

VTE 発症年齢を変異非保有者と比較した。その結果、変異保有者の VTE は非保有者より有意に若年で発症することが判明し、遺伝子変異の VTE 発症への寄与が明らかになった（変異保有者 55 名、発症年齢 44.7 ± 16.5 歳、変異非保有者：発症年齢 118 名、 52.6 ± 16.1 歳、 $P = 0.0031$ ）⁴⁵⁾。サブグループで収集した VTE 患者は、初発例や再発例、家族発症を有する例、がん患者など、種々の背景因子を持つ。VTE 発症と遺伝因子の関連をより明確にするためには、VTE 患者を連続例として収集する必要があると考える。

2-3. トロンボモジュリン遺伝子

トロンボモジュリン (TM) は、血管内皮細胞に恒常的に発現しており、凝固反応で生じたトロンビンに結合し、トロンビンがプロテイン C を活性化する際のコファクターとして働く。このことから、TM の活性低下は VTE に繋がる可能性がある。そこで、TM 遺伝子を解析した。VTE 患者 118 名の TM 遺伝子 (TM 遺伝子は一つのエクソンでコードされている) をシーケンスし、変異を収集した。そのうち、頻度の高い変異を対照集団でタイピングし、多型頻度を比較することにより VTE との関連を検討した。また、可溶性 TM を測定し、遺伝子多型と可溶性 TM 量との関連を解析した。その結果、Ala455Val 変異を含むハプロタイプが、男性・女性共に可溶性 TM 量と関連を示し ($P < 0.05$)、男性で VTE に関連を示した ($P = 0.02$, 95% 信頼区域 $1.14 \sim 6.67$)⁴⁶⁾。本多型と可溶性 TM 量との関連は、米国の研究でも見られたが、VTE との関連は他の研究では確認されていないので、慎重に検討する必要がある。

2-4. 組織因子経路インヒビター (TFPI) 遺伝子

TFPI は組織因子経路の凝固反応を抑制するので、本因子の活性低下は VTE の素因となる可能性がある。TFPI は 3 つのクニッツ阻害ドメインからなる α 型と、2 つのクニッツ阻害ドメインをもつ β 型 (alternative splice 型) がある。175 名の VTE 患者の TFPI 遺伝子の全エクソン

をシーケンスし、変異を収集した結果、 β 型だけをコードするエクソンにミスセンス変異 Asn221Ser を同定した。この Asn221 は glycosylphosphatidylinositol で修飾を受けると考えられる残基である。即ち、TFPI β はこの Asn221 を介して glycosylphosphatidylinositol 化され、発現細胞である血管内皮細胞の表面に係留すると考えられる。そこで、本変異と血中の total TFPI 量および free TFPI 量との関連を調べた。total TFPI 測定法は TFPI β も測定可能であるが、free TFPI 測定法は第 3 クニッツドメインを認識する抗体を用いるため、TFPI β は測定されない。実際、total TFPI 量では、変異 Ser アレルを持つヒトは野生型のヒトより高値を示した。一方、free TFPI 量は遺伝型による差は認められなかった。この結果は、TFPI β は Asn221 を介して細胞上に係留することを支持した、次に、本多型と VTE の関連を調べたが、有意な関連を見いださなかった。このことから、TFPI 遺伝子のミスセンス変異 Asn221Ser は、血中 TFPI 量に関連するものの、VTE 発症には影響しないと考えた⁴⁷⁾。しかし、変異 Ser221 を有する TFPI β は血管内皮細胞上に係留できないので、その内皮細胞の抗凝固活性は低下すると考えられる。ある種の病態下では、この内皮細胞上の抗凝固活性が血栓の抑制に重要であり、そういった場合は本多型保有者は血栓傾向を示すかもしれない。

3. 白人種と日本人の VTE の遺伝的背景の相違

白人の VTE の遺伝的背景として、第 V 因子 Leiden 変異 (Arg506Gln 変異) とプロトロンビン遺伝子の 3' 非翻訳領域に 20210G>A 変異が知られている (表 5)^{4,5)}。第 V 因子 Leiden 変異保有者は APC 添加の凝固時間の延長が見られない (APC 抵抗性と呼ばれる)。ヨーロッパ北部の一般住民の 10~15% および VTE 患者の 20~40% に見られる変異であるが、日本人を含む東アジア人には見られない^{6,7)}。また、白人種はプロトロンビン遺伝子の 3' 非翻訳領域に 20210G>A 変異をもつ。変異 A アレル保有者は血中プロトロンビン量が高く、VTE のリスクとなる。本変異は白人一般住民の約 2% および VTE 患者の 6

表 5 VTE の遺伝的素因

	比較的よくみられる変異	まれな変異
白人	第 V 因子 Leiden 変異 プロトロンビン 20210G>A 変異	プロテイン S プロテイン C アンチトロンビン
日本人	プロテイン S Lys196Glu 変異	プロテイン S プロテイン C アンチトロンビン

～8%に見られるが、日本人には同定されていない⁸⁾。プロテイン S、プロテイン C、アンチトロンビンに見られる稀な変異は、白人・日本人を問わず、あらゆる人種に見られる。一方、日本人を対象にした研究から、VTEの遺伝的背景としてプロテイン S Lys196Glu 変異が明らかとなった^{9, 28)}(表 5)。最近のヒトゲノム多様性の研究から、人種の違いによる遺伝子多型の頻度の違いが広く知られるようになってきた。

おわりに

私達は VTE の遺伝因子を明らかにするため、候補遺伝子の VTE への関連を検討した。VTE への関連は、症例対照研究で行ったが、この時、それぞれの血中因子の活性（もしくは抗原量）を中間形質として用いて、遺伝子多型の影響を検討した。中間形質である血中因子の活性に影響を与える遺伝子多型は幾つか同定できたものの、それらの多くは VTE とは関連を示さず、唯一プロテイン S Lys196Glu 変異が VTE と強い関連を示す結果となった。VTE の遺伝因子を検討する研究では、症例対照研究で関連を示し、かつ中間形質にも関連を示す遺伝因子を同定することが重要であろう。本稿で紹介したように、血栓症の遺伝因子には、人種による違いが明確に見られる。こうした遺伝因子の違いにより、VTE の頻度の人種による違いが一部説明できるようになった。今後、研究で明らかになった血栓症の遺伝因子を VTE の予防と治療にどのように使うのが、重要になると思われる。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金で行った。本研究を進めるにあたり、対照集団として用いたコホート研究を進めている国立循環器病センター予防検診部小久保喜弘医長、岡村智教部長、友池仁暢病院長に深謝する。

文 献

- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; **353**: 1167-1173.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part I. *Thromb Haemost*. 1996; **76**: 651-662.
- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood*. 1996; **87**: 3531-3544.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; **369**: 64-67.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; **88**: 3698-3703.
- Fujimura H, Kambayash J, Monden M, Kato H, Miyata T. Coagulation factor V Leiden mutation may have a racial background. *Thromb Haemost*. 1995; **74**: 1381-1382.
- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995; **346**: 1133-1134.
- Miyata T, Kawasaki T, Fujimura H, Uchida K, Tsushima M, Kato H. The prothrombin gene G20210A mutation is not found among Japanese patients with deep vein thrombosis and healthy individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998; **9**: 451-452.
- Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*. 2006; **107**: 1737-1738.
- Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol*. 2006; **83**: 217-223.
- Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008; **358**: 1037-1052.
- Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, Esmon CT, Ershler WB, Tracy RP. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood*. 2007; **110**: 3097-3101.
- Moll S, Mackman N. Venous thromboembolism: a need for more public awareness and research into mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; **28**: 367-369.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. *Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost*. 2000; **83**: 657-660.
- Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension*. 2008; **52**: 652-659.
- Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; **99**: 11902-11907.
- Akiyama M, Kokame K, Miyata T. ADAMTS13 P475S polymorphism causes a lowered enzymatic activity and urea lability in vitro. *J Thromb Haemost*. 2008; **6**: 1830-1832.
- Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N, Matsuda M. Abnormal plasminogen. A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest*. 1978; **61**: 1186-1195.
- Sakata Y, Aoki N. Molecular abnormality of plasminogen. *J Biol Chem*. 1980; **255**: 5442-5447.
- Miyata T, Iwanaga S, Sakata Y, Aoki N. Plasminogen Tochigi: inactive plasmin resulting from replacement of alanine-600 by threonine in the active site. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982; **79**: 6132-6136.
- Ichinose A, Espling ES, Takamatsu J, et al. Two types of abnormal genes for plasminogen in families with a predisposition for thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; **88**:

