

症例報告

イレウスを呈したプロテイン S 欠乏症による 上腸間膜静脈血栓症の 1 例

王子総合病院外科

浅野 賢道 岩井 和浩 狭間 一明
川崎 亮輔 妻鹿 成治

症例は 66 歳の男性で、腹痛、嘔吐を主訴に平成 18 年 1 月前医を受診し、急性腹症の診断にて入院となった。腹部造影 CT にて上腸間膜静脈の血栓および小腸壁の肥厚を認めた。凝固線溶系検査の結果、プロテイン S 欠乏症が明らかになり、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。抗凝固療法を行い症状は改善したがイレウスを発症したため、当院に転院となった。イレウス管による保存的加療を行うが改善せず、開腹手術を施行した。狭窄部は Treitz 靭帯より 120cm の部位 1 か所のみであったため、狭窄部を中心に 10cm の小腸を切除した。術後経過は良好であり、ワーファリンおよびバイアスピリンによる抗凝固・抗血小板療法を開始し、術後 19 日目に退院となった。プロテイン S 欠乏症による上腸間膜静脈血栓症の本邦報告例はこれまで 12 例しかなくまれである。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 vein thrombosis; 以下, SMVT) は急性腸間膜血行不全の 5~15% を占める疾患である¹⁾。その成因は特発性が約半数を占めるが、近年、AT-III, Protein C (以下, PC), Protein S (以下, PS) などの欠乏に伴う凝固線溶系異常に起因した SMVT の報告例が散見され、重要視されている。中でも PS 欠乏症は本邦での頻度が 1.12% と推定される凝固線溶系異常症であり²⁾、PS 欠乏症による SMVT の本邦報告例はまれである。今回、我々は慢性の経過をたどりイレウスを発症した PS 欠乏症による SMVT 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: 66 歳, 男性

主訴: 腹痛, 嘔吐

既往歴: 40 年前に虫垂炎の手術を受けた際、左大腿静脈血栓症を発症した。詳細は不明であるが、

その後抗凝固療法などの治療は一切受けていなかった。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2006 年 1 月下旬、腹痛、嘔吐を主訴に前医を受診し、急性腹症の診断にて入院となった。腹部単純 X 線検査では少量の小腸ガスを認めるのみで niveau や free air などの異常は認めなかった。腹部造影 CT にて上腸間膜静脈の拡張および内部の透亮像を臍頭部下縁のレベルより末梢へ 4cm にわたり認め、また小腸壁の肥厚も認めた。以上より、上腸間膜静脈血栓症と診断された。凝固線溶系検査の結果、PS 欠乏症 (PS 抗原量 29%, PS 活性値 25%) も明らかとなった。腹膜刺激症状を認めず腹部所見が軽度であり、また造影 CT 上腸管梗塞や壊死の所見を認めなかったためヘパリンの全身投与 (1 万単位/日) による抗凝固療法を開始した。線溶療法は行わなかった。腹部症状が改善したため経口摂取を開始し、ヘパリンの全身投与からワーファリンの経口投与への変更を予定していたが、同年 3 月中旬、イレウスを発症し当院消化器科に転院となった。イレウス管留置およびヘパリンの全身投与 (1 万単位/日) によ

<2009 年 6 月 18 日受理>別刷請求先: 浅野 賢道
〒053-8506 苫小牧市若草町 3-4-8 王子総合病院
外科

Table 1 Coagulation studies on admission

PT (%)	103 %	(70-120 %)
PT-INR	0.98	(0.90-1.28)
APTT	31.5 sec	(26.0-36.0 sec)
Fibrinogen	600 mg/dl	(150-450 mg/dl)
D-dimer	1.62 μ g/ml	(< 1.0 μ g/ml)
Antithrombin III	84 %	(80-120 %)
Protein C activity	77 %	(64-146 %)
Protein S activity	< 10 %	(60-150 %)
Protein S antigen	34 %	(65-135 %)
Free protein S antigen	16 %	(60-150 %)
TAT cplx	5.5 ng/ml	(< 3.0 ng/ml)
Anticardiolipin antibody	< 8 U/ml	(< 10 U/ml)

り経過観察を行ったが改善せず、4月中旬、当科転科となった。

入院時現症：身長166cm，体重61kg。体温37.3℃，血圧100/64mmHg，脈拍72回/分，整。心音，呼吸音ともに異常を認めなかった。

入院時検査所見：白血球6,800/mm³，CRP2.51mg/dl。軽度の肝機能異常および血清クレアチニン値の軽度上昇を認めた。凝固系検査ではフィブリノーゲンが600mg/dlと高値を示したが，PT，APTTは基準範囲内であった。凝固線溶系検査ではPS活性値10%未満，抗原量34%，遊離型抗原量16%と著明に低下していた（Table 1）。PC，AT-IIIに異常はみられなかった。

