

漢方薬長期服用者にみられた 特発性腸間膜静脈硬化症の2例

長末 智寛* 蔵原 晃一 八板 弘樹
大城 由美** 河内 修司* 森下 寿文
久能 宜昭 阿部 洋文 原田 英
岩崎 一秀

要 旨

当科で大腸内視鏡を施行して確診した特発性腸間膜静脈硬化症を2症例経験した。症例1は65歳、女性。既往歴として46歳時に卵巣癌の手術歴があり、術後の体力低下や更年期障害などに対して加味逍遙散、補中益気湯と防己黄耆湯を約15年間に服用していた。約4ヶ月間持続する右側腹部痛を主訴に当センターを受診した。腹部単純CTでは上行結腸から肝彎曲部付近にかけて結腸腸間膜側に細長い石灰化像を認め、同部位の腸管壁は肥厚していた。大腸内視鏡検査で回盲部から横行結腸右側にかけて暗紫色調を呈する軽度の浮腫状粘膜を認め、同部からの生検で粘膜固有層内や粘膜筋板付近の血管周囲に膠原線維の増生を認めた。以上の所見より、特発性静脈硬化症 (Idiopathic mesenteric phlebosclerosis : 以下IMP)と診断した。症例2は63歳、女性。更年期障害に対して加味逍遙散を12年間に服用していた。近医で腫瘍マーカー (CEA, CA19-9)の上昇を指摘され、当院を紹介受診した。CT上は明らかな静脈の石灰化は指摘できなかったが、大腸内視鏡検査で盲腸から肝彎曲部の粘膜は軽度青銅色を呈しており、生検で粘膜固有層内の小血管壁の線維性肥厚とその周囲に線維化を認めた。内服歴と内視鏡所見、病理組織所見よりIMPと診断した。2症

例とも漢方薬を中止し経過観察中であるが、症状の増悪を認めていない。

はじめに

特発性静脈硬化症 (Idiopathic mesenteric phlebosclerosis : 以下IMP)は大腸壁内から腸間膜の静脈に石灰化が生じることで静脈灌流が障害され、慢性虚血性変化をきたす比較的まれな疾患^{1)~3)}で、時に狭窄症状や便通異常、穿孔などにより手術に至る症例も存在する^{4)~6)}。本症の病因は依然不明であるが、近年、漢方薬長期服用、特に山梔子との関連性が指摘されている⁷⁾⁸⁾。今回我々は、山梔子を含む漢方薬の長期内服歴を認めたIMPを2例経験したので、文献的考察をふまえ報告する。

症 例

【症例1】

65歳女性

主 訴：右側腹部痛

既往歴：虫垂炎に対し虫垂切除術 (20歳時)、卵巣癌術後 (46歳時)

家族歴：特記事項無し

現病歴：約15年間、更年期障害に対して多種類の漢方薬内服歴あり (Table 1)。2010年8月頃よ

*松山赤十字病院 胃腸センター

**松山赤十字病院 病理診断科

Table 1 内服漢方薬（症例1）

○常用薬
加味逍遙散*, 補中益気湯, 防己黄耆湯
○頓服薬
葛根湯, 辛夷清肺湯*, 小青竜湯, 驅風解毒湯, 天津感冒片, 麦門冬湯, 五虎湯, 四逆散, 半夏瀉心湯, 小半夏加茯苓湯, 牛車腎気丸, 冠元顆粒, 独活寄生湯, 半夏白朮天麻湯, 苓桂朮甘湯, 呉茱萸湯, 川芎茶調散, 黄蘗解毒湯*, 田七人參

*山梔子含有

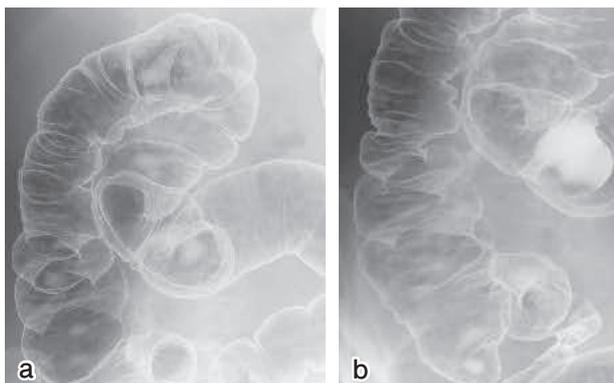


Fig. 1 [症例1] 注腸 X 線所見

- a. 盲腸から上行結腸肝彎曲部にかけて粘膜は浮腫状を呈している。
- b. 上行結腸は攣縮傾向を示し、管腔は狭小化している。粘膜面は粗糙で凹凸不整を呈している。

