日消外会誌　26（3）：889～893，1993年

肝外門脈閉塞および食道胃静脈瘤を伴った先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1手術例

大阪警察病院外科

宮崎　知　中尾　量保　仲原　正明　藤田　修弘
前田　克昭　浜路　政靖　岸本　康朗　荻野　信夫
長谷川順一　米田　光宏　川平　洋一　数尾　展
前田　晃　中村　順一

症例は41歳の男性．吐血にて当科入院．25歳時に腸間膜静脈血栓症のため腸切除術の既往あり．父親に下肢静脈瘤，弟に腸間膜静脈血栓症の既往がある．患者，姉，娘3人に血清アンチトロンビンIII（以下ATIII）抗原量，活性値の低下を認めた．内視鏡にて食道静脈瘤（Li，F1，CW，RC（－））および噴門部静脈瘤（Lg，F3，CW，RC（＋））を認めた．腹部血管造影で門脈本幹は完全閉塞し，cavernous transformationを呈する求肝性副血行路を認めた．先天性ATIII欠乏症に起因する肝外門脈閉塞症と診断した．硬化療法にて止血しえないため，摘脾，胃上部切除術を施行した．術前日より経口開始時までATIII製剤を連日静注しATIII活性値を100％以上に維持し，経口開始時より塩酸チクロピジンならびにワーファリンの投与にて良好な術後経過を示した．先天性ATIII欠乏症は常染色体優性の遺伝性疾患で，本邦では38家系が報告されている．本症の診断下に手術が施行された症例はわずか3例であり周術期の管理を検討した．

Key words：congenital antithrombin III deficiency，cavernous transformation of portal vein，esophagogastric varices

緒　言

先天性アンチトロンビンIII（以下ATIIIと略す）欠乏症は常染色体優性の遺伝性疾患であり[1]，抗凝固機能の低下により下肢深部静脈，腸間膜静脈，脳静脈洞，肺動脈の血栓症[2)3)]を高率に発生する．したがって本症を伴う症例の手術に際しては，凝固機能亢進状態に伴う血栓症の発生予防に重点を置いた周術期の管理が必要である．最近，われわれは本症に起因すると思われる腸間膜静脈血栓症の開腹術後に，肝外門脈閉塞による門脈圧亢進症を来した症例に対し，脾摘，胃上部切除，静脈郭清術を施行し，術前後のATIII濃縮製剤の投与により新たな血栓形成などの合併症を併発することなしに治癒しえた1例を経験したので報告する．

症　例

患者：41歳，男性

主訴：吐血

＜1992年10月7日受理＞別刷請求先：宮崎　知
〒543　大阪市天王寺区北山町10—31　大阪警察病院外科

既往歴：25歳に腸間膜静脈血栓症にて腸切除術を施行されたが，切除範囲は不明．術後輸血性肝炎を併発した．

家族歴：母親，姉に下肢静脈瘤を認め，弟，甥が腸間膜静脈血栓症にて開腹術を受けている．また，姉，娘3人にATIII活性値，抗原量の低下を認めた（**Fig. 1**）．

現病歴：平成2年1月より慢性肝炎にて経過観察中であった．同年11月27日胃噴門部静脈瘤より出血を認め，当院内科に緊急入院となった．噴門部静脈瘤に対し硬化療法を試みるも静脈瘤からの出血を繰り返すため，同3年1月19日外科的治療目的にて当科に転科となった．

入院時身体所見：上腹部正中に手術痕を認めた．肝は触知せず，脾を5横指触知した．両下腿後面に静脈瘤を認めた．

入院時検査所見：血小板数低下，軽度肝機能障害，凝固機能の低下を示した．とくにATIII活性値（24％），抗原量（10.3mg/dl）は著明に低下していた

Fig. 1 Pedigree of the propositus' family

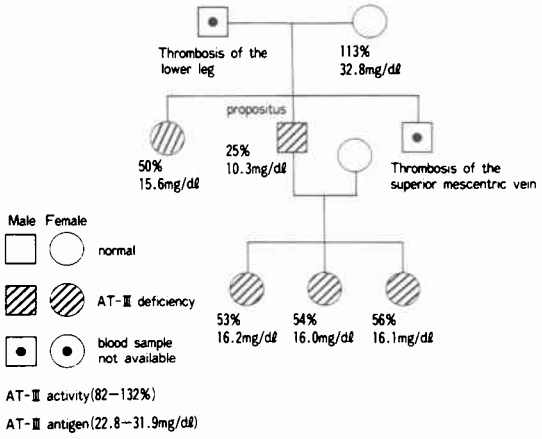


Fig. 2 Two dimensional crossed immunoelectrophoresis in absence and in presence of heparin.

