

二期的に腹腔鏡下結腸切除を施行した長期漢方薬服用歴を有する特発性腸間膜静脈硬化症の1例

京都第二赤十字病院 外科

井川 理 藤堂 桃子 小川聡一郎
 山条 純基 松本 順久 近藤 裕
 西村 幸寿 中村 吉隆 阿辻 清人
 山口 明浩 柿原 直樹 藤井 宏二
 谷口 弘毅

京都第二赤十字病院 病理診断科

桂 奏

要旨：症例は67歳男性，長期にわたる漢方薬の服用歴を認めた．腹痛，腹部膨満，嘔吐を主訴に来院し，腹部CTにて特発性腸間膜静脈硬化症による腸閉塞と診断した．胃管による保存的加療で腹痛が改善しなかったため，一期的に回腸人工肛門を作成し一旦退院とした．下部消化管内視鏡検査にて病変の範囲を同定し，生検にて診断を得た．漢方薬の中止を指示し，外来にて経過観察を行ったが，病変に起因すると考えられる間歇的な腹痛が持続したため，初回手術から6か月後に腹腔鏡下に盲腸，上行および横行結腸を切除した．特発性腸間膜静脈硬化症は軽微な症状で発見された時には保存的加療の適応となるが，まれに本症例のように腸閉塞や血便などで発症し腸切除が必要となる場合もある．近年では原因の一つとして漢方薬との関連性が指摘されており，急性腹症で漢方薬の長期服用歴がある場合には念頭に置くべき疾患と考えられる．

Key words：特発性腸間膜静脈硬化症，静脈硬化性結腸炎，漢方薬，腹腔鏡下結腸切除術

諸 言

特発性腸間膜静脈硬化症は，結腸壁内および腸間膜の静脈に石灰化を生じる比較的稀な疾患である．近年では漢方薬の長期服用歴との関連性が指摘されている¹⁾．我々は今回漢方薬服用歴を有する特発性腸間膜静脈硬化症に合併した腸閉塞に対し，二期的に腹腔鏡下結腸切除術を施行したので報告する．

症 例

患者：67歳，男性．
 主訴：腹痛，嘔吐．
 家族歴：特記すべきことなし．
 既往歴：高血圧，異型狭心症にて近医通院中であった．
 内服歴：ジルチアゼム，一硝酸イソソルビド，ゾ

ピクロンを約3年間内服していた．また20年以上前より便秘等に対し10種類以上の市販の漢方薬を服用していた．とくに継続的に服薬していた漢方薬は「ジョッキ」，「午黄清心元」，「正野萬病感應丸」，「新アスベン」，「松寿仙」の5種類であった．

アレルギー歴：特になし．

現病歴：受診前日に心窩部から臍上部までの持続的疼痛が出現し，4回の嘔吐を認めた．翌日，当院救急外来を受診した．

入院時現症：身長166cm，体重68.5kg，体温35.5℃，血圧128/75mmHg，脈拍90/分，酸素飽和度97%，意識清明，顔色やや蒼白，腹部は膨隆，軟で腸蠕動音は亢進し，上腹部に圧痛と反跳痛を認めたが，筋性防御は認めなかった．