り右側腹部痛が出現し近医受診。近医で対照的に経過観察されていたが症状の改善を認めなかったため、2011年2月に精査加療目的で当センターを紹介受診した。

入院時現症：身長 153.6 cm, 体重 70.4 kg, 体温 36.5℃, 血圧 132/88 mmHg, 脈拍 82/分（整）。腹部は平坦，軟，右側腹部に自発痛と軽度の圧痛を認めた。

入院時血液検査：白血球 5,130/μl, Hb 14.0 g/dl, CRP 0.25 と軽度の炎症所見を認めた。肝腎機能に異常は認めなかった。

注腸 X 線所見（Fig. 1a, b）：盲腸から上行結腸肝彎曲部にかけて粘膜は浮腫状であり，管腔の軽度狭小化を認めた。上行結腸は攣縮傾向を示し，粘膜面は粗造であった。

下部消化管内視鏡所見：回盲部から上行結腸にかけて暗紫色調を呈する浮腫状・微細化粒状粘膜を認め，血管透見は消失していた（Fig. 2a~d）。横行結腸より肛門側には明らかな異常は認めなかった

（Fig. 2e）。

腹部 CT 所見：上行結腸の上腸管膜静脈に一致して石灰化を認め，腸管壁は軽度肥厚していた（Fig. 3a, b）。

生検組織所見：粘膜固有層内に好酸性物質の沈着が目立ち，粘膜筋板付近のやや太い血管周囲には同心円状の沈着を認めた。好酸性物質は Azan 染色，Masson trichrome 染色陽性で，増生した膠原線維の所見であった。血管炎の所見はなく，画像所見も

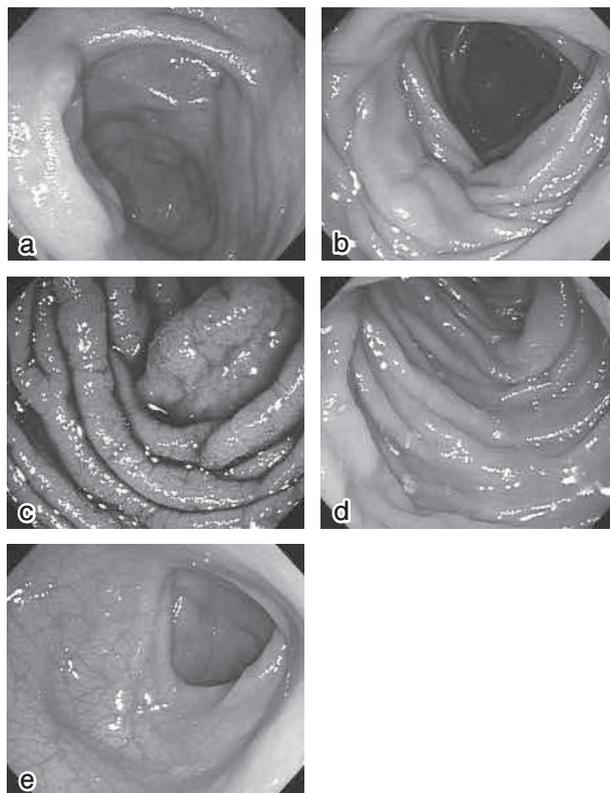


Fig. 2 [症例1] 下部消化管内視鏡所見

- a~e. 盲腸から上行結腸に暗紫色調を呈する浮腫状・微細化粒状粘膜を認め，血管透見像は消失している。横行結腸には浮腫や粘膜粗糙は無く，血管透見像も正常に観察される。

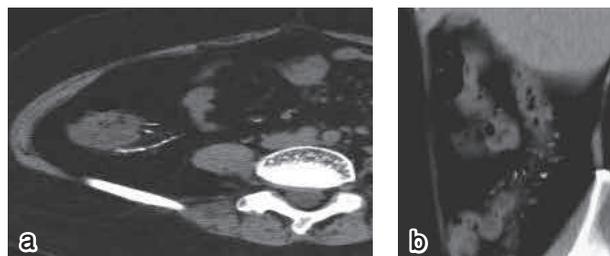


Fig. 3 [症例1] 腹部単純 CT 所見

- a, b. 上行結腸の腸管膜静脈に一致して石灰化を認め，腸管壁は軽度肥厚している。

あわせて特発性腸間膜静脈硬化症と診断した。

【症例2】

63歳女性

主訴：なし

既往歴：高血圧症，高脂血症，更年期障害，慢性気管支炎

家族歴：姉 気管支喘息

現病歴：更年期障害に対して加味逍遙散を12年間にわたり内服していた。近医で腫瘍マーカー（CEA，CA19-9）の上昇を指摘され，2013年2月に当センターを紹介受診した。

