

先天性プロテイン S 欠損症による肺梗塞の 1 例

河本 喜代美, 杉山 正春, 秋保 直樹
遠藤 一靖, 国分 勝, 遠藤 文朗
山陰 敬, 高橋 正樹, 山本 匡
本田 英彦, 北川 靖, 石井 清*
市来 正隆**

はじめに

最近, 若年性血栓症例における先天性血栓素因の関与が解明されつつある。そのひとつに凝固制御系 Protein S の異常が知られているが, 肺梗塞の原因としての報告は本邦ではまだ非常に少ない。今回我々は胸膜炎様症状で発症し, 先天性 Protein S 欠損症と判明した肺梗塞の一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 26 歳, 男性。

主訴: 左胸痛・呼吸苦・発熱。

家族歴: 父親に深部静脈血栓症 (Deep Venous Thrombosis: DVT) の既往あり。

既往歴: 15 歳より気管支喘息, 平成 7 年末に流行性耳下腺炎。

現病歴: 平成 8 年 1 月 12 日, 突然吸気時左胸痛および呼吸苦が出現した。しだいに症状が増悪したため, 1 月 15 日に当院救急センターを受診した。抗生剤および消炎鎮痛剤を投与されたが軽快せず, 16 日より 37 度台の発熱も出現した。18 日, 白血球数 $8,900/\mu\text{l}$, CRP 6.05 mg/dl と炎症所見を認め, 19 日には呼吸苦は改善したが左胸痛は改善せず, 胸部 X 線写真上左下肺野に浸潤影と軽度の胸水貯留を認めたため, 同日入院となった。

入院時現症: 眼球結膜に貧血・黄疸無し。心雑音を聴取せず, 左下肺野に湿性ラ音を聴取した。両

下肢の腫脹や疼痛は無く, 咳嗽, 呼吸困難は認めなかった。

入院時検査成績 (表 1): 白血球数が $8,900/\mu\text{l}$, CRP 3.98 mg/dl と軽度炎症反応は認められたが, LDH 346 IU/l , ESR 13 mm/h と正常で他の異常所見は乏しかった。

入院経過: 吸気時の左胸痛は軽減したものの依然存在し, また 37°C の微熱が持続していたため, 当初は左胸膜炎として抗生剤投与にて経過を見ていた。しかし左胸痛は改善せず, 1 月 22 日には新たに反対側の右肩から背部にかけての疼痛, 右胸痛および呼吸苦が出現した。血液ガスにて pH 7.390 , PO_2 51.8 torr , PCO_2 46.3 torr と低酸素血症および A-aDO₂ の開大を認めた。19 日の胸部 X 線写真 (図 1) で認められた左陰影は 22 日の胸部 X 線写真では消失していたが, 対側の右側肋横角の透過性低下を認め右胸水貯留が疑われた。1 月 24 日の肺血流シンチ (図 2) にて両肺野に多発性の血流陰影欠損が認められ, 肺梗塞と診断した。

表 1. 入院時検査成績

WBC	$8.8 \times 10^3/\mu\text{l}$	T-Bil	0.2 mg/dl
RBC	$519 \times 10^4/\mu\text{l}$	TP	7.5 g/dl
Hb	15.3 g/dl	Alb	4.2 g/dl
Ht	44.8 %	BUN	13 mg/dl
Plt	$32.0 \times 10^4/\mu\text{l}$	Crea	0.8 mg/dl
GOT	15 IU/l	UA	3.5 mg/dl
GPT	28 IU/l	Na	142 mEq/l
ALP	166 IU/l	K	4.5 mEq/l
LDH	346 IU/l	Cl	103 mEq/l
CHE	303 IU/l	T-Cho	191 mg/dl
γ -GTP	21 IU/l	CRP	3.98 mg/dl

仙台市立病院内科

* 同 放射線科

** JR 仙台病院血管外科

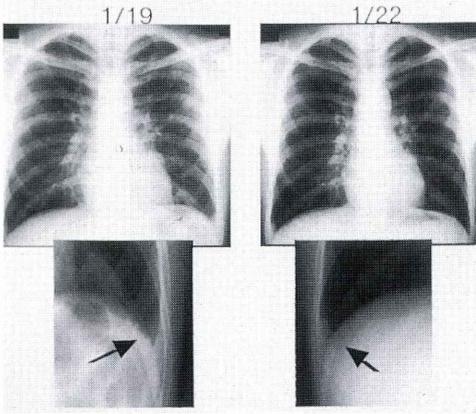


図1. 左；入院時胸部 X-p
左 CP angle の鈍化を認め、胸水貯留を疑わせた。
右；入院 4 日目、新たに右胸痛が出現した際の胸部 X-p 今度は右の CP angle の鈍化を認め、胸水貯留が疑われた。

