

若年発症の虚血性大腸炎 4 症例における血液凝固系の検討

医療法人桂会平尾病院

梅村 康義, 水野 麗子, 八 嶋 功
吉村 克敏, 平尾 和也

ANALYSIS OF HEMOSTATIC PARAMETERS IN YOUNG ADULT PATIENTS WITH ISCHEMIC COLITIS : A CASE REPORT

YASUYOSHI UMEMURA, REIKO MIZUNO, ISAO YASHIMA,
KATSUTOSHI YOSHIMURA and KAZUYA HIRAO

Katsurakai Hirao Hospital

Received October 13, 2000

Abstract : Ischemic colitis is generally considered as a disease of elderly patients with arteriosclerosis. The clinical characteristics and the hemostatic parameters in 4 younger patients with ischemic colitis were analyzed. The patients were 3 females and 1 male, and 25 to 33 years of age. Antithrombin III activity, protein C activity, protein S activity and activated protein C ratio were within normal limits, and anticardiolipin/ β 2 glycoprotein I antibody was not detected. There was no laboratory evidence of thrombophilia in these patients. Constipation might be related to the onset of ischemic colitis in 2 of the patients. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 531~535, 2000)

Key words : ischemic colitis, hemostatic parameters, young adult

はじめに

虚血性大腸炎は、腸管膜血管の循環障害により腸管障害が引き起こされる病態である。従来、虚血性大腸炎は、動脈硬化症を有する高齢者に多発する疾患と考えられていたが、最近では若年発症例も報告されており、しかも病因が多様であることから注目されている¹⁻³⁾。虚血性大腸炎の病因は、血管側因子である大腸での血流低下、および腸管側因子である腸管内圧の亢進に大別される⁴⁾。血管側因子としては、血栓・塞栓、動脈硬化、血管攣縮、循環不全などの動脈系の閉塞、および門脈圧亢進症や避妊薬の服用などによる血栓症による静脈系の閉塞などが考えられている。一方、腸管側因子としては、便秘・下痢などによる腸管内圧の亢進、および腸蠕動の亢進が挙げられる⁴⁾。以上の因子のなかで、若年者では基礎疾患としての動脈硬化症の関与は考えにくい。今回、著者らは、4例の若年発症虚血性大腸炎を経験し、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)活性、プロテインC活性、プロテインS活

性、活性化プロテインC(APC)レジスタンス比、および抗カルジオリピン β_2 グリコプロテインI複合抗体(抗CL β_2 GP I抗体)を測定して血液凝固系異常について検討したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例 1

患 者：27歳，女性

主 訴：腹痛と下血

家族歴：特記事項はない。

既往歴：特記事項はない。

現病歴：1997年2月11日の夜から左側腹部痛と血性下痢が出現した。発症前の排便は1行/日で、エストロゲン製剤の服用歴はない。

入院時身体所見：左側腹部の圧痛を除いて、特記事項はない。

入院時検査成績：検尿、血液学的検査、および血液生化学検査に異常はないが、便培養でEscherichia coliとEnterococcus faecalisが検出された。血液凝固学検査

は、AT III活性が96%、プロテインC活性が83%、プロテインS活性が87%、抗CLβ₂ GP I抗体が1.2 U/ml以下であり、いずれも正常範囲にあった(Table 2).

大腸内視鏡検査：第2病日に施行した大腸内視鏡検査では、S状結腸から中部下行結腸にかけて区域性に粘膜の発赤とびらん、および小潰瘍が認められた(Fig. A).

臨床経過：第22病日に施行した大腸内視鏡検査では、粘膜に異常が認められなかった。

症 例 2

患者：26歳、女性

主 訴：腹痛

家族歴：特記事項はない。

既往歴：特記事項はない。

現病歴：1997年8月8日の夜から左側腹部痛を自覚しており、翌日には粘血便が出現した。発症前の排便は1行/日で、エストロゲン製剤の服用歴はない。

入院時身体所見：左側腹部の圧痛を除いて、特記事項はない。

入院時検査成績：検尿、血液学的検査、および血液生化学検査に異常はないが、便培養でEnterobacter cloacaeとEnterococcus faecalisが検出された。血液凝固学検査は、AT III活性が87%、プロテインC活性が87%、プロテインS活性が73%、抗CLβ₂ GP I抗体が1.2 U/ml以下であり、いずれも正常範囲にあった(Table 2).

大腸内視鏡検査：第2病日に施行した大腸内視鏡検査では、下行結腸から脾彎曲部にかけて区域性に粘膜の発赤およびびらんが認められた(Fig. B).

