特定非営利活動法人　　VOL 1 NO 3　2021

国際生活習慣病フォーラムレビュー

特集

新型コロナウイルス, プラスマロ-ゲン, 貧血, 深部静脈血栓症

Ⅰ　新型コロナウイルスをよく知って感染症に備える　…… 3

Ⅱ　未知なるリン脂質“プラスマローゲン”に魅せられて　…… 28

Ⅲ　貧血の診断　……51

Ⅳ　深部静脈血栓症　……65

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム

特定非営利活動法人

国際生活習慣病フォーラムレビュー

特集

新型コロナウイルス, プラスマロ-ゲン, 貧血, 深部静脈血栓症

執筆・編集　　林　滋

I　新型コロナウイルスをよく知って感染症に備える　林　滋……3

II　未知なるリン脂質“プラスマローゲン”に魅せられて　前場良太……28

III　貧血の診断　林　滋……51

IV　深部静脈血栓症　林　滋……65

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム

新型コロナウイルスをよく知って感染症に備える

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

目次

１．免疫の仕組み
２．新型コロナウイルス（SARS-COV-2)について
３．新型コロナウイルス検査法
1)新型コロナウイルス感染と発症,2)感染状況と重症度分類,3)新型コロナウイルス検査法,4)新型コロナウイルス検査の流れ
４．新型コロナワクチン
1)ワクチンの種類,変異株,2)ワクチンと抗体,3)ワクチンの効果,4)ワクチン開発の経緯,5)ワクチンの副反応
５．ワクチン接種について
1)接種が受けられる時期,2)接種回数と接種の間隔,3)接種の対象や受ける際の接種順位,4)接種が受けられる場所,5)接種を受けるための手続き,6)接種を受けた後に副反応が起きた場合の予防接種健康被害救済制度,7)海外渡航用の新型コロナワクチン接種証明書について
６．新型コロナウイルス感染症の治療
1)新型コロナウイルス感染症の治療の考え方,2)重症者治療の考え方,3)治療薬一覧,4)抗ウイルス薬,5)免疫調整薬・免疫抑制薬,6)合併症としての血栓症の治療

はじめに

1．免疫の仕組み

免疫システムは,基本的にⓐ自然免疫とⓑ獲得免疫からなる。感染やワクチン接種により自然免疫と獲得免疫が刺激され,単球,顆粒球,NK 細胞が活性化し,さらに B 細胞と T 細胞が活性化され,抗体とキラー細胞等が作用する。

ⓐ自然免疫は,①単球,②顆粒球,③NK 細胞が連携して常に体内を監視し,侵入者に対していち早く攻撃態勢を整える。異物が侵入した初期段階の防衛線である。

①単球はパトロールチームであり,樹状細胞（異物の情報をリンパ球に伝える攻撃の総

司令の働きをして,免疫がどれだけ有効に機能するかは,樹状細胞がどれだけ明確に敵を認識するかにかかっているといる）とマクロファージ（死んだ細胞や異物を自分の中に取り込んで処理する。顆粒球を呼び寄せて攻撃を促す働きがある）が主として働いている。②顆粒球は「好中球」「好酸球」「好塩基球」から成り,攻撃チームとして働き,比較的大きな病原菌を飲み込んで殺滅する。③NK 細胞はリンパ球のひとつで攻撃チームとし働く。攻撃性はさほど強くないが単独行動できるのが利点で,敵に素早く反応する。

ⓑ獲得免疫は,高度な生命体のみに備わったシステムで,強い破壊力を持ち,がんなどの強力な敵に対抗する。獲得免疫は①T 細胞②B 細胞といった「リンパ球」が担っている。①T 細胞は,がんなどを攻撃する免疫の主力部隊で,強力な殺傷能力を有する「キラーT 細胞」,それを活性化させる「ヘルパーT 細胞」,攻撃をストップさせる「サプレッサーT 細胞」などが働いている。T 細胞は各々連携をとりながら,多彩な攻撃を展開する。②B 細胞は,主に細菌やウイルスなど,小型の外敵に対抗する。“抗体”というミサイルのような武器（たんぱく質）を産生して戦う（図 1)。

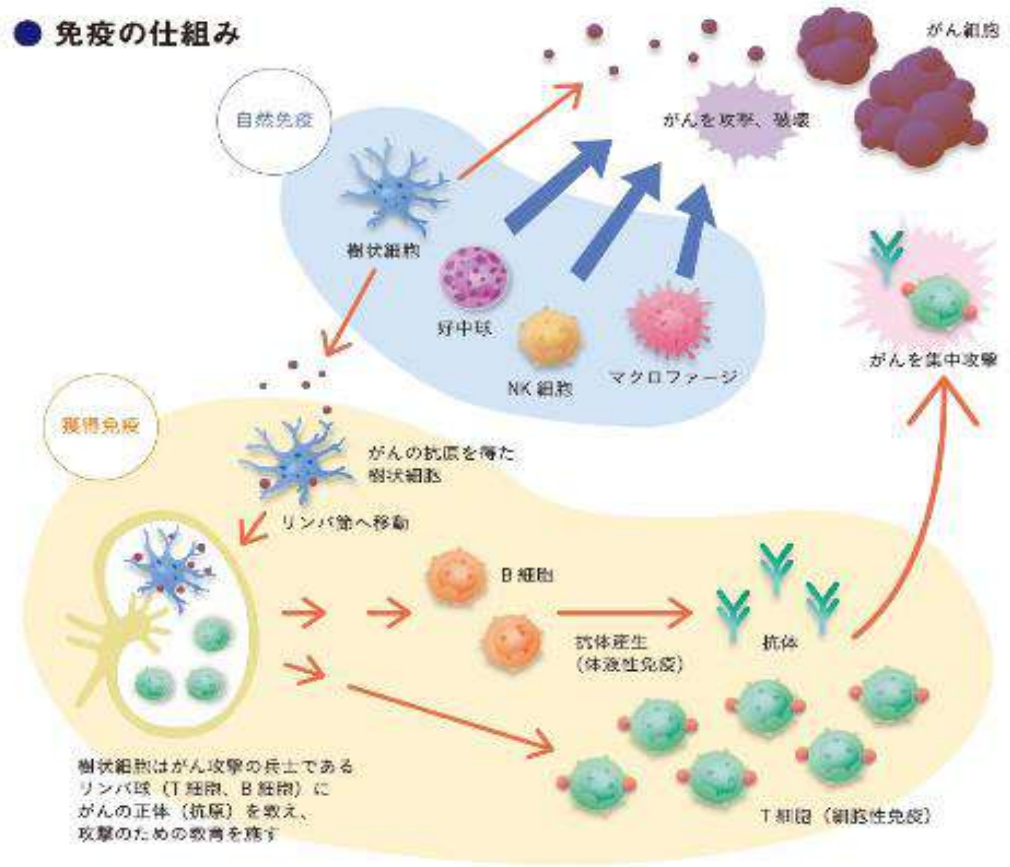


図 1 免疫の仕組み[1)]

2．新型コロナウイルス（SARS-COV-2)について

コロナウイルスはプラス鎖一本鎖(ゲノム本体そのものが mRNA として働き,ウイルス

蛋白質を作り出す。細胞質内で自らが持つ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼで複製する）の RNA をウイルスゲノムとして有するエンベロープウイルスである。ウイルス粒子は直径約 100－200 nm で,S（スパイク),M（マトリックス),E（エンベロープ)の 3 つの蛋白質で構成されている。S 蛋白質は細胞側の受容体(ウイルス蛋白質を鍵とするとその鍵穴)と結合して,細胞内への侵入に必要な蛋白質である。コロナウイルスのゲノム RNA は約 3 万塩基と RNA ウイルスの中で最長なのが特徴である。

ヒトに感染するコロナウイルスとしては,風邪の原因ウイルスとしてヒトコロナウイルス 229E,OC43,NL63,HKU-1 の 4 種類,そして,重篤な肺炎を引き起こす 2002 年に発生した重症急性呼吸器症候群（SARS)コロナウイルスと 2012 年に発生した中東呼吸器症候群(MERS)コロナウイルスの 2 種類が知られている（表 1）[2)]。

属	種	同定年	疾患	受容体
アルファ コロナウイルス	ヒトコロナウイルス 229E [3)]	1966	風邪	APN1 [27)]
	ヒトコロナウイルス NL63 [5)]	2004	風邪	ACE2 [26)]
ベータ コロナウイルス	ヒトコロナウイルス OC43 [4)]	1967	風邪	O-アセチルシアル酸 [28)]
	SARS コロナウイルス [7)]	2003	重症急性呼吸器症候群（SARS）	ACE2 [23)]
	ヒトコロナウイルス HKU1 [6)]	2005	風邪、肺炎	O-アセチルシアル酸 [29)]
	MERS コロナウイルス [8)]	2012	中東呼吸器症候群（MERS）	DPP4 [30)]
	SARS コロナウイルス-2 [1,2)]	2020	COVID-19	ACE2 [10)]

表 1　ヒトの病原コロナウイルスの種類

今回発生している新型コロナウイルスは,SARS コロナウイルスと同じベータコロナウイルス属に分類され,新型コロナウイルスの遺伝子は SARS コロナウイルスの遺伝子と相同性が高く（約 80%程度）,さらに,SARS コロナウイルスと同じ受容体（ACE2＊)を使ってヒトの細胞に吸着・侵入することできる。従って,SARS コロナウイルで得られた科学的知見を新型コロナウイルスに応用することで,基礎・応用研究を迅速に行うことができ,ワクチン製造に有益な情報が得られている。

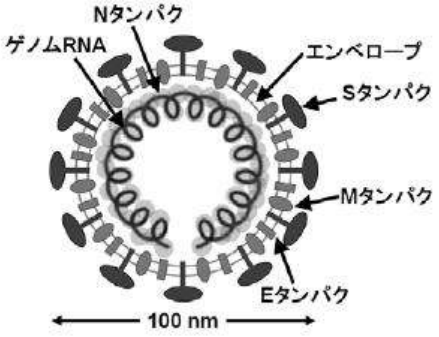


図 2　SARS-CoV-2 ウイルスの構造[2)]

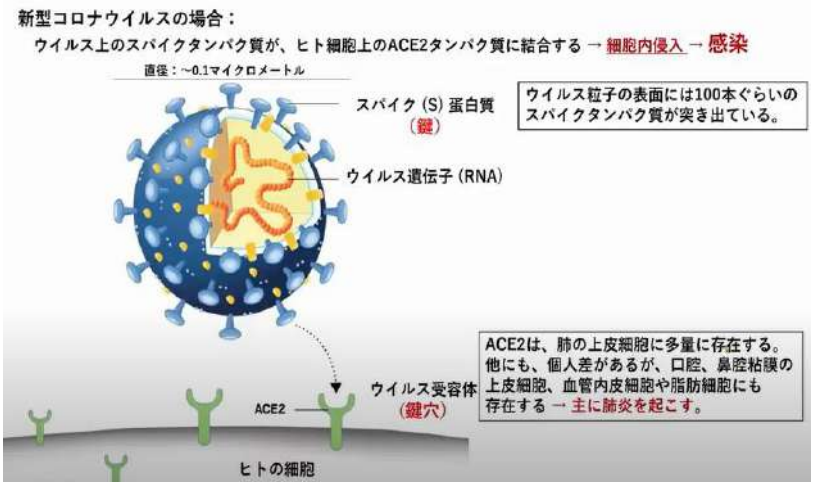


図３　新型コロナウイルス（SARS-COV-2）の細胞侵入の様子[3)]

＊: ACE2 受容体（アンジオテンシン変換酵素 II）のことで,ヒトの細胞膜に存在する膜タンパク質の一つである。SARS-CoV-2 は ACE2 を介して細胞に取り込まれるが,ACE2 は,呼吸器系の 2 型肺胞細胞,腸上皮細胞,内皮細胞,眼や腎臓の上皮細胞,肺胞単球細胞やマクロファージなど一部の免疫細胞,大脳皮質,脳幹などの神経系細胞などにも広く発現している。ACE2 は眼で強く発現されているので,眼は SARS-CoV-2 感染の入り口になりうる。したがって,眼鏡やフェースシールドは感染防御に有効であると考えられる。

語句説明：

ウイルス遺伝子の完全な 1 組をウイルスゲノムとよぶ。

ウイルス粒子は基本的に,遺伝情報を担うウイルス核酸（DNA か RNA のどちらか一方）と,それを包み込んで保護するタンパク質の殻からなりたっている。

一般にウイルスは,直径がおよそ 20-30ｎｍから 250ｎｍくらいのおおきさで,光学顕微鏡では観察不可能であり,電子顕微鏡ではじめて観察することができる。ウイルスは基本的に,核酸とタンパク質からなる高分子である。細胞の外では増殖する能力がないので,無生物である。しかし,生きた細胞の中にはいると,自らの核酸がもつ遺伝情報に基づいて,自己と同じウイルス粒子を大量に複製することができる偏性細胞内寄生体（他生物の細胞内でのみ増殖することが可能な微生物のこと）である。ウイルスは,1 種類の核酸をタンパク質の殻が包んだ粒子であり,生物の基本的な性質である細胞構造を示さない。ウイルスはタンパク質の殻に保護され,細胞から細胞へ移動することができる感染性の遺伝因子（核酸分子）である。

新型コロナウイルスのゲノム構造（図 4）

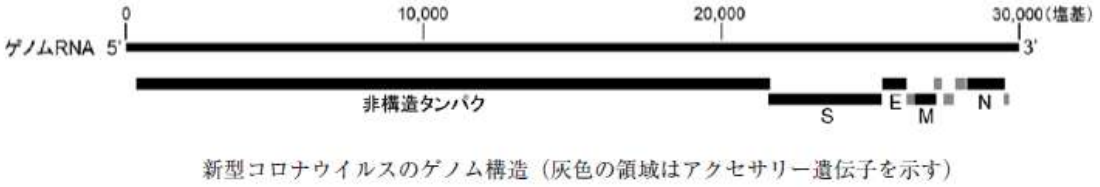


図４　新型コロナウイルスのゲノム構造[2)]

３．新型コロナウイルス検査法

1)新型コロナウイルス感染と発症

新型コロナウイルス（SARS-COV-2）感染と発症を知るには正確かつ迅速な検査法が必要である。SARS-COV-2 は発症前（症状が出る前）に感染しているために感染拡大を防ぐことが非常に難しい。図 5 によれば SARS-COV-2 は 4－5 日の潜伏期間があり（中央値 5 日,最大 14 日）,この期間は感染のリスクがある。3 日目ぐらいが感染のピークで,7 日ぐらいで感染力は衰え,10 日ぐらいで感染のリスクは急激に低下する。

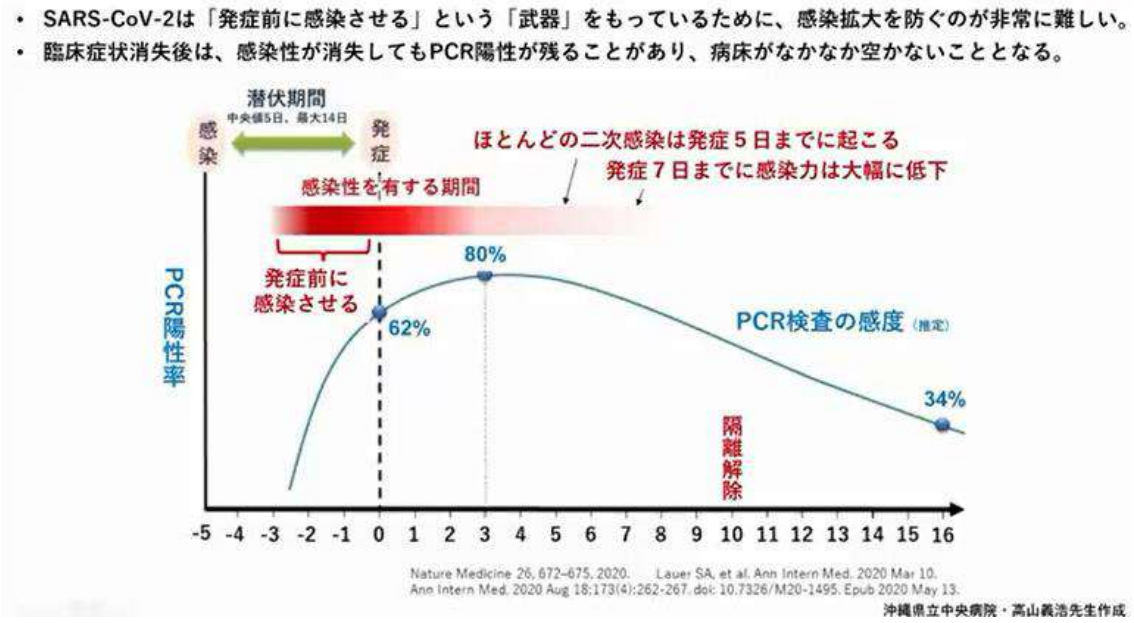


図５　新型コロナウイルス感染経過と PCR 陽性率の関係[3)]

2）感染状況[3)]と重症度分類[4)]

年齢代別の重症化の割合は,30 代の重症化率を 1 とした場合 50 代は 10 倍,60 代は 25 倍,70 代は 47 倍,80 代は 71 倍,90 代は 78 倍となっている（表 2)。重症化のリスクとなる基礎疾患としては慢性閉塞性肺疾患（COPD）,慢性腎臓病,糖尿病,高血圧,心疾患,肝疾患,妊娠,悪性腫瘍,免疫抑制剤使用,喫煙,肥満（BMI が 30 以上）が挙げられる。

年代	10歳未満	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	90歳以上
重症化率	0.5倍	0.2倍	0.3倍	1倍	4倍	10倍	25倍	47倍	71倍	78倍

表２　30 歳代と比較した場合の各年代の重症化率[3)]

新型コロナウイルス感染症の重症度分類[5)]は表３に示すとおりである。軽症は SP02 が 96%以上で呼吸器症状なしで，咳のみ息切れなしの状態，中等症Ⅰ（呼吸不全なし）は SP02 が 93%から 96%で息切れ，肺炎所見がみられるもの，中等症 II（呼吸不全あり）は SP02 が 93%以下であり酸素投与が必要な状態で，重症は ICU に入院または人工呼吸器が必要な状態である。

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	$SpO_2 \geq 96\%$	呼吸器症状なし 咳のみ息切れなし	・多くが自然軽快するが，急速に病状が進行することもある ・リスク因子のある患者は入院とする
中等症 Ⅰ 呼吸不全なし	$93\% < SpO_2 < 96\%$	息切れ，肺炎所見	・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
中等症 Ⅱ 呼吸不全あり	$SpO_2 \leq 93\%$	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討 ・ネーザルハイフロー，CPAP などの使用をできるだけ避け，エアロゾル発生を抑制
重症		ICUに入室 or 人工呼吸器が必要	・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の２分類（L 型，H 型） ・L 型：肺はやわらかく，換気量が増加 ・H 型：肺水腫で，ECMO の導入を検討 ・L 型から H 型への移行は判定が困難

注
・COVID-19 で死亡する症例は，呼吸不全が多いために重症度は呼吸器症状（特に息切れ）と酸素化を中心に分類した．
・SpO_2 を測定し酸素化の状態を客観的に判断することが望ましい．
・呼吸不全の定義は $PaO_2 \leq 60mmHg$ であり $SpO_2 \leq 90\%$ に相当するが，SpO_2 は 3% の誤差が予測されるので $SpO_2 \leq 93\%$ とした．
・肺炎の有無を把握するために，院内感染対策を行い，可能な範囲で胸部 CT を撮影することが望ましい．
・軽症であっても，症状の増悪，新たな症状の出現に注意が必要である．
・ここに示す重症度は中国や米国 NIH の重症度とは異なっていることに留意すること．

表３　新型コロナウイルス感染症の重症度分類[4)]

発症とは発熱（発熱の定義：平熱プラス 1～1.5℃以上），咳，咽頭痛，全身倦怠感，味覚障害などが出現した時点を言う。

3)新型コロナウイルス検査法

(1) 基本的な考え方

COVID-19 における検査は,現在,遺伝子検査(リアルタイム PCR,LAMP 法等による遺伝子検査),抗原検査(定性,定量)が実施されている。いずれの検査でも病原体が検出された場合,検体採取時点における感染が確定される。ただし,ウイルス量が少ない例では検出限界以下(陰性)となることや,同一被検者でも経時的に再度検査をすることが必要になる。検査法によっては測定感度に差があるので,判定の解釈には気をつける必要がある。

(2) 核酸検出検査

COVID-19 の検査法については,核酸検出法(リアルタイム PCR 法,LAMP 法),抗原検査法,抗体検査法がある。

核酸検出法:

リアルタイム PCR 法:リアルタイム PCR(RTPCR)は定量法であることからウイルス量の比較や推移が評価でき,コピー数が推定できること等から信頼性が高い。初発の DNA 量(ウイルス量)が多いほど,増幅産物量が検出可能な量に達するサイクル数は少なくて済むので,CT 値(PCR 反応で検出する際に陽性と判断したときの増幅サイクル数で, ウイルス RNA 量が多いほど早く(Ct 値が小さく)なる)が低いほどウイルス量が多いいと判断できる。リアルタイム PCR の検出限界は国立感染症研究所プロトコルでは 5 コピー/tube であるが,各検査プロトコルやキットにより異なる。

LAMP法:PCR法に比べてやや感度が劣るが,新型コロナウイルスの遺伝子を一定温度で増幅するため35−50分で検出できる迅速で簡便な検査法である。リアルタイムPCRと比較して感度は落ちる。LAMP法は唾液など検体の種類によっては偽陽性となることが指摘されている。検査法に適した検体を使用することが重要である。

(3) 抗原検査法

①SARS-CoV-2 の構成成分である蛋白質を,ウイルスに特異的な抗体を用いて検出する検査法である。

②PCR 法と同様に陽性の場合はウイルスが検体中に存在することを示す。

③抗原検査には,定性検査と定量検査がある。

抗原定性検査は,ウイルスの抗原を検知し,診断に導く検査であり,PCR 検査とともに有症状者の確定診断として用いることができ,症状発症から 2-9 日目の症例では陰性の確定診断として用いることができる。

定性検査は簡便・迅速なポイントオブケア・デバイス(ポイントオブケア:回診から画像診断まで病棟の患者のすぐそば(ベッド)で行うことで,患者が安心して治療を受けることができる新しい時代の診療方法を指す)であり,外来やベッドサイドにおける有症状者のスクリーニング等に有用である。

④一方,抗原定量検査は,ウイルス抗原の量を測定することができ,検査に抗原と抗体反応のウォッシュ過程があることから,特異度も高く,感度も LAMP 法等の簡易な遺伝子検査方法と同レベルである。

⑤感染者や濃厚接触者における核酸検出検査法（PCR 検査）と抗原検査の位置づけ（図6）[5)]

現時点では,SARS-CoV-2 の検出に最も信頼性の高い検査は RTPCR 検査である。次いで LAMP 法,抗原定量検査も実用的な検査法であり,さらに有症状者に対しては抗原定性検査も確定診断として活用可能である。抗原定性検査は,無症状者の濃厚接触者の検査には適さない。

図 6 に示すように,COVID-19 を疑う有症状者に対しては,症状出現 9 日以内ならば核酸検出検査が,10 日以降ならば,核酸検出検査次いで抗原定性検査も有用である。濃厚接触者に対しては,症状があれば核酸検出検査,無症状者に対しても核酸検出検査が適している。

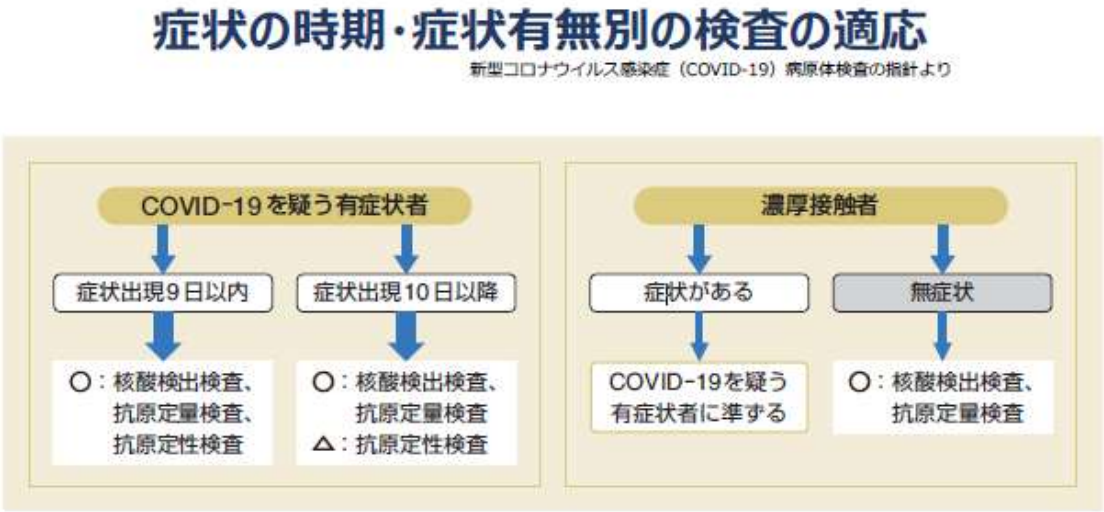


図 6　症状の時期・症状有無別の検査の適応[5)]

(4)抗体検査法

抗体検査はウイルスを検出する検査ではなく,ウイルスに対する抗体の有無を調べる検査である。陽性となる時期は症状出現後,1～3 週間経ってから陽性となることが知られている。これはウイルス RNA が検出されなくなる時期と重なり,一般に感染歴の指標に使用される。従って抗体検査が陽性であっても,その時点で被検者からウイルスが排出されていることを意味するものではない。

① 抗体検査の意義

抗体検査は急性期の COVID-19 の診断には適さない。WHO は抗体検査の解釈は,検査時期,重症度,有病率,検査の種類,精度の問題などにより大きく影響されるため,抗体検査を単独で診断には用いるべきではないとしている。疫学的調査の有力なツールであって,診断における意義は限定的である。

