

◆トピックス◆

## 先天性アンチトロンビン III (AT III) 欠損症

辻 肇\*

Congenital Antithrombin III (AT III) Deficiency

Hajime TSUJI\*

**Key words** : antithrombin III, thrombosis

### 1. 概念・歴史

AT III は、432 のアミノ酸より構成される分子量 58,000 の一本鎖の糖蛋白質である。主として肝臓で合成され、血漿中に約 15~27 mg/dl の濃度で存在する。AT III はトロンビン、活性化第 X, IX, XI, XII 因子などの血液凝固セリンプロテアーゼに対して阻害作用（プロテアーゼ阻害活性）を示す。この阻害作用は、AT III 分子の C 末端近くの反応部位である P1 (Arg 393) と P1' (Ser 394) の間がプロテアーゼにより切断され、P1 とプロテアーゼの活性中心である S1 (Ser) との間で複合体が形成されることにより発揮される。一方、AT III 分子のヘパリン結合部位 (Arg 129 あるいは Arg 47 を含むヘリックス D) にヘパリンが結合すると、この複合体形成反応は速やかに進行し、プロテアーゼ活性が即時に阻害される（ヘパリン・コファクター活性）<sup>1)</sup>。

AT III の先天性な欠損により抗血栓作用が低下し、血栓症が多発することが知られる。1965 年に Egeberg により欠乏家系が報告されて以降<sup>2)</sup>、AT III の分子異常症においても欠乏症と

同様に血栓症が多発することが明らかにされた。このような先天性な要因により血栓症が発症し易い病態は<sup>3)</sup>、栓友病 (thrombophilia) として知られる<sup>2)</sup>。日本人における先天性 AT III 欠損症の発症頻度は、0.18% と推測され<sup>4)</sup>、欧米における頻度 0.02~0.17% とほぼ同率である。

### 2. 病 態

本症は常染色体優性の遺伝性疾患であり、ヘテロ接合体として認められる。ホモ接合体は致死的と考えられるが、分子異常症においてはホモ接合体である例が少数ではあるが報告されている。

AT III 欠損患者の 80~90% においては、50~60 歳までに血栓症が発症すると報告されることが多く、血栓症の約 70% は外傷、手術、妊娠、経口避妊薬の内服など、通常では血栓症発症に至らないような軽微な誘因によって引き起こされると考えられる<sup>5)</sup>。欧米においては、AT III 欠損にライデン第 V 因子など、ほかの遺伝的要因が重複すると<sup>6)</sup>、若年で重篤な血栓症を

\* 京都市立医科大学第二内科 [〒 602-8566 京都市上京区河原町広小路上がる梶井町 465]  
Second Department of Internal Medicine Kyoto Prefectural University of Medicine [465 Kajii-cho, Hirokoji, Kawaramachi, Kamikyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan.]  
TEL 075-251-5511 FAX 075-251-5514 e-mail tsuji@koto.kpu-m.ac.jp

発症することが報告される。下肢深部静脈における血栓の発症がもっとも多く、血流が緩徐な脳矢状静脈洞や上腸間膜静脈などにおける発症も報告される。表在性の血栓症は比較的稀である。これらの血栓症の約 60% は再発する傾向にあり、肺梗塞の合併が 40% に認められる。

### 3. 遺伝子解析

AT III 遺伝子は、染色体 1q23-25 上に 13.4 kb の長さで存在し、7 つのエクソン(1, 2, 3 A, 3 B, 4, 5, 6) と 6 つのイントロンより構成される。ヘパリン結合領域はエクソン 2 および 3 A, 反応部位領域はエクソン 6 にコードされている。本遺伝子には種々の遺伝子多型が存在することが知られる。イントロン 4 内の第 5 および第 8 *Alu* 反復配列における多型、制限酵素 *Pst* I により識別されるエクソン 4 のコドン 305 における (CAA/CAG) の塩基配列多型 (sequence polymorphism), 翻訳開始コドンより 345 bp 5' 側に存在し、*Bam* HI を始めとする *Ava* II, *Msp* I, *Shp* I などにより認識される 76 bp の長さの異なる多型 (length polymorphism) などが代表的なものとして挙げられる。

