症 例

先天性低アンチトロンビン-Ⅲ血症を伴う 上腸間膜静脈血栓症の 1 例

東京都立墨東病院外科

村 山 英 樹 松 峯 敬 夫 高 見 実

自治医科大学外科 若 林 邦 夫

同 兼血液研究所 松 田 道 生

A CASE OF SUPERIOR MESENTERIC VEIN THROMBOSIS DUE TO INHERITED ANTITHROMBIN III DEFICIENCY

Hideki MURAYAMA, Takao MATSUMINE and Makoto TAKAMI

Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital

Kunio WAKABAYASHI and Michio MATSUDA

Department of Surgery and Institute of Hematology, Jichi Medical College

主要な生理的凝固阻害因子であるアンチトロンビン-Ⅲ (AT-Ⅲ) の低下症である先天性低AT-Ⅲ血症 (以下本症と略す) は再発性静脈血栓症を主症状とする疾患で、今までに本邦で5家系の報告がなされている。我々は上腸間膜静脈血栓症の術後に本症と診断した1例を経験したのでこれを報告し、若干の文献的考察を行った。

症例は34歳の男子、腹痛を主訴として来院し、翌日手術により上腸間膜静脈血栓症と診断し、空腸部分切除術を行った。術後の凝血的検査によりAT-Ⅲが低下していることが判明し、検査しえた家族の4人中3人のAT-Ⅲも低下していることにより先天性低AT-Ⅲ血症と診断した。術後1週間はヘパリン、その後はワーファリンによる抗凝固療法を行い、術後10か月の現在血栓症の再発は認めていない。

1. はじめに

血栓の成因として Virchow が、① 血管壁の変化、② 血流うっ滞、③ 血液の凝固性亢進の三条件をあげて以来、これらの因子が血栓形成の三徴としてとらえられている。これらの因子の中で、特に血液の凝固性亢進については動脈血栓では血小板、静脈血栓では血液凝固因子との関連が重視されているが、静脈血栓では原因の判然としない症例も多い。しかし Egeberg¹⁾ が下肢深部静脈血栓症の頻発する家系で、トロンビンの主要な生理的インヒビターである AT-Ⅲ の低下する先天性低 AT-Ⅲ 血症を報告して以来、血液凝固阻害因子の変動が血栓形成の一因として注目されるようになってきた。その後、Gruenberg ら²⁾ は本症の家系で上腸間膜静脈血栓症

を報告し、今までその約半数が原因不明のため特発性とされていた中から、本症を伴う上腸間膜静脈血栓症を新しい疾患単位として提唱した。

我々は最近、手術により上腸間膜静脈血栓症と診断し、術後の検索により本症であることが判明した1例を経験したので、その家族を含む凝血的検査結果と若干の文献的考察を加えて報告する。

2. 症 例

患者：34歳、男性

主訴：上腹部痛

家族歴：父は心臓弁膜症で30歳代より時々動脈塞栓症となり、54歳時に脳動脈塞栓症で死亡。母は患者本人を含めて3回、妹は2回の妊娠、出産を経験しているが、

静脈血栓症や下肢の腫脹の既往はない。患者は結婚しているが子供はなく、又家系に血族結婚もない。

既往歴：静脈血栓症の既往はなく、今までに手術を受けたことはない。

現病歴：1980年6月4日頃より上腹部痛を覚えるようになったが、漸次増強し、1週間後に嘔吐を伴う激痛となり来院し、入院となった。

入院時身体所見：眼瞼結膜に貧血、球結膜に黄疸色はなかった。口唇は乾燥し、呼気にケトン臭を認めた。視診上、腹部膨満はなく、聴診上、左側腹部の腸雑音は亢進しているが、右側では減弱していた。腹部を触診すると、上腹部を中心に中等度の Blumberg's sign と *défense musculaire* を認めた。

入院時検査所見：腹部単純X線写真では、上腹部を中心に腸管内ガスの軽度増加を認めるが、*free air* は認めなかった。超音波検査では胆嚢内結石を認めた。一般臨床検査では軽度の白血球数増加以外、特に異常を認めなかった(表1)。

経過：入院時には手術適応でないと判断し経過を観察したところ、翌日には腹痛がさらに強度となり、腹部膨満が出現し、*défense* も増強した。白血球数はさらに増加し、腹部単純X写真でも腸管内ガス像の増加を認めたので腹膜炎による麻痺性腸閉塞と判断し、手術を施行した。