② 中和抗体について

従来の抗体検査は,主にウイルスの遺伝情報を収納しているヌクレオカプシド（N）と

いうタンパクに対する抗体であり（図 7）,既感染の判定には有用であるものの,ワクチン接種後の抗体獲得の判定には不適であった。感染防御に有効な SARS-COV-2 ウイルスに対する中和抗体の有無を検査する抗体検査は,SARS-COV-2 ウイルスの表面に出ているスパイクたんぱくに対する抗体が重要であることが分かり,現在中和抗体測定法として利用できる状態にある。実際のウイルスを使用した感染防御試験でも中和抗体価は抗スパイク抗体や抗 RBD(受容体結合ドメイン)抗体との相関性が高いと報告されている[6)]。また,抗体あたりの中和活性（中和比活性）と交差性（変異株に対する中和比活性）が感染から経時的に増加することが分かっている。つまり,我々の免疫系は変異株にも適応力のある質の高い抗体の比率を時間と共に高めることが可能であることが分かった。この変異株にも結合する抗体は,今後ワクチンで誘導する標的抗体として,あるいは抗体医薬としての利用価値があると考えられる。

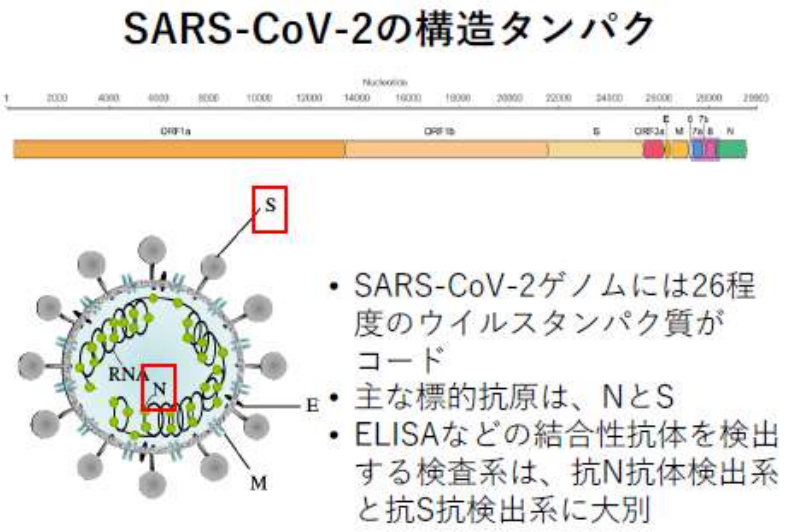


図 7　SARS-COV-2 の構造たんぱく[7)]

(5)検体の種類

鼻咽頭ぬぐい液,鼻腔ぬぐい液,唾液,痰がある。

①鼻咽頭ぬぐい液

感染初期には鼻咽頭ぬぐい液は最も標準的で信頼性の高い検体である。しかし,医療者が採取するため飛沫に曝露するリスクが高いため,感染予防策を徹底した上での実施が必要である。

②鼻腔ぬぐい液

検体採取時には,鼻孔から 2cm 程度スワブを挿入し,挿入後スワブを 5 回程度回転させ,十分湿らせる。医療従事者の管理下であれば,被検者自身が検体を採取でき,医療者が採取する鼻咽頭ぬぐい液と同様に有用との報告がある。一方,検出感度は鼻咽頭ぬぐい液と比較するとやや低いとの報告がある。

③唾液

医療従事者の管理下であれば，被検者自身が採取でき，採取時に飛沫を発することが少ない点で周囲への感染拡散のリスクが低い実用的な検体と考えられる。検出感度は鼻咽頭ぬぐい液と同程度と考えられる。

唾液の採取は，被検者自身が自然に徐々に流出する唾液を滅菌チューブに 1～2 mL 程度溜める。脱水等で唾液が出ない被検者は，検出感度が低下すると予想される。飲食や歯磨き，うがい直後の唾液採取はウイルスの検出下低下するために避ける必要がある。飲食等の後，歯磨きを行った後，最低 10 分以上，できれば 30 分ほど空けることが望ましい。

④痰

肺や気管支など下気道の状況を反映するため，咳嗽などの呼吸器症状を有する，ある程度疾病が進行している患者では，最も感度が高い検体の一つと考えられる。

(6) 想定される検体と検査の関係（表 4）[5)]

想定される検体と検査の種類等の例

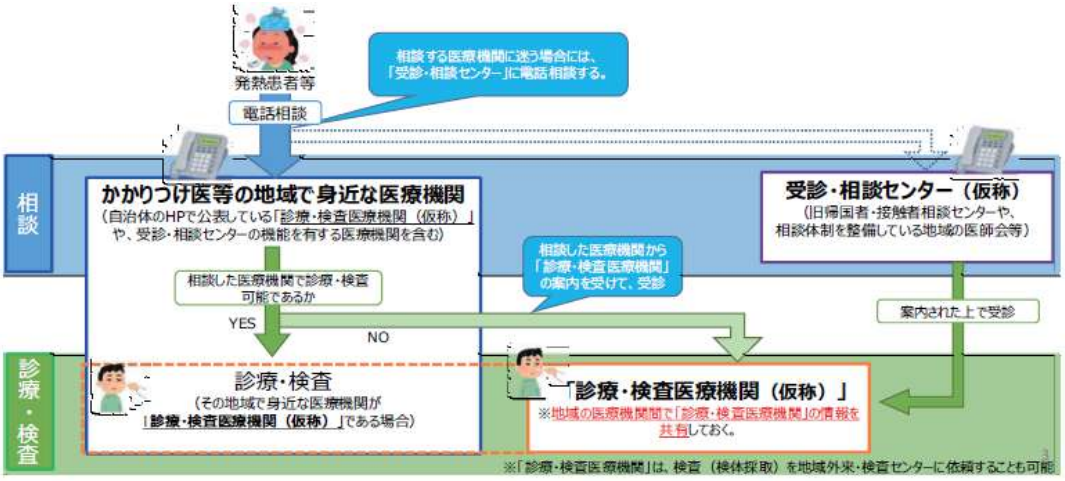
採取する検体	季節性インフルエンザ	COVID-19	感染防護	備考
①鼻咽頭ぬぐい液・鼻腔ぬぐい液	抗原定性 鼻咽頭ぬぐい液・鼻腔ぬぐい液	抗原定性* PCR（抗原定量） 鼻咽頭ぬぐい液・鼻腔ぬぐい液	医療者に一定の曝露あり（フェイスガード、サージカルマスク、手袋・ガウン等） ※鼻腔ぬぐい液を自己採取する場合、医療者の曝露は限定的（サージカルマスク、手袋）	• 迅速に結果を得ることができる
②鼻かみ液・唾液	抗原定性 鼻かみ液	PCR（抗原定量） 唾液	医療者の曝露は限定的（サージカルマスク、手袋）	• 結果を得るのに数日かかる • COVID-19 の PCR のキャパシティを消費

*：COVID-19に対する抗原定性検査は、場所を選ばず実施可能であり、短時間で結果を確認することができる。
（第40回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会・第46回厚生科学審議会感染症部会（令和2年9月10日）の資料「次のインフルエンザ流行に備えた体制整備」より　https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_13511.html）

表 4　想定される検体と検査の関係[5)]

4）新型コロナウイルス検査の流れ（図 8）

発熱等の症状が生じた場合には，まずはかかりつけ医等の地域で身近な医療機関に，電話相談すること。相談する医療機関に迷う場合には，「受診・相談センター」に相談すること。相談した身近な医療機関が診察・検査が可能なら，診療・検査医療機関で診療・検査を受ける，可能でないなら相談した医療機関から案内されて別の診療医療機関を受診し診療・検査を受けることになる。



（第40回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会・第46回厚生科学審議会感染症部会（令和2年9月10日）の資料「次のインフルエンザ流行に備えた体制整備」より　https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_13511.html）

図８　新型コロナウイルス検査の流れ[5)]

４．新型コロナワクチン

1）ワクチンの種類，変異株

ワクチンには，生ワクチン，不活化ワクチン，組み換えワクチン，ベクターワクチン，DNA ワクチン，RNA ワクチンがある。生ワクチンは病原体となるウイルスや細菌の毒性を弱めて病原性をなくしたもので，不活化ワクチンは，病原体となるウイルスや細菌の感染する能力を失わせた（不活化，殺菌）ものである。組み換えワクチンは，遺伝子組み換えを行ってウイルスに組み込んで細胞に感染させてたんぱく質（抗原）を作成したもので，これを体内に投与して抗体を作成する方法である。RNA ワクチンは，病原体の遺伝情報（mRNA）を体に入れることで，人の体内で病原体のたんぱく質が作られ，そのたんぱく質を体が病原体と認識することで免疫ができるワクチンである。

ベクターワクチンは，アデノウイルスやレトロ／レンチウイルスなどに体の中で増えることができないなどの工夫をして，免疫をつけたい病原体の遺伝子を組み込んで作成したワクチンである。たとえば，新型コロナウイルスの遺伝子をアデノウイルスに組み込み体の中に入れると，あたかも新型コロナウイルスが体に入ったかのような反応が起こって免疫がつくのである。

DNA ワクチンは，ウイルス本体ではなくウイルスの遺伝子情報（DNA）のみを投与する方法。ウイルスの遺伝子情報を入れたプラスミド DNA と呼ばれるベクター（運び屋）を体内に入れ抗体を作成する方法である。

新型コロナウイルスの変異株は，受容体に結合して細胞内に侵入したウイルスが RNA の情報に従ってウイルスの素材となるたんぱく質を翻訳（合成）するが，この時 RNA 複製の際に一定の確率でミスが生じ，RNA を構成する塩基の配列が変わることによっておこる。この現象が「変異」と呼ばれる。

2）ワクチンと抗体，

(1) ワクチンには持続的な免疫が得られるものとそうでないものがある。

持続的な免疫が得られるワクチンは,破傷風,風疹,麻疹,ジフテリア,HPV（人パピローマウイルス）,おたふく風邪などがある。一方,短期間の免疫しか得られないものは,肺炎球菌（5 年位）,百日咳（3 年位）,インフルエンザ（4 か月位）がある。

(2) 中和抗体とは

ウイルスがヒトの細胞へ結合するのを阻害する作用があり,新型コロナウイルスではスパイク蛋白質に対する抗体（S 抗体）は中和抗体であり,ウイルスの中心にあるヌクレオカプシド蛋白質（N 抗体）に対する抗体は結合を阻害できず,中和作用はなくウイルスに感染した可能性があることを意味する。

3) ワクチンの効果

(1) ワクチンの効果判定

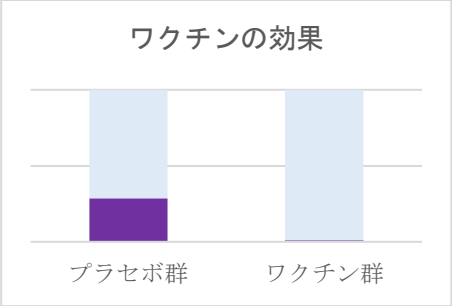


図 9 ワクチンの効果判定

ワクチンの効果は,例えば 200 人を対象にして,ワクチンを 100 人に打って,残りの 100 人にはプラセボ（生理食塩水）を打って普通に生活し,ある一定期間後にコロナの発症者を PCR で調べる。図 9 のように,プラセボ群では 30 人が感染しワクチン群では 3 人が感染したとすると感染がワクチンにより 90%抑えられたことになる。

実際のデータでは,ファイザーワクチンでは 43,548 人が参加し,95.0%の発症抑制効果が得られ,モデルナワクチンでは 30,420 人が参加し 94.1%の発症抑制が得られた。接種後の重症者は,ファイザーワクチンではワクチン群 1 人,プラセボ群 9 人であった。モデルナワクチンでは,ワクチン群で 0 人,プラセボ群で 30 人であった。

図 10 のようにワクチンの効果の持続性はモデルナワクチ 2 回接種後の中和抗体が 6 か月後まで維持された。また若い人ほどワクチンの効果は持続した。

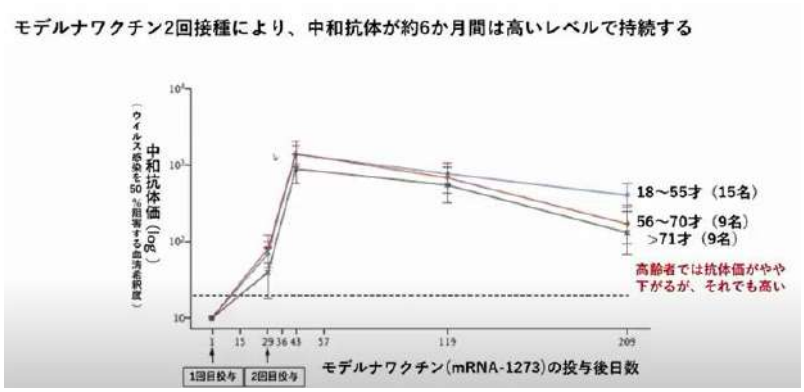


図 10　ワクチン効果の持続性 [3)]

4) ワクチン開発の経緯 [3)]

(1) mRNA ワクチンが強い免疫反応を得られた理由

RNA の構成塩基である uridine （ウリジン)を N1-methyl pseudo-uridine に置換したために RNA の翻訳効率が 10 倍以上上昇したこと,自然免疫反応から回避できたことが挙げられる。スパイクたんぱく質に塩基置換により変異を導入し,元の立体構造維持が可能になり,たんぱく分解を受けにくくなったことにより,スパイクたんぱく質が安定化し,効率的な抗原刺激が可能となった。mRNA を脂質膜の中に封入したことにより安定化したことが挙げられる。

(2)ファイザーワクチンの作成手順

①コロナウイルスのスパイクたんぱく質をコードするDNAを含むプラスミドを大量調整し,冷凍保管する。②プラスミドを解凍し大腸菌に導入する。③大腸菌を大量に培養する。300リットルの培地で4日間培養する。④大腸菌からプラスミドを取り出し精製する。⑤プラスミドの純度を確認し,DNAの塩基配列を確認する。⑥大量精製したプラスミドからスパイクたんぱく質DNAを切り出し,直線化する（2日間必要)。⑦DNAを生成し,塩基配列を確認する。(1ボトルから150万人分ができる)。⑧瓶詰したDNAを凍結して,米国ミズーリ州からマサセッチュー州とドイツの工場に送る。⑨DNAの塩基配列をもとにmRNAを作る（転写）,（1つのバッチから750万人分のワクチンが作られる)。⑩mRNAを精製しその純度と塩基配列を確認する。⑪精製mRNAを凍結してミシガン州とミズーリ州の工場へ送る,ドイツものはベルギーの工場へ送られる。

5) ワクチンの副反応

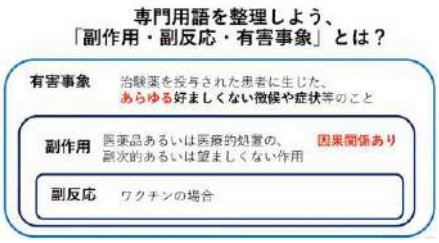


図 11　ワクチンの副反応とは

ワクチンの副反応を考える前に専門用語を整理する。有害事象とは治療薬を投与され

た患者に生じたあらゆる好ましくない徴候や症状を言う。副作用とは,医薬品あるいは医療的処置の副次的あるいは望ましくない作用で因果関係が認められるものをいう。副反応とは,ワクチンを打った場合の副作用のことを言う。

(1) mRNA ワクチン（ファイザー,モデルナ）の副反応調査結果[8)]

図 12 に示すように痛みが 60-78%,だるさが 29-60%,頭痛が 24-53%,筋肉痛が 17-51%,悪寒,発熱,関節痛,嘔気が続いている。モデルナワクチンのほうが副反応の頻度が高い傾向にあり,2 回目接種後のほうが 1 回目よりも高くなっている。

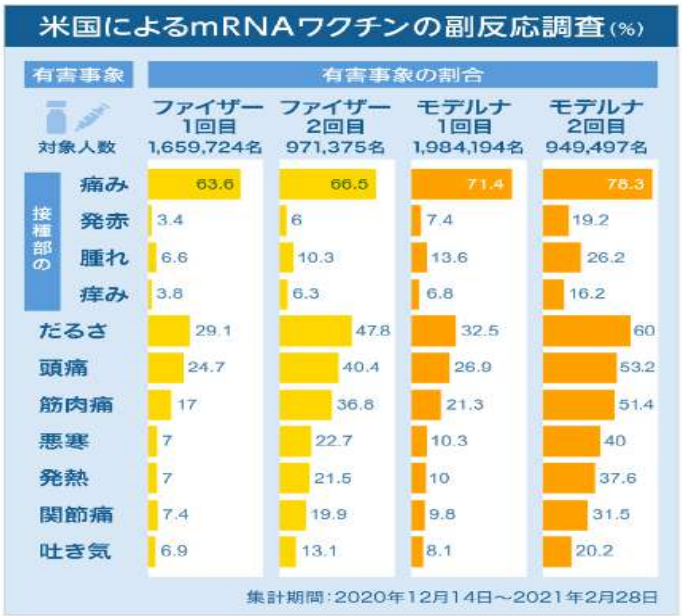


図 12　米国による mRNA ワクチンの副反応調査

(2) モデルナワクチンによる有害事象

プラセボ群 15,166 例,ワクチン群 15,185 例中死亡例はそれぞれ 3 例,2 例であった。しかし,ワクチンとの関連死 0 であった。

	プラセボ群 (N=15,166)	ワクチン群 (N=15,185)
全ての死亡	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
投与薬剤との関連死亡	0	0

表 5　ワクチン治験中の死亡数,死亡率[9)]

(3) アナフィラキシーについて

2020 年 12 月のデータでは,1,893,360 人に接種して 21 人にアナフィラキシーが起きた（約 10 万人に 1 人）。このうち 17 例にアレルギーの既往があり,71%は接種 15 分以内に,85%が接種 30 分以内に起こっていた。しかし,全員命に係わることなく退院した（厚生労働省構成化学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会）。

(4)症状が強い場合の対応

症状がひどい場合には,仕事を休むこと。市販の解熱鎮痛剤は使用可能である。妊婦の場合はアセトアミノフェンを服用する。但し,予防的には服用しないこと。また,上気道症状,味覚・嗅覚異常がある場合には新型コロナの可能性があるので PCR 検査を受けること。

５．ワクチン接種について（厚生労働省ホームページ）

1)接種が受けられる時期

接種を行う期間は,令和 3 年 2 月 17 日から令和 4 年 2 月末までの予定である。

高齢者への接種は,一部の市町村で令和 3 年 4 月 12 日から開始され,5 月以降,全国の市町村で接種が進められている。希望する高齢者に,7 月末を念頭に各自治体が２回の接種を終えることができるようしている。

5 月 24 日からは高齢者を対象に,自衛隊や自治体における大規模接種会場での接種を開始し,6 月 21 日からは,企業や大学等で職域単位での接種を可能とするなど,接種の更なる加速化を図っている。

2)接種回数と接種の間隔

2 回の接種が必要である。

(1)ファイザー社のワクチン:通常,1回目の接種から3週間後に2回目の接種を受ける。1 回目から 3 週間を超えた場合には,できるだけ早く 2 回目の接種を受けること。(※)

(2)武田／モデルナ社のワクチン：通常,1 回目の接種から 4 週間後に 2 回目の接種を受ける。1 回目から 4 週間を超えた場合には,できるだけ早く 2 回目の接種を受けること。

（※）接種できる間隔の上限が決められているわけではないが,WHO,米国や,EU の一部の国では,3 週間（ファイザー社のワクチン）または 4 週間（武田／モデルナ社のワクチン）を超えた場合でも,1 回目から 6 週間後までに 2 回目を接種することを目安として示しているので,こうした目安も参考になると考えられる。

3）接種の対象や受ける際の接種順位

新型コロナワクチンの接種対象は,以下の通りである。

(1)ファイザー社のワクチン：接種する日に 12 歳以上の方

(2)武田／モデルナ社のワクチン：接種する日に 12 歳以上の方

(3)アストラゼネカ社のワクチン：接種する日に原則 40 歳以上の方（特に必要がある場合は 18 歳以上の方

接種順位は次の通りである。

(1) 医療従事者等

(2) 高齢者（令和 3 年度中に 65 歳に達する,昭和 32 年 4 月 1 日以前に生まれた方）

(3) 高齢者以外で基礎疾患を有する方や高齢者施設等で従事している方

(4) それ以外の方

注意：妊娠を考えている方や妊娠中の方,授乳中の方,新型コロナウイルスに感染したことがある方も,ワクチンを受けることができる。

4）接種が受けられる場所

住民票所在地の市町村（住所地）の医療機関や接種会場で接種を受けられる。
接種総合案内サイト「コロナワクチンナビ」を参照するように。
次のような方は,住所地以外でワクチンを受けることがでる。

(1) 入院・入所中の住所地以外の医療機関や施設でワクチンを受ける方
(2) 基礎疾患で治療中の医療機関でワクチンを受ける方
(3) 副反応のリスクが高い等のため,医師の判断により,体制の整った医療機関での接種が必要な方
(4) 国や都道府県の設置する大規模接種会場で接種を受ける方（会場毎に対象地域に住んでいる方に限ります）
(5) 職域接種でワクチン接種を受ける方
(6) 住まいが住所地と異なる方

5) 接種を受けるための手続き

(1) 接種の時期より前に,市町村から「接種券」と「新型コロナワクチン接種のお知らせ」が届きます。
(2) 自身が接種可能な時期が来たことをご確認する。
(3) ワクチンを受けることができる医療機関や接種会場を探す。（接種が受けられる場所を参照）
(4) 電話やインターネットで予約をする。
(5) ワクチンを受ける際には,市町村より郵送される「接種券」と「本人確認書類（マイナンバーカード,運転免許証,健康保険証など）」を必ず持参すること。
なお,接種費用は全額公費（無料）で接種出来る。

6) 接種を受けた後に副反応が起きた場合の予防接種健康被害救済制度

一般的に,ワクチン接種では,副反応による健康被害（疾患になったり障害が残ったりすること）が起こることがある。極めて稀ではあるものの,なくすことができないことから,救済制度が設けられている。

救済制度では,予防接種によって健康被害が生じ,医療機関での治療が必要になったり,障害が残ったりした場合に,予防接種法に基づく救済（医療費・障害年金等の給付）が受けられる。新型コロナワクチンの接種についても,健康被害が生じた場合には,予防接種法に基づく救済を受けることができる。

7) 海外渡航用の新型コロナワクチン接種証明書について

海外の渡航先への入国時に,相手国等が防疫措置の緩和等を判断する上で活用されるよう,新型コロナウイルス感染症のワクチン接種の事実を公的に証明する接種証明書を交付する。本接種証明書の交付申請は,令和３年７月 26 日（月）から各市町村（特別区を含む。）において受け付けることとなる。

６．新型コロナウイルス感染症の治療[10)]

1) 新型コロナウイルス感染症の治療の考え方（図 13）[10)]

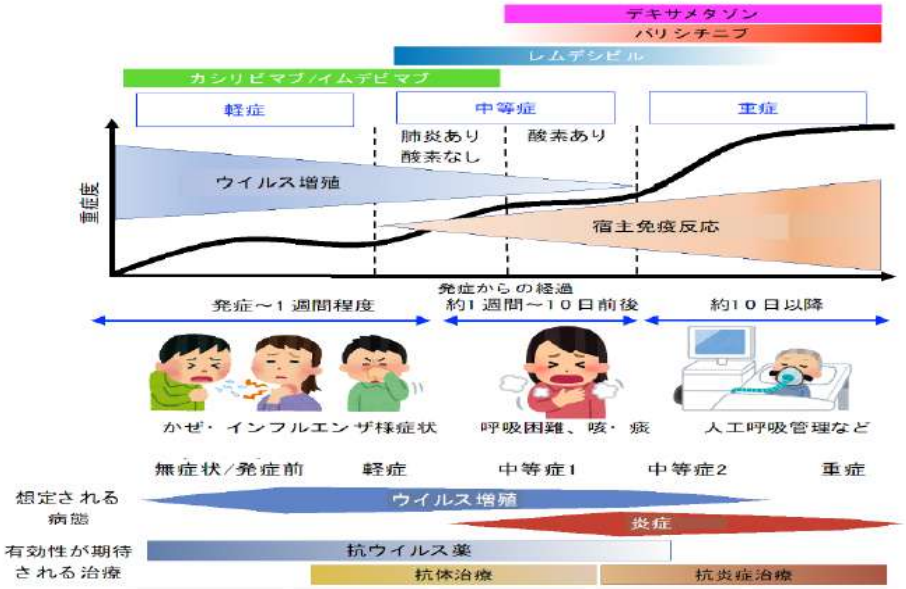


図 13　新型コロナウイルス感染症の症状と治療 [10)]

ウイルスに感染して 4－5 日して発症し,発熱したりかぜやインフルエンザ様の症状が出てくる。発症から 5－10 日ごろになると呼吸困難や咳・痰が出てきて,肺炎となり酸素が必要となる。さらに進行すると呼吸困難が重度となり,人工呼吸器やエクモが必要となる。この時,想定される病態は,発症 10 日ぐらいまではウイルス増殖が盛んになり,その後生体内の炎症反応が強くなり呼吸困難が増し,重体化する。治療としては,前半は抗ウイルス薬,抗体薬で,中等度以降には抗炎症薬（免疫抑制薬）が必要となる。

注意点としては,①軽症例の大半は自然治癒するため,中等症・重症の症例では薬物治療を検討する。②重症化リスク（50 歳以上,肥満[BMI 30 kg/m^{2}以上],心血管疾患[高血圧を含む],慢性肺疾患,1 型又は 2 型糖尿病,慢性腎障害[透析患者を含む],慢性肝疾患,免疫抑制状態[悪性腫瘍治療,骨髄又は臓器移植,免疫不全,コントロール不良の HIV（ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染）,AIDS(エイズ),鎌状赤血球貧血,サラセミア,免疫抑制剤の長期投与など]）のある患者においては,特に重症化や死亡のリスクが高いため軽症の時期であっても薬物治療を検討する。

