

臨床に直結する

血栓止血学

改訂 3 版

金沢大学附属病院血液内科 朝倉英策 編著

中外医学社

改訂 3 版の序

「臨床に直結する血栓止血学」は、2013年に初版、2018年に第2版が発刊され、多くの皆様に愛用されてきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。ありがとうございます。さらに6年が経過して、この間に血栓止血の臨床に関連した新しい知見が続々と登場しました。

例えば、指定難病に新しく追加された自己免疫性後天性凝固因子欠乏症（後天性血友病を含む）の病態・診断・治療、そして血友病、von Willebrand病、ITP、TTPなどに対する新しい治療の考え方や新薬の登場が挙げられます。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）やコロナワクチンに伴う血栓止血異常は、社会的にも大きな話題になりました。また同じ項目名であったとしても、各領域においてこの6年間で多数の新知見が得られています。

これらを網羅すべく改訂3版が世に出ることになりました。これも趣旨をご理解いただき、執筆の労をとっていただいたご専門の先生方のおかげです。心から感謝申し上げます。ありがとうございます。

多くの内容を充実させた分、改訂2版から削除せざるを得なかった玉稿も多数あります。既に第2版をお持ちの皆様は、第3版を求められた後にも第2版を続けてお持ちいただけると、将来お役に立つと思います。

本書は、初版からのポリシーである「臨床に直結する」を意識した構成になっています。一方、YouTube動画が溢れている現在、動画による血栓止血学の配信も行いたいと思っていました。2024年2月から、以下のチャンネルで配信を行っています。興味を持っていただけそうであれば、本書と合わせてよろしくお願ひします（チャンネル登録をお願いします）。

・YouTube動画「血栓止血のお役立ち情報」

（YouTube検索で単に「血栓止血」と入力して検索しても到達できます）



本書が、多くの皆様の臨床、研究、教育の一助となりますことを祈念しています。

令和6年5月吉日

金沢大学附属病院 病院臨床教授

朝倉英策

（血栓止血外来担当）

01 止血の生理と血栓の病態

止血と血栓

血液は、正常な場合には図1では上向きの矢印になる。すなわち、血管内では凝固せずに循環し(左上)、血管外では凝固して止血(hemostasis)する(右上)。この当然と思っている現象が時に破綻する場合がある。図1では下向きの矢印である。すなわち、血管内であるにもかかわらず凝固したり(血栓: thrombosis, 左下)、血管外に出ても凝固しない(異常出血, 右下)ことがある。歴史的には、血栓止血の領域においては出血性病態(右下)がまず注目された。出血という症状は目立ちやすいことにも起因するかもしれない。例えば、血友病、von Willebrand病、血小板無力症などの出血性病態である。今も出血性疾患の臨床や研究は大変重要であり、実際に優れた臨床研究、基礎研究が発信されている。ただし、現代に生きる人間においては、血栓症(左下)の発症頻度がきわめて高く、その克服は、出血性疾患の克服とともに、人類に課せられた大きなテーマの一つである。

止血は重要な生理機序であり、この機序がないと人間は瞬時も生存できない。一方、血栓症は病的状態であり、脳梗塞、心筋梗塞、肺血栓塞栓症に代表されるように、最悪の場合は人間の命を奪う怖い病態である。しかし、興味深いことに、止血という生理機序と血栓という病態には同じ役者が登場する。すなわち、血管を反応の場として「血小板」と「凝固因子」が協力して止血し、同じく血小板と凝固因子が協力して血栓症も発症させてしまう。つまり、血小板と凝固因子は、生体にとってよいことも悪いこともしているといえる。血小板と凝固因子は適度に働けば善玉、過度に働けば悪玉といえるだろう。

本書の2章で扱っている血栓止血関連検査(凝血学的検査)を理解し駆使できるようになることは、上記のような出血性疾患や血栓性疾患の診断、病態把握、診療において重要である。是非とも、血液凝固検査を駆使できる能力を身につけていただきたい。

