

APTTの延長を伴う出血傾向を認めたためビタミンK欠乏症を疑い、ビタミンKの補充を行ったが効果が得られない場合は、先天性プロトロンビン欠乏症などの存在も早期に考慮し、適切な検査および補充療法を開始すべきである。

また、ループスアンチコアグラント-低プロトロンビン血症症候群 (lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome ; LAHPS) も鑑別診断として重要である。ループスアンチコアグラント (LA) 陽性は臨床的には血栓症の危険因子と考えられているが、まれに低プロトロンビン血症、あるいは血小板減少症や機能異常を合併した場合は出血をきたす。

治療^{2,4)}

ホモ接合体で出血に対して迅速な治療が必要な場合や、手術前に予防投与する場合に、補充療法を行う。本症の補充療法には、プロトロンビンを含む血漿由来第IX因子 (FIX) 複合体製剤を用いる (②)。プロトロンビンは血漿中半減期が3~4日間と比較的長く、血漿プロトロンビン活性は20~30%程度で止血レベルに入るため、30%を維持するようにFIX複合体製剤20~30 U/kgを投与する。しかし、血栓症を合併する危険性があるので、150%以上を超えないように注意する。重篤な出血を繰り返し発症するような症例では、血液製剤の定期補充療法も試みられている。

先天性第V因子欠乏症

疫学

本症はパラ血友病 (血友病類似症 (parahemophilia)) とも称され、100万人に1人の発生頻度と推定される (②)。

病態²⁾

ホモ接合体では、頭蓋内出血などの重症例もあるが、多くは血友病に比べて出血症状は軽く、無症候の場合もある。皮膚粘膜出血 (歯肉出血、鼻出血)、血腫および過多月経が最も一般的な症状である。血漿FV活性と出血症状の重症度は、必ずしも一致しない。FVの80%は血中、20%は血小板 α 顆粒中に存在するので、出血症状は血小板中のFV量も考慮する必要がある。

FV異常症は血栓傾向をきたす場合もあり、特にFV Leiden 変異は欧米で高率に認められる先天性血栓性素因の一つとして重要である。日本人を含む東洋人にはFV Leidenは存在しないが、活性化プロテインC (APC) 抵抗性を示し血栓症を発症したFV異常症はわが国でも2家系報告されている。

診断

PT, APTTともに延長するが、ヘパプラスチンテスト (HPT) は正常である。FV活性の低下を認め、クロスミキシング試験にて後天性抗FVインヒビターを否定できた場合、先天性FV欠乏症を疑う (③)。FV Leidenは、FVの凝固活性測定値には異常を認めないので、APC抵抗性試験を行う必要がある。

MEMO

ループスアンチコアグラント-低プロトロンビン血症症候群 (LAHPS)

LA陽性で後天性低プロトロンビン血症を合併した症例では、血栓症よりむしろ出血傾向をきたす。若年者での発症が多く、診断時のプロトロンビン活性は著明に低下している (中央値11%)。基礎疾患としては、SLEなどの自己免疫疾患を認める場合が多く、また感染症や薬剤投与をきっかけに一過性に発症する場合もある。治療は副腎皮質ステロイドが第一選択薬であり有効であるが、プロトロンビン活性の増加とともに血栓症のリスクが増強するので注意が必要である。

MEMO

factor V Leiden 変異

活性化プロテインCの主要切断部位であるFVの506番アミノ酸のArgがGlnへと置換した分子異常症で、欧米では高頻度に見られる血栓性素因を示す遺伝子多型である。ヘテロ接合体でも深部静脈血栓症などの血栓症を発症する。黒人や日本人を含む東洋人はこの変異をもっていない。

治療^{2,4)}

外傷・抜歯・外科手術時、重症出血時などの止血管理には、新鮮凍結血漿 (FFP) 投与を行う (㉒)。FFP 中の FV は早めに失活するため、調整後 2 か月以内の FFP を使用することが重要である。FV の生体内回収率は 50～100%，半減期は 36 時間である。FFP はまず 15～20 mL/kg を静注し、続いて FV 活性 20% を維持するように補充する。鼻出血や歯肉出血には、トラネキサム酸が有効である。

先天性第Ⅶ因子欠乏症

疫学

本症は RBD のなかで最も頻度が高く、発症頻度は 10 万～50 万人に 1 人と推定される (㉓)。

病態^{2,3)}

一般的に出血傾向は血友病より軽いが、FⅦ活性が 1% 以下を呈するホモ接合体や複合ヘテロ接合体例で重症血友病に類似した重篤な出血傾向を生じることがある。しかしながら、本症では FⅦ活性と出血症状の重症度が一致しないことが知られており、FⅦ活性が 1% 以下でも無症候の場合もある。特に、日本人のホモ接合体は諸外国の症例に比べて無症候例が多い。

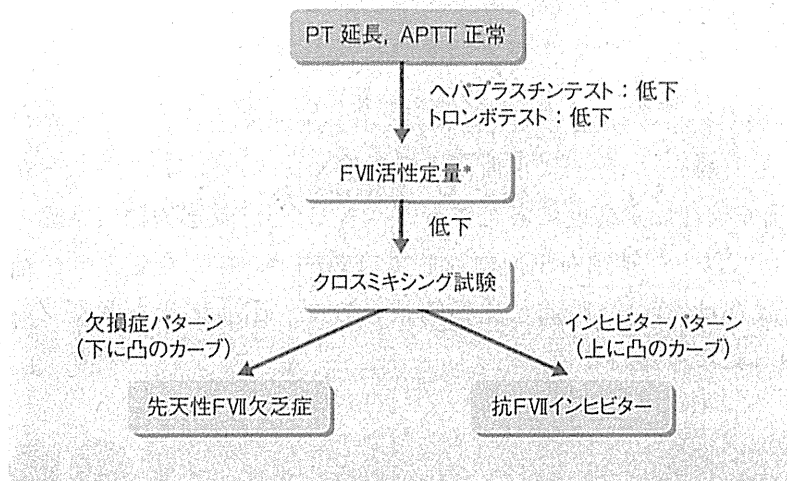
通常、皮膚粘膜出血（皮下出血，鼻出血，性器出血），抜歯後出血，外傷後出血が主であるが，関節内出血，消化管出血，頭蓋内出血，血尿，月経過多，分娩後異常出血なども認める。ヘテロ接合体例は無症候であるといわれてきたが，最近の報告ではヘテロ接合体 499 例のうち 19% が症候性で，主に皮膚粘膜出血を認めることが判明した。一方，まれに血栓症の報告もあるが，わが国ではまだ認めない。

診断

本症は，出血症状が軽度あるいは無症候であるために，術前検査や乳児検診のヘパプラスチンテストなどで発見される。PT 延長を示すが，APTT は基準範囲以内である。FⅦ活性が低下しており，クロスミキシング試験にて後天性抗 FⅦインヒビター（きわめてまれ）が否定され，肝機能障害，ビタミン K 欠乏などが除外された場合，先天性 FⅦ欠乏症と診断する (㉔)。FⅦa と組織因子 (TF) との相互作用領域に変異がある場合は，FⅦ活性の測定に用いる TF の動物種の違いにより検査成績に乖離を示すので，ヒト TF，ウサギ TF，ウシ TF の 3 種類を測定試薬として用いる。

治療²⁻⁴⁾

関節内出血や頭蓋内出血などの重症出血患者，ならびに FⅦ活性低下・出血の既往・手術部位によって過剰出血が予測される術前患者では，FⅦを十分含む製剤による補充療法が必要となる。現在日本で使用できる製剤には，遺伝子組換え活性型 FⅦ (rFⅦa) 製剤と血漿由来 FⅨ複合体制剤がある (㉕)。FⅦ活性が 10～25% あれば，止血が可能である。rFⅦa は 15～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.75～1.5