③無症状者では薬物治療は推奨しない。④PCR などにより COVID-19 の確定診断がついていない患者は薬物治療の適応とはならない。

2）重症者治療の考え方

①抗体カクテル療法（ロナプリーブ：カシリビマブ/イムデビマブ）は重症化リスクの高い患者のみが適応となる。

②全ての患者が重症化するわけではなく,全体の約 20%が中等症に,約 5%が重症になると考えられるが,ワクチン接種の普及によってこの割合は変わることが予想される。

3）治療薬一覧

(1) 抗ウイルス薬

①レムデシビル,②ファビピラビル　③中和抗体,④その他の抗体治療薬

(2) 免疫調整役・免疫抑制薬

①デキサメタゾン,②バリシチニブ,

③トシリズマブ,④シクレソニド：有効性低い

(3) その他の抗ウイルス薬

インターフェロン,カモスタット,ナファモスタット,インターエロンベータ,イベルメクチン,フルボキサミン,コルヒチン,ビタミン D,亜鉛,ファモチジン,HCV 治療薬がある。

4) 抗ウイルス薬

(1)レムデシビル（ベクルリー®）

レムデシビルは RNA ウイルスに対し広く活性を示す RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害薬で,元来はエボラウイルス感染症の治療薬として開発されたが,in Vitro で SARS-CoV-2 に対し良好な活性を示し,臨床試験でもある程度の有効性が見込めたので治療薬となった。軽症肺炎例を対象にしたレムデシビル 5 日投与群,レムデシビル 10 日投与群,標準治療群の 3 群に割り付けられた RCT（ランダム化比較試験）では,11 日目の評価にて 5 日投与群は標準治療群と比較し有意に臨床的改善を認めた患者が多かったものの,10 日治療群ではプラセボ群に比し有意差が認められなかった。また,挿管例を除く,COVID-19 肺炎患者（SpO2 94%以下）を対象にした 5 日間と 10 日間投与を比較した試験でも 14 日目の評価にて,両群の臨床的改善に差は認められなかった。これまでの知見から,レムデシビルはすでに挿管や高流量の酸素投与に至った重症例では効果が期待できない可能性が高いが,そこまでに至らない酸素需要のある症例では有効性が見込まれる。

投与期間に関しては,原則として5日間の投与が推奨されるが,個別の患者の背景に応じた判断を行うことが必要である。肝機能障害,下痢,皮疹,腎機能障害などの頻度が高く,重篤な副作用として多臓器不全,敗血症性ショック,急性腎障害,低血圧が報告されている。 投与法は生理食塩液に添加し,30分から120分かけて点滴静注すること。

(2)ファビピラビル（アビガン®）

ファビピラビルは新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（但し,他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る）に限定して承認された抗ウイルス薬である。ウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害する効果があり,インフルエンザウイルス以外の RNA ウイルスへも効果を示す可能性があるとして治療薬としての臨床治験が行われた。インフルエンザウイルス以外の RNA ウイルスへも効果を示す可能性がある。

ロシアで行われた RCT では,ファビピラビル投与群では投与 5 日目でウイルス消失率が 62.5%でありプラセボ群と比較して有意差がみられた。また平熱になるまでの期間もファビピラビル群の方が早かった（中央値 2 日 vs 4 日）。中国からカレトラ®（抗 HIV 薬（エイズ薬）であるロピナビル・リトナビル合剤）群 45 人と比較してファビピラビル投与群 35 人ではウイルス消失時間が短縮され,画像所見の改善も早かったとい

う非ランダム化比較試験が報告されている 。副作用としては,高尿酸血症・尿酸値上昇 69/82 名(84.1%),トリグリセリド値上昇 9/82 名(11.0%),ALT 値上昇 7/82 名(8.5%)がある。特に重要な点は,本剤は,動物実験において初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから,妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。本剤は経口薬である。

(3) パクスロビド（ファイザー）[11)]

2021 年 11 月ファイザーが経口新型コロナウイル薬パクスロビドを発表した。この薬剤は,新しい抗ウイルス薬（PF-07321332）と既存の抗 HIV 薬であるリトナビルとを組み合わせた合剤で新型コロナ感染症の重症化を 89%防いだという。リトナビルは,プロテアーゼ阻害薬という種類の抗ウイルス薬と併用することで,プロテアーゼ阻害薬の血中濃度を高く維持する効果があり,リトナビルは PF-07321332 の血中濃度を高く維持するために用いられている。似たような作用としてリトナビルとロピナビルという抗 HIV 薬との合剤であるカレトラがあり,一時は新型コロナウイルスに有効であるとされたが今は否定されている。

治験の内容は,1,219 名の成人の新型コロナ患者を対象として(少なくとも 1 つ以上の重症化リスクを持つ,発症から 5 日以内の軽症から中等症の患者が対象),発症 3 日以内にパクスロビドを投与された患者のうち登録後 28 日目までに入院した患者は 0.8%（3/389 人が入院し,死亡はなし）であったのに対し,プラセボ（偽薬）を投与された患者のうち,入院または死亡した患者は 7.0%（27/385 人が入院し,7 人がその後死亡）であり,パクスロビドは入院または死亡のリスクを 89%減少させた。有害事象は,パクスロビド（19%）とプラセボ（21%）で同等であり,そのほとんどが軽度のものであった。重篤な有害事象や有害事象による試験薬の中止もプラセボの方が多かった。

(4) 中和抗体薬（ロナプリーブ®）

中和抗体は SARS-CoV-2 の表面に存在しているスパイク蛋白の受容体結合ドメイン（タンパク質の配列,構造の一部で他の部分とは独立に進化し,機能を持った構造上の部位）に対する抗体であり,SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用（ウイルスが受容体である ACE2 に結合することを阻害する）を発揮することが期待されている。

中和抗体薬は,発症早期の軽症例ではウイルス量の減少や重症化を抑制する効果が示されており,また投与時にすでに自己の抗体を有する患者では効果が期待できないことが示されている。

重症化リスク因子を 1 つ以上持つ COVID-19 外来患者 4,057 人を対象としたランダム化比較試験では,カシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ®）の単回投与（点滴静注）により,プラセボと比較して,COVID-19 による入院または全死亡がそれぞれ 71.3%,70.4%有意に減少した。また,症状が消失するまでの期間（中央値）は,両投与群ともプラセボ群に比べて 4 日短かった。

変異株に対する効果：

In Vitro における検討において,懸念すべき変異株(VOC)及び注目すべき変異株(VOI)

のうち,alpha 株（B.1.1.7 系統）,beta 株（B.1.351 系統）,gamma 株（P.1 系統）,delta 株（B.1.617.2 系統）,epsilon 株（B.1.427 及び B.1.429 系統）,B.1.526.1 系統,zeta 株(P.2 系統),eta 株(B.1.525 系統),theta 株(P.3 系統),iota 株(B.1.526 系統),R.1 系統,kappa 株（B.1.617.1 系統）及び B.1.617.3 系統のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された。ただし,本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため,注意が必要である。

投与における注意事項：

SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し,酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。症状発現から 8 日目以降に投与を開始した患者における有効性は得られていない。

また,本剤の投与に伴い,アナフィラキシーや急性輸注反応を含む重篤な過敏症が,投与中から投与後 24 時間後にかけて起こることがあり十分な観察が必要である。

(5)その他の抗体治療薬（回復者血漿,高度免疫グロブリン製剤）

回復者血漿は,SARS-CoV-2 による感染から回復した血漿を採取し保存したものを投与（輸注）するものであり,高度免疫グロブリン製剤は回復者血漿から IgG を抽出・精製したものを投与（輸注）するものである。これらの患者血漿の抗体成分が SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用（中和作用）を発揮することが期待される。

中国からのRCTでは,酸素投与が必要であり,人工呼吸器が必要なほどではない,中等症の患者グループでは有効性が示されたが,患者全体および重症グループ（人工呼吸管理を必要とした患者）では有効性は示されなかった。一方,高齢者や基礎疾患を持つ重症化リスクの高い症例を対象に発症3日以内に回復者血漿を投与したRCTでは,重症化を予防する可能性が示されている。すでに重症化してしまった病態には回復者血漿の効果は期待できず,抗体価の高い血漿を感染発症のできるだけ早期から投与することで最も効果が期待できる。

5) 免疫調整薬・免疫抑制薬

(1)デキサメタゾン

デキサメタゾンは様々な疾患に利用される抗炎症作用や免疫抑制作用のあるステロイド薬で,国内では膠原病,肺疾患,感染症などで使用されている。重症COVID-19患者は,肺障害および多臓器不全をもたらす全身性炎症反応を発現するが,コルチコステロイドの抗炎症作用によって,これらの有害な炎症反応を予防または抑制する可能性が示唆されている。英国で行われた入院患者を対象とした臨床試験では,デキサメタゾン群2,104人,対照群4,321人で効果を比較し,デキサメタゾン群で21.6%,対照群で24.6%が,試験登録後28日以内に死亡した。また登録時に酸素投与を必要とした重症例で,デキサメタゾン投与群の21.5%,対照群の25.0%が登録後28日以内に死亡した。しかし,登録時に酸素投与を要しなかった集団では予後改善効果はみられなかった。

注意点としては, 妊婦・授乳婦にはデキサメタゾンは使用しない。肥満・過体重では

用量につき個別に検討する。糖尿病増悪のリスクがあり,血糖値測定やリスクに応じた消化性潰瘍の予防も検討する。

(2)バリシチニブ

バリシチニブはリウマチの治療薬として使われている免疫抑制剤である。COVID-19と診断された入院患者1,033人を対象にレムデシビル（10日以内）に加えて,バリシチニブ（14日以内）またはプラセボ（対照）を投与したRCTでは,バリシチニブを投与された患者の回復までの期間の中央値は7日,対照群では8日であり,15日目の臨床状態の改善度は30%高かった。また重症例で登録時に高流量酸素または非侵襲的人工呼吸を受けた患者の回復までの期間は，併用療法で10日，対照群で18日であった。注意事項としては,他の生物学的製剤と同様,強い免疫抑制作用があるので,結核・非結核性抗酸菌症やB型肝炎の増悪の恐れがあり,投与前に当該疾患の有無をチェックする必要がある。

(3)トシリズマブ

ヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体で,インターロイキン-6（IL-6）の作用を抑制し免疫抑制効果を示す分子標的治療薬である。本来は関節リウマチなどの膠原病疾患に使用される薬剤である。

イギリスでの報告では,COVID-19の患者4,116人（14%が侵襲的人工呼吸管理,41%が非侵襲的人工呼吸管理,45%が酸素投与を受けており,82%が全身性ステロイド投与を受けていた）で,トシリズマブを投与された2,022人のうち596人（29%）,非投与群2,094人のうち694人（33%）が28日以内に死亡し,トシリズマブ群で有意に死亡率が低かった。患者の大半が標準治療としてデキサメタゾンなどのステロイドを投与されていたことであり,重症例においてステロイド投与に加えてトシリズマブを投与することで予後改善が期待できると考えられる。

副作用として今までに,関節リウマチ等の使用例で,上気道感染546例（5.6%）,肝機能異常499例（5.1%）,白血球減少402例（4.1%）,肺炎281例（2.9%）,発疹230例（2.4%）が認められている。また,他の生物学的製剤と同様,投与前には結核・非結核性抗酸菌症やB型肝炎のスクリーニングが必要とされている。

(4)シクレソニド

COVID-19外来患者400名が参加した二重盲検ランダム化試験では,症状改善までの時間でシクレソニド群とプラセボ群に差がなかったという。国立国際医療研究センターが中心となり行ったランダム化比較試験では,肺炎増悪率は対症療法群と比べてシクレソニド吸入剤投与群の方が有意に肺炎増悪が多かった。したがって,無症状・軽症のCOVID-19患者に対するシクレソニド吸入剤の投与は推奨されない。

(5) 他の抗ウイルス薬

COVID-19に対する治療に使用できる可能性のある抗ウイルス薬にはインターフェロン,カモスタット,ナファモスタット,インターフェロンβ,イベルメクチン,フルボキサミン,コルヒチン,ビタミンD,亜鉛,ファモチジン,HCV治療薬（ソフォスブビル,ダクラ

タスビル）などがある。カモスタットについては国内第Ⅲ相試験の結果,主要評価項目であるSARS-CoV-2が陰性化するまでの期間を達成しなかった。これらの薬剤の効果や併用効果に関しては今後の知見が待たれる。今のところ有用性が見出されていない。

6）合併症としての血栓症の治療

(1)ワクチン（アストラゼネカ）と血栓症のリスク

約 2 千万人がアストラゼネカ製ワクチン接種を受け,79 人が血栓症を起こし,そのうち 19 人が死亡している。ワクチン接種での死亡率は約 100 万接種に 1 人であり,きわめて低い頻度となる。

一方,新型コロナウイルスに感染した場合,75 歳以上の約 8 人に 1 人が,40 歳代の約 1000 人に 1 人が死亡するリスクがあり,また新型ウイルス患者の 7.8%が肺に血栓を（肺血栓塞栓症）,11.2%が深部静脈血栓症（下肢静脈内の血栓）を起こすとされている。

(2)アストラゼネカワクチン後の副反応,血栓形成,血小板減少症のメカニズム

新型コロナ感染症では,D-ダイマーが高値を示す例があり,D-ダイマー上昇は重症化の兆候として知られている。新型コロナウイルスは血管内血液凝固の亢進を引き起こし,播種性血管内凝固を起こすと考えられている。また,血中に侵入したウイルスが ACE2 受容体を介さずに血管内皮細胞に直接感染して,血管障害を起こし,血栓形成を促進することも考えられている[2)]。アストラゼネカワクチンでは投与後に頻度は極めて低いが血小板減少を伴った血栓症を引き起こす。これは,自己免疫性血小板減少性血栓症であり,ヘパリン起因性血小板減少症と病態が似ている。ヘパリン投与後に血小板由来の PF4(血小板第 4 因子）に結合し,ヘパリン・PF4 複合体に対する自己抗体が産生され,血小板を活性化し,血小板が凝集し,マイクロパーティクルを形成し,血栓が発生すると考えられる。但し,アストラゼネカのワクチンにはヘパリンが含まれていないので,その他の構成成分が自己抗体産生を誘導している可能性もある。血小板減少性血栓症を予防,治療する方法は次に述べる。

(3)ワクチン後血栓症に対する治療[12)]

ワクチン投与後に発生した血栓症をワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症（VITT:vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia）という。特徴は,①血小板低下あり,②画像で血栓あり,③凝固線溶検査異常あり,④他の明らかな原因が認めない,①―④の4点を満たせば診断ができ,治療開始はヘパリン中止,免疫グロブリン IV（静脈投与）,ヘパリン以外の抗凝固薬,アルガトロバン,DOAC（direct oral anticoagulant,直接作用型経口抗凝固薬）,フォンダパリヌクス,ダナパロイド,ステロイドを投与し,新鮮凍結血しょう輸血,血漿交換を行う。しかし,抗血小板剤,ワルファリン,血小板輸血は勧められない。実際の診断手順,治療方法は図14, 表 6が参考となる。

1. TTS の診断と治療の手引き　サマリー

1）診断から治療までのフローチャート　(ver 2.0, 2021 年 6 月 2 日)

図 14 診断から治療までのフローチャート [12)]

2）候補となる治療法 (ver 2.0, 2021 年 6 月 2 日)

<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="4">血小板数</th></tr>
<tr><th>3 万/μL 以下</th><th>3 万～5 万/μL</th><th>5～10 万/μL</th><th>10 万/μL 以上</th></tr>
<tr><td>1) 免疫グロブリン静注療法[‡‡]
（高用量 IVIg、1g/kg/日を 2 日間、完全分子型）</td><td colspan="3">推奨する[‡‡]</td><td>出血と血栓症のバランスを考慮し投与を考慮する</td></tr>
<tr><td>2) ヘパリン類[§§]</td><td colspan="4">すべてのヘパリン類の使用を<u>避ける</u>のが妥当であろう</td></tr>
<tr><td>3) ヘパリン以外の抗凝固薬[‖‖]</td><td colspan="4">専門家に迅速に相談のうえ、出血と血栓症のリスクバランスを考慮し、以下の抗凝固薬の投与を検討する。薬剤の選択にあたっては、患者の状態、薬剤の特徴、使用経験などをもとに判断する。重篤な出血症状を認める場合、上記 IVIg 製剤を先行させるのが妥当と考えられるが、血小板数が回復基調を示して出血リスクが回避され次第、血栓症の治療のために以下のいずれかの抗凝固薬の投与を開始する。</td></tr>
<tr><td>(a) アルガトロバン</td><td>血小板数の回復基調が見られるまでは投与を見合わせるのが妥当かもしれない。</td><td colspan="3">ベースラインのAPTTが正常であれば、正常対照値の1.5-2.5倍程度（血小板数が低いときは1.5倍程度）を目安に投与量を増減するのが妥当と考えられる。出血性副作用のリスクに注意する必要があり、十分な説明と注意深い用量調整が必要。</td></tr>
<tr><td>(b) 直接作用型経口抗凝固薬</td><td rowspan="3"></td><td colspan="3">治療薬の候補となり得る。用量は不確定。</td></tr>
<tr><td>(c) フォンダパリヌクス</td><td colspan="2">2.5 mg 製剤を考慮</td><td>体重に応じて 5/7.5 mg 製剤を考慮</td></tr>
<tr><td>(d) ダナパロイド</td><td colspan="3">治療薬の候補となり得る。</td></tr>
<tr><td>(e) ワルファリン</td><td colspan="4">急性期の投与は<u>避ける</u>
血小板数が回復するまで投与は<u>避ける</u></td></tr>
<tr><td>4) ステロイド</td><td colspan="4">血小板減少や出血が顕著な場合は、デキサメサゾン(40 mg/日、静注、4 日間)
もしくは プレドニゾロン(1-2mg/kg/日)の併用を考慮できる</td></tr>
<tr><td>5) 抗血小板薬</td><td colspan="4">抗血小板薬の<u>使用は避けた方がよい</u>と考えられる。</td></tr>
<tr><td>6) 血小板輸血</td><td><u>原則として避ける。</u>
ただし重篤出血合併や侵襲的処置が必要な場合は考慮可</td><td colspan="3"><u>避ける</u></td></tr>
<tr><td>7) 新鮮凍結血漿</td><td colspan="4">血液製剤の使用指針に基づき、フィブリノゲン低下（参考値：150 mg/dL 以下またはこれ以下に進展する危険性がある場合）、PT 延長（PT-INR 2.0 以上，または PT 30%以下）、APTT 延長（各施設における基準の上限の 2 倍以上，または 25%以下）を伴う場合には、投与を考慮</td></tr>
<tr><td>8) 血漿交換</td><td colspan="4">高用量 IVIg に治療抵抗性を示す症例に限定することが望ましい</td></tr>
<tr><td colspan="5">個別の血栓症（脳静脈血栓症など）に対する治療法については、付録の中で言及する</td></tr>
</table>

表 6 候補となる治療法[12)]

参考文献

1. ヤフー　免疫療法コンシェルジェ
2. 増田道明　新型コロナウイルスのウイルス学的特徴　モダンメディア　66:11-18-2020.
3. 宮坂昌之　新型コロナウイルス（６１）　変異ウイルスとワクチン　You Tube 5,12,2021.
4. 厚生労働省　新型コロナウイルス感染症 COVID-19　診療の手引き（5.3 版）,2021
5. 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針（第 4 版）6,21,2021.
6. Fujigaki H et al. Comparative Analysis of Antigen-Specific Anti-SARS-CoV-2 Antibody Isotypes in COVID-19 Patients J Immunol 206:2393-2401,2021.
7. 鈴木忠樹　COVID-19 抗原・抗体検査について 令和 2 年度希少感染症診断技術研究会,12,22,2020.
8. Johanna C-B et al. Reactogenicity following receipt of mRNA-based COVID-19 vaccines JAMA 325:2201-2202, 2021.
9. Banden L et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-COV-2 vaccine N Engl J Med 384:403-416,2021.
10. 日本感染症学会　COVID-19 に対する薬物治療の考え方（第 8 版）7,31,2021.
11. Pfizer Inc. Pfizer’s Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study November 05, 2021.
12. 日本感染症学会・日本血栓止血学会　アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少を伴う血栓症の診断の手引き第 2 版　6,2,2021.

未知なるリン脂質“プラスマローゲン[注)]”に魅せられて

理事・前場良太

目次

１．体の中のあぶら
２．プラスマローゲンの特徴
３．血清プラスマローゲン
４．血清プラスマローゲンの臨床マーカーとしての有用性
５．ＨＤＬとプラスマローゲン
６．ＨＤＬのコレステロール引き抜き能とプラスマローゲン
７．中枢神経系とプラスマローゲン
８．認知症早期発見マーカーとしての血清プラスマローゲン
９．まとめ

私は 30 年余り大学で基礎医学研究に従事してきましたが, その半分程度を表題のプラスマローゲンの研究に費やしてきました。きっかけは, プラスマローゲンの抗酸化作用に関する論文に接したことでした [1)]。私はその当時フリーラジカルによる脂質, 特にコレステロールの酸化に関する研究をしており, その生理的な防御因子としてプラスマローゲンに注目するようになりました [2~5)]。研究を進める中で, 次々と興味深い発見があり, 研究人生の後半はほぼプラスマローゲン一色となりました。今回は, この論文を通してプラスマローゲンの魅力を皆様にもお伝えできればと思います。

[注)] プラスマローゲンはプラズマローゲンと記載する場合もありますが, 本稿では前者で統一します。

１. 体の中のあぶら

ヒトの体を構成する成分には, 水やタンパク質, 糖質に加え, 体重の通常 15～25%を占める脂質があります。ちなみに脂質の含有量は, 他の成分と比べて個人差がきわめて大きく, 体重の 5～40%もの幅があります。主要な脂質として, 中性脂肪（一般に脂肪や油脂と呼ばれます）やコレステロール, リン脂質があります。中性脂肪やコレステロールは, 健康診断の血液検査などで馴染み深い脂質かと思います。中性脂肪やコレステロールは食事の影響を受けやすく, 自己コントロール（食事制限, 運動, 生活改善, 投薬など）できる点で, 検査の対象になっています。一方, リン脂質は生体膜や血液リポタンパク質などを構成している脂質で, 体内で合成され, 食事の影響を受けることはほとんどあり

ません。したがって, 健康・疾病情報としては特殊な疾患を除いて, あまり注目されてきませんでした。

図1

体の中のあぶら

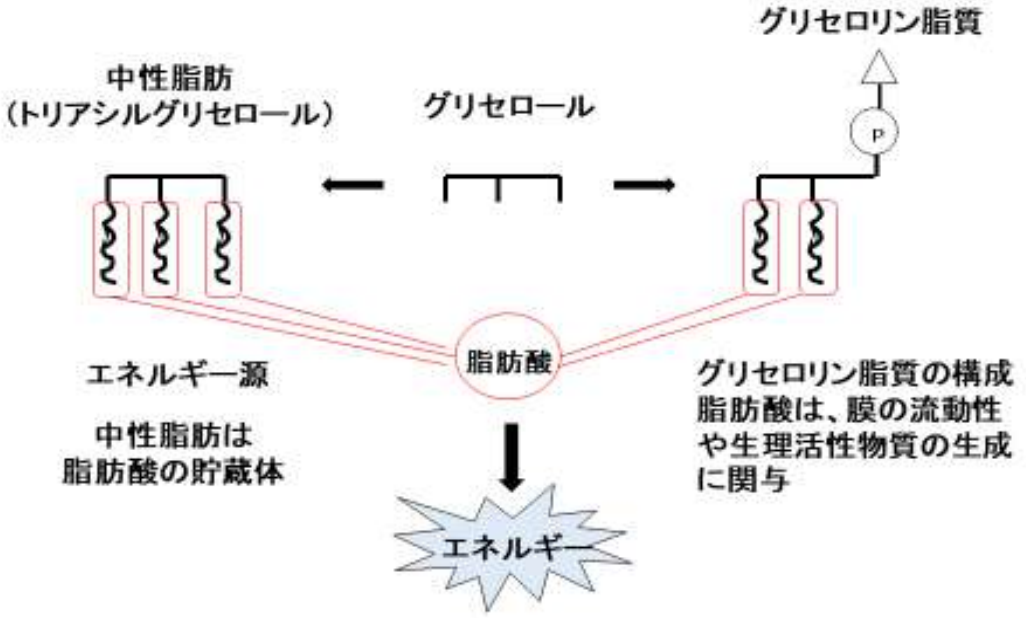
体重の通常15～25%（5～40%の幅をもつ）

種類	場所	主な役割	
(中性)脂肪	脂肪組織	エネルギー源	脂肪酸を構成材料とする脂質
リン脂質	生体膜	膜成分	
コレステロール	生体膜	膜成分 胆汁酸、ステロイドホルモン	

