

総 説

生理的凝固阻止因子の病態生理

小林 勲¹⁾

生理的凝固阻止因子にはantithrombinIII (ATIII) Protein C (PC)、Protein S (PS)、Heparin Cofactor IIなどがある。これらの因子は先天的、後天的に欠乏し血栓症を引き起こす。我々の開発したPS、PC活性測定法を用いて、脳血栓症121名における先天性欠乏症の頻度を検討した。8名のPS欠乏症(6.4%)と1名のPC欠乏症(type I)が存在した。

PS欠乏症は活性と抗原の関係により、両者の欠乏するtype Iが3名、活性のみ低下するtype II 3名とCub結合蛋白(CubBP)との結合異常により活性低下をきたすtype III 2名に分類できた。

後天的欠乏症では肝硬変においてPC、PS(結合型)、Heparin Cofactor II、ATIIIはChE活性と良好な正相関を示した。後天的血栓嗜好症では糖尿病、妊娠、ネフローゼ症候群、SLE、経口避妊薬服用後等でPC、PSが低値を示し、血栓形成の誘因になっていると推測された。

キーワード

プロテインC、プロテインS、脳血栓症、先天性血栓嗜好症、後天性血栓嗜好症。

生理的凝固阻止因子にはantithrombinIII (ATIII)、Protein C (PC)、Protein S (PS)、Heparin Cofactor IIなどがある。これらの阻止因子のうちATIII PC、Heparin Cofactor IIは肝で産生され、PSは肝以外に血管内皮細胞や巨核球でも産生される。ATIIIは血中でトロンピン、活性型第IX因子、第X因子、カリクレインなどの酵素と結合して凝固の過程を阻止する。

PCは血管内皮細胞の表面にあるthrombomodulin (TM)と結合したトロンピンにより活性化される。活性化されたPC (APC)は血管内皮細胞の表面や活性化血小板の表面でPSの補助をうけて活性型第VIII因子(VIIIa)や第V因子(Va)を不活性化し凝固の促進を阻止する。血中のPSはCub-Binding Protein (CubBP)と結合した型(結合型)と結合しない型(free PS)の2つの型で存在し動的平衡状態にある。正常では結合型が60%、free PSが40%の割合で存在する。PCの補因子として作用するのはfree PSのみである。Heparin Cofactor IIはトロンピンとのみ特異的に結合してその作用を阻止することにより、凝固の進行を阻止する。我々はPC、PSの活性測定法を独自に開発し¹²⁾、ATIII、Heparin Cofactor IIと共に種々の疾患において測定し、病態との関連について解析を試みた。

I. 先天的欠乏症

これらの生理的凝固阻止因子は先天的に欠乏すると

図1 脳血栓症121名におけるprotein S欠乏症

No.	protein S活性 (%)	protein S抗原 (%)		type
		free	total	
1	34	31	50	I
2	48	42	50	I
3	50	54	63	I
4	51	100	98	II
5	44	101	110	II
6	15	80	100	II
7	57	56	91	III
8	47	53	98	III

血栓症を合併し易くなる(血栓嗜好症)ことで注目されている。先天性ATIII、PC、PS欠乏症は血栓嗜好症の30~50%に認められると報告されており、血栓症の病態生理を解明するうえでこれらの阻止因子を測定することは必要不可欠であると考えられる。脳血栓症患者121名についてはこれらの阻止因子を測定し、表1に示す如く8名のPS欠乏症と1名のPC欠乏症が見い出された。PS欠乏症は活性と抗原の値から3型に分類できた。type Iは活性と抗原の両者が低下する産生障害型、type IIは抗原が正常で活性が低下する分子異常型、type IIIは結合型PSが増加するためにfree PSが減少している結合異常型と考えられる。脳血栓症におけるPS欠乏症の頻度は6.4%と高値であった。