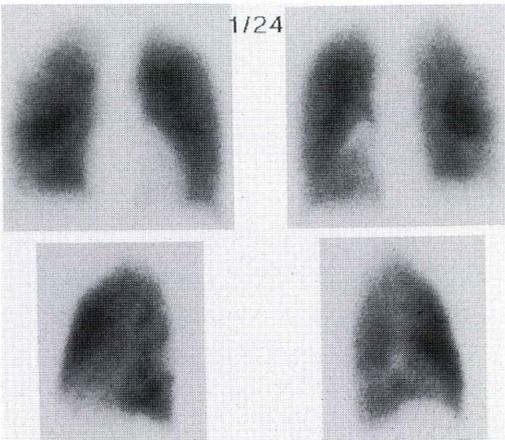


図2. 1月24日の肺血流シンチグラフィ
両肺の多発性の陰影欠損像を認める。これにより肺梗塞と診断した。

1月25日の胸部 CT (図3) では右下肺野外側及び左下肺野舌区に浸潤影が認められ、肺梗塞に矛盾しない像と考えられた。なお、全経過を通して心電図上の変化は認められなかった。その際の凝血的検査(表2)では、FDPは $5.0 \mu\text{g/dl}$ と正常であったが、 α_2 プラスミンインヒビター(PI)-プラスミン複合体($1.3 \mu\text{g/dl}$)およびトロンビン-ATIII複合体(TAT)(12.4 ng/ml)は上昇してい

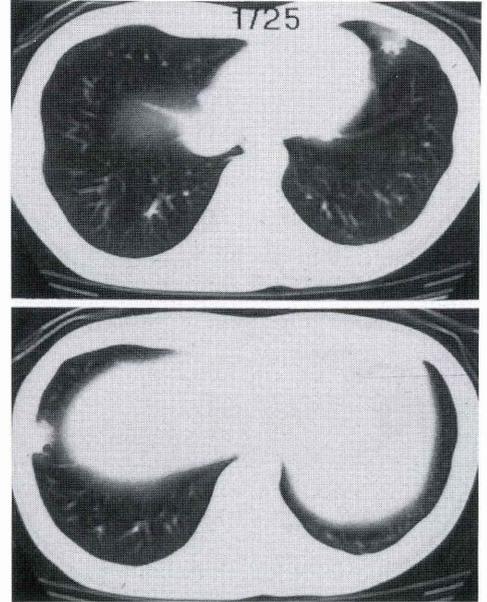


図3. 1月25日の胸部 CT 写真
両肺に浸潤影を認め、肺梗塞の所見と一致する。

表2. 凝血的検査成績

PT	95%
APTT	41.5 sec
Fibrinogen	363 mg/dl
FDP	$5.0 \mu\text{g/ml}$
AT III	95%
Plasminogen	105%
Plasminogen 抗原量	9.3 mg/dl
α_2 プラスミンインヒビター	104%
α_2 PI-プラスミン複合体	$1.3 \mu\text{g/ml}$ (0.8 以下)
トロンビン-ATIII 複合体	$12.4 \mu\text{g/ml}$ (3.2 以下)
第 XI 因子凝固活性	66% (65-135)
第 XII 因子凝固活性	65% (50-150)
プロテイン C 活性	95% (55-140)
遊離型プロテイン S 抗原	$6.9 \mu\text{g/ml}$ (6.9-13.7)
プロテイン S 活性	22% (60-150)

た。血栓形成傾向の原因を精査したところ、プロテイン S (PS) 抗原量は正常下限であるのに対し活性値は 22% と著明に低下していた。その他の凝血的検査上の異常は認められなかった。膠原病やネフローゼ症候群、抗生剤の大量投与、ビタミン

表3. 自己抗体検査成績

抗 ss-DNA IgG 抗体	3 U/ml	(10 以下)
抗 ds-DNA IgG 抗体	1 U/ml	(10 以下)
抗 RNP 抗体	(-)	
抗 Sm 抗体	(-)	
IC (C1q)	7.5 μ g/ml	(3.0 以下)
IC (抗 C3d 抗体)	<6.0 μ g/ml	(13 以下)
抗カルジオリピン IgG 抗体	<0.5	(1.0 未満)
抗カルジオリピン IgM 抗体	0.5	(1.0 未満)
抗カルジオリピン IgA 抗体	0.5	(1.0 未満)
P-セリン IgG 抗体	0.6	(1.0 未満)
P-イノシトール IgG 抗体	1.1	(1.0 未満)
ループスアンチコアグラント (Diluted PT 法)	検出せず	

