

脾梗塞をおこした先天性 Antithrombin III (AT III) 欠乏症 Type I の一家系

奈良県立医科大学小児科学教室

鞠子 眞 濟, 田中 妥 永子, 橋本 和 子, 吉田 裕 慈
高橋 幸 博, 吉岡 章, 福井 弘

兵庫医科大学第1外科学教室

竹内 雅 春

TYPE I ANTITHROMBIN III (AT III) DEFICIENCY WITH SPLENIC INFARCTION

MASUMI MARIKO, TAEKO TANAKA, KAZUKO HASHIMOTO, YUJI YOSHIDA,
YUKIHIRO TAKAHASHI, AKIRA YOSHIOKA and HIROMU FUKUI

Department of Pediatrics, Nara Medical University

MASAHARU TAKEUCHI

The First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

Received May 28, 1992

Summary: A family with inherited antithrombin III(ATIII)deficiency is reported. The propositus was a 28-year-old male who first suffered from abdominal pain without any trigger at the age of 27. He was admitted to the hospital because of splenomegaly and splenic infarction and diagnosed as having splenic vein thrombosis. At the age of 28, he suffered a recurrence of abdominal pain accompanied by multiple pulmonary infarction. Most physical findings were normal. Laboratory blood count and blood chemistry examination revealed no significant abnormality. A detailed coagulation study revealed that both the activity and antigen of plasma ATIII were lower than those of normal adults. The AT III levels of his mother, sisters, brother and niece were also decreased. The results of other coagulation tests such as those for heparin cofactor II, Protein C, Protein S, and α_1 -antitrypsin were essentially normal. The mobility of the patient's ATIII in the heparinized agarose gel on two dimensional crossed immunoelectrophoresis was identical to that of normal controls. These findings indicate that the family members possessed the Type I AT III deficiency described by Nagy.

Index Terms

splenic infarction, antithrombin III deficiency

緒 言

Antithrombin III(以下 AT III)は主に thrombin, 第IX

a 因子, 第X a 因子, 第XI a 因子, 第XII a 因子を阻害する serine protease inhibitor の一種で, 血管内血栓を阻止し, 血液の流動性の維持に重要である. 今回, 脾静脈

血栓症から脾梗塞をきたした28才男性を発端者とする先天性 AT III欠乏症 type I の一家系を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：28才，男性

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：母親に胃潰瘍手術後，左下肢麻痺，母方伯母に心筋梗塞，母方祖母の兄弟，姉妹4名に脳血栓の既往がある。

現病歴：27才時，明らかな誘因なく左側腹部痛を訴え，脾腫大，脾梗塞のため近医で手術を受け，脾静脈血栓症と診断された。28才時，再び腹痛が出現し，精査を行うも腹部の器質的異常は認められなかった。しかし，多発性肺梗塞が認められ，凝血学的検索を行ったところ，AT III活性，抗原量が低下していたため，当科へ精査目的および発端者の家系調査を含め紹介された。

対象および方法

1. 対象：発端者，発端者の母親(II-1)，姉(III-1，III-2，III-3，III-4)，兄(III-5)，甥(IV-8)，姪(IV-9)の計8例について検索した(Fig. 1)。
2. AT III活性，抗原量の測定：AT III活性はテストチーム® AT III・2(第一化学薬品)の発色合成基質S-2238を用いたエンドポイント法で測定した。AT III抗原量は自家製抗ヒトAT III家兔血清を用い，Laurell法によるロケット免疫電気泳動法で測定した。
3. AT III抗原の交叉免疫電気泳動：市川の方法に準

じ，被検血漿 5 μ l を 1% agarose 平板上で一次元泳動し，次いで 0.4% 抗ヒト AT III家兔血清を含む 1% agarose 上で二次元泳動を行った。

4. Heparin 添加交叉免疫電気泳動：終濃度 40 IU/ml になるように heparin sodium(清水製薬製)を添加して 1% agarose 上で一次元泳動を行い，二次元泳動は前記3と同様の過程で行った。

5. Heparin cofactor II 活性の測定：STACHROM® HC II(DIAGNOTICA STAGO, FRANCE)を用いて測定した。

6. Protein C, Protein S, α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin の測定：Protein C(PC)抗原量は自家製抗ヒト PC 家兔血清および自家製抗 PC モルモット血清をもちいた酵素免疫測定法(Enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA)によった。全 Protein S(PS)抗原量は自家製抗ヒト PS 血清を用いて Laurell 法で測定した。 α_1 -antitrypsin 抗原量， α_2 -macroglobulin 抗原量は NOR-Partigen- α_1 -Antitrypsin, NOR-Partigen- α_2 -Macroglobulin をそれぞれ用いて測定した。

