

## 報 告

アデノウイルス感染後にフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体を  
認めた一過性低プロトロンビン血症の1例

東京女子医科大学東医療センター小児科（指導：杉原茂孝教授）

タカハタ カトウ フミヨ ワダ エミコ スギハラ シゲタカ  
高畑かほり・加藤 文代・和田恵美子・杉原 茂孝

（受理 平成19年2月21日）

A Case of Transient Hypoprothrombinemia Syndrome with Phosphatidylserine-dependent Anti-prothrombin  
Antibody Following Adenovirus Infection

Kaori TAKAHATA, Fumiyo KATO, Emiko WADA and Shigetaka SUGIHARA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

We describe an otherwise healthy 3-year-old girl who presented with ecchymoses and epistaxis after diarrhea. Her past medical history and family history were negative for bleeding disorders. Complete blood cell counts, including platelet count, were normal. Prothrombin time (PT, INR 2.64) and activated partial thromboplastin time (aPTT, 68.7sec.) were markedly prolonged. A mixing test was performed and aPTT did not normalize with a 1:1 dilution of patient and normal human plasma. Hypocomplementemia and lupus anticoagulant (LA) were detected but other serologic tests for autoimmune diseases were negative, including anti-nuclear antibodies, anti-DNA antibody and anti-cardiolipin antibody (aCL). Further coagulation studies demonstrated the presence of hypoprothrombinemia and phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin antibody (aPS/PT). Adenovirus infection was diagnosed serologically. Her clinical symptoms resolved spontaneously without specific treatment. All coagulation abnormalities normalized and aPS/PT disappeared within six months. Nine months later, the child is asymptomatic, with no clinical or laboratory evidence of an underlying disease. The bleeding tendency in this case was associated with acquired hypoprothrombinemia caused by transient anti-prothrombin antibody following adenovirus infection.

**Key words:** acquired coagulopathy, lupus anticoagulant, hypoprothrombinemia, phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin antibody, adenovirus infection

## 緒 言

第II凝固因子であるプロトロンビンは、凝固活性化反応の最終段階であるフィブリノーゲンからフィブリンへの変換を触媒するプロテアーゼである<sup>1)</sup>。後天的にプロトロンビンに異常を来して凝固異常を呈する症例が、小児のループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant: LA) 陽性例において報告されている<sup>2)</sup>。今回我々は、アデノウイルス感染後に抗プロトロンビン抗体が陽性となり LA 陽性一過性低プロトロンビン血症を生じた、基礎疾患を有さない小児例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患児：3歳、女児。

主訴：両側下肢の紫斑。

既往歴・家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：平成18年4月11日より数日間下痢を認め近医を受診していた。4月中旬より止血に10分程度要する鼻出血が数回あり、下肢の溢血斑が出現したため4月20日に東京女子医科大学東医療センター小児科を受診した。

初診時現症：全身状態は良好で、発熱・黄疸・貧血徴候はない。咽頭は軽度発赤し、リンパ節・関節の腫脹はない。心肺に異常所見はなく、肝臓を2cm

表1 検査所見

WBC	7,100 / $\mu$ l	Bleeding time	4m00 s	LE	(-)
Stab	1 %	PT	19.7 s	ANA	< $\times$ 40
Seg	32 %	INR	2.640	anti DNA Ab (RIA)	< 2.0 IU/ml
Eosino	1 %	APTT	68.7 s	anti ss-DNA Ab	< 5 IU/ml
Baso	0 %	FIB	226 mg/dl	anti ds-DNA Ab	< 5 IU/ml
Lympho	60 %	HPT	32.4 %	anti CL $\beta_2$ GPI Ab	< 1.2 IU/ml
Mono	6 %	AT III	113 %	lupus anticoagulant	
RBC	426 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	FDP	< 2.6 $\mu$ g/ml	(dRVVT) ratio	2
Hb	12.1 g/dl	D-Dimer	0.76 $\mu$ g/ml	before	73
Ht	35.4 %			after	36
Plt	30.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Prothorombin Activity	44 %	anti cardiolipin Ab	
Ret	26.2 ‰	Factor X Activity	90 %	IgG	1 U/ml
		PIVKA-II	8 $\mu$ g/ml	IgM	0.5 U/ml
TP	6.4 g/dl			anti prothrombin Ab	95 U/ml
Alb	4.2 g/dl	C <sub>3</sub>	41.2 mg/dl	(aPS/PT)	
AST	40 IU/l	C <sub>4</sub>	< 4.9 mg/dl		
ALT	25 IU/l	CH 50	< 12 mg/dl	aPTT mixing test	
LDH	310 IU/l			(case : 88.5s control : 33.9s)	
		Adenovirus (CF)	$\times$ 128	1/2	58.2 s
CRP	0.00 mg/dl	Mycoplasma (PA)	< $\times$ 40	1/4	49.9 s
IgG	1,160.0 mg/dl			1/8	43.2 s
IgA	109.0 mg/dl			1/16	36.9 s
IgM	123.0 mg/dl			1/32	34.9 s
IgE	87.7 mg/dl			1/64	33.8 s

