

# 洞不全症候群の経過中に腎梗塞と脳梗塞を発症した 先天性プロテインS欠損症の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

池田 祐貴子, 坂口 泰弘, 藤本 眞一, 籠島 忠, 土肥 和紘

奈良県立医科大学小児科学教室

田中 妥永子, 橋本 和子, 高橋 幸博

奈良県立医科大学神経内科学教室

村田 顕也

## A CASE OF HEREDITARY PROTEIN S DEFICIENCY WITH RENAL INFARCTION, CEREBRAL INFARCTION AND SICK SINUS SYNDROME

YUKIKO IKEDA, YASUHIRO SAKAGUCHI, SHINICHI FUJIMOTO,  
TADASHI KAGOSHIMA and KAZUHIRO DOHI  
*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

MEIKO TANAKA, KAZUKO HASHIMOTO and YUKIHIRO TAKAHASHI  
*Department of Pediatrics, Nara Medical University*

KENYA MURATA  
*Department of Neurology, Nara Medical University*

Received December 13, 1996

*Abstract:* We report a case of hereditary protein S deficiency with both renal and cerebral infarction during follow-up of a patient with sick sinus syndrome. A 50-year-old man required permanent pacemaker implantation at our department in May 1991 for sick sinus syndrome. Based on his abdominal pain, nausea, vomiting, increased LDH and enhanced renal CT findings, we diagnosed right renal infarction. On December 16, 1991, he was admitted to our department for left hemiparesis and speech disturbance. Because of recurrent thrombotic episodes, we measured protein C and protein S in this patient and his family members. The index patient, his elder brother, and his niece were found to have protein S deficiency. The most common manifestations of protein S deficiency are thrombophlebitis of the lower limbs and pulmonary embolism. This is a very rare case of hereditary protein S deficiency with recurrent arterial thrombosis, especially renal infarction.

### Index Terms

cerebral infarction, hereditary protein S deficiency, renal infarction

---

## はじめに

プロテインSは、血液凝固阻害活性に必要な活性化プロテインC(APC)のコファクターとして機能することから、先天性プロテインS欠損症患者が血栓症を発症することから、生理的に不可欠な血液凝固制御因子として知られている<sup>1)</sup>。著者らは、洞不全症候群(SSS)で通院中の異なる時期に腎梗塞と脳梗塞を発症し、諸検査から先天性プロテインS欠損症と診断された1例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者：50歳，男性

主 訴：左側片麻痺，構語障害

家族歴：父親 脳梗塞，次兄 SSS(ペースメーカー植込)，三兄 先天性非進行性ミオパチーと完全房室ブロック(ペースメーカー植込)

既往歴：47・48歳 胃潰瘍，49歳 出血性胃潰瘍のために入院。

現病歴：平成3年5月，SSSのためにVVIR型ペースメーカー植込術を受けている。同年8月に突然，右側腹部痛が出現し，発熱，嘔気，および嘔吐も加わったので当科に入院し，白血球増多(11,200/ $\mu$ l)，LDHの異常高値(1,636 IU/l)，および腹部CT検査から右腎梗塞と診断された。以後，ワーファリンが投与されていたが，同年12月16日に左側片麻痺と構語障害が出現したために再入院した。

入院時身体所見：身長159cm，体重41kg。血圧118/68mmHg。脈拍64/分，整。意識は清明。項部硬直を認める。眼結膜は充血様。舌は左側に偏位している。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦・軟で，肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫はない。左側片麻痺と運動失語を認める。Babinsky反射は左側で陽性。顔面と左側上肢の近位に筋萎縮を認め，両下肢は彎曲足である。

