

## プロテイン S 欠乏症による上腸間膜静脈血栓症の 1 例

更生病院外科

杉浦 禎一 新實 紀二 横井 俊平  
神谷 里明 鈴木 正彦 青野 景也

症例は32歳の男性，日系ブラジル人。主訴は左側腹部痛。腹部所見で筋性防御，CTで小腸の限局性の肥厚を認め開腹術を施行した。手術所見では約30cmの範囲の回腸壁の発赤と，同部位の回腸静脈および上腸間膜静脈内の血栓を認め，回腸部分切除を行った。術後3日目に再び腹痛を訴え，CTでも小腸の広範囲な浮腫，腹水を認めたため再開腹し広範囲小腸切除を施行した。再手術後はヘパリン，ウロキナーゼの持続点滴とワーファリンの内服により軽快退院した。患者には特に既往歴はなかったが，家族歴として父と兄が上腸間膜静脈血栓症を発症していた。また，凝固機能異常としてプロテイン S が低値を示した。

本症例は悪性腫瘍，感染症，薬剤服用その他血栓症の誘因となるものではなく，プロテイン S 欠乏症による凝固異常症が原因と考えられた。

**Key words:** protein S deficiency, mesenteric venous thrombosis

### はじめに

プロテイン S 欠乏症は常染色体優性遺伝病で静脈系の血栓症を契機に発見されることが多い<sup>1)~3)</sup>。今回，我々は家族性のプロテイン S 欠乏症による上腸間膜静脈血栓症の 1 例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：32歳，男性，日系ブラジル人

主訴：左側腹部痛

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1997年7月7日左側腹部痛で来院。触診にて筋性防御を，CTで小腸壁の肥厚を認めたため急性腹膜炎の診断で開腹術を施行した。

手術所見（1回目）：Treitz 靱帯から400cmの回腸漿膜が約30cmの範囲で発赤し，同部位の回腸静脈および上腸間膜静脈に血栓を認めた。CTを見直すと上腸間膜静脈内に血栓を認め上腸間膜静脈血栓症と診断した（Fig. 1）。手術は回腸を40cm切除した。

術後経過（1回目）：術後の抗凝固療法は行わなかった。7月10日（第3病日）より再び腹痛が増強し筋性防御を認め，CTでは小腸壁の肥厚と腹水を認めたため上腸間膜静脈血栓症の増悪と診断し再手術を施行し

た（Fig. 2）。

手術所見（2回目）：Treitz 靱帯から230cmの回腸は約90cm黒色に変色，壊死しその口側80cm，肛門側130cmまでの漿膜は発赤していた。術中造影では上腸間膜静脈は造影されなかった。手術は小腸を310cm切除した。

