

TOPICs : 血液凝固検査②

■ はじめに

血液凝固は、主に血小板と血液凝固因子の反応により血栓を形成し、止血に至る生体反応です。通常、組織損傷の治癒過程で血栓は自然に除去されます。しかし、病的状態では明らかな損傷が無いにも関わらず血栓が形成されたり、血栓の溶解が不十分になる場合があります。本稿では、血栓の分解過程と関連する血液マーカーについて解説いたします。



一般財団法人松岡科学研究所
志賀 壮一郎 DVM, Ph.D

線溶系の基礎

血管や組織の損傷による出血後、主に血管壁の収縮と血小板により脆弱な血小板凝集塊が形成されます(一次止血)。さらに活性化されたトロンビンによりフィブリノゲン(線維素原)が可溶性フィブリン(線維素)に変換されます。可溶性フィブリンが重合し、第XIII因子により安定化され、これが血小板凝集塊を被覆することで強固な血栓が生じます(二次止血)。通常、損傷部位の修復とともに血栓は除去されます。この時、フィブリノゲンやフィブリンは“線維素溶解系(線溶系)”により分解されます(図1)。

線溶系は、血管内皮細胞由来の組織プラスミノゲンアクチベーター(tPA)により開始されます。tPAは血栓上のフィブリンに結合することで活性化し、プラスミノゲン(主に肝臓で生成)をプラスミンに変換します。プラスミンはフィブリンとフィブリノゲンの両方に作用しますが、フィブリンにはプラスミンへ親和性の高い構造があるため優先的に分解されます(二次線溶)。この際、フィブリン分子構造内のD-E領域間が切断されます(図2)。トロンビン・第XIII因子に架橋されたD-D領域間は比較的安定であり、分解産物としてD領域の二量体(D-ダイマー)が生じます。線溶系の亢進時は、フィブリノゲンからもEあるいはD領域のみ、D-E領域のみの断片が生じます(一次線溶)。線溶系によるこれら分解産物は、総じてフィブリン・フィブリノゲン分解産物(FDP)と呼ばれます。

図1.線溶系の概要

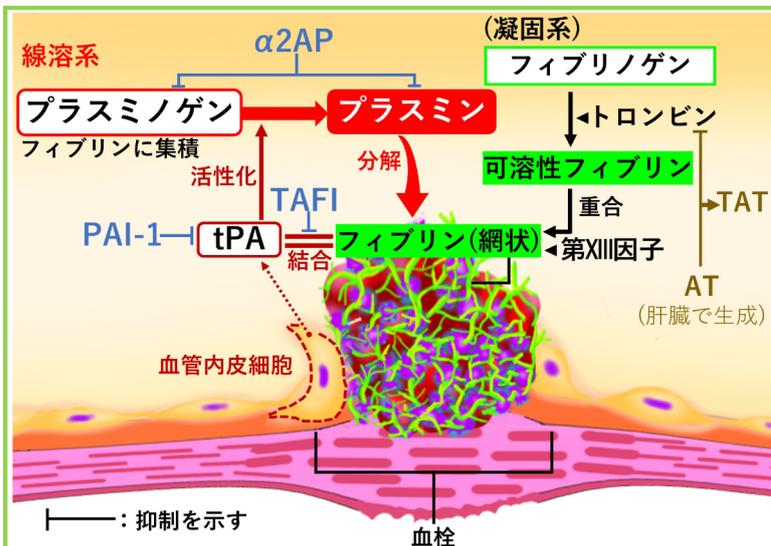
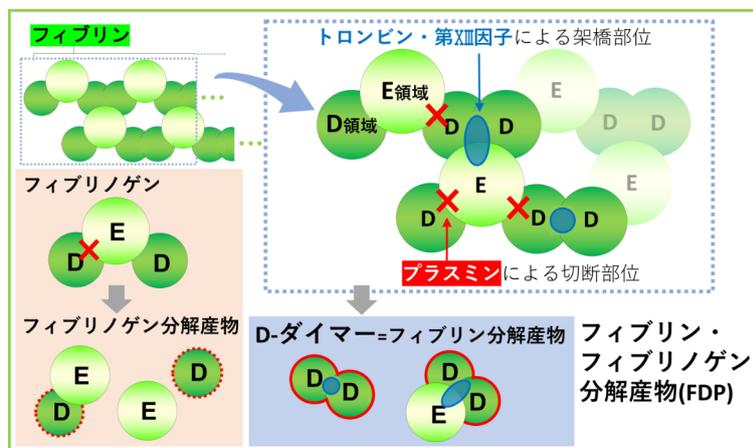