入院時検査成績：抗核抗体が40倍の陽性である以外に，血液学，血液生化学，および免疫学的検査に異常は認められなかった(表1)。

腹部CT所見：前回入院時の腹部CT所見を図1に示したが，腎梗塞の所見に一致する造影の欠損が右腎背側に認められた。

頭部CT所見：第7病日の頭部CT検査では，右内包部に新しい梗塞巣と，右前頭葉側頭葉境界部に陳旧性梗塞巣が認められた。

心筋生検所見：初回入院時の第6病日に施行した心内

膜心筋生検の光顕像では，中等度の心筋細胞肥大と，軽度の心筋線維症が認められた。心内膜は軽度の線維性肥厚が認められ，その一部に血栓の付着が示唆された(図2)。

筋生検所見：筋生検は，右上腕二頭筋で施行した。筋線維は，直径が70~100 $\mu$ mで肥大しており，中心核も増加していた。しかし，結合織の増生や壊死，および再生線維はない。ATPase染色では，タイプ2A線維が優位で，タイプ2Cも増加していた。筋肉内の血管には，壁の肥厚および血栓形成はない。

凝固・線溶能検査所見：プロテインS活性はSTACLOT S(STAGO社製，Asnieres, France)，遊離型プロテインSはプロテインSテスト(テイジン製，東京)で測定した。プロテインS総抗原量は，2%自家製抗ヒトプロテインS家兎血清加1% agarose gelを用いた2次元電気泳動法で測定した。プロテインS活性および遊離型プロテインS値を除いた検査成績は，正常範囲内であった(表2)。

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		TP	6.1 g/dl
Protein	(-)	A/G	1.5
Sugar	(-)	TC	162 mg/dl
Occult blood	(-)	TG	43 mg/dl
		BUN	14 mg/dl
Hematological test		UA	3.9 mg/dl
RBC	433 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Cr	0.4 mg/dl
Ht	38.8	Na	139 mEq/l
Hb	13.0 g/dl	K	3.7 mEq/l
WBC	8,400 / $\mu$ l	Cl	103 mEq/l
Plt	215 $\times 10^3$ / $\mu$ l	Ca	8.6 mg/dl
Blood chemical test		Serological test	
ALP	166 IU/l	CRP	0.3 mg/dl
GOT	14 IU/l	ANA	$\times 40$ (speckled)
GPT	11 IU/l	IgA	214 mg/dl
LDH	365 IU/l	IgG	1,042 mg/dl
$\alpha$ -HBD	159 IU/l	IgM	204 mg/dl
CK	104 IU/l	C3	80 mg/dl
ChE	367 IU/l	C4	28 mg/dl
$\gamma$ -GTP	22 IU/l	CH50	39 U/ml

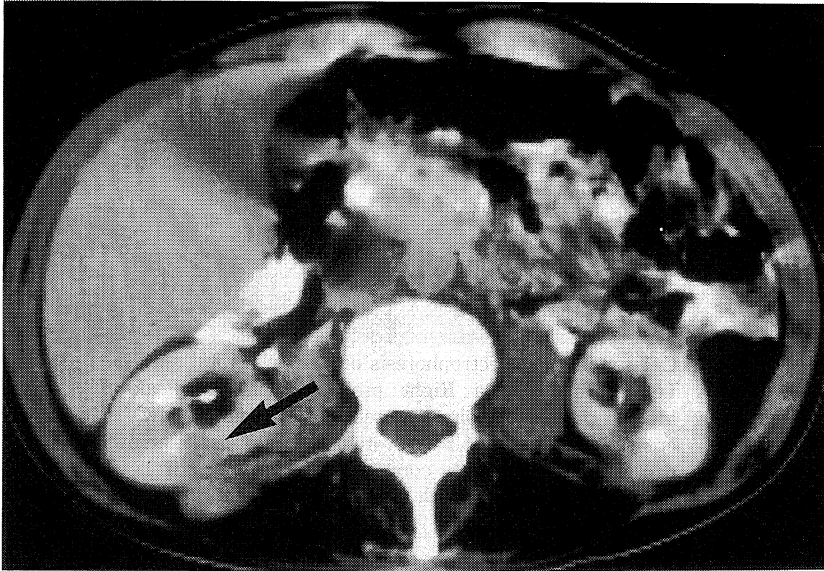


Fig. 1. Enhanced renal CT scan.

Low density area is shown in the posterior region of right kidney (arrow). This finding is consistent with right renal infarction.

