

家族内に多彩な静脈血栓症を発症した アンチトロンビン欠損症の1家系

Thromboses in Various Venous Systems in a Family with Hereditary Antithrombin Deficiency

竹永 誠^{1,*} 平野 秀治¹ 増山 浩幸² 矢野 理子¹ 長友 美達¹ 渡邊 裕貴¹

Makoto TAKENAGA, MD, PhD^{1,*}, Shuji HIRANO, MD, PhD¹, Hiroyuki MASUYAMA, MD, PhD²,
Michiko YANO, MD¹, Yoshitatsu NAGATOMO, MD, PhD¹, Yuki WATANABE, MD¹

¹ 藤元中央病院循環器内科, ² 県立宮崎病院循環器内科

要約

発端者は腸間膜静脈血栓症の既往を有する38歳男性で、下肢深部静脈血栓症で入院した。血液凝血的検査と遺伝子検査の結果、先天性アンチトロンビン欠損症タイプIと診断した。さらに家系内調査の結果で第1～3子の全てにアンチトロンビン欠損症を認めた。その後、第1子は17歳時に脳矢状静脈洞血栓症を、第2子は14歳時に肺動脈血栓塞栓症と下大静脈～下肢深部静脈血栓症を発症したため、第3子も含めて永続的な経口抗凝固療法を続行している。血栓性疾患の場合、基礎疾患が判明している場合は発症時の対処が速やかに行えることから先天性異常も含めた原因検索を行うことが重要であり、先天性が疑われる場合は家族内調査も積極的に行うべきであるが、無症候性のアンチトロンビン欠損症例に対しても予防的治療を開始すべきか否かは検討が必要な重要問題である。

<Keywords> 静脈血栓症
遺伝性アンチトロンビン欠損症
抗凝固療法

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 14 – 18

はじめに

深部静脈血栓症を発症した患者において血栓性素因を有し、それが遺伝性であった場合は、患者本人の治療のみならず家族に対する注意も必要である。本報告では血栓症を発症した父親をきっかけにアンチトロンビン(AT)欠損症と診断できた家系¹⁾に関して、他の家族の経過を含めて報告する。

症例

症例1 38歳男性(発端者, 父親)。

主訴: 左下肢痛

既往歴: 28歳時に急性腹症で入院歴があり、術後診断は小腸壊死で、組織病理診断は空腸壊死と腸間膜静脈血栓であった。術後の右鼠径部穿刺による血管造影検査後に右下肢静脈血栓性静脈炎も発症したため、以後は右下肢に圧

迫ストッキングを使用していた。

現病歴・検査結果および経過: 1999年9月上旬(38歳時)に左膝部を中心にした腫脹と疼痛が出現し当院を受診し、静脈血栓症の疑いで入院した。理学所見では腹部に手術創あり、左膝窩～下腿に圧痛と索状の硬結を触知した。一般血液検査では軽度の血小板減少(11.9万)とFDPの上昇(20 μg/dl以上)を認め、下肢静脈超音波検査や下肢静脈造影で左膝窩～大腿下部静脈に血栓を認めたため深部静脈血栓症と診断した(図1)。肺血流シンチで肺血栓塞栓の所見は認めず、一時的な大静脈フィルターの挿入下でヘパリンによる抗凝固療法およびウロキナーゼによる血栓溶解療法を開始したが、ヘパリン投与量に比べてAPTTの延長不良を認めたために血液凝血的検査を施行した結果、AT抗原量12.5 mg/dl(正常値範囲17～30)、AT活性値41%(正常値範囲75～125)と低下していた(図2)。プロテインS、プロテインC、プラスミノゲン、フォンウィルブラント因子、ホモシスチン、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントはいずれも正常域であった。血栓溶解療法を併用しつつ抗凝固療法を経口薬に変更して続行した結果、左下肢血

