

Involvement of Glycoprotein Ib, α Ib β 3 and Von Willebrand Factor in Platelet Production

Kenji Yokoyama*

Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Hematopoietic stem cells (HSCs) are differentiated into megakaryocytes (Mks), terminating in proplatelet formation and release of platelets [1-3]. Mks and platelets express specific receptors of extracellular proteins on their surface. Von Willebrand factor (VWF) is one of extracellular proteins that binds to platelets. VWF binds to glycoprotein Ib (GPIb) on the surface of platelets under high shear forces, subsequently platelet α Ib β 3 is activated and VWF and fibrinogen bind to activated α Ib β 3 resulting in platelet aggregation [4]. Thus interaction between VWF and platelet is important in hemostasis and patients with von Willebrand disease (VWD), those who are quantitative or qualitative deficient in VWF, have mild to moderate bleeding diathesis [5]. Mks also express both GPIb and α Ib β 3 [6], and VWF may bind to Mk GPIb and α Ib β 3.

GPIb is proved to be important in platelet production. Thrombocytopenia and giant platelets are found in Bernard-Soulier Syndrome (BSS), inherited bleeding disorders deficient in GPIb or carrying non-functional GPIb [7]. Impaired Mk synthesis and proplatelet formation was demonstrated in the animal models of BSS [8,9]. Involvement of GPIb in platelet production is also proved by the observations that anti GPIb antibodies from primary immune thrombocytopenia patients or quinidine-induced thrombocytopenia patients reduced Mk synthesis and proplatelet formation [10,11].

Compared to GPIb, α Ib β 3 seems to be less important in platelet production. Platelet count and size is normal in Glanzmann thrombasthenia (GT) characterized by severe quantitative or qualitative defects of α Ib β 3 [7]. However, recently patients with congenital macrothrombocytopenia having mutations in α Ib β 3 were reported. Constitutive activation of α Ib β 3-mediated outside-in signaling in Mks reduced proplatelet formation, resulting in macrothrombocytopenia in these cases [12].

Proplatelet formation from Mk occurred after Mk plating on VWF [13]. Proplatelet formation and subsequent platelet release was accelerated by MK exposure to high shear forces, and it was abolished by anti VWF antibody [14]. Anti α Ib β 3 antibody, abciximab, also strongly reduced proplatelet formation and completely abolished platelet release under high shear forces. In addition, proplatelet formation under high shear was reduced on a VWF of type 2B VWD coating surface [14]. Type 2B VWD is a relatively rare form of VWD characterized by VWF with increased affinity to GPIb and mild to moderate thrombocytopenia [15]. These results suggest that shear forces promote interaction between VWF and MK GPIb, subsequently α Ib β 3 is activated, resulting in proplatelet formation and platelet release. Spontaneous binding of VWF of type 2B VWD to GPIb may impair platelet production under high shear forces. Giant platelets often appear in type 2B VWD and they may be a cause of impaired platelet production [16,17]. Reduced platelet production from type 2B VWD patients' HSCs compared to that from healthy donors' HSCs was also demonstrated [18]. Addition of exogenous native VWF increased platelet production from type 2B VWD patients' HSCs [18]. These findings suggest that proper interaction between VWF and Mks plays important role in platelet production.

In summary, α Ib β 3 as well as GPIb may be involved in platelet production, however the mechanism how they affect the platelet production needs to be examined. VWF binding to these Mk receptors occurs under high shear forces *in vitro*, however considering platelet count and size is usually normal in patients with VWD except for type 2B VWD [5], the significance of interaction between VWF and Mks *in vivo* is still uncertain. Recent progress made it possible to produce platelets not only from HSCs but also from embryonic stem cells [19], induced pluripotent stem cells [20] and adipocyte precursor cells [21] *in vitro*, however yields of platelets are too low for clinical use. To reveal the roles of GPIb, α Ib β 3 and VWF in MK synthesis, proplatelet formation and platelet release may help to increase platelet production from these cells *in vitro*.

References

1. Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE Jr (2005) The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest* 115: 3348-3354.
2. Richardson JL, Shivdasani RA, Boers C, Hartwig JH, Italiano JE Jr (2005) Mechanisms of organelle transport and capture along proplatelets during platelet production. *Blood* 106: 4066-4075.
3. Patel SR, Richardson JL, Schulze H, Kahle E, Galjart N, et al. (2005) Differential roles of microtubule assembly and sliding in proplatelet formation by megakaryocytes. *Blood* 106: 4076-4085.
4. Reininger AJ (2008) Function of von Willebrand factor in haemostasis and thrombosis. *Haemophilia* 14: 11-26.
5. Branchford BR, Di Paola J (2012) Making a diagnosis of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012: 161-167.
6. Lepage A, Leboeuf M, Cazenave JP, de la Salle C, Lanza F, et al. (2000) The alpha(Ib)beta(3) integrin and GPIb-V-IX complex identify distinct stages in the maturation of CD34(+) cord blood cells to megakaryocytes. *Blood* 96: 4169-4177.
7. Balduini CL, Savoia A (2012) Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum Genet* 131: 1821-1832.
8. Poujol C, Ware J, Nieswandt B, Nurden AT, Nurden P (2002) Absence of GPIbalpha is responsible for aberrant membrane development during megakaryocyte maturation: ultrastructural study using a transgenic model. *Exp Hematol* 30: 352-360.
9. Strassel C, Eckly A, Léon C, Petitjean C, Freund M, et al. (2009) Intrinsic impaired proplatelet formation and microtubule coil assembly of megakaryocytes in a mouse model of Bernard-Soulier syndrome. *Haematologica* 94: 800-810.

*Corresponding author: Kenji Yokoyama, Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine 35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan, Tel: +81-3-3353-1211 ext. 62385; Fax: +81-3-3353-3515; E-mail: greg99@a8.keio.jp

Received January 30, 2013; Accepted February 16, 2013; Published February 20, 2013

Citation: Yokoyama K (2013) Involvement of Glycoprotein Ib, α Ib β 3 and Von Willebrand Factor in Platelet Production. *J Bone Marrow Res* 1: 102. doi:10.4172/2329-8820.1000102

Copyright: © 2013 Yokoyama K. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

10. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, et al. (2003) Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 102: 887-895.
11. Perdomo J, Yan F, Ahmadi Z, Jiang XM, Stocker R, et al. (2011) Quinine-induced thrombocytopenia: drug-dependent GPIIb/IX antibodies inhibit megakaryocyte and proplatelet production in vitro. *Blood* 117: 5975-5986.
12. Bury L, Malara A, Gresele P, Balduini A (2012) Outside-in signalling generated by a constitutively activated integrin α IIb β 3 impairs proplatelet formation in human megakaryocytes. *PLoS One* 7.
13. Balduini A, Pallotta I, Malara A, Lova P, Pecci A, et al. (2008) Adhesive receptors, extracellular proteins and myosin IIA orchestrate proplatelet formation by human megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 6: 1900-1907.
14. Dunois-Lardé C, Capron C, Fichelson S, Bauer T, Cramer-Bordé E, et al. (2009) Exposure of human megakaryocytes to high shear rates accelerates platelet production. *Blood* 114: 1875-1883.
15. Szántó T, Joutsu-Korhonen L, Deckmyn H, Lassila R (2012) New insights into von Willebrand disease and platelet function. *Semin Thromb Hemost* 38: 55-63.
16. Nurden AT, Federici AB, Nurden P (2009) Altered megakaryocytopoiesis in von Willebrand type 2B disease. *J Thromb Haemost* 7: 277-281.
17. Nurden P, Debili N, Vainchenker W, Bobe R, Bredoux R, et al. (2006) Impaired megakaryocytopoiesis in type 2B von Willebrand disease with severe thrombocytopenia. *Blood* 108: 2587-2595.
18. Nurden P, Gobbi G, Nurden A, Enouf J, Youlyouz-Marfak I, et al. (2010) Abnormal VWF modifies megakaryocytopoiesis: studies of platelets and megakaryocyte cultures from patients with von Willebrand disease type 2B. *Blood* 115: 2649-2656.
19. Fujimoto TT, Kohata S, Suzuki H, Miyazaki H, Fujimura K (2003) Production of functional platelets by differentiated embryonic stem (ES) cells in vitro. *Blood* 102: 4044-4051.
20. Takayama N, Nishimura S, Nakamura S, Shimizu T, Ohnishi R, et al. (2010) Transient activation of c-MYC expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells. *J Exp Med* 207: 2817-2830.
21. Matsubara Y, Saito E, Suzuki H, Watanabe N, Murata M, et al. (2009) Generation of megakaryocytes and platelets from human subcutaneous adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 378: 716-720.