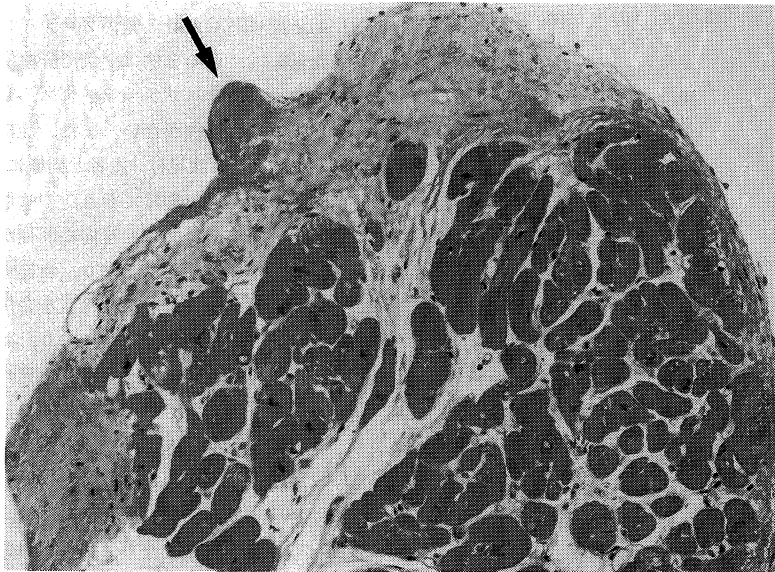


Fig. 2. Light microscopic findings of the endomyocardial biopsy.

Cardiac myocytes show diffuse hypertrophy. There is mild myocardial fibrosis in a part of myocardium. Organized thrombosis that is superimpose on the thickened endocardium is suspected (arrow).

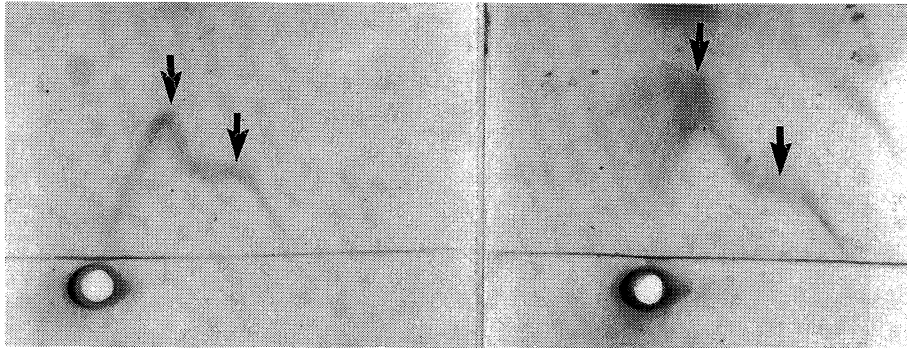


Fig. 3. Crossed immunoelectrophoresis of protein S total antigen. Left : normal plasma ; Right : propositus's plasma. Peak of C4 binding protein combined protein S (left peak, arrow) is increased, and peak of free protein S (right peak, arrow) is decreased in propositus compared to normal control. This patterns is consistent with lack of free protein S.

Table 2. Hemostatic studies in the propositus

	platelet	$215 \times 10^3 / \mu\text{l}$	(normal range, $15-35 \times 10^3$ )
bleeding time	2	min	(<5)
PT	10.5	sec	(<13)
APTT	54.1	sec	(45-55)
FDP	0.5	$\mu\text{g/ml}$	(<10)
fibrinogen	247	mg/dl	(200-400)
II	106	%	(50-150)
V	115	%	(50-150)
VII	100	%	(50-150)
VIII	100	%	(50-150)
IX	150	%	(50-150)
X	100	%	(50-150)
XI	88	%	(50-150)
XII	140	%	(50-150)
XIII	60	%	(50-150)
$\alpha_2\text{PI}$	122	%	(80-120)
plasminogen	113	%	(80-120)
AT III	83	%	(80-120)
Protein C	89	%	(60-140)
<b>Protein S</b>			
activity	46	%	(60-140)
antigen (total)	100	%	(60-120)
(free)	6.3	$\mu\text{g/ml}$	(8.7-13.6)