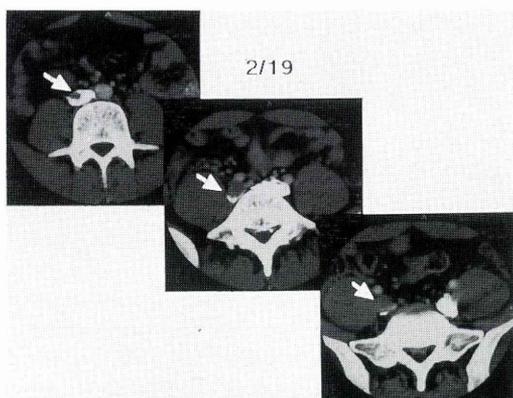


図4. 骨盤造影 CT 写真
左大腿静脈から下大静脈にかけて造影欠損を認め、同部の血栓形成が唆された。

ンK 欠乏症など PS の活性低下を起こすといわれている他の原因は認められず、血栓症の原因の一つとされる抗リン脂質抗体症候群も否定的であった (表3)。

さらに長期臥床や脱水等の血栓形成の誘因も無く、患者の父親(既に死亡)が DVT の既往を持つことも考慮して、常染色体優性遺伝である先天性 Protein S 欠損症であると診断した。さらに肺梗塞の原因となる DVT の有無につき精査したところ、造影 CT (図4) にて右総腸骨静脈から下大静脈にかけて造影欠損が認められ、DVT と診断した。さらに脈波並びに下肢サーモグラフィーを施

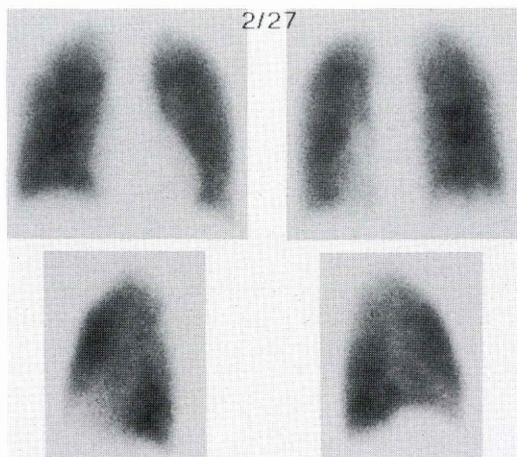


図5. 2月27日施行の肺血流シンチグラフィ—依然欠損像は認められるが、1月24日と比較し大きさや範囲は改善傾向にある。

行したが有意な所見は得られなかった。肺梗塞と確定診断後は、ヘパリン持続静注に続きワーファリナイゼーションを継続中で、現在もトロンボテスト 10-15% に維持している。これらの治療により、その後の肺血流シンチ (図5) にて血流陰影欠損の改善傾向が認められており、2月14日の胸部 X 線写真においても異常陰影は認められなかった。

考 察

反復する若年性血栓症の原因として、20% 程度に先天性血栓性素因が関与すると推定されている。先天性血栓性素因は血液凝固制御機構の障害や線溶能の低下が主な原因であり、ATIII, プロテイン C (PC), PS, プラスミノゲン (PIg.) の減少や異常が知られている。

それらの血液凝固制御機構の一つにトロンボモジュリン-プロテイン C 系がある。PC は分子量 62,000 ダルトンのビタミン K 依存性のセリンプロテアーゼで、トロンビンが内皮細胞上のトロンボモジュリンと結合すると PC は活性化され、活性化された PC は補助因子 PS を補酵素として活性化凝固第 V, VIII 因子を不活性化し、凝固抑制系に働く。先天性 Protein C 欠損症は常染色体優性遺伝を呈する。主症状は静脈血栓症で、これに

表 4. 先天性 Protein S 欠損症の亜系分類

亜系	総プロテイン S	遊離型	複合体型	APC 補酵素活性
I	正常～軽度減少	減少～欠損	正常～増加	低下
II	著しい減少	減少	減少	低下
III	正常	正常	正常	低下

よる血栓症例はかなり報告されており、16,000 人に 1 人程度の発症率と推測されている¹⁾。

PS は分子量 76,000 ダルトンの 1 本鎖糖タンパク質であり、主に肝臓で合成される。PS は PC の cofactor であるのみならず、単独でも第 Va 因子、第 VIIIa 因子と相互作用して prothrombinase complex の機能を阻害し、thrombin の産生を抑制する。さらに PS は第 VIII 因子と結合することにより、第 IXa 因子による第 X 因子の活性化を阻害する作用をもつ。血漿中では PS は遊離の形（約 40%）あるいは補体成分の C4b Binding Protein (C4BP) と結合（約 60%）して存在する²⁾。後者は活性を有していない。従って PC、PS のどちらかの総抗原量もしくは活性が欠損あるいは減少していても凝固亢進状態となる。

