血栓症の病理

田中 健蔵

Key words : Coronary thrombosis, Cerebral thrombosis, Endothelial injury, Atherogenesis
(Jpn J Geriat 22 : 203—206, 1985)

血栓とは、生体の心臓、血管のなかで、血液が凝固して生ずる塊りであり、血栓が形成される病的現象を血栓症という。

血栓は血管内腔の狭窄、閉塞をきたして臓器の循環を障害し、虚血性変化あるいは梗塞を生じ、臨床的に重要な意義を有する。さらに血栓形成は動脈硬化などの発生進展に関与し、また臓器移植の成否の鍵を握ることにもなる。また糸球体腎炎、肺臓炎などの臓器炎の発生進展や、糖尿病性細小血管症の発生進展における血管内凝固の意義が注目されている。近時、播種性血管内凝固症候群は特異な病態として注目されている。このような血管内凝固の臨床病理学的意義を纏めると、表1のようになる。

血栓形成の機序に関しては、古く Virchow 以来、血管壁の異常、血液性状の変化、血流の異常が3大要因としてとりあげられ、最近ではそれぞれの要因は分子レベルで検討され、また血液と血管壁との反応という立場から検討されている。

予防や治療についても、血小板機能、凝固線溶系、プロスタグランジン系などとの関連で、種々の薬剤が開発されている。

日本人は血栓症の頻度の低い民族であった。しかし第二次大戦後、社会経済的環境の改善、食生活の欧風化などにより、血栓症、心筋梗塞の頻度は、剖検例における検討からも増加し、それは時代的変遷として捉えられている。従って、血栓症の臨床病理学的意義は今後益々重要になると考えられる。

本講演では、それらのなかで、冠状動脈および脳動脈血栓症の局所的形成要因、内皮細胞の性状とその障害、剝離による血栓形成、血栓の動脈硬化の発生進展における意義、脳動脈の血栓および粥状硬化の新しい

表1 血栓形成の臨床病理学的意義

1. 臓器循環障害
a) 冠状動脈血栓—急性心筋梗塞
b) 脳動脈血栓—脳梗塞
c) 静脈血栓—うっ血
d) 血栓性塞栓症(例 NBTE)
e) TIA?
2. 疾患、病変の発生進展要因
a) 粥状硬化
b) 糸球体腎炎
c) 糖尿病—細血管症(網膜)
d) 癌の転移
e) Buerger 病
f) 系統的血管炎の一部
g) 免疫反応—臓器移植時の拒絶反応
3. 播種性血管内凝固症候群(DIC)
a) 癌、白血病
b) 感染症
c) ショック
4. 感染の蔓延、播種
感染性血栓性塞栓症
5. 疾患、病変の進展防止
a) 血管破綻の防止
動脈瘤、細血管壊死、血管炎
b) 感染の蔓延防止

実験モデルについて、教室で得られた知見について述べ、御批判をいただきたい。

1. 冠状動脈および脳動脈の血栓症

冠状動脈の血栓は、冠状動脈の粥状硬化巣を基盤として形成される。冠状動脈の血栓と急性心筋梗塞との因果関係については、諸家の見解は必ずしも一致していない。私共の107例の急性心筋梗塞剖検例の検討では、約46%に冠状動脈に血栓がみられた。そして塊状貫壁性梗塞では約70%に血栓がみられた。

私は冠状動脈血栓は急性心筋梗塞の原因と考えている。その一つの根拠は、血栓の形成される局所の動脈

K. Tanaka : 九州大学長
Pathology of Thrombosis

壁に、血栓形成に関与したと考えられる変化がみられるからである。冠状動脈の血栓形成部位を連続切片法で検討すると、粥腫にミクロン単位の裂隙が形成されたり、潰瘍を形成し、その部に血小板の凝集やフィブリン形成が起こり、この部を中心として内腔を閉塞するような血栓が形成されている例がある。このような所見が私共の検索症例中31例60%にみられた。また粥腫内に出血がみられ、その部に閉塞性の血栓が形成されている例が36%にみられた^{6)~8)10)}。

