

術後発生した顆粒球減少症について

昭和43年1月16日 受付

信州大学医学部丸田外科教室

石田 康雄 大矢 清 宮川 信

Three Cases of Agranulocytosis Following Surgical Treatment

Yasuo Ishida, Kiyoshi Ooya and Makoto Miyagawa

Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University

著者らは、最近開腹手術後、経過きわめて良好であった患者が、突然発熱、発疹と著明な白血球減少等を来して死亡した3例を経験したので報告する。

症 例

症例 1. 62才 女性 胆石症

既往歴：28才で第3子出産後、顔面に浮腫が出現し腎臓疾患として4カ月治療を受けたことがある。32才の時、子宮筋腫で子宮切除を受けた。

家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：1958年、心窩部痛が出現し治療を受けたことがある。その後健康であったが、1964年5月14日、食後に突然同様の心窩部痛が出現し、以後同様の疼痛発作が度々出現したので、1965年6月12日当科受診、胆石症の診断のもとに入院した。

現症：体格やや小、顔貌 軽度苦悶状、脈搏1分間84、整、緊張良、眼瞼結膜に貧血を認めない。眼球結膜、やや黄疸様。

腹部所見では右季肋部に小児拳大、境界鮮明、振子様に移動する圧痛著明な腫瘤をふれた。胆嚢造影で胆嚢は手拳大に拡張下垂し胆石陰影が多数認められた。

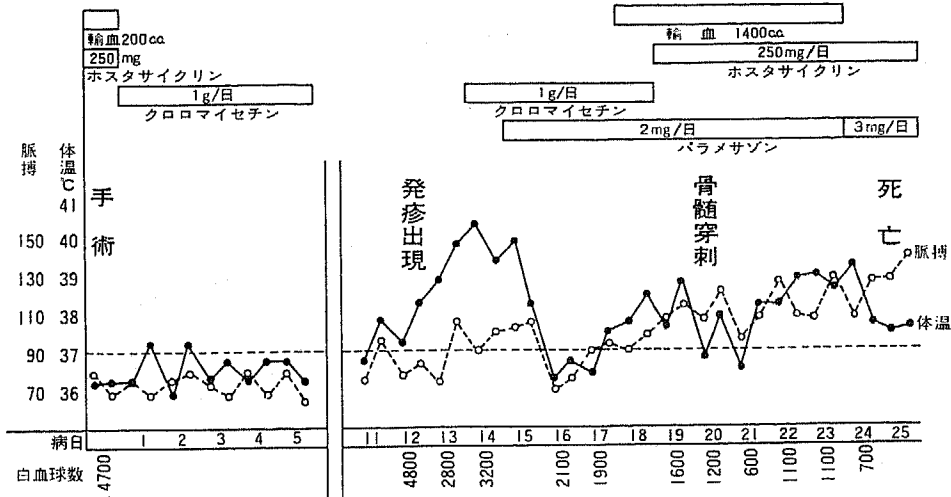
入院時検査成績：赤血球 398×10^4 、血色素 82%、白血球 12,300、白血球分類 好中球 74% (桿状核 7%、分葉核 67%)、リンパ球 23%、単球 2%、好酸球 1%。血沈1時間値 43mm、血清蛋白量 6.4g/dl、A/G 比 0.9、肝機能検査では、GOT 115単位、GPT 86単位、アルカリフォスファターゼ 25.6単位、BSP 試験 10% (45分値)、ZTT 9.8単位、TTT 2.8単位、CCLF (-)。尿蛋白陽性、沈渣に上皮及び円柱陽性、PSP 試験 20% (15分値)。十二指腸液検査 B胆汁欠如、採取胆汁に胆砂陽性。

以上の所見より1965年6月17日、胆石症の診断の下に手術を施行した。

手術所見：胆嚢は鶏卵大で癒着は認められない。胆嚢内に多数の胆石を認めたので、胆嚢切除を施行し、

腹腔内にホスタサイクリン 250mg 散布し閉腹した。胆嚢内には33個の胆石があり、粘膜の一部には潰瘍形成も認められた。なお、術中新鮮血 200cc の輸血を行なった。