④ 凝固スクリーニング検査—PT 延長, APTT 正常の場合の鑑別診断の進め方

*: 測定試薬中の組織因子の動物種の違いにより, VII活性が異なる場合がある。

KIU/kg) を止血が得られるまで4~6時間ごとに投与することで安全かつ有効に止血が図れるが, 高価な薬剤である。一方, 複合型FIX濃縮製剤で補充療法を行うと, 血栓症などの合併症を併発しやすいので注意が必要である。また, FFPによる補充療法は, FVIIの半減期が4~6時間と短く, 循環血液量の過剰をきたすため困難なことが多い。一方, 無症候の患者で侵襲の少ない手術(抜歯など)の場合は, トラネキサム酸の投与が有効である。

先天性第X因子欠乏症

疫学

本症の発症頻度は100万人に1人で, FVII欠乏症と類似した出血傾向を示す(②)。まれに, FXとFVII, FXとFVIIIあるいはFXとFXIIの遺伝性欠乏症がある。

病態²⁾

ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体の患者は出血傾向を示すが, その程度は活性の減少とよく相関する。鼻出血, 歯肉出血, 過多月経, 外傷や術後の過剰出血が多いが, 関節内出血, 頭蓋内出血など重篤な出血をきたす場合もある。活性が50%程度のヘテロ接合体ではほとんど出血を認めず, スクリーニング検査や家系内調査のときに偶然発見されることが多い。

診断

一般的には, 明らかな家族歴があり, PT・APTTともに延長, FX活性が低下しており, 後天性FX欠乏を除外できる場合, 先天性FX欠乏症を疑う(③)。FX活性は低値を示すが測定可能であり, FXノックアウトマウスの結果が示すようにFXの完全欠損は致死的である。

全身性アミロイドL鎖(AL)アミロイドーシスの患者で, 後天性FX欠乏

症を合併することはよく知られている。治療としては、アミロイドーシスへの積極的な化学療法により、FXレベルが回復し出血傾向が改善する場合がある。
治療^{2,4)}

異常出血時の治療や術前の出血予防投与には、FX補充療法としてFIX複合体製剤の輸注を行う⁽²⁾。一般的に止血に十分なFXレベルは15~20%と考えられているが、補充療法は重症度に応じて行うべきであり、軟部組織・粘膜・関節内出血には30%以上、重篤な出血に対しては50~100%になるように補充する。FXの半減期は40~60時間と比較的長いので、出血症状を考慮しながら1日1回の投与により維持する。

先天性第XI因子欠乏症

疫学

本症は血友病Cとも称されたが、出血症状は血友病に比べて軽い。100万人に1人の発生頻度と推定され⁽²⁾、そのほとんどがアシュケナージ系ユダヤ人である。アシュケナージ系ユダヤ人における頻度はきわめて高く、一般人口の8%程度がヘテロ接合体のキャリアである。日本人も報告が多く、40例以上が見出されている。

病態^{2,3)}

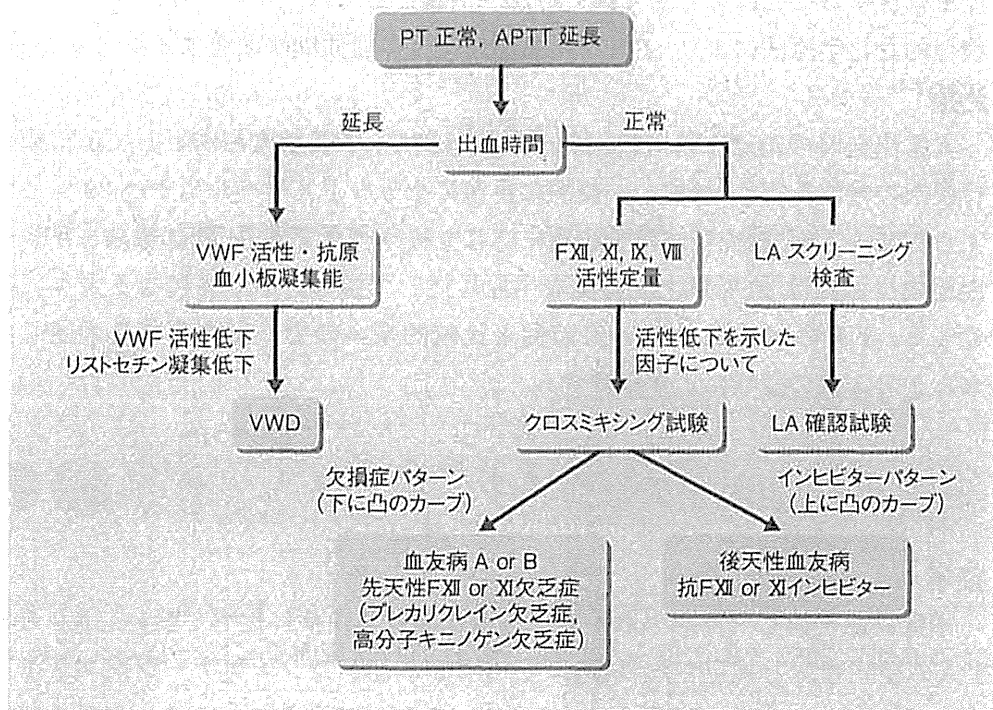
自然出血は起こさず、外傷や外科的処置後の出血がほとんどである。特に、線溶活性が高い口腔内や泌尿生殖器領域からの出血が特徴的である。女性の場合は過多月経を認める。関節・筋肉内出血はまれである。活性値と出血症状はまったく相関せず、FXI活性が1%未満の重症型でも無症候か術後の出血を認める程度の場合もあれば、軽症型で出血傾向を示す場合もある。ヘテロ接合体例は、臨床的には出血傾向を示さない。

診断

出血症状が軽度であり、術前検査などで偶然発見される場合が多い。APTTが著明に延長し、PTは基準範囲内にある。FXI活性は、過多月経のスクリーニング検査の項目としては、重要である。FXI活性が低下していた場合は、ミキシング試験にて後天性抗FXIインヒビター(きわめてまれ)を除外し、先天性FXI欠乏症と診断する⁽⁵⁾。FXI活性は、通常ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体例では15%未満、ヘテロ接合体例では25~70%程度を示す。

治療^{2,4)}

本症では自然出血はまれなため、外傷後あるいは手術に際して補充療法を行う。海外では血漿分画製剤としてFXI製剤があるが、わが国では補充療法としてFFPを投与する⁽²⁾。最小止血レベルは15~20%とされているが、大手術時、または前立腺・下部尿路系、鼻・扁桃腺など線溶活性が高い部位の手術や外傷時には出血傾向が強くと出現するので、FXI活性を7日間、45%以上に維持することが推奨されている。FXIの生体内回収率は90%、半減期は40~70時間であり、FFP投与量は5~20 mL/kg/日で通常適切なFXIレベルに保つこ



