

症例報告

プロテイン C 低下に伴う上腸間膜静脈血栓症の 1 例

香川県立中央病院外科

山川 俊紀 小野田裕士 大橋龍一郎
泉 貞言 鈴鹿伊智雄 塩田 邦彦

プロテイン C 低下に伴う上腸間膜静脈血栓症の 1 例を経験したので報告する。症例は 63 歳の男性で、嘔気、上腹部鈍痛を認め、近医で胃内視鏡検査を施行したが異常なく、急性腸炎と診断された。しかし、症状が改善せず、腹部 CT, multiplanar reformation にて上腸間膜静脈血栓症を疑われ当科紹介となった。緊急開腹術を施行し、血性腹水と壊死小腸を認めた。腸間膜動脈の拍動を認め、血栓は腸間膜静脈のみに認められたため上腸間膜静脈血栓症と診断した。上腸間膜静脈内の血栓を除去後、約 90cm の壊死小腸を切除後端々吻合した。手術前の血中プロテイン C 抗原量および活性値は低下しており、プロテイン C 欠乏症に伴い上腸間膜静脈血栓症を発症したものと思われた。プロテイン C 欠乏症に伴う上腸間膜静脈血栓症の本邦報告例は自験例を含めて 3 例しかなく、若干の文献的考察を加え報告する。

はじめに

上腸間膜静脈血栓症 (superior mesenteric venous thrombosis : 以下, SMVT と略記) は急性腸間膜血行不全の中でも ~15%¹⁾²⁾ 程度と比較的まれな疾患で治療上の問題点が多く、死亡率の高い疾患である。近年の画像診断の進歩に伴い早期診断、早期治療にて救命された報告例も散見される。今回、プロテイン C 低下に伴う SMVT の 1 救命例を経験したので若干の文献的考察も含め報告する。

症 例

患者：63 歳，男性

主訴：腹部鈍痛，嘔気

既往歴：50 歳時に十二指腸潰瘍穿孔に対し幽門側胃切除術を施行。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 17 年 8 月上旬より腹部鈍痛と嘔気を認め翌日近医を受診した。胃内視鏡検査を施行し残胃に異常所見なく、腸炎の診断で内服を開始した。帰宅後も症状改善なく再受診、精査の結

果、腹部 CT, multiplanar reformation にて SMVT 疑われ当院紹介受診された。

来院時現症：血圧 180/72mmHg, 脈拍 114 回/分, 体温 37.2℃, 軽度苦悶様顔貌。上腹部に手術痕、腹部全体に軽度圧痛を認めたが、筋性防御、反跳痛はなく、腸雑音は正常であった。

来院時検査所見：白血球数 $21.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, CRP 18.2mg/dl と増加していた。肝機能, CPK, LDH は正常であった。プロテイン C 抗原量 60%, 活性値 43% と低値であったことが術後判明した (Table 1)。

腹部造影 CT 所見：上腸間膜静脈 (以下, SMV と略記) の脾静脈分岐部から末梢で血栓像を認めたが、肝外門脈, 脾静脈には血栓像はなかった。小腸壁の鬱血, 浮腫による肥厚を認め, SMV の血栓による血流障害が, 下腸間膜静脈経由の側副血行路で代償しきれていないものと推測された (Fig. 1)。

Multiplanar reformation 所見：腹部造影 CT と同様, SMV 脾静脈分岐部から末梢で血栓像を認めた。SMV は血栓により不完全閉塞し, 広範囲な小腸壁の肥厚を認めた (Fig. 2)。

以上より, 上腸間膜静脈血栓症に伴う小腸壊死

<2006 年 7 月 26 日受理>別刷請求先：山川 俊紀
〒760-8557 高松市番町 5-4-16 香川県立中央病院外科

Table 1 The examination of coagulation and fibrinolytic system

PLT	16.4×10 ⁴ /μl	(14 ~ 38)
PT	12.0 sec	(10 ~ 12)
APTT	36.9 sec	(< 35)
Plasminogen	77 %	(85 ~ 137)
FDP	22 μg/ml	(< 8)
Antithrombin III	48 %	(84 ~ 123)
Protein C antigenic rate	60 %	(70 ~ 150)
Protein C activity	43 %	(64 ~ 140)
Protein S antigenic rate	93 %	(65 ~ 135)
Protein S activity	67 %	(60 ~ 150)
Anticardiolipin antibody (IgG)	8 U/ml	(< 10)
Anticardiolipin antibody (IgM)	5 U/ml	(< 8)

