

# 止血機構(血栓形成機序)とその異常

新潟県立加茂病院 院長 たかはしほうゆう 高橋芳右



## SUMMARY

止血機構および血栓形成機序においては、血管、血小板、血液凝固、線溶、凝固線溶阻止因子、血行力学的要因が密接に関与しており、その異常により出血傾向あるいは血栓傾向が生ずる。血栓傾向には多くの遺伝的素因および後天的要因が関係し、なかでもアンチトロンビンおよびプロテインCの低下、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1)の増加が重要である。最近では、第V因子異常症(Arg506Gln)、プロトロンビン遺伝子多型(G20210A)、PAI-1のプロモーター領域の遺伝子多型(4G/5G)などの遺伝子多型と血栓症発症頻度の関係が注目されている。

## KEY WORD

血液凝固、線溶、アンチトロンビン、プロテインC、血栓傾向、遺伝子多型

### 止血機構

生体には出血を起こさず、また血管に何らかの破綻あるいは異常が起こった場合に生ずる出血を止める機構が存在する。この止血機構には、①血管、②血小板、③血液凝固、④線維素溶解(線溶)、⑤凝固線溶阻止因子、⑥血行力学的要因、⑦血管周囲結合組織が密接に関与し、互いによくバランスを保っている。また全身の血管壁は抗血栓性を有する血管内皮細胞で覆われており、血液は凝固することなく循環できる。

血管壁が損傷を受けると、血管収縮反応とともに、傷害部位に血小板が粘着・凝集し、血小板血栓を形成する。この初期反応を一次止血と呼ぶ。

血小板血栓のまわりをしっかりとしたフィブリン血栓で覆い、止血栓として完成させるのが二次止血反応で、この二次止血には血液凝固系が働き、凝固因子が連続的かつ増幅的なカスケード反応機構により活性化され、最終的に生じたトロンビンによりフィブリンが生成される。また形成された血栓を分解し、フィブリン分解産物として排除するのが線溶系の働きである。

この止血機構の破綻により、出血傾向あるいは血栓傾向が生ずる。

### 一次止血反応

一次止血機構においては血管、血小板、一部の血漿蛋白質が関与するが、von Willebrand因子(von Willebrand factor: vWF)と血小板膜糖蛋白質GPIbの反応が極めて重要である<sup>1,2)</sup>。傷害血管

※本稿の内容は、医業の門、2002；42(1)；44-53に発表された。  
本章はその再掲(一部改変)である。

壁ではまずvWFが内皮下組織成分(コラーゲンおよびその他の線維性成分)に結合し、それに伴いvWFは構造変化をきたし、血小板膜GPIbと結合するようになり、血小板と内皮下組織の橋渡しをすることにより、傷害を受けた血管の内皮下組織への血小板粘着を促す。その際、内皮下組織への血小板粘着の少なくとも半分は、内皮細胞からの分泌により既に内皮下組織に存在しているvWFが関与する。血漿vWFの存在により、更に粘着反応が増強される。また活性化血小板から放出されるvWFも重要である。

血小板粘着に引き続いて、血小板ではアラキドン酸代謝が活性化され、トロンボキサン $A_2$ 生成に至る。トロンボキサン $A_2$ 、ADPおよびトロンピンは血小板凝集を惹起する。その際レセプターであるGPIIb/IIIa複合体にフィブリノゲンあるいはvWFが結合することにより凝集が起こり、血小板血栓形成に至る。またhigh shear stress下では、何ら付加的刺激を要さず血小板凝集が起こるが、その凝集はフィブリノゲンとは無関係で、vWF依存性であり、GPIbとGPIIb/IIIaの両者との反応を必要とする。この反応は狭窄動脈壁での血小板血栓形成機序と関連するものと思われる。

## 血液凝固反応

血小板凝集塊はフィブリン網で覆われなければ、血流により比較的容易に吹き飛ばされて、再出血が起こってしまう。主としてフィブリンからなる二次止血栓は、多くの凝固因子が関与する凝固カスケード反応により生じたトロンピンの作用により、