- 115-119.
- 22) Okamoto A, Sakata T, Mannami T, et al. Population-based distribution of plasminogen activity and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in the Japanese: the Suita Study. *J Thromb Haemost.* 2003; **1**: 2397-2403.
- 23) Yamazaki T, Sugiura I, Matsushita T, et al. A phenotypically neutral dimorphism of protein S: the substitution of Lys155 by Glu in the second EGF domain predicted by an A to G base exchange in the gene. *Thromb Res.* 1993; **70**: 395-403.
- 24) Hayashi T, Nishioka J, Shigekiyo T, Saito S, Suzuki K. Protein S Tokushima: abnormal molecule with a substitution of Glu for Lys-155 in the second epidermal growth factor-like domain of protein S. *Blood.* 1994; **83**: 683-690.
- 25) Hayashi T, Nishioka J, Suzuki K. Molecular mechanism of the dysfunction of protein S (Tokushima) (Lys155→Glu) for the regulation of the blood coagulation system. *Biochim Biophys Acta.* 1995; **1272**: 159-167.
- 26) Kanaji T, Okamura T, Osaki K, et al. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood.* 1998; **91**: 2010-2014.
- 27) Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM, Båvenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; **92**: 1851-1855.
- 28) Kinoshita S, Iida H, Inoue S, et al. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clin Biochem.* 2005; **38**: 908-915.
- 29) Shigekiyo T, Uno Y, Kawauchi S, et al. Protein S Tokushima: an abnormal protein S found in a Japanese family with thrombosis. *Thromb Haemost.* 1993; **70**: 244-246.
- 30) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, et al. Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *J Thromb Haemost.* 2006; **4**: 2010-2013.
- 31) Zivelin A, Mor-Cohen R, Kovalsky V, et al. Prothrombin 20210G>A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24,000 years ago. *Blood.* 2006; **107**: 4666-4668.
- 32) Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood.* 1986; **68**: 881-885.
- 33) Kurasawa G, Kotani K, Ito Y, Saiga K, Iijima K. Reduction in protein S activity during normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007; **47**: 213-215.
- 34) Hackeng TM, Seré KM, Tans G, Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; **103**: 3106-3111.
- 35) García de Frutos P, Alim RI, Härdig Y, Zöller B, Dahlbäck B. Differential regulation of α and β chains of C4b-binding protein during acute-phase response resulting in stable plasma levels of free anticoagulant protein S. *Blood.* 1994; **84**: 815-822.
- 36) Persson KE, Hillarp A, Dahlbäck B. Analytical considerations for free protein S assays in protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2001; **86**: 1144-1147.
- 37) Tsuda H, Hattori S, Tanabe S, et al. Screening for aetiology of thrombophilia: a high prevalence of protein S abnormality. *Ann Clin Biochem.* 1999; **36**: 423-432.
- 38) Adachi T. Protein S and congenital protein S deficiency: the most frequent congenital thrombophilia in Japanese. *Curr Drug Targets.* 2005; **6**: 585-592.
- 39) Hamasaki N, Kanaji T. Clinical role of protein S deficiency in Asian population. In: Tanaka K, Davie EW, eds. *Recent advances in thrombosis and hemostasis 2008.* Tokyo, Springer; 2008: 597-613.
- 40) Lanke E, Johansson AM, Hillarp A, et al. Co-segregation of the PROS1 locus and protein S deficiency in families having no detectable mutations in PROS1. *J Thromb Haemost.* 2004; **2**: 1918-1923.
- 41) Johansson AM, Hillarp A, Säll T, Zöller B, Dahlbäck B, Halldén C. Large deletions of the PROS1 gene in a large fraction of mutation-negative patients with protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2005; **94**: 951-957.
- 42) Okada H, Yamazaki T, Takagi A, et al. *In vitro* characterization of missense mutations associated with quantitative protein S deficiency. *J Thromb Haemost.* 2006; **4**: 2003-2009.
- 43) Lakich D, Kazazian HH, Jr., Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet.* 1993; **5**: 236-241.
- 44) Yin T, Takeshita S, Sato Y, et al. A large deletion of the PROS1 gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2007; **98**: 783-789.
- 45) Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, et al. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2008. 2008 Oct 25. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.thromres.2008.08.020.
- 46) Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, et al. Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res.* 2007; **119**: 35-43.
- 47) Ishikawa J, Okada H, Kato H, et al. Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor β with plasma total TFPI level. *Blood Coag Fibrinol.* 2009, in press.

〈血栓症のリスク因子〉 高感度 D-ダイマー

横山健次¹⁾

〔SUMMARY〕 D-ダイマーは安定化フィブリンがプラスミンにより分解されて生成される産物である。D-ダイマーは通常ラテックス凝集法、あるいは ELISA 法により測定される。D-ダイマーは血栓形成の指標と考えられており、臨床的には静脈血栓塞栓症の除外診断を行うために重要な検査とされている。この目的で検査を行う際には、低値域から測定感度が高い ELISA 法により D-ダイマー(高感度 D-ダイマー)を測定することがより有用であるとされている。〔臨床検査 53:1129-1132, 2009〕

〔KEYWORDS〕 D-ダイマー, 静脈血栓塞栓症

はじめに

フィブリノゲン(Fg)はプラスミン(PM)により分解されると X 分画が生成され、続いて Y 分画と D 分画に分解される。Y 分画はさらに PM により D 分画と E 分画に分解され、最終的に Fg1 分子から D 分画 1 分子と E 分画 2 分子が生成される(一次線溶)。一方トロンピンが Fg に作用するとフィブリンモノマー(FM)が産生され、FM が重合してフィブリンポリマー(FP)が形成される。FP はⅧ因子の作用により架橋して安定化フィブリン(Fn)となる。この安定化 Fn が PM により分解されると、分解のされ方により高分子の DD/E, DY/YD, YY/DXD 分画複合体から最終的に低分子の DD 分画と E 分画になる(二次線溶)。これらの DD 構造を有する安定化 Fn 分解産物が D-ダイマーである。

D-ダイマー測定法

D-ダイマー測定は血栓症診断のために重要な検査であり、現在測定原理としてラテックス凝集法、あるいは ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)法を使用した多くの D-ダイマー測定キットが使用されている。ラテックス凝集法は測定時間が短く自動測定器も普及しているが、検出感度、特に低値域での感度は ELISA 法に比べて劣る。一方 ELISA 法は、低値域から検出感度が高いことが特徴であるが、測定の簡便性ではラテックス凝集法に劣る。わが国の日常診療ではラテックス凝集法により D-ダイマーを測定することが多い。また同じ測定法で D-ダイマーを測定しても使用するキットにより各試薬の抗体が認識する部位の特異性の相違、標準物質の相違などにより同一検体であっても測定値が異なるため、標準化は困難とされている。本稿のタイトルにある「高感度 D-ダイマー」の定義は必ずしも明確ではないが、一般的には低値域から感度が高い測定法、あるいは後述する静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism; VTE)除外診断目的で測定した場合に有用度が高い測定法、すなわち測定原理として ELISA 法を使用して測定した D-ダイマー値を呼ぶことが多い¹⁾。

1) YOKOYAMA Kenji 慶應義塾大学医学部内科・講師

表1 臨床的 DVT 診断評価モデル

悪性腫瘍または6か月以内の悪性腫瘍治療	1
下肢麻痺または固定	1
3日以上の上安静または12週以内の大手術	1
深部静脈領域に限局する圧痛	1
下肢全体の浮腫	1
患側下肢周囲径が3cm以上大きい	1
患側肢のみに認める浮腫	1
表在静脈の側副血行路	1
DVTの既往	1
DVT以外に可能性の高い疾患	-2
DVTの可能性 大:3点以上, 中等度:1, 2点, 低:0点以下.	

[文献2)より改変して使用]

表2 臨床的 PE 診断評価モデル (the revised geneva score)

66歳以上	1
DVT/PEの既往	3
1か月以内の全麻下手術または下肢骨折	2
悪性腫瘍または1年以内の悪性腫瘍の既往	2
片側の下肢痛	3
血痰	2
心拍数 75~94/min	3
心拍数 95/min以上	5
深部静脈の拍動性の疼痛と片側性の浮腫	4
PEの可能性 大:11点以上, 中等度:4~10点, 低:3点以下.	

[文献3)より改変して使用]

表3 VTE 診断における D-ダイマー測定の有効性

高感度 D-ダイマーで測定した場合	感度 (%)	特異度 (%)	陰性的中率 (%)
臨床的に可能性が低い症例	95 (82~99)	58 (45~71)	99 (97~100)
臨床的に可能性が中等度の症例	98 (91~100)	41 (31~52)	99 (96~100)
臨床的に可能性が低い症例	97 (94~99)	36 (29~43)	92 (81~97)
高感度 D-ダイマー以外で測定した場合			
臨床的に可能性が低い症例	86 (79~92)	78 (71~83)	99 (98~99)
臨床的に可能性が中等度の症例	85 (73~93)	66 (58~73)	95 (93~97)
臨床的に可能性が低い症例	90 (80~95)	49 (40~58)	81 (74~86)

[文献2)より改変して使用]



D-ダイマー測定 of 臨床的意義

1. VTE

D-ダイマー測定が臨床的に重要な代表的な疾患は、主に下肢静脈に血栓がみられる深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis ; DVT) と肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism ; PE) であり、両者を合わせて VTE と呼ばれている。欧米人においては以前から心筋梗塞、脳梗塞とともに VTE が重要な血栓性疾患であることが認識されていたが、日本人では VTE の頻度は低いと考えられていた。しかし、近年になり日本人においても VTE 発症率は増加しており、早期診断の重要性が注目されている。VTE を診断する際には、まず臨床所見などからどの程度 VTE の可能性が考えられるかを評価した後に必要な検査を進めていく (表1, 2)^{2,3)}。

その際に血液検査としては D-ダイマー測定が

重要であり、VTE を診断する目的で D-ダイマーを測定することがどの程度有効であるかを検討した臨床研究は多数報告されている^{1,2,4)}。多くの臨床研究を解析した結果、ELISA 法などの低値域での測定感度の高い方法 (高感度 D-ダイマー) により D-ダイマーを測定し cut off 値以上の症例を VTE と診断した場合、診断の感度は 95% 以上、また陰性的中率、すなわち「VTE ではない」と診断した症例が実際に VTE ではない確率は、臨床所見から VTE の可能性が低いまたは中等度と予測される症例では 99%、高いと考えられる症例では 92% であった。一方、ラテックス凝集法など高感度ではない方法により D-ダイマーを測定した場合には、診断の感度は 85~90%、陰性的中率は VTE の可能性が低いと予測される症例では 99% と高いものの、VTE の可能性が中等度の症例では 95%、高い症例では 80% 程度であった (表3)。

これらの結果から、臨床所見などから VTE の

可能性が低い症例では ELISA 法など高感度な方法で cut off 値未満またはラテックス凝集法で陰性、VTE の可能性が中等度と予測される症例では高感度な方法により D-ダイマーを測定して cut off 値未満であれば VTE ではない、と診断できると考えられている。このように低値域より測定感度の高い ELISA 法などにより測定された D-ダイマーは VTE 診断の感度が高く、FDA では ELISA 法の中でも感度が高くまた比較的迅速に測定できる蛍光酵素免疫測定法 (fluorescent enzyme immunoassay ; FEIA) を用いた VIDAS D-dimer Assay (Biomerieux 社, フランス) が VTE 除外診断目的での D-ダイマー測定法として唯一認可されており、また欧州でも同法による D-ダイマーを測定することが golden standard となっている。ただし高感度 D-ダイマーを VTE 診断に用いる際の有用性にも限界はあるので注意が必要である。

