

壊疽性胆嚢炎と特発性血小板減少性紫斑病を合併した1例 —延髄出血後の経腸栄養の有用性も含めて—

平井一郎, 高橋良輔, 渡邊利広, 手塚康二, 菅原秀一郎, 外田 慎, 河野通久, 木村 理

山形大学医学部外科学第一 (消化器・乳腺甲状腺・一般外科学) 講座
(平成29年11月2日受理)

抄 録

【背景】 壊疽性胆嚢炎症例で血小板減少を認めた場合、通常は敗血症、播種性血管内凝固症候群 (DIC) を原因として考える。しかし今回、壊疽性胆嚢炎に血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した症例を経験したので報告する。

【症例】 54歳の女性。急性胆嚢炎に対し経皮経肝胆嚢ドレナージで保存的に治療されていたが、血小板が7.8万/ μ lと低下したため外科紹介となった。血小板輸血後に緊急胆嚢摘出術を行った。術後、全身状態は良好であったが、血小板が5,000~20,000/ μ l以下と低く、連日血小板輸血した。骨髓生検し、抗血小板抗体の結果を待っていたところ、延髄出血が生じた。

ITPの可能性も考え、大量 γ グロブリン療法を行ったところ血小板が上昇した。ステロイド、エルトロンボバグを投与した。後に血小板関連IgG陽性でITPと診断した。延髄出血による嚥下障害に対しては経腸栄養を行い栄養状態の指標であるControlling nutritional status (CONUT) 値の改善が得られ、転院した。

【結論】 重症感染症症例であっても全身状態が良好で血小板数のみ少ない場合はITPの合併も念頭に入れる必要がある。術後の延髄出血症例にはEDチューブからの経腸栄養で全身状態を良好にすることが救命のために重要と考えられた。

キーワード：壊疽性胆嚢炎、特発性血小板減少性紫斑病、延髄出血、経腸栄養、CONUT値

【緒 言】

壊疽性胆嚢炎症例で血小板減少を認めた場合、通常は敗血症、播種性血管内凝固症候群 (DIC) を原因として考える。しかし今回、壊疽性胆嚢炎に血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した症例を経験した。血小板減少から延髄出血となり、大量 γ グロブリン療法、気管切開および経腸栄養で救命しえたので報告する。

【症 例】

54歳の女性。既往歴に成長ホルモン産生下垂体腺腫手術歴あり。20XX年3月インフルエンザA罹患中に腹痛出現し、2日後に当院内科受診し、急性胆嚢炎の診断となった。内科入院時の血小板16.7万/ μ lであった。

インフルエンザを合併していたため、緊急手術でなく、経皮経肝胆嚢ドレナージを施行された。経口摂取を開始していたが、MRIで胆嚢壁浮腫の改善なく、胆嚢外への胆汁のリークが疑われた (図1 a, b)。また4月5日は16.3万/ μ lあった血小板が、4月6日に7.8万/ μ lまで低下し、敗血症によるDICが疑われ、手術目的に外科に紹介となった。

手術時検査成績は白血球19,400/ μ l、CRP 19.4mg/dlと高度の炎症を認めた (表1)。体温37.2℃、脈拍78回/分、呼吸14回/分でSIRS基準のうち白血球1項目のみが相当し、SIRSではないと考えられた。貧血はなかった。血小板7.8万/ μ l (3点)、FDP 9.6 μ /ml (0点)、PT 63% (1点) で急性期DIC診断の4点であり、DICと判断した。