結 果

出血時間，血小板数，PT，a-PTT では発端者に PT の軽度延長を認めたが，その他には異常を認めなかった(Table 1)。

AT III に関しては，発端者(III-6)は heparin cofactor 活性 53%，AT III 抗原量 44% と正常の約半分に低下し，発端者以外に家系検索した 8 例のうち，母親(II-1)，姉(III-2，III-4)，兄(III-5)，姪(IV-9)の計 5 例に，AT

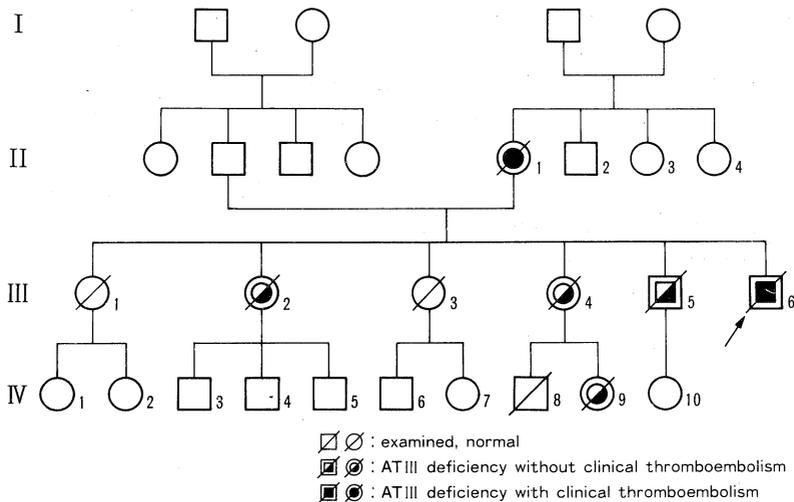


Fig. 1. Family tree of congenital AT III deficiency.

III活性, 抗原量の低下を認めた. Heparin cofactor II活性, Protein C, Protein S, α_1 -antitrypsin には異常はなかったが, α_2 -macroglobulin はIV-9のみ197%と正常の約2倍に増加していた(Table 2).

次にIII-2の血漿を用いてATIIIの二次元交叉免疫電気泳動(以下CIE)を行った. 一次元にheparinを添加しないCIEでは, 泳動像は単峰性でarc高は正常成人に比べて約半分に低下していた. Heparinとの親和性を観察するため, 一次元泳動ゲルにheparinを添加したCIEでは, 正常ATIII抗原の泳動arcはheparin非添加のCIE像に比しさらに陽極側へ移動される. 患者のATIII抗原の泳動像では, arc高は約半分に低下していたが, 泳動距離は健康成人のそれと差異はなく, 異常arcも認められなかった(Fig. 2). また等電点電気泳動法によるATIIIの分析にてもATIIIのバンドはPI 4.83~5.16に分布し, 正常と患者例とは差異をみとめなかった(Fig. 3). 以上より本家系を先天性ATIII欠乏症I型の一家系と診断した.

考 察

先天性ATIII欠乏症は, 1965年Egeberg¹⁾により初めて報告された常染色体優性の遺伝性疾患で, 再発性の静脈血栓を主症状とする. Nagy²⁾は先天性ATIII欠乏症を, 活性, 抗原量共に低下しているI型, 抗原量は正常であるが, heparin非存在下にthrombinを緩徐に失活させる progressive antithrombin 活性の低下を認めるII型, 抗原量および progressive antithrombin 活性は正常であるが, heparinとの親和性を欠くIII型に分類している. 自験例のATIII活性, 抗原量は共に正常の約1/2に減少しており, heparin添加CIEでの泳動距離は正常成人のそれと変わらず, 異常arcも認められないことより heparinとの親和性は正常であると考えられる. 従って本家系はNagyの分類のI型に属する先天性ATIII欠乏症と考えられる. 先天性血栓症としてはATIII欠乏症以外に, Protein C欠乏症, Protein S欠乏症が重要であるが, 本家系では正常であった. また, IV-9の α_2 -macroglobulinが正常の約2倍に上昇しているのは,

