

上腸間膜静脈 門脈血栓症を発症した先天性 AT-III 欠損症の 1 例

渋谷 卓¹ 有吉 秀男² 川崎 富夫²

要 旨：上腸間膜静脈 門脈血栓症を契機に発見された先天性 AT-III 欠損症を報告する。27 歳，男性。虫垂切除術後 10 日目に腹痛が出現。腹部超音波，CT で上腸間膜静脈 門脈血栓を認めた。手術にて血栓除去，壊死小腸切除を行い，術後ヘパリン，ウロキナーゼを投与したが，経過中に上腸間膜静脈血栓による小腸壊死を再発したため第 2 回手術を行い壊死小腸を切除した。血液凝固系検査で AT-III 抗原量，活性の低下を認めたため濃縮ヒト AT-III 製剤にて血中 AT-III 活性を維持しながらヘパリン，ウロキナーゼ投与を行い，その後ワーファリン投与に切り替えた。以後血栓の再発はなく経過良好である。術後も AT-III が減少しており，先天性 AT-III 欠損症を疑い家族調査を行った。患者の姉妹 2 人および長女の AT-III 活性，抗原量は共に正常の 50% 程度に低下しており先天性 AT-III 欠損症 Type I と診断された。(日血外会誌 10:47-52, 2001)

索引用語：アンチトロンピン III，先天性 AT-III 欠損症，上腸間膜静脈血栓症

はじめに

先天性アンチトロンピン III (AT-III) 欠損症は種々の静脈血栓症で発症する先天性血液凝固異常疾患であり，1965 年，Egeberg の報告以来，多数報告されている。現在では AT-III 欠損症は常染色体優性遺伝であり，抗原および活性が共に低下している Type I と，抗原は正常であるが活性が低下している Type II (分子異常症) とに分類されている。今回，我々は上腸間膜静脈 門脈血栓症を発症した先天性 AT-III 欠損症 Type I の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例：27 歳，男性。

主 訴：上腹部痛，背部痛。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：妹に深部静脈血栓症 (DVT) の既往あり。

現病歴：前日より発症し，次第に右下腹部に限局する疼痛に対し，近医を受診。臨床症状と血液検査 (WBC 12000/mm³，CRP 1.5 μg/ml) より急性虫垂炎の診断で虫垂切除術を施行。術中診断はカタル性虫垂炎。微量の漿液性腹水のみで，周囲の腸管に色調の変化など異常所見は認めなかった。術翌日にトラネキサム酸 1000 mg × 2/day の静脈内投与を受けた。術後 4 日目に軽快退院するが術後 10 日頃より腹部全体に疼痛が出現したため再入院した。絶食，補液，抗生剤投与などの加療をしていたが次第に増悪した。術後 13 日頃より背部痛も出現した。術後 17 日，腹部超音波検査で門脈血栓を認めたため同日，当科に転院となった。

入院時現症：身長 168 cm，体重 55 kg，体温 37.3℃，呼吸数 16/min，脈拍 92/min，血圧 138/88 mmHg，顔貌は苦悶様，顔色蒼白，結膜に貧血，黄疸は無い。心

1 摂津医誠会病院外科 (Tel: 06-6319-0531)

〒566-0021 摂津市南千里丘 1-32

2 大阪大学大学院病態制御外科

受付：2000 年 11 月 8 日

受理：2001 年 1 月 31 日

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	6400/mm ³	TP	5.7g/dl
RBC	405 × 10 ⁴ /mm ³	Alb	3.8 g/dl
Hb	12.1g/dl	T-bil	1.0 mg/dl
Ht	37.9 %	GOT	48 IU/l
PLT	17.6 × 10 ⁴ /mm ³	GPT	58IU/l
		LDH	306 IU/l
CRP	7.3 ug/ml	BUN	10.7mg/dl
		Cr	0.9 mg/dl
Urinalysis		Na	144mEq/l
n.s.		K	3.6 mEq/l
		Cl	105 mEq/l

n.s.: no significant finding

電図，胸部 X 線上異常なし．腹部は心窩部，臍周囲に圧痛を認めるも，筋性防御は認められなかった．下肢腫脹や静脈瘤はなく Lowenberg 徴候も認めなかった．

入院時検査所見 (Table 1) : WBC 6400/mm³ , RBC 405 × 10⁴/mm³ , Plt 17.6 × 10⁴/mm³ , CRP 7.3 μg/ml であった．

