

プロテインS欠乏により 下肢深部静脈血栓を発症した一家系

Deep Vein Thrombosis Due to Hereditary Protein S Deficiency: a Case Report

糸原 久美子¹ 中島 伯^{1*} 田中 宏治¹ 田崎 龍之介¹ 北野 勝也¹ 皆越 眞一² 川浪 憲一³
Kumiko ITOHARA, MD¹, Osamu NAKAJIMA, MD, PhD^{1*}, Koji TANAKA, MD, PhD¹, Ryunosuke TAZAKI, MD¹,
Katsuya KITANO, MD¹, Shinichi MINAGOE, MD, PhD, FJCC², Kenichi KAWANAMI, MD³

¹市立枚方市民病院循環器科, ²国立病院機構鹿児島医療センター循環器科, ³川内市医師会立市民病院循環器内科

要約

症例は22歳の男性で、右下腿疼痛による歩行困難で受診した。下肢緊満は軽度であったが、D-ダイマー (10.9 $\mu\text{g/ml}$) と FDP (16.7 $\mu\text{g/ml}$) の上昇があり、下肢静脈エコーで右浅大腿静脈から下腿に至る血栓性閉塞を認めた。造影CTも併せて深部静脈血栓症 (以下DVT) と診断し、下大静脈フィルターを留置後、血栓溶解療法と抗凝固療法を行い軽快した。母がプロテインS (以下PS) 欠乏による左下肢DVTで当科で加療中であり、本例もPS欠乏 (遊離PS抗原量25.9%) が確認された。血縁者を調査していたところ、今度はPS欠乏を有する祖母がDVTを発症した。先天性PS欠乏は常染色体優性遺伝によることが知られており、DVT患者でPS欠乏を認めた場合には、前もって血縁者も調査し生活指導や予防的抗凝固療法を検討すべきと痛感した。

<Keywords> 血栓症 (下肢深部静脈血栓, プロテインS欠乏) 予防

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 63 – 68

はじめに

プロテインS (以下PS) 欠乏は遺伝子異常に基づく先天的血栓性素因であり、深部静脈血栓症 (以下DVT) を発症することがある¹⁾。今回、PS欠乏の他に基礎疾患なくDVTを発症した男性を加療し、血縁者の調査とともにDVT予防の重要性を痛感したので報告する。

症例

症例 22歳, 男性。

主訴: 右下腿疼痛。

家族歴: 実母が左大腿DVTで加療中 (2003年43歳時より)。PS欠乏が判明している。

既往歴: 下肢外傷歴や手術歴ほか特記すべきものなし。

現病歴: 2008年6月中旬より右下腿疼痛があったが放置していたところ、徐々に増悪し安静時にも疼痛を自覚するよ

うになり、歩行も困難となったため6月下旬当院受診。

身体所見: 身長175 cm, 体重74 kg。脈拍75/分・整、血圧120/80 mmHg, 呼吸15回/分, SpO₂ 97%。胸腹部に異常を認めず、右下腿緊満と把握痛あり。両足背動脈触知良好。

検査所見: 血液検査 (表) では、D-ダイマー 10.9 $\mu\text{g/ml}$, FDP 16.7 $\mu\text{g/ml}$ と線溶マーカー上昇のほかにも有意な所見はなかった。後日判明した初診時治療開始前のPS (遊離PS抗原量) は25.9%と低下していたが、プロテインCとアンチトロンビンⅢは正常で抗リン脂質抗体は陰性であった。胸部レントゲンで心拡大や肺うっ血を認めず、心電図も正常範囲であった。

下肢静脈エコー: 右浅大腿静脈の総大腿静脈分岐部より約10 cm 遠位部から膝下静脈を経て、内踝レベルの後脛骨静脈まで血栓性閉塞を認めた。

下肢造影CT (図1): 大腿静脈の近位部から下腿に至る深部静脈の閉塞が認められた。

経過: DVTの家族歴、下腿の緊満と把握痛からDVTを疑い、線溶マーカーの上昇と上記画像診断に基づき受診

*市立枚方市民病院循環器科

573-1013 枚方市禁野本町 2-14-1

E-mail: haku-n@hera.eonet.ne.jp

2009年8月31日受付, 2009年10月14日改訂, 2009年10月27日受理

表 入院時血液検査データ.

