

症例報告

プロテイン C 欠損に起因する上腸間膜動脈血栓症により発生した腸管狭窄の 1 例

奈良県立医科大学消化器外科

池西 一海 向川 智英 藤井 久男
久永 倫聖 小山 文一 松本 寛
島谷 英彦 武内 拓 中島 祥介

プロテイン C (以下, PC) 欠損症に起因する上腸間膜動脈血栓症により発生した腸管狭窄の 1 例を経験した. 症例は 49 歳の男性で, 1990 年に PC 欠損症と診断され当院に通院していた. 2002 年 3 月, ワーファリン (8mg/日) の自己中止を契機に強い腹痛を訴え緊急入院となる. 造影 CT で上腸間膜動脈血栓症を疑われ, 当科に紹介された. 腸管壁は造影されており, また腸管壊死を示唆する理学所見もなかったため, まず血栓溶解および抗凝固療法を開始. 約 3 週間後の CT で血栓は消失していたが, その後 2 か月間, 経口摂取に伴い腹痛と発熱を繰り返した. 大腸内視鏡, イレウス管造影検査で, 遠位回腸から横行結腸中央部にかけて狭窄を認めた. 狭窄は不可逆性と判断し, 結腸右半および回腸部分切除, 回腸瘻造設術を施行した. 術後の経過は良好で, 回腸瘻閉鎖術後に退院となった. PC 欠損に伴う血栓症の多くは静脈血栓症であり, 上腸間膜動脈血栓症の報告は過去に 3 例のみとまれであるため文献的考察を加え報告する.

はじめに

プロテイン C (以下, PC) 欠損症に起因する血栓症のうち, 静脈血栓症に関する報告は数多くみられるが, 動脈血栓症のものは少ない. また, そのほとんどが脳梗塞や急性心筋梗塞を発症したもので, 上腸間膜動脈 (superior mesenteric artery; 以下, SMA) 血栓症は極めてまれで, 本邦, 海外を含めこれまで報告例は 3 例を数えるにすぎない^{1)~3)}. 今回, PC 欠損症に起因する SMA 血栓症により発生した腸管狭窄の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 49 歳, 男性

主訴: 下腹部痛, 両下肢のしびれ

既往歴: 平成 2 年, 左下肢深部静脈塞栓症 (deep venous thrombosis; 以下, DVT) の発症を契機に先天性 PC 欠損症と診断. 平成 7 年, 8 年に

肺塞栓症 (pulmonary embolism; 以下, PE), 平成 13 年に右下肢 DVT を発症.

家族歴: 父に脳梗塞, 肺癌, DVT. 弟 2 人に DVT が発症し PC 欠損症と診断. 息子が PC 欠損症と診断.

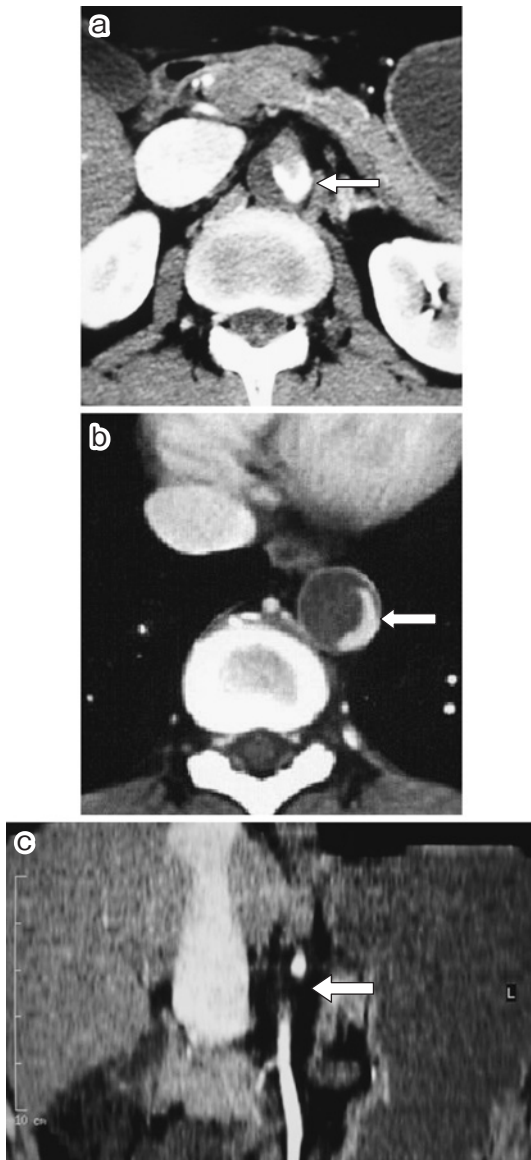
現病歴: 平成 2 年, 先天性 PC 欠損症と診断されて以来当院に通院していた. 抗凝固療法としてワーファリン 8mg/日を通年内服していたが, 平成 14 年 3 月, 約 1 週間の薬剤の自己中止を契機に, 突然の下腹部痛と両下肢のしびれが出現し歩行不能となった. 当院に救急搬送され緊急入院. 造影 CT にて胸腹部大動脈血栓症および SMA 血栓症と診断されたため, 当科に紹介された.