病理組織所見：小腸壁全層に出血を認めた。粘膜下層から腸間膜内の静脈は著しく拡張し，内腔には血栓を認めた（Fig. 3）。

術後経過（2回目）：術直後よりヘパリン1万単位/日，ウロキナーゼ6万単位/日の持続静脈内投与を行い

**Fig. 1** Enhanced CT findings  
Thrombus was seen in the superior mesenteric vein.

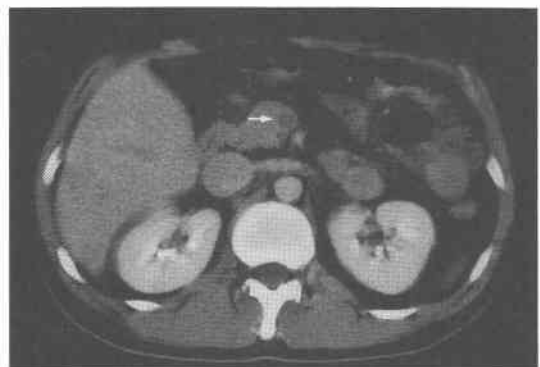


Fig. 2 clinical course

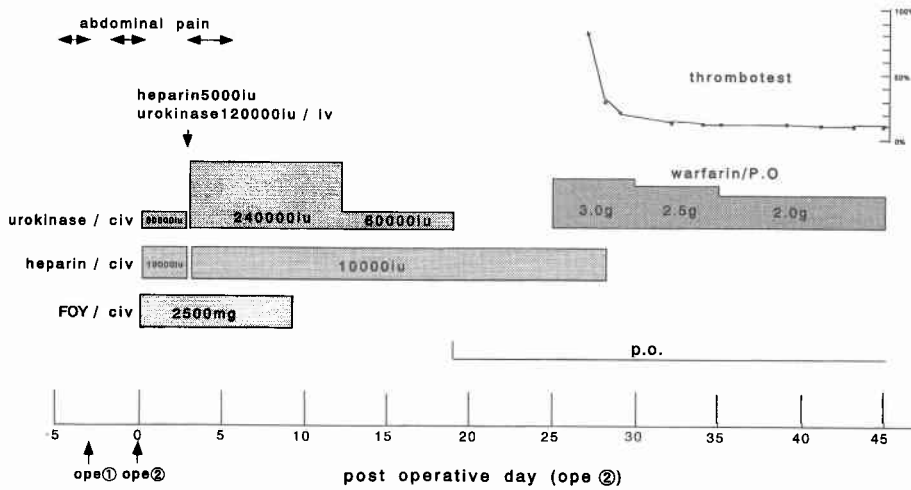
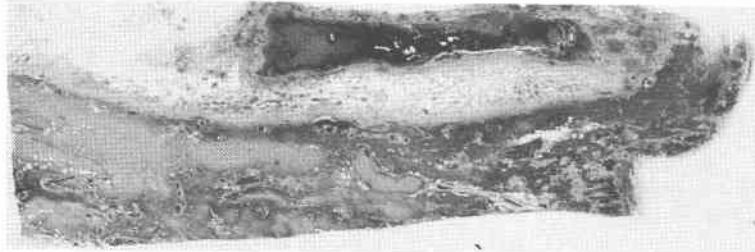


Fig. 3 Microscopic findings

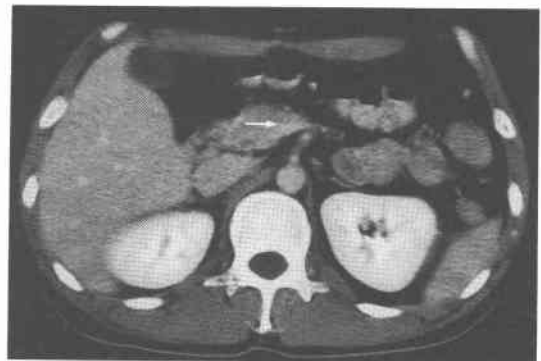
Numerous hemorrhage was seen in the intestinal wall. Veins were considerably dilated and filled with thrombi.



経過は良好であったが、第3病日に抗凝固剤の投与を中止したところ、患者は中止4時間後より再び強い腹痛を訴え、またCTでも拡張した腸管と腹水を認めたため上腸間膜静脈血栓症の再増悪と診断した。しかし、前2回の手術で小腸を大量に切除していることから手術は行わず抗凝固療法で経過を見ることとし、ヘパリン5千単位、ウロキナーゼ12万単位を静脈内投与し、ヘパリン1万単位/日、ウロキナーゼ24万単位/日の持続静脈内投与を開始した。その後、腹痛は徐々に軽快し、またCT上も腸管の拡張は軽減した。第19病日から経口摂取が可能となり、抗凝固療法をワーファリンの経口投与に変更した。ワーファリンの投与量はトロンボテストで10%を目標に調節した。術後第48病日に退院した。術後6か月の現在、自覚症状はなく腹部にも異常所見は認めないが、術後3か月のCTでは上腸間膜静脈内に器質化された血栓を認めた (Fig. 4)。

患者は1回目の手術直後の凝固機能検査で総プロテ

Fig. 4 Enhanced CT findings  
Superior mesenteric vein was not enhanced.



インS抗原量が44%、活性値が10%以下と低値であった (Fig. 5)。また、家族歴で父と兄の2人に上腸間膜静脈血栓症の既往があった。そこで、患者の兄弟、子

供のプロテイン S 抗原量と活性値を測定したところ 8 人中 6 人が低値を示した (Fig. 6).