血液検査所見：WBC 17400/ μ L，CRP 1.16mg/dlと炎症反応の上昇を認めた．その他生化学，凝固

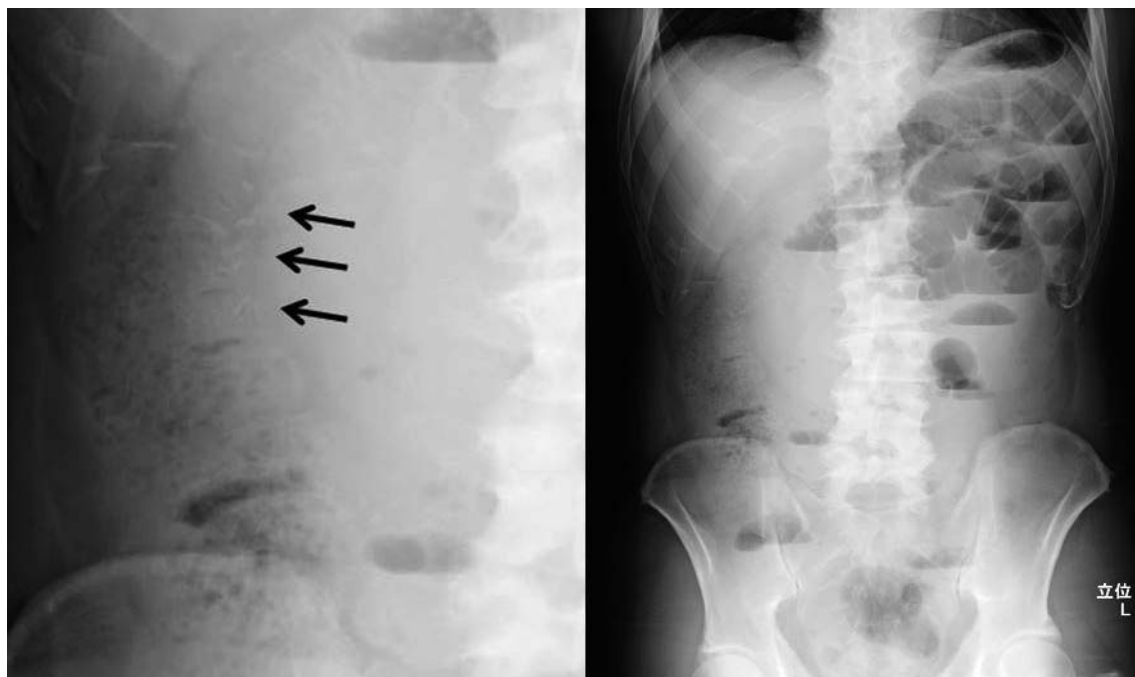


図1 腹部単純 X 線 (立位)
小腸の拡張と鏡面像, 右側結腸の内側に線状の石灰化 (矢印) を認めた.



図2 腹部単純 CT
上行結腸と横行結腸の壁, 腸間膜内に線状の石灰化 (矢印) を多数認めた.

系検査に異常値を認めなかった.

腹部単純 X 線所見: 拡張した小腸の鏡面像を認め, 右側結腸の内側に線状の淡い石灰化像を複数認めた (図 1).

腹部 CT 所見: 盲腸から横行結腸に連続する壁肥厚と近傍の静脈の石灰化を認め, 小腸の拡張を伴っていた (図 2). 画像上, 特発性腸間膜静脈硬化症に伴う腸閉塞と診断した. また胆嚢結石症を

認めた。

一期的手術：イレウス管の挿入を試みたが困難であった。そのため胃管を挿入留置したが排液は少なく腹部症状は改善しなかった。腹膜刺激症状はなかったが、間歇的な強い腹痛を訴えたため、保存的加療を断念し緊急手術を施行した。小開腹創より観察したところ、小腸は著明に拡張していた。観察範囲の上行結腸と横行結腸はすべて青みがかかった暗赤色で硬化していたが壊死は認めなかった。切除適応の判断と切除範囲の確認が困難であることと、腫瘍性病変を含む腸管の検索が不十分であることより、切除術を施行せず腸閉塞の解除目的に右下腹部に回腸ループ式人工肛門を作成

した。

経過1：術後経過良好にて第10病日に退院し、外来にて諸検査を施行した。漢方薬の服用は中止するよう指示した。

注腸造影検査：盲腸から左側横行結腸に拡張不良を認めた。同部位の壁は不整で母指圧痕像を認めた(図3)。

大腸内視鏡検査所見：盲腸から横行結腸脾湾曲部にかけて、粘膜は褐色調で一部青銅色の部分が見られ、びらんを伴っていた(図4)。内視鏡は通過可能であったが、病変部は壁硬化を伴う拡張不良を認めた。脾湾曲部の病変部と健常粘膜の境界に点墨によるマーキングを施行した。また病変部

