シンポジウム 血栓症の病態生理と治療

2. (3) 脳血栓における凝固亢進状態

鹿児島大学医学部第三内科 井形昭弘 新名主宏一

序 言

近年脳血管性障害は減少しつつあり死因の第一位の座を悪性腫瘍に譲ったが、高血圧の管理と救急医療の確立により、脳出血は確実に減少したとはいえ、脳梗塞は相対的に増加しており、その予防は発症年齢の高令化によつて評価され、脳血栓の重要性はむしろ増加しつつある。

さて従来脳血栓の成因として主として動脈硬化による血管の狭窄ないし閉塞が論じられてきたが、もし血液が水であつたら例えいかに血管が狭くなつても灌流障害はおこらない筈で、その意味では血栓症発症の最終段階は血液凝固にあるというべきである。この立場からわれわれは脳血栓症において静脈血中の多くの凝固パラメータを測定し、その病態を探りつつある。さらに脳卒中はその名の示す如く急性に発症するもので塞栓は別として血管の狭窄だけではその急性発症の説明はできず、急激な凝固能の亢進があつてはじめて血栓症が発症し、一旦血栓が形成されても、血液凝固因子の消費、線溶能の亢進ないし凝固インヒビターの生成などによりそのプロセスはやがて下火となり、症状は軽快してゆくことが多い。血液が徐々に亢進状態に傾くと、何らかのトリガーが加り、そのピークに達した時に血栓症が急性に発症するもので、発症前の凝固亢進状態を把握し対策を講ずれば十分に予防が可能と考えられる（図1）。

静脈血中の凝固パラメーター

われわれは通常血栓症が発症してからのパラ

図1. 脳血栓症の発生機構

メータを見ているので、その情報は偏らざるをえないが、それでも殆どのパラメーターで凝固亢進状態があることを明らかにすることが出来た。まず凝固酵素系については血中フィブリノーゲンの量的な代償性増加ないし質的の異常が凝固能亢進に大きな因子をなし、特に後者に属する高分子フィブリノーゲンないし可溶性フィブリンモノマーコンプレックスは凝固亢進状態の一つの重要な指標であり（図2）、この存在は血液の粘度をも亢進させることを明らかにした。また凝固第XII因子も血栓症では反応性に増加していることが多く（図3）、さらに凝固第XIII因子の関与するフィブリンの γ - γ 架橋も凝固亢進の証拠となりうることを明らかにした（図4）。さらにフィブリン形成時に出現するフィブリノペプチドAないしBも凝集能亢進のパラメーターである。血中のアンチトロンビンIIIは血栓形成に際し減少し血栓症か否かを示す一つのパラメーターであり（図5）、また出産後の血栓症、ピル服用後の血栓症、前立腺癌のエステロジェン治療時の血栓症ではエストロジェ

Symposium on pathophysiology and treatment of thrombosis. (3) Hypercoagulable state in cerebral thrombosis.

Akihiro IGATA and Kouichi SHINMYOZU, The Third Department of Internal Medicine Kagoshima University Hospital

図2. 高分子フィブリノーゲン (soluble fibrin monomer complex)

図3. 血中XII因子の変動

図4. 静脈血中の γ - γ 架橋

ンのアンチトロンビン抑制作用が重要な役割を果していることが明らかにされた。一方血小板系にも凝固亢進を示すパラメータが多く、凝集能亢進の他、血中循環血小板凝集、ペーダトロンボグロブリン、トロンボキサンB2、6-keto PGf1 α などが有用であつた。以上この両系の凝固諸因子を総合

図5. 種々の病態における血中AT III

的に判断すると、脳卒中発作に際しそれが血栓症であるか否かの判断にも治療効果の評価にも極めて有用であることが判明した。血液成分のほか当然血管壁も血液凝固に関与するが動脈硬化の存在を別としても、それとも関連するプロスタサイクリンないし6-ケトPGf1 α 、フォンウレブランド因子が血中に凝固亢進のパラメーターとして出現するので凝固亢進状態の判断に有用な指標となりうる。

脳血管の特殊性

一方脳における血管が他臓器のそれに比し血栓症をきたし易い構造上ないし機能上の特殊性を有している。さらに同じ脳血管でも静脈と動脈では大きな相違があり、また動脈系でも穿通枝と皮質枝とでは血液凝固能の上で機能上の差がある。このことは両血管系領域の血栓症群で種々のパラメーターに差として証明された。この他最近脳血管の特殊性として当教室の丸山は¹⁾、凝固に関与するトロンボモジュリンが血管壁に存在すること、およびこれが他臓器に比し脳血管壁には殆ど存在しないことを明らかにした(図6)。この知見は凝固亢進状態に際し、先ず脳に血栓が起こり易い可能性を示すものであり、脳血栓を考える上で重要な指摘と言うべきであろう。