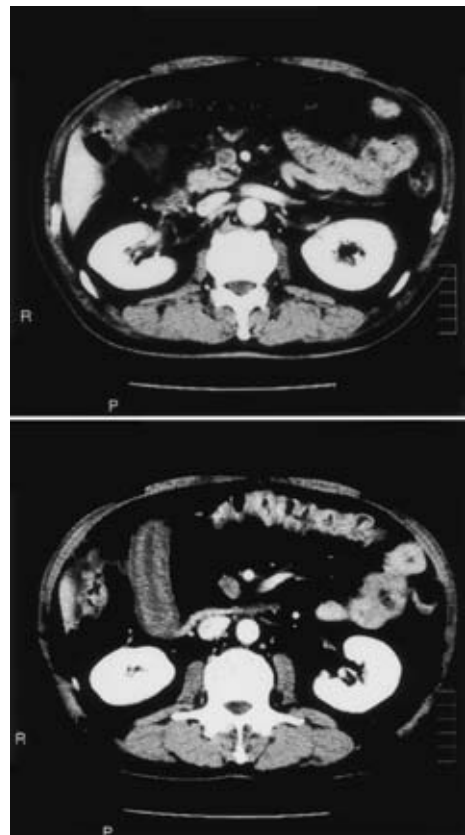
() : normal range

と診断し直ちに緊急手術を行った。

手術所見：大量の血性腹水を認めた。Treitz 靱帯より肛側約 100cm の部から約 90cm にわたる小腸の鬱血，壊死を認めた。腸間膜内動脈の拍動は触知できたが，静脈は鬱血著明であり，部分的に血栓の形成を認めた。上腸間膜静脈血栓症による腸管壊死と診断し，壊死腸管を切除した。上腸間膜静脈根部付近で切開し，fogarty catheter で血栓除去を施行した。血栓除去にて SMV の back flow は改善し，時間と共に小腸の鬱血も改善した。再建は小腸—小腸吻合（端々吻合）を施行した (Fig. 3)。

術後経過：術後ヘパリン 1 万単位/日とウロキナーゼ 12 万単位/日の全身投与を継続した。術後 6 日目よりワーファリン 3mg より開始した。

Prothrombin time international normalized ratio (PT-INR) が 1.50~2.50 となるようにワーファリン投与量を調整した。術後 14 日目に造影 CT を施行した。術前施行した造影 CT，MPR とほぼ同部位に血栓形成を認めた (Fig. 4)。大部分の小腸血流は下腸間膜静脈経由で脾静脈へ合流し，門脈に流入する側副血行路を形成していた。術後 18 日目に退院した。退院後 9 か月目に外来にてプロテイン C を測定したが，抗原量 58%，活性値 48% と低値であった。現在もワーファリンによる抗凝固療法を継続中であるが，血栓症の増悪はなく経過観察中である。

Fig. 1 Enhanced CT shows thrombosis of the superior mesenteric vein, edema and thickening of the small intestinal wall.

考 察

SMVT は腸間膜の動脈血流は保たれているが，静脈血流の障害によって鬱血性障害を来す疾患であり，Warren ら³⁾により 1935 年に初めて報告された。頻度としては，Kazmars⁴⁾は急性腹症として開腹術を施行した症例の 0.1% 以下の頻度と推定している。また，動脈を含めた腸間膜血管閉塞性疾患のなかで SMVT の占める頻度は 20% 以下と報告している。発症年齢は 6~80 歳代で，平均年齢は 40~50 歳代である。男女比は 4 : 1~2 : 1 で男性に多い傾向である⁵⁾⁶⁾。

成因としては，原因となるべき基礎疾患のない特発性と基礎疾患を有する続発性に分けられる。続発性の中には凝固線溶系異常，肝疾患，門脈圧

Fig. 2 Like the enhanced CT, MPR shows thrombosis of the superior mesenteric vein and thickening of the small intestinal wall with wide area, because of the thrombosis blockaded SMV incompletely.