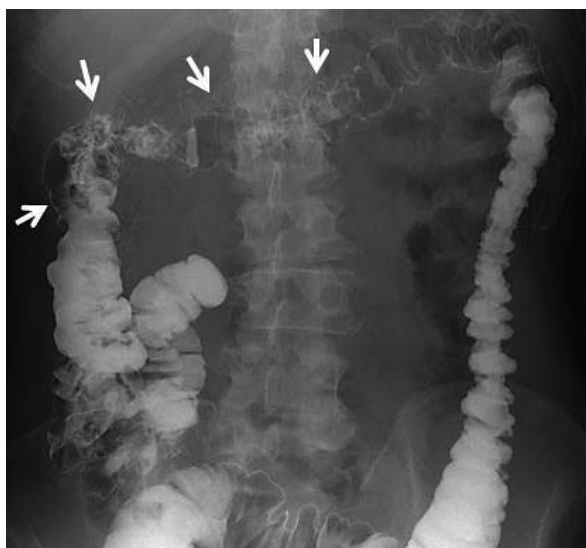


図3 注腸造影

盲腸から左側横行結腸の壁は不整で拡張不良であり、同部位に母指圧痕像を認めた(矢印)。

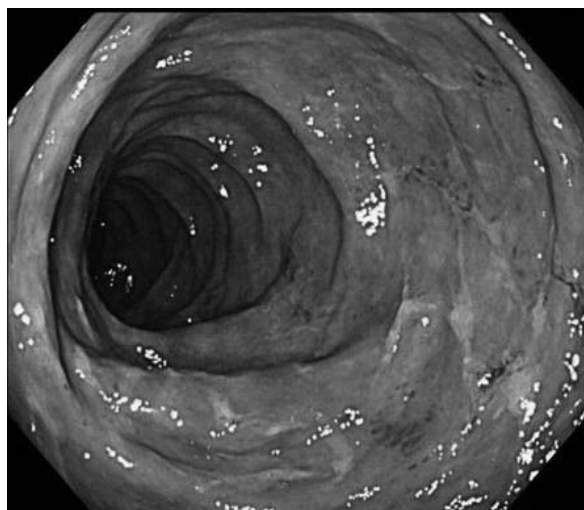


図4 大腸内視鏡

結腸は拡張不良であり、粘膜は褐色調で一部青銅色の部分が見られ、びらんを伴っていた。

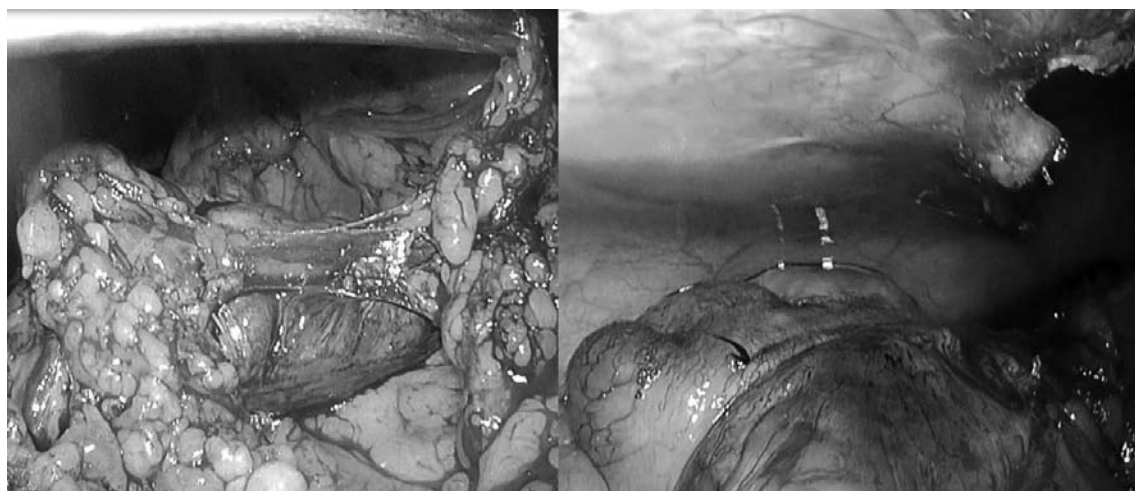


図5 腹腔鏡所見

盲腸から横行結腸の脾湾曲部近傍まで漿膜面はやや青みがかかった暗赤色に変色していた。

より生検を施行した。

生検の病理組織学的所見：粘膜固有層と粘膜下層に不規則な線維化があり，粘膜下層の静脈壁に肥厚を認めた．特発性腸間膜静脈硬化症と確定診断した．

経過 2：長期的に漢方薬を中止することで，狭窄症状が改善し外科的治療が不要となる可能性を考え，外来にて経過観察した．しかしながらその後も週に数回軽度の腹痛が継続したこと，また患者本人が早期の人工肛門閉鎖を強く希望し，閉鎖後



図 6 切除標本の肉眼所見

粘膜は全体的に褐色調で，部分的に青黒色調であった．