* 藤元中央病院循環器内科

880-0941 宮崎市北川内町乱橋3584-1

E-mail: takenaga@fujimoto.or.jp

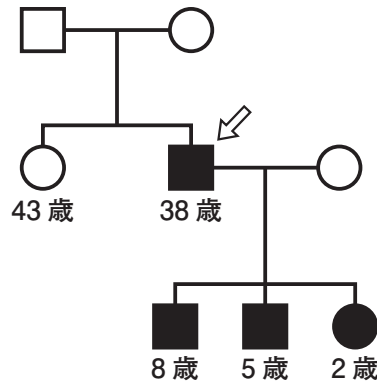
2011年5月6日受付, 2011年5月16日改訂, 2011年5月21日受理



図1 発端者(父親)の左下肢静脈造影。大腿下部～膝窩～下腿上部にかけて血栓像を認める。

栓は縮小し灌流障害なく改善した。当初は消費性のAT活性低下も疑ったが、血栓症安定期に行った再検査を含めて数度の検査でいずれもAT活性・抗原量ともに低下していたためにAT欠損症と診断し、現在も永続的抗凝固療法を行っている。

家系内検査(図2)：発端者夫婦と相談し、家系内検査を実施した。発端者の両親からは同意が得られなかったが、血栓症を思わせる病歴はなかった。他の家族に血液凝血的検査を行った結果、発端者の姉は正常であったが第1子と第2子にAT活性・抗原量の低下を認めた。発端者と2人



| | AT | | | α_2 -MG |
|-----|----------|-------------|-----|----------------|
| | 活性 | 抗原量 | 遺伝子 | |
| 正常値 | 75~125 % | 17~30 mg/dl | | 100~200 mg/dl |
| 発端者 | 49 | 13.7 | 異常 | 152 |
| 第1子 | 43 | 15.8 | 異常 | 384 |
| 第2子 | 43 | 14.5 | 異常 | 361 |
| 第3子 | 57 | 15.8 | | 319 |
| 姉 | 96 | 26.0 | | |

図2 家系調査。

矢印は発端者を示す。■●はアンチトロンビン(AT)欠損例。年齢は初回の家系内検査時の年齢。第3子の検査数値は8歳時のものを示す。 α_2 -macroglobulin(MG)の正常値は成人のもの。

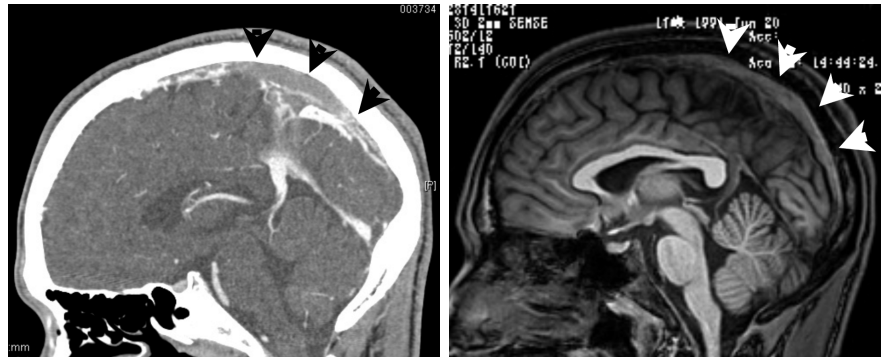


図3 第1子の頭部脳静脈造影CTとT1強調MRI(矢状断)。いずれも矢状静脈洞内に血栓像を認める。

の子について遺伝子検査を行った結果、いずれにも同じAT遺伝子異常(Ser365 to stop)を認めタイプIのAT欠損症が確定した¹⁾。第3子は当時2歳であったため8歳になった時点で凝血的検査を行ったが、やはりAT活性・抗原量の低下を認めた。

症例2 17歳男性(長男, 第1子)。

8歳時に行った凝血的検査でAT抗原量15.8 mg/dl, AT活性値43%, α_2 -マクログロブリン384 mg/dl(正常値範囲100~200, 8歳287~500)であり、遺伝子検査でも父親と同様の遺伝子異常を確認し、AT欠損症の遺伝例と診断した(図2)¹⁾。2009年2月(17歳時)に前日より出現した頭痛と吐き気、嘔吐を主訴に当院受診し、FDP上昇(半定量解析, 20 μ g/ml以上)と造影頭部CT・MRIにて矢状静脈洞内に

