



に、研修医向けのポイントをまとめた。

### (1) 血栓性素因とは

血栓には、動脈硬化性病変を基盤として発症する動脈血栓と、血流の停滞や凝固活性が亢進して発症する静脈血栓とがある。「血栓性素因」とは、いわゆる「静脈や動脈に血栓が生じやすい傾向」を示している。血管の動脈硬化性病変の進展により血小板を主とした動脈血栓を起こしてくる糖尿病、高血圧、高脂血症などを「血栓性素因」と言わないこともないが、一般的には動脈硬化性病変などなくても血栓を形成し、くり返し起こしてくるような病態を「血栓性素因」として扱う。現在本邦で頻度が高い先天性の血栓性素因としては、凝固制御系因子であるアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の欠乏症が知られている。一方、後天性血栓性素因の代表は APS である。

近年報告された日本人の深部静脈血栓症 (DVT) 患者 85 名の解析<sup>1)</sup> では、先天性遺伝子異常の頻度は PS 欠損症が 22%、次いで PC 欠損症が 9%、AT 欠損症が 2% と PS 欠損症が約 1/5 を占めた。一方、原因が特定できないものが 67% あり、AT、PC、PS の検索だけでは 6 割強の症例の原因が特定できないことを示しており、血栓性素因の原因検索の難しさをあらわしているといえよう。以下に、診断の流れ<sup>2)</sup>を示す。

## 2. 臨床所見のポイント

臨床所見として、40 歳代以前に静脈血栓症を発症したり、まれな場所 (脳静脈洞血栓、門脈血栓、腸間膜静脈血栓など) に発症したり、習慣性胎児死亡を認める場合には、血栓性素因があることを予測して血液検査をすすめる。通常、先天性血栓性素因のヘテロ接合体患者は幼少時には血栓はみられないが、血栓症の 70~80% が 40 歳以前に発症する。PC や PS 欠損症のホモ接合体および複合ヘテロ接合体は極めてまれであるが、新生児期より皮膚の壊死を伴う

電撃性紫斑病や、重篤な静脈血栓症を呈することがある。一方、後天性血栓性素因の代表である APS では脳梗塞のような動脈血栓も、あるいは DVT などの静脈血栓も発症する。また、APS では好発年齢は特になく、幼少児期でも発症する場合がある。

## 3. 問診のポイント

既往歴では、血栓症を繰り返しているか、抗凝固療法中にもかかわらず血栓症を反復しているか、ワーファリン投与後に皮膚壊死を起こしたことがあるか、などが先天性血栓性素因を疑う重要なポイントである。家族歴では、家系内に若年性の血栓症の発現がみられるかなどを問診する。また、発症には引き金となる他の危険因子の存在も重要であり、薬剤、特にホルモン補充療法や経口避妊薬の使用には注意する。また妊娠、外傷、手術、感染も引き金となりやすいので、問診で他の危険因子の存在についても把握する必要がある。

## 4. 血栓性素因のスクリーニング検査

一般に血栓性素因が疑われる場合には、ループスアンチコアグラント (LA)、抗カルジオリピン抗体 (IgG 抗体)、抗カルジオリピン- $\beta_2$ グリコプロテイン I 抗体測定による APS の検索を行い、さらに抗凝固阻止因子である AT・PC・PS の血中活性を測定し、先天性血栓性素因をスクリーニングする。また、血中ホモシステインや Lp (a) 濃度の測定も行っておきたい。

先天性 AT・PC・PS 欠損症には、抗原量は正常でも活性低下を示す分子異常症 (II 型) があり、抗原量測定しか行わないとこれらのタイプを見落とす可能性がある。したがって、必ず活性測定を行う (ただし PS 活性測定は保険適用外であり、通常は遊離型 PS 抗原量測定で代用する)。通常、これらの因子活性が正常の 50% 以下に低下した場合先天性欠損症を疑い、さら

に抗原量測定を行って活性・抗原量が共に低下する I 型と分子異常症である II 型に分類する。

先天性血栓性素因の要因としては、他にヘパリンコファクター II 欠乏症、tissue factor pathway inhibitor 欠乏症、トロンボモジュリン異常症、第 XII 因子欠乏症、フィブリノゲン異常症、プラスミノゲン異常症、プラスミノゲンアクチベーター放出障害、プラスミノゲンアクチベーター・インヒビター 1 過剰症など、さまざまな病態が提唱されている。しかし、これらの疾患は頻度もかなりまれであり、測定は保険適用外も多く、またその血栓性素因としての意義が確立されているものは少ない。したがってこれらの要因の検索は、臨床症状や問診から先天性血栓性素因が強く疑われた場合のみにとどめておいたほうが、検査費用の点からも賢明な対応であろう。

また、欧米人の静脈血栓症の約 20% を占める凝固第 V 因子 (FV) Leiden 変異 (506Arg → Gln) やプロトロンビンの遺伝子多型 G20210A 変異は本邦での報告はないので、積極的に遺伝子検査まで行い検索する必要性は少ない。

## 5. 検査時の注意点と結果の解釈

AT, PC, PS 測定法の注意点については、本誌 19 巻 3 号「診断・治療・技術講座：先天性血栓性素因の診断の進め方」に著者がまとめているので参照していただきたい。本稿では、簡単にポイントを示す。

### (1) AT 測定のポイント

血中 AT 活性の測定は、ヘパリン使用時に採血すると AT 活性が低下しデータの信頼性が落ちるので注意が必要である。

AT 活性低値を示す場合としては、①先天性欠損症、②凝固活性化による消費 (DIC)、③炎症性サイトカインによる産生低下、④炎症による血管外漏出 (敗血症 DIC)、⑤肝機能障害 (肝硬変、劇症肝炎、肝不全) による産生低下、

