一過性脳虚血発作を契機に診断し得た 先天性プロテイン C 欠損症の 1 例

榊 佑介¹⁾ 石束 光司¹⁾ 上床 武史¹⁾ 森下英理子²⁾ 杉森 宏¹⁾

要旨：症例は心筋梗塞の既往がある 61 歳男性。突然の言語障害、右上肢麻痺を主訴に搬送された。来院時は右中枢性顔面神経麻痺を認めたが、頭部 CT、MRI で明らかな異常所見を指摘できず、神経症状が 24 時間以内に消失したため一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) と診断した。入院時より感染徴候があり、造影 CT を施行したところ左室内心尖部、上腸間膜静脈内に血栓を示唆する造影欠損像を認めた。経胸壁心エコーでも心腔内血栓を認め、心尖部の壁運動は低下していた。TIA の原因は心腔内血栓による塞栓症と考え抗凝固療法を開始した。上腸間膜静脈血栓症は稀な疾患であることから血液凝固線溶系異常を精査したところ、プロテイン C の抗原量が 59%、活性が 49% と低下し、遺伝子解析でプロテイン C 遺伝子にエクソン 6g. 3418C>A, Leu168Met (CTG→ATG) というこれまで確認されていない点変異を認め先天性プロテイン C 欠損症と診断した。

Key words: hereditary protein C deficiency, point mutation, mesenteric venous thrombosis

はじめに

プロテイン C は、凝固反応の阻止、線溶系の亢進に働く蛋白であるが、プロテイン C 欠損症においては前述の作用が減弱するため、血栓傾向となり、様々な血栓症を引き起こすことが知られている^{1,2)}。今回我々は一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) を契機として、多発する血栓症を見出し、先天性プロテイン C 欠損症の診断に至った症例を経験したので報告する。

症 例

患者：61 歳、男性

主訴：右上肢脱力、発語障害

既往歴：47 歳で不安定狭心症、心筋梗塞に対して PCI (percutaneous coronary intervention) を施行された。その時に高血圧症、脂質異常症、腎機能障害が指摘され内服加療を開始された。

嗜好歴：喫煙：30 本/日、25 年間 (20~45 歳)、飲酒：缶ビール (350 ml) 1 本/日

家族歴：母が脳卒中で死亡 (高齢での発症で病型など

の詳細は不明である)

現病歴：2015 年 4 月某日より 38℃ 台の発熱、下痢があり、食事摂取不良だった。4 日後の 14 時頃、職場で同僚のもとにやってきた患者が同僚の腕に手を当てて何か言いたそうにしていた。紙に書かせると、「きゅうきゅうしゃ」と書いてあるように読めたため、同僚が救急要請した。14 時 11 分ドクターカー接触時は右口角下垂、右上肢の弛緩性麻痺を認めたため脳血管障害が疑われ 14 時 26 分に当院に搬送された。搬送途中で発語可能となり、右上肢麻痺も正常までに回復した。

入院時現症：体温 39℃、血圧 160/105 mmHg、脈拍 85/min、SpO₂：99% (O₂：5 L/min) だった。一般理学所見で明らかな異常所見は認めなかった。意識は清明で、高次脳機能障害は認めなかった。脳神経では右中枢性顔面神経麻痺を認めた。四肢運動系、感覚系は異常なく、反射の亢進や異常反射は認めなかった。

検査所見：血液検査では WBC 7000/μl (Neut 73.2%)、RBC 530 万/μl、Hb 17.6 g/dl、Plt 18 万/μl であり、血算に異常は認めなかった。肝機能障害、腎機能障害、電解質異常は認めなかった。CRP 9.78 mg/dl と高値であった。TG 110 mg/dl、HDL 47 mg/dl、LDL-C 101 mg/dl と脂質異常は認めなかった。BNP 381.9 pg/ml であった。HbA1c 6.1% と明らかな糖尿病を疑う初見は認めなかった。PT% 82.2%、PT-INR 1.09、APTT 32.8 sec、Fib 910 mg/dl、

¹⁾ 佐賀県医療センター好生館脳血管内科

²⁾ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科病態検査学 (2017 年 7 月 14 日受付、2017 年 9 月 19 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10578

AT III 99.9%, D-dimer 5.2 $\mu\text{g/ml}$, FDP 12.4 $\mu\text{g/ml}$ と血栓性の疾患が疑われる所見だった。心電図, 胸部単純 X 線では異常所見を認めなかった。頭部 MRI で明らかな急性期病変は認めず, MRA でも主幹動脈狭窄は認めなかった。FLAIR で無症候性の陳旧性脳梗塞は認めなかった。MRV は施行していないが, T2* では静脈洞血栓症を示唆する静脈洞内の低信号域は認めなかった。