入院時現症: 身長 167cm, 体重 52kg, 体温 37.4°C, 血圧 108/58mmHg. 眼瞼・眼球結膜に貧血・黄染なし. 胸部打聴診上異常なし. 腹部は平坦, 軟で下腹部に圧痛を認めたが, 筋性防御, 反跳痛など明らかな腹膜刺激症状は認められなかった. 両下肢にチアノーゼを認めた.

入院時血液検査所見: 白血球数 6,800/mm³,

<2008 年 12 月 17 日受理>別刷請求先: 池西 一海
〒639-2306 奈良県御所市三室 20 済生会御所病院
外科

Fig. 1 a: Enhanced CT showed thrombus of a superior mesenteric artery in the origin. b: Enhanced CT showed thrombus of an aorta in the origin. c: Multi-planar reformation showed a complete occlusion of a SMA in the origin by thrombus.



CRP 0.5mg/ml と正常範囲内であったが、base excess -3.8mmol/l と軽度のアシドーシスを認めた。PC 抗原は 13%、PC 活性は 21% とともに著明に低下していた。

また、AST 35、ALT 14、LDH 419、CPK 62

と正常範囲内であった。

胸腹部造影 CT 像：胸部大動脈から大動脈分岐部にいたる大動脈と SMA 起始部の血管内腔に広範な血栓が認められた (Fig. 1a~c)。ただし、SMA の末梢は造影されており腹腔動脈系からの側副血行の存在が推測された。また、遠位回腸に軽度の壁肥厚を認めたが、造影効果は保たれていた。

臨床経過：腹部理学検査所見にて腹膜刺激症状は明らかでなく、血液検査、CT の結果から腸管壊死の存在は否定的で緊急手術の適応はないと判断した。PC の補充療法とヘパリン 2 万単位/日、ウロキナーゼ 24 万単位/日、プロスタジン 360 μg /日による抗凝固療法、血栓溶解療法、抗血小板療法が開始された。その結果、治療開始から約 3 週間後の造影 CT で血栓はほぼ消失していた (Fig. 2a, b)。腹痛と泥状の下血は約 10 日間続いていたが、茶色の水様便に変化してきた。そのため、1 か月後より流動食を開始したが、発熱が続き、中止した。さらに、その翌週から食事を再開するも、再度、発熱と炎症所見の上昇を認め、中止した。5 月初旬頃より強い腹痛と間歇熱を繰り返すようになり、血便もみられたため大腸内視鏡検査を施行した。

大腸内視鏡検査：横行結腸中央部から口側に狭窄が認められ、上行結腸では狭窄が高度なためスコープは通過不可能であった (Fig. 3)。

内視鏡検査所見より何らかの原因による垂イレウスと診断し、腸管の狭窄範囲の診断と治療目的でイレウス管を挿入した。

イレウス管造影検査：造影剤は速やかに大腸まで到達するが、空腸の拡張と回腸の狭窄像が認められた (Fig. 4)。

腹部 MRI：遠位回腸に著明な壁肥厚像が認められた (Fig. 5)。

以上の臨床経過、検査結果より、PC 欠損症を背景に SMA 血栓症が発生し、慢性的な虚血状態による遠位回腸から右側結腸にかけての腸管狭窄と診断した。経口摂取により腹痛と発熱を繰り返しているため狭窄は不可逆的な変化であると判断し、十分な informed consent を行っただけ、5 月下旬に手術を施行した。

Fig. 2 a, b : After three weeks of the conservative therapy, enhanced CT showed thrombus had disappeared.