臨床経過：第22病日に施行した大腸内視鏡検査では、粘膜に異常が認められなかった。

症 例 3

患者：25歳、男性

主 訴：腹痛と下血

家族歴：特記事項はない。

既往歴：特記事項はない。

現病歴：1999年3月20日の朝から左下腹部痛と下痢

が出現し、翌日には下痢が血性に変化した。発症前の排便は1行/2~3日であった。

入院時身体所見：左下腹部の圧痛を除いて、特記事項はない。

入院時検査成績：検尿、血液学的検査、および血液生化学検査に異常はなく、便培養も陰性であった。血液凝固学検査は、AT III活性が97%、プロテインC活性が128%、プロテインS活性が136%、抗CLβ₂ GP I抗体が1.2 U/ml以下であり、いずれも正常範囲にあった(Table 2).

大腸内視鏡検査：第4病日に施行した大腸内視鏡検査では、S状結腸に区域性に粘膜の発赤およびびらんが認められた(Fig. C).

臨床経過：第18病日に施行した大腸内視鏡検査では、粘膜に異常が認められなかった。

症 例 4

患者：33歳、女性

主 訴：腹痛

家族歴：特記事項はない。

既往歴：20歳時、虫垂切除。

現病歴：7日間排便がないために2000年4月1日に排便をしており、その直後から血性下痢が出現した。エストロゲン製剤の服用歴はない。

入院時身体所見：左下腹部の圧痛を除いて、特記事項はない。

入院時検査成績：検尿、血液学的検査、および血液生化学検査に異常はなかった。ただし便培養は施行されなかった。血液凝固系検査は、AT III活性が100%、プロテインC活性が122%、プロテインS活性が83%、抗CLβ₂ GP I抗体が1.2 U/ml以下、APCレジスタンス比が2.79であり、いずれも正常範囲にあった(Table 2).

大腸内視鏡検査：第4病日に施行した大腸内視鏡検査では、S状結腸に区域性に粘膜の発赤およびびらんが認められた(Fig. D).

臨床経過：第18病日に施行した大腸内視鏡検査では、粘膜に異常が認められなかった。

Table 1. Clinical characteristics of patients with ischemic colitis

Patient	Age/Gender	Sites of involvement	Constipation
1	27/ F	sigmoid & descending colon	—
2	26/ F	descending colon	—
3	25/ M	sigmoid colon	+
4	33/ F	sigmoid colon	+

Table 2. Analysis of hemostatic parameters in patients with ischemic colitis

Patient	ATIII activity(%)	PC activity(%)	PS activity(%)	APC ratio	anti-CL β 2GP I Ab
1	96	83	87	not done	—
2	88	87	73	not done	—
3	97	122	136	not done	—
4	100	122	83	2.79	—

ATIII, anti thrombinIII ; PC, protein C ; PS, protein S ; APC, activated protein C ; anti-CL β 2GP I Ab, anticardiolipin β 2 glycoprotein I antibody