白血球	9,470/ μ l	AST	15 IU/ ℓ
赤血球	505万/ μ l	LDH	204 IU/ ℓ
ヘモグロビン	15.8 g/dl	CK	145 IU/ ℓ
フィブリノーゲン	421.5 mg/dl	尿酸	7.7 mg/dl
アンチトロンビンⅢ	113.7 %	クレアチニン	0.84 mg/dl
D-ダイマー	10.9 μ g/ml	総ビリルビン	0.71 mg/dl
FDP	16.7 μ g/ml	総コレステロール	171 mg/dl
プラスミノーゲン	60 %	中性脂肪	85 mg/dl
プロテイン C 活性	98 %	アルブミン	4.8 g/dl
遊離プロテイン S 抗原量	25.9 %	ナトリウム	140 mEq/ ℓ
ループスアンチコアグレント	1.3	カリウム	4.3 mEq/ ℓ
抗カルジオリピン抗体 IgG	1 U/ml	糖	100 mg/dl
抗カルジオリピン β 2		ヘモグロビン A1c	4.8%
グリコプロテインI 複合体抗体	< 1.3	CRP	3.3 mg/dl

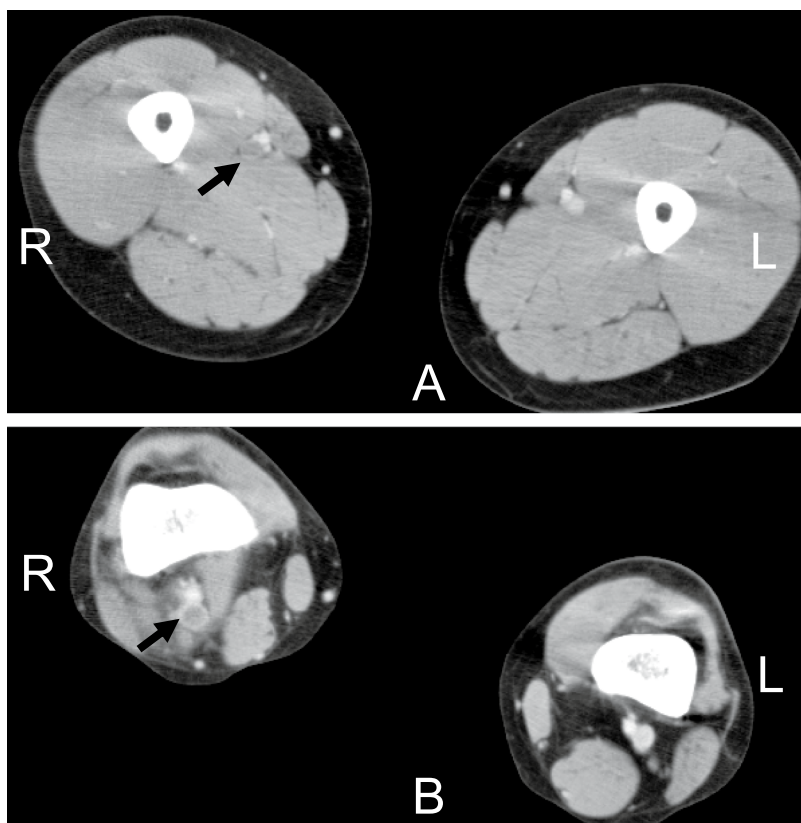


図1 本例の下肢造影 CT.

右大腿静脈 (A) と膝窩静脈 (B) に DVT (矢印) を認めた. 右は疼痛を伴った腫脹のため膝の伸展ができなかった.

