

## 総 説

# 血液凝固第XII因子と流産

浜松赤十字病院産婦人科

朝比奈俊彦, 小澤英親

### 要 旨

血液凝固第XII因子 (XII因子) は, 現在は生理的な内因系凝固カスケード反応から除いて考えられているが, 血液凝固のみならず線溶や補体の活性化にも関係する謎の多い因子である. ヒトの先天性XII因子欠損症やXII因子のノックアウト・マウスでは, 出血傾向も病的血栓症も線溶異常も起こさない. またそれらの母体は反復性流産を起こすこともない. ただしノックアウト・マウスではXII因子を補充すると病的な血栓形成を起こしてくる. 一方ヒトの反復性血栓症や反復性流産では血中XII因子が低下しているという報告もなされている. 反復性流産は胎盤血管に多発する血栓によると思われる. これらのXII因子低下性反復流産の治療の要否については, 今のところコンセンサスを得られてはいない. 施設によって低容量アスピリン療法や, 低容量アスピリンとヘパリン併用療法が行われている. 将来はXII因子をターゲットにした治療法が開発されるかもしれない.

### Key words

XII因子, 妊娠, 血栓, 流産

## I. 緒 言

血液凝固第XII因子 (以下, XII因子) と流産との関係については, 現在でもそれほど多くの知見が報告されている訳ではない. 今回本論文では, それらのうちでもエビデンスが強いと思われるものを選び出し, 解析を試みた.

## II. XII因子

XII因子はハーゲマン因子とも呼ばれる分子量8万のSialoglycoproteinで,  $\beta$ - $\gamma$ 域に泳動し, 内因系血液凝固反応に関与するとされてきた. しかし先天性XII因子欠損症では部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が著明に延長するものの, 臨床的には出血傾向を示さない. またXII因子がなくても, 血液凝固第XI因子 (以下, XI因子) はトロンビンによって活性化される. よって現在ではXII因子は生理的な凝固カスケード反応から除いて考えられており, その生体内における役割は謎

の部分が多い.

ともあれXII因子は, 固相表面に負電荷を帯びたガラス, カオリンなどの不溶性物質や, エラジン酸, トリプシン, プラスミン, カリクレイン, 活性化XI因子 (XIa), 組織損傷面のコラーゲンにより活性化される. その際アルギニン-バリン間の結合が限定分解され, セリンプロテアーゼである活性化XII因子 (XIIa) となる. 生体内半減期はおよそ48時間である. XII因子遺伝子 (F12) は全長12kbで第5染色体の5q33-qterに位置し, 14個のエクソンからなる.

XII因子は生体内では, プレカリクレインや高分子キノーゲン, XI因子と複合体を形成している. これらの複合体が固相に吸着するとそこで, 酵素前駆体の状態でも弱い活性をもつXII因子により, プレカリクレインが活性化されカリクレインとなり, カリクレインの触媒作用によりXIIaが産生される. XIIaは, 固相上に濃縮されたXI因子を限定的に分解しXIaとする. 前述のごとくXI因子はXIIaがなくてもトロンビンによって活性化される. また, 先天性XI因子欠損症には軽度の出血傾向を

認める。よって現在では、生理的な内因系凝固カスケードはXI因子より始まるものとされている。XIaはカルシウムの存在下に、血液凝固第IX因子(以下, IX因子)を活性化IX因子 (IXa)にする。IXaは血小板膜にあるリン脂質 (PF-3) 表面で、活性化血液凝固第VIII因子 (VIIIa) およびカルシウムと複合体を形成し、血液凝固第X因子(以下, X因子)を活性化X因子 (Xa)とする。Xaは血小板膜にあるリン脂質表面で、活性化血液凝固第V因子 (Va) およびカルシウムと複合体を作る。この複合体はプロトロンビンをトロンビンに転化する酵素として働く。そしてトロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに転化する。

XIIaはまた、プレカリクレインを強力に活性化しカリクレインを生成させる。カリクレインはキニン系を活性化し、高分子キニンノーゲンをブラジキニンに転化する。産生されたブラジキニンは血管内皮細胞に作用して組織プラスミノゲン・アクチベーター (tPA) を分泌させる。tPAがプラスミノゲンをプラスミンにすることにより、局所での線溶現象が開始する。ブラジキニンは血管拡張、炎症反応惹起にも関与する。