図2.フィブリン・フィブリノゲンの分解



凝固系と線溶系が均衡を保ち、適切な止血と組織修復が行われるために、各過程の制御機構が存在します。過剰な凝固反応は、アンチトロンビン(AT)、プロテインC等の抗凝固因子より抑制されます。ATはトロンビンと不可逆的に結合し、トロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT)を形成し、抗凝固作用を示します。ヘパリンは、このATの作用を促進します。

線溶系の抑制分子には、プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1(PAI-1)、トロンビン活性化線溶阻害因子(TAFI)、 α 2-アンチプラスミン(α 2AP)等があります。PAI-1は血管内皮細胞、単球、脂肪細胞等から分泌され、tPAに不可逆的に結合します。tPAが血管内皮細胞に貯蔵され損傷時に急速に放出される一方、PAI-1の生成は損傷後に誘導されると考えられています。TAFIは肝臓で生成され、フィブリンへのtPAの結合を阻害します。 α 2APもまた肝臓で生成され、プラスミンの分解作用を阻害し、さらにプラスミノゲンのフィブリンへの集積を妨げます。正常な止血過程では、これらの線溶抑制分子により血栓が安定化されます。

凝固亢進状態

凝固亢進状態は出血の有無に関わらず凝固系が全身的に活性化し、凝固系、線溶系、これらの制御機構に不均衡が生じる病態です。これは、血管壁の損傷(内皮障害)、血流のうっ滞(循環障害)とともに、血栓形成の主因である“ウィルヒョウの三徴”とされています。凝固亢進状態の原因のひとつに炎症があります。一部の炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β , IL-6)は、単球や好中球における組織因子(第III因子)の発現を誘導し、急性相蛋白であるフィブリノゲンの生成を促進します。

また、組織因子・第VII因子複合体は、炎症性サイトカインの分泌を促進します。組織因子を介した炎症と凝固系の相互作用は、重症疾患における播種性血管内血液凝固(DIC)の発生機序の一部と考えられています。

抗凝固因子の減少や線溶系の障害も、凝固亢進状態の原因と考えられます。代表的な抗凝固因子の減少に、AT活性の低下が挙げられます*1。ATは多くの凝固因子と同様に肝臓で合成されます。凝固因子(第VII因子を除く)と比較してATの半減期は短く(約40時間)、**AT活性の低下は凝固系に鋭敏に影響します**。凝固因子の血中濃度や活性が中程度に低下しても凝固系は正常に機能するのに対し、一般にAT活性が正常値の50~75%で血栓症のリスクは中等度、50%未満では顕著に増加すると考えられています。またATの分子量は約58kDaで、アルブミン(約66kDa)と同様に比較的小さな蛋白であり、**持続的な蛋白喪失を伴う病態ではAT活性が低下する可能性**があります。肝臓におけるATの生成低下の原因としては、慢性肝疾患のほか急性炎症によるサイトカイン(IL-6等)を介した経路が示されています。線溶系の障害は、抑制分子の増加によって引き起こされます。人および動物実験では、脂質異常症、糖尿病、急性腎障害、外傷、敗血症、腫瘍に関連したPAI-1あるいはTAFI濃度の上昇が報告されています。

*1:急性炎症に際し、血中濃度が急速に変化する蛋白を急性相蛋白と呼びます。血中濃度の上昇を特徴とする急性相蛋白の代表例としてC反応性蛋白、血清アミロイドA、フィブリノゲン、フェリチンがあります。一方で、血中濃度が低下するものにはアルブミン、トランスフェリン等があります。ATは種々の動物で血中濃度が低下する急性相蛋白と考えられていますが、猫では上昇するという報告もあり、その臨床的意義は未だ明らかにされていません。

血栓症と血液マーカー

血栓症は上述のような凝固亢進状態、そして内皮・循環障害により引き起こされる複雑な病態です。血栓症を単独で診断できる高精度な検査は現在ありませんが、測定可能な血液マーカーにD-ダイマー、FDP、TAT濃度、AT活性があり、血栓症の診断の補助として利用されます。これらのうち**D-ダイマーは感度が高く、一般に血栓症の除外に有用なマーカー(<100 ng/ml)**とされています。しかし、他の疾患で変動する可能性があるため血栓症の診断においては特異度が低いことが指摘されています。D-ダイマーが高値(>1,000 ng/ml)である場合、画像検査による血栓の探索が推奨されます。大血管以外にも、担癌犬では原発あるいは転移巣に局限した微小血栓がCTや組織検査にて検出される場合があります。また、

人および犬では術後、腫瘍、慢性肝疾患、心不全、腎不全で**血栓形成を伴わないD-ダイマーの上昇**が報告されています。これらの機序として線溶系の亢進、炎症、クリアランスの低下等が推察されています。