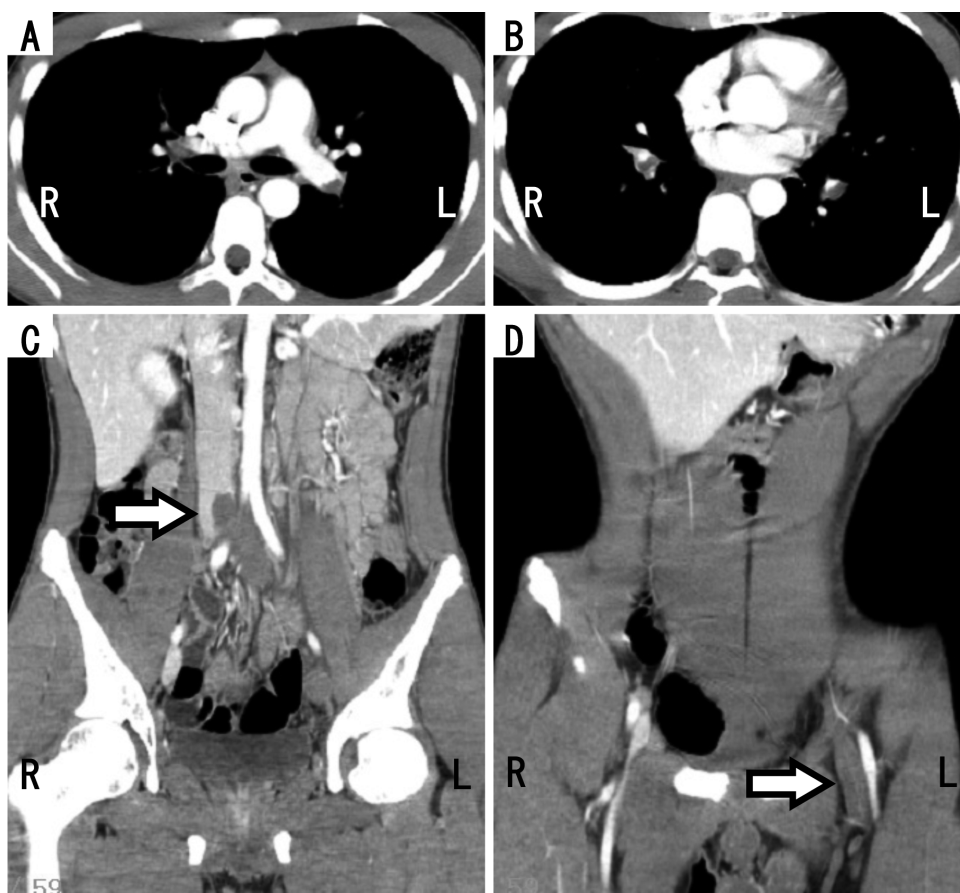


図4 第2子の造影CT。
A, Bは胸部水平断面像, C, Dは腹部前額断面像。胸部(A, B)では両側の肺動脈内血栓を認める。
Cでは左腸骨静脈から下大静脈下端に突出する血栓(矢印)を, Dでは左大腿静脈の血栓性閉塞(矢印)を認める。

血栓像を認めた(図3)ことから脳静脈洞血栓症と診断した。総合病院脳外科に紹介入院し, AT製剤併用下でのヘパリン投与とその後の経口抗凝固療法への移行により静脈洞内血栓は消失した。現在も永続的抗凝固療法を受けている。

症例3 14歳男性(次男, 第2子)。

5歳時に行った検査でAT抗原量14.5 mg/dl, AT活性値43%, α_2 -マクログロブリン361 mg/dl(正常値範囲 成人100~200, 5歳292~506)であり, 父親と同様の遺伝子異常を確認し, AT欠損症の遺伝例と診断した(図2)¹⁾。2008年8月(14歳時)に腰部・腹部痛と下痢出現し, その後も症状改善なく2日後に他院を受診し, 超音波検査, 造影CT検査などにより下大静脈下端~左腸骨静脈血栓症および両側肺動脈血栓塞栓症と診断されて同院に入院した(図4)。回

収型下大静脈フィルター留置後にAT製剤とヘパリンによる抗凝固療法およびウロキナーゼによる血栓溶解療法を開始された。その後, 両側肺動脈血栓塞栓は消失したが下肢静脈血栓は左膝窩静脈まで形成した。治療継続のために当院に転入院し, 前医での回収型下大静脈フィルターをいったん回収した後に新規に再留置したうえで, FDPおよびD-dimerを指標としながら抗凝固療法の強化と血栓溶解療法の継続を行った。この経過により下大静脈内血栓は消失し, 経口抗凝固薬治療に移行した。下大静脈フィルターは回収したが, 最終的に左腸骨静脈と左大腿静脈に血栓は残存し, 左下肢からは側副血行路による灌流を認めた。