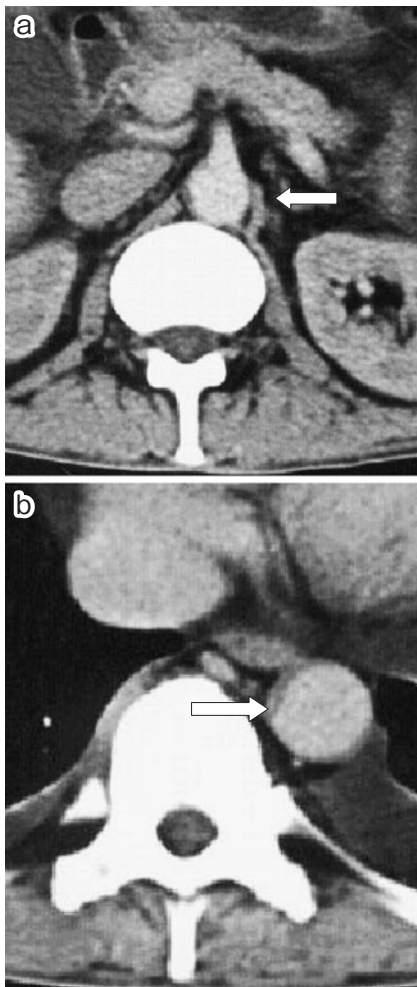


Fig. 3 Colonoscopy showed severe stricture in the ascending colon.

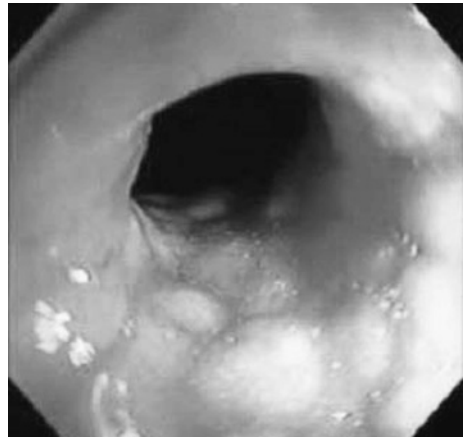


Fig. 4 Contrast study with Gastrografin through a long tube identified extensive stricture of the distant ileum and dilatation of the jejunum.



手術所見：腹水貯留はなく，明らかな虚血性変化を思わせるような腸管の色調変化を認めなかった．横行結腸中央部付近からバウヒン弁より約100cm 口側の回腸にかけて伸展性のない腸管壁の肥厚を認めた．SMA の回腸枝，中結腸動脈左枝の拍動を確認して腸管切除範囲を決定し，回腸切除，結腸右半切除，ループ式回腸瘻造設術を施行した．

切除標本の肉眼検査所見：回腸の近位側には腸間膜対側に浅い縦走潰瘍が認められ，遠位側になるにつれ全周性潰瘍に移行して回盲弁まで続いて

いた．盲腸と近位上行結腸の一部には伸展性の保たれた粘膜ひだもみられるが，上行結腸中央部に高度の狭窄が存在し，さらに横行結腸中央まで肥厚した浮腫状粘膜が見られた (Fig. 6)．

病理組織学的検査所見：腺管上皮が広範に脱落しており，粘膜下層に炎症細胞浸潤と浮腫，著明な線維組織の増生を認め，著明な腸管壁の肥厚がみられた (Fig. 7)．

術後，ワーファリンによる抗凝固療法を再開し

Fig. 5 MRI revealed marked wall thickness of the distant ileum.