dRVVT : dilute RVVT, CL $\beta_2$ GPI : cardiolipin  $\beta_2$  glycoprotein I, aPS/PT : phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin antibody.

触知したが脾臓は触知しない。両側下腿伸側に溢血斑が多数あり、右胸部、背部、前腕伸側にも散在していた。

**検査所見** (表1) : 末梢血液一般検査に異常なく血小板数は正常で、トランスアミナーゼも正常であった。凝固系検査ではプロトロンビン時間(PT)が19.7秒 (INR2.64)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)が68.7秒と著明に延長していた。ヘパラスチンテスト(HPT)も32.4% (正常70~130)と低下していた。PT・aPTT・HPTすべてに関係するビタミンK依存性の共通系凝固因子について調べたところ、PIVKA IIと第X因子は正常で、プロトロンビン活性のみが44%と低下していた。さらにビタミンKを投与したが、PT・aPTTの改善は認められなかった。また補体がC<sub>3</sub>41.2mg/dl、C<sub>4</sub>4.9mg/dl未満と低下し、ループスアンチコアグラント(LA)が希釈ラッセル蛇毒時間(dRVVT)で陽性であったが、抗核抗体・抗DNA抗体は陰性、抗カルジオリピン $\beta_2$ グリコプロテイン1抗体(aCL $\beta_2$ GPI)および抗カルジオリピン抗体(aCL)も陰性であった。正常血漿との混合試験を行ったところ1:8の混合比までaPTTは正常化しなかった。プロトロンビンに対する抗凝固因子による凝固障害と考えられたため、

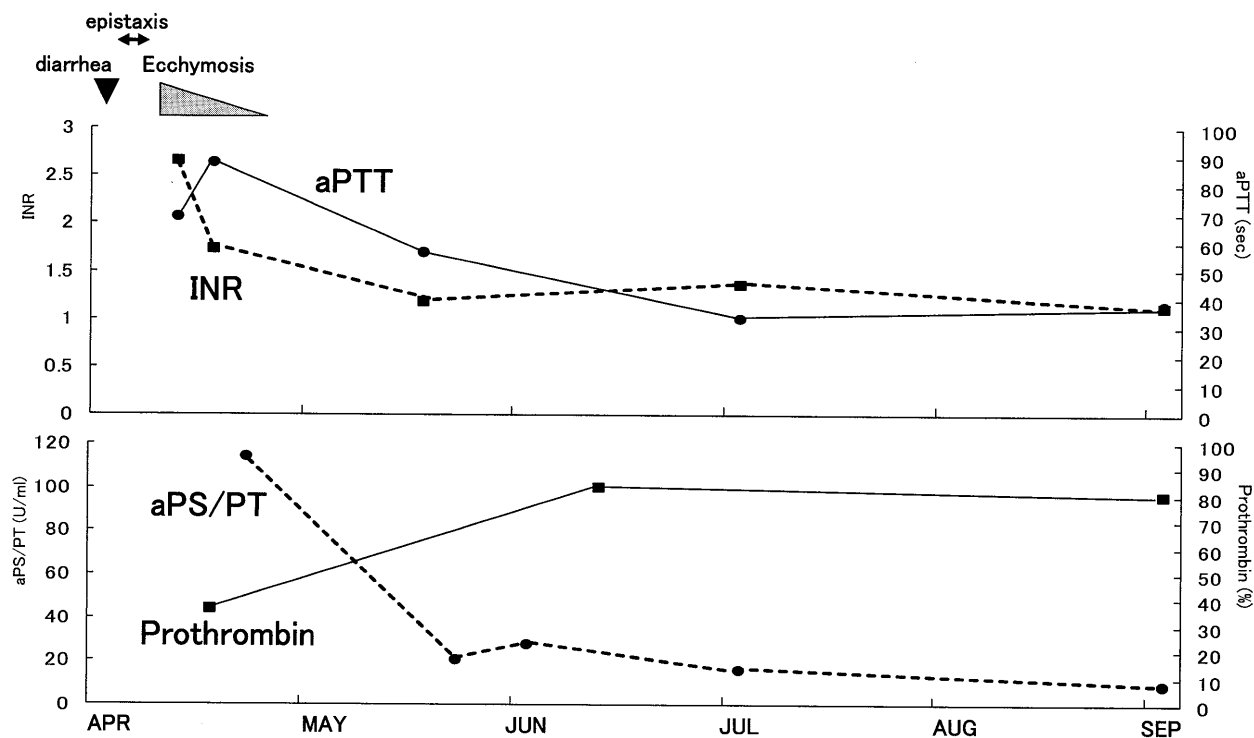
フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin antibody:aPS/PA)を測定したところ、95U/mlと陽性であった。