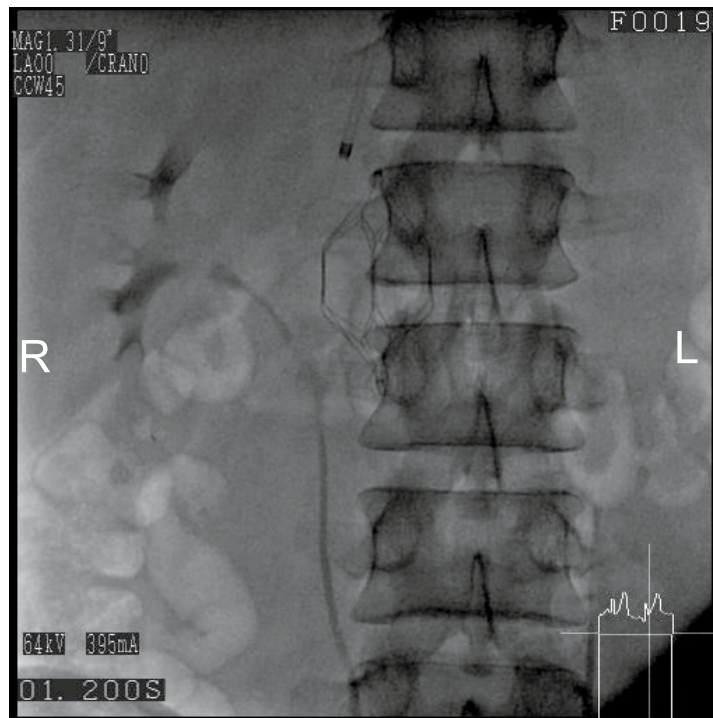


図2 下大静脈フィルター (OptEase[®]).
治療に先だって内頸静脈から OptEase[®] を留置した.

後直ちに DVT と確定診断した。肺血栓予防のため、血栓溶解療法を施行することを前提に回収型の下大静脈フィルター (OptEase[®]) を留置した (図2)。その後、持続ヘパリン投与下で、組織プラスミノゲンアクティベーター (monteplase) とウロキナーゼを投与する一方、経口抗凝固薬を開始した (図3)。FDP と D-ダイマーは、下腿緊満の改善とともに減少し2週間でほぼ正常化したが、この時点では下肢エコーで DVT が残存し、造影 CT でフィルター内に捕捉された血栓陰影が認められたため下大静脈フィルターは最終的には回収しなかった。

考 察

本例は、22歳で顕著な誘引なく発症した PS 欠乏を基礎とした下肢 DVT であったが、骨格筋の発育も良好であり、初診時の下肢緊満感は典型的な DVT との印象はなかった。しかし、母親が PS 欠乏による DVT で当院での入院加療の後、継続通院中であったことから、家族発症を疑い画像診断で初診後速やかに確定診断した^{1,2)} (図4)。DVT は致命的な肺血栓を惹起することがあるため可及的速やかに診断する

必要があり、DVT が疑わしい例は当院では必ず直ちに下肢エコーを行い、DVT が認められた場合には造影 CT で血栓の広がりを確認するようにルール付けている。

OptEase[®] は、回収型下大静脈フィルターであり、肺血栓予防とともに DVT に対する血栓溶解療法を行い積極的に歩行させるために用いた。DVT に対する血栓溶解療法を施行する際の一時留置型下大静脈フィルターの予防使用はガイドラインでは Class IIb であるが、歩行による肺血栓誘発のリスクを予め説明し、インフォームド Consent のもとで予防的使用を行った^{3,4)}。

PS 欠乏のように血栓性素因が一過性でない本例の場合には、当初より永久型フィルターを留置すべきであったかもしれない。また若年であることを考慮すると一時留置型下大静脈フィルターをまず用いるべきであったかもしれない。しかし、本例が22歳と比較的若年であったことから、治療によって血栓が消失すれば回収することを前提に、2週間以内であれば回収可能とされている OptEase[®] を用いた³⁾。結果的には、本例では2週間後も DVT が残存し、一部は遊離してフィルターに捕捉されたものと思われ、そのまま永久留置