止血機序

既述のように、止血(生理)と血栓症(病態)は類似の図を用いて説明することが可能である(図2)。

まず止血機序を概説する。血管が破綻すると血管外のコラーゲンが露出してそれに対して血小板が集まってくるが、この現象を血小板粘着という。さらに多くの血小板が集まるが、これを血小板凝集という。血小板粘着時に血小板とコラーゲンの間を埋める、いわば糊ともいえる成分を von Willebrand 因子(VWF)、血小板凝集時の糊にあたる成分がフィブリノゲン(図2ではFbg)である(ここまでが一次止血)。

血小板を反応の場として多くの凝固因子が集まり、最終的にはトロンビンという鍵となる酵素が産生される。トロンビンがフィブリノゲンをフィブリンに転換すると凝固が完結し止血に至る。形成されたフィ

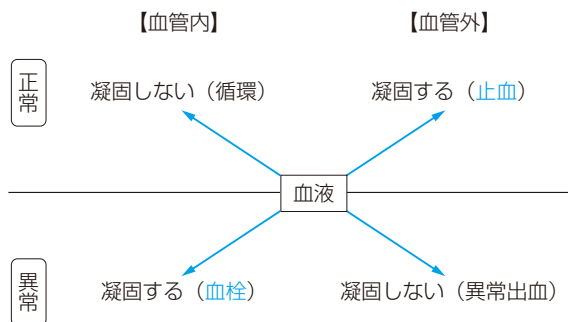


図1 血液の生理と病態

止血: hemostasis, 血栓: thrombosis

01 凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス

Point

- ☑ 採血管の抗凝固薬は、0.105～0.109 M (3.13～3.2%) クエン酸ナトリウム溶液を使用する。
- ☑ 採血後の全血サンプルは室温 (18～25℃) 保存で1時間以内に血漿に分離する。
- ☑ 遠心分離処理は1,500×gで最低15分間 (または2,000×g, 最低10分間), 18～25℃で行う。
- ☑ 分離後の血漿サンプルは室温 (18～25℃) 保存とし, 4時間以内に分析 (測定) するか, -25℃以下で冷凍保存する。

■ 凝固検査検体取扱い標準化の必要性

凝固時間検査は血栓性疾患や出血性疾患のスクリーニング検査として用いられる他に, 薬剤の投与量決定のための指標 (モニタリング検査) としても用いられている。生命予後に関わる検査も多く, 凝固時間検査の正確性が求められる。しかし, 凝固時間検査はアーチファクトも多く信頼性の低い検査と考えられている。その要因の一つとして, 採血手技から保存, 遠心分離処理方法による血漿サンプル作成の違いがあり, 欧米にはその点の標準化を考慮したガイドラインがいくつかある。本邦においても, 日本検査血液学会より「凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス」が発表され, 凝固時間検査用サンプル作成の標準化が試みられている¹⁾。本稿ではこのコンセンサスに基づいて, 凝固検査用サンプル作成推奨方法を解説する。なお, 本コンセンサスは凝固時間検査を自施設で行う際の推奨であり, 各凝固因子活性測定や外注検査は本コンセンサスには含まない (表1)。

表1 コンセンサスに含まれる凝固時間検査の範囲

A (本コンセンサスを含む 凝固時間検査)	プロトロンビン時間 (PTと省略) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTTと省略) フィブリノゲン (Fbgと省略) ループスアンチコアグラント (LAと省略) 希釈ラッセル蛇毒時間 (dRVVTと省略) 凝固因子インヒビター定性 (クロスミキシング試験) トロンボテスト (TTと省略) ヘパプラスチンテスト (HPTと省略)
B (本コンセンサスに含まない 凝固時間検査)	第V因子 (FVと省略) や第VIII因子 (FVIIIと省略) などの凝固因子活性定量 FVIIや第IX因子 (FIXと省略) などのインヒビター定量 遊離型プロテインS (PSと省略) 活性

