

## 血栓症の成因とその治療

富山医科薬科大学 検査部 桜川 信男

### Etiology and Treatment of Thrombosis

Nobuo SAKURAGAWA

*Central Clinical Laboratory, Toyama Medical  
and Pharmaceutical University.*

血栓症は動脈および静脈の両方にみられ、この成因については生化学、免疫学の手法の導入で、凝固機序の解明と共に明らかになり、臨床各科に関連する病態であることが知られると共に、急速に高齢化社会に突入しつつある今日、生命を脅かす脳や心臓での血栓症の予防と治療についての努力が払われている。

以下、血栓症の病態生理を凝固・線溶系を中心に述べ、最後に全身性の血栓をもたらす DIC についても触れる。

#### A. 血栓の発現要因

動脈血栓は脳、心および下肢血栓が頻発し、静脈血栓塞栓症で最も多いものは、下肢深部静脈血栓と肺血栓塞栓症である。年齢と共に増加して、喫煙、肥満、心疾患、妊娠、癌疾患、静脈瘤などに関係し、外傷が「引き金」になったり、老人で長期間臥位を強制された場合におこる。

最近注目されているものでは、血中 estrogen 量と関連をもつ経口避妊薬であり、アンチトロンビンⅢ減少と凝固因子の増加による血栓症を惹起する。

血栓症発現の要因は ① 血管系、② 凝固系、③ 線溶系および ④ 血流であり、それぞれ、血管壁障害、血小板活性化、凝固系活性化と線溶系低下および血流の停滞がおこる。

① 血管壁系：喫煙でのニコチン、高血圧、高脂肪血などで血管内皮細胞が障害され、また、癌疾患での癌細胞が血管内皮層へ浸潤すると、血管壁内皮層に存在する

コラーゲン線維や組織トロンボプラスチンが血中に流出され、血小板粘着・凝集や凝固活性化が惹起される。

② 血小板系：上記のごとく血管壁が障害されると血小板は活性化され、血栓形成をもたらす。一方、血小板由来の成長因子 (platelet derived growth factor) は血管平滑筋細胞を成長させて動脈硬化を惹起させ、血栓症につながる。

③ 凝固系：凝固系に関連する最も重要な要因はフィブリノーゲンと第Ⅷ因子である。前者は血小板機能や血管壁機能保持に大切であり、後者は von Willebrand 因子との関連で血栓形成および動脈硬化発生機序にも密接に関連するとされている<sup>1)2)</sup>。重症感染でのエンドトキシンによる接触相の活性化や血管壁障害により遊出するトロンボプラスチンを介する場合や、癌疾患での癌細胞由来のトロンボプラスチン、外傷による組織由来のトロンボプラスチンなどが「引き金」となり、凝固系が活性化される。一方、長期間病臥すると血流停滞がおこることから、凝固活性化によって一部が血清となり、これが強力に凝固系を活性化する<sup>3)</sup>。

④ 線溶系：線溶系の亢進で微小血栓を溶解除去することは生体防衛上重要である。大手術後での血管壁由来の plasminogen-activator の放出が低下する報告が、術後の血栓症の多発の原因とされている<sup>4)</sup>。

⑤ 血流：うっ血すると、血管壁由来の plasminogen-activator の低下のほか、Ht 上昇や fibrinogen が増加して、血液粘度の上昇をもたらす、血栓形成につながる。

## B. 血栓の発現機序

まず、血管と血小板が基本的な素地となる。血管壁が正常に作動すれば、血小板機能低下や血小板数の減少で出血をみるが、その機能の亢進や増加では逆に血栓症をきたすこととなる。しかし、血小板数や機能が正常でも血管壁自体の脆弱性の亢進により出血を来とし、一方、エンドトキシン・ショックや膠原病では血管壁障害がみられ、 $PGI_2$  産生低下やコラーゲン線維の露出により血小板粘着がおこり、血栓症が招来される。

妊娠中や経口避妊薬服用時には  $C_1$ -Inactivator ( $C_1$ -INA) や Antithrombin III (AT III) が減少し、F XII は増加する。増加した F XII は外因系機序の F VII を活性化することから阻害因子の低下と両共に血栓症になりやすい。しかし、F XII 欠乏症が血栓症を併発し、第一症例の Hageman 氏自身が外傷後の肺塞栓で死亡したことから、この増加や活性化と血栓症発現との関連は prekallikrein や HMW-kininogen および F XI との関連で追求される。一方、家族性の hyper- $\beta$ -lipoprotein や hyper-cholesterolemia (Type II), homocystenuria や hyper-eosinophilic syndrome でも F XII 活性化がみられ血栓症が発現する<sup>6)</sup>。