腹部 CT (Fig. 1) : 造影 CT で上腸間膜静脈から門脈内に血栓を疑う低吸収域を認めた．また腸管壁は浮腫状で肥厚拡張し，腹水貯留を認めた．

以上の臨床症状，CT 所見より小腸壊死の疑い，および上腸間膜静脈 門脈血栓症の診断で緊急手術を行った．

手術所見：腹腔内に血性腹水約 500 ml を認め，小腸間膜はほぼ全域にわたり浮腫強度であった．回盲部より約 1 m 口側部位の幅約 20 cm にわたる腸間膜静脈がやや硬く著明に怒張しており，上腸間膜静脈に至る静脈も同様に硬く怒張していた (Fig. 2)．動脈は末梢まで拍動良好で異常を認めなかった．小腸は腸間膜静脈の怒張部位に一致して壊死に陥っており切除，回腸回腸吻合を行った．肝十二指腸靱帯で門脈を剥離露出し切開，直視下に血栓を可及的に除去し良好な血液の流出，逆流を確認後，門脈を閉鎖した．術中診断は上腸間膜静脈 門脈血栓症とそれに伴う腸間膜静脈うっ血による小腸壊死であった．

術後経過：術当日よりヘパリン 500 単位/時間，ウロキナーゼ 18 万単位 × 3 回/日の静脈内投与を行った．投与量は深部静脈血栓症に対する抗凝固・線溶療法を参考にし，ヘパリンは目標値を APTT が対照値の 1.5 倍程度になるようにした．しかし術 2 日目に下腹部痛が出現，腹部造影 CT で初回手術時 CT と同様な

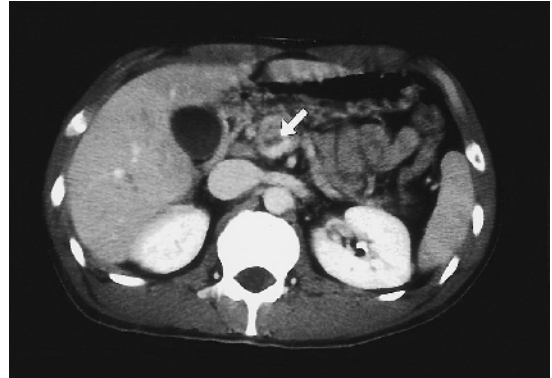
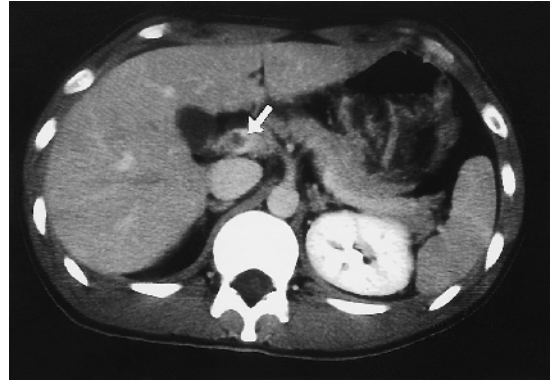


Fig. 1 The computed tomography (CT) demonstrated the superior mesenteric vein-portal venous thrombus (arrow)



Fig. 2 Surgical findings of superior mesenteric vein dilatation with vein thrombosis (arrow)

腸管壁の肥厚，腸管内腔の拡張および腹水貯留を認めた．また拡張した上腸間膜静脈に血栓を認めた．以上より上腸間膜静脈血栓症，小腸壊死の再発を疑い第 2 回手術を施行した．前回の吻合部は良好な状態を保っていたが，新たにトライツ靱帯より約 20 cm 肛側から約 50 cm 長の空腸が壊死に陥っており，この領域に一

Table 2 Laboratory data on admission

PT	70%	AT-III antigen	15.5mg/dl
APTT	33sec	(n.r.: 17.0~30.0, m: 23.0)	
Fibrinogen	388 mg/dl	AT-III activity	42%
		(n.r.: 75~125, m: 100)	
HPT	92%	plasminogen	11.8 mg/dl
TAT	1.7 ug/l	protein C activity	99%
D-D	0.5 ug/ml	protein S activity	90%

n.r.: normal range
m: mean

致する上腸間膜静脈第一分枝には血栓が充満していた。これらの所見は初回手術終了時には見られなかった。手術は空腸切除を行い空腸瘻を造設した。

血液凝固系の精査 (Table 2) より AT-III 抗原量, 活性ともに低下を認め AT-III 欠損症 Type I と診断して, 術当日より濃縮ヒト AT-III 製剤 3000 単位/日を, 2日以降は 1000 単位/日を静脈内投与し血中 AT-III 活性を維持しながらヘパリン 300 単位/時間, ウロキナーゼ 18 万単位×3 回/日の静脈内投与を行った。TAT, D-D を血栓形成の指標とした。