Citation: Yokoyama K (2013) Involvement of Glycoprotein Ib, α IIb β 3 and Von Willebrand Factor in Platelet Production. *J Bone Marrow Res* 1: 102.
doi:10.4172/2329-8820.1000102

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 250 Open Access Journals
- 20,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.editorialmanager.com/lifesciences>

臨 床 研 究 会

多発性骨髄腫治療の最近の動向について

慶應義塾大学医学部 血液内科
横 山 健 次

はじめに

多発性骨髄腫 (MM) は形質細胞が腫瘍化して発症する疾患であり, 造血器悪性腫瘍の一つである。60~70 歳で発症することが多く, 若年者に発症することはまれである。人口の高齢化とともに患者数は増加する傾向にある。他の多くの悪性腫瘍と異なり早期治療の有効性は確立されておらず, 通常診断後治療を開始するのは症状を有する症候性 MM となつてからである。典型的な症状は CRAB 症状 (C: 高カルシウム血症, R: 腎機能障害, A: 貧血, B: 溶骨性病変) と呼ばれており, その他にはアミロイドーシスなどを認めることも

ある。MM 以外の疾患を合併していたり, 腎障害, 骨病変により performance status が低下していることも少なくない。MM 治療薬として 1950 年代に最初に有効性が確認された薬剤はメルファランであり, メルファランとプレドニンを組み合わせた MP 療法が標準的治療法として行われてきた。その後いくつかの抗癌剤を使用した治療が行われてきたが, MP 療法の成績を上回ることにはなかった。しかし 1980 年代に大量抗癌剤 + 自家造血幹細胞移植 (ASCT) が行われるようになり, その後サリドマイド (Thal), レナリドマイド (LEN), ボルテゾミブ (BOR) の新規薬剤が使用されるようになり治療成績が向上した^{1,2)} (図 1)。

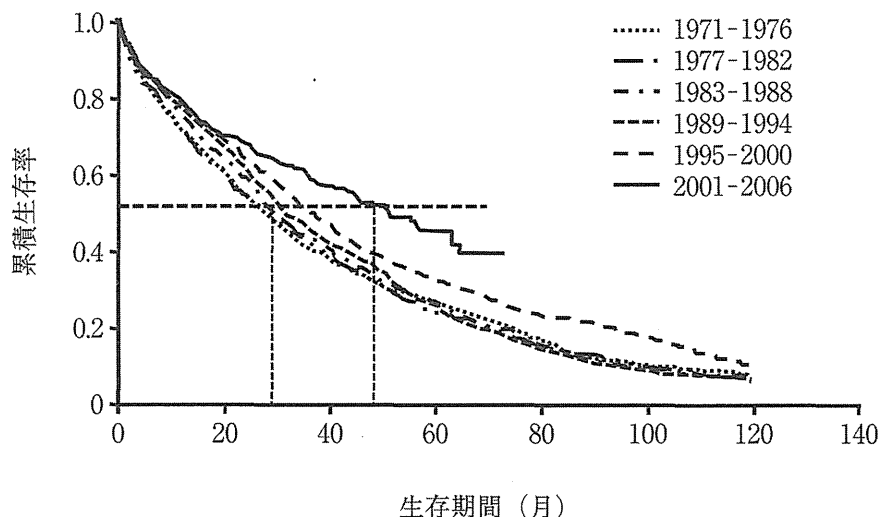


図 1 診断年代別の多発性骨髄腫診断後の全生存期間。1971~1996 年に診断された患者の生存期間中央値は 29.9 ヶ月, 1997~2006 年に診断された患者の生存期間中央値は 44.8 ヶ月であった。(文献 2 より改変して使用)

東京内科医会第 189 回臨床研究会, 平成 25 年 1 月 26 日 (土), コンファレンススクエア エムプ
ラス

本稿ではおもに ASCT と新規薬剤について解説する。

大量抗癌剤 + ASCT

あらかじめ患者自身の造血幹細胞を採取・保存しておいて、MM 細胞を可能なかぎり減少させるために前処置として大量の抗癌剤投与を行う。大量の抗癌剤投与に伴い正常な造血幹細胞も非可逆的ダメージを受けるため、抗癌剤投与翌日に保存しておいた造血幹細胞を移植して血球の回復を図る。本治療は重篤な合併症のない 65~70 歳までの患者を対象として行われている。以前は骨髓採取によって造血幹細胞を採取していたが、現在は抗癌剤投与後に、あるいは単独で G-CSF を投与して末梢血中に誘導された造血幹細胞を採取して保存することが一般的である。また ASCT の前処置としては大量メルファラン (200 mg/m²) が 2 日に分割して投与され、以前に併用されていた全身放射線照射は行われなくなった (表 1)。未治療 MM 患者を対象として、標準量の抗癌剤治療施行群と ASCT 施行群を比較した臨床試験では、全生存期間、無イベント生存期間、無進行生存期間の延長が報告されている^{3,4)}。また粘膜傷害、血球減少、感染症などの合併症はあるが、メルファラン投与時に氷で口腔内を冷却することにより粘膜傷害の軽減を行い、必要に応じて輸血、G-CSF 投与、抗生剤投与を行うことによりほぼ安全に施行可能である。

サリドマイド (サレド®)

Thal の作用機序は完全には解明されていないが、血管新生抑制、サイトカイン産生抑制、細胞接着因子発現抑制、免疫調節、アポトーシス誘導および細胞増殖抑制などの作用により MM に対して効果を発揮すると考えられている。1 日 1 回 100~200 mg を就寝前に内服するのが標準的な使用法であり、デキサメサゾン (DEXA)、その他の抗癌剤を併用することもある。主な副作用として眠気、便秘、末梢神経障害、静脈血栓症が報告されている。また催奇形性があり TERMS と呼ばれる安全管理システムの下で処方されている。わが国では 2008 年 10 月に再発難治例の治療薬として

表 1 大量メルファラン投与 + 自家造血幹細胞移植

	day-2	day-1	day 0
メルファラン	↓	↓	
自家造血幹細胞移植			↓

メルファランは通常 200 mg/m²を 2 日間に分割して投与する。

承認されており、現在未治療で ASCT を予定していない MM 患者を対象とした臨床試験が行われている。

レナリドマイド (レブラミド®)

LEN は Thal の誘導体であり作用機序は同様であるが、より強力な作用を有している。Thal, LEN に類似の薬剤は他にも開発中であり、総称して免疫調節薬 (IMiDs) と呼ばれている。1 日 1 回 25 mg を 3 週間服薬、1 週間休薬を繰り返す。DEXA を併用することが多く、他の抗癌剤を併用することもあるが、わが国では DEXA 以外との併用は承認されていない (表 2)。Thal と比較して神経系の合併症は少なく、血球減少の頻度が多い。また Thal 同様に催奇形性があり RevMate と呼ばれる安全管理基準に基づいて処方されている。維持療法として LEN を使用した場合に二次性発癌率が高くなる可能性があることが示唆されており、長期間継続する場合は注意が必要である^{5~7)}。わが国では 2010 年 6 月に再発難治例の治療薬として承認されており、現在未治療で ASCT を予定していない MM 患者を対象とした臨床試験が行われている。

