

01 止血の生理と血栓の病態

止血と血栓

血液は、正常な場合には図1では上向きの矢印になる。すなわち、正常な場合には凝固せずに循環し（左上）、血管外では凝固して止血（hemostasis）する（右上）。この当然と思っている現象が時に破綻する場合がある。図1では下向きの矢印である。すなわち、血管内であるにもかかわらず凝固したり（血栓：thrombosis, 左下）、血管外に出ても凝固しない（異常出血, 右下）ことがある。歴史的には、血栓止血の領域においては出血性病態（右下）がまず注目された。出血という症状は目立ちやすいことにも起因するかもしれない。例えば、血友病、von Willebrand病、血小板無力症などの出血性病態である。今も出血性疾患の臨床や研究は大変重要であり、実際に優れた臨床研究、基礎研究が発信されている。ただし、現代に生きる人間においては、血栓症（左下）の発症頻度がきわめて高く、その克服は、出血性疾患の克服とともに、人類に課せられた大きなテーマの一つである。

止血は重要な生理機序であり、この機序がないと人間は瞬時も生存できない。一方、血栓症は病的状態であり、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓に代表されるように、最悪の場合は人間の命を奪う怖い病態である。しかし、興味深いことに、止血という生理機序と血栓という病態には同じ役者が登場する。すなわち、血管を反応の場として「血小板」と「凝固因子」が協力して止血し、同じく血小板と凝固因子が協力して血栓症も発症させてしまう。つまり、血小板と凝固因子は、生体にとってよいことも悪いこともしているといえる。血小板と凝固因子は適度に働けば善玉、過度に働けば悪玉といえるだろう。

本書の2章で扱っている血栓止血関連検査（凝血学的検査）を理解し駆使できるようになることは、上記のような出血性疾患や血栓性疾患の診断、病態把握、診療において重要である。是非とも、血液凝固検査を駆使できる能力を身につけていただきたい。

止血機序

既述のように、止血（生理）と血栓症（病態）は類似の図を用いて説明することが可能である（図2）。

まず止血機序を概説する。血管が破綻すると血管外のコラーゲンが露出してそれに対して血小板が集まってくるが、この現象を血小板粘着という。さらに多くの血小板が集まるが、これを血小板凝集という。血小板粘着時に血小板とコラーゲンの間を埋める、いわば糊ともいえる成分を von Willebrand 因子（VWF）、血小板凝集時の糊にあたる成分がフィブリノゲン（図2ではFbg）である（ここまでが一次止血）。

血小板を反応の場として多くの凝固因子が集まり、最終的にはトロンビンという鍵となる酵素が産生される。トロンビンがフィブリノゲンをフィブリンに転換すると凝固が完結し止血に至る。形成されたフィ

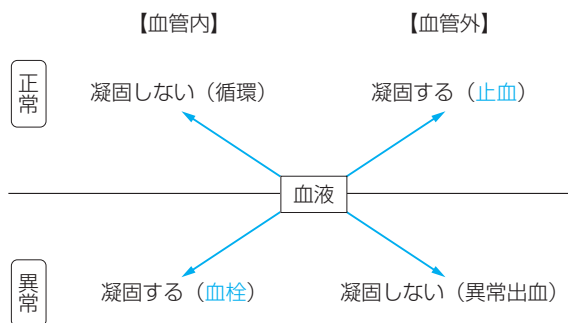
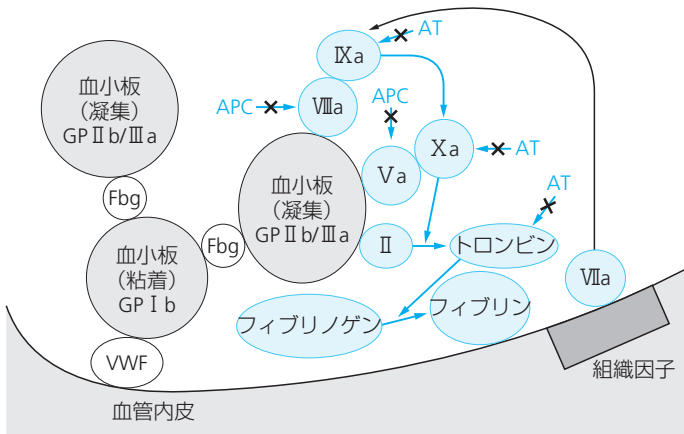


