

## 症例報告

# 血栓性素因・出血傾向の診療の進め方 —血栓症・出血傾向のケースレポートを通じて—

高野 勝 弘

山梨大学医学部 臨床検査医学

**要 旨**：血栓症や出血の原因が血液そのものにある場合、それぞれ血栓性素因、出血傾向と呼ばれる。本稿では、血栓性素因と出血傾向の診療の進め方を、自験例での患者データをもとに論じた。Case 1：上腸間膜静脈血栓症を起こした 51 歳、男性。血栓性素因の検索を行い、先天性血栓性素因の原因の一つである凝固系調節因子 Protein S の活性が Protein C 活性の半分以下に減少しており、また Protein S の抗原量に比し活性が明らかに低いことが判明した。以上より本例は、先天性 Protein S 分子異常症と考えられた。Case 2：CKD、透析導入となった 79 歳、男性。透析時の穿刺後の止血困難が見られた。出血傾向の原因検索を行ったところ凝固第 V 因子 (FV) が高度に低下しており、交差混合試験 (cross-mixing test) では非典型的ではあったがインヒビター・パターン、FV の Bethesda 法アッセイで 1.4 BU/mL の FV インヒビターを検出した。以上より本例は、まれな後天性 FV インヒビターと診断された。また凝固系インヒビターであるループスアンチコアグラントも陽性であり、FV インヒビターとの関連を検索中である。

**キーワード** 血栓性素因, Protein S, 出血傾向, インヒビター

### はじめに

ヒトは高度に発達した全身の循環システムを持っており、体の隅々まで行き渡った血流で酸素や栄養分、ホルモンなどを標的臓器に運搬している。この循環システムのトラブル、すなわち血管内に血栓を生じ重要臓器への血流が途絶する、出血のため多量の血液を喪失する、ということが起こった場合、それは時に life-threatening となる重篤な病態になりうる。

この血栓症や出血の原因が血液そのものにある場合、それぞれ血栓性素因、出血傾向と呼ばれる。血栓症や出血は遭遇する頻度が高いものの、血栓性素因や出血傾向の診療は専門性が高

く、普段なかなか目にする機会がないと思われる。そこで本稿では、血栓性素因と出血傾向の病態の考え方、検査の進め方等について、血栓性素因、出血傾向それぞれ自験例で、実際の患者データをもとに論じてみたい。

### Case 1：血栓性素因

症例は 51 歳、男性。腹痛、消化管出血で発症した上腸間膜静脈血栓症、腸管壊死のため当院に搬送され緊急手術が行われた。壊死腸管の切除、空腸人工肛門造設術の後、血栓溶解療法としてウロキナーゼ投与 (3 日間)、ヘパリン投与を行い、状態が安定したところで人工肛門閉鎖術が施行された。重篤な血栓症であり、血栓性素因の検索のため当科紹介となった。血液データの経過を示す (表 1)。

先天性の血栓性素因として確定しているの

表1. case 1: 血液検査データ. day 12 はヘパリン投与中, day 88 はワルファリン投与中

	当院搬送日	day 12	day 88
TP	5.2	6.1	—
Alb	2.2	2.7	3.5
ChE	—	155	—
T-bil	0.5	0.7	0.3
AST	18	59	30
ALT	18	82	51
BUN	37.4	10.9	9.0
Cre	1.30	0.72	0.63
CRP	24.46	1.59	0.42
WBC	13.43	7.07	5.79
Hb	7.2	11.2	11.9
MCV	93.1	88.9	91.3
plt	184	373	225
ANA (<40x)	—	< 40	—
PT	14.7	14.0	31.4
PT-INR	1.24	1.18	2.69
APTT	37.4	61.8	43.6
Fib.	458	—	347
D-dimer (< 0.8 $\mu$ g/mL)	6.3	12.0	0.8
AT (70–130%)	57	66	88
Protein C (70–130%)	46	98	43
Protein C Ag (70–150%)	—	88	49
Protein S (67–164%)	41	45	15
free-Protein S Ag (60–150%)	—	60	27
CL-IgG (< 10 U/mL)	—	4	6
CL- $\beta$ 2-GPI (< 3.5 U/mL)	—	< 1.3	< 1.3
LAC (< 1.30)	—	0.87	1.03

