The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	日本人における深部静脈血栓症のリスクファクターに関する研究 : 血液凝固制御因子との関係
Author(s)	末久, 悦次
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43268
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【11】

氏　　名	末（すえ）　久（ひさ）　悦（えつ）　次（じ）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　16629　号
学位授与年月日	平成14年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学　位　論　文　名	**日本人における深部静脈血栓症のリスクファクターに関する研究 －血液凝固制御因子との関係－**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　真弓　忠範 （副査） 教　授　山元　　弘　　教　授　馬場　明道　　教　授　東　　純一

論　文　内　容　の　要　旨

血液中に存在する血液凝固制御因子（アンチトロンビンⅢ：AT-Ⅲ、プロテインC：PC、プロテインS：PS）の低下もしくは欠乏は血栓症のリスクファクターとして良く知られている。欧米（白人）におけるこれら欠乏症の頻度はAT-Ⅲで人口の0.02～0.17%、PCでは0.14～0.5%を有するとされている。PS欠乏症に関しては、健常人での調査の報告はなく血栓症例中のPS欠乏症の頻度から0.003%と予想されている。しかし、日本人におけるこれらリスクファクターの欠乏症の頻度については未だ報告がない。本研究は、血栓症発症の予測ならびに予防を目的とし、まず、日本人におけるこれらリスクファクター欠乏症の頻度を明確にすべく、深部静脈血栓症（DVT）におけるAT-Ⅲ、PC及びPS欠乏症の頻度を健常日本人における頻度と比較した。また、凝固制御系に関係する他のリスクファクターの可能性を探ることにより凝固制御因子のスクリーニング検査としての有用性について検討した。

まず、健常人における血液制御因子欠損症の頻度を検索した。健常日本人392名（男性：213名。年齢18～58才、女性：179名。年齢18～60才）について検討した。欠乏症は、健常人における各凝固制御因子活性（AT-Ⅲ、PC、PS）の正常基準範囲以下（＜mean－2SD）の検体について欠乏症を疑い、さらに他の肝臓合成蛋白と比較することにより確定した。その結果、健常人では、AT-Ⅲ欠乏症は認められず、また、PC欠乏症の頻度は0.51%と欧米の報告と一致した結果が得られたが、PS欠乏症の頻度は、2.04%と欧米からの報告より、はるかに高い頻度で認められた。また、これらPS欠乏症のタイプの割合は、活性・遊離型抗原量ともに低下しているtypeⅠ：25%、活性が低下しているが遊離型および総抗原量は正常であるtypeⅡ：50%、活性および遊離型抗原量は低下しているが総抗原量は正常であるtypeⅢ：25%に分類され、typeⅡ欠乏症が半数を占めていた。

次に、DVT症例における頻度を検索した。DVT症例113名（男性：50名。年齢18～75才、女性：63名。年齢22～88才）について検討した結果、DVT症例での各欠乏症の頻度は、AT-Ⅲ：1.77%、PC：7.96%、PS：17.7%の欠乏症が認められ、PC及びPS欠乏症では、健常人群中の頻度に比較してPCでは15.6倍、またPSでは7.38倍と高率であった。また、PS欠乏症のタイプ分類は健常者でのPS欠乏症のタイプの割合と差を認めなかったことより、DVT発症には、タイプによる差はないと考えられた。各リスクファクターの欠乏を有する年齢についてAT-Ⅲ、PCは健常人群中の欠乏症が少ないため、統計処理が出来なかったが、PS欠乏症の年齢については、健常人群では、30.6±9.4（mean±SD）、また、DVT症例では52.8±16.3（mean±SD）と有意にDVT症例で高齢であった（$P<0.005$）。

生体内における血液凝固制御の一つとして、凝固活性化に伴い生成されるトロンビンが血管内皮細胞上に存在する

TMと複合体を形成しそのトロンビンの凝固活性を消失させ、また、この複合体は、PCを活性化させ活性化V因子および活性化Ⅷ因子を失活化させることによる制御が存在する。このことから、我々は、血漿にTMを添加し活性化部分トロンボプラスチン時間を測定することにより、血液凝固過程におけるTMに対する反応性について検討した。TMに対する反応性の評価は、TM添加と未添加の凝固時間の比（TM添加凝固時間／TM未添加凝固時間：TACT比）により実施した。ゆえに、TACT比の低下は、その検体血漿が凝固過程の中でTMに対して反応性が低下している指標となる。この測定法は検体中のPCおよびPSの濃度に影響すると考えられるが、PCおよびPS欠乏血漿を用いた検討の結果、PCおよびPS濃度に影響されなかった。この測定法を使用したTMに対する反応性についてDVT症例80例と健常人126例のケース・コントロール研究を実施した。DVT症例におけるTM反応性は、健常人群に比較し有意に低下していた（$p<0.001$）。また、DVT発症の危険度はTMに対する反応性の低下とともに増加した。