ボルテゾミブ (ベルケイド®)

すべての真核細胞に存在して細胞内で不要になった蛋白を分解するプロテアゾームが存在しており、プロテアゾームは腫瘍細胞の増殖、浸潤、生存、アポトーシス回避に重要な NF-κB の調節にも関与している。BOR はそのプロテアゾームを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。1 回 1.3 mg/m²を day 1, 4, 8, 11 に静脈注射、10 日間休薬を繰り返す。通常 DEXA を併用、シクロフォスファミドなどその他の抗癌剤を併用する

表 2 レナリドマイド投与スケジュール

day	1	2	3	⋯	8	9	10	⋯	17	18	19	⋯	21	22	23	24
LEN (25 mg/body)	↓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	↓	—	—
DEXA (40 mg/body)	↓	↓	↓	—	—	↓	↓	↓	—	—	↓	↓	↓	—	↓	↓
day	1	2	3	⋯	8	9	10	⋯	17	18	19	⋯	21	22	23	24
LEN (25 mg/body)	↓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	↓	—	—
DEXA (40 mg/body)	↓	—	—	—	—	↓	—	—	—	↓	—	—	—	—	—	↓

LEN：レナリドマイド，DEXA：デキサメサゾン
 LEN 21 日連続投与を 1 コースとして 28 日ごとに繰り返す。当初は上段のように高用量で DEXA を併用していたが，副作用（感染，血栓症など）が多いため，現在では下段のように DEXA を週 1 回で投与することが多い。さらに DEXA を減量，あるいは LEN 単独で投与することもある。またほかの抗癌剤と併用することもある。

表 3 ボルテゾミブ投与スケジュール

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14					
BOR (1.3 mg/m ²)	↓	—	—	↓	—	—	—	↓	—	—	—	↓	—	—					
DEXA (20 mg/body)	↓	↓	—	↓	↓	—	—	↓	↓	—	—	↓	↓	—					
day	1	2	⋯	⋯	⋯	⋯	8	9	⋯	⋯	⋯	⋯	15	16	⋯	⋯	22	23	
BOR (1.3 mg/m ²)	↓	—	—	—	—	—	—	↓	—	—	—	—	—	↓	—	—	—	↓	—
DEXA (20 mg/body)	↓	↓	—	—	—	—	—	↓	↓	—	—	—	—	↓	↓	—	—	↓	↓

BOR：ボルテゾミブ，DEXA：デキサメサゾン
 通常上段のごとく週 2 回・計 4 回投与を 1 コースとして 21 日ごとに繰り返す。しかし副作用軽減のために，下段のように週 1 回・計 4 回投与 1 コースとして 35 日ごとに繰り返すこともある（Weekly Bortezomib）。またほかの抗癌剤と併用することもある。

こともある。また末梢神経障害などの副作用軽減のために day 1, 8, 15, 22 に投与，13 日間休薬を繰り返すこともある（表 3）。当初は静脈注射で投与されたが，現在では皮下注射も可能になった。末梢神経障害，消化器症状，血球減少，肺障害などの副作用があり，ときに重症化することもあるので注意が必要である。わが国では 2006 年に再発難治例，2011 年には未治療例に対する投与が承認された。現在では未治療 MM 患者の初回治療薬としても広く使用されている。

ASCT 適応患者の治療の流れ

ASCT および新規薬剤が使用されるようになり，MM の治療は大きく変わってきている。ASCT の適応のある患者では，まず寛解導入療法を行って腫瘍細胞を可能なかぎり減少させた後に造血幹細胞採取，ASCT を行う。ASCT 後により

治療効果を得るためには，まず寛解導入療法でよい治療効果を得ることが大切であり，寛解導入療法は完全寛解（CR）ないし非常によい部分寛解（VGPR）を目標として行われる。治療としては，BOR+DEXA（BD）ないし BD にほかの抗癌剤を追加した治療が選択されることが多い。米国のガイドラインでは表 4 に示す治療が寛解導入療法として推奨されているが⁸⁾，わが国では今のところ Thal，LEN を寛解導入療法で使用することは承認されていない（表 4）。近年 ASCT 後に新規薬剤を使用して地固め療法，維持療法などを行うことで，より長期に治療効果が持続することも報告されている（図 2）^{5~7,9)}。

ASCT 非適応患者の治療の流れ

ASCT 非適応患者でも最大限の治療効果を得ることを目標として，最初に寛解導入療法を施行

表 4 推奨されている寛解導入療法

自家造血幹細胞移植適応患者
BOR/DEXA (BD)
BOR/DEXA/CPM (CyBorD)
BOR/ADR/DEXA (PAD)
BOR/LEN/DEXA (VRD)*
BOR/Thal/DEXA (VTD)*
LEN/DEXA (RD)*
自家造血幹細胞移植非適応患者
BOR/DEXA (BD)
Mel/PSL/BOR (MPB)
Mel/PSL/Thal (MPT)**
Mel/PSL/LEN (MPL)*
LEN/low-dose DEXA (Rd)**

BOR：ボルテゾミブ，DEXA：デキサメサゾン，
CPM：シクロフォスファミド，ADR：ドキシソルビシン，
LEN：レナリドマイド，Thal：サリドマイド，
Mel：メルファラン，PSL：プレドニン

*わが国では現時点で保険適応なし **わが国で現在臨床試験施行中

(文献 8 より改変して使用)

するのは ASCT 適応患者と同様である (図 2)。ただし治療法の選択にあたっては、高齢の患者が対象であり副作用を十分に考慮する必要があること、造血幹細胞を採取する必要はないので造血幹細胞に障害を与えるメルファランを寛解導入療法に使用可能であること、などが ASCT 適応患者とは異なる点である。わが国では BD、メルファラン+プレドニン+BOR (MPB) などが選択されることが多い。米国のガイドラインではこれらの治療のほかに、Thal または LEN を使用した治療法が推奨されており⁸⁾、わが国でも未治療の ASCT 非適応 MM 患者を対象とした臨床試験が行われている (表 4)。

おわりに

本稿では紹介しなかったが、MM の重要な合併症である骨病変に対してはゾレドロン酸などのビスフォスフォネート製剤が使用されるようになり、症状の改善、QOL 向上に加えて生存期間の延長効果も得られている。さらに本稿で紹介した新規薬剤以降も新たな薬剤が多数開発中であり、すでに海外では承認を得ている薬剤もある。このよ

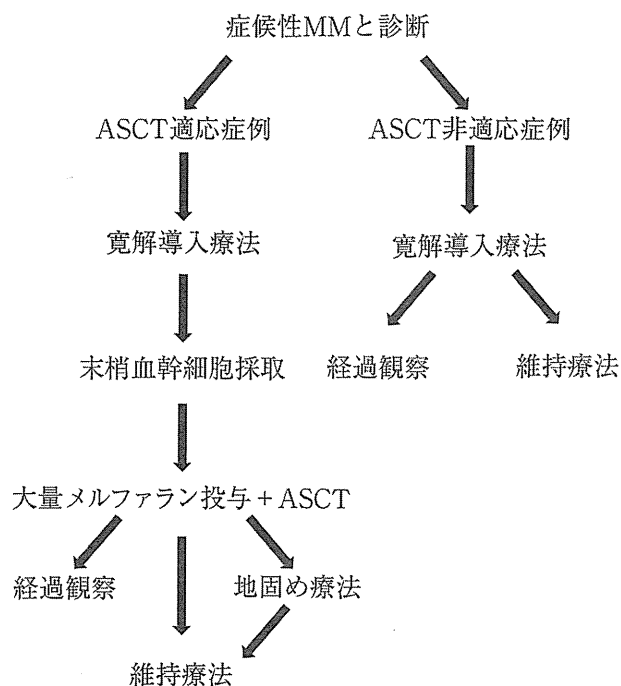


図 2 新規に診断された多発性骨髄腫患者の治療のフローチャート

MM：多発性骨髄腫，ASCT：自家造血幹細胞移植

ASCT 適応症例は重篤な合併症のない 65～70 歳までの患者

うに MM の治療は近年飛躍的に進歩しているものの、まだ治癒を期待できる治療法は確立されていない。今後より長期に病勢をコントロールすること、最終的には治癒することを目指して新規薬剤の開発、臨床研究が進んでいくことが期待される。

