

症例報告

## プロテイン S 欠損症に起因すると考えられた 上腸間膜静脈血栓症による空腸壊死の 1 例

信州大学消化器外科<sup>1)</sup>, 同 救急集中治療部<sup>2)</sup>, 同 中央検査部<sup>3)</sup>, 同 血液内科<sup>4)</sup>, 丸の内病院消化器科<sup>5)</sup>

芳澤 淳一<sup>1)</sup> 小出 直彦<sup>1)2)</sup> 斉藤 拓康<sup>1)</sup>  
古澤 徳彦<sup>1)2)</sup> 小林 聡<sup>1)</sup> 持塚 章芳<sup>3)</sup>  
石田 文宏<sup>4)</sup> 中村 直<sup>5)</sup> 宮川 眞一<sup>1)</sup>

上腸間膜静脈血栓症による空腸壊死を認め、先天性プロテイン S 欠損症による凝固異常が原因と考えられた 1 例を報告する。症例は 53 歳の男性で、下腹部痛を主訴に近医を受診した。発熱と腹部膨隆、下腹部に圧痛、反跳痛を認めた。腹部単純 X 線像では著明に拡張した小腸ガス像、腹部 CT では門脈・上腸間膜静脈の閉塞像、腹水の貯留、小腸の拡張と壁肥厚を認め、緊急手術を施行した。手術ではトライツ靭帯より 70cm の空腸より約 120cm にわたり暗赤色に変化した空腸を認め、空腸静脈の一部は血栓により閉塞していた。うっ血性の小腸壊死と考え、病変部を含めた小腸切除、小腸側々吻合、腸瘻造設術を施行した。術後はヘパリン、ワルファリンによる抗凝固療法を行い退院した。術後の血液検査で遊離プロテイン S 抗原量の低下を認め、父、兄、長男でもプロテイン S 活性値、遊離抗原量の低下を認め、先天性プロテイン S 欠損症による凝固異常が本疾患の原因と考えられた。

### はじめに

上腸間膜静脈血栓症 (superior mesenteric vein thrombosis; 以下, SMVT) は比較的まれな疾患であるが、腸管のうっ血性循環障害、さらに腸管壊死を引き起こし重症化、致命的となりうる疾患である<sup>1)</sup>。症状は非特異的で、原因不明の腹痛やイレウス症状、急性腹症を呈することが多く、大量の小腸切除を余儀なくされることも多い。近年、プロテイン S (以下, PS), プロテイン C (以下, PC), アンチトロンビン III などの抗凝固蛋白質が同定され、先天的な抗凝固蛋白の欠損症が SMVT を引き起こすことが報告されるようになってきている<sup>2)</sup>。

今回, SMVT による空腸壊死を認め、先天性 PS 欠損症がその原因と考えられた 1 例を経験したので報告する。

Table 1 Blood examination

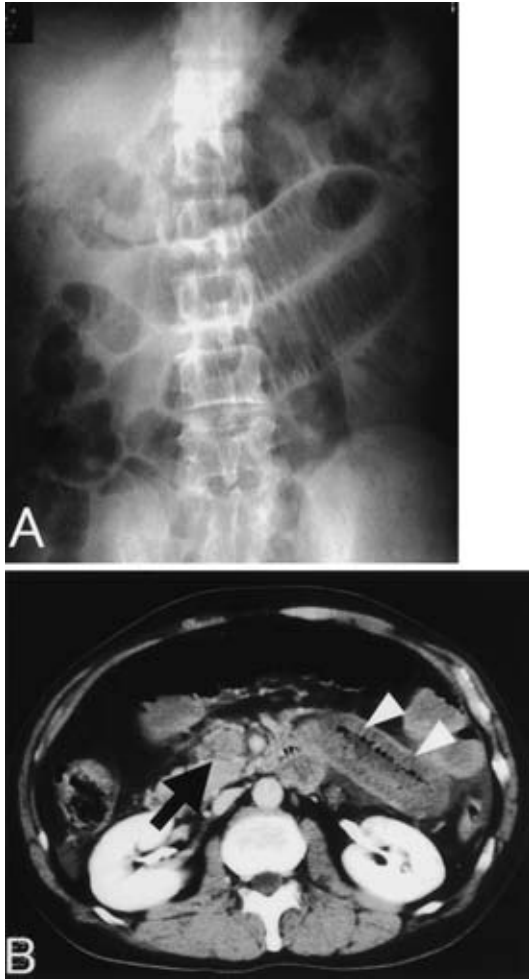
a) Blood studies on admission			
WBC	33,690 /mm <sup>3</sup>	BUN	19 mg/dl
RBC	395 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cr	0.61 mg/dl
Hb	12.1 g/dl	T-Bili	0.79 mg/dl
Plt	18.9 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	ALP	291 IU/l
PT	12.1 s	LDH	265 U/dl
PT (%)	105.8 %	GOT	18 U/l
APTT	26.3 s	GPT	24 U/l
Fibrinogen	643.9 mg/dl	CK	297 U/dl
FDP-DD	15.0 μg/ml	CRP	25.42 mg/dl
b) Coagulation studies after surgery			
Free protein S antigen	28.2 % (60 ~ 120%)		
Total protein S antigen	66 % (65 ~ 135%)		
Protein C activity	125 % (70 ~ 140%)		
Antithorombin III	126.3 % (70 ~ 130%)		
Anticardiolipin antibody	< 1.2 (< 3.5)		
Lupus anticoagulant	1.28 (< 1.3)		
	( ) normal value		