■ 血漿サンプル作成における推奨方法

1. 採血管

本邦には0.9 mL, 1.8 mL, 2.7 mL および4.5 mL用のプラスチックあるいはシリコン処理ガラス製の4種の採血管があるが, 含有される抗凝固薬 (クエン酸ナトリウム) 濃度は3.13～3.2%の採血管を使用する。3.8%溶液の採血管は赤血球沈降速度 (ESR) 検査用に未だに市販されているが, この採血管で採

09 第Ⅷ因子 (8) インヒビター, 第Ⅸ因子 (9) インヒビターの検査法

Point

- ☑ 第Ⅷ因子および第Ⅸ因子活性を著減～消失させる。
- ☑ インヒビターには同種抗体と自己抗体がある。
- ☑ インヒビター抑制様式にタイプ1とタイプ2の2種類ある。
- ☑ インヒビター検体では他の凝固因子活性が見かけ上低く測定されることがある。
- ☑ Bethesda 法による低力価インヒビター値 (<1 BU/mL) の判定には注意を要する。

基準値

陽性: 0.5 Bethesda 単位 /mL 以上 (Bethesda 法による測定限界)

どんな検査?

1. インヒビター力価

Bethesda 法¹⁾

本法は、現在世界で広く用いられている。第Ⅷ因子 (FⅧ) インヒビターの場合、正常血漿と被検血漿を等量混合し、37℃で2時間加温後、残存するFⅧ活性を測定する。第Ⅸ因子 (FIX) インヒビターでは、短時間にFIX活性が低下するため、37℃で30分加温する。正常血漿1 mLに存在する凝固因子活性を50%低下させる場合を被検血漿中に1 Bethesda 単位 /mL (BU/mL) のインヒビターが存在すると定義する。残存活性が25～75%になる希釈が最も正確なインヒビター力価にあたる。インヒビター値が1 BU/mLを大きく上回ることが予想される場合は、被検血漿をあらかじめ適宜希釈してから測定を行う。なお、タイプ2インヒビターは、抗体を希釈しても残存活性が比例的に減少しないため、残存活性が50%に最も近い希釈倍数でもってインヒビター力価とする。本法によるインヒビターの測定限界は施設によるが、通常は0.5 BU/mL以上を陽性と判断する。インヒビター力価により、10 BU/mL以上をハイレスポンドー、10 BU/mL未満をローレスポンドーに分類される。

Nijmegen 法²⁾

Bethesda 法の変法である。改良点は、イミダゾールでpH 7.4に調整した正常血漿を用いる点と、検体の希釈にFⅧやFIX欠乏血漿を用いる点である。これにより、特異性と信頼性が増し、Bethesda 法でみられたグレイゾーン (0～0.5 BU/mL) での偽陽性が減少するとされる。ただし、すべての検体を本方法で実施するのは、非現実的で、低力価の判定に考慮すべきである。

2. 免疫学的評価

ELISA 法

Bethesda 法によるインヒビター測定は感度が高く、日常診療において重要な検査であるが、凝固因子活性抑制作用を有する中和抗体のみ検出が可能である。しかしながら、インヒビターの免疫学的機能の評価には、凝固因子活性抑制作用を有さない非中和抗体も含めた総合的な評価が望ましい。この点、ELISA

03 血友病

Point

- ☑ 血友病 A：必要投与量（単位）＝体重（kg）×目標ピーク第Ⅷ因子活性（%）×0.5
- ☑ 血友病 B：必要投与量（単位）＝体重（kg）×目標ピーク第Ⅸ因子活性（%）×1～1.4
- ☑ 関節内出血に対する補充療法は症状が完全に消失するまで継続する。
- ☑ 関節障害進展予防を目的として、定期的な出血抑制療法が推奨されている。
- ☑ エミズマブ使用患者における出血時は凝固因子製剤による治療が必要である。

血友病とは

血友病とは血液凝固第Ⅷ因子（factor Ⅷ：FⅧ）あるいは第Ⅸ因子（factor Ⅸ：FIX）の量的・質的異常による X 連鎖性潜性遺伝形式の先天性出血性疾患であり、FⅧ欠乏症が血友病 A、FIX欠乏症が血友病 B である。血友病の出血症状は関節や筋肉内などの深部出血が特徴的で慢性的に関節内出血を繰り返すと、関節変形と拘縮を生じ血友病性関節症となり患者の生活の質（quality of life: QOL）を大きく低下させる。

