

血液凝固、線溶系、抗血栓療法

— 抗血栓療法 —

<https://l-hospitalier.github.io>

2019.5



アレクシス・カレル (仏) リヨン大、シカゴ大、ロックフェラー大。組織培養に成功、細胞不死説を唱えたが 1961 年レオナルド・ヘイフリックにより否定された。しかしヘイフリック限界は染色体のテロメア短縮によるものでテロメアーゼを持つ腫瘍細胞 (He-La 細胞など) は不死である。1916 年ノーベル賞。優性思想の持主で精神疾患患者の保護に反対した。

感染対策の基礎知識

#189

【凝固と線溶】人類は進化の歴史の中でヒトを捕食する猛獣の攻撃を受けてきた。闘争による外傷性出血を迅速に止血できた種の生存率が高く、子孫を遺す機会が多かったことが想像できる。猛獣との遭遇がない現在では我々の祖先の持つ強力な血液凝固の遺伝は、血栓症の危険増大因子とも考えられる。抗血小板作用を持つアスピリン長期投与の成績が良好なことから適切な抗血栓療法は生存期間の延長に有効と考えられる。血栓防止には①抗血小板療法 ②抗凝固療法があり、ヒトの循環系の動脈側は断面積が小さく流速が速いので、動脈血栓は血小板の活性化による**白色血栓**が多いことはウイルヒョウ^{*1}の時代には知られていた。静脈は(特に心房では)流速が遅いので血栓は血流の鬱滞による血栓が主でフィブリンの間に赤血球を巻き込んだ**赤色血栓**が多い。このため動脈血栓では**抗血小板剤**、心房細動の心房内血栓や深部静脈血栓には**抗凝固剤**を使用するのが抗血栓療法の原則。【凝固系と止血】血管では組織因子 (Ⅲ因子) が発現していない。血管壁を損傷すると血管が収縮、血小板のフォン・ウィルブランド因子 (**vWF**) を介し血小板膜の糖蛋白 (GP I b、IX、V) と血管内皮下のコラーゲンが結合する。ここまです血小板粘着による**可逆的二次凝集 (粘着)**。血小板から血小板第 4 因子 (PF4)、血小板由来成長因子^{*2}

(**PDGF**)、ADP、セロトニンなどが放出され、 Ca^{2+} 存在下に膜糖蛋白 GP II b/Ⅲa が立体構造を変化させてフィブリンゲンを介して血小板同士を結合、さらに ADP 受容体 (P2Y₁₂) からの刺激で安定した**不可逆的二次凝集**を形成する。この状態でも ADP 枯渇で凝集が不安定化するので**血小板表面でⅢ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子によりトロンビン (Ⅱa) を形成してフィブリンゲンをフィブリンに変換**。その後第ⅩⅢ因子で架橋安定化。**生体内では血小板凝集と外因系凝固によるフィブリン形成が血栓形成の主体**。異物や陰性荷電が引き金でⅫ、Ⅺ因子→共通系Ⅹ因子に入る**内因系凝固の生体内での意義**は、Ⅷ、Ⅸ因子異常が血友病の原因である以外はよくわかっていない。**血小板凝集と凝固は直列の現象なので、抗血栓が抗凝固より出血合併が少ないとは限らない**。

【凝固阻止系】①**プロテイン C** 系: トロンボモジュリン、トロンビン活性や血小板凝集を制御。**脳血管内皮ではなく脳血栓の一因か? プロテイン C**: 肝で合成されるビタミン K 依存性凝固阻止因子。Ⅷ、Ⅴ因子を不活性化。**プロテイン S**: プロテイン C のビタミン K 依存性補助因子。②**アンチトロンビン (AT)** 系: 肝で合成される AT (Ⅲ) は血管内皮細胞のヘパラン硫酸と結合、組織因子 (Ⅲ)、トロンビン (Ⅱa)、Ⅹa を阻害。トロンビン-アンチトロンビン複合体 (**TAT**) は進行中の凝固反応の活性化の程度を示す。③**Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI** は血管内皮で合成、Ⅲ、Ⅶ、Ⅹ因子を阻害し外因系凝固を阻害。④**β2-GPI**: Ⅻa 因子を阻害して内因系凝固を阻害する。これに対する抗体は抗リン脂質抗体症候群に関与? プロテイン C 系はワーファリン服用時の凝固亢進による皮膚壊死症候群 (先天性プロテイン C 欠損で電撃性皮膚壊死) の原因。【線維素溶解系】安定化フィブリン生成後すぐに血流障害や血管閉塞を防ぐためプラスミンによるフィブリン血栓の分解 (線溶反応、**二次線溶**) が始まる。血漿中には肝で生成されたプラスミノゲンがあり、これが組織プラスミノゲン活性化因子 (**tissue plasminogen activator, t-PA**) あるいはウロキナーゼ (**u-PA**) によりプラスミンになり線溶系が活性化される。1962 年岡本彰祐、歌子夫妻が合成したイプシロン・アミノカプロン酸やトラネキサム酸 (トランサミン) はフィブリンと拮抗的にプラスミノゲンと結合、これが活性化プラスミンになるのを阻止する**抗プラスミン剤**。これは t-PA とプラスミノゲンが結合して起きる前骨髄性白血病 (**acute promyelocytic leukemia: APL**) の**一次線溶**亢進の出血には極めて有効。→続く

	同義語
I	フィブリンゲン
II	プロロンビン
III	組織因子
IV	Ca^{2+} (カルシウムイオン)
V	AGグロブリン
VI	(欠番)
VII	プロコンバーチン
VIII	抗血友病因子
IX	クリスマス因子
X	スチュワート因子
XI	PTA
XII	ハーグマン因子
XIII	フィブリン安定化因子

^{*1} ウイルヒョウの血栓 3 要因 (血管、血流、血液)。ウイルヒョウは偉大な病理学者だが晩年保守化、ゼンメルワイスが産褥熱の原因は連鎖球菌感染症で医師の接触が原因であると主張したときに反対。ウイルヒョウの反対の影響は大きかったと思われる。^{*2} カレルは血清を含む培養液中で鶏の心筋を 20 年生存させるのに成功。その後ハワード・デミンとレナート・ドゥルベッコが独立に血清中に成長因子を発見。1974 年血小板由来成長因子 (**PDGF**) と命名された。

^{*3} プラスミノゲン活性化阻止物質としては $\alpha 1$ アンチトリプシン、 $\alpha 2$ アンチプラスミンが知られている。