

臨床懇話会

第298回東京医科大学臨床懇話会

慢性骨髄性白血病に合併した胃癌患者の周術期管理

Perioperative management of a case of gastric cancer accompanied
by chronic myelogenous leukemia

日 時：平成12年2月17日（木）17：00～18：00

場 所：東京医科大学病院 臨床講堂

当番教室：麻酔科学

司 会：渡辺省五助教授

関連教室：内科学第一講座，外科学第三講座

発 言 者：田内哲三（内科学第一講座），佐々木啓成（外科学第三講座），若菜秀美（麻酔科学），
宮田和人（麻酔科学），高木 融（外科学第三講座），松本晶平（麻酔科学），
濱田良一（麻酔科学講師），三浦 仁（麻酔科学講師）

はじめに

林：ただいまより第298回の東京医科大学臨床懇話会を開催したいと思います。

本日の題目ですが「慢性骨髄性白血病に合併した胃癌患者の周術期管理」です。当番教室は麻酔科学教室で，本日の司会は渡辺省五助教授にお願いしてあります。関連教室ですが，内科学第一講座と外科学第三講座です。では先生，よろしくお願ひします。

渡辺：会を始める前に，発表に対するフロアーからの活発なご意見とご質問をお願いいたします。

本日のテーマは，ただいま林教授からご紹介がありましたように「慢性骨髄性白血病を合併した胃癌患者の周術期管理」です。

症例は63歳男性です。平成11年3月に健康診断で白血球の増加を指摘され，当院の内科を受診，慢性骨髄性白血病と診断され治療を開始された患者さんです。この辺の経過に関しては，内科学第一講座の田内先生から発表していただきます。

その後，胃癌がみつかりまして，4月20日に胃

全摘術が施行されました。また，脾・胆嚢の合併切除も行われています。この手術と術後管理，それからその後縫合不全が起こり，ドレナージ術も行われましたが，この辺のことについて外科第三講座の佐々木先生から発表していただきます。

2度麻酔をかけられましたが，この麻酔経過に関しては麻酔科の若菜先生にお願いします。

ドレナージ手術の後，ICUで術後管理が行われました。このICUでの経過を宮田先生に発表していただきます。

それぞれの経過をご発表いただいた後に，ディスカッションに入らせていただきたいと思います。

それでは，まず最初に内科第1講座の田内先生，よろしくお願ひします。

臨床経過

田内：本症例は63歳の男性で，平成11年3月に健康診断で白血球増加を指摘されて，本院内科を受診されました。

入院時の検査結果を示しますが（表1），入院時の白血球の数は29,300/ μ l，末梢血中には白血病芽

球は認められませんでした。ヘモグロビンは11.5g、血小板数は41.7万です。骨髓穿刺の結果ですが、骨髓は過形成で、白血病芽球は1.2%、赤芽球が10.0%です。染色体分析では、Ph¹染色体がみられ、NAPスコアは、正常値は大体300ぐらいなのですが、それが80と低下していました。

血中のビタミンB₁₂は1,600以上と、著増していました。

これは入院時の骨髓穿刺所見ですが(図1)、骨髓は顆粒球形の過形成を示していき、顆粒球形の細胞は各分化段階の細胞が正常比率で増加しています。先ほど示したように、白血病芽球は1.2%で、これは慢性骨髄性白血病の慢性期の骨髓所見像として矛盾しないものです。

これは(図2)患者の骨髓細胞をフィッシュ法でBCR-ABL融合遺伝子の検索を行ったものです。患者検体では、BCR-ABLの融合シグナルを持った細胞が、患者の骨髓細胞の77%に認められました。

以上のことより、本症例は慢性骨髄性白血病の慢性期と診断されました。

慢性骨髄性白血病の患者の治療のガイドラインを説明します。まず50歳から55歳以下の場合、家族間のドナー検索を行って、適合ドナーがいる場合は、まず第一選択として同胞間の骨髓移植を行います。いない場合は、IFN療法を行いつつ、骨髓バンクに登録して非血縁者間の骨髓移植ができるかどうかをセットアップします。

50歳から55歳以上の場合、治療としてはIFNもしくはhydroxyureaを選択します。本症例は55歳以上ということで、お手元のプリントにありますように、IFN療法を行いました。

IFNとスタラシド内服の治療を行っている途中に、お手元のプリントにありますように胃癌が発見されたわけですが、International Journal Surgeryに、慢性骨髄性白血病を合併した腹部手術が5症例報告されていますが、注目すべきことは、白血球数が16万3,000/ μ lと著増した症例でも、特に大きな合併症なく治療が行えたということで、白血球の増加自体が腹部外科手術の危険因子にはならないということを示しております。

また、白血病を合併した腹部手術の危険因子としては、血小板減少が、危険因子として重要視されています。

渡辺：どうもありがとうございました。ただいま

表1 入院時検査結果

Peripheral blood		Bone marrow	
WBC	29,300 × 10 ⁴ / μ l	hypercellular	
blast	0%	Mgkc	250/ μ l
promyel.	0%	blast	1.2%
myelo.	4%	granuro.	82.8%
meta.	10%	eosino.	2.8%
band.	10%	baso.	1.2%
seg.	57%	lym.	1.6%
eosino.	3%	erythro.	10.0%
baso.	4%		
mono.	4%	Chromosome	
lym.	8%		
RBC	490 × 10 ⁴ / μ l	46, XY, t (9; 22) (q34; q11)	
Hb	11.5 g/dl	NAP: rate	22%
Ht	38.1%	score	80
Plt	41.7 × 10 ⁴ / μ l	Vit B ₁₂ > 1600	

のところ何か確認事項があればご発言いただきたいと思います。よろしいでしょうか。

では、次に外科学第3講座の佐々木先生に、外科的処置、術後管理等をご発表いただきます。

佐々木：入院後CMLの治療継続中に、心窩部痛および心窩部膨満感を訴え、内視鏡検査を行いました。内視鏡所見がこのスライドですが(図3)、主病巣である幽門部病変がこちらで、全周性の狭窄像を認めます。かなり狭窄が強く、ファイバースコープは通過できませんでした。スライド下段、左の矢印で示した所が、体上小弯病変で、斑状の発赤を認めます。