血友病の止血治療は高度濃縮凝固因子製剤の補充療法により、止血異常に関しての生命予後は劇的に改善されている。家庭療法の普及により利便性が高められてきたことで、血友病治療の目的は単なる止血管理にとどまらず、患者の QOL を健常人に近づけることにまで発展してきている。さらに 2014 年の半減期延長製剤（extended half life 製剤：EHL 製剤）、2018 年の non factor 製剤の登場により、患者に合わせた個別化治療へと治療法は進化している。

一方、凝固因子製剤の補充療法の結果、製剤中の FⅧや FIX に対する同種抗体が発生することがある。この抗体をインヒビターとよび、これが発生すると、補充療法の効果が減弱および消失するため止血治療は困難になる。したがって、インヒビターを有するか否かにより血友病の治療方針は異なってくる。

血友病の診断

血友病では出血時間や血小板数、プロトロンビン時間（PT）は正常であるが、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が延長する。確定診断のためには FⅧ（FIX）活性の測定を行い、40%未満の場合に血友病と診断する。鑑別診断として、von Willebrand 病（VWD）と後天性血友病 A が重要である。VWD でも FⅧが低下するため、von Willebrand 因子（VWF）抗原を測定し VWF 抗原が基準範囲内であれば血友病 A と診断する。また、後天性血友病 A では FⅧに対する自己抗体の出現により FⅧ活性が低下する。出血の病歴聴取とインヒビターの測定にて鑑別する。

血友病の重症度

血友病の臨床的重症度は凝固因子活性とよく相関しており、FⅧ（FIX）活性の程度によって、1%未満が重症型、1～5%未満が中等症型、5%以上が軽症型と分類されている。重症型では自然出血として関節内・筋肉内出血が高頻度に見られるが、中等症では自然出血は少なくなり、軽度の外傷などにより出血す

10 DOACの中和薬

Point

- ☑ 抗凝固薬使用中の出血は、抗凝固薬のためとは限らない。
- ☑ 抗凝固薬の中和薬は、当該の抗凝固薬に起因する出血症状にのみに有効。
- ☑ 中和薬使用前&後には、少なくともPT, APTT, フィブリノゲン, FDP または D-ダイマーの測定は必須。
- ☑ 中和薬で止血後に抗凝固療法を再開しないと、血栓症を発症する懸念がある。

中和薬の基本的考え方

1. 出血の原因は抗凝固薬とは限らない

ある抗凝固薬を使用中に出血を生じた場合に、出血の原因は投与中の抗凝固薬のためと考えてしまう傾向にあるが、必ずしもそうとは限らない。

例えば、直接経口抗凝固薬（DOAC）内服中の患者が、重症感染症に罹患したことに伴い食事摂取量が低下してかつ抗菌薬の投与を受けた場合には、ビタミンK欠乏状態が進行する。その程度によっては、予期しない出血をきたすが、その場合の出血の原因はDOACではない。むしろ、重症感染症に伴うビタミンK欠乏症が出血事象の発現に大きく寄与している。あるいは、ワルファリン内服中に上記の事情を生じた場合も同じである。

別の例としては、DIC、特に線溶亢進型DIC（大動脈瘤合併例など）の患者がワルファリンを内服したら大出血するが（☞ [4章-1, 6章-5] 参照）、その場合の出血の原因はワルファリンではなく、線溶亢進型DICである。

抗凝固薬の中和薬は、当該の抗凝固薬に起因する出血症状にのみに効果を発揮する。上記の例であれば、DOAC内服中にビタミンK欠乏症をきたして出血した場合の対処法は、DOAC中和薬では効果を期待で