術前に血小板10単位、凍結血漿10単位を輸血後に緊急胆嚢摘出術を行った。胆嚢は緑色に壊死しており、炎症性癒着が高度であり、胆嚢の頸部で自動縫合器を用い

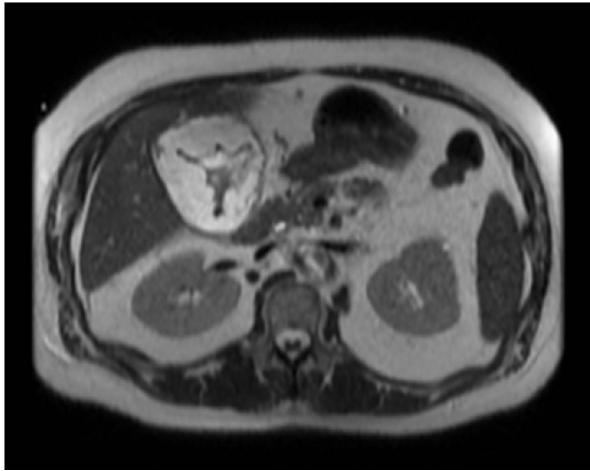


図1 a. 緊急手術前のMRI画像、胆嚢壁の著明な浮腫状変化を認めた。

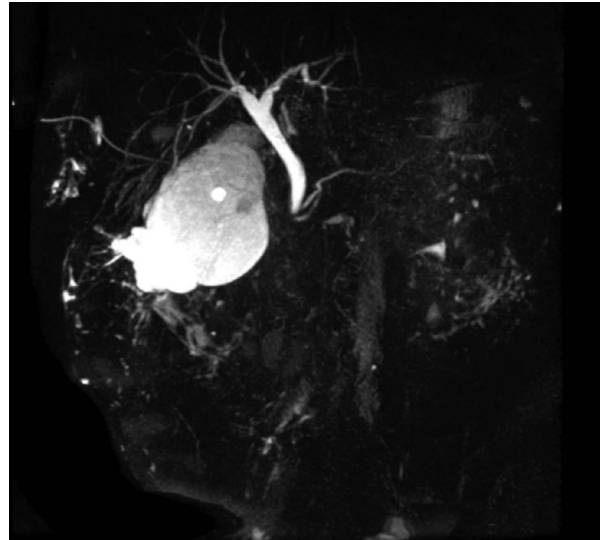


図1 b. MRCPで胆嚢底部の周囲に胆汁が漏出が疑われた。

表1. 血液検査所見

血算	凝固・線溶系	生化学
WBC 19,400/ μ l	PT 63%	TP 6.1g/dl
neutro 14,700	PT-INR 1.37	Alb 3.2g/dl
RBC 414 万/ μ l	APTT 106.9%	T-Bil 1.8mg/dl
Hb 12.4g/dl	fibrinogen 674mg/dl	D-Bil 0.7mg/dl
Ht 37.3%	FDP 9.6 μ g/ml	AST 46U/l
PLT 7.8 万/ μ l	D-dimer 4.3 μ g/ml	ALT 65U/l
	ATIII 81%	LDH 247U/l
		ALP 365U/l
		γ GTP 85U/l
		ChE 216U/l
		Amylase 40U/l
		BUN 7mg/dl
		Creat 0.6mg/dl
		Na 135mEq/l
		K 4.0 mEq/l
		Cl 103 mEq/l
		CRP 19.4mg/dl

て切離した(図2 a, b)。胆嚢壁は全層性に壊死していた(図3)。

手術後の全身状態は良好で経口摂取もしていたが、血小板数だけが5,000~20,000/ μ l以下と低く、壊疽性胆嚢炎の遷延によるDICを疑い、抗生剤の投与と、連日、血小板輸血を行った(図4)。

ヘパリン起因性血小板減少症の可能性を疑いHIT抗体測定したが0.2U/ml(上限1.0)で異常なく、トロンビンアンチトロンビン複合体も1.8ng/ml(上限3.0)と正常範囲内であった。血液内科より4月19日に骨髓穿刺検査を行ったが、骨髓異形成症候群の所見は認めなかった。巨核球の増生と周囲の血小板の減少あり

ITPが疑われたため(図5 a, b)、血小板自己抗体を提出し、連日血小板輸血しながら結果を待っていたが、4月22日に頭痛、左半身のしびれあり、CTで延髄出血を認めた(図6)。HCUに入室し、ITPの可能性も考え、大量 γ グロブリン療法を開始した。大量 γ グロブリン療法後1日で血小板が4.5万/ μ lに、5日目には12.1万/ μ lまで上昇した。

延髄出血後は栄養状態の指標であるControlling nutritional status (CONUT) 値が6と上昇し、中等度の栄養障害を認めた。4月24日に経鼻的に経腸栄養チューブを挿入した。CT造影剤による腎機能障害の既往あり、BUN 28mg/dl、Creat 1.6mg/dlのため、低カリウム、高エネルギーのリーナレン®(Meiji Seika ファルマ、東京)による日中の経腸栄養と中心静脈栄養を併用した。

