

〈特集〉

## 凝固活性化機構とその制御機構； DOACを理解するための凝固反応の基礎

内場 光浩

### Mechanisms of the activation and regulation of coagulation.

Mitsuhiro Uchiba

**Summary** Thrombotic complications affect the prognosis of patients with various diseases, including deep vein thrombosis, pulmonary infarction, or atrial fibrillation. Control of thrombotic abnormalities is important for improving patients. Heparin has been used in the acute phase and warfarin has been used in the chronic phase. Recently, new-oral anticoagulants (NOAC) have been used and their efficacy and safety are reported to be equal to or better than those of warfarin. However, similar to warfarin, bleeding has been reported as a side effect. Understanding the coagulation system is necessary for the safe use of NOACs. This article describes the basics of the coagulation system, which is necessary information for the proper use of NOACs.

**Key words:** coagulation cascade, anticoagulation, warfarin, heparin, antithrombin.

#### I. はじめに

深部静脈血栓症/肺梗塞や心房細動などの血栓性疾患は患者の予後に影響を与える場合があり、その制御は患者予後改善のためには極めて重要である。これまで血液凝固反応を阻害する薬物としては、急性期薬剤としてヘパリン類が使用され、慢性期には経口薬物であるワルファリンが使用されてきた。近年、新たな経口抗凝固薬として (direct-oral anticoagulant; DOAC) が上市され、ワルファリンと同等以上の有効性と有用性が報告されている。また服用後数時間で効果を発現するため、DOACは予防薬としてだけでなく治療薬としても使用されている。しかしながらワルファリンと同様に出血性の副作用の報告も散見され、DOACを安全に使用するためには凝固系の理解が必要であることは間違

いない。本稿では、DOACの適切な使用のため必要と考えられる凝固系の基礎について概説する。

#### II. 生体内の凝固反応

##### 1. カスケード反応

血液凝固反応は生化学的には生体内の代表的な連鎖反応/カスケード反応である。上流から下流に向かうに従い、反応は増幅され、最終的な産物であるフィブリンは爆発的に生成される。血液凝固反応は酵素/補酵素で制御されているものが多く、一例を挙げれば、凝固第IX因子は酵素として、凝固第VIII因子は補酵素として作用し、複合体を形成することで凝固第X因子を効率よく活性化する。他の酵素反応と同様に、この反応には酵素も補酵素もともに重要

な役割を演じており、いずれかの因子が欠損しても効率的な凝固反応は進行しない。前述の例の場合、凝固第ⅤⅢ因子もしくは凝固第Ⅸ因子が欠損低下している場合は血友病となり、著しい出血傾向を呈する。

## 2. 生理的止血反応系

凝固反応は凝固第Ⅶ因子と組織因子と結合することで開始される外因系凝固反応と、凝固第Ⅻ因子が高分子キニノゲンなどとともに陰性荷電と接触することで開始される内因系凝固反応に大別される。臨床検査ではそれぞれプロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) として測定される<sup>1)</sup>。生理的止血反応は、漏出した血液が血管外に存在する組織因子と接触することで開始され、この意味では外因系凝固反応である<sup>2)</sup>。組織因子-活性化型第Ⅶ因子複合体は凝固第Ⅹ因子を活性化するとともに、凝固第Ⅸ因子も活性化することができる。凝固第Ⅹ因子と凝固第Ⅸ因子の組織因子-活性化型第Ⅶ因子複合体に対するKmはそれぞれ0.016 - 0.038 μMと0.205 - 0.240 μMであり、一方、各因子の血中濃度は0.03 μMと0.13 μMである<sup>3)</sup>。生化学的には、一般にKm値に近い物質が生理的基質である場合が多く、この点から考えると組織因子-活性化型第Ⅶ因子複合体の生理的基質は凝固第Ⅸ因子であり、生理的条件下では組織因子-活性化型第Ⅶ因子複合体は凝固第Ⅹ因子を活性化するよりも、凝固第Ⅸ因子を活性化する反応がより効率的に進行すると考えられている。従って、止血血栓形成では、組織因子-活性化型第Ⅶ因子複合体が直接凝固第Ⅹ因子を活性化するのではなく、凝固第Ⅸ因子/第ⅤⅢ因子を経て凝固第Ⅹ因子を活性化されると考えられている (Fig 1)。凝固第ⅤⅢ因子および凝固第Ⅸ因子の先天的欠損である血友病AおよびBが、著しい出血傾向を呈する理由の一つがここにあると考えられている。組織因子-活性化型第Ⅶ因子複合体による凝固第Ⅹ因子の直接的な活性化は起こりえるが、酵素学的には組織因子-活性化型第Ⅶ因子複合体の濃度が高い場合もしくは凝固第Ⅹ因子濃度が高い場合であり、生理的条件下では起こりにくい反応である。しかしながら主な反応経路ではないものの、副経路としては凝固に関与していると考え