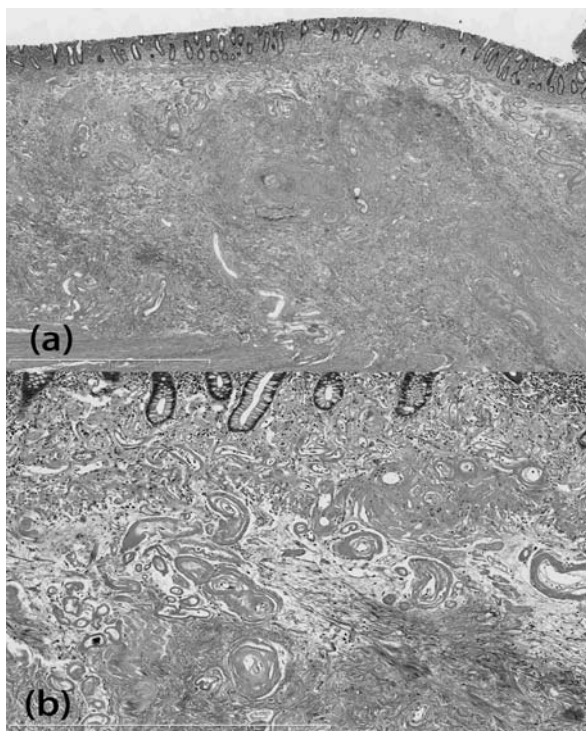


図 7 切除標本の病理組織学的所見

粘膜下層は著明な線維性肥厚を示し，壁の肥厚した静脈が目立つ (a)．粘膜固有層底部と粘膜下層に壁の肥厚した静脈を認める (b)．

の腸閉塞再発の可能性も考慮して，最終的に結腸切除術の方針となった．

二期的手術：初回手術から 6 か月後に腹腔鏡下拡大左半結腸切除術および人工肛門閉鎖術を施行した．罹患結腸はやや青みがかった暗赤色を呈していた (図 5)．腸間膜静脈の取残しのないように，回結腸静脈は根部で，横行結腸の静脈もすべて比較的中枢側で結紮し，盲腸から脾湾曲部近傍の下行結腸までを点墨部を指標にして切除した．同時に胆嚢結石に対する胆嚢摘出術を施行した．手術後経過は良好で，術後 12 日で退院した．

切除標本の肉眼所見：切除された結腸壁はやや硬く，粘膜は全体的に褐色調で，部分的に青黒色調であった (図 6)．

切除標本の病理組織学的所見：粘膜は軽度萎縮状で，部分的に固有層底部の不規則な線維化があり，壁の肥厚した静脈を認めた．粘膜下層は著明な線維性肥厚を示し，静脈壁の肥厚があり，時に石灰化を伴っていた．また静脈周囲にも線維化を認めた (図 7-a, 7-b)．