は、いずれも凝固調節因子である Protein C, Protein S, Antithrombin (AT) の欠乏症のみである。その他、Fibrinogen や凝固第 V 因子 (Factor V: FV, 以後、凝固因子は同様に記載) の分子異常などで血栓症をおこしたという報告は散見されるが、いずれも症例報告レベルである<sup>1,2)</sup>。また、欧米では FV 506 Arg  $\rightarrow$  Gln 一塩基置換の FV Leiden が良く知られており、白人の血栓症発症患者の 10 ~ 20% にも見られ

る重要な遺伝性疾患であるが、日本人では認められていない。最近、名古屋大学から FII (プロトロンビン) の分子異常により AT への結合能を喪失した “AT Resistance” が新規の先天性血栓性素因として報告された<sup>3)</sup>。この分子異常症の頻度、人種的分布などは不明であり、今後の研究が待たれる。

後天性で最も重要な血栓性疾患は、抗リン脂質抗体症候群である。抗カルジオリピン

IgG 抗体, 抗カルジオリピン  $\beta$ 2-GPI 抗体, ループスアンチコアグラント (Lupus Anti-coagulant: LAC) の3つを測定し (抗カルジオリピン IgM 抗体など, これ以外の抗体検査は保険対象外), いずれか一つの陽性があり, なおかつ12週以上の間隔をあけて陽性が持続していれば検査陽性と判断される。その上で動脈, 静脈いずれかの血栓症や習慣性流産があれば, 抗リン脂質抗体症候群の診断確定となる。

本例の発症直後の血液データでは, Protein C, Protein S, AT いずれも低値であった (表1 当院搬送時)。Protein C, Protein S は血栓症発症の直後は一過性に下がることがよくあり, これが血栓症の「原因」なのか, 消費性の低下など血栓の「結果」なのか, 結論は出ていない。また, AT はヘパリンの影響をうけるため, ヘパリン投与中は参考値となる (表1 day12)。先天性血栓性素因の診断のためには, 病態が落ち着いたところで複数回の測定を行う必要があり (表1 day 12, day 88), 可能であれば血栓症などが無い「平素の」状態の時に検査するのが最も望ましい。また, 検査時には各因子の活性だけでなく抗原量も同時に測れば, 活性と抗原量の乖離 (type 2 の欠乏症, または分子異常症) の有無も分かり, 診断のために有益である。

ここで問題となるのが, Protein C, Protein S は Vitamin K 依存性プロテアーゼであり, ワルファリンで活性低下するという事実である。ヘパリンなどの初期治療で血栓が落ち着けば, 経口薬であるワルファリンに切り替えられるのが通常の治療法である。ワルファリン投与中の評価はどうするか? Protein C と Protein S は, 妊娠 (Protein S が低下する) などの特別な状況を除けば, 理論的には同程度の活性値となるはずである。また, ワルファリンによる低下も理論上は Protein C, Protein S で同等である。そこで, ワルファリン投与中は Protein C と S の比をみて判断するという方法がある。Protein C または S のどちらかが他方と比べ大幅に低値であった場合, 欠乏症と考えられる (が, 確定とは言いにくい)。

最近登場した経口直接 FXa または FIIa 阻害薬 (Direct Oral Anti-Coagulants: DOACs) は, ワルファリンと同等の抗血栓効果を有しながら出血リスクが低く, またワルファリンのように食事や他の薬剤との相互作用や定期的モニタリングが不要なことから, 急速に臨床で使われるようになってきている。測定法にもよるが, DOACs の影響で Protein C, Protein S は活性値が高く過大に評価されうる点には注意が必要である (表2)<sup>4)</sup>。DOACs は血中半減期が短いため, 前日の休薬を行えば Protein C, Protein S の測定に影響は出ないと考えられる。