Fig. 6 Macroscopic specimen revealed shallow ulcer in the anti-mesenteric site of the proximal ileum and circular ulcer in the distant ileum. Severe stricture in the ascending colon was indicated by the arrow and mucosa was markedly edematous from the distant ascending colon to the mid-transverse colon.

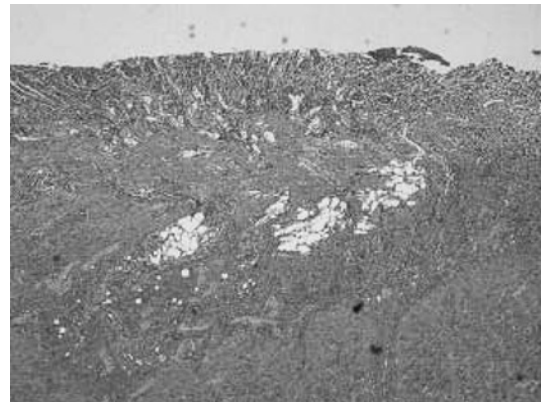


たところ、経過良好で腹部症状の再燃はみられず、7月に回腸瘻閉鎖術を施行した後に退院となった。

考 察

急性上腸間膜動脈閉塞症（以下、SMA閉塞症）は急性腹痛のなかでも重篤な疾患で、死亡率はいまだに60~90%⁴⁾と報告されている。SMAは血流

Fig. 7 Histological findings showed U1-II widespread ulcer, and the infiltration of inflammatory cells and severe fibrosis in submucosal layer (HE, $\times 40$).



量も多く、空腸近位から横行結腸にいたる広い範囲を灌流しているため、特にSMAの起始部で完全閉塞した場合側副血行路では血流低下を代償できず、広範囲な腸管梗塞を来すため予後不良である⁵⁾。SMA閉塞症を来す原因は約半数が血栓、約1/3が塞栓である⁶⁾。血栓症は多くの場合、粥状動脈硬化症を基礎疾患として発症するが、まれに抗リン脂質抗体症候群や遺伝性の血液疾患である先天性アンチトロンビンIII欠損症、先天性PC欠損症、先天性プロテインS欠損症に合併することがある。

PCは肝臓で合成される分子量約62,000のビタミンK依存性蛋白質であり、活性第V、VIII因子を分解し凝固を制御する作用がある。したがって、その活性低下は凝固亢進状態や血栓症を引き起こすと考えられている。先天性PC欠損症は常染色体優性遺伝の形式をとり、PC活性が正常の0~10%のホモ接合体型では出生後まもなく広範囲な血栓症により死亡するため、本症と診断されるものはすべてヘテロ型と考えられる⁷⁾。ヘテロ型のPC欠損症に起因する発症疾患は大部分が下肢の深部静脈血栓症であり、上腸間膜静脈血栓症の報告は山川ら⁸⁾によると過去35例のみである。一方、PC欠損症と動脈閉塞症との関連性についての報告は少なく、いまだ controversial であるが、心筋

梗塞, 脳梗塞の発症年齢が PC 欠損症患者で健常者に比べ若年での発症が増加することを示唆する報告もある⁹⁾。医学中央雑誌で「PC 欠損」「腸間膜動脈血栓症」, PubMed で「protein C deficiency」「superior mesenteric arterial thrombosis」をキーワードに 1988 年から 2007 年の期間で文献を検索したところ, PC 欠損症に起因する SMA 血栓症の報告は会議録を除いて 3 例のみであった^{1)~3)}。本例は先天性 PC 欠損症と診断され DVT の既往もある患者が抗凝固療法の自己中止を契機に SMA 血栓症を来した。発症当初から CT 上 SMA 末梢の血流は保たれており腸管壊死を示唆する理学所見も認められなかったため第 1 に保存的治療を選択したが, 結果的には腸管の慢性的な虚血状態により腸管狭窄を来したため外科的切除を要した。