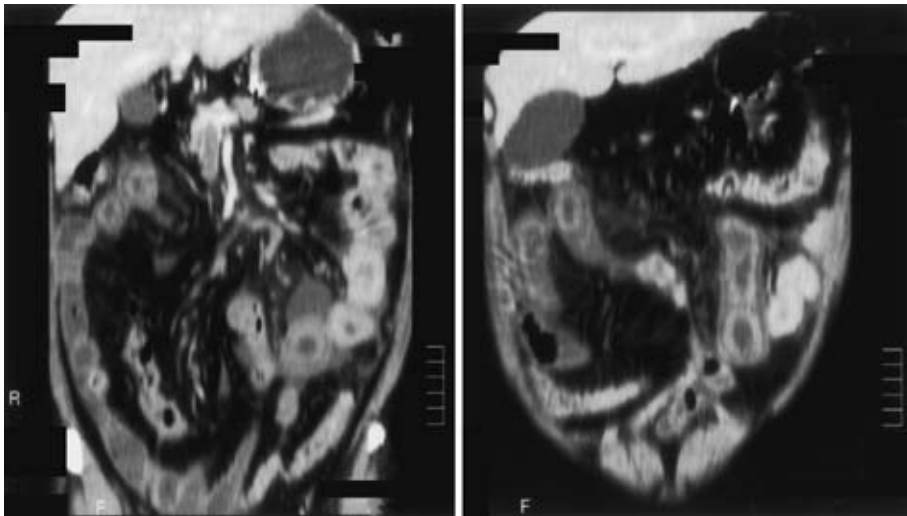


Fig. 3 The wide range congestion and necrosis of the small intestine, about 90cm in length, due to SMVT was found.



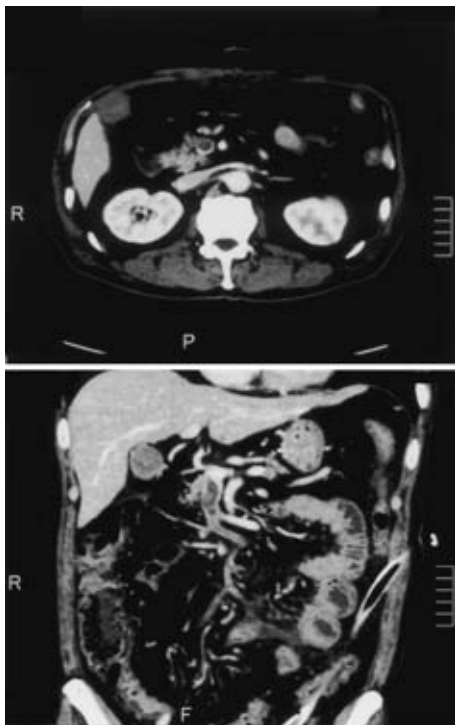
亢進症，感染，炎症，悪性腫瘍，開腹手術後，腹部外傷，真性多血症などが挙げられる⁷⁾。Abduら⁸⁾は本疾患の81%に何らかの基礎疾患あるいは合併症が関連していると述べている。近年，血液凝固線溶系の先天性異常が重要視され，プロテインC，プロテインS，AT-III，プラスミノーゲンの先天性欠損や低下また抗リン脂質抗体症候群による症例を報告している^{9)~15)}。自験例では手術直前

