第84回日本内科学会講演会（1987年）

教育講演

内科学の進歩 血液凝固の遺伝的異常と血栓症

東京医科歯科大学医学部第一内科 青木延雄

はじめに

一連の血液凝固反応の結果トロンビンが生成され、そのトロンビンによってフィブリンが析出し血栓が形成されるが、一方では、血液凝固の制御機構と、析出フィブリンを溶解する線維素溶解（線溶）機構があり、それらが、血小板凝集の制御機構と共に、血栓形成の制御機構として働いている。血栓形成機構とその制御機構の平衡がどちらかに傾くと、止血異常（出血性素因）或は血栓形成傾向（血栓性素因）が招来される。

遺伝的に血液凝固（促進）因子の量的或は質的な欠損によって血友病を代表とする各種出血性素因が成立することは、古くからよく知られていたが、血栓が出来易い血栓性素因が遺伝的に成立していることが判明したのは、最近になって、血栓形成の制御機構（血液凝固の制御機構と線溶機構）が明らかになってからのことである。すなわち、血液凝固の制御機構、或は線溶機構に関与する因子の遺伝的欠損による血栓性素因が存在することが明らかになった。

血管内血液凝固の制御機構

血管内の血液凝固の制御は、主として、antithrombin III(AT III)と、thrombomodulin protein C-protein S系によって行なわれている（図1）。AT IIIは、分子量約60000の糖蛋白で、正常血漿中には20～30mg/dl(3～4.5μM)存在する。AT IIIは、血液凝固反応で活性化した主要活性化凝固因

子IXa, Xa, トロンビンと結合し、複合体を形成して、これら活性化因子の活性を阻害する。この阻害反応の反応速度は比較的遅いが、ヘパリンが存在すると、反応速度は著しく促進される。すなわち、ヘパリンはAT IIIに結合し、AT IIIの阻害活性中心の構造を変え、反応性を著しく亢進させる。これがヘパリンの抗凝固作用の本態であり、AT IIIはヘパリン協同因子（heparin cofactor）ともよばれる。通常、循環血中にはヘパリンは存在しない。しかし、血管内皮細胞膜表面にプロテオグリカンとしてヘパリン様物質（ヘパラン硫酸）が存在し、AT IIIの一部はそれに結合した状態として存在し、血管内凝固の結果生じた活性化凝固因子IXa, Xa, トロンビンの活性を速やかに阻害し、血液凝固反応の進行を阻害している。最近新しく発見されたheparin cofactor II (HC II: 分子量65,000)は、同様に、主としてトロンビンを不活化する。一方、生成したトロンビンは、血管内皮細胞膜表面蛋白thrombomodulin (TM)に結合し、そのフィブリノゲンを凝固させる働きや血小板を凝集させる能力を失う。しかし、TMと結合したトロンビンは、protein C (PC: 分子量62000のビタミンK依存性プロテアーゼ前駆体蛋白)を活性化し、活性化PC (APC)は、protein S (PS: 分子量84000のビタミンK依存性蛋白)を補助因子として、血液凝固反応の促進因子V, VIIIの両因子特に凝固反応の過程で、より反応性の高まったそ

*本講演は1987年4月4日、東京都港区芝公園3-3-1、東京プリンスホテルにて行なわれた。
Educational lecture on hereditary abnormalities of blood coagulation and thrombosis.
Nobuo AOKI, Prof. The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

図1. 血管内血液凝固の制御機構

れら因子, すなわちVa, VIIIaの両因子を酵素的に不活性化し, 凝固反応の進行を遅滞させる(図1). この際, PSは, カルシウムイオンと磷脂質の存在下で, 磷脂質上でAPCと複合体を形成する. すなわち, PSは, APCを磷脂質(主として血小板磷脂質)に結合させて, 磷脂質上で進行している凝固反応の過程で形成された磷脂質上のVa, VIIIaのAPCによる不活化を効率的なものにする(PSは, 遊離型と補体系の制御因子と結合した型との2型があり, 後の項で触れる). このように, TM-PC-PS系はいわば負のフィードバックとして凝固を制御している. AT III系とTM-PC-PS系が生理的に血管内血液凝固の制御に重要な働きをしていることは, それらの遺伝的欠損により血栓症が発症し易くなることが見出されて確証されるに至った.

血液凝固制御因子の遺伝的欠損

AT IIIの遺伝的欠乏家系成員に血栓症が多発しているという最初の報告が1965年に出されて以来, 血栓症が多発しているAT III, PC, PSのそれぞれの遺伝的欠損家系が次々に発見されている. 遺伝形成は, いずれも常染色体優性である. AT IIIの欠損報告例は, すべて, AT IIIが正常の約1/2に低下しているヘテロ接合体(部分的欠損: 欠乏)であるが, PCとPSの場合は, ヘテロ接合体と共にホモ接合体の報告例がある. また, これら蛋

白の産生の量的欠損の場合以外に, 質的欠損として, 機能に異常のある異常蛋白が産生されている場合も報告されている.

