

症例報告

プロテイン S 欠乏症による上腸間膜静脈血栓症の 1 例

千葉県立佐原病院外科, 摂津医誠会病院外科*

矢野佳子 平位洋文*

症例は 39 歳の男性で, 下血と腹痛を主訴に来院し急性腸炎の診断で入院した。入院時白血球数 $13,100/\text{mm}^3$ と上昇していたが, その他血液検査ならびに腹部 CT では特に異常を認めなかった。数日間の絶食補液にて症状はいったん軽快するも, 再度下血, 腹痛ならびに腹膜刺激症状が出現した。第 11 病日の造影 CT で腹水と小腸壁の著明な肥厚, 上腸間膜静脈血栓を認め, 開腹手術を施行した。開腹時血性腹水大量, 空腸約 35cm, 回腸約 25cm が壊死に陥り, 回腸で穿孔を認めた。回腸, 空腸部分切除術を施行した。病理組織検査にて腸間膜静脈内に新鮮および陳旧性血栓が多発し, 腸管壁の全層性出血性壊死を認めた。血液凝固検査でプロテイン S 抗原が 24.2%, 活性値 11% と低値を示し, プロテイン S 欠乏症が本症例の原因と考えられた。プロテイン S 欠乏症に起因する腸間膜静脈血栓症は非常にまれであり, 文献的考察を加えて報告した。

はじめに

腸間膜静脈血栓症 (以下, MVT) は比較的まれな疾患で早期診断, 治療が困難であるとされている。また, Protein S (以下, PS) 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。今回, 我々は先天性 PS 欠乏症が原因と考えられた上腸間膜静脈血栓症 (SMVT) の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 39 歳, 男性

主訴: 下血, 腹痛

家族歴: 特記すべきなし。

既往歴: 15 年前十二指腸潰瘍。

現病歴: 2004 年 6 月上旬下腹部痛出現。1 週間後腹痛増強, 嘔吐, 下血を来し, 当院内科を受診し, 急性腸炎の診断で入院となった。

入院時検査所見: 入院時, 白血球 $13,100/\text{mm}^3$ と上昇。また, LDH が 480IU/l とやや増加を認めたが, CRP も陰性でその他著変を認めず。腹部単純 X 線にて free air は認めなかった。

腹部 CT 所見: 入院時の腹部 CT では腹腔内 free air を認めず, 特異的な所見は認めなかった。絶食および補液にて保存的に加療し, 第 6 病日には腹痛の軽快ならびに白血球数の改善を認め摂食を開始するが, その後腹痛, 嘔吐が再出現した。第 11 病日には白血球 $24,400/\text{mm}^3$, CRP 14.8mg/dl に上昇し, 腹膜刺激症状も出現したため造影 CT を施行するに, 小腸壁肥厚 (Fig. 1a), 腹水, 上腸間膜静脈内に透亮像を認め (Fig. 1b), 上腸間膜静脈血栓症ならびに小腸壊死の診断にて開腹手術を行った。

手術所見: 開腹時, 血性腹水を大量に認めた。回盲部より 40cm 口側の回腸が壊死に陥り穿孔を認めた。また, Treitz より約 60cm 肛門側空腸も壊死に陥っていた。回腸を約 25cm, 空腸を約 35cm 切除した。

切除標本検査所見: 切除回腸, 空腸腸管内腔は黒色血液で充満し, 腸管壁肥厚と粘膜下出血, 壊死を認めた (Fig. 2)。回腸壁は壊死部で穿孔していた (Fig. 2b)。

病理組織学的検査所見: 全層性の壊死ならびに肉芽形成を認めた (Fig. 3a)。腸間膜静脈内腔には多数の血栓形成を認め (Fig. 3b), 静脈血栓の中に

<2006 年 3 月 22 日受理> 別刷請求先: 矢野 佳子
〒287-0003 佐原市佐原イ 2285 千葉県立佐原病院
外科

Fig. 1

- a : Abdominal CT scan showed thickened small bowels (arrow head).
 b : Abdominal CT scan demonstrated thrombi (arrow) in the superior mesenteric vein with ascites.

