先天性アンチトロンビン III 欠乏症の 1 家系

加藤 秀典* 西山真理子* 武田 成彰*
高木 輝* 大里 敬一*

A family of congenital antithrombin III deficiency

Hidenori KATOH*, Mariko NISHIYAMA*, Shigeaki TAKEDA*
Akira TAKAKI* and Keiichi OHSATO*

Key words: AT III, AT III deficiency, inherited,
Thrombosis, immunoelectrophoresis

A family of inherited antithrombin III (AT III) deficiency was reported. Propositus was a 42-year-old man with 10-year history of deep vein thrombosis and cerebral thromboembolism.

AT III was assayed for his family members in three consecutive generations by single radial immunodiffusion, electroimmunoassay by Laurell, progressive antithrombin activity by thrombin clotting time and chromogenic assay using S-2238. A significant decrease of plasma AT III levels with low activity was found in 8 (47%) out of 17 members investigated. Five (63%) of them had recurrent episodes of deep vein thrombosis of extremities and/or cerebral thromboembolism, mesenteric thrombosis and pulmonary embolism. In two dimensional crossed immunoelectrophoresis, mobility of their AT III in the heparinized agarose gel was identical with that of normal control. Thus, the family is classified as type I by Nagy or type Ia by Sas.

緒 言

1965 年 Egeberg¹⁾ によって 静脈血栓症の多発する先天性アンチトロンビン III (AT III) 欠乏家系の報告がなされて以来、国外・国内にわたり AT III 欠乏家系の報告は多数みられるよ

うになった。われわれは、左下肢静脈血栓症と術後脳梗塞の既往を有する42歳男性（発端者）と、腸間膜静脈血栓症のため腸切除術を受けた直後の44歳の兄に AT III 欠乏がみられたので、先天性 AT III 欠乏を疑い、その家系の構成員 3 世代17名につき凝血学的検討を加えたので、

* 産業医科大学第一外科 [〒807 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1], Department of Surgery 1, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan.

Fig. 1 pedigree of family M.

Table 1. Antithrombin III levels in plasma and manifestations in AT III deficient members

		I-1	I-5	II-1	II-2	II-3	II-6	III-5	III-6	Mean
Antithrombin III	Antigen	Single radial immuno-diffusion (mg/dl)	12.8	14.6	16.2	14.2	14.2	12.0	12.0	13.5±1.54
		Electroimmunoassay (mg/dl)	9.2	15.8	13.4	11.3	12.4	8.5	11.4	11.7±2.29
	Activity	Thrombin clotting time (%)	40	35	26	48	40	38	65	43.4±12.2
		Chromogenic assay (S-2238) (%)	63	69	61	60	58	79	69	66.4±7.1
Manifestations	Deep vein thrombosis		+	+	-	+	+	+	-	-
	Cerebral embolism		-	-	-	-	+	-	-	-
	Mesenterial thrombosis		-	-	-	+	-	-	-	-
	Pulmonary embolism		+	-	-	-	-	-	-	-

その成績について報告する。

I. 方 法

3世代の構成員27名中17名について、病歴を聴取した後、凝血学的スクリーニング検査を行った。AT III に関しては4種類の測定方法を用いた。抗原量測定にはMパルチゲン®による一元免疫拡散法²⁾およびローレル法によるロケット免疫電気泳動³⁾を用いた。また生物活性測定にはトロンビン凝固時間法による進行性アンチトロンビン活性⁴⁾および合成基質 S-2238 を

用いたヘパリンコファクター活性の測定を行った。また Andersson ら⁵⁾の方法に準じて二次元免疫電気泳動によるヘパリン親和性の検討も加えた。

II. 結 果

検査した17名中8名(47%)に AT III 低下を認めた(図 1)。これら8名中5名(63%)に下肢静脈血栓症・脳梗塞・腸間膜静脈血栓症・肺梗塞などの血栓症状の存在あるいは既往が認められた。AT III 欠乏者8名の平均抗原量

は、一元免疫拡散法では 13.5 (12.0~16.2) mg/dl, ローレル法では 11.7 (8.5~15.8)mg/dl であり、正常者の50%前後に減少していた。生物活性においても、進行性アンチトロンビン活性は 43.5 (26~65)%, ヘパリンコファクター活性は 66.4 (58~79)% に低下していた (表 1)。二次元免疫電気泳動所見では、第 1 相アガロースにヘパリン 20 単位/ml を添加した場合、正常者では移動度が著明に促進されるが、AT III 欠乏者においても同様に移動度の促進がみられ、ヘパリンとの結合能が正常であることが示唆された。またいずれの症例においても凝血学的スクリーニング検査やトリグリセライド、リン脂質、 β -リポ蛋白などに、特に異常所見は認められなかった。

結 論

先天性 AT III 欠乏症の遺伝形式は、常染色体優性遺伝といわれており、本家系における 47% という発生率からもそのことが示唆された。本家系における AT III 欠乏者 8 名のうち、血栓症の発症していないものが 3 名あり、そのうち 2 名は 15 歳・12 歳の小児であり、Mackie ら⁶⁾のいっているように低年齢層では AT III 低下例でも血栓症が発症しにくいことがうかがわれた。Nagy⁷⁾ は先天性 AT III 欠乏症を 3 型に分類しているが、本家系は抗原量・生物活性ともに低下しており、Nagy の I 型に相当する。また Sas⁸⁾ は二次元免疫電気泳動のパターンから、ヘパリン添加により移動度の促進する Ia 型と促進しない Ib 型に分類しているが、本家系

は Sas の Ia 型に相当するものであることがわかった。

文 献

- 1) Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **13**; 516~530, 1965.
- 2) Mancini, G., et al.: Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion. *Int. J. Immunochem.*, **2**; 235~254, 1965.
- 3) Laurell, C. B.: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *A. Rev. Biochem.*, **15**; 45~52, 1966.
- 4) Abildgaard, U., et al.: Assay of progressive antithrombin in plasma. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **24**; 224~229, 1970.
- 5) Andersson, L. O., et al.: Crossed immunoelectrophoresis as applied to studies on complex formation. The binding of heparin to antithrombin III and antithrombin III-thrombin complex. *J. Immunol. Methods*, **14**; 271~281, 1977.
- 6) Mackie, M., et al.: Familial thrombosis; inherited deficiency of antithrombin III. *Br. Med. J.*, **21**; 136~138, 1978.
- 7) Nagy, I., et al.: An analysis of clinical and laboratory data in patients with congenital antithrombin III (AT III) deficiency. *Acta Med. Acad. Scient. Hungaricae*, **36**; 53~60, 1979.
- 8) Sas, G., et al.: Heterogeneity of "the classical" antithrombin III deficiency. *Thromb. Haemostas.*, **43**; 133~136, 1980.