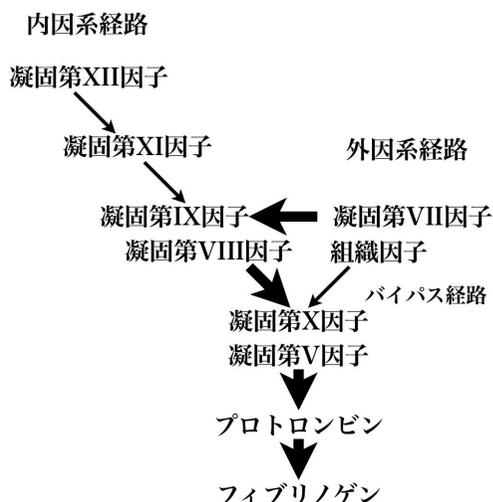


Fig. 1 Schema of coagulation cascade

Thick arrows indicated physiological activation pathway. Thin arrows indicated potentially activated pathway. Direct pathway from factor VII to factor X is known as "bypass pathway".

られており、バイパス経路とも呼ばれている。この経路を利用した治療法がインヒビター陽性血友病の治療で用いられているバイパス療法である。この活性化経路は生理的にはかなりいびつな反応であるため、第Ⅸ因子/第ⅤⅢ因子を介する生理的凝固反応系に比べ、止血効果は不安定である。

## 3. フォンビルブランド因子

生体内では血液は『流れ』ている。このため出血部 (局所) で凝固活性化が起きても、活性化された凝固因子は流されてしまい、局所に止まることはできず、出血部での止血血栓形成は困難である。この流れに打ちかって凝固反応が惹起されなければ止血血栓は形成されない。流血中での血液凝固反応が進行する機構には、血小板やフォンビルブランド因子 (vWF) が深く関与している。

vWFは分子量が25万Daの基本となる蛋白質がC末端側でS-S結合した二量体を基本構造とし、さらにこの二量体がN端側でやはりS-S結合し、数分子から数十分子が重合した巨大分子である<sup>4)</sup>。基本構造分子内に第ⅤⅢ因子の結合部と血小板の結合部、さらにコラーゲンの結合

部が存在している。通常流血中では球状の形態をとって流れていると考えられている。しかしながら、血管が傷害されコラーゲンが露出している場合には、コラーゲン結合を介してvWFは結合し、さらに一部が固定された状況で血流の作用で球状から直鎖状に伸展すると考えられている。球状から直鎖状に変化すると、それまで分子内に隠れていた血小板の結合部が露出することになり、血小板とvWFが結合する。血小板はvWFと結合するだけでも活性化を受け、その細胞表面に陰性荷電を帯びたリン脂質が出現する。血小板もコラーゲンと結合することはできるものの流速が早い状態では直接コラーゲンと結合することはできず、一旦vWFと結合したのちにコラーゲンに結合すると考えられている。

凝固因子の中でプロトロンビンや凝固第X因子などのビタミンK依存性タンパクと呼ばれるものは $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) 構造をもち、このGla構造を介して活性化血小板の陰性荷電を帯びたリン脂質とカルシウムイオンを介して結合する<sup>5)</sup>。また凝固第V因子や第VIII因子は内部に存在する疎水性残基を介して活性化血小板に結合する。さらに活性化血小板は $\alpha$ 顆粒から凝固第V因子やフィブリノゲンを放出し、活性化血小板表面上のGPIIb/IIIaを介してフィブリノゲンもその表面に濃縮させる。