文 献

- 1) Kyle, R. A., Rajkumar, V. : Multiple myeloma. Blood, 111 : 2962-2972, 2008.
- 2) Kumar, S. K., Rajkumar, V., Dispenzieri, A., et al : Improved survival of multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood, 111 : 2516-2520, 2008.
- 3) Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M., et al : A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med, 335 : 91-97, 1996.
- 4) Child, J. A., Morgan, G. J., Davies, F. E., et al :

- High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 348 : 1875-1883, 2003.
- 5) McCarthy, P. L., Owzar, K., Hofmeister, C. C., et al : Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 366 : 1770-1781, 2012.
 - 6) Attal, M., Lauwers-Cances, V., Marit, G., et al : Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 366 : 1782-1791, 2012.
 - 7) Usmani, S. Z., Sexton, R., Hoering, A., et al : Second malignancies in total therapy 2 and 3 for newly diagnosed multiple myeloma : influence of thalidomide and lenalidomide during maintenance. *Blood*, 120 : 1597-1600, 2012.
 - 8) NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Multiple myeloma. Version 1. 2013.
 - 9) Sonneveld, P., Schmidt-Wolf, I. G. H., van der Holt, B., et al : Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma : Results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*, 24 : 2946-2955, 2012.
-

VII 凝固・線溶異常による出血傾向

先天性凝固線溶異常症

血友病および類縁疾患

高分子キニノゲン欠損症

High-molecular-weight kininogen deficiency

Key words : 高分子キニノゲン, 接触相, 常染色体劣性遺伝

横山 健次

1. 概念・定義

血液がガラスなどの異物の表面に接触すると、速やかに凝固系が活性化されて血栓が形成される。この接触相に参与するタンパクは血液凝固第 XII 因子 (FXII), 凝固第 XI 因子 (FXI), プレカリクレイン (PK), 高分子キニノゲン (HK) の 4 種類である。接触相の反応は FXII が陰性荷電をもつ表面で活性化して活性化 FXII (FXIIa) となることで始まり, FXIIa により PK が活性化してカリクレインとなり, カリクレインが更に FXII を活性化するというポジティブフィードバックにより反応が進行する。FXI は FXIIa により活性化されて活性化 FXI (FXIa) となり, FXIa が血液凝固第 IX 因子を活性化して凝固系が進み血栓が形成される。HK は FXI および PK と複合体を形成しており, HK はこれらの活性化に必要であるとともに, カリクレインの基質となる。この接触相は *in vitro* での凝固系の活性化には重要であるもの, *in vivo* で意義があるものか不明であった。しかし PK/HK 複合体が血管内皮細胞に受容体を介して結合すると PK が活性化され引き続き FXII が活性化されることが報告され, 接触相は *in vivo* でも凝固系の活性化に参与することが明らかになってきた(図 1)¹⁾。

高分子キニノゲン欠損症 (HK 欠損症) は HK が低下する極めてまれな先天性の疾患であり²⁻⁶⁾, 遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。生理的に

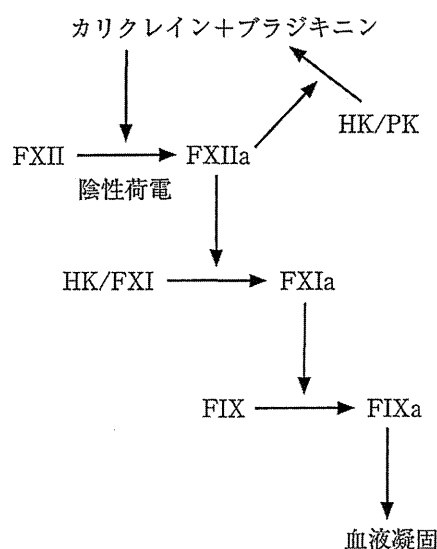


図 1 接触相の反応(文献¹⁾より改変)

は接触相は, 向炎症, 向線溶, 抗凝固, 抗接着の働きをしており HK 欠損症の患者は出血傾向を呈さない。

2. 疫 学

1975 年に Waldmann らが第一例を報告して²⁾, その後何例か報告されており, 我が国でも報告例はある^{5,6)}。発症頻度は不明であるが, 極めてまれな疾患と考えられている。報告されている症例の中には血族結婚の症例もある。

3. 病 因

HK は分子量 120 kDa, 626 のアミノ酸により構成されるタンパクであり, 3 番の染色体に遺

Kēnji Yokoyama: Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine 慶應義塾大学医学部 血液内科

表1 先天性高分子キノゲン(HK)欠損症患者
でみられる検査所見

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)延長
プロトロンビン時間(PT)正常
高分子キノゲン(HK)低下
血液凝固第XI, XII因子, プレカリクレイン(PK)正常
APTT延長は正常血漿と混合することにより補正

伝子は存在する。HKのみが低下する Fitzgerald traitと²⁾、HKおよび低分子量キノゲンが低下する Williams traitが知られており³⁾、遺伝子変異の部位が異なると考えられている。Fitzgerald traitでは92kDaのキノゲンが存在し、抗体を用いてマッピングした結果、502-543番目のアミノ酸残基のいずれかの遺伝子にストップコドンが存在するものと推測されている。またその他の部位でストップコドンとなる変異により低分子量のキノゲンが認められる例も報告されている^{7,8)}。一方Williams traitでは遺伝子変異の部位が明らかになっており、177残基のアミノ酸の部位でストップコドンとなっている⁹⁾。ただし実際に177のアミノ酸で構成されるキノゲンの生成部位である肝細胞中に存在するのか、あるいは速やかに分解されてしまうのかは不明であるが、血漿中では検出されない。

4. 病 態

出血傾向は呈さず無症候であることが多い。

中等度の外傷後に椎骨脳底動脈血栓症を発症した6歳児の症例も報告されている⁷⁾。

5. 診断と鑑別診断

出血傾向がないにもかかわらず活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が著明に延長、プロトロンビン時間(PT)は正常の症例で疑う。他の接触相の因子(FXII, FXI, PK)の欠損症を鑑別する必要がある(表1)。血液凝固第VIII因子、または第IX因子低下でもAPTTは延長するが、これらが低下している症例では出血傾向を呈することが多い。HK, FXII, FXI, PKを測定してHKが低下、その他は正常であればHK欠損症の可能性が高い。診断を確実にするためにはHK遺伝子を解析して変異を確認する、あるいは両親のHKを測定して両親ともに50%程度に低下していることを確認する。

6. 治療と予後

APTTは著明に延長しており、出血症状を呈することはなく通常治療は必要としない。血栓症状を呈した症例で新鮮凍結血漿(FFP)を投与してAPTTを補正した症例⁷⁾、FFPを投与しながら抗凝固療法を施行して冠動脈バイパス術を施行した症例などの報告はある¹⁰⁾。予後に関する報告はない。

■ 文 献

- 1) Blat Y, Seiffert D: A renaissance for the contact system in blood coagulation. *Thromb Haemost* 99: 457-460, 2008.
- 2) Waldmann R, et al: Fitzgerald factor: a hitherto unrecognised coagulation factor. *Lancet* 1: 949-951, 1975.
- 3) Colman RW, et al: Williams trait. Human kininogen deficiency with diminished levels of plasminogen proactivator and prekallikrein associated with abnormalities of the Hageman factor-dependent pathways. *J Clin Invest* 56: 1650-1652, 1975.
- 4) Wuepper KD, et al: Flaujeac trait. Deficiency of human plasma kininogen. *J Clin Invest* 56: 1663-1672, 1975.
- 5) Hayashi H, et al: The first cases of Fitzgerald factor deficiency in the Orient: three cases in one family. *Acta Haematol* 63: 107-113, 1980.
- 6) Hayashi H, et al: Molecular genetic survey of five Japanese families with high-molecular weight kininogen deficiency. *Blood* 75: 1296-1304, 1990.