また, 遠位回腸から右側結腸が虚血になった原因としては, 経過の途中で SMA 起始部に出来た血栓が末梢側に移動したためにこの領域の虚血のみが高度になったものと思われる。側副血行路により SMA 起始部が完全閉塞していたにもかかわらず腸管壊死には陥らなかったが, 血栓溶解療法の途中で血栓の移動があったため, 微小な血栓が末梢に流れた可能性もあると思われた。PC 欠損症に起因する SMA 血栓症で, 過去にこのような経過をたどったとの報告はなく本例が初めてである。PC 欠損症では静脈血栓症が動脈血栓症に比べ多いが, この頻度の差についてはいまだ解明されておらず, 今後さらに PC 抗凝固機構と血栓症

の研究が進むことが望まれる。PC 欠損症患者では静脈血栓症のみならず動脈血栓症が発生する可能性も常に念頭におくべきであり, さらには薬剤による凝固系の厳重なコントロールの重要性が示唆された。

文 献

- 1) 佐藤幸治, 広瀬邦彦, 福富 敬ほか: プロテイン C 欠乏症に合併した急性上腸間膜動脈閉塞症の 1 治験例. 外科 59 : 1997—1999, 1997
- 2) Kristen A, James L : Mesenteric artery thrombosis : a case report of combined protein S and protein C deficiency. Am J Hematol 58 : 246—247, 1998
- 3) Yusuf B, Ali Riza S, Ferhun B et al : Arterial thrombosis leading to intestinal infarction in a patient with Behcet's disease associated with protein C deficiency. Am J Gastroenterol 93 : 2556—2558, 1998
- 4) Endean ED, Barnes SL, Kwolek CJ et al : Surgical management of thrombotic acute intestinal ischemia. Ann Surg 233 : 801—808, 2001
- 5) 藤井久男, 畑 倫明, 小山文一ほか: 腸間膜動脈閉塞. 外科 65 : 293—299, 2003
- 6) Bradbury AW, Brittenden J, McBride K et al : Mesenteric ischemia : a multidisciplinary approach. Br J Surg 82 : 1446—1459, 1995
- 7) 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
- 8) 山川俊紀, 小野田裕士, 大橋龍一郎ほか: プロテイン C 低下に伴う上腸間膜静脈血栓症の 1 例. 日消外会誌 40 : 204—208, 2007
- 9) Sakata T, Kario K, Katayama Y et al : Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. Thromb Res 94 : 69—78, 1999

A Case of the Bowel Obstruction due to a Superior Mesenteric Arterial Thrombosis caused by Protein C Deficiency

Kazumi Ikenishi, Tomohide Mukogawa, Hisao Fujii,
Michinori Hisanaga, Fumikazu Koyama, Hiroshi Matsumoto,
Hidehiko Shimatani, Taku Takeuchi and Yoshiyuki Nakajima
Department of Surgery, Nara Medical University

We report a case of bowel obstruction due to superior mesenteric artery (SMA) thrombosis caused by Protein C deficiency. A 49-year-old man admitted to emergency room for severe abdominal pain in March 2002 after stopping warfarin treatment (8mg/day) on his own. He had been diagnosed with Protein C deficiency in 1990 and had continued under outpatient follow-up. Computed tomography (CT) indicated possible superior mesenteric artery thrombosis. Contrast-medium bowel wall enhancement indicated no sign of bowel necrosis, so we undertook thrombolytic and anticoagulant therapy, with the thrombus disappearing, three weeks later. During the next two months, with oral ingestion, he had a fever and abdominal pain repeatedly. Colonoscopy and gastrografin contrast study through a long tube, which indicated extensive stricture from the distant ileum to the transverse colon. Diagnosing the ischemic stricture as irreversible, we conducted right hemicolectomy, partial distant ileal resection, and loop ileostomy. The postoperative course was uneventful and the man was discharged once the loop ileostomy was closed. We review three cases of SMA thrombosis caused by protein C deficiency reported in the literature, and report our case to broaden knowledge on this subject.

Key words : protein C deficiency, superior mesenteric arterial thrombosis, bowel obstruction

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 1424—1429, 2009]

Reprint requests : Kazumi Ikenishi Department of Surgery, Saiseikai Gose Hospital
20 Mimuro, Gose, Nara, 639-2306 JAPAN

Accepted : December 17, 2008