

先天性 AT-III 欠乏症を伴う腸間膜静脈血栓症 術後腸閉塞症の1手術例

慶應義塾大学医学部一般消化器外科

石井 良幸 渡辺 昌彦 山本聖一郎 千葉 洋平
石原 雅巳 奈良井 慎 寺本 龍生 北島 政樹

先天性 AT-III 欠乏症を伴う広範な静脈血栓症が誘因となり腸閉塞をきたし、開腹手術および保存的治療により軽快した症例を経験したので報告する。症例は38歳の男性で、平成7年1月2日に他院にて急性腹痛の診断のもと開腹され、特発性腸間膜静脈血栓症による小腸壊死に対し空腸部分切除術が施行された。退院後、嘔吐が出現し、近医にて腸閉塞と診断され保存的に治療されていたが軽快せず、さらに門脈血栓症が認められたため、3月20日に当科に転院となった。精査にて先天性 AT-III 欠乏症と診断、また小腸に強度の狭窄を認めたため保存的治療を行いつつ、5月10日に腸閉塞解除術を施行したが血栓症の増悪なく、7月30日に軽快退院した。

本症例は先天性 AT-III 欠乏症が基盤にあり、腹部の広範な血栓症を伴っていたが、AT-III 製剤やヘパリン、ワーファリンの投与により術後血栓症を回避し救命しえた貴重な1例である。

Key words: congenital antithrombin III deficiency, venous thrombosis, ileus

緒言

先天性 AT-III 欠乏症は血栓症を契機として発見されることが多い。なかでも下肢深部静脈血栓症が最も多いが、上腸間膜静脈血栓症を契機とするものも少ない。本稿では他院にて特発性腸間膜静脈血栓症に対し小腸部分切除術が施行され、術後1か月目に広範な静脈血栓による虚血性変化が誘因となり腸閉塞をきたした1例を先天性 AT-III 欠乏症と診断し救命しえたので、その治療経過につき報告する。

症例

症例：38歳，男性

主訴：嘔吐

既往歴：13歳，虫垂炎にて虫垂切除術，17歳，内痔核根治術，26歳，肺炎にて1か月入院，36歳，肥満症にて体重コントロールのため1か月入院し20kg減量，37歳，過換気症候群にて10日間入院

家族歴：実父が大腸癌にて根治手術を施行，明らかな静脈血栓症の家族歴はない。

現病歴：平成7年1月2日，カナダに旅行中，腹痛出現し近医を受診，急性腹痛と診断され緊急開腹手術

を施行された。手術診断は特発性腸間膜静脈血栓症による小腸壊死で、空腸部分切除（トライツ靱帯より10cmから60cmの50cmを切除）、空腸空腸側々吻合術が施行された。当該病院の報告書には、切除標本の中心部は虚血性および出血性壊死を呈し、粘膜面は潰瘍形成を認めず、病理組織学的に末梢の腸間膜静脈内に2次的血栓を認めたが、動脈にはアテローム変性や血管炎の所見は認めなかったと示されていた。

術後は順調に経過し、平成7年1月16日に退院し、平成7年1月30日に帰国した。

帰国後、頻回に嘔吐が出現するため、平成7年2月13日に近医を受診したところ腸閉塞と診断され入院となった。保存的治療が行われたが軽快せず、また、精査にて門脈血栓症、大動脈弁閉鎖不全症を指摘されたため、平成7年3月20日に当科を紹介され入院となった。

入院時現症：身長178cm，体重54kg，体温36.8°C，血圧90/60mmHg，脈拍72回/分・整，眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。胸部身体所見として、Levine第1度の拡張期逆流性雑音を聴取した。腹部は軽度膨満し臍下部に圧痛を認めたが、筋性防御は認めず、腸雑音は軽度亢進していた。また、中腹部正中と右下腹部に手術痕を認めた。

<1997年9月9日受理>別刷請求先：石井 良幸
〒160 新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部一般消化器外科