次に活性化に関与する凝固因子は、F VIII, F V, F IX であるが、最も重要なものは F VIII である。

F VIII は血管壁内皮細胞や Megakaryocytes で産生されるが、アドレナリン、成長ホルモンやバゾプレシンで制御される<sup>6)7)</sup>。F VIII は微量のトロンビンにより活性化されて数倍の活性を示し、大量のトロンビンでは失活される<sup>8)</sup>。この F VIII は protein C で制御される<sup>9)</sup>。

Protein C は、 $r$ -gla を有するビタミン K 依存性凝固因子であり、肝で産生される。血管内皮細胞で産生されるトロンビボモジュリンとトロンビンとの複合体がこれを活性化して protein Ca とする。これは protein S の補助作用で F VIII a と共に F V a を失活させる。従って、この protein S や C の欠損症では制御機能の作動がなく、F VIII a や F V a の増加をもたらして血栓症となる<sup>10)</sup>。

一方、この protein C を制御する阻害因子も存在し、protein C inhibitor と云われ<sup>11)</sup>、肝で protein C と同様に産生されている。

外因系ではプロトロンビンおよび第 X 因子が重要であり、F X a は F V a-リビッドと複合体を作って、トロンビン生成に関与し、局所の止血上、重要である。また、プロトロンビン活性化に律速因子として大きく関与す

るものは第 V 因子である。上記の protein Ca はこの第 V a 因子を失活し、凝固活性化機構を制御している。更にこの第 V a 因子の失活は F X a によっても行われ、F X a-リビッド複合体は F V a の E 鎖を急速に破壊する<sup>12)</sup>。

線溶系の活性化は血管壁に存在する組織アクチベータ (t-PA) が最も重要であり、その他、F XII a や kallikrein, HMW-kininogen も所謂、線溶系内因性活性化機序として作用する。plasminogen は plasmin に活性化されるが、血中の plasminogen は主として lys-plasminogen (plg) であり、その前駆体の glu-plasminogen は血中で部分分解されて lys-plg となり、plasmin は  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor (PI) により中和される。

ところで plasminogen の分子異常では plasmin が出現せず、また血管壁異常により t-PA 放出も低下したり、他方  $\alpha_2$ -PI の異常増加の場合では線溶亢進が抑制されるので、結果として血栓形成がおこる。

凝固、線溶、血小板系および血管系のそれぞれに密接に関係してそれらの機能を発揮させている物質にフィブロンectinがある。フィブロンectinは多くの組織や体液中に存在する glycoprotein である。これは F VIII,  $\alpha_2$ -PI,  $\alpha_2$ -macroglobulin (MG) に親和性が高く、フィブリンと複合体を形成する。更にコラーゲン、ヘパリン、ヘパラン酸、アクチンと付着する場合の粘着剤となり、凝血時はフィブリン塊中に取り込まれて創傷治療に関与する。血小板もフィブロンectinを  $\alpha$  顆粒中に含有し、トロンビンやコラーゲンによる刺激で放出されて血小板表面に付着して更に血小板とコラーゲンの反応をすすめる<sup>13)</sup>。血栓形成時には血球成分の付着を増強させるタンパク体として von Willebrand 因子はトロンボスポンジンと共に重要なものである。トロンボスポンジン自体が、血小板とフィブロンectinが付着する場合に重要か否かは、今後の検索に待たれる<sup>14)</sup>。

## C. 凝固系制御機構

凝固系制御機構で最も重要なものは AT III と protein C である。AT III は配列アミノ酸の 47-Arg がヘパリンと結合して1000倍もの強力、且つ敏速な抗トロンビン作用を示す。ヘパリンは血中ではごく微量であるが、血管壁にはヘパラン硫酸、あるいはデキストラン硫酸が存在し、これがヘパリンと同様に AT III と結合して、過剰な凝固反応を制御する。AT III はトロンビンよりも F X a をより有効的に中和し、他に F IX a, F XII a, F XI a やカリクレインをも中和する。従って、AT III 低下症や