このようにvWFを介して、凝固因子、血小板、さらにコラーゲンなどの血管外組織の情報が統合され、凝固因子は局所に濃縮されるとともに、流れにあがった凝固反応が進行する。

#### 4. 臨床検査と生体内凝固反応の乖離

このように生体内の凝固経路は、PTやAPTTと大きく異なった複雑な経路である。PTやAPTTなどの凝固検査は、あくまでも試験管内の反応であり、血管損傷部の局所に於ける凝固反応を必ずしも反映していない。これらのことは理解した上で、検査を理解し使用しなければならない (Fig. 1)。

### Ⅲ. 凝固制御機構

前述のように血管損傷部局所で惹起された凝固反応は、カスケード反応であることなどから爆発的な反応が惹起され、フィブリン形成に至

る。このような反応は止血には重要であるが、この反応が際限なく進行すると、全身に血栓が波及することになり、わずかな外傷でも全身性の血管が血栓によって閉塞してしまうことになりかねない。このため生体は血液凝固反応が適切に進行し、過剰な血栓形成が起こらないような制御機構を持っている。この制御機構もまた、血管損傷部位では止血反応を抑制しない様に、しかし、血栓が全身に波及しない様に、局所的な制御が行なわれている。

生体内の主な凝固制御機構としてはトロンボモジュリン-プロテインC系とアンチトロンビン系がある。

#### 1. トロンボモジュリン-プロテインC機構

プロテインCはビタミンK依存性のセリンプロテアーゼである。活性化された活性型プロテインCは活性型凝固第V因子や活性型凝固第VIII因子を限定分解し、その補酵素活性を消失させる。他の凝固系のセリンプロテアーゼ同様に、補酵素であるプロテインSが存在すると反応は効率よく進行する。プロテインCはトロンビンによって活性化されるが、トロンビン単独の場合、反応速度は緩やかである。一方トロンビンがトロンボモジュリンと複合体を形成した場合、効率よく反応は進行する<sup>6)</sup>。

トロンボモジュリンは血管内皮細胞表面上に存在する膜貫通型の蛋白質であり、トロンビンのレセプターとして作用するとともに、トロンビンの補酵素としても作用する。ただし、凝固第V因子などの他の凝固因子の補酵素と異なり、トロンボモジュリンと結合したトロンビンは、フィブリノゲンのフィブリンへの変換作用や血小板活性化作用が低下する一方、プロテインCの活性化作用は促進される。トロンビンの作用を変化 (modulation) させる因子であるためトロンボモジュリンと命名された経緯がある。

プロテインCの活性化にはトロンビンが必要であるとともに、トロンボモジュリンが必要である。止血血栓形成の場合、トロンビンは血管損傷部位、すなわち血管内皮細胞が存在しないもしくはダメージを受けている部位で生成される。一方、トロンボモジュリンは正常な血管内皮細胞上に発現している。このため、両者が存

在しうる環境、すなわち血管損傷部のその周辺で、プロテインC活性化は起こっていると考えられる。傷害部位ではトロンボモジュリンがないため、傷害部位から離れた部位ではトロンビンが存在しないため、ともに効率良いプロテインC活性化は惹起されない。その結果、プロテインC系による凝固活性化制御は、血管内皮損傷部では起こらず、その周辺で起こるため、プロテインCは凝固反応の限局化に関与していると考えられる。またプロテインCの活性化はトロンビン生成後に起こるので、一種のネガティブフィードバックであり、時間的な制御にも関与していると考えられる。