AT III欠損

AT III欠乏家系は, 1965年のEgebergの報告以来, 現在迄世界的に多数の報告があり, わが国からも少なくとも13家系の報告がある. いずれも, 血栓症の患者の検索によって見出されたものである. 遺伝性AT III欠乏の出現頻度について, 非血栓の集団を対象とした推計から2000人に1人, 或は, 健康女子25000人を母集団とした推計から5000人に1人と推測されている. いずれも, 血友病の頻度より高い. 静脈系血栓塞栓症の病歴を有する患者群を対象とした場合には1.7~1.8%, 或は2.7%に遺伝性AT III欠乏が見出されている. これらの値は, いずれも欧米における値であり, わが国における値は不明である. 発見された遺伝性AT III欠損者はいずれもヘテロ接合体で, AT IIIレベルが約50%に低下した欠乏者であり, ホモ接合体でAT IIIが完全に欠損した症例の報告はない. これら量的欠損以外に, 遺伝的にAT IIIの異常分子が産生され, その結果, AT III機能の低下が見られる家系が, 現在迄, 世界で約10家系報告されている. これらAT III異常症は, AT IIIのプロテアーゼとの反応部位或はその近傍に異常があり, 活性化凝固因子と複合体を形成せず従って抗凝固活性を示さないものと, AT IIIのヘパリンとの結合部位或はその近傍に異常があり, ヘパリンと結合しないためヘパリン添加による抗凝固活性の促進がみられないものとに2大別されるが, そのいずれにも属しかねる症例も存在する. これらのうち構造の変化の判明しているのは, AT III ToyamaとAT III Baselで, それぞれヘパリン結合部位を構成するアミノ酸残基の一つが置換している.

これら量的或は質的欠損家系での血栓塞栓症の発症は, 10才以降に加齢と共に増加し, 40才迄に, AT III欠乏患者の約60~80%が血栓症に罹患し, 40才以上では約85%が, 何らかの血栓症の既往があるという. それらの大部分は静脈系の血栓症で,

下肢静脈血栓症が約90%を占め、その他は肺血栓塞栓症、上肢静脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、静脈洞血栓症、網膜中心静脈血栓症、腎静脈血栓症、下大静脈血栓症であり、まれに動脈系の血栓の報告もある。血栓症発症の契機としては、妊娠、出産、外科手術、外傷、長期臥床などがあげられるが、不明の場合が多い。AT III欠乏者の約15%が、おそらく生涯、血栓症に罹患しないものと思われることも、発症には何らかの他の要因が契機として働いていることを示唆している。

AT III欠乏症の血栓症の治療としては、急性期にヘパリンが投与されるが、効果はAT IIIのレベルに依存し、AT IIIレベルの低下の強い場合は無効であり、AT III濃縮分画の投与が必要である。また、経口抗凝固薬の投与を開始する。

繰り返し起こる血栓症に対しては、経口抗凝固薬の投与が、血栓症発症の予防に有効である。

Protein C (PC) 欠損

PC欠損家系の報告は、1981年のGriffinらの報告以来、既に数十家系約300例が報告されている。多くはPCレベルが正常平均の30~60%程度のヘテロ接合体であるが、PCを全く或はほとんど欠いたホモ接合体の報告もある。遺伝性PC欠損の一般人口における頻度は未だ不明であるが、静脈血栓症の患者群について検索したオランダの報告がある。それによると、41才未満の若年者群(62人)では、PC欠損が4.8%発見された。40才以上の患者で静脈血栓を繰り返しているもののみをえらんだ群(257人)では、2.2%にPC欠損が見出されたが、41才以下で静脈血栓を繰り返している患者群では13.6%にPC欠損が発見された。わが国では、血栓症の患者が少ないことと、PCの測定が一般化されていないことから、頻度については確かな報告は未だなされていないが、著者らが静脈血栓症43例の凍結保存血漿検体について調べた結果、AT III欠乏は見出されなかったが、PC欠損が4例(9.3%)見出された。PSについては検索されなかったので不明である。この観察が一般的であるか否かは、今後の問題であるが、わが国においては欧米に比較して血栓症発症頻度が低いため、欠