考 察

1991 年に小山らは，腸間膜静脈の硬化に起因した還流障害によると考えられる虚血性の大腸病変を報告した²⁾．岩下らは虚血性腸炎を集計し検討したが，その中で右側結腸の腸間膜静脈の硬化を伴い慢性的な経過をたどった類似する 3 例を報告し，その病理組織所見が炎症性細胞浸潤に乏しく変性を主体としたことから，これらを従来の虚血性腸炎とは異なる独立した疾患として提唱した³⁾．以後このような静脈硬化を伴う大腸虚血性病変は，静脈硬化性大腸炎または特発性腸間膜静脈硬化症の名称で報告されるようになった．医学中央雑誌にて会議録を除き症例報告を検索したところ，「静脈硬化性大腸炎または結腸炎」としては 3 例，「特発性腸間膜静脈硬化症」では 46 例が報告されており，後者の方が多かった．本論文でも後者を用いて報告した．

本疾患は中高齢者に多く，ほとんどの症例は腹痛，便通異常，イレウス症状，血便あるいは下血を主訴として発症するが，症状なく検診の画像にて偶然発見されることもあり⁴⁾，無症状例や画像所見が軽微で見過ごされている潜在例が少なから

ず存在していると思われる。本疾患の原因は不明で、環境要因、遺伝的要因や糖尿病、肝硬変、高血圧症、膠原病などの慢性疾患の関与が推測されている⁵⁾。近年では漢方薬の長期内服歴を伴う報告が増加しているが⁹⁻¹¹⁾、以前の報告では漢方薬内服歴のない症例の方が多く¹²⁾、他の原因や誘因の存在も否定できない。内藤らの集計では、症例報告284例の中で漢方薬内服の記載がある症例は39例であった¹⁾。多くの症例は原因不明と判断されていたが、漢方薬について記載のない報告の中にも服用歴のある症例が含まれているものと考えられるため、漢方薬が関連づけられる症例の頻度は実際にはさらに高いと考えられる。

漢方薬を原因とする本疾患の発症機序については以下のような仮説が示されている。すなわち高度な病変が上腸間膜静脈領域の右側の結腸に多いことから、水溶性毒素または刺激性物質の長期にわたる吸収が静脈内膜を障害し石灰化を伴う硬化が起こり、静脈還流のうっ滞により慢性的な虚血性変化や腸炎を発症するという説である⁷⁾。さらに言えば、漢方薬の有効成分の大半は配糖体であり、主に下部消化管で腸内細菌叢に代謝され、糖が外れて初めて吸収されるものが多い。このような漢方薬に含まれる何らかの配糖体が大腸において選択的に吸収される過程で、血管障害が生じる可能性が示唆されている¹²⁾。とくに最近では、原因物質としてサンシシ（山梔子）に含まれる配糖体であるゲニポシドが疑われている¹⁾。ゲニポシドは主に回盲部で吸収され、腸内細菌により分解されてゲニピンとなり、これがアミノ酸やタンパク質などの窒素化合物と反応して青色色素を生じることが知られており¹³⁾、本症で罹患結腸が青色に染まるのはこの色素の沈着によるものと考えられる。サンシシはクチナシの果実を乾燥させた生薬で多くの漢方薬に使われているが、自験例でも、内服していた「ジョッキ」にサンシシが含まれており、本症発症との関連性が疑われた。サンシシが含まれない漢方薬内服例にも本症の発症が報告されているが¹⁾、それらの症例では生薬である地黄や杜仲が含まれており、これらにも少量ではあるがゲニポシドが含まれていることが知られている。ゲニポシドは市販の医薬品や健康食品にも含まれ多くの人が摂取している物質でもあり、