入院後経過

来院時に見られた右中枢性顔面神経麻痺はその後改善し, 24 時間以内に消失した。発症時に失語を疑わせる症状があったことと, 接触時の右中枢性顔面神経麻痺,

右上肢麻痺からは左中大脳動脈領域の橋以上の錐体路を含む病変が疑われたが, 頭部 MRI でも急性期脳梗塞は認めず (Fig. 1), TIA と診断した。来院時より認めていた発熱, 下痢の精査として, 感染源検索目的に胸腹部造影 CT を施行したところ上腸間膜静脈血栓症と腸管浮腫, 左心室内に造影欠損像を認めた (Fig. 2)。造影 CT では肺塞栓症の所見は認めなかった。経胸壁心エコーでは左室心尖部に 23.4 $\times$ 18.4 mm の血栓を認め, 心尖部に akinesis, 左室壁の一部に dyskinesis を認めた (Fig. 3)。また, 左心負荷によると思われる左房拡大や左室肥大を認めたが, 右心負荷を疑う所見は認めなかった。経食道心エコーでも同様に心尖部で心腔内血栓を認めた。今回

Fig. 1 来院時頭部 MRI

a : MRI-DWI, 急性期脳梗塞なし b : 頭蓋内 MRA, 血管の壁不整はあるものの有意狭窄, 閉塞なし c : 頸部 MRA, 主幹動脈狭窄なし

Fig. 2 来院時腹部造影 CT

a : 腹部造影 CT 画像 (水平断) b : 腹部造影 CT 画像 (冠状断), 上腸間膜静脈内に造影欠損域を認める。c : 胸部造影 CT, 左心室内に造影欠損域を認める。

Fig. 3 生理検査

a : 経胸壁心エコー, 左室心尖部に 23.4 $\times$ 18.4 mm の血栓を認める。b : 下肢静脈エコー, 左ヒラメ筋内に深部静脈血栓を認める。

の TIA は左心室内血栓による心原性脳塞栓症の機序と考え、抗凝固療法として APTT 1.5~2 倍を目標にヘパリンを開始した。第 3 病日に再検した頭部 MRI でも急性期脳梗塞は認めなかった。後日施行した下肢静脈エコーで左ヒラメ筋に深部静脈血栓症も認め (Fig. 3), 47 歳と比較的若年で心筋梗塞の既往があり、今回、多発する血栓症を認めたため、血液凝固線溶系異常や血管炎、膠原病などの評価を行ったところ、ワルファリンの内服を開始する前に提出した検体でプロテイン C 抗原量、活性がそれぞれ 59, 49% と低下していた。入院中にその他の塞栓源検索として Holter 心電図、頸部血管エコーを施行したがいずれも有意な所見を認めなかった。なお、来院時の発熱と下痢に関しては、造影 CT で上腸間膜静脈血栓症とそれに伴う腸管浮腫以外に原因たりうるような所見がないことから、腸管の Bacterial Translocation によるものと考えた。血液培養では 1 セットから *E.coli* が検出された。腹膜炎の合併がないことから手術適応とならず、CTRX 投与による保存的加療を開始し、第 4 病日には体温は 36.8°C まで解熱した。第 12 病日に CRP が正常化していることを確認後、抗菌薬は第 14 病日まで終了した。

本症例は先天性プロテイン C 欠損症を基礎疾患として左心室内血栓や上腸間膜静脈血栓症、深部静脈血栓症を発症した病態が考えられた。ただし、左心室壁運動異常により形成された左心室内血栓により線溶系が亢進、プロテイン C が消費されたことで、さらなる血栓傾向となり、他の血栓症を発症した可能性は否定できなかった。ただ、どちらの病態に対しても治療は抗凝固療法が適応となることから、入院 6 日目より PT-INR 2~3 を目標にワルファリンの内服を開始した。その後 TIA の再発なく、それぞれの部位の栓は消退傾向を示したが退院時は残存した。血液検査で D-dimer も徐々に低下した。第 29 病日に自宅退院し、D-dimer は第 40 病日に正常化した。

母の脳卒中以外に血栓症の可能性のある家族歴は認めなかったが、先天性プロテイン C 欠損症の遺伝子検査のためプロテイン C 遺伝子の塩基配列を決定した結果、エクソン 6g. 3418C>A, Leu168Met (CTG→ATG) というこれまで確認されていない点変異を認め先天性プロテイン C 欠損症と診断した。