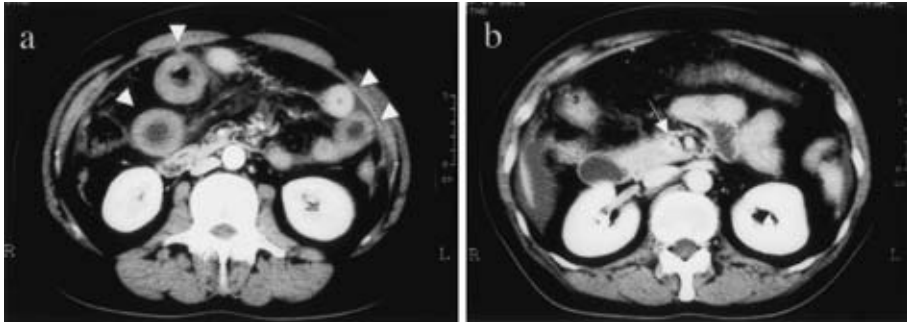
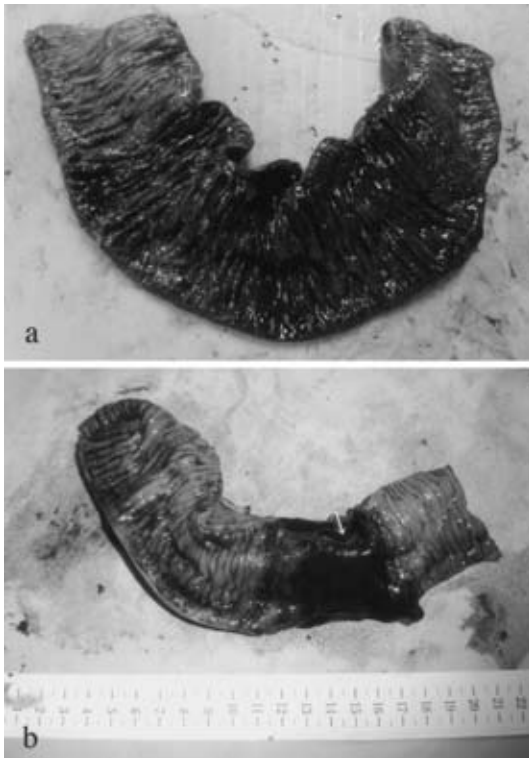


Fig. 2 Macroscopic findings of resected specimen.

- a : Resected jejunum showed congestive necrosis.
 b : Resected ileum showed marked transmural necrosis with perforation (arrow).



は完全に器質化され、内部に新生血管を形成し再疎通するものも認めた (Fig. 3c).

術後経過：術後凝固系検査を実施したところ、

PS 抗原量 24.2% (正常 60~150%)、活性値 11% (正常 60~150%) と著明に低下しており (Table 1)、本症例の原因と考えられた。このためワーファリン経口投与を開始した。術直後 D-dimer が 5.1 μ g/ml、TAT も 6.9ng/ml と高値であったが、術後 44 日目 D-dimer、TAT とともに正常値となり退院した。退院後外来にてワーファリンでコントロール中であるが、術後 1 年半を経た現在 D-dimer も正常で再発徴候を認めない。

考 察

MVT は腸管のうっ血性梗塞を来す比較的まれな疾患で 1913 年 Eliot¹⁾により初めて報告され、その発生頻度は腸間膜血管閉塞性疾患の 5~15% を占めると報告されている²⁾。

MVT は発症時特徴的な症状がないこと、ならびに潜在性に病気が進行することよりいまだに早期診断は困難である。腸間膜動脈閉塞症が急激な腹痛で発症し、小腸壊死を起こし腹膜炎症状を呈するのに対して、MVT の発症は潜行性でその進行は緩徐である。血栓形成が緩徐な場合しばしば側副血行が生じたり、血栓内の再疎通 (recanalization) が起こることにより代償され、すぐに小腸壊死に至らないことも多く、時に 3 週間も曖昧な症状が継続したとの報告もある³⁾。本症例でも切除標本の病理学的検査で腸間膜静脈の器質化血栓の再疎通所見を多数認めており、病状の進行は比較的緩慢で経過は長いことを示唆する。