### 症 例

患者：53 歳，男性  
主訴：下腹部痛

<2006 年 1 月 25 日受理> 別刷請求先：芳澤 淳一  
〒390-8621 松本市旭3-1-1 信州大学医学部消化器外科

**Fig. 1** A: Abdominal X-ray. B: Abdominal contrast-enhanced computed tomography.  
 ▷ Dilatation and wall thickness of small intestine.  
 → Obstruction of portal vein and superior mesenteric vein.



既往症，家族歴：特記事項なし。

現病歴：2004年中旬，嘔吐，下痢を自覚し，当院内科を受診し，急性腸炎の診断で加療を受け軽快した。4月上旬，発熱，下腹部痛，嘔気，腹部膨満を自覚し，当院内科を受診した。腹部単純X線検査で軽度の小腸ガス像を認め，イレウスの診断で近医を紹介され，入院した。絶食，胃管の挿入，抗生剤投与で保存的に治療されたが，翌日，腹痛の増悪と下腹部反跳痛，筋性防御を認め，急性腹症で当院へ紹介され，入院した。

**Fig. 2** Operative finding  
 A part of jejunum became necrotic.



入院時現症：身長172cm，体重65kg，体温38.2℃，血圧162/96mmHg，脈拍は117回/分，整であった。腹部は膨隆し，下腹部を中心に圧痛，反跳痛を認め，腸蠕動音は低下していた。心音，呼吸音は異常を認めなかった。

入院時検査：白血球数33,690/ml，CRP 25.42 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。凝固系検査ではFDP-DD 15.0μg/mlと上昇を認めたが，PT，APTTは正常範囲内であった。また，CK 297U/dlと上昇を認めた (Table 1)。