腹部造影CT：（前医初診時）上腸間膜静脈の拡張および内部の透亮像を臍頭部下縁のレベルより末梢へ4cmにわたり認め，また小腸壁の肥厚がみられた（Fig. 1）。（抗凝固療法後）上腸間膜静脈の血栓の大きさに変化はなかったが，小腸壁の肥厚は改善していた。

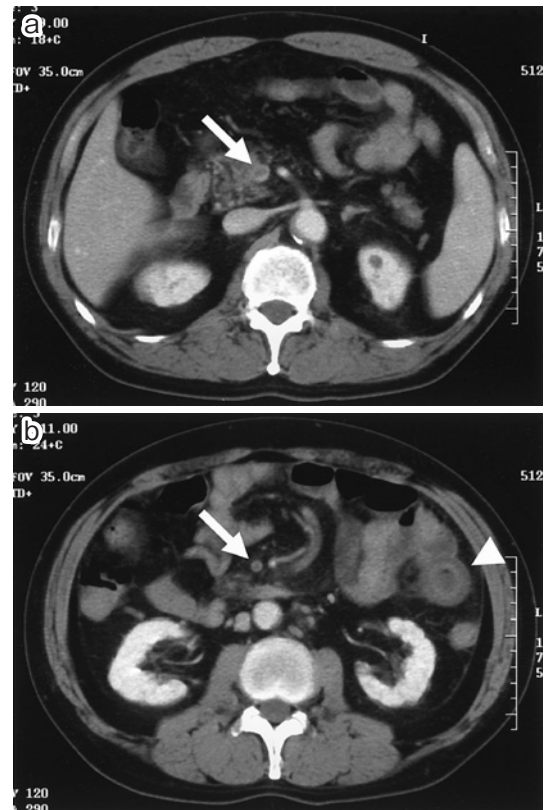
上腸間膜動脈造影検査：動脈相には異常を認めなかった（Fig. 2a）。静脈相では上腸間膜静脈は造影されず，側副血行路の増生を認めた（Fig. 2b）。

イレウス管造影検査：狭窄部より肛門側への造影剤の流出はみられなかった。

以上より，保存的加療は限界であると判断し，2006年5月上旬，開腹手術を施行した。

手術所見：開腹時，腹水は認めず，腸管の色調は良好であった。全小腸および小腸間膜に浮腫はみられず，辺縁動脈の拍動も良好であった。狭窄

Fig. 1 Abdominal contrast-enhanced computed tomography showed thrombus (arrow) in the superior mesenteric vein (SMV) and wall thickness of small intestine (arrow head). Thrombus continued 4cm distal at the level of the inferior border of the pancreas. a : SMV at the level of the inferior border of the pancreas. b : The distal edge of thrombus.



部は1か所のみであり，Treitz靭帯より120cm肛門側の位置であった（Fig. 3）。同部位を含め10cmの小腸を切除し，再建は機能的端々吻合とした。

切除標本：潰瘍瘢痕様の狭窄を認めた。

病理組織学的検査所見：狭窄部の粘膜に上皮の脱落および間質の線維化がみられ，虚血性変化に矛盾しない所見であった（Fig. 4）。標本中にfreshな血栓は認めなかった。

術後経過：術直後よりAPTTが基準値の1.5倍となるようにヘパリンの全身投与（1万単位/日）を再開した。経口開始後はワーファリン，バ

Fig. 2 The early phase of superior mesenteric arteriography was unremarkable (a). The angiogram in the late phase showed that the main trunk of SMV was completely occluded caused by thrombus, and that collateral veins were found (b).