先天性血栓形成傾向(図7)

一方最近先天性の血栓形成傾向を示す病態が注目されてきた。われわれはアンチトロンビンIII欠乏症とブラズミノーゲン異常症を経験しているが、この様な先天性の素因は事前に発見できればその対策も可能となる。ただ後者のブラズミ

図6. 各臓器のトロンボモジュリンの分布 (丸山)

- a. Antithrombin III deficiency or abnormality
- b. Plasminogen abnormality or deficiency ?
- c. Protein C deficiency or abnormality
- d. Plasminogen activator deficiency or abnormality ?
- e. Fibrinogen abnormality

図7. 先天性血栓性素質

ノーゲン異常症ではヘテロの異常症例は対照群にもほぼ同率にみられ、直接的なリスクファクターとは考えられないことが推定されている²⁾。またこの様な凝固因子異常のさい、他臓器に比し脳に血栓がおこり易いことは注目に値する。この際動脈血栓か静脈血栓かは大きな問題であるに関わらず、従来あまり論じられていなかったが凝固に血管内被が関与しうる以上将来の大きな問題であろう。一つの例として脊髄の血栓症は脳血栓症に比し極めてまれであるが、ここでは脳と異なり血圧が低くその血流動態は静脈のそれに似ており、われわれは動脈と静脈の特徴をもつ脊髄の血栓の頻度が低いことに大きな関心を持っている。

一過性脳虚血発作

一過性脳虚血性発作は言うまでもなく頭蓋外血管病変よりの微少血栓によるとされていたが、われわれの検討³⁾によればわが国では頭蓋外血管よりむしろ頭蓋内の血管狭窄が原因と考えられる例が圧倒的に多く、特にこのTIAで麻痺が10分以上続く症例を多数例で多変量解析で検討した結果、TIAの多くは小さい脳血栓であることが推定され(図8)、発作に際し血液凝固能亢進が関与してい

B群	高血圧	1.75
症状持続 10分以上	中性脂肪	1.36
CT所見 陽性	ヘマトクリット	0.93
↑	ADP凝集能	0.91
	年齢	0.14
	発作回数	0.14
A群	↓	
症状持続 10分以内	性 (男)	-0.025
CT所見 陰性	コラーゲン凝集能	-0.042
	HDL	-0.17
	糖尿病	-0.31
	総コレステロール	-0.68

図8. TIAの判別係数

図9. 血小板凝集能とTIA発作回数

ることが明らかにされた。このことは抗血小板剤などの抗凝固療法で、このTIA発作がほぼ完全に近く抑制される事実からも裏付けられた(図9)。

高令と血栓形成傾向

また高令者において血液凝固因子そのものが若年者に比し変化しており、その事も高令者に脳血栓が多発する理由の一つであることが推定され、事実凝固阻止に働くプロテインCやアンチトロンピンは高令になると減少する傾向にあることが判明した。

結 論

以上結論として、1) 脳血管性障害特に脳血栓症はわが国では依然として大きな問題であり、2) 脳血栓の発症には動脈硬化より血液凝固能亢進の方が大きな因子で、このことは静脈血中の凝固パラメータから証明される。3) 先天性の血栓形成傾向が発見されつつある。4) TIAも凝固能亢進が原因のことが多く、その予防で抑制し得る。

以上血液凝固能亢進の証明が脳血栓症の診断に有用であり、かつそれに対する対策が脳血栓の治

療のみならず，その予防にも極めて有用であると指摘した。

研究協力者： 丸山征郎

文 献

- 1) Maruyama Y, et al: Thrombomodulin is found on endothelium of arteries, veins and lymphatics and on syncytiotrophoblast of

human placenta. J Cell Biology 101 : 363, 1985.

- 2) 新名主宏一，他：先天性ブラズミノーゲン異常症の脳梗塞における頻度とその臨床的意義に関する検討。臨床神経学 26 : 257, 1986.
- 3) 厚生省循環器病研究委託：54公7一過性脳虚血発作の成因，病態およびその治療法に関する研究，同研究報告集，1980～1982.