Table 1. Hematological findings

Family	Bleeding time	Plt	PT	a-PTT
II-1	2'00"	21×10 ⁴	13.8"	48.0"
III-1	2'00"	18×10 ⁴	12.0"	49.2"
III-2	2'00"	12×10 ⁴	13.0"	41.2"
III-3	1'30"	23×10 ⁴	12.8"	48.0"
III-4	2'30"	27.7×10 ⁴	11.4"	42.0"
III-5	1'00"	35×10 ⁴	14.0"	43.2"
III-6	2'30"	13×10 ⁴	15.3"	41.8"
IV-8	2'00"	33×10 ⁴	11.6"	49.0"
IV-9	2'30"	28×10 ⁴	11.2"	44.0"
Normal range	<5'00"	14×10 ⁴ ~35×10 ⁴	<13.0"	<50.0"

Table 2. AT III and related factors in the family

Family	Heparin cofactor activity (%)	HC II activity (%)	AT III antigen (%)	α_1 AT antigen (%)	α_2 MG antigen (%)	Pc antigen (%)	Ps antigen (%)
II-1	56	102	55	98	94	100	96
III-1	110	—	105	—	—	—	—
III-2	53	96	43	102	100	116	104
III-3	92	—	105	—	—	—	—
III-4	50	100	50	100	73	106	88
III-5	65	104	42	106	102	110	100
III-6	53	—	44	—	—	100	—
IV-8	103	103	102	100	100	100	94
IV-9	53	98	50	114	197	98	110
Normal range	110.9±12.7	98.3±6.5	102.0±9.1	101.8±10.2	106.0±5.6	104.3±38.1	96.2±26.1

HCII : Heparin cofactor II, α_1 AT : α_1 antitrypsin, α_2 MG : α_2 macroglobulin, Pc : Protein C, Ps : Protein S

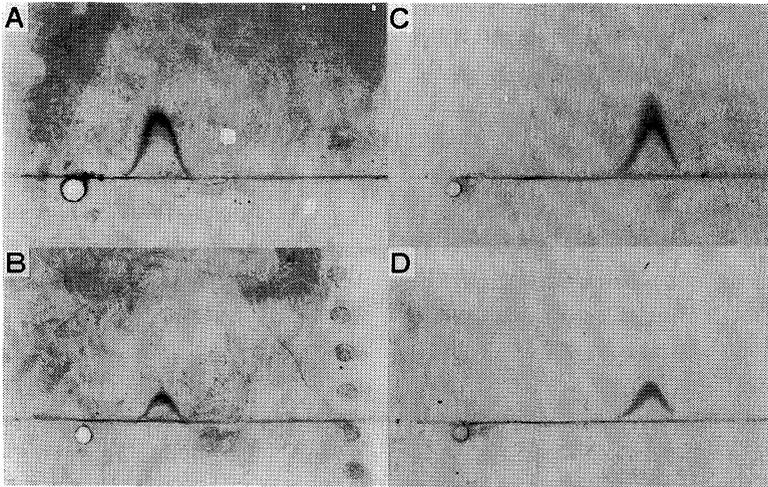


Fig. 2. Two-dimensional immunoelectrophoresis of AT III. control plasma without heparin (A) and with heparin (C). patient's plasma (111-2) without heparin (B) and with heparin (D).

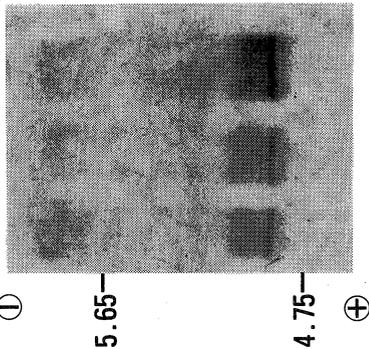


Fig. 3. Isoelectric focusing of plasma AT III. normal adult (top) III-4 (middle) IV-9 (bottom)

AT III欠乏に伴って代償性に増加しているものと思われる。尚、本症の血栓症治療にはAT III製剤とwarfarinの内服が行われているが、現在発端者は、warfarinの内服によりコントロール良好である。