高感度 D-ダイマーでは診断感度は高いが特異度は 40~50% 程度と低く、D-ダイマー測定により VTE を否定できない場合にはさらに画像検査などを進めて VTE か否かを診断する必要がある。また、VTE の可能性が高いことが予測される症例では D-ダイマー値にかかわらず画像検査などを行うべきであり、D-ダイマー測定の意義は乏しい。さらに D-ダイマーは年齢とともに上昇する傾向があり⁵⁾、悪性腫瘍患者、術後の患者などでは VTE を発症していなくても D-ダイマーが高値となることが少なくない。また実際に VTE を発症した症例では D-ダイマー上昇に先行して可溶性フィブリンが上昇することも知られており⁶⁾、VTE 発症早期に D-ダイマーのみを測定した場合には VTE を見逃す危険性もある。

2. 播種性血管内凝固症候群

VTE とともに D-ダイマー測定が病態の把握に有用なのは播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) である。DIC では凝固系線溶系ともに亢進しているが、一次線溶、二次線溶の両者を反映する FDP 値と二次線溶のみを反映する D-ダイマー値の比をみることにより、凝固系優位の DIC であるか線溶系の活性化も著明な DIC であるのかを判断することが可能である。敗血症に代表される凝固系優

位の DIC では FDP/D-ダイマーは低く、急性前骨髄性白血病でみられる線溶系の活性化が著明な DIC では FDP/D-ダイマーは高値となる。DIC の治療としてヘパリンなどの抗凝固薬を使用すべきか判断する際の指標としてこの FDP/D-ダイマーは有用である。ただし DIC 症例では VTE 症例と比較して高値域での D-ダイマーを測定することになり、高感度 D-ダイマー測定法を使用した場合には検体の希釈が必要になる。したがって DIC の診断、あるいは凝固系優位か線溶系優位かを解明する目的で高感度 D-ダイマーを測定するメリットは少ない。

3. 動脈血栓症と動脈硬化性疾患

D-ダイマーが静脈系のみならず動脈血栓症、あるいは動脈硬化およびその関連疾患の指標となる可能性も近年注目されている。D-ダイマー高値が冠動脈疾患、末梢動脈疾患、頸動脈プラークなどと関連すること⁷⁾、若年で冠動脈疾患を発症した患者の親族でも高値となること⁸⁾、D-ダイマー値が脳梗塞の進行の指標となることなどが報告されている^{9,10)}。これらの疾患では D-ダイマーが著明に上昇するわけではなく低値域での測定感度が重要であり、測定するのであれば高感度 D-ダイマーであろう。ただし現時点では動脈硬化性疾患あるいは動脈血栓症患者を対象として D-ダイマーを測定することの意義は確立されておらず、測定をするのであれば患者の同意を得たうえで臨床研究の一環として D-ダイマーの測定を行うべきである。

おわりに

高感度 D-ダイマーに関して測定することの臨床的意義を中心に解説した。日常の臨床において VTE に対する関心が高くなってきており、今後わが国でも高感度 D-ダイマー測定が普及することが予想される。

文 献

- 1) Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al : D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism : a systematic review. *Ann Intern Med* 140 : 589-602, 2004
- 2) Wells PS, Owen C, Doucette S, et al : Does this

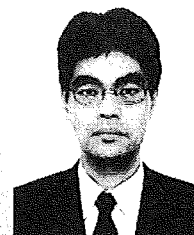
- patient have deep vein thrombosis? JAMA 295 : 199-207, 2006
- 3) Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al : Prediction of pulmonary embolism in the emergency department : the revised Geneva score. Ann Intern Med 144 : 165-171, 2006
 - 4) British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group : British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 58 : 470-483, 2003
 - 5) Pieper CF, Rao KM, Currie MS, et al : Age, functional status, and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 11 : M649-M657, 2000
 - 6) 松本剛史, 和田英夫 : DVT/PE の診断・治療マーカー(フィブリン関連マーカーを中心に). 血栓止血誌 19 : 22-25, 2008
 - 7) Krupinski J, Turu MM, Font MA, et al : Increased tissue factor, MMP-8, and D-dimer expression in diabetic patients with unstable advanced carotid atherosclerosis. Vasc Health Risk Manag 3 : 405-412, 2007
 - 8) Mills JD, Mansfield MW, Grant PJ : Tissue plasminogen activator, fibrin D-dimer, and insulin resistance in the relatives of patients with premature coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22 : 704-709, 2002
 - 9) Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al : The relationship between acute ischemic stroke and plasma D-dimer levels in patients developing neither venous thromboembolism nor major intercurrent illness. Blood Coagul Fibrinolysis 14 : 639-645, 2003
 - 10) Barber M, Langhorne P, Rumley A, et al : D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke : confirmation using routine clinical assays. Stroke 37 : 1113-1115, 2006

深部静脈血栓症／ 肺塞栓症の臨床

Deep Vein Thrombosis/Pulmonary Embolism

横山 健次

慶應義塾大学医学部内科



横山 健次（よこやま けんじ）
1988年慶應義塾大学医学部卒業。'88年慶應義塾大学医学部内科。'97年米国Scripps研究所留学。2000年慶應義塾大学医学部内科，現在に至る。研究テーマ：血栓傾向と抗血栓薬の適応，有効性の検討。

Key Words:

Venous thromboembolism (VTE), prophylaxis, anticoagulant therapy

■ Abstract ■

深部静脈血栓症（DVT）は深部静脈（筋膜より深い静脈）に血栓を生じる病態である。肺塞栓症（PE）は血栓、腫瘍、空気、脂肪などが肺動脈を閉塞する病態でありその大部分は血栓塞栓症である。肺動脈内の血栓の90%以上は下肢、骨盤内のDVTに由来するものであり、最近ではDVTとPEを合わせ静脈血栓塞栓症（VTE）と呼ぶことが多い。近年日本でも発症頻度が高くなっており、術後に発症するVTE、「エコノミークラス症候群」の名で知られるようになった旅行者に発症するVTEなどがマスコミでも取り上げられ注目されている。本稿ではVTE発症の機序およびその危険因子、予防策を中心にVTEを解説する。

■VTEの疫学

DVTのほとんどは下肢静脈に発症し、下肢DVTは大腿静脈、腓骨静脈に血栓を発症する近位型と下腿のヒラメ筋静脈、腓骨静脈、後脛骨静脈などに血栓を発症する遠位型にわけられる。中でもヒラメ筋静脈に発症することがもっとも多い。また中心静脈カテーテル留置患者などでは上肢、頸部の静脈にDVTを発症することもある。米国のデータではVTE年間発症率が白人，黒人では10万人あたり130人以上である一方アジア，太平洋系では26人と低くVTEの発症には人種差があると考えられてきた¹⁾。しかし近年日本でもPEによる死亡者数

は増加しており²⁾（図），また抗凝固療法を行わなかった際の術後のVTE発症率も欧米人と大きな差がないことが報告されている³⁾。

■VTEの発症機序，要因

VTE発症には血流の停滞，血管内皮の損傷，血液凝固能亢進などが関与しており，そのような状態を招きやすい病態がVTE発症の危険因子とされている（表1）。中でも周術期のVTE発症は大きな問題とされてきた。VTE発症率は施行される手術の種類に加えて，年齢，VTEの既往，悪性腫瘍，凝固異常などにより影響されるが，予防策を施さなかった場合の周術期VTE発症率は腹部外科，婦人科，泌尿器科の大手術で10-40%，股関節，膝関節置換術，股関節骨折手術などの整形外科手術では40-80%，と高率であることが報告されている⁴⁾。発症するVTEの多くは無症状の遠位のDVTであるが，発症例の約20%は大腿静脈，骨盤内などの近位のDVTであり，さらに有症状のPEは発症例の約10%，致命的PEが約1%で発症する。ただし実際には症状を有するVTEの50-70%，致命的PEの80%は手術患者以外で発症している。これらの多くは内科系疾患により臥床が必要な患者あるいは悪性腫

■Kenji Yokoyama
Keio University, School of Medicine, Department of Internal Medicine

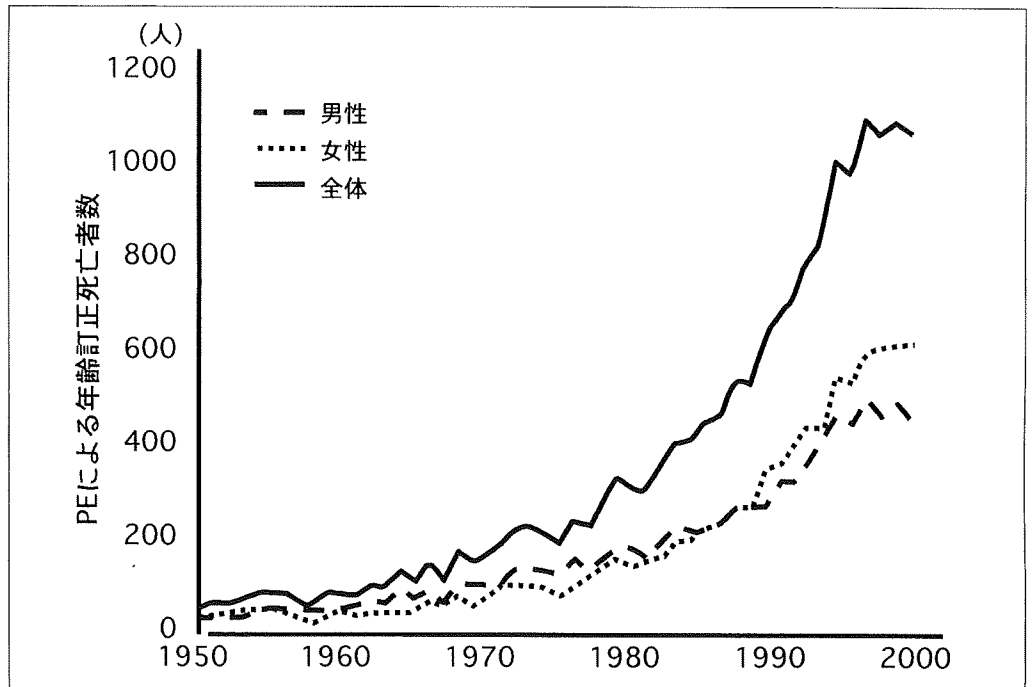


図 日本人におけるPEによる年間死者数の推移 (文献²⁾より改変して使用)