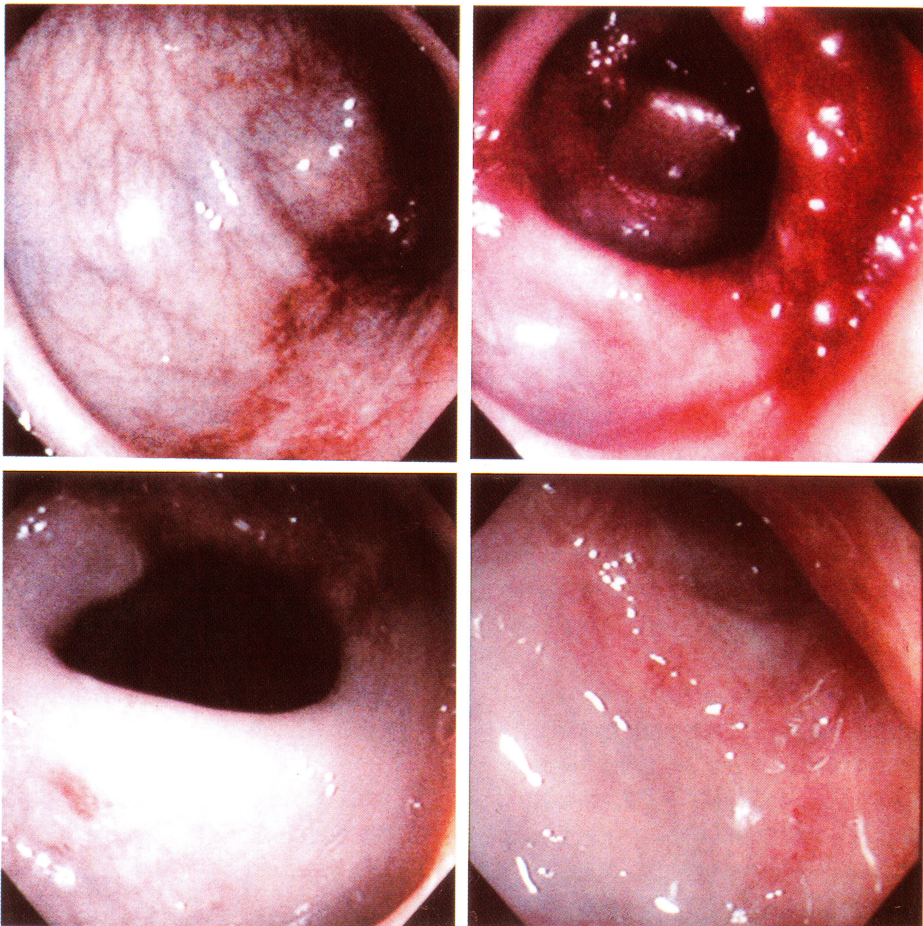


Fig. A : Colonoscopy of patient 1 revealed patchy erythema, erosion and small ulcer in the sigmoid and descending colon.
 B : Colonoscopy of patient 2 revealed patchy erythema and erosion in the descending colon.
 C : Colonoscopy of patient 3 revealed patchy erythema and erosion in the sigmoid colon.
 D : Colonoscopy of patient 4 revealed visible erythema and erosion in the sigmoid colon.

A	B
C	D

考 察

1. 若年発症虚血性大腸炎の頻度

虚血性大腸炎は、高齢者に頻度の高い疾患とされてきた⁵⁾。しかし、最近の安藤ら²⁾の報告では、虚血性大腸炎168例中、20歳未満の4例を含む40歳未満の症例が55例(33%)を占めており、若年発症例は決して稀ではないという。また、Matsumoto, et al.³⁾も、虚血性大腸炎81例中16例(20%)が45歳未満の症例であったと報告している。さらに Habu, et al.⁴⁾によれば、虚血性大腸炎68例中23例(34%)が50歳未満であり、8例(12%)は20歳代の症例であったという。これらの報告からも、若年発症の虚血性大腸炎は、決して稀な疾患とは考えられない。

2. 虚血性大腸炎の病因

前述したように、虚血性大腸炎の病因として、血管側因子の血栓症などによる大腸での血流低下、および腸管側因子の便秘・下痢などによる腸管内圧の亢進が挙げられる。若年者では、血管側因子のなかで動脈硬化症の関与は考えにくく、血液凝固系の異常による血栓症の可能性が考えられる。若年発症虚血性大腸炎4例での血液凝固系を検討した今回の成績では、AT III活性、プロテインC活性、プロテインS活性、および抗CL₂GP I抗体は、いずれも正常範囲にあった。また、APCレジスタンスを1例で検討したが、この成績も正常範囲にあった。したがって、今回の4症例には、血液凝固系異常が関与していないものと考えられる。著者らの経験した4例中2例は、腸管側因子の便秘症があるので、腸管内圧の亢進が関与していると考えられる。しかし、残る2例については、病因が明らかではない。

3. 虚血性大腸炎における血液凝固系の異常

虚血性大腸炎の病因としての血液凝固系異常は、アンチトロンビンIII欠損症、プロテインC活性欠損症、プロテインS活性欠損症、および抗リン脂質抗体症候群についての報告がなく、報告例がAPCレジスタンスに限られている^{6,7)}。Mann, et al.⁶⁾の報告では、先天性血栓症患者の5~15%はAT III、プロテインC、あるいはプロテインS欠損症であり、さらに約15%はAPCレジスタンスである。これらは、いずれも静脈血栓を形成するとされている。

APCレジスタンス症例の90%は、第V因子の506番のアルギニンがグルタミンに置換されたLeiden型変異に起因する⁸⁾とされている。Leiden型変異のヘテロあるいはホモ接合体症例での先天性血栓症の発症率は、正常者に比してそれぞれ5~10倍あるいは50~100倍とさ

