

Habe K, <u>Wada H</u> , Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Tsuda K, Kondo M, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H	Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients With Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome.	Clin Appl Thromb Hemost		[Epub ahead of print]	2016
Yu Mi Oh, Hyung Bae Park, Jae Hun Shin, Ji Eun Lee, Ha Young Park, Dhong Hyo Kho, Jun Sung Lee, Heonsik Choi, Tomohiko Okuda, <u>Koichi Kokame</u> , <u>Toshiyuki Miyata</u> , In-Hoo Kim, Seung Hoon Lee, Ronald Schwartz, Kyungho Choi	Ndrgl is a T cell clonal anergy factor negatively regulated by CD28-costimulation and interleukin-2	Nat. Commun.	6	8698	2015
Noritsugu Naito, Toshihide Mizuno, Takashi Nishimura, Satoru Kishimoto, Yoshiaki Takewa, Yuka Eura, <u>Koichi Kokame</u> , <u>Toshiyuki Miyata</u> , Kazuma Date, Akihide Umeki, Masahiko Ando, Minoru Ono, Eisuke Tatsumi	Influence of a rotational speed modulation system used with an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on von Willebrand factor dynamics	Artif. Organs			In press

Xinping Fan, Johanna A. Kremer Hovinga, Hiroko Shirotani-Ikejima, Yuka Eura, Hidenori Hirai, Shigenori Honda, <u>Koichi Kokame</u> , Magnus Mansouri Taleghani, Anne-Sophie von Krogh, Yoko Yoshida, <u>oshihiro Fujimura</u> , Bernhard Lämmle, <u>Toshiyuki Miyata</u>	Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency	Int. J. Hematol.				In press
Thuong Manh Le, Koji Hashida, Hieu Minh Ta, Mika Takarada-Iemata, <u>Koichi Kokame</u> , Yasuko Kitao, Osamu Hori	Deletion of Herpud1 enhances heme oxygenase-1 expression in a mouse model of Parkinson's disease	Parkinsons. Dis.				In press
<u>小亀浩市</u>	ADAMTS13	新・血栓止血血管学	血管と血小板	197-203		2015
樋口（江浦）由佳, <u>小亀浩市</u>	フィブリン線維を架橋することで強固なフィブリン塊を形成して止血を誘導する合成ポリマー	日本血栓止血学会誌	26 (4)	483		2015
丸山慶子, <u>小亀浩市</u>	ヘモグロビンは GP1b $\alpha$ を介して血小板の活性化とアポトーシスを誘導する	日本血栓止血学会誌	26 (5)	692		2015
樋口（江浦）由佳, <u>小亀浩市</u>	先天性 TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）の遺伝子解析	血栓と循環				印刷中
Yoshikawa Y, Kitayama J, Ishikawa H, Nakamura A, Taniguchi F, <u>Morishita E</u> , Ago T, Nakane H, Kitazono T	Fulminant bilateral cerebral infarction caused by paradoxical embolism in a patient with protein S Ala525Val substitution	Neurology and Clinical Neuroscience	3 (3)	105-107		2015

Sekiya A, <u>Morishita E</u> , Maruyama K, Torishima H, Ohtake S	Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells	J Atheroscler Thromb	22(7)	660-668	2015
Taniguchi F, <u>Morishita E</u> , Sekiya A, Yamaguchi D, Nomoto H, Kobayashi E, Takata M, Kosugi I, Takeuchi N, Asakura H, Ohtake S	Late onset thrombosis in two Japanese patients with compound heterozygote protein S deficiency	Thromb Res	135(6)	1221-1223	2015
Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Mizuno S, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Ohtake S, <u>Morishita E</u>	A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host disease development and mortality after bone marrow transplantation	Int J Hematol	102(4)	460-470	2015
Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, <u>Morishita E</u> , Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura JI, Kanakura Y	Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review	Int J Hematol		Feb 8. [Epub ahead of print]	2016
Nakamura Y, Murata M, Takagi Y, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Kitazawa JI, Shima M, <u>Kojima T</u>	SVA retrotransposition in exon 6 of the coagulation factor IX gene causing severe hemophilia B.	Int J Hematol.	102(1)	134-139	2015
Nakamura Y, Ando Y, Takagi Y, Murata M, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Matsushita T, Shima M, <u>Kojima T</u> .	Distinct X chromosomal rearrangements in four haemophilia B patients with entire F9 deletion.	Haemophilia.	in press		2015

小嶋哲人, 高木明, 村田萌, 高木夕希	アンチトロンビンレジス タンス –新しい遺伝性 血栓性素因–	臨床血液	56(6)	632-637	2015
Tashima Y, Banno F, Akiyama M, <u>Miyata T</u>	Influence of ADAMTS13 deficiency on venous thrombosis in mice	Thromb Haemost	114(1)	206-207	2015
Maruyama K, Akiyama M, <u>Kokame K</u> , <u>Sekiya A</u> , <u>Morishita E</u> , <u>Miyata T</u>	ELISA-based detection system for protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism	PLoS ONE	10(7)	e013319 6	2015
<u>Miyata T</u> , Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, <u>Fujimura Y</u>	Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations	Thromb Haemost	114(4)	862-863	2015
Banno F, Kita T, Fernández JA, Yanamoto H, Tashima Y, <u>Kokame K</u> , Griffin JH, <u>Miyata T</u>	Exacerbated venous thromboembolism in mice carrying protein S K196E mutation	Blood	126 (19)	2247-22 53	2015
<u>Sugiura K</u> , <u>Kobayashi T</u> , <u>Ojima T</u>	Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women	Thromb Res	137	11-16	2016
<u>Sugiura K</u> , <u>Kobayashi T</u> , <u>Ojima T</u>	Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan	Thromb Res	136	1110-11 15	2015
Murakami M, <u>Kobayashi T</u> , Kubo T, Hata T, Takeda S, Masuzaki H	Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology	J Obstet Gynaecol Res	41(8)	1161-11 68	2015

