◆症 例◆

多彩な臨床像を呈したプラスミノゲン異常症を伴う
先天性プロテイン S 欠乏症による
深部静脈血栓症の 1 例

藤 永 隆*¹, 湯 谷 重 則*¹
田 村 宏*¹, 鈴 木 宏 治*²

Hereditary Protein S Deficiency Associated with
Dysplasminogenemia. A Case of Deep vein Thrombosis with
Various Clinical Symptoms.

Takashi FUJINAGA*¹, Shigenori YUTANI*¹, Hiroshi TAMURA*¹, Koji SUZUKI*²

Key words: Deep venous thrombosis, Protein S, Hereditary protein S deficiency,
Protein C, Plasminogen abnormality

Protein S is a vitamin K-dependent plasma protein which acts as a cofactor for an anticoagulant, activated protein C.

We observed a patient with recurrent deep vein thrombosis complicated by fever, central nervous system involvement and acute abdomen. This case, a 17-year-old Japanese male, was hospitalized on 13-year-old at the first time. He complained fever, chest pain, and convulsion of unknown origin. Laboratory studies showed an elevated erythrocyte sedimentation rate and an elevated C-reactive protein. He had a meningismus and a severe abdominal pain (acute abdomen), but no inflammatory change. A phleboreogram showed evidence of left femoral deep venous thrombosis. He had recurrent thrombosis and familial thrombosis. The family analysis revealed that the reduced levels of protein S activity, total and free forms of protein S antigen and plasminogen activity in his father and himself. This case suggests that patients with a protein S deficiency associated with dysplasminogenemia may have various clinical features.

*¹ 群馬大学医学部小児科〔〒371 前橋市昭和町 3-39-15〕; Department of Pediatrics, Gunma University School of Medicine, 3-39-15 Showa-machi Maebashi 371, Japan

*² 徳島大学酵素科学研究センター酵素細胞学部門〔〒770 徳島市蔵本町 3〕; Division of Enzymecytology, Institute for Enzyme Research, University of Tokushima, 3 Kuramoto-cho Tokushima 770, Japan

はじめに

最近の血液凝固線溶系の研究の進歩により, 家族性の血栓症患者に血液凝固抑制因子や線溶系因子の遺伝的な欠陥のあることが知られるようになってきた。

1965 年 Egeberg¹⁾ により家族性の深部静脈血栓症家系がアンチトロンビン III (以下 AT III と略す) の部分欠乏症であることが報告されて以来, プラスミノゲン (PLG) 分子異常症²⁾, ビタミン K 依存性蛋白のプロテイン C (PC) 欠乏症³⁾ などが多数例報告されている。1984 年 Schwarz⁴⁾, Comp ら⁵⁾ は新しい先天性血栓性素因として, ビタミン K 依存性血漿蛋白であるプロテイン S (PS) の欠乏症家系を報告し, また, 我が国においても, 1986 年神谷ら⁶⁾ により PS 欠乏症 1 家族が報告されている。以来, 国内外で多数の PS 欠乏症が報告され, 現在ではもっとも発症頻度の高い血栓性素因と考えられている。一般に先天性凝固抑制因子の欠乏症の発症には加齢が関係すると考えられており, PC 欠乏症のホモ接合体である新生児電撃性紫斑病⁷⁾ 以外は青年期以降に発症するとされ, 小児科領域においての報告は少ない。今回, われわれは経過中に発熱・胸痛・下肢の腫脹・痙攣・皮疹・髄膜炎・急性腹症と多彩な臨床像を呈し, 静脈造影にて深部静脈血栓症と診断, 本人およびその父親に PLG 異常症を合併した先天性 PS 欠乏症例を経験したので報告する。

測定方法

PC 抗原量測定

PC 抗原量測定はイアトロエイスト PC (ヤトロン社, 東京) を使用した homogeneous EIA 法をもちいて測定した。被検血漿を polyethylen glycol 6,000 存在下で HRP-labelled 抗 PC ウサギ抗体と反応させ, 発色後 OD 500 nm で測定した。

PC 活性測定

PC 活性はスタクロット PC (ペーリンガーマンハイム山之内社) を使用した APTT 凝固時間法にて測定した。

PS 抗原量測定

PS 抗原量測定は Laurell 法によって測定した。0.5% 抗ヒト PS 血清 (アメリカンダイアグノスティカ社) を含むアガロースゲルを作製し, 10 μ l の試料を泳動した。遊離型 PS および C₄b 結合蛋白 (C₄bp) との複合型 PS は抗 PS 抗体を用いた二次元免疫電気泳動法で検索した。

