

図1 止血機構

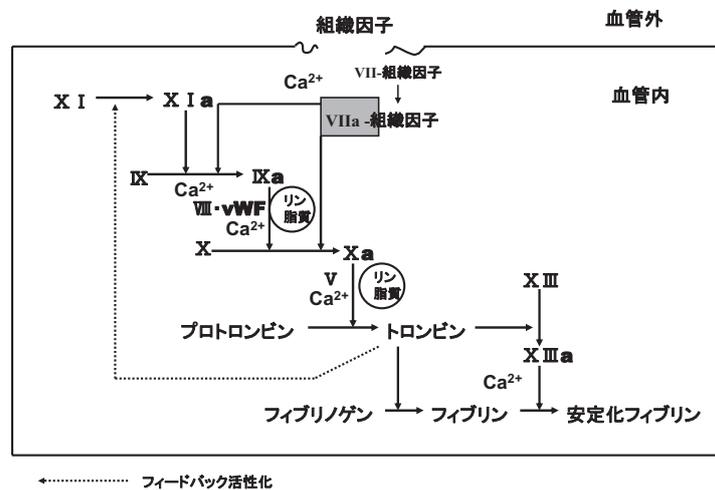


図2 血液凝固機序

血栓となり傷口を塞ぐ（一次止血）。つぎに血液が組織液と混じることにより組織因子を引き金として血液凝固が起こり，トロンビンが生成する。トロンビンはさらに血小板を凝集させるとともに血小板血栓を包むように強固なフィブリン網を作り血栓を補強する（二次止血）。一方，活性化した血小板表面には血小板第3因子（PF3）が発現して凝固反応の場を提供する。このように血小板と凝固とは共同して止血を促進する。時間とともに血管壁が修復されると，線溶により止血栓は溶解除去されてもとの正常な血管壁にもどる。

### 3. 血小板粘着・凝集機序

正常な血小板は正常な血管内皮細胞に粘着したりお互いに凝集したりすることはなく血中を循環する。しかし，傷害により露出した内皮下のコラーゲン線維や動脈硬化巣などに接触すると，膜表面の糖蛋白（GP Ib/IX など）がフォンヴィルブランド因子（vWF）を介して結合する。結合により情報が細胞内に伝達されて，血小板は活性化され次には GP IIb/IIa を介してフィブリノゲンを“糊”として血小板同士が粘着（つまり凝集）する。血小板の粘着・凝集には膜表面の各種の GP がレセプターとして大きな役割を果たし，それに対する抗体は抗血栓薬

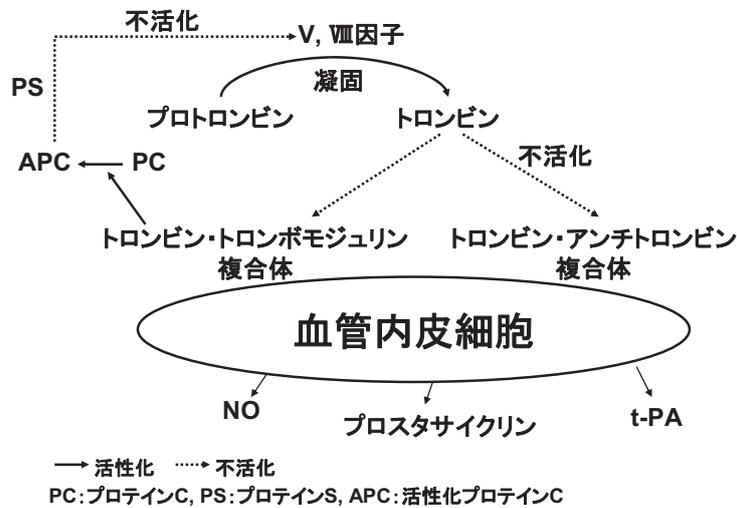


図3 血液流動性維持機構

として臨床応用されている。

#### 4. 血液凝固機序 (図2)

凝固は、血中の凝固因子が連鎖的に反応して可溶性のフィブリノゲンを不溶性のフィブリンに転換する反応である。昔、凝固反応は複雑で理解しにくいと敬遠されたが、現在の細胞内情報伝達経路や免疫反応に比べればはるかに簡単である。凝固因子にはローマ数字の番号がつけられている。多くの因子 (XI, X, IX, VII, プロトロンビン) はセリンプロテアーゼの前駆体として血中に存在し、いったん活性化されると酵素として次の因子 (基質) を活性化して反応は連鎖的に進む。最初の刺激が小さくても各ステップで増幅されて爆発的に大量にトロンビンを生成する仕組みである。反応にはカルシウムイオンを必要とする。活性化された因子はローマ数字の右下に小文字の a (activation) をつけて表現する (例: 活性化 X 因子=Xa)。また一部の因子 (V, VIII, 組織因子) には酵素作用はなく補助因子として働く。プロトロンビン, VII, IX, X の 4 因子は肝臓において産生される時にビタミン K を必要とするために、ビタミン K 依存性因子と呼ばれる。

生体内における凝固の引き金は血液が組織液と混ざることである。組織因子は血液と接する組織や細胞 (血管内皮, 心内膜, 血球) には存在せず、血管外膜, 心筋, 脳, 消化管粘膜に豊富にある。VII 因子は組織因子と複合体を作ると活性化される。次いで VIIa-組織因子複合体は X 因子と IX 因子を活性化して Xa および IXa 因子とする。さらに VIII 因子の存在下で IXa は X 因子を活性化して大量の Xa を作る。なお VIII 因子は血中で vWF と複合体の型で存在するが、vWF は VIII を安定化する作用を持つ。次に Xa は V 因子の存在下でプロトロンビンをトロンビンとする。トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに転換する。最後にフィブリンは XIII 因子の働きにより架橋されて安定化フィブリン (強固なフィブリン) 網となる。なおトロンビンは XI 因子をフィードバック活性化し、XIa による IX 因子の活性化を促進する。一方、血液を組織液が混ざらないように採血してもガラス試験管に入れると凝固する。この時には XII 因子, プレカリクレイン, 高分子キニノーゲンがガラス面と相互作用して凝固が始まり、組織因子なしに凝固する。しかしこれらの先天性欠乏症では出血傾向が全く認められないために、この経路 (内因系) は止血反応には殆

表 1 出血性疾患の成因による分類

1. 血管壁の異常	単純性紫斑, 老人性紫斑, アレルギー性紫斑病, Schönlein-Henoch 紫斑病, ステロイド紫斑病, Cushing 症候群, Ehlers-Danlos 症候群など
2. 血小板の異常	a. 減少症: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP), 薬剤性血小板減少症, 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 急性白血病, MDS, 再生不良性貧血, SLE など b. 機能異常: 薬剤性血小板機能異常症, 多発性骨髄腫, 尿毒症, 血小板無力症, Bernard-Soulier 症候群 など
3. 血液凝固の異常	ビタミン K 欠乏症, 抗凝固薬服用, 血友病 A, 血友病 B, von Willebrand 病 その他の先天性凝固因子欠乏症など
4. 線溶の異常	前立腺手術, t-PA やウロキナーゼの投与, 先天性 $\alpha 2$ -プラスミンインヒビター欠乏症, 先天性 PAI-1 欠乏症など
5. 複合異常	肝疾患, DIC など

表 2 血栓性疾患の危険因子

1. 先天性危険因子	アンチトロンビン欠乏症, プロテイン C 欠乏症, プロテイン S 欠乏症, Factor V Leiden, など
2. 後天性危険因子	癌, 外科手術後, 長期臥床, 妊娠, 経口避妊薬, エコノミークラス症候群など

ど関与しないと思われる。

### 5. 血液流動性維持機構

正常の血管内で血液が流動性を保つのは、血流、血管内皮細胞の抗血栓性（図 3）、線溶のためである。トロンビンは、主としてアンチトロンビンおよびプロテイン C-トロンボモジュリンの二つの系により不活性化される。前者のトロンビンのアンチトロンビンによる結合・中和は単純であるが、後者は複雑である。トロンビンは血管内皮上のトロンボモジュリンと結合すると単に中和されるのみならず、トロンビン-トロンボモジュリン複合体は血中のプロテイン C を活性化する。活性化プロテイン C は次に凝固 V, VIII 因子を選択的に不活性化する。この反応にプロテイン S が必須である。V, VIII 因子はトロンビン生成に必要な因子であるので、トロンビンは自分で自分の首を絞めることになる。一種の negative feedback 機構である。

また、血管内皮細胞は、NO、プロスタサイクリン、t-PA（組織プラスミノゲンアクチベーター）を産生・分泌することにより血管拡張、血小板凝集抑制、線溶亢進をもたらして血液流動性を維持する。

### 6. 臨床血栓止血学の対象とする疾患 （表 1 および表 2）

止血機構の破綻による出血性疾患と血液流動性維持機構の障害を原因とする血栓性疾患がある。出血性疾患（表 1）は、止血機構の何処に異常があるかにより、1) 血管壁の異常、2) 血小板の異常、3) 血液凝固の異常、4) 線溶の異常、と 5) 複合異常の 5 つに分けられる。それぞれに先天性と後天性の疾患があるが、頻度は後者が圧倒的に多い。

血栓性疾患（静脈血栓症、動脈血栓症）には、先天性と後天性の危険因子がある（表 2）。血栓症は複合要因により起こることが多いので、

先天性の場合にも何らかの後天性（環境）要因が加わって発症するのが普通である。稀な先天性血栓性疾患の代表はアンチトロンビン，プロテインCなど生理的抗凝固因子の欠乏やV因子の異常（Factor V Leiden）であり，深部静脈血栓症を起こす。後天性危険因子には，癌，妊娠，経口避妊薬，手術後の臥床，長時間の飛行機旅行（エコノミークラス症候群）などがあり，下肢静脈血栓症の頻度ははるかに多い。このように臨床血栓止血学の対象疾患は，内科，外科，産婦人科，整形外科など多岐にわたる。

## 7. 将来展望

歴史的には，血友病を始めとする出血性疾患の成因，診断，治療の研究が20世紀になり盛んとなり，その後20世紀の後半になって血栓性疾患の研究が始まった。生活習慣病としての血栓症の重要性は悪性腫瘍と並び今後益々大きくなることが予想される。

## 8. おわりに

臨床血栓止血学は基礎研究の成果を基盤として各診療科にまたがる疾患を対象とする大変に興味のある分野である。