他方、脳動脈血栓では、粥腫や肥厚内膜中に出血が起こって、その部に閉塞性血栓が形成されている所見が39例中28例みられて、主体をなしている。そして、冠状動脈にみられたような粥腫に裂隙形成が起こって、その部に血栓が形成されている所見は1例にしかみられなかった。なお少数例では、粥腫表層に浮腫がみられ、その部に血栓が形成されている例もあった⁵⁾⁹⁾。

冠状動脈でも脳動脈でも、内膜の肥厚が強くなる、あるいは粥腫が形成されると、その部に内腔由来の細血管が形成される。その細血管からの滲出あるいは出血が起こり、内腔側の変性、脆弱化をきたして、その部に血栓が形成される。ある場合には、細血管中に血栓が形成され、それが動脈内腔へ進んで、本来の内腔を閉塞する血栓を形成する場合もある。すなわち、冠状動脈でも、脳動脈でも、粥腫の形成、あるいは内膜の肥厚が起こり、その部に内腔由来の細血管の形成が起こり、その部に上述のような変化が起こって、もともとの内腔を閉塞するような血栓が形成され则认为るのが妥当と思われる。

なお、脳動脈では、粥腫内の細血管にフィブリンノイド変性がみられることがある。すなわち、高血圧性脳出血の原因と考えられている脳内の小さな血管の変性と同一ような所見がみられることがある。脳動脈血栓症例の多くは高血圧の症例である。すなわち、高血圧症によって脳動脈の硬化が促進されると同時に、脳動脈の粥腫内に形成された内腔由来の小さな血管にフィブリンノイド変性が起こる。この変性細血管の破綻により肥厚内膜あるいは粥腫内に出血が起こるという機序が推定される。このように、血栓形成の局所的要因として、肥厚した内膜あるいは粥腫内に形成された内腔由来の細血管に起こる現象が重要であると考えられる。

脳動脈血栓症と冠状動脈血栓症とは、同じく臓器動脈の血栓症ではあるが、これらがおかれている臓器環

表2 冠状動脈血栓と脳動脈血栓

臨床的意義	冠状動脈血栓 急性心筋梗塞 の原因		脳動脈血栓 脳梗塞の原因
局所的発生要因	粥腫の破綻が多い		粥腫内出血が殆ど
臓器環境の差			
a : 粥状硬化	冠	>	脳
b : 拍動による機械的障害	冠	>	脳
c : 粥腫内細血管の変性	冠	<	脳
d : 粥状硬化促進因子としての高血圧の関与	冠	<	脳
動脈硬化の発生要因としての重要性	冠	>	脳
スパズムとの関係	?		?
局所的血栓溶解療法	あり		なし
バイパス手術	あり		なし

境の特異性のために、それらの形成機序には異った条件があると考えられる。すなわち、冠状動脈では絶えず心拍動と共に動き、拍動流の影響が強く、機械的障害が強く作用する可能性がある。一方、脳動脈は頭蓋内の静的状態下にある。冠状動脈の粥状硬化は脳動脈のそれより強い。一方脳動脈における硬化の進展には高血圧の関与が強く、また粥腫に形成された内腔由来の細血管に高血圧によるフィブリンノイド変性がみられる(表2)。

2. 内皮細胞の性状とその障害の 血栓形成における意義

白色血栓の形成機序の一つに内皮細胞の障害、剝離があげられる。血管内面が非血栓形成性であるために、内皮細胞は種々の物質を産生放出している。すなわち、内皮細胞は第VIII因子関連抗原、フィブロンectinを産生放出するとともに、組織トロンボプラスチンを産生放出する。他方、ヘパリン様作用などを有する酸性粘液多糖体を産生する。また plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor (s) を産生放出する。さらに、プロスタサイクリンを産生放出する。この血管壁のプロスタサイクリン活性は、ある病的状態では低下する。例えば、ストレプトロドシン糖尿病ラットの動脈、頸動脈、あるいは網膜のプロスタサイクリン活性は無処置対照ラットに比べて有意に低下している¹¹⁾⁴⁾。このことは、糖尿病における macroangiopathy, microangiopathy の進展要因として大きな意義を有すると考えられる。内皮細胞の性状は毛細血管、静脈、動脈によって、それぞれに特異性

