

2. AT 欠損症

ATは従来アンチトロンビンIII (ATIII)と呼ばれていたもので、血液凝固反応に関わるトロンビンや活性型第X因子などのセリンプロテアーゼと1対1の複合体を形成して不活化し、凝固反応を制御する主要な血漿セリンプロテアーゼインヒビターである。ATはN末端領域にヘパリン結合ドメインを、C末端領域にトロンビンとの反応部位をもち、ヘパリンと結合することによりその抗トロンビン反応速度を約1000倍にも増強する抗凝固活性を示す。

先天性血栓性素因の一つとして知られるAT欠損症は常染色体性優性遺伝形式を示し、血栓症を発症する危険率は健常人の10~20倍と高く、60歳までに約90%のAT欠損患者で血栓症を発症するといわれている。AT欠損症は、抗原量および活性値が共に50%程度まで低下するtype I AT欠損症と、抗原量は正常だがトロンビン阻害活性に異常を認めるtype II AT欠損症に分けられる。type II AT欠損症には、プロテアーゼ阻害活性が低下するタイプ (reactive site : RS)、ヘパリン結合能が低下するタイプ (heparin binding site : HBS)、またその双方が低下するタイプ (pleiotropic effect : PE) に分類される。

3. PC 欠損症

ビタミンK依存性タンパク質であるプロテインC (PC)は生理的に重要な血液凝固阻止因子の一つで、血管内皮細胞上のトロンボモジュリン(TM)に結合したトロンビンによって活性化される。活性化PCは、やはりビタミンK依存性タンパク質であるプロテインS (PS)の存在下に活性化第V因子および活性化第VIII因子を限定分解・失活させ、結果として血液凝固反応におけるプロトロンビンの活性化を抑制して凝固反応の促進に重要なトロンビンの生成を阻害することで抗凝固作用を示す。

PC遺伝子変異に伴う先天性PC欠損症(ヘテロ接合体)は常染色体性優性遺伝形式をとり、その出現頻度はおよそ500人に1人といわれる。PC欠損症は過凝固状態を呈し(血栓症発症率

は健常人の10倍程度)、四肢の深部静脈血栓症、肺梗塞、脳梗塞、あるいは腸間膜静脈血栓症など主として静脈系の血栓症を起こすことが知られている。また、PC遺伝子異常のホモ接合体PC欠損症では出生直後より新生児電撃紫斑病を起こすことが知られているが、ヘテロ接合体(PC活性約50%)においても抗血栓薬のワルファリン急速飽和は、かえってビタミンK依存性PCの低下を招き電撃性紫斑病を惹起することがあるので注意が必要である。

4. PS 欠損症

PSは前述のPCと同様にビタミンK依存性タンパク質で、血管内皮細胞上のTMならびに血管内皮PCレセプター(EPCR)と共同してPC(APC)による血液凝固制御に重要な役割を果たしている。PSは血漿中では遊離型とC4b結合蛋白(C4bBP)との結合型として存在し、遊離型のみがEPCRに結合した活性化PC(APC)の補酵素活性をもつ。さらに、PSはAPCの補酵素として機能するだけでなく、単独でも活性化第V、第X因子と相互作用しこれらを不活化する。このためPS欠損症では過凝固状態を呈し(PS血栓症発症率は健常人の10倍程度)、四肢の表在および深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、腸管膜静脈血栓症などの主として静脈系の血栓症を発症する。これらの血栓症は成人になってから発症することが多く、またすべてのPS欠損症患者に血栓症が見られるとは限らず、血栓症発症要因には他のファクター(感染、外傷、高脂血症、生活環境など)も複合的に関与している。PS欠損症は常染色体性優性遺伝であり、欧米人では0.03~0.13%でみられるのに対して日本人の1.12%程度(大部分はtype IIのPS欠損症)にみられ、日本人の先天性血栓傾向をきたす疾患のなかで最も頻度が高い。