⑥尿中への喪失 (ネフローゼ症候群)、⑦薬剤 (エストロゲン製剤、L-asparaginase など) の影響、が考えられる。

### (2) PC 測定のポイント

PC 活性測定で留意すべき点は、合成基質法を用いるとワーファリン内服患者や Gla ドメインなどに変異がある先天性 PC 異常症で偽高値となる点である。このように測定の原理を理解しておくことは結果を解釈する上で重要なことであり、常日頃から意識するよう心がけたい。

PC 活性低値を示す場合としては、①先天性欠損症、②肝機能障害、③ビタミン K (VK) 欠乏 (抗生物質の長期連用、胆道閉塞) やワーファリン内服による異常分子 PIVKA-PC の生成、④凝固活性化による消費 (DIC, APS)、⑤血管内皮細胞傷害に基づく血管外漏出や産生低下、などがある。

### (3) PS 測定のポイント

一般的には分子異常症を見逃さないためには活性の測定が望ましいが、PS 欠損症のスクリーニング検査には通常保険適用のある遊離型 PS を測定する。活性化 PC に対する補酵素活性を有するのは遊離型 PS のみで、この遊離型の低下が血中 PS 活性の低下につながると考えられる。

一方、PS 活性測定による欠損症の診断には限界があることが指摘されており、健常者でも PS 活性が低下したり、日本人に多い PS Tokushima 変異 (155 Lys → Glu) のヘテロ接合体では PS 活性が低下しない場合もある。

PS 活性低値を示す場合としては、①先天性欠損症、PC と同様に②肝機能障害、③ VK 欠乏やワーファリン内服時、特に留意すべきものとして④妊娠、経口避妊薬使用時、などがあげられる。全身性エリテマトーデス、APS、ステロイド内服、ネフローゼ症候群でも PS 活性が低下する。

研修医の方々に特に心がけてほしい点として、ワーファリン投与前の検体保存がある。たとえば DVT 症例にワーファリンを投与すると

PC・PS 活性は低下してしまうので、投与後の血栓性素因の検索はきわめて困難となってしまう。したがって、血栓性素因が疑われるような症例では、治療前に検体保存しておく、その後の検索がスムーズに進みやすい。

## 6. 遺伝子解析

施設によっては、さらに家族を含めた遺伝子レベルの解析まで行う場合がある。しかし、必ずしも遺伝子変異部位が特定できるとは限らず、今までの遺伝子解析法ではPS欠損症の40-50%程度は遺伝子異常が同定されないといわれている。遺伝子解析が必ずしも最終的な診断法となりえるわけではないが、ワーファリン服用中のPCあるいはPS低下例で先天性欠損症かどうか診断する際に威力を発揮する場合がある。また、家系内における同変異を有する保因者を検索し、血栓症を起こし易い状況を避けるような生活指導をおこなったり、血栓予防の対策を事前に講じることができる点が、有用な点といえる。

しかし、遺伝性疾患であるため患者一人の検査結果がその家族に波及することになり、慎重な対応と同時にカウンセリングなども必要となる。

## 7. 血栓性素因の治療方針

先天性血栓性素因の患者における血栓症の急性期の内科的治療は、抗凝固療法が基本である。一般的には急性期には点滴静注によるヘパリンの投与を行い、慢性期にはワーファリンなどの経口抗凝固薬のへと切り替えていき、ほぼ半永久的に内服を継続することとなる（静脈血栓塞栓症の治療の詳細は本誌19巻1号を参照）。切り替えていく際に注意すべき点は、PC

の血中半減期はプロトロンビンや第IX、第X因子に比べて短いため、ワーファリン投与開始1~2日後にPC活性が急激に低下し、一過性の過凝固状態となり微小血栓が生じて皮膚壊死 (warfarin-induced skin necrosis) をおこす可能性がある点である。したがって、ヘパリン併用下にワーファリンを少量から治療域にまで増量していき、治療域で安定した後にヘパリンを中止することが大切である。

先天性AT欠乏症に対する血栓症の治療、あるいは周産期や術後の血栓傾向に対して予防的にアンチトロンビン濃縮製剤（アンスロビンP®；CNSベーリング、ノイアート®；ベネシス、献血ノンスロン®；日本製薬）を使用する場合がある。投与量としては、1000-3000単位/日（20-60単位/kg/日）を使用する。

PC欠乏症のDVTや肺血栓塞栓症に対しては、血漿由来APC製剤（アナクト®C 2,500単位；化血研、帝人ファーマ）を抗凝固剤として使用することができる。通常、200-300単位/kg/日を24時間持続点滴で投与する。また、電撃性紫斑病に対しては（2006年10月に効能追加）、投与1日目は100単位/kgを緩徐に静脈内投与し、その後600-800単位/kg/日を24時間かけて持続点滴する。投与2日目以降は、600-900単位/kgで24時間かけて点滴静脈内投与する。AT濃縮製剤もAPC製剤もヘパリン使用に比べて出血のリスクが低くより安全で強力な効果が期待できるが、かなり高価な薬剤である。

## 文 献

- 1) Kinoshita S, Iida H, Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, Tsuda H, Kang D, Hamasaki N: Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. Clin Biochem 38: 908-915, 2005.
- 2) 森下英理子: 先天性血栓性素因が疑われたときに行う検査。検査と技術 36: 52-55, 2008.