現症：身長150.4cm，体重40kg，体温35.9℃，血圧132/83mmHg，脈拍65/分（整）。腹部は平坦，

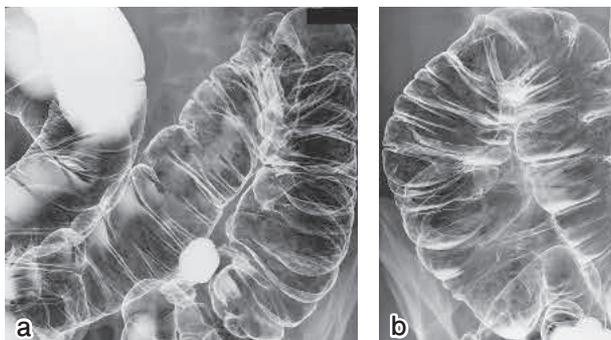


Fig. 4 [症例2] 注腸X線検査所見

a, b. 盲腸から横行結腸右側にかけて連続する微細顆粒状の粗糙粘膜を認める。

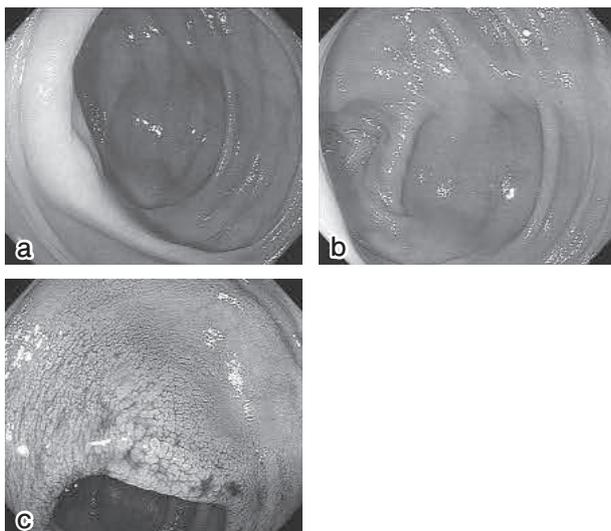


Fig. 5 [症例2] 下部消化管内視鏡所見

a～c. 盲腸から上行結腸にかけて軽度暗紫色調の浮腫状・微細顆粒状粘膜を認める。血管透見像は消失している。

軟で，圧痛，腫瘤触知はなかった。

血液検査：白血球5,370/ μ l，Hb16.3g/dl，CRP0.10と炎症所見の上昇は認めなかった。また，肝腎機能にも異常はなかった。

注腸X線所見（Fig. 4a, b）：盲腸から横行結腸右側にかけて連続する微細顆粒状の粘膜粗造を認めた。

下部消化管内視鏡所見：盲腸から上行結腸にかけて軽度暗紫色調の浮腫状粘膜を認めた（Fig. 5a～c）。粘膜面は微細顆粒状を呈しており，血管透見像は不明瞭化していた。

生検組織所見：粘膜固有層内にAzan染色陽性の膠原線維増生を認めた。

血管炎の所見はなく，画像所見もあわせてIMPと診断した。

2症例とも漢方薬内服を中止し経過観察しているが，症状の増悪なく経過している。

考 察

特発性静脈硬化症は1991年に小山ら¹⁾によって慢性経過を呈した右側狭窄型虚血性大腸病変として初めて報告され，その後，Yaoら²⁾，Iwashitaら³⁾により独立した疾患概念として確立された。本症はまれな疾患ではあるが，特徴的な画像所見を呈することから診断は比較的容易であり，近年本邦での報告例が増加している。

本症は中高年に発症し女性に多く，腸管病変は盲腸から上行結腸を主とした右側結腸に好発し，大腸の広範囲に病変を認める場合も口側ほど所見が強いとされている⁹⁾。画像所見として特徴的なのは，腹部単純X線および腹部CT検査で捉えられる右半結腸周囲の腸間膜静脈に一致した点状・線状の石灰化である⁷⁾。しかし，石灰化像を欠いた症例¹¹⁾や経過中に徐々に腸管周囲の石灰化像が進展した症例が報告されており^{12)～14)}，石灰化の程度は進行度と相関すると考えられている¹¹⁾。自験症例2も腹部単純X線および腹部CT検査で明らかな静脈の石灰化は認めず，初期像であった可能性が示唆された。

