

総論

1. 止血機構

止血機構とは、損傷を受けた血管からの出血を阻止するために発生する血管壁と血液成分（血小板、凝固因子、線溶蛋白質）の一連の分子の複雑な相互作用である。血管が損傷を受け血液が血管外に流出すると、局所の血管が収縮し、損傷部位からの出血を抑えるように作用する。同時に損傷部位に血小板の凝集が起これ、血小板血栓が生じて損傷部位を塞ぐ（一次止血）。一方、一連の血液凝固因子が活性化され、トロンビンが生成される。トロンビンは血小板の凝集を増強するとともに、強固なフィブリン網を形成し、血栓を補強する（二次止血）。血管の損傷部位が修復された後、フィブリン網は、線維素溶解系（線溶系）によって分解され、凝血塊は消失する。通常は、正常な血管内で血液は凝固しないが、これは血液中や、血管内皮上に存在する種々の抗凝固因子によって血管内での血液凝固が制御されているためである。止血機構の異常は過度の出血または血栓症を引き起こす可能性がある。

[A] 血小板活性化

血小板同士の結合を血小板凝集という。血小板凝集には、血小板内顆粒の放出を伴わない可逆的な一次凝集と、血小板内顆粒の放出を伴う不可逆的な二次凝集とがある。

血管が損傷を受け血管内皮が剥離すると、血管内皮細胞下組織のコラーゲンに von Willebrand 因子（vWF）が結合する。血小板は、血小板膜糖蛋白質の GPIIb 受容体を介して vWF と、あるいは GPVI、インテグリンなどの受容体を介してコラーゲンと直接結合し、血管内皮細胞下組織に粘着凝集する。損傷部位に凝集した血小板は活性化され、脱顆粒によってトロンボキサン A₂、セロトニン、アデノシン二リン酸（ADP）などを放出し、周囲の血小板を活性化する。活性化された血小板の表面には糖蛋白質（GPIIb/IIIa）受容体が発現する。GPIIb/IIIa 受容体には vWF やフィブリンゲン、別の血小板が結合し、血小板同士がさらに凝集し、止血栓を大きくする。この段階で血小板の凝集は不可逆的な結合となる。

[B] 血液凝固機序

血小板凝集で形成される血小板血栓は不安定で脆弱なので、血液凝固反応により、最終的にフィブリン網によって強固な血栓となる必要がある（二次止血）。凝固機序には 2 種類（外因系と内因系）が知られている。

1) 外因系血液凝固

外因系血液凝固は、外傷などの際に細胞が傷害を受けた際に組織因子（TF）

von Willebrand 因子：
vWF：von Willebrand factor

アデノシン二リン酸：
ADP：adenosine diphosphate

組織因子：
TF：tissue factor

が放出されることで開始される。組織因子は分子量5万から30万の蛋白質で、血管外組織や血管外膜、内皮下の線維芽細胞など、通常、血液と直接接触しない部位に発現している。組織因子は全身の臓器に発現しているが、特に脳、肺、胎盤に多い。通常は、血管内皮細胞、単球/マクロファージには発現していないが、LPSやサイトカインの刺激によって、これらの細胞にTFが過剰発現するようになる。

組織因子が血液と接触すると第VII因子を活性化して複合体を形成する。この組織因子第VIIa因子複合体は第IX因子、第X因子を引き続き活性化する。

2) 内因系血液凝固

内因系の血液凝固は、血管内皮細胞が破壊されたり、血液がガラス等の異物に接触したりすることがきっかけで始まる。血液が血管内皮細胞下組織（コラーゲン）あるいは異物に接すると、第XII因子（Hageman factor）の活性化に引き続いて、第XI因子、第IX因子、第VIII因子が次々と活性化され、最終的には第X因子が活性化される。

第X因子から先の凝固過程は外因系、内因系共通である。活性化された第X因子は、プロトロンビンをトロンビンにする。生じたトロンビンの作用で、フィブリノゲンはフィブリンに変化する。フィブリン分子は、ただちに重合して、フィブリン網が形成される。