図1 血液の生理と病態

止血：hemostasis, 血栓：thrombosis



von Willebrand 因子(VWF) は血小板粘着に必要。
 AT: アンチトロンビン, APC: 活性化プロテイン C
 Fbg: フィブリノゲン, VWF: フォンヴィレブランド因子
 II: プロトロンビン

【図2】止血と血栓の機序

GP I b: glycoprotein I b (血小板膜糖蛋白 I b), GP II b/III a: glycoprotein II b/III a (血小板膜糖蛋白 II b/III a), VIIa: 活性型第VII因子, IXa: 活性型第IX因子 (図では, VIIa による IX → IXa へのステップは省略), VIIIa: 活性型第VIII因子, Xa: 活性型第X因子 (図では, IXa による X → Xa へのステップは省略), Va: 活性型第V因子, II: プロトロンビン AT: トロンビン, Xa などの活性型凝固因子を抑制する. APC: Va, VIIIa を抑制する.

プリンを強固にする(フィブリン分子を架橋化する)のが第XIII因子である(ここまでが二次止血)。

なお、血小板粘着において血小板がVWFと結合する際には、血小板膜糖蛋白であるGP I b/IX (glycoprotein I b/IX)が関与している。GP I b/IXが欠損している先天性出血性素因がBernard-Soulier症候群である。また、血小板凝集の際に血小板のフィブリノゲン結合に関与している血小板膜糖蛋白が、GP II b/III a (glycoprotein II b/III a)である。GP II b/III aが欠損している先天性出血性素因に血小板無力症(Glanzmann病)がある。

上記の機序が過度に進行して血管を閉塞すると血栓症を発症する。

【図2】で、アンチトロンビン(AT)と活性化プロテインC(APC)は凝固阻止因子である。ATは、トロンビンや活性型第X因子(Xa)などの活性型凝固因子と一対一結合することで凝固を阻止する。APCは、Va, VIIIaを阻止することで凝固活性化を抑制する。APCが作用する際のコファクターがプロテインS(PS)である。

■ 凝固カスケード

人間の血液は、2つの方法で固まる(凝固する)ことができる(【図3】)。

一つは、組織因子(tissue factor: TF, 旧称は組織トロンボプラスチン)による凝固であり、これを外因系凝固活性化機序という。これには凝固第VII・X・V・II・I因子が関与している。TF・VIIa複合体は、TFが微量にしか存在しない生体内(*in vivo*)では第IX因子を活性化するのに対して、プロトロンビン時間測定時のようにTFが大量に存在する試験管レベル(*in vitro*)では第X因子を活性化する。TF産生細胞は複数知られているが、その代表は血管内皮細胞と単球/マクロファージである。これらはLPSやサイトカインの刺激でTFを過剰発現する。例えば、重症感染症の敗血症では、過量のLPSやサイトカインの作用により血管内皮細胞や単球/マクロファージから大量のTFが産生され、外因系凝固が活性化される結果、究極の血栓症ともいえる播種性血管内凝固症候群(DIC)を発症する。

もう一つは、異物(陰性荷電)による凝固であり、これを内因系凝固活性化機序という。これには凝固第XII・XI・IX・VIII・X・V・II・I因子が関与している。例えば、採血をして血液を試験管に入れると血液は凝固するが、これは試験管という異物に接することによる。