本邦において検索し得た先天性AT III欠乏症は今までに31家系が報告されており、自験例は32家系目である(Table 3)。32家系中のAT III欠乏者の総数は130名で、そのうち血栓症は56名(43%)に認められている。血栓症状の初発年齢は6才から51才までに認められており、その3/4は20才代までに血栓症がみられる。性別では男性23例、女性9例と男性に多くみられた。病歴の記載のあった32例のうち約半数に認因がみられ、手術後

発症が7例、妊娠時4例、感染症発症時に3例が特に多かった。しかし、残りの約半数15例では明らかな認因は認められていない。

血栓部位はほとんどが静脈系で、記載のあった56例では、下肢静脈45例(80%)、肺梗塞あるいは肺塞栓10例(18%)、上矢状静脈洞10例(18%)、上腸間脈静脈7例(13%)に多くみられた。本家系の発端者にみられた脾静脈血栓をおこしている例は稀で、自験例は本邦2例目であった。またAT III欠乏患者では、無症状であっても経時的に凝血学的molecular markerを測定すると β TG, PF 4, FPAが軽度上昇し、血栓シンチを行うと微少な血栓が認められ、AT III製剤の投与によりmolecular markerが正常化したという報告³⁰⁾がある。本家系では発端者以外は現在のところは血栓症状は認められないが、今後も注意深い観察が必要と思われる。

本論文の要旨は第56回近畿血液学地方会において発表した。

文 献

- 1) Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diathes. haemorrh.* 13: 516, 1965.
- 2) Nagy, I., Losonczy, H., Szaksz, I., Temesi, C. and Hergert, K.: An analysis of clinical and laboratory data in patients with congenital antithrombin III(AT III) deficiency. *Acta Med.*

Table 3. Summary of the cases with congenital AT III deficiency in Japan

Age	Age of the first episode	Sex	AT III activity*	ATIII antigen	ATIII def. in family	History of thrombosis	Site of thrombosis	Trigger	Type	References
12y	6y	F	67%	20.6 mg/dl	3	1	CV	(-)	I	3)
38y	29y	F	67.5%	12.3 mg/dl	4	2	LLV, MV, RV, CRV	Pregnancy	I	4)
28y	28y	M	67%	20.6 mg/dl	4	2	CV, LLV, ULV, PE	Operation	I	5)
32y	25y	M	47%	11.2 mg/dl	3	2	LLV, CV	Operation	I	6)
16y	16y	M	59%	14.8 mg/dl	5	2	LLV, CV	Operation	I	6)
51y	51y	M	54%	15.2 mg/dl	4	2	CA	(-)	I	7)
46y	46y	M	54%	12.4 mg/dl	3	1	PA	(-)	I	8)
34y	34y	M	68%(43U/ml)	18 mg/dl	4	1	MV	(-)	I	9)
24y	24y	M	59%(32U/ml)	14 mg/dl	2	1	MV	(-)	I	9)
42y	42y	M	58%(40%)	13.5 mg/dl	8	5	LLV, CI	(-)	I	10)
37y	17y	M	47%(45%)	12.5 mg/dl	2	1	LLV	Injury	I	11)
30y	26y	F	64%	13.8 mg/dl	3	3	LLV, PI	Pregnancy	I	12)
35y	28y	M	49%(49%)	13.0 mg/dl	3	2	MV, LLV	Infection	I	13)
21y	20y	M	65.0%	15.1 mg/dl	2	1	LLV, CV	Operation	I	14)
29y	25y	M	42%	7 mg/dl	2	1	MV, PV, SV	(-)	I	15)
17y	15y	M	70%	15 mg/dl	2	2	LLV, PE, CV	(-)	I	16)
38y	27y	M	60%(49%)	48%	1	1	LLV, CA	Operation	I	17)
49y	20y	F	(54%)	ND	4	4	LLV	Operation	I	18)
26y	25y	F	(51.5%)	ND	3	a	IV, LLV	Delivery	I	18)
26y	26y	M	(51%)	ND	3	1	LLV, PI	(-)	I	18)
18y	18y	M	35%(45%)	12.0 mg/dl	5	3	CV, LLV, IV, VCI, PI	(-)	I	19)
40y	40y	M	65%	16.8 mg/dl	2	2	CV, LLV, UVL	Infection	I	20)
37y	37y	M	64%	16.8 mg/dl	6	3	CV, LLV	Overwork	I	21)
56y	30y	M	40%	7 mg/dl	3	1	CCA, MI	(-)	I	22)
14y	14y	M	52%	55%	12	1	IVC	Operation	I	23)
42y	31y	M	55%	9.2 mg/dl	4	1	CV, MV, LLV	(-)	I	24)
25y	25y	F	59%	18.7 mg/dl	4	2	LLV	Pregnancy	I	25)
27y	25y	M	68.9%	11.86 mg/dl	4	1	LLV, MV, PV	(-)	I	26)
48y	21y	F	48%	8.8 mg/dl	3	2	LLV, PI	Pregnancy	I	27)
28y	27y	M	53%	44%	6	2	SV, PE	(-)	I	Present study
**31y	17y	F	48.5%	37.1 mg/dl	9	1	LLV, ULV, CA	Infection	II	28)
**23y	23y	F	24%(104%)	54 mg/dl	7	1	CA, LLV, IV	(-)	III	29)