腹部単純X線検査：入院当日には小腸ガス像を軽度認めるのみであったが，翌日には著明に拡張した小腸ガス像を認めた (Fig. 1A)。

腹部CT：門脈・上腸間膜静脈の閉塞像を認め，さらに腹水の貯留，小腸の拡張と壁肥厚を認めた (Fig. 1B)。

発熱，著明な炎症反応の上昇，腹膜刺激症状や進行性のイレウス症状，CT所見からSMVTを疑い緊急手術を行った。

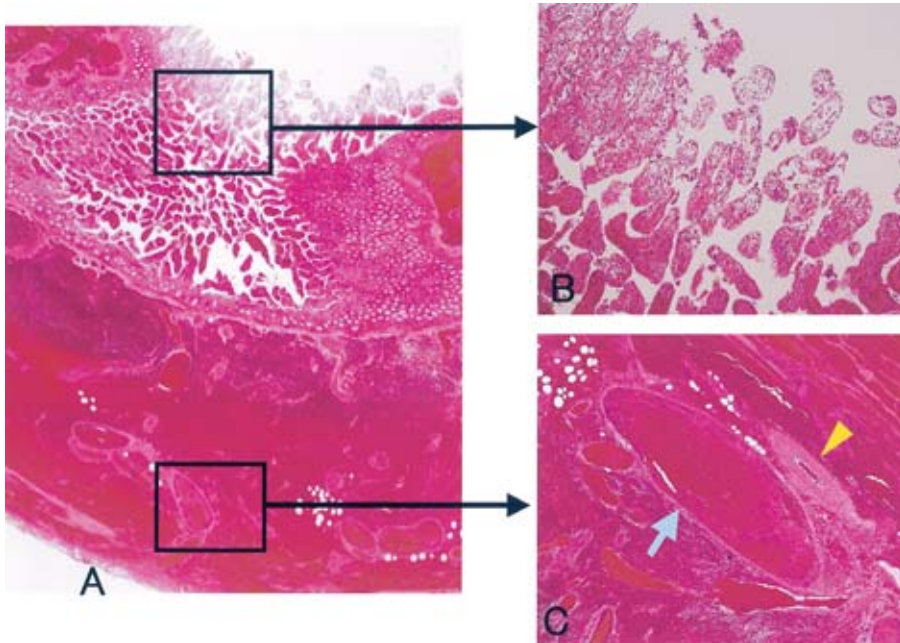
手術所見：開腹時，多量の血性腹水の貯留を認め，トライツ靱帯より70cmの空腸より約120cmにわたり暗赤色に変化した空腸を認めた (Fig. 2)。また，空腸静脈の一部は血栓により閉塞していた。小腸腸間膜は全体に浮腫状で細静脈の発達が著しかった。うっ血性の小腸壊死と考え，病変部を含めた小腸切除術ならびに小腸側々吻合と，減圧のためのチューブによる腸瘻造設術を施行した。術中超音波検査では肝内門脈枝は完全に閉塞し，発

Fig. 3 Histopathological findings.

A : Hemorrhagic necrosis of the jejunum wall (H.E.  $\times 40$ ).B : Decidual mucosal epithelium (H.E.  $\times 400$ ).

C : Hemorrhagic necrosis of the jejunum wall

▷ Artery

→ Stasis and dilated vein with thrombi (H.E.  $\times 400$ ).

達した側副血行路により肝静脈への血流は保たれている状態であった。

病理組織学的検査所見：空腸上皮は脱落し、立ち枯れ状であった。粘膜下には拡張した静脈と全層にわたる広範な出血、好中球浸潤を認め、筋層は壊死に陥っており、静脈うっ血による出血性梗塞の所見であった (Fig. 3A, B)。

術後、血栓の再発予防に抗凝固療法を行った。術後第16日までは低分子ヘパリン (75U/kg/day) を活性化全血凝固時間140秒を目標に持続静注し、経口摂取開始後はワルファリンを thrombotest (以下, TT) 20~30% を目標に投与した。しかし、TTの低下は不良で、ワルファリン内服量を1日4mgまで漸増させたところ徐々にTTの低下を認め、1日3mgでほぼ目標とするTTに調整した。FDP-DDは漸減し、術後33日には1.8 $\mu$ g/mlとなった。術後14日より経口摂取を開始し、術後49日に腸瘻チューブを抜去し、術後52日に退

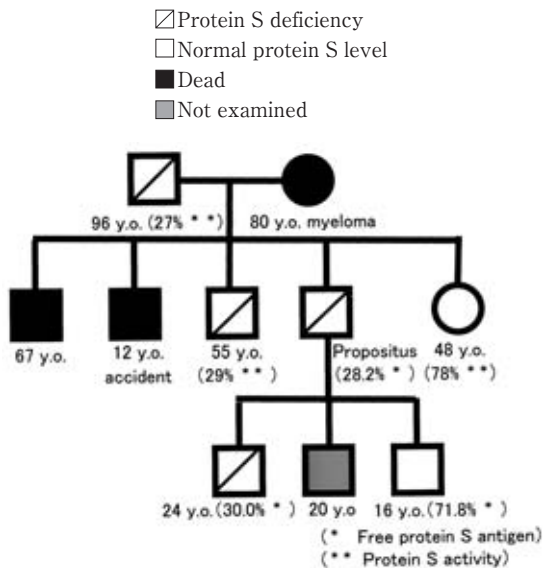
院した。現在もワルファリンによる抗凝固療法を継続中で新たな血栓症を疑わせる所見は認めない。

手術後に測定した抗凝固系検査では総PS抗原量は66%と正常下限であったが、遊離PS抗原量は28.2%と低下を認めた (Table 1)。十分なインフォームドコンセントを得たうえで血栓症の既往の有無とPS活性値について家族内調査を行った (Fig. 4)。血縁家族内に血栓症の既往者はいなかったが、PS活性値が96歳の父で27%、55歳の兄で29%と低下し、24歳の長男の遊離PS抗原量が30%と低下を認めた。以上のことより、門脈・上腸間膜血栓症の原因は先天性PS欠損症に起因するものと推測された。