先天性 AT III 欠損症は不均一な疾患であり、そのさまざまな分類が試みられている。概して、免疫学的に測定される抗原量ならびに阻害活性 (プロテアーゼ阻害活性およびヘパリン・コファクター活性) の異常により分類され、両者が同等に減少している欠乏症 (Type I) と、抗原量は正常であるが阻害活性に異常を認める分子異常症 (Type II) とに大別される。Lane らは、Type II を遺伝子異常の存在部位の相違により亜分類することを提唱し、Type II-RS (reactive site defect: 反応部位領域の異常), Type II-HBS (heparin binding site defect: ヘパリン結合部位領域の異常) および Type II-PE (pleiotropic effect: 多面的な影響をもたらす異常) を区別している。

Lane らの分類に従い、現在までに明らかに

されている遺伝子異常について概説する<sup>7)</sup>。

#### 1) Type I

古典的 AT III 欠乏症 (ヘテロ接合体) として知られるものであり、AT III 抗原量と活性値の両者が低値 (正常者の約 50%) を示す。単一塩基の置換、少数塩基の欠失あるいは挿入、遺伝子の全あるいは部分欠損により引き起こされる<sup>8)</sup>。単一塩基の置換がアミノ酸置換を伴う場合 (missense mutation) においては、蛋白輸送障害や分泌障害を引き起こし、また翻訳終止コドンへの塩基置換 (nonsense mutation) では不完全な蛋白が合成され、AT III の欠乏を生じると推測される。少数塩基の欠失あるいは挿入では、読み取り枠内での欠失 (inframe deletion) と、読み取り枠をずらせる欠失あるいは挿入 (frameshift deletion/insertion) が報告される。さらに、AT III 遺伝子の完全あるいは部分欠損により欠乏症をきたす例が少数ではあるが報告される。

#### 2) Type II

抗原量は正常であるが阻害活性に異常を認める、missense mutation による分子異常症が、この範疇に分類される。変異部位の相違による表現型の異なる次の亜型が区別される。

##### a) Type II-RS

P 1 (Arg 393 → Cys/His/Pro), P 2 (Gly 392 → Asp), P 1' (Ser 394 → Leu) などのように反応部位を中心とした領域の変異である。プロテアーゼとの複合体形成が障害され、阻害活性が低下する。反応部位周辺の P 12 (Ala 382 → Thr), P 10 (Ala 384 → Pro) の変異においては、AT III はプロテアーゼの基質となって切断されるが、プロテアーゼと安定した複合体を形成しないため、阻害活性が発揮されない。

##### b) Type II-HBS

ヘパリン結合能に異常を認めるものであり、ヘパリン・コファクター活性が低下する。Arg 24 → Cys, Arg 47 → Cys/Ser/His, Arg 129 → Gln などは、ヘパリン結合部位の直接的な変異である。一方、Leu 99 → Phe を始め

Ile 7 → Asn, Pro 41 → Leu, Leu 99 → Val, Ser 116 → Pro, Gln 118 → Pro の変異では、ヘパリンの結合に必要な立体構造が間接的に歪められ、ヘパリン結合能が障害されると考えられる。Ile 7 → Asn では、新たに Asn に糖鎖が付加されて、ヘパリン結合能に影響すると考えられる。

#### c) Type II-PE

単一の変異が多面的な機能異常を示すものである。反応部位に近接する P 9' (Phe 402) ~ P 14' (Pro 407) の領域の変異は、プロテアーゼ阻害活性のみならずヘパリン結合能にも影響することが立体構造の解析より明らかにされる。また、細胞内での AT III 蛋白の変性、膜輸送あるいは分泌の障害などにより、血中の蛋白レベルが低下することも推測される。

## 4. 診 断

### 1) 臨床症状

血栓症は、10~35歳(とりわけ14歳以降)の若年において、主として静脈系に初発する。再発性で、動脈系も含めて複数の血栓症に罹患しやすい傾向にある。また、家系内に血栓性疾患の集積が認められる。血栓症は下肢深部静脈にもっとも多く、同時に肺塞栓症の合併頻度が高いことも報告される。一方、下大静脈、腸間膜静脈、脳矢状静脈洞など、血栓症が比較的まれな部位に認められることや、通常では血栓症を引き起こさないような外傷、手術、妊娠、分娩、感染症、経口避妊薬の内服などが誘因となることが報告される<sup>9)</sup>。また、ヘパリンの抗凝固作用は、血中の AT III レベルに依存するため、ヘパリンを用いた体外循環時に回路内凝固をきたすことも知られる。

