

止血・凝固・線溶

講義資料

止血・血栓形成機序は、血小板の活性化および組織因子の発現を引き金に、主に血小板膜表面上でおこる凝固因子の濃縮と、次々に進行する凝固因子の活性化(蛋白分解反応)により説明される。同時に、凝固阻止・線溶機構の活性化をも促し、過度の血流障害や血管閉塞を防ぐ。これらの複雑な調節機構は、血小板・凝固(調節)因子・血管内皮細胞それぞれの、時間的かつ空間的な位置関係をイメージすることで理解しやすくなる。

本講義では、簡単な模式図を使って、血小板の止血機構および凝固・線溶調節機構の基本を概説する。またこれら構成因子の破綻によっておこる、代表的な出血・血栓性疾患についても説明する。

目次

I. 総論(止血と凝固・線溶機序)	P3
1. 血小板による止血機構	P4
2. 抗血小板療法	P6
1 トロンボキサンやプロスタグランジンに関する薬剤	P6
2 c-AMPやCaイオン濃度に関する薬剤	P6
3. 凝固機構	P7
外因系凝固	P8
内因系凝固	P8
4. 凝固阻止機構	P9
5. 線溶機構	P10
6. 線溶阻止機構	P11
7. 抗凝固療法・線溶療法	P12
1 抗血栓薬	P12
2 血栓溶解薬	P12
II. 各論(1):出血傾向	P13
1. 止血機構の破綻と出血症状	P14
2. 血管障害	P15
I 先天性	P15
1 遺伝性出血性末梢血管拡張症(Osler病)	P15
2 Ehlers-Danlos症候群	P15
II 後天性	P15
1 Henoch-Schönlein紫斑病	P15
2 薬剤性紫斑病	P15
3 老人性紫斑病	P15
4 ステロイド性紫斑病	P15
5 壊血病	P15
3. 血小板機能異常症	P16
I 先天性	P16
1 血小板無力症	P16
2 Bernard-Soulier症候群	P16
3 May-Hegglin 異常症	P16
4 血小板型von Willebrand病	P16
5 Gray platelet syndrome	P16
II 後天性	P16

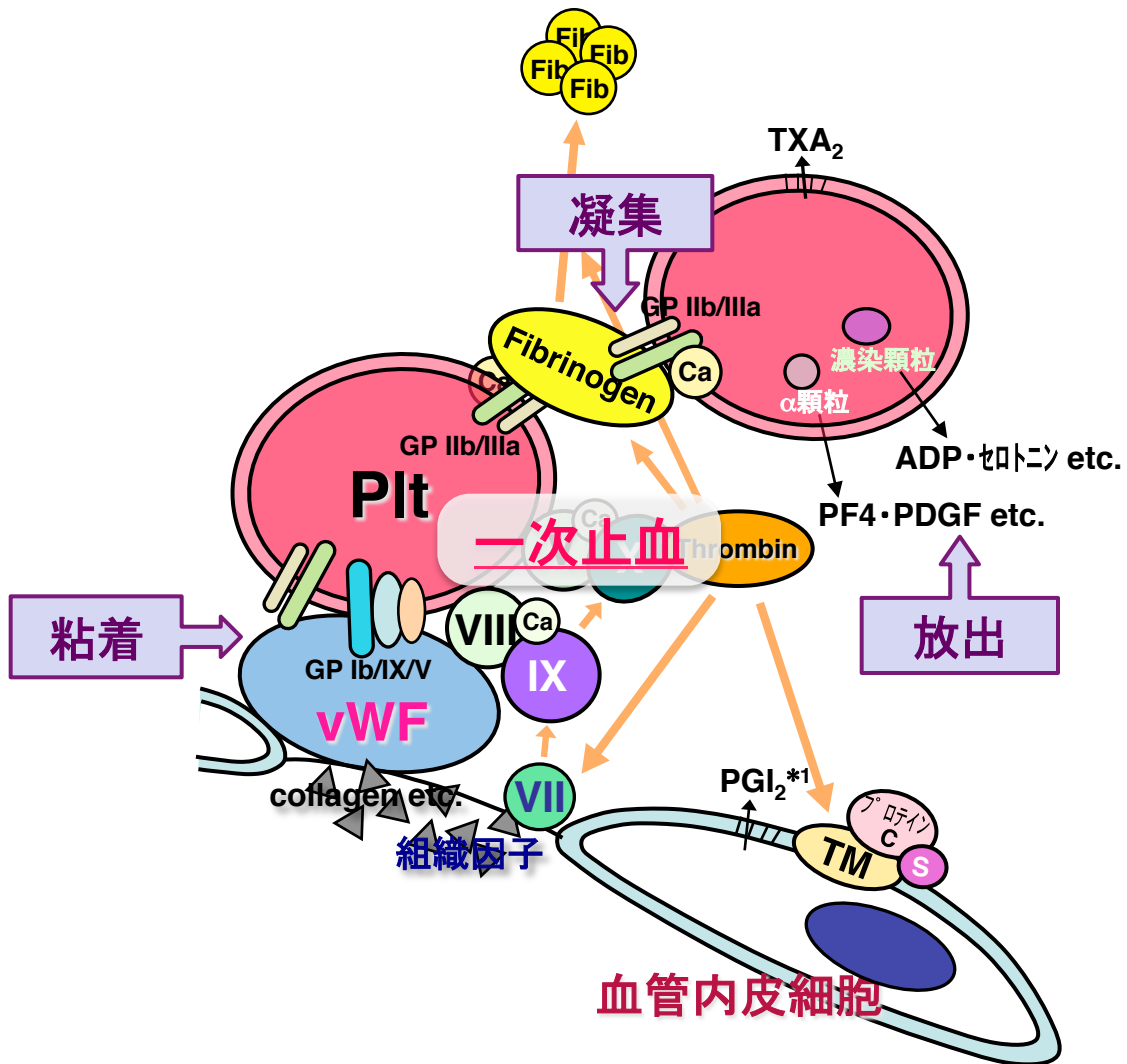
4. von Willebrand病 (vWD)	P17
5. 血友病 (Hemophilia)	P18
6. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura / Primary Immune Thrombocytopenia)	P19
7. 播種性血管内凝固 (DIC: Disseminated Intravascular Coagulation)	P20

II. 各論(2): 血栓症 P21

1. 血栓症と臨床的特徴	P22
2. 先天性血栓性素因	P23
1 先天性AT欠損症・異常症	P23
2 先天性プロテインC欠損症・異常症	P23
3 先天性プロテインS欠損症・異常症	P23
4 FV Leiden (APCレジスタンス)	P23
5 プラスミノージェン異常症	P23
3. 血栓性微少血管障害症 (TMA: Thrombotic Microangiopathy)	P24
1 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)	P24
2 溶血性尿毒症症候群 (HUS: Hemolytic Uremic Syndrome)	P24
3 二次性TMA	P24
4. 抗リン脂質抗体症候群 (APS: Antiphospholipid Syndrome)	P25
5. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT: Heparin-induced Thrombocytopenia)	P26

I . 総論 (止血と凝固・線溶機序)

1. 血小板による止血機構



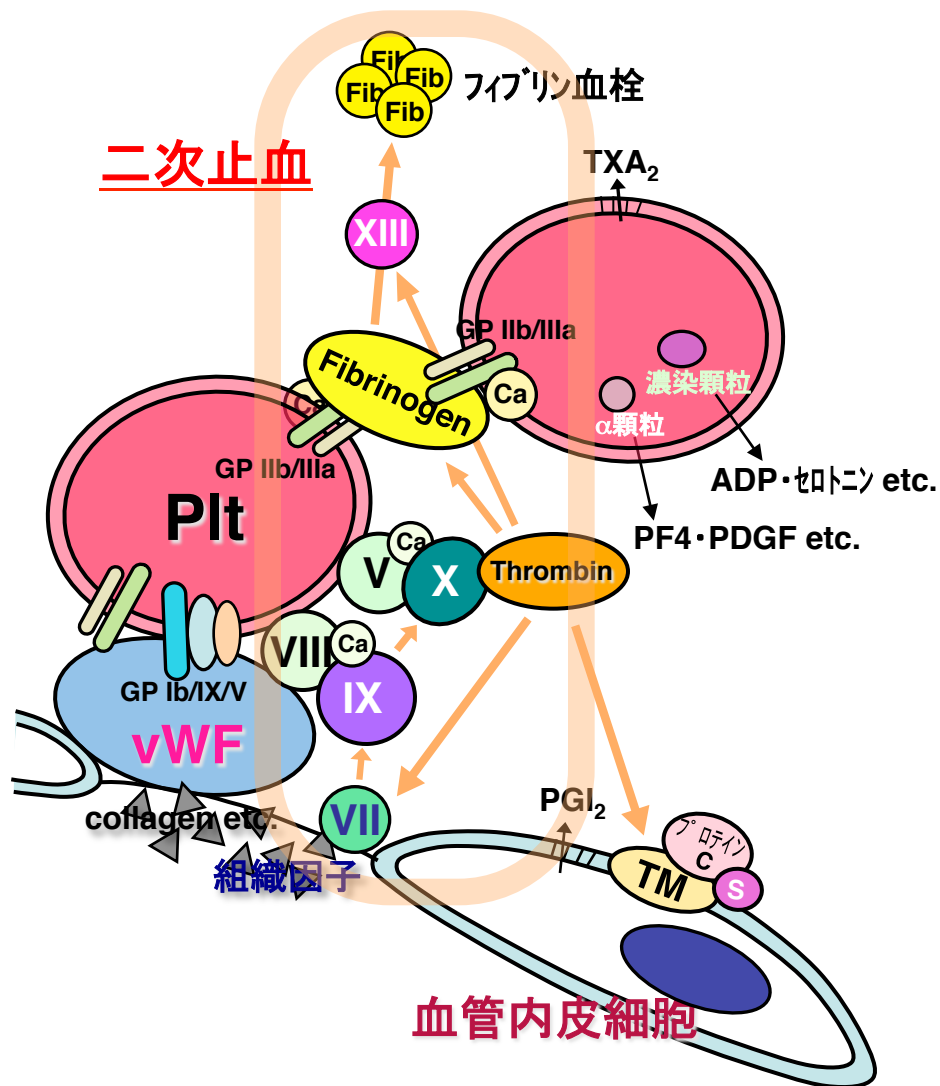
血管壁が損傷すると、まず血管が収縮し、以下の過程を経ることにより、**血小板血栓**が形成される(**一次止血**)。

1. **粘着**: 血管の破綻により「ずり応力」が発生。「分子糊」として作用するvon Willebrand因子(vWF)を介し、膜糖蛋白GPIb/IX/Vと血管内皮下組織(コラーゲンetc.)とが結合する。
→ **一次凝集**; 可逆的、血小板の形状変化(ADP受容体P2Y₁が関与)。放出反応を伴わない。
2. **放出**: α顆粒からは血小板第4因子(PF4)*2・PDGF etc.が、濃染顆粒からはADP・セロトニン etc.が放出される。また膜リン脂質からは、TXA₂が合成・放出される。これらにより、血管は収縮。血小板はさらに局所に補充され、凝集反応がすすむ。
3. **凝集**: Ca²⁺イオン存在下に、膜糖蛋白GPIIb/IIIaが立体構造を変化させ、複合体を形成。フィブリーネン(あるいはvWF)を介し、血小板同士が結合する。その後、ADP受容体(P2Y₁₂)を介した持続的な刺激により、血小板凝集はさらに安定化する。
→ **二次凝集**; 不可逆的、血小板凝集の維持。放出反応を伴う。