LLV : lower-limb vein, ULV : upper-limb vein, MV : mesenteric vein, RV : renal vein, CV : cerebral vein, CA : cerebral artery, PV : portal vein, SV : splenic vein, IV : iliac vein, IVC : inferior vena cava, PE : pulmonary embolism, PI : pulmonary infarction, PA : pulmonary artery, MI : myocardial infarction, CRV : central retinal vein

* ATIII activity : Heparin cofactor activity (Progressive antithrombin activity).

** abnormal ATIII

Scient. Hungaricae 36 : 53, 1979.

- 3) 丸山征郎, 福田るり子, 風間睦美, 安部 英, 吉田 義弘, 井形昭弘 : アンチトロンビン活性の低下を認めたホモシスチン尿症の1例. 日血会誌. 40 : 115, 1977.
- 4) Matsuo, T., Ohki, Y., Kondo, S. and Matsuo, O. : Familial antithrombin III deficiency in a Japanese family. Thrombo Res. 16 : 815, 1979.
- 5) Nakagawa, M., Tsuji, H., Kawamura, T., Okajima, Y., Urano, S., Okuda, S., Nishizawa, A., Kitani, T., Watada, M. and Ijichi, H. : Familial antithrombin III deficiency and its clinical significance. 血液と脈管 11 : 106, 1980.
- 6) 小林祥泰, 日野英忠, 平沢 康, 田崎義昭 : 上矢状静洞血栓症を呈した先天性アンチトロンビンIII欠乏症の2家系. 臨床神経学 20 : 904, 1980.
- 7) 平沢 康, 林 正俊, 永岡 隆, 久藤文雄, 徳弘英生 : 先天性 antithrombin III欠乏の3家系と欠乏者乳癌切除時における antithrombin III濃縮血漿の使用経験. 日血会誌. 44 : 109, 1981.
- 8) 中村治雄, 藤木健一, 中澤正樹, 阿部 帥, 長谷川 鎮雄 : 慢性肺動脈血栓症の発症により発見されたアンチトロンビンIII欠乏症の一家系. 臨床血液 22 : 2001, 1981.