表1 DOAC/ワルファリン中和の際に行うべき検査

中和薬投与前の検査

- 1) 血算：血小板数低下の有無、貧血の有無
- 2) PT：ビタミンK欠乏症の有無、ワルファリン過剰投与の有無
- 3) APTT：von Willebrand病の有無、ダビガトラン過剰投与の有無
- 4) フィブリノゲン：DICとくに線溶亢進型DICの有無（大動脈瘤など）
- 5) FDPおよびD-ダイマー：同上

中和薬投与後の検査

- 1) 血算：血小板数や貧血の変動の有無
- 2) PT：ビタミンK欠乏症/ワルファリン過剰投与では、その是正の評価
- 3) APTT：ダビガトラン中和の評価
- 4) フィブリノゲン：DICがあった場合は、その経過観察
- 5) FDPおよびD-ダイマー：同上。中和薬に伴う血栓傾向の有無。

01 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の血栓性病態

Point

- ☑ COVID-19 患者は、血栓塞栓症、特に静脈血栓塞栓症のリスクが高い。
- ☑ COVID-19 関連血栓症の危険因子は、60 歳以上の高齢者、肥満、男性である。
- ☑ COVID-19 関連血栓症の発症には、凝固線溶系、血小板系、サイトカインストーム、補体経路、RAAS 系など、様々な要因が絡んでいる。

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) は、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) によって発症する感染症で、主に呼吸器系の罹患と関連している。COVID-19 患者は、血栓塞栓症、特に静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスクが高く、罹患率と死亡率の重大な要因となっている。数多くの研究より、COVID-19 感染重症患者における血栓症合併の発生率は 20~30% と高く、他のウイルス性呼吸器疾患で入院した患者に比べて有意に高い¹⁾。一方、パンデミックから 4 年が経過し、自然感染やワクチン接種による免疫、新しい弱毒ウイルス変異体 (オミクロン) の出現により、COVID-19 に関連する全体的な罹患率と死亡率は減少し、凝固障害の発生率や症状も変化してきている²⁾。

疫学・症候

COVID-19 の血栓症は極めて多彩であり、静脈、動脈、微小血管内などいずれにも発症する。COVID-19 感染初期 (2020 年) の前向き研究によると、ICU 入室患者 (重症) では肺血栓塞栓症 (PE) 発症率は 13.6~16.7%、ICU 以外の入院患者 (軽・中等症) では 2.2~8.3% と報告されている³⁾。その後に出現した弱毒ウイルス変異種による PE 発症リスクについて検討した研究は少なく、COVID-19 関連 PE の発生率が減少したとか、第 1 波が第 2 波、第 3 波に比べて PE リスクが最も高かったなどの報告がある。一方、オランダの多施設登録によると、死亡率は第 2 波で 47% 減少したが、血栓性合併症の発生率は依然として高く、第 1 波と同程度であることが示された。また、米国の公衆衛生サーベイランスシステムのデータ⁴⁾ に基づくと、驚くべきことにワクチン接種が普及した後も入院患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) 発症率は 10.9% (95% CI, 10.6~11.1%) と低下していないことが報告されている。

外来患者および COVID-19 の退院後の患者の PE 発生率については、データが限られているため不確実であるが、退院後の PE 発生率を評価したメタアナリシスでは、平均 68 日間の追跡で 1.5% (95% CI, 0.5~4.0%) と推定された。また、COVID-19 の外来患者を対象としたランダム化比較試験 (RCT) では、追跡期間 30 日までの PE 発生率は約 1% であった。

VTE は PE が最も多いが、動脈血栓の中では脳梗塞が最も多い。動脈硬化リスク因子のない 30 代でも発症し、COVID-19 の脳梗塞発症リスクはインフルエンザ感染に比べてはるかに高い。そのほか、急性冠症候群、大動脈・腎臓・脾臓の動脈血栓、末梢動脈閉塞なども合併し、全身の動脈に血栓症を発症する。

血栓症合併の危険因子として、60 歳以上の高齢者、肥満、男性であることが判明した。さらに、心臓病、脳血管疾患、高血圧、がん、血栓症の既往歴などの併存疾患も血栓症合併症の危険因子である。