## 2. アンチトロンビン系

アンチトロンビンは分子量およそ65,000 Daの一本鎖の糖蛋白で、トロンビンなどのセリンプロテアーゼを不活化するセリンプロテアーゼインヒビター (Serpin) の一つである<sup>7)</sup>。トロンビンのほか、活性型第X因子などのいくつかの凝固因子も不活化する。N末端から393番目のアルギニンが阻害活性残基であり、トロンビンなどの活性中心と共有結合し、複合体を形成することで不可逆的に酵素反応を阻害する<sup>7)</sup>。アンチトロンビンのN末端から41-49番目及び114-156番目の領域に塩基性アミノ酸残基が多く存在する領域があり、陰性荷電を持つヘパリン様物質がこの部位に結合する<sup>8)</sup>。ヘパリンでも5つの糖 (ペンタサッカライド) からなる特異的な構造部位のみがアンチトロンビンに結合し、この構造以外のヘパリンはアンチトロンビンに結合できない<sup>8)</sup>。このアンチトロンビンのヘパリン結合部に特異的構造を持つヘパリンが結合すると、アンチトロンビンの立体構造が変化し、トロンビンの阻害速度が上昇する。ヘパリンと結合しなくてもアンチトロンビン単独でも、トロンビンなどを阻害できるが、その反応速度はゆっくりとしたものである。このヘパリン非存在性の阻害活性を進行性阻害活性と呼び、ヘパリン存在下に認められる即時性の阻害をヘパリンコファクター活性と呼ぶ。アンチトロンビンの活性型凝固第X因子に対する反応は、ペンタサッカライドによる構造変化だけで促進される<sup>8)</sup>。一方、アンチトロンビンがトロンビンを効率よく阻害するためには、ヘパリン

結合部位にペンタサッカライドが結合し構造が変化するだけでは不十分であり、結合したヘパリンの同一分子上にトロンビンが結合する必要がある<sup>8)</sup>。したがって、ヘパリンの分子量の差によってアンチトロンビンの阻害の選択性は影響される。一般に様々な分子種を含む未分画ヘパリンではトロンビンも活性型凝固第X因子も阻害するのに対して、分子量が小さい低分子ヘパリンやヘパラン硫酸ではトロンビンの不活化に比べ、活性型第X因子が効率よく不活化される。さらに合成ペンタサッカライドであるフォンダパリヌクスでは、活性型第X因子を選択的に不活化するとされている<sup>8)</sup>。

生体内ではヘパリンは肥満細胞中に存在しており、アレルギー反応の形成に関与している可能性がある。一方、血管内皮細胞上にはヘパリンと構造が似ているヘパラン硫酸などのヘパリン様物質が存在する。生体内ではこの血管内皮細胞上のヘパリン様物質がアンチトロンビンの凝固因子阻害能の促進に関与していると考えられている。従って血管内皮細胞が傷害を受けている部位 (出血部位/止血血栓形成部位) ではアンチトロンビンによる凝固因子不活化などの効率は悪く、血管内皮細胞が傷害を受けていない部位でアンチトロンビンによる凝固因子の不活化が起こっていると考えられている。

このようにアンチトロンビンも、機序は異なるものの、プロテインC-トロンボモジュリン系と同様に、血管傷害部では止血血栓形成を邪魔することなく、一方その周辺では血栓の進展を阻害する血栓の限局化に関与していると考えられる。

## IV. 深部静脈血栓症の凝血的発症機序

これまで概説してきた血液凝固反応及び抗凝固反応は、血管損傷時に認められる止血血栓の形成機序であり、ある意味生理的な血栓形成及び制御機構についてである。一方、病的血栓の機序は形成される部位によって大きく異なり、そのため治療も一般的に異なる。病的血栓症は大別すると動脈系の血栓症と静脈系の血栓症に大別される。

### 1. 動脈血栓

動脈系の病的血栓症形成では流れが速い条件下で血栓が形成されるため、vWFや血小板が病態形成には大きな役割を果たしている。動脈硬化などにより血管内皮細胞などの傷害が存在し、血管外のコラーゲンが露出している場合には動脈血栓は形成されるが、そのような病態では、生理的な止血血栓形成と同様にvWFのコラーゲンへの結合と球状構造からの伸展、さらにそれに引き続く血小板の活性化並びに凝集が惹起される。このvWFと結合している血小板凝集塊は、速い流れのためvWFから遊離し、血小板血栓となる場合がある。このため動脈系の血栓では血小板血栓を中心とした微小血栓が多く、治療の中心は抗血小板薬となる。