プロテインSの2次元電気泳動所見：患者血漿(図3の右)は、正常対照(図3の左)に比してC4 binding protein 複合体型プロテインS(左側ピーク)が増加し、遊離型プロテインS(右側ピーク)量が減少している。

家系調査：被験者8例中、II-6の発端者に加えて次兄(II-4)と姪(III-3)の計3例がプロテインS欠損症と判断された(図4)。この3例は全例で肝機能障害、ネフローゼ症候群、全身性エリテマトーデス、ビタミンK欠損症の合併あるいは既往がない。また、姪には、経口避妊薬の服用歴もない。次兄は、患者と同様にSSSのためにペースメーカ植込術を受けており、やせ形の顔貌も類似しているが、平成7年まで血栓症の既往がなかった。しかし、平成7年に突然死しており、血栓症を発症した疑いがある。姪は、現在までに血栓症を合併していない。患者の父親は、脳梗塞で死亡しており、プロテインS欠損症であった可能性がある。なお、三兄は、平成7年に完全房室ブロックのためにペースメーカ植込術を受けており、同時に先天性非進行性ミオパチーと診断されたが、プロテインS欠損がない。

入院後経過：入院後の経過は順調で、入院時の左完全麻痺は杖歩行が可能となり、失語は日常会話に支障をきたさないまでに回復した。ワーファリン投与中にも関わらず脳梗塞を発症したために実施された凝固・線溶能の検索と家系調査から、本例は先天性プロテインS欠損症と診断された。患者は、退院後の平成7年9月に胃潰瘍を再発して入院を要したが、平成8年の現在に至るまでほぼ順調に経過している。

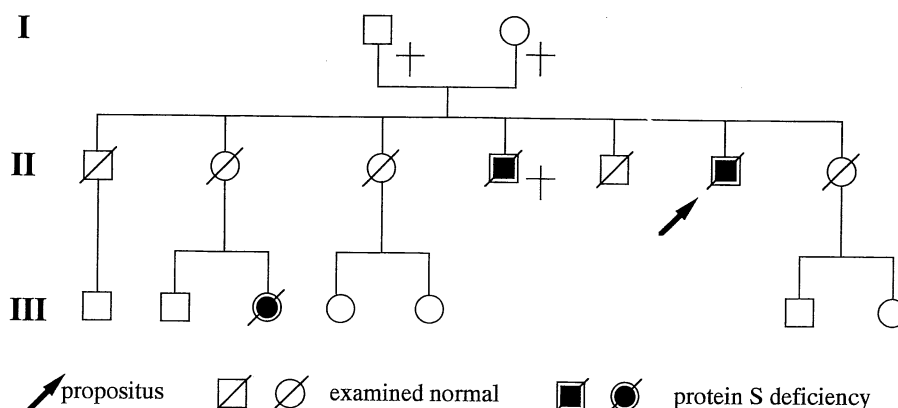


Fig. 4. Pedigree of a family with inherited protein S deficiency. Propositus (II-6), his elder brother (II-4), and his niece (III-3) shows protein S deficiency. Propositus and his elder brother (II-6, II-4) have sick sinus syndrome and implanted permanent pacemaker. The elder brother suddenly died of unknown reason last year. Moreover their father died of cerebral infarction.

### 考 察

先天性プロテインS欠損症は、プロテインSが先天的に量的にまたは質的に低下しているため、血栓傾向を呈する疾患である<sup>2)</sup>。血漿中のプロテインS抗原は、補体系制御因子のC4b結合蛋白質と可逆的な複合体を形成しているC4 binding protein複合体型抗原と、コファクター活性を有する遊離型抗原から成る<sup>1)</sup>。先天性プロテインS欠損症は、遊離型抗原量と複合体型抗原量を合わせた総抗原量と活性で表される濃度から、3つのタイプに分類される。タイプIは、総抗原量が減少していないが、大部分が複合体型抗原量として存在するために遊離型抗原量が減少して、活性が低下する。タイプIIは、総抗原量の減少に伴って複合体型と遊離型抗原量が減少するので、活性も低下している。タイプIIIは、総抗原量、複合体型、および遊離型抗原量は正常範囲にあるが、活性が低下している<sup>1)</sup>。