PS 活性測定

活性型 PC (APC) の抗凝固反応に対する PS のコファクター活性で測定した⁸⁾。125 μ l の PS 除去血漿に 25 μ l の被検血漿を加え, 37°C 1 分間混合後 100 μ l の Actin を混合した。ただちに活性型 PC (Suzuki ら⁹⁾ の方法によりヒト PC をトロンビンにより活性化) 20 μ l (50 μ g/ml) を加え 1 分間 37°C incubate 後, 25 nmol/l の CaCl₂ を 100 μ l 加えて凝固を開始させた。正常人プール血漿を用いて標準曲線を作製し, 被検血漿の PS 活性を % 表示した。PS 除去血漿は正常ヒトプール血漿を抗 PS 抗体 coupled Sepharose 4 B と 4°C 1 晩混合し遠心して作製し -80°C で保存し, 使用した。

PLG 抗原および活性測定

PLG 抗原は一元免疫拡散法によって測定した。PLG 活性は合成ペプチド基質 S-2251 (カビ社) を用いた測定法にて測定した。

症 例

症 例: S. N. 17 歳, 男子

主 訴: 発熱

入院時現症: 身長 163 cm, 体重 50.8 kg. 両側難聴がある。

家族歴: 父親, 父方叔父, 父親のいとこ, 父親のいとこの子が血栓症 (Fig. 1)。

既往歴: 在胎 34 週, 2,450 g, 骨盤位にて出生。Rh (D) 不適合にて交換輸血。3 歳頃より, 言葉の発達が遅く, 6 歳時に難聴と診断された。

現病歴: 1986 年 2 月 8 日 (13 歳), 咽頭痛出現, 近医受診。翌日左下前胸部痛, 翌々日より発熱し, 胸部 X-P 上, 左下肺野に異常陰影があり肺炎として入院, 抗生物質投与により加

Fig. 1 Pedigree chart.

○, Females; □, males; †, deceased family members. ■, Positive clinical history. III-9: The reported case. II-7: A thrombosis in 1987. II-4: A venous thrombosis in 1987 and 1988. II-1: A venous thrombosis, amputated his leg of venous thrombosis in 1980 and died of venous thrombosis several years after amputation. III-1: A venous thrombosis at his age of 35~6-year old. III-2: Venous thrombosis from several years ago. I-2, I-3, II-5: Died of other causes.

Fig. 2 The chest roentgenogram on the first admission (1986/3/18). A faint wedge shaped shadow is seen on the left lower lobe.

療. 39°C 前後の発熱, CRP 陽性, 赤沈亢進が持続し, 同 14 日頃より左下肢全体にわたる浮腫が出現し約 2 週間持続した. 3 月 5 日全身性間代痙攣を起こす. 髄液検査では細胞数 31/3/ μ l, 蛋白 68 mg/dl と細胞数・蛋白の軽度上昇がみられたが, 脳波, 頭部 CT には異常がなかった. 発熱が持続するため, 同月 11 日精査加療目的で当科入院となる.

入院時検査所見: CRP 2+以外, 血算・生化学・血清学的検査で特に異常を認めなかった. 胸部 X-P では, 左下肺野に淡い楔状の陰影を認めた (Fig. 2).

入院後経過: 抗生物質の中止後解熱傾向は得られたが, 入院 3 日目より嘔吐・項部硬直などの髄膜刺激症状が出現し, 髄液細胞数 165/3/ μ l, 蛋白 65 mg/dl と再び細胞・蛋白の増加をみたが, 髄液の細菌・ウイルス分離陰性, 前回にも同様のエピソードがあったことより meningismus と診断. デキサメサゾンの投与により解熱したが, 減量後再び発熱, 同時に腹痛・腰背部痛も出現した. CRP 4+, 赤沈 24/h, WBC 10,800 と悪化し, 腹部の筋性防御も出現したため, 急性虫垂炎と考え 3 月 27 日当院外科にて虫垂摘除術を施行した. 開腹所見では炎症所見は軽く, 虫垂も内面にびらんを認めた

程度で, 膿は認められなかった. 血液培養陰性. Gaシンチ, 骨髓穿刺は正常. その後も発熱が続き CRP 6+となったためアスピリンを 40 mg/kg/日投与したところ解熱し, CRP は陰性化した. C_3 , C_4 , CH_{50} は正常で, RA, LE テスト, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 抗 ENA 抗体, 抗 RNP 抗体など検索し得た自己抗体はいずれも陰性, 免疫複合体も陰性であった. その後も日によって変化する筋肉痛. 前胸部痛, 関節痛, 浮腫, 血管痛, 静脈の硬化がみられるため, 深部静脈血栓症を疑い下肢の静脈造影を施行した. その結果左大腿静脈, 左膝窩静脈の血栓, 左大腿静脈の閉塞の所見を認め (Fig. 3), 深部静脈血栓症と診断し, アスピリンのほかにワーファリン, ウロキナーゼの投与を行い, 検査所見の改善と, 症状の軽快を認めた. 1 カ月後に両側下腿静脈の再造影を行ったが, 両側ともに深部静脈に血栓形成が残っていた. また同時に施行した左下肢の動脈造影では異常所見は得られなかった.