本例では, 2回の Protein C, Protein S 測定において, いずれも Protein S 活性は Protein C 活性の半分以下と大幅に低値であった。また, Protein C は活性値と抗原量 (Protein C Ag) に乖離はないが, Protein S は抗原量 (free-Protein S Ag) に比し活性値が低く乖離しており, 分子異常症と考えられた (表1 day 12, day 88)。AT はヘパリン非存在下かつ血栓症が落ち着いた時点では88%と正常値であり, 先天性の欠乏症は否定的であった (表1 day 88)。また抗リン脂質抗体症候群は, 十分な間隔をあけた2回の測定で検査陰性であった。以上より, 本例では上腸間膜静脈血栓症の原因として Protein S 分子異常症による Protein S 欠乏症と考えられた。

Protein S 欠乏症は先天性の血栓性素因であり, 欧米では Protein C 欠乏症, AT 欠乏症に比べ頻度が低いとされているが, 日本でははるかに頻度が高く, 先天性血栓性素因では最も多くみられる。この一つの要因として, 本邦で発見・報告された Protein S Tokushima 変異という遺伝子異常があり, これはほぼ日本人固有の異常と考えられている。国立循環器病センターの住民調査のデータからは Protein S Tokushima のアレル保有率は >1% と報告され<sup>5)</sup>, Protein C 欠乏症, AT 欠乏症に比べはるかに多く, まれな疾患とは言えない。Protein S の完全欠損はほとんどが胎生致死と考えられ,

表2. DOACs 投与時の各種凝固系検査に対する影響<sup>4)</sup>

The effect of DOACs on routine and specialty coagulation assays.

Assay	Direct Thrombin Inhibitor	Direct Xa Inhibitor <sup>§</sup>
APTT	Prolonged ↑↑	Prolonged ↑ <sup>¥</sup>
PT/INR	Prolonged ↑	Prolonged ↑↑ <sup>#</sup>
TCT	Prolonged ↑↑↑	No effect
Clauss Fibrinogen	No effect or factitiously low <sup>¶</sup>	No effect
AT Activity		
a. FXa based	a. No effect	a. Factitiously overestimated
b. FIIa based	b. Factitiously overestimated	b. No effect
PC Activity		
a. Clot based	a. Factitiously overestimated	a. Factitiously overestimated
b. Chromogenic	b. No effect	b. No effect
PS Activity		
a. Clot based	a. Factitiously overestimated	a. Factitiously overestimated
b. Free PS Ag	b. No effect	b. No effect
APTT-based APCR with added FV deficient plasma	Factitiously elevated ratio	Factitiously elevated ratio
APTT- based factor assays, one stage	Factitiously low FVIII, IX, XI	Factitiously low FVIII, IX, XI <sup>†</sup> <sup>#</sup>
PT- based factor assays, one stage	Factitiously low FII, V, VII, X <sup>†</sup>	Factitiously low FVII, X, V, II <sup>#</sup>
Chromogenic FVIII activity	No effect	Factitiously low
APTT Mixing Study	Incomplete correction	Incomplete correction
PT Mixing Study	Incomplete correction	Incomplete correction
LA Tests	Possible to misclassify as LA	Possible to misclassify as LA

APTT-activated partial thromboplastin time, PT/INR-prothrombin time/international normalized ratio, AT-antithrombin, PC-protein C, PS-protein S, APCR-activated protein C resistance, F-factor; LA-lupus anticoagulant.

↑ Slight increase in clotting time; ↑↑ moderate increase in clotting time; ↑↑↑ marked increase in clotting time.

<sup>¶</sup> Effect is method-dependent, most fibrinogen assays show no effect.

<sup>†</sup> When drug levels are supratherapeutic.

<sup>§</sup> Assay effect due to edoxaban is hypothesized based on drug action.

<sup>#</sup> The potential for demonstrating effect is reagent dependent.

<sup>¥</sup> Apixaban has little to no effect on the APTT.