症例4 長女(第3子)。

父親と兄弟の検査時は2歳であったため, 8歳時に血液

凝血学的検査を施行した。AT抗原量15.8 mg/dl, AT活性値57%, α_2 -マクログロブリン319 mg/dl (130 ~ 250, 8歳287 ~ 500) でありAT欠損症の遺伝例と診断した(図2)。その後も無症候で経過したが11歳時より予防的抗凝固療法を開始した。経口抗凝固療法開始時のAT抗原量14.1 mg/dl, AT活性値57%であった。

考 察

28歳時の腸間膜静脈血栓症と38歳時の下肢深部静脈血栓症を発症した父親を発端者として先天性AT欠損症と診断し、3人の子供のいずれも遺伝性AT欠損症であることが判明した家系について報告した。3人の子供のうち第1子は17歳で脳静脈洞血栓症、第2子は14歳で下肢～腸骨静脈～下大静脈血栓症と肺血栓塞栓症を発症したために父親とともに永続的抗凝固療法を続けており、第3子は無症候であるが11歳時より予防的抗凝固療法を開始している。本家系例は血液凝血学的検査でATのプロテアーゼ阻害活性値およびAT抗原量ともに正常の約50%程度に低下しており、遺伝子検査でも1塩基置換によるナンセンス突然変異を確認したことからタイプIのAT欠損症である¹⁾。両親は血栓症の病歴なく健在であり、発端者の姉は血液凝血学的検査の結果が正常であることから発端者に突然変異が生じたものと判断した。

先天性AT欠損症は常染色体優性遺伝で、一般人口のなかでは1/2,000 ~ 20,000人^{2,3)}の頻度で存在し、静脈血栓症例の0.5% ~ 7%⁴⁾と報告されている。AT欠損症例の血栓症発生危険度は健常人の約10倍⁵⁾で、AT血栓症タイプI例での静脈血栓症発生の終生リスクは50% ~ 85%³⁾である。AT欠損症例の血栓症発生部位に関する検討^{6,7)}では、深部静脈血栓が80% ~ 92%、肺血栓塞栓が27% ~ 38%、腸間膜静脈血栓が5% ~ 7%、下大静脈血栓が5%、腋窩静脈が5%、動脈血栓が3%と報告されており、その他に網膜静脈や脳静脈の血栓症もあるが頻度は少ないとされている。

本家系において家系内遺伝が確定した時点での問題は、無症候で血栓症の既往がない段階で第1 ~ 3子に対して予防的抗凝固療法を開始すべきか否かであった。AT欠損症での血栓症発症年齢の検討では10 ~ 35歳(平均24歳)で67%が初回血栓症を発症し、15歳以上になると血栓症発生リスクが増加すると報告されており⁸⁾、小児期における血栓症発生は少なく⁹⁾、小児期は成人よりも α_2 -マクログロブリン

値が高いことが発症抑制作用の一部を担っていることが示唆されている(図2)¹⁰⁾。本家系でも第1子および第2子の血栓症発生は17歳時と14歳時であった。AT欠損症例の一次予防に関しては、肥満や喫煙は避けるべきであり、経口避妊薬は禁忌である。AT欠損症の遺伝家族例の検討では、40% ~ 55%が血栓症を発生すると報告されており^{2,11)}。安静、外傷、感染、手術、妊娠などの血栓形成の危険因子に曝される状態の場合には経口抗凝固薬やAT製剤を含めた予防的治療を検討すべきである^{2,3,7,12,13)}。しかし、無症状で血栓症の既往がないAT欠損症遺伝家族例の場合は、血栓発生誘因は判明している場合が多く予防的措置がとれること、多くの誘因のない初回血栓症は致死的になる場合は少ないこと、永続的抗凝固治療に伴う出血のリスクへの危惧などから、血栓形成性状態に遭遇しなければ予防的に抗凝固療法を施行することは推奨しておらず^{2,3,8,11)}、British Committee for Standards in Haematology (BCSH)も長期の抗血栓予防療法を行うことを支持するエビデンスはないとしている¹⁴⁾。さらに予防的抗凝固療法を実施した場合には出血リスクのある運動・スポーツ、とくにcontact sportなどの制限が必要になり、成長期の子供に対する身体・心理的影響も考えた。実際に血栓症発症年齢で第1子は水泳部、第2子はサッカー部に所属していた。前述した報告もふまえて、8歳と5歳で遺伝性AT欠損症と確定した第1子と第2子に対しては、長時間の強制的安静や正座を避ける、脱水を避けること、受傷や他疾患での手術時および安静時の注意などの血栓易形成状態時の予防的AT製剤投与などを説明したうえで学校にも協力を要請し、予防的抗凝固療法は行わない方針とした。