診断するにあたり血液検査ではあまり特徴がな

Fig. 3

a : The histopathologic examination showed marked transmural hemorrhagic necrosis of the small bowel (HE. $\times 40$).

b : Microscopic findings revealed thrombi (arrow) in the superior mesenteric vein (HE. $\times 100$).

c : Organized thrombus with recanalization (arrow) was also observed (HE. $\times 100$).

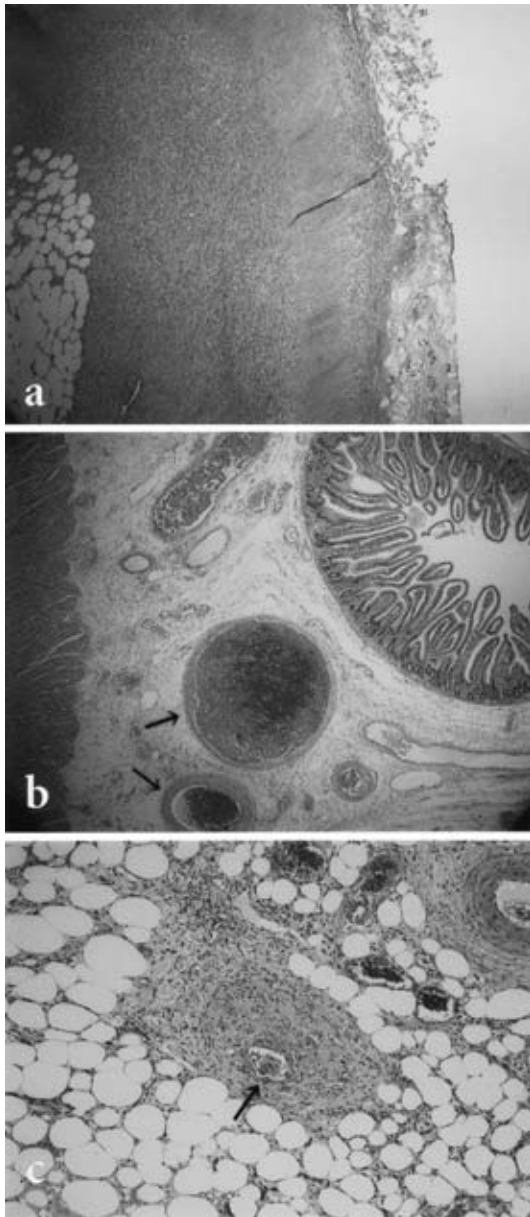


Table 1 Coagulation studies

PT	81.7% (80 ~ 120%)
APTT	27.8sec (26.0 ~ 38.0 sec)
D-dimer	5.1 μ g/ml (0 ~ 1.0 μ g/ml)
TAT complex	6.9ng/ml (1.0 ~ 4.1 ng/ml)
AT-III	98% (75 ~ 125%)
Plasminogen	10.3mg/dl (9.1 ~ 14.5mg/dl)
Protein C activity	107% (70 ~ 140%)
Protein S antigen	24.2% (60 ~ 150%)
Protein S activity	11% (60 ~ 150%)
Loops anticoagulant	1.1 (0 ~ 1.3 ratio)

いことが多く、白血球上昇とLDH(lactic dehydrogenase)の上昇を認めるのみとの報告が多い⁴⁾。血管造影検査は有用であるが、門脈圧亢進時の血栓形成と異なり、凝固亢進にもとづく血栓は、末梢の小血管より生じて成長し、中枢に拡大することが多く⁵⁾、腸間膜静脈の本幹でなく末梢分枝のみ血栓を形成している場合 false negative となることがある⁶⁾。このため、血管造影検査による診断率は全MVTの55%にすぎなかったのに対し、CTでは90%以上の症例で静脈血栓の存在が指摘可能で診断に最も有用であったと報告されている⁷⁾。CTの特徴としては静脈内血栓の存在の他、腹水貯留、小腸のうっ血にもとづく小腸壁の肥厚、小腸拡張像などがあげられており⁸⁾、本症例でもこれらすべての特徴を認めた。