こちらは体下後壁病変になりますが、フォールドの集中する浅い陥凹性病変を認めます。陥凹底は凹凸不整で、一部薄い白苔をしていき、非常に易出血性の病変でした。

以上、3病巣を認めたわけですが、すべての病変からの生検の結果にて、グループ5、アデノカルチノーマの診断を得ました。

腹部CT検査では、主病巣である幽門前庭部で、腫瘍による壁肥厚像を認めてました。また、胃の小弯リンパ節、胃癌取扱規約で3番になりますが、リンパ節転移による腫脹を認めていき、脾臓もCMLに特徴的な脾腫像を認めました。また、幽門狭窄がかなりきついたために、胃内にかんりの貯蔵物を認めました。

白血球推移は、入院時に白血球が30,000/ μ l近くあったものが、IFNとAra-Cの治療効果により徐々に低下し、手術前は9,700/ μ lまで白血球をコント

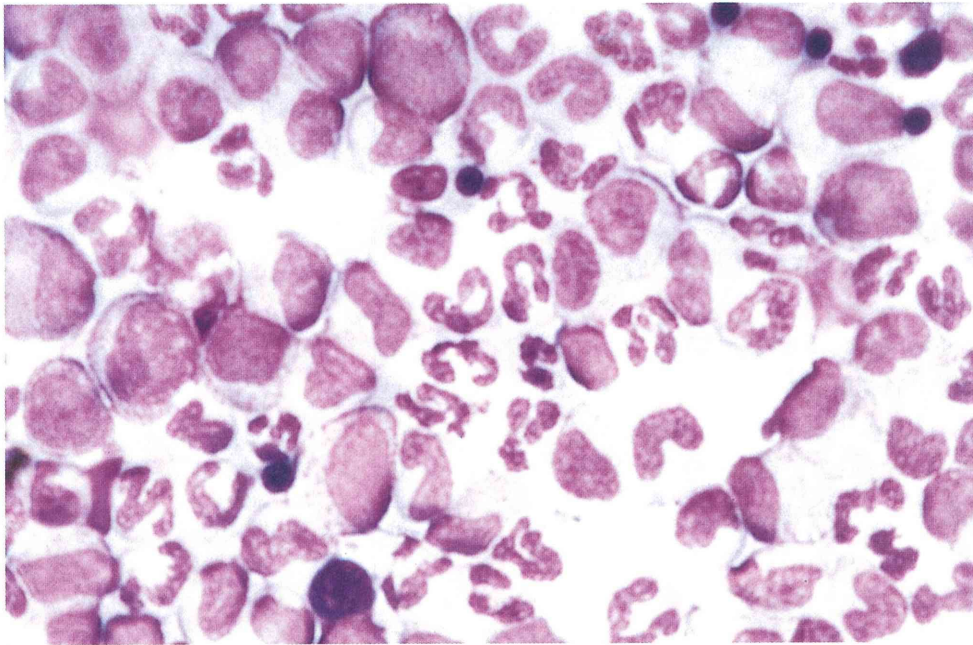


図1 入院時骨髓像

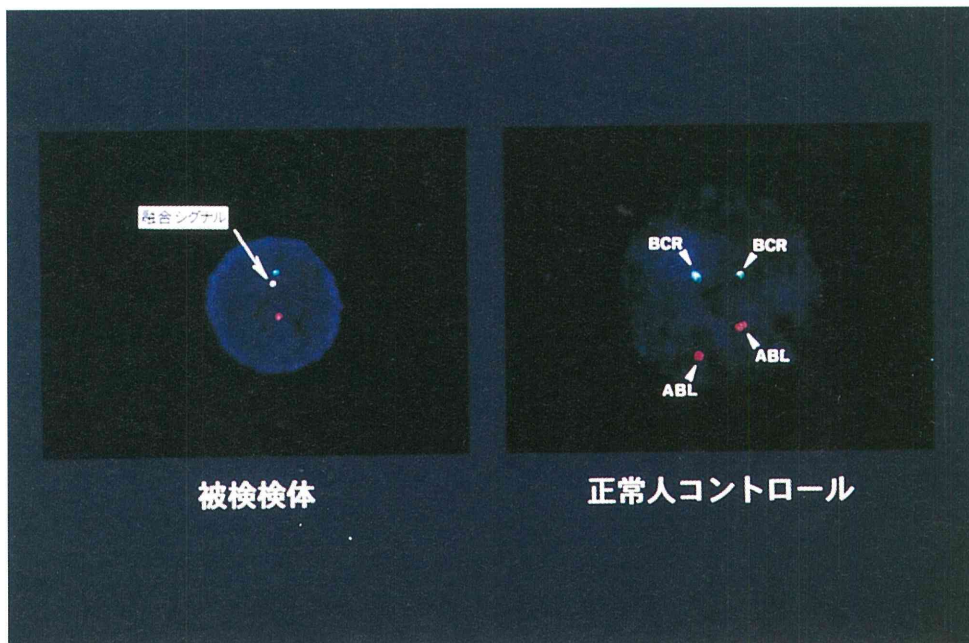


図2 BCR-ABL融合遺伝子

ロールすることができました。内科の先生とも相談し、CMLのほうは慢性期ということで安全に手術を行えると判断し、4月20日に手術を施行しました。

主病巣は、壁の肥厚を伴ったタイプ3病変です。腫瘍径は10×7cm、深達度はSEでした。

体下後壁病変は、浅い陥凹を認め、腫瘍径3.5×

4.0cmのタイプIIcで、深達度はSMでした。

体上小弯病変は、浅い陥凹を認め、腫瘍径3.2×2.5cmタイプIIcで、深達度はMでした。

術後経過は、術直後より白血球が上昇し、術後第1病日で40,000/ μ lあり、それが術後第3病日まで徐々に上昇して60,000/ μ lまで上昇したのですが、これが経過とともに徐々に低下し、術後第7病日に