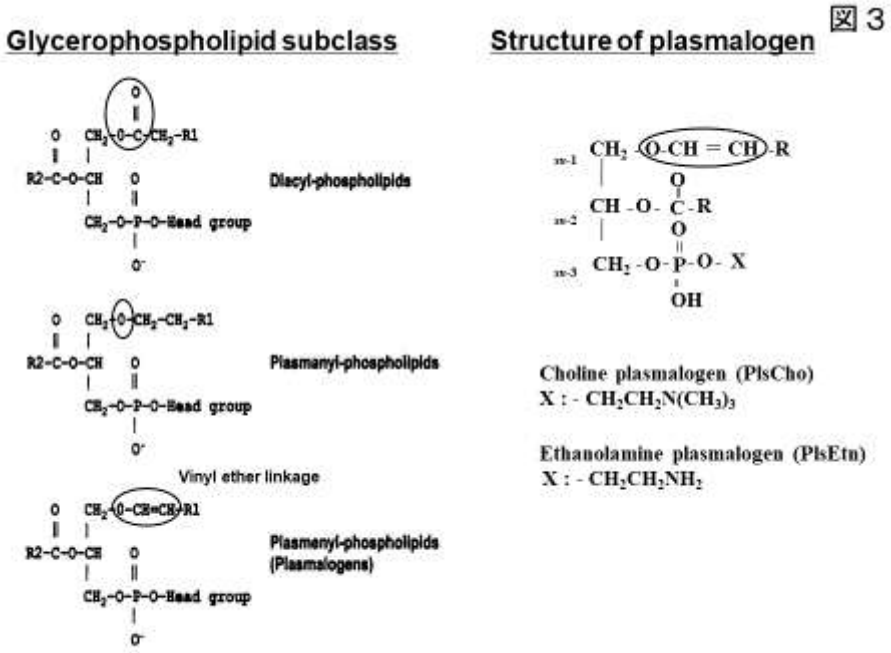
食事の影響を受ける脂質

興味深いことに, 中性脂肪と主要なリン脂質であるグリセロリン脂質は非常に似た構造をしており, どちらもグリセロール骨格に脂肪酸とよばれる炭化水素鎖が連結した構造をしています。しかし, 連結する脂肪酸の数が両者で異なり, 中性脂肪では３つ, グリセロリン脂質では２つで, グリセロール骨格の残りの部分にリン酸と塩基が結合することで, グリセロリン脂質は両親媒性（水にも油にも親和性がある）という膜構造を形成する上で必須の特徴を有するようになります。さらに両者における大きな違いは, 脂肪酸の役割で, 中性脂肪では脂肪酸は専らエネルギー源として機能するのに対して, リン脂質では生体膜の物性に影響を与えると共に, 一部の脂肪酸では生理活性物質の産生材料になります。

図２



グリセロリン脂質はリン酸に結合する塩基（親水基）の違いによりコリン型やエタノールアミン型などのクラスに分類され, さらに *sn*-1 位の脂肪酸の結合様式の違いにより３つのサブクラスに分類されます。このサブクラスの中では, *sn*-1 位の脂肪酸がエステル結合により連結するアシル型が一般的ですが, ビニルエーテル結合（-O-C=C-）により脂肪酸が連結するアルケニル型グリセロリン脂質をプラスマローゲンと呼んでいます。



２. プラスマローゲンの特徴

プラスマローゲンの特徴はビニルエーテル結合に拠るところが大きく, プラスマローゲンの抗酸化性もビニルエーテル部位でのラジカル補足作用に拠ると考えられています[6)]。さらに, プラスマローゲンのより重要な生理機能として, 特に塩基にエタノールアミンをもつプラスマローゲンは生体膜の構造に影響を与え, 膜融合や膜結合タンパク質の機能制御, エンドサイトーシス/エキソサイトーシスに関わることが知られています。また, プラスマローゲンの構成脂肪酸にはアラキドン酸やドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）, エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）といった生理活性物質の産生材料となる脂肪酸が多く, これらの脂肪酸の貯蔵庫として機能しているとも考えられています[7)]。

図４

プラスマローゲンの特徴

１、生体膜モデュレーション機能

エタノールアミン型PlsはＳ、脂質非二重層構造を形成し易い
・膜融合、膜結合タンパク質の機能制御
・エンドサイトーシス/エキソサイトーシス

２、生理活性脂質ソースの貯蔵

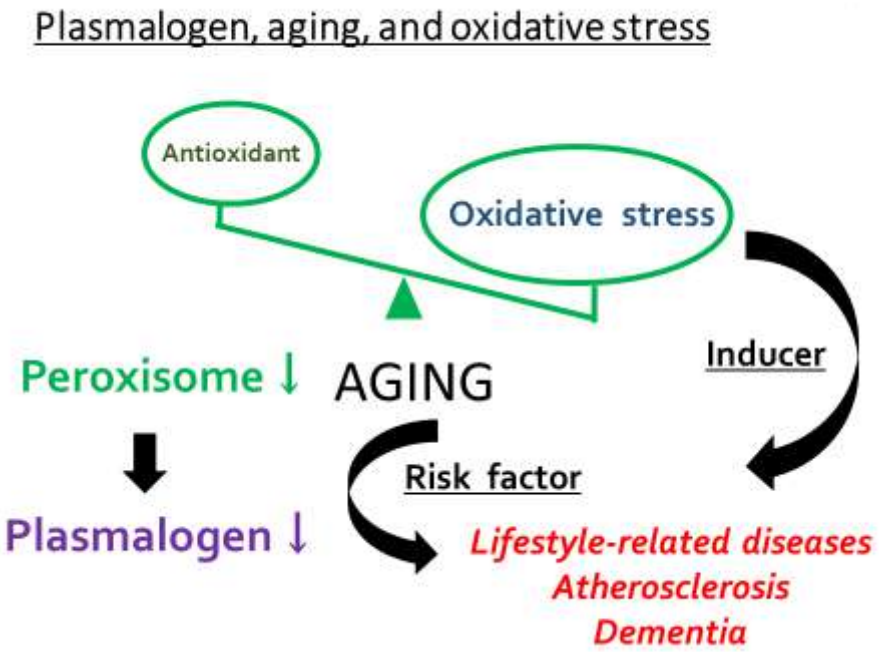
Plsの*sn*-2位には、炎症関連サイトカインの前駆体脂肪酸となるアラキドン酸やDHA，EPAが結合していることが多い

３、抗酸化作用

ビニルエーテル結合がフリーラジカル消去能を有す
・生体膜・リポタンパク質の酸化防御
・脳や心臓、骨格筋、網膜、赤血球、白血球など酸化ストレスを生じ易い臓器・組織に豊富に存在

詳細は省きますが，プラスマローゲンの生合成にはペルオキシソームと呼ばれる細胞内器官が関わっており，その遺伝的機能欠損であるペルオキシソーム病では中枢神経系を中心とした全身各部位に様々な障害が生じ，多くの場合で短命となります[8)]。ペルオキシソームは老化によりサイズや数が減少する[9)]ことから，プラスマローゲンの体内合成能も低下し，これが酸化ストレスの亢進を招き，老化や酸化ストレスが要因と考えられる動脈硬化や認知症などさまざまな生活習慣病を引き起こす背景にあるのではないかと，筆者は考えています。

図５



３. 血清プラスマローゲン

血清プラスマローゲンには以下のような特徴があります。

図６

Plasmalogens in human serum (plasma)

- 主に肝、腎、小腸で合成され、リポタンパク質の構成分として循環血中に存在する
- ほとんどのリポタンパク質にほぼ均等に分布する
- 血清濃度は100~300μMで、さまざまな身体状況で血中レベルは変動する
- コリン型（PlsCho）かエタノールアミン型（PlsEtn）がメインで、その割合（ PlsCho/PlsEtn）は0.5から1.5である

リン脂質の血清濃度は2～3mMであることから, プラスマローゲンの濃度はリン脂質全体の 10%前後となります。プラスマローゲンは赤血球をはじめとする血球成分にも多く含まれますが, 血清中のプラスマローゲンはリポタンパク質成分として血流を循環しています。ここで簡単にリポタンパク質について触れておきたいと思います。血液リポ

タンパク質は中性脂肪やコレステロールを血流中で運搬する役割を担い, 構造内部に中性脂肪やコレステロールを封じ込め, 表面をリン脂質の一層の膜で覆った構造をしています。このリン脂質の一部にプラスマローゲンが含まれます。リポタンパク質は主にキロミクロン, ＶＬＤＬ, ＬＤＬ, ＨＤＬの４種類に分類されますが, ＶＬＤＬとＬＤＬの中間体であるＩＤＬを加えることもあります。キロミクロンとＶＬＤＬは中性脂肪の運搬体で, 前者は食事で摂取した外来性の中性脂肪を小腸から筋肉などに運び, 後者は肝臓で合成された内因性の中性脂肪を筋肉などに運ぶ役割を担います。一方, ＬＤＬとＨＤＬはコレステロールの運搬体で, 前者はコレステロールを肝臓から全身の組織・細胞に細胞膜成分として運び, 後者は余剰のコレステロールを回収して肝臓に運ぶ役割を担います。

リポタンパク質　　図７

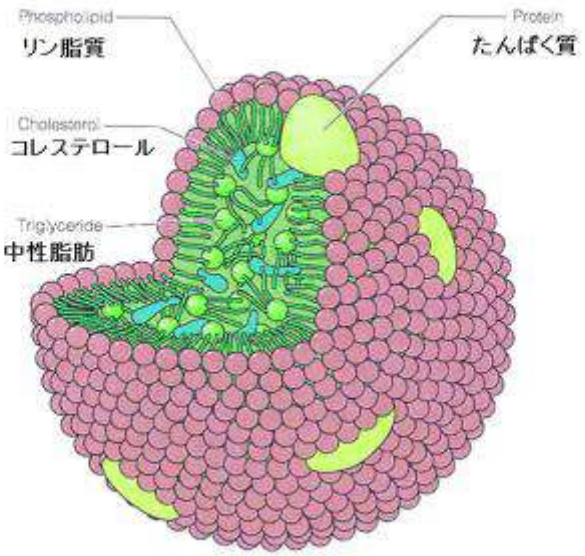
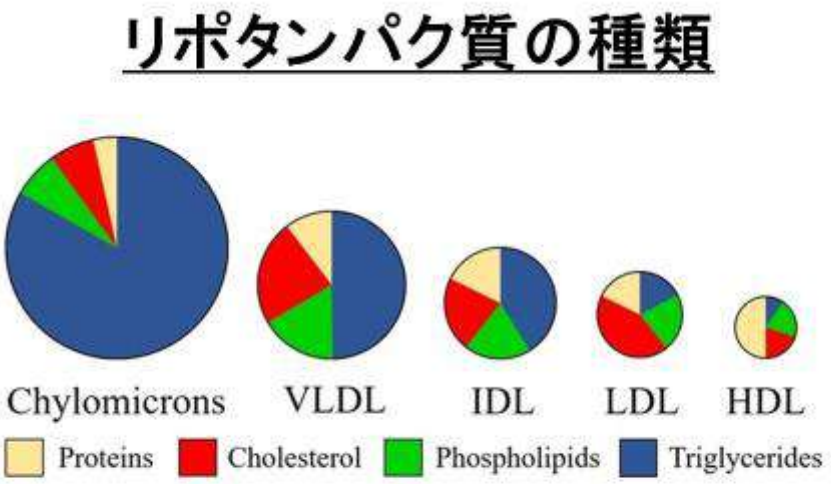
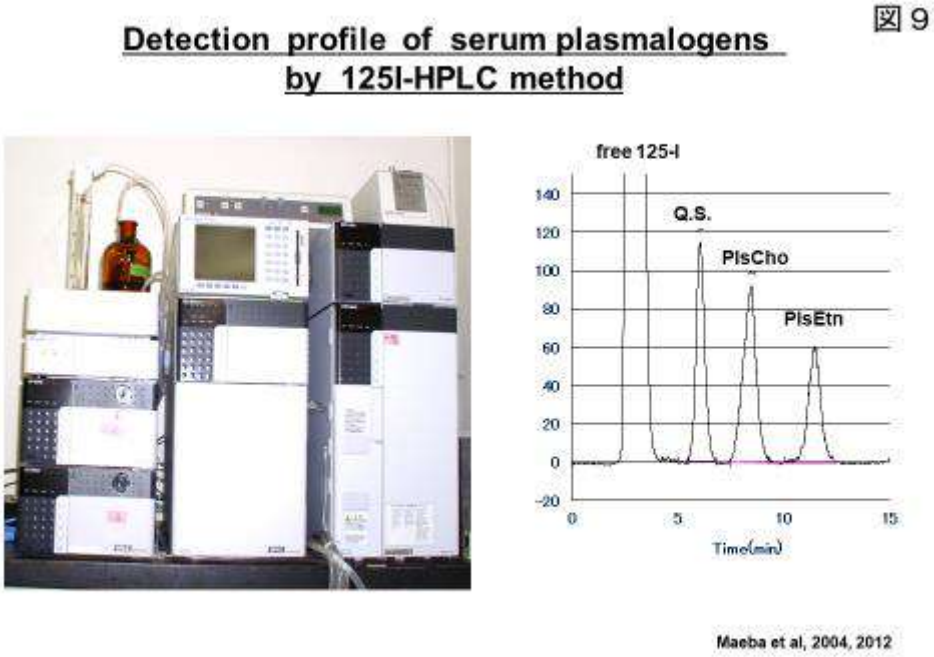


図８

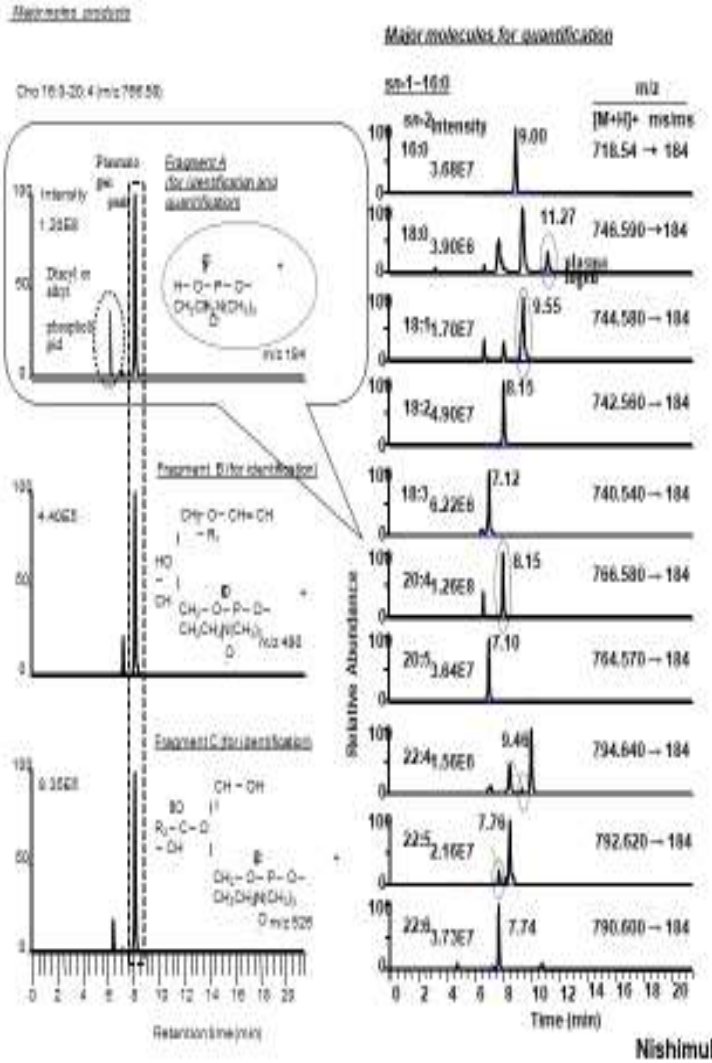


血清中のプラスマローゲンを他のリン脂質と区別して特異的に測定するのは至難の業でしたが, 筆者が開発した放射性ヨウ素を用いた高速液体クロマトグラフィーによる測定法 [10, 11]や, 筆者の共同研究者らが開発した質量分析計と液体クロマトグラフィーを用いてプラスマローゲンの構成脂肪酸まで定量できる測定法 [12], 酵素を用いた簡易測定法 [13]などが開発され, 後述する臨床研究への道を拓くツールとなりました。

図９



UPLC-MS/MS analysis of PlsCho 16:0 molecular species 図10



Nishimukai et al., 2014

４．血清プラスマローゲンの臨床マーカーとしての有用性

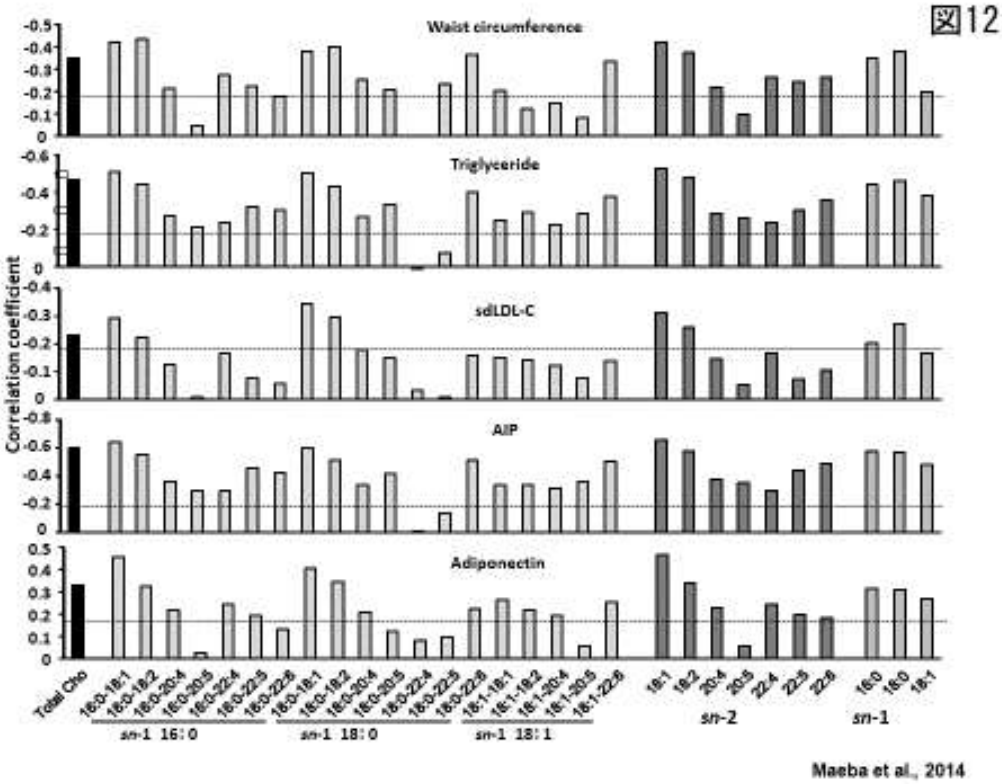
血清プラスマローゲンの臨床的意義を検討する目的で,500 名規模の健常成人を対象とした観察研究を行ないました（ADEKA Study と称します）[14]。研究の概要は図 11 にまとめましたが,特筆すべきはコリン型プラスマローゲン(PlsCho)が健康指標として有望であることがわかったことです。コリン型プラスマローゲンの中でも特にオレイン酸（Ｃ１８：１）を含むものが,健康指標として最も感度が高いこともわかりました。

図11

ADEKA Studyの概要

- ５００名規模の無症候成人を対象に、血清プラスマローゲン（Pls）の生理的意義を検討する観察研究を行なった
- ４０歳以上の男性ではコリン型プラスマローゲン（PlsCho)の血清レベルが有意に低下
- 血清PlsCho（特にオレイン酸含有）は腹囲や中性脂肪、小粒子LDL、炎症マーカーなどのリスク因子と有意な負相関を示す
- 一方、血清PlsChoはHDL-Cやアディポネクチンとは有意な正相関を示す

図12

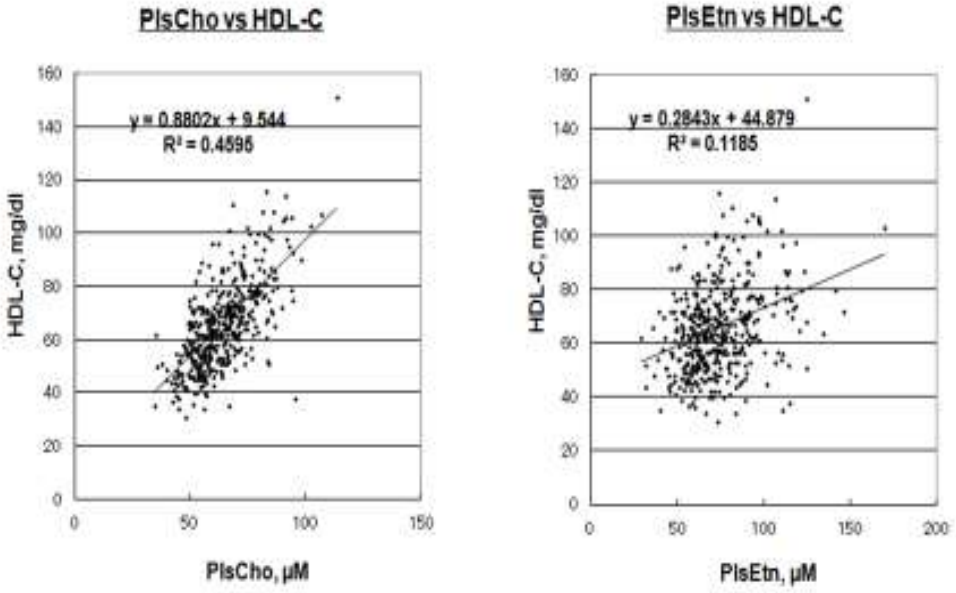


Maeba et al., 2014

さらに, 注目したのはコリン型プラスマローゲンとＨＤＬとのきわめて高い正相関関係でした。図 13 には比較のため, エタノールアミン型プラスマローゲン(PlsEtn)とＨＤＬとの相関関係も示しました。ＨＤＬはご存じの通り善玉コレステロールとも呼ばれ, メタボ検診ではリポタンパク質として唯一測定対象となっている重要な健康指標です。

Relationship between serum levels of Pls and serum HDL-C concentration

図13



Maeba et al., 2014

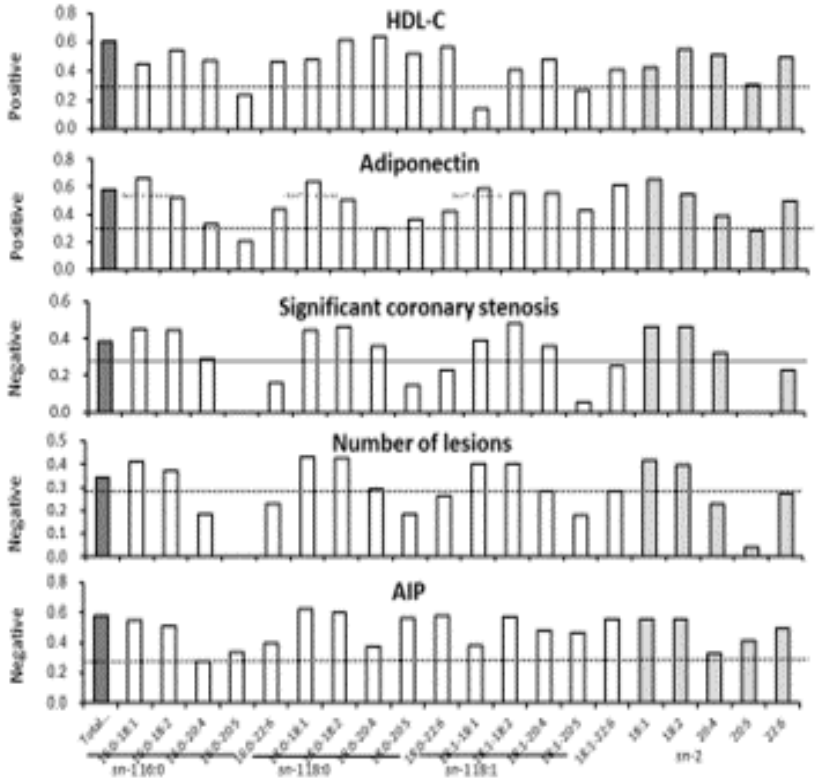
コリン型プラスマローゲンがＨＤＬやアディポネクチン（善玉ホルモン）と正相関し，腹囲や中性脂肪，小粒子 LDL（超悪玉コレステロール），ＡＩＰ（動脈硬化指数）とは負相関を示したことから，次に実際の動脈硬化の患者さまにおいて，コリン型プラスマローゲンはどのような挙動を示すのかを検討しました（北大医学部循環器内科との共同研究）[15]。５０名の冠動脈疾患者を対象に観察研究を行いました。研究の概要は図 14 にまとめました。コリン型プラスマローゲン（特にオレイン酸やリノール酸（Ｃ１８：２）を含むもの）は ADEKA Study の結果を追認すると共に，動脈硬化の程度も反映する指標であることが示されました。

図14

北大医学部循環器内科との共同研究

- ５０名の冠動脈疾患者を対象に、プラスマローゲンを含む血清エーテルリン脂質の網羅的分析を行なった
- 冠動脈に有意狭窄（７５％以上狭窄）をもつ男性で血清PlsChoレベルが有意に減少
- 血清PlsCho（特にオレイン酸含有）は、多様なリスク因子に加え、動脈硬化の程度（有意狭窄の有無、血管病変数など）とも有意な相関を示した

図15



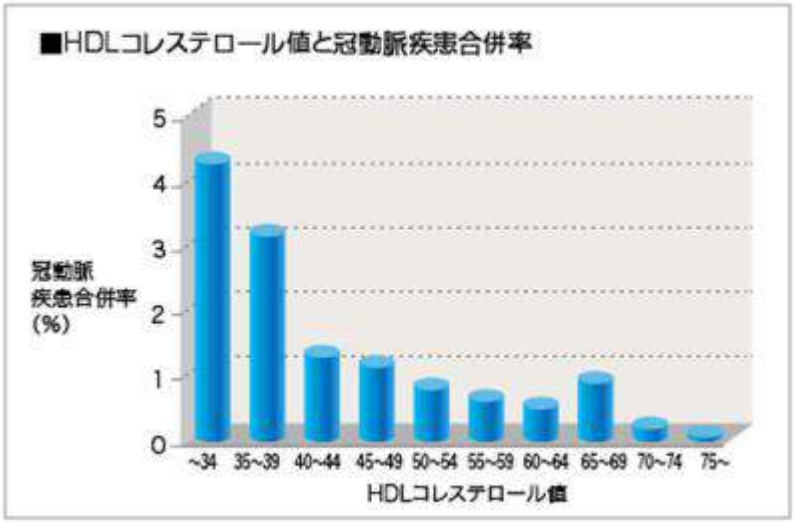
Maeba et al., 2014

５.ＨＤＬとプラスマローゲン

以上の臨床観察研究から,血清コリン型プラスマローゲン（PlsCho）は動脈硬化のリスクマーカーとして有望であることが示されました。また,PlsCho とＨＤＬコレステロール（HDL-C；ＨＤＬ濃度は一般的にコレステロール量で表示）との高い正相関性を考えると,両者の間には抗動脈硬化作用に関して何らかの関係があることが推測されました。