Makino S, Takeda S, <u>Kobayashi T</u> , Murakami M, Kubo T, Hata T, Masuzaki H	National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: Investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology	J Obstet Gynaecol Res	41(8)	1155-11 60	2015
Sakon M, Maehara Y, <u>Kobayashi T</u> , Kobayashi H, Shimazui T, Seo N, Crawford B, Miyoshi I	Economic burden of venous thromboembolism in patients undergoing major abdominal surgery	Value in Health Regional Issues	6C	73-79	2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	女性ホルモン剤と血栓症	日本産婦人 科・新生児 血液学会誌	25(2)	43-58	2016
<u>杉浦和子</u> , <u>小林隆夫</u>	わが国における女性ホル モン剤使用に起因する血 栓塞栓症の実態	Thrombosis Medicine	5(4)	342-347	2015
<u>小林隆夫</u>	周産期の電話相談ーテレ フォントリアージ. 産科 編 妊婦12週から36週ま で. 静脈瘤ができたので すが	周産期医学	45(11)	1551-15 52	2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	女性ホルモン剤の安全な 処方と血栓症への対策	産婦人科の 実際臨時増 刊号	64(11)	1402-14 10	2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	経口避妊薬と血栓症ー海 外における報告を中心に ー	Thrombosis Medicine	5(3)	255-260	2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	OC・LEP 製剤と血栓症ー 安全処方のためにー	日本エンド メトリオー ジス学会会 誌	36	90-97	2015
<u>小林隆夫</u>	女性ホルモン剤と血栓症	日本女性医 学学会雑誌	22(2)	153-158	2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	経口避妊薬と活性化プロ テインC 抵抗	Thrombosis Medicine	5(2)	171-175	2015

<u>小林隆夫</u>	静脈血栓塞栓症. 特集 高齢妊娠を知る	産婦人科の実際	64(4)	527-534	2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	日本人に多い先天性凝固阻止因子欠乏症について教えてください. 特集 /OC・LEP の静脈血栓塞栓症リスク Q&A	産科と婦人科	82(4)	361-370	2015
<u>小林隆夫</u>	経口避妊薬と活性化プロテインC凝固制御系	Thrombosis Medicine	5(1)	73-77	2015

## 研究成果の刊行物・別冊

看護に活かす

検査値の

読み方・考え方

第2版

編集

村田 満

西崎 統

総合医学社





最新ガイドライン準拠

# 血液疾患 診断・治療指針

編集●金倉 譲

編集協力●伊豆津宏二

富山佳昭

松村 到

山崎宏人

中山書店

## 凝固・止血異常

専門医  
からの  
アドバイス

- ▶ 止血異常は種々の基礎疾患において観察され、その正しい診断と治療は日常診療においてきわめて重要である。
- ▶ 止血異常の診断には問診と身体所見が重要だが、最終的には出血・凝固系の検査により診断することが多い。
- ▶ 薬剤性の出血傾向や血栓症にも注意が必要である。

### 正常止血機構

▶ 血栓・止血異常

第1章などを参照

- 止血に関与する4大因子は、①血管（血管内皮細胞や内皮下組織）、②血小板、③血液凝固因子、④線溶因子である。
- 血管が損傷し出血すると主に2つの機構により止血血栓形成が起こる。1つは、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、ほかの1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、フィブリン、血小板、赤血球などを巻き込んだ血栓（赤色血栓）を形成するものである。
- 前者は一次止血反応と呼ばれ、血小板が重要な役割を果たす。後者は二次止血反応と呼ばれ、凝固因子が中心的役割を果たす。
- 血小板は、血液凝固促進作用（向凝固活性）や血餅退縮能も有する。前者は血小板表面のリン脂質がその役割を演じている。
- 血液凝固反応は、基本的にはセリンプロテアーゼ凝固因子とその複合体による連続的な未活性化因子の限定分解反応である。血中に存在する凝固因子はほとんどが非活性型で存在するが、血管損傷に伴う組織因子の露呈などにより凝固カスケードの活性化が起こる。また、活性化血小板も凝固を活性化する<sup>1,2)</sup>。
- 一方、生体には凝固にブレーキをかける機能が備わっている。代表的な血漿中因子はアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSである。
- アンチトロンビンはⅡaとXaを、プロテインCはVaとⅧaを不活性化する。プロテインSはプロテインCの補因子として作用する<sup>3)</sup>。

## ④ 一次止血と二次止血

一次止血	● 血小板が主体となる止血 ● 障害により皮下、粘膜の出血をきたす（点状出血、斑状出血） ● 障害により出血時間が延長する
二次止血	● 凝固因子（および血小板）が主体となる止血 ● 障害により関節内、筋肉内など、深部の出血をきたす ● 障害により凝固時間が延長する