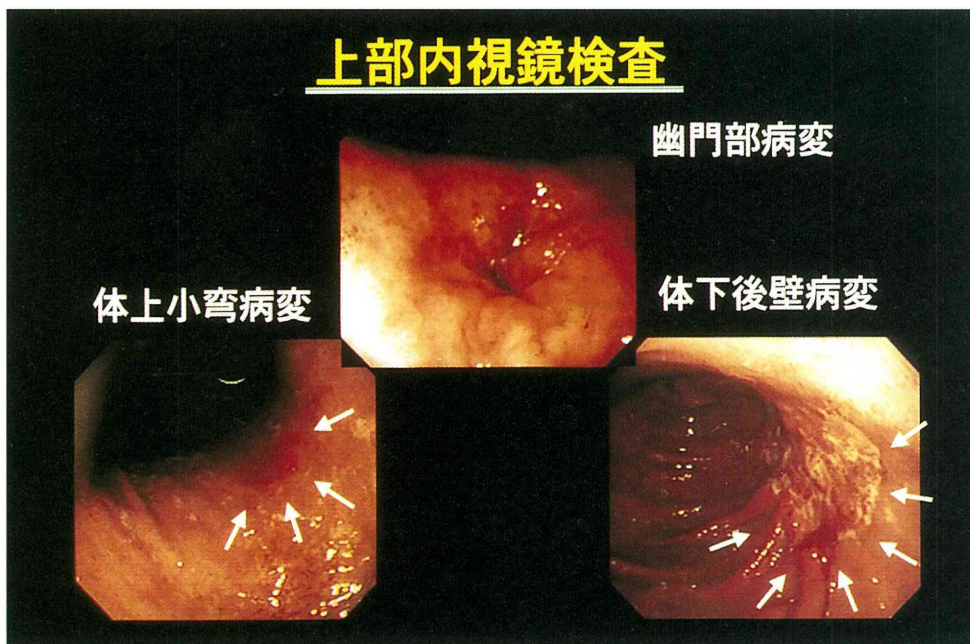


図3 胃の内視鏡所見

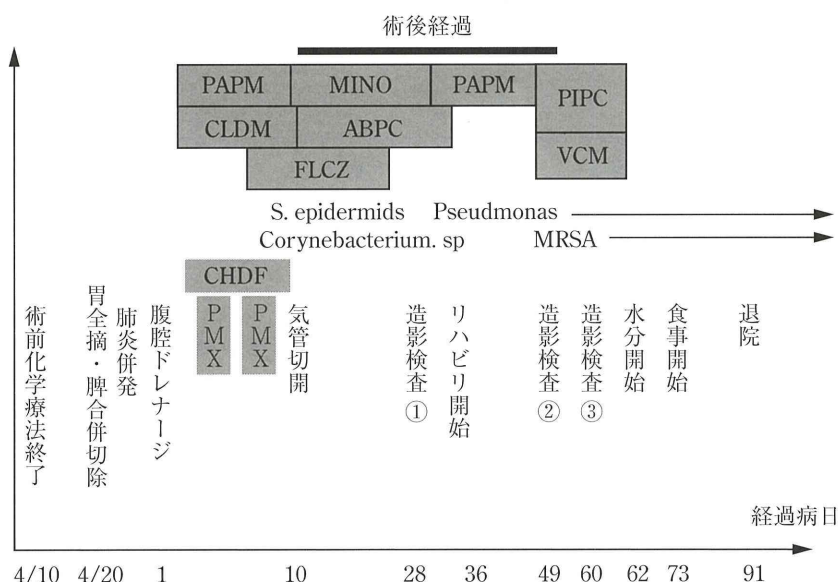


図4 術後経過

は23,300/ μ lまで低下しました。

その後、結局縫合不全を認め、術後第10病日に再手術を行いました。その当日のデータでは白血球が36,600/ μ lまで再度上昇しました。体温も白血球の推移とほぼ同様に、術後からスパイクフィーバーはあったのですが、スパイクフィーバーのピークは術後第3病日に迎え、術後第7病日にかけて徐々に低下していきましたが、再手術当日の朝に40度近い発熱を認めました。

術後9日目腹部レントゲン撮影では、左の下腹部にニボー像を認めました。

翌日の10日目の腹部レントゲン撮影では、左の横隔膜下にフリーエアが出現してきたため術後透視を行ないました。食道下端の食道空腸吻合部から、水溶性の造影剤が腹腔内に流出しました。