発症機序については用量や期間、あるいは他の物質との相互作用についても今後検討すべきである。さらに、本疾患の報告のほとんどは本邦であり、他には台湾人8例と香港在住の中国人1例が報告されているのみであった¹⁾。漢方薬が原因のひとつであるならば、中国からの報告がほとんどないことは疑問であり、漢方薬だけではなく本邦に特徴的な食材が原因となっている可能性も考えられる。

画像所見としては、腹部単純X線検査では右側腹部に線状石灰化像、腹部CTでは大腸壁の肥厚、および腸管壁ないし腸間膜に一致した石灰化像を認める¹⁴⁾。この所見によって多くの症例では比較的容易に画像診断が可能である。注腸検査では壁硬化や不整、管腔狭小、拇指圧痕像や粘膜の浮腫状変化を呈する¹⁴⁾。大腸内視鏡検査では粘膜の暗青色などの色調変化を認め、浮腫や狭窄、びらん、潰瘍、血管透見像の消失などを伴うことが多い¹⁵⁾。

病理組織学的特徴としては、1. 静脈壁の著明な線維性肥厚と石灰化、2. 粘膜下層の高度な線維化と粘膜固有層の著明な膠原線維の血管周囲性沈着、3. 主として粘膜下層の小血管壁への泡沫細胞の出現、4. 随伴動脈壁の肥厚と石灰化、5. 血栓形成はないこと、などの点が挙げられている³⁾。

自験例では、CTにて横行結腸壁に著明な石灰化を認めたことや、長期にわたる漢方薬の内服歴から特発性腸間膜静脈硬化症による結腸閉塞と診断した。イレウス管による保存的加療を考慮し挿入を試みたが、挿入不能であった。また腹部症状が強いため、腸管壊死の可能性も考慮し緊急手術の適応と考えた。さらに術式としては、結腸の粘膜面の情報がなく切除範囲の決定が困難であったため、一期的な腸閉塞に対する減圧手術として一時的回腸人工肛門を作成した。この際に小切開創より結腸を観察したところ、色調変化を伴う硬化を認めたが壊死像は認めなかったため、一期的な腸管切除は施行しなかった。退院後に行った大腸内視鏡時の生検にて病理学的に特発性腸間膜静脈硬化症と診断した。

薬物による治療では、抗凝固剤投与¹⁶⁾や、アミノサリチル酸製剤投与¹⁷⁾の報告もあるが、内科的

治療とその有効性に関する一定の見解はない。症状が軽度の消化器症状にとどまる場合には保存的加療が原則であり、漢方薬内服中の患者ではこれを中止して経過観察する必要がある。一方慢性的な腸閉塞症状で腸切除が必要となった症例や¹⁸⁾、漢方薬内服歴がなく画像診断から10年以上経過して腹部症状を呈するようになり、手術となった症例も報告されている¹⁹⁾。前述の医中誌の症例報告49例のうち腸閉塞を伴う急性腹症として発症した症例は2例であった。1例は腸管壊死を伴う腸閉塞と診断し緊急開腹手術が施行され²⁰⁾、1例はイレウス管による減圧にて軽快し、画像検査と病理診断の後で腹腔鏡下結腸切除が施行されていた²¹⁾。自験例のように緊急手術として回腸人工肛門造設術が施行され、二期的に腹腔鏡下切除が施行された症例はなかった。

腹腔鏡下手術は低侵襲であるばかりでなく、技術の向上や機器の進歩によって安全性や確実性も高まり、現在では多くの良悪性疾患において第一選択の術式として普及している。医学中央雑誌で検索したところ、本症に対する腹腔鏡下結腸切除は、会議録を除いてこれまで8例が報告されていた^{8, 19, 21-26)}。主訴は腹痛、腹部膨満感、便秘異常などの慢性的な症状が5例、下血または血便が2例で、腸閉塞として発症したのは1例のみであり、これは上記の、イレウス管による減圧後に待機的に切除した症例であった²¹⁾。術式では結腸垂全摘術が5例、右半結腸切除術または拡大右半結腸切除術が3例であった。腹腔鏡下手術では漿膜面の肉眼的所見から病変の肛門側縁を確定することが難しく、また結腸の切除範囲が広範となる可能性が高いことより、術前に下部消化管内視鏡を施行し、待機的に腹腔鏡手術を施行することが望ましいと考えられる。そのためイレウス管が挿入困難である場合には、自験例のようにイレウス解除のための一期的人工肛門造設術も、選択肢として考慮すべきであると考えられた。