⑤ 凝固スクリーニング検査—PT 正常, APTT 延長の場合の鑑別診断の進め方

VWF : von Willebrand 因子, LA : ループスアンチコアグラント, VWD : von Willebrand 病

とが可能である。

先天性第Ⅻ因子欠乏症

疫学

本症は常染色体劣性遺伝であり、世界各国で約 300 症例が報告されている。APTT が著明に延長するが、臨床的に出血傾向も血栓傾向も示さない。

病態・診断

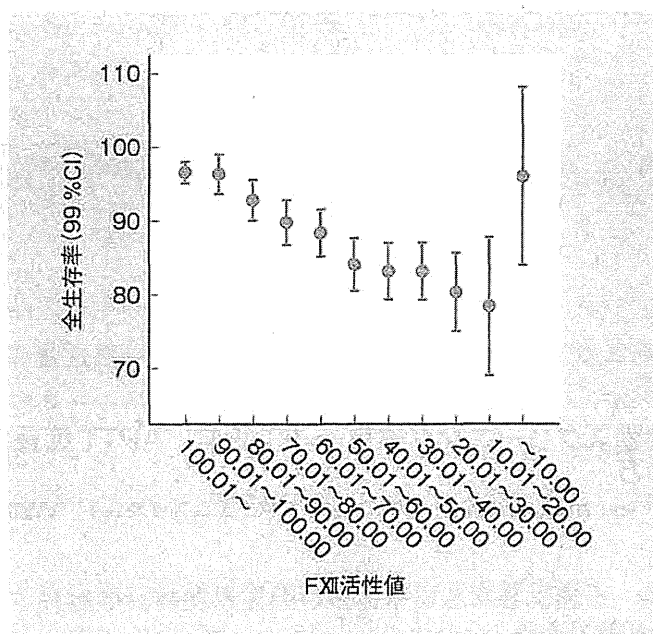
臨床症状がないため、術前検査などで偶然発見される。APTT が著明に延長するが PT は基準範囲内である (⑤)。日本人は活性低下をきたす遺伝子多型頻度が高く、欧米人に比べて FⅫ活性が低値を示す。したがって、FⅫ活性を測定する場合、コントロール血漿は輸入製品ではなく自家製のものが望ましい。

治療

本症は臨床的に出血の原因にならないので、FⅫ活性が 1 % で大手術を施行する場合でも、治療は必要ない。

先天性 FVII欠損症は血栓傾向をきたすのか？

FVII欠損が血栓症の危険因子であるかどうかについて、長らく議論が続いている。実験的な FVII欠損マウスは、血栓予防効果を有していた。一方、約 9,000 人がエントリーした大規模な疫学解析によると、FVII活性値が 90~10%の幅では活性値と全生存率が強い正相関を示したが、10%以下では 90%以上の群と同等の全生存率を示し、U字形となった (■)⁶⁾。血栓症と FVII欠損との関連については、今後さらなる疫学的研究が必要であろう。



■ FVII活性値と全生存率

オーストリアで 1991~2003 年に凝固異常あるいは血栓症のスクリーニングとして FVII活性を測定した 8,936 例を対象とし、全生存率との関連を検討した。その結果、FVII活性は低下するにつれて全生存率は低下するが、10%未満群は逆に生存率は 100~90%群のレベルまで増加することが示され、U字形となった。(Endler G, et al. J Thromb Haemost 2007⁶⁾より)

先天性第 XIII 因子欠乏症

疫学

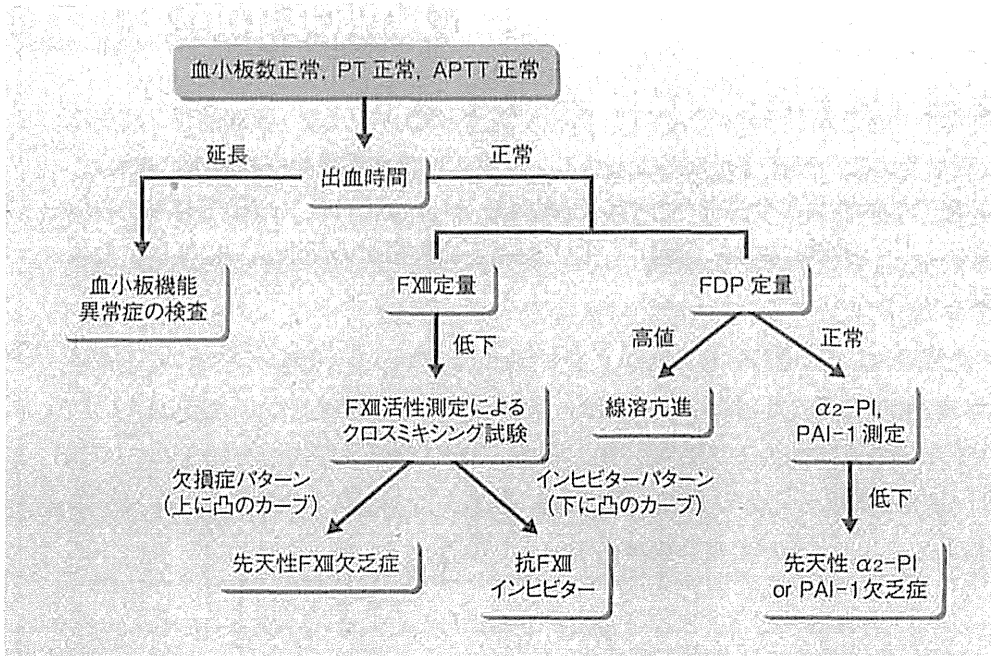
発症頻度は 200 万に 1 人と推定されており (2)，現在までに 200 例以上の報告がみられる。FXIIIはトランスグルタミナーゼ本体である A サブユニット (FXIII A) と、その保護に働く B サブユニット (FXIII B) のそれぞれ 2 つずつから成るヘテロ四量体として血中を循環している。欠乏症には、*FI3A1* 遺伝子変異に起因する FXIII A 欠乏症と、*FI3B* 遺伝子変異により二次的 FXIII A 低下をきたす FXIII B 欠乏症とがある。

病態²⁾

特徴的な出血症状は、臍出血と頭蓋内出血である。その他の出血症状としては、皮下出血、血腫などがしばしば認められ、一時的に止血しても翌日に再出血する“遷延性出血 (後出血)”も特徴的である。また、習慣性流産や創傷治療遅延も認められる。

診断

通常の凝血的スクリーニング検査である PT, APTT, Fbg 値は正常であ



⑥ 凝固スクリーニング検査—PT 正常, APTT 正常の場合の鑑別診断の進め方

FDP: フィブリノゲン分解産物, α_2 -PI: α_2 -プラスミンインヒビター, PAI-1: プラスミノゲンアクチベーター-1

るので、本症を疑うときは FXIII 活性や抗原量の測定が必要である。FXIII 活性低下を認めた場合は抗 FXIII インヒビター定性試験を行い、後天性 FXIII 欠乏症（抗 FXIII インヒビター）を否定する (⑥)。先天性が疑われた場合は抗原量を測定し、A サブユニットが正常の 5% 以下、B サブユニットが約半分であれば FXIII A 欠乏、両サブユニットともに 5% 以下であれば FXIII B 欠乏を疑う。

治療^{2,4)}

補充療法には、血漿由来 FXIII 濃縮製剤が用いられる (②)。FXIII の生体内回収率は 100%、半減期は 11~14 日と長いため、消費機転が働かない場合は輸注された FXIII は長時間維持される。通常、FXIII の止血レベルは 2~5% で、1 回の輸注によって止血が得られる。小出血では FXIII レベルを 10% に、筋肉内出血では 20~30% に保つ。しかしながら、頭蓋内出血などの重篤な出血や大手術時には創部での FXIII の消費が大きいため、100% 以上にすることが望ましく、小手術時では 50% 以上を目安とする。また、妊娠の維持には FXIII は必須であり 10% 以上を保つように、妊娠 5~6 週頃から FXIII 濃縮製剤の定期補充 (1~2 V/週) を行う。近年は重篤な出血の既往がある患者の出血予防を目的として、4 週間隔で定期的予防投与が試みられている。

