

Clinical diagnosis and treatment of inherited thrombophilia

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/27812

【総説】

先天性血栓性素因の診断および治療

Clinical diagnosis and treatment of inherited thrombophilia

金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学

森 下 英 理 子

はじめに

未曾有の被害をもたらした東日本大地震発生から1ヶ月以上が過ぎようとしているが、マイカーで寝泊まりする被災者の方々の「エコノミークラス症候群」の発症が危惧される。「エコノミークラス症候群」とは、「深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis; DVT) に伴った急性肺動脈血栓塞栓症」のことであり、長時間下肢を動かさないでいると下肢深部静脈の血流が鬱滞し、水分不足による血液粘度の上昇も加わり血栓が形成され、場合によってはその血栓が血管壁からはがれ血流に乗って肺に塞栓を起こす。長時間のフライトや整形外科手術後、災害時の車中泊においても発症リスクが高くなることが知られている。

血栓症の発症には、このように環境的要因が大きく影響するが、一方体質的要因が影響して発症する場合もあり、いわゆる「血栓が生じやすい体質的要因」を「血栓性素因」という。血管の動脈硬化性病変の進展により血小板を主とした動脈血栓を起こしてくる糖尿病、高血圧、高脂血症などを「血栓性素因」と言わないこともないが、一般的には動脈硬化性病変などがなくても血栓を形成し、くり返し起こしてくるような病態を「血栓性素因」として扱う。

血栓性素因は、先天性と後天性に分類され、本邦において頻度が高い先天性の血栓性素因としては、凝固制御系因子であるアンチトロンビン (antithrombin; AT)、プロテインC (protein C; PC)、プロテインS (protein S; PS) の欠損症が知られている。一方、後天性血栓性素因の代表は抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome; APS) である。本稿では、「血栓性素因」の要因、診断、治療について、主に先天性血栓性疾患を中心に紹介する。

1. 血液凝固制御系

血液凝固系は、出血の際に血栓を形成し止血を図るための必須のシステムである。一方、正常な血管内には血液の流動性を維持するために、3つの血液凝固制御系が存在し、止血以外に生じる不要な血栓形成を阻止している (図1)。活性化PC制御系は、凝固活性化により生じたトロンビンが血管内皮細胞表面にあるトロンボモジュリンと結合し、その複合体がPCを活性化し、さらに活性化PC (APC) はPSを補酵素として凝固第Va因子、第VIIIa因子を失活化する。一方、ATはトロンビンや第Xa因子活性を阻害し (AT制御系)、tissue factor pathway inhibitor (TFPI) は組織因子-第VIIa因子複合体や第Xa因子活性を阻害する (TFPI制御系)。これら3つの凝固制御系が生体内で、どのような割合で働いているかは不明であるが、これら凝固制御に関与する因子がたった一つでも先天性に欠損したり後天的に欠乏すると、凝固亢進状態となり血栓傾向をきたす。

2. 先天性血栓性素因 (表1)

現在、先天性の血栓性素因としては、1) 凝固制御系因子の欠損が最も重要な要因であるが、その他に2) 線溶活性化能の低下、3) 凝固因子の増加、など多種多様な要因が提唱されている。

1) 凝固制御因子の低下

図1で示したような凝固制御系因子であるAT、PC、PS活性が正常の50%程度に低下 (ヘテロ接合体) すると、血栓傾向を生じる。AT欠損症のホモ接合体は致死的であるため生まれてはこないが、PCやPS欠損症のホモ接合体および複合ヘテロ接合体では、新生児期より皮膚の壊死を伴う電撃性紫斑病や、重篤な静脈血栓症を呈することがある。日本人のDVT患者173例を対象とした解析¹⁾では、AT、PC、PS遺伝子のうち少なくとも1つの遺伝子変異を有する頻度が約32% (55 / 173例) 認められ、PS欠損症が16.8%、次いでPC欠損症が9.8%、AT欠損症が8.1%と、日本人は欧米に比べてPS欠損症の頻度が際立って高いことが示された (表2)¹⁾⁻³⁾。