（村田 満, エッセンシャル血液病学, 第5版, 1999<sup>4)</sup>より）

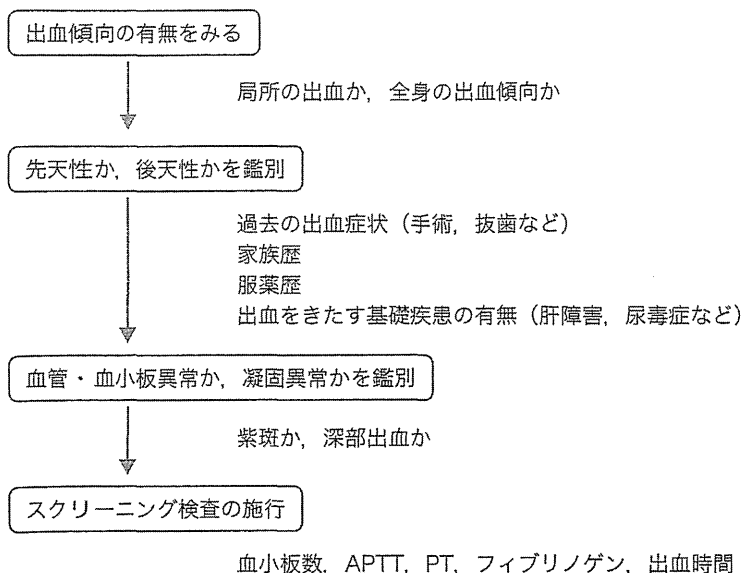
- フィブリン血栓を除去するための線維素溶解（線溶）系の活性化はフィブリン血栓の形成が引き金になる。血漿中のプラスミノゲンが活性化されてプラスミンに変換されるとフィブリンやフィブリノゲンを分解するようになる（MEMO 参照）。
- 線溶反応はプラスミノゲンアクチベーター（PAI）や $\alpha_2$ プラスミンインヒビター（ $\alpha_2$ -PI）により制御されている。
- 一次止血と二次止血の比較を⑩<sup>4)</sup>に示す。

## 凝固・止血異常の病態とその評価方法

- 止血異常（出血傾向）は種々の基礎疾患において観察され、その正しい診断と治療は日常診療においてきわめて重要である。
- 血小板、凝固因子、線溶因子いずれかの欠乏や異常により出血傾向（易出血性）が現れ、逆にこれら因子の活性亢進は血栓傾向を招く<sup>3)</sup>。
- 出血傾向を呈する患者の評価には詳細な問診と身体所見が重要だが、最終的に出血凝固系の検査により診断する。
- スクリーニング検査として血小板数、凝固異常について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）、フィブリノゲンを測定する（②）<sup>4)</sup>。
- 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（⑤, ④）<sup>4)</sup>、さらに二次検査により疾患を特定する。
- 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状態（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。
- 血栓症に関する検体検査には、血栓の存在そのものを同定する検査と、血栓傾向を予測する検査がある。
- 血栓の存在そのものを同定する検査としては、FDP（フィブリン/フィブリノゲン分解産物）やD-ダイマーが代表的で、血栓傾向はアンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、抗リン脂質抗体などを評価する。