Table 1 Laboratory data

A : On admission	
Complete blood count	
WBC	5,000 /mm ³
RBC	402 × 10 ⁴ /mm ³
Hb	11.0 g/dl
Ht	32.8 %
PLT	5.3 × 10 ⁴ /mm ³
Blood chemistry	
TP	6.0 g/dl
Alb	3.2 g/dl
T. Bil	1.2 mg/dl
D. Bil	0.7 mg/dl
GOT	74 IU/l
GPT	156 IU/l
LDH	196 IU/l
γ-GTP	64 IU/l
AMY	62 IU/l
CRN	0.7 mg/dl
BUN	5.2 mg/dl
Na	141.3 mEq/l
K	4.2 mEq/l
Cl	104 mEq/l
Ca	8.9 mg/dl
Coagulation study	
PT	53 %
APTT	48.8 sec
Fibrinogen	166 mg/dl
FDP	525 ng/dl
AT-III activity	39 %
SFMC	(+)
TAT	12.4 μg/l
D-Ddimer	8.2 μg/ml
PIC	5.0 μg/ml
B : On 38th day after admission	
Complete blood count	
WBC	2,700 /mm ³
RBC	334 × 10 ⁴ /mm ³
Hb	9.0 g/dl
Ht	27.0 %
PLT	7.6 × 10 ⁴ /mm ³
Coagulation study	
PT	58 %
APTT	44.7 sec
Fibrinogen	306 mg/dl
FDP	48 ng/dl
AT-III activity	31 %
AT-III antigen	11.4 mg/dl
TAT	1.1 μg/l
D-Ddimer	1.1 μg/ml
PIC	1.0 μg/ml
Protein C	96 %
Protein S	9.3 μg/ml
PLNG	69 mg/dl
α2PI	90 %

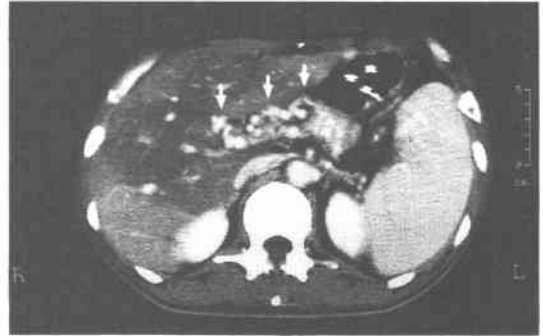
入院時検査成績：血液一般検査ではヘモグロビンが11.0g/dlと軽度の貧血を認め、血小板が5.3万/mm³と低値を示した。生化学的検査では血清総蛋白が6.0g/dlと低値を示し、また、GOT 74IU/l、GPT 156IU/lと肝機能の低下を認めた。血液凝固検査では、PT 53%、APTT 48.8秒と凝固時間の軽度延長を認め、ヘパリン加AT-III活性値は39%と低値であり、FDP、TAT、D-dimerなど血栓のマーカーが高値を示した (Table 1A)。

腹部単純X線検査：右側腹部にわずかに小腸ガスを認めたが、鏡面像は認めなかった。

腹部超音波ドップラー検査：門脈本幹は完全に閉塞し本来の構造はなく、側副血行路の形成のみが認められた。また、脾静脈は同定できたが、上腸間膜静脈は同定できなかった。

腹部造影CT検査：門脈本幹、上腸間膜静脈は造影されず、脾腫を認め、肝門部に側副血行路が認められ

Fig. 1 Abdominal CT scan revealed an obstruction of the main portal vein with collateral cir-curation around the hepatic hilum (arrows). Heterogeneity of the liver and splenomegaly were showed at dynamic phase.