ここで少しＨＤＬの抗動脈硬化作用に関する研究の現状について触れておきたいと思います。ＨＤＬコレステロール濃度と冠動脈疾患の合併率との間には負の相関関係がみられ,特にＨＤＬコレステロール濃度が 40mg/dL 未満になると急激に冠動脈疾患の合併率が上昇します（図 16)。これがメタボ検診でのＨＤＬ閾値の根拠になっています。したがって,ＨＤＬ濃度を上昇させることが冠動脈疾患の予防に有効であろうと予想されました。そこで,ＨＤＬ濃度を上昇させるさまざまな薬剤が開発され,それらの薬剤の抗動脈硬化作用が検討されました。現在までに 10 万人以上の冠動脈疾患者を対象に,39 の介入試験が実施されましたが,ＨＤＬコレステロール濃度を上昇させるだけでは動脈硬化リスクを低減することはできませんでした。つまり,ＨＤＬコレステロール濃度の低下は冠動脈疾患のリスクマーカーではあるが,単にＨＤＬコレステロール濃度を上昇させるだけでは冠動脈疾患のリスク低減にはつながらないと結論されたのです（まだ議論の余地があるとの見方もあります)。

図16



そこで,ＨＤＬの量ではなく質という観点から,ＨＤＬの具体的な抗動脈硬化作用について見ておきたいと思います。ＨＤＬには図 17 にまとめたように,抗炎症作用や抗酸化作用,血管内皮の保護作用（抗アポトーシス,eNOS 発現）,抗血栓形成（抗血液凝固）作用などが知られています。さらに,最も重要な抗動脈硬化作用として細胞膜からコレス

テロールを引き抜く作用があります。

図17

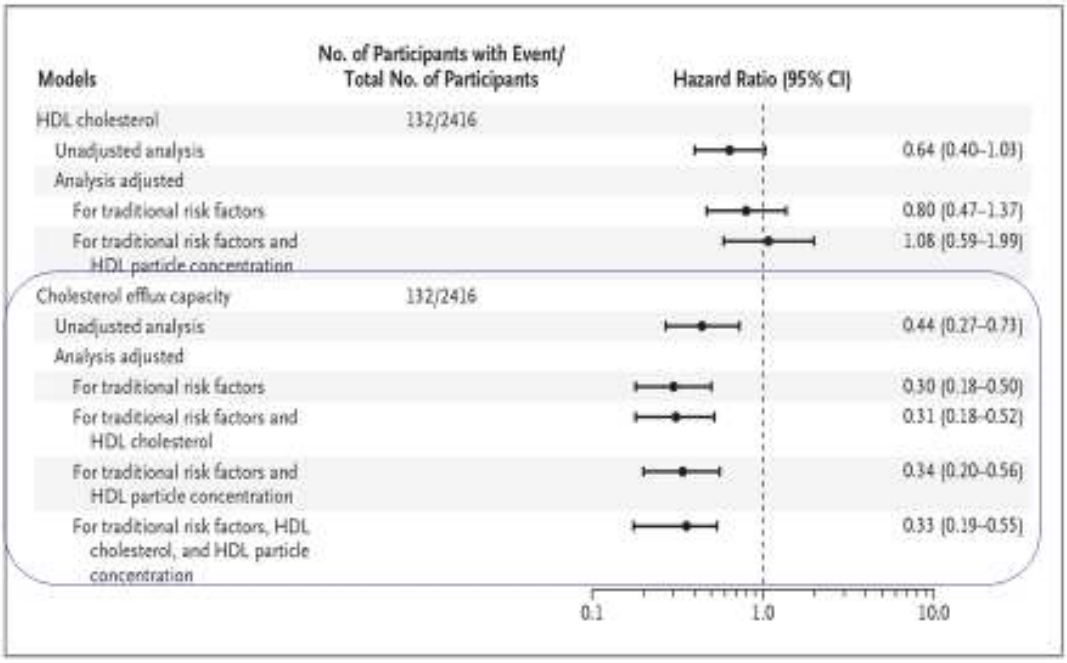
HDLの抗動脈硬化作用

- コレステロールの引き抜き能
  （CH efflux ability）
- 抗炎症作用
- 抗酸化作用
- 血管内皮の保護作用
  （抗アポトーシス、eNOS発現）
- 抗血栓形成（抗血液凝固）作用

ＨＤＬのコレステロール引き抜き能（質）がＨＤＬ濃度（量）よりも抗動脈硬化指標として重要であることを示す臨床研究結果があります。計 2416 名のコホートの中で冠動脈疾患を発症した 132 名を対象に, ＨＤＬのコレステロール引き抜き能とＨＤＬ濃度のどちらが発症のリスク因子として有意であったかを統計的に分析したもので, さまざまな他の要因を調整（除外）してもＨＤＬ濃度と比べ, ＨＤＬのコレステロール引き抜き能は有意なリスク因子であったというものです（図 18)。さらに, カプラン・マイヤー曲線を用いて冠動脈疾患発症の推移を見ていくと, ＨＤＬのコレステロール引き抜き能のレベルを４分割した各グループで, 引き抜き能が高いグループほど発症頻度が抑えられていることが示されました（図 19）[16)]。すなわち, 各ＨＤＬがどの程度コレステロールを引き抜く能力があるかというＨＤＬのクオリティを評価することが, ＨＤＬの多寡の評価よりも重要であることを, これらの結果は示しています。

図18

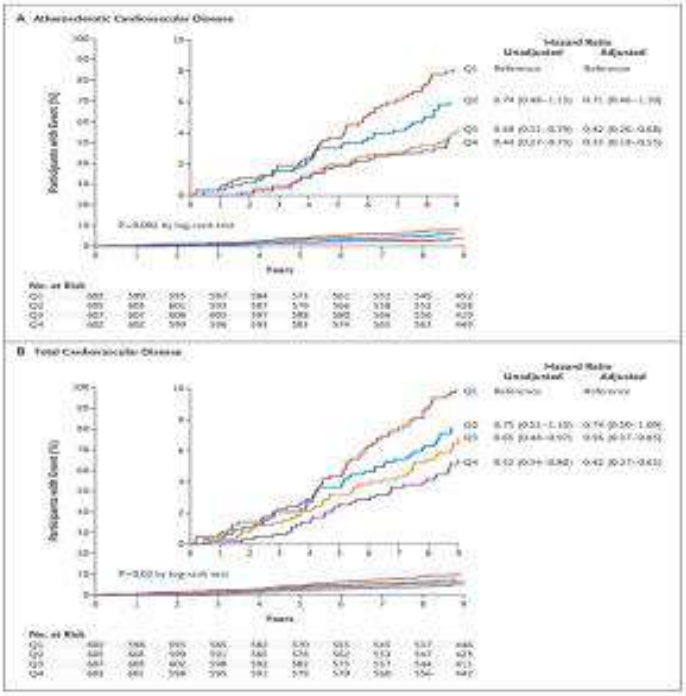
Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events, According to Models Based on High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol Level and Cholesterol Efflux Capacity.



Rohatgi A et al. N Engl J Med 2014;371:2383-2393

Kaplan–Meier Curves and Hazard Ratios for Cardiovascular Events, According to Quartile of Cholesterol Efflux Capacity.

図19



Rohatgi A et al. N Engl J Med 2014;371:2383-2393

６.ＨＤＬのコレステロール引き抜き能とプラスマローゲン

ＨＤＬのクオリティを規定するファクター（成分）が何であるかは,きわめて興味深いテーマです。コレステロールでないとすれば,ＨＤＬ上に存在するアポＡ-Ｉなどのアポリポタンパク質やＬＣＡＴなどの各種酵素,あるいはリン脂質などが候補として考えられます。アポＡ-Ｉの天然変異であるミラノ型にきわめて強力な抗動脈硬化作用が見出されていますが,正常型でのクオリティの違いを説明できるものではありません。幾つかの研究結果から,リン脂質の含有量がＨＤＬのクオリティに関係することが示唆されています[17)]。しかし,リン脂質の種類についてはまだ特定されていません。

そこで,腎不全患者を対象にＨＤＬのコレステロール引き抜き能とプラスマローゲンとの関係を検討しました（帝京大学病院腎センターとの共同研究）[18)]。腎不全患者を対象にしたのは,冠動脈疾患の発症リスクが高いこと,ＨＤＬのレベルに加え,コレステロール引き抜き能をはじめとするクオリティの低下が以前から報告されていたからです[19)]。研究では,軽度から中等度の慢性腎臓病患者（ＭＳＲＤ）と透析前末期腎不全患者（ＥＳＲＤ）の２群で,ＨＤＬ濃度やＨＤＬのコレステロール引き抜き能,血清およびＨＤＬ中のプラスマローゲン量などを測定・比較しました（図 20,21）。結果の詳細は記載しませんが,ＭＳＲＤと比べてＥＳＲＤでは上記のすべての項目で低下が見られました。注目すべきは,血清中,特にＨＤＬ中のリン脂質全体に対するプラスマローゲン量の割合（PlsCho/PL, PlsEtn/PL, Pls/PL）がＥＳＲＤで有意に,そして顕著に減少していたことです。これは赤血球の場合と比べると特徴的で,赤血球ではプラスマローゲンを含めリン脂質全体が減少しており,PlsCho/PL,および PlsEtn/PL 比は両群で有意差はありませんでした。以上の結果から,ＭＳＲＤと比べてＥＳＲＤでは特にＨＤＬ中のプラスマローゲン量の減少が著しいと結論付けました。

被験者背景　図20

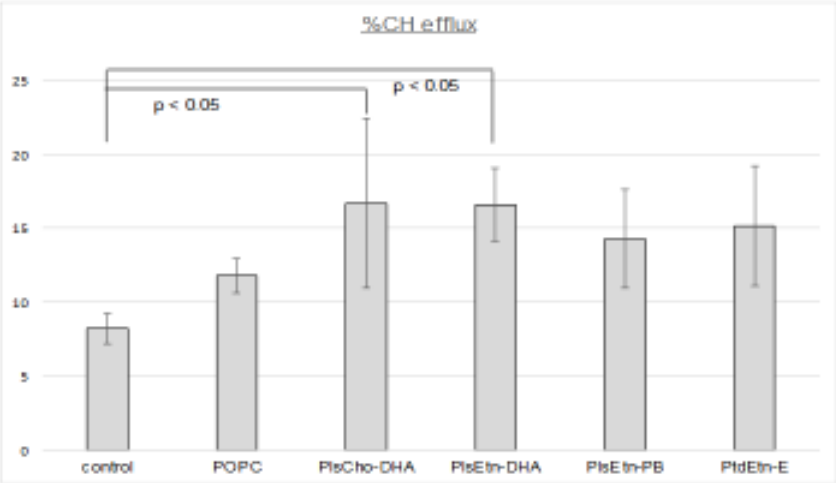
	MSRD	ESRD	p-value
N	24	33	
Sex (male %)	54.2	81.8	0.03
Age (yr)	62.8 ± 17.3	65.8 ± 13.5	N.S.
Primary Disease	DM:8.7%, HT:47.8%, others:43.5%	DM:54.5%, HT:36.4%, others:9.1%	<0.0001
BMI (kg/m^2)	22.7 (21.3, 23.2)	24.1 (21.1, 26.2)	N.S.
s.p. (mmHg)	127 ± 19	142 ± 20	0.02
d.p. (mmHg)	71 ± 11	77 ± 13	N.S.
eGFR (mL/min/1.73m^2)	56.4 ± 24.3	5.2 ± 1.9	< 0.0001
plaque score	4.3 ± 4.3	5.9 ± 4.5	N.S.
mean PWV (cm/sec)	1442 ± 310	1693 ± 458	N.S.
mean ABI	1.161 ± 0.104	1.142 ± 0.253	N.S.
RBC (×10^4/μL)	440 ± 48	275 ± 49	< 0.0001
Hb (g/dL)	13.2 ± 1.7	8.2 ± 1.4	< 0.0001
Alb (g/dL)	3.6 ± 1.1	3.0 ± 0.6	0.004
TG (mg/dL)	154 ± 97	132 ± 84	N.S.
HDL-C (mg/dL)	66 ± 19	38 ± 14	< 0.0001
LDL-C (mg/dL)	110 (97, 134)	74 (66, 100)	0.005
Vitamin E (μM)	32.1 ± 6.5	28.1 ± 9.4	N.S.
Ox-LDL (ng/mL)	14 (0, 127)	28 (0, 161)	N.S.
CRP (mg/dL)	0.03 (0.01, 0.06)	0.54 (0.17, 2.47)	< 0.0001

MSRDとESRDでのPls量とHDLのコレステロール引き抜き能の比較 図21

		MSRD (n = 24)	ESRD (n = 33)	p-value
Plasma	PlsCho (μM)	54.5 ± 16.8	39.8 ± 15.2	0.002
	PlsEtn (μM)	66.6 ± 28.9	38.8 ± 13.4	<0.0001
	Pls (μM)	121.0 ± 43.2	78.5 ± 25.0	0.0001
	PL (mM)	2.67 ± 0.96	2.13 ± 0.56	0.02
	PlsCho/PL (mol%)	2.15 ± 0.69	1.94 ± 0.69	N.S.
	PlsEtn/PL (mol%)	2.59 ± 1.13	1.88 ± 0.54	0.01
	Pls/PL (mol%)	4.74 ± 1.72	3.82 ± 0.93	0.04
HDL	PlsCho (μM)	37.0 ± 11.4	22.9 ± 10.5	0.0004
	PlsEtn (μM)	55.0 ± 8.2	28.1 ± 18.0	< 0.0001
	Pls (μM)	92.0 ± 16.8	53.2 ± 27.1	0.0002
	PL (mM)	1.82 ± 037	1.55 ± 0.34	0.02
	TC (mM)	4.07 ± 1.08	2.85 ± 0.67	0.0003
	TG (mM)	0.48 ± 0.15	0.55 ± 0.35	N.S.
	TP (mg/mL)	2.60 ± 0.44	1.86 ± 0.40	0.0002
	apo A1 (μM)			
	PlsCho/PL (mol%)	2.08 ± 0.64	1.48 ± 0.58	0.005
	PlsEtn/PL (mol%)	3.15 ± 0.86	1.79 ± 1.09	0.0002
	Pls/PL (mol%)	5.24 ± 1.32	3.40 ± 1.54	0.0006
Erythrocyte	PlsCho (μM-cell volume)	46.0 (35.9, 52.7)	34.4 (24.8, 48.4)	0.04
	PlsEtn (μM-cell volume)	1083.4 (1032.0, 1306.9)	863.6 (775.1, 1012.0)	0.0001
	PL (mM-cell volume)	11.74 (10.06, 13.60)	8.51 (7.45, 10.84)	0.007
	PlsCho/PL (mol%)	0.41 (0.31, 0.44)	0.39 (0.28, 0.45)	N.S.
	PlsEtn/PL (mol%)	10.11 (8.28, 11.68)	10.71 (8.74, 13.71)	N.S.
CH efflux %		13.6 ± 3.7	8.6 ± 3.1	< 0.0001

さらに,研究では In Vitro 実験としてＥＳＲＤ由来のＨＤＬを用いてリン脂質の付加によるコレステロール引き抜き能への影響を調べました。付加したリン脂質の種類により効果の程度は異なり,構成脂肪酸としてドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）を含むプラスマローゲン（コリン型であれエタノールアミン型であれ）には有意なコレステロール引き抜き能の増加効果が見られました（図 22）[18]。以上の腎不全研究の結果から,ＨＤＬのクオリティを規定する成分の 1 つとしてプラスマローゲンが有力であり,本研究ではコリン型プラスマローゲンに限定されませんでしたが,ＨＤＬとコリン型プラスマローゲンとのきわめて高い正相関の背景に,抗動脈硬化作用として重要なコレステロール引き抜き能という機能面における両者の密接な関係性が示唆されました。

Cholesterol efflux capacity (%CH efflux) of ESRD-HDL with additional phospholipids 図22



Phospholipid species	PtdCho	POPC	PlsCho	PlsCho-DHA	PtdEtn	PlsEtn	PlsEtn-DHA
Control	95.3 (100)	14.1 (100)	0.8 (100)	0.1 (100)	3.1 (100)	1.2 (100)	0.3 (100)
POPC	159.1 (167)	87.8 (623)	0.7 (88)	0.1 (100)	2.1 (68)	0.7 (58)	0.2 (67)
PlsCho-DHA	183.7 (193)	77.9 (552)	5.3 (663)	4.4 (4400)	5.2 (168)	1.6 (133)	0.7 (233)
PlsEtn-DHA	198.6 (208)	86.6 (614)	1.2 (150)	0.4 (400)	5.0 (161)	4.7 (392)	3.8 (1267)
PlsEtn-PB	211.0 (221)	94.6 (671)	1.0 (125)	0.1 (100)	7.4 (239)	5.1 (425)	0.8 (267)
PtdEtn-E	146.8 (154)	65.5 (465)	1.0 (125)	0.1 (100)	22.3 (719)	1.5 (125)	0.5 (167)

７．中枢神経系とプラスマローゲン

上記までの話題と大きく変わりますが,プラスマローゲン欠乏で生じる典型的な機能障害に中枢神経系の機能不全があります。例えば前述のペルオキシソーム病の中でプラスマローゲン合成系酵素の欠損タイプ(RCDP type 2, type 3)では,重度の精神運動発達遅滞が見られます[20]。また,実験的にプラスマローゲン合成能を欠損させたノックアウトマウスでは脳ミエリン形成不全などが観察されます（図 23）[21]。これらの要因に,エタノールアミン型プラスマローゲンがシナプス形成に於いて重要な役割を担うと共に,神経軸索を覆うミエリン膜の主要構成脂質であることが関係していると考えられま

す（図 24）[22]。

図23

プラスマローゲン欠乏で何が起こる？

特に中枢神経系の機能維持に破綻をきたす

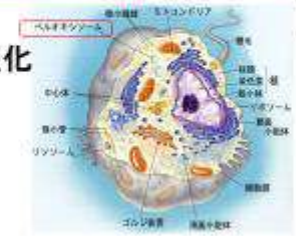
ヒト：ペルオキシソーム病

PIs合成系酵素欠損症

（RCDP type 2, type 3）

症状

- **重度の精神運動発達遅滞**
- **顔面異形**
- **関節の点状石灰化**
- **四肢短縮症**

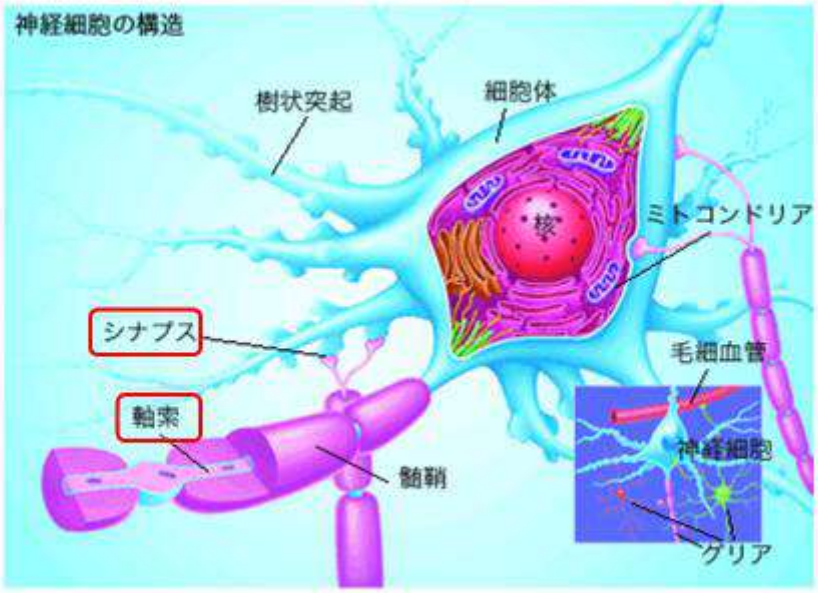


PIsノックアウトマウス

症状

- **脳ミエリン形成不全**
- **白内障**
- **雄性不妊**
  （精子形成不全）

図24



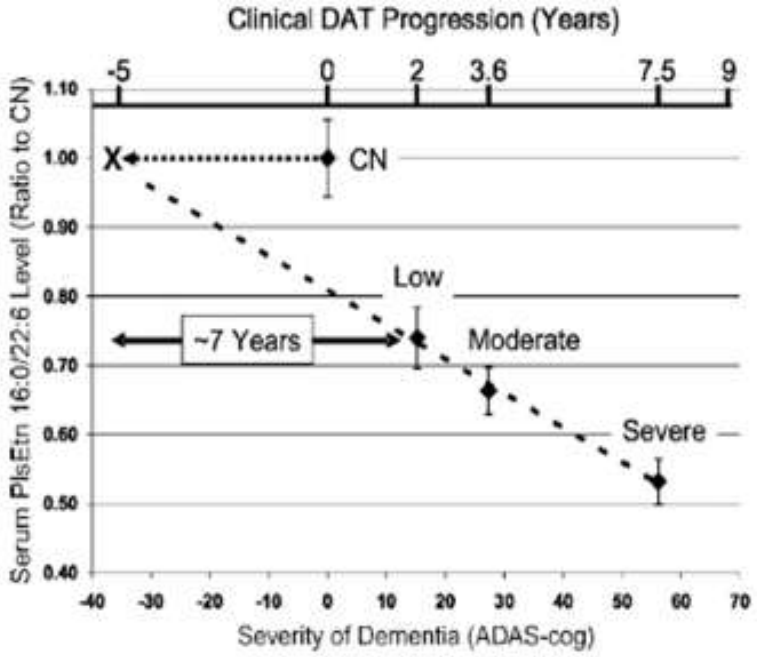
８．認知症早期発見マーカーとしての血清プラスマローゲン

老化や酸化ストレスが背景となる代表的な疾患には動脈硬化に加え，認知症があります。認知症患者の脳剖検所見からプラスマローゲンが特異的に減少することが報告され[23]，認知症とプラスマローゲンとの関係が注目されるようになりました。別の報告では，認知機能低下のレベルとエタノールアミン型プラスマローゲンの血清レベルとの間には正相関性が見られ，実際の症状が発症する７年ほど前から，エタノールアミン型プラ

スマローゲンの血清レベルの低下が観察されることから，認知症の早期発見マーカーとして注目されています（図 25）[24]。

そこで，約２００名規模の軽度認知障害者と健常高齢者を対象に，認知障害と血清プラスマローゲンとの関係を検討する臨床観察研究を行いました（東京都健康長寿医療センターとの共同研究）[25, 26]。その結果，軽度認知障害者（ＭＣＯ）では健常高齢者（ＮＥ）に比べてエタノールアミン型プラスマローゲンの血清レベルの有意な低下が確認されました。この低下の統計的有意性は他の要因を調整（除外）しても変わりませんでした（図 26）。

図25

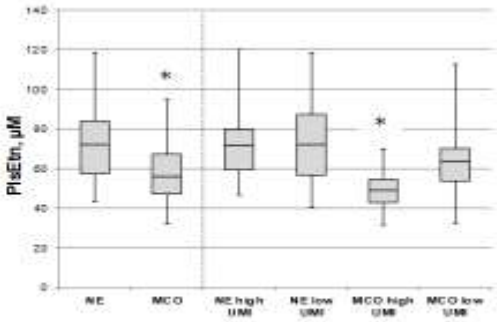


Goodenowe, et al. J Lipid Res, 48: 2485-98 (2007)

図26

東京都健康長寿医療センターとの共同研究

- 約200名規模の軽度認知障害者と健常高齢者を対象とした観察研究で、認知障害と血清PlsEtnとの関係を検討
- 認知障害者で血清エタノールアミンプラスマローゲン（PlsEtn)の有意な減少がみられた
- 多変量解析の結果、血清PlsEtnは年齢、性、HDL-Cなどで調整後も有意な認知機能低下の説明変数であった



Parameters associated with cognitive impairment in the multiple logistic regression analysis

Variables	OR (95% confidence interval)
Sch	0.60 (0.44–0.83)
Alb	0.07 (0.01–0.76)
HbA1c	4.71 (1.07–20.68)
PlsEtn^	0.47 (0.30–0.74)

Maeba et al., 2016

９.まとめ

血清プラスマローゲンは加齢や酸化ストレス,慢性炎症などを発症要因とする動脈硬化や認知症などの生活習慣病のバイオマーカーとして有望と思われます。また,体内でプラスマローゲンを増加させることは生活習慣病予防に有効と思われます。今後,プラスマローゲンの体内合成を促進させる薬剤の開発や,経口摂取により血中プラスマローゲンの増加が期待できる健康食材の開発が待たれます[27,28]。

参考文献

1) Morand OH et al., Disappearance of plasmalogens from membranes of animal cells subjected to photosensitized oxidation, J Biol Chem. 1988, 263(23):11597-606.

2) Maeba R et al., Ethanolamine plasmalogens protect cholesterol-rich liposomal membranes from oxidation caused by free radicals, Chem Phys Lipids. 2002, 120:145-51.

3) Maeba R et al., Ethanolamine plasmalogen and cholesterol reduce the total membrane oxidizability measured by the oxygen uptake method, Biochem Biophys Res Commun. 2003, 302(2):265-70.

4) Maeba R et al., Ethanolamine plasmalogens prevent the oxidation of cholesterol by reducing the oxidizability of cholesterol in phospholipid bilayers, J Lipid Res. 2003, 44(1):164-71.