### 2. 静脈血栓

動脈系に対して静脈系では、血管内皮細胞の傷害が存在しvWFが血管外のコラーゲンと結合したとしても、流れが緩やかな状態であるため、vWFの伸展は起きにくく、vWFを介した血小板の活性化も惹起されにくい。そのため凝固系の活性化が静脈系の血栓形成には関与している。しかしながら、血流のうっ滞がなく、静脈内に『流れ』が存在している場合には、活性化された凝固因子は拡散希釈され、また活性化された部位から『洗い流される』。さらに血管内皮細胞が傷害されていない状況であれば、前述のトロンボモジュリン-プロテインC系やアンチトロンビン-ヘパラン硫酸系によって、活性化された凝固因子は速やかに不活化される。

しかし血流がうっ滞している場合には、活性化された凝固因子の拡散・希釈は起こらず、また活性化された部位に漂うことになり、フィブリン形成に至る場合がある。特にヒラメ筋静脈は、解剖学的に様々な形態をとるが、圧差が少ない腓骨静脈と脛骨静脈間を水平方向に走行する場合がある。また筋肉としては薄いヒラメ筋の中を通っているため、他の筋肉内を通る静脈では認められる筋収縮によって拍出される血流の発生も少ない。下腿であるために起こる重力による影響に加え、これらの解剖学的要因によって、ヒラメ筋静脈は血流のうっ滞が起こりやすく、このため深部静脈血栓症発生の場所としてはもっとも多く、且つ重要な部位となっている。

### 3. 心房細動他

心房細動は動脈系の異常のように思われるが、不整脈による心房内の乱流（局所の乱流）のためvWFの伸展が起こりにくく、逆に活性化された凝固因子が心房内にうっ滞するため、静脈系と同じく凝固系の関与が心房内の血栓形成に大きく関与している。同様の異常は静脈弁の不全などでも認められる。これらの病態では、抗血小板剤による血小板活性化抑制よりも、抗凝固物質によるフィブリン血栓形成抑制が治療法として選択されている。

### 4. 先天性血栓素因

血流のうっ滞とともに血液凝固制御の異常によってもDVTの発症頻度は上昇することが知られている。先天性の血栓素因としては、日本人の場合、主なものとしてアンチトロンビン欠損症/異常症、プロテインC欠損症、及びプロテインS欠損症が知られている。これらの異常症の頻度は一般人口を対象とすると、それぞれおよそ0.2%（500-700人に一人）、0.2%（500-800人に一人）、そして1-2%（50-100人に一人）と報告されており、けっして少ない先天異常ではない<sup>9)</sup>。これらの異常症では、全ての症例でDVTが発生するわけではないが、健常人に比べおよそ100倍の発症リスクがあるとの報告もあり、また若年性の血栓症や繰り返す血栓症、家族歴のある血栓症患者ではこれらの先天性異常を持つ場合も多く、治療開始前には必ず確認しておく必要がある。

また、日本人には見つかっていないが欧米人（Caucasian）に認められる血栓素因として凝固第V因子ライデン変異がある。この変異をもつCaucasianは一般人口の2%程度あるとの報告もあり、国際化が進む本邦でも心に留めおくべき疾患である<sup>9)</sup>。

その他、後天的血栓素因として抗リン脂質抗体症候群を注意しなければならない。

## V. 凝固学的に見た DVT の治療法

### 1. ワルファリン

前述したように凝固因子の中にはGla構造を持つものがある。Gla構造はカルシウムイオンを介して、立体構造の構築に寄与していること

もに、おなじくカルシウムイオンを介して活性化血小板の陰性荷電を帯びたリン脂質と結合にも重要な役割を果たしている<sup>9)</sup>。Gla構造はグルタミン酸にCO<sub>2</sub>が導入されたもので、 $\gamma$ -カルボキシラーゼによって触媒される一種の酸化還元反応である。このとき、酸化還元反応の補酵素として作用するのがビタミンKであり、Gla構造を作る際にはビタミンK自体は酸化される。酸化されたビタミンKはビタミンK還元酵素(VKOR)やその他の酵素の作用により還元され、再びGla生成に関与する(Fig. 2)。ビタミンKサイクルと呼ばれる反応系であるが、ワルファリンはビタミンKサイクルの重要な酵素であるVKORの作用を阻害し、サイクルの回転を止める。その結果、ビタミンK依存性蛋白質はGla構造を持たない不完全な前駆体の状態となり、成熟した凝固因子の産生は低下する。ワルファリンの抗血栓作用は、ビタミンK依存性の蛋白質の産生を低下させることで発揮されるが、凝固因子の低下は各因子の持つ血中半減期に依存しており、凝固第X因子やプロトロンビンが低下し、抗血栓作用を発揮するまでには数日間要する。