損症の頻度を推定するには困難さが伴うものと思われる。これら量的欠損以外に、遺伝的にPCの異常分子が産生され、その結果PCの機能の低下がみられる質的欠損の家系も報告されている。PC欠損家系では、AT III欠乏家系と同様に、主として静脈系の血栓が多発している。オランダでの検索では、PC欠損者(ヘテロ)52例中77%が静脈血栓の既往を有していた。深部静脈血栓、表在性静脈血栓、腸間膜静脈血栓、肺血栓塞栓症、脳静脈血栓症などである。AT III欠損と異なり、表在性静脈血栓が特徴的に多く見られるとの報告もある。多くの場合、血栓症発症の契機は明らかではないが、妊娠、出産、外科手術、長期臥床などが契機である場合がある。PC欠損者でも、AT III欠損者と同様に、加齢と共に血栓症発症が増加する。オランダの調査で、15才以下では血栓症は発症していないが、30才までにはPC欠損者の約50%が、40才までには約80%が少なくとも1回は血栓症に罹患している。しかし、4才女児で扁桃腺切除後、また10才男児で虫垂切除後に、それぞれ深部静脈血栓症で発症した例が報告されている。一方、高令に至っても血栓症が発症しない例も多数認められる。PC欠損のヘテロ接合体の家系では、この様に血栓傾向が著明にみられるが、ホモ接合体が発端者として発見された家系では、発端者以外のヘテロ接合体には血栓症の発症がみられていない例が多いが、その理由は不明である。AT III欠乏の場合と異なって、PC欠乏に特徴的な血栓症としては、ヘテロ接合体において認められる経口抗凝固薬投与による皮膚壊死と、ホモ接合体に認められる電撃性紫斑病(purpura fulminans)である。経口抗凝固薬投与によりビタミンK依存性凝固因子の血中レベルが低下するが、PCは他の凝固因子に先がけて急速に低下する。PC欠損のヘテロ接合体では既にPCが正常の50%に低下しており、さらに経口抗凝固薬投与後にはPCが急速に高度に減少するため、血栓が微小循環におこり、ひきつづいてその部に皮膚壊死が起ると考えられている。皮膚壊死を避けるためには、少量の抗凝固薬の投与から始めるのがよい。一方、ホモ接合体は、新

生児期に皮膚壊死を伴う紫斑を反復し、致死率の高い新生児電撃性紫斑病に酷似した病状を呈することが報告されている。ヘテロ接合体であるが、17%と著明にPCが低下している例に同様な新生児電撃性紫斑病が出現したとの報告もある。紫斑部位の生検材料の組織学的検索によって、細小血管の血栓と血管壊死と周囲皮下組織への広範な出血が認められる。凝血学的検査では、いずれもDICの所見を呈している。ヘパリンは効少なく、新鮮凍結血漿或は、PCを含有しているIX因子分画の輸注と経口抗凝固薬の投与が有効とされている。ヘテロ接合体にみとめられる経口抗凝固薬投与による皮膚壊死と、ホモ接合体における新生児電撃性紫斑病は、いずれも微小循環における現象であり、PC活性化と血管内皮細胞表面蛋白thrombomodulinとの関連を考えるうえで興味深い。遺伝性PC欠損についてのrestriction fragment length polymorphismによる遺伝子の解析も行なわれ、14家系のうち3家系に遺伝子の部分的欠落が、2家系に遺伝子DNAの塩基配列の異常がみられたが、のこり9家系には、一見、遺伝子の異常はみられなかった。今後の問題であろう。

Protein S (PS) 欠損

PS欠損家系は、現在迄我が国の例を含めて少なくとも10家系以上報告されている。40才以下で発症した静脈血栓の患者群での遺伝性PS欠損の頻度は約8%と推計されているが、一般人口での頻度については推計されていない。AT III、PCの欠損と同じく、PS欠損も常染色体性遺伝であり、発見されたPS欠損の大部分はヘテロ接合体である。多くは血栓症に罹患しており、たとえば30症例のうち18例(60%)は血栓症の既往があり、しかも10例(33%)は、反復して血栓症に罹患している。血栓症はやはりAT III、PC欠損症と同様に、報告例はすべて静脈系の血栓症である。深部静脈血栓、肺塞栓が多いが、腸間膜静脈血栓も報告されている。PC欠損と同様に、AT III欠損と異なり表在性静脈血栓が比較的多く(約47%)みられるといわれている。多くは血栓症発症の契機が不明であるが、外科手術、長期臥床、経口避妊薬などが契機

として知られている。15才以下での血栓症の発症はみられていないが、約50%が25才に達する迄になんらかの血栓症に罹患している。PSは、補体系制御蛋白C4bpと結合して複合体を形成しているものと、遊離のものがあるが、遊離のもののみが、抗凝固活性を有する。遺伝性PS欠損の多くは、遊離型のPSのみが欠損しており、結合型のものは正常量に近く存在し、従って活性と抗原量の間にかい離がみられる(type I欠損)。しかし一部の例では、遊離型も結合型も両者とも欠損域は著しく少なく、活性と抗原量との間にかい離が少ない(type II欠損)。31例の遺伝性PS欠損を調べた結果、type Iは29例に認められたが、type IIは僅か2例のみであった。従ってPS欠損の診断には、総PS抗原量の測定だけでは不充分であり、crossed immunoelectrophoresisその他による遊離型PSの測定やPS活性の測定が必要である。