を有するが、それらに関しては今後の検討に待つことが多い。

次に、内皮細胞が剥離すると、露呈した内皮下層のコラゲン、細線維などに血小板の粘着、つづいて凝集が起こる。そしてある場合にはフィブリンの形成が起こる。血小板の粘着には血小板の glycoprotein I とコラゲンとの間を第 VIII 因子関連抗原、von Wilbrand 因子がかけ橋の役をするとの説もあるが、フィブリン薄層の形成の関与が酵素抗体法による検討から推定される。更に組織トロンボプラスチンなどによりプロトロンビンがトロンビンになると、単に凝固系の活性化のみでなく、血小板の凝集が起こることが血栓形成機序としては重要である。また活性化 protein C の抗凝固作用、線溶亢進作用は今後の問題として重要である。なお、内皮細胞障害に引継ぎ、血管壁の平滑筋細胞、内皮細胞の増殖などが起こる。このような観点からすると、血栓形成の機構は血管壁反応として捉えることが出来、このような立場から血栓形成を粥状硬化の発生要因と考えることが出来るのである。

3. 動脈硬化の発生進展における血栓、フィブリンの意義

粥状硬化の発生進展の要因は多元的であるが、その一つに血栓形成がある。内皮細胞が障害されて、その部に血小板の粘着凝集が起こり、あるいはフィブリンの沈着が起こる。このような血管内面で起こる現象のみでなく、その部の透過性の亢進が起って、動脈壁中に血漿成分の滲み込みが起こる。滲み込んだ血漿成分のなかでも、フィブリノゲンがフィブリンになって沈着することが低比重リボ蛋白の沈着とともに重要な意義を有する。このような血管内面あるいは血管壁内の現象に対する血管壁反応として内膜における平滑筋細胞の増殖が起こるが、粥状硬化の発生には、このような動脈壁の障害とそれに対する反応とが繰り返し起こることが必要である。これは、Russell Ross の“障害に対する反応”説として衆知のことであるが、これを明瞭に証明する事実が少なかったので、以下の実験を行った。

犬の冠状動脈に Fogaty カテーテルを挿入して内膜内皮細胞を剥離すると、前述のような血管壁反応が起こり、内膜の線維性肥厚が起こる。一回の機械的障害による内皮細胞剥離では、内膜肥厚は軽度であるが、1 週あるいは 4 週後に同じ方法で再障害を加えると、一回障害時に比べて内膜の肥厚が強く起こる。そして、

それには、再障害部位では血栓の形成が強く起こることが、障害部に血漿成分の滲み込みが起こることとともに関与していると考えられる。

そして、その場合に平滑筋細胞の増殖がどのような因子によって起こるかということが検討すべき課題である。これには血小板由来の増殖因子 (PDGF) がよく知られているが、その他にもマクロファージ由来の増殖因子、内皮細胞由来の増殖因子などがある。また PDGF は血小板以外にも、マクロファージ、内皮細胞、平滑筋細胞などで産生されることも明らかになった。またマクロファージ由来の増殖因子は平滑筋細胞の低比重リボ蛋白に対するヘセプターを活性化することも明らかになった。

このような細胞由来の増殖因子とともに、低比重リボ蛋白、フィブリンの意義が注目されている。私はことにフィブリンの平滑筋細胞の増殖に対する意義が大きいと考えている。

培養平滑筋細胞をプラスミノゲンを含まないフィブリノゲンで作ったフィブリンを加えて培養すると、平滑筋細胞はほぼその量に比例して、チミジン取り込みが増加する。しかしプラスミノゲンを含んだフィブリノゲンで作ったフィブリンを加えて培養すると、チミジン取り込みは減少する²⁾。