血友病や VWD 以外のまれな凝固因子欠乏症に遭遇した場合、いちばん悩むのが補充療法である。先天性 FVII 欠乏症や先天性 FXI 欠乏症など、凝固活性と出血症状が相関しない場合もあり、血液製剤の投与量や投与間隔は出血の既往や重症度、出血の程度、それぞれの凝固因子の必要な止血レベル、生体内回収

後天性 FⅨ欠乏症（抗 FⅨインヒビター）とは？

後天性 FⅨ欠乏症は、出血性素因の既往歴や家族歴がなく、突然 FⅨの高度の欠乏をきたし重篤な出血傾向をきたす疾患である。FⅨインヒビターによる低下が重要な原因であるが、FⅨの産生低下と過剰消費により二次性に重度の活性低下をきたす場合もある。本疾患は周知度が低く相当数が見逃されている可能性があり、発症頻度は不明である。出血症状は重篤で、時に致死性である。広範な皮下出血や筋肉内・軟部組織の巨大血腫を生じる (図 a)⁷⁾。

原因不明の出血でⅨ活性の低値を認めた場合は、抗 FⅨインヒビター定性試験を行う (図 b)⁷⁾。さらに専門施設では、患者血漿から抽出した IgG を正常血漿に添加し FⅨ活性低下を認めた場合、インヒビター陽性と診断している。また、組換え FⅨA、精製血漿 FⅨB、精製 FⅨ (A₂B₂ 複合体) を用いたドットプロット法および ELISA 法により FⅨ結合抗体の検出を行っている。

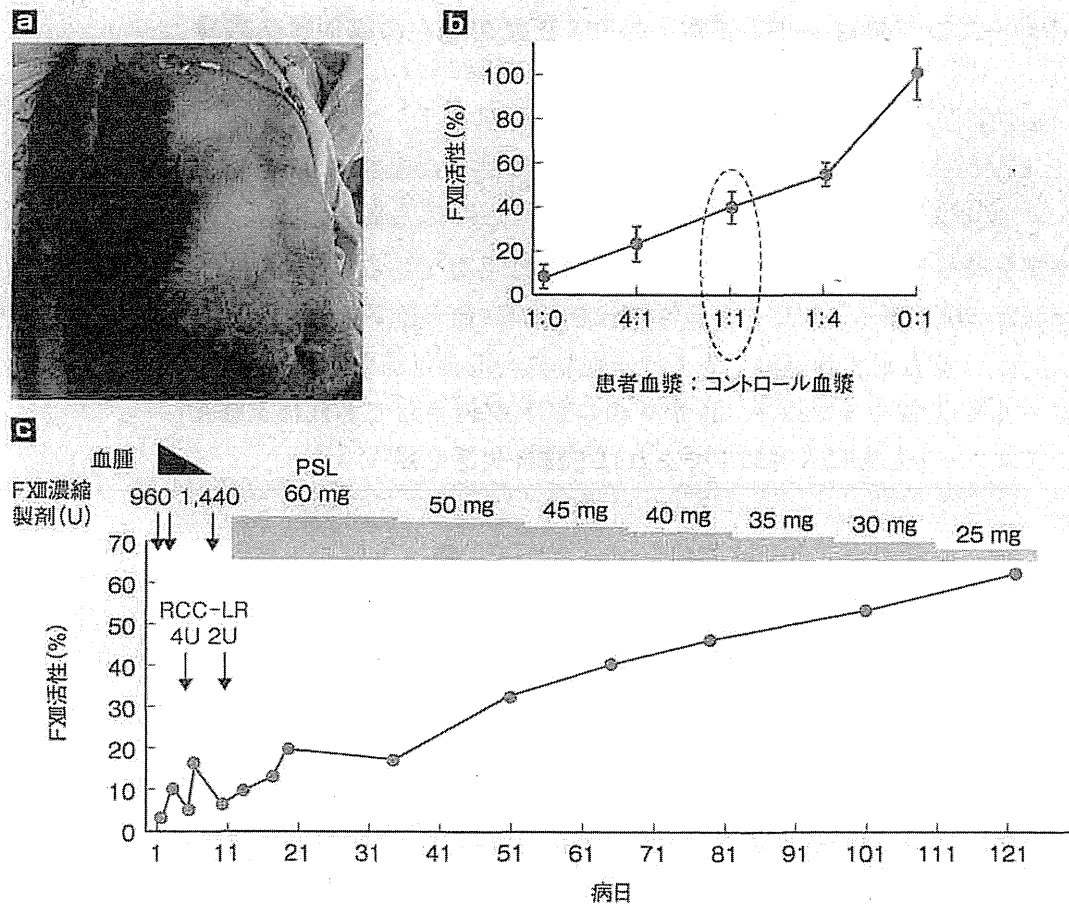


図 後天性 FⅨ欠乏症の症状、検査所見および治療経過（自験例）

- a: 臨床症状、広範囲に皮下血腫を形成。
- b: FⅨ活性によるクロスミキシング試験。患者血漿と正常血漿を 1:1 に混合して 2 時間 37℃ でインキュベーション後に FⅨ活性を測定する。正常血漿の添加により FⅨ活性が補正されにくく下に凸のパターンを示す場合は、インヒビターの存在を疑う。
- c: 治療経過。血漿 FⅨ濃縮製剤と副腎皮質ステロイドの投与により止血され、FⅨ活性も正常範囲にまで改善した。PSL: プレドニゾン、RCC-LR: 赤血球濃厚液 (Hayashi T, et al. Haemophilia 2012⁷⁾ より)

治療としては、診断後速やかに血漿由来FⅢ濃縮製剤（フィブログミン®P）を出血の程度と部位に応じて十分量投与することが推奨されており、ほとんどの症例で止血が可能である。インヒビターを有する症例では、輸注FⅢが中和されて血中半減期が短縮するため、活性の増加が得られにくい場合がある。したがって、FⅢ濃縮製剤投与後のFⅢ活性のモニタリング（図c）⁷⁾は必須であり、活性値と止血効果を観察しながら投与する必要がある。一方、FⅢ欠乏の原因が、出血や過剰消費、産生低下などではなくインヒビターである場合は、インヒビター消失を目的とした免疫抑制療法も必要となる。特に、自己抗体が原因の場合は、速やかに副腎皮質ステロイドやシクロホスファミドの併用を開始する。しかし、効果が不十分な場合は、抗CD20抗体であるリツキシマブの投与を考慮する。また、血漿交換や免疫吸着療法は急速にインヒビター力価を低下させることができ、効果的な治療法である。高用量γグロブリン製剤の投与も、有効である。

率・半減期などを考慮し、治療計画を立てる必要がある。十分量の補充療法を行っても、大出血や手術時には消費により半減期が短縮することがあるため、凝固因子活性のモニタリングを施行しながら止血管理を行うべきである。さらに、FFPの使用は2005年の血液製剤の使用指針に則って適性使用を心掛けると同時に、血漿由来血液凝固因子製剤の使用にあたっては感染症や抗体産生などの危険性を常に認識しながら使用すべきである。

（森下英理子）

文献

- 1) 瀧 正志ほか. 血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書. 東京：財団法人エイズ予防財団：2014.
- 2) Mannucci PM, et al. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; 104: 1243-52.
- 3) Peyvandi F, et al. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2012; 18: 148-53.
- 4) Bolton-Maggs PH, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10: 593-628.
- 5) Miyawaki Y, et al. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med* 2012; 366: 2390-6.
- 6) Endler G, et al. Evidence of a U-shaped association between factor XII activity and overall survival. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1143-8.
- 7) Hayashi T, et al. A case of acquired FⅢ deficiency with severe bleeding symptoms. *Haemophilia* 2012; 18: 618-20.