外因系の凝固過程は10～15秒で完了するが、内因系の凝固過程の進行は遅く、15～20分を要する。

[C] 線維素溶解（線溶）

血管の損傷が修復、治癒した後は、血栓は除去されなければならない。プラスミノゲンが、組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）により活性化されて、プラスミンになる。t-PAは、血管内皮細胞で産生されて、循環血液中に分泌される。プラスミンは、フィブリン・フィブリノゲンを分解し、血栓を溶解する。その結果、フィブリン・フィブリノゲン分解産物（FDP）、D-ダイマーが生成される。線溶系の亢進を防ぐため、 α_2 -プラスミンインヒビター（ α_2 -PI）、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）が存在する。

[D] 血液凝固制御機序

血管の損傷が起こっていない部位で血液凝固が発生すれば、臓器の血流を阻害し、生体にとって有害である。血液凝固制御機序は、血管の損傷部位以外での血栓形成を阻止し、臓器の血流を維持する仕組みである。血液中の抗凝固因子には、アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、組織因子経路インヒビターなどがある。

1) アンチトロンビン

アンチトロンビンは、肝臓で産生される。アンチトロンビンはトロンビンを不

リボ多糖：
LPS：lipopolysaccharide
(endotoxin)

組織プラスミノゲン活性化因子：
t-PA：tissue plasminogen activator

フィブリン・フィブリノゲン分解産物：
FDP：fibrin/fibrinogen degradation products

D-ダイマー：
D-dimer

α_2 -PI： α_2 -plasmin inhibitor
プラスミノゲン活性化因子インヒビター：
PAI-1：plasminogen activator inhibitor-1

アンチトロンビン：
antithrombin

活化する他、第 Xa 因子、第 IXa 因子)、プラスミン、カリクレインなどを不活化する。この作用は、アンチトロンビンが血管内皮表面に存在するヘパラン硫酸と結合すると、その抗トロンビン作用は数千倍に増強される。

2) トロンボモジュリン

血管内皮細胞表面に存在するトロンボモジュリンは、血管内で生じたトロンビンと結合し、トロンビンの凝固活性を直接阻害する。その他、トロンビン-トロンボモジュリン複合体は、プロテイン C を活性化する。

トロンボモジュリン：
TM : thrombomodulin

3) プロテイン C

プロテイン C は、肝臓で合成されるビタミン K 依存性蛋白質である。プロテイン C は、トロンビン-トロンボモジュリン複合体により活性化され、活性化プロテイン C (APC) となる。APC は血管内皮や血小板のリン脂質上でプロテイン S (PS) を補酵素として、活性型第 V 因子 (FVa)、活性型第 X 因子 (FXa) を不活化させることで凝固反応を抑制する。また、APC は線溶阻止因子である PAI-1 を中和し、線溶活性化を促進する。プロテイン C はワーファリンのようなビタミン K 拮抗性抗凝固薬の投与や、腸内細菌叢の破壊によるビタミン K 異常により欠乏する可能性がある。

活性化プロテイン C：
APC : activated protein C

FVa : factor Va
FXa : factor Xa

4) プロテイン S

プロテイン S は、プロテイン C と同様に、肝臓で、ビタミン K 依存性に産生される。プロテイン S は、活性化プロテイン C (APC) の補酵素として活性型凝固第 V 因子 (Va)、および第 VIII 因子 (VIIIa) を不活性化させ、抗凝固作用を発揮する。プロテイン S は血液の中ではその 60% が補体蛋白質 C4 b (C4 bp) と結合しているが、C4 bp と結合していない遊離型プロテイン S のみが、抗凝固作用を有する。妊婦、経口避妊薬の服用、SLE、ネフローゼ症候群では遊離型プロテイン S が減少するためプロテイン S の抗凝固活性が低下する可能性がある。

プロテイン S：
protein S

5) 組織因子経路インヒビター (TFPI)

組織因子経路インヒビター (TFPI) は 276 アミノ酸からなる糖蛋白質で、TFPI が血管内皮細胞上のヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) に結合すると、組織因子/活性化血液凝固第 VII 因子複合体 (TF/VIIa) や活性化血液凝固第 X 因子 (Xa) といった外因系血液凝固カスケードの開始点を阻害する。

組織因子経路インヒビター：
TFPI : tissue factor pathway inhibitor

ヘパラン硫酸プロテオグリカン：
HSPG : heparan sulfate proteoglycan