欠乏症および機能異常症に血栓が多い。

Protein C については前述したが、 $Ca^{++}$  の存在下で FVa や FVIIa を不活性化して、更に血小板の FXa receptor を阻害する<sup>16)</sup>。

その他の阻害因子として、 $\alpha_2$ -MG は protein C とは異なり、トロンビンとのみ複合体を作り、これを失活させるが、複合体を形成しても、尚、他のセリン・タンパク分解酵素をも失活させる。 $\alpha_1$ -antitrypsin はトロンビンや FVIIa とカリクレインを中和し、 $C_1$ -INA は  $C_1$  の他にカリクレイン、FXIIa, FXIa, plasmin を中和するがトロンビンを中和しない。これらの  $\alpha_2$ -MG,  $\alpha_1$ -Antitrypsin および  $C_1$ -INA は ATIII と比較して、セリン酵素に対して弱い作用である。

#### D. 血管内凝固症候群

凝固・線溶・血小板および血管壁と共に血流も関連する凝固障害として血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation syndrome: DIC) がある。

DIC は内科、外科および産科と広範囲にわたる臨床病理学的現象であり、先行する基礎疾患は敗血症、癌腫、白血病、TTP, HUT などがあり、それぞれに特有な「引き金」因子による凝固亢進から重要臓器に血栓を形成して機能障害をもたらす、また、凝固因子は消費されて減少し、出血をみるに至る。

##### I) 「引き金因子」<sup>17)</sup>

① 組織トロンボプラスチン様物質：白血病細胞や癌細胞由来の組織トロンボプラスチン、血管外の外傷部からの組織トロンボプラスチン、羊水などが血中に入りこみ、トロンボプラスチン様の作用を示す。

② 敗血症に起因したエンドトキシンが血管内皮細胞を障害し、血小板活性化や凝固系活性化を惹起する。

③ トロンビン以外の物質：毒蛇に咬まれて蛇毒が血中に入ったり、重症肺炎で脾からのトリプシン様物質が血中へ流入する場合、および癌腫組織からトロンビン様物質が血中へ放出される場合に DIC が起こる。

以上の「引き金因子」や活性化された凝固因子は RES 系で処理されるが、免疫複合体で RES 系がブロックされていると RES 系機能低下を招き、DIC に陥りやすい。一方、阻害因子の ATIII は DIC 状態が長期間持続すると低下し、濃縮された血液が流入する腎にフィブリン形成がおこり、腎機能低下から無尿および乏尿となる。

##### II) 症 状

トロンビン形成の為に凝固因子は消費されて減少し、

また形成されたフィブリン (血栓) は線溶現象で溶解されて fibrin degradation product (FDP) となり、血小板も血中に出現するセリン・タンパク分解酵素で阻害されてその機能障害と共に消費されて減少することから出血がおこる。

予後は「引き金因子」を清掃する RES 系の機能と線溶活性に左右される。

#### III) 診 断 法

DIC では凝固・線溶・血小板や血管壁の変化は急速であり、血流の変動もおこり、また、下記のごとく病態の時期により差が生じることから、敏速で且つ簡単な方法を選択することが重要である。

① 1 時間以内に測定できるもの：血小板 (10万/cmm 以下)、プロトロンビン時間 (Fbg と FV の低下で延長) aPTT (FII, FV, FVIII, FX, FXI, Fbg 低下で延長)、パラコアグレーション・テスト (エタノール・ゲルテストおよびプロタミン硫酸テストが陽性化)、フィブリノーゲン量 (100mg/dl 以下で出血)、FDP (X, Y, D, E 分画)、末血塗抹標本 (Fragmentation を見る)、血沈 (フィブリノーゲン減少により遅延する)、貧血 (microangiopathic hemolytic anemia) とビリルビネシア (溶血による) をみる。

② 特異的検査 (時間がかかる)：FII, FV, FVIII, Fibrinopeptide A (FpA), Fibrinopeptide B B 15-42 (FpB B 15-42), ATIII。

#### IV) DIC の病態

検査結果から DIC は3つのパターンに分類される。

① decompensated DIC: 凝固因子や血小板の産生が消費に追いつかない場合。② compensated DIC: 消費と産生のバランスがとれる。③ over compensated DIC hypercoagulation: 刺激により産生が消費をこえて、産生過剰となる。