本例は、SSSの経過中の異なる時期に腎梗塞と脳梗塞の両血栓症を発症しており、凝固・線溶系が検索された。日常臨床検査には明らかな異常が認められず、ビタミンK依存性凝固因子・フィブリノゲン・AT III・プラスミノゲンも正常範囲内であった。そこでビタミンK依存性蛋白異常症が疑われてプロテインCとプロテインSを検索した。プロテインC量は低下していなかったが、プロテインS活性および遊離型プロテインS抗原量が低下する

いは減少しており、本例の検査成績はプロテインS欠損症に一致するものであった。そこで実施したプロテインSの2次元電気泳動所見は、C4b複合体型プロテインS量が増加、遊離型プロテインS量が減少していた。この成績は、プロテインSの総抗原量が正常範囲にあるにも関わらず、遊離型抗原が減少していることに一致する。つまり、本例のプロテインS欠損症は、タイプIに一致する。

家系調査では、本例以外の7例中2例(次兄と姪)にプロテインS欠損症の合併が明らかになったことから、本例は先天性プロテインS欠損症と診断された。また、父親も脳梗塞で死亡しており、先天性プロテインS欠損症であった可能性がある。先天性プロテインS欠損症を呈した患者と次兄(II-4, II-6)は、SSSのためにペースメーカー植え込み術を受けている。さらに、この2人は、顔面と上肢に筋萎縮が認められたため、プロテインS欠損症の筋肉への関与が疑われた。しかし、患者の筋生検所見では、神経原性および筋原性変化は認められず、血栓形成もなかった。したがって、プロテインS欠損症は、筋病変には関与していないと思われる。また、患者は、三兄が罹患している先天性非進行性ミオパチーも合併していないことになる。なお、次兄は、平成7年まで血栓症の既往はなかったが、平成7年7月に突然死しており、血栓症の発症が示唆される。

先天性プロテインS欠損症の報告例は、著者らの調べ

Table 3. Summary from the previous report as to the incidence of the thrombosis in patients with inherited protein S deficiency

Focus of venous thrombosis		Focus of arterial thrombosis	
deep and/or superficial vein thrombosis	53	cerebral infarction	16
pulmonary embolism	17	artery occlusion in lower limbs	4
mesenteric vein thrombosis	3	myocardial infarction	3
portal vein thrombosis	2	proximal visceral infarction	1
sagittal sinus thrombosis	2	central retinal artery occlusion	1
renal vein thrombosis	2		
axillar vein thrombosis	1		

得た範囲では、家系調査で明らかにされたものが67家系205例を数えており、うち128例が血栓症を合併している<sup>2-26)</sup>。ここでは、この128例のうち患者の詳細が明確にされている62例<sup>2-21)</sup>と、家系調査が示されていない1例報告の12例<sup>27-31)</sup>を合せた74例についてまとめた。性別はやや男性に多く(男性41例、女性33例)、初発年齢は大半が10歳から30歳である。血栓症は、静脈系に多い(51/74例)が、動脈系(16/74例)も少なくなく、動・静脈系合併(7/74例)も認められた。部位別では、下肢静脈血栓や肺梗塞が一般的であり<sup>2-16,27-29)</sup>、脳梗塞も多い<sup>8,9,14,17-19,30)</sup>。一方、心<sup>5,9)</sup>および腎<sup>27,29)</sup>は少ない(表3)。なお、74例中22例は、発症部位が2カ所以上に及んでいた。

以下に、脳梗塞、腎臓、および心臓疾患と先天性プロテインS欠損症との関連について述べる。

先天性プロテインS欠損症と脳梗塞：先天性プロテインS欠損症での脳梗塞合併報告数は、動脈血栓症の中で最多であった。脳梗塞患者での先天性と後天性を合わせたプロテインS欠損症の頻度は報告によって異なるが、2.5~13.8%<sup>21,26,30)</sup>とされる。つまり、脳梗塞の原因の一つにプロテインS欠損症のあることを念頭に置く必要がある。