第 2 回手術後 19 日に濃縮ヒト AT-III 製剤の輸注と抗凝固療法のもとに空腸空腸吻合, 空腸瘻閉鎖を行った。術後経過は良好で経口開始よりワーファリン投与に切り替え, PT-INR = 2.0 ~ 3.0 をコントロール目標として経過観察中である (Fig. 3)。

病理組織学的所見 (Fig. 4) : 腸間膜の静脈は著明に拡張しており血液が充満, 一部に血栓形成もみられる。静脈壁周囲に好中球の浸潤がみられる。動脈には特に病変を認めない。

本症例における AT-III 著減の原因として先天性 AT-III 欠損症を疑い本例の家族調査を行った (Fig. 5)。患者の 2 人の姉妹, および長女の AT-III 活性, 抗原量は共に正常の 50% 程度に低下しており先天性 AT-III 欠損症 Type I であった。

考 察

先天性 AT-III 欠損症は 1965 年, Egeberg ら¹⁾ によって報告された常染色体優性遺伝の先天性血液凝固異常疾患で人口 2000 ~ 5000 人に 1 人の割合で発生するとされている。全世界で 90 家系程度²⁾, 日本では 90 家系程度³⁾ が報告されている。これらのうち静脈血栓症の発症頻度は家系により 15 ~ 100% と差がある⁴⁾。本家系では本人以外の 3 名の AT-III 欠損者のうち 1 名は深部静脈血栓症の既往があるが, 他の 2 名は血栓症は認められていない。血栓症の型としては下肢深部静脈血栓症⁵⁾, 肺動脈血栓塞栓症³⁾, 上腸間膜静脈血栓症^{6,7)}, 脾静脈血栓症⁸⁾, 頭蓋内動脈血栓症⁹⁾ などが知られている。幼少期での血栓症発症は

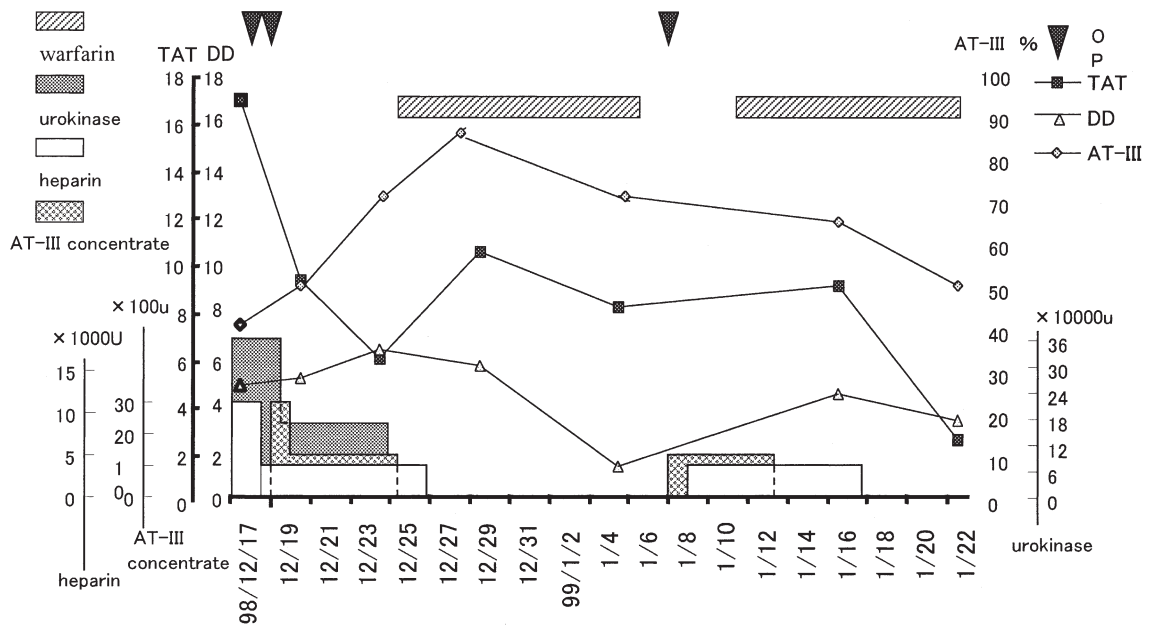


Fig. 3 Clinical course and change of data on AT-III activity, TAT and D-D

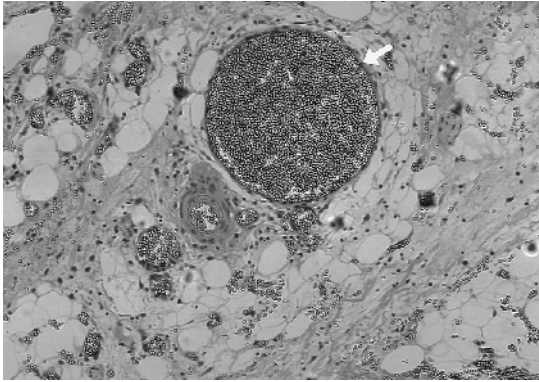


Fig. 4 Histological specimen demonstrating the dilatation of mesenteric vein with thrombus (arrow), whereas the normal of mesenteric artery