言葉の響きから、内因系凝固活性化機序の方がより重要と思われるかもしれないが実は逆であり、止血

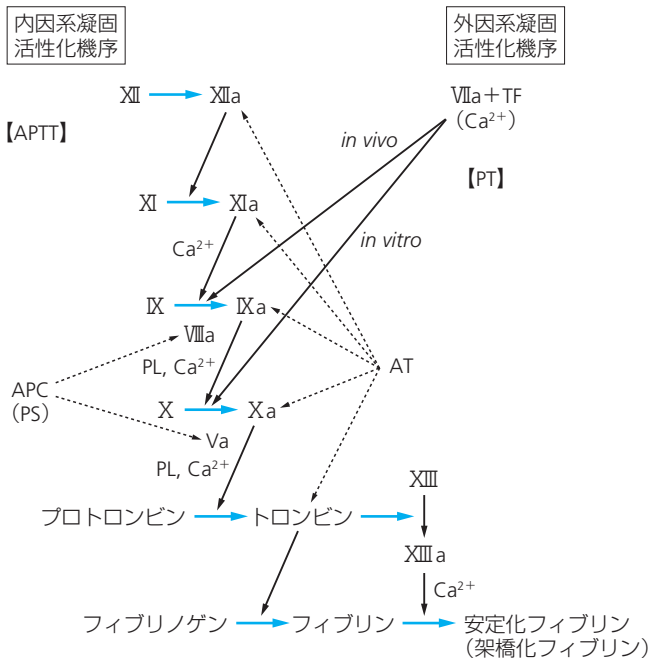


図3 血液凝固カスケード (in vivo と in vitro)

APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間
 PT: プロトロンビン時間
 PL: リン脂質
 APC: 活性化プロテイン C
 PS: プロテイン S
 AT: アンチトロンビン
 TF: 組織因子
 in vivo: 生体内
 in vitro: 試験管内
 プロトロンビンはII因子, トロンビンはIIa,
 フィブリノゲンはI因子とも記載。

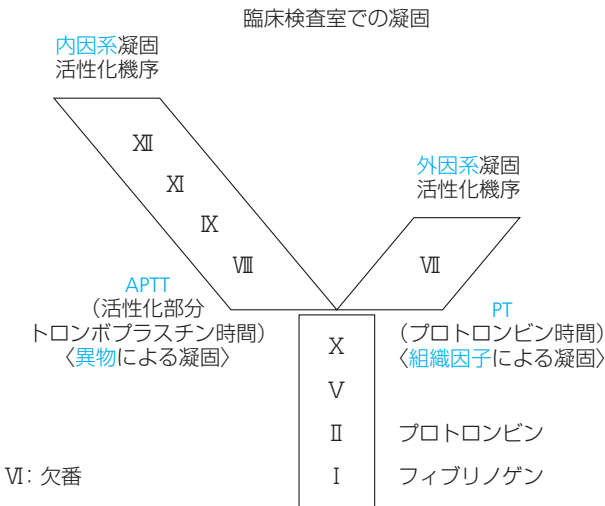


図4 簡略型の血液凝固カスケード (in vitro)

という生理でも、血栓症という病理でも外因系凝固活性化機序の方がより重要な働きを演じている。

血友病 A (B) は、先天性に第VIII (IX) 因子が欠損する出血性疾患である。図4 (in vitro) からは、VIII (IX) 因子がなくても、内因系よりも重要な外因系凝固活性化機序により凝固が正常に進行するようにみえる。しかし、実際には血友病 A (B) の患者で止血障害がみられる。これは、生体における外因系凝固活性化の機序が、TF・VIIa 複合体がVIIIと共にIXを活性化することを介したものである (図3) ためである。VIII因子やIX因子なしでは外因系機序は作用し得ないため、正常な止血が起こらない。

生体における2種類の血液凝固を臨床検査室の試験管レベルで再現しようとした検査が、以下の2つである。

- ・プロトロンビン時間 (prothrombin time: PT) → 外因系凝固活性化機序
- ・活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT) → 内因系凝固活性化機序