ワルファリンによる抗凝固療法をかかりつけ医にて継続中で血栓症の再発なく経過している。

なお、本人の同意後、家族に常染色体優勢遺伝形式をとる血栓症のリスクがある疾患であることを説明し、遺伝の可能性のある家族に遺伝子検査を勧めたが希望者は

いなかったため、脱水などの血栓症を起こしやすい状況を避けるような生活指導を行なった。

考 察

本症例では、はっきりとした血栓症の家族歴は認めなかったが、TIA に上腸間膜静脈血栓症や、左心室内血栓といった比較的稀な疾患を含む血栓症を多数合併したことから血液凝固線溶系異常の存在が疑われ、先天性プロテイン C 欠損症の診断に至った。

上腸間膜静脈血栓症は急性腹症の中で比較的稀な疾患であり、本症の頻度として 2.7/10 万人と言われている。原因としては約 80% が続発性に分類され、血液凝固線溶系異常、抗リン脂質抗体症候群、腹部炎症性疾患、外傷、開腹術後、医原性などがあげられる。そのうち、本症例のような血液凝固線溶系異常が原因のものは 30% を占めるとされる³⁾。

一方で遺伝的に血栓傾向を示す病態は血栓性素因と呼ばれ、生理的凝固制御因子であるアンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S の遺伝子異常による凝固抑制活性の低下が血栓症発症のリスク要因となることが知られている。血栓性素因に伴う血栓症は 40 歳代以下の比較的若年者での発症、繰り返す静脈血栓塞栓症や家族内発症、および腸間膜静脈など通常見られない部位での血栓症が見られることなど臨床経過に特徴がある¹⁾。本症例では 47 歳時の心筋梗塞が初発の血栓症だった可能性も考えられるが、プロテイン C 低下は冠動脈疾患のリスク因子とならなかったという報告⁴⁾もあり、心筋梗塞発症にプロテイン C 低下が関与したかは定かではなかった。

プロテイン C は、主に肝臓から産生され、血管内皮細胞に存在するトロンボモジュリンに結合したトロンビンにより活性化され活性化プロテイン C となる。プロテイン C は血管内皮や血小板のリン脂質上でプロテイン S を補酵素として、活性型第 V 因子、活性型第 X 因子を分解・失活させることで凝固反応を阻止する。また、活性化プロテイン C は線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1 を中和し、線溶活性化を促進すると考えられている。プロテイン C が欠乏すると上記作用が減弱するため、血栓傾向となり、様々な血栓症を引き起こす。プロテイン C 活性値や抗原量が低下する原因として、先天性プロテイン C 欠損症以外に、肝障害、ビタミン K 欠乏、ワルファリンの内服、DIC (disseminated intravascular coagulation)、抗リン脂質抗体症候群などがある。先天性プロテイン C 欠損症はプロテイン C 遺伝子の異常による常染色体優勢

遺伝形式をとる疾患で、プロテイン C 活性、抗原量共に減少する type I 欠損症と分子機能異常により活性のみ低下する type II 欠損症に分類される。確定診断には遺伝子検査でプロテイン C 遺伝子異常の確認が必要である⁵⁾。本症例ではプロテイン C 活性、抗原量共に減少する type I 欠損症であった。本邦においてプロテイン C 欠損症は 500~620 人に 1 人に認められ、そのほとんどは成人になってから血栓症を発症することの多いヘテロ接合体患者で、45 歳までに 50% が静脈系の血栓症を発症すると報告されている²⁾。プロテイン C 遺伝子異常の多くが点突然変異によるミスセンス変異であり、プロテイン C 遺伝子内の一塩基置換によってアミノ酸の置換が起こり、プロテイン C タンパクの構造が変化することで分泌不全や機能の異常を来すと考えられる^{6, 7)}。本症例では、はっきりとした血栓症の家族歴は確認できなかったが、遺伝子解析でプロテイン C 遺伝子にエクソン 6g. 3418C>A, Leu168Met(CTG→ATG)というこれまで確認されていない点変異を認め先天性プロテイン C 欠損症と診断した。プロテイン C は Gla domain, EGF-like1 domain, EGF-like2 domain, Peptidase S1 domain の 4 つの domain から構成される蛋白で、本症例の変異部位は EGF-like2 domain にあたる。EGF-like domain は Ca²⁺, Va 因子, VIIIa 因子, tissue factor などとの結合部位に相当するが、EGF-like1 が EGF-like2 よりも凝固活性に重要であることが知られている⁸⁾。しかし、EGF-like domain の 163 点変異では、変異体プロテイン C がプロテアソームへの蓄積を示し、EGF-like2 での点変異においても、プロテイン C が細胞外に分泌される前に分解され、プロテイン C 抗原量、活性ともに低下することが示唆されている⁹⁾。本症例での点変異においても同様の機序が関与した可能性がある。こうした症例においては、遺伝子検査で先天性プロテイン C 欠損症を診断することで家系内における同変異を有する保因者を検索し、血栓症を起こしやすい状況を避けるような生活指導や、血栓予防の対策を事前に講じることができると考えられる。