#### V) 治 療

原病治療が重要であり、つづいて凝固障害の是正が期待される。

① 重症感染症：エンドトキシンにより、血管内皮層が障害されるので凝血障害は重症となり、原病治療が重要となる。ATIII と共にヘパリンを投与し、重症の血小板や凝固因子減少ではこれを補給する。② 癌腫や急性前骨髄球性白血病などは原病の治療を行い、ATIII, ヘパリンや凝固因子の補給を有効的に行う。③ 産科の合併症も早期に原因除去を行うことが重要である。

ヘパリンは ATⅢ が50%以下に減少すると無効になるので注意を要する。

### ま と め

血栓症の成因を主として、凝固系機構から解説し、凝固・線溶、血小板、血管、血流の全てが関与する血管内凝固症候群について述べた。

この小論文が血栓症研究および治療にお役に立てば幸いである。

### 参 考 文 献

- 1) Rossi, E.C., Green, D., Rosen, J.S., et al.: Sequential changes in factor VIII and platelets preceding deep vein thrombosis in patients with spinal cord injury. *Brit. J. Haemat.*, **45**: 143~151, 1980.
- 2) Foster, V., Bowie, E.W., Lewis, J.C., et al.: Resistance to arteriosclerosis in pigs with von Willebrand's disease. *J. Clin. Invest.*, **61**: 722~730, 1978.
- 3) 桜川信男, 新谷憲治, 高橋 薫, 松岡松三, 他: 血清の凝固能に関する研究, *最新医学*, **32**: 775~779, 1977.
- 4) Rakocz, I., Chamone, D., Collen, D., et al.: Prediction of postoperative leg vein thrombosis in gynecological patients. *Lancet*, **1**: 509~510, 1978.
- 5) Chusid, M.J., Pale, D.C., West, B.C., et al.: The hyper eosinophilic syndrome: analysis of 14 cases with review of the literature. *Medicine*, **54**: 1~27, 1975.
- 6) Colman, R.W. and Wong, P.Y.: Participation of Hageman factor-dependent pathways in human disease states. *Thromb. Haemost.*, **38**: 751~775, 1977.
- 7) Cash, J.D., Gador A.M.A. and DaCosta, J.: Release of plasminogen activator and factor VIII to LVP, AVP, DDAVP, angiotensin II and oxytocin in man. *Brit. J. Haemat.*, **27**: 363~364, 1974.
- 8) Mannucci, P.M., Ruggeri, Z.M., Pareti, F.I., et al.: 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet*, **1**: 869~872, 1977.
- 9) Sakuragawa, N., Niiya, K., Takahashi, K., et al.: Interaction between dissociated factor VIII and thrombin. *Acta Med. Biol. (Niigata)* **24**: 143~147, 1977. Kisiel W.
- 10) Kisiel, W.: Human protein, C.: Isolation, characterization and mechanism of activation by thrombin. *J. Clin. Invest.*, **64**: 761~719, 1979.
- 11) Griffin, J.M., Evolt, B., Zimmerman, T.S., et al.: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest.*, **68**: 1370~1373, 1981.
- 12) Marlar, R.A. and Griffin, J.M.: Deficiency of protein C inhibitor is combined factor V/VIII deficiency disease. *J. Clin. Invest.*, **66**: 1186~1189, 1980.
- 13) Tracy, P.B., Rohrbach, M.S. and Mann, K.G.: Functional prothrombinase complex assembly on isolated monocytes and lymphocyte. *J. Biol. Chem.*, **258**: 7264~7267, 1985.
- 14) Sochynsky, R.A., Boughton, B.J., Burns, J., et al.: The effect of human fibronectin on platelet-collagen adhesion. *Thromb. Res.*, **18**: 521~533, 1980.
- 15) Lahav, J., Schwartz, M.A. and Hynes, R.O.: Analysis of platelet adhesion with a radioactive chemical crosslinking reagent; interaction of thrombin with fibronectin and collagen. *Cell*, **31**: 253~262, 1982.
- 16) 桜川信男: アンチトロンビンⅢ異常症, *最新医学*, **37**: 2335~2340, 1982.
- 17) Dahlback, B. and Stnflo, J.: Inhibitory effect of activated protein C on activation of prothrombin by platelet-bound factor Xa. *Europ. J. Biochem.*, **107**: 331~335, 1980.
- 18) 桜川信男: 血管内凝固症候群の診断, DIC の診断と治療 (浜松 DIC シンポジウム: 坂口周吉他, 編) *MRC メディカル・リサーチ・センター*, pp. 45~54, 1985.