に採取した血液でプロテインC抗原量60%，活性値43%と低下していたのが判明し，基礎疾患としてプロテインC欠乏症が凝固能亢進の大きな原因であると考えられた。

プロテインCは血液凝固を制御する糖蛋白で，活性低下に伴い深部静脈血栓症や肺塞栓症といった血栓症の誘因となると考えられている。土手ら¹⁵⁾が検索したプロテインC活性低下によるSMVT症例23例に加えて，PubMedおよび医学中央雑誌でキーワードを「Protein C」，「SMVT」で1988年から2005年までの18年間で検索したところ，自験例を含め35例の報告があった。その多くはプロテインC活性が正常の30~60%に低下しているヘテロ型である。プロテインC活性低下が正常の0~10%のホモ接合体型では，生下時まもなく広範な血栓症により死亡すると言われており，本症と診断される場合すべてヘテロ型と考えられる。

一般的に，SMVTの死亡率は15~40%と報告されている⁵⁾¹⁶⁾。初発症状が上腸間膜動脈血栓症と比較して軽微であるため早期診断は困難であることが最大の理由と思われ，自験例も確定診断に至るまで約16時間経過していた。

Fig. 4 Both MPR and Enhanced CT shows the thrombogenesis approximately at the same part with preoperative them.



腹部造影CTならびにMPRは本症において最も有用な検査であり、SMVの拡張と内部の透亮像(血栓)により、診断することが可能である。また、phaseを変えることで側副血行路や臓器血流の状態把握も行うことができる。MPRにより血管造影とほぼ同等の血栓の存在範囲の情報を得ることが可能である。

診断技術の進歩に伴い治療法も外科的治療のみならず、保存的療法(抗凝固療法)、interventional radiology (SMAからのウロキナーゼ持続動注療法¹⁷⁾、経皮経肝の血栓除去療法¹⁸⁾など)により治癒した報告も増加している¹⁶⁾。一方、SMVTの再発率は11~29%と高く、再発による死亡率も33~37%と高率に認められる¹⁹⁾。今後保存的治療が増加するなか、治療後の病態悪化による腸管壊死や遅発性の腸管狭窄などの注意が必要と思われる。また、外科的治療を施した際にも縫合不全や腸管

再壊死を常に考慮しなければならない。術後外来経過観察をする際に、特異的な血液検査もなく、たとえ腸管の壊死性変化が生じたとしても、静脈還流が途絶しているため、結果としてCPKやLDHなどの異常値を示しにくいとの報告¹⁶⁾もある。治療方法の種類にかかわらず、再発予防目的での抗凝固療法が必要であり、造影CTなどによる定期的な検査も必要と思われる。

また、本症例ではSMVの血行再建を施行したが、術後2週間でのCT、MPRにてSMVTの再発を認めた。プロテインC欠乏症の患者では、術後抗凝固療法のみでは再発率ならびに死亡率は一般的なSMVTと比較して高率と思われる。報告例はないが、血漿分画製剤ならびに費用などの問題はああるものの、乾燥濃縮人活性化プロテインC (ANACT[®]C 帝人株式会社)の投与²⁰⁾もしくは抗凝固療法との併用を考慮すべきと思われる。

文 献

- 1) 川崎富夫, 上林純一: 腸間膜静脈血栓症. 外科 57: 1517—1592, 1995
- 2) Grendell JH, Ockner RK: Mesenteric venous thrombosis. *Gastroenterology* 82: 358—372, 1982
- 3) Warren S, Eberhard TP: Mesenteric venous thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 61: 102—121, 1935
- 4) Kazmars A: Intestinal ischemia caused by venous thrombosis. Edited by Ruthuford RB. *Vascular Surgery*, vol 2, Fourth edition. Saunders, Philadelphia, 1995, p1288—1300
- 5) 井上芳徳, 岩井武尚, 三浦則正: 上腸間膜血栓症の1例—本邦報告例の集計—. *静脈学* 3: 213—220, 1992
- 6) Mishima Y: Acute mesenteric ischemia. *Surg Today* 18: 615—619, 1988
- 7) 重松 宏, 武藤徹一郎: 腸間膜静脈血栓症. *臨外* 49: 709—716, 1994
- 8) Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ: Mesenteric venous thrombosis—1911 to 1984. *Surgery* 101: 383—388, 1987
- 9) Ni YH, Wang NC, Peng MY et al: *Bacteroides fragilis* bacteremia associated with portal vein and superior mesenteric vein thrombosis secondary to antithrombin III and protein C deficiency. *J Microbiol Immunol Infect* 35: 255—258, 2002
- 10) Kim DI, Lee BB, Noh SI et al: Conservative management of superior mesenteric and portal vein thrombosis associated with protein C and S deficiency. *Int Angiol* 16: 235—238, 1997
- 11) Rackoff A, Shores N, Willner I: Mesenteric ve-