血管性病変

金沢大学医薬保健研究域保健学系 病態検査学 もりしたえりこ 森下英理子

point

- ▶ 大動脈瘤や巨大血管腫は，線溶亢進型 DIC を合併する代表的な疾患である。
- ▶ 検査所見の特徴は，消費性凝固障害よりもむしろ著明な線溶活性化に伴う止血血栓の溶解の所見を示す。
- ▶ DIC の治療は，補充療法，抗凝固療法，抗線溶療法を組み合わせる。
- ▶ 抗線溶療法（トラネキサム酸）は，線溶亢進型 DIC の明確な診断をした後，ヘパリン類と必ず併用して行う。

病態生理ならびに症状は？

A 血管性病変としては大動脈瘤，心室瘤，巨大血管腫，Kasabach-Merritt 症候群，膠原病の血管炎などが DIC の基礎疾患となります。特に大動脈瘤は約 0.5～4%の患者に慢性 DIC を合併し^{1,2)}，急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia：APL）とともに，線溶亢進型 DIC を示す代表的な疾患です³⁾（図 1）。

凝固異常の機序として，異常な血管内膜に血液が接触することによる内因系凝固の活性化ならびに傷害血管壁からの組織因子露出による外因系凝固の活性化，それに伴う凝固因子の消費，線溶系活性化物質による線溶系の亢進，などが考えられています。大動脈瘤の大きさ（瘤径や体積）やねじれ度，瘤内の血栓量と，各種凝血的分子マーカーが有意な相関を示すとの報告⁴⁾がありますが，一方で否定的な報告⁵⁾もあり，DIC の発症機序についてはいまだ明らかになっていません。

臨床症状は，凝固活性化に見合った以上の著明な線溶活性化がみられ，出血症状はしばしば重症化しますが，臓器症状はほとんどみられないのが特徴です。また，このタイプの DIC においては，血小板数の低下がそれほど高度でなくても（このため臨床家の注意が十分でない場合があります），術後の止血困難や致命的な出血をきたす可能性がある点に注意が必要です。

病型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症状	DD	PAI	代表的疾患
線溶抑制型 (凝固優位型)	←	→	臓器症状	微増	著増	敗血症
↑						
線溶均衡型	←	→				固形がん
↓						
線溶亢進型 (線溶優位型)	←	→	出血症状	上昇	微増	腹部大動脈瘤 APL

TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体, PIC: プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体, DD: D-ダイマー, PAI: プラスミノゲンアクチベーターインヒビター, APL: 急性前骨髄球性白血病

図1 線溶能によるDICの病型分類

(文献3より引用)

検査所見のポイントは？

A 大動脈瘤や巨大血管腫で認められる線溶亢進型DICの検査所見は、消費性凝固障害よりもむしろ著明な線溶活性化に伴う止血血栓の溶解がポイントとなります。つまり、凝固活性化マーカーであるトロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex: TAT)、線溶活性化マーカーであるプラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex: PIC) は両者ともに増加しますが、特にPICが著増する(7~10 $\mu\text{g/mL}$ 以上)ことが特徴です。また、微小血栓の溶解を反映するフィブリン/フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products: FDP) やD-ダイマー (D-dimer: DD) も増加しますが、著しい線溶活性化によりフィブリノゲン分解も進行するためFDPが特に著増します。その結果、フィブリン分解産物のみを反映するDDとの間に乖離現象を生じ、FDP/DD比は大きくなります (DD/FDP比は小さくなります)。

一方、フィブリノゲン分解および、消費性凝固障害の両者の影響によりフィブリノゲンは著減し、過剰なプラスミン形成に伴い、 α_2 プラスミンインヒビターもしばしば著減します。フィブリノゲン値は100mg/dL程度まで低下しないと、プロトロンビン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間には反映されません。

また、消費性凝固障害により血小板数低下が進行すると、出血傾向はさらに重症化します。表1に、われわれが提唱している「線溶亢進型DICの病態診断を行うための指針」を示します。指針は、線溶亢進型DICの代表的基礎疾患であるAPLの平均的な値(以上)をもとに作成しています。

表 1 線溶亢進型 DIC の病態診断を行うための指針

1. 必須条件：TAT \geq 20 μ g/L かつ PIC \geq 10 μ g/mL (*)
 2. 検査所見：下記のうち 2 つ以上を満たす
 - 1) FDP \geq 80 μ g/mL
 - 2) フィブリノゲン $<$ 100mg/dL
 - 3) FDP/DD 比の高値 (DD/FDP 比の低値)
 3. 参考所見：下記所見がみられる場合、さらに重症出血症状をきたしやすい
 - 1) 血小板数低下 ($<$ 5 万/ μ L)
 - 2) α_2 プラスミンインヒビター活性低下 ($<$ 50%)
- (*) この必須条件を満たす場合は典型例である場合が多い。
TAT や PIC が、上記の 7~8 割レベルの上昇であっても、線溶亢進型 DIC の病態と考えられることもある。



DIC の診断は？



大動脈瘤や巨大血管腫などの基礎疾患があり、出血傾向（必ずしもあるわけではない）や前記のような血液検査所見を認めた場合、DIC と診断します。外科的治療後に、出血傾向や検査所見の改善がみられれば確定診断となりますが、もちろん術前に診断し、すみやかに DIC に対する治療を開始する必要があることは言うまでもありません。



DIC の治療法は？



根本的な治療は動脈瘤や血管腫の外科的な切除ですが、周術期の出血のリスクが極めて高いので、可能な限り術前に DIC のコントロールが必要となります。また、高齢者や外科的治療が困難な患者では、慢性 DIC に対する抗凝固療法を選択せざるを得ません。この際に注意すべき点は、線溶亢進型 DIC の診断指針（表 1）を満たすような、出血傾向が著しい症例に対してヘパリン類単独治療を行うと、かえって出血を助長する場合が少なくない点です。このようなタイプの DIC には、凝固活性化のみならず線溶活性化も同時に十分阻止するような治療を行うと、出血症状に対して著効します。したがって、保存的治療としては、補充療法、抗凝固療法、抗線溶療法を適宜組み合わせる必要があります。さらに、慢性 DIC の患者は長期間外来治療することが原則となるので、患者の負担や QOL を考えると、できるだけ経口薬投与によるコントロールが望ましいといえます。

■ 補充療法

通常、血中フィブリノゲン濃度が 100mg/dL 以下の場合、新鮮凍結血漿の補充を行います。

■ 抗凝固療法

a) ヘパリン/ヘパリン類

未分画ヘパリンや低分子ヘパリン〔ダルテパリンナトリウム（フラゲミン®）：75 U/kg/h〕は、24 時間持続点滴が必要です。一方、ダナパロイドナトリウム（オルガラン®）は半減期が約 20 時間と長いので、一日 1250 単位 2 回の静脈投与が可能であり、持続投与が不要である点は便利です。高濃度ヘパリンカルシウム*1（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」®, カプロシン®）の連日皮下注射なども試みられていますが⁶⁾、効果不十分の場合が多く、有効性は確立されていません。一方、携帯用インフュージョンポンプを用いたヘパリンナトリウムの持続皮下注射が有効であったとの報告⁷⁾もあり、外来における治療の選択肢の一つになる可能性があります。