血小板はその他、**抗線溶作用**(後述, P11)も有しており、血小板血栓をさらに安定化させる。

*1 血管内皮細胞から放出されるPGI₂は、血管を拡張させ、GPIIb/IIIaとvWFの結合を抑制する。

*2 ヘパリンの中和作用や、単球の走化惹起作用を有する。



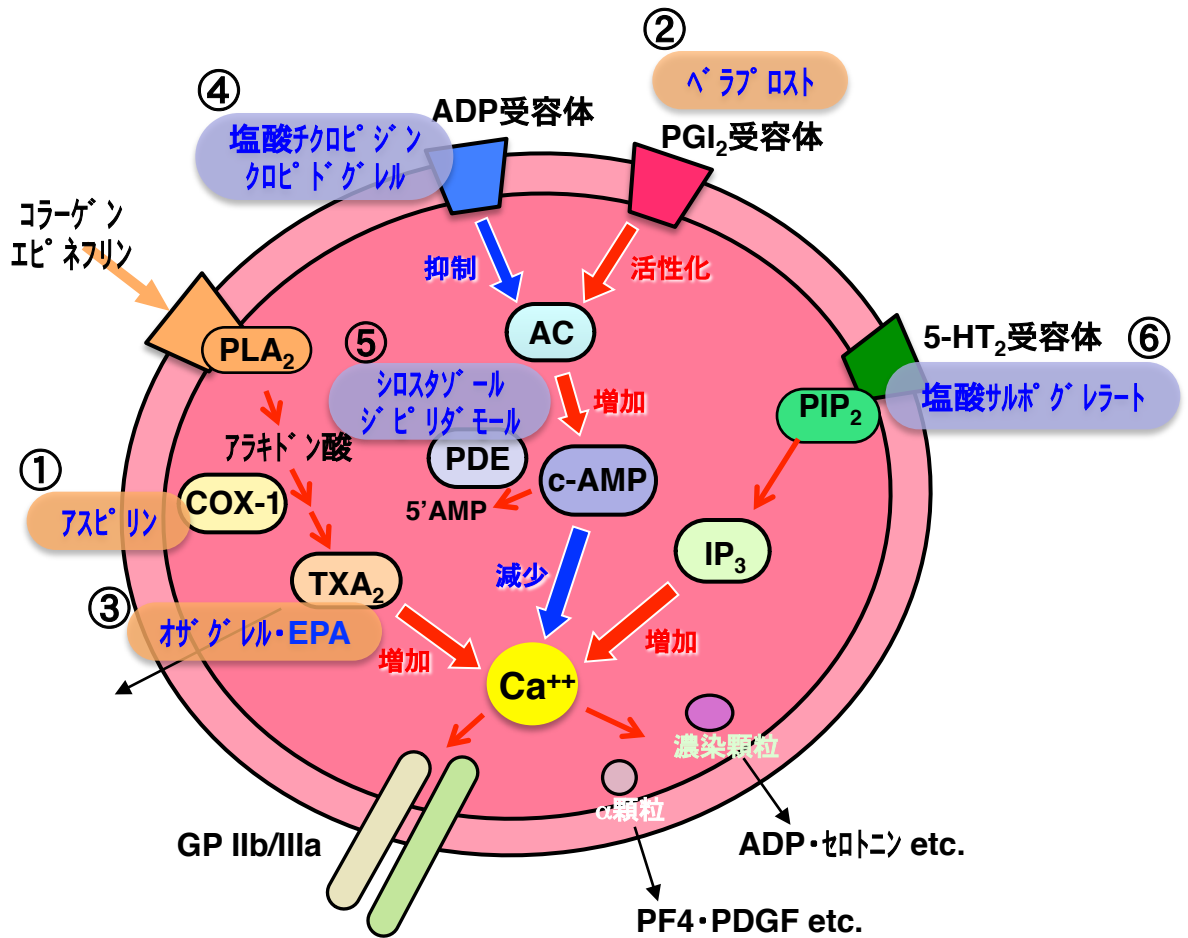
しかしADPの枯渇により、血小板血栓の安定性は減弱し、再出血をきたす恐れがある。そのため引き続き、主に血小板膜表面上で凝固因子による凝固反応が進み、**フィブリン血栓(凝固血栓)**を形成、**二次止血**が完成する(後述, P7・8)。

代表的な血小板機能検査を、以下に挙げる。

1. **出血時間**: 3~5分
2. **血算**: 血小板数の測定。(偽性血小板減少症に注意*³)
3. **血小板凝集能検査**:
 - ADP添加: 一次・二次凝集いずれも反映。
 - コラーゲン添加: 二次凝集のみ反映。
 - リストセチン添加: 「ずり応力」の人工的な代替となり、間接的に血小板粘着能(GPIb/IXやvWFの活性)を反映する。
4. **毛細血管抵抗性試験(Rumpel-Leede試験)**: 駆血帯で中間血圧を5分間加え、解放の2分後に判定。血小板数・機能のみならず、毛細血管の機能も反映する。

*³ 血球数測定のための採血管には、抗凝固剤としてEDTAが含まれる。2価イオン(Caイオン)の強力なキレート作用により、GPIIb/IIIaの立体構造が変化するが、これにより出現するエピトープに対して抗体を有する患者が稀に存在する。このような患者では、採血管内でのみ抗体を介した血小板凝集反応が惹起され、見かけ上血小板数は低値となる。生体内で本反応は見られず、通常臨床的に問題となることはない。EDTAの他、クエン酸でも同様の現象が起こりえる。

2. 抗血小板療法



血小板の凝集を阻害する**抗血小板薬**は、トロンボキサンやプロスタグランジンに関係する薬剤と、c-AMPやCa⁺⁺濃度に関係する薬剤の二つに大別される。
代表的な抗血小板薬を、以下に挙げる。

1. トロンボキサンやプロスタグランジン産生に関する薬剤

① シクロオキシゲナーゼ (COX-1) 阻害薬

アスピリン (ハイアスピリン[®]): 低用量 (40-300mg/day) では、PGI₂の産生を抑制せず、TXA₂の産生のみを抑制する (「アスピリンジレンマ」)。

② PGI₂誘導体: **ペラプロスト** (トルナー[®], プロサイリン[®])

③ TXA₂合成阻害薬: **オザグレ** (カタクロト[®], キサンホン[®]): PGI₂も誘導する。

イコサペント酸エチル (エパテール[®]): TXA₃を産生し、競合的にTXA₂合成を阻害する。

2. c-AMPやCa⁺⁺濃度に関する薬剤

④ チェリピリン誘導体 (ADP受容体阻害薬)

塩酸チロピジン (パナルジン[®]): ADP受容体P2Y₁₂を選択的に阻害する。血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP, 後述 P24) の発症や肝障害に注意。

クロピドグレ (プラビックス[®]): チクロピジンと比較し、副作用が少ない。

⑤ ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬

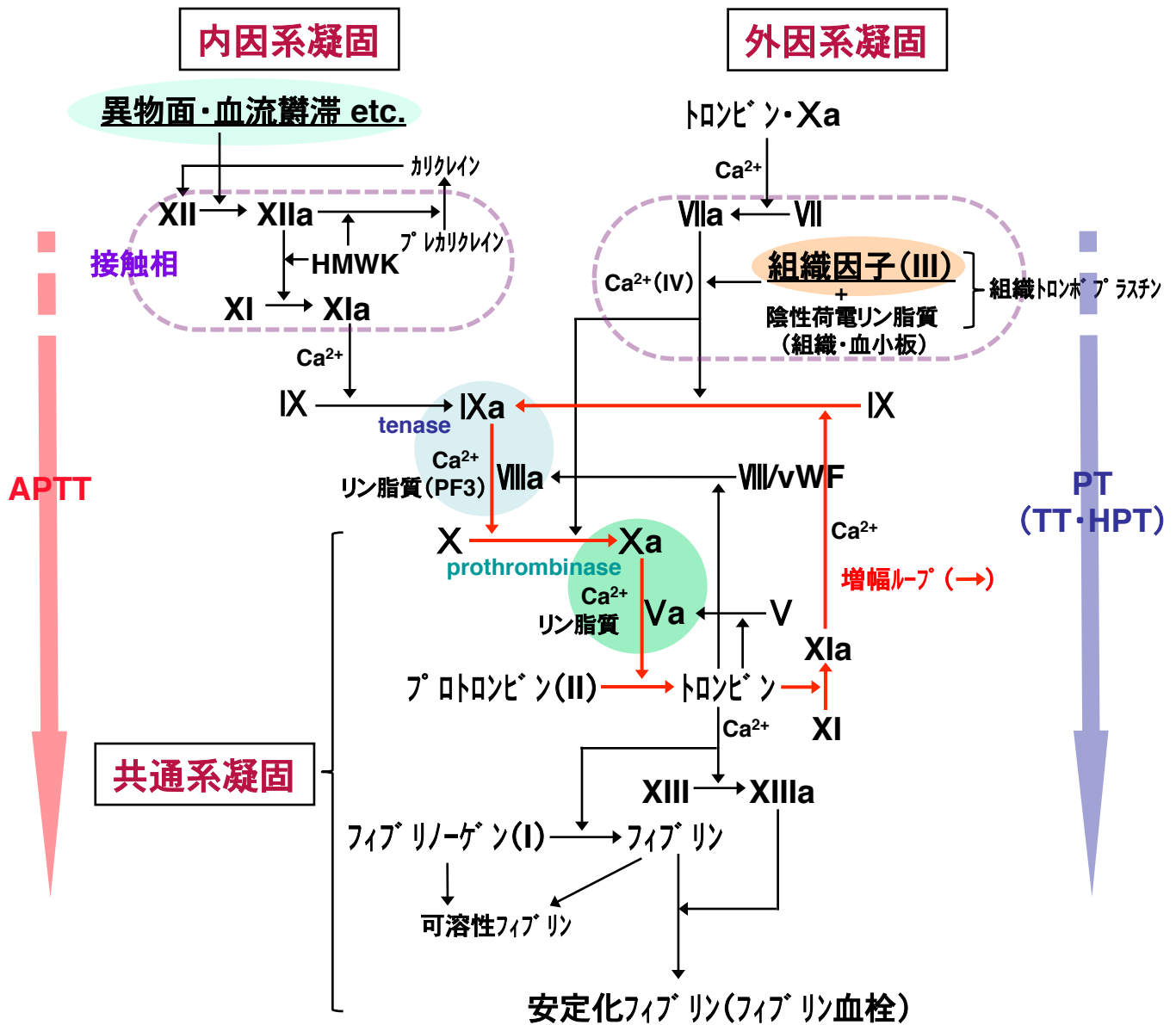
シロスタゾール (プレタル[®]): PDE3を阻害。内皮機能改善・脂質改善・血管拡張等の作用も。

ジピリダモール (ヘルサンチン[®]): PDE5を阻害。

⑥ セロトニン (5-HT₂) 受容体拮抗薬: **塩酸サルホグレラト** (アンプラーク[®])

* アスピリン・塩酸チロピジンの効果は非可逆的。血小板寿命がある7-10日間は、投与中止後も作用が持続する。

3. 凝固機構



止血・血栓形成機序は、血小板の活性化（一次止血）、および組織因子・第VII因子の結合を引き金に、主に血小板膜リン脂質上で起こる凝固因子の濃縮と、繰り返し進行する蛋白分解反応（活性化）により説明される。最終的にはフィブリン血栓の形成により二次止血が完了し、創傷治癒が促進される。

高度な多段階増幅システムにより凝固反応は飛躍的に活性化され、第XI因子1分子あたり2億分子のフィブリンモノマーが形成される。

ただし少量のトロンピンではフィブリーゲンに作用せず、増幅ループにより多量のトロンピンが産生され（トロンピンバースト）、フィブリン形成に至る。

また止血・血栓形成に関わる血小板・凝固因子は、本来必要とされる量の数倍～10倍程度存在しているため、仮にある凝固因子で1/10の活性低下が見られた場合にでも、出血症状はきたしにくい。

外因系凝固: 生体内では主体となる凝固反応

損傷組織より放出された組織因子(III)*¹・活性化第VII因子・Ca²⁺イオン(IV)・リン脂質の複合体形成が「引き金」となる。その後Ca²⁺イオンの存在下に、血小板膜リン脂質(血小板第3因子:PF3)上で、第IX因子・第X因子が活性化され、凝固反応が進行。最終的にフィブリン血栓が形成される。

また産生されたトロンビンは、フィブリーネンのみならず、多くの凝固因子(XIII, XI, VIII, VII, V)や血小板を活性化し、凝固反応が飛躍的に亢進する。

プロトロンビン時間(PT: prothrombin time): 11~13秒, INR 0.9~1.1

外因系凝固+共通系凝固を反映。患者血漿に組織トロンボプラスチンとCa²⁺イオンを添加し、フィブリン析出までの時間を測定する。試薬感度に違いがあるため、ワーファリンによる抗凝固療法のモニタリングには、PT-INR = (検体PT/コントロールPT)^{ISI}が用いられる*²。

- *1 膜1回貫通型のマイクロゾーム膜蛋白。多くの組織細胞で発現するが、血管内皮細胞や血球では通常発現は見られない。細菌性毒素(LPS)や炎症性サイトカイン(TNF α , IL-1)の刺激により、血管内皮細胞や単球にも組織因子が発現し、凝固反応は亢進する。
- *2 半減期の短い第VII因子(1.5-5時間)を含んだ測定系であり、Vit.K阻害の影響をより強く反映するため。

またPT検査の亜型として、**トロンボテスト(TT)・ヘパプラスチンテスト(HPT)**がある。測定試薬には、第V因子・フィブリーネンも含まれている点が、PT検査と異なる。従って、PT延長・HPT正常であった場合には、第V因子欠損症やインヒビターの存在が疑われる。TTはPIVKA-II*³の影響を受けやすくワーファリンのモニタリングに、HPTは肝予備能評価に用いられる。