5) Maeba R et al., A novel antioxidant action of ethanolamine plasmalogens in

lowering the oxidizability of membranes, Biochem Soc Trans. 2004, 32(Pt 1):141-3.
6) Zoeller RA et al., Plasmalogens as endogenous antioxidants: somatic cell mutants reveal the importance of the vinyl ether, Biochem J. 1999, 338:769-76.
7) Braverman NE et al., Functions of plasmalogen lipids in health and disease, Biochim Biophys Acta. 2012, 1822(9):1442-52.
8) Waterham HR et al., Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis, Biochim Biophys Acta. 2016, 1863(5):922-33.
9) Cipolla CM et al., Peroxisomal Dysfunction in Age-Related Diseases, Trends Endocrinol Metab. 2017, 28(4):297-308.
10) Maeba R et al., Determination of choline and ethanolamine plasmalogens in human plasma by HPLC using radioactive triiodide (1-) ion (125I3-), Anal Biochem. 2004, 331(1):169-76.
11) Maeba R et al., Improvement and validation of ^{125}I-high-performance liquid chromatography method for determination of total human serum choline and ethanolamine plasmalogens, Ann Clin Biochem. 2012, 49(Pt 1):86-93.
12) Maeba R et al., Plasma/Serum Plasmalogens: Methods of Analysis and Clinical Significance, Adv Clin Chem. 2015, 70:31-94.
13) Sakasegawa S et al., Hydrolysis of plasmalogen by phospholipase A1 from Streptomyces albidoflavus for early detection of dementia and arteriosclerosis, Biotechnol Lett. 2016, 38(1):109-16.
14) Nishimukai M et al., Serum choline plasmalogens, particularly those with oleic acid in sn-2, are associated with proatherogenic state, J Lipid Res. 2014, 55(5):956-65.
15) Nishimukai M et al., Serum choline plasmalogens-those with oleic acid in sn-2-are biomarkers for coronary artery disease, Clin Chim Acta. 2014, 437:147-54.
16) Rohatgi A et al., HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events, N Engl J Med. 2014, 371(25):2383-93.
17) Agarwala AP et al., High-Density Lipoprotein (HDL) Phospholipid Content and Cholesterol Efflux Capacity Are Reduced in Patients With Very High HDL Cholesterol and Coronary Disease, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015, 35(6):1515-9.
18) Maeba R et al., Association of cholesterol efflux capacity with plasmalogen levels of high-density lipoprotein: A cross-sectional study in chronic kidney disease patients, Atherosclerosis. 2018, 270:102-109.
19) Bauer L et al., HDL Cholesterol Efflux Capacity and Cardiovascular Events

in Patients With Chronic Kidney Disease, J Am Coll Cardiol. 2017, 69(2):246-247.
20) Jo DS et al., Peroxisomal dysfunction in neurodegenerative diseases, Arch Pharm Res. 2019, 42(5):393-406.
21) Gorgas K et al., The ether lipid-deficient mouse: tracking down plasmalogen functions, Biochim Biophys Acta. 2006, 1763(12):1511-26.
22) Silva TF et al., Peripheral nervous system plasmalogens regulate Schwann cell differentiation and myelination, J Clin Invest. 2014, 124(6):2560-70.
23) Han X et al., Plasmalogen deficiency in early Alzheimer's disease subjects and in animal models: molecular characterization using electrospray ionization mass spectrometry, J Neurochem. 2001, 77(4):1168-80.
24) Goodenowe DB et al., Peripheral ethanolamine plasmalogen deficiency: a logical causative factor in Alzheimer's disease and dementia, J Lipid Res. 2007, 48(11):2485-98.
25) Maeba R et al., Serum ethanolamine plasmalogens improve detection of cognitive impairment among elderly with high excretion levels of urinary myo-inositol: A cross-sectional study, Clin Chim Acta. 2016, 453:134-40.
26) Maeba R et al., Serum Ethanolamine Plasmalogen and Urine Myo-Inositol as Cognitive Decline Markers, Adv Clin Chem. 2018, 87:69-111.
27) Nishimukai M et al., Lymphatic absorption of choline plasmalogen is much higher than that of ethanolamine plasmalogen in rats, Eur J Nutr. 2011, 50(6):427-36.
28) Maeba R et al., Myo-inositol treatment increases serum plasmalogens and decreases small dense LDL, particularly in hyperlipidemic subjects with metabolic syndrome, J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2008, 54(3):196-202.

貧血の診断

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

目次

1.　貧血の症状
2.　貧血の種類
　１）原因別による貧血の分類
　２）個々の疾患の説明
3.　貧血の分類と診断
　1）一般検査で見分ける貧血
　2）小球性貧血
　3）大球性貧血
　4）正球性貧血
4.　二次性貧血

はじめに

ヒトは骨の中心にある骨髄で幹細胞という白血球・赤血球・血小板の源となる細胞を造っている。幹細胞は白血球・赤血球・血小板へ分化し,血管内へ流出している。
赤血球は,酸素を各臓器に運搬する役割があり,そのため,赤血球が減少すると,臓器の酸素が低下し,酸素欠乏のような症状を起こす。

貧血の原因としては,①過剰な出血,②赤血球の材料不足,③血を造る機能の疾患,④赤血球を破壊する疾患の４つに分けることができる。過剰出血を起こす原因には,月経,出産,外傷,消化器がん,潰瘍などがあり,妊娠中は鉄不足に陥りやすいため,特に注意が必要となる。日本人の女性の約 10%が鉄欠乏性貧血であり，小児ではさらに発症頻度が高い。

また,ビタミン B12（VitB12）,葉酸が不足すると巨赤芽球性貧血引き起こし,一方,血を造る機能の低下を引き起こす疾患には,再生不良性貧血,骨髄異形成症候群などの骨髄の疾患のほか,重症の腎臓病（腎不全）,膠原病（関節リウマチなど）などがある。4 番目が,赤血球やヘモグロビンの構造の異常や免疫系の異常により,赤血球が通常より早く壊されてしまう溶血性貧血という状態で,一例として,日本人に多い遺伝性球状赤血球症では,本来は円盤状であるはずの赤血球が先天的に球状でもろくなり,脾臓で壊れてしまい貧血をきたす。

生理学的な酸素必要量は個人によって異なるが，小児および妊婦で Hb 濃度 11g/dl 以上，思春期および成人女性では 12 g/dl 以上，成人男性で 13 g/dl 以上が目安とされている。高齢者においてはその約 8.5%，ことに 85 歳以上では約 20%に貧血が認められる。高齢者の貧血では，悪性腫瘍，感染症，膠原病などの重大な疾患が背景に存在することが多く，服用している薬剤が複数にわたることもあり（ポリファーマシー），薬剤起因性造血障害の可能性にも注意が必要である。亜鉛や銅などの微量元素不足による貧血も存在するため，長期にわたって経口栄養摂取が不可能な場合や透析例においては注意しなくてはならない。

１．貧血の症状[1)]

慢性の貧血の場合，Hb（ヘモグロビン）濃度が 8～9 g/dl くらいまでは無症状の場合がある。しかし，7 g/dl 以下になると頭痛，耳鳴り，めまい，心雑音などを認め，6 g/dl 以下が持続すると心不全症状を呈することが多くなる．有効な治療法の確立されている栄養不良（鉄，VitB12，葉酸）による貧血でない場合，7 g/dl 以下になれば輸血も考慮しなくてはならない。

1）心血管系および呼吸器症状

初期症状は倦怠感や易疲労感で，進行すると動悸，息切れ，めまい，頭痛，下肢の浮腫，間歇性跛行，狭心症発作などが現れ，慢性的に進行した貧血のでは Hb が 6 g/dl 台でも自覚症状の訴えがないことがある。

2）顔色不良，皮膚および粘膜変化

貧血の際には，皮膚への血流量が低下し，強度になってくると蒼白となる。眼瞼結膜，口腔粘膜，爪の蒼白化もみられる。口角炎，鉄欠乏性貧血ではスプーン状爪，爪が割れやすい，唇や舌の炎症，毛髪の抜け，肌の荒れるなどの症状が，悪性貧血ではレモン色の蒼白な皮膚や舌炎や貧血の進行より前に出現する白髪が，溶血性貧血では黄疸が，鎌状赤血球症の際は下肢の潰瘍が，重篤な骨髄疾患に伴う貧血では血小板減少による皮下出血斑が認められる。

３）神経・筋症状

貧血では，頭痛，めまい，耳鳴りがみられ，重症となると意識消失，集中力の欠如，傾眠，不穏や筋力低下がみられたりする。VitB12 欠乏性巨赤芽球性貧血の重症例では稀ではあるが，亜急性連合性脊髄変性症＊が出ることがある。また，稀ではあるが，葉酸欠乏症においても，時に末梢神経症状を呈することがある。

＊亜急性連合性脊髄変性症は，VitB12 欠乏により脊髄が変性する進行性の疾患で，動きや感覚をコントロールする神経線維が損傷を受ける。症状として全身の筋力低下，手や足のしびれやチクチク感，脚のこわばりが現れ，いらだちやすさ，眠気，錯乱がみられることもある。

４）眼症状

貧血では眼瞼結膜が蒼白化し，急激に進行した貧血では網膜に出血斑やロート斑（血液疾患でみられる網膜中央の白色部）が出現する場合がある。

5）消化器症状

鉄欠乏性貧血では便秘,下痢,食欲不振,嘔気,上腹部不快感がでたり,嚥下障害,悪性貧血では舌炎（ハンター舌炎＊）や舌乳頭の萎縮が認められる。貧血があって,消化器症状がみられるときは消化器系統の検査も必要となる。

＊:VitB12 によっておきる舌の炎症で,舌が平らになったり,赤くなる。舌の乾燥,痛み,ヒリヒリした灼熱感,味覚障害がおきたりする。

２．貧血の種類

１）原因別による貧血の分類

造血幹細胞レベルの障害
- 腫瘍性疾患などによる骨髄の置換
  - 急性白血病，骨髄線維症，多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，がんの骨髄転移
- 造血障害
  - 再生不良性貧血，放射線・薬物・ウイルスによる造血低下
  - 骨髄異形成症候群
  - 発作性夜間血色素尿症

赤血球前駆細胞レベルの障害
- 赤芽球癆（先天性：Diamond-Blackfan貧血）
- EPO産生低下：腎性貧血，内分泌疾患（甲状腺・下垂体）

赤芽球-赤血球レベルの障害
- 膜の異常
  - 先天性：遺伝性球状赤血球症，遺伝性楕円赤血球症など
  - 後天性：発作性夜間血色素尿症
- 解糖系酵素の異常（先天性）
  - ピルビン酸キナーゼ欠乏症
  - G6PD欠乏症
- ヘモグロビンの合成異常
  - ヘム合成障害：鉄芽球性貧血，ポルフィリア
  - 鉄欠乏性貧血
  - グロビンのアミノ酸配列異常：異常ヘモグロビン症
  - グロビン鎖合成障害：サラセミア
- DNA合成障害
  - 葉酸欠乏
  - $VitB_{12}$欠乏
  - 化学療法薬剤
- 先天性赤血球異形成貧血

赤血球以外の原因（後天性）
- 免疫性：自己免疫性溶血性貧血など
- 機械的破壊：細小血管障害性溶血，脾機能亢進症
- 感染症：マラリアなど

図１　原因別による貧血の分類[1)]

①造血幹細胞レベルの障害,②赤血球前駆細胞レベルの障害,③赤芽球―赤血球レベルの障害,④赤血球以外の原因（後天性）の４つに分類され,①については腫瘍性疾患などによる骨髄の置換として急性白血病，骨髄線維症，多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，がんの骨髄転移があり,造血障害として再生不良性貧血，放射線・薬物・ウイルスによる造血低下,骨髄異形成症候群,発作性夜間血色素尿症が挙げられる。②については,赤芽球癆（先天性：Diamond-Blackfan 貧血）がある。EPO(エリスロポエチン)産生低下は腎性

貧血，内分泌疾患（甲状腺・下垂体）がある。③については,膜の異常として,先天性では,遺伝性球状赤血球症，遺伝性楕円赤血球症などが,後天性では,発作性夜間血色素尿症がある。解糖系酵素の異常（先天性）としては,ピルビン酸キナーゼ欠乏症,G6PD 欠乏症があり,ヘモグロビンの合成異常としては,ヘム合成障害では鉄芽球性貧血,ポルフィリア,鉄欠乏性貧血,グロビンのアミノ酸配列異常では異常ヘモグロビン症,グロビン鎖合成障害ではサラセミアがある。DNA 合成障害としては,葉酸欠乏,VitB12 欠乏,化学療法薬剤による貧血がある。また,先天性赤血球異形成貧血がある。④赤血球以外の原因（後天性）としては,免疫性では自己免疫性溶血性貧血などがあり,機械的破壊では細小血管障害性溶血，脾機能亢進症があり,感染症ではマラリアなどがある。

3）個々の疾患の説明。

急性白血病:血液をつくっている骨髄の中にあって,血球を造る造血幹細胞が悪性腫瘍化し,正常な血液を造ることができなくなった疾患。急性白血病と慢性白血病があり,急性白血病は急激に発症し,慢性白血病は緩徐に発症してくる。また,がん化する細胞の種類によって急性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病に分類される。急性骨髄性白血病は,リンパ球以外の白血球や赤血球,血小板のもとになる細胞ががん化したもの。急性リンパ性白血病は,リンパ球のもとになる細胞ががん化したものである。

骨髄線維症（こつずいせんいしょう）:造血細胞に代わって線維組織が骨髄中に増える疾患で,異常な形状の赤血球が生産されたり,貧血や脾臓の腫大が発生したりする。線維芽細胞や,単球など他の細胞が,過剰な線維組織を生産したり,線維組織の形成を刺激する化学物質を過剰に分泌したりして,造血細胞が線維組織によって置き換わってしまい,その結果,赤血球の生産量が減少し,血流に放出される赤血球の数が少なくなって貧血になり,次第に重症化する。

多発性骨髄腫（たはつせいこつずいしゅ）:骨髄の中にある形質細胞と呼ばれる細胞が,がん化し,骨髄腫細胞となり増殖する疾患である。疾患が進行すると骨の破壊による痛みや骨折しやすくなり,M 蛋白（形質細胞ががん化することにより,それに対応した単一性の抗体が多量（腫瘍性）に産生され,血液中に放出され異常に増える。 この単クローン性免疫グロブリンを M 蛋白という。 また,その一部は尿中へ漏れ出てくることがあり,ベンス・ジョーンズ蛋白と呼ばれる。ベンス・ジョーンズ蛋白の産生による腎障害,また造血が妨げられることによる貧血,感染症など様々な症状や臓器障害が現れるようになる。

悪性リンパ腫：悪性リンパ腫は,白血球のうちリンパ球ががん化する疾患である。悪性リンパ腫は,がん細胞の形態や性質によって,大きく B 細胞リンパ腫,T/NK 細胞リンパ腫,ホジキンリンパ腫に分かれる。細かくは,100 種類以上の分類がある。これらががん化して無制限に増殖することで発症する。悪性リンパ腫が発生する部位は,リンパ系組織とリンパ外臓器（節外臓器）の 2 つに大きく分けられる。リンパ系組織は,細菌やウイルスなどの病原体を排除する機能がある免疫システムの一部で,リンパ節をつなぐリン

パ管やその中を流れるリンパ液,胸腺,脾臓,扁桃などの組織や臓器である。リンパ外臓器（節外臓器）は,胃,腸管,甲状腺,骨髄,肺,肝臓,皮膚などである。リンパ系の組織や臓器は全身にあるため,悪性リンパ腫は全身の部位で発生する可能性がある。
がんの骨髄転移:他の部位にがんが,できた場所から血流にのって,骨に転移巣を作る病態である。骨転移は,骨にもともとある細胞が腫瘍化する疾患（原発性骨腫瘍:骨肉腫,ユーイング肉腫,骨髄腫など）とは区別される。
再生不良性貧血(さいせいふりょうせいひんけつ):再生不良性貧血とは,骨髄にある造血幹細胞がなんらかの理由で減少することによって,血液中の白血球,赤血球,血小板の3系統のすべてが減少する疾患である。この状態を汎血球減少症（はんけっきゅうげんしょうしょう）という。再生不良性貧血は,先天的で遺伝性のもの（Fanconi 貧血）と後天的なものがあり,後天的なものの原因として,薬剤によるものがある（薬剤性貧血)。ほとんどは発症の原因が特定できず ,これを原発性再生不良性貧血ともいう。原発性再生不良性貧血のほとんどは,自分のリンパ球からの攻撃による自己免疫機序によって発症すると考えられている。
放射線・薬物・ウイルスによる造血低下:骨髄の造血抑制は放射線治療,抗がん剤,抗生剤（クロラムフェニコールなど）,肝炎ウイルス, パルボ B19 などのウイルスによって起こされる。
骨髄異形成症候群（こつずいいけいせいしょうこうぐん):3系統の血液細胞（赤血球,白血球,血小板）の大もとになる造血幹細胞に異常が起こった疾患である。赤血球,白血球,血小板がそれぞれ成熟する 3 系統の過程に同時に異常が発生したり,時期がずれて発生したりする。まず1系統から次第に3系統へと進行していく場合もある。単一の疾患ではなく,複数の類似の疾患の集まりと捉えられているため,症候群（syndromes）と呼ばれる。異常な造血幹細胞からつくられた血液細胞には,機能の異常や,形の異常（異形成）が認められ,血液検査で貧血（赤血球の減少）,白血球数の異常（減少や増加）,血小板の減少,などの血液細胞数の異常がみられる。また,骨髄異形成症候群が進行すると,急性骨髄性白血病に移行することがある。
発作性夜間血色素尿症（ほっさせいやかんけっしきそにょうしょう):造血幹細胞に異常（造血幹細胞の PIGA 遺伝子が後天的に突然変異を引き起こすことが原因で発症）が生じ,血管内で赤血球が壊されやすくなる疾患である溶血性貧血の一種である。赤血球が破壊されることで貧血を引き起こす。また,赤血球の破壊は夜間就寝中に起こりやすいため,起床後の尿が破壊された赤血球の色素の影響で黒色（コーラ様）になるのも,この疾患の特徴的な症状のひとつである。細菌感染やストレスなどによって補体のはたらきが活性化すると発作的に症状が現われる。発症頻度は100万人に数人のみと非常にまれな疾患である。
赤芽球癆（せきがきゅうろう):造血幹細胞が成長する過程において異常が発生することにより赤血球だけが造られなくなり,貧血に陥る疾患である。赤芽球癆は先天性と後天性に分類され,先天性及び後天性赤芽球癆は,それぞれ100万人当たり5人及び0.3人

ほどに発症すると報告されているまれな疾患である。
EPO 産生低下：造血に必須のホルモンであるエリスロポエチン（EPO）は,腎臓の尿細管間質にある線維芽細胞様の細胞で産生され,腎機能の低下とともに産生量が低下し,腎性貧血となる。EPO は，赤芽球系前駆細胞（主として colony forming unit-erythroid：CFU-E)に作用して赤芽球系細胞のアポトーシスを抑制して造血を促す働きをしている。
遺伝性球状赤血球症（いでんせいきゅうじょうせっけっきゅうしょう)：赤血球膜の遺伝的異常により赤血球が破壊され,貧血を来たす疾患である。球状赤血球の溶血と貧血を特徴とする。赤血球の膜・酵素・ヘモグロビンの異常による 3 大遺伝性溶血性貧血の一つである。赤血球膜蛋白（α・β スペクトリン,Ankyrin,Band3, Protein 4.2 など）をコードする遺伝子の異常により赤血球の変形能が低下し,脾臓で破壊・貪食され血管外溶血を起こし溶血性貧血となる。
遺伝性楕円赤血球症(いでんせいだえんせっけっきゅうしょう)：赤血球が卵円形または楕円形になる，まれな常染色体優性遺伝疾患である。溶血は通常認められないか，わずかに認められる程度で，貧血もあってもわずかである。
ピルビン酸キナーゼ欠乏症：遺伝性の疾患で,ピルビン酸キナーゼという酵素が足りなくなり,赤血球が破壊されて貧血が起こる疾患である。 ピルビン酸キナーゼは,体内のエネルギーの保存（ADP→ATP）に働きかける酵素で,これが足りないと ATP の産生が低下し,脱水により赤血球は有棘赤血球（ゆうきょくせっけっきゅう）となり,変形能を失い,脾内の網内系細胞に捕捉されることにより溶血し,貧血となる。
G6PD 欠乏症：G6PD（グルコース-6-リン酸脱水素酵素）は赤血球機能を維持するうえで重要な酵素である。G6PD 欠損症は伴性劣性遺伝という形式で男児に遺伝,発症する。G6PD 欠損により赤血球が体内で破壊されて溶血性貧血が起こる。普段から貧血が問題となるケースはまれで,薬剤や感染症,手術,ソラマメの摂取などをきっかけに急激に溶血性貧血（急性溶血発作）が起こりうることが特徴的である。
鉄芽球性貧血（てつがきゅうせいひんけつ)：骨髄において,核の周囲に環状に鉄が沈着した赤芽球（環状鉄芽球）の出現を認める遺伝性貧血または後天性貧血である。後天性鉄芽球性貧血は，骨髄異形成症候群に合併することが多く，大球性貧血を引き起こす。遺伝性鉄芽球性貧血は，数ある X 連鎖または常染色体の遺伝子変異のいずれかによって発生し，通常は小球性低色素性貧血である。
ポルフィリア：ポルフィリン症（porphyria）とは,ヘム生合成に必要な酵素の欠損あるいは活性低下により生じる一群の疾患である。 遺伝的要因あるいは鉛中毒のような環境要因によるヘム合成能力の低下は,ヘム前駆体の組織への蓄積や尿・糞中への排泄を増加させ,神経症状や皮膚症状を伴うポルフィリン症をもたらす。
異常ヘモグロビン症：異常ヘモグロビンとは,ヘモグロビン分子を構成するα鎖グロビンあるいはβ鎖グロビンのアミノ酸配列にアミノ酸置換,脱落,挿入がみられるものや,遺伝子融合による融合グロビン鎖を含んだもののように,ヘモグロビン蛋白が正常とは異なるものを

いう。異常ヘモグロビンは遺伝的に受け継がれることがほとんどで数百種類が見つかっていて,その多くは日常生活に支障を与えないものであるが,種類によっては赤血球の形態異常を引き起こすもの（鎌状赤血球症など）,αグロビンやβグロビンの合成異常を引き起こすもの（サラセミア症）,溶血性貧血を引き起こすものなどもある。

サラセミア：サラセミアは，異常ヘモグロビン症 の１つであり,ヘモグロビンの構造の違いによりαサラセミア,βサラセミア,βδサラセミアがある。溶血により貧血が起こることがある。重度のサラセミアは，小球性溶血性貧血となる。

VitB12 欠乏,葉酸欠乏：VitB12 欠乏性貧血,葉酸欠乏性貧血は,VitB12 や葉酸が不足することで,血液細胞の核にある DNA が十分に造れず,貧血をきたす疾患である。巨赤芽球性貧血となる。VitB12 や葉酸は体内で造ることができないため,外から食事として摂る必要がある。

自己免疫性溶血性貧血（じこめんえきせいようけつせいひんけつ）：自身の赤血球に結合する 自己抗体（自分のからだの成分に対する抗体)ができて,赤血球が異常に早く破壊（溶血）されておこる貧血である。自己免疫疾患と呼ばれる疾患では,自己抗体が出現して疾患が起こることが知られている。

温式自己免疫性溶血性貧血,寒冷凝集素症,発作性寒冷ヘモグロビン尿症がある。

細小血管障害性溶血（さいしょうけっかんしょうがいせいようけつ）：細小血管障害性溶血性貧血(MAHA)は，播種性血管内凝固症候群（はしゅせいけっかんないぎょうこしょうこうぐん）(DIC)や血栓性血小板減少性紫斑病（けっせんせいけっしょうばんげんしょうせいしはんびょう）(TTP)や溶血性尿毒症症候群（ようけつせいにょうどくしょうしょうこうぐん）(HUS)などで認められる病態である。血小板血栓（血小板が主体となってできる血栓）による MAHA は，しばしば血小板減少と臓器障害（特に腎や脳）を伴っており，このような 3 徴候を示す病理学的診断名を血栓性微小血管症（けっせんせいびしょうけかんしょう）(TMA)という。

脾機能亢進症（ひきのうこうしんしょう）：脾機能亢進症は，脾腫によって引き起こされる血球減少症である。脾腫が生じると，赤血球の破壊に加えて，しばしば白血球および血小板に対する脾臓での機械的な破壊が亢進する。これらにより,貧血や白血球減少,血小板減少が引き起こされる。

マラリアなど：マラリア原虫を持った蚊（ハマダラカ）に刺されることによって生じる感染症である。熱帯熱マラリア,三日熱マラリア,四日熱マラリア,卵形マラリアなどがあり,主な症状は,発熱,貧血,脾腫である。

２．貧血の分類と診断[1)]

1）一般検査で見分ける貧血

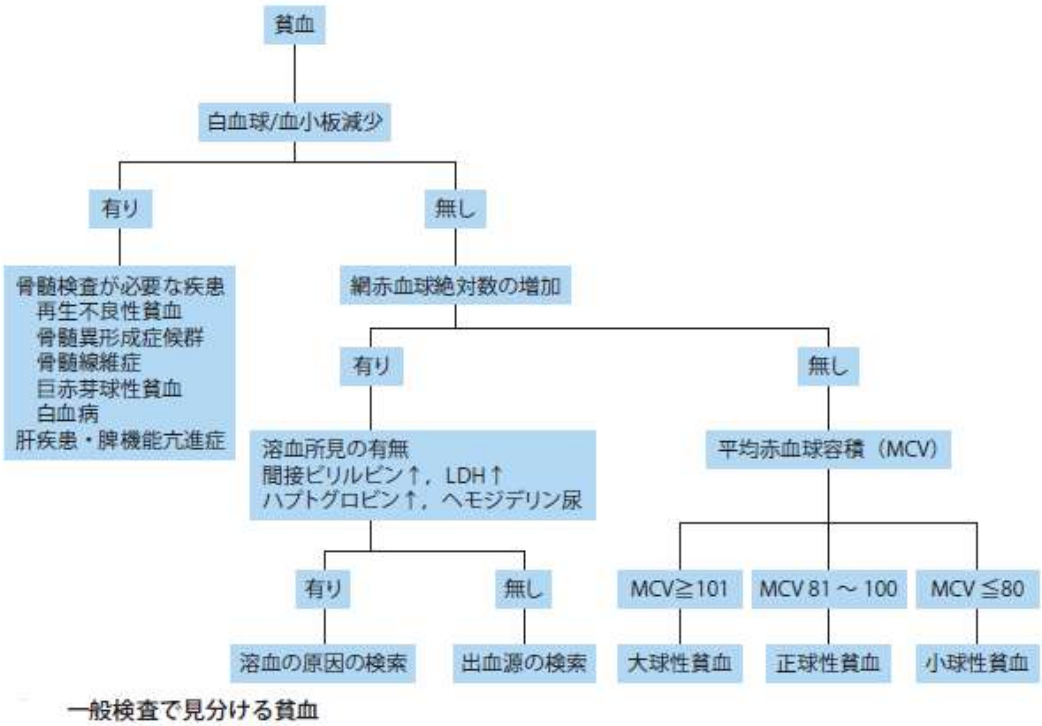


図２　一般検査で見分ける貧血[1)]