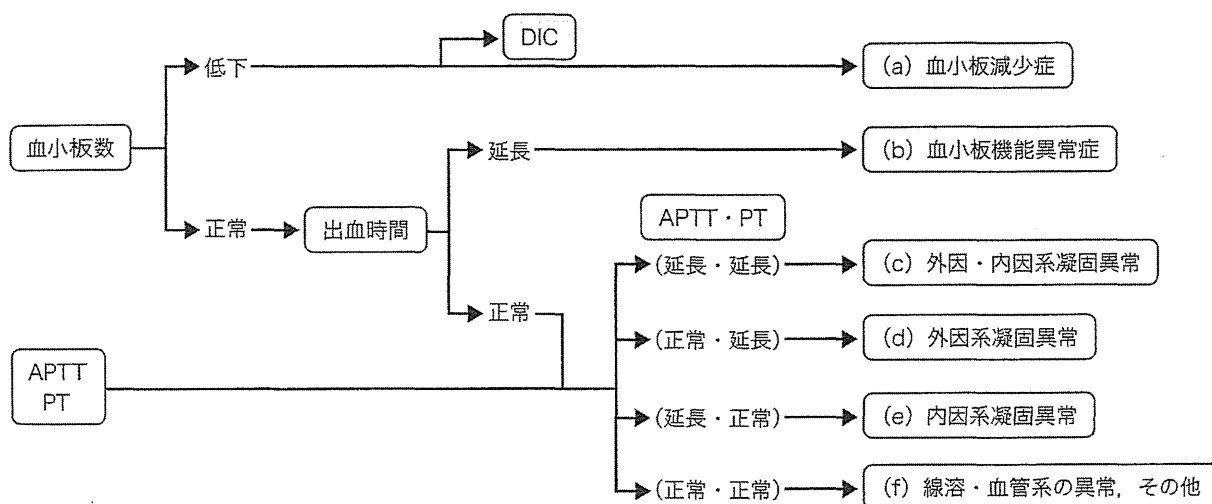
## MEMO

線溶系：線溶系は凝固系の活性化によって形成されたフィブリンを分解することによって、循環血中から血栓を除去するために必要な一種の生体防御機構である。フィブリンを分解する中心的役割を演じる酵素はプラスミンであるが、通常血液中を循環しているのはその前駆体であるプラスミノゲンである。プラスミノゲンの活性化はプラスミノゲンアクチベーター（PA）によって惹起される。生体内に存在するPAには2種類ある。1つは血管内皮細胞が産生する組織型プラスミノゲンアクチベーター（tPA）であり、もう1つは主に腎細胞が産生するウロキナーゼ型PA（uPA）である。これら線溶を阻害する物質としてPAに対してはプラスミノゲンアクチベーターインヒビター（PAI）があり、またプラスミンに対しては $\alpha_2$ プラスミンインヒビター（ $\alpha_2$ -PI）がある。プラスミンが $\alpha_2$ -PIと結合するとプラスミン- $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体（PIC）が生じる。プラスミンによって分解されたフィブリンからはフィブリン/フィブリノゲン分解産物（FDP）が生成される。したがって、これら分子を測定することにより、線溶系の活性化および抑制の評価が可能である。



## ② 出血性素因の診断

(村田 満, エッセンシャル血液病学, 第5版, 1999<sup>4)</sup> より一部改変)



## ③ スクリーニング検査による止血異常の分類

DIC：播種性血管内凝固症候群

(村田 満, エッセンシャル血液病学, 第5版, 1999<sup>4)</sup> より一部改変)

## ④ 止血異常の分類

	(a) 血小板 減少症	(b) 血小板機能 異常症	(c) 外因・内因系 凝固異常	(d) 外因系 凝固異常	(e) 内因系 凝固異常	(f) 線溶・血管系の異常, その他 (ⅩⅢ因子欠乏など)
出血時間 (IVY 法)	異常	異常	正常 or 異常	正常	正常	正常
血小板数	異常	正常	正常 or 異常	正常	正常	正常
APTT	正常	正常	異常	正常	異常	正常
PT	正常	正常	異常	異常	正常	正常
フィブリノゲン量	正常	正常	正常 or 異常	正常	正常	正常

(村田 満, エッセンシャル血液病学, 第5版, 1999<sup>4)</sup> より一部改変)

## 身体所見の評価

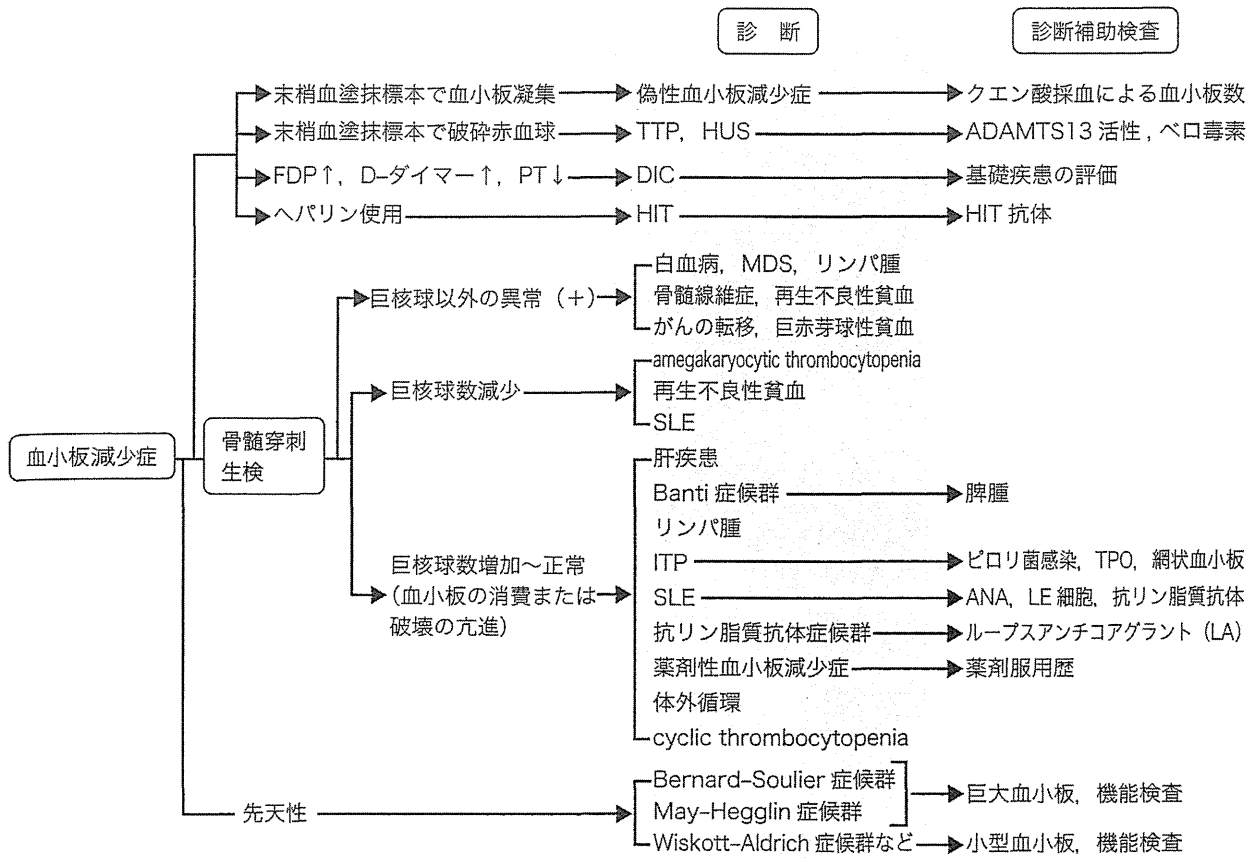
- 出血症状により，異常がおおまかに示唆されることがある。
- 血小板および血管の異常では凝固因子の異常に比べ出血斑は小さく，また大出血はまれである。皮下の点状出血などが典型である。
- 凝固因子の異常では観察される出血斑は大きく，大関節内出血，筋肉内出血などの大出血も珍しくない。
- 病歴では，既往症，特に過去の抜歯における出血症状，手術での異常出血，家族歴，服薬歴，出血をきたした誘因（感染の有無など）のほか随伴症状（発熱，腹痛，関節痛，Raynaud 症状）を聴取する。
- 身体所見では出血斑の分類（点状出血〈3 mm 以下〉，斑状出血〈3 mm 以上〉），出血斑の性状（“palpable”または“non palpable”，熱感，圧痛，かゆみの有無），関節の腫脹の有無，リンパ節腫脹の有無，肝脾腫の有無などに注意する。