*1 ヘパリンカルシウムの在宅自己注射：在宅自己注射として保険適用されているのは、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」®のみであることに留意してください。

b) 蛋白分解酵素阻害薬

メシル酸ナファモスタット*2（フサン®）は、抗トロンビン作用のみならず抗プラスミン作用も強力で、線溶亢進型 DIC に有効な薬剤です。特にヘパリン類のみを投与すると出血をかえって助長してしまうことが予測されるような場合は、メシル酸ナファモスタットの使用を考慮すべきです。半減期が 8 分と極めて短いため、持続点滴が必要となります。副作用として、高カリウム血症がみられることがあり、注意が必要です。

*2 メシル酸ナファモスタット：メシル酸ナファモスタットとメシル酸ガベキサートは、ともに抗凝固作用を有する合成セリンプロテアーゼインヒビターですが、腹部大動脈瘤に合併する線溶亢進型 DIC には、抗線溶作用も有するメシル酸ナファモスタットが極めて有効です。

c) 遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤（rTM）

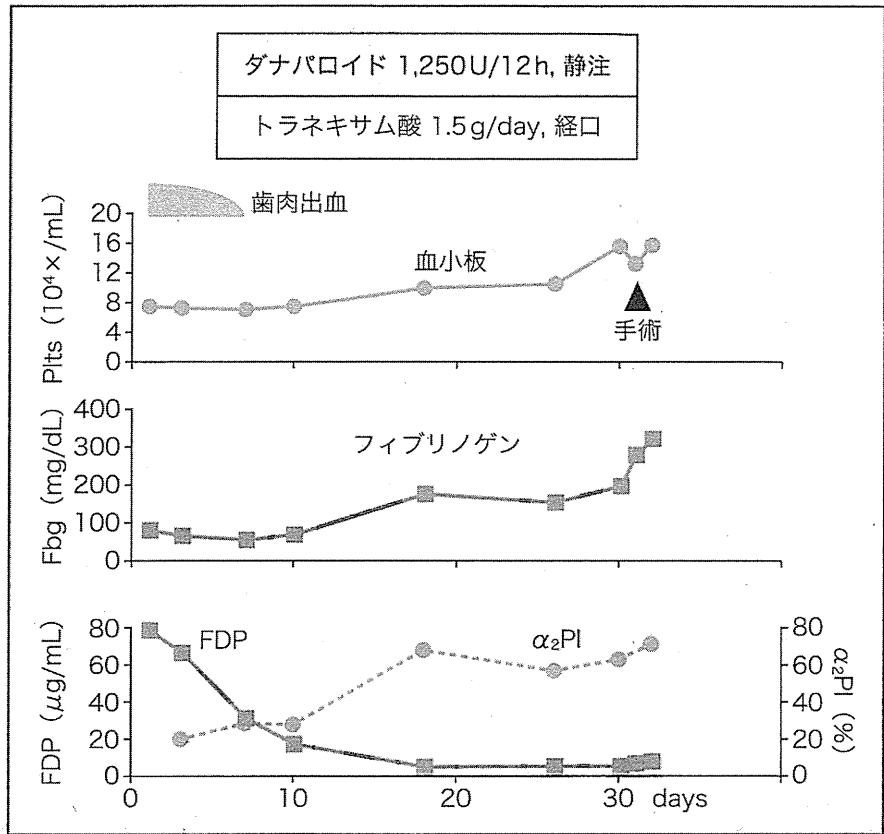
最近では、大動脈瘤に合併する慢性 DIC の治療薬として、rTM 製剤（リコモジュリン®）が有効であったとの報告があります^{8,9)}。

■ 抗線溶療法

出血症状が特に著しく、コントロールに苦慮する線溶亢進型 DIC では、通常禁忌とされている抗線溶療法（トラネキサム酸）が著効する場合があります^{10,11)}。ただし、DIC に対するトラネキサム酸の使用は、適応や使用方法を誤ると血栓症や臓器障害などの重大な合併症をきたすことになるので、必ずヘパリン類を併用する必要があります。また、適応を誤らないためにも、表 1 の指針を参考にして病型を明確に診断する必要があります。

トラネキサム酸の使用量は、一日 1.5~2.0g を 2, 3 回に分けて静脈内投与するか、経口投与します。筆者らは、連日トラネキサム酸 1.5 g 内服 + ダナパロイドナトリウム 1,250 単位 × 2 回静注により、出血傾向を認めた線溶亢進型 DIC 合併大動脈瘤患者の DIC をコントロールし、出血の合併なく外科的治療を行った症例（図 2）を経験しています。また、同様に線溶亢進型 DIC 合併大動脈解離患者に対しても、外来で、トラネキサム酸 1.5g/day 内服 + ダナパロイドナトリウム週 3 回 1,250 単位静注を行って、DIC の良好なコントロールを得ています。

図2 線溶亢進型DICを合併した腹部大動脈瘤の一例
 DIC治療前は歯肉出血を認め、血小板数7.8万/ μ L、TAT 41.8ng/mL、PIC 7.0 μ g/mL、FDP 80 μ g/mLと、線溶亢進型DICを合併していた。ダナパロイドナトリウム2,500U/day静注とトラネキサム酸1.5g/dayの内服で治療開始し、DICは改善し無事根治手術を行った。



[文 献]

- 1) Levi M, Ten Cate H : Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 341 : 586-592, 1999
- 2) Fisher DF Jr, Yawn DH, Crawford ES : Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. Arch Surg 118 : 1252-1255, 1983
- 3) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会 : 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. 日血栓止血会誌 20 : 77-113, 2009
- 4) Jelenńska MM : Coagulation parameters as predictors of DIC in patients with intact aortic aneurysm. Hamostaseologie 24 : 162-166, 2004
- 5) Shindo S, Matsumoto H, Kubota K et al : Is the size of an abdominal aortic aneurysm associated with coagulopathy? World J Surg 29 : 925-929, 2005
- 6) Miyahara S, Yasu T, Yamada Y et al : Subcutaneous injection of heparin calcium control chronic disseminated intravascular coagulation associated with inoperable dissecting aortic aneurysm in an outpatients clinic. Intern Med 46 : 727-732, 2007
- 7) 戸上勝仁, 永井雄也, 有馬浩史 他 : 携帯用インフュージョンポンプを用いたヘパリンの持続皮下注射が奏効した慢性播種性血管内凝固症候群の2例. 臨血 50 : 1700-1705, 2009
- 8) Hoshina K, Shigematsu K, Hosaka A et al : The effect of recombinant human soluble thrombomodulin on disseminated intravascular coagulation in an abdominal aortic aneurysm. Blood Coagul Fibrinolysis 25 : 389-391, 2014
- 9) Iyama S, Sato T, Murase K et al : Intermittent administration of recombinant human soluble thrombomodulin successfully controlled chronic disseminated intravascular coagulation in a patient with dissecting aortic aneurysm on an outpatient basis. Blood Coagul Fibrinolysis 23 : 548-550, 2012
- 10) Ontachi Y, Asakura H, Arahata M et al : Effect of combined therapy of danaparoid sodium and tranexamic acid on chronic disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. Cir J 69 : 1150-1153, 2005
- 11) Kimura S, Odawara J, Aoki T et al : Use of tranexamic acid for disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis associated with aortic dissection in a patient with chronic renal failure. Int J Hematol 89 : 549-552, 2009

抗線溶薬 (内科系)

金沢大学医薬保健研究域保健学系 病態検査学 もりしたえりこ 森下英理子

point

- ▶ トラネキサム酸はリジンと類似した構造を有し、プラスミノゲンとフィブリンの結合を阻害することにより抗線溶効果を発揮する。
- ▶ トラネキサム酸がもっとも効果を発揮するのは、全身性の線溶活性化が原因の出血である。
- ▶ DIC に対して抗線溶薬の投与は、原則禁忌である。
- ▶ 顕著な出血を認める線溶亢進型 DIC に対してトラネキサム酸を投与する場合は、ヘパリン類と必ず併用する。
- ▶ 急性前骨髄球性白血病に対して all-trans retinoic acid (ATRA) を投与する場合は、トラネキサム酸の併用は禁忌である。