出生したとしても電撃性紫斑病を発症し、きわめて重篤な血栓傾向を呈する。ヘテロ遺伝子異常では成年になるまではほとんどが無症状であり、成年期以降に深部静脈血栓症などの静脈血

栓症を発症してくる。Protein S 欠乏症も含め先天性血栓性素因の患者では、静脈血栓症の初発年齢が20歳代など若い、脳静脈洞血栓など普通には見られない部位の血栓症をおこす、な

どの特徴がある。また、妊娠時は生理的変化として Protein S の低下がみられるが、Protein S 欠乏症では低下が大きくなるため、より血栓症発症リスクが高まると考えられる。

最近、国立循環器病センターのグループが Protein S Tokushima 変異分子に対する特異的抗体を用いた ELISA の検査法を作り、本例の検索を行ったが、陰性という結果であった。現在、Protein S 遺伝子解析を準備中である。

### Case 2：出血傾向

症例は 79 歳、男性。膜性腎症のため当院通院中。以前に腎症に対し免疫抑制療法を行ったが、ニューモシスチス肺炎を起こしたため中止になっている。下肢深部静脈血栓症（Deep Venous Thrombosis：DVT）の既往あり、ワルファリンが処方されていたが、DVT 経過良好のため 4 年前に中止となっている。

腎機能は徐々に悪化し、201X.2 月維持透析に備えシャント造設術が行われ、同年 12 月から透析導入となった。初回の透析後、抜針後の穿刺部の止血困難あり、採血検査したところ PT 17.8%，APTT 60.1 秒と凝固系の異常が認められた。出血傾向の精査のため、当科に紹介された。血液データの経過を示す（表 3）。

4 年前（ワルファリン中止後）は特に凝固系に異常はみられない。シャント造設術の時点では、実は既に凝固データの異常がみられていたが、術中出血は少量とのことであり、臨床的に出血傾向が認められる程ではなかった。その後、当科にコンサルトされるまでの経過は採血データなく不明だが、この間に PT、APTT のさらなる延長があり、出血傾向が認められるに至っている。

PT、APTT 両者の延長であったため、凝固カスケードの「共通系」を含む凝固因子活性を測定したところ、FII 33%，FV 9%と共通系の 2 つの凝固因子活性が著明に低下しており、これが PT、APTT 延長、出血傾向の原因と考えられた。他の凝固因子活性には特に問題は見られなかった（表 3）。

それでは FII と FV 活性低下の原因はなんだろう？ 凝固因子は主に肝臓で合成されるので、肝機能障害は鑑別に挙げられる。実際 Alb や ChE の低下も見られているが、FII、FV 以外の凝固因子活性に低下はほとんどなく、Fibrinogen はむしろ高値（CRP の上昇もあり、炎症に伴い Fibrinogen は上昇していると考えられる）であり、少なくとも凝固因子活性を大きく下げるほどの肝機能障害はないと思われた。また、FII 活性低下の原因としては Vitamin K 欠乏症も考えられたが、他の Vitamin K 依存性凝固因子（FVII、FIX、FX）の活性低下が全く見られないこと、PIVKA-II の上昇がないことから否定的と考えられた。PIVKA-II は肝細胞癌の腫瘍マーカーとして知られているが、本来は Vitamin K 欠乏時に産生されるプロテアーゼ活性をほとんど有しない異常な FII のことであり（PIVKA-II の“II”は凝固第“II”因子を表している）、Vitamin K 欠乏症や Vitamin K 阻害剤であるワルファリン投与時には上昇がみられる。Vitamin K 欠乏症を疑った場合、Vitamin K を直接測定する検査項目は当院にはないが、PIVKA-II を測定することで Vitamin K 欠乏と判断することが可能である。

FII、FV の著明な活性低下は、過去のデータから先天性欠乏症とは考えにくい。では FII、FV に対する自己中和抗体（インヒビター）を獲得したことによる後天性の凝固因子活性低下はどうだろう？ インヒビターの優れたスクリーニング法として、cross-mixing test（交差混合試験）があり、本例では PT、APTT とともに延長しているためその両方で行った（図 1）。結果は PT、APTT とともに非典型的なパターンであったがカーブが上に凸のインヒビター・パターンであり、おそらくインヒビターが low titer であるため患者血漿比率が低くなるとインヒビターによる阻害効果がなくなっているための結果と考えた。