- *3 Vit.K欠乏状態で誘導されるプロトロンビン。

内因系凝固: 凝固反応としての生体内での意義は不明

血管内皮障害等に起因する生体異物面、あるいは鬱滞血液中のリホ蛋白レムナント膜リン脂質上における第XII因子の活性化を引き金に、接触相の凝固因子が活性化され、続いて第IX因子を活性化。活性化第IX・VIII因子・Ca²⁺イオン・血小板膜リン脂質の複合体(tenase)は、第X因子を活性化し、フィブリン血栓形成へと導く。

第XII因子・プレカリクレイン・HMWKの欠損症では、APTTの延長は見られるが出血傾向は生じず、逆に血栓傾向が見られる。そのため内因性凝固は、線溶反応においても重要な意味を持つと考えられている(後述, P10)。

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT: activated partial thromboplastin time): 27~40秒

内因系凝固+共通系凝固を反映。患者血漿に接触因子(XII・XI・プレカリクレイン・HMWK)を活性化する物質(エラジン酸, セライトetc.)・Ca²⁺イオン・リン脂質を添加し、フィブリン析出までの時間を測定する。未分画ヘパリンによる抗凝固療法のモニタリングにも用いられる。

クロスリンク試験: 患者血漿と健常人血漿の混合血漿を用いてAPTTを測定する。縦軸にAPTT値、横軸に血漿混合比(%)としてグラフを作製し、上に凸な反応であればインヒビターパターン、下に凸な反応であれば、凝固因子欠乏パターン。混合直後に測定する「即時反応」と、混合血漿を37°C2時間インキュベートし十分な抗原抗体反応をさせた後に測定する「遅延反応」とがある。

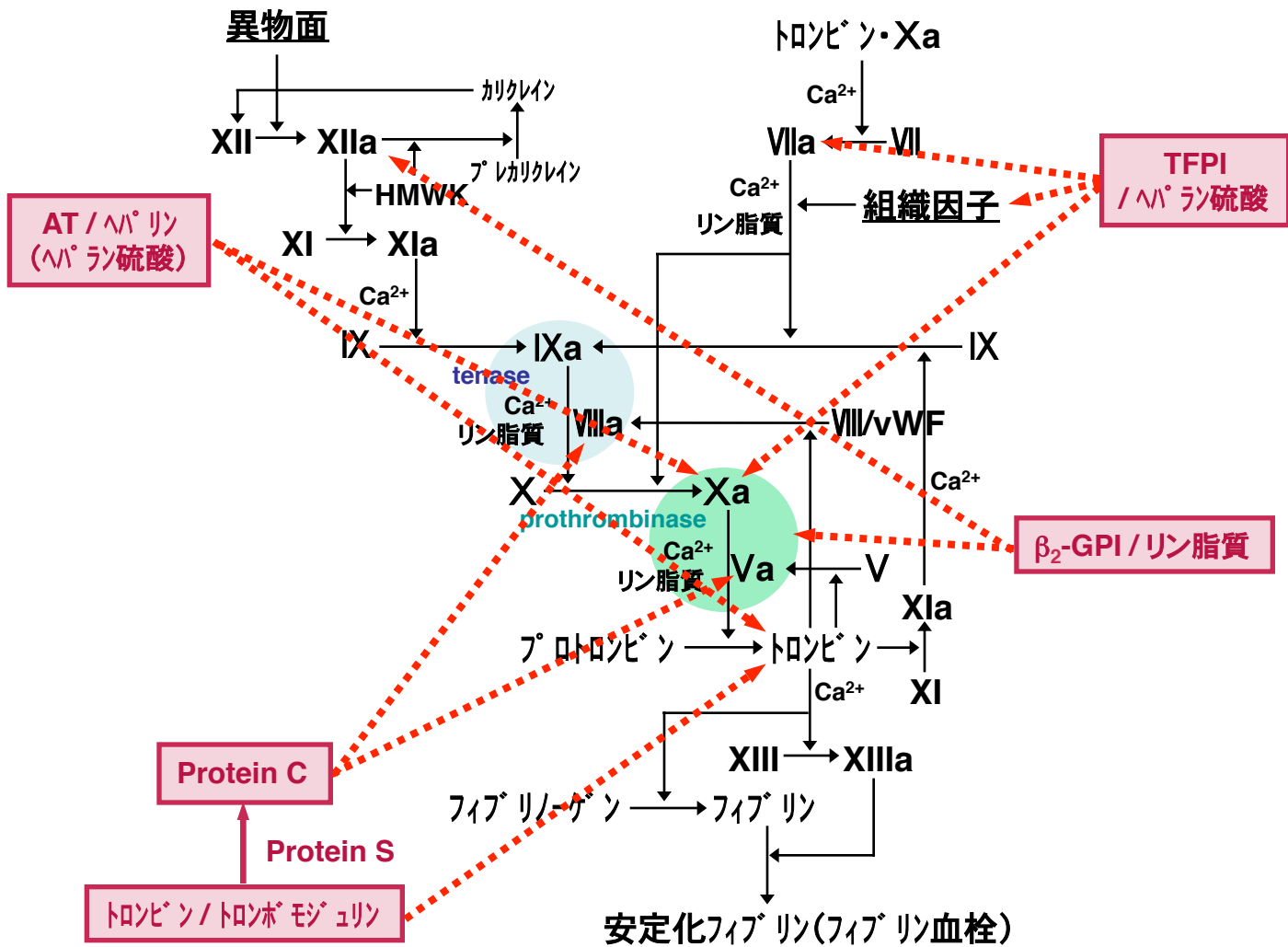
最終的には、トロンビンの作用でフィブリーネンからフィブリンモノマーが形成され、活性化第XIII因子*⁴の作用によりフィブリンモノマー同士が架橋結合し、安定化フィブリン(フィブリン血栓, 不溶性)が生成される。

その生成途中で形成される**可溶性フィブリン(SF)**は、フィブリンモノマー1分子にフィブリーネン2分子が結合したもので、現在血管内で生じている凝固活性化の指標として用いられる。同様に、トロンビンも凝固反応活性化の指標となり得るが、血中半減期が極めて短く直接測定が不可能なため、**トロンビン-AT複合体(TAT)**が代わりに用いられる(後述, P9)。

- *4 第XIII因子欠乏症では、APTT・PTの延長は見られない。臨床的には、新生児臍出血や創傷治癒遅延、後出血等が特徴である。

これら凝固因子の大部分は肝臓で合成されるが、第VIII因子は血管内皮細胞・単球で、vWFは血管内皮細胞・巨核球で産生される。また第VII因子(T_{1/2}: 1.5-5時間)・第IX因子(T_{1/2}: 20-24時間)・第X因子(T_{1/2}: 1-2日)・プロトロンビン(T_{1/2}: 2.8-4.4日)は、ビタミンK依存性に肝臓で合成される。

4. 凝固阻止機構



凝固阻止系は、主に血管内皮細胞上で作用し、血栓形成が過度とならないように調節している。しかし凝固活性化機序とは異なり、凝固阻止機構においては多段階増幅システムが備わっておらず、線溶機構に至っては僅か2ステップであるため反応が増幅されることはない(後述, P10)。また、血小板や凝固因子とは異なり、必要量しか産生されないため、<50%の活性低下であっても血栓傾向を示す。

① 活性化PC制御系

トロンボモジュリン: 血管内皮細胞で合成され、膜に存在。トロンビン活性および血小板凝集の阻害の他、プロテインCを活性化する。血管内皮障害の指標となる。また脳の血管内皮細胞ではほとんど発現がなく、脳梗塞発症の一因でもある。

プロテインC($T_{1/2}$: 6-8時間): 肝で合成されるビタミンK依存性凝固阻止因子。活性化第VIII・V因子の不活化を行う。またPAI-1も阻害し、線溶反応を促進する(後述, P11)。

プロテインS($T_{1/2}$: 2-3日): 肝で合成されるビタミンK依存性凝固阻止因子。プロテインCのコファクター。妊娠時にも生理的に活性は低下し、妊娠後期には30%近くまで減少する(エストロゲンの影響)。ホルモン補充療法や経口避妊薬内服でも低下する。

② AT制御系

AT(antithrombin): 肝で合成。血管内皮細胞上のヘパラン硫酸と結合し、トロンビン・活性化第X因子を阻害。

トロンビン-AT複合体(TAT)は、現在進行中の凝固反応活性化の指標として用いられる。

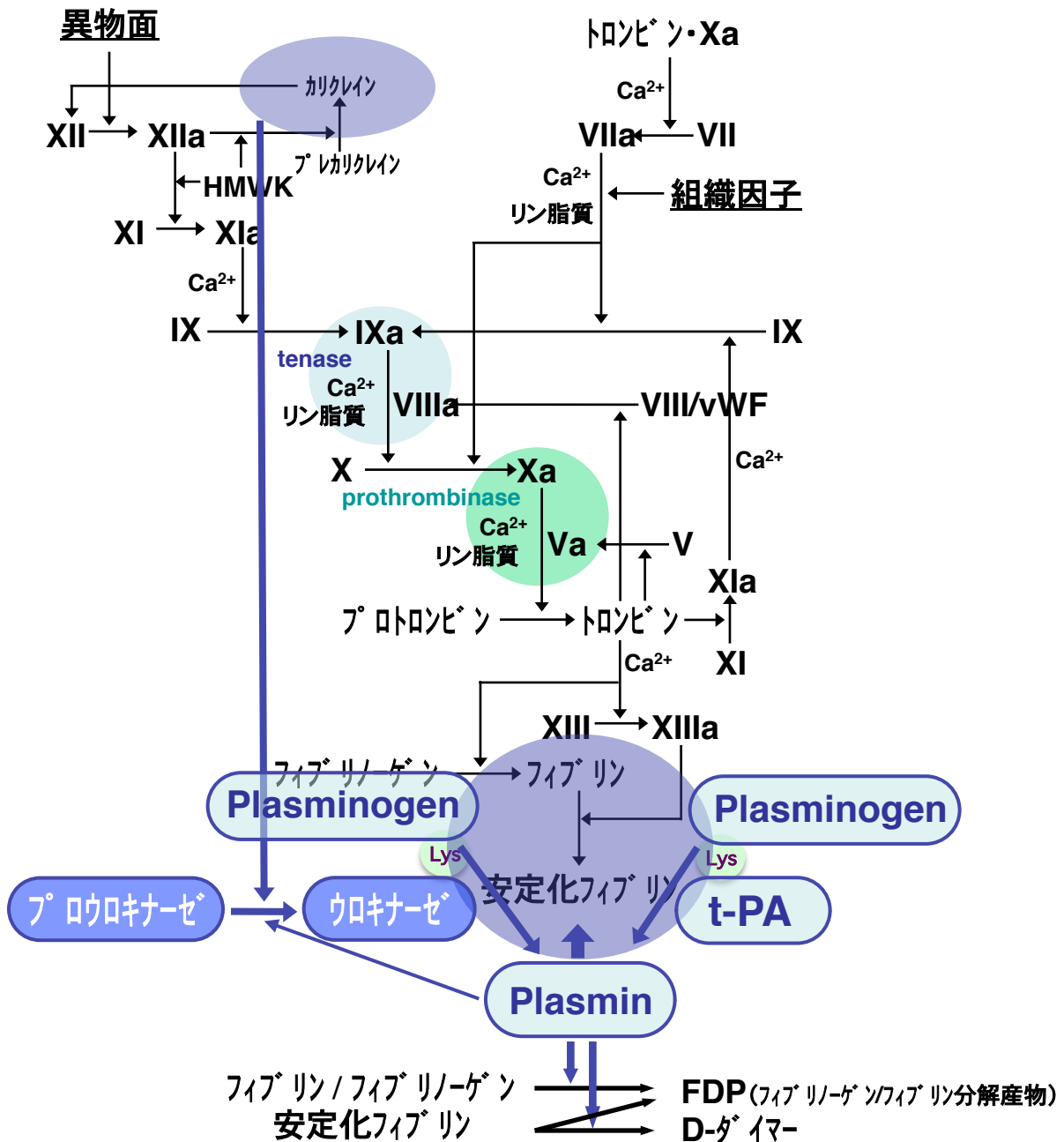
③ TFPI制御系

TFPI (Tissue factor pathway inhibitor): 血管内皮細胞で合成。ヘパラン硫酸と結合し、組織因子・活性化第VII・X因子を阻害。外因系凝固のインヒターとして作用する。

④ その他の制御系

β_2 -GPI: 主に肝で合成される分子量50kDaの糖蛋白。陰性荷電リン脂質の存在下で、内因系凝固反応の阻害(XIIa)や血小板膜上でのprothrombinaseの抑制等が報告されている。これら複合体に対する自己抗体の産生により、抗リン脂質抗体症候群を発症する(後述, P25)。