先天性プロテインS欠損症と腎疾患：腎梗塞は、著者らの調べ得た範囲では報告例がなかった。腎静脈血栓症も、2例が報告されているにすぎない<sup>27,29)</sup>。この理由については不明といわざるを得ないが、自覚症状の乏しい症例も少なくないことから十分に検討されていない可能性がある。

先天性プロテインS欠損症と心疾患：先天性プロテインS欠損症に関連した心疾患については、心筋梗塞が3例<sup>5,9)</sup>報告されているにすぎず、伝導障害の報告はない。心筋梗塞に罹患した3例中1例は冠動脈造影所見に異常がなく、残る2例については冠動脈病変の記載がない。今回経験した先天性プロテインS欠損症の患者と次兄

(II-4, II-6)は、SSSに罹患している。なお、三兄は完全房室ブロックを合併しているが、プロテインS欠損はなかった。

この三兄は先天性非進行性ミオパチー患者であり、先天性非進行性ミオパチーが完全房室ブロックの発症に関与している可能性がある。そこで、今回報告した本症例も先天性非進行性ミオパチーに関与している可能性があるが、筋生検所見からミオパチーは否定された。つまり、SSSと完全房室ブロックはプロテインS欠損症と関連がないといえよう。加えて、患者の心筋生検所見は、心筋の線維化だけでなく、心内膜の一部に血栓形成をうかがわせるものであった。そこで、従来の報告と今回経験した症例を合わせて考えると、プロテインS欠損症に合併する心病変は、微少冠循環障害が起因している可能性がある。今後は、かかる症例が蓄積され、この点が解明されることに期待したい。

## ま と め

SSSの経過中に腎梗塞と脳梗塞を発症した先天性プロテインS欠損症の興味深い患者を経験したので報告した。

本稿の要旨は、第22回日本腎臓学会西部部会(平成4年5月、久留米)において発表した。

## 文 献

- 1) 鈴木宏治：プロテインS—最近の進歩。血液・腫瘍科 28：239, 1994.
- 2) 石川正明, 鈴木宗三, 阿久津保之, 豊田隆謙, 酒井秀章, 森和夫：先天性プロテイン欠乏症の一家系。東北止血・血栓研究会誌 8：17, 1994.
- 3) Comp, P. C., Nixon, R. R., Cooper, M. R. and Esmon, C. T. : Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. J. Clin. Invest. 74 : 2082, 1984.

