

アンチトロンビン III 値の臨床的意義

八 島 幸 三, 菅 榎 子, 春 日 久 美 子
 齋 藤 信 男

アンチトロンビン III (以下AT III) は、トロンビンを徐々に不活化することから progressive antithrombin と呼ばれたが、ヘパリンによりこの反応が著しく促進するため antithrombin-heparin cofactor と呼ばれている。

AT III は、トロンビンの活性中心セリンとモル比で1:1の割合で結合して複合体を形成し、トロンビンの活性を失わせるものと考えられている¹⁾。ヘパリンはAT III のリジン残基と結合してAT III とトロンビンの反応を著明に促進するものと考えられている¹⁾。

AT III は、トロンビン以外の凝固線溶系のプロテアーゼとも反応する。すなわちプラスミン, Xa, IXa, XIa, XIIa 因子とモル比1:1の反応をしてこれらの活性を中和する¹⁾。これらの反応はかなりゆっくりした反応であるが、いずれも例外なくヘパリンで著明に促進される¹⁾。その他, XIIa, カリクレインの活性も阻害することが知られている。AT III はこのように各種凝固線溶因子活性を阻害するが、特に内因系, 外因系の合流する要所に位置しているX因子の活性型 Xa の活性をより効果的に阻害し, AT III の主要な機能はトロンビンの中和よりも, Xa の中和にあるといわれている。重量単位当りで計算して, AT III はトロンビンに対してよりも Xa に対して30倍以上の阻害活性がある。したがって, この阻害因子としての有効性はトロンビンのフィブリノーゲンに働く凝固活性を抑えるよりも, むしろ Xa がプロトロンビンを活性化することを阻害する方がより重要と考えられている¹⁾。

以上 AT III の概要についてのべたが, AT III は, 血栓症, 血管内凝固症候群 (DIC) や, 悪性腫

瘍, 心筋硬塞, 脳血管障害等の血栓形成傾向の診断, ヘパリン療法時の検査, さらに最近では肝疾患の重症度の良い指標になるという報告もあり^{2,3,4)}, 重要な検査項目として認識されている。今回, 私たちは肝疾患, 悪性腫瘍, DIC の血漿と血清の AT III 値を測定し, その臨床的意義について考察したので報告する。

対象, 測定方法

人間ドック受診者 53 例, 肝疾患 18 例, 悪性腫瘍 24 例, および DIC 5 例を測定対象とした。AT III の測定には発色ペプチド基質を用いた市販のキットを使用し, 1 部に免疫一元拡散法のパルチゲンを併用した。

成 績

血漿 AT III 値 (P-AT III) (図 1) は人間ドックで $108 \pm 16.8\%$, 肝疾患で $80.9 \pm 22.7\%$, 悪性腫瘍で $80.8 \pm 37.2\%$, DIC で $64.6 \pm 22.2\%$ であった。肝疾患, 悪性腫瘍, DIC は人間ドック群に比較してそれぞれが有意の差 ($P < 0.01$) に低下していた。

血清 AT III 値 (S-AT III) (図 2) は人間ドックで $83.0 \pm 17.2\%$, 肝疾患で $62.2 \pm 25.6\%$, 悪性腫瘍で $47.7 \pm 23.9\%$, DIC で $63.0 \pm 29.7\%$ であった。肝疾患, 悪性腫瘍は人間ドックと比較して有意の差 ($P < 0.01$) に低値であった。とくに悪性腫瘍では著明であった。DIC は 4 例が低値であり, 1 例が高値であった。

P-AT III 値と S-AT III 値の比 (P/S 値) (図 3) は人間ドックで 1.34 ± 0.24 , 肝疾患で 1.42 ± 0.36 , 悪性腫瘍で 1.82 ± 0.58 , DIC で 1.13 ± 0.5 であった。人間ドック群と肝疾患群には有意の差はみられず, 悪性腫瘍群は人間ドック群, 肝疾患群それぞれに比較して, 有意の差 ($P < 0.01$) に高値で