5. 線溶機構



安定化フィブリン生成後、過度の血流障害や血管閉塞を防ぐため、プラスミンによるフィブリン血栓の分解（線溶反応＝二次線溶）が始まる。

- 一次線溶:** フィブリンの形成を伴わない線溶反応。フィブリーノーゲン分解によりフィブリーノーゲン/フィブリン分解産物 (FDP; フィブリーノーゲン・D分画・E分画に対するモノクローナル抗体で検出) の生成のみ見られる。
- 二次線溶:** 安定化フィブリンの分解を主目的とした線溶反応。安定化フィブリンの分解によりDダイマー (DD分画*1) を認識するモノクローナル抗体で検出) とFDP*2の生成が見られる。

*1 フィブリンモノマーが重合し、D分画同士が架橋結合した際に生じる。

*2 急性前骨髄性白血病などでは、フィブリン血栓の存在に依存しない過剰なプラスミン生成によりフィブリーノーゲンの分解が生じるため、FDPが高値にも関わらずDダイマーが低値を示す、「FDPとDダイマーとの乖離」が見られる。また大量の胸水・腹水貯留を来す場合にも、FDP・Dダイマーは上昇する。

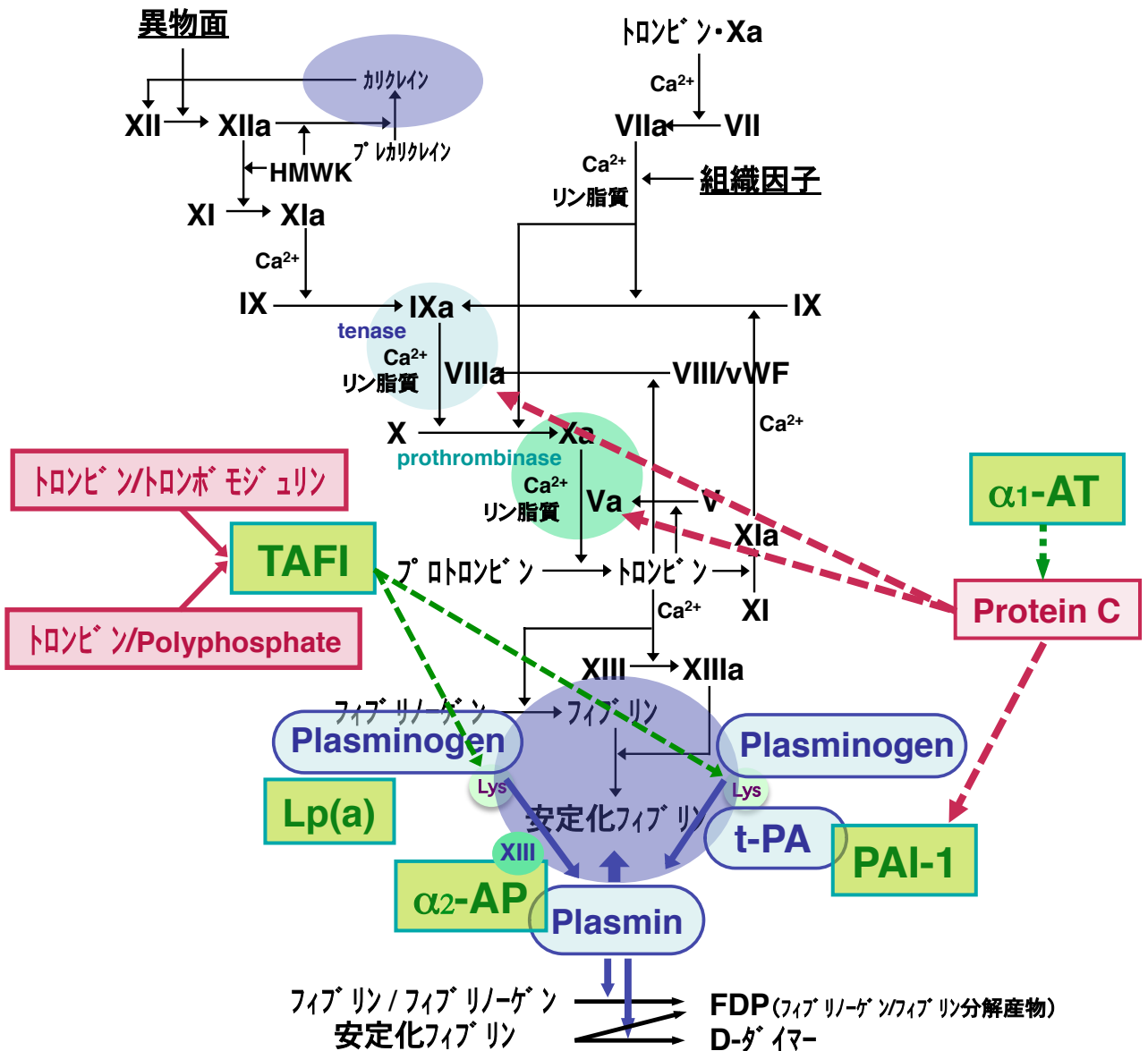
線溶因子

プラスミノゲン: 肝で合成。フィブリンと親和性が高く(C末端リジン)、フィブリン表面上で濃縮される。プラスミンに分解された後、フィブリンを分解する。極めて血中半減期が短く、直接測定できない。従って、線溶反応活性化の指標としては、**プラスミン-α₂-AP複合体 (PIC)**を用いる(後述, P11)。

t-PA (tissue-plasminogen activator): 主に静脈の血管内皮細胞で合成。プラスミノゲンを活性化する。

プロウロキナーゼ: 腎傍系球体装置で合成。カリクレイン(およびプラスミン)によりウロキナーゼに分解された後、プラスミノゲンを活性化する。

6. 線溶阻止機構



プラスミンによるフィブリン血栓の分解と同時に線溶阻止機構も働き、過剰な線溶反応や血管内皮障害・脳血液関門の破壊なども抑制し、再出血を防ぐ。

線溶阻止因子

TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor): 肝や巨核球(血小板 α 顆粒^{*2}に貯蔵)で合成。血管内皮ではトロンボモジュリンと結合したトロンピンにより、血小板ではPolyphosphate(濃染顆粒^{*2}に貯蔵)上で産生されたトロンピンにより活性化され、フィブリンC末端のリジンを切断。線溶機構を遮断する。

PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) ^{*1}: 主に血管内皮細胞で合成(日内変動あり)。血小板 α 顆粒^{*2}にも蓄えられている。t-PAと結合し、失活させる。日内変動があり、朝8時頃に最高値となる(早朝に血栓症を発症しやすいことの一因)。また敗血症では特に増加し、播種性血管内凝固や多臓器障害の指標となる(後述, P20)。

α 1-AT (antitrypsin): 肝で合成。プロテインCの他、カリクレイン・プラスミン等に対しても阻害作用あり。

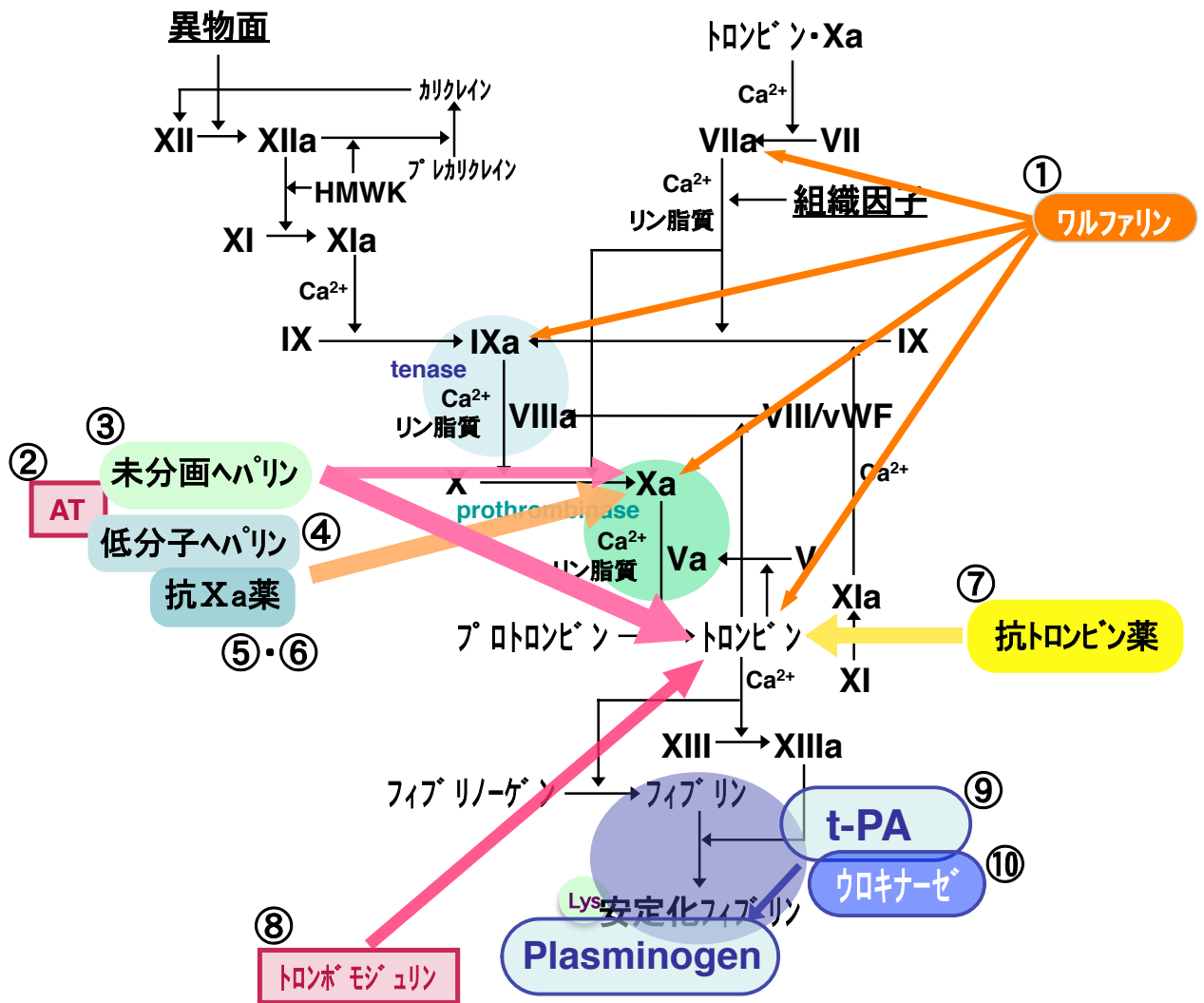
α 2-AP (antiplasmin) ^{*1}: 肝で合成。血小板由来の第XIII因子^{*2}によりフィブリンと架橋されプラスミンと結合、失活させる。**プラスミン- α 2-AP複合体 (PIC)**は、現在進行中の線溶反応活性化の指標として用いられる。

Lp(a): Lp(a)分子中のapo(a)は、プラスミノーゲンと競合しながらフィブリンと結合し、線溶反応を阻害する。またPAI-1の産生を促し、血栓傾向促進的に作用する。

*1 PAI-1・ α 2-APの異常や第XIII因子欠乏症では、止血後数時間後に見られる**後出血**が特徴的である。

*2 血小板による抗線溶作用。

7. 抗凝固療法・線溶療法



1. 抗血栓薬

- ① **ワルファリン** (ワーファリン®) : Vit.K依存性凝固関連物質の産生を抑制。トロンビン・X・VII・IXの他、プロテインC・プロテインSの産生も抑制する。骨形成関連蛋白オステオカルシン産生もVit.K依存性であるため、催奇形性がある。
 - ② **AT** (アンスロピンP®, ノイアート®)
 - ③ **未分画ヘパリン** (カプロシン®, ヘパリンナトリウム®) : 抗Xa/トロンビン活性比が低く、APTTが延長する。
 - ④ **低分子ヘパリン** (類) : **ダルテパリン** (フラグミン®), **エネキサパリン** (クレキサン®), **ダナパロイド** (オルガラン®) : 抗Xa/トロンビン活性比が高く、APTTの延長が少ない。
 - ⑤ **間接抗Xa薬** : **フォンダパリヌクス** (アリクストラ®)
 - ⑥ **直接抗Xa薬** : **エドキサバン** (リクシアナ®), **リバーロキサバン** (イグザレト®), **アピキサバン** (エリキュース®)
 - ⑦ **直接抗トロンビン薬** : **アルガトロバン** (ノバスタン®, 静注), **ダビガトラン** (プラザキサ®, 経口)
- ・ ③～⑤は、ATIII依存性かつ注射製剤。⑥は、ATIII非依存性かつ経口製剤。
 - ・ 本来、①の効果はプロトロンビンフラグメントF1+2で、副作用(出血)のリスクをPT-INRで行うべき。また③・⑦の効果はTAT・FDP・Dダイマーで、副作用(出血)のリスクをAPTTで判断する。④～⑥の効果については、Xa活性で行う。
 - ・ ⑦は、初期トロンビンおよび増幅ループを阻害することによりtenaseを抑制。トロンビンバーストを阻害する。
 - ・ ⑥およびダビガトランの4剤はNOAC (novel oral anticoagulant: 経口抗凝固剤)と呼ばれ、本来非弁膜性心房細動などによる心原性脳塞栓症の予防に用いられる。NOACは、血中半減期が5～14時間と短い。
- ⑧ **遺伝子組換えトロンボモジュリン** (リコモジュリン®) : トロンビン活性阻害の他、プロテインC活性化も促す。