少なく、20～30歳代に外傷、手術、妊娠などを契機として起こることが多いとされている。

先天性 AT-III 欠損症は AT-III の抗原量、活性ともに低下している Type I と抗原量は正常だが分子異常のために活性が低下している Type II (分子異常症) に分類され、Type II はさらに 3 つに細分類される¹⁰⁾。一般に AT-III 活性は 50% 程度に低下している。本例は AT-III の抗原量、活性ともに低下しており、Type I であった。

上腸間膜静脈血栓症の診断は、数日間のうちに次第に増強してくる腹痛が主体であり、その病態が腸管の血流うっ滞であるため特徴的な症状に乏しい¹¹⁾。カラドップラーや造影 CT で門脈、上腸間膜静脈内に血栓を認めれば確定診断となる。若年者で繰り返す静脈血栓症や家族性に血栓症が発生したときなどに先天性血栓傾向の存在を疑い、AT-III 活性の低下を認めれば AT-III 欠損症の診断となる。

治療は、上腸間膜静脈血栓症に対しては早期の外科的治療が必要で、病変部位は空腸、回腸が最も侵されやすい¹²⁾。血栓閉塞部位を残すと再発しやすいので壊死に陥った腸管を十分広範囲に切除する必要がある。血栓除去の適応は、閉塞後 2 時間以内の比較的初期には有効であるが、それ以外では一般に適応はない¹³⁾。また、血栓の再発予防に術後長期間の十分な抗凝固療法が必要である。腸間膜静脈血栓症は動脈血栓症と異なり、抗血小板療法を行う意義は少ないと考えられる¹⁴⁾。術後の抗凝固療法が行われた場合の致死率は 0% であるのに対し、行わない場合 50% の致死

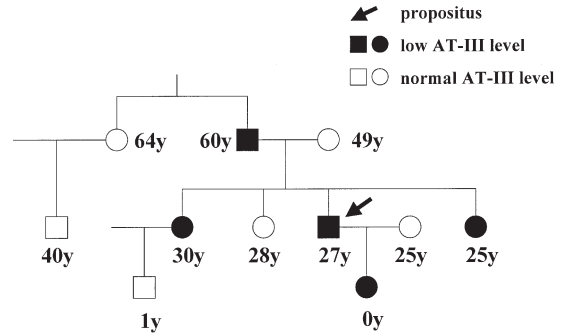


Fig. 5 Pedigree of propositus' family

率があるとされている¹⁵⁾。再発が疑われれば second look operation を施行することが大切である¹⁶⁾。AT-III 欠損症が原因疾患である場合、抗凝固療法が必要だが、ヘパリンは AT-III 存在下で強くトロンビン活性を阻害するため、ヘパリン単独投与では抗凝固効果は期待できず、また AT-III の低下を助長するので術後早期には濃縮ヒト AT-III 製剤とヘパリンを投与し、経口投与が可能になればワーファリン投与に変更し再発を防ぐことが重要である。本例でも手術時に濃縮ヒト AT-III 製剤にて血中 AT-III 活性を維持しながら抗凝固療法を行い、血栓の再発はなく経過良好である。AT-III 欠損症に対する抗凝固療法の適応は、AT-III 欠損症があり明らかな血栓症が認められた場合や、重症血栓症の家族歴がある場合には絶対的な長期間の抗凝固療法が必要であるが、無症候性 AT-III 欠損症の場合は直ちに抗凝固療法を行う必要は無く、血栓症を惹起しやすい場合に積極的な予防治療を行う¹⁷⁾。

先天性 heterozygous の AT-III 欠損症の生命予後は正常人と差がないと報告されている¹⁸⁾。

まとめ

先天性 AT-III 欠損症 Type I による上腸間膜静脈門脈血栓症の 1 例を経験した。

治療は術後より濃縮ヒト AT-III 製剤にて血中 AT-III 活性を維持しながらヘパリン、ウロキナーゼ投与を行い、ワーファリン投与に変更し血栓形成を防ぐことが重要である。