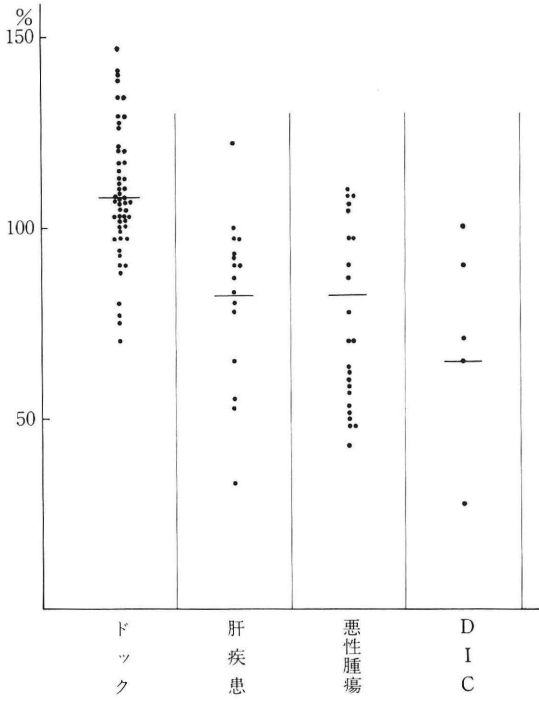


図1. 血漿の AT III 値

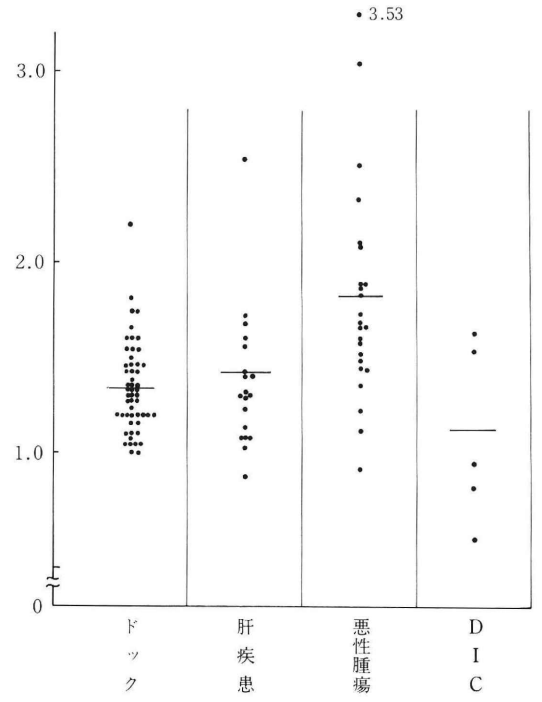


図3. P/S 値

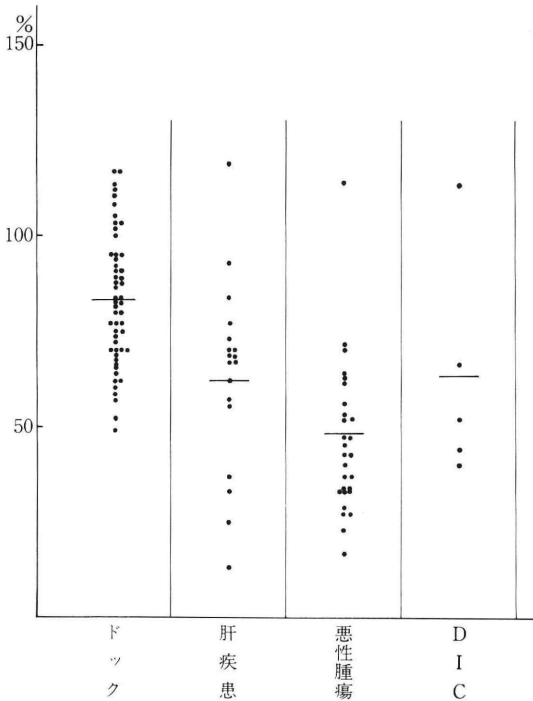


図2. 血清の AT III 値

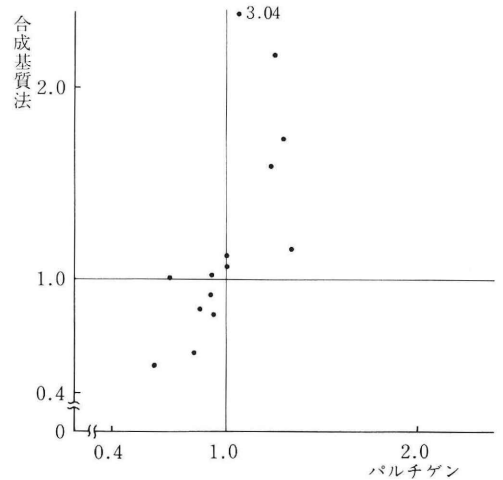


図4. 合成基質法とパルチゲンによる P/S 値の比較

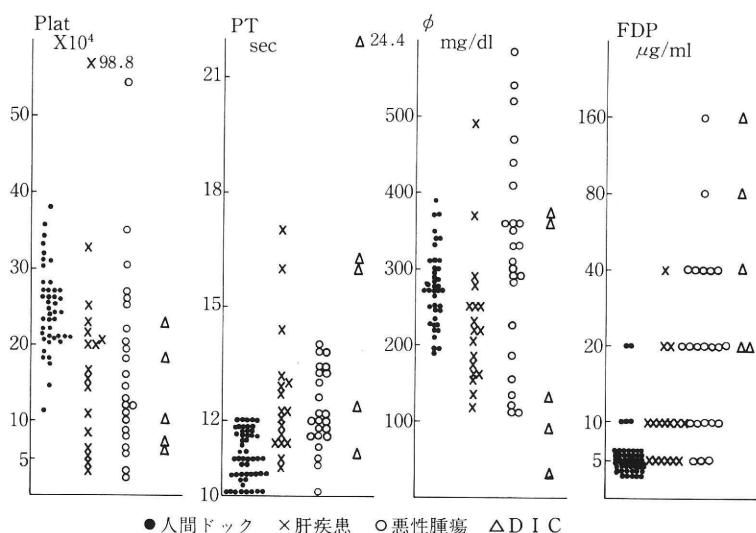


図5.

あった。DIC群は2例が1.5以上で、残りの3例は1.0以下であった。その他、劇症肝炎の疑いの患者1例、CMLの患者1例がP/S値1.0以下という結果が得られた。DIC1例と劇症肝炎の疑いの患者は臨床症状の軽快とともにP/S値が1.0以上になった。P/S値が1.0以下を示した例や、のちに1.0以上になった例など14例を合成基質法と測定原理の違う免疫一元拡散法のパルチゲンと比較してみた(図4)。P/S値が合成基質法で高値であった例でもパルチゲンでは、さほど高値を示さない傾向にあったが、P/S値1.0以下の例はほとんど一致した値であった。また免疫電気泳動も行って見たが、血漿と血清に特に移動度の差は認められなかった。