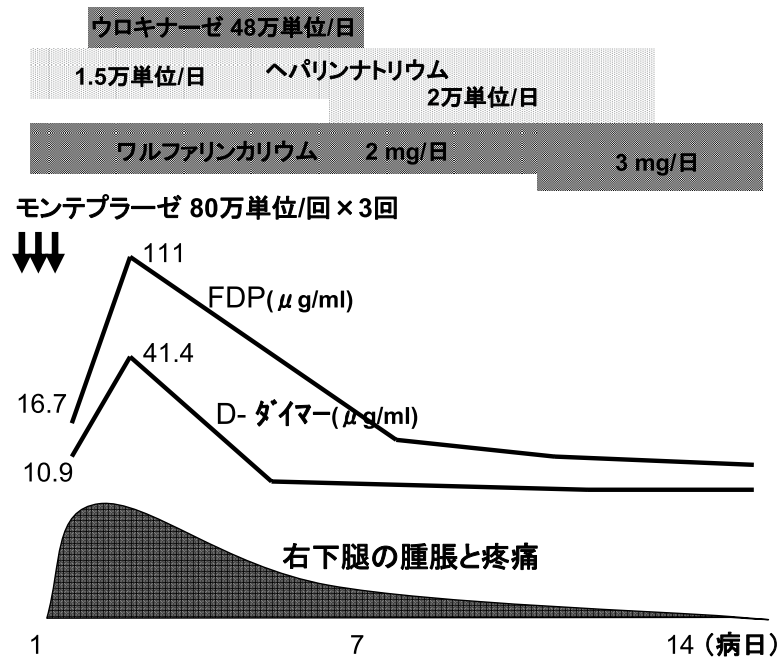


図3 入院後臨床経過.

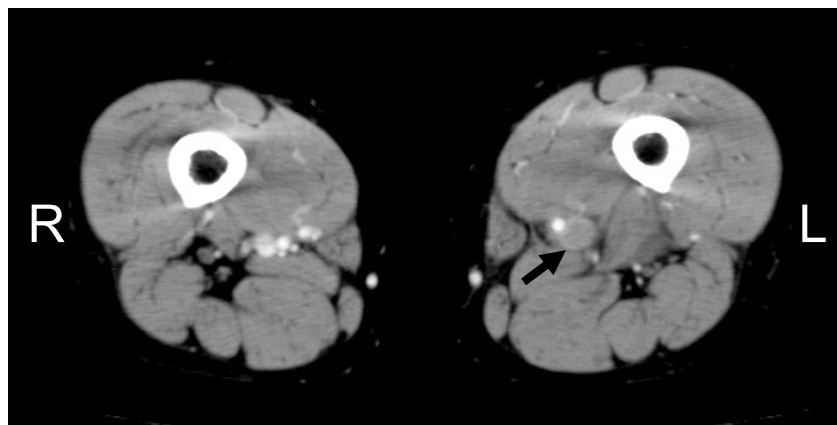


図4 本例の母の下肢造影 CT.
左大腿静脈に DVT (矢印) を認めた.

することになった. 一般にフィルターに関しては, 慢性期のフィルター血栓症や静脈損傷, フィルター破損など問題点も指摘されており, 今後も注意が必要であろう^{4,5,6)}.

患者母の入院加療時に, 子らのPS測定も勧めたが強要はしなかったため, 本例(長男)がDVTを発症するまで本例のPS欠乏を確認できていなかった. 幸い肺血栓に代表される致命的な合併症を起こさずに診断加療し得たが, 予め

PS欠乏が判明しておれば, 最低限生活指導を行い予防的投薬も検討し, DVTそのものを予防できたのではないかと悔やまれた. この反省から, 今回は可能な限り本例血縁者のPS測定を行った⁷⁾(図5).