以上の結果は、日本人の凝固制御因子欠乏症はPCおよびPSの欠乏が高頻度に存在していることを示している。欧米では、これら凝固制御因子の欠損を有するDVT症例は大半が45歳までに発症することが報告されているが、本研究では、PCおよびPS欠乏症を有するDVT発症例は高齢であり、この欧米と我が国の相違は、欧米と我が国における生活習慣などの環境因子の相違かも知れない。また、健常人群で認められたPS欠乏症が加齢に伴いDVTを発症する危険性が増大することを示唆している。血栓症の発症の多くは、外科的襲来、妊娠などを契機とすることから、この契機以前または初期にこれら凝固制御因子をスクリーニングすることは重要であると考えられる。特にPSに関しては、typeⅡ欠乏症が半数を占めていることから活性測定法が望ましいが、現在、この活性測定法は保険適用外であるため早急な対応が望まれる。

さらに、凝固制御系における他のリスクファクター存在の可能性について、TMに対する反応性を検討した結果、TMに対する反応性はDVT症例において低下していた。この結果は、DVT症例では凝固系の活性化に伴い生成されるトロンビンがTMによってその凝固活性を消失させる能力が低下していることを示唆しているのかも知れない。今後、このTMに対する反応性の低下の原因が究明され、新しいリスクファクターとして測定法が開発されることを期待したい。

論文審査の結果の要旨

血液の凝固反応は、凝固因子の連続する活性化により、最終的にフィブリンの析出で完了する。この凝固反応の制御機構としてアンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）、プロテインC（PC）およびプロテインS（PS）などの凝固制御蛋白が血管内皮と密接に関係しており、これら凝固制御因子の欠乏（異常）は、血栓症を発症するリスクファクターとして認められている。欧米におけるこれらの欠乏（異常）は、一般人口あたりAT-Ⅲ：0.02～0.17%、PC：0.14～0.5%を有するとされているが、PSに関しては、一般人口での調査報告はなく、血栓症例中のPS欠乏症の頻度から約0.003%と予想されている。しかしながら、日本人におけるこれらリスクファクターの欠乏症頻度については未だ報告がない。

そこで著者は、血栓症発症の予測ならびに予防を目的とし、まず、日本人におけるこれらリスクファクター欠乏症の頻度を明確にすべく、深部静脈血栓症（DVT）におけるAT-Ⅲ、PCおよびPS欠乏症の頻度を、健常日本人における頻度と比較した。また、凝固制御系に関係する他のリスクファクターの可能性を探ることにより、凝固制御因子のスクリーニング検査としての有用性について検討した。その結果、以下の成果が得られた。

1）健常日本人におけるPC欠乏症の頻度は、欧米での報告と一致した結果が得られたが、PS欠乏症は高率に存在していることが判明した。なかでもタイプⅡ欠乏症が欠乏症の約半数を占めていることを明らかにした。

2）日本人の深部静脈血栓症中におけるAT-Ⅲ欠乏症の頻度は、欧米のそれと一致していたが、PCおよびPS欠乏症は高頻度に認められた。

3）深部静脈血栓症中におけるPCおよびPS欠乏症の頻度は、健常人中のそれら欠乏症頻度に比較して、それぞれ約16倍及び7倍高いことが明らかになった。

4）PS欠乏症における欠乏症タイプの比率は、深部静脈血栓症と健常人で違いが認められないことから、各タイプにおいて、発症に差はないことが予想された。

5）凝固制御因子欠損症を有する年齢は、健常人に比較して深部静脈血栓症で高齢であり、発症には、欠損症の他に環境因子が影響していることが考えられた。

6）深部静脈血栓症の血漿は、凝固過程においてトロンボモジュリンに対する反応性が低下していたことから、向血栓症に傾いていることが示唆された。

以上の成果は、血栓症発生の多くが、外科的襲来、妊娠などを契機とすることから、これらの契機以前に凝固制御因子をスクリーニングする事が重要である事を示している。また、PSはタイプⅡ欠乏症が多いことから活性測定が望ましいが、現在この活性測定法は保険適用外である為、早急な対応が必要であることを提言し、さらにトロンボモジュリンに対する反応性の低下についても、新しいリスクファクターとなり得ることを認めるなど、血栓症発症の予測ならびに予防に具体的根拠を提示している点、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものと考える。