症 例

腸管切除を回避したプロテインS欠乏症に起因する門脈血栓症の1例

沖縄県立八重山病院一般外科

川崎 恭兵 鍵谷 卓司 小笠原 健太
滝上 隆一 山本 孝夫 尾崎 信弘

症例は69歳の男性で、急性発症の腹痛を主訴に当院へ救急搬送された。腹部CTにて門脈（以下PVと略）本幹、上腸間膜静脈（以下SMVと略）の血栓による完全閉塞を認め、一部小腸には造影不良も認められた。上腸間膜静脈・門脈血栓症（SMV/PV thrombosis：以下SMV/PVTと略）による腸管梗塞と考えられ、試験開腹術および血栓除去術を行った。術後、抗凝固療法を行ったところ、腸管血流は改善し、血栓は退縮した。プロテインS（PS）活性が17%と低下しており、プロテインS欠乏症が血栓形成に寄与したと考えられた。PS欠乏症に起因するSMV/PVTは極めて稀で、腸管壊死をきたすことから致死率が高いとされている。自験例では早期の血栓除去術により腸管切除を回避することができ、良好な経過を辿ったと考えられたため報告する。

索引用語：門脈血栓症、先天性プロテインS欠乏症

はじめに

上腸間膜静脈・門脈血栓症（SMV/PVT）は腸管壊死により致命的な病態を呈することのある比較的稀な疾患で、非特異的な症状を呈するため、早期診断・治療が困難とされている。プロテインS（PS）欠乏症はSMV/PVTを呈した場合の致死率が高いとされる¹⁾。今回、われわれはPS欠乏症に起因すると考えられたSMV/PVTに対して早期の血栓除去術を行うことにより腸管切除を回避しえた1例を経験したため報告する。

症 例

患者：69歳、男性。

主訴：腹部全体の痛み。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：来院2－3日前からの軽度の腹痛が、来院当日から急激に増悪したため、当院へ救急搬送となった。痛みの性状は鈍い鈍痛、腹部全体に広がっていた。過去に同様の症状はない。

来院時現症：身長166cm、体重55kg、血圧116/90 mmHg、脈拍64回/分、体温37.7℃、意識は清明、苦

悶様顔貌、腹部は平坦・板状硬、腹部全体に圧痛、反跳痛を認めていた。

血液検査所見：WBC 13,340/ μ L、CRP 0.8mg/dL、と炎症反応の軽度上昇を認め、肝胆道系酵素の上昇を認めなかった。凝固系検査はPT活性87%、PT-INR 1.07、APTT 22.1秒であり、FDP 77 μ g/mL、D-dimer 27.7 μ g/mLと著明に上昇していた。PS活性は17%と低下が認められた（Table 1）。

腹部造影CT所見（Fig. 1a）：SMVからPVにかけて広範囲の血栓を認め、門脈本幹で完全閉塞しており、ほとんど血流を認めなかった。SMVの側副血行路は

Table 1 来院時の血液検査結果

WBC	13,340/mm ³	T-Bil	1.6g/dL
RBC	478×10 ⁴ /mm ³	AST	17IU/L
Hb	15.1g/dL	ALT	14IU/L
Hct	44%	ALP	312mg/dL
Plt	16.2mm ³	LDH	222IU/L
PT	87%	Lactate	1.1mmol/L
APTT	22.1sec	CPK	98IU/L
FDP	422 μ g/dL		
D-dimer	27.7 μ g/dL	CRP	0.8mg/dL
PS活性	17.40%	BUN	13.2mg/dL
PC活性	80%	Cre	0.83mg/dL
Loops anticoagulant	陰性	Na	140mEq/L
抗cardiolipin抗体	1U/ml	K	3.2mEq/L

2021年2月24日受付 2021年3月11日採用

〈所属施設住所〉

〒907-0002 石垣市真栄里584-1

Fig. 1a：来院時の造影CT：門脈本幹から上腸間膜静脈に至るまで血栓閉塞を認め、小腸の造影不良と浮腫を認める。

b：凝固療法開始後の造影CT：門脈、上腸間膜静脈内の血流が認められ、血栓は退縮している。小腸の浮腫も改善が認められる。

Fig. 2 術中所見：固有肝動脈（赤テープ）、門脈（青テープ）、総肝管（黄色テープ）をそれぞれ確保し、門脈を遮断した上で横切開を行い、血栓を除去した。

発達していなかった。小腸の一部は浮腫と造影不良が認められた。

以上の所見から、急性発症のSMV/PVTによる腸管虚血および汎発性腹膜炎と診断し、緊急開腹術を施行した。

手術所見 (Fig. 2)：上腹部正中切開で開腹した。小

腸は鬱血を認めていたが、明らかな壊死は認めなかった。速やかにSMVからPVにかけての血栓除去を行うために肝十二指腸間膜から固有肝動脈とPVをテーピングし、PV本幹を横切開して血栓を除去した。バックフローを認めなかったため、肝内門脈とSMVに向けてFogartyカテーテルを挿入して血栓を除去した。その後バックフローを認めたため、PVを縫合閉鎖し、手術を終了とした。