日本人一般住民を対象とした報告によると、PS活性測定ならびに遺伝子解析により診断された先天性PS欠損症の発症頻度は1.12%と欧米の0.16~0.21%に比べて明らかに高い⁴⁾。中でもPS前駆体196番目のリジンがグルタミン酸に変異した分子異常症Protein S Tokushima (K196E) のヘテロ接合体性保因者は、驚くべきことに一般住民の約55人に1人認められことが明らかとなった⁵⁾。

凝固第V因子 (Factor V; FV) Leiden変異は、FVの遺伝子変異 (506Arg→Gln) によりAPCの抗凝固作用に抵抗性を示し (活性化PC抵抗性)、易血栓傾向をきたす。健常欧米人の3~7%がFV Leiden変異の保因者であり、DVT患者の約20~50%がFV Leiden変異を有していると報告されている。日本人を含む東洋人には、FV Leidenは存

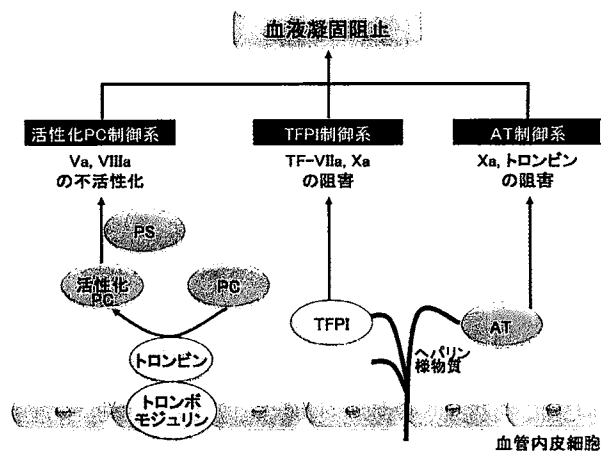


図1. 血液凝固制御系

表1. 先天性血栓性素因

1) 凝固制御因子の低下	アンチトロンビン欠損症 プロテインC欠損症 プロテインS欠損症 第V因子Leiden変異(活性化プロテインC抵抗性)** トロンボモジュリン異常症* tissue factor pathway inhibitor (TFPI) 欠損症*
2) 線溶能の低下	プラスミノゲン異常症* 組織プラスミノゲンアクチベーター放出障害* プラスミノゲンアクチベーター・インヒビタータイプ1過剰症* ヒスチジンリッチグリコプロテイン増加症*
3) 凝固因子の増加	プロトロンビン G20210A** 第VIII因子増加症
4) そのほか	異常フィブリノゲン血症 第XII因子欠損症* 高ホモシステイン血症 高リポ蛋白(a)血症

*血栓性素因として確立していない要因, **日本人の報告なし

表2. DVT患者におけるPS, PC, AT欠損症の頻度(欧米白人とアジア人の比較)

	PS欠損症	PC欠損症	AT欠損症	PS+PC 欠損症	検体数	文献
欧米白人種	2.3%	3.7%	1.9%	—	2,008	2)
日本	16.8%	9.8%	8.1%	2.9%	173	1)
台湾	26.7%	17.2%	5.2%	2.4%	116	3)

在しないが⁶⁾, 弱い血栓症の危険因子であるFV R2 haplotypeと呼ばれる異常FVは, 東洋人にも存在することが確認されている⁷⁾. 筆者らも30歳代でDVTを発症した先天性FV欠損症の兄弟を経験しており, 現在血栓症の発症機序について解析中である.

ヘパリンコファクターII (heparin cofactor II: HC II) は, ATに次ぐヘパリン依存性のトロンビンインヒビターである. 欠乏症家系では血栓症の報告があるが, 一方ホモ接合体でも無症状の症例もあり, 血栓症との直接的な関連性は確立されていない. 同様に, tissue factor pathway inhibitor (TFPI) 欠損による血栓症家系の報告もみられるが, 血栓性素因としての意義はまだ確立されていない. また, 近年本邦において, 胎児性陳旧性脳梗塞を認めたトロンボモジュリン異常症 (Gly412→Asp) ホモ接合体の症例報告があり, 今後の病態解析が注目される.

2) 線溶能の低下

本邦では, 線溶因子であるプラスミノゲン (Plg) 異常症 (栃木型: Ala601→Thr) の遺伝子変異の頻度が一般住民の3.9%と欧米 (0.3-0.5%) に比して著しく高く⁸⁾, いわゆる遺伝子多型と考えられている. 線溶反応はフィブリンが形成されてから開始されるため, Plg異常症では必ずしも血栓症をきたすとは限らず, 他の要因による凝固亢進状態が加わったときに血栓症を発症する. 日本人一般住民を対象とした検討では, Plg異常症の頻度は一般住民群とDVT患者群とで有意差を認めず⁹⁾, Plg異常症は血栓症の危険因子とは考えにくい. ちなみに, 先天性Plg欠損症のヘテロ接合体では血栓症はみられず, ホモ接合体で眼瞼結膜にフィブリンを主成分とする偽膜性結膜炎

(リグニアス結膜炎)を合併することが報告されている.

また, 線溶能低下をきたす病態である組織プラスミノゲンアクチベーター放出障害や, プラスミノゲンアクチベーター・インヒビター1過剰症において, 血栓症家系の報告がみられるが, 血栓性素因としての位置づけはまだ確定していない. ヒスチジンリッチグリコプロテイン (histidin rich glycoprotein: HRG) は, Plgのフィブリンとの結合を阻害し線溶能を低下させることから, その増加症は血栓症の原因となる可能性が指摘されている. 実際, HRG増加症家系では若年性血栓症を認めているが, 一方で血栓症の危険因子としての否定的な検討結果も報告されている.

3) 凝固因子の増加

プロトロンビン遺伝子非翻訳領域の多型 (prothrombin G20210A) を有する者は, 血中プロトロンビン濃度が130%程度まで増加している. 欧米人の血栓性素因として重要であるが, 日本人ではまだ報告がない.

また, 第VIII因子 (FVIII) 活性の増加は静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism; VTE) の危険因子と考えられており, FVIII活性が10 IU/dl (10%) 増加するとVTEのリスクが10%増加するといわれている. FVIIIはVTE急性期に急性炎症反応として上昇するので, FVIII活性の測定は少なくとも3ヶ月以降に行い評価したほうがよい. 現在のところ遺伝子変異部位は不明であるが, FVIII増加症は先天性血栓性素因として確立されつつある.

4) その他

先天性フィブリノゲン (Fbg) 欠損症は無Fbg血症, 低Fbg血症, 異常Fbg血症に分類されるが, 無Fbg血症患者は中等度から重症の出血傾向を示す. 一方, Fbg異常症はFbg活性が低下しているが, 出血と血栓傾向の片方あるいは両者の症状を認めることが知られている.

第XII因子 (FXII) 欠損症と血栓症については, 第一例目のHageman氏が肺塞栓症で死亡したことからその関係が注目された. しかし, 他の数十家系の欠損症患者では全く無症状であり, 現在のところ因果関係は明らかではない.

高ホモシステイン血症をきたすホモシステイン血症 (ホモシステインを分解する酵素シスタチオン・シクターゼの欠損) はまれな先天性代謝異常症の一つであるが, 心筋梗塞, 脳梗塞, VTEなどの動静脈血栓症を起こすことが知られている. この所見より, 高ホモシステイン血症と動脈硬化および血栓症との関連が近年注目されるようになってきた. 動脈硬化, 血栓症の発症機序としては, 過剰なホモシステインにより血管内皮傷害をきたしトロンボモジュリン, PC, PS系の抗凝固活性が低下したり, 血小板が活性化されることが考えられている.

高リポ蛋白 (a) [Lp(a)]血症は, 動脈硬化および血栓症の危険因子と考えられており, 心筋梗塞の発症率やPTCA後の再開塞率を上昇させる. Lp(a) はLDLのアポリポ蛋白B-100にapo(a) がSS結合した脂質で, apo(a) は構造上Plgと非常に類似しており, Plgのフィブリンへの結合を阻害してプラスミンの生成を抑制するので結果として線溶能が低下する. Lp(a) 濃度は優性遺伝し, 一般人の1/4~1/3が高Lp(a) 血症を呈する.

3. 血栓性素因の診断の流れ (図2)

さて, 次に実際に血栓性素因の診断の流れ (図2) について説明したい. 血栓性疾患の原因検索を行う場合, ま

ずは表3に示したような臨床症状や問診のポイントをチェックし、先天性血栓性素因なのか、あるいはAPSに代表される後天性血栓性素因なのか、あるいは動脈硬化性病変を基盤として発症した血栓なのかを判断しなければいけない。

1) 臨床所見のポイント

臨床所見として、40歳代以前の静脈血栓症や、まれな部位(脳静脈洞、門脈、腸間膜静脈など)の血栓(図3)を認める場合は、先天性血栓性素因があることを予測して血液検査をすすめる。通常、先天性血栓性素因のヘテロ接合体患者は幼少時には血栓はみられないが、40歳以前に血栓症の70~80%が発症する。一方、PCやPS欠損症のホモ接合体および複合ヘテロ接合体は極めてまれであるが、新生児期より電撃性紫斑病や重篤な静脈血栓症を呈する。

一方、後天性血栓性素因の代表であるAPSは、脳梗塞のような動脈血栓もあるいはDVTなどの静脈血栓も発症する。また、APSでは好発年齢はなく、幼少時期でも発症する場合がある。

2) 問診のポイント

既往歴では、血栓症を繰り返しているか、抗凝固療法中にもかかわらず血栓症を反復しているか、ワルファリン投与後に皮膚壊死をおこしたことがあるか、などが先天性血栓性素因を疑う重要なポイントである。家族歴では、家系内に若年性の血栓症の発症がみられるかなどを問診する。また、発症には引き金となる他の危険因子の

存在も重要であり、妊娠、外傷、手術、感染症の有無についても把握する必要がある。さて、ここで留意すべき点は、妊娠時の生理的PS活性低下である。エストロゲンはPS産生を転写段階で制御するため、PS活性は妊娠初期から低下し、後期には40%近くまで低下するのでPS欠損症との鑑別が困難となる。また、血中PS活性の低下は、妊娠以外にもホルモン補充療法や経口避妊薬の使用時にも認められるので、薬剤内服についても詳細な問診が必要である。

習慣性胎児死亡は、APSの特徴的な臨床所見として分類基準¹⁰⁾(表4)にも含まれており、その既往はAPSの可能性をまず念頭に置く必要がある。

3) 血栓性素因のスクリーニング血液検査

一般に血栓性素因が疑われた場合には、診断の手順として以下のようなスクリーニング血液検査を行う。まずは、後天性血栓性素因であるAPSの検索として、ループスアンチコアグラント(lupus anticoagulant; LA)、抗カ

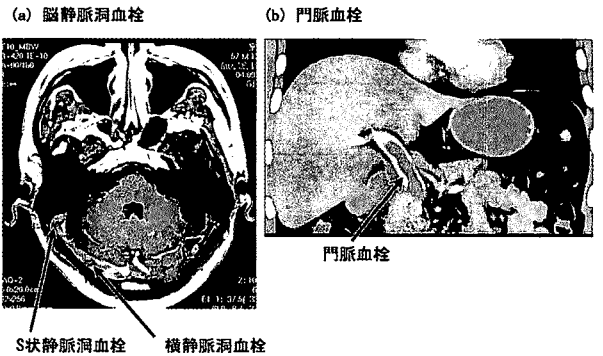


図3. まれな部位に発症した先天性PC欠損症例 (a) II型PC欠損ヘテロ接合体; 脳静脈洞血栓症, 66歳, 男性, PC活性66%, 抗原量103%, (b) I型PC欠損ヘテロ接合体; 門脈血栓, 44歳, 男性, PC活性41%, 抗原量55%.