結 語

今回、我々は上腸間膜静脈血栓症を含めた稀な部位の多発血栓症を伴った TIA から血液凝固線溶系異常を疑った。精査の結果、プロテイン C 遺伝子にエクソン

6g. 3418C>A, Leu168Met(CTG→ATG)というこれまで確認されていない点変異を認める先天性プロテイン C 欠損症の 1 例を診断することができた。このような場合には遺伝子検査による本人の確定診断や家系内における保因者の検索も血栓症予防のために重要と考えられた。

謝 辞

遺伝子解析は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究により行われています。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Koster T, Rosendaal FR, Briët E, et al: Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 85: 2756–2761, 1995
- 2) Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, et al: Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 341: 134–138, 1993
- 3) Acosta S, Alhadad A, Svensson P, et al: Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 95: 1245–1251, 2008
- 4) Folsom AR, Ohira T, Yamagishi K, et al: Low protein C and incidence of ischemic stroke and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Thromb Haemost* 7: 1774–1778, 2009
- 5) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26~28 年度)血液凝固異常症等に関する研究班: 特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)(指定難病 327)。難病医学研究財団/難病情報センター。http://www.nanbyou.or.jp/entry/5420
- 6) Yamamoto K, Tanimoto M, Emi N, et al: Impaired secretion of the elongated mutant of protein C (protein C-Nagoya). *Molecular and cellular basis for hereditary protein C deficiency*. *J Clin Invest* 90: 2439–2446, 1992
- 7) Yamamoto K, Tanimoto M, Matsushita T, et al: Genotype establishments for protein C deficiency by use of a DNA polymorphism in the gene. *Blood* 77: 2633–2636, 1991
- 8) 諏合輝子: Vitamin K 依存性凝固因子の Ca イオン結合。日血栓止血誌 6: 252–264, 1995
- 9) Kovács KB, Pataki I, Bárdos H, et al: Molecular characterization of p.Asp77Gly and the novel p.Ala163Val and p.Ala163Glu mutations causing protein C deficiency. *Thromb Res* 1135: 718–726, 2015

Abstract**A case of hereditary protein C deficiency due to transient ischemic attack**

Yusuke Sakaki, M.D.,¹⁾ Koji Ishitsuka, M.D., Ph.D.,¹⁾ Takeshi Uwatoko, M.D.,¹⁾
Eriko Morishita, M.D., Ph.D.,²⁾ and Hiroshi Sugimori, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, Saga Medical Centre Koseikan

²⁾ Department of Laboratory Sciences, Division of Health Sciences, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

A 61-year-old male with a history of myocardial infarction was presented with sudden onset of speech disturbance and right upper limb paralysis. On arrival, a neurological examination revealed right facial palsy, but head CT and MRI showed no abnormal findings. We diagnosed transient ischemic attack (TIA) as neurological symptoms disappeared completely within 24 hours. In addition, he had fever, diarrhea, and inflammatory reactions. On contrast-enhanced CT, a contrast defect image in the heart chamber of the apex and superior mesenteric vein thrombosis were observed. Transthoracic echocardiography also showed intracardiac thrombus on the apex where wall motion decreased due to old myocardial infarction, and based on the cause of this episode, anticoagulant therapy was started. Because superior mesenteric vein thrombosis is a relatively rare disease, the thrombotic predisposition was carefully sought. The amount and activity of protein C turned out to be low (59% and 49%, respectively). According to gene analysis, a novel point mutation, exon 6g. 3418C>A, Leu 168Met (CTG→ATG), was found, and thus, he was diagnosed as hereditary protein C deficiency.

Key words: hereditary protein C deficiency, point mutation, mesenteric venous thrombosis

(Jpn J Stroke 40: 377–381, 2018)