## 凝固・止血異常のスクリーニング検査

- 血小板数，APTT，PT，フィブリノゲン，その他（血算，肝機能，腎機能，蛋白分画，免疫グロブリンなど）をまず検査する (㉔)<sup>4)</sup>。
- 出血時間は侵襲的検査であるので，血小板数が正常以上で出血傾向がある（血小板機能異常が疑われる）場合に施行する。
- これらにより，大きく6つのカテゴリー (㉔，㉕の a～f)<sup>4)</sup> に分類する。
- スクリーニングがすべて正常で明らかに出血傾向を認めれば，血管異常や線溶亢進（FDP，PIC〈プラスミン- $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体〉，プラスミノゲン， $\alpha_2$ -PI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）やXIII因子に対するインヒビターを疑う。
- 基本的に APTT は内因性凝固機構，PT は外因性凝固機構を反映する。

## 鑑別診断

- 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。**血小板減少症 (㉔)<sup>4)</sup>**
  - 血小板減少症は末梢血中の血小板数が正常より低値を示す病態をさすが，正常値以下でも直ちに血小板減少症とはいいがたく，通常は血小板数が10万/ $\mu$ L以下をさす。
  - 血小板減少で出血症状がみられるのは，一般に血小板数2～3万/ $\mu$ L以下である。
  - 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。
  - 血小板減少があり，骨髓穿刺で巨核球以外に異常がなく，巨核球数が正常ま