- 7) Krijanovski Y, et al: Characterization of molecular defects of Fitzgerald trait and another novel high-molecular-weight kininogen-deficient patient: insights into structural requirements for kininogen expression. *Blood* 101: 4430-4436, 2003.
- 8) Shigekiyo T, et al: Isolated high-molecular-weight kininogen deficiency: a novel frameshift mutation in exon 10. *Blood* 109: 5062-5063, 2007.
- 9) Cheung PP, et al: Genetic basis of total kininogen deficiency in Williams' trait. *J Biol Chem* 268: 23361-23365, 1993.
- 10) Davidoson SJ, et al: High molecular weight kininogen deficiency: a patient who underwent cardiac surgery. *Thromb Haemost* 85: 195-197, 2001.

VII 凝固・線溶異常による出血傾向

先天性凝固線溶異常症

血友病および類縁疾患

先天性第 V, VIII 因子合併欠乏症

Combined deficiency of factor V and factor VIII

Key words : 血液凝固第 V, VIII 因子, 常染色体劣性遺伝, lectin mannose binding protein type 1 (LMAN1), multiple coagulation factor deficiency 2 protein (MCFD2), 出血傾向

横山 健次

1. 概念・定義

血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) は, トロンビンまたは活性化第 X 因子 (FXa) により切断されて, 活性化 FVIII (FVIIIa) となり, トロンビン生成を促進する。生成されたトロンビンの positive feedback 機構により更に FVIII の活性化が進行して凝固反応が促進される¹⁾。血液凝固第 V 因子 (FV) も活性化 FV (FVa) となりトロンビン生成を促進する一方で, FV は活性化プロテイン C により切断されて血液が過凝固状態にならないように調整する機能もある²⁾。先天性 FV, FVIII 合併欠乏症は, FV, FVIII の両者がともに低値となり通常軽度の出血傾向を呈する先天性の疾患であり, 遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。

2. 疫学

先天性 FV, FVIII 合併欠乏症は 1954 年に Oeri らが最初に報告したまれな疾患である³⁾。有病率は 100 万人に 1 人と推定されており, 中東のユダヤ人, ユダヤ人以外のイラン人では 10 万人に 1 人と発症頻度が約 10 倍である。これらの集団では血族結婚が多いことが先天性 FV, FVIII 合併欠乏症の有病率が高い原因ではないか, と考えられている⁴⁾。

3. 病因

先天性 FV, FVIII 合併欠乏症は FV 欠乏症と FVIII 欠乏症が偶然に合併した病気ではない。FV と FVIII は類似した構造をしており, 細胞内での合成, 輸送などに両者に共通な反応がある。先天性 FV, FVIII 合併欠乏症は, これらの反応に関与するタンパクの中で, lectin mannose binding protein type 1 (LMAN1)^{5,6)}, または multiple coagulation factor deficiency 2 protein (MCFD2) の遺伝子変異により発症する⁷⁾。

4. 病態

現在までに 150 例以上が文献に報告されている。出血症状は軽症ないし中等症であり, 2 つの因子が同時に低下していることにより出血症状が重症になることはなく, 凝固因子活性が同等の, FV または FVIII 単独の欠乏症でみられる出血症状と同程度である。半数以上の患者でみられる頻度の多い出血症状は鼻出血, 過多月経であり, また割礼後の出血も多くみられる。関節出血も 30-40% の患者にみられ比較的頻度は多いが, 消化管出血, 中枢神経系の出血はまれである^{8,9)}。

5. 診断と鑑別診断

プロトロンビン時間 (PT) と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) がともに延長, FV

表1 先天性FV, FVIII合併欠乏症患者で
みられる検査所見

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)延長
プロトロンビン時間(PT)延長
血液凝固第V因子(FV)活性低下
血液凝固第VIII因子(FVIII)活性低下
APTT, PT延長, FV活性低下は正常血漿と混合することにより補正

活性, FVIII活がともに低下していればFV, FVIII合併欠乏症が疑われる. インヒビターによる後天性の凝固因子低下を除外するために, 患者血漿と正常血漿の混合試験を行いインヒビターがないことを確認する(表1). FV, FVIII合併欠乏症とFV欠乏症とFVIII欠乏症の合併を鑑別する必要がある. 遺伝形式がFV, FVIII合併欠乏症は常染色体劣性遺伝, FV欠乏症とFVIII欠乏症の合併は伴性劣性遺伝と異なることから, 家族歴を確認できれば多くの場合鑑別は可能であるが, 確実に診断するためには遺伝子診断を行うことが望ましい. LMAN1, MCFD2の遺伝子解析を行い既知の遺伝子変異が見つければ確定診断ができる. なおLMAN1遺伝子変異を有する先天性FV, FVIII合併欠乏症100例, MCFD2遺伝子変異を有する先天性FV, FVIII合併欠乏症46例を比較した結果, FVが平均13.7%と9.6%, FVIIIが平均16.0%と10.0%, とFV, FVIIIともにMCFD2遺伝子変異を有する先天性FV, FVIII合併欠乏症で低値となることが報告されている¹⁰⁾.

6. 治療と予後

出血症状を考慮してFVIII製剤と, FV補充のために新鮮凍結血漿(FFP)を使用する. 小出血であればFVIII値>30%, 関節出血などより重症の出血ではFVIII値>50%となるようにFVIII製剤を投与, およびFV値>25%となるようにFFPを投与する¹¹⁾. 一般に体重1kgあたり1単位のFVIII製剤を投与するとFVIII値は2%上昇する. また外科手術を施行する場合には術前に小手術ではFVIII値>50%, 大手術ではFVIII値80-100%, 術後創部が治癒するまでFVIII値>50%を維持するようにFVIII製剤を12時間ごとに投与する. また術前から術後創部治癒までFV値>25%を維持するようにFFPを投与する¹¹⁾. 妊婦の治療に関するデータはないが, FV値は妊娠経過中に変動しないが, FVIII値は妊娠経過中に上昇することが多い. 出血症状がないかぎり陣痛まではFVIII製剤あるいはFFPの投与は行う必要はなく, 陣痛開始時から出産後止血が確認できるまで, また帝王切開を施行した場合には創部が治癒するまでFVIII値>50%, FV値>15%を維持するようにFVIII因子製剤およびFFPを投与する¹¹⁾. FV, FVIII合併欠乏症は劣性遺伝であり, FV, FVIII合併欠乏症の母親が出産した新生児が罹患しているか否かは, 臍帯血または新生児の末梢血を調べれば診断可能である. FV, FVIII合併欠乏症と診断されても予防的にFVIII因子製剤, FFPを投与する必要はない. また予防接種を行う際には筋肉内注射は避けて皮下注射で行う¹¹⁾.