線溶系の欠損

線溶系は、血液凝固制御機構および、血小板凝集制御機構と共に、血栓形成の制御機構として働いており、その遺伝的欠損による血栓形成傾向が知られている。線溶系は、フィブリンの析出を契機として始動する反応系であり、フィブリン上で行なわれる反応である。これを特徴づけているのは、血管内皮細胞で産生され循環血中に分泌されるplasminogen activator(PA)で、このPAはフィブリンに親和性が強く、フィブリンに結合して酵素活性が著明に上昇する。PAの活性を阻害するplasminogen activator inhibitor (PAI)も血管内皮細胞で産生され循環血中に分泌され、PA活性を阻害する。PAIの産生亢進により、みかけ上PA活性が低下し血栓症が多発している1家系が報告されている。フィブリンに結合したPAは、同じくフィブリンに結合したプラスミノゲンを活性化し、活性化して生成したプラスミンがフィブリンを分解する。従ってプラスミノゲンの活性低下も、線溶を遅滞させる要因となる。遺伝的にプラスミノゲンの活性を欠いた分子異常が存在するため、血漿プラスミノゲン活性が約50%に低下しているヘテロ接合体に静脈系の血栓(深部静脈血栓、腸

間膜静脈血栓、肺血栓塞栓症など）が繰り返している症例が最初に報告された。同様な症例が、その後数例報告されている。これらはいずれも異常分子の存在による血漿プラスミノゲン活性の低下している症例であるが、正常プラスミノゲンの産生が遺伝的・先天的に低下している血栓症例も報告されている。これら遺伝的・プラスミノゲン活性低下例は、すべて発端者のみに血栓症が発症している。わが国の分子異常によるものは、ほとんどすべて同一の分子異常と考えられ、その分子異常のヘテロ接合体（異常分子と正常分子がほぼ一対一で産生されている）のわが国における頻度は3%と分子異常としては極めて高く、これらヘテロ接合体はほとんど血栓症に罹患していないとみられる点から、プラスミノゲン活性の50%程度の低下は、一般には血栓傾向を形成しないと思われる。おそらく、単なる血栓症のリスクファクターの一つになるに過ぎないと考えられ、血栓症発症には他の要因が必要と思われる。

線溶の基質となるフィブリンの側に質的欠損があり、血栓溶解機序が円滑に進まないため血栓性素因が成立していると思われる家系が報告されている。その家系成員では、フィブリンモノマーの重合が障害されており、形成されたフィブリンへのPAの結合は正常だが、プラスミノゲンの結合が減弱している。プラスミノゲンのフィブリンへの結合が、線溶反応の進行速度を規定していると考えられることより、プラスミノゲンの結合の減弱していることが、本家系の血栓形成傾向の原因と思われる。異常フィブリンゲンを有している5人の本家系成員のうち3人が血栓症に罹患してい

る。

おわりに

血栓形成に対する制御機構として、血小板粘着凝集の制御機構、血液凝固の制御機構、血栓溶解（線溶）機構があることが、種々の研究によって論ぜられていたが、特に、血液凝固の制御機構について線溶の、それぞれの先天的・遺伝的欠損により血栓形成傾向が生ずることが発見され、これらの機構が実際に血栓形成の制御に働いていることが明らかになった。これに反して、血小板粘着凝集の制御機構の遺伝的欠損による血栓傾向なるものは未だ知られていない。血小板は動脈系の血栓の形成に一義的な働きをしていると考えられていることから、血小板の制御機構の遺伝的欠損の有無は、今後の興味ある課題と考えられる。また、血栓症という後天的な疾患が、遺伝子レベルの異常から、その発症傾向が強められるということは、一般的に各種疾患の発症が遺伝子のレベルで規定されているという、最近、次第に事実によって実証されつつある一般的概念に一致するものと考えられ、興味あるものと考えられる。

紙数の関係上、詳細な文献は省略した。参考文献として3編をあげた。

参考文献

- 1) Cosgriff TM, et al: Familial antithrombin deficiency: Its natural history, genetics, diagnosis and treatment. *Medicine* 62: 209, 1983.
- 2) Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis: The protein C system. *New Engl J Med* 314: 1298, 1986.
- 3) Aoki N: Genetic abnormalities of the fibrinolytic system. *Semin Thromb Hemostas* 10: 42, 1984.