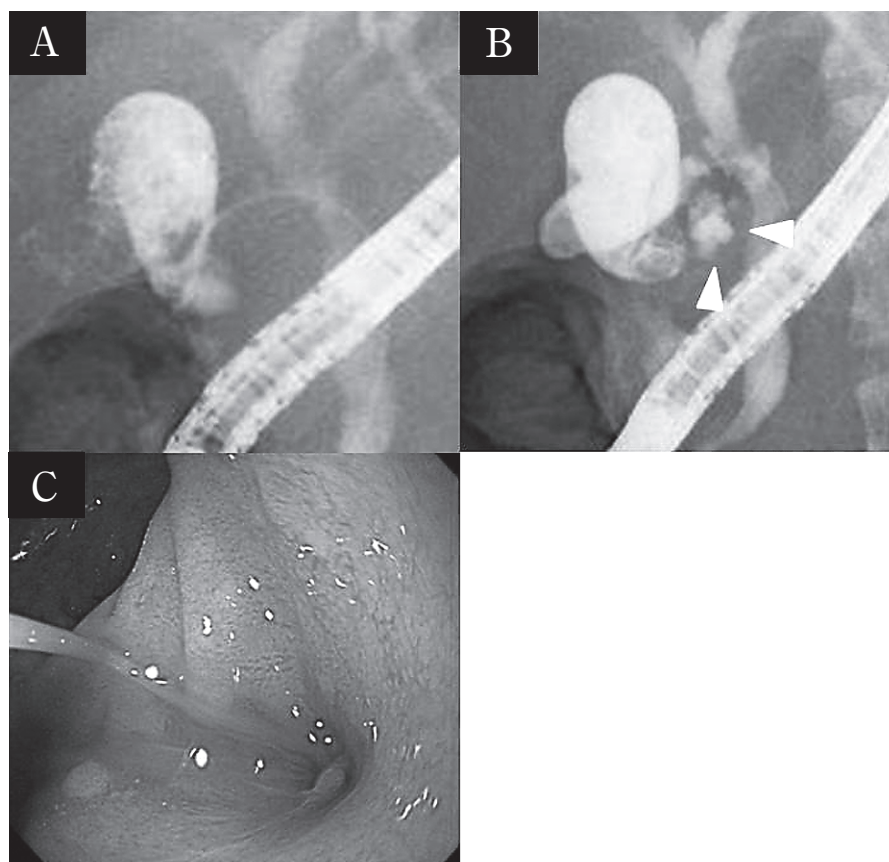


図1 ERCP showed the duodenal bulb was visualized through the neck of gallbladder. The arrows shows the duodenal bulb (A, B). Esophagogastroduodenoscopy revealed bile output from the fistula at the posterior wall of duodenal bulb (C).

合併症を認めることなく術後12日目に退院した（図2）。

考 察

PNHは補体溶血（血管内溶血）、骨髄不全、血栓症（主に静脈血栓症）などを特徴とする後天性、慢性の血液疾患である¹⁾。本邦での性差は1：1,100万人あたりの発症頻度は約1.2人と推定されており、非常に稀な疾患と位置付けられる^{2,3)}。

PNHの補体溶血は、造血幹細胞レベルでPIG-A（phosphatidylinositol glycan-classA）遺伝子の体細胞変異が起こることに伴い、赤血球膜状のGPI（glycosylphosphatidylinositol）アンカー膜蛋白（CD55もしくはCD59）が欠損し、生体で補体が活性化される状況下において赤血球の破壊をきたすとされている¹⁾。平常でもわずかな補体活性化による持続的な溶血が見られるが、感染症・睡眠・手術・鉄剤投与・輸血などの誘因により強い補体活性化が起こると、溶血発作、血栓症等による臨床症状が顕在化する⁴⁾。そのため、各種合併症予防のため、周術期管理において術前からの対策が肝要である。