さらにXIIaは、血液凝固第VII因子や補体のC1rの活性化にも関与している。

XIIaの阻害因子としては、アンチトロンビンIIIとC1インヒビターが知られている。

### III. 先天性XII因子欠損症

先天性XII因子欠損症のみならず、先天性プレカリクレイン欠損症、先天性高分子キニンノーゲン欠損症はすべて常染色体劣性遺伝であり、またすべて臨床的出血傾向は認められない。よって原則として治療の必要性はない。先天性XII因子欠損症で知られるジョン・ハーゲマンは、最終的には術後肺梗塞で亡くなったが、無治療でも長命であった。母体先天性XII因子欠損症と流産との関係にしても、無治療でまったく流産も血栓症も起こすことなく経過した症例がいくつか報告されている<sup>1-3)</sup>。さらに最近の報告ではXII因子のノックアウト・マウスでも、流産も病的な血栓症も線溶異常も起こさないことが判明した<sup>4)</sup>。このノック

アウト・マウスにヒトのXII因子を補充してやると、病的な状態では血栓症形成をおこしてくる<sup>5)</sup>。以上の観察からXII因子は生理的止血には必須ではないが病的な血栓形成には関与すると思われ、抗血栓療法の標的になりうると考えられる。

### IV. 血中XII因子“低下”と血栓症・流産

しかしそれにもかかわらず、血中XII因子低下症が反復性血栓症の患者に多いということも以前より知られているところである。反復性動脈血栓もしくは心筋梗塞患者の20%、反復静脈血栓症患者の8%に血中XII因子低下症が存在すると報告されている<sup>6)</sup>。血中XII因子低下症における血栓形成の原因として、XII因子が少ないことによるカリクレイン産生の減少とそれに伴うブラジキニン産生減少によって、血管内皮細胞からのtPAの分泌が減少するためではないかと説明されている<sup>7)</sup>。しかし先天性欠損症例やノックアウト・マウスで血栓形成が起こらないことより、その説明には説得力がない。

流産についても、母体の先天性XII因子欠損症においては、反復流産をおこしやすいとの報告がみられる<sup>8)</sup>。この機序として、やはり前述のごとく血管内皮細胞からのtPA分泌が減少することにより、形成初期の胎盤血管に微細な梗塞ができるためと説明されているが、これもやはり上記と同じ理由で説得力がない。

とはいえ近年のNOHA studyによって、反復流産では、血中XII因子低下症が危険因子として最も高頻度に報告されていることも事実である<sup>9)</sup>。

### V. XII因子と流産—機序—

このようにXII因子自体の欠損が血栓症や流産の原因になるかに関しては、相反する報告が存在している。どちらが正しいのであろうか。これに関してGilolamiらは、先天性XII因子欠損症の静脈血栓症や心筋梗塞発症例を解析し、大概のケースではXII因子欠損以外に他のリスク因子が存在していたことを証明した<sup>10)</sup>。

以上より結論として、生理的止血機序のみなら

ず線溶機序にもXII因子は必須ではないと考えてよさそうである。また初期妊娠の維持についても、ヒトの先天性XII因子欠損症とXII因子のノックアウト・マウスの所見より母体XII因子は必須ではないと考えてよいだろう。

ではなぜ反復性血栓症患者の血中XII因子が低下していたり、反復流産で血中XII因子低下が危険因子として高頻度に報告されたりするのであろうか。これらの患者において、血中XII因子低下と反復性血栓や反復性流産との関連を説明することは難問であるが、理論的には次の2つの機序を示すことができる。

ひとつは、こういった患者群ではXII因子が関与する病的血液凝固の慢性的亢進状態があり、そのため反復性血栓や反復性流産が起こり、結果的にXII因子は消費性に低下しているという機序である。ただしこれらの患者ではXII因子以外の既知の血液凝固因子は低下していないので、この“病的血液凝固過程は従来の凝固カスケードとは異なるもの”でなくてはならない。

もうひとつは最近になり提唱されたものであるが、反復性血栓や反復流産を引き起こすような患者群ではXII因子に対する自己抗体が産生されており、そのために結果的に血中XII因子活性が低下するという機序である。その後反復流産を起こす抗リン脂質抗体陽性患者において、XII因子に対する自己抗体も併せて存在していることが報告された<sup>11)</sup>。また実際Sugiらは血中XII因子低下性反復流産患者において、XII因子に対する自己抗体の存在を報告した<sup>12)</sup>。彼らは、XII因子に対する自己抗体が、抗リン脂質抗体の血栓形成および流産発症機序と同様の機序で、反復血栓や反復流産を引き起こすと提唱している。