犬では免疫介在性溶血性貧血(IMHA)、蛋白漏出性腎症(PLN)、蛋白漏出性腸症(PLE)、犬フィラリア症、感染性心内膜炎症等に合併した血栓症(特に肺動脈、門脈血栓)が報告されています。また、糖尿病、グルココルチコイドの投与および副腎皮質機能亢進症による凝固亢進状態が報告されています。各研究で症例数が限られているため、血栓症の正確な有病率は定かではありません。IMHA22症例における研究では80%で高フィブリノゲン血症、55%でD-ダイマーの上昇が認められ、**D-ダイマーの高値はIMHAの重症度および予後と関連**することが示唆されています。また、PLE22症例のうち3例(13.6%)で血栓が確認されたと報告されています。これらのうち1例(肺動脈血栓)では、D-ダイマーが基準値内であったとされています。犬に実験的に肺動脈血栓塞栓を誘発した研究では、D-ダイマー濃度は誘発後2時間以内にピークに達し、24~48時間以内に参考基準値に戻るとされています。したがって血栓症が疑われる場合、**D-ダイマーは臨床症状の発現から早期に評価**することが推奨されます。犬の大動脈血栓塞栓症は稀な疾患であり、2施設・7年間で診断された100症例の研究では、27例が急性、72例は慢性経過をとり運動器疾患同様の跛行を示したとされています。基礎疾患としてPLNが多く(32例)、他の疾患群と比較してこれらのAT活性が低かった(64%対82%)とされています。以上から、基礎疾患がある場合、血栓症を検出するために**D-ダイマーと併せて、AT活性の評価、さらに造影CT検査**が有用と考えられます。

猫では心筋症に合併した大動脈血栓塞栓症(ATE)、甲状腺機能亢進症に関連した凝固亢進状態が報告されています。健康な猫と比較して、左房拡大、心不全、心臓内もやもやエコー像、ATEのいずれかの所見がある肥大型心筋症群(HCM ACVIM stage B2以上)でD-ダイマーが上昇し、PTが短縮したと報告されており、ACVIMガイドラインでもこれらの所見に基づいた抗凝固薬の使用が推奨されています。しかし、無症候期HCM群と健康群の間ではD-ダイマー、TAT、PT・APTTに有意な変化は見られておらず、ATEの発生予測となる血液マーカーは現在確立されていません。またATEは緊急性・致死性が高く、診断は身体所見や画像検査に基づくため、これら血液マーカーの測定意義や予後因子としての有用性は明らかにされていません。

【参考文献】

- Bédard, C. *et al.*, Evaluation of coagulation markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Vet. Clin. Pathol.* **36**, 167 (2007).
 Brown, J. E. *et al.*, F. Immunoreactivity of canine, feline, and equine D - dimer with antibodies to human D - dimer. *J. Vet. Intern. Med.* **38**, 187 (2023).
 Epstein, S. *et al.*, Diagnostic Utility of D-Dimer Concentrations in Dogs with Pulmonary Embolism. *J. Vet. Intern. Med.* **27**, 1646 (2013).
 Fenty, R. K. *et al.*, Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of thromboelastography. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **238**, 463 (2011).
 Goggs, R. *et al.*, Comparison of computed tomography pulmonary angiography and point-of-care tests for pulmonary thromboembolism in dogs. *J. Small Anim. Pract.* **55**, 190 (2014).
 Jivaganont, P. *et al.*, Investigation of coagulation and proteomics profiles in symptomatic feline hypertrophic cardiomyopathy and healthy control cats. *BMC Vet. Res.* **20**, 292 (2024).
 Levi, M. *et al.*, Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation* **109**, 2698 (2004).
 Luis Fuentes, V. *et al.*, ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *J. Vet. Intern. Med.* **34**, 1062 (2020).
 Longstaff, C. *et al.*, Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J. Thromb. Haemost.* **13**, 98 (2015).
 Ohkura, N. *et al.*, Antithrombotic Natural Products That Inhibit Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1). *BPB Rep.* **7**, 51 (2024).
 Pazzi, P. *et al.*, Biochemical and haemostatic variables associated with metastasis in dogs with carcinoma or sarcoma. *J. Small Anim. Pract.* **67**, 47 (2026).
 Ruehl, M. *et al.*, Outcome and treatments of dogs with aortic thrombosis: 100 cases (1997 - 2014). *J. Vet. Intern. Med.* **34**, 1759 (2020).
 Sillen, M. *et al.*, A Narrative Review on Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Its (Patho)Physiological Role: To Target or Not to Target? *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 2721 (2021).
 Zoia, A. *et al.*, Case-control study of plasma mean platelet component concentration and survival analysis for dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **252**, 1384 (2018).

サンリツセルコバ検査センター
公式LINE はじめました!



過去のアーカイブが閲覧可能!

<<< QRコードで追加

もしくは [友だち検索] からIDで検索して追加

@361sokit