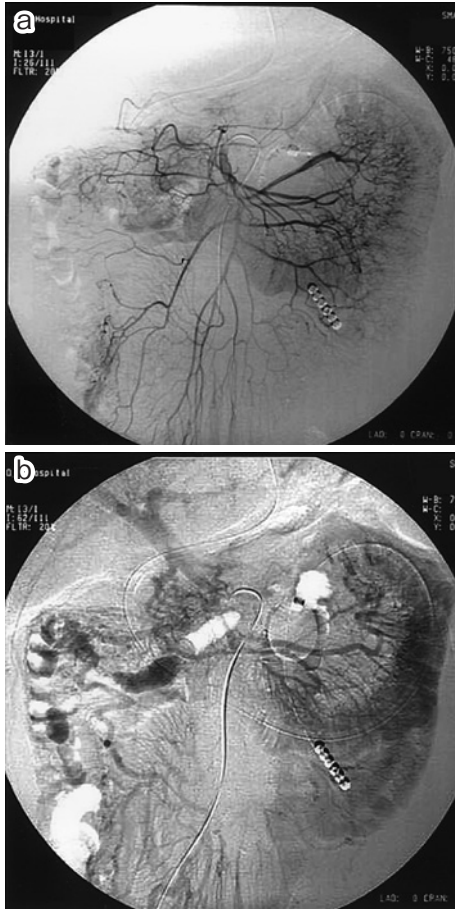
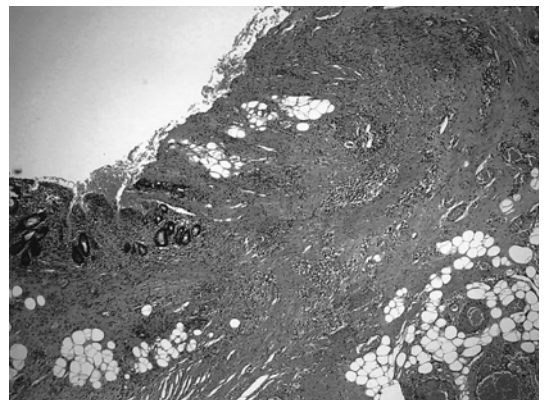


Fig. 3 Intraoperative findings. The ileal stenosis was seen about 120 cm distal from the Treitz ligament. Inflammatory adhesion was also seen around the stenotic part of the ileum.



Fig. 4 Histopathological findings showed mucosal defect and massive fibrosis in the stenotic lesion. Inflammatory cell infiltration was observed in the intestinal wall. These findings were compatible with ischemic change of ileum. Fresh thrombus was not detected.



イアスピリンの内服に変更した。ワーファリンはPT-INR2~3を目標とし、1日7mgを投与した。術後第19病日に軽快退院となり、現在、外来にて経過観察中である。

考 察

PSはビタミンK依存性の1本鎖糖蛋白であり、1977年にDi Scipioら³⁾により発見された。PSは血小板や血管内皮細胞膜上における活性化PCの補酵素として凝固第Va因子および第VIIIa因子の不活化作用を促進することにより抗凝固活性を示す。PS欠乏症には先天性と後天性があり、先

天性の場合は常染色体優性の遺伝形式をとり、本邦発症頻度は1.12%と推定されている²⁾。本症例には後天性PS欠乏症の誘引となる肝疾患や糖尿病などの基礎疾患は認めず、PS抗原量、遊離型抗原量、活性値とすべてにおいて著明に低下していたため先天性PS欠乏症と診断した。PS欠乏症患者者の半数に血栓症が認められ、そのほとんどは静脈系であることが特徴である⁴⁾。また、血栓症の再発率は77%と高率であり、再発予防のためには

Table 2 Reported 13 cases of superior mesenteric vein thrombosis due to protein S deficiency in Japan

Case	Author	Year	Age	Sex	Diagnostic method of SMVT	History of thrombosis	Treatment	Surgical finding	PS activity (%)	PS antigen (%)
1	Fujii ¹⁰⁾	1990	19	M	Enhanced CT Angiography	leg ulcer	Anticoagulation	—	—	18
2	Inagaki ¹¹⁾	1993	25	M	Perioperative finding CT	—	Surgery	Necrosis of small intestine	10	63
3	Sugiura ¹²⁾	1998	32	M	Perioperative finding Enhanced CT	—	Surgery	Necrosis of ileum	< 10	44
4	Yajima ¹³⁾	1999	25	M	Enhanced CT	—	Anticoagulation → Surgery	Stenosis of jejunum	22	58
5	Tateishi ¹⁴⁾	2001	26	M	Enhanced CT	—	Anticoagulation → Surgery	Stenosis of small intestine	48	151
6	Uemura ¹⁵⁾	2002	60	M	Enhanced CT	—	Anticoagulation → Surgery	Stenosis of ileum	< 10	46
7	Kato ¹⁶⁾	2002	76	F	Perioperative finding	—	Surgery	Necrosis of small intestine	19	74
8	Inoue ¹⁷⁾	2004	52	M	Enhanced CT Abdominal ultrasound	DVT	Anticoagulation → Surgery	Stenosis of jejunum	—	33
9	Mori ¹⁸⁾	2005	54	M	Enhanced CT	DVT, PE	Surgery	Necrosis of ileum	—	38
10	Yoshizawa ⁷⁾	2006	53	M	Enhanced CT	—	Surgery	Necrosis of jejunum	—	66
11	Yano ¹⁹⁾	2006	39	M	Enhanced CT	—	Surgery	Necrosis of small intestine	11	24
12	Watanabe ⁸⁾	2006	54	M	Enhanced CT	DVT, PE	Surgery	Necrosis of ileum	< 10	31
13	Our case		66	M	Enhanced CT	DVT	Anticoagulation → Surgery	Stenosis of ileum	< 10	34