た。また、肝内のdensityは不均一であり、門脈閉塞による肝内血流の不均一などの存在が疑われた (Fig. 1)。

血管造影検査：上腸間膜動脈造影では、静脈相で上腸間膜静脈本幹から門脈本幹、肝内門脈の後枝は造影されず、造影剤消失の軽度遅延を認め、肝門部には側副血行路が認められた。また、下腸間膜動脈造影では、静脈相で下腸間膜静脈は造影されず、下行結腸の辺縁静脈が著明に拡張しており、さらに腸間膜に側副血行路の発達を認めた (Fig. 2)。

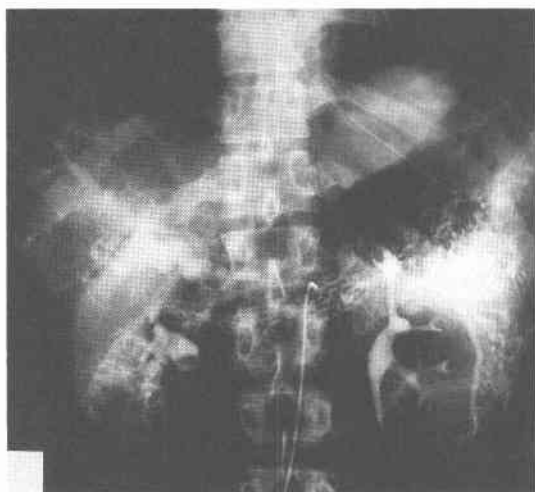
腸閉塞に対しては、イレウスチューブを挿入し保存的治療を開始したが、チューブはトライツ靱帯より約90cmの位置から肛門側へは進まなかった。小腸造影検査で前回手術時の吻合部より肛門側に2か所の狭窄部を認め、第2狭窄部は完全閉塞していた (Fig. 3)。

また、血液学的検査では入院時高値を示していたFDP、TAT、D-dimerなど血栓のマーカーが、入院後1か月目には正常範囲内へ推移したにもかかわらず、ヘパリン加AT-III活性値は41%、AT-III抗原量は11.4mg/dlと低値であった。また、protein C、protein S、plasminogen、α₂ plasmin inhibitorなどの凝固因子は正常範囲内であった (Table 1B)。

以上より、AT-III欠乏症を伴う門脈・上腸間膜静脈・下腸間膜静脈血栓症、腸閉塞症と診断した。

小腸造影にて空腸の強度な狭窄を認めたため保存的治療は限界と判断した。開腹手術に際し、側副血行路の損傷による小腸壊死や肝不全、またAT-III欠乏による肺塞栓やその他血栓症が危惧された。そこで術前

Fig. 2 Superior mesenteric arteriogram revealed an obstruction of the main portal vein and the posterior branch with collateral circulation around the hepatic hilum at portal phase.

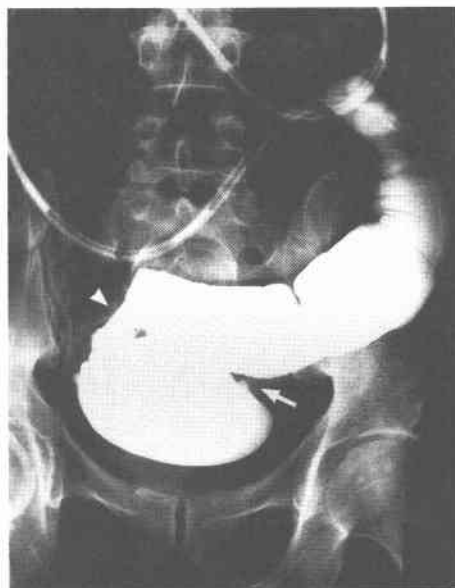


2日目より AT-III 製剤1,500U/日を静脈内投与し血漿 AT-III 活性を80%以上, さらに輸血により血小板を $10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上とし, 平成7年5月10日に腸閉塞解除を目的とし開腹した.