その後外来にてアスピリン, ワーファリンの投与にて経過観察していたが, 時折左下腿に浮腫や静脈の怒張がみられていた. 1988 年 9 月下旬から 10 月上旬にかけて再び腹痛, 発熱, 右下肢の腫脹出現. 表在性の静脈が各所で固くな

Fig. 3 The venography of his left lower limb. There are multiple thrombosis in left popliteal and femoral veins. Left femoral vein is obstructed at distal one third portion and contrast medium is emptying to superficial veins.

Table 1. Data of clotting tests and fibrinolytic tests.

		patient		father	mother	sister (normal range)
		('88/12/15)	('89/1/26)			
protein C antigen	(%)	95	79	105	109	91 (70-150)
protein C activity	(%)	70	62	98	112	87 (55-140)
protein S antigen	(%)	45↓	48↓	53↓	114	79 (66-134)
protein S activity	(%)		<10↓	<10↓	50	58 (44-180) ^{a)}
PT activity	(%)	96	89	117	132	104 (70-130)
APTT	(sec)	39.0	41.6	38.7	40.3	42.0(30-55)
ATIII	(%)	105.7	97.6	109.2	91.2	90.7(80-120)
α_2 PI	(%)		91.6	99.6	104.5	100.9(80-120)
plasminogen antigen	(mg/dl)	8.2*				(9.8-14.6)
plasminogen activity	(%)	42.0*↓	53.2↓	59.6↓	92.4	90.4(80-120)
fibrinogen	(mg/dl)	144	139	250	173	207 (150-330)

*: The data on 1990/2/15

り表面が発赤しており、深部静脈血栓症の再発および浅在性静脈血栓症と診断、再入院しワーファリン、ウロキナーゼ療法を施行し、改善した。その後はワーファリン 4 mg/日、アスピリン 40 mg/kg/日の投与を継続しており再発はみられていない。

その間、1987 年 1 月父親が血栓症と診断され、父方叔父が 1987 年 3 月頃に静脈血栓症を起こし 1988 年秋に再発。父親のいとこおよびその子 2 人が静脈血栓症に罹患したことがあるということが判明した (Fig. 1)。

凝固線溶検査の結果

ワーファリン 4 mg/日、アスピリン 40 mg/kg/日投与中の検査結果であるが、PT, APT 値はともに正常であった。PC 抗原、PC 活性、AT III 活性、 α_2 -PI 活性フィブリノゲン値はい

ずれも正常範囲内であった。PLG 活性は、母親と姉はいずれも正常であったが、患児と父親はそれぞれ 53.2% (42%)、59.6% と低下しており、患児の PLG 抗原量は 8.2 mg/dl と正常範囲の下限よりわずかに低下しているのみで、PLG の分子異常症と考えられた。患児の PS の抗原量は 2 度の測定で 45、48% と低値を示し、父親の PS 抗原量も 53% と正常の約 1/2 であった。また PS 活性値は父子ともに 10% 未満と極度に低下していた (Table 1)。

二次元免疫電気泳動の結果、患児血漿中の遊離型 PS、複合体型 PS はともに、正常人のそれに比較して低下していた (Fig. 4)。

以上より、患児はヘテロ接合体の PLG 異常症を伴った先天性 PS 欠乏症であると考えられ、父親も同症であることが判明した。ほかの血栓症を有する親族については、遠方に住んで

Fig. 4 Crossed-immunoelectrophoresis analysis of plasma. The patient's plasma shows lower levels of both free and complex Protein S than those of normal.