先天性 Protein S 欠損症は常染色体優性遺伝を呈し、静脈血栓症を主症状として加齢に伴い高頻度に発症する。国際血栓止血学会の標準化委員会では先天性 Protein S 欠損症を表 4 のごとく 3 亜系に分類することを提唱している。I 型は最も高頻度に発症するタイプで量的（古典的）欠損症であり、血漿中の総 PS 抗原、遊離型 PS 抗原および cofactor 活性の全てが低下する。II 型は PS 分子の質的異常により生じる機能異常症であり、血漿中の総 PS 抗原、遊離型 PS 抗原は正常であるが cofactor 活性のみが低値を示す。III 型では血漿中の総 PS 抗原は正常であるにもかかわらず、cofactor 活性をもつ遊離型 PS 抗原のみが減少する²⁾。欧米では 45 歳未満で血栓症を発症した患者の 5～8%、本邦では 10～20% が先天性 Protein S 欠損症であったという¹⁾。先天性 Protein S 欠損症により肺梗塞を発症した症例は海外では多数報告されているが、我々が調べた範囲では、本邦では先天性 Protein S 欠損症は 1986 年神谷らの第 1 例目報告以降は 8 家系 44 症例しかなく³⁻¹²⁾、さら

に肺梗塞を発症した症例は 4 症例報告されているに過ぎない^{5,8,10)}。しかし今までは PS という概念が乏しかったため、これまでの DVT や肺梗塞の症例の中にも多数の先天性 Protein S 欠損症患者がいたものと考えられる。今後先天性血栓性素因の研究が進み、より身近なものになれば、より多くの症例が発見されるであろう。

本症例は PS 遊離型が正常下限で PS 活性が 22% と著しく低下していたが、結合体型 PS 抗原量が未測定であったため、どの型に属するかは不明である。また、本症例における家族性について検討したところ、現在の時点では父親の兄がプロテイン S 活性 27.5% と著明に低下しており先天性 Protein S 欠損症であることが判明している。今後さらに検討を重ねていく予定である。

おわりに

先天性 Protein S 欠損症による肺梗塞症例を報告した。今後、若年性血栓症においては PC、PS 等の先天性血栓因子も検索する必要があると示唆された。

文 献

- 1) 鈴木宏治：止血と血液凝固の異常 プロテイン C、プロテイン S. *Biomedical Perspectives* 1 (1), 82-93, 1992.
- 2) 山崎鶴夫 他：先天性 Protein S 欠乏症の分子生物学的解析. *日本血栓止血学会誌* 7(6), 441-450, 1996.
- 3) Kamiya, T. et al.: Inherited deficiency of Protein S in a Japanese family with recurrent venous thrombosis: A study of three generations. *Blood* 67(2), 406-410, 1986.
- 4) 杉本充彦 他：脳梗塞症を呈した先天性プロテイン S 欠乏症の 1 家系 3 症例. *臨床血液* 29, 855-861, 1988.
- 5) 管 拓也 他：プロテイン S 欠乏症による肺血

- 栓梗塞症の1例. Japanese Circulation Journal 53(5), 225, 1989.
- 6) 飯島憲司 他: 先天性プロテインS欠乏症の一例, 自験第2家系目. 日本血液学会雑誌 52(7), 1230, 1989.
 - 7) 高蓋寿朗 他: 静脈血栓症を繰り返す Protein S 欠乏症の一例. 日本血液学会雑誌 53(7), 374-375, 1990.
 - 8) Sakata, T. et al.: Inherited heterozygous Protein C deficiency and dysfunctional Protein S with recurrent venous thrombotic diseases: A study of three generations of a Japanese family. Internal Medicine 31(10), 1197-1200, 1992.
 - 9) 牧 篤彦 他: 深部静脈血栓症症例における, 先天性プロテインC, S欠乏症の検討. 脈管学 31(9), 1066, 1991.
 - 10) 柳 富子 他: 家族内に血栓症を多発したプロテインS欠乏家系の報告. 通信医学 44(11), 773, 1992.
 - 11) Hayashi, T. et al.: Protein S Tokushima: Abnormal molecule with a substitution of Glu for Lys-155 In the second epidermal growth factor-like domain of Protein S. Blood 83(3), 683-690, 1994.
 - 12) 石川正明 他: 先天性プロテインS欠乏症の一家系. 東北止血・血栓研究会誌 8(1), 17-20, 1994.