4月27日には球麻痺による誤嚥予防のために気管切開を行った。5月9日より血小板増加薬エルロンボパグ(レボレード®)、ステロイド30mg内服開始した。再び血小板減少あり、5月9日に2回目の大量 γ グロブリン療法を行った。経口的に飲水を試みたが、すべて気管切開口から流出してしまい、しばらくは経口摂取不可能と判断した。

後に結果が到着したが、血小板関連IgG 122ng/107 cells(上限46)で陽性であった。抗ヘリコバクテリウムIgG抗体は9U/ml(上限10)であったが、呼気試験は行っていないためピロリ陰性とは断言できない。

誤嚥を防ぐために唾液の自己吸引、夜間の人工呼吸、嚥下リハビリなどを行い、自力歩行も可能となった。

胆嚢炎と特発性血小板減少性紫斑病の合併例

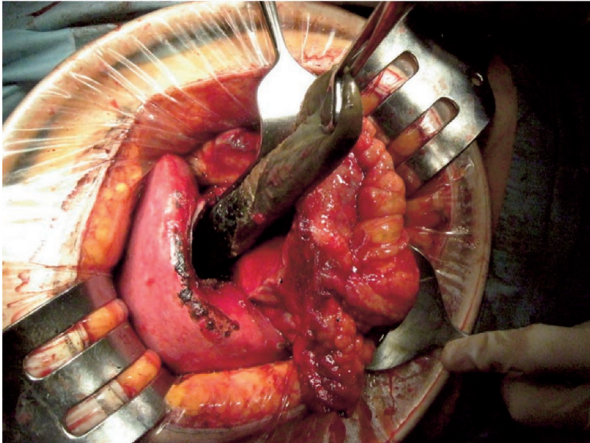


図2 a. 緊急胆嚢摘出時の手術所見、胆嚢壁は緑色に壊死していた。

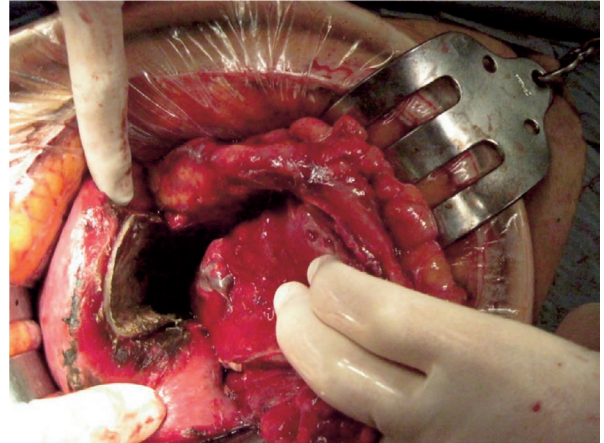


図2 b. 胆嚢摘出後の写真、ほぼ胆嚢を全摘したが、胆嚢頸部は炎症強く、自動吻合器で切離した。



図3. 摘出胆嚢の肉眼所見、全層性に胆嚢壁は壊死しており、病理所見も同様であった。

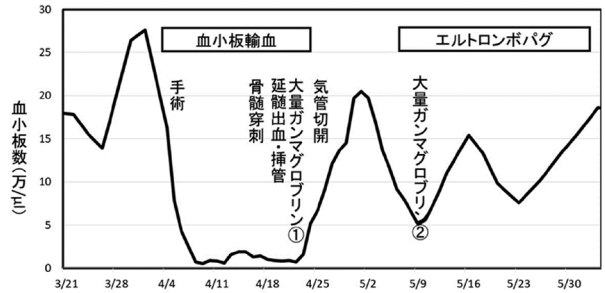


図4. 周術期の血小板数の推移

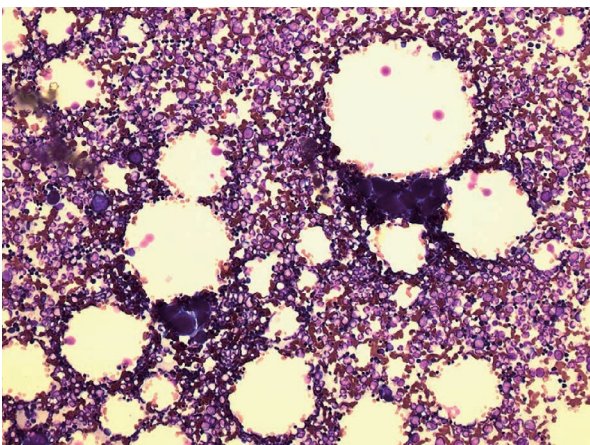


図5 a. 骨髄塗抹標本、巨核球の増生を認める。

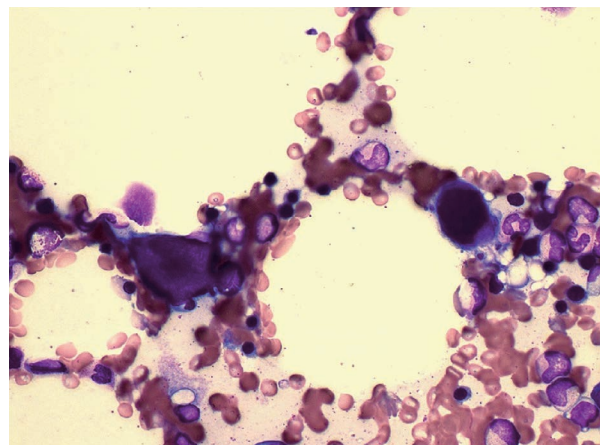


図5 b. 周囲の血小板の減少を認め、ITPと矛盾しない所見と考えられた。

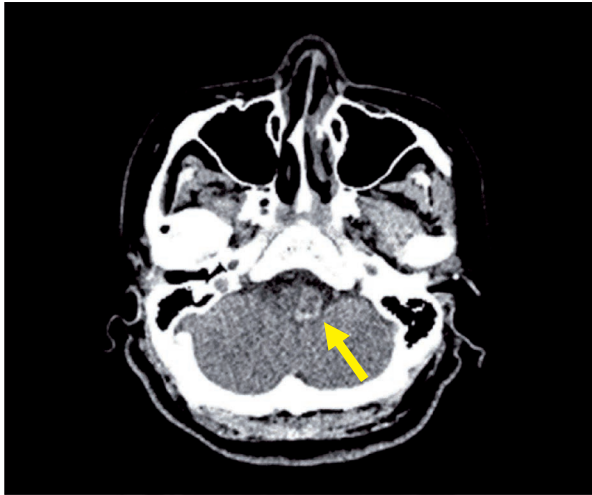