■ 文 献

- 1) Lowenberg EC, et al: Coagulation factor XI as a novel target for antithrombotic treatment. *J Thromb Haemost* 8: 2349-2357, 2010.
- 2) Mann KG, Kalafatis M: Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. *Blood* 101: 20-30, 2003.
- 3) Oeri J, et al: Congenital factor V deficiency (parahemophilia) with true hemophilia I two brothers. *Bibl Paediatr* 58: 575-588, 1954.
- 4) Spreafico M, Peyvandi F: Combined factor V and factor VIII deficiency. *Semin Thrombhaemost* 36: 390-399, 2009.
- 5) Nichols WC, et al: Mutations in the ER-Golgi intermediate compartment protein ERGIC-53 cause combined deficiency of coagulation factor V and VIII. *Cell* 93: 61-70, 1998.
- 6) Zhang B, et al: Bleeding due to disruption of a cargo-specific ER-to-Golgi transport

- complex. *Nat Genet* **34**: 220–225, 2003.
- 7) Zhang B, et al: LMAN1 and MCFD2 form a cargo receptor complex and interact with coagulation factor VIII in the early secretory pathway. *J Biol Chem* **280**: 25881–25886, 2005.
 - 8) Peyvandi F, et al: Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol* **100**: 773–776, 1998.
 - 9) Mansouritorgabeh H, et al: Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north–eastern Iran. *Haemophilia* **10**: 271–275, 2004.
 - 10) Zhang B, et al: Genotype–phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood* **111**: 5592–5600, 2008.
 - 11) Bolton–Maggs PHB, et al: The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* **10**: 593–628, 2004.

VII 凝固・線溶異常による出血傾向

先天性凝固線溶異常症

血友病および類縁疾患

先天性第V因子欠乏症・異常症

Inherited factor V deficiency

Key words : 血液凝固第V因子, 常染色体劣性遺伝, 出血傾向, 新鮮凍結血漿

横山 健次

1. 概念・定義

血液凝固第V因子(FV)は、トロンビンまたは活性化第X因子(FXa)により切断されて活性化FV(FVa)となり、リン脂質膜上でFXaがプロトロンビンをトロンビンへと活性化する際の補酵素として機能する。一方でFVは活性化プロテインCにより切断されて血液が過凝固状態にならないように調整する機能もある¹⁾。このようにFVは凝固の促進、抑制の両者に重要な役割を果たしている。先天性FV欠乏症・異常症は、FVの異常により軽症から重症まで、症例により様々な出血傾向を呈する先天性の疾患である。重症例はホモないし複合ヘテロであり、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。

2. 疫学

先天性FV欠乏症・異常症は1947年にOwrenらが最初に報告したまれな疾患である²⁾。FV活性が10-15%未満に低下する重症型の有病率は100万人に1人程度とされている。両親が血族結婚の症例も多く、血族結婚の多いイスラム教国では欧米と比較して約10倍発症率が高い³⁾。

3. 病因

FVの遺伝子の変異により発症する。FV遺伝子異常のヘテロのキャリアは1,000人に1人、ホモないし複合ヘテロが100万人に1人である。ヘテロの個体ではFV活性は約50%であり、ホ

モないし複合ヘテロでは10%未満となる。先天性FV欠乏症・異常症は、type I(FVの活性、抗原量ともに低下)と、type II(活性は低下、抗原量は正常ないし軽度の低下)に分類される⁴⁾。FVの欠乏・異常の原因となる遺伝子変異は、1998年にGuaschらがエクソン13の4塩基の欠損を報告して以来⁵⁾現在までに70以上の変異が報告されている⁶⁾。遺伝子変異の大部分は家系に特異的であるが、Tyr1702Cysの変異はイタリア人の複数の家系で報告されている⁷⁾。

4. 病態

現在までに200例以上が文献に報告されているが、多数例を解析した報告は、35症例を検討したイランからの報告³⁾、37症例を報告している‘North American Rare Bleeding Disorder Registry’⁸⁾がある。イランの報告はFV活性が1-10%の重症例を対象としており、多くの患者が6歳までに何らかの出血症状を自覚している。出血症状の中では約半数の症例で鼻出血、口腔内出血、過多月経、術後の出血などの症状がみられたことが報告されているが、筋肉内血腫、関節内出血のような深部出血も25-30%の症例で認めている。消化管出血、血尿、中枢神経系の出血は各々6%と少なく、臍帯出血は1例でのみ報告されている³⁾。またNorth American Rare Bleeding Disorder Registryの報告では皮膚、粘膜出血が44%、筋肉および関節内出血が23%、尿路生殖系出血が19%、消化管

Kenji Yokoyama: Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine 慶應義塾大学医学部 血液内科

表1 先天性FV欠乏症・異常症患者で報告されている出血症状(文献^{3,9)}を参照して作成)

40%以上の患者で報告されている頻度の高い症状 鼻出血, 口腔内出血, 過多月経, 術後・産後の出血
20-40%の患者で報告されている症状 関節内・筋肉内血腫
20%未満の患者でのみ報告されている比較的まれな症状 泌尿器系出血, 消化管出血, 中枢神経系出血

表2 先天性FV欠乏症・異常症患者でみられる検査所見

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)延長 プロトロンビン時間(PT)延長 血液凝固第V因子(FV)活性低下 APTT, PT延長, FV活性低下は正常血漿と混合することにより補正
--

出血が6%, と報告されている。また全出血の中で頭蓋内出血は8%であった⁹⁾(表1)。

これらの報告を含めて出血症状の程度は軽症から重症まで様々であり, 遺伝子変異, FV活性値と臨床症状には必ずしも明確な関連はない。

5. 診断と鑑別診断

プロトロンビン時間(PT)と活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)がともに延長, FV活性を測定して低下していればFV欠乏症・異常症が疑われる。抗FVインヒビターによる後天性のFV低下を除外するために, 患者血漿と正常血漿の混合試験を行いインヒビターがないことを確認する(表2)。またFV・VIII因子(FVIII)合併欠乏症を鑑別するために, FVIIIも測定する必要がある。先天性FV欠乏症・異常症は常染色体劣性遺伝なので, これらの検査から先天性FV欠乏症・異常症を疑い, 両親のFVを測定して両者ともに50%程度であれば, 先天性FV欠乏症・異常症と診断可能であるが, 診断をより確実なものとするために, あるいは両親のFVが測定できない場合には遺伝子診断を行うことが望ましい。FVは2,196のアミノ酸, A1-A2-B-A3-C1-C2の6ドメインで構成される330kDaのタンパクである。FVの遺伝子は

染色体1q24.2の領域に存在して, 25のエクソンで構成されており, 現在までに報告されている重症型の先天性FV欠乏症・異常症の原因とされる遺伝子変異の多くはエクソン8-25に存在しており, なかでもBドメインをコードするエクソン13に最も多く存在する⁴⁾。ただし45例の重症ないし中等症先天性FV欠乏症・異常症と診断された患者の約20%で, 徹底的に遺伝子変異の解析を施行したにもかかわらず分子レベルでの診断ができなかった, ないし十分ではなかったとの報告もある⁴⁾。費用, 労力の問題も考慮すると, 現在の日本で実際に先天性FV欠乏症・異常症の遺伝子診断を施行できる施設は限られる。

6. 治療と予後

出血症状, 患者のFV活性, および36時間というFVの半減期を考慮してFVを補充することになるが, FVの濃縮製剤は存在しないので新鮮凍結血漿(FFP)を使用する⁹⁾。有効に止血をするために最低限必要なFV値には個人差はあるが, 少なくともFV値>15%が必要とされており, FFPを体重1kgあたり15-20mL投与することにより, この血中濃度に達する。したがって出血症状を認めた場合FFP 15-20mL/kgを投与, FV値>15%に達したのを確認した後適宜FV値をモニターしながら, 止血が確認できるまでFV値>15%を維持するために必要に応じてFFPを追加投与していく⁹⁾。外科手術を施行する際には, FV値>15%となるように手術直前にFFPを投与, 以降適宜FV値をモニターしながら, 術創が治癒するまでFV値>15%を維持するために必要に応じてFFPを追加投与していく⁹⁾。妊婦の治療に関するデータはないが, 出血症状がないかぎり陣痛まではFFPを投与せず, 陣痛開始とともに外科手術患者に準じて投与する。外科手術に際してはFFP総投与量が多くなることもあり, 容量負荷に注意が必要である。またFFPで出血の管理ができない場合には血小板輸血が有効なことがある¹⁰⁾。血小板 α 顆粒にはFVが含有されていて血小板活性化に伴い放出されるため, 血小板輸血は濃