表 1 血液検査成績(入院時)

検査項目	入院時	翌日(手術前)	単 位
WBC	9200	12800	/mm
RBC		485	$\times 10^4/\text{mm}^3$
Ht		41.1	%
Hb	14.1	14.1	g/dl
Plts.		12.4	$\times 10^4/\text{mm}^3$
T. P.		6.1	g/dl
Alb.		4.0	g/dl
GOT		36	mlU/ml
GPT		28	mlU/ml
Alp.		75	mlU/ml
BUN		17	mg/dl
s-Na		140	mEq/l
s-K		37	mEq/l
s-Cl		102	mEq/l
Amylase		237	Somogyi U/dl

た。

手術所見：開腹すると、少量の血性腹水を認めたが、肝、脾は正常であった。Treitz 靱帯より肛門側15cm より約40cm の長さの空腸が壊死に陥っていたが、正常空腸との境界は比較的明瞭であった。腸間膜は病変腸管を底辺とする三角形の範囲が暗赤色となり、著明な浮腫を呈していた。病変腸管へ向かう上腸間膜動脈分枝の拍動は末梢においても良く触知されたが、伴走する静脈内には血栓が充満していた。小腸間膜や脾臓等に門脈系の血流うっ滞の原因となる病変は認めなかった。

以上の所見より、上腸間膜静脈血栓症と診断し、空腸を約60cm 切除し端々吻合を施行した(図1、2)。

切除腸管の組織像：粘膜層全般に強い出血があり、絨毛上皮はことごとく剥脱しているが、絨毛の輪郭だけはいまだに残っているところも多い。陰窩もほとんど全て破壊され、粘膜筋板は破損、断裂している。粘膜下層、漿膜下層には強い出血を、動静脈のうっ血、拡張が著し

図1 切除標本(漿膜面)

図2 切除標本(粘膜面)

い。固有筋層にも強い出血がみられ、平滑筋細胞は変性壊死に陥っている(図3, 4, 5)。

術後経過: 術翌日よりヘパリンの持続点滴による抗凝固療法を行ったが、ヘパリン投与前に採血した血液の凝固学的精査より低 AT-Ⅲ血症が疑われたため、1週間後にワーファリンに変更し、第28病日目に軽快退院した。

3. 凝血学的検査

本症例及び、直接の血縁である母、妹、姪の計5人について凝血学的検査を行った。弟については、日本に在住していないために検体を得られなかった。

血液検体の採取はプラスチック製注射器(10ml 用テルモシリンジ)を用いて穿刺採取した11mlの静脈血のうち、2mlを血球算定用 EDTA ガラス管に移した。残る9mlはただちに1ml(1/9容)の3.8%クエン酸ソーダ液を加えて注射器内でよく撹拌した後、プラスチック試

図3 切除腸管組織像(1)

強度の出血性壊死に陥っている。

図4 切除標本組織像(2)

阻血腸管の粘膜固有層と粘膜下層を示す。強い出血のため粘膜の基本構造は失われている。粘膜筋板は破損し、粘膜下層の出血も著しい。

図5 切除標本組織像(3)

拡張した腸間膜動脈と血栓の充満した腸間膜静脈

験管に移した。採血した血液は共に室温で、3,000回転30分間遠沈して血漿を分離し、測定時まで -80°C の冷凍庫に保存した。

AT-Ⅲ活性は凝固法による two stage assay³⁾ プラスミノノーゲン (Plg) はカゼイン分解法⁴⁾ フィブリノーゲン (Fbg) は Ratnoff-Menzie の方法⁵⁾ によった。AT-Ⅲ抗原量測定は EDTA 血漿を検体とし、ヒト血漿より得た精製分画をウサギに免疫して得た自家製抗血清を用いる単一免疫拡散法⁷⁾ によった。

患者と家族の凝血学的検査結果を表2と図6に、また家系図を図7に示す。AT-Ⅲ抗原量は姪②を除く患者本人と家族のそれぞれにおいて正常値の約半分、活性もほぼ平行して低下している。以上の凝血学的検査結果より先天性低 AT-Ⅲ血症と診断した。

表2 凝血学的検査成績

患者の検査成績は手術後2ヵ月目に2週間ワーファリンを休薬して得たもの

検査項目	単位	患者	母	妹	姪①	姪②
PT	sec.	12.3	12.3	12.0	12.5	11.0
PTT	sec.	25.3	25.0	26.8	26.3	26.3
ATⅢ活性	%	43	29	51	33	75
ATⅢ抗原量	mg/dl	17.5	15.5	16.8	16.5	34.7
Plg活性	RCU	2.18	1.79	2.44	1.60	1.65
Fbg	mg/dl	187	213	221	236	178

4. 考察

AT-Ⅲはトロンビンや Xa を不活化する主要な生理的凝固阻害因子で、ヘパリン協同因子といわれていたもの

図 6 術後の AT-III 活性, AT-III 抗原量

図 7 患者家系図

と同一である。この AT-Ⅲ の先天性低下症である本症は、多くは10～25歳前後に初発する再発性静脈血栓を主症状とする遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝とされており¹⁾、本症例の遺伝様式もこれに矛盾しない。今までに報告された症例は Meudelsohn ら⁷⁾ の報告した1例を除き、いずれも AT-Ⅲ 活性は50%前後で、その遺伝子型はヘテロ接合体と考えられる。それらのほとんどの例では AT Ⅲ 活性に平行して抗原濃度の低下が認められている。しかし、Sas ら⁹⁾ は AT-Ⅲ 抗原量は正常で、AT-Ⅲ 活性の低下している AT-Ⅲ 分子異常症を報告してい

る。他に Matsuo ら⁹⁾ が AT-Ⅲ 活性が正常で抗原量の低下している症例を報告しているが、これについては今後の検討を待つ必要があると思われる。我々の症例では、AT-Ⅲ 活性と抗原量はほぼ平行して低下しており、AT-Ⅲ の量の異常である先天性低 AT-Ⅲ 血症と考えられる。先天性低 AT-Ⅲ 血症は本邦ではこれまで2家系が知られていたが、昭和55年度日本血栓止血学会で新たに森ら¹⁸⁾ により3家系が報告され、著者らの本症例は第6例目となる。

本症における静脈血栓は、本症例のごとく何らの誘因もなく起ることもあるが、外傷¹⁰⁾、手術¹⁰⁾、妊娠¹¹⁾、分娩^{10) 11) 12)}、経口避妊薬服用¹²⁾ (これらは、正常人でも AT-Ⅲ が低下している状態^{13) 14) 15)} として知られている。) を契機に発症する事も多い。これらの誘因は、もともと AT-Ⅲ が低下しているところに加えて、さらに AT-Ⅲ を低下せしめて血栓形成傾向を増大せしめるものと理解される。今までに報告された本症における血栓の部位は、やはり下肢深部静脈^{11) 10)} に多いが、一般にはまれな部位 (上腸間膜静脈⁹⁾、鎖骨下静脈¹⁰⁾、矢状静脈¹⁷⁾ 等) の血栓の報告も散見される。また、日本人における静脈血栓後の肺塞栓の頻度は少いとされているが、本症の3家系を報告している森ら¹⁸⁾ によれば一般の静脈血栓症患者の肺塞栓を合併する頻度は22%であるのに、本症の3例では全例に肺塞栓が認められたという。

本症の診断には、血中 AT-Ⅲ 活性と抗原量の測定が必要である。しかし、AT-Ⅲ の測定がルーチン検査とし

て一般化されていない現在、静脈血栓症の家族歴、再発、肺塞栓、まれな部位の静脈血栓など、遺伝性又は全身的な血栓傾向が考えられる患者だけでも AT-III を測定すべきものと思われる。ところが、血中 AT-III 濃度は前述のごとくさまざまな状態において低下し、ヘパリンの投与により活性の上昇がみられるので、1 回のみ測定によって診断することは困難である。特に我々外科医が本症であるか否かを知りたい時は、血栓症の手術後や抗凝固療法中のことが多いと思われるそれらの影響の消失した時期に検索しなければ正確な診断は困難である。そこで本症を疑った時には、直ちに患者本人のみならず、家族についても検索する必要がある。事実、本症例においても家族の検索によりはじめて確定診断が可能となった。

本症における血栓症は再発が多く¹⁾、クマリン系薬剤による抗凝固療法で効果がある¹³⁾。しかし、手術後のクマリン系薬剤の経口投与は困難であるので、ヘパリンを使用することになるが、本症の手術後は生来 AT-III が低下しているところに加えて、手術によりさらに AT-III は低下し、ヘパリンを投与してもその効果は著しく少いと考えられる。事実、本症例においてもヘパリン投与前後の AT-III 活性、部分トロンボプラスチン時期 (PTT) 等は、ほとんど変化していない。そこで、本症における術後の抗凝固療法は、AT-III 濃縮製剤又は、凍結血漿による補充療法を行った上でヘパリン投与するのが理想的と考えられる。経口摂取が可能な時期になったら早急にワーファリン投与に変更すべきものと考えられる。

5. まとめ

34歳、男子の先天性低 AT-III 血症を伴う上腸間静脈血栓症を経験したので、これを報告すると共に、若干の文献的考察を行った。

文 献

- 1) Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Diathes. Haemorrh.*, 13: 516—530, 1965.
- 2) Gruenberg, J.C., Smallridge, M.R.C. and Rosenberg, R.D.: Inherited antithrombin-III deficiency causing mesenteric venous infarction. *Ann. Surg.*, 185: 791—794, 1975.
- 3) 吉田信彦, 立谷和子, 諸井将明他: AT-III の測定法に関する検討, 特に抗トロンビン作用物質の干渉について, 白血会誌, 40: 197—201, 1977.
- 4) Alkjaersig, N., Fletcher, A.P. and Sherry, S.: The mechanism of clot dissolution by plasmin. *J.*

Clin. Invest., 38: 1086—1095, 1959.

- 5) Ratnoff, O.D. and Menzie, C.: A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J. Lab. Clin. Med.*, 37: 316—320, 1951.
- 6) Mancini, G., Carbonara, A.O. and Heremans, J.F.: Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Int. J. Immunochem.*, 2: 235—254, 1965.
- 7) Mendelsohn, G., Gomperts, E.D. and Gurwitz, D.: Severe antithrombin-III deficiency in an infant associated with multiple arterial and venous thrombosis. *Thrombos. Haemostas.*, 36: 495—502, 1976.
- 8) Sas, G., Blasko, G., Bánhegyi, D., et al.: Abnormal antithrombin-III (Antithrombin-III 'Buda-pest') as a cause of a familial thrombophilia. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 32: 105—115, 1974.
- 9) Matsuo, T., Ohki, Y., Kondo, S., et al.: Familial antithrombin-III deficiency in a Japanese family. *Thrombos. Res.*, 16: 815—823, 1979.
- 10) von Kaulla, E. and von Kaulla, K.N.: Deficiency of anti-thrombin-III activity associated with hereditary thrombosis tendency. *J. Med.*, 3: 349—358, 1978.
- 11) Van Der Meer, J., Stoepman-Van Dalen, E.A. and Jansen, J.M.S.: Antithrombin-III deficiency in a Dutch family. *J. Clin. Path.*, 26: 532—538, 1973.
- 12) Marciniak, E., Farley, C.H. and DeSimone, P.A.: Familial thrombosis due to antithrombin-III deficiency. *Blood*, 43: 219—231, 1974.
- 13) Fagerhol, M.K. and Abildgaard, U.: Immunological studies on human antithrombin-III. Influence of age, sex and use of oral contraceptives on serum concentration. *Scand. J. Haematol.*, 7: 10—17, 1970.
- 14) Matsuda, M., Yoshida, N. and Aoki, N., et al.: Distribution of cold-insoluble globulin in plasma and tissue. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 312: 74—92, 1978.
- 15) 小倉久男: 妊娠および経口避妊薬投与時における Antithrombin-III および urokinase inhibitor に関する研究, 産婦会誌, 27: 1313—1320, 1975.
- 16) Nagy, I., Losonczy, H., Szaksz, I., et al.: An analysis of clinical and laboratory data in patients with congenital antithrombin-III defi-

- ciency. *Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 36: 53—60, 1979.
- 17) Ambruson, D.R., Jacobson, L.J. and Hathaway, W.E.: Inherited antithrombin-III deficiency and cerebral thrombosis in a child. *Pediatrics*, 65: 125—131, 1980.
- 18) 森敬一郎, 熊田 馨, 日笠頼則 他: 下肢深部静脈血栓症 (DVT) の病因としての AT-III 低値家族性 AT-III 低値三症例を中心に, 第 3 回日本血栓止血学会抄録集, p 118, 1980.
-