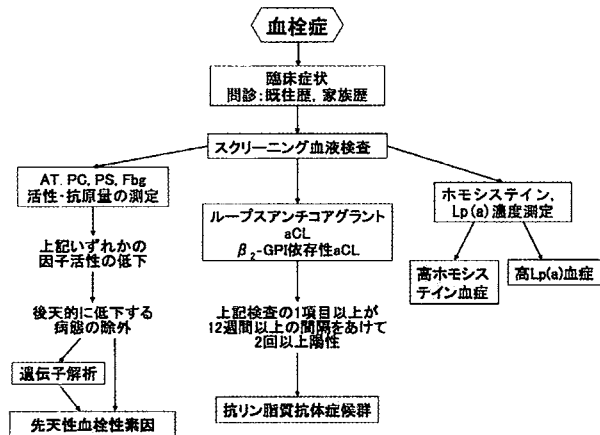


図2. 血栓症の原因検索手順

表3. 臨床症状・問診のチェックリスト

年齢	40歳代以下の若年性発症か
血栓の種類	動脈血栓か、静脈血栓か
発症部位	好発部位か、まれな部位(脳静脈洞、門脈、腸間膜静脈など)か
発症状況	術後・外傷後、長期臥床、ロングフライト、妊娠、車中泊
既往歴	血栓症を繰り返しているか(再発性) 抗凝固療法中にもかかわらず血栓症を反復しているか 習慣性胎児死亡などの既往があるか
家族歴	若年性血栓症の家系員がいるか
生活歴	薬剤: 経口避妊薬、ホルモン補充療法を受けているか 喫煙

下線は、先天性血栓性素因を強く疑う所見

表4. APSの改定分類基準(サッポロ基準のシドニー改定2006年版)

以下の臨床所見の1項目以上が存在し、かつ検査所見の1項目以上が12週間以上間隔をあけて2回以上検出された場合を抗リン脂質抗体症候群(APS)と分類する

臨床所見

1. 血栓症
画像検査や病理検査で確認できる1つ以上の動静脈血栓症(血管炎は除く)
2. 妊娠合併症
(a) 妊娠10週以降の胎児奇形のない1回以上の子宮内胎児死亡
(b) 妊娠高血圧症、子癇もしくは胎盤機能不全などによる1回以上の妊娠34週未満の早産
(c) 妊娠10週未満の3回以上連続する原因不明習慣性流産

検査所見

1. ループスアンチコアグラント(LA)陽性(LAの測定は国際血栓止血学会のガイドラインに従う)
2. IgGまたはIgM型抗カルジオリピン抗体陽性: 中等度以上の力価または健常人の99パーセントイル以上
3. IgGまたはIgM型抗β₂-グロブリン I 抗体陽性: 中等度以上の力価または健常人の99パーセントイル以上

(文献10から改変)

ルジオリピン抗体 (IgG抗体), β_2 -グリコプロテインI (glycoprotein I; GPI) 依存性抗カルジオリピン抗体測定を行う。APSの分類基準の検査項目には「抗 β_2 -GPI抗体」が記載されているが、保険収載されていないため、代わりに本邦で開発された「 β_2 -GPI依存性抗カルジオリピン抗体」を測定することが多い。両者が同一なものであるかは明確ではない。