ワルファリンはプロトロンビンなどの産生を

低下させるのが、同時にビタミンK依存性蛋白質であり凝固制御因子であるプロテインCやプロテインSも低下させる。プロテインCの半減期は比較的短いので、ワルファリン投与による抗血栓効果発現の前にプロテインCが低下する。その結果、ワルファリン投与直後にはかえって血栓傾向が悪化する場合がある。このため、ワルファリン導入時にはヘパリンと併用する場合が多い。ワルファリンはあくまで血栓症の『予防薬』であるので、血栓形成急性期にワルファリンを導入すると、かえって制御困難な病態に陥る。

## 2. ヘパリン類

前述のようにヘパリンはアンチトロンビンの凝固因子阻害速度を増加させる。アンチトロンビンの凝固因子不活化は、凝固因子の活性中心と中間錯体を形成し、不可逆的に阻害する。分子量に応じて、トロンビン阻害能と凝固第X因子の阻害能に差が生じ、特に前述のペンタサッカライドであるフォンダパリヌクスは、凝固第X因子の阻害能が高いため「合成Xa阻害剤」とも呼ばれるが、アンチトロンビンの抗Xa効果を促進するだけで、後述のDOACとは異なる物

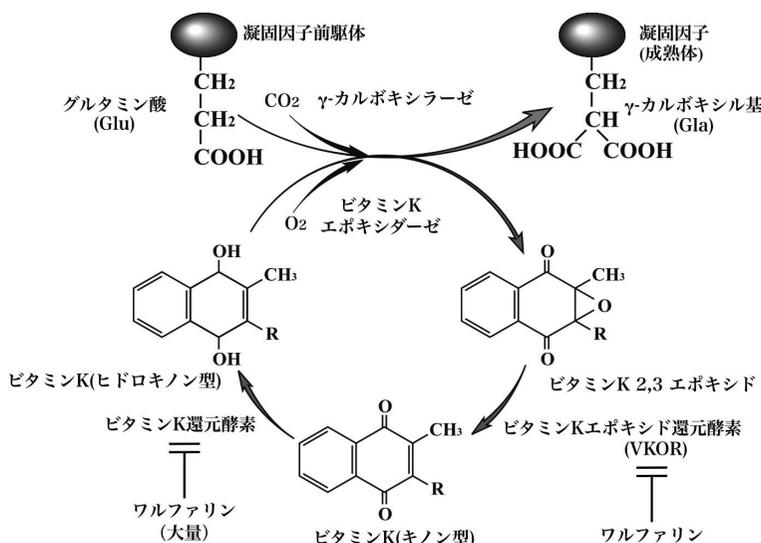


Fig. 2 Vitamin K cycle and warfarin.

Vitamin K cycle contributes synthesis of vitamin K-dependent coagulation factors by Gla synthesis. Warfarin inhibits VKOR, thereby inhibits synthesis of vitamin K-dependent coagulation factors.

質である。

ヘパリン類は現在でも血栓症の急性期には使用されており、また妊娠中の患者などワルファリンもDOACも使用できない患者では、依然重要かつ有効な薬剤である。血栓症の治療などの場合のヘパリンの至適投与量の調整にはAPTTが用いられ、数多くの学会作成のガイドラインでもAPTTを1.5～2.5倍の秒数に延長するヘパリンが治療域であると記載されている。しかしAPTTは試薬間差（施設間差）が大きいことはよく知られた事実であり、ヘパリン使用時にAPTTを治療の指標として用いることは再考が必要である<sup>10)</sup>。