文 献

- 1) Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **13**: 516-530, 1965.
- 2) 櫻川信男, 新谷憲治, 高橋薫他: 異常アンチトロンピン III: ヘパリン結合能およびプロテアーゼ結合能の異常. *臨床病理*, **41**: 492-505, 1993.
- 3) 片山隆行, 秋葉裕二, 西垣豊他: 肺血栓塞栓症を契機に発見された先天性アンチトロンピン III (AT-III) 欠乏症の 1 例. *日胸疾会誌*, **35** (7): 790-795, 1997.
- 4) Demers, C., Ginsberg, J. S., Hirsh, J. et al.: Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. *Ann. Intern. Med.*, **116**: 754-761, 1992.
- 5) 石原康守, 神谷隆, 浦野哲盟他: AT-III 異常により再発を繰り返した静脈血栓症. *静脈学*, **1** (1): 99-104, 1990.
- 6) 矢野康生, 山下芳典, 花岡奉憲他: アンチトロンピン III (AT-III) 欠乏症に伴う上腸管膜静脈血栓症の一例. *消化器外科*, **17**: 1777-1781, 1994.
- 7) 松村弘人, 羽鳥慎祐, 鹿原健: 腸管膜静脈血栓症をくり返した先天性アンチトロンピン III 血症の一例. *日臨外会誌*, **61** (9): 2362-2367, 2000.
- 8) 横山和祐, 高野友爾, 大久保美智子他: 脾静脈血栓症の発症にて発見された先天性アンチトロンピン III 欠乏症の一例. *公立豊岡病院紀要*, **7**: 13-16, 1995.
- 9) 堀江幸男, 甲州啓二, 遠藤俊郎他: 中大脳動脈閉塞を来した先天性 Antithrombin III (AT-III) 欠乏症の一例. *脳神経外科*, **10** (2): 177-183, 1982.
- 10) Lane, D. A., Olds, R. J., Boisclair, M. et al.: Antithrombin III mutation database: first update. *Thromb. Haemostas.*, **70**: 361-369, 1993.
- 11) 重松宏, 武藤徹一郎: 腸管膜静脈血栓症. *臨床外科*, **49**: 709-716, 1994.
- 12) Rhee, R. Y., Gloviczki, P., Mendonca, C. T. et al.: Mesenteric venous thrombosis: Still a lethal disease in the 1990s. *J. Vasc. Surg.*, **20**: 688-697, 1994.
- 13) 川崎富夫, 上林純一: 腸管膜静脈血栓症. *外科*, **57**: 1587-1592, 1995.
- 14) Naitove, A. and Weisman, R. E.: Primary mesenteric venous thrombosis. *Ann. Surg.*, **161**: 516, 1965.
- 15) Khodadadi, J., Rozenowaj, J., Nacasch, N. et al.: Mesenteric vein thrombosis. *Arch. Surg.*, **115**: 315-317, 1980.
- 16) 高松純樹: 血栓症治療に関する Q&A. *血栓と循環*, **2**: 92-93, 1994.
- 17) Blajchman, M. A., Austinet, R. C., Fernandez-Rachubinski, F. et al.: Molecular basis of inherited human antithrombin deficiency. *Blood*, **80**: 2159, 1992.
- 18) Rosendaal, F. R., Heijboer, H., Briet, E. et al.: Mortality in hereditary antithrombin-III deficiency, 1830-1989. *Lancet*, **337** (8736): 260-262, 1991.

A Case of Congenital Antithrombin III Deficiency Associated with Superior Mesenteric Venous Thrombosis

Takashi Shibuya¹, Hideo Ariyoshi² and Tomio Kawasaki²

¹Department of Surgery, Settsu Iseikai Hospital

²Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Key words: Antithrombin III, Congenital antithrombin III deficiency, Superior mesenteric venous thrombosis

A 27-year-old man was admitted to our hospital because of diffuse abdominal pain 10 days after appendectomy. Abdominal computed tomography (CT) and abdominal sonography revealed SMV-portal vein thrombosis. The patient was treated with thrombectomy of portal vein thrombosis and the gangrenous intestine was resected. After the operation, he had treated with intravenous urokinase and heparin, but intestinal gangrene recurred. The second laparotomy was done 2 days after the first operation for the affected bowel. The plasma AT-III activity and the antigen value were low. The patient was treated with AT-III concentrate, urokinase and heparin, and was then given warfarin. The patient recovered well and was discharged from the hospital. We suspected congenital AT-III deficiency. The plasma level of AT-III activity and antigen were low in the patient's sisters and his daughter. The patient, his daughter and his sisters were all given a diagnosis of congenital AT-III deficiency type I. (Jpn. J. Vasc. Surg., **10** : 47-52, 2001)