- 9) 村山英樹, 若林邦夫, 松田道生, 谷 昌尚, 安達秀治: 先天性低アンチトロンビンIII血症を伴う上腸間膜静脈血栓症の2例. 血液と脈管 13: 568, 1982.
- 10) 加藤秀典, 西山真理子, 武田成彰, 高木 輝, 大里敬一: 先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1家系. 血液と脈管 14: 83, 1983.
- 11) 久住静代, 高田 昇, 小林 誠, 今中文雄, 前浜修爾, 武富嘉亮, 藤村欣吾, 蔵本 淳: 先天性抗トロンビンIII(AT III)欠乏症—プロテアーゼ・インヒビターの病態と補充療法の現況について. 広島医学 36: 971, 1983.
- 12) 永井章子, 田中弘子, 西田恭治, 樋口光宏, 垣下栄三, 永井清保: 妊娠を契機に血栓症を発症した先天性 Antithrombin III(AT-III)欠乏症の1例. 兵医大学学会誌. 9: 133, 1984.
- 13) 松村弘人, 戸部道生, 長井孝夫, 後藤 久, 松本昭彦: 先天性低アンチトロンビン血症を伴う下肢静脈血栓症1例. 外科 46: 174, 1984.
- 14) Nakagawa, M., Tsuji, H., Maebo, N., Toyoda, T., Sawada, S., Takamatsu, H. and Ijichi, H.: Congenital and acquired antithrombin III deficiency. Acta Haematol. Jpn. 48: 1855, 1985.
- 15) 大野靖彦, 三村 久, 松田忠和, 高倉範尚, 浜崎啓介, 金 仁洙, 折田薫三: 広範な肝外門脈閉塞に食道胃静脈瘤を伴った先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1例. 肝臓 26: 249, 1985.
- 16) 小宮山 純, 河村 満, 平山恵造, 北野邦孝, 王 珀銘: 家族性アンチトロンビンIII欠乏症による脳静脈洞血栓症. 脳神経 37: 589, 1985.
- 17) 新名主宏一, 大勝洋祐, 丸山芳一, 納 光弘, 井形昭弘: 内頸動脈閉塞症を合併した先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1例. 臨床神経学 26: 162, 1986.
- 18) 村山英樹, 間邊俊一郎, 松田道生: 下肢静脈血栓症にみられた血液凝固系の先天性異常. 日外会誌. 87: 450, 1986.
- 19) 渋谷 彰, 二宮治彦, 中澤正樹, 長澤俊郎, 依田安弘, 阿部 帥: 上矢状静脈洞および下大静脈の血栓症を合併した先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1例. 臨床血液 28: 2000, 1987.
- 20) 小宮山純, 平山恵造, 渡辺義郎: 皮質下出血像を呈した, 家族性アンチトロンビンIII欠乏症による脳皮質静脈血栓症. 臨床神経学 28: 493, 1988.
- 21) 石山泰二郎, 宮山龍雄, 阿部総太郎, 堀江誠一, 若林芳久, 廣瀬俊一: 脳静脈血栓症を初発症状とした先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1例. 内科 62: 593, 1988.
- 22) 山口修平, 小林祥泰, 垣松徳五郎: 比較的若年で心筋梗塞, 脳梗塞をきたした先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1例. 脳卒中 11: 101, 1989.
- 23) 山元泰之, 小池克昌, 細荘和子, 依藤 寿, 福武勝幸, 羽田雅夫, 池松正次郎, 藤巻道男: 下大静脈巨大血栓を合併した先天性アンチトロンビンIII欠乏症の1例. 血液と脈管 20: 350, 1989.
- 24) 工藤幹彦, 中園 誠, 鳥畑鴻次, 高橋秀禎, 鈴木博, 掛端健一, 土屋寛子: 消化管出血をくりかえしているアンチトロンビンIII欠乏症の一例. 八戸市立市民病院誌. 12: 72, 1990.
- 25) 前川正彦, 南 晋, 鎌田正晴, 高柳 真, 猪本享司: 凝血学的分子マーカーにより管理した先天性アンチトロンビンIII欠乏症合併妊娠の一例. 産婦人科治療 61: 111, 1990.
- 26) 石井 博, 新井一成, 嘉悦 勉, 伊東 司, 佐藤徹, 丸岡義史, 鈴木恵史, 村上雅彦, 加藤貞明, 河村正敏, 小池 正: 先天性アンチトロンビンIII(AT III)欠乏症に伴う上腸間膜静脈・門脈血栓症の1例. 日消誌. 87: 2660, 1990.
- 27) 寺嶋 毅, 鈴木幸男, 河合 章, 山口佳寿博, 横山哲朗: 肺梗塞を伴った先天性アンチトロンビンIII欠乏症の一家系. 日胸疾会誌. 29: 276, 1991.
- 28) 高橋 薫, 桜川信男, 堀江幸男, 遠藤俊郎, 富川正樹, 小出武比古: Antithrombin III異常症の一家系. 日血会誌. 44: 113, 1981.
- 29) 佐々木康人, 上山秀嗣, 橋本洋一郎, 内野 誠, 荒木淑郎: 進行型脳梗塞を呈した家族性アンチトロンビンIII異常症. 臨床神経学 29: 450, 1989.
- 30) 川杉和夫, 宮島ゆかり, 浜 英永, 小口 淳, 松田重三, 風間睦美, 木下忠俊: 無症状なAT III欠乏症患者における凝血学的 molecular marker の推移. 臨床血液 32: 1289, 1991.