DVT : deep vein thrombosis PE : pulmonary embolism

ワーファリンによる抗凝固療法やバイアスピリンによる抗血小板療法など徹底した管理が必要とされる⁵⁾。ワーファリンの投与量は本邦ではPT-INRが1.6~2.8となるように設定するのが一般的であるが⁶⁾、本症例の場合、過去にも血栓症の既往があるため再発のリスクが非常に高いと考え、欧米の基準にならないPT-INR2~3を目標に管理を行っている。しかし、ワーファリンはPSなどの抗凝固蛋白の産生を抑制するため、開始当初はコントロールに難渋するとの報告⁷⁾もあり、本症例においても1日7mgという高容量の投与が必要であった。ワーファリンの投与期間についての明確な基準はなく⁸⁾、今後の症例の蓄積による確立が求められる。

SMVTは1935年にWarrenら⁹⁾により初めて報告され、急性腸間膜血行不全の5~15%を占める比較的まれな疾患である¹⁾。本疾患は腸間膜静脈の血行障害により腸管のうっ血性梗塞を来すとされ、その発症要因は凝固線溶系異常、肝疾患、開腹手術など多岐にわたる。近年、AT-III、PC、PS

などの欠損や低下といった凝固線溶系異常が重要視されているが、本症例のようにPS欠乏症に起因するSMVTの報告はまれである。「PS欠乏症」、「上腸間膜静脈血栓症」、「protein S deficiency」、「superior mesenteric vein thrombosis」をキーワードとしてPubMed(1965~2008年)と医学中央雑誌(1983~2008年)を用いて検索した結果、本邦報告例は12例^{7,8,10)~19)}のみ(会議録は除く)であった(Table 2)。本邦報告例12例に本症例を加えた13例で検討すると、発症年齢は19~76歳(平均年齢44.7歳)であり、40歳以下が6例(46%)と半数近くを占め、逆に60歳以上が本症例のほかに1例のみであった。男性が12例(92%)と多数を占めており、青年~中年期の男性に多く発症する傾向がみられた。13例中12例(92%)で腹部造影CTによりSMVTの診断を得ており、腹部造影CTが非常に有用であると考えられた。本症例においてもみられた上腸間膜静脈の拡張および内部の透亮像、小腸壁の肥厚が典型的な所見である。急性腹症を診療する際、初期検査として腹部造影

CTが日常的に施行されていることは言うまでもないが、前述した所見の有無にも注意を払うことが特異的な症状の乏しい本症を早期に診断するためには肝要である。近年、multidetector CTの有効性に関する報告²⁰⁾もみられ、今後より早期の診断が可能になるとと思われる。治療に関しては7例(54%)が腹膜炎により緊急手術を施行しており、全例において腸管壊死を認めた。残りの6例(46%)は腹膜刺激症状がないため抗凝固・線溶療法による保存的治療が選択されていた。線溶療法に関して最近ではウロキナーゼやtPAを単に全身投与するだけではなく上腸間膜動脈やSMVへのカテーテル留置による選択的投与が積極的に行われ良好な経過が得られている¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾²¹⁾。本症例においては症状が軽度であったためヘパリンによる抗凝固療法のみを行い、その投与量はAPTTが1.5倍に延長するように設定した。ヘパリンの単独投与のみでも血栓が縮小し改善したという報告²²⁾もあるが、本症例の場合は血栓の大きさに変化はみられず結果的にヘパリンの投与のみでは効果はみられず結果的にヘパリンの投与のみでは効果が不十分であった。早期に線溶療法も行い血栓の縮小化を積極的に図ることで後に起こる虚血性狭窄を回避することができた可能性は否定できず、反省すべき点として挙げられる。保存的治療後のイレウスの特徴として腸管の虚血による狭窄が挙げられ、手術を要した5例全例にみられた。虚血による瘢痕狭窄はすでに不可逆的な状態となっており、したがってイレウス管などの保存的加療による改善は期待できない。SMVTに対して抗凝固・線溶療法による保存的治療を施行した後にイレウスを発症した場合、このような特徴を十分に考慮し治療計画を立てることが極めて重要である。保存的加療にこだわるあまり外科的手術を踏み切るまでに多くの日数を費やすことは、結果として患者の精神的、経済的負担を増大させてしまうということにつながりかねない。早急に外科的手術を決断することで早期の社会復帰が可能となるなど患者に対してquality of lifeの向上をもたらすことができるものと考えられた。