PSはPCと同様に肝臓にてビタミンK依存的に産生されることから、重症肝障害、肝硬変でその血中濃度が低下し、ワルファリン投与例では他のビタミンK依存性凝固タンパク質とともに低値を示す。また、PSは妊娠、経口避妊薬の服用、ネフローゼ症候群、SLEなどで血中濃度が低下

し、DICでは消費および分泌障害を原因としてPC、PSともに低値を示す。

5. 遺伝子変異

先天性血栓性素因のうちAT欠損症、PC欠損症、PS欠損症は日本人にもみられ、特にPS欠損症は日本人に多いことが判明している。先天性AT欠損症の原因となるAT遺伝子 (*SERPINC1*) 異常ならびに先天性PC欠損症の原因となるPC遺伝子 (*PROC*) 異常はともに多種多様で、いくつかのホットスポットはあるものの基本的にそれぞれの家系ごとで異なっている。2008年末現在、世界的にみてそれぞれ200以上の*SERPINC1* 遺伝子異常ならびに*PROC* 遺伝子異常が文献等に報告されており、日本人においてもそれぞれ約50種類の遺伝子異常が同定報告されている。一方、先天性PS欠損症の原因となるPS遺伝子 (*PROS1*) 異常もそれぞれの家系ごとで異なり多種多様であるが、日本人には type II PS欠損症を示すPS K196E変異が55人に1人の割合でヘテロ接合体として存在することが判明している²⁾。なお、この変異は欧米人には存在しない。

6. 治療

血栓性素因を示す先天性凝固阻止因子欠乏症の患者では、すべてが血栓症を発症するわけではなく、必ずしも全患者が治療の適応とはならない。ただし、血栓症を発症した場合には、その後ヘパリンやワルファリンなどによる長期間にわたる抗凝固療法が必要である。血栓症発症の急性期にはヘパリン類を使用する。一般的に未分画ヘパリンがよく使われるが、静脈内投与の場合、当

初から維持量 (10000~20000 単位/日) で行う方法と、初期に急速飽和量 (50 単位/kg) 投与しその後維持量を投与する方法がある。いずれにおいてもAPTTを指標にし、その値が投与前の1.5~2.0倍になるように調節する³⁾。期間は7日を目安にワルファリンに切り替えていく。ワルファリンは少量 (1~2mg) で投与開始し徐々に増量してPT-INRを1.5~2.5にコントロールする。その際、PC欠損症患者のヘテロ接合体 (PC活性約50%) では上述したように、ワルファリン急速飽和はかえってビタミンK依存性PCの低下を招き電撃性紫斑病を惹起することがあるので注意が必要である。抗凝固療法は最低でも3ヶ月は続けるが、再発リスクが高いと考えられる症例では期間を延長して投与する。また、長期臥床、整形外科手術や腹部手術施行時など静脈血栓症発症の危険性が高い状態のときには、あらかじめ予防的な抗凝固薬投与を検討する必要がある。なお、PC欠損症にはAPC製剤が、AT欠損症にはAT濃縮製剤による補充療法があり、AT欠損症に対してヘパリンを投与する際には同時にAT製剤を投与する必要がある。またワルファリンは催奇形性があるため妊婦には投与できない。

Disclosure of Conflict of Interests

The author indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) Tetsuhito Kojima, Hidehiko Saito: Hypercoagulable States. in K. Tanaka, E.W. Davie (eds): Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008. Springer, 2008, 507-520
- 2) 小嶋哲人: 凝固系制御機構, B. 止血・凝固システム, I. 血液・造血器を深く知るための基本講義を学ぶ, 小澤敬也, 直江知樹, 坂田洋一編, 講義録 血液・造血器疾患学. 東京 株式会社メディカルビュー社, 2008, 32-35
- 3) 鈴木伸明, 小嶋哲人: 血栓傾向患者へのアプローチ. *Meditina* 45 (12): 2225-2227, 2008.