

---



---

シンポジウム

---



---

## 各科領域における血栓症

Thrombosis in Individual Medical Fields

第 559 回新潟医学会

日 時 平成12年 5 月20日 (土) 午後 2 時から

会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 辻 省次教授 (神経内科), 田中憲一教授 (産婦人科)

演 者 高橋芳右 (加茂病院院長), 松原 琢 (第 1 内科), 小山 晃 (新潟こばり病院), 阿部博史 (脳神経外科),  
諸 久永 (第 2 外科), 高桑好一 (産婦人科)

発言者 林 純一 (第 2 外科)

司会 (辻) 今回シンポジウムのテーマは, 各科領域における血栓症ということで, 神経内科の辻と産婦人科の田中教授で分担させていただきたいと思います。前半は内科系の方からの演題でございますので, 最初の三題

を私の方で司会をさせていただきます。後半の三題は田中先生にお願いしたいと思います。それではまず最初の演題ですが, 血栓傾向の原因と病態解析ということで, 加茂病院の高橋先生宜しくお願いします。

### 1) 血栓傾向の原因と病態解析

新潟県立加茂病院・院長 高橋 芳 右

Pathogenesis and Pathophysiological Analysis of Thrombophilia

Hoyu TAKAHASHI

*Director, Niigata Prefectural Kamo Hospital*

Numerous risk factors, both genetic and acquired, have been associated with thrombophilia. Inherited thrombophilia includes deficiencies or qualitative abnormali-

---

Reprint requests to: Hoyu TAKAHASHI,  
Director, Niigata Prefectural Kamo  
Hospital, 1-9-1 Aomicho, Kamo,  
Niigata 959-1397, JAPAN

別刷請求先:  
〒959-1397 新潟県加茂市青海町 1-9-1  
新潟県立加茂病院・院長 高橋 芳 右

ties of natural anticoagulants (antithrombin, protein C and protein S), activated protein C resistance and fibrinolytic defects, as well as genetic polymorphism such as prothrombin G20210A, the promotor region of plasminogen activator inhibitor-1 gene (4G/5G) and homocysteine-related, methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism. Acquired thrombotic tendencies comprise a diverse group of clinical conditions, such as malignancy, pregnancy, myeloproliferative disorders, hyperlipidemia, prolonged immobility, obesity, major surgery, and artificial surfaces. These disorders are complex and usually show several hemostatic abnormalities.

The hemostatic molecular markers are useful for evaluation of the prethrombotic states and thrombotic activity of thrombotic diseases. High plasma levels of thrombin-antithrombin complex (TAT), prothrombin fragment 1+2 (F1+2) and plasmin-plasmin inhibitor complex (PIC) indicated that excessive activation of coagulation and fibrinolysis actually occurs in the majority of patients with thrombotic disease, especially in patients with deep vein thrombosis and pulmonary embolism. As compared with healthy subjects, plasma F1+2 concentration was significantly decreased in patients under long-term warfarin therapy with thrombotest values less than 30% (INR $\geq$ 1.47), indicating that hypocoagulable states can be achieved by warfarin administration.

Key words: thrombophilia, thrombotic risk factor, genetic polymorphism, hemostatic molecular marker  
血栓傾向, 血栓症危険因子, 遺伝子多型, 凝血学的分子マーカー

## はじめに

脳梗塞, 心筋梗塞などの血栓性疾患は国民の健康を脅かす重要な疾患である。血栓症を凝血学的視点から, 血栓傾向の原因と病態評価を中心に概説する。

## 血栓傾向

止血機構に関与する血管および血管周囲結合織, 血小板, 血液凝固, 線溶, 凝固線溶阻止因子および血行力学的要因は, 通常互によくバランスを保っているが, その破綻により出血傾向および血栓傾向(血栓性素因)が生ずる。血栓傾向に加え, 凝固亢進状態あるいは過凝固状態, 血栓準備状態という言葉も古くから使われてきたが, 現在では, ①血栓症を起こしやすい特異な凝血異常が存在する場合, ②機序が多要因かつ複雑で必ずしも明確でないが, 血栓症を起こしやすい臨床病態, ③原因は不明であるが血栓症を繰り返す例に対して用いられる。特異的凝血異常による血栓傾向は主に凝固能の亢進または線溶能の低下が原因となり, 先天性のものと後天性のものがある<sup>1)</sup>(表1)。

また種々の臨床病態でも血栓傾向が招来する。その原因は個々の症例で多岐にわたり複雑であるが, 主として凝固線溶異常によるもの, 血小板異常によるもの, 血管壁および血行力学的要因の異常によるものがある(表1)。