瘍の患者に発症すると考えられ、血栓予防策を行っていない内科入院患者の5-15%に無症候のDVTが発症する、との報告もある。

またかつて「エコノミークラス症候群」、最近では「旅行者血栓症」と呼ばれる長時間旅行者に発症するVTE、我が国で中越地震後車中泊をしていた人に発症したPEなど、長時間同じ姿勢をとることを余儀なくされた場合には特に基礎疾患を有していなくてもVTEを発症することがある。旅行者血栓症の頻度は明らかではないが、複数の研究の結果によれば、長時間航空機旅行をした際に、数千回に1回程度の頻度で旅行中、あるいは旅行終了後に発症している⁵⁾。日本人で報告されている患者数は少ないが、日本人年間海外渡航者数が1,700万人以上であることを考えると、実際には見過ごされている旅行者血栓症も少なくないのではなかろうか。

■VTEの症状、診断

VTEの多くは無症候性であり、また有症状でも特異的所見に乏しく診断は必ずしも容易ではないが、下肢の腫脹、疼痛、下肢周囲径の左右差、下腿の圧痛、Homan's sign (足関節の背屈により出現する下腿痛) などがあれば下肢DVT、呼吸困難、

胸痛、頻呼吸、頻脈などがあればPEを疑い検査を進めるべきである。血液検査を行いD-ダイマーを測定、D-ダイマーがcut off値以上であれば確定診断のためにエコー、CT、あるいは換気血流シンチなどの検査を行う。

■VTEの予防

VTEを予防するためにまず行うべきことは、術後、あるいは内科系疾患で入院中の患者であれば可能な限り早期に離床すること、可能な範囲で下肢を動かすことである。またVTE発症リスクに応じて弾性ストッキング着用、間欠的空気圧迫法、

表1 おもなVTE発症の危険因子

大手術	妊娠および分娩後
重度または下肢外傷	経口避妊薬
急性内科疾患	喫煙
心不全	高齢
長期臥床、麻痺	肥満
下肢ギブス固定	血栓性素因
中心静脈カテーテル留置	VTEの既往
悪性腫瘍	
悪性腫瘍治療	

表2 現在VTE発症予防目的で使用されている抗凝固薬

未分画ヘパリン (UFH)

AT-IIIと結合して抗トロンビン作用を増強。

低分子ヘパリン (LMWH)

未分画ヘパリンと比較して選択的にXaを阻害。エノキサパリンは下肢整形外科手術施行患者に対するVTE予防目的での投与の保険適用あり。

フォンダパリヌクス

AT-IIIに結合して選択的にXa阻害作用を増強。下肢整形外科手術施行患者、腹部手術施行患者に対するVTE予防目的での投与の保険適用あり。

ワルファリン

ビタミンK拮抗薬、血液凝固II、VII、IX、X因子産生抑制。各種薬剤、食品などの影響を受けやすい。PT-INRをモニター。

さらには抗凝固薬投与による薬物療法が必要になってくる。どのような状態の患者に対してどのような予防策を行うべきか、ということに関しては海外の代表的なガイドラインであるACCPのガイドライン⁴⁾、我が国のガイドライン⁶⁾をはじめ多くのガイドラインが作成されている。以下にそれらのガイドラインに記載されているVTE予防目的で使用される抗凝固薬に関して解説する(表2)。

■未分画ヘパリン(UFH)

古くから使用されている抗凝固薬であり、アンチトロンビンIII(ATIII)と結合してATIIIの抗トロンビン作用を増強することにより抗凝固作用を発揮する。VTE治療の際には部分トロンボプラスチン時間(APTT)をモニターしてAPTTが2-3倍に延長するように投与量を調節しながらの持続静注が行われるが、VTE発症予防目的では通常1回5000単位を1日2回、ないし3回皮下投与の低用量で使用される。また妊婦ではしばしば自己注射が行われているが現時点では保険適用はない。低用量投与では大出血の合併は稀であるが、重篤な出血症状を呈して急速に抗凝固作用を中和する必要がある際には硫酸プロタミンを投与する。

またUFH投与開始1-2週後にヘパリン惹起血小板減少症(HIT)を発症することがある。重症例では動静脈に血栓が多発して致命的になることもあり直

ちにUFH投与を中止する必要がある。また妊婦などUFH投与が長期に必要な場合は大腿骨頭壊死の合併にも注意が必要である。

■低分子量ヘパリン(LMWH)

分子量の小さいヘパリンであり抗トロンビン作用と比較して抗Xa作用が強い。通常1日1回ないし2回皮下投与される。投与量を調節するための血液検査は必要ない。VTE発症予防目的でのLMWHの有効性はUFHと比較し

て少なくとも同等以上、出血などの合併症発症率は同等以下であるとされており、UFHと比較して高価ではあるが海外では広く使用されている。またUFHと比較してHIT発症も少ないと考えられている。我が国では保険適用が汎発性血管内凝固症、血液透析などに限られていたが、臨床試験が行われた結果⁷⁾2008年にUFHの一つであるエノキサパリンの、下肢整形外科手術後のVTE発症予防目的での使用が保険適用となった。

■フォンダパリヌクス

フォンダパリヌクスは、ATIIIに選択的かつ特異的に結合してATIIIの抗Xa活性を増強することにより、トロンビン生成を阻害してフィブリン形成を抑制する、動物由来の成分を含まない合成化合物である。通常1日1回皮下投与される。投与量を調節するための血液検査は必要ない。VTE発症予防目的でのフォンダパリヌクスの有効性はLMWHと同等以上、安全性は同等とされ、海外で使用されてきたが、我が国でも臨床試験が行われ⁸⁾2007年に下肢整形外科手術施行患者、その後腹部手術施行患者へのVTE発症予防目的での投与が保険適用となった。

■ワルファリン

現在我が国で市販されている唯一の経口抗凝固

薬である。ビタミンKの作用に拮抗して肝臓におけるビタミンK依存性凝固因子 (II, VII, IX, X) の生合成を抑制して抗凝固作用を発揮する薬剤であり, VTE再発予防目的で長期に外来で投与されることが多い。1日1回経口投与を行い, PT-INRを指標に投与量を調節する。海外ではPT-INR 2-3, 我が国ではPT-INR 1.5-2.5となるように調節されることが多い。他の薬剤との併用によりワルファリンの代謝が影響され必要量が変化するので, 他の薬剤と併用するには十分な注意が必要である。また催奇形性があり妊婦には投与しない。

■新規の抗凝固薬

新規の抗凝固薬としては抗Xa薬がいくつか開発されており, 中でも経口投与薬であるrivaroxabanは第3相試験の結果エノキサパリンと比較して周術期VTE発症予防効果が優れ同等に安全であることが報告され⁹⁾, EUでは承認された。その他にもapixabanなどいくつかの抗Xa薬の開発が進行中である。また抗トロンビン薬のdabigatran etexilateフォンダパリヌクスの誘導体でより半減期が長く連日投与を必要としないidraparinix, biotin-idraparinixの開発も進められている。

■VTEの治療

VTEの治療の基本は抗凝固療法である。急性期にはヘパリンなどの注射薬を使用, その後ワルファリンを投与して再発を予防するが, VTE発症後いつまで抗凝固療法を継続するのが適当であるかはまだ明らかではない。ショックなど重症例ではt-PA, ウロキナーゼ投与による血栓溶解療法, カテーテルあるいは外科的に血栓除去を行うこともある。また十分な抗凝固療法を行っても再発を繰り返す症例に対しては下大静脈フィルターを留置する。

■おわりに

以上, VTEに関して解説した。我が国でも2004年に「肺血栓塞栓症管理料」が保険収載され,

VTE予防への関心が高まっている。もっとも大切なことは, 医師を始め医療関係者が皆十分にVTEの危険性を認識して, 患者および患者家族を啓蒙して, 入院中, 外来通院中を問わず適切な予防策を講じていくことであろう。

文 献

- 1) Stein PD, Kayali F, Olson RE, *et al.* Pulmonary thromboembolism in Asian /Pacific islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med* 116: 593-495, 2004.
- 2) Sakuma M, Konno Y, Shirato K. Increasing mortality from the pulmonary embolism in Japan, 1951-2000. *Circ J* 66: 1144-1149, 2002.
- 3) Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, *et al.* Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost* 4: 581-586, 2006.
- 4) Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, *et al.* Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(suppl 6): 381S-453S, 2008.
- 5) Kuipers, S., Schreijer A. J. M., Canneigeter, S. C., *et al.* Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 262: 635-634, 2006.
- 6) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. Medical Front International Limited. 東京, 2004.
- 7) Fuji T, Ochi T, Niwa S, *et al.* Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci* 13: 442-451, 2008.
- 8) Fuji T, Fujita S, Ochi T. Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. *International Orthopaedics (SICOT)* 32: 443-451, 2008.
- 9) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, *et al.*: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358: 2765-2775, 2008.