腹部CTでも、食道空腸吻合部から流出したと思われる水溶性の造影剤が、肝左葉下面を經由して左側腹部から左の横隔膜下に貯溜しておりました。

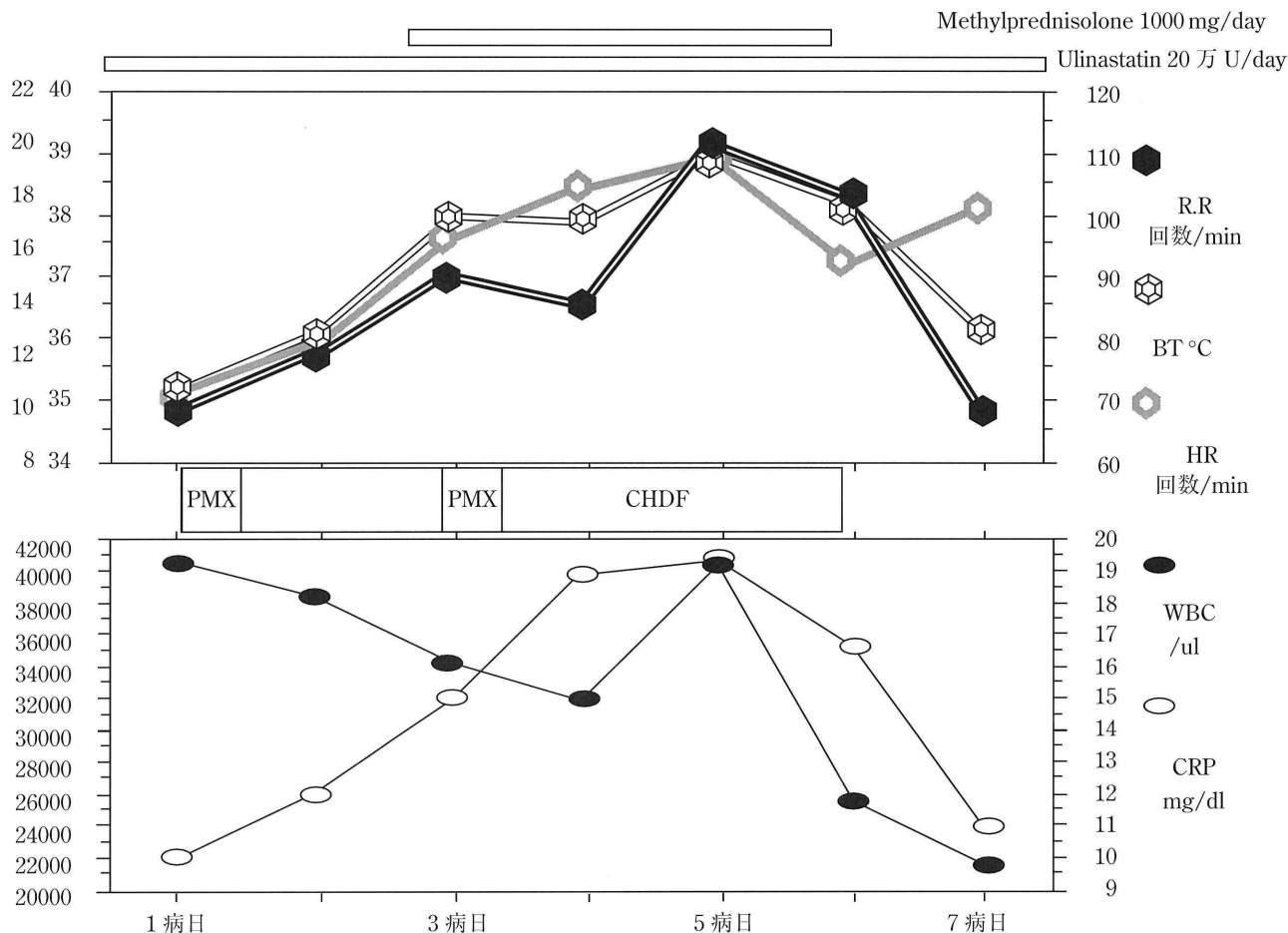


図5 ICUでの術後経過

以上の結果より、保存的な治療は困難、またドレナージも不十分ということで、初回手術10日後の4月30日に腹腔ドレナージ術を施行しました。

手術は胃癌のときと同じ切開創で、左の側腹部からダグラス窩にかけてのかなり膿性の腹水を認めました。縫合不全部は術前に示した通り食道空腸吻合部に認め、吻合部右側壁に約1cm大の縫合不全部を認めました。縫合不全部は浮腫及び炎症が強く、また感染巣であるために、腹腔内を洗浄した後、縫合不全部には手術操作を加えず、ドレーンを3本留置しました。

腹腔ドレナージを施行した再手術後にはICUに入室し、ICUで術後管理をしていただきました。

ICUを退室し病室に帰った後も、術後管理は引き続き行いました。その後全身状態がどんどんよくなってきた段階で術後透視を3回行い、縫合不全が軽快したことを確認し、再手術から第62病日に水分を開始、73日目には食事を開始し、91日目には

歩行退院となりました。(図4)

術後透視では、術後第4週目はまだかなり大きな瘻孔ができていました。ただ、腹腔内には造影剤の流出はありません。術後7週目になると、瘻孔もかなり狭小化してきて、空腸の方に造影剤が流れるようになりました。8週目には瘻孔がほぼ閉鎖しまして、この段階で問題ないと判断し、水分及び、食事を開始しました。