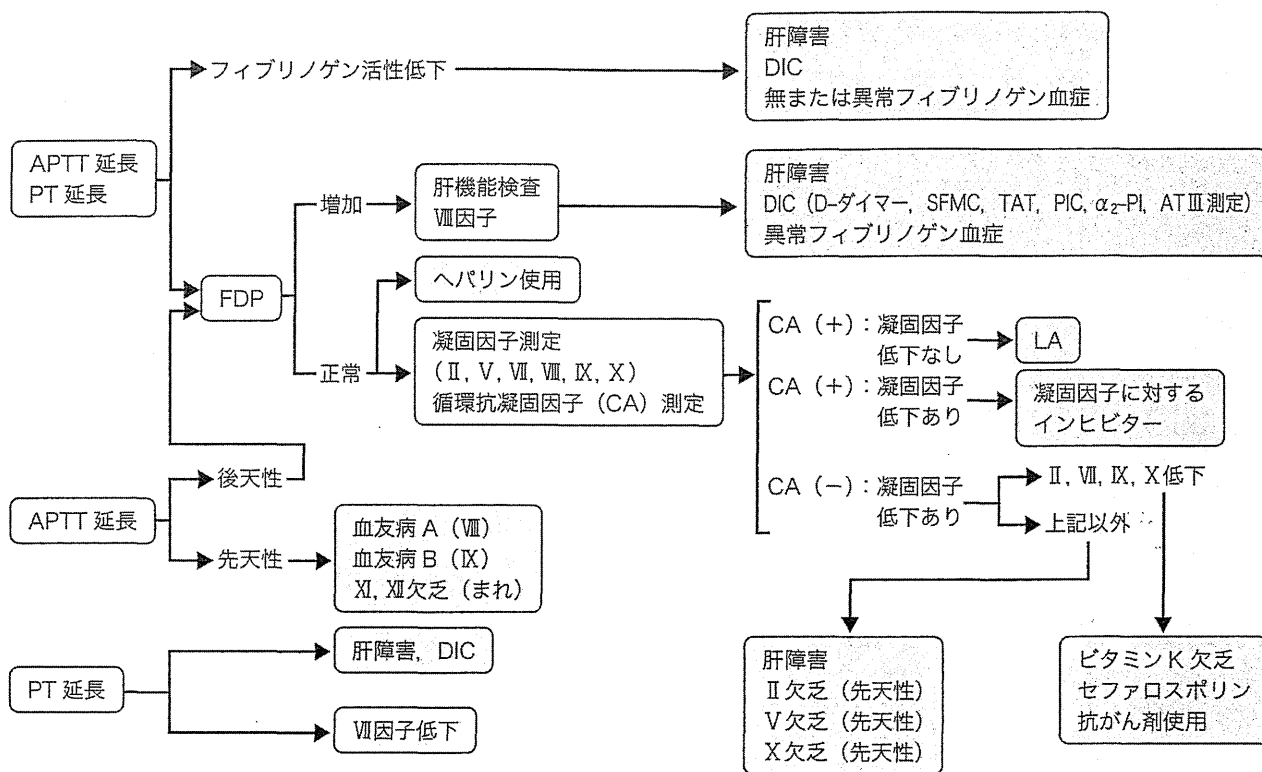
### ⑤ 血小板減少症の鑑別診断

TTP：血栓性血小板減少性紫斑病, HUS：溶血性尿毒症症候群, DIC：播種性血管内凝固症候群, HIT：ヘパリン起因性血小板減少症, MDS：骨髄異形成症候群, SLE：全身性エリテマトーデス, ITP：特発性血小板減少性紫斑病, TPO：トロンボポエチン, ANA：抗核抗体  
(村田 満, エッセンシャル血液病学, 第5版, 1999<sup>4)</sup> より一部改変)

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, 末梢血塗抹標本で破碎赤血球, FDP を調べる。薬剤服用歴は最も重要である。

### 血小板機能異常症

- 血小板数が正常か増加しているにもかかわらず, 一次止血の異常 (皮膚の点状出血などの症状, 出血時間の延長) を呈する場合, 血小板機能異常症と考える。
- まず, 血小板凝集能, von Willebrand 因子抗原 (VWF:Ag), と von Willebrand 因子活性 (VWF:RCo) を検査する。
- 日常臨床では血小板機能異常は後天性が多い (薬剤, 骨髄増殖性疾患 (MPD), 骨髄異形成症候群 (MDS), 腎障害などが原因)。
- 先天性血小板機能異常は, 多くの場合, 幼少時から発症するため, 小児科領域で発見される頻度が高い。
- 先天性血小板機能異常症はその異常により粘着, 放出, 凝集の各異常症に分



## ⑥ 凝固異常の鑑別診断

DIC：播種性血管内凝固症候群，SFMC：可溶性フィブリンモノマー複合体，TAT：トロンビン-アンチトロンビン複合体，PIC：プラスミン- $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体， $\alpha_2$ -PI： $\alpha_2$ プラスミンインヒビター，ATⅢ：アンチトロンビンⅢ，LA：ループスアンチコアグラント

(村田 満，エッセンシャル血液病学，第5版，1999<sup>4)</sup>より一部改変)

けられる。特定の血小板膜蛋白の欠損症/分子異常症が多く，その原因遺伝子異常が多数報告されている。

一方，後天性/先天性血小板機能異常症では複数の因子が関与しているため，粘着異常，凝集異常，放出異常などが明確に区別できないことが多い。

### 凝固異常 (⑥)<sup>4)</sup>

● APTT, PT ともに延長する場合はまず肝障害, DIC (播種性血管内凝固症候群), 抗菌薬 (特にセファロスポリン系) やヘパリン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 (circulating anticoagulant; CA) の存在をみる。

● ループスアンチコアグラント (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。

● 循環抗凝固因子はイソニアジド (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。

● APTT が特異的に延長するのは血友病 (Ⅷ因子やⅨ因子欠乏), まれだがⅪ因子やⅫ因子欠乏がある。ただし, Ⅻ因子欠乏は一般に出血傾向を呈さない。

● これらに対する特異的阻害物質 (後天的に出現する抗体) でも同様の結果となるが, この場合は CA が陽性となる。

- 実際の臨床では、APTT か PT の純粹にどちらかだけが延長することはまれである。
- 特定の凝固因子の欠乏が疑われれば、さらに各因子（II，V，VII，IX，X，XI，XII，XIII）の活性を測定する。
- APTT，PT の2つはスクリーニングとして重要だが、凝固因子のうちXIII因子の異常は検出できない。すなわち、XIII因子欠乏症（血漿XIII因子が正常の1%以下）は顕著な出血傾向をきたすが、APTT も PT も正常である。
- 線溶系や血小板および血管の異常による出血傾向は、APTT や PT には反映されない。
- 日常臨床頻度の高い疾患としては肝障害、特に肝硬変症があげられる。肝臓での凝固因子産生が低下すること、門脈圧亢進や脾腫の結果、血小板減少をきたすことが出血傾向の主要な病態であるが、線溶亢進も観察される。
- 腎障害では血小板減少、血小板機能異常がみられる。また、透析に伴って血小板減少がみられることもある。
- 薬剤による出血傾向のメカニズムは、血小板減少を起こす、血小板機能異常をきたす、凝固異常を引き起こすなど、さまざまである。
- 抗菌薬、特にセフェム系広域抗菌薬使用中の突然の凝固異常（APTT や PT の延長）は、腸管の細菌叢の変化に伴うビタミン K の吸収障害が原因であり、ビタミン K 依存性の凝固因子（II，VII，IX，X 因子など）が低下する結果、出血傾向をきたす。
- あらゆる薬剤が出血傾向をきたしうることを常に念頭において診療にあたる。

