

加齢に伴う変化:血液凝固機能

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40362

加齢に伴う変化—血液凝固機能—

松田 保

金沢大学医学部第三内科

要旨：加齢に伴う凝固能の変動では、血漿中フィブリノゲン、von Willebrand 因子、第Ⅷ因子濃度の増加がほぼ異論のないところである。凝固阻止因子では、妊娠可能年齢の女性が同年齢の男性より高いが、更年期に入ると男性が高くなることについても、ほぼ諸報告が一致している。このことは、血小板機能をも増強している可能性があり、老年者では若年者に比べ、血栓症を発現しやすいことを意味している。また老年者ではこと血栓傾向に関する限り、男性が女性よりも不利である。ただし、そのことがどの程度の臨床的意義があるのか、またなぜそのような変化を生ずるのかについては明らかではない。あるいは、加齢による動脈硬化など血管の変化が、上記の急性期反応性蛋白の産生亢進を生じているのかも知れない。悪性腫瘍や手術など、血栓傾向を呈するような場合には、老年者では血栓を生じないような配慮が必要であるが、抗血栓薬の投与が必要かどうかは疑問である。

Key words フィブリノゲン、第Ⅷ因子、von Willebrand 因子

I. 止血と血栓

老年者の消化器疾患に際して考慮すべきことは数多い。ただし、著者の与えられたテーマは、加齢に伴い止血機能が変化するため、手術の際に出血傾向を生じやすいのではないかと、また逆に手術後、手術の基礎疾患である悪性腫瘍由来の組織因子、または手術により損傷した組織起源の組織因子が血中に流入し、血栓傾向を生じやすいのではないかについてであろうと思われる。

止血機序は破綻した血管の内皮か組織に血小板が結合（粘着）し、さらにこれに別の血小板が結合する（凝集）することによって開始され、血小板の凝集塊上でフィブリンが形成される、つまり凝固することにより完結する。ただし、フィブリンの形成は正確に言うと止血の終末ではない。生じたフィブリンがあまりに長く残存すると、それは循環を障害するので、フィブリンは徐々に溶解される。これが線溶である。止血の機序は純粋に生理的なもので、生体防御に極めて重要であるが、

血液が正常な血管内を流れるには血小板の粘着・凝集やフィブリンの形成は起こらないほうが良い。しかし、ときには、血管が破綻していないのに止血機序が動き出して血小板の凝集塊とフィブリンを生じて血管を閉塞することがある。これが血栓症である。血栓の発現は完全に病的であるが、止血の機序とは病理組織学的にも生化学的にも区別しがたく、同一の機序によって止血または血栓の発現を生ずるのであろうと考えられる。

実際、老年者の悪性腫瘍の手術後に極端な血栓傾向とも言うべき DIC (disseminated intravascular coagulation) を生ずることは、さして珍しいことではない。この点を考慮しつつ、本稿では、血小板機能や線溶能も含めた止血機能の加齢による変化について、簡単に論じたい。

II. 加齢と血小板機能

血栓を組織学的に観察すると、血流の上流側、つまり血栓の頭部に含まれるのは主として血小板の凝集塊と少量のフィブリンであり、逆に血流の下流側、つまり血栓の尾部は赤血球を含むフィブリン塊より成り立っている。血流速度の速い動脈

に生ずる血栓は頭部の白色の部分が大きく白色血栓と呼ばれる。一方、血流速度の遅い静脈に生ずる血栓は尾部の赤色の部分が大きく赤色血栓と呼ばれる。つまり血栓の発現には血小板、凝固両者が関与するにせよ、動脈血栓の発現には血小板の関与が大きく、静脈血栓の発現には凝固系の関与が大きいことが推測される。

加齢に伴う血小板機能の変動については、亢進するとの報告が多い¹⁾。その機序として最も考えられるのは、次に凝固能の項で述べるように、血小板の粘着や凝集に関与する血中の蛋白である von Willebrand (vWF) 因子やフィブリノゲンが加齢とともに増加することである。vWF は血管内皮下組織および血小板膜の glycoprotein I b と結合し、血小板を血管内皮下組織に結合、つまり粘着させるほか、流血中の第VIII因子と結合して複合体を形成してこれを安定化する作用がある。血中の vWF が低下することによる出血性素因が von Willebrand 病である。逆に vWF が増加することが血小板の粘着を高めるか否かについては、多少の問題があるが、血栓傾向の一因となると考えるものが多い。

フィブリノゲンは、フィブリンに転化することにより凝固を生ずるが、血小板が活性化されたときにその膜中に形成される glycoprotein II b/III a と結合することにより、複数の血小板を結合させる。これが血小板の凝集である。vWF の場合同様、血中のフィブリノゲンの増加が血小板の凝集傾向を高めるか否かは、完全に肯定的なものではないが、血栓傾向の一因と考えるものが多い。ただし、近年の血小板機能と加齢との関連についての報告には、加齢とともに亢進とするもの²⁾、これに否定的なもの³⁾と両論がある。