スクリーニングでインヒビターの存在が示唆されたため、次に FII、FV のインヒビター測

表 3. case 2 : 血液検査データ

	4 年前	201X.2 月	201X.12 月	201X+1.1 月
TP	6.3	6.6	6.5	6.9
Alb	3.1	3.6	3.6	3.4
ChE	166	125	—	103
T-bil	0.3	0.4	0.3	0.5
AST	18	12	5	8
ALT	8	6	5	4
TC	235	134	—	141
BUN	21.4	60.7	93.5	51.5
Cre	3.24	7.24	11.89	7.39
CRP	0.72	4.61	1.07	5.86
WBC	5.59	5.99	5.40	5.19
Hb	12.6	9.1	9.6	9.9
MCV	91.3	88.9	89.1	88.3
plt	223	187	220	252
PT	11.8	27.0	38.5	38.7
PT-%	79.5	25.3	17.8	17.6
APTT	32.1	49.9	60.1	61.7
Fib.	—	—	440	548
			FII (75–135%)	33
			FV (70–135%)	9
			FVII (75–140%)	97
			FVIII (60–150%)	113
			FIX (70–130%)	80
			FX (70–130%)	76
			FXI (75–145%)	56
			vWF (60–170%)	149
			PIVKA-II (< 40)	9
			LAC (< 1.30)	1.36

定をそれぞれに行い、インヒビターの確定・力価を測定したいところであるが、インヒビター・アッセイは FVIII, FIX のみしか検査項目にない。ではどうするか？ そこで FVIII, FIX のインヒビター・アッセイ (Bethesda 法) と同じ測定を FII および FV で行うことを考え

た。Bethesda 法では、患者血漿と健常人の血漿を 1:1 で混合、37℃, 2 時間 incubation を行い、患者血漿中のインヒビターが健常人血漿中の FVIII または FIX 活性をどの程度下げるかを測定する。健常人血漿中の FVIII (または FIX) 活性を 1/2 に低下させるインヒビター

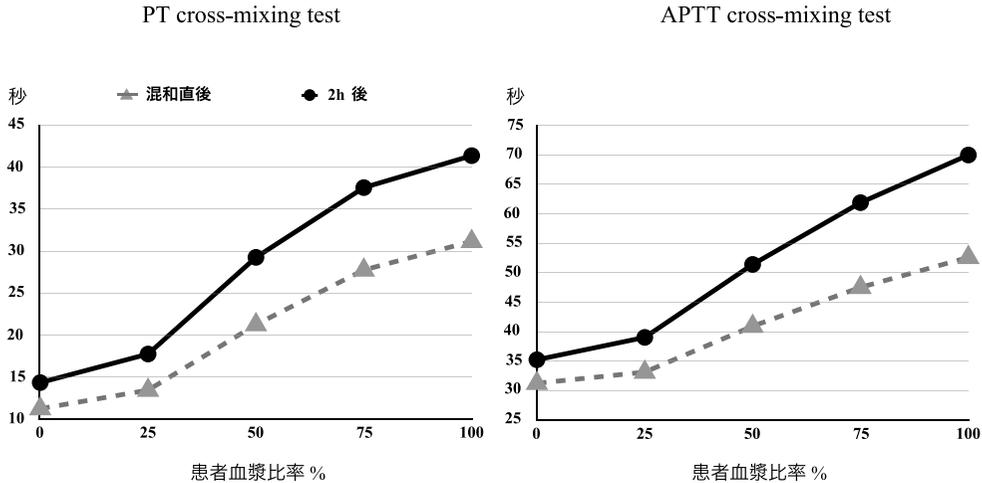


図 1.

力価は 1 Bethesda Unit (BU)/mL と表され。n BU/mL は、凝固因子活性を  $(1/2)^n$  に低下させる。方法としては、患者採血をした時に、健常人（筆者自身）の血漿も用意し、患者血漿、患者血漿 + 健常人血漿 1 : 1 の混合血漿、健常人血漿を 37℃、2 時間 incubate 行ったのち、それぞれの FII, FV 活性の測定を外注検査に提出した：