渡辺：どうもありがとうございました。確認事項があれば、ご発言をお願いします。

それでは、2度麻酔をかけられていますので、この麻酔に関して麻酔科の若菜先生にご説明いただきたいと思います。

若菜：胃全摘出を行ったときの麻酔経過をお示しします。

麻酔時間は4時間50分、手術時間は3時間45分で、術中の出血量は935ml、それに対してMAP4単位を輸血しています。

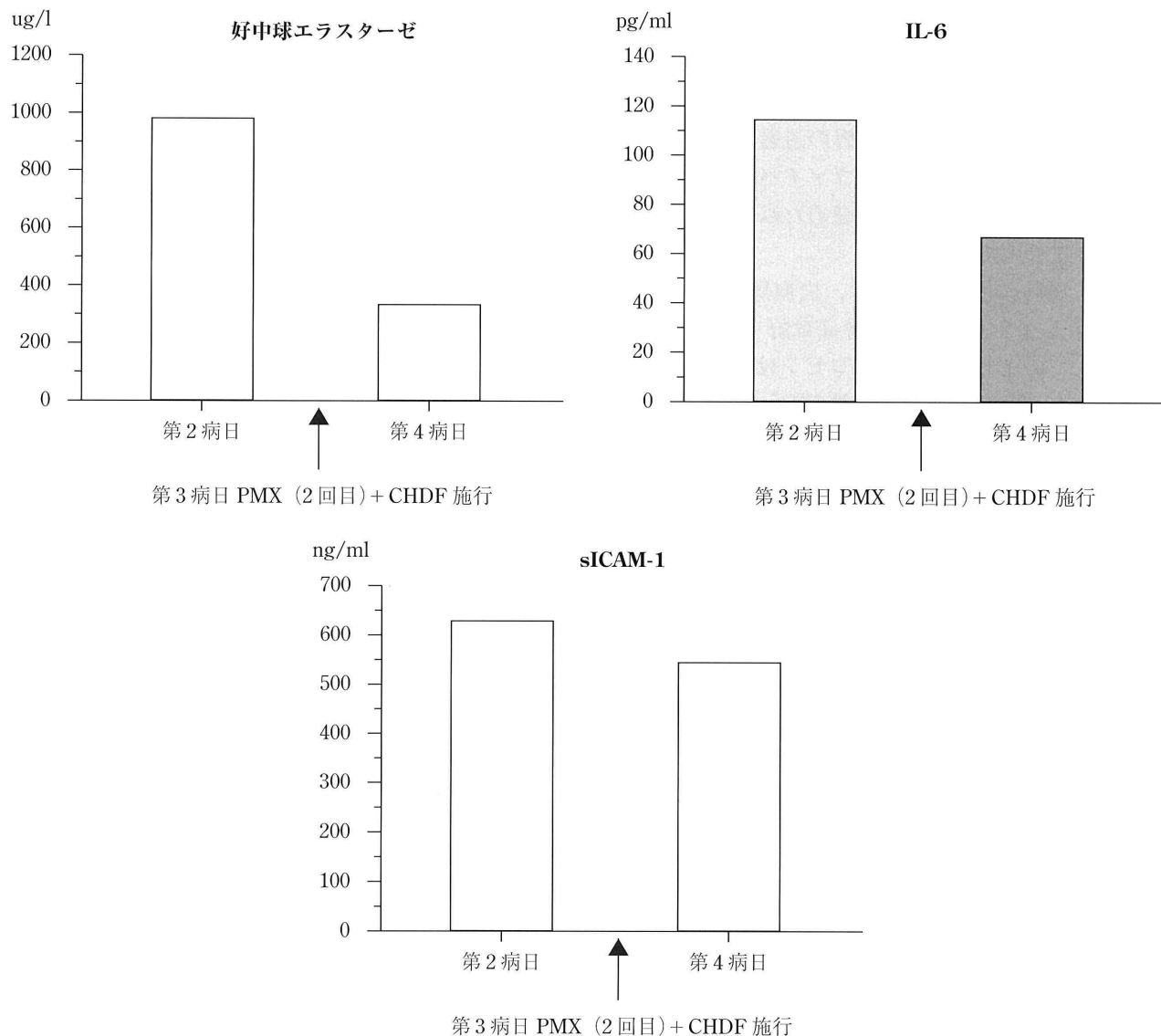


図6 好中球エラスターゼ, IL-6, sICAM-1 の変化

麻酔方法は、酸素、亜酸化窒素、イソフルランで、硬膜外麻酔を併用しました。導入時にプロポフォールと臭化ベクロニウムを使用しています。

このときの術中の問題点としまして、手術終了30分前の採血で、白血球が38,400/ μ lと増加を認めています。また、術中乏尿も認められたため、フロセミド10mg投与して、利尿を得ています。

その他、バイタル、呼吸等に問題なかったため、手術終了後覚醒良好を確認し、抜管し、帰室となっています。

次に腹腔ドレナージ術を行ったときの麻酔経過を示します。

この時の麻酔時間は4時間10分、手術時間は2時間。術中の出血量は30ml、術中の輸血はMAP4

単位でした。

麻酔方法は酸素、亜酸化窒素、ゼボフルランで、導入時に1回目と同じようにプロポフォールと臭化ベクロニウムを使用しています。

術中は特に問題なく経過し、手術終了後抜管したのですが、酸素飽和度(Spo2)が80%台まで下がって、補助呼吸がないと90%台までSpo2が上昇しない状態になりまして、ミタゾラムを10mg投与し、再挿管を行って、ICU入室となりました。麻酔経過は以上です。

渡辺：どうもありがとうございました。確認事項があれば、ご質問、ご発言をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

では、ドレナージ術が終了した後ICUに入室し

たわけですが、ICUでの管理を宮田先生にご発表いただきます。

宮田：ICU入室時の胸部単純レントゲン撮影では、両側性に胸水と、右下肺野の透過性の低下を認めています。この時、気管支ファイバーを施行したのですが、右気管支に喀痰を認めた以外、有意な所見はありませんでした。

ICU入室時の検査所見では、白血球数が40,500/ μ lと著増しており、白血球分画は好中球が91.5%と上昇していました。ヘモグロビンは11.0g/dlで、軽度貧血を認めています。肝機能は、GOT、GPT、T-Bilが軽度上昇していました。その他ヘパプラスチンテストが54%と低下していました。

凝固系では、FDPが1,162ng/ml、ATIIIが57%でした。DICの準備状態のような感じで、軽度凝固機能が亢進していると考えられました。

心電図上は特に問題はありませんでした。

第3病日から第5病日までメチルプレドニゾロンを1,000mg使っています。ウリナスタチンのほうは毎日投与で20万単位投与しています。ポリミキシンBのカラム（PMX）で、エンドトキシン吸着療法を行いました。持続血液濾過透析（CHDF）も施行いたしました。CHDFは基本的には腎不全がないと行なわないのですが、当ICUではサイトカインの吸着を目的とし積極的に早期から施行しています。

CRP、白血球数に関しては、第5病日にそれぞれ最高値を示し、白血球数は40,600/ μ l、CRPは20mg/dlを示した後に、第7病日には白血球数が20,000/ μ l、CRPも11mg/dlまで低下しています。

本症例は、ICU入室第1病日から第6病日まで、ずっとSIRSの状態、それが第7病日になってSIRSの状態から離脱しました。（図5）

2回目のPMXの前後、つまり第2病日と第4病日の間で、好中球エラスターゼ、炎症性サイトカインの代表格であるIL-6、sICAM-1（好中球が血管に接着するときに必要となる接着因子）を測定しています。好中球エラスターゼ、IL-6とも、第2病日に比べて第4病日が低下していました。（図6）

接着因子は変化が少なかったです。これらの因子が果してPMXとかCHDFによる影響かどうかは文献的にも諸説あり結論がでていない点であります。ただ、重症患者管理の1つの指標になり得るのではないかとわれわれは考えております。