ま と め

腸閉塞で発症した特発性腸間膜静脈硬化症に対し、二期的に腹腔鏡下結腸切除術を施行したので文献的考察を加えて報告した。待機的に腹腔鏡下手術を行うことで低侵襲かつ確実に病変部を切除

することができた。本疾患の原因は不明であるが自験例のように漢方薬の長期内服との関連性が示唆される症例報告も散見されており、内服歴のある急性腹症では本疾患も考慮すべきである。漢方薬はその成分が生薬であるとは言え、多くは通常は食用でない成分が含まれており、安易な長期内服は避けるべきであると考えられた。

本論文の要旨は第75回日本臨床外科学会総会（2013年11月、名古屋）において発表した。

利益相反：なし

引 用 文 献

- 1) 内藤裕史. 腸間膜静脈硬化症と漢方薬・山梔子との関係. 日医雑誌 2013; **3**: 585-591
- 2) 小山登, 小山洋, 花島得三, 他. 慢性的経過を呈した右側狭窄型虚血性大腸炎の1例. 胃と腸 1991; **26**: 455-460
- 3) 岩下明德, 竹村聡, 山田豊, 他. 原因別にみた虚血性腸病変の病理形態. 胃と腸 1993; **28**: 927-941
- 4) 秋山隆, 濱崎周次, 伊禮功, 他. 大腸粘膜生検により診断した静脈硬化性大腸炎: 2症例の報告と文献的考察. 川崎医学会誌 2009; **35**: 171-178
- 5) Kitamura T, Kubo M, Nakanishi T, et al. Phlebosclerosis of the colon with positive anti-centromere antibody. Intern Med 1999; **38**: 416-421
- 6) 大川智久, 井隼孝司, 小林恭一郎, 他. 特発性腸間膜静脈硬化症の2例. 臨放 1999; **44**: 1069-1072
- 7) Chang KM. New histologic findings in idiopathic mesenteric phlebosclerosis: clues to its pathogenesis and etiology probably ingested toxic agent-related. J Chin Med Assoc 2007; **70**: 227-235
- 8) 渡邊卓哉, 石樽清, 藤岡憲, 他. 静脈硬化性大腸炎の1切除例. 日消外会誌 2008; **41**: 1729-1734
- 9) 斉藤裕輔, 垂石正樹, 富永素矢, 他. 潰瘍性大腸炎を合併した特発性腸間膜静脈硬化症の1例. 胃と腸 2009; **44**: 238-247
- 10) Miyazaki M, Nakamura S, Matsumoto T. Idiopathic Mesenteric Phlebosclerosis Occuring in a Wife and Her Husband. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; **7**: 32-33
- 11) 西村拓, 松井敏幸, 平井郁仁, 他. Idiopathic mesenteric phlebosclerosis (特発性腸間膜静脈硬化症) の経過. 胃と腸 2009; **44**: 191-205
- 12) 田代眞一. 漢方調剤研究 5 東京都: 臨床情報セ