どちらの機序にしても流産は、最終的には初期胎盤血管に多発する微小血栓により引き起こされる。

## VI. XII因子と流産—治療—

XII因子低下性反復流産の治療については、いまだEBMに基づいて確立されたものはない。そもそも治療が必要かどうかコンセンサスを得られ

ていない。ただし前章のごとき機序にて胎盤微小血栓が発生するものと仮定すれば、抗血栓療法は選択肢の一つとなる。

杉らは、インフォームド・コンセントのもとで低用量アスピリン (100mg/日) 療法、または低用量アスピリン+ヘパリン併用療法を施行し、特に後者において良好な成績を取めたと報告している<sup>13)</sup>。低容量アスピリンは分娩当日まで使用することが望ましい。ヘパリンは2,500単位を、分娩前日まで12時間毎に自己皮下注射する方法を薦めている。ただしこの治療には保険は適応されない。どちらも安全のため、子宮内妊娠であることを確認してから開始するのが良い。Coomarasamyらはアスピリン投与に際して、いかなる弊害も催奇形性を示唆するデータも得られなかったと報告している<sup>14)</sup>。ヘパリンも胎盤通過性がないため、胎児に対する副作用に関しては問題ない。

前章の第一の機序を仮定した場合の新しい治療法としては、XII因子をターゲットにした薬物療法が考えられる。Kleinschnitzらは、H-D-Pro-Phe-Arg-chloromethylketone (PKC)、この物質はXIIaのamidolytic activityと、血漿カリクレインのXII因子活性化を抑制するのであるが、これを一過性に中大脳動脈を閉塞したマウスに投与すると、血管内のフィブリン沈着やそれに引き続く血管閉塞と脳損傷が無投与群に比し著明に減少したと報告している。また彼らは、他のXII因子抑制因子であるとうもろこしのトリプシン・インヒビターもPKCと同様の効果があったとしている。さらにPKCはマウスのAPTTを延長させるがヘパリンほどではなく、尾部切断試験でも止血時間を有意に延長することもなかったと報告している<sup>15)</sup>。さらなる試験が必要としても、この知見は初期流産の防止に関して新たな治療の可能性を感じさせるものである。

## 文 献

- 1) Saidi P, Siegelman M, Mitchell VB. Effect of factor XII deficiency on pregnancy and parturition. *Thromb Haemost* 1979; 41 (3) : 523-528.

- 2) Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, et al. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost* 2001; 27 (2) : 115-120.
- 3) 中西 功, 今吉雄三, 和栗雅子ほか. 先天性第XII因子欠損症の一妊娠例. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 2002 ; 12 : S27-S28.
- 4) Pauer HU, Renné T, Hemmerlein B, et al. Targeted deletion of murine coagulation factor XII gene : a model for contact phase activation in vivo. *Thromb Haemost* 2004 ; 92 (3) : 503-508.
- 5) Renné T, Pozgajová M, Grüner S, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005 ; 202 (2) : 271-281.
- 6) Halbmayr WM, Mannhalter C, Feichtinger C, et al. The prevalence of factor XII deficiency in 103 orally anticoagulated outpatients suffering from recurrent venous and/or arterial thromboembolism. *Thromb Haemost* 1992 ; 68 (3) : 285-290.
- 7) Levi M, Hack CE, de Boer JP, et al. Reduction of contact activation related fibrinolytic activity in factor XII deficient patients. Further evidence of the role of the contact system in fibrinolysis in vivo. *J Clin Invest* 1991 ; 88 (4) : 1155-1160.
- 8) Schved JF, Dupaigne D, Gris JC, et al. Factor XII congenital deficiency and early spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1989 ; 52 (2) : 335-336.
- 9) Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, et al. Prospective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexpected primary early recurrent miscarriages. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 (6) : 1096-1103.
- 10) Girolami A, Randi ML, Gavasso S, et al. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors : a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2004 ; 17(2) : 139-143.
- 11) Jones DW, Gallimore MJ, Harris S, et al. Antibodies to FXII associated with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 (3) : 387-390.
- 12) Sugi T, Makino T. Autoantibodies to contact proteins in patients with recurrent pregnancy losses. *J Reprod Immunol* 2002 ; 53 (1-2) : 269-277.
- 13) 杉 俊隆. EBMに基づく不育症診療の実際. 東京 : 金原出版 ; 2007. p.55-59.
- 14) Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors : a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 101 (6) : 1319-1332.
- 15) Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, et al. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med* 2006 ; 203 (3) : 513-518.