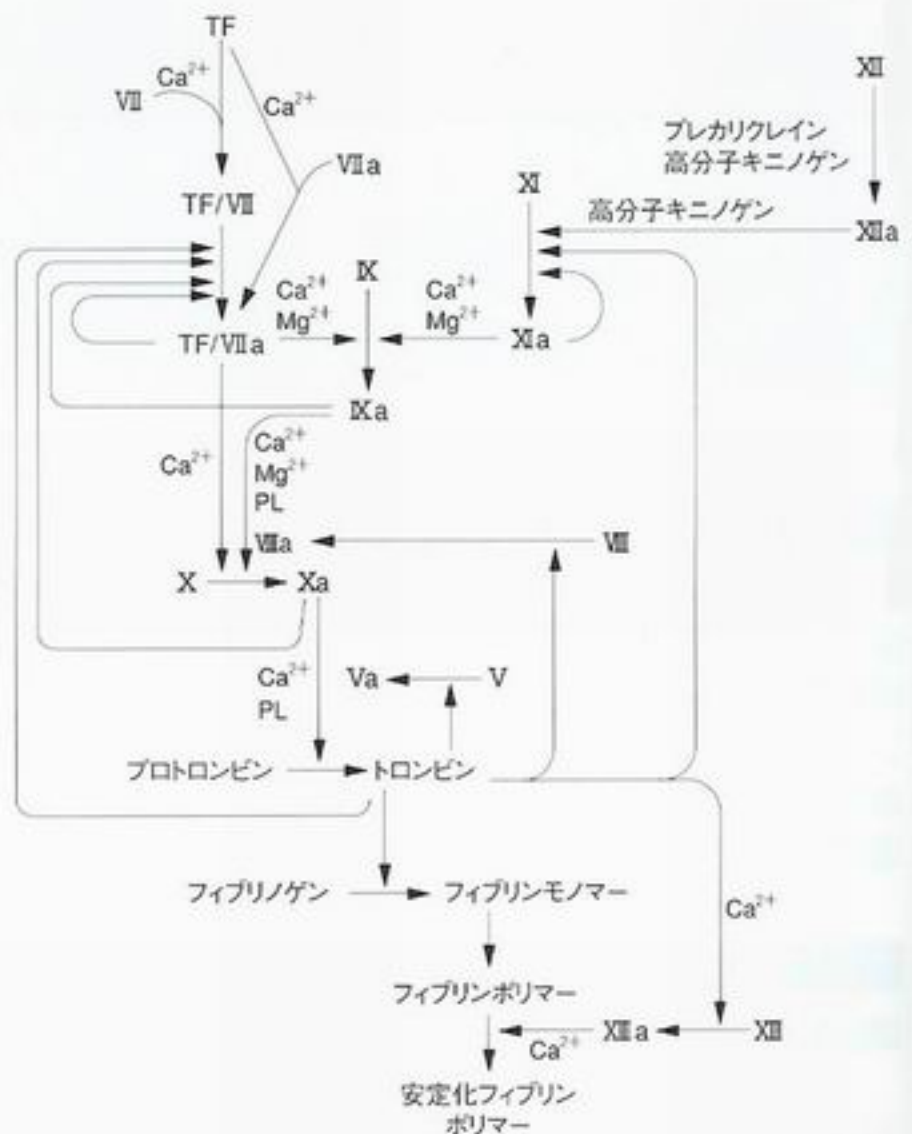


図1 凝固カスケード反応  
TFは組織因子、PLはリン脂質の略。

流血中のフィブリノゲンがフィブリンモノマー、次いで安定化フィブリンポリマーに変換されることにより形成される(図1)<sup>3)</sup>。

血液凝固反応はその開始機序により内因系凝固と外因系凝固に分けられ、また第X因子活性化以降の反応は共通経路と呼ばれる。最近では線維芽細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞上に、直接プロトロンピンをトロンピンに活性化する膜結合型プロトロンピンアクチベーターが存在することも明らかになりつつある。

### 1. 内因系凝固機序

血管傷害により内皮下組織の陰性荷電構造が露呈し、血漿中の第XII因子と高分子キニノゲンが吸着すると、プレカリクレイン、第XII因子とともに内

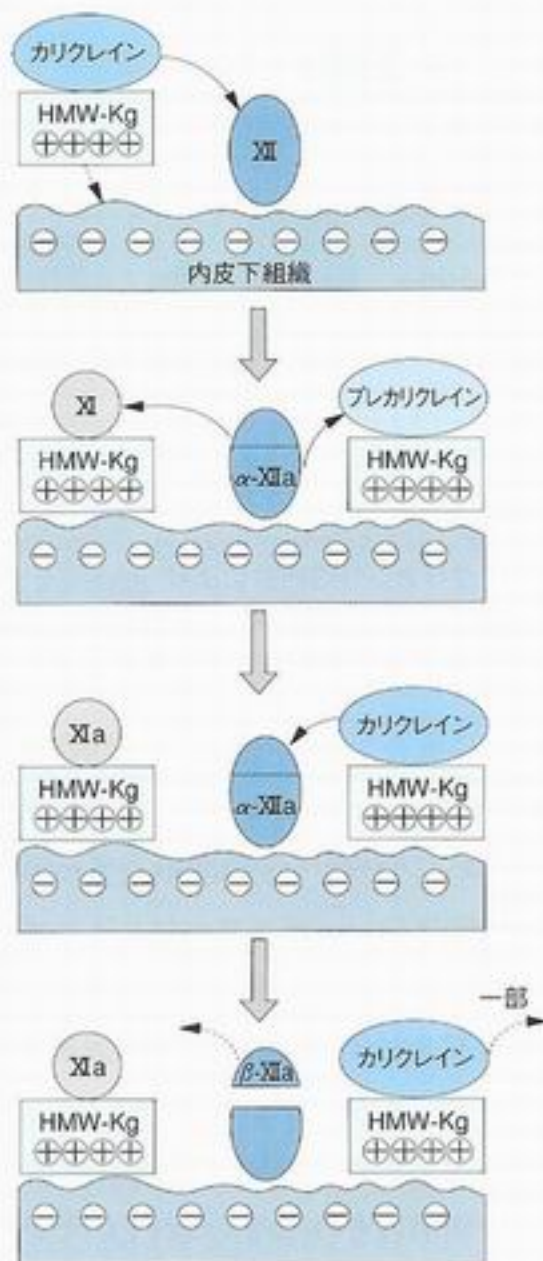


図2 接触相の活性化機構

HMW-Kgは高分子キニノゲンの略。

→は酵素反応を、- ->は遊離または吸着を示す。

因系凝固が始動する(図2)。高分子キニノゲンは陰性荷電表面に結合すると、その周囲へのプレカリクレインおよび第XI因子の結合を促進する。結合した第XII因子はカリクレインにより切断され、 $\alpha$ -XIIa因子となる。カリクレインにより $\alpha$ -XIIa因子が更に切断され、 $\beta$ -XIIa因子が生成される。 $\beta$ -XIIa因子はプロテアーゼ活性を有するが表面結合能は失われ、液相にてプレカリクレインを活性化できる。また緩徐な反応ではあるが、第XII因子はXIIa因子によっても活性化される(autoactivation)。 $\alpha$ -XIIa

因子はプレカリクレインを限定分解して活性化し、生成されたカリクレインは表面から遊離し、接触相の活性化を広げる。またプレカリクレインはメタロプロテアーゼによっても活性化される。 $\alpha$ -XIIa因子は高分子キニノゲンに結合した第XI因子も活性化し、XIIa因子に変える。

XIIa因子は $Ca^{2+}$ 存在下で、 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸( $\gamma$ -carboxyglutamic acid:Gla)残基を介し血小板などの細胞膜リン脂質に結合している第IX因子を限定分解し活性化する。IXa因子はVIIIa因子と結合し、血小板(および傷害血管内皮細胞、単球、好中球)表面でテンナーゼを形成し、Glaを介し細胞膜リン脂質に結合している第X因子を効率よく活性化する。

## 2. 外因系凝固機序

トロンピンは主として外因系経路(組織因子経路)を介して生成される。傷害を受けた血管内皮細胞や組織細胞膜表面に組織因子が露呈されたり、これらの細胞から組織因子が血中に流入すると、外因系凝固が始動する<sup>4)</sup>。膜貫通性糖蛋白質の組織因子は、癌細胞や白血病細胞などの腫瘍細胞に大量に含まれている他、正常組織にも広く分布し、特に肺、脳、胎盤、骨髄に多い。血管内皮細胞や単球ではエンドトキシン、インターロイキン-1(interleukin-1:IL-1)、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor:TNF)などの刺激により産生される。血管内皮細胞においては、これらに加えトロンピン刺激に対してもC-キナーゼ、チロシンキナーゼなどの活性化を経てNF- $\kappa$ Bが活性化され、組織因子の発現に至る。

傷害組織あるいは刺激を受けた細胞上に組織因子が露呈されると、流血中の微量のVIIa因子が組織因子に結合し、第VII因子をVIIa因子に変換する。組織因子/VIIa因子複合体は第X因子および第IX因子を活性化し、生じたXa因子およびIXa因子は、

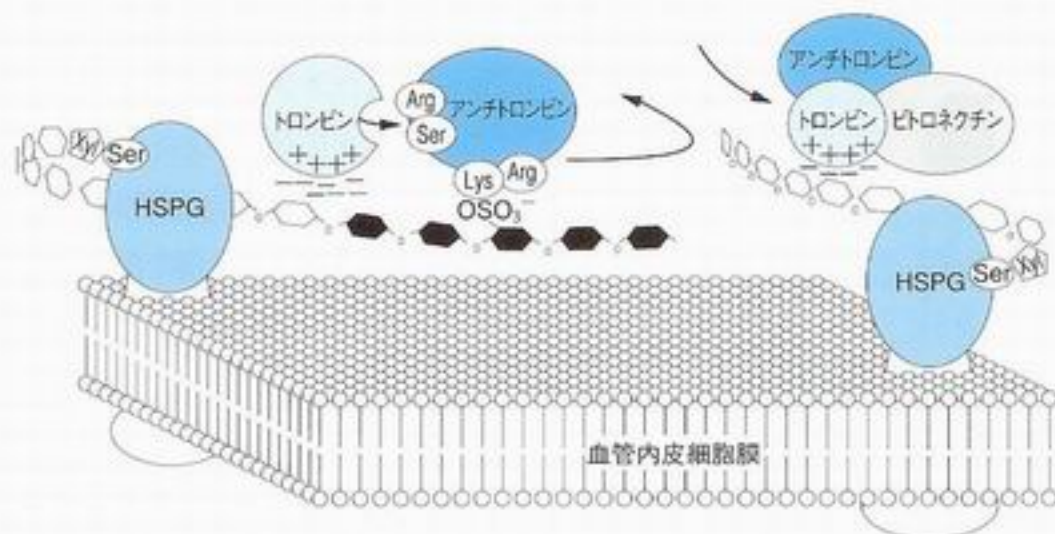


図3 血管内皮細胞表面におけるヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)により促進されるアンチトロンビンによるトロンビン阻害(文献5より引用)

更に第Ⅶ因子をⅦa因子に活性化する。こうして急速に第Ⅹ因子および第Ⅸ因子が活性化されることになる(図1)。第Ⅶ因子はⅩIIa因子によっても活性化されるが、この機序の生理的意義はほとんどなく、*in vitro*での第Ⅶ因子のcold activationに関与しているものと思われる。また第Ⅸ因子が関与する反応では $Mg^{2+}$ も重要である。

### 3. 共通経路

外因系あるいは内因系凝固機序によりXa因子が生成されると、次いでXa因子によりVa因子、 $Ca^{2+}$ の存在下でプロトロンビンからトロンビンが生成される。この際も、血小板などのリン脂質膜表面でこれらの因子が複合体(プロトロンビナーゼ複合体)を形成することにより、トロンビン生成速度がXa因子単独の場合に比較し、約30万倍高まる。

トロンビンは血管内皮細胞膜表面に存在するロンボモジュリンに結合し、プロテインCを活性化したり、ヘパラン硫酸に結合したアンチトロンビン(アンチトロンビンⅢ)に捕捉されたりするが、それを免れた遊離のトロンビンは、フィブリノゲンのA $\alpha$ 鎖からフィブリノペプチドAを、B $\beta$ 鎖からフィブリノペプチドBを遊離させ、フィブリンモノマーを生成する。このフィブリンモノマーは $Ca^{2+}$ の存在下

で、速やかに重合してフィブリンポリマー(フィブリンゲル)となる。トロンビンにより活性化された第ⅩIII因子は、フィブリン $\gamma$ 鎖間および $\alpha$ 鎖間をイソペプチド結合し、 $\gamma$ -ダイマーおよび $\alpha$ -ポリマーを形成させ、安定化フィブリンにする。

### 4. 凝固反応における外因系および内因系凝固機序の役割

かつて内因系経路と外因系経路はXa因子生成に至る全く別個のものと考えられていたが、両者は密接な関係にある。組織因子/Ⅶa因子複合体は第Ⅹ因子のみならず、第Ⅸ因子も活性化し、血液凝固反応の進展に重要な役割を果たしている。先天性第ⅩIII因子欠乏症、プレカリクレイン欠乏症、高分子キニノゲン欠乏症、また多くの第Ⅺ因子欠乏症では出血症状がほとんどみられない理由には、この経路の存在が関係しているものと思われる。したがって、ほとんどの凝固反応は組織因子を介して惹起されるものと考えられる。接触相の*in vivo*における凝固機序での役割には疑問があり、主としてキニン-カリクレイン系に働くものとも考えられる。