2種類の血液凝固を臨床検査室レベルで再現したこれらの検査は、まさに凝固の基本検査といえる。

凝固カスケードは、本来は多くの矢印を用いて記載すべきであるが、この記載法は多くの者にとって血液凝固学をとっつきにくくする要因になっている。あえて矢印を割愛した簡易型の凝固カスケードを図4に提示する。第Ⅵ因子は欠番である。凝固因子の最終番である第ⅩⅢ因子は、トロンビンによってフィブリノゲンから転換したフィブリンの分子間を架橋化する（強固なフィブリン塊を形成する）のに必要であるが、PT、APTTでは反映されないため図4の記載には登場しない。

■ ビタミンK依存性凝固因子と凝固阻止因子

一部の凝固因子はビタミンKが存在しないと活性を発揮できないため、ビタミンK依存性凝固因子とよばれる。「K」の語源は、オランダ語のKoagulation（英語ではCoagulation）に由来しており、まさに凝固のためのビタミンである。ビタミンK依存性凝固因子は、半減期の短い順番に、第Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ・Ⅱ因子である（半減期はそれぞれ、1.5～5時間、20～24時間、1～2日、2.8～4.4日）。特に、第Ⅶ因子の半減期が短いことは臨床的に重要である。ビタミンK拮抗薬であるワルファリンを投与した際のモニタリングをAPTTではなくPTで行っているのは、半減期の短い第Ⅶ因子を反映しているPTが敏感に変動するためである。出血性素因であるビタミンK欠乏症のスクリーニング検査をPTで行うのも同様の理由である。PTのみならずAPTTも明らかに延長している場合にはビタミンK欠乏症は重症と考えてよい。軽症のビタミンK欠乏症ではPTのみが延長することが多い。

凝固阻止因子であるプロテインC、プロテインSもビタミンK依存性蛋白である（半減期はそれぞれ、6～8時間、2～3日）。先天性プロテインC欠損症（ヘテロ接合体）の患者に対してワルファリンを投与すると、4つのビタミンK依存性凝固因子が十分に低下して抗凝固活性を発揮する前に、半減期の短いプロテインCが急激に低下し、皮肉なことにかえって凝固活性化状態になることが知られている。この際、皮膚の微小循環レベルで微小血栓が多発してwarfarin induced skin necrosisの病態をきたす。

骨代謝と関連した蛋白であるオステオカルシンもビタミンK依存性であり、ワルファリンによる催奇形性の原因となっている。骨粗鬆症の治療薬にビタミンK製剤（グラケール[®]）があることも知っておきたい。

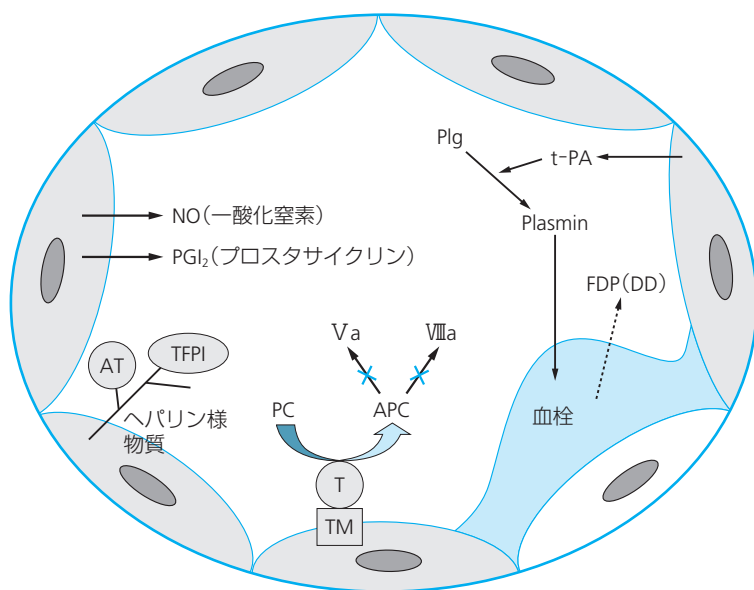
■ 抗血栓機序

血液は前出の凝固する性格と、逆に凝固しないという2重の性格を併せもっている。血液が循環中は凝固しない理由として、血管内皮のはたす役割がきわめて大きい。血管内皮には、血栓症の観点からは、善玉成分といってよい数多くの抗血栓性物質が存在する。