手術所見: 腹腔内は強度に癒着し微細な側副血行路の発達を認めた. トライツ靭帯より肛門側約90cmの空腸は著明に拡張し, トライツ靭帯より肛門側約20cmの位置に前回手術の吻合部があり, 肛門側約40cmと約90cmの位置に器質的狭窄を認めた. 第2狭窄部は完全閉塞しており, それより肛門側の小腸は軽度に萎縮し狭窄は認めなかった. 術式は2か所の狭窄部に対し狭窄形成術を施行し, さらに拡張腸管の機能障害を考慮して狭窄部を挟みトライツ靭帯より肛門側約15cmと約100cmの位置に空腸空腸側々吻合バイパス術を追加した.

術後経過: AT-III 欠乏症に対しては, 術前と同様に血漿 AT-III 活性が正常値を保つように AT-III 製剤1,500U~3,000U/日を静脈内投与し, さらにヘパリンを $1.5 \times 10^4 \text{IU/日}$ (連日7日間), 静脈内持続投与した. AT-III 製剤は, ワーファリンの経口投与を開始しトロロンボテストが20%~30%に安定した第27病日まで投与した. 術後, 感染性心内膜炎および脳膿瘍を併発したが末梢静脈の血栓症は誘発されることはなく, 合併症が保存的治療で軽快した平成7年7月30日に退院となった.

Fig. 3 Enterography revealed two points of stenosis of the small intestine (arrow and arrow head). The arrow shows a complete obstruction of the small intestine.



退院後は, ワーファリンを3mg/日, 内服投与しトロロンボテストを20%~30%に維持しており, 平成9年3月現在, 血栓症の再発を認めていない (Fig. 4).

考 察

AT-III はセリンプロテアーゼ・インヒビターの1つで, 主に凝固因子のトロロンビン, 第IXa, 第Xa因子を不活化する血漿因子である. この AT-III が先天的に欠乏あるいは欠損する先天性 AT-III 欠乏症は常染色体優性遺伝であり, AT-III 活性, 抗原量とともに健康人のおよそ50%に減少し, 患者の65%において静脈血栓症の既往が認められる^{1)~3)}. 血栓症は外傷, 手術, 妊娠, 経口避妊薬の内服などを契機として発症する頻度が高く, 下肢深部静脈における発症が最も多いが, 上腸間膜静脈や脳矢状静脈洞などにもまれに発症する⁴⁾. 本疾患は主に, 1) 血栓症の既往歴, 家族歴, 2) 患者および家族の AT-III 活性, 抗原量の低値から診断されるが, 近年では AT-III 遺伝子の解析による確定診断が可能となった. また, 発症機序も遺伝子レベルで明らかにされつつあり, この遺伝子レベルの見解を踏まえた新たな分類が提唱されている⁴⁾⁵⁾ (Table 2).

本症例は, 腸間膜静脈血栓症に伴う腸管壊死にて腸

Fig. 4 Changes of antithrombin III activity.