### 考 察

PSは1977年、Di Scipioら<sup>3)</sup>により発見され、1980年、Walker<sup>1)</sup>により抗凝固活性を有することが発表された。PSはビタミンK依存性の1本鎖

Fig. 4 Pedigree of propositus' family



蛋白で、補体系制御因子の一つである C4 結合蛋白 (C4BP) と全体の約 60% が結合しており、抗凝固活性を示すのは約 40% を占める遊離型である。遊離型 PS は PC の補酵素として働き線溶効果を発揮する。さらに、血小板や血管内皮細胞上で活性化第 V 因子、活性化第 VIII 因子を選択的に阻害し血液凝固反応を強く抑制する<sup>5)</sup>。

先天性 PS 欠損症は総抗原量、遊離型抗原量により Type I から III の三つに分類される。Type I (量的異常) は総抗原量、遊離型抗原量いずれも低下しているタイプ、Type II (質的異常) は総抗原量と遊離抗原量は正常であるが、活性値が低下しているタイプ、Type III (分布異常) は総抗原量は正常であるが、遊離型抗原量が低下しているタイプである。ほとんどが Type I または Type III であり、Type II はごくまれである<sup>5)</sup>。本例では先天性 PS 欠損症の type III と考えられた。

先天性 PS 欠損症は常染色体優性遺伝による疾患で、本家系では父、兄に PS 活性値の低下、長男に PS 抗原量の低下を認めた。PS 遺伝子は 3 番染色体の p11.1~p11.2 に局在し、全長約 45kb で約 15 個のイントロンと 14 個のエクソンから構成される。先天性 PS 欠損症の原因は遺伝子の欠失によるとされ、染色体 2 本のうち 1 本に異常がある

heterozygote と 2 本とも異常がある homozygote および combined heterozygote とがある。ほとんどが heterozygote で血中の PS 活性は 30~50% に低下している。一方で、homozygote および combined heterozygote は極めてまれであり、報告は数例に過ぎないが、血中の PS 活性は 0~5% と著明に低下し予後不良とされる<sup>5)</sup>。

先天性 PS 欠損症は臨床的には約半数が 25 歳までに何らかの血栓症に罹患するとされる<sup>6)</sup>。表にあるいは深部静脈血栓症、肺梗塞が主であるが、比較的血流が緩慢な脳矢状静脈洞や本例のように SMV といった部位に静脈血栓症を起こしやすいとされている。先天性 PS 欠損症患者の血栓症は外傷、手術、妊娠、避妊薬の内服など凝固系を賦活化させる誘因で引き起こされることが多い<sup>7)</sup>。本例は術中超音波検査では門脈血流は側副血行路を介し保たれていることから、門脈・上腸間膜静脈の血栓は以前より存在していたと考えられた。本例では発症の約 3 週間前に下痢を伴う胃腸炎を契機に脱水となり、SMVT の増悪を来し、空腸静脈に新鮮血栓を形成し腸管壊死を併発した可能性が考えられた。

特発性とされてきた腸間膜静脈血栓症に、先天性 PS 欠損症が原因とするものがあると 1987 年に Broekmans ら<sup>8)</sup> が報告して以来、PS 欠損症による門脈血栓症や SMVT が複数報告されるようになった。頻度としてはまれであり、Stefano ら<sup>9)</sup> は 170 例の先天性 PS 欠損症患者のうち 92 例に血栓症を認め、さらにそのうちの 4 例 (全体の 2.3%、血栓症症例の 4.3%) に腸間膜静脈血栓症を認めたと報告している。「上腸間膜静脈血栓症」、「プロテイン S 欠損症」をキーワードとして医学中央雑誌、PUB-MED 内で会議録を除く 1990 年 1 月から 2005 年 9 月の論文を検索したところ、本邦では本例を含め 7 例の報告があるのみであった (Table 2)<sup>11) 12) 10) ~13)</sup>。症状は非特異的で、うっ血性の腸管壊死を引き起こし、原因不明の腹痛やイレウス症状で発症する。いずれの症例も診断には造影 CT が有用で、7 例中 3 例で緊急開腹手術が施行された。門脈血栓症のため側副路が発達している場合には腹部超音波検査、腹部 CT にて cavernous