TMは脳血管内皮細胞には存在しないといわれており、APLによる血栓形成阻止がおきにくい状態が脳

1) 刈羽郡総合病院 内科 病院長

血栓を生じ易い原因の一つになっていると考えられる。今後血栓症におけるPS欠乏症の解析は重要な課題であると考えられる。

II. 後天的欠乏症

1) 肝疾患

生理的凝固阻止因子は肝で合成されるために肝障害で低下する。ATIIIは従来肝機能障害評価の指標として有用であることは一般的に認められる。肝硬変においてPC、PS、Heparin CofactorIIIを測定し肝機能評価の有用性について検討した。PCは非特異的のコリンエステラーゼ活性(ChE)と良好な正相関を示した。同時に測定したPT、ATIII、ビタミンK依存性因子(II、VII、IX、X因子)と比較しても遜色なく肝機能評価に有用であった。PSを肝硬変で測定するとCubBPと結合した結合型PSのみがChEと良好な正相関を示した。これはCubBPが肝で主に産生されることによると推測された。

Heparin CofactorIIを同様に肝硬変で測定するとChE、PC、ATIIIと良好に正相関を示し、PCと同様に肝機能評価に有用であった。生理的凝固阻止因子は肝機能障害の指標として有用な検査項目であると考えられる。

2) 後天的血栓嗜好症

糖尿病、妊娠、特発性夜間色素尿症、SLE、ネフローゼ症候群、肺炎、肺癌、制癌剤投与後、経口避妊薬服用後等では従来血栓症を合併し易いといわれている。これらの疾患でPC、PSを測定すると正常より低値を

示すことが多く、血栓形成の重要な原因の一つであると考えられる。

生理的凝固阻止因子であるATIII、Protein C、Protein S、Heparin CofactorIIは先天的、後天的血栓嗜好症において深く病態に関与しており、血栓症の病態生理の解明に重要な役割をはたすと推測される。

文 献

- 1) Isao Kobayashi, Norihiko Amemiya, Takeshi Endo, Junko Motegi, Atsushi Kurihara, Satomi Hamaoka et al: Clin Chem 34: 2260, 1988.
- 2) Isao Kobayashi, Norihiko Amemiya, Takeshi Endo, Kohji Okuyama, Kohji Tamura, and Shoji Kume: Clin Chem 35: 1644, 1989.
- 3) Gladson CL, Scharrer I, Hach V, Beck KH, Griffin JH: Thromb Haemost 59: 18, 1988.
- 4) 小林 勲, 雨宮憲彦, 遠藤 武, 茂木純子, 田村康二, 久米章司, 他: 血液と脈管20: 165, 1989.
- 5) Isao Kobayashi, Satomi Hamaoka, Norihiko Amemiya, Takeshi Endo, Kohji Tamura, Shoji Kume et al: Yamanashi Med J: 183, 1991.
- 6) 丸茂美幸, 小林 勲, 栗原 淳, 浜岡里美, 小沢秀行: 日本血液学会誌57: 286, 1993.
- 7) 小林 勲, 浜岡里美: 臨床血液33: 756, 1992.

Pathophysiology of physiological Inhibitors of Blood Coagulation

Isao Kobayashi, MD

Medical Director, Koseiren Kariwagun General Hospital
11-33 Kitahanda 2-chome, Kashiwazaki city, Niigata prefecture, Japan

Antithrombin III (AT III), protein C (PC), protein S (PS) and heparin cofactor II are naturally occurring anticoagulant proteins. Several hereditary or acquired deficiencies and abnormalities among these proteins have been linked to a predisposition to recurrent thrombosis. We have developed a new specific assay for determining PC and PS functional activity and measured AT III, PC and PS levels in 121 patients with cerebral thrombosis in order to determine the frequency of hereditary deficiencies of these anticoagulant proteins. One case of PC deficiency (type I) and eight cases of PS deficiency (6.4%) were found. In PS deficiencies, three were type I having the same reduced level of activity and antigen. In three cases of type II deficiency the antigen was normal, and in two cases of type III deficiency, free PS antigen was reduced but the total antigen level was normal because of abnormal binding with C4b binding protein.

In patients with liver cirrhosis, PC, PS (bound form), heparin cofactor II and AT III were reduced in parallel with the change in ChE activity. In patients with acquired thrombophilia, i.e. diabetes mellitus, pregnancy, nephrotic syndrome, SLE, and taking the pill, PC and levels PS were reduced. This seems to be a cause of predisposition to thrombosis.

Key words: protein C, protein S, cerebral thrombosis, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia