症 例

腸間膜静脈血栓症をくり返した先天性低アンチトロンビンIII血症の1例

社会保険相模野病院外科

松 村 弘 人 羽 鳥 慎 祐 鹿 原 健

症例は50歳男性，28歳時上腸間膜静脈血栓症で空腸が壊死に陥り約150cm 切除された。その後両下肢深部静脈血栓症を発症したため凝固系の検査を行い先天性低 AT-III 血症と診断した。45歳左下肢動脈閉塞を発症した以外平穩であったが1998年7月腹痛出現しイレウス症状にて入院。上腸間膜静脈血栓症の再発を強く疑ったが早期には確診しえず腹痛の持続と下血が生じたため入院8日目に手術を行ったところ小腸が二箇所血栓症にて壊死に陥っていた。術後は AT-III 製剤を使用しさらなる再発はみなかった。腸間膜静脈血栓症では凝固系の精査（とくに AT-III の測定）を必ず行う必要がある。

先天性 AT-III 欠乏症では静脈血栓を発生し易いし再発も多い。無症状で経過しているものは血栓症への誘因，要因を避ける指導でよいが一度でも静脈血栓症を発症した場合には再発防止に備えクマリン系薬剤の継続投与が必要である。

索引用語：腸間膜静脈血栓症，低 AT-III 血症，抗凝固療法

緒 言

上腸間膜静脈血栓症の術後に右下肢深部静脈血栓症を併発した。その後両下肢深部静脈血栓症を発症したため凝固系の異常を疑い精査したところ，先天性低 AT-III 血症であることが判明した。その後静脈炎後遺症による下腿潰瘍以外症状はなかったが22年後にイレウス症状で発症し黄疸を併発した上腸間膜静脈血栓症の再発をみた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：50歳，男性。

主訴：腹痛，嘔気，嘔吐。

既往歴：28歳時上腸間膜静脈血栓症にて空腸が壊死に陥ったため約150cm 切除，術後5日目右下肢深部静脈血栓症に対し血栓摘除術後肺塞栓を併発¹⁾，33歳右下肢深部静脈血栓症再発，34歳左下肢深部静脈血栓症，35歳先天性低 AT-III 血症と診断²⁾，45歳左下肢動脈閉塞（図1）。

家族歴：図2に患者の家系図を示す。母と妹が低 AT-III 血症で母親は患者を出産後両側下肢血栓性静脈炎となったが妹は異常なし。患者の次男，長女が低

AT-III 血症である。

現病歴：静脈炎後遺症による下腿潰瘍が再発し時々通院していた。1998年7月19日腹痛が出現し持続したため2日後に来院，入院した。

入院時現症：嘔気，嘔吐あり，腹部は軽度膨満，中下腹部に圧痛，抵抗あるもデファンスははっきりしなかった。

入院時検査所見：血液一般生化学検査では白血球増多（12300/mm³）は認められたが他に異常なく，AT-III 活性は54%で TAT は49.7μg/l であった。血液ガス分析にてアチドーシスは認めなかった。

入院時腹部単純 X 線所見：ガス像はほとんど認められなかった。

CT 所見：拡張した腸管が認められた（図3）。

既往歴より腸間膜静脈血栓症が強く疑われたがとりあえずイレウスの診断で経過観察とした。入院後腹痛は自制内で上腹部に圧痛，抵抗はあったがデファンスは認めなかった。しかし徐々にイレウス症状が増強したためイレウスチューブを挿入した。その造影（図4）では造影剤は直腸にまで達しており単なる器質的腸閉塞と診断できず手術にはふみきれなかった。腹痛は持続し入院4日目より黄疸が出現した。超音波検査にて胆嚢の腫大があり胆嚢炎が疑われた。その翌日にはタール便がみられた。比較的全身状態は保たれていたが

2000年2月21日受付 2000年5月26日採用

〈所属施設住所〉

〒229-0006 相模原市淵野辺1-2-30

自発痛は持続し黄疸 (T. Bil. 2.9mg/dl), イレウス症状も軽快しないためやはり腸間膜静脈血栓症を否定し

図1 左下肢動脈造影：線維素溶解酵素剤による治療を行ったが、浅大腿動脈は閉塞した。

えず入院8日目手術を施行した。

手術所見：正中切開にて開腹すると腹水はなくTreitz 靱帯より約40cmの拡張した空腸が肛門側より約20cmの範囲で境界鮮明に壊死に陥っていた。腸間膜には肉眼上血栓は認められなかった。さらに回腸末端より約80cmの回腸が口側約10cm壊死に陥っていた。おのおの切除再建し残存小腸は約180cmであった(図5)。

病理組織学的所見：静脈を中心とした脈管拡張、高度の鬱血と出血を伴っており内腔は腸管全層の急性の

図2 患者家系図

図3 腹部CT：拡張した腸管が認められた。

図4 イレウスチューブよりのガストログラフイン検査：直腸まで造影され通過障害は認めなかった。

図5 手術所見：小腸が2カ所壊死に陥っていた。

虚血壊死であるが急性壊死部の周囲には潰瘍形成、漿膜には線維化と毛細血管の増生があり亜急性の虚血が起こっていたものと考えられた。一部の中小静脈内に血栓形成を見るが内腔の閉塞には至っていない。また、より中枢部の血管の閉塞は明らかではなかった(図6)。

術後経過：術直後よりAT-III製剤1500Uと低分子ヘパリン5000Uを3日間併用しさらに3日間AT-III製剤を使用しAT-III活性を90%前後に維持しえた(図7)。その後はワーファリン3mgを開始したが開始後10日目より下血が始まったため(TT8.8%)胃内視鏡検査を施行したところ胃噴門部に静脈瘤が認められたが出血はなかった。貧血および血小板も減少したためワーファリンを中止した。自然に下血は止まったが血小板減少が持続したためワーファリンの投与は中止したまま術後41日目に退院した。しかし本例はさらなる血栓症の発生の可能性があり血小板減少は持続していたが1999年4月よりワーファリンの投与を開始し現在まで新たな血栓症の発生はないがいまだ静脈炎後遺症による下腿潰瘍に悩まされている。なお、術前あった黄疸は術直後より消失した。この黄疸の発生は術中胆嚢炎の所見はなかったことより、上部空腸が狭窄より閉塞に至ったイレウス状態で十二指腸の内圧が亢進

図6 病理組織学的所見：静脈を中心とした脈管拡張、高度の鬱血と出血を伴い内腔は腸管全層の急性の虚血壊死を示す。

し胆汁排泄が障害されたためと思われる。

考 察

上腸間膜静脈血栓症の本邦報告95例を向井ら³⁾は集計しその原因が凝固能異常によるものが27%で(このうちAT-III欠乏症は15%)、52%は特発性ないし原因不明とされているがこれらのなかには凝固系の検査がなされていないものがあり、凝固能異常の割合はもう

図7 アンチトロンビンⅢ活性値 (AT-Ⅲ) (%) トロンボラスト (TT) (%), 血小板数の変化

少し多いであろうと報告している。本例も最初の発生時には凝固系のチェックは行われていなかったし、AT-Ⅲレベルは測定時の病態によりかなり変動がみられると思われるので境界領域のAT-Ⅲ欠乏症は見逃され特発性とされているものがかなりあると思われる。Pokorney ら⁴⁾もこの点を検討し特発性の上腸間膜静脈血栓症が本当に存在するのかに疑問を呈示し、腹腔内の静脈閉塞を示す症例においてはAT-Ⅲの検索を詳細に行うことを強調しているし、事実本例でもAT-Ⅲレベルのかなりの変動が認められた。先天性AT-Ⅲ欠乏症は血栓症発生のリスクが非常に高く⁵⁾、その65%に静脈血栓症の既往がみられるとされ⁶⁾、そう下肢深部静脈血栓症の発症が最も多くついで腸間膜静脈、門脈、肺動脈、脳矢状静脈の血栓が報告されているが⁷⁾⁸⁾、本例にみられた下肢動脈の血栓の報告はみない。本例は上腸間膜静脈血栓症に始まり両下肢深部静脈血栓症を発症したためAT-Ⅲの検索を行い先天性低AT-Ⅲ血症と診断した。その後も血栓症の繰り返しで非常にstormyな経過をとりさらに今回腸間膜静脈血栓の再発をみた。腸間膜静脈血栓症の早期診断は困難なことが多いとされている⁹⁾。典型例はCT、US、血管造影にて確診しうるが多くの場合は症状に比し理学的所見が弱いすなわち激しい腹痛に比較し腹部所見が乏しいため早期診断が難しいのでまず本症を念頭におくことが肝要と思われる。事実本例の初発は中枢側の

静脈が閉塞し広範囲の壊死に至り腹痛が強度のわりに腹膜刺激症状などの理学的所見が弱いという典型的な本症の症状を呈したが、再発した今回は腸間膜静脈の末梢に閉塞が2箇所において生じ比較的小範囲の壊死でしかも徐々に進行したと思われ、腹痛も自制内で腹部所見も軽度でありアチドーシスもなかったため腸間膜静脈血栓症を疑いながらも確診せず手術までに時間を要した。かくのごとく本症は術後再発率が高いことも特異な点でありこれが予後に影響する。Jona ら¹⁰⁾は腸管切除後の壊死再発率が29%と報告しており、本邦での再発率は16%である⁹⁾。また一般に本症では虚血腸管と正常部分の境界が比較的不明瞭であることが多いとされ切除部位の決定が困難で二次的な手術が必要になるとされているが本例では境界鮮明に壊死に陥っていたので切除部位の決定は容易であった。再発例で腸管切除が大量になった場合の予後においては短腸症候群が問題となるので再発を防ぐことが重要である。先天性低AT-Ⅲ血症による本症の急性期(術直後)の再発予防にはAT-Ⅲ製剤の補充が必須である。ヘパリンの抗凝固作用はAT-Ⅲとの相互作用によるものでヘパリンの単独投与ではAT-Ⅲの消費が促進され血漿AT-Ⅲ濃度の低下を助長するため適切ではない¹¹⁾。本例では術直後よりAT-Ⅲ製剤1500U/日、6日間使用し低分子ヘパリンを併用した。慢性期にはAT-Ⅲの抗原量を高める作用をもつクマリン系薬剤

(ワーファリン)を継続使用することが必要である⁹⁾。左下肢深部静脈血栓症で肺塞栓症を併発した後12年間ワーファリンを服用していた患者が服用を中止して五ヵ月後に腸間膜静脈血栓症を発症した報告があり¹²⁾、低AT-III血症で血栓症の既往がある場合にはワーファリンの継続は必須と思われる。以上より本例にはもっと早期に抗凝固療法を継続しておくべきであったが症状が安定すると定期的に来院せず5年間の無症状後に腸間膜静脈血栓症の再発をみた。術後の検索で脾腫、胃噴門部静脈瘤、血小板減少が持続しており門脈血栓症も併発していると思われ、今後は致死に至る血栓症の可能性もありクマリン系薬剤による抗凝固療法は不可欠と思われる。

結 語

腸間膜静脈血栓症を初発としてその後血栓症の繰り返しで極めて特異的な経過をとり、さらに腸間膜静脈血栓症の再発をみた先天性低AT-III血症の1例を報告した。先天性低AT-III血症で無症状のものは血栓症への誘因、要因について十分説明し厳重な経過観察と指導管理でよいと思われるが一度でも静脈血栓症を発生した場合は血栓症再発の可能性が強く、その発生部位、程度も種々であり治療に難渋し、後遺症を残し予後も不良となるので再発防止を念頭におくことが肝要である。そのためには生涯クマリン系薬剤による管理が大切であることを強調したい。

なお、本論文の要旨は第61回日本臨床外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 小林 理, 須田 嵩, 城島標雄 他: 特発性腸間膜静脈血栓症の1治験例. 外科 30: 1564—1566, 1977
- 2) 松村弘人, 戸部道雄, 長井孝夫 他: 先天性低アンチトロンビン血症を伴う下肢静脈血栓症の1例.

外科 46: 174—177, 1984

- 3) 向井秀泰, 石川隆一, 松本京一 他: アンチトロンビンIII (AT-III) 欠乏症によると思われる上腸間膜静脈血栓症の一例. 日救急医学会関東誌 18: 44—45, 1997
- 4) Pokorney BH, Eyster MH, Jeffries GH: Antithrombin III Deficiency Appearing as Mesenteric Vein Thrombosis. Gastroenterology 76: 534—537, 1981
- 5) Wilson C, Walker ID, Davidson JF, et al: Mesenteric venous thrombosis and antithrombin III deficiency. J Clin Pathol 40: 906—908, 1987
- 6) 石井良幸, 渡辺昌彦, 山本聖一郎 他: 先天性AT-III欠乏症を伴う腸間膜静脈血栓症, 術後腸閉塞症の1手術例. 日消外会誌 30: 2307—2311, 1997
- 7) 松尾 理: 先天性アンチトロンビンIII欠乏症. 血と脈管 13: 17—25, 1982
- 8) 村山英樹, 若林邦夫, 松田道生 他: 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2例. 血と脈管 13: 568—572, 1982
- 9) 石井貴士, 島田長人, 柴 忠明: 上腸間膜静脈血栓症. 臨外 52: 1543—1547, 1997
- 10) Jona J, Cummins GM Jr, Head HB, et al: Recurrent primary mesenteric venous thrombosis. JAMA 227: 1033, 1974
- 11) 久住静代, 高田 昇, 小林 誠 他: 先天性抗トロンビンIII (AT-III) 欠乏症—プロテアーゼインヒビターの病態と補充療法の現況について—. 広島医 36: 971—977, 1983
- 12) Karl R, Garlich I, Zarius C, et al: Surgical implications of antithrombin III deficiency. Surgery 89: 429—433, 1981

A CASE OF RECURRENT MESENTERIC VENOUS THROMBOSIS WITH CONGENITAL ANTITHROMBIN III (AT-III) DEFICIENCY

Hiroto MATSUMURA, Sinsuke HATORI and Takesi KABARA

Department of Surgery, Shakaihoken Sagamino Hospital

This paper deals with a case of recurrent mesenteric venous thrombosis with congenital antithrombin III(AT-III) deficiency in a 50-year-old man. When he was 28 years a partial resection of the jejunum was performed because of necrosis of the small intestine due to superior mesenteric venous thrombosis (MVT). After suffering from deep venous thrombosis of the bilateral lower extremities, hematological studies disclosed low level of AT-III antigen and through further studies congenital AT-III deficiency was diagnosed. After that he was uneventful except for arterial thrombosis in the left lower extremity at the age of 45.

In July 1998, he was admitted to the hospital with a suspicion of ileus. The recurrence of superior MVT was mostly suspected but correct diagnosis was not made. Upon admission, abdominal pain persisted and gross bleeding from the rectum was noted. After 8 days of admission, an emergency operation was performed. Two parts of the small intestine got into necrosis due to MVT. Postoperatively the patient received antithrombin III and no venous thrombosis was induced during post operative course.

Congenital deficiency of AT-III may predispose to thrombotic events. In case of no thrombotic episode, it may be enough to manage them keep away from causes and factors of venous thrombosis, but in case of thrombotic events, persistent long term management with warfarin therapy is mandatory in avoiding further thrombotic events.