	患者	1 : 1	健常人
FII	56%	71	89
FV	13	19	67

その結果、FII は患者血漿 + 健常人血漿 1 : 1 混合での活性値がほぼ理論値（患者と健常人の FII 活性の平均値）であったが、FV は 1 : 1 血漿での活性値が理論値  $((13\% + 67\%)/2 = 40\%)$  よりはるかに低い 19% であり、FV インヒビターの存在が確定し、力価は 1.4 BU/mL 程度と計算された。

凝固因子に対する自己抗体の獲得は、まれではあるがしばしば重篤な出血傾向をきたす重要な疾患である。抗原となる凝固因子はほとんど

全て FVIII であり（後天性血友病 A）、頻度はそれよりはるかに低くなるが FV（本例）、von Willebrand 因子のインヒビターがそれに続く。これら 3 者は他の凝固因子よりも分子量が大きく、それが抗体を作りやすい原因（の少なくとも一つ）とも考えられているが、なぜ FVIII が突出して抗原性が強いのかも含めて、病態はいまだ未解明な部分が多い。

FV インヒビターは上記のようにまれな後天性凝固因子欠乏症で、その出血傾向の強さはほとんど無症状から頭蓋内出血などの重篤な出血傾向まで多彩であり、FV 活性値と出血傾向の相関が乏しいことが知られている<sup>6)</sup>。FV は全体の 20% 程度が血小板内にあり、インヒビターが血小板内の FV にもアクセスして中和しているかどうか出血傾向の強さに関与しているとの報告もある<sup>7)</sup>。発症リスクとして、高齢、先行感染、他の自己免疫疾患、悪性腫瘍の存在、などが知られている。以前使われていた、分子糊としてのウシトロンビン製剤には少量のウシ FV も含まれ、これが FV インヒビターを誘発するとの報告が相次ぎ、このためウシトロンビン製剤は現在はヒト型に変更されている。FV インヒビターは一過性で自然軽快することが多

いため、出血傾向が重篤でなければ経過観察が最もよい方針となる。

なお、当科での精検時に抗リン脂質抗体の一項目であるループスアンチコアグラント(LAC)が陽性であった(表3)。既往にDVTがあるが、その原因が抗リン脂質抗体症候群であったかについては、その時点の抗体やループスアンチコアグラントの測定値がないため詳細は不明である。ただ、抗リン脂質抗体症候群ではしばしばAPTTの延長が見られるが、DVTをおこした頃の血液データではAPTTは正常であったことより、ループスアンチコアグラントは陰性であったかもしれず、今回検出されたループスアンチコアグラントはFVインヒビターと関連している可能性も考えられる。FVインヒビターへのリン脂質添加の影響につき、今後検討する予定である。

## 結 語

以上、当科にコンサルトされた血栓性素因、出血傾向の患者データにつき、止血血栓学の観点から主に診断時の血液データ解釈と検査の進め方につき概説した。上記2症例は、診断はある程度ついているものの、いずれも病態の全容解明までは至ってなく、解析継続中である。

難解であるとの印象から敬遠されがちな止血凝固領域であるが、血栓症、止血困難は日常によく遭遇する疾患であり、本ケースレポートによりその病態の考え方、診断の進め方の一端

をお示しした。少しでも日々の診療の一助になれば幸いである。よく分からない症例に遭遇した場合は、遠慮なく当科に相談いただければと思います。

## 引用文献

- 1) Hamano A, Mimuro J, Aoshima M, Itoh T, Kitamura N, *et al.*: Thrombophilic dysfibrinogen Tokyo V with the amino acid substitution of gammaAla327Thr: formation of fragile but fibrinolysis-resistant fibrin clots and its relevance to arterial thromboembolism. *Blood*, 103: 3045–3050, 2004.
- 2) Middeldorp S: Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016: 1–9, 2016.
- 3) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, *et al.*: Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med*, 366: 2390–2396, 2012.
- 4) Adcock DM, Gosselin R: Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res*, 136: 7–12, 2015.
- 5) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, *et al.*: Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*, 107: 1737–1738, 2006.
- 6) Franchini M: Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*, 31: 449–457, 2011.
- 7) Ajzner E, Balogh I, Haramura G, Boda Z, Kalma KR, *et al.*: Anti-factor V auto-antibody in the plasma and platelets of a patient with repeated gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost*, 1: 943–949, 2003.