大腸内視鏡所見では，右側結腸を中心に粘膜面は暗紫色を呈し，腸管は全体に浮腫状で，血管透見性は低下もしくは消失する。時に多発するびらんや小

潰瘍を認めることもある。慢性に経過した例では、ハウストラの消失や腸管壁の肥厚、管腔の狭小化を認めることもある。

病理組織学的所見として、Iwashitaら³⁾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、などの所見をあげている。現時点では明確な診断基準が存在しないため、内視鏡所見などの特徴的な画像所見に加えて病理組織診断で確定診断を行う必要がある。

病因は未だ不明であるが、近年、漢方薬、特に山梔子を含むものとの関連性が指摘されており⁷⁾、Miyazakiら¹⁵⁾は漢方薬が原因と考えられたIMPの夫婦発症例を報告している。山梔子は、暖地の山中に自生し、また栽培される常緑低木（アカネ科クちなシ）の成熟果実を乾燥させたものであり、主に利胆・降圧・鎮静・解熱・消炎・止血に効能があるとされる¹⁶⁾¹⁷⁾。薬価基準に記載されている医療用漢方製剤148処方中の14種の漢方薬のみに配合されており、頻用されているとはいえない⁷⁾。山梔子を含んだ代表的な漢方薬は、加味逍遙散、防風通聖散、加味帰脾湯、黄連解毒湯、辛夷清肺湯などがあげられ、主に更年期障害や肝疾患、高血圧に対して使用されている⁷⁾。

医学中央雑誌およびPubMedで会議録も含め、2005年から2013年までの9年間で検索を行ったところ、漢方薬内服歴のある報告は自験例を含め46例であった（Table 2）。2005年に初めてIMP

と漢方薬との因果関係が報告され、特に2010年以降、同様の報告が増加している。また、漢方薬の詳細が判明している33例のうち31例が山梔子を含む漢方薬を服用していた。漢方薬の内服期間の中央値は15年で、80%の症例が10年以上服用しており、漢方薬の長期内服がIMP発症に寄与していることが疑われる。自験2症例も山梔子を含む漢方薬を長期内服しており、IMP発症の原因となっている可能性が示唆される。しかし、過去の報告例の中には、漢方薬服用歴の全く無い症例も存在し⁴⁾、漢方薬のみがIMP発症の原因とは断定できない。病院からの処方以外に健康食品やサプリメントとして原因成分を摂取している可能性もあり、IMPが疑われる場合は嗜好品や生活習慣などについても詳細な問診が必要と考える。

治療法は原則的には絶対的な手術適応はなく保存的経過観察が行われることが多いが、狭窄症状や便通異常等により自覚症状が改善しない場合は腸管切除が必要となることもある⁶⁾。近年、漢方薬との関連性が指摘され始めて以降は、内服漢方薬の中止により症状の改善を認めたとの報告が散見される⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹⁸⁾。自験2症例も漢方薬の中止のみで経過を観察しているが、症状・画像所見の増悪を認めていない。原因として考えられる漢方薬の長期内服がある場合は、まず漢方薬の中止を試みるべきである。

結 語

山梔子含有の漢方薬長期内服例に発症した特発性腸間膜静脈硬化症の2症例を報告した。IMPはまれな疾患ではあるが、本邦での報告例

Table 2 漢方薬内服IMP46例のまとめ

報告年	漢方薬
2005年～2009年 16例(35%)	山梔子あり 31例(68%)
2010年～2013年 30例(65%)	山梔子なし 2例(4%)
年齢 63±10.7歳	漢方薬内服期間
性別	平均 15±9.6年(1-50年)
男性 11例(24%)	10年未満 6例(13%)
女性 28例(61%)	10年以上 37例(80%)
不明 7例(15%)	不明 3例(7%)

連続量は±SDを表示、離散値は（ ）内に%表示

が増加している。慢性的な腹痛や腸閉塞症状を認め、漢方薬の長期内服のある場合には本症を疑い、腹部単純X線、腹部CT検査、大腸内視鏡検査、病理組織学的検査を行い、特徴的な所見を確認することが診断を確定するうえで重要である。