本例のPS欠乏の判断には, 遊離PS抗原量を用いた⁸⁾. PS欠乏は, 3つのサブタイプに分類され, type Iは総PS抗原量と遊離PS抗原量がともに低下, type IIは活性のみ低下

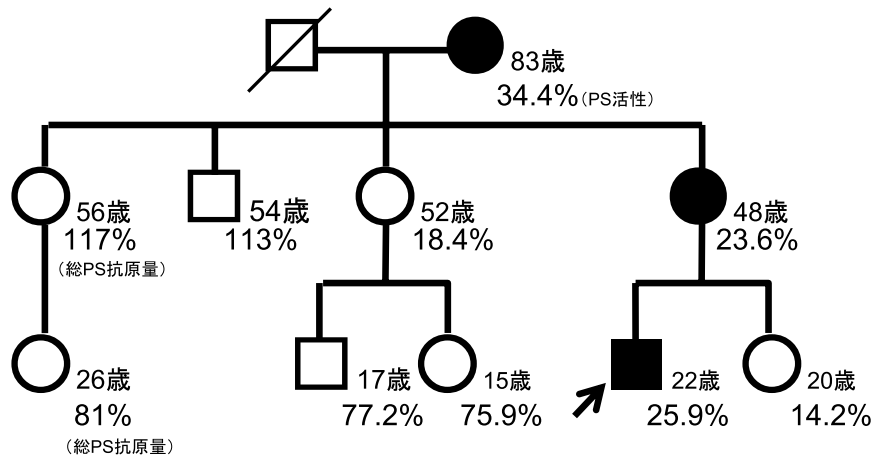


図5 家系調査.
 矢印は本例を示す. ●■は DVT 発症者. % の数字は, 祖母は PS 活性, 最年長の伯母とその娘は 総 PS 抗原量, 前記以外は遊離 PS 抗原量を示す. 本例の祖父は DVT 既往なく, 物故者.

し抗原量は正常, type IIIは総 PS 抗原量正常で遊離 PS 抗原量が低下する. 通常の報告例は type I と type III だが, type IIIは DVT のリスクではないと言われており, 本例も type I の可能性が高い^{9,10}.

調査したのは, 患者の母, 妹, 祖母, 伯母 2 人と伯父 1 人, いとこ 3 人の 9 人であった. 本例を含む 10 人中 5 人で PS 欠乏が認められ, 現時点では, 本例, 母, 祖母の 3 人が DVT を発症している.

母 (遊離 PS 抗原量 23.6%) は 43 歳時に左大腿静脈～外腸骨静脈レベルの DVT を起こして当院に入院した. PS 欠乏に立位での長時間勤務が契機となって DVT を発症したものとされた. 下大静脈フィルターを留置せずに加療したが肺血栓を併発せず軽快し, 現在, 線溶マーカーは正常化し, CT で DVT はほぼ消失が確認されている. DVT 発症 6 年後の現在も再発予防のため抗凝固療法は継続している.

祖母 (PS 活性 34.4%) は, DVT の既往もなく 4 子の出産歴のある 83 歳の高齢者であったため, 注意喚起を行わなかったが, 本例の DVT 発症 9 か月後に右下肢 DVT を発症した.

妹は遊離 PS 抗原量が 14.2% と低値で, DVT を発症すれば入院加療が必要で QOL に影響が出ること, 将来の妊娠出産時に DVT のハイリスクであることなどを妹本人と家族に説明した上で抗凝固薬の予防的服用を提案したが, 現時点では服用は希望しなかった. そのため, 弾性ストッキングを勧め, 長時間立位や正座を避け, 日常水分摂取を心がけ,

着座時に足指運動を欠かさないなど生活上の注意を行っている¹¹.