図6. 左延髄出血のCT像、左延髄に出血を認める (黄色矢印)。

リーナレン[®]MP 4本+LP 4本、白湯1100ml/dayの経腸栄養のみとなり、6月10日に嚥下リハビリのため他院へ転院となり、10月3日最終的に退院、現在、元気に外来通院中である。当院退院時の血小板24.5万/ μ l、Albmin 3.4 g/dl、リンパ球1,990/ μ l、T-Cho 319 U/l、CONUT値は2点で栄養不良レベルは軽度異常まで改善した。

【考 察】

【ITPの病態、診断、治療について】

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の病態は抗血小板抗体による血小板破壊の亢進が起こることによる。病因は不明であり、抗体産生機序は明らかではない。急性型ITPは小児ではウイルス感染が先行することが多い。本症例は成人例ではあるが、インフルエンザに罹患しており、これが原因となった可能性は考えられる。またITP合併妊婦で胆嚢炎を契機として急激に血小板が減少してDICになった報告があるが¹⁾、本症例では胆嚢炎発症時の血小板数は正常範囲内であり、胆嚢炎以前にはITPはなかったものと考えられる。胆嚢炎で外科紹介時のDICスコアが4点のため、急性壊疽性胆嚢炎によるDICと考えていた。胆嚢摘出後は血小板数が低いものの、全身状態は良好で立位も可能で、経口摂取していた点が敗血症とは異なる印象であった。

本症例は血小板減少症を合併していたため、急性期DIC診断基準によって術後DICが遷延していると判断した。TATは測定していなかったが、2014年のDIC新基準の造血障害型に照らし合わせるとPT-INRの1

点のみが該当し、4点未満のためDICとは診断されない。よってDIC以外の血小板減少疾患を考えるべきであったかもしれない。本症例は急性期DIC診断基準の問題点を浮き彫りにした貴重な症例であると思われた。