この培養平滑筋細胞はプラスミノゲン・アクチベーター活性を有するので、後者の場合はフィブリン分解産物が形成される可能性がある。そこで、FDP-D および FDP-E を加えて、上記平滑筋細胞を培養し、チミジンの取り込みをみると、両者ともその取り込みは減少する。以上の所見から考察すると、血管壁における凝固線溶系を介するフィブリノゲン・フィブリン代謝が、平滑筋細胞の増殖を調節する大きな要因であると考えられる。

内皮細胞が剥離し、内皮下層が露出すると、その部に血小板の粘着凝集、フィブリン形成が起こるが、それとともにその部の透過性が亢進して、フィブリンが急速に滲み込むことは、上述の機構の重要性を示唆している。

4. 脳動脈の血栓形成および粥状硬化の新しい実験モデル

粥状硬化の実験的研究は、多くの場合、大動脈、頸動脈、あるいは冠状動脈を用いて行われ、脳動脈についての研究方法には満足すべきものがない。私共は、小さいシリコンラバーに細い糸をつけて、ウサギの総

頸動脈より挿入し、中大脳動脈分岐部まで到達させ、これを引き抜いて、大動脈や冠状動脈におけると同じように、脳動脈の内皮細胞を剝離する方法を開発した⁹⁾。この方法は脳動脈の血栓症や粥状硬化の検索に有用な実験方法と考えられる。

ま と め

日本人はかつては血栓症の頻度の低い民族であったが、食事の西欧化、社会経済環境の改善などにより、その頻度は最近増加している。そして古典的血栓症のみでなく、微小循環系を含めて血管内凝固は種々の疾患や病変の発生進展や病態の発現に関与している。血栓形成の予防や治療についての研究も盛んであるが、今後に残された問題も多い。

本講演では、1) 冠状動脈および脳動脈血栓の形成機序において、粥腫内の内腔由来の細血管よりの出血の意義が大きいこと、脳動脈では高血圧により粥状硬化の促進とともに、内腔由来の壁内細血管にフィブリノイド変性が起こること；2) 内皮細胞剝離による血管壁反応が、再障害により強く起こること、平滑筋増殖に、血管壁での凝固線溶系を介するフィブリノゲン・フィブリン代謝の意義の大きいこと、糖尿病で動脈、網膜のプロスタサイクリン活性の低下が起こること；3) 動脈硬化の発生進展に血栓形成機序が関与すること；4) 脳動脈の血栓、動脈硬化の新しい実験方法として、シリコンゴム球法を開発したことを述べた。

文 献

1) Ishibashi T, Tanaka K, Taniguchi Y : Platelet

aggregation and coagulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy in rats. *Diabetes* 30(7) : 601—606, 1981.

2) Ishida T, Tanaka K : Effects of fibrin and fibrinogen-degradation products on the growth of rabbit aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 44(2) : 161—174, 1982.

3) Masuda J, Tanaka K : A new model of cerebral arteriosclerosis induced by intimal injury using a silicone rubber cylinder in rabbits. *Lab Invest* 51(4) : 475—484, 1984.

4) 岡田峯明, 石橋達朗, 田中健蔵 : 糖尿病ラットにおける網膜のプロスタサイクリン産生. *医学のあゆみ* 127(2) : 93—94, 1983.

5) Sadoshima S, Fukushima T, Tanaka K : Cerebral artery thrombosis and intramural hemorrhage. *Stroke* 10(4) : 411—414, 1979.

6) 居石克夫, 田中健蔵 : 動脈硬化と血栓症内科 54(3) : 421—425, 1984.

7) 田中健蔵 : 血栓と動脈硬化. *日本老年医誌* 20(3) : 201—206, 1983.

8) 田中健蔵, 益田順一 : 血栓・塞栓症に関する最近の課題. *臨床科学* 19(8) : 875—828, 1983.

9) 田中健蔵, 益田順一 : 脳血管の閉塞部位と破裂. *綜合臨床* 32(10) : 2457—2463, 1983.

10) Tanaka K : *Thrombosis, Platelets and Coronary Atherosclerosis: Regulation of Cardiac Function*. ed. by H. Abe et al., Japan Sci. Soc. Press, Tokyo/VNU Sci. Press Utrecht, p229—237, 1984.