しかし、結果として第1・第2子ともに明らかな誘因なく血栓症の発生をきたした。報告でも約50%は誘因なく血栓症が発生するとされており^{2,15)}、血栓症発生が増加するとされる思春期以後はより注意が必要であると痛感した。一方で、一般に脳静脈血栓症自体はまれな疾患で症状は非特異的であり、通常脳動脈系の検査や非造影CTでは直接的所見はとらえにくく、症状出現から診断までに中央値7日、平均18日を要すると報告されている^{16,17)}が、第1子の場合には当院受診時にすぐに脳静脈系の血栓症を疑って検査した結果、速やかに診断と治療を行うことができた。また第2子の場合も、受診した医療機関に対して両親が第2子は遺伝性AT欠損症を有していることを伝えたことが、静脈血栓症の早期診断に寄与したと思われる。このように、遺伝性血栓

性素因を有していることが判明していたことが症状出現時に積極的に血栓症に関する検査を実施する強い動機づけとなり、早期の診断につながったことから、血栓性素因の検索と家系内検査の重要性をあらためて認識した。

二次予防に関しては多くの報告は永続的な抗凝固療法を推奨しており^{3,18)}、発端者と第1子および第2子には今後も永続的な抗凝固療法を続行する。第3子の場合は兄弟がすでに血栓症を発症したことから両親の希望もあり中学生になった時点で予防的抗凝固療法を開始した。しかし第3子は女性であり、今後の妊娠・分娩に際しての血栓症リスクの増加^{15,18,19)}と抗凝固療法の続行方法^{2,18)}が問題であると考えている。

文 献

- 1) Takenaga M, Horinouchi K, Shirieda K, Fukudome T, Fujimoto T. A novel nonsense mutation in the antithrombin III gene (Ser365 to stop) causing deep and mesenteric venous thromboses. *Thromb Haemost* 2001; 85: 570-571.
- 2) Bauer KA. Pathobiology of the hypercoagulable state: Clinical features, laboratory evaluation, and management. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, editors. *Hematology: Basic principle and practice*, New York: Churchill Livingstone, 1991. p.1415-1430.
- 3) Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: Epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs* 2007; 67: 1429-1440.
- 4) Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Borchkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-662.
- 5) Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112: 19-27.
- 6) Tripodi A, Mannucci PM, the ad hoc Study Group. A survey of inherited thrombotic syndromes in Italy. *Res Clin Lab* 1989; 19: 67-74.
- 7) Michiels JJ, Van Vliet HH. Hereditary antithrombin III deficiency and venous thrombosis. *Neth J Med* 1984; 27: 226-232.
- 8) Rodgers GM. Role of antithrombin concentrate in treatment of hereditary antithrombin deficiency. An update. *Thromb Haemost* 2009; 101: 806-812.
- 9) Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Franz F, Zerbinati P, Tognin G, Girolami A. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002; 100: 2403-2405.
- 10) Mitchell L, Piovella F, Ofosu F, Andrew M. Alpha-2-macroglobulin may provide protection from thromboembolic events in antithrombin III-deficient children. *Blood* 1991; 78: 2299-2304.
- 11) Hirsh J, Prins MH, Samama M. Therapeutic agents and their practical use in thrombotic disorders. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and Thrombosis*, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott, 1994. p.1543-1561.
- 12) Vinazzer H. Hereditary and acquired antithrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 257-263.
- 13) Schinzel H, Weilemann LS. Antithrombin substitution therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (Suppl 3): S17-S22.
- 14) Haemostasis and Thrombosis Task Force: Walker ID, Greaves M, Preston FE. Guideline: Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-528.
- 15) Bucur SZ, Levy JH, Despotis GJ, Spiess BD, Hillyer CD. Use of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion* 1998; 38: 481-498.
- 16) Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664-670.
- 17) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158-1192.
- 18) De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996; 87: 3531-3544.
- 19) Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia* 2008; 14: 1229-1239.