中高齢者ITPの70%以上がヘリコバクターピロリ菌陽性で、ITP症例の約60%が除菌で血小板増加を示すと言われているが²⁾、本症例では陰性であった。古くから使われている副腎皮質ホルモンの他に新しいトロンボポエチン受容体作動薬 (レボレード[®]) も使われるようになってきている。本症例では抗血小板抗体の結果を待ちながら、血小板輸血を連日行っていたが、延髄出血を来した。ITPによる脳内出血、下血、吐血などの重篤な出血症状の際は大量 γ グロブリン療法を行う²⁾。本治療法はIgGのFc部分がマクロファージのFc γ レセプターをブロックし、脾臓を中心とする網内系細胞による血小板抗体に結合した血小板の貪食が抑制され、血小板が増加すると考えられている³⁾。

緊急時の血小板上昇には有用であるが、抗血小板抗体があるので投与した血小板の寿命は短い²⁾。本症例では延髄出血のため緊急に大量 γ グロブリン療法を行い血小板の上昇が得られた。その後、副腎皮質ホルモンとトロンボポエチン受容体作動薬を投与したが、再び血小板が減少してきたため、2回目の大量 γ グロブリン療法を行った。

難治性ITPに出血性胆嚢炎合併例に対し、大量 γ グロブリン療法後に胆嚢および脾臓摘出術を行った報告がある⁴⁾。90歳の慢性ITP症例で胆石胆嚢炎に対し、出血の危険性が危惧されたため、手術でなく経皮経肝的胆嚢切石術で治療した報告もある⁵⁾。

【栄養評価Controlling nutritional status (CONUT) 値について】

栄養評価には皮下脂肪厚、上腕筋面積や生化学的にはRapid turn over proteinの測定、窒素バランス、生体電気インピーダンス分析法などさまざまな方法がある⁶⁾。栄養状態には免疫が深く関わっていることはよく知られており免疫評価機能として、本邦では血清アルブミン、末梢血総リンパ球数を用いた小野寺の指数が良く用いられている。これに総コレステロール値を加えた免疫能評価法がCONUT法である⁷⁾。CONUT値は日常臨床で測定する血液・生化学検査で判断できるので便利であり、栄養レベルは正常 (0~1点)、軽度異常 (2~4点)、中等度異常 (5~8点)、高度異常 (9~12点) と評価される (表2)。

本症例では延髄出血後にCONUT値が6点まで悪化した。中心静脈栄養の他に経鼻的に経腸栄養を早期に

表2. CONUT値の判定基準

	正常	軽度異常	中等度異常	高度異常
血清アルブミン(g/dl)	≥3.5	3.00~3.49	2.50~2.99	<2.50
[ALB スコア]	[0]	[2]	[4]	[6]
末梢血総リンパ球数(/μl)	≥1,600	1,200~1,599	800~1,199	<800
[TLC スコア]	[0]	[1]	[2]	[3]
総コレステロール(mg/dl)	≥180	140~179	100~139	<100
[TC スコア]	[0]	[1]	[2]	[3]
栄養不良レベル	正常	軽度	中等度	高度
[CONUT 値]	[0~1]	[2~4]	[5~8]	[9~12]

CONUT 値=ALB スコア+TLC スコア+TC スコア

行うことによって、栄養状態の改善が得られ、リハビリ目的の転院時には中心静脈カテーテルも抜去して、経腸栄養のみでCONUT値2点まで改善することができた。

【延髄出血と経腸栄養について】

脳血管障害では意識障害や嚥下障害のある場合は静脈栄養から開始し、症状が良くなれば経管栄養を開始すると言われている⁸⁾。また経管栄養が4~6週以上必要な場合には経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)が推奨されている。本症例では嚥下訓練を行い経口摂取可能になるまで約3ヵ月要したが、胃瘻でなく経鼻的経管栄養で生命維持が可能であった。

脳血管障害に対する大規模なランダム化比較試験では栄養不良群の死亡率は37%で栄養良好群の死亡率20%よりも高率であった⁹⁾。また経管栄養発症後7日以内に経管栄養した方が死亡率を低下させたという報告がある¹⁰⁾。脳血管障害による嚥下障害に対して、栄養サポートチーム(NST)と嚥下リハビリテーションの介入を行うことが重要である¹¹⁾。

【結 語】

重症感染症症例であっても全身状態が良好で血小板数のみ少ない場合はITPの合併も念頭に入れる必要がある。術後の延髄出血症例にはEDチューブからの経腸栄養で全身状態を良好にすることが救命のために重要と考えられた。