れる⁹⁾。Leiden型変異はコーカサス人の2~15%に存在するが¹⁰⁾、日本人での発現はない⁸⁾。APCレジスタンスに起因する虚血性大腸炎は、いずれも経口避妊薬の服用を契機に発症している。Ludwig, et al.⁷⁾は、プロテインC欠損症とLeiden型変異に起因するAPCレジスタンスを示す30歳女性が経口避妊薬服用中に虚血性大腸炎を発症したと報告している。また、Mann, et al.⁶⁾は、経口避妊薬服用中に虚血性大腸炎を発症した22歳女性にAPCレジスタンスが発現したという。これらの報告から、経口避妊薬の服用は、APCレジスタンスを増強あるいは誘導すると考えられる。

先天性AT III欠損症は、その遺伝子異常の頻度が1/5,000であり、先天性血栓症の2~4%を占めるとされている¹¹⁾。先天性プロテインC欠損症の遺伝子異常の頻度は1/500であり、先天性プロテインC欠損症による血栓症発症率は1/15,000と推定されている¹²⁾。先天性プロテインS欠損症は、先天性血栓症の5%を占めており、その血栓症発症率は1/2,500~5,000とされている¹³⁾。抗リン脂質抗体症候群は、静脈のみならず動脈での後天的血栓症であり、とくに40歳以下の後天的血栓症症例では注目すべき疾患の一つとされている¹⁴⁾。検討した4例ではこれらの血液凝固系はいずれも正常範囲にあり、虚血性大腸炎の発症に血液凝固系異常は関与していなかった。したがって、若年者虚血性大腸炎の発症には血液凝固系異常の関与が低いものと考えられる。

ま と め

若年発症虚血性大腸炎患者4例に血液凝固学検査を実施したが、明らかな異常が認められなかった。

本論文の要旨は、第63回消化器内視鏡学会近畿地方会(1999年10月、大阪)において発表した。

ご校閲を賜りました奈良県立医科大学第1内科学教室土肥和紘教授に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) 安藤三男, 北江秀博, 辻口日登美, 田橋賢久, 吉田隆, 中畑孔克, 北川浩子, 米原 亮, 西森秀士, 金光宣旭, 天津 孝, 間 浩史: 未成年者に発症した虚血性大腸炎の1例. 日消誌. 95: 1395-1396, 1998.
- 2) Matsumoto, T., Iida, M., Kimura, Y., Nanbu, T. and Fujishima, M.: Clinical features in young adult patients with ischaemic colitis. J. Gas-

- troenterol. Hepatol. **9** : 572-575, 1994.
- 3) **Habu, Y., Tahashi, Y., Kiyota, K., Matsumura, K., Hirota M., Inokuchi, H. and Kawai, K.** : Reevaluation of clinical features of ischemic colitis. Analysis of 68 consecutive cases diagnosed by early colonoscopy. *J. Gastroenterol.* **31** : 881-886, 1996.
 - 4) **押谷伸英, 小林絢三** : 虚血性大腸炎. 日内会誌. **82** : 683-687, 1993.
 - 5) **長廻 紘** : 大腸疾患の鑑別診断. 医学書院, 東京. p 75-821, 1983.
 - 6) **Mann, D.E. Jr., Kessel, E.R., Mullins D.L. and Lottenberg, R.** : Ischemic colitis and acquired resistance to activated protein C in a woman using oral contraceptives. *Am. J. Gastroenterol.* **93** : 1960-1962, 1998.
 - 7) **Ludwig, D., Stahl, M., David-Walek, T., Bruning, A., Siemens A., Zwaan M., Schmucker, G. and Stange, E.F.** : Ischemic colitis, pulmonary embolism, and right atrial thrombosis in a patient with inherited resistance to activated protein C. *Dig. Dis. Sci.* **43** : 1362-1367, 1998.
 - 8) **合地研吾** : APCレジスタンス. 日本臨床増刊号 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査 **2** : 642-644, 1999.
 - 9) **Dahlback, B.** : Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* **85** : 607-614, 1995.
 - 10) **Hillarp, A, Zoller, B. and Dahlback, B.** : Activated protein C resistance as a basis for venous thrombosis. *Am. J. Med.* **101** : 534-540, 1996.
 - 11) **岡嶋研二** : アンチトロンビン. 日本臨床増刊号 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査 **2** : 582-584, 1999.
 - 12) **鈴木宏治** : プロテインC. 日本臨床増刊号 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査 **2** : 659-662, 1999.
 - 13) **山崎鶴夫** : 先天性血栓傾向の分子生物学的解析—先天性プロテインS欠損症の遺伝子解析—. *臨床血液* **36** : 299-302, 1995.
 - 14) **鍋木淳一, 池田康夫** : 抗リン脂質抗体症候とその対策. *臨床血液* **36** : 320-324, 1995.