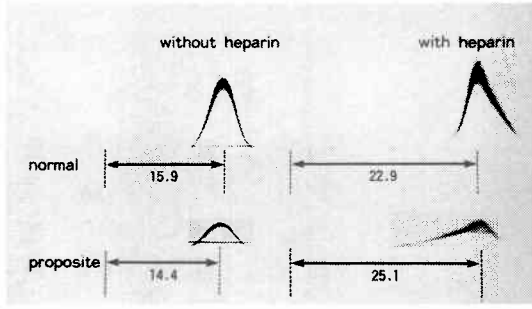
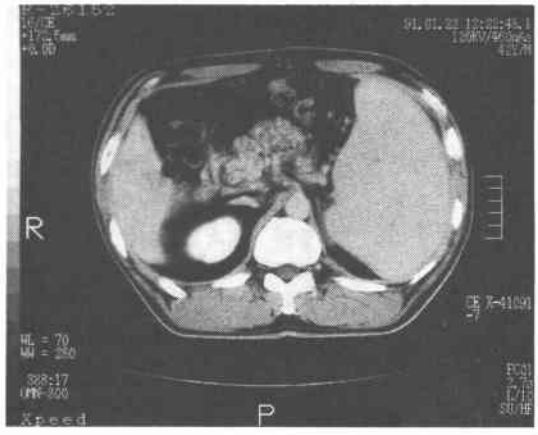


Fig. 3 Abdominal CT revealed cavenous transformation of portal vein and marked splenomegaly.



(**Table 3**). また，2次元交叉免疫電気泳動像ではヘパリン存在下ならびに非存在下においても患者血漿と正常プール血漿との間にはATIIIの易動度に差は認めなかった（**Fig. 2**）.

消化管内視鏡検査：食道静脈瘤（Li，F1，CW，RC（−））および噴門部静脈瘤（Lg，F2，CW，RC（+））を認めた.

腹部CT検査：門脈本幹は同定できず，肝門部には蜂窩織状の側副血行路が存在した．また，脾臓は著明に腫大していた（**Fig. 3**）.

腹部血管造影：門脈本幹，上腸間膜静脈は造影されず，求肝性のcavernous transformationを呈する側副血行路を認めた（**Fig. 4**）.

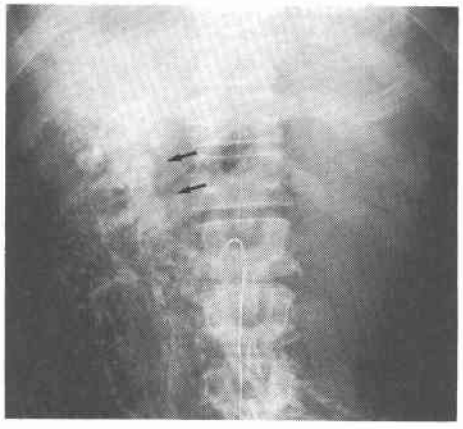
下肢静脈造影：右膝窩静脈に血栓によると思われる狭窄病変を認めた.

以上より，先天性ATIII欠乏症に起因する肝外門脈閉塞による門脈圧亢進症と診断した．手術前日に

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	3,700 /mm³	T.P	6.7 g/dl	Bleeding time	3 min.
RBC	340×10⁴ /mm³	Alb	4.3 g/dl	Coagulation time	8 min.
Hb	10.5 g/dl	ZTT	12.5 U	PT	65.5 %
Ht	30.6 %	TTT	14.0 U	a-PTT	36.1 sec.
Plt	6.4×10⁴ /mm³	GOT	23 mU/ml	Thrombo test	72.4 %
Na	141 mEq/l	GPT	31 U/ml	Hepaplastin test	62.7 %
K	4.4 mEq/l	ALP	85 U/ml	Fibrinogen	135.5 mg/dl
Cl	106 mEq/l	γ-GTP	16 U/ml	FDP	6.2 μg/ml
BUN	12.0 mg/dl	Ch-E	2.6 μMSH/ml	AT-III antigen	15.6 mg/dl
Cr	0.5 mg/dl	LDH	163 U/ml	AT-III activity	25 %
ICG R15	16.3 %	HCV-ab	(+)	ProteinC antigen	57 %
ICG Rmax	1.002	HCV-Ag	(−)	ProteinC activity	60 %
T. Bil	0.5 mg/dl	HBs-Ab	(+)	TAT	5.6 mcg/l