術後経過：術後クロロマイセチン 1g を5日間投与、5日目より利胆剤フェリクール 3錠を投与した。術後経過は良好で、10日目には普通食を摂取出来るまでに回復した。ところが、術後11日目 37.8°C に発熱し、術後12日目には 38°C に上昇し、顔面及び軀幹、上肢に発疹が出現した。発疹は粟粒大で痒痒感はなく、指圧により退色した。当日の白血球数は 4,800 であった。フェリクールによる薬疹と考えられたので、直ちにフェリクールの投与を中止した。術後13日目になると発熱は 39°C をこえ、発疹も増強し麻疹様の紅斑となった。この時には白血球数 2,800、白血球分類で好中球 72% (桿状核 10%、分葉核 62%)、リンパ球 25%、単球 2%、好酸球 1% であった。術後15日目には高熱が依然として続いたが、発疹は多少軽快したかに見えた。パラメサゾン 2mg と、クロロマイセチン 1g を投与した所、翌日には 36.2°C に下熱し、発疹も軽快した。術後17日目には、発疹は顔面、頸部を残して他の部は消退したが、午後より再び発熱し咽頭部に異物感を訴えた。この時白血球数 1,900、白血球分類で好中球が 7% と著しい減少を認めたので、顆粒球減少症と診断し、直ちに新鮮血を 400cc 投与した。その他、肝庇護剤、抗ヒスタミン剤を投与し、クロロマイセチンを中止、代りにホスタサイクリン 250mg を4日間、パラメサゾンを1日 2mg 投与したが、口腔内に潰瘍を形成し、白血球数も 600 に減少した。術後20日目に行なった骨髄穿刺では第1表の如く骨髄機能の不全像を示していた。敗血症を疑って行なった血液培養検査でもなら病的所見は得られなかった。術後24日目には白血球数 700、白血球分類で好中球 10% (桿状核 6%、分葉核 4%)、リンパ球 89%、単球 1% で、呼吸困難も現われ、術後25日目には、咽頭部に強度の浮腫性腫脹を認めたので、気管切開を行なったが、効果な



第1図 症例1 62才 女 胆石症

第1表 症例1の骨髄像

白血球系	骨髄芽球	1.6
	前骨髄球	1.6
	骨髄球	4.8
	後骨髄球	21.6
	桿核球	2.8
	分節核球	2.4
	単球	3.6
	リンパ球	39.8
赤血球系	形質球	9.2
	前赤芽球	1.2
	大赤芽球	7.6
	赤血球	9.2
細網細胞		15.0
巨核球		(+)
細胞数		14,000

入院時検査成績：赤血球 396×10^4 ，血色素 80%，白血球 6,200，白血球分類 好中球 40%（桿状核 1%，分葉核 39%），リンパ球 56%，単球 4%。血沈 1 時間値 15mm，血清蛋白量 7.1g/dl，A/G 比 1.2，肝機能検査では，GOT 22 単位，GPT 12 単位，アルカリフォスファターゼ 8.1 単位，BSP 試験 0%（45分値），ZTT 9.8 単位，TTT 1.5 単位，黄疸指数 7，総コレステロール 223mg/dl。

胆石症として9月30日手術施行した。

手術所見：胆嚢内に胆石は認められず，総胆管内に3個の胆石を認めたので総胆管切開術を行ない，胆石を摘出しTチューブを挿入した。腹腔内にはホスタサイクリン 250mg，コリスチン 50万単位を撒布して閉腹した。新鮮血 200cc を術中輸血した。

術後経過：術後ホスタサイクリン 250mg を 5 日，コリスチン 50万単位を 5 日投与した。術後経過は良好であったが，術後 10 日目に 37.9°C に発熱，白血球数 19,200 で検尿の結果，尿に細菌が認められたので膀胱炎としてウロサイダル 2.0g，シノミン 1.0g を投与した所下熱した。術後 13 日目より再び 37.5°C に発熱し，術後 16 日目より全身に麻疹様発疹が出現した。白血球数 5,000 で，血液像では好中球も 50% に認められた。術後 19 日目に咽頭部に白色膿苔が出現し，21 日目には白血球数 900 と減少，白血球分類では，ほとんどリンパ球のみであったので，顆粒球減少症と診断して副腎皮質ホルモン，肝庇護剤，クロロマイセチン，カナマイシン等を投与し，新鮮血 1,400cc を輸血した。発疹は麻疹様より猩紅熱様発疹に変化し，色調も漸次暗赤色となった。胸部に水泡性ラ音を聴取し，吃逆も現

く死亡した。

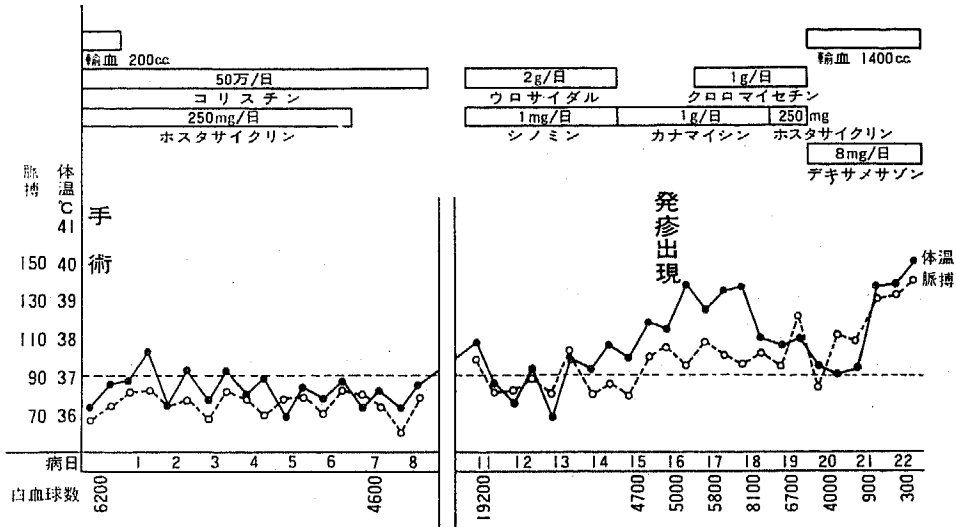
症例 2. 68 才 男性 胆石症

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：約 30 年前より心窩部痛があり，以後毎年 4～5 回の疼痛発作があった。1965 年 8 月 13 日朝，右季肋部に仙痛があらわれ，高熱，黄疸も出現して来たので，本院第二内科を受診，総胆管結石症と診断され，9 月 17 日当科に転科した。

現症：体格中等。栄養良。脈搏 1 分間 80 整，緊張良。眼球結膜やや黄疸様。

腹部所見：腹部中央で臍上方約 5cm の部に圧痛を認める他所見を認めない。



第2図 症例2 68才 ♂ 胆石症

われコーヒー残渣様の吐物を嘔吐し意識も不明瞭となった。術後22日目の血液所見では、白血球300、白血球分類で好中球5% (桿状核2%, 分葉核3%), リンパ球95%で、呼吸困難、チアノーゼが現われ死亡した。

症例3. 71才 男性 噴門癌 (手術不能)

既往歴、家族歴共に特記すべきことはない。

現病歴：1965年5月頃より胃潰瘍として治療をうけていたが、1966年6月に至り、食道の狭窄感が出現し、嘔吐も伴うようになったので6月24日当科に紹介され入院した。

現症：体格中等。栄養やや不良。脈搏1分間60、整、緊張良。腹部は平坦で腫脹はふれず、腹水も認められない。

レ線検査：噴門部に鶏卵大の陰影欠損が認められた。

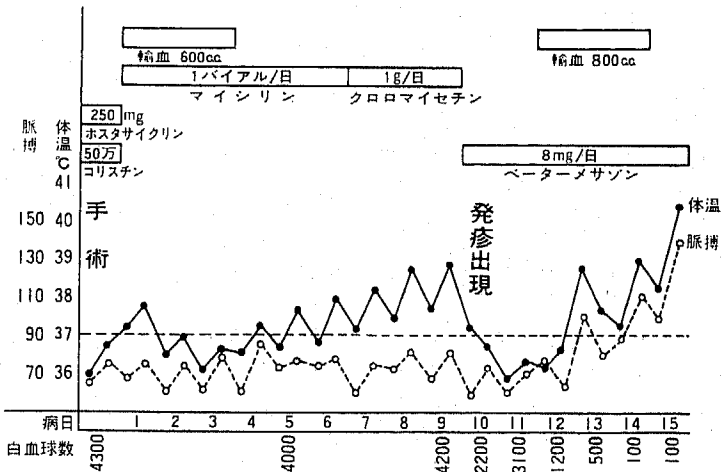
入院時検査成績：赤血球 290×10^4 、血色素59%、白血球3,300、白血球分類では好中球56% (桿状核3%, 分葉核53%), リンパ球40%, 単球3%, 好酸球1%。血沈1時間値28mm、血清蛋白量5.6 g/dl、A/G比1.0、肝機能検査ではアルカリフォスファターゼ4.9単位、ZTT 6.0単位、TTT 0.6単位、CCLF (-)。尿潜血反応陽性。

以上の所見より噴門癌と診断し術前に1,800ccの輸血を施行した

ところ、赤血球 398×10^4 、血色素76%、白血球4,300と改善されたので7月4日手術を施行した。

手術所見：噴門部後壁に鶏卵大の腫瘍があり周囲組織と強く癒着しており、手術不能であったので胃瘻を造設し、腹腔内にホスタサイクリン250mg、コリスチン50万単位、マイトマイシン6mgを撒布して閉腹した。

術後経過：術後3日間に保存血600cc輸血、マイシリン1バイアルを6日間投与した。術後2日目には第3図の如く平熱となったが、術後5日目には37.7°Cに発熱し、白血球数は4,000であった。術後7日目に38°Cの体温上昇を示したが、白血球数4,600で白血球分類でも異常は認められなかった。術後8日目には



第3図 症例3 71才 ♂ 噴門癌

咽頭痛を訴え、顔面紅潮が認められた。術後9日目になると体温は38.7°Cに上昇し白血球数4,200、血液像で好中球62%、リンパ球34%、単球4%でクロロマイセチン1gを4日間投与した。ところが、術後10日目に白血球数は2,200に減少し、同時に顔面、軀幹、四肢に麻疹様の発疹が出現した。全身状態は良好であったが、念のため副腎皮質ホルモンを投与した。術後11日目には、体温も36°C台に下降、白血球数も3,100に増加し、血液像でも顆粒球は70%に認められた。術後12日目には体温上昇は認められなかったが、白血球数のみ1,200と減少し、顆粒球も48%と減少した。さらに術後13日目には白血球数は500と激減し、体温も39.6°Cと高熱を示した。血液像で顆粒球はわずか4%を数えるのみで、意識は譫妄状態となり、麻疹様より猩紅熱様に変化した発疹は全身に波及し、術後15日目死亡した。

考 按

著者らの顆粒球減少症の症例は、いずれも開腹手術直後の経過はきわめて良好であったが、その後発熱、ついで発疹、顆粒性白血球減少を来しついに死の転帰をとったものである。

このような症例に関する文献をみると、霜田¹⁾は1955年本例と同様に術後順調な経過を辿りながら、突然発熱、全身性発疹、白血球減少等をおこした12例を報告し、かかる症例を術後紅皮症と仮称した。1956年岡本²⁾らも同様の症状を呈して死亡した5例を、術後急性汎骨髄癆と題して報告した。その後、同様の症例は今日までしばしば報告されている。

霜田¹⁾は病因として抗生物質の副作用、又はCandida症を疑っており、吉永³⁾は剖検所見においてアレルギー性病変を観察し、その病因として薬物アレルギー説を主張している。井上⁴⁾も本症にはコーチゾンが有効なことよりアレルギー性疾患の一種であろうと述べているが、その原因は明らかにされていない。いずれにしても抗生物質が本症の原因として一応考慮されるが、岡本²⁾の症例5例中2例は、抗生物質、スルファミン剤等を使用せずして発生している点は抗生物質以外にも原因はあると考えられる。一方藤田⁵⁾の報告では、手術を行わず、ペニシリン、スルファミン剤の投与のみで発病死亡した例がある。著者らの症例1はクロロマイセチン、症例2はホスタサイクリン、症例3はマイシリンが起因薬剤と推測される。

大久保⁶⁾は、アレルギー性顆粒球減少症の大部分は薬物アレルギーによって惹起されるとしている。著者らの症例1は、副腎皮質ホルモンの投与により一旦は

下熱したが、クロロマイセチン投与により顆粒球減少が進行して死亡したもので、この点からみれば顆粒球減少は抗生物質投与によってひきおこされたアレルギー性反応が重要な役割を演じているものと考えたい。このように考えれば、発熱、発疹等の症状も一連のアレルギー性反応と考えることも出来よう。

その他、体質的素因も無視出来ないと考えられる。放射線など直接骨髄を障害する因子による場合にも個体差があるが、薬物によるアレルギー性顆粒球減少症も、ごく一部の人のみにおこるから、体質的な素因も重要な因子であろう。すなわち骨髄機能、特に顆粒系造血機能に何等かの欠陥がある人に顆粒球減少症が発生するものと考えられる。

ここで著者らが集計し得た本邦報告例39例に著者らの3例を加えた42例について臨床的事項を検討してみた。

1) 発病について。手術々式別に見ると第2表の如く開腹術33例で最も多く、そのうちの20例が胃切除術後に発生した。その他、胸部手術にも発生しており、本疾患は如何なる手術後にも発病する可能性を有している。

第2表

胃 切 除 術	胃十二指腸潰瘍	11 例
	胃 癌	8 例
	慢性胃炎	1 例
胃 瘻 造 設 術		3 例
胃 腸 吻 合 術		1 例
腸 々 吻 合 術		1 例
胆 嚢 切 除 術		3 例
食 道 切 除 術		1 例
虫 垂 切 除 術		2 例
メッケル憩室剔除		1 例
試 験 開 腹 術		1 例
肺 切 除 術		3 例
Bulla 切 除 術		1 例
胸 廓 成 形 術		1 例
乳 房 切 断 術		1 例
脊 椎 固 定 術		1 例
非 手 術 例		2 例