縮されたFVを投与することになる。またインヒビターを有する血友病患者などの止血に有効な活性化VII因子製剤(rVIIa)が投与された報告もある¹¹⁾。ただしFV値<1%に低下している症例ではFVがトロンビン産生の律速段階となっており、rVIIa単独投与は有効ではない可能性

がある⁹⁾。

先進国では、先天性FV欠乏症・異常症患者は適切な診断、止血管理を受けることが可能であり予後は良好であるが、途上国では十分な止血管理がなされず早期に死亡することも少なくない⁴⁾。

■ 文 献

- 1) Mann KG, Kalafatis M: Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. *Blood* **101**: 20-30, 2003.
- 2) Owren PA: Parahaemophilia; haemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. *Lancet* **1**: 446-448, 1947.
- 3) Lak M, et al: Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol* **103**: 1067-1069, 1998.
- 4) Asselta R, Peyvabdi F: Factor V deficiency. *Semin Thromb Haemost* **35**: 382-389, 2009.
- 5) Guasch JF, et al: Severe coagulation factor V deficiency caused by a 4 bp deletion in the factor V gene. *Br J Haematol* **101**: 32-39, 1998.
- 6) Bafunno V, et al: Coinheritance of three novel FV gene mutations in a patient with a severe FV deficiency. *Haemophilia* **18**: e34-e59, 2012.
- 7) Castoldi E, et al: A missense mutation (Y1702C) in the coagulation factor V gene is a frequent cause of factor V deficiency in the Italian population. *Haematologica* **86**: 629-633, 2001.
- 8) Acharya SS, et al; North American Rare Bleeding Disorder Study Group: Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* **2**: 248-256, 2004.
- 9) Bolton-Maggs PHB, et al: The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* **10**: 593-628, 2004.
- 10) Salooja N, et al: Severe factor V deficiency and neonatal intracranial hemorrhage: a case report. *Haemophilia* **6**: 44-46, 2000.
- 11) González-Boullosa R, et al: The use of activated recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital severe factor V deficiency. *Haemophilia* **11**: 167-170, 2005.

ガイドライン ここがポイント!

ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針

小林隆夫

Kobayashi Takao

浜松医療センター

Summary

- ①平成 24 年 1 月からわが国でもヘパリン在宅自己注射が保険適用された。
- ②適応疾患は、血栓性素因患者、静脈血栓塞栓症既往などの患者で、担当医師が治療対象と認めた患者である。
- ③血栓症予防としてワルファリンが使用できない妊婦や何らかの理由でワルファリンが使用できない患者にとっては、1 日 2 回の通院という大きな負担が軽減された。
- ④適応を厳格にして正しい使用方法を徹底し、安全な管理に努めていただきたい。

Key Words

ヘパリンカルシウム、血栓予防、自己注射

はじめに

妊娠そのものが血栓症のリスクであるため、血栓性素因のある女性が妊娠すると、血栓症のリスクはさらに増大する。また、血栓予防として汎用されているワルファリンは胎盤通過性があり、点状軟骨異常栄養症などの奇形および出血による胎児死亡の症例報告があるため、妊婦には一部例外を除き原則的に禁忌となっている。さらに何らかの理由によりワルファリンを使用できない血栓性素因患者が男女を問わず存在する。これらの患者に対する代替療法にはヘパリン皮下注射がある。ヘパリンは、血栓症の治療や予防に有用な、最も広く用いられている抗凝固薬であるが、ヘパリンの半減期は長くないため、1 日 2 回の皮下注射が必要となる。1 日 2 回の通院は患者の生活の質を著しく低下させ、多くの苦痛を伴い、また就労も困難にさせる。このような継続的なヘパリン注

射を必要とする在宅患者においては、みずからヘパリンを注射すること（ヘパリン在宅自己注射）により、通院の身体的、時間的、経済的負担が軽減され、より質の高い社会生活を送ることが可能になると考えられる。

厚生労働省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班」（池田康夫班）において平成 17 年 12 月～平成 18 年 1 月に実施された「ヘパリン在宅自己注射の実態調査¹⁾」の結果をふまえ、平成 23 年 9 月に公益社団法人日本産科婦人科学会、公益社団法人日本産婦人科医会、日本産婦人科・新生児血液学会、一般社団法人日本血栓止血学会の 4 学会が「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針²⁾」（表①）を厚生労働省に提出し、長年の要望が叶って平成 24 年 1 月にヘパリン在宅自己注射が保険収載されたので、その適応と指針を解説する。

1 適応基準

ヘパリン在宅自己注射は、「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針²⁾」の適応基準(1)~(6)すべてを満足している場合であるが、とくに適応疾患では、①血栓性素因(先天性アンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など)を有する患者、②深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症既往のある患者、③巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後などの患者で、担当医師が治療対象と認めた患者である。前述の厚生労働省研究班の調査¹⁾では、不育症・反復流産(2回以上の連続した流産)も適応になるとの意見が寄せられたが、不育症・反復流産の原因は多岐にわたり、そのなかでも血栓性素因が原因となる症例は、先天性のアンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などにかざられるため、ただ単に不育症・反復流産を理由としてヘパリン在宅自己注射が適応となるわけではない。あくまでも血栓性素因や血栓症既往のある患者に対する血栓症予防が適応となることに留意して欲しい。なお、抗リン脂質抗体症候群の診断における抗リン脂質抗体陽性は国際基準に則るものとし、抗CL β_2 GPI複合体抗体(anticardiolipin antibody, cardiolipin antibody β_2 -glycoprotein-1 complex)、抗CL IgG [Ig: immunoglobulin (免疫グロブリン)], 抗CL IgM, ループスアンチコアグラント検査のうち、いずれか一つ以上が陽性で、12週間以上の間隔をあけても陽性である場合をいう。現在のところ抗PE抗体、抗PS抗体 [PE (phosphatidylethanolamine) フォスファチジルエタノールアミン, PS (phosphatidylserine) フォスファチジルセリン] 陽性者は抗リン脂質抗体陽性者には含めないということに注意する。

そのほかの適応基準としては、ヘパリンに対してのアレルギーがなく、ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin induced thrombocytopenia: HIT) の既往がないこと、ほかの代替療法にまさる効果が期待できるヘパリン治療の適応患者であること、患者ならびに家族(とくに未成年者の場合)が、目的、意義、遵守事項などを十分に理解し、希望していること、医師・医療スタッフとのあい

だに安定した信頼関係が築かれていることなどがあげられる。

なお、ヘパリンの原則禁忌事項は、(1) 出血している患者、(2) 出血する可能性のある患者、(3) 重篤な肝障害のある患者、(4) 重篤な腎障害のある患者、(5) 中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者、(6) ヘパリンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者、(7) HITの既往歴のある患者などである。

2 患者教育と遵守事項

教育プログラムを作成し、それにしたがった患者教育がおこなわれるべきである。短期間の入院による教育指導が効率的であり、積極的におこなうことが望ましい。教育プログラムの内容としては、(1) 血液凝固、血栓症に関する基礎知識、(2) ヘパリンの薬理作用、(3) 副作用と発現時の対応、(4) ヘパリンの管理と記録、(5) 注射の方法と実技、(6) 注射針などの医療廃棄物の処理、(7) 緊急時の連絡などである。

また、患者の遵守事項としては、(1) ヘパリンを規定の方法で管理する、(2) 決められた方法で注射する。注射し忘れた際、決して2回分を1度に注射しない、(3) 定期的に受診する、(4) 治療経過などの記録を提出し、評価と指導を受ける、(5) 異常を感じた場合、不明の点は担当医に連絡し指示を仰ぐ、(6) 注射針や注射器などの在宅医療廃棄物は、病院へ持参し担当医などの指示にもとづき、適切に処理するなどである。とくに在宅医療廃棄物は法律では一般廃棄物とされているが(平成10年厚生省、平成17年環境省通知)、多くの市町村では家庭用ごみとして受け入れていないため、現時点では各自治体の廃棄方法にしたがっていただきたい。