伯母の 1 人は遊離 PS 抗原量が 18.4% であり, 出産歴もあるが 52 歳現在まで DVT は起こしていない. 上記の妹同様, 抗凝固薬の予防的内服は希望せず, 弾性ストッキングを着用している.

本例のような若年であっても血栓性素因がある場合には DVT 発症のハイリスクである一方, 本例の祖母のように無事 4 子を出産し, 80 歳を越えて初めて DVT を発症する場合もある. 前述したように母は 43 歳時に DVT を発症しており, PS 欠乏の同一血縁者であっても DVT の発症年齢はさまざまであることに注意が必要であろう¹². また, 通常は手術, 外傷, 経口避妊薬, 妊娠などの誘因がある場合に DVT 形成の危険性が高まるが, 本例と母, 祖母には, 日常生活における立位や座位の他に明らかな誘因は見出せなかったことも, 今後の再発や血縁者の新規発症を診断する場合に忘れてはならない^{13,14}.

PS 欠乏による DVT 患者を診断した場合には, 是非とも血縁者の PS も測定し, 欠乏が認められた者には最低限生活指導を行い, 予防的抗凝固療法のインフォームドコンセントを行うべきと痛感した.

(本例は第 106 回日本循環器学会近畿地方会において報告した.)

文 献

- 1) 中山享之, 小嶋哲人. プロテイン S 欠乏症. 血栓止血誌 2001; 12: 235-239.
- 2) 林富貴雄. 下肢静脈超音波, 下肢静脈造影からの診断. Heart View 2006; 10: 757-763.
- 3) Kobayashi R, Yamashita A, Gohra H, Furukawa S, Oda T, Hamano K. Pulmonary and deep vein thrombosis in a young patient with protein S deficiency: report of a case. Surg Today 2007; 37: 660-663.
- 4) Lagosky S, Witten CM. A case of cerebral infarction in association with free protein S deficiency and oral contraceptive use. Arch Phys Med Rehabil 1993; 74: 98-100.
- 5) Ashley DW, Mix JW, Christie B, Burton CG, Lochner FK, McCommon GW, Matoy GC, Solis MM, Donner RS, Dalton ML, Tyson CS, Newman WH. Removal of the OptEase retrievable vena cava filter is not feasible after extended time periods because of filter protrusion through the vena cava. J Trauma 2005; 59: 847-852.
- 6) 渡辺慎太郎. 下大静脈フィルター. Heart View 2006; 10: 805-812.
- 7) Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, van der Meer J. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. Blood 2009; 113: 5314-5322.
- 8) Borgel D, Reny JL, Fischelis D, Gandrille S, Ewverich J, Fiessinger JN, Aiach M. Cleaved protein S(PS), and activated protein C cofactor activity as risk factors for venous thromboembolism. Clin Chem 2003; 49: 575-580.
- 9) Brouwer JL, Veeger NJ, van der Schaaf W, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. Difference in absolute risk of venous and arterial thrombosis between familial protein S deficiency type I and type III. Results from a family cohort study to assess the clinical impact of a laboratory test-based classification. Br J Haematol 2005; 128: 703-710.
- 10) Libourel EJ, Bank I, Veeger NJ, Hamulyak K, Middeldorp S, Prins MH, Buller HR, van der Meer J. Protein S type III deficiency is no risk factor for venous and arterial thromboembolism in 168 thrombophilic families: a retrospective study. Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16: 135-140.
- 11) 2002-2003 年度合同研究班報告. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. Circ J 2004; 68: 1079-1152.
- 12) Harada T, Morita H, Imai Y, Hayashi D, Takeda N, Maemura K, Yazaki Y, Nagai R. Deficiency of protein S-mediated familial venous thrombophilia - a case report. Angiology 2003; 54: 377-381.
- 13) Brouwer JL, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. Ann Intern Med 2006; 145: 807-815.
- 14) Langlois NJ, Wells PS. Risk of thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. Thromb Haemost 2003; 90: 17-26.