## 凝固・止血異常に関する検査

### 血管・血小板系の検査

#### 出血時間

- 出血時間は、皮膚に専用のメスで切創を作り、そこから湧出する血液が自然に止まるまで（止血するまで）の時間を測定する検査である。
- 一次止血（血小板血栓により起こる止血）能を反映する。したがって、血小板機能（血小板数、個々の血小板の機能、血小板機能を補助する von Willebrand 因子やフィブリノゲンを含む）に強く影響される。一方、凝固・線溶系の異常は、原則として出血時間に影響しない。
- 出血時間の臨床的意義は、血小板機能異常症のスクリーニングである。血小板数が正常にもかかわらず、一次止血の障害が疑われる出血傾向の患者に検査が適応される。
- 血小板数が少ないとき、出血時間は当然延長するため施行する意義はない（侵襲的検査であるため、施行は控えるべきである）。

#### 血小板粘着能（停滞率）

- 停滞率とは全血を一定のカラムを通過させる際、通過前後の血小板数の差から計算される値であり、粘着能が高いほど、カラムに残存する血小板が多く



なることから停滞率が高くなる。

- ④ 従来はガラスビーズ法（Hellem II 法, Salzman 法）などが用いられていた。最近のプラビーズカラム<sup>®</sup>は、血管内皮下組織の主成分であるコラーゲンをプラスチックビーズにコートしたものである。

#### 血小板凝集能 — Born の比濁法

- ④ 血小板凝集能検査は血小板機能検査で最も一般的なもので、血小板機能異常症の診断に重要である。また、抗血小板薬の作用のモニターにも利用可能であるが、実際には種々の理由で行われないことが多い。Born の比濁法や簡易血小板機能検査がある。

#### von Willebrand 因子（VWF）

- ④ 先天性の止血異常としては最も頻度が高い von Willebrand 病の診断や血小板機能異常（Bernard-Soulier 症候群）、第Ⅷ因子低下時の鑑別診断や病態評価に用いられる。
- ④ 抗原量測定と活性測定がある。
- ④ 活性測定は、リストセチン補因子活性（ristocetin cofactor activity ; RCo）として被検血漿を正常血小板浮遊液に加えた際のリストセチン凝集活性を測定する。

#### 凝固・線溶系の検査

- ④ 2章の「凝固・線溶検査」の項（p.66）を参照。

（村田 満）

#### 文献

- 1) De Simone N, Sarode R. Diagnosis and management of common acquired bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 172-81.
- 2) Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014; 370: 847-59.
- 3) MacCallum P, et al. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ* 2014; 349: g4387.
- 4) 村田 満. 出血性疾患の診断アプローチ. 柴田 昭ほか, 編. エッセンシャル血液病学. 第5版. 東京: 医歯薬出版; 1999. pp.221-6.