製薬メーカーが、患者用自己注射マニュアルと自己注射日誌を用意しているので、活用されたい。

3 認可(自己注射療法開始条件)と投与方法

自己注射療法開始にあたっては、(1) 適応基準を満た

している、(2) 規定の教育プログラムにしたがった教育目標を達成している、(3) 遵守事項を守ることに同意していることが必要である。投与方法は、皮下注射用ヘパリンを1回につき5,000単位、12時間ごと(1万単位/日)にインスリン自己注射用注射器(29あるいは30G)を用い、皮下に自己注射する。現在、わが国で用いられる皮下注射用のヘパリンは、カプロシン[®](2万単位/バイアル, 0.8mL)およびヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」[®]であるが、添付文書の改訂をおこなっているヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」[®]のみ保険適用されていることに留意されたい。海外においては低分子量ヘパリンも使用され、わが国においても有効性や安全性の面から推奨する意見がみられるが、現時点では保険診療はできない。

投与にあたっては、ヘパリン5,000単位を12時間ごとに皮下注射するのが一般的であるが(低用量未分画ヘパリン投与方法)、8時間ごとに注射も可能である。また、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)を測定し、その結果により適宜投与量を調整することもおこなわれる(用量調節法)。なお、携帯用ポンプを用い24時間持続的に静脈内に投与することも可能であり、症例により考慮する。

注射部位は、腹部、大腿、上腕とする。家族に皮下注射してもらえる場合は、臀部(もしくは背中)も可能である。なお、大腿内側や臍周囲は皮下出血が起きやすいので避けたほうがよい。

4 管理と記録

ヘパリン製剤は未開封のまま、光と湿気を避けて室温(1~30℃)で保管し、冷凍庫(フリーザー)などに入れて凍結させることや、高温にさらしたり温めたりすることは禁止とする。患者は処方された薬剤の名称、処方量、注射日時、注射量(単位数)、回数、注射部位、副作用の有無、疑問点などを記録する。また、担当医師は定期的に確認してカルテに記載し、必要な指導をおこなうとともに、定期的にAPTT、血小板数、AST、ALT

などを測定し、ヘパリン投与量や投与継続の可否を決定する。

APTTは妊娠時には若干短縮する。一般的な未分画ヘパリン投与の目安とされる基準値の1.5~2倍は、妊娠中はそのまま適用出来ないが、過度の延長には注意する。実際、血栓症予防として自己注射をおこなう場合は、APTTを必ずしも延長させる必要はなく、上限は初期値の2倍までとする。また、HITを予防するため、投与開始2週間以内に複数回血小板数の検査をおこなう。以降は1~2ヵ月ごとに検査をおこなう。

5 副作用対策

重大な副作用としては、ショック・アナフィラキシー様症状、出血、血小板減少、HITなどに伴う血小板減少・血栓症である。HITにはI型とII型があるが、I型は非免疫的機序によって起こり、血小板減少も軽度で自然回復する。約10%に起こるとされている。しかし、II型は血小板第4因子とヘパリン複合体に対する自己抗体が出現することにより、血小板が活性化され、血小板数が投与前の50%以下に減少、もしくは10万/ μ L以下に減少し、動脈血栓症(脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、下肢血栓症など)を引き起こす。症状としては、意識の低下、片側のまひ、手足のまひ、息苦しい、下肢のむくみなどである。頻度は0.5~5%程度であるが、重篤であるので注意を要する。すぐヘパリンを中止し、抗トロンビン薬(アルガトロバン)を投与する³⁾。HIT II型はHIT抗体の検査で確定する。HIT II型は、ヘパリン投与開始後2週間以内に起こることが多いので、投与開始2週間以内に複数回血小板数の検査をおこなうことが求められている。

そのほかの副作用として、過敏症、皮膚障害、肝酵素上昇、骨粗鬆症、投与部位の発赤、腫脹、硬結、痒痒感、局所の疼痛性血腫などがみられる。また、ヘパリン自己注射をおこなった血栓性素因をもつ妊婦317例を対象とした後ろ向き調査において、AST・ALT上昇13.2%、注射部位痒痒感10.1%、注射部位腫脹3.8%、刺入部位以外の出血1.3%、刺入部位出血0.3%、骨量減少0.3%が認め

られたことが報告されている⁴⁾。自己注射をおこなう場合は適切な指導のもと慎重に投与していただきたい。

6 保険請求に関して

ヘパリン在宅自己注射は、あくまでも血栓性素因や血栓症既往のある患者に対する血栓症予防が保険適用であり、ただ単に不育症・反復流産では保険診療できないことに留意していただきたい。また、在宅自己注射を開始した場合、1ヵ月に1回在宅自己注射指導管理料820点と注入器用注射針加算130点が請求できるが、カルテに指導内容を必ず記載したうえで請求して欲しい。

おわりに

欧米ではヘパリン在宅自己注射が一般的な治療となっているが、平成24年1月からわが国でもヘパリン在宅自己注射が保険適用された。血栓症予防としてワルファリンが使用できない妊婦や何らかの理由でワルファリン

が使用できない患者にとっては毎日朝夕の2回ヘパリン注射のために通院することがなくなり、大きな負担が軽減された。本稿では「ヘパリン在宅自己注射の適応と指針」を解説したが、是非適応を厳格にして正しい使用方法を徹底し、安全な管理に努めていただきたい。

文 献

- 1) 池田康夫ほか：ヘパリン在宅自己注射療法の指針（案）。厚生労働省科学研究費補助金 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班」平成19年度総括・分担研究報告書2008, pp.151-153
- 2) 公益社団法人日本産科婦人科学会ほか：ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針。2011
http://www.jsoghn.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf
- 3) Lewis BE *et al* : Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* **103** : 1838-1843, 2001
- 4) 齋藤滋ほか：血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討。日本産婦人科・新生児血液学会誌 **21** : 9-13, 2011

表① ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針

I. 目的および意義

ヘパリン在宅自己注射の目的は、通院の際に生じる身体的、時間的、経済的負担を軽減させ、患者により質の高い社会生活を送らせることである。とくに対象となる妊婦や血栓性素因をもつ患者にとって、毎日朝夕2回の通院は大きな負担となっており、ヘパリン在宅自己注射が是非とも必要である。

II. 適応基準（以下の(1)~(6)すべてを満足していること）

(1) ヘパリンに対してのアレルギーがなく、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往がないこと。

(2) ほかの代替療法にまさる効果が期待できるヘパリン治療の適応患者であること。

(3) 在宅自己注射により通院の身体的、時間的、経済的負担、さらに精神的苦痛が軽減され、生活の質が高められること。

(4) 以下の①~③のいずれかを満足し、担当医師が治療対象と認めた患者

①血栓性素因（先天性アンチトロンピン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など）を有する患者

②深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症既往のある患者

③巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後などの患者

なお、抗リン脂質抗体症候群の診断における抗リン脂質抗体陽性は国際基準に則るものとし、抗CL β_2 GPI複合体抗体、抗CL IgG、抗CL IgM、ループスアンチコアグラント検査のうち、いずれか一つ以上が陽性で、12週間以上の間隔をあけても陽性である場合をいう。現在のところ抗PE抗体、抗PS抗体陽性者は抗リン脂質抗体陽性者には含めない。

(5) 患者ならびに家族（とくに未成年者の場合）が、目的、意義、遵守事項などを十分に理解し、希望していること。

(6) 医師、医療スタッフとのあいだに安定した信頼関係が築かれていること。

III. 患者教育

教育プログラムを作成し、それにしたがった患者教育がおこなわれるべきである。短期間の入院による教育指導が効率的であり、積極