MVTの発症原因も多岐にわたり真性多血症、血小板増加症などの骨髄増殖性疾患やAT-III、Protein C(PC)、PS、プラスミノゲン欠乏症など先天性凝固異常に起因するもの、妊娠、肝硬変、ネフローゼ症候群や経口避妊薬による後天性凝固異常やその他門脈亢進症や腹腔内炎症、食道静脈瘤硬化療法後によるものなどに分類される。本症例はPS抗原量24.2%、活性値11%と著明に低下し(Table 1)、患者に後天性のPS欠乏症を示す疾患の背景は認めず、先天性PS欠乏症と診断した。

PSはビタミンK依存性糖蛋白であり、活性化PCが凝固第Va因子や第VIIIa因子を不活化して抗凝固作用を発揮する際、補酵素として働く⁹⁾。PS欠乏症は常染色体優性遺伝性疾患で一般人口での正確な頻度は不明であるが、2万人に1人と推定されている¹⁰⁾。また、静脈血栓症の患者に占め

Table 2 Reported 25 cases of mesenteric vein thrombosis induced by PS deficiency

No.	Author	Year	Age	Sex	Site of venous thrombus	Prior thrombotic episode	Treatment	PS antigen (%)	PS activity (%)
1	Broekmans ⁹⁾	1987	30	M	SMV	none	surgery	0.45 *	—
2	Vicente ¹²⁾	1987	23	M	SMV, PV	DVT, PE	surgery	41	UD
3	Vicente ¹²⁾	1987	24	M	SMV	leg ulcer	surgery	31	UD
4	Fujii ¹³⁾	1990	19	M	SMV	leg ulcer	AC only	18	—
5	Stefano ¹⁴⁾	1990	29	M	SMV	DVT	surgery, 2nd look ope	45	< 6
6	Stefano ¹⁴⁾	1990	65	M	SMV	DVT, PE	surgery	24	< 6
7	Clark ¹⁵⁾	1991	26	M	SMV	none	surgery	90	37
8	Inagaki ¹⁶⁾	1993	25	M	SMV	none	surgery, 2nd look ope	63	10
9	Porter ¹⁷⁾	1993	22	M	SMV	none	surgery	—	17
10	Mien-chi Chen ³⁾	1996	47	M	SMV, PV	DVT	AC only	0.40 **	—
11	Mien-chi Chen ³⁾	1996	40	M	SMV, PV, IMV	none	AC only	0.39 **	—
12	Kim ⁸⁾	1997	35	M	SMV, PV	none	AC only	43	—
13	Sugiura ¹⁸⁾	1998	32	M	SMV, PV	none	surgery, 2nd look ope	44	< 10
14	Yajima ¹⁹⁾	1999	25	M	SMV, PV	none	AC then resection of stenosis	58	22
15	Lau ⁶⁾	1999	31	F	SMV	PE	surgery	—	< 30
16	Ludwig ²⁰⁾	1999	32	M	SMV, PV, SV	none	AC only	54	—
17	Draganov ²¹⁾	1999	47	M	IMV	none	AC only	127	49
18	Bonario ²⁾	2000	41	M	SMV, PV	DVT	surgery	35	—
19	Tateishi ²²⁾	2001	26	M	SMV, PV, SV	none	AC then removal of adhesion	151	48
20	Uemura ²³⁾	2002	60	M	SMV, PV	none	AC then resection of stenosis	46	< 10
21	Ikeda ²⁴⁾	2002	44	M	IMV, SMV	none	surgery, 2nd look ope	34	—
22	Kato ²⁵⁾	2002	76	F	SMV	none	surgery	74	19
23	Inoue ²⁶⁾	2004	52	M	SMV	DVT	AC then resection of stenosis	33	—
24	Mori ²⁷⁾	2005	54	M	SMV	DVT, PE	surgery	38	—
25	Our case		39	M	SMV	none	surgery	24	11