ICU管理をまとめます。

1. CMLに合併した胃癌の周術期管理を経験した。

2. 術後に著明な白血球増多と肺炎と全身状態の悪化を認めた。

3. PMXおよびCHDFを施行し、白血球数、好中球エラスターゼ、sICAM-1、IL-6の低下を認め、全身状態の改善をみた。

4. CMLの合併患者の術後は、好中球機能が正常であっても侵襲学的見地に立った治療と観察が必要と思われる。

以上です。

渡辺：どうもありがとうございました。ご確認の事項があればご発言いただきたいと思います。ポリクリの学生の皆さんは言葉がわかりますか。もしわからなかったら、よい機会だと思いますのでご質問ください。

高木：いまの結語のところ、PMXとCHDFを行ったことによって白血球や好中球エラスターゼ等が低下を示したと発表されていたと思うのですが、PMXを行ったがために下がったとすると、エンドトキシン血症があったという理解でよいのでしょうか。

宮田：その点に関しては非常に難しいと思うのですが、PMXの適応はエンドトキシン血症です。上腹部の縫合不全でドレナージが効いている場合はPMXは必要ないという意見があります。その通りだと思っているのですが、本症例のような場合は、PMXで他のサイトカインなども吸着するという報告もありますし、そういった意味で当ICUでは早期に行っています。ただ、エンドトキシン血症があったかどうかということに関してはわかりません。

高木：わかりました。自分で経験したのは上腹部の穿孔、胃の穿孔でも、やはりグラム陰性菌が膿汁から検出されることがありますので、PMX吸着療法はよいかと思うのですが、実際PMX自体の作用を考えると、本当にその状況があったのかどうかということをお聞きしたかったのです。

松本：この患者さんがPMXを行った第1の理由は、まず最初にバイタルがあまり安定していなかったということです。PMXがなぜこういう患者さんにバイタルの安定をもたらすかという点に対してはいろいろ議論がありまして、エンドトキシンを除去するからだということが一応の説明にはなっている

のですが、いろいろな施設でエンドトキシンの測定法にも問題があるのではないかと、本当にエンドトキシンがとれているのかどうかということは、いまだに議論のあるところでは。

ただ、われわれがPMXを使っていて間違いないと思うのは、こういう状態の患者さんに1回使うとバイタルが安定するのです。100 mmHg以下の収縮期血圧が100 mmHg以上に上がるとか、頰脈が改善するとか、確たる臨床的に、効いているという実感がありますので、この症例の場合もまず第1にバイタルの安定を目指してPMXを行ったということです。

討 論

渡辺：どうもありがとうございました。ただいま4人の先生方に経過を中心にご発表いただきました。これからディスカッションに入りたいと思いますが、ある程度焦点を絞っていきたくと思っています。

1つは、慢性骨髄性白血病を伴った手術ということですので、この手術時期が問題かどうかという点。ただ、これは先ほどの田内先生のご説明で、慢性骨髄性白血病で病期が慢性期であれば、白血球数はさほど問題にしくなくてもよいのではないかとのお話がありました。この点に関してご質問等ありましたらお願いします。

田内先生、より好ましいという時期はありますか。

田内：急性転化期は別としても、CMLの慢性期であれば、ほとんど問題なく腹部手術等施行できると考えられます。American Journal of Surgeryの論文では、白血球数が16万3,000/ μ lあっても特に問題なく手術が施行されていますので、10万/ μ l以下であれば時期的に問題ないと思います。

渡辺：ありがとうございました。外科の方からは、手術時期に関してコメントがありますか。悪性疾患なので1日も早く行いたいということはあると思いますが。

佐々木：いま渡辺先生が言われた通りで、悪性疾患なのでもちろん1日も早く外科的治療には踏み切らなくては行けないのですが、われわれは血液のことはよくわからないので、それは血液内科の先生とも相談しながら、文献を調べても慢性期であれば安全に手術を行えるという文献ばかりなので、慢性

期でもあり1日も早くということ、時期的にはよいのではないかと思います。

渡辺：どうもありがとうございました。宮田先生、手術に関してコメントはありますか。

宮田：縫合不全になった原因というか、それに関しては手術時期がどうだったかということにもからんでくると思うのですが、その辺に関しては佐々木先生はどのようにお考えでしょうか。

渡辺：私が考えていたもう1つのディスカッションの内容として、CMLと縫合不全との関係はあるのかないのかといったところに焦点を絞って、ディスカッションしていただきたいと思っています。

佐々木：まず、CMLと縫合不全の関連性がどうかという問題に先に答えたいと思います。CMLがあるから縫合不全を起こしやすいという因果関係は特になくはないと思います。

たまたま本症例で縫合不全が起きてしまったのですが、縫合不全の発生要因としては一般的にいくつか言われております。全身的な因子としては高齢者あるいは低栄養状態、ショック、合併疾患の有無、あるいは薬剤投与。これはステロイドの使用の有無や抗癌剤、あるいは免疫抑制剤等の使用歴があるかどうかということ。あと局所的な因子としては、手術手技、あるいは吻合部消化管の浮腫や循環障害、縫合部の汚染、縫合部の過緊張、吻合部の病変。この吻合病変というのは、吻合部に遺残癌があったりとか、潰瘍があるとか、そういったことを意味しています。

こういったことが大体一般的に言われているのですが、今回これに該当するファクターとして、低栄養状態を認めました。T-proteinが術前5.5 g/dl、Albが2.9 g/dlと低下しておりました。また、術前に貧血も認めており、この2つの因子が関与している可能性はあり得ます。

あと、外科医としてあまり触れられたくない手術手技に関しても、結局先ほど述べた栄養不良や貧血で縫合不全が起きたとはもちろん断定できないので、手術手技に関して調べた結果をお話します。

当施設で行われた過去5年間の胃全摘術症例について、食道空腸吻合はいまほとんど器械吻合で行っていますが、過去5年間で、190例の胃全摘術を行いまして、そのうちの縫合不全例が10例、メジャーリークが3例です。