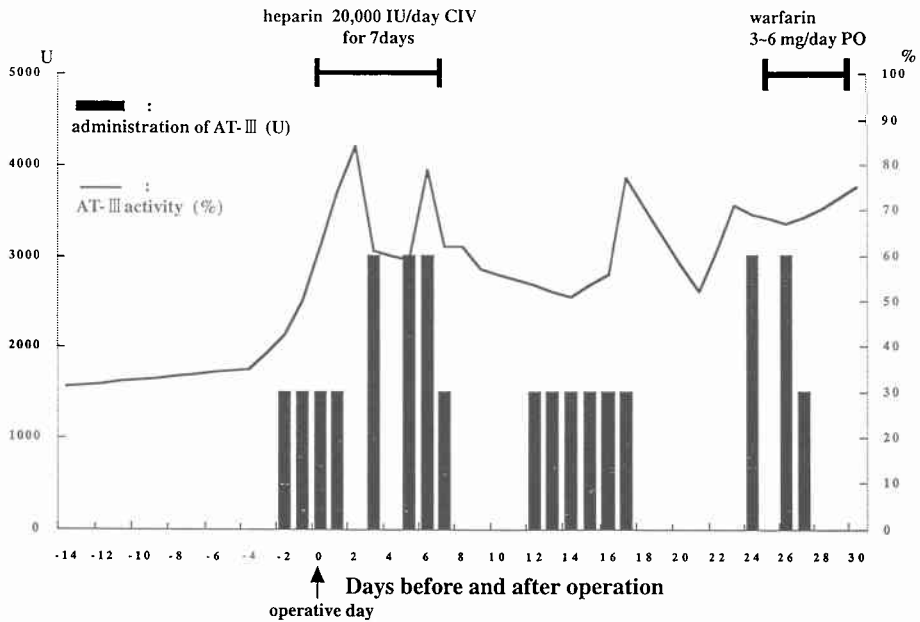


Table 2 Classification of antithrombin III deficiency

Type I : Low functional and immunological antithrombin III (Classical deficiency)
Type II : Presence of variant antithrombin III
RS ; effect on reactive site
HBS ; effect on heparin binding site
PE ; pleiotropic effect

Lane, 1993.

切除が施行された以外は静脈血栓症の既往はなく、また家族歴も認めなかった。家族歴の精査を行ったところ、症例の長男のヘパリン加 AT-III 活性が52%に低下しており、AT-III の欠乏は先天性と考えられた。また、ヘパリン加 AT-III 活性41%、抗原量11.4mg/dl であることから、Lane⁵⁾の分類による Type I と考えられる。また、本症例は先天性 AT-III 欠乏症による腸間膜静脈血栓症の再発例と考えられるが、腸閉塞によって発見されたまれな症例であり、腸閉塞へ至った病態については以下の過程が考えられる。初回の腸間膜静脈血栓症の手術時には上腸間膜静脈本幹の血栓症は認めなかった。したがって、末梢の腸間膜静脈に形成された血栓が徐々に中枢側へ波及し、上腸間膜静脈・門脈血栓症を引き起こしたと考えられる。その後、慢性的に小腸周囲の静脈に血液が鬱滞し一部が虚血状態

に陥った結果、腸管壁の器質の変化による狭窄を惹起し腸閉塞をきたしたと推察される。

AT-III 欠乏症による血栓症の治療は、従来、急性期には線溶療法としてウロキナーゼが、抗凝固療法としてヘパリンが投与されたが、ヘパリンの単独投与では AT-III の消費が促進され血漿 AT-III 濃度の低下を助長するため、本疾患の病態から考えて適切なものではない⁶⁾⁷⁾。近年、急性期は AT-III 製剤の補充は必須なものとなっており、慢性期にはワーファリンが投与される。ワーファリンは AT-III の抗原量を高める作用を持ち、その結果、AT-III の活性が上昇するため有効と考えられている^{8)~10)}。AT-III 欠乏症による血栓症は、その病態から AT-III 製剤を投与することで予防することが可能であるが、AT-III 製剤は高価で患者の負担が大きいため、半減期が約2日間と短いことなどから、血栓症の急性期や手術時の血栓予防、ワーファリンの使用が困難な場合に限って投与することが妥当である。

本症例に対する初期治療として、AT-III 欠乏症に起因する門脈・上腸間膜静脈・下腸間膜静脈血栓症に対し線溶療法を施行するか否かが問題となった。超音波ドップラーおよび血管造影検査では、門脈・上腸間膜静脈・下腸間膜静脈本幹は閉塞していたものの、静脈相での造影剤の消失遅延は軽度であり、末梢静脈はす

でに開存し側副血行路も十分に発達していたことから、血栓症の慢性期と判断し、副作用の強い線溶療法は施行しなかった。また、手術に際しては専門医の協力のもと、前述したように術前よりAT-III製剤を投与し、さらに血小板輸血により凝固能の正常化を企った。なお血小板の低値は門脈閉塞による脾機能亢進が原因と考えられた。