- nous thrombosis in a patient with pancreatitis and protein C deficiency. *South Med J* **98** : 232—234, 2005
- 12) Yang YY, Chan CC, Wang SS et al : Portal vein thrombosis associated with hereditary protein C deficiency : a report of two cases. *J Gastroenterol Hepatol* **14** : 1119—1123, 1999
- 13) Mitani M, Kawamura H, Sato A et al : Mesenteric venous thrombosis associated with protein C deficiency. *J Gastroenterol* **34** : 387—389, 1999
- 14) Kobayashi T, Ito A, Okada Y et al : Protein C deficiency as a cause of simultaneous acute thrombosis of the superior mesenteric vein and inferior vena cava with jejunal infarction. *Surgery* **137** : 482—483, 2005
- 15) 土手秀昭, 清水康廣, 杉山 悟ほか : プロテイン C 活性低下に伴う上腸間膜静脈血栓症の 1 例. 日臨外会誌 **62** : 2426—2430, 2001
- 16) 原田直樹, 豊田泰弘, 高橋 晃ほか : 上腸間膜静脈血栓症の 2 例. 日臨外会誌 **65** : 2231—2236, 2004
- 17) 藤田利枝, 小原則博, 天野 実ほか : 血栓溶解剤動注療法後に小腸狭窄を来した上腸間膜静脈血栓症の 1 例. 日臨外会誌 **61** : 1053—1057, 2000
- 18) 長沼 誠, 井上 詠, 細田泰雄ほか : 経皮経肝血栓除去術を施行した上腸間膜静脈血栓症の 1 例. 日消誌 **92** : 158—163, 1995
- 19) 上原圭介, 長谷川洋, 小木曾清二ほか : 上腸間膜静脈血栓症の 1 例. 日臨外会誌 **60** : 3006—3010, 1999
- 20) 齋藤英彦, 池田康夫, 白川 茂ほか : プロテイン C 欠乏症患者の血栓症に対する乾燥濃縮ヒト活性化プロテイン C 製剤 (CTC-111) の臨床試験. 新薬と臨 **47** : 718—732, 1998

A Case of Superior Mesenteric Vein Thrombosis Caused by Protein C Deficiency

Toshiki Yamakawa, Yuji Onoda, Ryuichirou Ohashi,
Sadanobu Izumi, Ichio Suzuka and Kunihiko Shiota
Department of Surgery, Kagawa Prefectural Central Hospital

We report a case of superior mesenteric vein thrombosis (SMVT) caused by protein C deficiency. A 63-year-old man with nausea and epigastralgia treated for acute enteritis had had a quite normal stomach appearance in his gastrointestinal endoscopy examination, but his symptoms did not improve so he went to the hospital again. During this visit, doctors decided via computed tomography and multiplanar reformation that he may have SMVT. We conducted emergency laparotomy, finding hemorrhagic ascites and congestive necrosis of the small intestine. We removed the thrombus in the superior mesenteric vein, resected the necrotic segment of the small intestine (90cm, including a seemingly normal section), and conducted end-to-end anastomosis. We observed patency of the superior mesenteric artery and occlusion of the superior mesenteric vein with the thrombus. A preoperative coagulation study showed low levels of and as lowered activity of the protein C antigen. We have reviewed the two cases reported in the Japanese literature of SMVT caused by a protein C deficiency, and we make this report to broaden knowledge available on this topic.

Key words : superior mesenteric vein thrombosis, protein C deficiency

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 204—208, 2007]

Reprint requests : Toshiki Yamakawa Department of Surgery, Kagawa Prefectural Central Hospital
5-4-16 Ban-cho, Takamatsu, 760-8557 JAPAN

Accepted : July 26, 2006