PNHによる溶血発作を防ぐには補体活性化の軽減が必須となる。補体溶血が活性化する因子として、アシドーシス、低酸素血症、循環血漿量低下、高炭酸ガス血症などが

知られており、補液による循環血漿量確保と十分な酸素投与がPNHの周術期管理では重要となる^{4,5)}。周術期管理のモニタリングとしては、溶血発作を鋭敏に示す指標として、尿潜血、高ビリルビン症、血液中ヘモグロビン濃度、血液ガス測定によるアシドーシスや動脈血酸素飽和度の推移などが挙げられる。また感染症の重症度にかかわらず、感染症罹患患者の手術は溶血発作を容易に発症するため、術前からの予防的抗菌剤投与やドレナージ術が推奨される。短期間のステロイド投与は補体反応を抑制することから溶血発作の予防効果として有効であるとの報告も認める^{6,7)}。

術前、術中の輸血は補体感受性赤血球の割合を低下させ、溶血発作を予防するとされている⁵⁾。PNHに対する溶血性貧血に対しては1940年代にDacieが、溶血発作を予防するために血漿成分を除去した洗浄赤血球輸血の安全性を報告して以来、PNH患者に対する輸血では洗浄赤血球の使用が推奨されてきた⁸⁾。しかし、赤血球輸血で実際に溶血をもたせた事例は少ないとの報告があり⁹⁾、現在洗浄赤血球の必要性について見解が定まっていない。現状では、手術を含む侵襲の強い処置を待機的に行う場合は、安全性を考え補体混入の少ない洗浄赤血球もしくは白血球除去フィルターを使用した赤血球輸血を使用することが妥当と考える。

PNH患者は血栓症合併の頻度が高く、特に溶血発作に伴

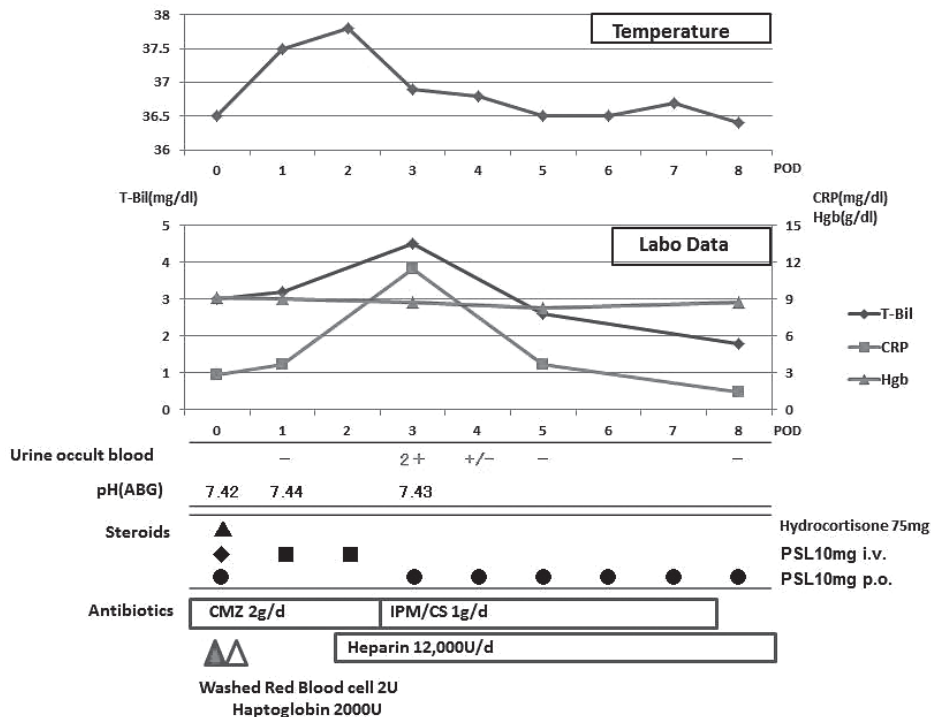


図2 The perioperative course of cholecystectomy and closure of duodenal fistula in the patient with PNH. Antibiotics was changed cefmetazole to imipenem/cilastatin according to the result of bile culture, when the biliary infection was suspected because of the signs of hemolysis on the third postoperative day.