次に先天性血栓性素因のスクリーニング検査として、AT・PC・PS・Fbgの血中活性を測定する。また、血中ホモシステインやLp(a)濃度の測定も行っておきたい。先天性血栓性素因としては、前述したようにAT, PC, PS欠損症, 異常Fbg血症以外にもさまざまな病態が提唱されているが、これらの疾患は頻度も極めてまれであり、測定は保険適用外も多く、またその血栓性素因としての意義が確立されているものは少ない。したがって、積極的に検索する必要性は低いと考える。また、欧米人の血栓性素因として確立されているFV Leiden変異やprothrombin G20210A変異は、本邦での報告はないので、専門施設でない限り遺伝子検査を施行する必要性はない。

a) AT・PC・PS検査時の注意点

先天性AT, PC, PSの欠損症には、抗原量は正常でも活性低下を示す分子異常症 (II型) があり、抗原量測定しか行わないとこれらのタイプを見落とす可能性がある。したがって、必ず活性測定を行う (ただしPS活性測定は保険適用外検査であり、通常は遊離型PS抗原量測定で代用する)。通常、これらの因子活性が正常の50%以下に低下した場合先天性欠損症を疑うが、後天性に低下する要因をできる限り除外する必要がある。実際に臨床の現場では、それが先天性欠損によるものなのか、後天性によるものなのかを判断することは容易ではない。

後天性の可能性が否定できたら、さらに抗原量測定を行い、活性・抗原量が共に低下するI型と、分子異常症であるII型とに分類する。

b) AT測定のポイント

血中AT活性の測定は、ヘパリン存在下でのトロンビンまたはXa阻害効果を合成基質を用いて測定する方法が一般的である。ヘパリン使用時に採血するとAT活性が低下し、データの信頼性が落ちるので注意が必要である。

ATは肝臓で産生されるため、肝の未発達な新生児では低値を示す。血中AT活性の低下を認めた場合は、①先天性欠損症、後天性に低下する要因として②凝固活性化による消費 (DIC), ③炎症性サイトカインによる産生低下, ④炎症による血管外漏出 (敗血症性DIC), ⑤肝機能障害 (肝硬変, 劇症肝炎, 肝不全) による産生低下, ⑥尿中への喪失 (ネフローゼ症候群, 妊娠中毒症), ⑦薬剤 (エストロゲン製剤, L-asparaginaseなど) の影響, が考えられる。

c) PC測定のポイント

PC活性の測定には、凝固時間法と合成基質法とがある。両者ともに蛇毒由来PC activator (プロタック) で血漿中PCを十分活性化し、生じたAPCによるAPTT延長効果をみる方法が凝固時間法であり、発色合成基質の分解能をみる方法が合成基質法である。合成基質法では、ワルファリン内服患者においてPIVKA-PCも測りこむため偽高値を示したり、先天性血栓性素因の原因検索の際にGlaドメインなどに変異があるPC異常症では偽高値とな

り、診断を見落とす可能性がある点に留意すべきである。

PCは肝臓で産生されるため、肝の未発達な乳幼児では低下する。PC活性低値を示す場合としては、①先天性欠損症、後天性に低下する要因として②肝機能障害による産生低下, ③ビタミンK (VK) 欠乏やワルファリン内服 (PC分子のGla残基の合成にはVKが必要なため、抗生物質の長期連用による腸内細菌の破壊, 胆道閉塞での胆汁不足によるVK吸収障害などでVKが欠乏したり, VKに拮抗するワルファリンを使用すると, Glaの合成が不完全な異常分子PIVKA-PCが生成されPC活性が低下する), ④凝固活性化による消費 (DIC, APS), ⑤血管内皮細胞傷害に基づく血管外漏出や産生低下 (DIC, APS), などがある。

d) PS測定のポイント

血中PSの約60%は補体制御蛋白の一種であるC4b結合蛋白 (C4BP) と結合しており、約40%が遊離型として存在する。活性化PCに対する補酵素活性を有するのは遊離型のみで、この遊離型の低下が血中PS活性の低下につながると考えられている。C4BPとの複合型PSは、遊離型PSの補酵素活性を阻害する。したがってC4BP値の増減が、血中PS活性に影響する。たとえば新生児では血中C4BP値が低値であるため相対的に遊離型PSが増加し、PS活性が高値を示す。