一般検査で見分ける貧血は,まず末梢血を採血して白血球と血小板をカウントして,減少しているか,していないかを判断する。どちらかでも減少していれば図の左へ行き,骨髄検査が必要な疾患か肝疾患・脾機能亢進症が考えられる。減少していなければ,網赤血球絶対数の増加の有無をみる。増加していれば,溶血の検査値を見て,溶血の原因検索をする。溶血の検査が異常なければ出血源の検索を行う。網赤血球が増加していなければ,平均赤血球容積（MCV）を見て,基準と照らし合わせて大きければ大球性貧血,（だいきゅうせいひんけつ）正常の大きさなら正球性貧血（せいきゅうせいひんけつ）,小さければ小球性貧血（しょうきゅうせいひんけつ）となる。そして次の判定のチャートに進む。

貧血を診断するために必要な検査を以下に列記する。網赤血球数（絶対数），血清鉄，総鉄結合能（total iron binding capacity：TIBC）または不飽和鉄結合能（unsaturated iron binding capacity：UIBC），フェリチン，LDH（lactate dehydrogenase），間接ビリルビン，CRP（C-reactive protein），腎および肝機能検査が挙げられる。また,必要に応じて骨髄穿刺,骨髄生検を行うこともある。

2）小球性貧血

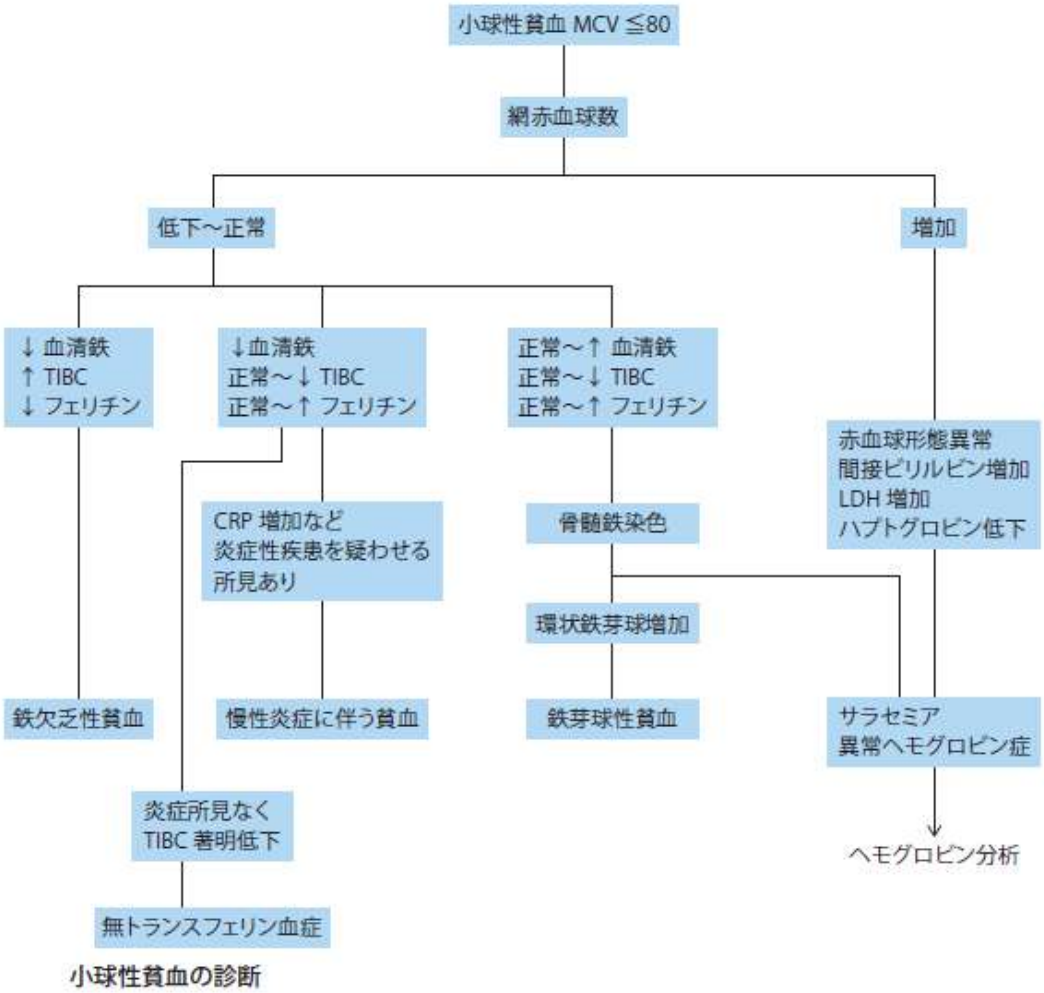


図３　小球性貧血の診断[1)]

末梢血の赤血球の平均赤血球容積が 80 fl（フェムトリットル）以下であるならば,網赤血球数をみて増加していれば骨髄での赤血球産生亢進を意味しており,赤血球形態異常,間接ビリルビン増加,LDH　増加,ハプトグロビン低下が見られれば,サラセミアか異常ヘモグロビン症であり,さらにヘモグロビン分析をして診断を確定する。次に網赤血球数が低下ないしは正常の場合には,血清鉄,TIBC,フェリチンの値を見て図の様な検査項目や臨床所見を考慮して鉄欠乏性貧血,無トランスフェリン血症,慢性炎症に伴う貧血,鉄芽球性貧血の診断を下す。

3）大球性貧血

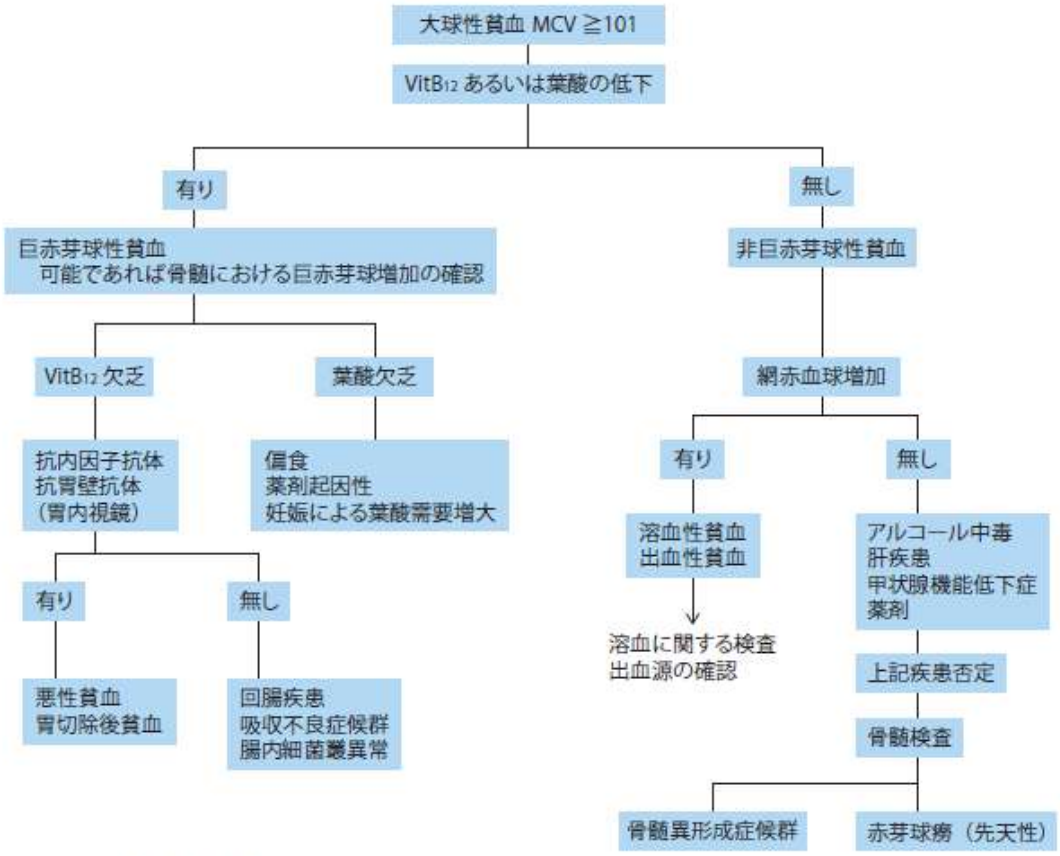


図 4　大球性貧血の診断 [1)]

大球性貧血は DNA 合成障害が原因となって引き起こされる。末梢血で好中球の核過分葉(白血球の中の好中球の細胞中にある核が 6 つ以上に分かれている状態)がなければ,まず巨赤芽球性貧血を考える. 病態として DNA 合成障害が背景にあるので白血球数や血小板数も減少することが多い。胃がんや胃潰瘍で胃切除後に貧血が見られ,大球性であれば悪性貧血等を疑う。巨赤芽球性貧血の中で悪性貧血を疑う場合は, 萎縮性胃炎を想定して抗内因子抗体・抗胃壁細胞抗体を測定する。 VitB12 や葉酸欠乏以外の大球性貧血で溶血が認められなければ, 骨髄穿刺が必要となる。

診断の手順としては,MCV が 101 以上であれば,血液の VitB12 や葉酸を測定し,低下していれば,図の左に行き,VitB12 低下であれば,抗内因子抗体・抗胃壁細胞抗体を測定し,内視鏡検査をして診断を確定する。また,葉酸の低下があれば,偏食,薬剤起因性,妊娠による葉酸需要増大を考える。次に,VitB12 や葉酸が低下していなければ,非巨赤芽球性貧血となり,次に網赤血球増加をみて,増加していれば溶血性貧血出血性貧血を疑う。増加していなければ,アルコール中毒肝疾患,甲状腺機能低下症,薬剤性の可能性を考え,これらが否定されたら,骨髄検査を行って,骨髄異形成症候群や赤芽球癆（先天性）を確定する。

4)　正球性貧血

正球性貧血 MCV　81-100 の場合は,網赤血球増加の有無で判断が分かれる。網赤血球増

加があれば（図 5，6），少なくとも赤血球造血には問題がないと考え，溶血性貧血か急性失血を考える。貧血や黄疸の家族歴・既往歴,赤血球形態異常や封入体の存在,間接ビリルビン増加，LDH 増加,Coombs 試験陽性であれば溶血性貧血を考える。
Coombs 試験陽性の場合,温式抗体陽性であれば自己免疫性溶血性貧血か薬剤性溶血性貧血となり,冷式抗体陽性であれば寒冷凝集素症となる。また,温式抗体,冷式抗体いずれも陰性であれば脾腫の有無を判断し,脾腫があれば脾機能亢進,サラセミア,脾腫が無ければ,微小血管性溶血性貧血,夜間発作性溶血性貧血,マラリア,先天性溶血性貧血となる。さらに発作性夜間血色素尿症の場合は Coombs 試験陰性,CD55，CD59 陰性赤血球,Ham 試験陽性,NAP 低下などを確認して診断を確定する。

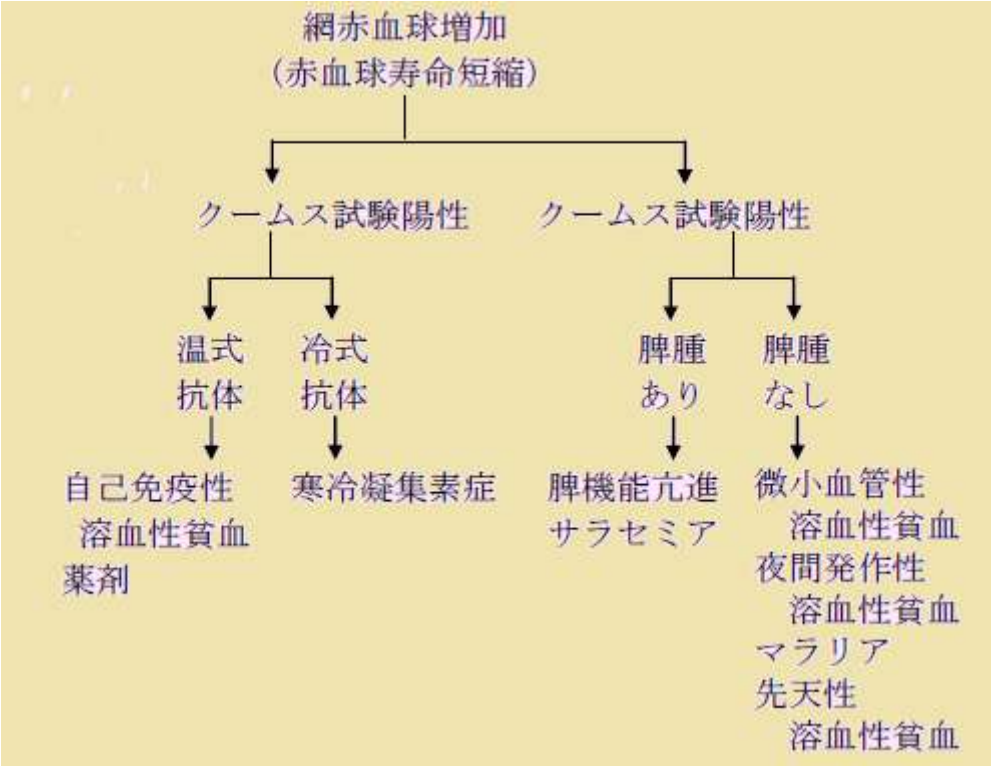


図５　網赤血球増加の鑑別チャート

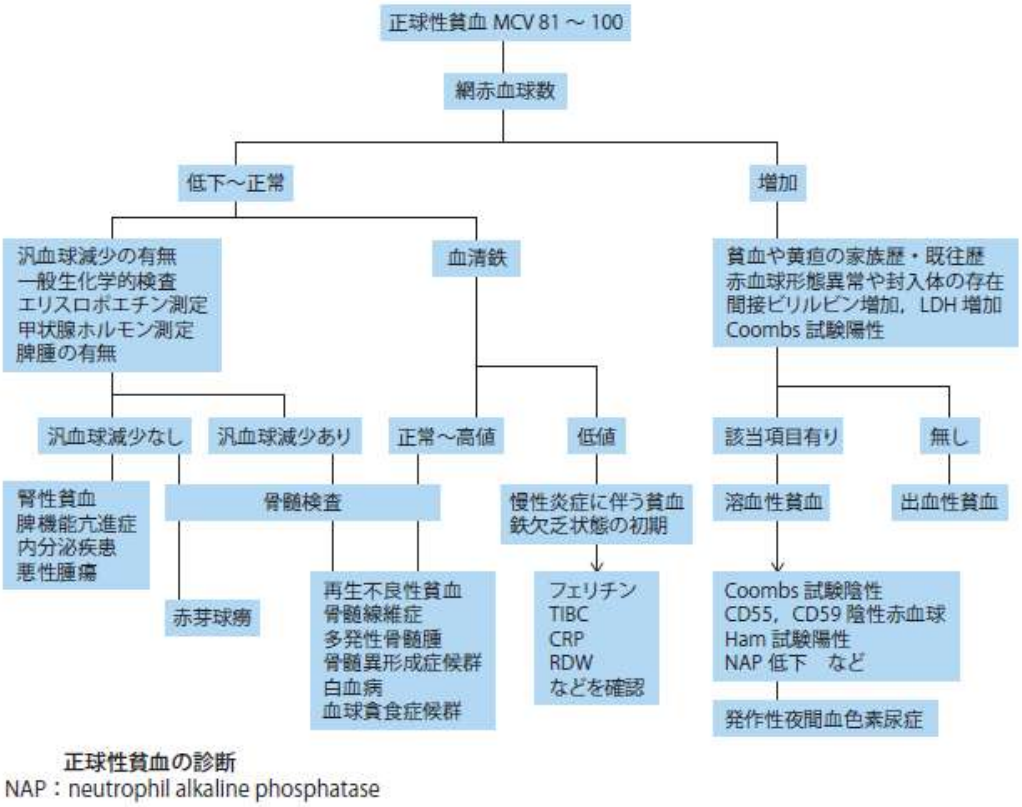


図６　正球性貧血の診断 [1)]

網赤血球数が正常か低下の場合は，かなり複雑であり，貧血のみか白血球減少や血小板減少を伴うか否かで判断する。貧血のみの場合は，赤芽球癆，腎性貧血，続発性貧血（悪性腫瘍に伴う貧血）の可能性があり，血中エリスロポエチン濃度（赤血球系幹細胞（前駆細胞）に対して，赤血球産生を促進する糖蛋白ホルモンで，主に腎臓（一部肝臓）で産生され，動脈血中の酸素分圧よって調節されている）が鑑別に有用である。赤芽球癆の最終診断には骨髄所見が必要である。腎性貧血は通常は正球性だが慢性の炎症を伴う場合や鉄や微量元素不足の場合は，小球性の形をとる場合がある。

二系統減少あるいは汎血球減少（3 系統減少）の場合は，再生不良性貧血や骨髄異形成症候群，発作性夜間血色素尿症，骨髄線維症，多発性骨髄腫，白血病，悪性リンパ腫，血球貪食症候群，がんの骨髄転移など重篤な疾患・病態である可能性が高く，骨髄穿刺による検査が必要である。

さて，図６で網赤血球数が正常か低下ないしは正常で，汎赤血球減少がなく血清鉄が低値の場合は慢性炎症に伴う貧血か鉄欠乏状態の初期となる。汎赤血球減少がなければ，腎性貧血，脾機能亢進症，内分泌疾患，悪性腫瘍による貧血となる。慢性肝炎や微量出血を伴う場合には小球性貧血の形で現れる場合がある。

４．二次性貧血

日常の内科臨床をやっていると血球のサイズで分類していくのは必ずしも便利でない

場合が多くある。特に高齢者の貧血を診断治療する際には別の観点から分類すると便利である。ここでは二次性貧血を取り挙げる。血液疾患以外の基礎疾患が原因で起こる貧血を二次性貧血という。主な原因としては慢性感染症,膠原病,悪性疾患,慢性腎臓病,慢性肝疾患,内分泌疾患,栄養障害,薬剤性貧血などがあり,とくに慢性感染症,膠原病などの慢性炎症,悪性腫瘍による貧血は病態が共通しているため,慢性疾患による貧血とも呼ばれている。高齢者でみられる軽度から中等度の貧血は大部分が二次性貧血で,消化器系の悪性腫瘍が基礎疾患であることが多いので注意が必要である。
特に高齢者では,骨髄異形成症候群,再生不良性貧血が見つかることがあり,その際は血清エリスロポエチンが異常高値となり診断に役立つ。

① 慢性疾患に伴う貧血

膠原病（慢性関節リウマチ,全身性エリテマトーデスなど）に伴う慢性炎症や慢性感染症（結核,感染性心内膜炎,肝膿瘍など）において,白血球の一種である単球・マクロファージからつくられる炎症性サイトカイン（インターロイキン６（IL6）,腫瘍壊死因子（TNFα）,インターフェロンγ）による赤血球造血の抑制,鉄の利用障害,赤血球の造血を刺激する液性因子エリスロポエチン産生の抑制,網内系細胞の活性化による赤血球破壊の亢進など,複数の要因により小球性～正球性貧血がみられる。
貧血の程度は緩徐に進行するため貧血症状は比較的軽度である。なお,全身性エリテマトーデス（SLE）では,溶血性貧血を発症することがある。

② 慢性腎臓病に伴う貧血（腎性貧血）

赤血球の造血を刺激するエリスロポエチンは,腎臓でつくられているが,腎障害が進行すると腎臓におけるエリスロポエチンの低下により貧血が生じる。さらに腎障害が進行し腎不全や尿毒症になると,造血抑制や溶血亢進,低栄養などが貧血の増悪に関与してくる。

③ 肝疾患に伴う貧血

肝硬変では,脾機能亢進,赤血球膜の脂質の異常による溶血,消化管の出血,鉄や葉酸の欠乏,循環血漿量の増大などが原因で,多くの場合貧血が生じてくる。アルコール性肝障害では骨髄の赤血球無効造血がみられ大球性貧血になる。

④ 内分泌疾患に伴う貧血

甲状腺機能低下症（エリスロポエチン産生の低下）,副甲状腺機能亢進症（造血前駆細胞の抑制,骨髄の線維化）,下垂体機能低下症（エリスロポエチン産生の低下）,副腎皮質機能低下症（赤血球産生の抑制）で貧血を伴うことがある。

⑤ 悪性腫瘍に伴う貧血

原因はさまざまで,出血,二次感染,吸収障害,骨髄転移による造血抑制,腎障害,抗がん薬による骨髄抑制（骨髄にある造血細胞が障害され,減少する）などが複雑に関与している。

参考文献

１．成田 美和子　貧血の分類と診断の進め方　日内会誌 104：1375～1382,2015
２．MSD マニュアル　貧血の病因
３．北村 聖　　貧血　日本臨床検査医学会
４．北村 聖　　診断のためのアプローチ　　日内会誌 88:968～974,1999

深部静脈血栓症

特定非営利活動法人
国際生活習慣病フォーラム
理事長　　林　　滋

目次

１．定義
２．疫学
３．病態
４．静脈血栓症の誘発因子
５．深部静脈血栓症の危険因子の強度
６．深部静脈血栓症の診断
７．深部静脈血栓症の診断の項目
８．深部静脈血栓症の治療

はじめに

１．定義

深部静脈は，上肢・頸部は腕頭静脈，体幹部では上大静脈，骨盤内の静脈,下肢の腸骨静脈，下大静脈があり,これらの深部静脈に生じた血栓症を，深部静脈血栓症（Deep Vein Thrombosis:,深部静脈血栓症）という。静脈血栓塞栓症（VTE:Venous Thromboembolism）とは,深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症（PTE:Pulmonary Thromboembolism)をまとめた呼び方であり,エコノミークラス症候群ともいわれている。深部静脈に生じた血栓が大きくなり,静脈の壁から剥がれ,移動した血栓は上または下大静脈を経て心臓の中を経由して肺動脈まで移動し,肺動脈が血栓により閉塞して肺血栓塞栓症となる。肺血栓塞栓症の約 90%は,下肢または骨盤内の静脈内で生じた血栓が移動して起こる。

２．疫学[1)]

1988 年の厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班により年間 650 人とされ，また，2006 年の厚生労働省血液凝固異常症の研究における調査では，年間 14,674 人と推計された。この発生率は年間 10 万人あたり 12 人となり，この 10 年間に約 30 倍増加したことになる。一方，米国では,深部静脈血栓症が毎年 116,000～250,000 人発生し，年間 10 万人当たり 48 人となっており,日本人の発生数の約 4 倍である[1)]。

３．病態[1)]

血流停滞は血管内皮を活性化させ,単球，好中球，血小板が集積する。単球は組織因

子を産生し，外因系凝固を活性化する。好中球は，内因系凝固を作用させ，凝固反応および血小板の活性化されて血栓が発生する。静脈血栓は，数日以内に炎症性変化により静脈壁に固定,以後器質化により退縮し,さらに断片化,血管新生を生じ再疎通となる。再疎通は発症後比較的早期に生じ，膝窩静脈より末梢側では，静脈血栓は数日から数週で消失するものが多い．血栓の多くは初期の３ヵ月以内に退縮するが，膝窩静脈より中枢側では，完全に消失するものはまれで，索状物として残存する[1)]。

下肢の,深部静脈血栓症で最も頻度の高い原因は,①静脈還流の障害（例，不動状態の患者）,②内皮の損傷または機能不全（例，下肢の骨折後）,③凝固亢進状態で,上肢の,深部静脈血栓症で最も頻度の高い原因は,①中心静脈カテーテル，②ペースメーカー，③注射薬物の使用による内皮損傷である。

４．静脈血栓症の誘発因子

1. 血管壁の障害
   - 手術による損傷
   - （整形外科,産婦人科,一般外科など）
   - 外傷,骨折,熱傷
   - 各種カテーテル検査,処置
   - 静脈炎など
2. 血流の停滞
   - 長期臥床
   - 長期旅行（エコノミークラス症候群）
   - 肥満
   - 妊娠
   - うっ血性心不全
   - 脳血管障害,下肢麻痺など
3. 血液凝固能の亢進
   - アンチトロンビン欠損症
   - プロテインC欠損症
   - プロテインS欠損症
   - 高ホモシステイン血症
   - 異常フィブリノゲン血症
   - 異常プラスミノゲン血症
   - 低プラスミノゲン血症
   - 活性化プロテインC抵抗性(Factor V Leiden)
   - プロトロンビン遺伝子変異(G20210A)
   - 抗リン脂質抗体症候群
   - 悪性疾患
   - ネフローゼ症候群
   - 経口避妊薬服用
   - エストロゲン製剤服用
   - 手術,妊娠
   - 多血症,脱水など

表１　静脈血栓症の誘発因子(Virchow の血栓形成３大因子)

血栓形成の病態として Virchow の３徴が知られている。すなわち ①血管壁の障害,②血流の停滞,③血液凝固能の亢進であり,これらが重なると血栓症が発生しやすくなる。