いるため凝固因子の検査は未施行である。

考 察

深部静脈血栓症の発生に関与すると考えられる因子は静脈壁の損傷、感染、静脈内の血液の停滞、血液凝固亢進などである。血液凝固亢進の主要原因となる先天性血液凝固抑制因子の欠乏症には AT III 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症が知られており、また線溶系の異常としては、プラスミノゲンアクチベータ欠乏症や、PLG 分子異常症が知られている。これらの疾患ではいずれも再発性、難治性で肺梗塞の合併頻度が高いとされている。

PS は 1977 年、DiScipio ら⁹⁾ によって単離されたビタミン K 依存性蛋白で、発見地 Seattle に因んで命名された。分子量 84,000 の 1 本鎖糖蛋白質で、血管内皮細胞や血小板における APC のレセプターとなり、APC による細胞膜結合凝固 Va 因子および VIII a 因子の失活速度を高めるコファクターとして機能する。PS の正常人血中濃度は 18~36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (66~134%)⁶⁾ で、PS 単独で存在する遊離型 PS と、補体系制御因子の C₄ bp と結合した複合体型 PS が存在し、両型はほぼ等量存在し動的平衡にあると考えられている。APC に対するコファクター活性は遊離型にだけ存在

し¹⁰⁾、また複合体型 PS は遊離型 PS のコファクター活性を阻害することが明らかにされている¹¹⁾。

先天性 PS 欠乏症は、PS の先天性の欠乏あるいは機能低下により家族性に種々の血栓塞栓症を発症する疾患で、主に青年期以降に発症し再発を繰り返す疾患であるが、発症部位によっては致命的な場合がある。常染色体（第 3 染色体）性優性の遺伝形式をとると考えられている。

Comp ら¹²⁾ は症例を大きく 2 つのタイプに分類している。抗原量は 20% 以上存在するが、低活性値を示す症例をタイプ I、抗原量が 15% 以下で活性値が 5% 以下の症例をタイプ II としている。タイプ II は従来のホモ接合体に近く症例数は少ないが、タイプ I は家族検索をすると多くの症例が発見でき、ヘテロ接合体と考えられる。Engesser ら¹³⁾ は、12 家系 136 名を検索し、71 名のヘテロ接合体の先天性 PS 欠乏症をみつけ、そのうち静脈血栓症を発症したものが 39 例 (55%) と報告している。発症年齢は 15~68 歳と、広い範囲に分布し、再発性が高く、77% に再発をみている。肺梗塞も高率 (38%) に合併し、腋窩、腸間膜静脈、大脳静脈などにも血栓を形成した症例を報告している。

深部静脈血栓症の症状は、急性期では下肢の腫脹・疼痛で、広範囲の血栓の場合チアノーゼを伴い壊死に陥ることもある。深部静脈血栓症のもっとも重篤な合併症はいうまでもなく肺塞栓であり、胸痛、血痰を臨床的特徴とする。しかし発熱について触れた論文はほとんどなく、Donath ら¹⁴⁾ が 15 歳男性で、発熱、赤沈亢進を伴った症例を報告している程度である。その症例では PC や PS の測定は行われていないが、家族歴はない。また各種自己抗体やリンパ節生検も行われているがすべて正常であった。腹痛について Wyshock ら¹⁵⁾ は 17 歳時に Crohn 病と診断された女性が反復性深部静脈血栓症をおこし、検査の結果非家族性低 PS 血症であったと報告し、inflammatory bowel disease (IBD) が低 PS によっておこるのではないかと示唆している。われわれの症例でも急

性腹症も疑うほどの腹痛のエピソードがあったが、開腹所見では IBD の所見は得られず、急性腸間膜静脈血栓症による腹痛と考えられる。痙攣・中枢神経障害については, Israels ら¹⁶⁾が、13 カ月の男児で中脳動脈の梗塞症例に、遊離型 PS の低下を報告しているが、われわれの症例では髄液検査で出血はなく、CT にても梗塞所見はみられず、その後に麻痺も残していないことより、動脈系の梗塞とは考えられない。痙攣・頭痛・髄膜刺激症状などは頭蓋内静脈血栓の結果としての諸症状と考えられる。

一方、本患児の PLG については、PLG 抗原量と活性値の解離から PLG の分子異常症を伴っていると考えられる。異常 PLG は、血栓を繰り返す患者に比較的多くみつき、血栓症の原因のひとつに考えられる。日本人では異常 PLG のヘテロ接合体の頻度は高く¹⁷⁾、異常 PLG のある人でも血栓症をおこさない人もいる。PC 欠損症と PLG 分子異常症の合併例はすでに報告されている¹⁸⁾が、PS 欠乏症と PLG 異常症の合併例の報告は本例がはじめてである。