News (学会情報)

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会
●難治性疾患克服研究の成果と今後

日時: 2月25日 (水) 13時~17時

会場: KKRホテル東京10階瑞宝

座長: 慶應義塾大学名誉教授 猿田享男

定員: 100人

参加: 無料

講演: 生前同意によるパーキンソン病脳バンクの設立
(国立精神・神経センター武蔵病因第2病棟部長/村田美穂
など

主催/財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
東京都中央区日本橋小伝馬町13-4共同ビル
Tel:03-3663-8641

11-14 出血性疾患

止血機構

血管内を流れる血液はつねに流動性を保ちつつ凝固することはないが、いったん血管が破綻し、出血すると、損傷部位に効果的な血栓を形成することにより止血が行われる。

血管損傷が起こると、二つの主要なメカニズムにより、血栓形成機構がスイッチオンされる。一つは、血管損傷により露出した血管内皮下組織への血小板の粘着、顆粒放出、凝集により、血小板血栓（白色血栓）が形成される過程であり、これが一次止血反応である。ほかの一つは、血管内皮細胞などで産生された組織因子（tissue factor：TF）が凝固第VII因子と複合体を形成する外因系凝固反応であり、最終的にフィブリンを形成し、血小板、赤血球などを巻き込んだ血栓（赤色血栓）を形成する二次止血反応である（図1）。

一次止血の障害は皮膚の点状出血を特徴とし、検査成績では出血時間が延長する。二次止血の異常では関節内、筋肉内などの深部出血を特徴とし、検査ではAPTTやPTの延長がみられる。

一方、形成された血栓を溶解する生理的機構が存在する（線維素溶解、または線溶反応）。これは血中のプラスミノゲンアクチベータによりプラスミノゲンがプラスミンに変換されることにより開始さ

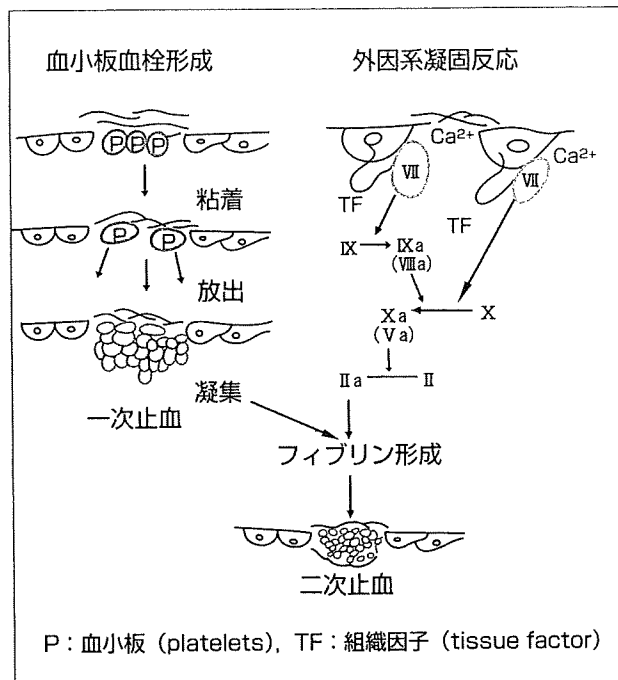


図1 止血機構

れる。プラスミンはフィブリノーゲンや、フィブリンを分解する。これら一連の線溶反応はプラスミノゲンアクチベータインヒビター (PAI) や、 α 2プラスミンインヒビター (α 2PI) で制御されている。

診断のフローチャート

【問診・身体所見】

出血性疾患の診断には、まず問診と身体所見でその出血が局所のものか、全身の出血傾向の反映かを正確に見極める。また、出血症状によりおおまかな異常が示唆されることもある。すなわち、おもに凝固因子の異常で観察される出血斑は大きく、大関節内出血、筋肉内出血など大出血も珍し

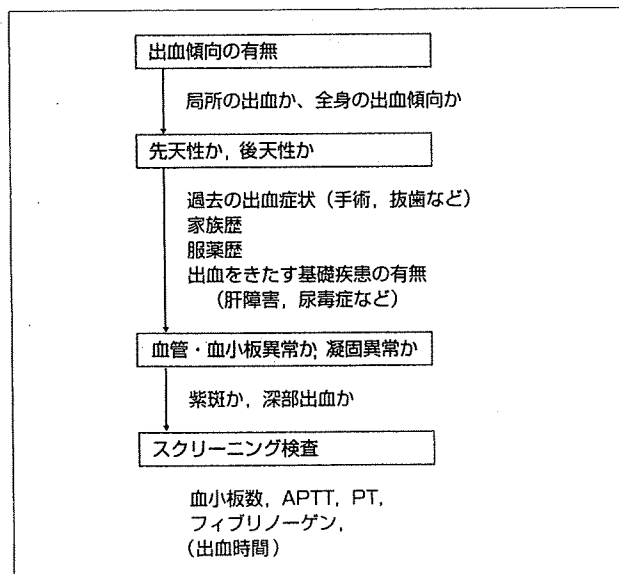


図2 出血性疾患の診断手順

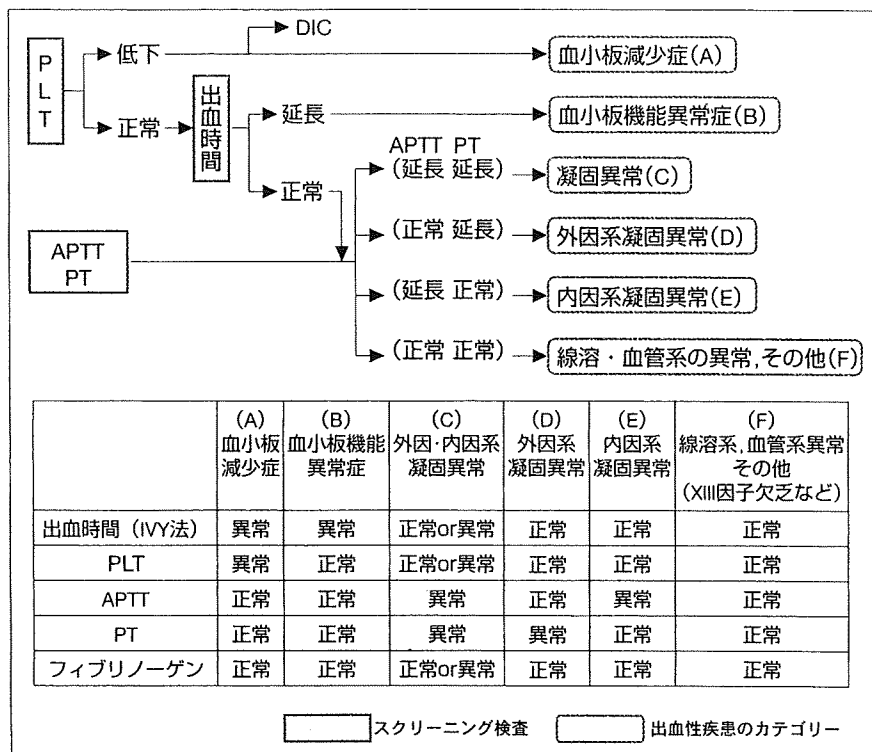


図3 スクリーニング検査による出血性疾患の大まかな分類

くないが、血小板および血管の異常では凝固因子の異常に比べ出血斑は小さく、また大出血はまれである(図2)。

血小板の異常についてはPlt(血小板数)、出血時間を、凝固異常についてはAPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)、PT(プロトロンビン時間)、フィブリノーゲンを測定する。これらスクリーニング検査により出血性疾患を大まかに分類し、さらに二次検査により疾患を特定する(図3)。

【出血傾向のスクリーニング検査】

Plt, APTT, PT, フィブリノーゲン, 出血時間

(IVY法)、その他(肝機能、腎機能、蛋白分画、Ig)。これらにより、大きく六つのカテゴリ(図3, A~F)に分類する。スクリーニングがすべて正常なら、血管異常(Henoch-Schoenlein purpuraなど)や線溶亢進(FDP, PIC, プラスミノーゲン, α 2PIなどを参考にする)、XIII因子欠乏症(血漿XIII因子が正常の1%以下)を疑う。

【二次検査】

スクリーニング検査による暫定的診断に基づき、以下の手順で診断を進める。

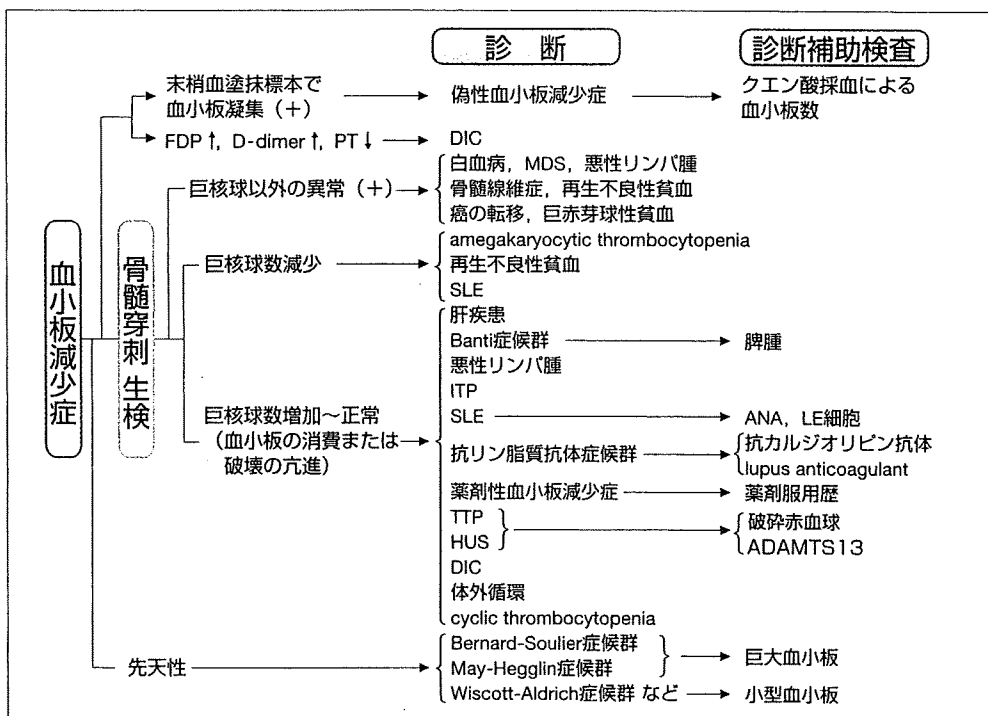


図4 血小板減少の診断

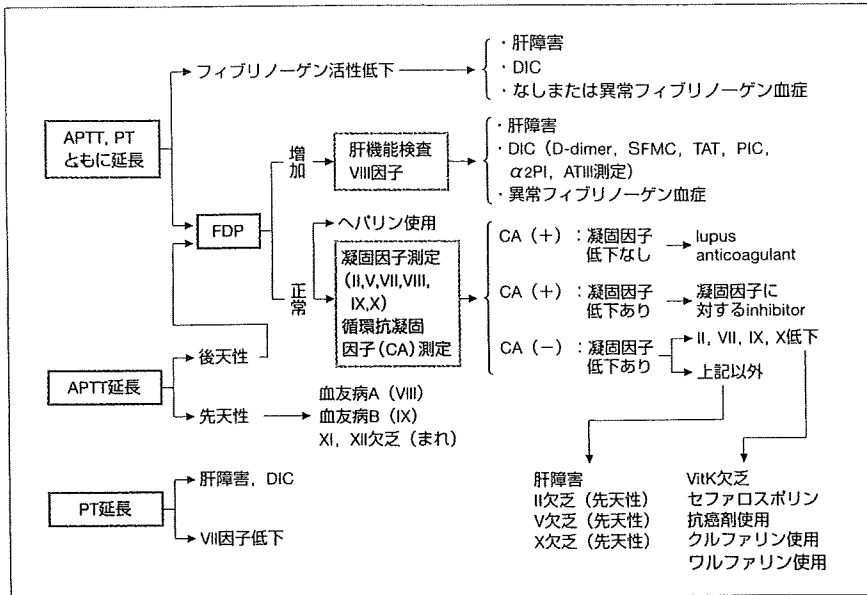


図5 凝固異常の診断

血小板減少症

まず、偽性血小板減少症を除外する。塗抹標本で血小板数を確認するかクエン酸加採血で血小板数を算定する。骨髓穿刺で巨核球以外に異常がなく、巨核球数が正常または増加のとき、消費または破壊の亢進あるいは分布の異常と診断される。この場合、脾腫の有無、PAIgG、抗核抗体、末血塗抹標本で破碎赤血球、FDPを調べる。薬剤服用歴はもっとも重要である(図4)。

血小板機能異常症

まず、血小板凝集能、血小板粘着能(血小板停滞率)、von Willebrand 因子抗原(vWF:Ag)、von Willebrand 因子リソセチンコファクター活性(vWF:RCO)を検査する。一般に血小板機能検査は薬剤中止後1週間以上経過してから行う。

凝固異常症

APTT, PTともに延長する場合はまず肝障害, DIC, 抗生物質(とくにセファロスポリン系)やヘパリンの使用の有無を考える。これらが除外されたら凝固因子測定と循環抗凝血素の存在をみる。Lupus anticoagulant(LA)が疑われれば、確認試験および抗リン脂質抗体(APA)を測定する。循環抗凝固因子はINH, ペニシリン, サルファ剤, アミノ配糖体使用後などに出現することがある(図5)。

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)

症例 35歳 女性

【病歴・身体所見】

数年前よりとくに下肢に紫斑ができやすかった。2カ月前より紫斑が増悪、昨日より下肢に点状出血が多数出現したため来院した。既往歴に特記す

べきことなく、薬剤服用歴もない。細菌の感染症状もない。

家族歴：特記すべきことなし。

【血液検査】

末梢血 WBC5800(百分率正常), RBC424 × 10⁴, Hb12.8, Hct38.8%, Plt 1.8 × 10⁴, Ret20.

生化学：血清蛋白, 肝機能, 腎機能, 電解質正常。抗核抗体陽性。凝固系 APTT27.3秒, PT-INR1.10, FNG320.

【骨髓所見】

NCC13.5万/μl, 巨核球数86/μl。スメア所見を写真1に示す。ヘリコバクタピロリ呼吸試験：陰性。

【治療経過】

慢性ITPと診断され、出血症状が強いことからプレドニゾロン1mg/kgが開始された。2週間後、Plt 8.7 × 10⁴まで上昇、出血症状の消失をみた。プレドニゾロンの減量が予定されている。ピロリ呼吸試験陰性のため除菌療法は行わなかった。

【治療計画】

表1, 図6に示した。

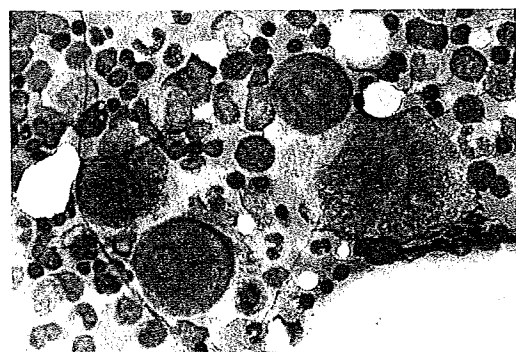


写真1 ITPの骨髓像

比較的小型の巨核球が増加している。

表1 ITPの治療

First line 治療	Second line 治療
<p>A. 副腎皮質ステロイドホルモン療法 プレドニゾロン 0.5~1mg/kg/day 2~4週間 経口 (ただし, 最大70mg/body以下とする) 以後血小板数にかかわらず漸減し, 維持量 5~10mg/dayとする.</p> <p>治療目標: レベル1: 血小板数正常化し無治療となる (期待値は30%以下) レベル2: 治療中止, あるいは維持量で血小板数3万以上を目指すことが望ましい レベル3: 血小板数は3万以下であるが, 維持療法で出血傾向を減少させることを最低目標にせざるをえない場合</p> <p>1) 高齢(70歳以上), 骨粗鬆症, コントロール不良高血圧症, 糖尿病予備群, 肥満, 免疫機能低下状態, ウイルス性肝炎, 慢性感染症など要注意群では投与量を1/2に減じて慎重に行うか, 当面の出血傾向の軽減を目的にプレドニゾロン維持量を最初から用いてもよい. このような状況下では摘脾, あるいはSecond line治療を選択する場合もありうる.</p> <p>2) 活動性感染症保有状態や消化性潰瘍保有者ではこれら病態が完治した後, あるいは病態をコントロールしながら治療を行う.</p> <p>3) 要注意群では併存疾患の治療を併用しながら行う.</p> <p>4) 副腎皮質ステロイドによる副作用が問題となる治療法であるため, 出現する副作用に対する対策を考慮しながら行う. レベル3で出血傾向の軽減が維持できれば副作用の点から無治療を選択する場合もありうる.</p>	<p>対象: ・副腎皮質ステロイド治療や摘脾効果が不十分の症例(無反応例, あるいはレベル3) ・摘脾の了解が得られない症例 ・first lineの薬物治療が選択されにくい症例</p> <p>治療目標: レベル1: 血小板数正常化 レベル2: 維持療法中止あるいは維持療法にて血小板数を3万以上に維持する. レベル3: 維持療法中止あるいは維持療法にて出血傾向軽減(血小板数は3万以下) この場合の維持療法は副腎皮質ステロイドあるいは当該薬物療法の維持量を示す.</p> <p>Second line治療にあたって以下の点に留意する ・Second line治療法はいずれもエビデンスレベルIV, Vであること. ・これらの薬剤はすべてITPに対し保険適応となっていない. ・それぞれ特有の副作用が知られており注意を払う必要がある. ・これらの治療は1~2クール, あるいは15~2カ月行い, 効果がなければ中止し, 他の治療法を選択する. ・以下のSecond line治療を2~3試みた後, 無効であればプレドニン維持量(5~10mg/day)のみで経過観察する選択肢もある.</p> <p>*ダナゾール(ボンゾール): 100~400mg/day 経口 *デキサメサゾン大量療法(デカドロン): 40mg/day 4日間経口あるいは静注 *ステロイドパルス療法(ソルメドロール): 500~1000mg/day 3日間点滴静注, 以後漸減 *シクロスポリン(サンディミュン, ネオーラル): 4~6mg/kg/day 経口 血中濃度を200ng/ml前後にコントロールする量を用いる *サイクロフォスファミド(エンドキサン): 50~100mg/day 経口 *アザチオプリン(イムラン): 50~100mg/day 経口 *Rituximab(リツキサン): 375mg/m² 点滴静注 週1回 4週間 などから適宜選択する.</p>
<p>B. 摘脾</p> <p>対象: ・ITP診断後6カ月以上経過した症例であること ・副腎皮質ステロイド療法により治療目標レベル3の症例 ・あるいはレベル2の中で無治療, 維持量で血小板数5万以下の症例 ・副腎皮質ステロイド療法の副作用が強い場合 ・副腎皮質ステロイド不適応症例 など</p> <p>方法: 腹腔鏡下内視鏡手術(副脾を残さないように注意する) (ただし術式は外科の判断にゆだね腹腔鏡下内視鏡手術にこだわらない)</p> <p>目標: レベル1: 血小板数正常化 レベル2: 薬物療法中止後も血小板数3万以上 レベル3: 薬物療法中止後も血小板数は3万以下であるが, 出血傾向がみとめられなくなる</p> <p>1) 摘脾後の感染症に注意し発熱など感染症が疑われる場合には, 早めにまずペニシリン系の抗生剤の使用を考慮する. 2) レベル2, 3を保つために維持量の副腎皮質ステロイド(5~10mg/day)を用いる場合もある.</p>	<p>緊急治療</p> <p>対象: 1) 緊急時 2) First line, Second line いずれの治療中であっても出血傾向の悪化や血小板数の急激な減少時 3) 出産, 外科的処置前</p> <p>対応: 入院し以下の治療を一つないし複数選択する ・IVIg療法: 完全分子型ヒト免疫グロブリン 400mg/kg/day 5日間 点滴静注 あるいは, 急ぐときは 1000mg/kg/day 2日間 点滴静注(本投与法は保険適応はない) いずれも指定された静注速度を守りゆっくり時間をかけて行う。(400mg/kg/dayの場合, 初日は4時間半以上かけ, 2日目は3時間, 3日以降は2時間半以上を目安とする) ・血小板輸血: 10~20単位/day ・ステロイドパルス療法(既述)</p>