深部静脈血栓症の予防は,②血流の停滞,③血液凝固能の亢進を防止することにより行われる。表1にはVirchowの3徴に従って誘発因子が挙げられている。各疾患や病態について説明を加える。

１） 血管壁の障害

ある血管が傷害されると,失血を防ぐために血小板とフィブリンによって凝血塊が形成され（外因性血液凝固）,血管損傷部位を塞ぐ。巨大な血栓は血管を詰まらせ,血流を阻害するようになる。深部の静脈に起これば深部静脈血栓症となる。以下に原因を列挙する。

① 手術による損傷
② 外傷,骨折,熱傷
③ 各種カテーテル検査,処置
④ 静脈炎

２） 血流の停滞

血流停滞による血液粘度の増加,赤血球の凝集,脱水などによるヘマトクリットの増加などのレオロジー的因子（流動学的因子）,外科手術後などでの長期臥床,過凝固状態,凝固阻止因子の遺伝的欠損などは,血流が停滞しやすく,特に静脈系で起こる血栓症の危険因子であることが知られている。以下に原因を列挙する。

① 長期臥床
② 長距離旅行（エコノミークラス症候群）
③ 肥満,妊娠
④ うっ血性心不全
⑤ 脳血管障害,下肢麻痺

３） 血液凝固能の亢進

①アンチトロンビン欠損症[2)]：アンチトロンビンはトロンビンおよび凝固因子の第Xa, IXa, およびXIa因子を阻害するタンパクであり，凝固を抑えることにより血栓症を抑制する。ヘテロ接合体（遺伝子座が Aa ， Bb などのように同一でない対立遺伝子をもつ個体のこと）の血漿アンチトロンビン欠損症は約0.2～0.4%の有病率であり,そのうち約半数が静脈血栓症を発症する。ホモ接合体（AA ， aa ， BB ， bb などのように同一の対立遺伝子をもつ）の欠損症（要するに対立する両方の遺伝子が欠損している状態）は，子宮内の胎児にとって致死的となる。後天的な欠乏症（低下症）は，播種性血管内凝固症候群，肝疾患，もしくはネフローゼ症候群を有する患者，またはヘパリン治療中に生じる。

②プロテインC欠損症[3,4)]：プロテインCは，第VII，IX，およびX因子，プロトロンビン，ならびにプロテインSおよびZと同じようにビタミンK依存性タンパクである。活性化プロテインC(APC)は,凝固因子である第Va因子および第VIIIa因子を分解し,凝固を抑さえているが,欠損症では凝固因子第Va,第VIIIaの働きが抑えられないために凝固が亢進し,即ち血栓が起こりやすくなる。遺伝的または後天的原因によりプロテ

インCが減少すると，静脈血栓症が惹起される。ヘテロ接合体の血漿プロテインC欠乏症の有病率は 0.2～0.5%であり,この欠損症の患者の約 75%に静脈血栓塞栓症が認められる（50歳までに50%は発症する)。

③プロテインS欠損症[5,6]：ビタミンK依存性タンパクであるプロテインSは，活性化プロテインCが介在する凝固因子である第Va因子および第VIIIa因子の分解の補因子（プロテインCの働きを補助する）として作用する。ヘテロ接合体のプロテインS欠乏症は静脈血栓症の原因となる。ヘテロ接合体のプロテインS欠損症は，遺伝的伝達，有病率，臨床検査，治療，および予防措置について，ヘテロ接合体のプロテインC欠損症と同様である。ホモ接合体のプロテインS欠乏症は，ホモ接合体のプロテインC欠乏症によるものと臨床的に鑑別できない新生児電撃性紫斑病を引き起こすことがある。

後天的なプロテインC欠乏症は，播種性血管内凝固症候群（DIC）およびワルファリン療法で生じる。

④高ホモシステイン血症[7]：高ホモシステイン血症は，血管内皮細胞の損傷,血小板機能亢進等が原因となって，動脈血栓症および静脈血栓塞栓症の原因になる場合がある。しかし,高ホモシステイン血症と血栓症を関連付ける決定的なエビデンスは不十分であるともいわれている。ホモ接合体のシスタチオニンβシンターゼ欠乏症では，血漿ホモシステイン濃度が10倍以上に上昇する。ヘテロ接合体の欠乏症，およびその他の葉酸代謝異常（メチルテトラヒドロ葉酸脱水素酵素欠乏症など）では，濃度の上昇は軽度である。高ホモシステイン血症が原因で深部静脈血栓症が発生した報告がいくつかある[8]。

⑤異常プラシミノゲン血症[9]：プラスミノゲン分子のAla620がThrに変異した先天性プラスミノゲン異常症である。本変異はプラスミノゲンTochigi変異ともよばれる。プラシミノゲン活性が低下することにより深部静脈血栓症が発症する。その後いろいろな部位でのアミノ酸置換が報告され,静脈血栓症が発生すると報告されている。この異常が血栓症を発症するには，加齢に関る種々の血漿因子の変動や血管因子などが複合的に作用すると考えられる。ただ最近の研究ではプラシミノゲン異常症（同低下症）は血栓症発症の原因ではないとの研究もある[10]。

⑥低プラスミノゲン血症（プラスミノゲン欠乏症）[9]：プラスミノゲン遺伝子に変異が起こり,変異体は分泌障害（主に肝臓の細胞内で合成され,細胞外へ分泌されるのが障害され）を起こし,血中のプラスミノゲン抗原量が低下する。日本人においてプラスミノゲン欠乏症は異常症よりまれである。

⑦活性化プロテインC抵抗性（Factor V Leiden：第V因子ライデン変異）[11]：第V因子ライデン変異と次のプロトロンビン（Factor II）G20210A変異は,欧米白人の主要な先天性血栓性素因である。ともに日本人には報告がない。活性化プロテイン C（APC）は，プロテインSと結合して第Va因子および第VIIIa因子を分解し，それによって凝固を抑制する。 第V因子の分子内に起こる変異もAPCによる不活化に対する抵抗性を生じさせ，静脈血栓の発生を増大させる。 これらの変異の中で第V因子Leiden変異（R506Q：第V因子分子中の506番目のアルギニンがグルタミンに変異している）が注

目され欧米では最もよくみられる。ホモ接合体の変異は，ヘテロ接合体の変異よりも静脈血栓症のリスクが高い。なお,活性化とはAとかaで表されるがプロテインCではトロンビンにより活性化される。

⑧プロトロンビン遺伝子変異（G20210A）[12]：原因不明の静脈血栓症患者の凝固第II因子(プロトロンビン)の遺伝子解析から,3'非翻訳領域にグアニン(G)からアデニン(A)の一塩基置換をヘテロ接合体で検出し,血栓性素因（静脈血栓症発祥の素因）として報告した。FII G20210A変異は,mRNAの安定性と翻訳効率が増加し,プロトロンビン合成を増加させる。ヘテロ接合体の変異は危険性が 2-3 倍増加し,ホモ接合体の変異はさらに高くなる。動脈血栓の危険性を増加させる報告もあるが,状況にも依存するとも議論されている。

⑨抗リン脂質抗体症候群[13]:抗リン脂質抗体症候群(APS:Antiphospholipid Syndrome)は,抗リン脂質抗体という自己抗体が血液中に存在し,血液中にできた血栓がつまる血栓症や,習慣流産などの妊娠合併症を引き起こす自己免疫疾患(免疫システムが,誤って自分自身の正常な細胞を攻撃してしまう疾患）である。抗リン脂質抗体症候群は,約半数が他の基礎疾患をもたない原発性であり,残り半数が全身性エリテマトーデス（SLE)など他の自己免疫疾患に伴う続発性に分類される。平均発症年齢は30～40歳であり,若い女性に多いといわれている。引き起こされる疾患としては,下肢深部静脈血栓症（32%），血小板減少（22%），網状皮斑（20%），脳梗塞（13%），血栓性静脈炎（9%），肺塞栓症（9%），不育症（8%），一過性脳虚血発作（7%），溶血性貧血（7%），心筋梗塞や狭心症（5%），そのほかの動脈血栓症（腸間膜,腎臓など）(5%以下）である。

⑩悪性疾患：悪性腫瘍とはがんのことである。がんと血栓症は,Trousseauらが1865年に悪性腫瘍に関連した血栓症を報告して以来，注目されている[14]。英国の研究では悪性腫瘍合併患者は非合併患者の 4.7 倍の深部静脈血栓症に関する相対リスク増えると言われている。これらのリスクに関連する因子として腫瘍に由来する凝固亢進状態の他に腫瘍による静脈の物理的圧迫，活動性低下による臥床状態，経口摂取不良による慢性の脱水状態，外科手術や化学療法，中心静脈カテーテルの挿入など多くの要因が考えられる[15]。

⑪ネフローゼ症候群[16]：ネフローゼ症候群では血栓発生のメカニズムは複雑であり,血栓促進因子の増加，血栓抑制因子の減少，線溶系の活性低下により血栓塞栓症が生じやすく，下肢の深部静脈血栓症や腎静脈血栓症から肺血栓塞栓症などの重篤な合併症を併発する危険性が高い。したがって,血管内脱水の程度や検査データを総合的に判断し,予防的に抗凝固療法を考える必要がある。

⑫経口避妊薬,エストロゲン製剤服用[17]：ピルは血液凝固・線溶に影響を与え,さらに血小板や血管内皮細胞に作用して血液凝固を促進するために,深部静脈血栓症や動脈血栓症を引き起こす。ピルによる血栓症発症のリスクはエストロゲンの含有量に比例するため低用量ピルが推奨されている[18]。

⑬外科手術[1,19]・妊娠[1]：外科手術では,胸部外科,腹部外科,整形外科手術により深部静脈血栓症が起こりやすくなる。また悪性腫瘍があると深部静脈血栓症は起こりやすいのでがんの手術後は危険が高くなる。妊娠により，高エストロゲン状態になり,血液凝固能が亢進し,妊娠子宮による物理的圧迫や下肢の静脈容量および静脈圧が増大し，結果としてうっ滞が起こり,深部静脈血栓症が起こりやすくなる。
⑭多血症,脱水[1]：多血症では血が濃くなり,血液粘稠度が増加することにより深在性静脈血栓症,心筋梗塞,脳梗塞などの静脈,動脈血栓症なども起こることがある。脱水でも血液粘稠度が上がり深部静脈血栓症が起こりやすくなる。

５．深部静脈血栓症の危険因子の強度

内科領域のおける危険因子の強度は表２に示すとおりである。

内科領域における危険因子の強度

	基本リスク	急性リスク
弱い	肥満，喫煙歴，下肢静脈瘤，脱水 ホルモン補充療法，経口避妊薬服用	人工呼吸器が不要な慢性閉塞性肺疾患の急性増悪
中程度	70歳以上の高齢，長期臥床 進行癌，妊娠 中心静脈カテーテル留置 ネフローゼ症候群 炎症性腸疾患，骨髄増殖性疾患	感染症（安静臥床を要する） 人工呼吸器が必要な慢性閉塞性肺疾患 敗血症 心筋梗塞 うっ血性心不全（NYHA分類 III, IV度）
強い	静脈血栓塞栓症の既往 血栓性素因 下肢麻痺	麻痺を伴う脳卒中

血栓性素因：先天性素因としてアンチトロンビン欠損症，プロテインC欠損症，プロテインS欠損症など，後天性素因として，抗リン脂質抗体症候群など。
NYHA：ニューヨーク心臓協会

表２ 内科領域のおける危険因子の強度[20]

危険因子として弱いものは,肥満,喫煙歴,下肢静脈瘤,脱水,ホルモン補充療法,経口避妊薬服用がある。中等度としては,70歳以上の高齢者,長期臥床,進行癌,妊娠,中心静脈カテーテル留置（中心静脈は心臓に最も近く,直接心臓へ流入する大きな静脈（上大静脈・下大静脈）で,がんの治療などでここにカテーテルを留置することがあり,これが深部静脈血栓症の原因となる),ネフローゼ症候群,炎症性腸疾患,骨髄増殖性疾患がある。強い原因としては,静脈塞栓症の既往,血栓性素因（静脈や動脈に血栓が生じやすい傾向を意味しており,特に先天性血栓性素因が問題となる）,下肢麻痺がある。また,急性のリスクとして,弱いものとしては人工呼吸器が不要な慢性閉塞性肺疾患の急性増悪,中等度としては,感染症,人工呼吸器が必要な慢性閉塞性肺疾患,敗血症,心筋梗塞,うっ血性心不全NYHA分類III,IV度＊）,強いものとしては麻痺を伴う脳卒中がある。

＊：NYHA心機能分類とは,ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association）が作

成したもので,身体活動による自覚症状がどの程度かを基準に重症度を分類したもので,

クラスⅠ	:	心疾患はあるが,身体活動に制約はなく,通常の労作では疲労感,動悸,呼吸苦が生じない状態。競技スポーツも行うことができる。
クラスII	:	身体活動に軽度の制約があり,安静時には苦痛はないが,通常の身体活動が疲労感,動悸,呼吸苦を認める状態。軽いジョギングやレクリエーションゴルフはできるが,競技スポーツは苦しくてできない。
クラスIII	:	身体活動に高度の制約があり,安静時に苦痛はないが,通常以下の身体活動で疲労感,動悸,呼吸苦を認める状態。自分のペースなら何とか家事を行ったり歩いたりすることはできる。
クラスIV	:	いかなる身体活動も苦痛を伴う状態。安静時にも疲労感や呼吸苦がある,または少しでも身体活動を行うと苦痛が増加する状態。

とされている。

６．深部静脈血栓症の診断

深部静脈血栓症は個々の病歴,症状や臨床所見のみから確定診断するのは困難であり,下肢超音波検査や造影 CT 検査などの画像を参考にして確定診断をする。臨床経過や症状を参考にして診断を進める(図 1)[21]。即ち,深部静脈血栓症の疑いがあり来院した患者には,問診・診察において病歴,下肢の症状や身体所見,すべに述べた危険因子から Wells スコアなどを用いて検査前臨床的確率の推定を行う。簡便な Wells (表 3) スコアが使いやすいがジュネーブスコアや改定ジュネーブスコアも参考にできる。

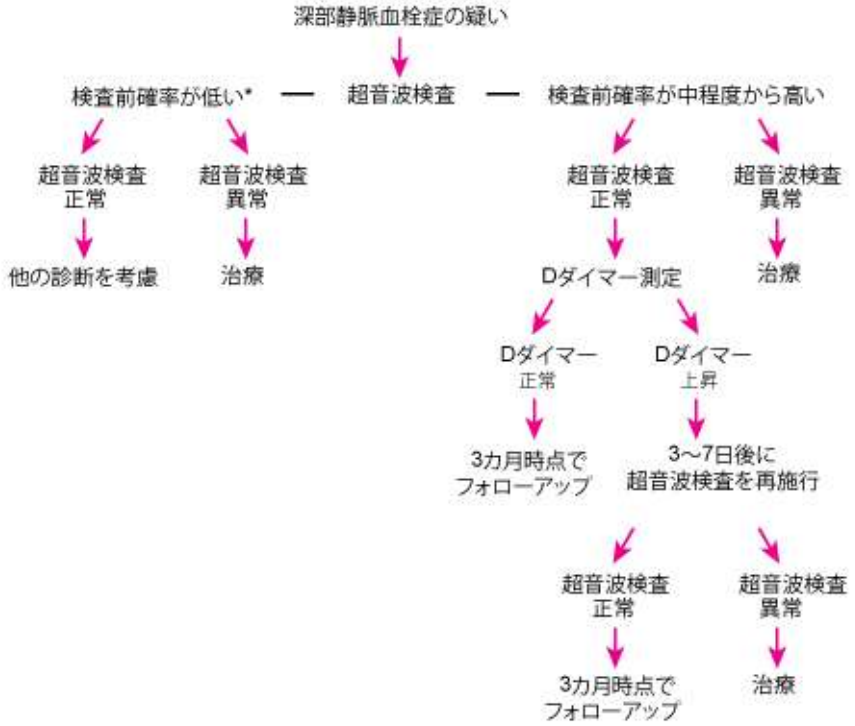


図 1　深部静脈血栓症の診断手順[21]

＊:D-dimerが陰性であれば血栓の存在する可能性は低く,さらなる検査は不要である。深部静脈血栓症が疑われて,さらに重症化して,動悸や呼吸困難が現れる場合は,肺血栓塞栓症が疑われ,即座に治療が必要となるので簡便に診断するためには簡便なWells(表４）スコアが使いやすいがジュネーブスコアや改定ジュネーブスコアも参考にできる。

PTEの臨床的可能性予測

Wellsスコア		ジュネーブ・スコア		改訂ジュネーブ・スコア	
PEあるいはDVTの既往	+1.5	PEあるいはDVTの既往	+2	66歳以上	+1
心拍数>毎分100	+1.5	心拍数>毎分100	+1	PEあるいはDVTの既往	+3
最近の手術あるいは長期臥床	+1.5	最近の手術	+3	1か月以内の手術，骨折	+2
DVTの臨床的徴候	+3	年齢（歳）		活動性の癌	+2
PE以外の可能性が低い	+3	60～79	+1	一側の下肢痛	+3
血痰	+1	80以上	+2	血痰	+2
癌	+1	動脈血二酸化炭素分圧		心拍数	
		<36 mmHg	+2	75～94 bpm	+3
		36～38.9 mmHg	+1	95 bpm以上	+5
		動脈血酸素分圧		下肢深部静脈拍動を伴う痛みと浮腫	+4
		<48.7 mmHg	+4		
		48.7～59.9 mmHg	+3		
		60～71.2 mmHg	+2		
		71.3～82.4 mmHg	+1		
		無気肺	+1		
		一側の横隔膜挙上	+1		
臨床的可能性		臨床的可能性		臨床的可能性	
低い	0～1	低い	0～4	低い	0～3
中等度	2～6	中等度	5～8	中等度	4～10
高い	7以上	高い	9以上	高い	11以上

臨床的可能性が中等度か低い場合は，D-ダイマー正常ならPTEは除外できるが，D-ダイマー上昇や臨床的可能性が高い場合は，造影CT，肺動脈造影や肺血流シンチグラフィーを選択あるいは併用して診断を進める．
PE：肺塞栓症
DVT：深部静脈血栓症

表３　肺血栓塞栓症のリスク評価スコア法[1)]

語句説明：PE：Pulmonary Embolism(肺塞栓症)，DVT: Deep Vein Thrombosis(深部静脈血栓症),PTE: Pulmonary Thrombo Embolism（肺血栓塞栓症）

７．診断時の検査項目

深部静脈血栓症の診断に必要な検査項目は表４に示されている。

１）血液検査としては,凝固線溶マーカとして D-ダイマー,FDP（Fibrin Degradation Product,フィブリン分解産物）,TAT（Thrombin anti-thrombin complex）,アンチトロンビン,CRP,白血球数,プロテイン C,プロテイン S ,ループスアンチコアグラント，抗カルディオリピン・ベータ 2GPI 抗体等を測定する。

２）画像検査としては,下肢静脈超音波検査（圧迫法,カラードップラー法）：最初に行うべき非侵襲的検査である,次に造影 CT 検査,MRI 検査,静脈造影検査（これは最近やられることは少ない)。

1．血液検査
凝固線溶マーカとしてD-ダイマー,FDP（Fibrin Degradation Product,フィブリン分解産物）,TAT（Thrombin anti-thrombin complex）,アンチトロンビン,CRP,白血球数,プロテインC,プロテインS ,ループスアンチコアグラント，抗カルディオリピン・ベータ2GPI抗体等を測定する。
2．画像検査
下肢静脈超音波検査（圧迫法,カラードップラー法）：最初に行うべき非侵襲的検査である,次に造影CT検査,MRI検査,静脈造影検査を行う。

表４　深部静脈血栓症に必要な検査項目

８．深部静脈血栓症の治療（表５）

１）深部静脈血栓症の治療は表５に示すとおりである。治療としては,①抗凝固療法,②線溶療法,③下大静脈フィルター,④弾性ストッキング,⑤手術がある。

1．抗凝固療法
急性期：未分画ヘパリン（or低分子ヘパリン）,ダナパロイド
慢性期：ワーファリン
2．線溶療法（血栓溶解療法）
t-PA（tissue plasminogen activator:組織ティッシュアクイチベーター）
ウロキナーゼ
3．下大静脈フィルター
適応：抗凝固療法禁忌例（抗血栓療法施行困難例）
中枢型DVT＋PA本幹PEで右心負荷（＋）の症例
DVTに対して線溶療法を行う場合
4．弾性ストッキング
5．手術
適応：急激な広範囲血栓
総大腿～腸骨静脈に限局する発症5日以内の血栓

表５　深部静脈血栓症の治療

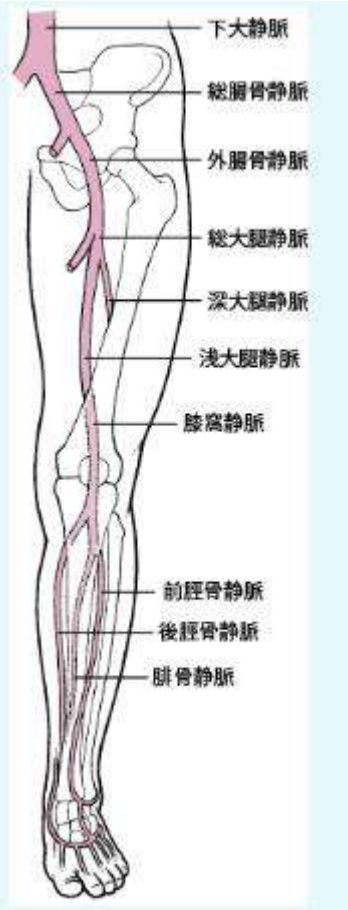
２)肺血栓塞栓症の治療

低及び中リスク群は,未分画ヘパリン（静脈注射）またはフォンダパリヌクス（皮下注射）を注射する。その後はワーファリンまたはDOAC(直接経口抗凝固薬：リクシアナ,エリキュース,イグザレルト)を経口投与する。

高リスク群は,未分画ヘパリン＊（静脈注射）が主となる。

＊ヘパリンには,未分画ヘパリン（ノボ・ヘパリン,カプロシンなど）,低分子量ヘパリン（フラグミン,クレキサンなど）,ダナパロイド（オルガラン）がある。作用機序として,未分画ヘパリンはアンチトロンビンと結合することにより,抗 Xa 作用と抗トロンビン作用を発揮するが,低分子ヘパリンは抗 Xa 作用のみで抗トロンビン作用は弱い。そのため,高リスク群では凝固を十分に抑えるためには今でも未分画ヘパリンが推奨されている。

下肢の深部静脈の図[20)]



文献

1. 肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン（2017 年度改定版）合同研究班参加学会 （班長伊藤正明）
2. アンチトロンビン欠損症 MSD マニュアル
3. プロテインＣ欠損症 MSD マニュアル
4. 山本晃士 プロテインＣ欠乏症 血栓止血誌 12:149-153,2001.
5. プロテインＳ欠損症 MSD マニュアル
6. 中山享之 他 プロテインＳ欠乏症 血栓止血誌 12:235-239,2001.
7. 高ホモシステイン血症 MSD マニュアル
8. 大橋浩 他 高ホモシステイン血症を伴う広範下大静脈血栓症の１例 心臓 47:1421-1427,2015.
9. Aoki N et al. Abnormal Plasminogen. A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis J Clin Invest 61:1186-1196,1978.
10. 一瀬白帝 重度プラスミノゲン欠損症における凝固線溶反応；血栓溶解における代替的線溶経路の意義（仮説） 心臓 41:190-194,2009.
11. 小山高敏 他 活性化プロテイン C（APC）レジスタンス 血栓止血誌 5:190-194,2009.
12. プロトロンビン遺伝子変異 MSD マニュアル
13. 渥美達也 他 抗リン脂質抗体症候群の検査と治療 日内会誌 104:513-518,2014.
14. 内山真一郎 傍腫瘍性神経症候群：診断と治療の進歩 Ⅰ 障害部位・病態による診療病型 トルーソー症候群 日内会誌 97:1805-1808,2008.
15. 後藤均 悪性腫瘍を伴う遠位型深部静脈血栓症の検討 静脈学 28:69-73,2017.
16. 井坂慶典 他 ネフローゼ症候群における血栓合併症 日児腎誌 24:54-59,2011.
17. 杉村基 他 経口避妊薬と血栓症 －第三世代経口避妊薬に関する論争が意味するもの－ 血栓止血誌 10:128-135,1999.
18. 日本産婦人科学会 低用量経口避妊薬,低用量エストロゲン・プロゲストーゲン配合剤ガイドライン 平成 27 年
19. 中村真潮 わが国における肺静脈血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン 日臨麻会誌 24:480-487,2011.
20. わが国における静脈血栓塞栓症の予防ガイドライン（ダイジェスト版）, 日本血栓止血学会
21. 深部静脈血栓症 MSD マニュアル

お知らせ

令和 3 年 12 月 1 日

新型コロナウイルス感染が流行してはや 2 年ほどになってきました。わが国ではどういうわけか, 感染が収まっておりますが, 外国ではまだ増加傾向にあります。まだ油断はできませんし, 減少の原因がワクチンとマスク以外ははっきりしないので, 安心はできません。

さて, やっと「国際生活習慣病フォーラムレビユー」の第 3 号が出来上がりました。新型コロナの影響で NPO の仕事に集中できなくてずるずると半年ほどが経過してしまいました。今回は内容がやや難しくなっています。できるだけわかりやすく解説するよう心がけていますが, どうしてもある程度専門領域に入る為難しくなっています。

また, そろそろ, オンラインでの講演会や少人数の集会を試験的に行いたいと思っています。どうかよろしくお願いします。

理事長　　林　滋

特定非営利活動法人　国際生活習慣病フォーラム
法人番号：０１３３－０５－００１１９０
事務所：東京都板橋区小茂根４－２８－１４
（事務局：林クリニック：ＴＥＬ０３－３９５６－２０９０）
理事長：林滋
理事：前場良太、長谷川慶華
監事：渡邊範史
（令和３年４月１日現在）