以上の結果よりLA陽性一過性低プロトロンビン血症と診断した。先行感染としてアデノウイルスの報告が多く、患児に下痢症状の先行があったことから抗体検査を行ったところ、アデノウイルス抗体が128倍(CF法)と上昇していた。

**経過** (図) : LA陽性一過性低プロトロンビン血症は自然治癒する疾患であるため、重篤な出血が起きないか注意しつつ自宅安静のみでの経過観察を外来で行った。1週間程度で紫斑は消失し、以後出血傾向を示すことはなかった。PT・aPTTの改善と同時にaPS/PT・補体の値も回復した。アデノウイルス抗体は16倍まで低下し、5ヵ月後にはすべての検査所見は正常化した。現在発症後9ヵ月が経過したが患児は健康であり、膠原病を示唆する所見も認めていない。

## 考 察

LAは全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus:SLE)患者の血漿において、in vitroでリン脂質依存性凝固時間(aPTT, RVVTなど)を



Prothrombin	44		100		96
aPS/PT	95	17	23	13	7
C3	41.2	85.6			132
C4	<4.9	22.7			31.1
LA(dRVVT)	2.05	0.94	1.15		
AdenovirusAb	128		32		16

図 臨床経過および検査値の推移

延長させることから見出された免疫グロブリンである。SLEの他、抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome : APS) を中心とする自己免疫疾患や悪性腫瘍に伴って検出され血栓傾向を示すが、まれに健常者にも認めることが知られている<sup>23)</sup>。小児においても症状を有さないLA陽性例が報告されているが、一方で出血傾向を呈する例も見られる。多くはアデノウイルスやマイコプラズマ、麻疹、EBウイルスなどの感染症に伴い<sup>4)</sup>、中でもアデノウイルス感染後の報告例が最も多い。

Maleらは、95人のLA陽性小児のうち、80人(84%)が無症状であり、9人(10%)が出血傾向、5人(5%)が血栓傾向を示したと報告している<sup>3)</sup>。出血例の5例に低プロトロンビン血症を認め、その4例はアデノウイルス感染との関連があった。我々が検索し得たLA陽性一過性低プロトロンビン血症の報告例のうち、アデノウイルス感染と関連した症例は1984~2006年までの間に13例あった(表2)。女

児が10例と多く、年齢は10ヵ月から8歳まで(平均4歳)であった。無症状が2例含まれるが、症状を認めた例はいずれも出血傾向であり自然軽快している。これらの症例では補体やプロトロンビン以外の凝固因子の異常も報告されている。