同時に測定した血小板数、プロトロンビン時間(PT)、フィブリノーゲン量(ϕ)、FDPは(図5)AT III値、P/S値と相関はみられなかった。しかし、人間ドック群の値とそれぞれの疾患の値と比較すると、フィブリノーゲンを除いて、有意の差($P < 0.01$)の値であった。

考 察

従来よりS-AT III値はP-AT III値よりも低値であることは知られていたが、同一例の血漿と血清について同時に測定した報告は少なく、高松

ら⁵⁾の脳血管障害における、青木ら⁶⁾の妊娠時における、小栗ら⁷⁾の血栓症における報告があり、いずれも凝固能亢進によるP/S値の高値を報告している。

S-AT III値は血清の分離過程における試験管内凝固の際生じるトロンビンやXa活性の抑制のために消費された残りの量と考えられる。一方、血漿の分離過程では血清におけるような消費はないので、P-AT III値がそのまま血中量を反映していると考えられる。したがって、P/S値は血液中のAT IIIのうち、試験管内凝固によって消費されたAT IIIの量の比率を表わしており、凝固能亢進の指標となり得るものと考えられる。

自験例では、人間ドック群は、血液検査以外の検査所見、理学所見で異常がみられた例もあるが、同時に測定した血小板数、PT、フィブリノーゲン量、FDPはほぼ正常域に入っており、また、AT III値正常域に入っていたことは、凝固能については正常群と考えられる。