具体的には、(1) トロンボモジュリン (thrombomodulin: TM)、(2) ヘパリン様物質（ヘパラン硫酸）、(3) 組織プラスミノゲンアクチベータ (tissue plasminogen activator: t-PA)、(4) PGI₂（プロスタサイクリン）、(5) 一酸化窒素 (nitric oxide: NO)、などである。これらのほとんどは薬物として治療応用されていることから、優れた物質であることが頷ける（図5）。

1. トロンボモジュリン

トロンボモジュリン (TM) は、2段階で凝固を阻止している。1) トロンビンとの結合：TMはトロンビンを捕捉することで、まず抗凝固活性を発揮する。TMに捕捉されたトロンビンは、向凝固活性（フィブリノゲンをフィブリンに転換する作用、血小板活性化作用その他）が失われる。2) このトロンビン-



【図5】血管内皮の抗血栓作用

TM: トロンボモジュリン
 T: トロンビン
 PC: プロテインC
 APC: 活性化プロテインC
 Va: 活性化第V因子
 VIIIa: 活性化第VIII因子
 AT: アンチトロンビン
 TFPI: 組織因子経路インヒビター
 t-PA: 組織プラスミノゲン
 アクチベータ
 Plg: プラスミノゲン
 FDP: フィブリン/フィブリノゲン
 分解産物
 DD: D-ダイマー

TM 複合体は、凝固阻止因子であるプロテイン C (protein C: PC) を活性化して、活性化 PC (activated protein C: APC) に転換する。APC は、Va や VIIIa を不活化する (補酵素がプロテイン S)。この TM は薬剤化されており、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤 (リコモジュリン[®]) として、DIC の特効薬として臨床現場で頻用されている (図 5)。

TM は全身臓器に広く分布するが、例外として脳にはほとんど分布していない。脳は、人間の体の中で最も血栓症の多い臓器であるが、これは TM の分布が乏しいためと考察されている。このことは、脳出血に対しては有利だが、脳梗塞を発症しやすくしている。何らかの方法で、脳での TM 発現を亢進させることができれば、脳梗塞は激減するのかもしれない。

TM の測定は凝固関連検査としても重要である。血管内皮が障害を受けると TM は容易に循環血中に遊離する。このため、血中 TM 濃度の高値は血管内皮障害を反映している。現在、血中 TM 濃度は保険診療内で測定可能となっている。

2. ヘパリン様物質

血栓症の治療薬としてヘパリンが伝統的に使用されている (☞ [6章-11] 参照)。ヘパリンは、深部静脈血栓症、肺塞栓、播種性血管内凝固症候群 (DIC) などの多くの血栓性疾患の治療薬として用いられている。一方、血管内皮にはヘパリン様物質が存在する。このヘパリン様物質には、アンチトロンビン (AT) や、組織因子経路インヒビター (TFPI) が結合しており抗血栓的に作用している。AT は肝臓で、TFPI は血管内皮で産生されて血中に放出された後に、血管内皮のヘパリン様物質に結合する (図 5)。

AT は流血中にも血管内皮上にも存在するが、ヘパリン (様物質) に結合することで活性が飛躍的に増強するために、生体にとっては血管内皮上の AT の方がより大きな意義を有している。血液凝固検査として測定されている血漿 AT 活性は意義の大きい検査であるが、血管内皮に結合している AT 量を評価する簡便な方法があればなお望ましい。なお、アンチトロンビン (AT) は、以前はアンチトロンビン III (ATIII) と称されたが、III 以外の AT は全て他の物質と同じであることが証明されたため、現在は単にアンチトロンビン (AT) という言い方が主流になっている。