# 新・血栓止血血管学

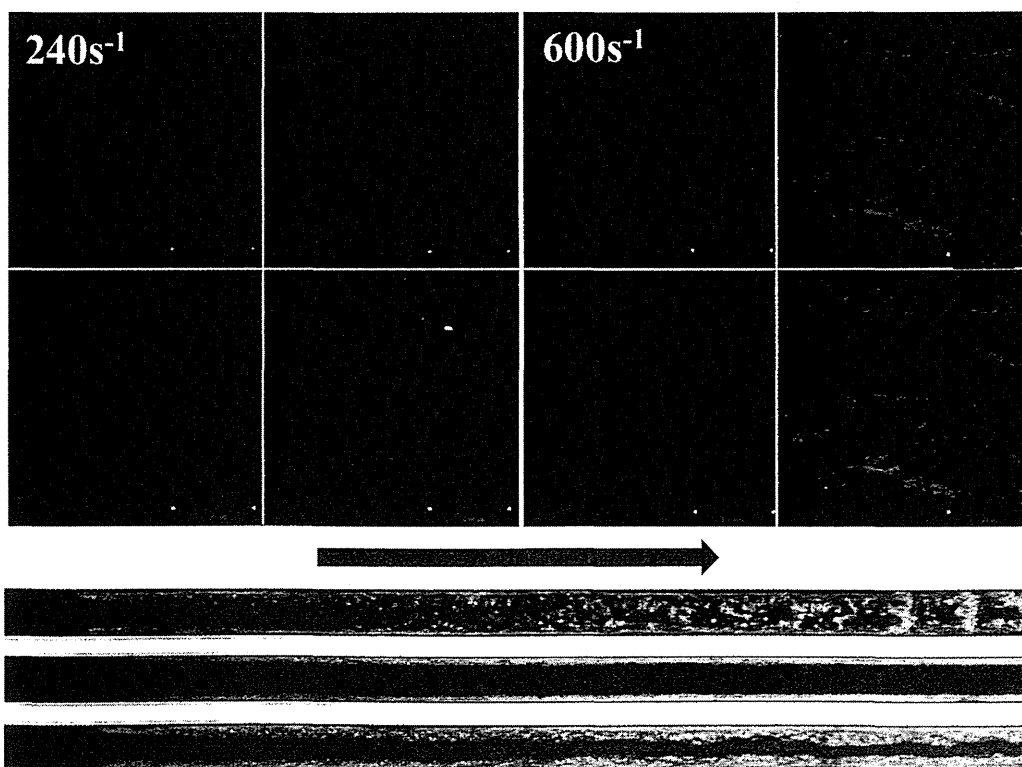
## 検査と診療

編著

一瀬 白帝 山形大学医学部教授

丸山 征郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科特任教授

村田 満 慶應義塾大学医学部教授



# 血栓止血関連検査 オーバービュー

## 1 血栓止血学における臨床検査の意義

血栓・止血機序に関わる医学研究は着実に成果をあげ、病態解明の進歩が進んだ結果、日常臨床において止血異常や血栓性疾患の評価における検査の役割がますます重要になってきている。医療の個別化が進み、疾患単位のみならず一人ひとりの患者、またその時々での止血能、血栓形成能、易血栓性の評価が必要と考えられるようになった。さらに特定の分子を標的とした抗血栓薬の登場に伴い、これら进行评估するために従来汎用されていた包括的な止血能の評価に加え、薬物の標的分子の抑制状態や抑制に伴って発生する特有の現象を評価する必要も生じている。医療経済の面では抗血栓薬は巨大市場であり、その適正な使用は国民に大きな恩恵をもたらす一方、無益な使用が経済に与える影響は甚大である。血液製剤もしばしば高額であり、適正な使用のためにも検査が的確に活用されねばならない。

臨床検査は医学医療の中できわめて重要な役割を果たし、今日では日常診療に必要不可欠なものとなっている。病態把握、疾患の診断のみならず、治療モニター、予後判定に果たす役割は大きい。最近では検査が自動化され、短時間に大量の検査が可能となっていることから使用頻度は高くなっている。特に検査室を有する医療機関では、「迅速検査」によって診療の現場で検査結果が判明し、これによって治療方針が決定されることも多い。

このほか臨床検査によって薬物治療の副作用が発見され、また潜在する別の疾患が発見されることもある。健診では臨床検査が主役であり、検査結果によって精密検査の必要性や健康増進のための生活習慣の改善が求められる。検体検査はその結果が数値で表されるものが多く、医療スタッフに限らず患者や一般人にもその情報が伝わりやすく、また自らの判断が行いやすいものである。しかるに正しい判断には検査に関する基本的知識と、病態との関連などの詳しい知識が不可欠である。検査の精度については、従来の生物学的製剤のほかに、組換え蛋白を用いた試薬が開発されるなど、飛躍的に向上し、その結果一部の検査では標準化が進んでいる。

## 2 止血のメカニズム、止血異常／血栓傾向の評価

個体の止血に重要な因子は、血管、血小板、凝固因子、線維素溶解（線溶）因子である。これらの因子が複雑に関与しながら止血が行われており、いずれかの欠乏や異常により出血傾向（易出血性）が現れ、逆にこれら因子の活性亢進は血栓傾向を招く。出血傾向、血栓傾向は種々の基礎疾患において観察され、その正しい診断と治療は日常診療においてきわめて重要である。

### 1) 止血異常

止血の異常、すなわち出血傾向を呈する患者を

診察する機会はその分野の診療においても少なからず存在する。詳細な問診と診察が重要であることはいうまでもないが最終的には出血凝固系の検査により診断する。

止血に關与する因子は上述のように、①血管（血管内皮細胞と内皮下組織）、②血小板、③血液凝固因子、④線溶因子である。したがって出血傾向の原因も血管異常、血小板異常、凝固異常、線溶異常に大別できる。

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、主に凝固因子の異常で觀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、また大出血は稀である。出血傾向は血液疾患のみならず、種々の原疾患に続発する。日常頻度の高い疾患としては肝障害、特に肝硬変症が挙げられる。肝臓での凝固因子産生が低下すること、門脈圧亢進や脾腫の結果、血小板減少をきたすことが出血傾向の主要な病態であるが、線溶亢進も觀察される。腎障害では血小板減少、血小板機能異常がみられる。また透析に伴って血小板減少がみられることもある。注意すべきは抗生物質、特にセフェム系広域抗生物質使用中の突然の凝固異常（APTTやPTの延長）である。腸管の細菌叢の変化に伴うビタミンKの吸収障害が原因であり、ビタミンK依存性の凝固因子（第II、VII、IX、X因子など）が低下する結果、出血傾向をきたす。

出血傾向は原疾患を有する場合のほか、多くの薬剤によって引き起こされる。薬剤により、血小板減少を起こすもの、血小板機能異常をきたすもの、凝固異常を引き起こすものなど様々であり、あらゆる薬剤が出血傾向をきたしうることを常に念頭に置いて診療にあたる必要がある。

## 2) 血栓傾向

未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性素因、血栓傾向あるいは血栓準備状態などと呼ぶ。一般には止血機能の過剰（止血を促進する物質〔血小板、血液凝固因子、線溶阻止因子〕が

これを阻止する物質〔血小板凝集抑制因子、血液凝固抑制因子、線溶因子〕に対して優勢）の際にみられる。具体的には血小板、血液凝固因子や線溶抑制因子の機能亢進と、逆に血小板凝集抑制因子、血液凝固抑制因子、線溶因子など血栓を抑制すべき因子の機能低下が原因となる。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し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。本態性血小板增多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。

## 3 止血異常，血栓症， 血栓性素因の検査・診断

血栓止血関連検査を表1に示した。ここでは血小板系、凝固系、線溶系など、病態別に分類している。それぞれの検査の詳細については各章に譲るが、実臨床ではこれらが別々に用いられるのではなく、症状や患者の状況に応じてスクリーニング検査としてまとまった検査を行い、その結果によって特有の検査に進み、疾患が診断されることが多い。また、検査は診断のみならず、治療のフォローアップ、特に治療効果の評価や副作用、