- 4) **Comp, P. C. and Esmon, C. T.** : Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N. Engl. J. Med.* **311** : 1525, 1984.
- 5) **Schwarz, H. P., Fischer, M., Hopmeier, P., Batard, M. A. and Griffin, J. H.** : Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* **64** : 1297, 1984.
- 6) **Broekmans, A. W., Bertina, R. M., Reinalda-Poot, J., Engesser, L., Muller, H. P., Leeuw, J. A., Michiels, J. J., Brommer, J. P. and Briet, E.** : Hereditary protein S deficiency and venous thrombo-embolism. -A study in three Dutch families-Tromb Haemostas **53** : 273, 1985.
- 7) **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, 1986.
- 8) **Girolami, A., Simioni, P., Lazzaro, A. R. and Cordiano, I.** : Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S) : A family study. *Tromb Haemostas* **61** : 144, 1989.
- 9) **Sie, P., Boneu, B., Bierme, R., Wiesel, M. L., Grunebaum, L. and Cazenave, J. P.** : Arterial thrombosis and protein S deficiency. *Thromb Haemostas* **62** : 1040, 1989.
- 10) 応儀成二, 田中孝一, 岡田 稔, 田部俊比古, 伊藤勝朗, 原 宏, 森 透, 飯島憲二, 中村克巳 : 先天性プロテインS血栓症の診断と治療. *脈管学* **29** : 177, 1989.
- 11) **Allart, C. F., Aronson, D. C., Ruys, Th., Rosendaal, F. R., van Bockel, J. H., Bertina, R. M. and Briet, E.** : Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haemostas* **64** : 206, 1990.
- 12) **Cros, D., Comp, P. C., Beltran, G. and Gum, G.** : Superior sagittal sinus thrombosis in a patient with protein S deficiency. *Stroke* **21** : 633, 1990.
- 13) **Liedtke, W.** : Inadequate antidiuretic hormone secretion after sagittal sinus thrombosis caused by protein S deficiency. *Stroke* **22** : 819, 1991.
- 14) **Girolami, A., Smioni, P., Lazzaro, A. R., Pontara, E. and Ruzza, G.** : Heterozygous protein-S deficiency : a study of a large kindred. *Acta. Haematol.* **84** : 162, 1990.
- 15) **Lauer, C. G., Reid, T. J., Wideman, C. S., Evatt, B. L. and Alving, B. M.** : Free protein S deficiency in a family with venous thrombosis. *J. Vascul. Surg.* **12** : 541, 1990.
- 16) **Schwarz, H. P., Heeb, M. J., Lottenberg, R., Roberts, H. and Griffin, J. H.** : Familial protein S deficiency with a variant protein S molecule in plasma and platelets. *Blood* **74** : 213, 1989.
- 17) **Israels, S. J. and Seshia, S. S.** : Childhood stroke associated with protein C or S deficiency. *J. Pediatr.* **111** : 562, 1987.
- 18) **Davous, P., Horellow, M., Conard, J. and Samama, M.** : Cerebral infarction and familial protein S deficiency. *Stroke* **21** : 1760, 1990.
- 19) **Simioni, P., Battistella, P. A., Drigo, P., Carollo, C. and Girolami, A.** : Childhood stroke associated with familial protein S deficiency. *Brain Devel.* **16** : 241, 1994.
- 20) **Clark, D. A., Williams, W. L. and Marlar, R. A.** : Mesenteric vein thrombosis associated with a familial deficiency of free protein S. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **115** : 617, 1991.
- 21) **Deschiens, M., Conard, J., Horellow, M. H., Ameri, A., Preter, M., Chedru, F., Samama, M. M. and Bousser, M.** : Coagulation studies, factor V leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke* **27** : 1724, 1996.
- 22) **Bertina, R. M.** : Hereditary protein S deficiency. *Haemostas* **15** : 241, 1985.
- 23) **Fan, S. Z., Yeh, M. and Tsay, W.** : Caesarean section in a patient with protein S deficiency. *Anaesthes* **50** : 251, 1995.
- 24) **Mustaga, S., Pabinger, I. and Mannhalter, C.** : Protein S deficiency type I : Identification of point mutations in 9 of 10 families. *Blood* **86** : 3444, 1995.
- 25) **Koller, H., Stoll, G., Sitzer, M., Burk, M., Schotker, B. and Freund, H. J.** : Deficiency of both protein C and protein S in a family with

- ischemic strokes in young adults. *Neurol.* **44** : 1, 238, 1994.
- 26) **Barinagarrementeria, F., Cantu-Brito, C., Pena, A. D. L. and Izaguirre, R.** : Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. -a prospective study- *Stroke* **25** : 287, 1994.
- 27) **Golub, B. M., Sibony, P. A. and Coller, B. S.** : Protein S deficiency associated with central retinal artery occlusion. *Arch. Ophthalmol.* **108** : 918, 1990.
- 28) **Zigrossi, P., Campanini, M., Bordin, G., Arceci, F., Gamba, G., Gnemmi, P. M. and Monteverde, A.** : Portal and mesenteric thrombosis in protein S (pS) deficiency. *AJG* **91** : 163, 1996.
- 29) **Albitar, S., Genin, R., Serveaux, M. O., Jacquesson, M. and Jean-Louis, P.** : Renal vein thrombosis and constitutional protein S deficiency. *Revue Medecine Interne.* **17** : 746, 1996.
- 30) **Kobayashi, I., Kuruhara, A., Hamaoka, S., Ozawa, H., Yazaki, A., Tamura, K., Amemiya, N., Endo, T., Mizoe A. and Kume, S.** : The frequency of heterozygous protein C deficiency and heterozygous protein S deficiency in both normal and cerebral thrombotic conditions. *Acta. Medica. Bio.* **40** : 137, 1992.
- 31) **Crombleholme, T. M., Harris, B. H. and Rosenfield, C. G.** : Intestinal necrosis from congenital hypercoagulopathy. *J. Pediat. Surg.* **29** : 235, 1994.