Fig. 4 Venous phase of selective superior mesentric arteriography revealed cavernous transformation of portal vein. (↓)



ATIII 濃縮製剤4,000単位を投与し，食道胃静脈瘤に対して2月12日開腹術を施行した．

手術所見：全身麻酔下，上腹部正中切開ならびに左横切開を加え開腹した．腸管の癒着が強く，静脈は著明に拡張蛇行し，易出血性であった．脾摘，血行郭清，胃上部切除ならびに幽門形成術を行った．術中の脾摘前後の門脈圧は37cmH_2O から19cmH_2O に低下した．術中出血量は6,000ml，輸血量は6,000ml であった．脾臓重量は1,340g であった．

術後経過：術後，AT-III 濃縮製剤6,000単位を3日間投与し，ATIII 活性を100%以上に維持し，以後5日間，漸次減量して投与した．ATIII 濃縮製剤の減量に伴いATIII 活性値も低下し，術後8日目以降ではATIII 活性値は術前と同様の30%にまで低下した．術後1日目よりの早期離床ならびに下肢弾性帯着用により血栓形成の防止に努めた．摘脾による血小板の著増も認めたので経口摂取開始時より塩酸チクロピジン，ワーファリンの投与により，プロトロンビン時間を50%以下に維持し，新たな血栓形成は認めずに経過した(**Fig. 5**)．また，超音波ドップラー法により測定した門脈前枝の血流量は術前0.15l/min，術後2日目では0.16l/min，術後46日目では0.08l/min であり，門脈血栓の進行は認められなかった (**Table 2**)．

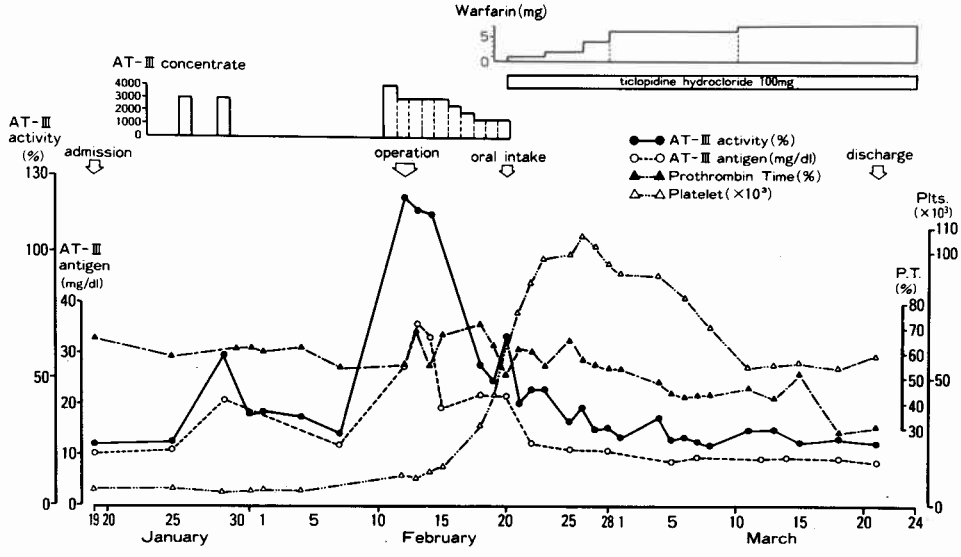
Table 2 Portal blood flow using doppler sonography

	Jan. 19	Feb. 14	Mar. 20
portal flow (anterior branch)	0.15 l/min	0.16 l/min	0.08 l/min
cardiac output	4.25 l/min	5.90 l/min	3.82 l/min

考　察

ATIII はセリン蛋白分解酵素の阻害作用を示し，血液凝固の制御機構に関与する抗凝固因子である．ATIII が低下すると凝固亢進状態となり，60～65%以下に低下すると血栓の生じる危険性が高いとされている[4)5)]．先天性 ATIII 欠乏症は1965年 Egeberg[6)]により初めて報告された常染色体優性遺伝疾患である．本邦

Fig. 5 Clinical course after admission.