う血漿中の一酸化窒素の減少が血小板の活性化を来すことにより血栓症の発症および増悪が起りやすいと報告されており⁹⁾、手術時の血栓症の予防として脱水の回避と少量のヘパリン投与が提唱されている⁴⁻⁷⁾。しかし、具体的な投与量、投与時期についての一致した意見はなく、ヘパリン等の抗血栓療法が手術侵襲による出血の危険を高めるだけでなく、ヘパリン投与後に溶血発作を増悪させた報告も存在する¹⁰⁾。現状では個々の症例に合わせた抗血栓療法を検討することが望ましい。

PNHの溶血に対する新規治療薬として、終末補体活性化経路を阻害し、溶血に対する抑制効果を示すヒト化抗C5抗体（エクリズマブ：eculizumab）が開発され本邦でも2010年6月より販売開始となった¹¹⁾。エクリズマブは高価な薬剤であり、どのような重症度の症例に使用すべきか定まっていない。しかし、周術期にエクリズマブを使用することにより溶血発作ならびに血栓症を抑制した報告を認めることから¹²⁾、今後PNHに対する周術期管理のひとつの治療法として期待される。

溶血性疾患においては血中間接ビリルビン濃度が上昇し、その結果不溶性ビリルビンが胆汁中に排泄され胆石が形成される。PNH患者では、慢性的な赤血球溶血による血中間接ビリルビンの持続高値から胆石が好発し、続発する総胆管結石症、胆嚢炎、胆管炎による溶血発作のためにさらなる高ビリルビン血症を来す悪循環に陥りやすく、胆嚢摘出術の検討が必要と考えられる。

PNH患者において、胆嚢摘出術（腹腔鏡を含む）を施行された報告を検討したところ、自験例を含め、6例の報告を認めた^{4,7,13-15)}（表1）。症例はすべて女性であり、またす

べての症例で輸血を施行されていた。6例の報告の中で、特に胆石・胆道感染症に加えて胆道消化管瘻を合併した症例は自験例のみであった。自験例では胆嚢十二指腸瘻の合併による持続する胆道感染を認め、胆嚢摘出術に際してより高度の炎症、癒着が推測され胆道損傷へ注意を要することに加え、さらに感染・ステロイド使用下での十二指腸瘻孔の閉鎖に伴う縫合不全のリスクも懸念された。PNH症例の手術に際して溶血発作を起こした場合、周術期死亡といった重篤な経過を辿る例も報告されている⁶⁾。過去のPNHに対する胆嚢摘出術の報告では、ENBD留置や抗菌剤投与、ヘパリン投与やステロイド投与などが行われており、胆嚢十二指腸瘻を合併した胆石症手術を施行するに際して、これらをすべて組み合わせて周術期管理した。

本症例ではENBDを留置することが胆道感染のコントロールに加えて、術中の総胆管や胆嚢管の誤認の防止ならびに遺残結石の確認や術後感染に備えた胆汁細菌培養ができることも利点と考えた。加えて補体活性化の軽減のために、赤血球輸血やステロイド投与、低酸素血症予防や循環血漿量維持、ならびに血栓症合併を予防するためのヘパリン投与など、入念な周術期・麻酔管理を計画した。慎重な手術操作に加えて、PNHに対して上記予防策を組み合わせることができる限りの周術期管理を行い、それにより合併症なく経過した。