【謝 辞】

ITPの診断・治療を行っていただいた山形大学医学部 血液内科 石澤賢一教授、鈴木郁子先生、延髄出

血の診断・治療を行っていただいた山形大学医学部 脳神経外科学の伊藤美以子先生に深謝いたします。また骨髄塗抹像の作成と油浸写真を撮っていただいた山形大学附属病院 中央検査部の佐藤牧子技師に深謝いたします。

【参考文献】

1. 小松あかね, 濱田洋実, 是澤光彦, 目崎登: 胆嚢炎からDICを併発した, 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 合併妊娠の1例. 日産婦関東連会報 1990; 51: 17-22
2. 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之, 桑名正隆, 富山佳昭, 村田満: 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012年版. 臨床血液 2012; 53: 433-442
3. 小谷俊雄, 堀田哲也: 膠原病・リウマチ性疾患診療のより深い理解を目指して. 適正な治療のために. γグロブリン大量静注療法. 日内会誌 2009; 98: 2512-2517
4. 和泉賢一, 牟田毅, 大野芳敬, 竹下英次, 小林雄一, 堤敬文ほか: 血小板輸血の判断に苦慮した出血性胆嚢炎を合併した抗HLA抗体を有する特発性血小板減少性紫斑 (ITP) における胆嚢および脾臓摘出術の1症例. 松山赤十字医誌 2007; 32: 21-24
5. 野見山弘行, 日高啓, 竹内裕昭, 吉田隆典: 経皮経肝胆嚢鏡下結石除去術を行った特発性血小板減少性紫斑病合併胆石胆嚢炎の1例. 臨床放射線 2003; 48: 1569-1571
6. 静脈経腸栄養テキストブック. 日本静脈経腸栄養学会編. 2017南江堂, 東京, P138-162
7. Ignacio de Ulibarri J1, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, et al: CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. Nutr Hosp 2005; 20: 38-45
8. 三原千恵: 経管栄養管理に強くなる. 病態別に見た経管栄養のメリットと注意点. 脳卒中患者. 薬事 2012; 54: 67-73
9. Dennis MS, Lewis SC, Cranswick G, Forbes J: FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. Health Technol Assess. 2006; 10: 1-120
10. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic patients (FOOD): a multicenter randomized controlled trial. Lancet 2005; 365: 764-772
11. 藤井航, 加賀谷斉, 水野志保, 才藤栄一: 各種疾患, 病態における静脈・経腸栄養の実践. 脳血管障害 摂食・嚥下障害. 日本臨床 2010; 68: 258-262
12. 前島伸一郎, 大沢愛子, 棚橋紀夫: 急性期脳出血における摂食・嚥下障害の検討. Jpn J Rehabil Med 2013; 50: 290-297

A case of gangrenous cholecystitis combined with idiopathic thrombocytopenic purpura

– including significance of enteral nutrition for bleeding in medulla oblongata –

**Ichiro Hirai, Ryosuke Takahashi, Toshihiro Watanabe, Koji Tezuka,
Shuichiro Sugawara, Makoto Toda, Michihisa Kono, Wataru Kimura**

First Department of Surgery, Yamagata University Graduate School of Medical Science

ABSTRACT

Background: We usually diagnose disseminated intravascular coagulation (DIC) when low platelet count occurred in gangrenous cholecystitis. Idiopathic thrombocytopenic purpura combined with gangrenous cholecystitis is rare.

Case report: Fifty-four years old woman was admitted for cholecystitis and treated with trans-hepatic gallbladder drainage. Surgical treatment was recommended because platelet count decreased as 78,000/ μ l and DIC was suspected. Emergent cholecystectomy was performed after platelet transfusion. Post-operative condition was good except for low platelet count. Bone marrow biopsy was done. Platelet transfusion was performed every day. While we waited for the result of anti-platelet antibody, bleeding in medulla oblongata was occurred.

ITP was suspected, high dose immunoglobulin therapy was done, and platelet count increased. Steroid and eltrombopag were used for this patient. Anti-platelet antibody was found positive later, we diagnosed this patient as ITP. Enteral nutrition was effective for dysphagia after medulla oblongata bleeding and discharged.

Conclusions: Idiopathic thrombocytopenic purpura should be considered when platelet count is low in spite of good general condition. Enteral nutrition is effective lifesaving option for dysphagia after cerebral hemorrhage.

Key words: Gangrenous cholecystitis, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Bleeding in medulla oblongata, Enteral nutrition, CONUT score