抗線溶療法とは？



線溶能の著しい活性化により大量のプラスミンが産生されると、止血のために生じた血栓（フィブリン）を溶解したり、フィブリノゲンを分解して出血傾向をきたすことがあります。このような出血の治療として、過剰に亢進した線溶能を制御する薬剤が有効な場合があります。このような抗プラスミン作用を有する薬剤として、現在臨床ではトラネキサム酸が用いられています。



トラネキサム酸の作用と効果を教えてください



トラネキサム酸（トランサミン®）は、フィブリンのC末端リジンと類似した構造（図1）をもつため、フィブリンと競合してプラスミノゲン（plasminogen：Plg）のリジン結合部位に結合します。その結果、Plgがフィブリン上で効率良く組織プラスミノゲンアクチベータ（tissue-type plasminogen activator：t-PA）によってプラスミンに活性化されなくなり、フィブリンの溶解を阻止します（図2）。抗プラスミン薬として、

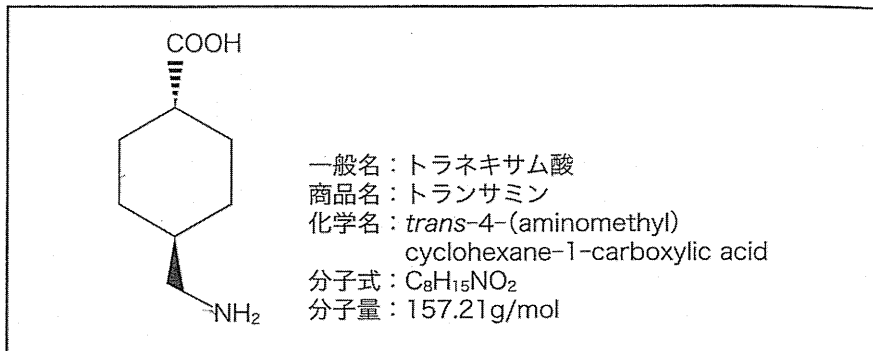


図1 トラネキサム酸の構造

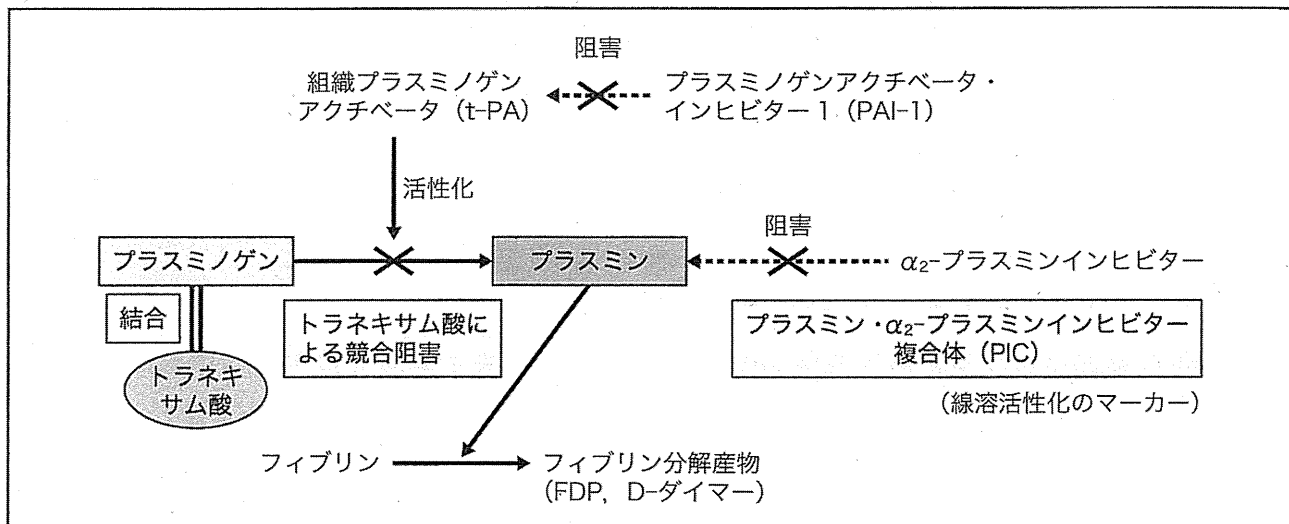


図2 線溶活性化機序とトラネキサム酸の作用部位

一次線溶が著明に亢進していることが主な原因となっている異常出血には、有効な薬剤です。

さらに、トラネキサム酸*は血管透過性の亢進，アレルギーや炎症性病変の原因になっているキニンなどの産生を抑制することにより，抗アレルギー・抗炎症作用も示します。

*トラネキサム酸：トラネキサム酸は、最近、肝斑（しみ）の治療薬として市販されています。

Q トラネキサム酸の適応疾患を教えてください

A 上記に示した効果より，通常は以下の疾患，病態に対して用いられています（トランサミン®の添付文書より引用）。

- ①全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向（白血病，再生不良性貧血，紫斑病など，および手術中・術後の異常出血）。
- ②局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血（肺出血，鼻出血，性器出血，腎出血，前立腺手術中・術後の異常出血）。
- ③湿疹およびその類症，じん麻疹，薬疹・中毒疹における紅斑・腫脹・掻痒などの症状。
- ④扁桃炎，咽喉頭炎における咽頭痛・発赤・充血・腫脹などの症状。

⑤口内炎における口内痛および口内粘膜アフタ。

①②は抗線溶作用による止血効果，③④⑤は抗炎症効果を期待しています。臨床の現場では，鼻出血や紫斑などに対して，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム（アドナ®）とともに頻用されていますが，止血効果を過度に期待すべきではありません。また，血友病や von Willebrand 病における口腔内出血や鼻出血に際して，単独あるいは血液製剤との併用にて用いる場合があります。

トラネキサム酸の血中半減期は 1～1.5 時間であり，3～4 時間で腎代謝されますので，腎障害がある場合は半減期が延長します。また，血尿に対して使用すると凝血塊が溶解されにくくなり，尿路結石の原因となることがあるため注意が必要です。



トラネキサム酸が有効な病態を教えてください



トラネキサム酸には止血作用と抗炎症効果がありますが，もっとも効果を発揮するのは全身性の線溶活性化が原因の出血です。

- ①線溶亢進型 DIC（腹部大動脈瘤，転移性前立腺がんなど）によるコントロール困難な出血
- ②アミロイドーシスに線溶活性化病態を合併した出血
- ③ t-PA などの線溶療法の副作用による出血
- ④先天性 α_2 -プラスミンインヒビター（ α_2 -plasminogen inhibitor： α_2 -PI）欠損症
- ⑤プラスミノゲンアクチベータ産生腫瘍

などが挙げられます。

症例提示¹⁾

症 例：44 歳，男性。

主 訴 下肢の著明な浮腫と右膝関節内血腫。

現 病 歴 生来健康で出血傾向を認めない。下肢のむくみと右膝関節痛・腫脹を認めたため近医を受診し，ネフローゼ症候群および膝関節内血腫と診断された。

既 往 歴 慢性甲状腺炎。

検 査 所 見 腎生検の結果，amyloidogenic L chain (AL) アミロイドーシスと診断された。凝血学的検査では表 1 に示すように，Plg 29%， α_2 -PI 41%，プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex：PIC) 18.3 μ g/mL と，著明な線溶活性化が認められ，同時に第 X 因子 (FX) 活性低下も合併していた。