結 語

PNH症例において、補体活性を抑える厳重な周術期管理を行うことで、PNHに関連する重篤な合併症の発症が軽減され安全に手術が施行し得ると考えられた。

表1 Reported cases of PHN with cholelithiasis underwent cholecystectomy

Author (year)	Age/Gender	Pre-op Diag.	surgical procedure	transfusion	complications	others
Braren V, et al. (1981)	42/-	GBstone, cholangitis	OC, duodenotomy, sphincterotomy	WRBCs 4U	small wound abscess	
Ogin GA, et al. (1990)	48/F	GBstone, biliary colic.	OC	WRBCs 2U	none	pre ope CAZ, VCM, MNZ PSL40mg
Matsuda, et al. (1991)	42/F	Acute cholecystitis, CBDstone	OC	WRBCs 6U, RBCs 5U	none	pre ope CFPM
Covey WG, et al. (1992)	46/F	Gbstone	LC	Pletelet blood cells	none	
Kathirvel S, et al. (2000)	55/F	Cholangitis, GBstone	OC	RBCs 6U	none	ENBD inserted
our case	61/F	chronic cholecystitis, cholecysto-duodenal fistula	OC, simple closure of fistula.	WRBCs 2U	none	ENBD inserted, hydrocortisone and PSL.

※ WRBCs : washed red blood cells, RBCs : red blood cells

※ OC : open cholecystectomy, LC : laparoscopic cholecystectomy

※ CAZ : ceftazidime, VCM : vancomycin, MNZ : metronidazole, ENBD : endoscopic nasobiliary drainage, PSL : prednisolone

文 献

- 1) 七島 勉：発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断・治療の実際，血腫瘍 (2010) 60, 777-786.
- 2) Le XF, Yang TY, Yang XY, Wang XM : Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in China. Chin Med J (1990) 103, 885-889.
- 3) 中平淳子, 澤井俊幸, 宮崎信一郎, 南 敏明：発作性夜間血色素尿症患者の周術期管理の1症例，麻酔 (2011) 60, 866-869.
- 4) Kathirvel S, Prakash A, Lokesh BN, Sujatha P : The anesthetic management of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Anesth Analg (2000) 91, 1029-1031.
- 5) Taylor MB, Whitwam JG, Worsley A : Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Peri-operative management of a patient with Budd-Chiari syndrome. Anaesthesia (1987) 42, 639-642.
- 6) 七島 勉, 野地秀義：PNH 患者の手術，血腫瘍 (2003) 47, 295-300.
- 7) OginGA : Cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : anesthetic implications and management in the perioperative period. Anesthesiology. (1990) 72, 761-764.
- 8) DacieJV : Transfusion of saline-washed red cells in nocturnal haemoglobinuria (Marchiafava-Micheli disease). Clin Sci (1948) 7, 65-75.
- 9) Brecher ME, Taswell HF : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. Transfusion (1989) 29, 681-685.
- 10) Gralnick HR, Vail M, Mckewon LP, Merryman P, Wilson O, Chu I, Kimball J : Activated platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Br Haematol (1995) 91, 697.
- 11) Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L : Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol (2007) 25, 1256-1264.
- 12) 伊藤良和, 安藤恵子, 本定三季, 松土尊映, 西村浩輔, 近澤悠志, 福島慎二：エクリズマブ併用によって開腹胆嚢摘出術を行った再生不良性貧血発作性夜間ヘモグロビン尿症症候群，東医大誌 (2012) 70, 485-496.
- 13) Braren V, Jenkins DE Jr, Phythyon JM, Hartmann RC, Clark DA : Perioperative management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Surg Gynecol Obstet (1981) 153, 515-520.
- 14) 松田 信, 大越 透, 神林裕行, 田中鉄五郎, 佐久間秀夫, 志賀隆, 七島 勉, 丸山幸夫：胆嚢摘出術を施行した発作性夜間血色素尿症の1例，臨血 (1991) 32, 1515-1520.
- 15) Covey WG, Duerr S : Laparoscopic cholecystectomy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Conn Med (1992) 56, 63-64.