**Table 2** The reports of protein S deficiency patient with obstruction of superior mesenteric vein in Japan (Protein S : PS)

Case	Author (year)	Age (gender)	Diagnostic method	Treatment	PS activity	Free PS antigen	Total PS antigen	History of Thrombosis
1	Fujii <sup>2)</sup> (1990)	19 (M)	Enhanced CT Angiography	Anticoagulant therapy			18%	(+)
2	Inagaki <sup>10)</sup> (1993)	25 (M)	Perioperative finding CT	Emergency abdominal surgery (resected intestine 240cm) Anticoagulant therapy		< 10%	63%	(-)
3	Sugiura <sup>11)</sup> (1998)	32 (M)	Perioperative finding Enhanced CT	Emergency abdominal surgery (resected intestine 310cm)	< 10%		44%	(-)
4	Yajima <sup>12)</sup> (1999)	25 (M)	Enhanced CT	Thrombolytic treatment via SMV Anticoagulant therapy Jejunectomy 33cm (cicatrical Stricture)	22%		58%	(-)
5	Kamimura <sup>1)</sup> (2002)	60 (M)	Enhanced CT	Anticoagulant therapy Ileectomy 60cm (cicatrical Stricture)	< 10%		46%	(-)
6	Inoue <sup>13)</sup> (2004)	52 (M)	Enhanced CT Abdominal Ultrasound	Thrombolytic treatment via SMV Anticoagulant therapy Ileectomy 10cm (cicatrical Stricture)				(+)
7	Our case	53 (M)	Enhanced CT	Emergency abdominal surgery (resected jejunum 120cm), Anticoagulant therapy		28.2%	66%	(-)

transformationにより門脈周囲に発達した側副血行路が認められる。報告されている SMVT では大量小腸切除となることが多いが、本例では約 120cm の空腸切除にとどまり、術後の食生活への影響は少なく幸いであった。緊急手術を要さなかった残りの 4 例では抗凝固、血栓溶解療法などが施行され、いずれの症例も症状の軽快が認められた。しかし、4 例中 3 例では後に癒痕性小腸狭窄のために小範囲の小腸切除が行われ、結果として 7 例中 6 例で手術治療を要した。

先天性 PS 欠損症における血栓症の予防的治療にはワルファリンなどの抗凝固療法が有効である。先天性 PS 欠損症では 70% 以上の症例で高率に血栓症を再発するため、抗凝固療法が生涯必要となる<sup>14)</sup>。一方で、ワルファリンは PS、PC などの抗凝固蛋白の産生を抑制するため、使用当初は凝固系のコントロールに困難を来すことがある。本例では TT20~30% を目標にワルファリン投与量を調整したが、ワルファリン投与開始当初の TT のコントロールにやや難渋したことから、ワルファリン開始当初は高用量のワルファリンが必

要となると考えられた。また、家族内での無症候性の保因者には普段から血液濃縮傾向を避けるように生活指導を行う必要がある。予防的な抗凝固療法を行うか否かは意見が分かれるところであるが、十分なインフォームドコンセントを行ったうえで、決定するのが望ましいと考えられている。抗凝固療法を行わない場合でも、外傷、手術および長期離床など血栓症を引き起こしやすい状態にあるときには、一時的に抗凝固療法を行う必要があるとされる<sup>2)</sup>。本例の親族の先天性 PS 欠損症の兄と長男は現在ワルファリンの内服を行っている。

SMVT による空腸壊死を認め、空腸切除を施行し軽快した 1 例を経験した。術後の検査、家族調査により SMVT は先天性 PS 欠損症に起因すると考えられた。現在、抗凝固療法を継続中で、新たな血栓症の出現や門脈圧亢進症に注意し長期にわたり家族も含め、観察する必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) 上村佳央, 小林研二, 小山太一ほか: 上腸間膜静脈・門脈血栓症を発症したプロテイン S 欠乏症