- ンター, 1997: 10-11
- 13) 井上博之. 梔子の化学. 現代東洋医 1983; **4**: 48-54
 - 14) 平田一郎. 特発性腸間膜硬化症の臨床 (X線診断). 胃と腸. 2009; **44**: 170-181
 - 15) Yao T, Iwashita A, Hoashi T, et al. Phlebosclerotic colitis: value of radiography in diagnosis - report of three cases. Radiology 2000; **214**: 188-192
 - 16) Ikehata A, Hiwatashi N, Kawarada H, et al. Chronic ischemic colitis associated with marked calcification of the mesenteric vessels-report of two cases. Dig Endosc 1994; **6**: 355-364
 - 17) 安田有利, 石塚大輔, 堀高史朗, 他. 腸管静脈硬化による虚血性腸病変の1例. Prog Dig Endosc 1999; **54**: 73-76
 - 18) 上神慎之介, 宮本勝也, 藤本三喜夫, 他. 腸閉塞を契機に発見された静脈硬化性腸炎の1例. 日臨外会誌 2008; **69**: 598-603
 - 19) 鷺尾真理愛, 福永正氣, 永坂邦彦, 他. 腹腔鏡下結腸切除した静脈硬化性結腸炎の1例. 日臨外会誌 2012; **73**: 80-86
 - 20) 武田昴樹, 中川朋, 山田晃正, 他. 長期間の漢方薬使用が原因と考えられた腸間膜硬化症の1例. 日臨外雑誌 2015; **76**: 1314-1319
 - 21) 坂下吉弘, 橋本泰司, 上松瀬新, 他. イレウスにて発症した静脈硬化性大腸炎の1例. 日臨外会誌 2004; **65**: 2967-2971
 - 22) 山中直樹, 的場直行, 横畑和紀, 他. 特発性腸間膜静脈硬化症の2例. 日臨外会誌 2009; **70**: 3151-3155
 - 23) 水内祐介, 植木隆, 真鍋達也, 他. 腹腔鏡補助下結腸全摘術を施行した特発性腸間膜静脈硬化症の1例. 日本大腸肛門病会誌 2012; **65**: 369-375
 - 24) 鯉沼広治, 堀江久永, 清水徹一郎, 他. 腹腔鏡補助下大腸切除術を施行した特発性腸間膜静脈硬化症の1例. 日鏡外会誌 2013; **18**: 73-78
 - 25) 深堀道子, 原田浩, 下山潔, 他. 腹腔鏡補助下に切除した特発性腸間膜静脈硬化症の1例. 外科 2013; **75**: 423-427
 - 26) 福島正之, 鈴木雅行, 伊藤清高, 他. 脳室腹腔シヤント症例にみられた特発性静脈硬化症の1例. 日臨外会誌 2013; **74**: 2792-2795

A CASE OF MESENTERIC PHLEBOSCLEROSIS WITH HISTORY
OF HERBAL MEDICINE LAPAROSCOPICALLY TREATED
BY TWO-STAGE OPERATION

Department of Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Osamu Ikawa, Momoko Todo, Soichiro Ogawa, Junki Yamajo,
Yoshihisa Matsumoto, Yutaka Kondo, Yukihisa Nishimura, Yoshitaka Nakamura,
Kiyoto Atsuji, Akihiro Yamaguchi, Naoki Kakihara, Koji Fujii,
Hiroki Taniguchi

Department of Clinical Pathology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Kanade Katsura

Abstract

A 67-year-old man with a long-term oral history of herbal medicine was admitted to our hospital complaining of abdominal fullness and pain with vomiting. Idiopathic mesenteric phlebosclerosis from the cecum to transverse colon with intestinal obstruction was diagnosed by abdominal computed tomography. Because the conservative therapy with gastric tube did not improve the abdominal pain, loop ileostomy was performed as a primary operation. After discharge colonoscopy was performed for the histological diagnosis and to determine the severity of the disease. He was instructed to discontinue herbal medicine and followed up as an outpatient. However, conservative therapy failed because during observation he complained of intermittent abdominal pain, which was speculated to be due to the disease. The cecum, ascending colon and transverse colon were resected 6 months after the first operation. The cases with minor symptoms may be treated conservatively, however, resection may be necessary in rare cases with an ileus or bleeding, such as in the present case. We should consider this disease in cases of acute abdominal pain with an oral history of herbal medicine.

Key words : idiopathic mesenteric phlebosclerosis, phlebosclerotic colitis, herbal medicine, laparoscopic colectomy