PE : pulmonary embolism DVT : deep vein thrombosis in the leg
UD : undetectable AC : anticoagulant

* : U/ml (normal range 0.67–1.25U/ml)

** : U/ml (normal range 0.62–1.38U/ml)

る割合は、ATIII 欠乏症が 12~15%、PC 欠乏症が 5~8% に対して PS 欠乏症は少なく、2~5% を占めるのみと報告されている¹¹⁾。PS 欠乏による MVT は筆者が「PS」と「MVT」をキーワードとして 1983 年から 2005 年 10 月までの医学中央雑誌と、1989 年から 2005 年 10 月までの MEDLINE で検索し調べた範囲では、自験例も含めて 25 例²⁾(³⁾(⁹⁾(¹²⁾~²⁷⁾が原著として報告されているに過ぎず、比較的まれである (Table 2)。これら 25 例の内訳は年齢 19 歳から 76 歳、平均 37.8 歳で MVT 全体の発症平均年齢が 49.1 歳⁷⁾であるとの報告より若い。さらに、今回 25 例中 10 例は MVT 発症以前に下肢静脈血栓症や肺血栓症、難治性皮膚潰瘍などの静脈血栓症の既往がある。Engesser ら²⁸⁾の review においても、先天性プロテイン S 欠乏症の人が最初に血栓症を発症する平均年齢は 28 歳で、35 歳までに 68% が血栓症を発症するとあり、若年性

の発症を特徴とする。また、Engesser ら²⁸⁾の報告では PS 欠乏症の男性は 42 人中 31 人が血栓症を発症するのに対して PS 欠乏症の女性は 29 人中 8 人しか発症しなかったとある。今回、我々の検索した症例でも 2 例を除き残り 23 例すべてが男性であり、PS 欠乏症の人が血栓症を実際発症するかどうかは性差が重要であることが示唆された。腸間膜静脈血栓症の発症部位としては、主に上腸間膜静脈や門脈であり、下腸間膜静脈血栓症は 3 例とまれであった。

これらの症例において、プロテイン S の測定値は抗原量が著明に低下しているものがほとんどで、我々の症例も 24.2% と著明な低下を認めた。しかし、プロテイン S 抗原量は、補体系制御蛋白 C4b 結合蛋白に結合した生理的活性のない分画と補酵素としての活性のある遊離型の総和であるため、プロテイン S の総量である抗原量が低下せず

に活性値のみ低下するプロテイン S 欠乏症も存在し^{15) 16) 21) 22) 25)}, 診断には抗原量のみならず活性値の測定が重要である。

治療法としては 1990 年の Chen ら³⁾, Kim ら⁸⁾, 藤井ら¹³⁾, Draganov ら²¹⁾の症例では手術をせずに抗凝固剤による保存的治療のみを行っている。その他, 矢島ら¹⁹⁾, 上村ら²³⁾, 井上ら²⁶⁾の症例では比較的早期に線溶, 抗凝固療法を開始しており, 腸管壊死, 穿孔性腹膜炎は回避できたが, 後に虚血による小腸狭窄のため小腸切除が施行された。その他の症例のほとんどは, 腸管壊死, 穿孔性腹膜炎にて緊急手術が施行され腸切除が行われている。死亡率に関しては 1987 年 Wilson ら²⁹⁾や 1988 年 Montany ら³⁰⁾が MVT の 30 日以内の死亡率として 50% と報告したが, 2001 年 Morasch ら⁷⁾の review では 23% まで減少し, 今回, 我々が調べた 25 例では入院後 30 日以内の死亡者は 1 例もなかった。このことは, CT などを利用した早期診断の向上ならびに抗凝固, 線溶療法を併用した治療法によるところが大きいと考えられる。しかしながら, Engesser ら²⁸⁾の報告では 71 人の PS 欠乏症において 39 人 (55%) に静脈系の血栓症を認め, また血栓症の再発率も 77% と高いため退院後も生涯ワーファリンの経口投与が必要であると考えられる。今回, 調査したほとんどの施設でも長期にわたる抗凝固剤投与が行われており, 本症例でも術後ワーファリン投与を PT, D-dimer をモニターしながら投与を行っており, 術後 1 年半を経過したが, 現在再発の徴候を認めない。