### 3. 合成プロテアーゼインヒビター

トロンビンや凝固第X因子の活性中心を競合阻害する低分子化合物も、凝固系の制御には使用されている。古くから存在するものとしてはナファモスタットメシル酸塩やアルガトロバンなどがある。これらの薬剤は静脈投与であったため、血栓症の急性期には使用可能であったが、外来等での慢性期の使用は困難であった。近年開発された経口抗凝固剤であるDOACも基本的にはこれらの合成プロテアーゼインヒビターと同じく、凝固因子の活性中心に競合的に作用する（Fig. 3）。従って、服用直後から血中濃度に応じて抗凝固作用を發揮する。この点が同じ経口抗血栓薬でも、凝固因子産生が低下し、因子活性が低下するまで時間がかかるワルファリン

と異なる点である。逆に考えると、ワルファリンの場合は、一日のどの時点で採血しても、凝固時間は大きく変わることはないが、DOACの場合は、服薬後の時間が凝固時間に大きく影響する。これがDOACのモニタリングを難しくしている要因の一つである（Table 1）。

Table 1 Comparison of warfarin and DOACs

	DOAC	ワルファリン
効果	直接阻害	間接的
作用様式	治療的	予防的
モニタリング	不要（できない）	必須
中和法	中和剤なし（開発中）	ビタミンK/FFP
食事制限	なし	あり
抗生物質	使用可	使用制限
Bridging	不要	要
エビデンス	蓄積中	膨大な使用経験
価格	高価	安価

またDOACは服用後の時間の経過とともに、血中濃度が低下すると、凝固因子活性は可逆的に戻りうる。ヘパリンアンチトロンビンが不可逆的な阻害を行うのに対し、この点もDOACの特徴と考えられる（Fig. 3）。

## VI. まとめ

凝固活性化機構とその制御機構について概説した。日常臨床で行われている凝固時間などと、実際の血栓形成（生理的な止血血栓も、病的な深部静脈血栓も）は大きく異なることは、繰り返しになるが理解しておく必要がある。これらの事実を理解してDOACの適切な使用を行うことは患者予後の改善に寄与するものと考えられる。

### 文献

- 1) 内場光浩. グローバルテスト：PT, APTTの基礎と臨床. 検査血液学会雑誌, 14: 227-343, 2013.
- 2) Owens AP 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thromb Haemost.* 104: 432-439, 2010.
- 3) Komiyama Y, Pedersen AH, Kisiel W. Proteolytic activation of human factors IX and X by recombinant human factor VIIa: effects of calcium, phospholipids, and tissue factor. *Biochemistry.* 29: 9418-9425, 1990.
- 4) Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown.

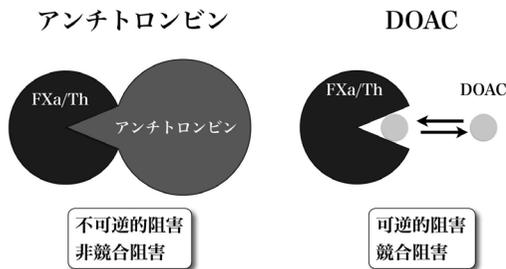


Fig. 3 Comparison of heparin/antithrombin and DOACs on inhibition of factor Xa and thrombin  
Heparin/antithrombin inhibits factor Xa and thrombin by irreversible and non-competitive manner. In contrast, DOAC inhibits them by reversible and competitive manner.

- J Thromb Haemost. 10: 2428-2437, 2012.
- 5) Huang M, Rigby AC, Morelli X, Grant MA, Huang G, Furie B, Seaton B, Furie BC. Structural basis of membrane binding by Gla domains of vitamin K-dependent proteins. *Nat Struct Biol.* 10: 751-756, 2003.
  - 6) Esmon CT, Owen WG : Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 2249-2252, 1981.
  - 7) Rosenberg RD. Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med.* 87: 2S-9S, 1989.
  - 8) Petitou M, Casu B, Lindahl U. 1976-1983, a critical period in the history of heparin: the discovery of the antithrombin binding site. *Biochimie.* 85: 83-9, 2003.
  - 9) 濱崎直孝. Protein Sの基礎と臨床. 図説 血栓・止血・血管学. (一瀬白帝 編)、456-463、中外医学社、東京 (2005)
  - 10) 田中紀子、眞部正弘、山下昭一郎、池田勝義、大林光念、内場光浩、安東由喜雄. APTT検査における検査試薬による実測値の違い. *臨床病理*、61, 576-582, 2013.