以上より、本症例は家族性のプロテイン S 欠乏症による上腸間膜静脈血栓症と診断した。

**考 察**

プロテイン S (以下、P.S と略記) とはビタミン K 依存性糖蛋白質で活性化プロテイン C の補助因子 (APC cofactor) として機能するほかにトロンビン生成反応や第10因子活性化反応を直接的に阻害することにより抗凝固反応を呈する<sup>1)</sup>。P.S 欠乏症は常染色体優性遺伝病で Type I : 血漿総 P.S 抗原値低下例, Type II : 総 P.S 抗原値や遊離 P.S 抗原値は正常から軽度低下だが APC cofactor 活性が低下, Type III : 総 P.S 抗原値は

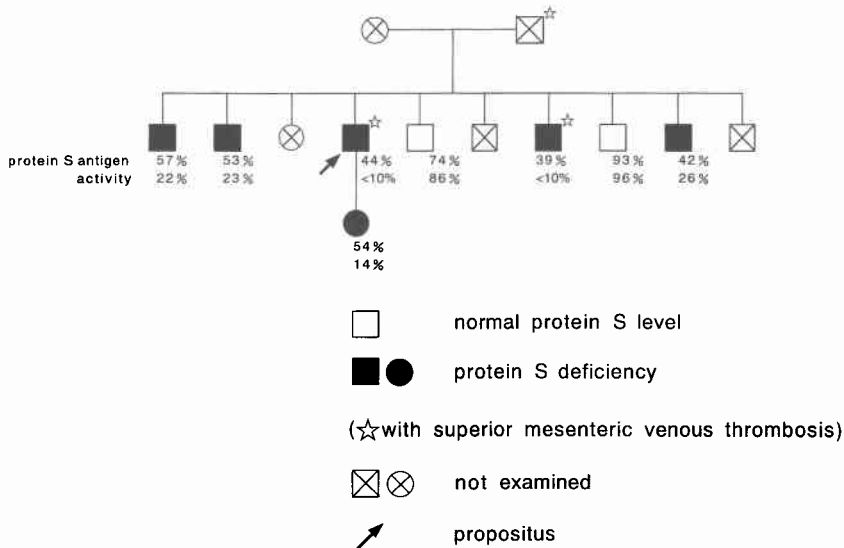
正常から軽度低下だが遊離 P.S 抗原値が著明に低下, に分類される<sup>1)</sup>。本症例では総 P.S 抗原値は軽度低下, 活性値は著明に低下していた。しかし遊離 P.S 抗原値を測定していないために Type II, III のいずれかであるが詳細は不明である。一般には Type III が最も高頻度と言われている<sup>1)</sup>。

P.S 欠乏症者の一般の頻度は明らかではないが40歳以下で発症した静脈血栓症患者における頻度は約8%と言われている<sup>2)</sup>。Engesser ら<sup>3)</sup>によると71人のP.S欠乏症者において39人(55%)に血栓症を認め、すべて静脈系の血栓症であった。発症部位は深部静脈血栓症29人(血栓症発症者に対する割合は74%)、表在静脈血栓症28人(72%)、肺塞栓症15人(38%)が主なものであり、上腸間膜静脈血栓症は2人(2.8%)のみであったと報告している。本邦においても自験例を含めて2例のみであった<sup>4)</sup>。血栓症発症の予測は凝固機能検査値などからでは困難である。一般に P.S 活性値が低値である程、血栓症を発症しやすい<sup>5)</sup>。我々の症例でも患者は活性値が10%以下と低値であり上腸間膜静脈血栓症の既往のある兄も10%以下であった。しかし、この兄は現在は抗凝固療法などの治療は受けていないが再発は認めていない。これより P.S 活性値が低値であることは血栓症を発症しやすい状態とも言えるが、これがすぐに血栓症の発症に結びつくわけではない。このような状態の患者に何らかの誘因が関与することによって血栓症が発症するのであろう。ただし、本症

**Fig. 5** Coagulation studies

protein S	antigen	44% (65~135%)
	activity	<10% (55~140%)
protein C	antigen	67% (65~135%)
	activity	55% (55~140%)
anti-cardiolipin antibody		
	IgG	6.4G.PLU (<6.7)
	IgM	2.1M.PLU (<11.0)
fibrinogen		453 mg/dl
APTT		70.2%
PT		134.8%
plasminogen		88.8%
antithrombin III		108%
anti-nucleic antigen		(-)