以上より, 本疾患の治療にあたっては, 早期より常に MVT の存在を視野にいれた検査を行い, 抗凝固線溶療法あるいは手術の治療選択を適切に行う他, 原因疾患を特定し, 生涯適切な抗凝固療法を行っていくことが再発の防止ならびに死亡率の低下に重要であると考えられた。

なお, 本論文の要旨は第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会 (2005 年 7 月, 東京) にて発表した。

文 献

1) Eliot JW : The operative relief of gangrene of the intestine due to occlusion of the mesenteric vessels. *Ann Surg* 21 : 9—23, 1895

- 2) Bonariol L, Virgilio C, Tiso E et al : Spontaneous superior mesenteric vein thrombosis (SMVT) in primary protein S deficiency. A case report and review of the literature. *Chirurgia italiana* 52 : 183—190, 2000
- 3) Chen M, Brown MC, Willson RA et al : Mesenteric vein thrombosis : four cases and review of the literature. *Dig Dis* 14 : 382—389, 1996
- 4) Grieshop RJ, Dalsing MC, Cikrit DF et al : Acute mesenteric venous thrombosis-revisited in a time of diagnostic clarify. *Am Surg* 57 : 573—577, 1991
- 5) Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ : Mesenteric venous thrombosis 1971 to 1984. *Surgery* 101 : 383—388, 1987
- 6) Lau LL, McMurray AH : Mesenteric venous thrombosis in Protein S deficiency : case report and literature review. *Ulster Med J* 68 : 33—35, 1995
- 7) Morasch MD, Evaugh JL, Pearce WH et al : Mesenteric venous thrombosis : a changing clinical entity. *J Vasc Surg* 34 : 680—684, 2001
- 8) Kim JY, Ha HK, Byun JY et al : Intestinal infarction secondary to mesenteric venous thrombosis : CT-pathologic correlation. *J Comp Ass Tomogr* 17 : 382—385, 1993
- 9) Broekmans AW, Van Rooyen W, Westerveld BD et al : Mesenteric vein thrombosis as presenting manifestation of hereditary protein S deficiency. *Gastroenterology* 92 : 240—242, 1987
- 10) Bertina RM : Prevalence of hereditary thrombophilia and the identification of genetic risk factors. *Fibrinolysis* 2 : 7—13, 1988
- 11) Finazzi G, Barbui T : Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 71 : 15—18, 1994
- 12) Vicente V, Alberca I, Taberner MD : Ulcer necrotic legs as first manifestation of protein S deficiency. *Blut* 54 : 253—254, 1987
- 13) 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 1 例. *綜合臨* 39 : 1857—1960, 1990
- 14) Stefano VD, Leone G, Teofili L et al : Mesenteric vein thrombosis in protein S congenital deficiency. *Thromb Res* 57 : 935—944, 1990
- 15) Clark DA, Williams WL, Marlar RA : Mesenteric vein thrombosis associated with a familial deficiency of free protein S. *Arch Pathol Lab Med* 115 : 617—619, 1991
- 16) Inagaki H, Sakakibara O, Miyaike H et al : Mesenteric venous thrombosis in familial free protein S deficiency. *Am J Gastroenterol* 88 : 134—138, 1993
- 17) Porter J, Vesely M, Jane S et al : Mesenteric venous thrombosis with protein S deficiency. *Am J Gastroenterol* 88 : 2143, 1993
- 18) 杉浦禎一, 新實紀二, 横井俊平ほか : プロテイン