縫合不全にはマイナーリークとメジャーリークが

ありまして、マイナーリークというのは、水溶性造影剤がいわゆるヒゲ像を呈するようなものを言いまして、それ以上の縫合不全、それ以上のリークを認めた場合はメジャーリークと分けておりますが、その10例の中でメジャーリークを呈したのは3例です。全国的な頻度で言うと、全摘術の器械吻合における縫合不全は約5%~8%の間ということで、当施設ではそれほど縫合不全が多いという訳ではありませんので、そういったことを含めても、術前のファクターとしては低栄養か、あるいは貧血があったからではないかと、考えています。

その他にも肥満とか、肥満に伴う皮下脂肪量で縫合不全が起きやすいという報告や、あるいは術前の好中球数が少ないケース、具体的に言うと1,500以下の場合には縫合不全を起こす危険因子になり得るという報告もあります。まず皮下脂肪に関しても、この症例も含めて過去5年間すべて調べたのですが、body mass index といって、身長と体重の評価で皮下脂肪を表すものがありますが、BMIでも特に因果関係はありませんでした。好中球数に関しても、この場合はもともと少し多すぎるのですが、少なすぎるということはありませんでしたので、お話をまとめても、結局、術前の貧血や低栄養状態が一番の危険因子になり得たのではないかと考えています。

渡辺：どうもありがとうございました。佐々木先生のいまのスライドの中にもありましたが、この症例でもIFNあるいはシタラビン等の治療薬が使われていますが、この薬剤との因果関係があるのかなのか。田内先生、ご発言をお願いします。

田内：まずIFNとスタラシド、スタラシドというのは経口のAra-Cなのですが、投与期間が約2週間以下。休薬して約10日から2週間で手術に入っていますので、手術に関してはスタラシドおよびIFNの影響はさほどないと考えられます。また、IFNを継続的に投与して手術に臨むかどうかということをお話でも検討させていただいたのですが、IFN自体は suppressor molecule として働いて、fibroblast の増生を抑制するような働きもあるものですから、手術の1週間前に切らせていただきました。

渡辺：ありがとうございました。

松本：縫合不全が生じた原因として、この症例を見せていただいて、外科的な縫合の手技だというこ

とは私はあまり考えていなかったのです。

麻酔科として腑に落ちないのは、最初の手術時に入室時に計った白血球数が15,000/ μ l ぐらいでした。その後、手術が終わって帰室する時点で計ったものが35,000/ μ l と術中に20,000/ μ l も増えているのですがこういう症例は通常はあまり考えられません。

麻酔科的には、術中にサイトカインの上昇は全身状態がきわめて悪くなるような事が何か起こって、その後病室に帰った後に先ほど佐々木先生のスライドにありましたように、発熱や白血球が上がったりというような、非常に全身状態がよくない状態が続いたために、おそらく縫合不全が生じたのではないかと考えられるのです。術中に白血球が20,000/ μ l 増えてしまったということについて、何か納得のいくような説明があればと思うのですが。田内先生、いかがでしょうか。

田内：短時間に白血球の数が著増するという原因は、1つの機序としては、白血球というのは血液中に流血しているものと、血管内皮にトラップされて付着されている成分があるのですが、何かストレス等の刺激が加わると血管内皮にトラップされている白血球が一挙に流れだすという機序で説明できると思うのです。CML自体は慢性骨髄増殖性疾患ですから、正常者に比べて増えやすいという傾向はあります。

サイトカインに対する反応性も、例えばGH-CSFとかIL-3とか、そういう物質に対する反応性も、正常人よりもやや高いという報告もあります。

松本：手術の2~3時間の間に20,000/ μ l という数が増加してしまうようなことは私たちはあまり見ないのですが、CMLの場合はある程度考えられるということでしょうか。

田内：そう思います。

渡辺：ありがとうございました。他にご質問等ありませんか。

濱田：田内先生に質問があります。CMLの寛解期ということで、白血球数がある程度下がってきたと思うのですが、この寛解期に入ったという定義ですが、白血球数なり機能的な面で定義があれば教えていただきたいと思えます。

田内：慢性骨髄性白血病の寛解期というのは、治療に対する効果の判定基準として1つ用いられているのですが、治療を始めて白血球数が10,000/ μ l 以下、それから外から触知されるような脾腫の消失、

それから末梢血液中の芽球の消失ということが一応寛解の基準にはなってはいます。

しかしながら、急性白血病に比べて慢性骨髄性白血病の場合は寛解という言葉がそれほど重要視されていません。

濱田：そうすると、これは手術がトリガーになっているのですが、そういったトリガーがなければ、異常だというのはもちろん骨髄を調べなければいけないのでしょうか、末梢血で考えるならばどのくらいが異常だと思われますか。白血球の数がどの程度増えれば、病態の悪化が疑わしいと考えられるのでしょうか。

田内：CMLの診断ということに関してでしょうか。

濱田：一度白血球が下がっていますね。手術でこれをトリガーにして36,000/ μ lと増加を示しているのですが、この値についていかがお考えでしょうか。

田内：1つは、スタラシドとIFNを中止いたしましたので、9,700まで下がっても、例え手術がなくても2週間とか3週間のうちには30,000/ μ l前後ぐらいまでは白血球の数は戻ると思います。

ただ、手術というのはやはりかなりの身体的ストレスがかかるものですから、そのストレスによって発せられる、例えばサイトカイン等が刺激になって白血球が急に増えるということは十分考えられると思います。

渡辺：どうもありがとうございました。手術侵襲などでIL-1とかIL-6が上昇します。これはほとんどが一過性ですが、上昇したIL-1が骨髄に作用して好中球を増やしてくるということもあり得ると考えられます。ただ、すぐにIL-1は下がってきますので、実際この症例でそういうことが起こったかどうかは推測しかできないわけです。