2. 血栓溶解薬

- ⑨ **t-PA製剤** : **アルテプラナーゼ** (グルトパ®, アクチハシン®), **モンテプラナーゼ** (クリアクター®)
- ⑩ **ウロキナーゼ** (ウロキナーゼ®)

Ⅱ. 各論(1):出血傾向

1. 止血機構の破綻と出血症状

出血傾向は、血管壁、血小板、凝固・線溶系の異常により、止血が困難であるか、一旦形成された血栓が不安定なために生じる。以下に、出血性疾患の病態による分類を示す。

1. 血管壁の異常

- a) 先天性
遺伝性出血性末梢血管拡張症、Ehlers-Danlos症候群など
- b) 後天性
血管炎 (Henoch-Schönlein紫斑病など)、老人性紫斑、ステロイド紫斑、壊血病など

2. 血小板の異常

- 1) 減少症
 - a) 先天性
Fanconi貧血、May-Hegglin異常、Wiskott-Aldrich症候群など
 - b) 後天性
 - i) 産生の低下
再生不良性貧血、造血器悪性疾患、抗がん薬による骨髄抑制、ウイルス感染など
 - ii) 破壊の亢進
特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、免疫性薬剤性血小板減少症など
 - iii) 消費の亢進
血栓性微小血管障害症 (TMA)、播種性血管内凝固症候群 (DIC) など
 - iv) 分布の異常
脾腫など
- 2) 機能異常症
 - a) 先天性
血小板無力症、Bernard-Soulier症候群、Gray platelet症候群など
 - b) 後天性
 - i) 薬剤性
 - ii) 免疫性
 - iii) 続発性
尿毒症、肝疾患、骨髄増殖性腫瘍、多発性骨髄腫など

3. 凝固系の異常

- a) 先天性
血友病、von Willebrand病、先天性第VII因子・第XIII因子欠乏症、無フィブリノーゲン血症など
- b) 後天性
DIC、肝障害、ビタミンK欠乏症、抗凝固剤、インヒビターによる凝固障害など

4. 線溶系の異常

- a) 先天性
先天性PAI-1欠乏症、先天性 α_2 -AP欠乏症など
- b) 後天性
急性前骨髄球性白血病・前立腺癌などに伴うDIC、t-PA・ウロキナーゼ投与時など

また、止血機構の異常部位により、臨床的な特徴は異なる。

	血管・血小板	凝固系	線溶系
性差	女性に多い	男性に多い	
出血の性状	点状・斑状出血	大斑状～血腫 (第XIII因子欠損では後出血)	後出血
出血の部位	浅部:皮膚・粘膜	深部:皮下・筋肉関節内	浅部・深部いずれにも
出血の開始時期	即効性	遅発性	止血数時間後に再出血
出血の持続時間	短	遅延性	
局所的処置	圧迫止血有効	圧迫止血無効	

2. 血管障害

I. 先天性

1. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(Osler病) : AD

血管内皮膜糖蛋白(endoglin etc.)の異常により、皮膚・粘膜等の末梢血管拡張をきたし、拡張部位の脆弱性による反復性出血が見られる。鼻出血、消化管出血・腹痛、口腔内出血、皮膚の末梢血管拡張の他、肺動静脈奇形や脳血管奇形などが見られる。

2. Ehlers-Danlos症候群

コラーゲンの異常に基づき、関節の弛緩・過伸展及び脆弱な皮膚・皮膚血管からの出血等をきたす。

II. 後天性

1. Henoch-Schönlein紫斑病

急性あるいは慢性に発症する全身性のアレルギー性血管炎。2-11歳の小児に多く、ウイルス・細菌感染による上気道炎が先行することが多い。皮膚には、膨隆性の紫斑やQuincke浮腫が、下肢から臀部・体幹にかけて左右対称性に出現する。これらの皮膚症状に加えて、腹痛・下血等の腹部症状や関節症状、血尿等の腎障害が見られるものをHenoch-Schönlein紫斑病と呼ぶ。多くは自然軽快するが、蛋白尿が高度のものでは予後不良である。

血小板数・PT・APTTは正常であるが、第XIII因子は有意に低下する。半数の症例で血清IgAの上昇や血清補体価の低下を認める。腎炎の程度は様々であるが、球体にはIgA免疫複合体の沈着が認められる。

治療法として、一般的には対症療法が中心であるが、先行感染があれば抗生剤を投与し、強い腹痛・関節痛等を伴うものであればステロイドや第XIII因子製剤の投与も行う。高度の腎障害があれば、早期に腎生検を行い、治療方針を決定する。

2. 薬剤性紫斑病

血管性紫斑病の中で最も頻度が高いが、小児には少ない。大部分が薬剤を抗原刺激とする急性の免疫反応・血管炎が原因である。皮膚病変は、Henoch-Schönlein紫斑病と同様である。原因薬剤の中止を行っても、紫斑が遷延したり臓器障害が増悪する場合にはステロイドの投与も行う。

3. 老人性紫斑病

老化により脆弱化した血管壁・血管支持組織の破綻により生じる。栄養状態や露光状態等も影響し、手背や前腕に好発する。Zn欠乏が関与する場合もある。

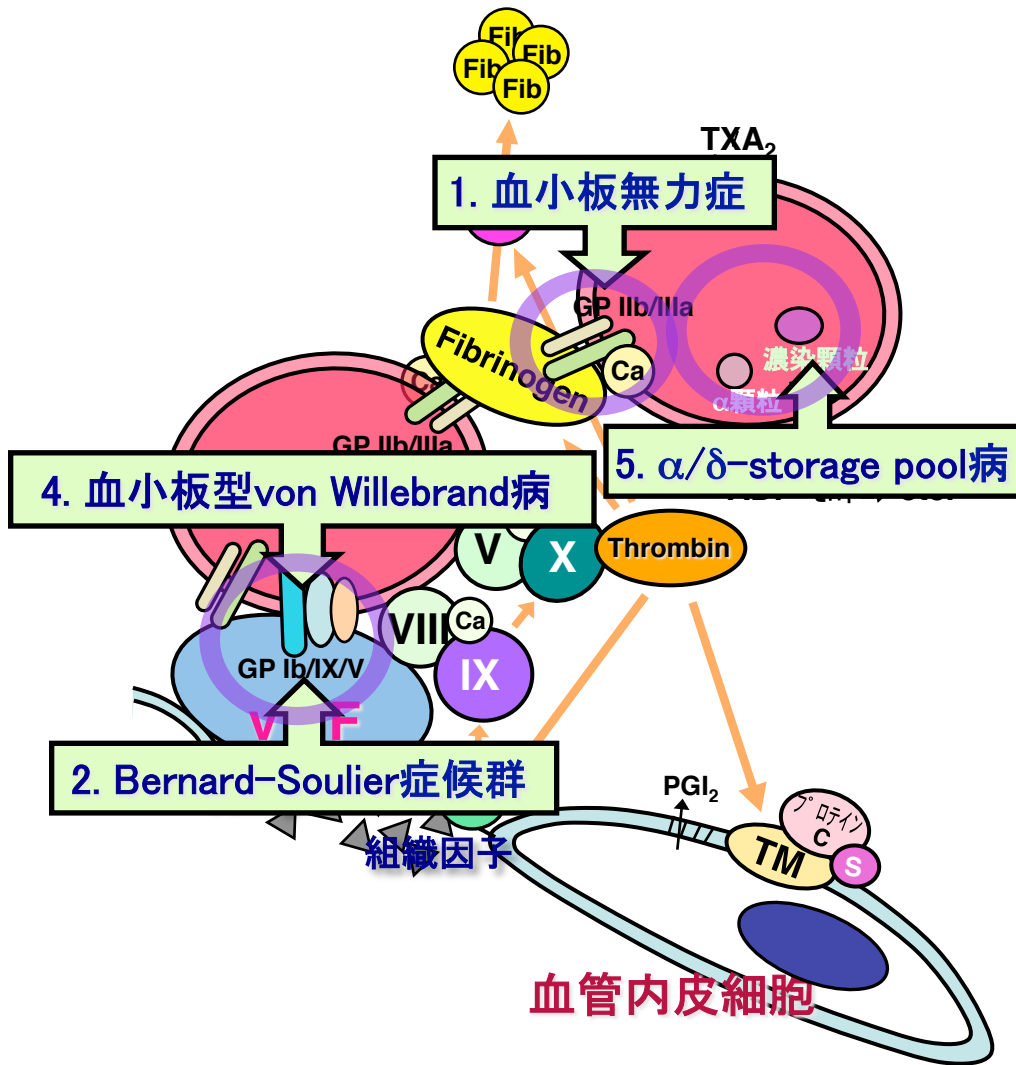
4. ステロイド性紫斑病

蛋白異化作用を有するステロイドの長期投与により、皮膚の菲薄化に加えて血管壁や支持組織の変性・萎縮をきたすことにより生じる。老人性紫斑病と類似の病態である。

5. 壊血病

慢性的なビタミンCの欠乏により、不安定なコラーゲン繊維の生成が進み、血管壁・支持組織の脆弱化がおこるため生じる。毛嚢周囲の出血斑と歯肉の腫脹・出血が特徴である。

3. 血小板機能異常症



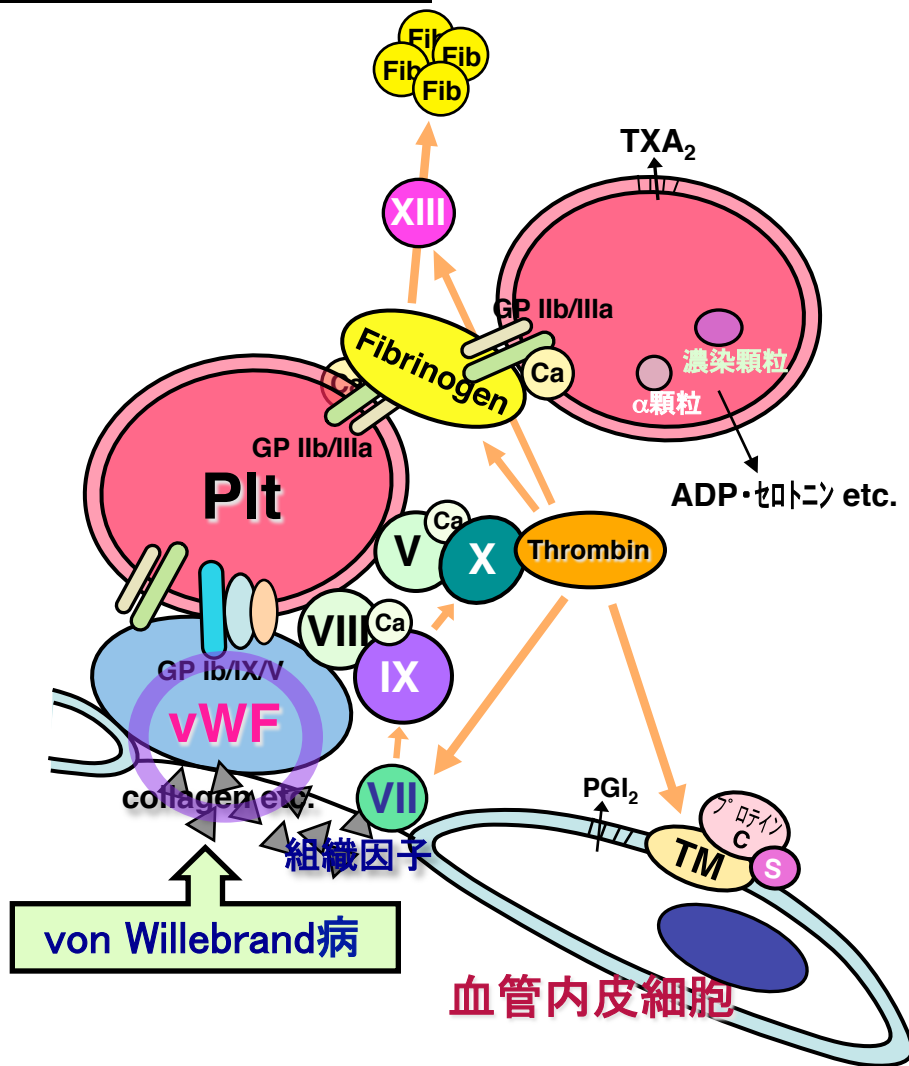
I. 先天性

- 1. 血小板無力症**: GPIIb/IIIaの欠損または分子異常。先天性の中で、最も出血症状が強い。ADP・コラーゲン等による血小板凝集能が欠如している。
- 2. Bernard-Soulier症候群**: GPIb (GP IX)の欠損または分子異常。血小板減少や巨大血小板が特徴的。ADP・コラーゲン凝集は保たれているが、リストセチン凝集は欠如しており、vWFの添加でも補正されない。
- 3. May-Hegglin異常症**: AD。血小板減少、巨大血小板、顆粒球封入体が特徴。非筋ミオン重鎖IIA蛋白をコードするMYH9遺伝子異常が原因。
- 4. 血小板型von Willebrand病**: AD。GPIb異常によりvWFを過剰に吸着し、結果として血漿中のvWFマルチマーの欠乏をきたす。血小板数の減少も見られ、リストセチン凝集が異常亢進している。
- 5. Gray platelet syndrome**: α -storage pool病の1つ。灰白の巨大血小板が特徴。骨髓線維症を合併する。
治療法として、抗線溶薬投与や血小板輸注を行う。