病理検査所見：除去された血栓は基質化血栓を認めず、新鮮血栓であった。

術後経過：術後は未分画ヘパリンの持続静注による抗凝固療法を行った。未分画ヘパリン500単位/hで開始し、APTT50-60秒を目標に適宜調整を行った。腹部症状に注意しながら、慎重に食事を開始した。経口摂取後に腹痛の増悪がないことを確認しリバーロキサパン30mgの内服による血栓溶解療法に切り換えた。術後12日目に撮影した造影CT (Fig. 1b) では血栓は退縮傾向であり、腹部所見も認められないため退院となった。リバーロキサパンは30mgを3週間投与した後に、15mgに変更して内服を継続している。術後2カ月経過した現在も再発は認められず、新たな血栓の形成も認められていない。

Fig. 3a 術後1日目の腹部超音波：門脈内に求肝性の血流を認めなかった。

b 術後17日目の腹部超音波：門脈内の求肝性の血流が認められ、血流が改善している。

$\frac{a}{b}$

術後の腹部超音波：術翌日の腹部超音波 (Fig. 3a) では門脈本幹の血栓が認められ、求肝性の血流は乏しかったが、術後17日目の腹部超音波 (Fig. 3b) はPVTを認めるものの退縮しており、PVの求肝性血流は増強していた。

考 察

SMV/PVTは比較的稀な疾患であり、腸間膜動脈の血流は保たれているが静脈血流の血栓閉塞により鬱血性梗塞から腸管壊死をきたし得る疾患である。SMV/

PVTは、発症時に特異的な症状がなく早期診断が困難で、潜在的に病状が進行するとされる¹⁾。

SMV/PVTの原因となる疾患は様々であり、小児では腹腔内感染症に続発するものが約半数で、他に心奇形などが報告されている²⁾。成人では門脈圧亢進症に合併したものが最も多いとされ、肝硬変における発生頻度は2.86%と報告されている³⁾。その他に、肝細胞癌・腺癌などの悪性腫瘍の関与、急性虫垂炎や急性脾炎などの腹腔内感染症、真性多血症などの骨髄増殖性疾患、

凝固亢進状態、外傷、脾摘後などに続発するものが報告されている⁴⁾。自験例は、中年以降の成人男性にSMV/PVTが急性発症し、続発性の要因として凝固亢進状態であるPS欠乏症が原因と考えられた病態である。

PSはビタミンK依存性糖蛋白質であり、活性化プロテインCが凝固因子である第Va因子や第Ⅷa因子を不活化する際に補酵素として働くことにより抗凝固作用を発揮する⁵⁾。PS欠乏症ではPS活性が低下するために抗凝固作用が働かず、血栓形成が亢進し血栓症を発症する。PS欠乏症においてSMV/PVTをきたした場合の致死率が高いとされている¹⁾。PS欠乏症には先天性と後天性があり、先天性のPS欠乏症の場合は常染色体優性の遺伝形式をとる。後天性PS欠乏症の要因として、妊娠・エストロゲン製剤・経口抗凝固薬・肝疾患・ネフローゼ症候群・血液透析・全身性ループスエリテマトーデス・敗血症・DIC・ステロイド投与時・糖尿病が知られている⁶⁾。自験例では、いずれの要因も認められなかったことから先天性PS欠乏症と診断した。Engesserらの報告⁷⁾によれば、先天性PS欠乏症は若年発症を特徴とし、最初の血栓症を発症するのは平均28歳とされる。また、同報告では男性保因者の血栓症発症率は女性よりも高率であるとされ、家族性発症の中でも男性家族の発症に留意すべきであると考えられる。自験例では69歳という中年期以降に発症し、その後の問診では家族性発症は疑われないが、家系内に保因者を有する可能性があり、今後の慎重な経過観察が必要と考えられた。

身体所見からSMV/PVTを疑うことは前述のように困難であるが、腹部超音波、血管造影検査、造影CTで診断される場合が多い。特に造影CTが有用であり、90%以上の症例で静脈血栓の存在が指摘可能で最も有用と報告されている¹⁾。自験例は急性腹症として発症し、早期に造影CTで診断が可能であった。

SMV/PVTに対する治療には抗血栓療法と外科的治療がある。

抗血栓療法としてはウロキナーゼや、t-PAなどの血栓溶解療法とヘパリン、ワーファリン、AT-Ⅲ製剤、直接経口抗凝固薬のような抗凝固療法が有用であるとされている。しかしながら、抗血栓療法は慢性の経過で、腸管鬱血や壊死が認められない場合に選択されるべきであり、自験例のように側副血行路がなく、明らかに急性の血栓閉塞と腸管の壊死が疑われる症例に対しては外科的治療を行うべきである。