肝疾患における血管内凝固能亢進の報告は多数ある³⁾。自験例では、FDPが高値を示した3例中2例はP/S値1.72、2.54と高値であったことと、他の1例は劇症肝炎の疑いのある患者でP/S値が1.0以下を示し、あとでのべる重症DICと同様の結果であったことから、凝固亢進状態を反映して

いるものと考えられる。しかし、肝疾患の83%がFDP正常であり、しかも、P-AT IIIとS-AT IIIは低値でありながら、P/S値は人間ドック群と比較して有意の差がなかったことから、肝疾患におけるAT III値の低下は肝機能低下による生成低下が主たる原因であると考えられる。

悪性腫瘍における血管内凝固を指摘する報告は多い^{4,8,9)}。自験例では、AT III値は血漿、血清とも低値を示し、特に血清が低値であった。そのため、P/S値は人間ドック群、肝疾患群に比較して著しく高値になっている。このことから、悪性腫瘍のAT IIIの低下は試験管内凝固過程のAT III消費の増加のためであり、間接的に凝固過程におけるトロンビン生成の増大、すなわち凝固亢進状態を反映しているものと考えられる。さらに、血小板数、PTは異常値である例が多く、FDPは62.5%が20 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、しかも、フィブリノーゲンが200 mg/dl以下であった例は、すべてFDPが20 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったことから同様のことが考えられる。

DIC群では、血漿値で1例が正常域であり、他の4例は低値であった。血清値は2例が正常で、他の3例が低値であった。ここで非常に興味深いことは、比較的軽症であった2例はP/S値が1.55, 1.63であったのに、重症の3例は、P/S値が1.0以下となったことである。DIC以外にも劇症肝炎の凝いの患者1例とCML1例に同様の結果がみられた。このことは、血漿値より血清値の方が高いということであり、血液が試験管内凝固の際生じるトロンビンやXa活性を阻害するため消費された残りの量がS-AT III値であるという考えだけでは説明できないことである。この原因は不明であるが、いずれにしろ重症DIC3例にみられたことと、DIC1例と劇症肝炎の疑いの患者1例が臨床症状の軽快とともにP/S値1.0以上になっていることから興味深いことであり、原因究明が今後の課題である。

結 語

血漿と血清のAT III値を同時に測定した報告は少なく、その臨床的意義についてはあまりよくわかっていないが、それを明確にする目的で、今回私たちは人間ドック受診者、肝疾患、悪性腫瘍、およびDICの血漿と血清のAT III値を測定した。P-AT IIIの臨床的意義はもちろんのこと、P/S値の変動が血管内凝固能、すなわち、血栓形成傾向を知る上で重要な指標になるものと考えられ、AT IIIの測定には血漿と血清の同時測定が望ましいと考える。尚、重症DICの3例とその他2例にP/S値が1.0以下を示したことは興味深いことであり、今後究明していきたいと思う。

文 献

- 1) 青木延雄, 他: 生体内蛋白質分解酵素阻害物質—その生物学的・臨床的意義。代謝, 14: 1099~1111, 1977。
- 2) 細井 惇, 他: 肝疾患の凝固線溶能—肝硬変症を中心としてDICの関与に関する考察。血液と脈管, 8: 95~98, 1977。
- 3) 久藤 真, 他: 肝疾患における凝固線溶異常について。血液と脈管, 8: 99~104, 1977。
- 4) 山口哲郎, 他: 各種疾患におけるAT IIIの変動について。日血会誌, 40: 103~108, 昭52。
- 5) 高松 滋, 他: 脳血管障害における血漿と血清のAntithrombin IIIの濃度。日血会誌, 40: 86~91, 昭52。
- 6) 青木延雄, 他: アンチトロンビンの基礎と臨床。日血会誌, 36: 50~53, 昭48。
- 7) 小栗 隆, 他: 血栓症におけるAT IIIの動態。日血会誌, 40: 92~95, 昭52。
- 8) Aavis, R.B. et al.: Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and non-malignant diseases. Ann. Int. Med., 71: 67~80, 1969。
- 9) Miller, S.P. et al.: Coagulation disorders in cancer. Cancer, 20: 1452~1465, 1967。

(昭和55年2月8日 受理)