II. 後天性

- 1. 薬剤性**: チクロピジンやアスピリン等の抗血小板薬、NSAIDsなど。
- 2. 尿毒症**: GPIbとvWFとの反応性に障害。
- 3. 肝疾患**
- 4. 骨髓増殖性腫瘍・多発性骨髓腫など**

4. von Willebrand病 (vWD)



von Willebrand因子(vWF)は、12p12に遺伝子座を有し、主に血管内皮細胞で産生される270kDaの蛋白。血漿中では500kDa~20000kDaのマルチマーとして存在し、血管破綻時にはいわゆる「分子糊」として作用する。また第VIII因子と結合し、その安定化及び活性化調節を行っている。

正常人におけるvWF活性は、平均±標準偏差が37~157%と変化に富み、加齢と共に徐々に増加するが、O型赤血球では他の血液型に比し約25%活性が低いことが知られている。

vWDは、vWFの量的・質的異常により出血傾向をきたす常染色体遺伝性疾患。

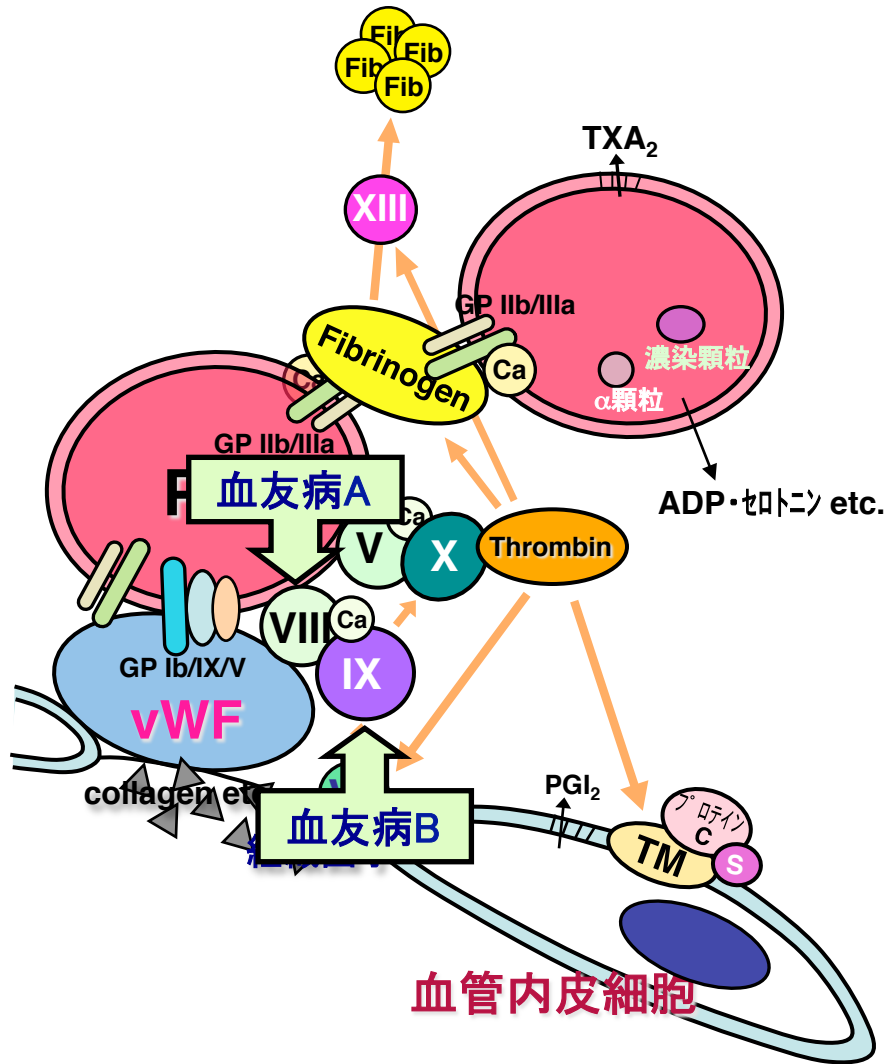
病型	病態	遺伝形式	出血時間	VIII:C	vWF:Ag	vWF:RCof	RIPA	高分子マルチマー
1型	量的減少	AD	延長	低下	低下	低下	低下	存在
2A型	高分子マルチマーの欠損	AD	高度延長	低下~正常	低下~正常	低下	著減	欠如
2B型	GPIIbに対する結合能亢進	AD	延長	低下~正常	低下~正常	低下~正常	亢進	欠如
2M型	質的異常	AD	延長	低下~正常	低下~正常	低下	低下	存在
2N型	第VIII因子に対する結合異常	AD or AR	正常	低下	低下~正常	低下~正常	正常	存在
3型	完全欠損	AD or AR	高度延長	著減	欠如	欠如	欠如	欠如

後天性von Willebrand症候群は、後天性・非遺伝性のvWD様疾患で、自己免疫疾患や悪性腫瘍に合併することが多く、vWFに対する**自己抗体**の産生が主な病因と考えられている。

症状として、皮下出血、繰り返す鼻出血や歯肉出血、月経過多等(1次止血の不良)が見られるが、加齢と共に軽減することがある。時に、二次的な第VIII因子活性の低下により、関節内出血や筋肉内出血などの深部出血(2次止血の不良)が見られることもある。出血時間延長の他、APTTの延長が見られる。

治療法として、酢酸デスマプレシン (DDAVP)療法と、第VIII因子/vWF濃縮製剤による補充療法が中心となる。DDAVPは、血管内皮細胞からのvWFの放出を促すが、2B型vWDには禁忌であり、3型vWDには無効である。

5. 血友病 (Hemophilia)



第Ⅷ因子・第Ⅸ因子の量的・質的異常により出血傾向をきたす遺伝性疾患。血友病AはXq28に遺伝子座を有する第Ⅷ因子の異常、血友病BはXq27に遺伝子座を有する第Ⅸ因子の異常により発症し、伴性劣性遺伝形式をとる。そのため男性のみに発症し、女性は無症候性キャリアとなる。

凝固因子活性の程度から、重症(<1%)・中等症(1-5%)・軽症(5-40%)に分類される。通常抗原量も活性と同様に低下するが、一部抗原量の保たれている病型が存在し、その場合血友病A⁺(血友病B⁺)と記載される。症状としては、関節内・筋肉内等深部組織での繰り返す出血が特徴である。

後天性血友病は、後天的に第Ⅷ・Ⅸ因子に対する**自己抗体**(第Ⅷ因子活性が残存する抗体濃度非依存性のtype2インヒター)が出現することにより、類似の病態を呈する疾患である。高齢者に多く、また自己免疫疾患や悪性腫瘍を基礎疾患に有することが多い。先天性のものとは異なり、関節内出血の頻度は少ないが、広範な皮下血腫や筋肉内出血が見られる。ステロイド投与やバイパス療法が行われる。

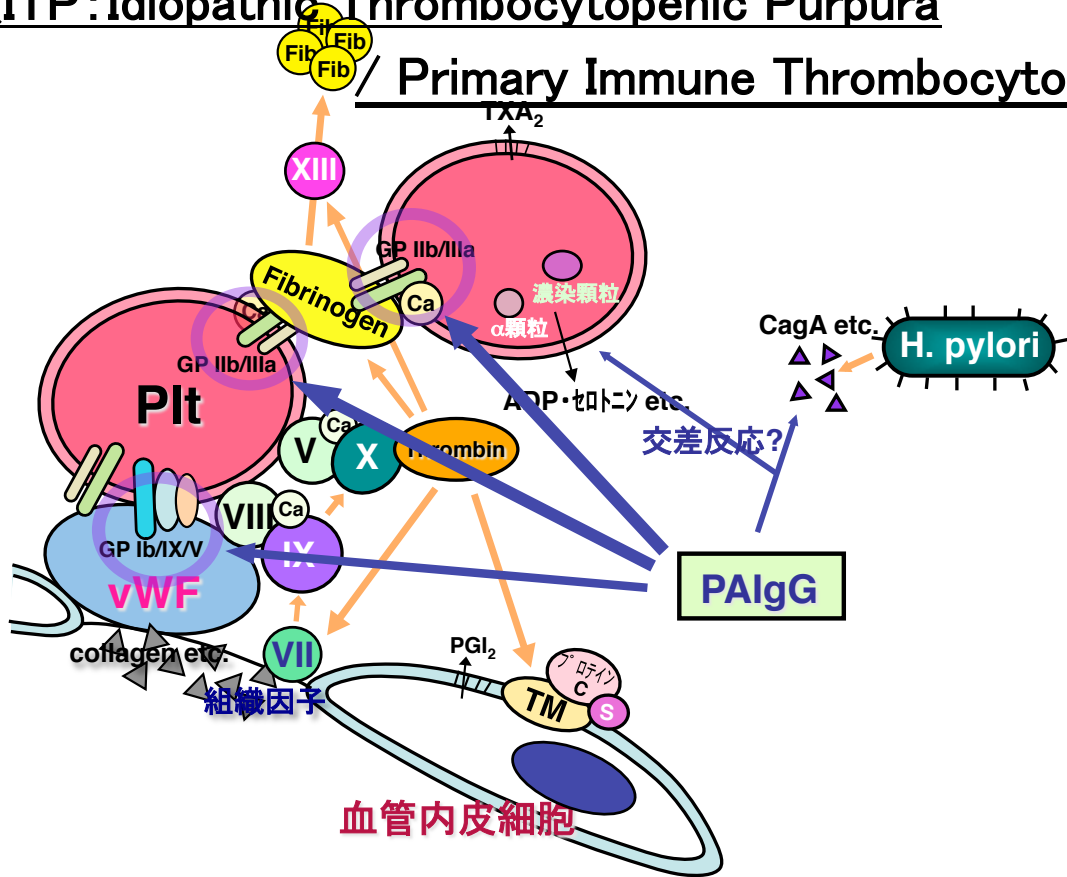
血友病A・B共に、血小板数・出血時間・PTは正常であるが、APTTの延長が見られる。vWDとの鑑別には、出血時間の他、vWF:AgやvWF:RCofの測定も必要である。

治療法としては、出血の重症度や手術・処置の内容に応じて、血友病Aでは第Ⅷ因子製剤による補充療法(定期 or オンデマンド)と酢酸デスマプレジン(DDAVP)による血管内皮からの第Ⅷ因子放出促進療法を、血友病Bでは第Ⅸ因子製剤の補充療法を行う。ただし、凝固因子製剤の補充により、第Ⅷ・Ⅸ因子に対する**インヒター(同種抗体)**:抗体濃度依存性のtype1インヒター)が出現することがあり、バイパス療法(活性型プロトロンビン複合体製剤、活性型第Ⅷ因子製剤)や高容量第Ⅷ(Ⅸ)因子製剤による中和療法が必要となる。また、免疫寛容導入療法が行われることもある。その他抗線溶薬(トナネキサム酸)との併用も行われるが、血尿の見られる患者では禁忌である。

6. 特発性血小板減少性紫斑病

(ITP: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Primary Immune Thrombocytopenia)