術後は、血栓症の再発の危険性が高いため、ヘパリンによる抗凝固療法に加え、血漿AT-III活性が正常域に近づくようにAT-III製剤を投与した。症状が安定し経口摂取が可能となった時点でワーファリンの投与を開始したが、トロンボテストが20%~30%に安定するまではAT-III製剤の投与を継続した。また、術後の血栓症検索としては腹部超音波ドップラーおよびCT検査を施行し血栓症の進行がないことを確認したが、血栓症は身体の至るところに起こる可能性があり、十分な検索が必要と思われた。

現在、ワーファリンの経口投与のみで血栓症の再発は認めておらず、慢性期におけるワーファリンの有効性が示唆されるが、今後も厳重な経過観察が必要であろう。

文 献

- 1) 前田晃央, 金岡 保, 応儀成二ほか: 先天性アンチトロンビンIII欠損症の3家系4症例. 脈管学 5: 139-143, 1994
- 2) 新谷憲治, 櫻川信男: アンチトロンビンIII欠損症分子異常症. 現代医療 24: 48-52, 1992
- 3) 小林紀夫, 前川 正: 凝固のしくみ-凝固抑制物質とその臨床-. 診断と治療 72: 339-341, 1984
- 4) 辻 肇, 増田治史, 中川 克ほか: 先天性アンチトロンビンIII欠損症の一例. 日常診療と血液 5: 374-377, 1995
- 5) Lane DA, Olds RJ, Boisclair M et al: Antithrombin III Mutation Database: First Update. Thromb Haemost 70: 361-369, 1993
- 6) 村山英樹, 松峯敬夫, 高見 実ほか: 先天性アンチトロンビンIII血症を伴う上腸間膜静脈血栓症の一例. 日臨外医学会誌 42: 812-817, 1981
- 7) 久住静代, 高田 昇, 小林 誠ほか: 先天性抗トロンビンIII(AT III)欠乏症-プロテアーゼ・インヒビターの病態と補充療法の現況について-. 広島医 36: 971-977, 1983
- 8) 矢野康生, 山下芳典, 花岡奉憲ほか: アンチトロンビンIII(AT III)欠乏症に伴う上腸間膜静脈血栓症の一例. 消外 17: 1777-1781, 1994
- 9) Schulman S, Tengborn L: Treatment of venous thrombolism in patients with congenital deficiency of antithrombin III. Thromb Haemost 68: 634-636, 1992
- 10) 山崎芳生, 稲守重治, 世古口務ほか: 上腸間膜静脈血栓症の4手術例. 日消外会誌 20: 2643-2646, 1987

A Case of Ileus with Congenital Antithrombin III Deficiency after Surgery for Mesenteric Venous Thrombosis

Yoshiyuki Ishii, Masahiko Watanabe, Seiichirou Yamamoto, Youhei Chiba,
Masami Ishihara, Shin Narai, Tatsuo Teramoto and Masaki Kitajima
Department of Surgery, Keio University School of Medicine

We report a case of ileus due to extended venous thrombosis in a patient with congenital antithrombin III deficiency who was treated by open surgery and medication. On January 2, 1995, a 38-year-old man was diagnosed at another hospital as having an acute abdomen. A partial resection of the jejunum was performed because of necrosis of the small intestine due to idiopathic mesenteric venous thrombosis. After his discharge, the patient was readmitted to a closer hospital with the complaint of vomiting and was diagnosed as having ileus. He was transferred to our hospital on March 20, 1995, after conservative therapy for ileus was ineffective and a thrombus of the portal vein was detected. Through our examinations, congenital antithrombin III deficiency was diagnosed and a mechanical stenosis of the small intestine was detected. Surgical treatment for ileus was performed on May 10, 1995. Venous thrombosis was not induced during this postoperative course. This case of congenital antithrombin III deficiency is significant in that venous thrombosis was not induced during the postoperative course, despite the administration of antithrombin III, heparin and warfarin.

Reprint requests: Yoshiyuki Ishii Department of Surgery, Keio University School of Medicine
35, Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160 JAPAN