### 2) 検査所見

本症の診断は血中の AT III レベル(抗原量および活性)の低下によりなされる。免疫学的に測定される AT III の抗原量が正常であっても、分子異常のために機能発現にのみ異常を認

めることがあるため、抗原量と活性値を同時に測定することが望ましい。AT III は重篤な肝機能障害、広範な血栓形成など種々の後天的要因により低下するため、検査結果を評価する上で注意が必要である。また、この欠損は数世代におよぶ家系構成員において確認されることが望ましく、診断の確定には遺伝子異常を明らかにすることが必要と考えられる。

一般的に実施されるプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン値、フィブリン分解産物(FDP)などの血液凝固・線溶系の検査成績には異常を認めないことが多い。一方、プロトロンビン・フラグメント(F1+2)、D-Dダイマーなどの、いわゆる止血学的分子マーカーが異常値を示すことがある。

## 5. 治 療

血栓塞栓症発症の急性期においては、循環不全に対する全身管理とともに抗血栓療法が実施される。抗血栓療法には、速やかな抗凝固作用が得られるヘパリンに併せて血栓溶解薬が用いられる。ヘパリンの抗凝固作用は血中の AT III レベルに依存するため、AT III 欠損症においてはヘパリンの十分な抗凝固作用は期待できず、AT III 濃縮製剤による補充が必要とされる。

欠損者の生命予後は、非欠損者と比較して有意な差はないとされるが、高率に血栓症を反復し、ときに致死的な血栓塞栓症を発症するため<sup>10)</sup>、血栓症の既往のある患者においては経口抗凝固薬あるいは抗血小板薬の投与の継続が必要である。ワルファリンカリウム投与開始早期においては、ビタミン K 依存性の凝固阻害因子であるプロテイン C(PC)やプロテイン S(PS)が低下して、一過性の過凝固状態がもたらされるとされ、ヘパリンなどを併用する配慮も必要である。AT III 濃縮製剤は日常的に補充する必要はないが、外傷、手術、妊娠・分娩など、血栓症発症の誘因が存在する時期においては、補

充されるべきと考える。無症状の欠損者に対する長期間におよぶ抗凝固療法は、出血性合併症の危険性を充分考慮した上で実施すべきと考えられる。血栓症は14歳以降に発症する頻度が高く、小児期には予防のための抗凝固療法は積極的に実施されない。

## 7. 解析・診断施設の紹介

京都府立医科大学第二内科学教室では、先天性 AT III 欠損症を始めとする血液凝固異常症の診断、治療等を行っている。現在、本症の遺伝子解析を各施設からの依頼を受けて実施しており、症例の蓄積により本症の発症の分子機序ならびに病態が明らかにされることが望まれる。

## 文 献

- 1) Rosenberg, R.D: The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem* **248**: 6490-6505, 1973.
- 2) Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrhag* **13**: 516, 1965.
- 3) Pabinger I, Schneider B: Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **16**(6): 742-748, 1996.
- 4) 阪田敏幸, 松尾 汎, 岡本 章, 片山義章, 万波俊文, 馬場俊六, 緒方 絢, 加藤久雄, 宮田敏行: プロテイン C およびアンチトロンビン欠乏症の頻度ならびに静脈血栓への関与. *日本血栓止血学会誌* **11**(5): 510, 2000.
- 5) van Boven HH, Lane DA: Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin Hematol* **34**(3): 188-204, 1997.
- 6) Martinelli I, et al: Prevalence of mutant factor V in Italian patients with hereditary deficiencies of antithrombin, protein C or protein S. *Thromb Haemost*: **75**(4): 694-695, 1996.
- 7) Lane DA, et al: Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* **77**(1): 197-211, 1997.
- 8) Nakahara Y, et al: Genetic analysis in Japanese kindreds of congenital type I antithrombin deficiency causing thrombosis. *Thromb Haemost* **77**(4): 616-619, 1997.
- 9) Friederich PW, et al: Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* **125**(12): 955-960, 1996.
- 10) van Boven H, et al: Mortality and causes of death in inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* **77**(3): 452-455, 1997.