後天性の免疫性血小板減少症(<10万/ μ l)。主に膜糖蛋白(IIb/IIIa、Ib等)に対する自己抗体(PIgG)が産生され、抗体と結合した血小板は、脾を中心とした網内系細胞で貪食される。また同抗体は骨髓巨核球にも作用し、巨核球の成熟障害やapoptosisをきたすことにより、血小板産生を抑制する。

近年基礎疾患を認めない通常のITPを、primary immune thrombocytopenia (primary ITP)と呼び、合併する疾患(SLEやピロリ菌・HIV感染)や薬剤に起因するものは、secondary ITPと呼ぶことが提唱されている。

またこれまでは、5才以下の小児に多い急性型(男性優位、<6ヶ月)と、20才以上の成人に多い慢性型(女性優位、>6ヶ月)とに大別されていたが、現在では1. 新規発症ITP(<3ヶ月) 2. 持続性ITP(3-12ヶ月) 3. 慢性ITP(>12ヶ月)の3つに分類されるようになっている。

急性型では、ウイルス感染などを契機に発症し、6ヶ月以内に治癒することが多い。一方慢性型は、難治性であり、ピロリ菌感染の関与(合併率60-70%)も注目されている。

症状として、紫斑・鼻出血・歯肉出血や月経過多等の出血症状が見られる。また、網内系機能の亢進にもかかわらず、通常脾腫は認められない。

検査所見では、血小板数は低下し出血時間は延長するが、APTT・PTは正常である。近年、網状血小板数(>5%)やトロンボポエチン(軽度増加<300pg/ml)、抗GPIIb/IIIa抗体や抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞の測定なども診断に用いられるようになっている。骨髓検査は、他の血液疾患を除外する目的で行う。

治療は、血小板数が<3万/ μ lで出血症状のあるものに対して行う。頭蓋内出血や消化管出血等の危険がある場合、あるいは術前・分娩*時には、免疫グロブリン大量療法(IVIg)や血小板輸血が行われる。緊急性がない場合、ピロリ菌陽性(尿素呼吸試験、便中ピロリ抗原等)であれば除菌療法を、ピロリ菌陰性あるいは除菌無効の場合には、副腎皮質ステロイドが第1選択薬となる。PSL 0.5-1mg/kg/dayより開始し、10mg/day以下の維持量で>3万/ μ lを目標に減量する。ステロイド治療抵抗性(6ヶ月以上経過しても維持量でコントロール出来ない)の患者では、摘脾を検討する。その他、難治性のものに対して、トロンボポエチン(TPO)受容体作動薬等も用いられる。

* ITP合併妊娠: 妊娠性血小板減少症やHELLP症候群等との鑑別が必要。2-3万/ μ lで妊娠継続は可能であり、>5万/ μ lで経膈分娩、>8万/ μ lで帝王切開が可能である。妊婦と胎児に安全性が確立している治療法は、ステロイド(可能であれば<10-20mg/日)とIVIgである。

7. 播種性血管内凝固

(DIC: Disseminated Intravascular Coagulation)

何らかの基礎疾患(表1)により、全身の細小血管内に微少血栓が多発する消費性凝固障害。進行すれば多発性微小血栓による臓器障害や、消耗性凝固異常・線溶反応亢進に伴う出血症状が見られる。病期により、**overt DIC**(非代償性DIC)と**non-overt DIC**(代償性DIC)に分類され、non-overt DICでの早期診断・早期治療が重要である。

表1

基礎疾患	DIC発症機序
急性白血病(特にAPL)	白血病細胞からの組織因子、t-PAの活性化
固形癌	腫瘍細胞からの組織因子
感染症(敗血症)	単球・マクロファージからの組織因子・サイトカイン(TNF α , IL-1) 血管内皮細胞からの組織因子、PAI-1産生の亢進
肝硬変	凝固阻止因子等の低下
大動脈瘤・巨大血管腫	異物面作用・組織因子
急性膵炎	トリプシンによる凝固活性化
ショック・血管炎	血管内皮細胞の障害
糖尿病性昏睡	pHの低下
血管内溶血	ADPによる血小板凝集、NO低下
産科的疾患	組織因子の流入
挫滅症候群・熱傷	組織因子の流入

【病態による分類】

1. 線溶抑制型DIC

敗血症(重症感染症)に代表される。細菌性毒素(LPS)や炎症性サイトカイン(TNF α , IL-1)により、血管内皮細胞や単球等での**組織因子発現**が亢進。また**PAI-1が著増し**、多発した血栓は溶解されず微小循環障害による臓器障害をきたす。**TAT**は上昇するが、**PIC**や**FDP/Dダイマー**の上昇は軽度である。また血管内皮細胞障害は高度で、**AT**の低下や**TM**の上昇が見られる。

2. 線溶亢進型DIC

急性前骨髄球性白血病(APL)などの造血器腫瘍や前立腺癌に代表される。腫瘍細胞の**組織因子発現**による凝固活性化は見られるが、PAI-1の増加はなく、 **α_2 -APの低下**やAPLでは細胞に過剰発現したアネキシンIIIにより**プラスミンが活性化**され、線溶亢進による出血症状が高度となる。**TAT・PIC**共に著増し、**FDP>Dダイマー**は高値となる。

3. 線溶均衡型DIC

固形癌に代表される。凝固活性化・線溶活性化のバランスがとれた状態で、臓器障害・出血症状が比較的出現しにくい。

【DIC診断項目】

基礎疾患の有無や、臓器障害・出血症状などの**臨床症状**に加えて、

一般的止血系検査(必須): 1. **血小板数** 2. **FDP** 3. **Fibrinogen** 4. **PT**、およびそれらの**経日的変化**

止血系分子マーカー(補助): 1. **SF** 2. **TAT** 3. **PIC** 4. **AT** 5. **TM**

を用いて、可能な限り早期診断(non-overt DIC)に努める。

【治療】

・第1世代: 1. 基礎疾患の治療

2. 補充療法(新鮮凍結血漿・血小板)

3. 未分画ヘパリン: 抗トロンビン>抗Xa, APTT延長でモニター(出血の合併症+)

・第2世代: 1. 合成プロテアーゼインヒビター: メシル酸カベキサート、メシル酸ナファモスタット(抗線溶活性も+)

2. 低分子ヘパリン(ダルテパリンNa, タナパロイドNa): 抗トロンビン<抗Xa, APTTではなく、Xa活性でモニター

・第3世代: 1. 生理的プロテアーゼインヒビター: AT濃縮製剤、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤(抗炎症作用も+)

*トナネキサム酸を用いた抗線溶療法は、原則禁忌。

II. 各論(2): 血栓症

1. 血栓症と臨床的特徴

血栓は、**血管壁・血流・血液成分**の3因子 (Virchow's triad) が関与し発生する。以下に、それぞれの異常における代表的な疾患を示す。

1. 血管壁の性状変化
動脈硬化、人工血管、カテーテルなど
2. 血流の変化
心房細動、ショックなどによる循環動態の変化
3. 血液成分の変化
 - a) 先天性
AT欠損症、プロテインC・S欠損症、FV Leiden、プラスミノーゲン異常症など
 - b) 後天性
DIC、TMA、抗リン脂質抗体症候群 (APC)、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)
骨髄増殖性腫瘍 (PV, ET)、発作性夜間血色素尿症 (PNH)
糖尿病、高脂血症、高Lp(a)血症、薬剤性 (経口避妊薬、フィボジンによるTMA) など

血栓発症の部位により、以下の特徴が見られる。

	動脈内	静脈内
疾患	脳梗塞、心筋梗塞など	深部静脈血栓症、肺梗塞など
血栓の種類	白色血栓が主体	赤色血栓が主体
血栓の成分	血小板 (+フィブリン)	フィブリン (+赤血球)
治療法	抗血小板療法	抗凝固療法

先天性血栓性素因の特徴として、

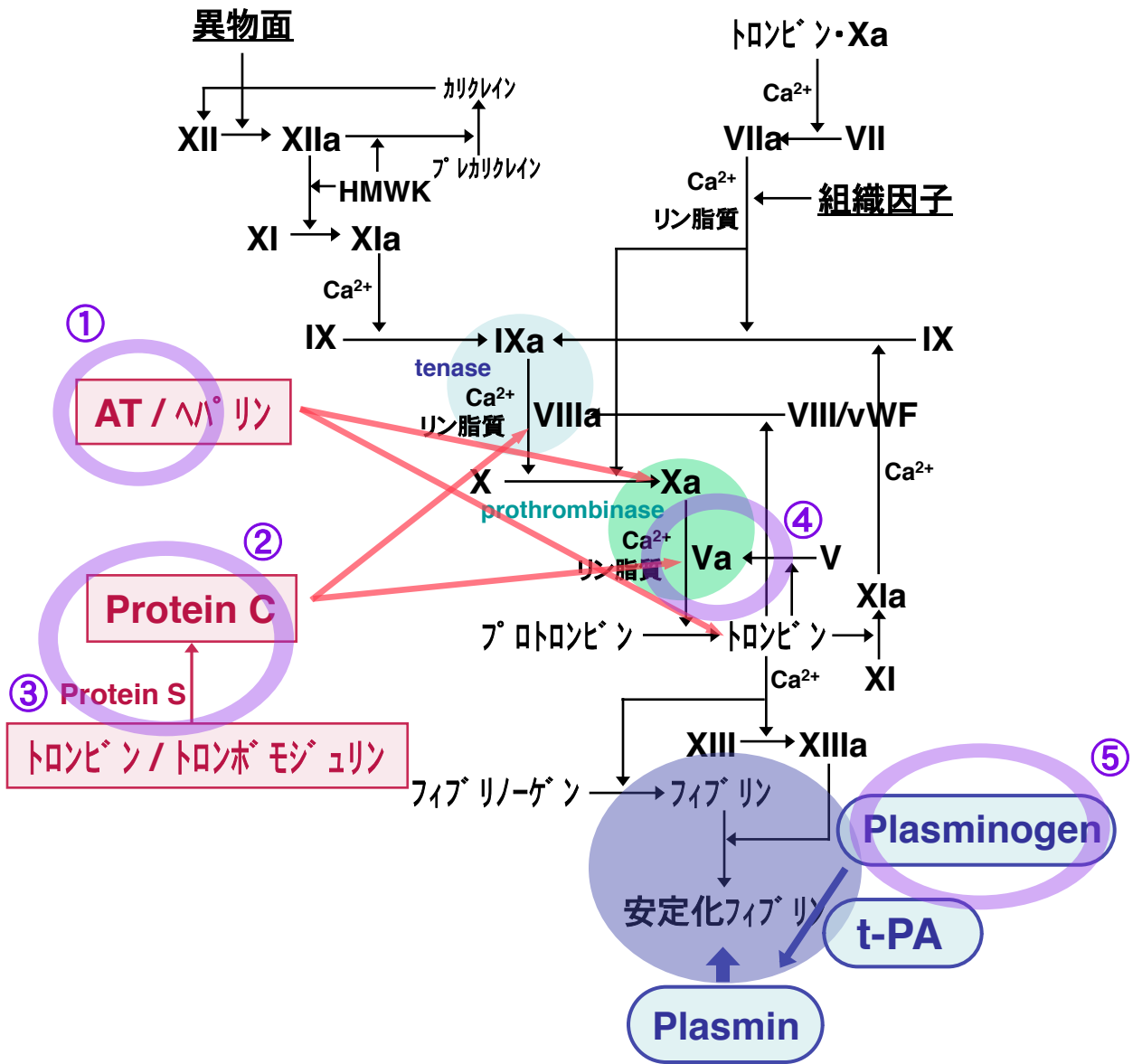
1. 50歳以下で、反復する静脈血栓症
2. 通常見られない部位での静脈血栓症 (腸間膜静脈、上矢状脳静脈洞など)
3. 家族内発症
4. クマリン系薬剤 (ワファリン) による皮膚壊死 (電撃性紫斑病)
→ Vit.K依存性凝固因子の活性が低下する前に、半減期の短い (6-8時間) プロテインCの活性が低下し、皮膚に微小血栓が生じるため

が、挙げられる。

また以下の血栓症は、**自己免疫性機序**によって発症する疾患であり、血小板減少を伴う。以下に、これらの鑑別を示す。

	血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	抗リン脂質抗体症候群 (APS)	ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)
出血症状	+	-	-
溶血性貧血	+	-	-
凝固時間	原則正常	APTT延長	延長しうる
自己抗体	抗ADAMTS13抗体	抗カルシウムβ ₂ GPI抗体 抗プロトロンビン抗体	抗PF4/ヘパリン (HIT) 抗体

2. 先天性血栓性素因



先天性凝固異常による血栓の多くは、静脈内に生ずる。深部静脈血栓症 (DVT: deep vein thrombosis)・肺塞栓症 (PE: pulmonary embolism)・表在性静脈炎・腸間膜静脈血栓症等を反復性に発症し、加齢に伴い増加する。