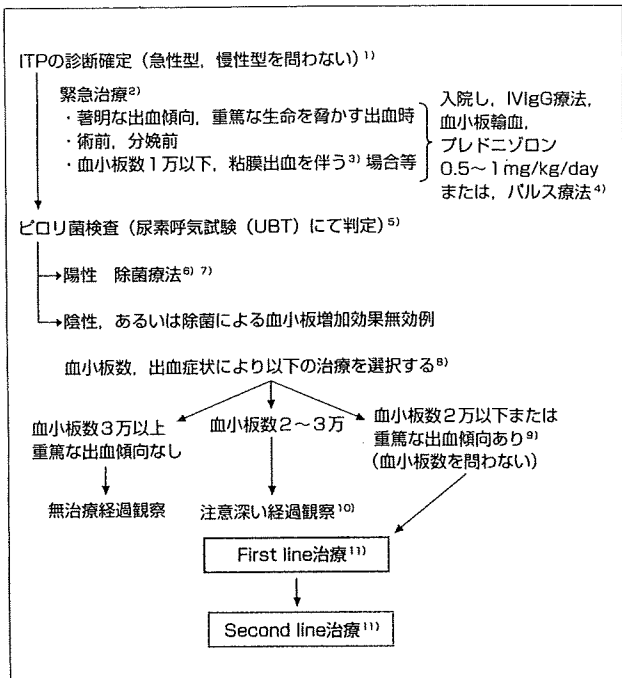


図6 ITP治療ガイドライン(2004年試案改訂版)

- 1) 診断時に慢性型，急性型の区別がつきにくい場合があり，臨床症状，検査所見が該当すれば本ガイドラインを適応する。
- 2) 緊急に止血が必要時（脳内出血，腹腔内，腹腔内出血など），重篤な出血のリスクが高い確率で予測される場合には緊急治療を適応し，出血による障害，生命危機を回避するように務める．具体的治療は“緊急治療”に記す。
- 3) 鼻出血，消化管出血，生理出血，口腔内出血など。

- 4) これらの治療により一時的に血小板数を増加させ，事態を終息させた後に，以下の検査，治療に進む。
- 5) UBT以外に糞便中のピロリ抗原，生検などでピロリ菌の診断を行ってもよい。
- 6) 除菌療法の副作用（皮疹，消化器症状，出血傾向の悪化など）に注意。
血小板数>1万で除菌療法を行うことが望ましい。
除菌菌療法例：アモキシシリン750mg/day，クラリスロマイシン200mg/day
プロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール30mg/day）の3剤を1日2回，同時併用7日間（各用量は1回量を示す）
- 7) 除菌4～6週間後に除菌効果を判定する（UBTによる）。
除菌不成功では再除菌を行い，血小板増加効果の有無を確認する。
- 8) 血小板数は1回の測定ではなく数回の測定で判断する。
出血傾向は軽微な機械的刺激や，自然出血によるものを意味する。
強力な外力によって生じたものは除く。
- 9) 大きな血腫，溢血斑，鼻出血，消化管出血，生理出血，口腔内出血，多発する点状出血など臓器障害や貧血，出血傾向の増悪をきたす恐れのある状態。
- 10) 少なくとも1カ月に1回は診察を行い，連絡を密にする。
- 11) 治療内容は表1に示す。

出典：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業血液凝固異常症に関する調査研究平成16年度報告書

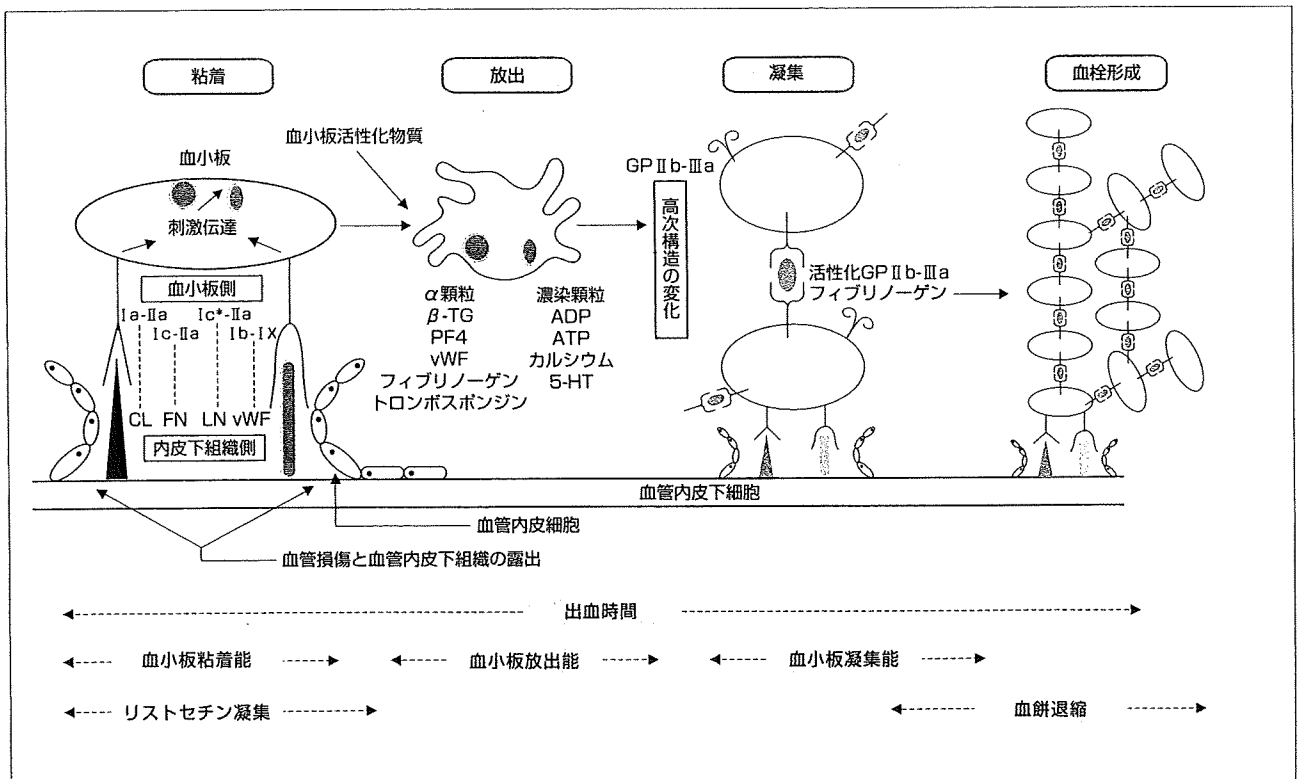


図7 血小板機能と検査との関係

表2 血小板機能異常症の分類

1. 先天性(まれ)	
粘着障害	Bernard-Soulier 症候群 (BSS), von Willebrand 病 (VWD), コラーゲン不応症
凝集障害	血小板無力症 (Glanzmann 血小板無力症: GT), 無または異常フィブリノーゲン血症
放出障害	ストレージプール病 (SPD; α 顆粒欠損, 濃染顆粒欠損), 放出機構障害 (シクロオキシゲナーゼ欠損症, トロンボキサン A ₂ 受容体欠損症, May-Hegglin 異常など)
2. 後天性(より一般的)	
粘着, 凝集, 放出障害のいずれか, または二つ以上の組み合わせ	
慢性腎不全, 体外循環, 肝疾患, DIC, 骨髄増殖性疾患 (MPD; 慢性骨髄性白血病, 真性多血症, 本態性血小板血症など), 骨髄異形成症候群 (MDS), 骨髄腫, マクログロブリン血症, 抗血小板抗体, 薬剤性	

血小板機能異常症

【血小板機能とは】

血小板が中心となる一次血栓の形成には血小板の粘着, 放出, 凝集という三つの機能が関与している。

(1) 粘着

内皮細胞が剥離し内皮下組織が露出すると, 血小板はその露出部位に粘着する。この際に働くのが血小板側では受容体である膜糖蛋白である(図7)。これらは内皮下組織側の粘着蛋白とよばれる von Willebrand 因子 (vWF), コラーゲン, フィブロネクチン, ラミニンなどに結合して粘着機能を現す。

(2) 放出

粘着した血小板は血小板の α 顆粒および濃染顆粒から種々の因子が放出され, さらに血小板は活性化され粘着蛋白とともに凝集を開始する。放出の刺激は粘着だけではなくトロンビンや ADP といったアゴニストによっても惹起されることが知られている。

(3) 凝集

活性化された血小板は凝集を起こし血栓を形成する。この機序で重要な因子は血小板膜 GP IIb-IIIa 複合体と粘着蛋白フィブリノーゲンとの相互作用である。GP IIb-IIIa 複合体はフィブロネクチンや vWF など, ほかの粘着蛋白とも関与している。血小板が活性化されると GP IIb-IIIa 複合体がその高次構造を変化させ, フィブリノーゲンと結合して血栓を形成する。

これらの機能の測定はその質的診断を含めて重要である。主として血小板粘着能検査はガラスビーズを用いた停滞率で計測されていたが, 最近では施行されることは少ない。血小板凝集能検査は ADP, リストセチン, エピネフリン, コラーゲン, アラキドン酸などのアゴニスト惹起血小板凝集能を測定するのが通常である。血小板放出能検査は日常臨床では滅多に行われない。これらの機能-検査の関係を図7に簡単に示した。

【分類】

一般に血小板数が正常で血小板機能の低下により出血傾向を呈する疾患を総称して血小板機能異常症とよんでいる。実際の臨床においては血小板数が正常範囲で出血時間の延長をきたしている疾患においては疑うべきものであるが, 血小板数の増減に加え血小板機能低下を伴う疾患も存在する。表2に血小板機能異常症の分類を記載したが, von Willebrand 因子, フィブリノーゲンの異常症など, 外因性によるものも広義の血小板機能異常症としてまとめられることが通常である。

Bernard-Soulier 症候群

症例 20 歳 男性

【病歴・身体所見】

幼少時よりたびたび鼻出血を繰り返し, ときに大量出血をみとめたこともある。また, 抜歯の際に止血困難で輸血を受けたこともある。今回も抜歯の必要があり, 歯科より内科に依頼, 入院となった。とくに自覚症状はみとめない。

【家族歴】

姉が1名いるがとくに出血症状をみとめたことはない。両親はいとこ結婚である。

【検査】

末梢血 WBC 4600 (百分率正常), RBC 527×10^4 , Hb 14.7, Hct 46.4%, Plt 3.6×10^4 , Ret 15. 凝固系 APTT 26.3 秒, PT 10.3 秒 (95%), FNG 290. 出血時間 15 分以上。末梢血塗抹標本を写真2に示した。

【臨床経過】

血小板輸血後に抜歯が行われ, とくに合併症なく終了, 退院した。

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

症例 47 歳 男性

【臨床経過】

約6カ月前に全身倦怠感を自覚, 血液検査で血

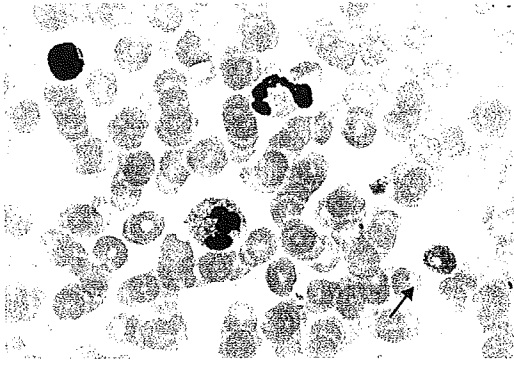


写真2 末梢血血液像
巨大血小板(赤血球大)の出現をみる(矢印)。

血小板減少(4万)を指摘され、骨髓検査を受けたが、わずかに巨核球の増加をみとめるのみであった。その後症状は軽快していたが、最近頭痛、記憶力低下、失見当識、血尿をみとめたため来院した。

【検査】

末梢血 WBC11200(百分率では中等度の好中球増多をみとめる), RBC 302×10^4 , Hb 10.6, Hct 29.6%, MCV 98, Plt 1.9×10^4 , Ret 62.