## 血栓傾向と遺伝子多型

血栓形成あるいは動脈硬化に関与する各種因子の遺伝子多型が, 血栓症の発症しやすさと関係している<sup>2)</sup>(表2)。これらはフィブリノゲン $\beta$ 鎖 G-455A, プロトロンビン遺伝子多型 G20210A, プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1)のプロモーター領域の遺伝子多型(4G/5G)のように当該因子の血中濃度に影響を与えたり<sup>3)</sup>, 第V因子異常症の factor V Leiden (Arg506Gln)のように, 酵素である活性化プロテイン C によるVa因子切断部位に変化を生じ, 酵素が生成されても作用できずに活性化プロテイン C レジスタンスを生じたりすることにより<sup>4)</sup>, 血栓傾向をもたらす。これら遺伝子の対立遺伝子頻度は人種間で大きな差異を示すものもある。例えば, 第V因子遺伝子変異は日本人では存在しないが, ヨーロッパ, スカンジナビ

表1 血栓傾向（血栓性素因）

<p>I. 特異的凝血異常による血栓傾向</p> <p>1. 凝固阻止因子の量的・質的異常                  アンチトロンビン欠乏症, 異常症                  プロテイン C 欠乏症, 異常症                  プロテイン S 欠乏症, 異常症                  活性化プロテイン C レジスタンス                  ヘパリンコファクター II 欠乏症 (?)</p> <p>2. フィブリノゲンの質的異常                  異常フィブリノゲン</p> <p>3. 線溶不全 (低線溶)                  PAI-1 過剰症                  t-PA 放出不全                  プラスミノゲン欠乏症, 異常症 (?)                  ヒスチジンリッチグリコプロテイン増加症 (?)</p> <p>4. 第XII因子欠乏症 (?)</p> <p>5. ホモシスチン尿症, 高ホモシステイン血症</p> <p>6. 高 Lp (a) 血症</p> <p>7. 抗リン脂質抗体症候群</p>	<p>II. 機序は多要因で必ずしも明確でないが, 血栓症を起こしやすい臨床病態</p> <p>1. 主として凝固線溶異常                  悪性腫瘍                  妊娠, 経口避妊薬服用                  ネフローゼ症候群</p> <p>2. 主として血小板異常                  慢性骨髄増殖性疾患                  高脂血症                  糖尿病                  発作性夜間血色素尿症</p> <p>3. 主として血管, 血行力学的異常                  手術後, 外傷, 臥床                  肥満                  高齢                  動脈硬化症, 血管炎                  過粘稠度 (多血症, 高<math>\gamma</math>グロブリン血症, 鎌状赤血球症)                  人工血管, 人工弁, 血液透析</p>
--	---

(?): 血栓性素因としての意義が弱いもの

表2 遺伝子多型と血栓症

<p>凝固系</p> <p>フィブリノゲン <math>\beta</math> 鎖 : G-455A                  プロトロンビン : G20210A                  第V因子 : Arg506Gln                  第VII因子 : Arg353Gln                  Promoter ins/del                  第XIII因子 : Val34Leu</p> <p>線溶系</p> <p>PAI-1 : Promotor 4G/5G                  t-PA : Alu-repeat ins/del</p> <p>血小板系</p> <p>GP I b <math>\alpha</math> : (399-411) 1-4 repeats                  GP IIIa : Leu33Pro</p> <p>その他</p> <p>MTHFR : Ala677Val                  アンジオテンシン変換酵素 (ACE) : Intron 16: ins/del                  パラオキシナーゼ (PON1) : Gln192Arg                  PAF アセチルヒドロラーゼ : Val 279Phe</p>
---

アの一般人ではヘテロ接合体が5~10%, ホモ接合体が0.06~0.25%と高く, 日本人に比して欧米人で血栓症の発症頻度が高いことと関係あるものと思われる。

凝血学的分子マーカー

凝固系が活性化されるとトロンビンが生成され, 線溶系が活性化されるとプラスミン生成に至り, それぞれフィブリン血栓の形成およびその分解に働く。トロンビンやプラスミンなどの活性型因子の血中半減期は極めて短く, 直接測定することは不可能であるが, 活性型因子・阻止因子複合体や活性化フラグメント (活性化ペプチド) などの凝血学的分子マーカーを定量することにより, 生体内凝固線溶活性化の有無と程度を知ることができる<sup>5)</sup>。完成した血栓症に対しては, 臨床症状, 画像診断等により局在診断がなされるが, 凝血学的分子マーカーにより血栓症の活動性が評価でき, また血栓症発症前でも血栓傾向にあるのかどうかを判断するのに役立つ。

凝固系分子マーカーとしてトロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT), プロトロンビンフラグメント1+2 (F1+2), フィブリノペプチド A (FPA) が, 線溶系分子マーカーとしてプラスミン-プラスミンインヒ

ビター複合体 (PIC), フィブリノゲン/フィブリン分解産物 (FDP), 安定化フィブリン分解産物 (D ダイマー) が, 血小板系分子マーカーとして $\beta$ -トロンボグロブリン ( $\beta$  TG) および血小板第4因子 (PF4) がよく用いられる<sup>6)</sup>.

