2 出血傾向の鑑別診断

錦井秀和
筑波大学 血液内科 助教（国際テニュアトラック）

Point 1 血栓形成の基本的なメカニズムを説明できる．

Point 2 紫斑や深部出血などの臨床症状，医療面接，身体診察から出血傾向の原因スクリーニング検査計画を立てられる．

Point 3 原因疾患の診断のために必要な検査の流れを把握できる．

はじめに

日常診療において，外傷に伴う出血傾向，原因不明の紫斑・出血斑，妊娠時／術前などにおける凝固検査異常など，出血性疾患や血栓性疾患に遭遇することは決してまれではない．止血血栓分野は血液内科医からも敬遠されがちな分野ではあるが，止血血栓の生理学の基本を理解すると，診断へのアプローチも容易となる．

本章では，止血血栓・凝固の生理学の概略を示した後，実際の出血傾向を呈する患者の診断手順について解説していきたい．

1．止血・凝固・線溶機構の概略

血管壁の損傷が起きると，流血中の血小板は障害血管内皮に粘着し，それと同時に血小板内に活性化シグナルが発生する．その結果，血小板内の生理活性物質が放出され，血小板同士が凝集し血小板血栓を形成する．この過程を1次止血と総称する．さらに凝固因子による止血反応により，血小板血栓はフィブリン網で覆われ（2次止血），血小板血栓はより強固な血栓となる．過度な凝固は，抗凝固反応により制御され，形成された血栓は線溶反応により，やがて除去される．この一連の止血・凝固・線溶の調節能の異常が原因で，出血傾向としての症状が生じる．

1次止血の異常（＝血小板血栓形成能の異常）は，抗血小板薬などの薬剤によるものを除くと，血小板数の減少によるものが多く，先天性血小板機能異常に日常診療で遭遇することは少ない．**2次止血の異常（＝凝固系の異常）**は，肝疾患による凝固因子産生の低下，播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation；DIC）などの消費性のもの，血友病／フォン・ヴィルブランド病などの欠損症である．

血小板血栓の形成過程（図1）

血小板血栓の形成過程では，以下に示すような血小板膜表面上のGPIb/Ⅴ/Ⅸ複合体やGPⅡb/Ⅲa（インテグリンαⅡbβ3）を介した活性化シグナルが重要である．したがって，GPIbの欠損（ベルナールスーリエ症候群），GPⅡb/Ⅲaの欠損（血小板無力症）では1次血栓形成異常のため，出血傾向を呈する．

①血管壁が損傷すると，血管内皮細胞下組織のコラーゲンが露出する．そこに流血中のvWF（フォン・ヴィルブランド因子）が付着する．vWFが血小板膜蛋白のGPIb/Ⅴ/Ⅸ複合体と結合し，血小板が障害内皮に粘着する．

②vWF-GPIb/Ⅴ/Ⅸ複合体の結合を通じて血小板内で活性化シグナルが発生する．その結果，血小板膜表面上のGPⅡb/Ⅲa（インテグリンαⅡbβ3）の高次構造変化が起こり，フィブリノゲンやvWFとの結合が可能となる（活性化された血小板では，脱顆粒による濃染顆粒のADPやセロトニンなどが細胞外へ放出され，さらなる血小板の活性化／血小板凝集が起きる）．

③フィブリノゲンやvWFは血小板のGPⅡb/Ⅲa同士をつなぎ，血小板の凝集が起きることで，血小板血栓が完成する．

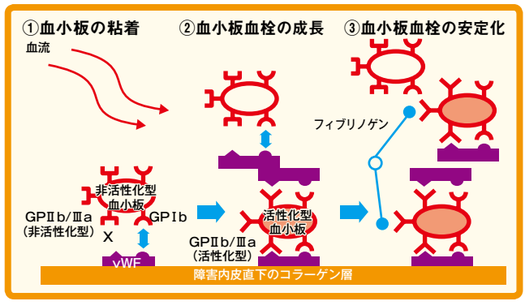

図1 血小板血栓の形成過程
① 露出した障害内皮下のコラーゲン上にvWF（フォン・ヴィルブランド因子）が付着し，血小板膜蛋白GPⅠbがvWFに結合することにより（血小板粘着），血小板に活性化シグナルが伝わる．
② GPⅡb/Ⅲaは活性化型に構造変化し，リガンド結合が可能となりさらに活性化シグナルが血小板内に伝わる．血栓は3次元的に成長していく（血小板凝集）．
③ 活性化型GPⅡb/Ⅲaはフィブリノゲン/vWFとも結合し，強固な血栓を形成する（血小板血栓の完成）．

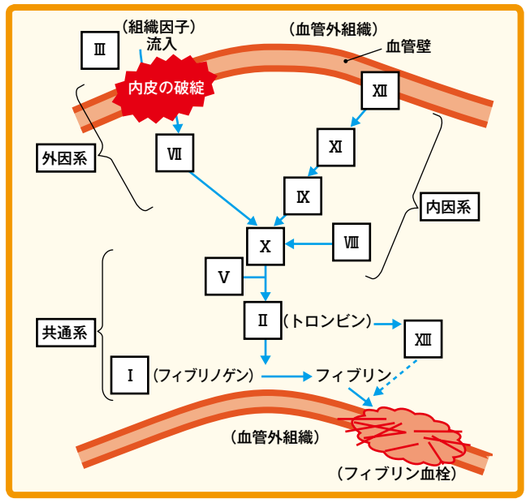

図2 凝固カスケードの概略
組織因子（第Ⅲ因子）の流入によるもの（外因系），血管内皮との接触面における第Ⅻ因子活性化で始まるもの（内因系）に大別され，最終的に産生されたトロンビンがフィブリンを産生し，強固なフィブリン血栓を生成する反応である．

凝固／線溶カスケード

凝固因子カスケード（図2）

凝固因子は通常，非活性化型で血漿中に存在しているが，出血や血管障害などを契機にドミノ倒しのように活性化する．内因系・外因系にかかわらず，最終的にフィブリノゲンがトロンビンによりフィブリンとなり，脆弱な血小板血栓をフィブリン網で強固なものとする反応である（共通系）ということを理解したうえで，反応のトリガーになる反応を内因系・外因系に大別すると理解しやすい．概念的には，内因系凝固は内皮細胞との接触面で起き，血管内に存在する凝固因子で完結する凝固活性反応であるのに対し，外因系凝固は，組織損傷することで血管外から流入した組織因子（第Ⅲ因子）をトリガーとした凝固活性反応であり，臨床検査では，活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time；APTT，内因系），プロトロンビン時間（prothrombin time；PT，外因系）が活性を反映する．

外因系凝固は，組織因子が活性化型第Ⅶ因子との複合体を形成し，共通系を活性化させることでトロンビンを産生する反応であり，一方の内因系凝固は，第Ⅻ因子から始まり，第Ⅸ，第Ⅷ因子の活性化によりトロンビンを産生する反応である．第Ⅱ・Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ因子はビタミンK依存性であり，ビタミンK拮抗作用のあるワルファリンを内服するとPTが延長する（第Ⅶ因子は，他のビタミンK依存性凝固因子と比較して半減期が短いためPT優位に延長するが，APTTも当然延長する）．