では丸山ら[7]の報告以来，現在までに自験例を含め38家系が報告されている．また，ATIII抗原量は正常でATIII活性値の低下を認めるATIII異常症も4家系が報告されている[8)~11)]．自験例は血清ATIII抗原量，活性値ともに低値を示し，ATIII機能異常症との鑑別を目的に行った2次元免疫泳動法でもヘパリン非存在下ならびに存在下において正常プール血清との間にATIIIの易動度に差は認めなかった．さらに，家族歴では姉，娘3人にATIII抗原量，活性値の低下を認め，父親ならびに弟に血栓症の既往があったことから先天性ATIII欠乏症（Nagy分類のtype 1）[12]と診断した．

本症における血栓の発症率は約50%[13]と高率である．血栓が何らの誘因なしに発症しうるが，多くは分娩，妊娠，感染，手術などを契機に誘発される[14]．38家系の報告例でも外科手術10例，妊娠4例，外傷2例が誘因となり血栓症が誘発された．

術前よりATIII欠乏症の診断のもとに手術が施行され，周術期にATIIIの測定ならびに濃縮ATIII製剤が投与された症例は自験例を含め3例のみであった[15)16)]．七野ら[15]は術後2日目よりATIII濃縮製剤を1,500単位連日投与し，ATIII活性を52%から128%まで上昇させ全身麻酔下に上顎骨，頬骨弓整復術を行い，術中の血栓形成は見られなかった．しかし，術後ATIII濃縮製剤の投与を中止した第3病日には下肢静脈に血栓を認めたことから，術後1週間はATIII濃縮製剤を投与してATIII活性を80%以上に維持すべきだとしている．平沢ら[16]は乳癌の手術に際し，ATIII濃縮製剤の投与によりATIII活性を44.7%から57.1%に上昇させ腰椎麻酔下に乳腺切除ならびに腋窩リンパ節郭清を行い，術後25日目までATIII濃縮製剤を8,000単位投与し血栓症の発生をみなかったと報告している．以上より，本症を合併する患者の手術にはATIII濃縮製剤の投与は必須と思われる．

さらに，中川ら[17]はATIII濃縮製剤投与時の血中動態を検討し，先天性ATIII欠乏症における血栓症の発症予防ならびに治療時の濃縮ATIII製剤の投与法に関して，初回投与量をATIII活性値の100～120%になるように投与し，以後24時間ごとの間隔投与が最も適当としている．自験例では，術前のATIII活性値は28%と低値であり，術直前にATIII濃縮製剤を4,000単位投与し，ATIII活性値を122%まで上昇させ開腹術を施行した．術後3日間連日3,000単位のATIII濃縮製剤を投与し，ATIII活性を100%以上に維持し，以後4日間1,500単位まで減量した．脾摘による血小板の著増も認めたので術後8日目の経口開始とともにワーファリン，塩酸チクロピジンを投与し，臨床的に血栓症の発症もみず，門脈血流も維持された．

本症と診断されずに卵巣摘出術や鼠径ヘルニア根治術を施行し，周術期に抗凝固療法を行わなかったが，血栓症の発生を認めずに経過したとの報告例もある[16]．しかし，38家系の報告例のうち，10症例は術後の血栓症を契機に本症と診断されており，本症における外科的侵襲時にはATIII濃縮製剤を投与し，血栓形成の予防に重点を置いた周術期管理を行うべきである．

文　献

1) 櫻川信男：血栓症の病態生理，凝固線溶系．日臨 44：1034—1041，1986
2) 大野靖彦，三村　久，松田忠和ほか：広範な肝外門脈閉塞に食道胃静脈瘤を伴った先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1例．肝臓　26：249—253，1985
3) 村山英樹，若林邦夫，松田道生ほか：先天性低アンチトロンビンIII血症を伴う上腸間膜血栓症の2例．血と脈管　13：568—572，1982
4) 松田　保：血液の凝固機構とその異常，血液凝固阻止機序．医のあゆみ　133：839—842，1985
5) 松尾武文，松尾　理：血漿アンチトロンビンIIIの測定と臨床的意義．日医新報　3004：25—28，1981
6) Egeberg H：Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diathes Haemorrh 13：516—530，1965
7) 丸山征郎，福田るり子，風間睦美ほか：アンチトロンビン活性の低下を認めたホモシスチン尿症の1例．日血会誌　40：115—119，1977
8) 高橋　薫，桜川信男，堀江幸男ほか：Antithrombin III異常症の一家系．日血会誌　6：113—121，1981
9) 上山秀嗣，橋本洋一郎，佐々木康人ほか：進行性脳梗塞を呈した家族性アンチトロンビンIII（AT III）異常症．臨神経　12：1458，1988
10) Matsuo T, Ohki Y, Kondo S et al：Familial antithrombin III deficiency in a Japanease family. Thromb Res 16：815—831，1979
11) 高山鉄郎，進藤剛恒，名川弘一ほか：左房内血栓症の1手術例（AT III異常症の体外循環例）．日胸外会誌　32：367—372，1984
12) Nagy I, Iosonczy H, Temesi C et al：An analysis of clinical and laboratory data in patients with congenital antithrombin III (AT III) deficiency. Acta Med Sci Hungaricae 36：53—60，1979
13) 新名主宏一，大勝洋祐，丸山芳一ほか：内頸動脈閉塞症を合併した先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1例．臨神経　26：162—165，1986
14) 小林祥泰，日野英忠，平沢　康：上矢状静脈洞血栓

症を呈した先天性アンチトロンビンIII欠乏症の2家系．臨神経 20：901—909，1980
15) 七野 力，尾松芳輝：先天性 antithrombin III欠乏症の麻酔経験．麻酔 38：1638—1640，1989
16) 平沢 康，林 正俊，永岡 隆ほか：先天性 antithrombin III欠乏の3家系と欠乏者乳癌切除時における antithrombin III濃縮血装の使用経験．日血会誌 44：109—115，1978
17) 中川雅夫，辻 肇，松村弘人ほか：先天性アンチトロンビンIII(AT III)欠乏症に対するAT III濃縮製剤(B16.013)輸注時のAT III血中動態とその臨床的効果に対する検討．診断と新薬 9：2139—2146，1985

A Case of Congenital Antithrombin III Deficiency Asociated with Extrahepatic Portal Occlusion and Esophgo-Gastric Varices

Satoru Miyazaki, Kazuyasu Nakao, Masaaki Nakahara, Nobuhiro Fujita, Masayasu Hamaji, Katsuaki Maeda, Yasuroh Kishimoto, Nobuo Ogino, Jun-ichi Hasegawa, Akihiro Yoneda, Yohichi Kawahira, Hiromu Kazuo, Akira Maeda and Jun-ichi Nakamura
Department of Surgery, Osaka Police Hospital

A 41-year-old man was admitted because of hematemesis. He previously underwent enterectomy secondary to thrombosis of the superior mesenteric vein at the age of 25 years. His father had venous varices of the lower limbs and his brother was diagnosed as having superior mesenteric venous thrombosis. Antithrombin III (AT III) activity and antigen levels in the patient, his sister and his daughter were decreased. In the patient, endoscopy showed esophagogastric varices. Abdominal angiography revealed complete occlusion and cavernous transformation of the portal vein. From these findings, he was diagnosed as having portal hypertension secondary to congenital AT III deficiency. Splenectomy and cardial resection were performed without thrombotic complication. AT III concentrate was infused from the day before the operation through the 8th day after the operation to maintain AT III level at 100—120%. Warfarin potassium and ticlopilidine hydrochloride were given to prevent from thrombotic attacks. We reviewed 38 families with congenital AT III deficiency reported in Japan and discussed the perioperative management of AT III levels in patients with congenital AT III deficiency to prevent potential risk of thrombotic formation. Surgery was performed only in 3 cases diagnosed as congenital AT III deficiency.

Reprint requests: Satoru Miyazaki Department of Surgery, Osaka Police Hospital
10-31 Kitayamacho, Tennohjiku, Osaka, 543 JAPAN