2) 患者の年齢は42例中34例が40才以上で中年以後に多く、性別では男性37例、女性5例で男性に圧倒的に多い。(第3表)

3) 発疹について。術後発疹が出現するまでの日数は4日から22日までであるが、多くは9日前後で、著者らの症例は術後11日目、13日目、10日目であった。発熱してから、発疹が出現する迄の日数は発熱と同時

第3表

性別	年齢								計
	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~		
男	3	4	9	10	5	5	1	37	
女	1	0	2	0	2	0	0	5	

に発疹が現われるものから7日の日数を必要とするものまでとがある。発疹の出現部位は、胸腹部、顔面、頸部より始まり、四肢、脊部に拡大するようである。本例も顔面、軀幹、上肢に初発した。発疹の性状について霜田¹⁾は、粟粒大より米粒大、皮膚面より隆起せず淡紅色で指圧により消退、漸次融合して暗色となり、痒痒感はないといい、岡本²⁾らは、はじめ麻疹様で次第に猩紅熱様になるとのべている。著者らの症例も最初麻疹様で次第に猩紅熱様となった。

4) 発熱は多く弛張熱で、38°C以上の高熱となることが多い。

5) 白血球数。死亡した症例では、白血球数が最も減少した時には100から7,600の間にあり、その多くは4,000以下を示し、生存例で最も減少した時には、1,400~8,000の間にあり、多くは4,000以下には減少しなかった。即ち白血球数が4,000以下に減少した時には、予後不良なることを示している。著者らの第1例は600、第2例は300、第3例は100まで減少した。血液像は、霜田¹⁾、岡本²⁾らによれば何れも初期には正常であるが、死亡直前にいたり顆粒球の著しい減少を認めている。

6) 骨髓像。霜田¹⁾は検査した3例に骨髓細胞の減少を認め、岡本²⁾らは初期には著変はないが、末期には赤血球系、白血球系およびリンパ球系は極度に減少、細網内皮系のみとなり汎骨髓癆の像を示したとのべている。著者らの第1例は岡本²⁾らの例と同様であった。

7) 全身症状として初期には苦痛を訴えないのが特徴で、高熱がするにも拘らず一般状態は良好である。しかし病状が進行した場合或いは死亡前には頭痛、食思不振、不眠、嘔吐、悪寒、戦慄、呼吸困難、意識混濁等が認められるようである。

8) 本症の治療は、その本態が解明されていない今日、なお確立されたものはない。諸家の報告例における治療法をみても、特効的な薬剤はないようで、治療例に共通して試みられているものは、抗ヒスタミン剤及び肝庇護剤である。その他最近には副腎皮質ホルモンも使用され、武田³⁾は発病後直ちに抗生物質の投与を中止し、副腎皮質ホルモンを投与することにより治癒した症例を報告している。

著者らの第1例では、発熱後抗ヒスタミン剤、肝庇護剤、副腎皮質ホルモン、抗生物質、輸血等を使用したのが効なく死亡した。しかし一時的にせよ36°C台に下熱したのは、副腎皮質ホルモンの効果によるものと思われるが、その後の病状の悪化は副腎皮質ホルモンと同時に使用した抗生物質が悪影響を及ぼしたのではないかと考えている。したがって術後の抗生物質投与中に発熱、発疹、白血球減少等の徴候が現われたならば、抗生物質の投与を直ちに中止し、適切に治療を加えねばならないと考える。

結 語

著者らは開腹手術後、抗生物質によって発生したと考えられる顆粒球減少症の3例を報告し、併せて文献的考察を行なった。

文 献

- 1) 霜田俊丸：外科，17：487，1955
- 2) 岡本一男：外科，18：486，1956
- 3) 岡本一男：外科，18：805，1956
- 4) 吉永直胤：臨床と研究，33：775，1956
- 5) 井上権治：臨床と研究，36：1080，1959
- 6) 藤田 力：外科の領域，3：669，1955
- 7) 大久保泥：日本血液学全書，pp.653~666，1964.
丸善
- 8) 武田与平：外科，24：556，1962
- 9) 宮川勝馬：外科，18：631，1956
- 10) 倉持正雄：外科，18：635，1956
- 11) 飯田幹稲：外科，20：244，1958
- 12) 宮川勝馬：外科，20：772，1958
- 13) 檜原憲章：臨床と研究，33：547，1956
- 14) 石山俊次：臨床外科，10：775，1955
- 15) 角南敏孫：外科，29：544，1967