治療として、再発性血栓症予防のため、経口抗血栓薬 (抗血小板/抗凝固薬) の継続投与を行う。血栓症発症の急性期や、分娩・手術等血栓症発症の危険が高い時期には、ヘパリンや欠損因子の補充も行われる。

・凝固阻止因子の低下

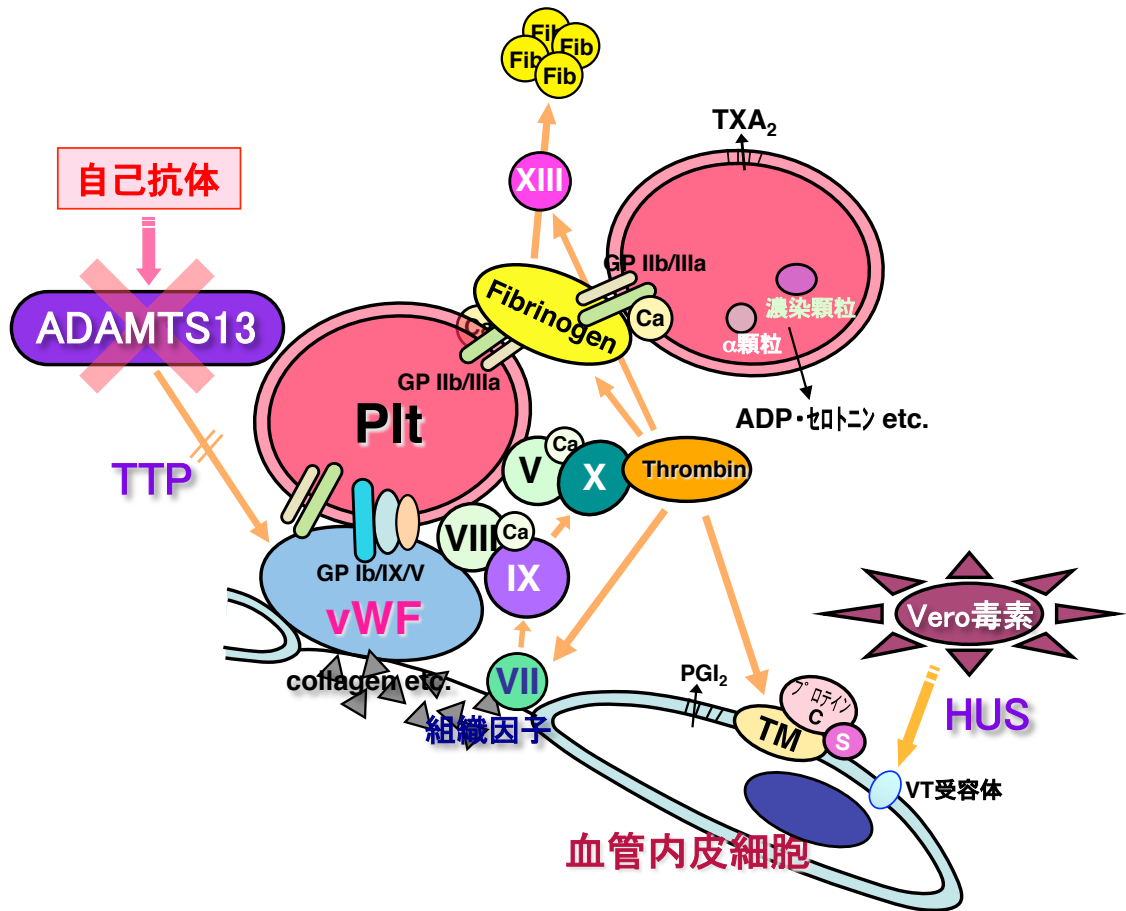
1. 先天性AT欠損症・異常症: AD。ATの量的 (typeI)・質的異常 (typeII)。
2. 先天性プロテインC欠損症・異常症: AD。プロテインCの量的 (typeI)・質的異常 (typeII)。ホモ接合体・複合ヘテロ接合体では、出生直後から皮膚壊死やDIC様症状を呈する電撃性紫斑病をきたす。
3. 先天性プロテインS欠損症・異常症: AD。プロテインSの量的 (typeI)・質的異常 (typeII)。
4. FV Leiden (APCレジスタンス): AD。欧米では最も頻度の高い先天性血栓症 (約3%)。第V因子の先天異常により、APCで失活化されないことが原因。

・線溶活性化の低下

5. プラズミノゲン異常症: ヘテロ異常症では、日本人で最も頻度が高い。

3. 血栓性微少血管障害症

(TMA: Thrombotic Microangiopathy)



1. 溶血性貧血(破碎赤血球) 2. 血小板減少症 3. 血小板血栓による臓器障害を特徴とする疾患群。通常凝固機能に異常はなく、APTT・PTは正常であるが、進行すればDICへの移行・合併はありえる。

1. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)

【Moschcowitzの5徴候】: 発熱・血小板減少・溶血性貧血・腎機能障害・動揺する精神神経症状

ADAMTS13は、9q34に遺伝子座を有し、主に肝星細胞より産生されるvWF切断酵素。凝集活性の極めて強い超巨大vWFマルチマー(UL-VWFM)を分解し、血小板凝集を抑制する。

先天性(Upshaw-Schulman症候群)と後天性があるが、90%以上が後天性である。自己抗体(抗ADAMTS13抗体)によりADAMTS13活性が低下、UL-VWFMの増加により凝集能が亢進し、微小血管内で血小板血栓が多発する。

治療法として、後天性TTPでは血漿交換が有効(血小板の回復を指標)であり、ステロイド併用や、血小板数が回復すれば抗血小板薬の投与を行う(>5万/ μ l)。血漿交換前の血小板輸血は絶対禁忌である。

2. 溶血性尿毒症症候群(HUS: Hemolytic Uremic Syndrome)

【Gasserの3徴候】: 血小板減少・溶血性貧血・腎不全

通常ADAMTS13活性の低下は見られない。腸管出血性大腸菌感染(O-157が最多)からのVero毒素による糸球体内皮・尿細管上皮の特異的障害(VT受容体を高発現)や、UL-VWFM放出促進が原因となる。その他、補体調節因子の異常に関連したHUS(atypical HUS: aHUS)も報告されている。

治療法としては、対症療法が中心。腎不全が高度な場合には、血液透析を行う。aHUSに対しては、エクスマブ(抗C5抗体)が有効である。

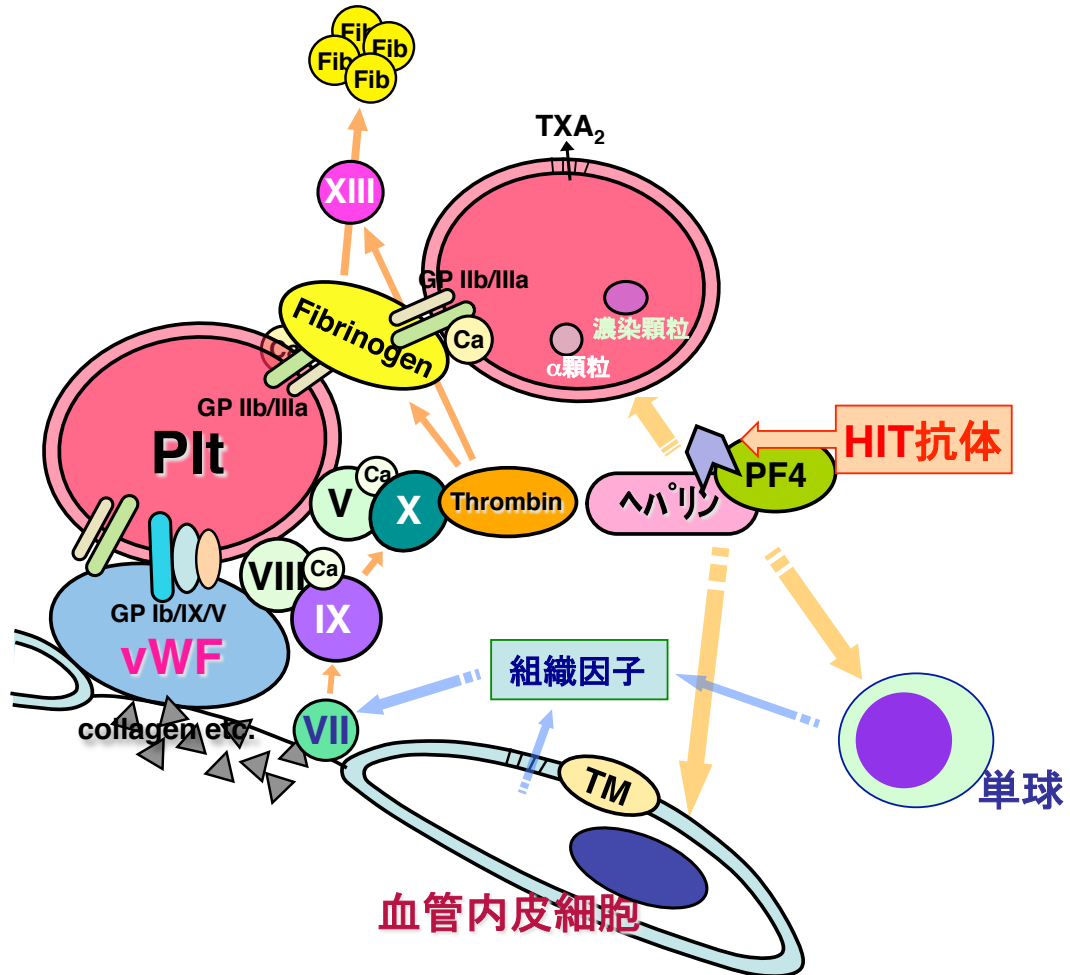
3. 二次性TMA

膠原病(SLE・強皮症)、造血幹細胞移植、悪性腫瘍、薬剤(チロピジン・Quinine・mitomycin C)、妊娠など。

HELLP症候群: 溶血、肝酵素上昇、血小板減少を合併した妊娠高血圧症候群。上腹部・心窩部痛、嘔吐、頭痛などの症状が見られる。交感神経系活性化、血管内皮障害、凝固亢進、血管攣縮などが原因となり血栓を生じる。アスコパン・塩酸リトリンの使用は禁忌である。

5. ヘパリン起因性血小板減少症

(HIT: Heparin-induced Thrombocytopenia)



HITは、ヘパリン投与後血栓塞栓症をきたす疾患で、APSと同様静脈のみならず動脈にも血栓を形成する。DICに移行する例も報告されており、死亡率は5-10%程度である。

血小板第4因子(PF4)およびヘパリンの複合体に対する**自己抗体**、**抗PF4/ヘパリンIgG抗体(HIT抗体)**が産生され、血小板を活性化。同時に、血管内皮細胞・単球の活性化による組織因子の発現やトロンビン産生を促し、血小板血栓ならびに凝固血栓が形成される。

HIT患者では、ヘパリン投与歴のない患者でも、既にHIT抗体産生B細胞を有していることが多い。感染や外傷・手術などの刺激により、HITに対する予備免疫が獲得されるためと考えられている。そのため、ヘパリン初回投与の患者であっても、二次免疫応答のように、HIT-IgG抗体がヘパリン投与開始後4日目から産生されうる。また、通常の二次免疫応答とは異なり、比較的早くHIT抗体は消失し(50-85日)、anamnestic responseを欠くのも特徴である。すなわち、antigen assayが弱陽性であっても、functional assayが陰性であれば、人工心肺中などの短期間のヘパリン再投与は許容される。

ヘパリン投与後5~14日で発症する**通常発症型**、ヘパリン投与歴(100日以内)のある患者でヘパリン再投与を行った場合24時間以内に発症する**急速発症型**、ヘパリン非依存性に血小板を活性化しうる強いHIT抗体を保持する患者においてヘパリン中止後数週間以内に発症する**遅延発症型**などに分類される。

症状としては、動静脈血栓症・肢体壊疽・皮膚潰瘍等が見られる。血小板数の低下は5~6万/ μ l前後であり、出血症状は通常見られない。凝固因子活性化の程度に応じて、FDP・Dダイマー・TATは上昇する。

治療法として、まずはヘパリン投与の中止を行う。ヘパリンコートされたカテーテルが留置されていれば、これも抜去する。ワーファリン単独投与は、プロテインCの低下により一時的に血栓症の増悪をきたす恐れがあるため、まず抗トロンビン薬であるアルカトロンを投与する。血小板数が回復すれば、ワーファリン投与への切り替えを行う。その他Xa阻害薬が用いられることもある。出血症状がなければ、原則血小板輸血は行わない。