入院後経過 (図3) 出血傾向に対して、抗プラスミン作用を有するトラネキサム酸投与（トランサミン®錠 250mg 1回1錠1日3回朝昼夕食後）を開始したところ、著明に亢進していた線溶活性はすみやかに改善し（PIC 18.3→4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ），FX 活性も徐々に改善し、3週間後には出血傾向は消失した。AL アミロイドーシスの化学療法として、自己末梢血幹細胞移植を併用したメルファラン大量療法を施行したが根治にはいたらず、FX 活性値は33%まで改善したものの、最終的には発症11ヵ月後に臓器不全にて永眠された。

本症例の出血傾向は、FX 活性低下に加えて線溶活性化の関与が大きいと考えられ、トラネキサム酸の投与だけで出血傾向が消失した点は、注目すべきところである。

表1 検査所見

検尿	蛋白 (4+)，潜血 (2+)，1日蛋白尿 6g/day			
凝血学的検査	PT	28.3 秒	AT	106 %
	APTT	54.7 秒	Plg	29 %
	FX 活性	6 %	α_2 -PI	41 %
	Fbg	268 mg/dL	TAT	7.6 $\mu\text{g}/\text{L}$
	FDP	11.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$	PIC	18.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$
	D-dimer	2.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$		
	腎生検	AL アミロイドーシス		

Fbg：フィブリノゲン，AT：アンチトロンビン，Plg：プラスミノゲン， α_2 -PI： α_2 -プラスミンインヒビター，TAT：トロンビン・アンチトロンビン複合体，PIC：プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体

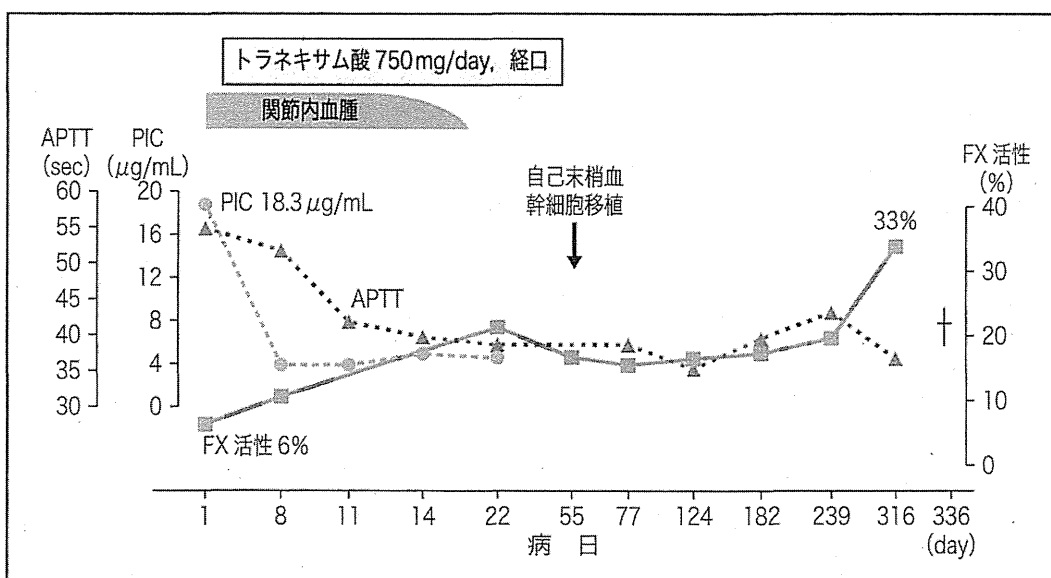


図3 臨床経過—Amyloidogenic L chain (AL) アミロイドーシスの著明な線溶活性化と第X因子活性低下による出血傾向にトラネキサム酸が著効した症例



抗線溶療法は DIC に対して禁忌なのでは？



さて、前項で線溶亢進型 DIC の出血症状にはトラネキサム酸が著効すると述べましたが、「DIC に対して抗線溶薬の投与は、原則禁忌」であることを忘れてはいけません。DIC 病態における二次線溶の活性化は、血栓を溶解し虚血障害を防ぐための生体防御反応です。したがって、これを抑制する治療は血栓形成を助長し、虚血性臓器障害をもたらすことになります。特に、敗血症などの重症感染症に合併した DIC では、線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1 (plasminogen activator inhibitor-1 : PAI-1) が著増し線溶抑制状態にあるため、さらに抗線溶療法を行うと全身性血栓症をきたし、虚血性臓器障害で不幸な転帰をとることとなります。



線溶亢進型 DIC に対して抗線溶療法を行う場合の注意点を教えてください



通常、DIC には禁忌とされている抗線溶療法ですが、①線溶亢進型 DIC の診断が明確であり（「4. 線溶抑制型 DIC と線溶亢進型 DIC」表 1 の指針を参照）、かつ出血が重篤である、②必ず抗凝固薬としてヘパリン類（低分子ヘパリン、ダナパロイドナトリウムなど）を併用する、③コンサルトできる専門家が近くにいる、などの条件を満たす場合は、慎重にトラネキサム酸の投与を考慮してください。

トラネキサム酸の使用量は、年齢・症状により 1 日 750~2,000mg を 3~4 回に分けて静脈内投与するか、経口投与します。筆者らは、トランサミン®錠 500mg 1 回 1 錠 1 日 3 回朝昼夕食後内服+オルガラン® 1,250 単位 1 日 2 回静注により、出血傾向を認めた線溶亢進型 DIC 合併大動脈瘤患者の DIC をコントロールし、出血の合併なく外科的治療を行った症例（「43. 血管性病変」の項、図 2 の症例を参照）を経験しています。

なお、出血が軽度の線溶亢進型 DIC の治療には、抗トロンビン作用と抗プラスミン作用の両者を兼ね備えた合成プロテアーゼ阻害薬メシル酸ナファモスタット（フサン®）が有効です。前記の条件を満たさない場合は、フサン®の投与を試みても選択肢の一つでしょう。



線溶亢進型 DIC を合併した急性前骨髄球性白血病に all-trans retinoic acid (ATRA) を投与する場合、トラネキサム酸を併用してはいけないのはなぜですか？



急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia : APL）は典型的な線溶亢進型 DIC を発症し、適切な治療が行われないと脳出血などの致死的な出血をきたします。これは、APL 細胞表面にアネキシン II という著しく線溶を活性化させる膜受容体が発現していることが大

きく関与します。APL に対してビタミン A 誘導体である ATRA で白血病細胞の分化誘導療法を行うと、APL 細胞中の組織因子やアネキシン II の発現もすみやかに抑制され、DIC も著明に改善します。つまり、ATRA 投与により顕著な線溶活性化は強力に抑制されるため、トラネキサム酸による抗線溶療法は血栓症を誘発することとなり、禁忌となります。実際に、APL に ATRA とトラネキサム酸を併用した場合、全身性血栓症や突然死の報告²⁾ がありますので、注意が必要です。

ピットフォール

トラネキサム酸は Plg と結合すると代謝が速くなるために血中濃度が低下します。したがって、血中 Plg 濃度が低値の症例では、トラネキサム酸内服による二次性低下かどうかを確認する必要があります。

[文 献]

- 1) Ontachi Y, Asakura H, Arahata M et al : Effect of combined therapy of danaparoid sodium and tranexamic acid on chronic disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. *Cir J* 69 : 1150-1153, 2005
- 2) Hashimoto S, Koike T, Tatewaki W et al : Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid therapy combined with antifibrinolytic therapy for prophylaxis of hemorrhage. *Lerukemia* 8 : 1113-1115, 1994