### 凝血学的分子マーカーからみた血栓症

各種血栓性疾患においては, TAT, PIC, フィブリン分解産物, フィブリノゲン分解産物などが上昇している<sup>7)8)</sup>. これはトロンピンおよびプラスミン生成, フィブリン (およびフィブリノゲン) 分解に至る凝固線溶系のダイナミックな活性化が起こっていることを示す. また血栓症の中では, 深部静脈血栓症および肺塞栓症でこれらの変化が最も高度である.

### 急性期抗血栓療法の評価

血栓症の急性期には抗凝固薬および血栓溶解薬の全身投与あるいは病変血管局所への注入が行われる. ヘパリンなどによる急性期抗凝固療法時には凝固時間 (活性化部分トロンボプラスチン時間, 活性化全血凝固時間など) を測定し, その延長度から抗凝固薬による凝固能の抑制程度および出血性副作用出現の危険度を見るが, 血漿 TAT や F1 + 2 などにより, 投与したヘパリンが生体内で十分作用し, トロンピン生成を確実に抑えているかどうか客観的にとらえることができる.

### 経口抗凝薬療法の評価

血栓症の再発予防にはワルファリンなどの経口抗凝固薬が投与される. その際には, 一般にトロンボテストまたはプロトロンビン時間でモニターされてきた. ワルファリンを投与するとビタミン K 依存性凝固因子とともに凝固阻止因子のプロテイン C およびプロテイン S も低下する. 従って, 血栓症の再発予防ということでワルファリンを投与するが, 凝固因子の抑制と凝固阻止因子の抑制が全体としては如何なる効果を示すのか問題となる. これまでにも, 一部の症例でワルファリン投与後には血栓形成に伴う skin necrosis が起こることが知られていたが, その原因の大部分がプロテイン C の急速低下によるものと考えられる. この時期でのトロンピン生成を血漿 F1 + 2 で検討すると, 徐々に F1 + 2 が低下する例に加え, 一部の症例では早期には F1 + 2 が上昇することが分かる<sup>9)</sup>. 投与早期には一過性の過凝固状態も起こり得るということに注意が必要である.

血栓性疾患にて長期ワルファリン服用者49例 (トロン

ボテスト値40%以下) および健常人48例を対象とし, 長期ワルファリン服用者の凝固能を血漿 F1 + 2 を用い評価すると, ワルファリン服用患者全体では  $0.383 \pm 0.210$  nM (平均 $\pm$ 標準偏差) と, 健常人  $0.611 \pm 0.170$  nM に比較し有意に低下していた ( $p < 0.001$ ). ワルファリン服用者を抗凝固療法の強さから, トロンボテスト値で10%以下, 10%台, 20%台, 30%台の4群に分けて検討すると, 健常人に比べ F1 + 2 からみたトロンピン生成が低下しているのは, 10%以下 (F1 + 2 値  $0.186 \pm 0.062$  nM,  $p < 0.001$ ), 10~20% ( $0.228 \pm 0.092$  nM,  $p < 0.001$ ), 20~30% ( $0.452 \pm 0.182$  nM,  $p < 0.01$ ) の3群で, 30~40% ( $0.570 \pm 0.199$  nM, NS) の群では健常人と差を認めなかった<sup>10)</sup>.

以上から, 血漿 F1 + 2 は凝固亢進状態のみならず凝固抑制状態も客観的にとらえられ, 抗凝固療法の評価に有用な指標であることが分かる. F1 + 2 値からみると, トロンボテスト値30%以下 (INR  $\geq 1.47$ ) でその抑制に応じた抗凝固効果が期待できるものと考えられた.

### 文 献

- 1) 高橋芳右: 血栓性素因の臨床. 血栓と循環, 14: 14~20, 1996.
- 2) Bertina, R.M.: Molecular risk factors for thrombosis. Thromb. Haemost., 82: 601~609, 1999.
- 3) Humphries, S.E., Luong, L.-A., Montgomery, H.E., Day, I.N.M., Mohamed-Ali, V. and Yudkin, J.S.: Gene-environment interaction in the determination of levels of plasma fibrinogen. Thromb. Haemost., 82: 818~825, 1999.
- 4) Dahlbäck, B.: Activated protein C resistance and thrombosis: Molecular mechanisms of hypercoagulable state due to FVR506Q mutation. Semin. Thromb. Haemost., 25: 273~289, 1999.
- 5) 高橋芳右: 凝固線溶因子・阻止因子複合体. Annual Review 血液 1991 (高久史磨, 他編), 東京, 中外医学社, 1991, p198~208.
- 6) 高橋芳右: 血小板・凝固・線溶系の新しい分子マーカーと血栓症. Pharma Medica, 11: 49~54, 1993.
- 7) 高橋芳右, 和田 研, 帯刀 亘, 庭野裕恵, 高桑悦子, 柴田 昭: 血漿トロンピン-アンチトロンピンⅢ複合体およびプラスミン- $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター複合体からみた各種疾患における凝固線溶活性化. 血栓止血誌, 1: 502~511, 1990.
- 8) Takahashi, H., Wada, K., Hanano, M., Niwano,