好中球、白血球が上昇することと、炎症を起こすような病態が存在するのかどうか判断するのは非常に難しいかと思っています。というのは、白血球が上昇していると、臨床ではCRPを測定いたします。このCRPは実際非常に簡単に測定することができるということと、とても安いという経済的な面、それから半減期が長いということで測定されているわけですが、このCRP自身もIL-1を始めとして、いろいろなサイトカインによって肝細胞で合成されてくるわけです。

好中球が増えて、好中球エラスターゼも増えたりするわけですが、この好中球の増加とエラスターゼに関してコメントがあればお願いしたいと思います。

佐々木：好中球エラスターゼに関しては、私より麻酔科の先生の方がご専門だと思いますので、宮田先生にお願いしたいと思います。

渡辺：では宮田先生、お願いします。

好中球が増えると好中球エラスターゼも増えます。相対的に好中球エラスターゼが増えるのがよくないのか、その辺の量と質の関係をお話しいただきたいと思います。

宮田：文献的には、外科手術後の侵襲の後に予後が悪くなってしまうのは、好中球の数が少ない場合で、好中球1個あたりの放出する好中球エラスターゼの量が多い場合が、予後不良な因子として指摘されています。

今回の場合は、エラスターゼはかなり増えているのですが、好中球の数も増加しているので好中球1個あたりというインデックスの意味からすると、好中球エラスターゼの量は少なくなります。この辺の解釈は非常に難しいと思います。

渡辺：好中球が増えているから、必ずしも縫合不全を起こしたというわけではないかもしれないということですね。縫合不全が起こって、好中球が増えるということはあるかもしれませんが。

宮田：もう1つ、縫合不全の原因として、1つ思い当たったのは、術中から白血球数が非常に上がってしまって、それによって血液の粘調度が上がり、縫合部の循環が悪くなってしまふ。このことにより縫合不全が起こったという可能性もあるかと考えています。文献的にCMLの状態では、白血球が増加したために心筋梗塞を起こした報告があります。その報告では、原因として考えられるのは血液粘稠度の上昇によるものではないかと述べております。今回の症例でも可能性はあり得ると考えられます。

渡辺：田内先生、いまのお話について何かコメントはありませんか。

田内：血液粘稠度に関してですが、白血球の数よりも特に末梢循環ということに関しては血小板の数がけっこう問題になると思うのです。CMLで白血球だけではなくて血小板が例えば100万以上に増加する症例はまれに経験されると思うのですが、そのような場合にはやはり血栓形成の促進とか、末梢の

微小血管の循環不全等を合併しやすいと思いますので、血小板の数はあまり多すぎるとやはり手術の危険因子になると考えられます。

渡辺：ありがとうございます。好中球の上昇、白血球の上昇と、縫合不全の直接的な関係はなかなか説明が難しいように感じます。

低栄養状態がありました。こういった外科的な低栄養の指標とか、あるいはどういったような術前準備をしておいたらよいかということについて、三浦先生、ご意見ありませんか。

三浦：蛋白、アルブミンに関しては、半減期が長いということで、当ICUでもレチノール結合蛋白を代表に、rapid turnover proteinの半減期の一番短いものを蛋白合成能の指標として見ております。もう1つは、蛋白を作る工場である肝臓の機能が十分予備力があるかという点です……。

ICUというのは24時間パラメーターを見て治療方針を変えていきますので、急性期はこの2つが一番信頼性があるのではないかと考えています。ただ、腎機能障害があるとレチノールの値が変わりますので、とりあえずそれがないという条件で栄養管理をしております。

渡辺：これはもちろん術前から測定する方がよりよいわけですね。

三浦：そうですね。ただ、アルブミンだとかTPという値に関しては、ICUとしてはあまり信用していません。なるべく手術日に近いときのrapid turnover proteinの値と肝機能の予備力の2つが、ストレスを加える前の信頼性としては一番高いと思います。

ま と め

渡辺：どうもありがとうございました。そろそろ時間ですので、まとめに入りたいと思います。

いろいろな基礎疾患があると、外科的侵襲によって病態が修飾されて、病態像の把握が非常に難しくなります。それで何らかの信頼できるパラメーターを集めて、その病態を解明するとともに、合併症を未然に防ぐといった戦略的な治療がこれからは必要になってくるだろうと考えています。

いまサイトカインを初めとしていろいろなパラメ

ーターが出ましたが、今後何か期待できるような、例えば縫合不全なのか、白血球を増やすという基礎疾患であるCMLがあるためなのかというようなときに、何をモニターにしていったらよいか、新しいchemical-mediatorがありましたらご発言いただきたいと思います。

松本：今回のこの症例に関して、特にということはないのですが、いま注目されているものとしては、敗血症ショックの際のカンナビノイドという物質があります。カンナビスというのは麻薬のマリファナ様物質ということなのですが、その1つであるアナンダマイドという物質が、最近注目されています。これによって血管が拡張して、いわゆるゼプティックショックの状態に陥るといわれています。

今回の2回目のオペの後に、この症例もゼプティックショック様のバイタルサインを示しましたので、そのときに計っていればおそらく敗血症性のショックであるとか、そういうことがわかるかと思えます。ただ、最近注目されはじめた物質なので、いまのところ測定は不可能です。

この症例に関しましては、ICU麻酔科の反省として、結果論なのですが、最初の手術の後に、血中サイトカインの、IL-1、IL-6、顆粒形エラスターゼ等を測定していればその値が上がっていた可能性が高いかもしれないと思います。

その時点で高サイトカイン状態があったということがわかれば、1回目から2回目のオペの間に何らかの手が打てたかもしれません。縫合不全が生じる前に、何かできたかもしれないという反省はあります。

渡辺：どうもありがとうございました。最後に何かご質問、ご意見はありませんか。

本日は「慢性骨髄性白血病を合併した胃癌患者の周術期管理」ということで、慢性骨髄性白血病と縫合不全を含めた周術期管理を内科の田内先生、外科の佐々木先生、麻酔科の若菜先生、宮田先生にご発表いただきました。

ご発表いただいた内容と、参加の皆様方のディスカッションを今後の治療の指針にしていきたいと考えています。どうもありがとうございました。