外科的治療として、血栓除去術は側副血行路を損傷する可能性や術後に血栓が再発する可能性が高いことから適応は限られているものの、自験例のように血栓がPVからSMVまで進展し、腸管の鬱血が認められる場合には血栓除去術を考慮するべきである⁸⁾。血栓除去の方法は経門脈アプローチと経上腸間膜静脈経路が考慮されるが、自験例は可及的速やかにPV内の血栓を除去するために経門脈アプローチでFogartyカテーテルを挿入した。

また、腸管壊死を認めれば、壊死腸管の切除を行った上で、吻合せずにsecond-look-surgeryへ移行する。二期的手術を行うことで壊死範囲が明確になり、不要な腸管切除を回避することができる⁹⁾。自験例では腸管の鬱血性梗塞や壊死が生じていない段階で開腹手術に踏み切り、腸管切除を回避し、血栓除去術のみで治療することができ、二期的手術も必要としなかったことが、術後の出血を過度に懸念する必要がなく、迅速な抗血栓療法へと繋がり、良好な転機を辿ったものと考えられた。急性期に手術介入を行わなかった場合、腸管の血流障害をきたし、鬱血性梗塞をきたしていた可能性は高いと思われる。急性期に保存的加療が成功したとしても、入院期間は延長していたと思われる。側副血行路の発達により腸管の血流障害が改善したとしても、血栓が慢性化した場合はPVが完全閉塞し、肝外門脈閉塞症から門脈圧亢進症となっていた可能性が考えられる¹⁰⁾。この観点からも、本症例のような急性の広範なSMV/PVTで腸管の血流障害をきたしている症例は保存的治療でなく、手術での血栓除去が好ましいと考えられた。

結 語

PS欠乏症に起因すると考えられたSMV/PVTの1例を経験したため報告した。早期診断には造影CTが有用で、腸管壊死を認めない段階で血栓除去術を行うことにより腸管切除を回避しうる。早期診断が困難で、原因疾患の特定を含めて注意すべき病態であるため、疑われる場合には家族歴の聴取や凝固系の精査を慎重に行うべきであると考えられた。

利益相反：なし

文 献

- 1) Morasch MD, Evaugh JL, Pearce WH, et al : Mesenteric venous thrombosis : a changing clinical entity. J Vasc Surg 2001 ; 34 : 680 - 684
- 2) Boles ET Jr, Wise WE Jr, Briken G : Extrahe-

- patic portal hypertension in children. Long-term evaluation. *Am J Surg* 1986 ; 151 : 734–739
- 3) Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al : Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985 ; 89 : 279–286
- 4) Ögren M, Bergqvist D, Björck M, et al : Portal vein thrombosis : Prevalence, patient characteristics and lifetime risk : a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 2115–2119
- 5) Broekmans AW, van Rooyen W, Westerveld BD, et al : Mesenteric vein thrombosis as presenting manifestation of hereditary protein S deficiency. *Gastroenterology* 1987 ; 92 : 240–242
- 6) 小林 勲, 浜岡里美 : 後天性プロテインC, プロテインS欠乏症. *臨血* 1992 ; 33 : 756–762
- 7) Engesser L, Broekmans AW, Briët E, et al : Hereditary protein S deficiency : clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 677–682
- 8) 石川晶久, 伊藤 均, 堀田総一他 : 先天性プロテインS欠損症による門脈血栓症の1例. *日消誌* 2007 ; 104 : 822–828
- 9) 牧野成人, 河内保之, 清水孝王他 : 特発性上腸間膜静脈・門脈血栓症に対しsecond-look operationを施行した1例. *日消外会誌* 2006 ; 39 : 492–497
- 10) 吉本次郎, 川崎誠治 : 門脈血栓症. *外科* 2005 ; 67 : 1069–1076

A CASE OF PORTAL VEIN THROMBOSIS DUE TO PROTEIN S DEFICIENCY WHICH AVOIDED INTESTINAL RESECTION

Kyohei KAWASAKI, Takuji KAGIYA, Kenta OGASAWARA,
Ryuichi TAKIGAMI, Takao YAMAMOTO and Nobuhiro OSAKI
Department of General Surgery, Okinawa Yaeyama Hospital

A 69-year-old man was admitted to our hospital with acute-onset abdominal pain. Abdominal computed tomography showed complete occlusion of the portal vein (PV) and superior mesenteric vein (SMV) due to thrombus, and poor contrast filling in some of the small intestine. The patient was considered to have an intestinal infarction secondary to SMV/PV thrombosis. Exploratory laparotomy and thrombectomy were performed. Postoperative anticoagulant therapy improved intestinal blood flow and caused thrombus regression. Protein S (PS) activity level was reduced at 17%, suggesting that PS deficiency contributed to the thrombus formation. SMV/PVT caused by PS deficiency is extremely rare and is considered to have a high case fatality rate because it causes intestinal necrosis. In our case, intestinal resection was avoided by early thrombectomy, and the outcome was considered favorable.

Key words : portal vein thrombosis, protein S deficiency