- H., Takizawa, S., Yazawa, Y., and Shibata, A.: Fibrinolysis and fibrinogenolysis in patients with thrombotic disease. *Blood Coag. Fibrinol.*, 3: 193~196, 1992.
- 9) Bruhn, H.D., Liebsch, J. and Wagner, C.: Documentation of hypocoagulability by measurement of prothrombin fragment F1 + 2 when introducing oral anticoagulant therapy. *Thromb. Res.*, 68: 317~319, 1992.
- 10) Takahashi, H., Wada, K., Satoh, N., Takakuwa, E., Furuta, R., Yoshino, N. and Shibata, A.: Evaluation of oral anticoagulant therapy by measuring plasma prothrombin fragment 1 + 2. *Blood Coag. Fibrinol.*, 4: 435~439, 1993.

司会 (辻) 高橋先生ありがとうございました。幅広い領域についてご発表をいただきました。ただいまの高橋先生のご発表にご質問がございますでしょうか？

質問 深部動脈血栓症はわれわれもよく遭遇するのですが、原因についてはそれほど深く追求することはないのですが、どの程度追求することがよろしいのでしょうか？

高橋 内科的には特に若い方ですね、45歳あるいは50歳以下での血栓症発症の場合、原因となる素因がないかどうかきちんと検査すべきと思います。また、高齢でありましても、全例一度は、アンチトロンピンとプロテインCは必ず見ることにしています。先天性の素因がありましても、ご高齢になるとか、太ってくるとか、感染症を合併するとかという事が誘因となって血栓症が起こってくるわけです。一度原因検索をし、その後ワルファリンをやる場合も、いつまでやるべきか決めなければなりません。明らかな血栓性素因があれば生涯治療が必要でしょうし、異常がなくて偶然という場合は短期ですむということになりますので、全例検査した方がよいと思います。

質問 様々な遺伝子の多型とそれから血栓傾向との関連性についてお話になったのですが、今日本でも様々

なプロスペクティブな大規模な検討がスタートするのでしょうか？

高橋 まだありません。血栓症になった方を集めて100例200例単位で扱ったデータはあるのですが、まだ血栓症を起こしていない方一般、例えば新潟市の住民の35歳から40歳の方を全部登録して将来どうなるかとか、そういうのがよいのでしょうか、残念ながらそういうデータはまだありません。

司会 (田中) 私ども最近産婦人科領域で深部静脈血栓症を経験するようになってきましたが、日本人でも白人並に起こるのでしょうか。また術後などでのスクリーニング検査があれば教えてください。

高橋 現実的な問題として非常に重要な問題だと思います。現に日本人では臨床的に問題になるような血栓症はそう高頻度には起こっていないことは確かだと思います。しかし、例えば術後の患者さんを、プロスペクティブに全例下肢の血栓シンチあるいは超音波検査をやりますと、日本人と白人では術後の深部静脈血栓症の発症頻度には差がないんです。白人の場合はプラスアルファの要因があつてか完全に血管がつまって足が腫れてくるんですが、日本人では今のところ腫れや痛みを訴える患者さんが少ないので、もうしばらくの間は何もしないで見ていてよいのかも知れませんが、恐らく時代と共にその他の環境要因が欧米人に近づいてきているので、いつかは予防的に術後は少量でもよいのでヘパリンを使ってあげることが必要になるものと思われまます。何か一つ検査をしてみるとしたら、Dダイマーとよばれる安定化フィブリン分解産物がよいと思います。Dダイマーが高くなれば深部静脈血栓症の可能性が生じてきます。肺塞栓症も合併すれば必ずDダイマーが高値をとります。ただ将来的には恐らく、特に整形外科領域では白人と日本人は差がないことがいわれていますし、婦人科領域でも、いつか臨床症状を起こす方が徐々に出現し、予防投与が必要になってくる時代が来るものと思っております。

司会 (辻) それでは、続きまして、冠動脈疾患の病態における血栓症の関与ということで第一内科の松原先生お願いします。