文 献

- 1) 小山 登ほか：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 **26**：455-460, 1991.
- 2) Yao T. *et al.* : Phlebosclerotic colitis: value of radiography in diagnosis report of three cases. *Radiology* **214**: 188-192, 2000.
- 3) Iwashita A. *et al.* : Mesenteric phlebosclerosis: a new disease entity causing ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* **46**: 209-220, 2003.
- 4) 西村 拓ほか：idiopathic mesenteric phlebosclerosis (特発性腸間膜静脈硬化症) の経過。胃と腸 **44**：191-205, 2009.
- 5) 永吉盛司ほか：大腸穿孔をきたした腸間膜静脈硬化症の1例。日臨外会誌 **71**：833-838, 2010.
- 6) 水内祐介ほか：腹腔鏡補助下結腸全的術を施行した特発性腸間膜静脈硬化症の1例。日本大腸肛門病学会雑誌 **65**：369-375, 2012.
- 7) 野村浩介ほか：漢方薬長期服用者に発症した特発性腸間膜静脈硬化症の1例。日消誌 **109**：1567-1574, 2012.
- 8) 金井俊和ほか：漢方薬服用中止により内視鏡的所見が改善した腸間膜静脈硬化症の2症例。日消誌 **107**：834, 2010.
- 9) 岩下明德：大腸の虚血性病変の成因別病理形態。消内視鏡 **9**：1681-1688, 1997.
- 10) 吉井新二ほか：漢方薬の長期服用歴を認めた腸間膜静脈硬化症の4例。日本大腸肛門病学会雑誌 **63**：389-395, 2010.
- 11) 上田 渉ほか：石灰化を欠き初期像と考えられた特発性腸間膜静脈硬化症の2例。胃と腸 **44**：206-213, 2009.
- 12) Hoshino Y. *et al.* : Education and imaging. *Gastrointestinal: Phlebosclerotic colitis*. *J Gastroenterol Hepatol* **23**: 670, 2008.
- 13) Kitamura T. *et al.* : Phlebosclerosis of the Colon with Positive Anti-Centromere Antibody. *Intern Med* **38**: 416-421, 2006.
- 14) 橋本可成ほか：静脈硬化性大腸炎の1例。Prog med **25**：2939-2941, 2005.
- 15) Miyazaki M. *et al.* : Idiopathic mesenteric phlebosclerosis occurring in a wife and her husband. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**: e32-33, 2009.
- 16) 谿 忠人：梔子。漢方調剤研究 **9**：16-19, 2001.
- 17) 生薬ハンドブック, ツムラ：78-79, 1984.
- 18) 大津健聖ほか：漢方薬内服により発症した腸間膜静脈硬化症の臨床経過。日消誌 **111**：61-68, 2014.

Two cases of idiopathic mesenteric phlebosclerosis associated with long-term use of Chinese herbal medicine

Tomohiro NAGASUE*, Koichi KURAHARA, Hiroki YAITA, Yumi OSHIRO**, Shuji KOCHI*, Toshifumi MORISHITA, Nobuaki KUNOU, Hirofumi ABE, Akira HARADA and Kazuhide IWASAKI

*Division of Gastroenterology, Matsuyama Red Cross Hospital

**Department of Pathology, Matsuyama Red Cross Hospital

Idiopathic mesenteric phlebosclerosis (IMP) is a rare disease characterized by wall thickness at the right hemicolon with fibrosis, hyalinization, and calcifications of the corresponding mesenteric veins. Our department diagnosed 2 cases of IMP, both of whom had been taking Chinese herbal medicine for prolonged periods of time.

[Case 1] was a 65-year-old woman. She was admitted to our hospital because of right lower quadrant pain. She had been taking more than 10 species of Chinese herbal medicines containing sanshishi (*Gardeniae fructus*) for 15 years. A barium enema showed rigidity and a marked thumb-printing of bowel wall line from the cecum to the ascending colon. Colonoscopy revealed slight edematous, a dark-purple mucosa in the right side of the colon. In the biopsy specimens, marked fibrous degeneration of the proper mucosa and fibrotic sclerosis of the venous wall were seen. Based on these findings, the patient was diagnosed as having IMP.

[Case 2] was a 63-year-old woman. She also had 12 years history of using Chinese herbal medicine containing sanshishi for climacteric disorder. She was admitted to our hospital because a tumor marker (CA19-9) was found at higher than normal levels in the blood. Colonoscopy revealed a slightly dark-purple mucosa in the cecum and ascending colon. The biopsy specimens showed perivascular fibrosis. Based on these findings, we diagnosed the patient as having IMP. She had no definite calcification of the surrounding colonic wall on computed tomography.

After the discontinuation of all Chinese herbal medicine, the symptoms improved in either patients.