ま と め

われわれの報告したこの症例は PLG 異常症を伴った先天性 PS 欠乏症で、家族の検索より父親とともにヘテロ接合体と考えられ、PS 欠乏症は Comp のいうタイプ I に属すと判断した。症状としては肺梗塞を伴う深部静脈血栓症のみならず浅性静脈血栓もあり、典型的な症例であると考えられるが、自己免疫疾患を疑わせるような炎症反応を伴い腹部症状、中枢神経症状など多彩な症状を呈し、初発が13歳と若いことなど、PLG 活性の低下を伴うことが PS 抗原・活性の低下に伴う諸症状になんらかの修飾を加えている可能性も示唆される貴重な症例と考えられる。

治療としては一般にワーファリン療法が用いられているが、われわれの症例では当初アスピリンを投与することで、発熱・炎症反応を抑えることが出来、再発時には炎症反応の軽度悪化のみで、臨床症状の軽減化に役立っていると考えられる。今後同様の症例に試みる価値のある

治療法の一つではないかと思う。

(この論文の要旨は第 361 回日本小児科学会東京都地方会および第 117 回日本小児科学会群馬地方会にて報告した。稿を終るにあたり PC 抗原量、PC 活性、PS 抗原量、および PS 活性を測定していただいた SRL 八王子ラボ大野安男氏に感謝し、御校閲賜った群馬大学小児科黒梅恭芳教授に深謝致します。)

文 献

- 1) Egeberg O: Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thrombos Diathes Haemorrh*, **13**: 516~530, 1965.
- 2) Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N, Matsuda M: Abnormal plasminogen: a hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest*, **61**: 1186~1195, 1978.
- 3) Griffin J H, Evatt B, Zimmerman T S, Kleiss A J, Wideman C: Deficiency of protein C deficiency in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*, **68**: 1370~1373, 1981.
- 4) Schwarz H P, Fischer M, Hopmeier P, Batard M A, Griffin J H: Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood*, **64**: 1297~1300, 1984.
- 5) Comp P C, Nixon R R, Cooper M R, Esmon C T: Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J. Clin. Invest.*, **74**: 2082~2088, 1984.
- 6) Kamiya T, Sugihara T, Ogata K, Saito H, Suzuki K, Nishioka J, Hashimoto S and Yamagata K: Inherited deficiency of protein S in a Japanese family with recurrent venous thrombosis: A study of three generations. *Blood*, **67**: 406~410, 1986.
- 7) Suzuki K, Stenflo J, Dahlbäck B, Teodorsson B: Inactivation of human coagulation factor V by activated protein C., *J. Biol. Chem.* **258**: 1914~1920, 1983.
- 8) Branson H E, Marble R, Kartz J, Griffin J H: Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fluminans in a newborn infant. *Lancet*, **2**: 1165~8, 1983.

- 9) DiScipio R G, Hermodson M A, Yates S G, Davie E W : A comparison of human prothrombin, factor IX, factor X and protein S. *Biochemistry* **16** : 698~706, 1977.
 - 10) Esmon C T : The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science*, **235** : 1348~1352, 1987.
 - 11) Nishioka J and Suzuki K : Inhibition of cofactor activity of protein S by a complex of protein S and C4b-binding protein. Evidence for inactive ternary complex formation between protein S, C4b-binding protein and activated pretein C. *J. Biol. Chem.* (in press)
 - 12) Comp P C, Doray D, Patton D and Esmon C T : An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency. *Blood*, **67** : 504~508, 1986.
 - 13) Engesser L, Broekmans A W, Briet E, Brommer E J P, Bertina M : Hereditary protein S deficiency : Clinical manifestations. *Ann Int Med*, **106** : 677~682, 1987.
 - 14) Donath G R, Portnoy S L, Moynihan P C, Kerstein M D : Idiopathic spontaneous deep venous thrombophlebitis in an adolescent : a case report. *Angiology*, **36** : 815~820, 1985.
 - 15) Wyshock E, Caldwell M and Crowley J P : Deep venous thrombosis, inflammatory bowel disease and protein S deficiency. *Am J Clin Pathol*, **90** : 633~635, 1988.
 - 16) Israels S J and Seshia S S : Childfood stroke associated with protein C or S deficiency. *J Pediar*, **111** : 562~564, 1987.
 - 17) Aoki N, Tateno K and Sakata Y : Differences of frequency distributions of plasminogen phenotypes between Japanese and American populations ; New method for the detection of plasminogen variants. *Biochem. Genet.* **22** : 871~881, 1984.
 - 18) Manabe S, Matsuda M : Homozygous protein C deficiency combined with heterozygous dysplasminogenemia found in a 21-year-old thrombophilic male. *Thromb. Res.*, **39** : 331~341, 1985.
-