文 献

1) Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT et al : Mes-

- enteric venous thrombosis : still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg* **20** : 688—697, 1994
- 2) Kimura R, Honda S, Kawasaki T et al : Protein S-K196E mutation as genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood* **107** : 1737—1738, 2006
- 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) Engesser L, Broekmans AW, Briet E : Hereditary protein S deficiency : clinical manifestations. *Ann Intern Med* **106** : 677—682, 1987
- 5) 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
- 6) 笠井宏樹, 池田宇一 : 経口抗凝固薬の適正使用. *日血栓止血会誌* **19** : 183—186, 2008
- 7) 芳澤淳一, 小出直彦, 斉藤拓康ほか : 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. *日消外会誌* **39** : 1418—1423, 2006
- 8) 渡部芳子, 重松 宏, 小櫃由紀生ほか : 下肢深部静脈血栓症および上腸間膜静脈血栓症を発症し、プロテインS欠乏症と診断された1例. *血管外科* **25** : 128—133, 2006
- 9) Warren S, Eberhard TP : Mesenteric venous thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* **61** : 102—121, 1935
- 10) 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. *総合臨* **39** : 1857—1960, 1990
- 11) Inagaki H, Sakakibara O, Miyaike H et al : Mesenteric venous thrombosis in familial free protein S deficiency. *Am J Gastroenterol* **88** : 134—138, 1993
- 12) 杉浦禎一, 新 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 矢野佳子, 平位洋文: 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 39 : 1611—1616, 2006
- 20) 後藤 均, 佐藤 成, 渡辺徹雄ほか: 上腸間膜静脈血栓症の5症例による臨床的特徴の考察. 静脈学 19 : 179—185, 2008
- 21) Henao EA, Bohannon WT, Silva MB Jr : Treatment of portal venous thrombosis with selective superior mesenteric artery infusion of recombinant tissue plasminogen activator. J Vasc Surg 38 : 1411—1415, 2003
- 22) 佐伯隆人, 松野 剛, 井口利仁: 上行結腸憩室炎に対する結腸右半切除後に発症し保存的治療が奏功した上腸間膜静脈血栓症の1例. 日消外会誌 41 : 1710—1715, 2008

A Case of Superior Mesenteric Vein Thrombosis due to Protein S Deficiency, associated with Ileus

Toshimichi Asano, Kazuhiro Iwai, Kazuaki Hazama,
Ryosuke Kawasaki and Seiji Mega
Department of Surgery, Oji General Hospital

A 66-year-old man admitted for abdominal pain and vomiting was found in abdominal contrast-enhanced computed tomography to have a thrombus of the superior mesenteric vein and thickened small-intestine walls. Laboratory test showed low protein S activity and protein S antigen, leading to a diagnosis of superior mesenteric vein thrombosis caused by protein S deficiency. Anticoagulation therapy using heparin relieved symptoms, but one month later, he was referred for intestinal obstruction. When his condition failed to improve with conservative therapy, we conducted laparotomy, finding ileal stenosis 120cm distal from the Treitz ligament and inflammatory adhesion around the stenotic ileum. We resected about 10cm of the stenotic lesion with end-to-end anastomosis, then conducted anticoagulation and antiplatelet therapy using warfarin and aspirin. The postoperative course was uneventful. Superior mesenteric vein thrombosis caused by protein S deficiency is rare, with only 12 cases reported to our knowledge in Japan.

Key words : protein S deficiency, superior mesenteric vein thrombosis, ileus

[Jpn J Gastroenterol Surg 43 : 184—189, 2010]

Reprint requests : Toshimichi Asano Department of Surgery, Oji General Hospital
3-4-8 Wakakusa-cho, Tomakomai, 053-8506 JAPAN

Accepted : June 18, 2009