生化学: LDH 760, TB 3.2 (IB 2.1). ハプトグロビン検出限界以下. BUN 24.9, CRTNN 1.4. 凝固系 APTT 27.5秒, PT 11.0秒(70%), FNG 294, FDP 正常, SFMC 陰性, Coombs テスト 陰性.

【末梢血塗抹標本】(写真3)

赤血球の断片化(fragmentation)をみとめる。

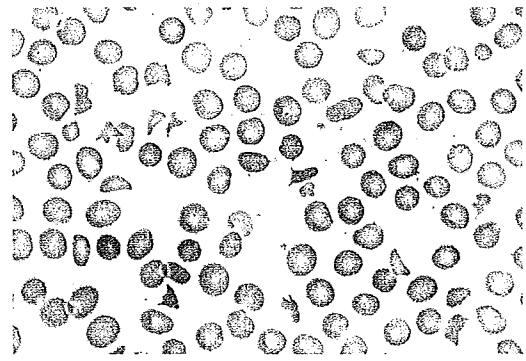


写真3 TTP患者の末梢血所見
多数の破壊赤血球 fragmentation をみとめる。

【入院後経過】

TTPと診断され、血漿交換療法に加え、副腎皮質ステロイドが開始された。また抗血小板薬が投与された。4回の血漿交換療法後には、PLTが22.8万まで上昇、LDHも306まで低下した。

【診断・治療】(表3)

■村田 満

表3 TTPの診断・治療

(3主徴)	血小板減少性紫斑病 微小血管症性溶血性貧血 多彩な精神神経症状
(5主徴)	上記+発熱 上記+腎症
(症状)	5主徴のほかに ときに腹痛などの消化器症状 関節痛, 筋肉痛
(検査)	末梢血: red cell fragmentation (burr cell, helmet cell) 溶血の所見(網状赤血球増加, 間接ビリルビン上昇, ハプトグロビン消失) 凝固系 APTT, PT 正常 FDP わずかに上昇のみ 出血時間延長(血小板減少) Coombs テスト 陰性 抗核抗体陰性
(治療)	plasmapheresis 副腎皮質ステロイド 抗血小板剤(アスピリン, ジピリダモール)

血栓傾向

■ 概念

- いまだ血栓症を発症していないが、何らかの誘因により血栓症を起こしやすくなっている状態を血栓傾向あるいは血栓準備状態と呼ぶ。
- 一般には止血機能の過剰の際、すなわち止血を促進する物質（血小板、血液凝固因子）がこれを阻止する物質（血小板凝集抑制物質、血液凝固抑制因子、線溶物質）に対して優勢となった場合にみられる。
- 血小板や血液凝固因子の作用亢進と、逆に血小板凝集抑制物質、血液凝固抑制因子、線溶物質など血栓を抑制すべき因子の低下が原因となる。
- ほかに危険因子のない若年者の血栓症、反復する血栓症や家族内発生を示す血栓症をみたら血栓性素因を疑い原因の診断に努める。

血栓傾向をきたす疾患・病態を表 97 に示す。

■ 問診・診察

血栓性疾患の診断には問診がはなはだ重要である。動脈血栓症（脳梗塞、虚血性心疾患、末梢動脈閉塞症など）に対する危険因子の同定、家族歴、生活歴の聴

取は必須である。

後天性の要因が大部分を占める動脈血栓症は基礎疾患が多彩で、身体所見の有無に注意する。本態性血小板血症では血小板数の増加とともに手指先端のしびれ感、異常感を訴えることがある。抗リン脂質抗体症候群では習慣性流産に注意する。一方、先天性血栓性素因では 50 歳以下で静脈血栓症（下肢深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症）をきたし、多くは反復性で家族内発生がしばしばみられる。

発症誘因（妊娠、外傷、手術、長期臥床、静脈注射）が認められることが多い。また、通常ではみられない部位（静脈洞血栓症、腸間膜静脈血栓症など）の静脈血栓も特徴的である。アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S などの欠乏症でも生涯血栓を発症しない人も存在するため、症状の有無だけで家系図を作成することはできない。

■ 検査

血栓傾向（易血栓性）に共通の検査所見として凝固能の亢進（APTT〈活性化部分トロンボプラスチン時間〉の短縮や FDP〈フィブリン分解産物〉や D ダイ

表 97 血栓性素因

1. 先天性

先天性アンチトロンビン欠損症・異常症
 プロテイン C 欠損症・異常症
 プロテイン S 欠損症・異常症
 活性化プロテイン C 抵抗性 (APC レジスタンス)
 プラスミノゲン欠損症・異常症
 フィブリノゲン異常症
 ホモシステイン尿症
 プラスミノゲンアクチベーター放出障害
 ヘパリンコファクター II 欠損症
 α_2 プラスミンインヒビター過剰症

2. 後天性

血液疾患

真性多血症
 本態性血小板血症
 発作性夜間血色素尿症
 過粘稠症候群

自己免疫疾患

抗リン脂質抗体症候群
 ヘパリン起因性血小板減少症・血栓症
 血栓性血小板減少性紫斑病 (後天性)
 潰瘍性大腸炎

内分泌疾患

Cushing 症候群
 糖尿病
 エストロゲン増加 (妊娠, 経口避妊薬)
 高ホモシステイン血症 (先天性の要因あり)
 ネフローゼ症候群
 悪性腫瘍
 人工弁
 薬剤

マーの軽度上昇, プロトロンビン・フラグメント F_{1+2} の増加), 血小板機能の亢進 (凝集能の亢進) などが認められることがあるが, なくても血栓傾向は否定できない。むしろ表 97 に示したそれぞれの疾患に対して検査を行い, 鑑別することが必要である。

先天性血栓性素因を疑った場合, 通常まずアンチトロンビン, プロテイン C, プロテイン S, プラスミノゲン, フィブリノゲンなどの活性を測定する。診断がつかなければさらにヘパリンコファクター II, α_2 プラスミンインヒビター, プラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1などを測定するが, これらの異常が原因となることはまれである。

血栓の存在を示すいわゆる凝固系の診断マーカーとして, トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) とプロトロンビン・フラグメント F_{1+2} は, トロンビン生成の指標と考えられているが, 特異性に問題があり注意を要する。このほか, フィブリン生成の指標としては可溶性フィブリンモノマーなどがある。一方, 線溶マーカーとしては FDP, D ダイマーのほかプラスミン-プラスミンインヒビター複合体 (PIC) が一般的である。

表 98 先天性血栓傾向の特徴

50 歳以下での静脈血栓症
 反復する静脈血栓症
 通常みられない部位の静脈血栓症
 家族内発生
 クマリン系薬剤 (ワルファリン) による皮膚壊死

先天性血栓傾向 congenital thrombophilia

■ 概念

- 表 98 のような特徴を有する。
- 大部分が凝固阻止物質や線溶因子の欠如または異常症である。診断には当該因子の測定が必要である。
- 先天的欠乏でも静脈血栓症の発症は通常成人以降, 多くは 20 ~ 40 歳代以降である。
- 特に静脈うっ帯や長期臥床, 妊娠, 手術などの後天的要因が加わった際に発症しやすい。
- 凝固阻止因子の欠乏や異常は家族性静脈血栓症の 3 割程度を占めるにすぎず, 原因不明のことも少なくない。

■ 診断

先天性血栓傾向の診断は, 各因子の測定による。活性の測定をスクリーニングとして用いると, 分子異常症の見落としが少なくない。一般にヘテロ接合体では正常の 50 % 程度となるが, プロテイン C 欠乏症ではビタミン K 摂取や肝機能の影響を受け, 診断が難しい場合もある。ほかのビタミン K 依存性凝固因子 (VII 因子など) を同時に測定すると, その比率が参考になることが多い。

■ 治療

先天性血栓傾向に共通する治療へのアプローチを記載する。

血栓症予防には, ①危険因子の除去, ②非薬物治療 (弾性ストッキングなど), ③薬物治療, の 3 つがある。

血栓症を発症していないが凝固阻止因子の欠乏 (異常) が偶然見つかった場合 (患者の家族など), 通常は薬物治療の対象とはならない。しかし上記の誘因により発症する危険が高いことを十分に患者に説明する。日常生活の指導としては, 疲労や脱水, 長期臥床や長時間椅子に座ったままでは避ける。下肢を時々挙上する, 筋肉の収縮を促すように下肢を動かすなどが肝要である。女性の場合, 妊娠や経口避妊薬が発症の引き金になることがしばしば経験される。

血栓症の急性期は通常の場合と同様に対処する。血栓性素因となる原疾患があれば治療する。先天性の凝固阻止因子 (アンチトロンビン, プロテイン C, プロテイン S) 欠乏の場合, 補充が可能な因子 (2008 年の時点ではアンチトロンビン, プロテイン C) では補