LAはその定義上、検査値のみが異常で症状を伴わない「見かけ上」の凝固障害を起こし得る。しかし実際に出血傾向を来した自験例のような症例では、補体を介した免疫反応によりプロトロンビン活性が阻害されていると考えられる。このような低プロトロンビン血症を伴い一過性に出血傾向を示す例は、LA陽性一過性低プロトロンビン血症と呼称されている。

低プロトロンビン血症を来す原因物質が初めて報告されたのは、我々が検索し得た範囲では1960年のRapaportら<sup>5)</sup>によってである。彼らはSLE患者に生じた低プロトロンビン血症において、プロトロンビンに対する後天的インヒビターの存在を示した。

表2 アデノウイルス感染後のLA陽性一過性低プロトロンビン血症の報告例

Age/Sex	Clinical presentation	aCL	aPS/PT	History of illnesses	Clinical course	Reference
2y/F	Dental trouble	ND	ND	ND	Recovery without Tx	17)
3y/M	Hemorrhagic diarrhea	+	ND	URI, AGE	Recovery without Tx	18)
4y/F	purpura, microhematuria	-	ND	URI, AGE	Recovery without Tx	18)
7y/F	None	-	ND	AGE	Conventional supportive therapy	18)
5y/F	None	-	ND	AGE	Recovery without Tx	18)
4y/F	Purpura	ND	ND	AGE	Recovery without Tx	3)
4y/F	Bruising	ND	ND	URI	Recovery without Tx	3)
4y/F	Hemorrhagic diarrhea	ND	ND	AGE	Recovery without Tx	3)
8y/M	Bruising	ND	ND	AGE	Recovery without Tx	3)
2y/M	Hemorrhagic diarrhea	ND	ND	AGE	Recovery without Tx	3)
3y/F	Gum bleeding, epistaxis, hematoma	-	IgG	AGE	Vit K, FFP	14)
5y/F	Epistaxis, purpura, hematuria	-	IgM/IgG	AGE	Recovery without Tx	4)
10m/F	Purpura	-	IgM/IgG	URI	Recovery without Tx	15)

LA : lupus anticoagulant, aCL : anticardiolipin antibody, aPS/PT : phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin antibody, M : male, F : female, ND : not described, URI : upper respiratory infection, AGE : acute gastroenteritis, Tx : treatment.

1983年にBajajら<sup>6)</sup>は、LA陽性低プロトロンビン血症を来した小児2例の血漿を用い、抗プロトロンビン抗体の存在を示唆した。1例はSLE患者であったが、共に感染症を疑わせる症状の後に出血傾向を認めていた。

1991年にBeverら<sup>7)</sup>が、LAには抗カルジオリピン抗体以外に、リン脂質に結合したプロトロンビンをターゲットとする免疫グロブリンが存在することを発見した。その後Arvieuxら<sup>8)</sup>によってELISAプレートを用いた免疫学的手法により、プロトロンビンに対する自己抗体が証明され、さらに1996年以降、より臨床に相関するaPS/PTの測定が可能となった<sup>9)10)</sup>。

aPS/PTはリン脂質であるフォスファチジルセリンに結合した抗プロトロンビン抗体であるが、動静脈血栓症に関連し $\beta$ 2GPI抗体陰性APS例においても陽性であったという報告がある<sup>11)</sup>。aCL以上のLAの責任抗体でありAPSとの関連が強いと考えられ、血栓形成との関連が注目されている<sup>12)13)</sup>。しかし小児におけるaPS/PT陽性報告例では血栓症よりも出血症状がほとんどである。検査が可能となって以来、SLEなどの基礎疾患を有さないLA陽性一過性低プロトロンビン血症例においてaPS/PTが陽性であったとの報告が相次いでいる<sup>4)14)15)</sup>。

前述のBajajら<sup>6)</sup>は出血傾向を来す理由として、プロトロンビンとプロトロンビン抗体の免疫複合体が血中より急速にクリアランスされることによって引き起こされるとの仮説を述べている。また酒井ら<sup>16)</sup>は、APS患者のaPS/PTと類似の特異性を持ったマ