PS活性測定は保険適用外の検査であり、PS欠損症のスクリーニング検査には、通常保険適用のある遊離型PS抗原量を測定する。したがって、重大な問題として保険適用検査のみでは、日本人に最も頻度が高いPS分子異常症 (II型) であるPS Tokushima (K196E) 変異を見逃していることになる。

一方、PS活性測定による欠損症の診断には、限界があることも最近指摘されている。遺伝子変異をもたない一般住民のPS活性は40~170%と幅広く分布しているのに対し、PS Tokushima (K196E) 変異ヘテロ接合体も40~110%と重複した分布を示し、PS活性測定だけでは両者は識別できないことが報告された¹¹⁾。今後は、簡便にPS Tokushima変異を検出する遺伝子検査キットが開発されることを期待している。

PS活性低値を示す場合としては、①先天性欠損症、PCと同様に②肝機能障害, ③VK欠乏やワルファリン内服時、特に留意すべきものとして④妊娠, 経口避妊薬使用時、などがあげられる。全身性エリテマトーデス, APS, ステロイド内服, ネフローゼ症候群でもPS活性が低下する。また、PS活性は性差や加齢による変化を強く受け⁹⁾、男性は加齢により活性が20%程度低下し、30~40歳代の女性は男性に比べて活性が約20%程度低いことも知っておく必要がある。

5) 遺伝子解析

金沢大学血液内科を含めたいくつかの専門施設では、さらに家族を含めた遺伝子レベルの解析までを行い、最終的な先天性欠損症の診断を確定する場合がある。しかし、ダイレクトシーケンス法と最近確立されたmultiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法、この2つの遺伝子解析法を併用しても、必ずしもすべての欠損症例の変異部位が特定できるとは限らない。特に、PS欠損症の50%程度は遺伝子異常が同定されないといわれている。筆者らのグループは現在までに、AT欠損

症9例を解析し2例の新規変異¹¹⁾を含む6例の遺伝子変異を同定した。一方、約50例のPC・PS欠損症疑い症例の遺伝子解析を施行したが、変異の同定率は30%程度と極めて低かった。遺伝子変異が見つからなかった症例の多くは、ワルファリン内服例や肝硬変合併例であり、もともとPCやPS遺伝子に異常がない可能性が考えられるが、一部の症例は現在の解析方法では検出できない変異を有しているものと思われる。今後、遺伝子解析技術が進歩し、全ての変異が同定できるようになることを期待したい。

また、遺伝子解析は患者一人の検査結果がその家族に波及することになり、慎重な対応と同時にカウンセリングなどが必要となる。血栓症は単因子疾患ではないので、何らかの血栓性素因の遺伝子異常を有していても必ずしも発症するとは限らない。したがって、家系内における血栓性素因保因者を検索する最大のメリットは、血栓症を起こし易い状況を避けるような生活指導をおこなったり、血栓予防の対策を事前に講じることができる点といえよう。

4. 血栓性素因の治療方針

先天性血栓性素因の患者における血栓症の急性期の内科的治療は、抗凝固療法が基本である。一般的には急性期には点滴静注によるヘパリン類の投与を行い、慢性期にはワルファリンなどの経口抗凝固薬へと切り替えていき、ほぼ半永久的に内服を継続することとなる。切り替えていく際に注意すべき点は、PCの血中半減期はプロトロンビンや第X因子に比べて短いため、先天性PC欠損症の患者ではワルファリン投与開始1~2日後にPC活性が急激に低下し、一過性の過凝固状態となり微小血栓が生じて皮膚壊死 (warfarin-induced skin necrosis) をおこす可能性がある点である。したがって、ヘパリン類の併用下にワルファリンを少量から治療域にまで増量していき、治療域で安定した後にヘパリン類を中止することが大切である。しかしながら、今後ワルファリンに代わる経口抗凝固薬として、経口抗Xa製剤や抗トロンビン製剤を使用した場合は、warfarin-induced skin necrosisに配慮する必要もなくなるであろう。

先天性AT欠損症に対する血栓症の治療、あるいは周産期や術後の血栓傾向に対して、予防的にアンチトロンビン濃縮製剤を使用する場合がある。また、PC欠損症のDVTや肺血栓塞栓症、電撃性紫斑病 (2006年10月に効能追加) に対して、血漿由来APC製剤を抗凝固剤として使用することができる。AT濃縮製剤もAPC製剤も、ヘパリン類使用に比べて出血のリスクが低くより安全で強力な効果が期待できるが、かなり高価な薬剤である。

おわりに

DVTなどの静脈血栓塞栓症は欧米人に多く日本人には少ないと考えられてきたが、最近の報告によると実はそれは誤った認識であり、日本人でも多く発症することが明らかになった。さらには、PS Tokushima変異が日本人における血栓性素因であり、そのヘテロ接合体性保因者が高頻度で存在することも明らかとなった。今後は簡便で精度の高いPS Tokushima変異を検出する検査法が開発され、保因者に対する生活指導などを積極的に行うことにより血栓症の発症を予防していくことが重要な課題であろう。

謝 辞

本研究を実施するにあたりご助言頂きました金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学の大竹茂樹教授、ならびに多大な協力をいただきました研究室の皆様にご感謝申し上げます。また、今回の執筆の機会を与えていただきました金沢大学十全医学会編集委員長 井関尚一教授ならびに関係方々に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Miyata T, Sato Y, Ihikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, Kokame K, Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 124: 14-18, 2009.
- 2) Seligsohn U, Lubetsky A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New Engl J Med* 344: 1222-1231, 2001.
- 3) Shen MC, Lin JS, Tsay W. Protein C and protein S deficiencies are the most important risk factors associated with thrombosis in Chinese venous thrombophilic patients in Taiwan. *Thromb Res* 99: 447-452, 2000.
- 4) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: The Suita Study. *J Thromb Haemost* 2: 1012-1013, 2004.
- 5) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T. Protein S-K196E mutations as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood* 107: 1737-1738, 2006.
- 6) Kodaira H, Ishida F, Shimodaira S, Takamiya O, Furihata K, Kitano K. Resistance to activated protein C and Arg 506 Gln factor V mutation are uncommon in eastern Asian populations. *Acta Haematol* 98: 22-25, 1997.
- 7) Yanqing H, Fangping C, Qinzhi X, Zaifu J, Guangping W, Xiaoxia Z, Xiaoqun P, Xiaobo. No association between thrombosis and factor V gene polymorphisms in Chinese Han population. *Thromb Haemost* 89: 446-451, 2003.
- 8) Okamoto A, Sakata T, Mannami T, Baba S, Katayama Y, Matsuo H, Yasaka M, Minematsu K, Tomoike H, Miyata T. Population-based distribution of plasminogen activity and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in Japanese: the Suita Study. *J Thromb Haemost* 1: 2397-2403, 2003.
- 9) Suzuki A, Sanda N, Miyawaki Y, Fujimori Y, Yamada T, Takagi A, Murate T, Saito H, Kojima T. Down-regulation of PROS1 gene expression by 17beta-estradiol via estrogen receptor alpha (ERalpha)-Sp1 interaction recruiting receptor-interacting protein 140 and the corepressor-HDAC3 complex. *J Biol Chem* 285: 13444-13453, 2010.
- 10) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4: 295-306, 2006.
- 11) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, Okamoto A, Okayama A, Tomoike H, Miyata T. Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *J Thromb Haemost* 4: 2010-2013, 2006.
- 12) Sekiya A, Morishita E, Karato M, Maruyama K, Shimogawara I, Omote M, Wakugawa Y, Shinohara M, Hayashi T, Kadohira Y, Asakura H, Nakao S, Ohtake S. Two case reports of inherited antithrombin deficiency: a novel frameshift mutation and a large deletion including all seven exons detected using two methods. *Int J Hematol* 93: 216-219, 2011.