**Fig. 6** pedigree of propositus' family



例では感染、悪性腫瘍、外傷、薬物服用、四肢の固定などの誘因を認めなかった。

本症の治療法は通常の上腸間膜静脈血栓症と同様である<sup>67)</sup>。腹膜刺激症状の所見を認めれば開腹術を行い、所見を認めない場合または所見が軽度の場合、抗凝固剤（ヘパリン）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ）を用いた保存的治療を優先する。開腹術を行った場合、明らかな壊死部分には腸切除術が施行される。一方、腸管の壊死が不明確な場合は、まず腸切除は行わず second look operation を行い12～18時間後に再開腹をして腸管の viability を確認することが望ましい。これは腸管の大量切除による短腸症候群を避けることにもつながる。術後にも抗凝固療法、血栓溶解療法は必要であるが出血に注意する必要がある。再発予防はワーファリンの経口投与が中心となる。P.S 欠乏症の場合、血栓症の再発率が77%と高いためにワーファリンの投与量はトロンボテストで5～10%と通常より厳格なコントロールが生産必要とされる<sup>68)</sup>。

今回、我々は初回手術時に血栓除去と、術後の抗凝固療法を行わなかった。その理由は以前、乳癌の再発に対する Medroxy Progesterone Acetate (以下、MPA と略記) の内服治療中に発症した上腸間腸静脈血栓症に対し、今回と同様の手術と MPA の内服中止のみで経過観察をしたところ、3か月後には血栓が自然消失した症例を経験したからである。しかし、これは血栓症の原因の1つであると考えられる MPA の内服を中止したからと思われる。本症例では血栓症の原

因である P.S 欠乏の状態は変わらないため前述した治療が必要であり、また有効であると考えられる。一般に、上腸間膜静脈血栓症の多くは原因不明で、原因がある場合も術直後に判明することは少ないので術後の抗凝固療法は行った方が賢明である。

#### 文 献

- 1) 鈴木宏治, 種田 寛: プロテイン C, プロテイン S 欠乏症. 血栓と循環 4: 35-41, 1996
- 2) 青木延雄: 教育講演. 内科学の進歩, 血液凝固の遺伝的異常と血栓症. 日内会誌 76: 1515-1519, 1987
- 3) Engesser L, Broekmans AW, Briet E: Hereditary protein S deficiency: Clinical manifestations. Ann Intern Med 106: 677-682, 1987
- 4) 藤井 徹, 松井敏樹, 神谷吉宣ほか: プロテイン S 欠損症による上腸間膜静脈血栓症の一例. 総合臨床 39: 1957-1960, 1990
- 5) Kamiya T, Sugihara T, Ogata K: Inherited deficiency of protein S in a Japanese family with recurrent venous thrombosis: A study of three generations. Blood 67: 406-410, 1986
- 6) 稲田 洋: 腸間膜静脈血栓症. 治療方針・治療・予後. 今脇節朗, 岩井武尚, 内田登三ほか編. 静脈およびリンパ管疾患と外科. 日本アクセル・シュプリンガー出版, 東京, 1997, p153-155
- 7) 重松 宏, 武藤徹一郎: 腸間膜静脈血栓症. 臨外 49: 709-716, 1994
- 8) Michiels JJ, Stibbe J, Bertina R: Effectiveness of long term oral anticoagulation treatment in preventing venous thrombosis in hereditary protein S deficiency. Br Med J 295: 641-643, 1987

### A Case of Superior Mesenteric Venous Thrombosis Caused by Protein S Deficiency

Teiichi Sugiura, Noriji Niinomi, Syunpei Yokoi, Satoaki Kamiya,  
Masahiko Suzuki and Keiya Aono  
Department of Surgery, Kosei Hospital

A 32-year-old man was referred to our hospital because of left abdominal pain. Under the diagnosis of acute peritonitis by palpation and CT findings, emergency laparotomy was performed. Operative findings revealed superior mesenteric venous thrombosis with local eruption in the ileum. The ileal lesion was resected with end to end anastomosis. Three days after the operation, he complained of severe abdominal pain and CT showed edema of the small intestine and ascites. A reoperation revealed recurrence of the thrombosis, and the same procedure as the first operation was performed. Immediately after the operation, anti-coagulation therapy was in. He had no particular past history, but his father and brother had suffered from superior mesenteric venous thrombosis. Coagulation study showed lower levels of protein S antigen and activity. This is thought to be a case of superior mesenteric venous thrombosis due to protein S deficiency.

**Reprint requests:** Teiichi Sugiura Department of Surgery, Kosei Hospital  
12-38 Miyukihonmachi, Anjo, 444-0032 JAPAN