- S 欠乏症による上腸間膜血栓症の 1 例. 日消外会誌 31 : 2388—2391, 1998
- 19) 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. 日消誌 96 : 1159—1164, 1999
- 20) Ludwig DJ, Hauptmann E, Rosoff L et al : Portal vein thrombosis in a young patient with protein S deficiency treated with urokinase via the superior mesenteric artery. J Vasc Surg 30 : 551—554, 1999
- 21) Draganov P, Lazarchick J, Portwood G : Mesenteric vein thrombosis secondary to protein S deficiency. Am J Gastroenterol 94 : 3616—3619, 1999
- 22) Tateishi A, Mitsui H, Oki T et al : Extensive mesenteric vein and portal vein thrombosis successfully treated by thrombolysis and anticoagulation. J Gastroenterol Hepatol 16 : 1429—1433, 2001
- 23) 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
- 24) 池田公正, 島野高志, 北田昌之ほか : プロテイン S 欠乏症に起因した腸間膜静脈血栓症の 1 手術例. 日消外会誌 35 : 332—336, 2002
- 25) Kato M, Iida S, Sato M et al : Superior mesenteric venous thrombosis associated with familial missense mutation (Pro626Ler) in the SHBG-like domain of the protein S molecule. Int J Hematol 75 : 100—103, 2002
- 26) 井上史彦, 松本賢治, 松原健太郎ほか : プロテイン S 欠乏症を伴う上腸間膜静脈血栓症の 1 例. 静脈学 15 : 265—270, 2004
- 27) 森 康治, 勝又健次, 河北英明ほか : 上腸間膜静脈血栓症により腸管壊死をきたしたプロテイン S 欠乏症の 1 例. 日臨外会誌 66 : 1458—1472, 2005
- 28) Engesser L, Broekmans AW, Briet E : Hereditary protein S deficiency : clinical manifestations. Ann Intern Med 106 : 677—682, 1987
- 29) Wilson C, Walker ID, Davidson JF et al : Mesenteric venous thrombosis and antithrombin III deficiency. J Clin Pathol 40 : 906—908, 1987
- 30) Montany PF, Finley RK : Mesenteric venous thrombosis. Am Surg 55 : 29—34, 1988

A Case of Mesenteric Vein Thrombosis Secondary to Protein S Deficiency

Yoshiko Yano and Hirofumi Hirai*

Department of Surgery, Chiba Prefecture Hospital of Sawara

Department of Surgery, Settu Iseikai Hospital*

A 39-year-old man with abdominal pain was admitted to our hospital with a diagnosis of acute enteritis. None of the laboratory tests or imaging findings were abnormal except for marked leukocytosis of $13,100\text{cells}/\text{mm}^3$. He was treated with antibiotics for few days, and the symptoms and laboratory findings improved. After oral feeding was resumed, the abdominal pain worsened and he developed signs of peritonitis. Contrast-enhanced CT scans on the 11th hospital day showed a large volume of ascitic fluid, thickened small bowel, and thrombi in the superior mesenteric vein. Laparotomy was performed for a preoperative diagnosis of acute peritonitis secondary to mesenteric vein thrombosis. Congestive necrosis of 25cm of ileum and 35cm of jejunum was observed intraoperatively, and they were resected to healthy margins. Intestinal continuity was restored by end-to-end anastomosis. Histopathological examination showed transmural hemorrhagic necrosis of the small bowel and thrombi in the superior mesenteric vein. Laboratory studies showed low levels of protein S activity (11%) and protein S antigen (24.2%). Because the patient had no underlying disease that might have caused the thrombosis, we concluded that this was a rare case of the mesenteric vein thrombosis associated with protein S deficiency.

Key words : protein S deficiency, mesenteric vein thrombosis

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 1611—1616, 2006]

Reprint requests : Yoshiko Yano Department of Surgery, Chiba Prefecture Hospital of Sawara
2285 Sawara, Sawara, 287-0003 JAPAN

Accepted : March 22, 2006