ウスの抗ヒトプロトロンビンモノクローナル抗体が、活性型第V因子の濃度によってプロトロンビン生成亢進と抑制の二相性に働くことを示している。aPS/PTが出血傾向と血栓症という異なる病態で検出されていることは興味深い事実であるが、aPS/PTの作用や発生機序についてはほとんど解明されておらず、今後の研究課題である。

### 結 語

自験例はアデノウイルス感染性腸炎を契機に一過性にaPS/PTが産生され、低プロトロンビン血症を来したことが凝固異常の原因と考えられたが、出血症状は軽度であり無治療で軽快した。健常小児が出血傾向を来した場合、特に軽症・一過性で自然軽快している例では本疾患である可能性があり、実際にはより多くの症例が存在すると考えられる。凝固異常の検索を行う際、PTあるいはaPTTの異常を認めた場合にはLAおよびaPS/PTについても検索することは、本疾患の病態および血液疾患における自己抗体発生機序の解明のためにも有用であると考えた。

本論文の要旨は、第48回日本小児血液学会（2006年11月、大阪）で発表した。

### 文 献

- 1) 山本晃士, 小嶋哲人: ビタミンK依存性凝固因子. 「三輪血液病学 第3版」(浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓監修), pp435-443, 文光堂, 東京 (2006)
- 2) 手塚 徹, 杉田完壘, 佐藤清二ほか: 低プロトロンビン血症性ループス抗凝固因子症候群を発症した健康小児例. 日小児血液会誌 18 : 614-617, 2004

- 3) **Male C, Lechner K, Eichinger S et al:** Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr* **134**: 199-205, 1999
- 4) **園田早苗, 池上隆太, 蘆野伸彦ほか:** アデノウイルス感染症後に生じた一過性ループスアンチコアグulant陽性低プロトロンビン血症の1例. *皮の科* **4**: 361-365, 2005
- 5) **Rapaport SI, Ames SB, Duvall BJ:** A plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity. *Blood* **15**: 212-227, 1960
- 6) **Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS et al:** A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* **61**: 684-692, 1983
- 7) **Bervers EM, Galli M, Barbui T et al:** Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* **66**: 629-632, 1991
- 8) **Arvieux J, Darnige L, Caron C et al:** Development of an ELISA for autoantibodies to prothrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* **74**: 1120-1125, 1995
- 9) **Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M et al:** Phosphatidyl serine-dependent antiprothrombin antibody is exclusive to patients with lupus anticoagulant. *Br J Rheumatol* **35**: 589-591, 1996
- 10) **Galli M, Beretta G, Daldossi M et al:** Different anticoagulant and immunological properties of antiprothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* **77**: 486-491, 1997
- 11) **錦木淳一, 桑名正隆, 亀田秀人ほか:** 抗リン脂質抗体症候群の診断における抗フォスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体測定 of 臨床的意義多施設間成績. *臨血液* **46**: 19-21, 2005
- 12) **渥美達也:** ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体と抗リン脂質抗体症候群. *リウマチ科* **30**: 64-73, 2003
- 13) **家子正裕, 中林 透, 垂水隆志ほか:** 新しい抗リン脂質抗体—ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体—. *臨病理* **54**: 256-262, 2006
- 14) **Schmugge M, Tolle S, Marbet GA et al:** Gingival bleeding, epistaxis and haematoma three days after gastroenteritis: the haemorrhagic lupus anticoagulant syndrome. *Eur J Pediatr* **160**: 43-46, 2001
- 15) **Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E et al:** Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* **165**: 484-488, 2006
- 16) **酒井良江, 渥美達也, 保田晋助ほか:** 抗プロトロンビン抗体はプロトロンビン生成を亢進させる. *日血栓止血会誌* **16**: 560, 2005
- 17) **Houbouyan L, Armengaud D, Leroy B et al:** Antiprothrombinase anticoagulant and acquired prothrombin deficiency in childhood viral pathology. Spontaneous recovery. *Arch Fr Pediatr* **41**: 417-420, 1984
- 18) **Jaeger U, Kapiotis S, Pabinger I et al:** Transient lupus anticoagulant associated with hypoprothrombinemia and factor XII deficiency following adenovirus infection. *Ann Hematol* **67**: 95-99, 1993