- の 1 例. 日消外会誌 **35** : 184—188, 2002
- 2) 藤井 徹, 松井敏樹, 神谷吉宣ほか: プロテイン S 血栓症による上腸間膜血栓症の 1 例. 総合臨 **39** : 1957—1960, 1990
  - 3) Di Scipio RG, Hermodson MA, Yates SG et al : A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Strart factor), and protein S. *Biochemistry* **16** : 698—706, 1977
  - 4) Walker FJ : The regulation of activated protein C by a new protein : possible function for bovine protein S. *J Biol Chem* **225** : 5521—5524, 1980
  - 5) 中山享之, 小嶋哲人: プロテイン S 欠乏症. 日血栓止血会誌 **12** : 235—239, 2001
  - 6) 山崎鶴夫: 先天性プロテイン S 欠損症. 血液・腫瘍科 領域別症候群 17. 科学評論社, 東京, 1997, p337—339
  - 7) 三輪史朗, 青木延雄, 柴田 昭: プロテイン S 欠損症. 血液病学. 第 2 版. 文光堂, 東京, 1995, p1335—1338
  - 8) Broekmans AW, Rooyen W, Westerveld BD et al : Mesenteric vein thrombosis as presenting manifestation of hereditary protein S deficiency. *Gastroenterology* **92** : 240—242, 1987
  - 9) Stefano V, Leone G, Teofili L et al : Mesenteric vein thrombosis in protein S congenital deficiency. *Thromb Res* **57** : 935—944, 1990
  - 10) Inagaki H, Sakakibara O, Miyake H et al : Mesenteric venous thrombosis in familial free protein S deficiency. *Am J Gastroenterol* **88** : 134—138, 1993
  - 11) 杉浦 慎一, 宮實紀二, 横井俊平ほか: プロテイン S 欠乏症による上腸間膜静脈血栓症の 1 例. 日消外会誌 **31** : 2388—2391, 1998
  - 12) 矢島義昭, 宮里真一, 宮崎敦史ほか: 上腸間膜静脈よりウロキナーゼを投与して救命できたプロテイン S 欠損症による門脈・上腸間膜静脈血栓症の 1 例. 日消病会誌 **96** : 1159—1164, 1999
  - 13) 井上彦彰, 松本賢治, 松原健太郎ほか: プロテイン S 欠損症を伴う上腸間膜静脈血栓症の 1 例. 静脈学 **15** : 265—270, 2004
  - 14) Michiels JJ, Stibbe J, Bertina R : Effectiveness of long term oral anticoagulation treatment in preventive venous thrombosis in hereditary protein S deficiency. *Br Med J* **295** : 641—643, 1987

### A Case Report of Jejunal Necrosis caused by Superior Mesenteric Vein Thrombosis related to Congenital Protein S Deficiency

Junichi Yoshizawa<sup>1)</sup>, Naohiko Koide<sup>1)2)</sup>, Hiroyasu Saito<sup>1)</sup>,  
Norihiro Furusawa<sup>1)2)</sup>, Akira Kobayashi<sup>1)</sup>, Akiyoshi Mochizuka<sup>3)</sup>,  
Fumihiko Ishida<sup>4)</sup>, Naoshi Nakamura<sup>5)</sup> and Shinichi Miyagawa<sup>1)</sup>

Department of Surgery<sup>1)</sup>, Department of Critical and Intensive Care Medicine<sup>2)</sup>, Department of Laboratory Medicine<sup>3)</sup> and Department of Internal Medicine Division of Hematology<sup>4)</sup>,

Shinshu University School of Medicine

Department of Gastroenterology, Marunouchi Hospital<sup>5)</sup>

We report a case of jejunal necrosis caused by superior mesenteric vein thrombosis related to congenital protein S deficiency. A 53-year-old man complaining of lower abdominal pain was admitted to hospital. A physical examination revealed fever, abdominal distension, tenderness and rebound tenderness in the lower abdomen. Abdominal X-ray findings showed marked intestinal gas. Contrast-enhanced computed tomography showed dilatation and wall thickness of the small intestine and obstruction of the portal vein and the superior mesenteric vein. Emergency surgery was performed : a 120-cm section of the jejunum was necrotic, and the jejunal veins were obstructed by thrombi. We performed a jejunal resection of the necrotized region, created a jejunal anastomosis, and established an intestinal fistula. After the operation, anticoagulant therapy was performed using heparin and warfarin. The patient's free protein S antigen was markedly impaired, (28.2%), and that of his father, brother and son were also decreased. The superior mesenteric vein thrombosis in this case was thought to have been caused by congenital protein S deficiency.

**Key words** : superior mesenteric vein thrombosis, protein S deficiency, jejunal necrosis

[Jpn J Gastroenterol Surg **39** : 1418—1423, 2006]

**Reprint requests** : Junichi Yoshizawa Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine  
3-1-1 Asahi, Matsumoto, 390-8621 JAPAN

**Accepted** : January 25, 2006