また、喫煙女性では、血小板の血管内での活性化を示す尿中の thromboxane A₂排泄が、加齢とともに増加するとの報告⁴⁾がある。しかし、これは加齢による血小板機能の亢進よりも、血管の変化の亢進による血小板の活性化に基づくものと考えたい。

III. 加齢と凝固因子

加齢により、流血中の凝固因子が増加すること

についても古くから報告が多い^{5,6)}が、凝固因子については、前述の vWF のほか、第VIII因子、フィブリノゲンなど、いわゆる急性期反応性蛋白が加齢とともに増加することが有名で著者らもこれを認めており、近年の報告でも類似のもの⁷⁻¹⁰⁾が多い。

なお、フィブリノゲンは β 鎖産生に関与する遺伝子の promoter region の genetic variation により、先天的に高値を示す例が定まっており、そのような例には動脈硬化を基盤とする血栓の発現率が高いとの報告¹¹⁾も見られる。ただし、なぜ、フィブリノゲンの増加が血栓傾向をきたすのであろうか。このことについては、必ずしも明らかではないが、① フィブリノゲンが前述のように血小板の凝集に関連して血小板血栓の発現を促進する、② 単純にフィブリノゲンの増加が凝固機序を促進する、③ フィブリノゲンの増加により、生ずるフィブリンの量が多くなり、このことはフィブリンの線溶による溶解を阻止して血栓の発現を促進する、④ フィブリノゲンが炎症によって増加するので、その増加は炎症の存在を示唆し、炎症自体が血栓の発現を促進している（動脈硬化も一種の炎症であるとの考え方がある）、⑤ フィブリノゲンは血中の赤血球を凝集させ（感染症や悪性腫瘍で赤沈値が促進するのはこのためである）、血液の粘度を亢進させて血栓の発現を促進する（ちなみに血液粘度に最も関与するのは赤血球量であるが、悪性腫瘍の手術後の過剰の輸血は DIC を生じやすい）、⑥ フィブリノゲンの増加は加齢に伴う血管の変化に対する反応であり、それ自体血管変化による血栓傾向の指標であるなどの可能性が考えられる。

このほか、最近ことに注目されているのは第VII因子がトロンビンや活性第XII因子の作用により活性化されて生じたいわゆる VII a が加齢とともに増加するとの報告^{3,12)}である。VII a は第VII因子の抗原性とは無関係で、むしろ血管の変化を反映する可能性があるが、最近、VII a と組織因子の複合体が第IX因子を活性化して凝固反応の「引き金」を引くことが明らかになり、心筋梗塞など動脈硬化に合併する血栓性の疾患において増加することが注目されている。ただし、このような傾向は女性にのみ見られるとの報告¹²⁾もある。

IV. 加齢と凝固阻止因子

凝固阻止因子については、凝固因子とは異なり、その血中濃度が正常の50%程度に低下するに過ぎない先天性のヘテロ接合体でも血栓傾向を生ずることから、その血栓発現に対しての重要性が注目されている。最も有名なのはアンチトロンビンIII (AT III) の加齢に伴う変動である。AT IIIは、活性第IX因子 (IX a)、活性第X因子 (X a) およびトロンビン分子と1対1の割合に結合してその作用を中和する。その結合には血管内皮に存在するヘパリン硫酸との結合が必要である。肺や腸管に存在するヘパリンと結合した場合も同様の作用を有し、ヘパリンはこの性質を利用して抗凝固薬として用いられている。著者らはAT IIIが少なくとも男性では加齢に伴って低下するが、出産可能年齢の女性では同年齢の男性よりも高値を示すのに、60歳以上ではこの関連は逆転し、女性がかえって加齢とともに増加するので、男性に比し高値を示すことを見だしており、老年者男性が女性に比べ血栓を生じやすいのではないかと考えている^{5,6)}。イギリス¹³⁾、アメリカ¹⁴⁾、オランダ¹⁵⁾における最近の検討でも類似した結果が得られている。

ヘパリン・コファクターII (HC II) もAT IIIと類似の構造を有し、トロンビン分子と1対1の割合で結合してその作用を中和する。そのトロンビンとの結合には補因子としてデルマタン硫酸の存在が必要である。加齢に伴う変動については著者の知る限り報告が見られないが、HC IIはフィブリノゲン同様一種の急性期反応性蛋白であるので、加齢とともに増加する可能性がある。

プロテインC (PC) はAT IIIに並ぶ重要な血中の抗凝固因子である。PCは、血管内皮に存在するthrombomodulinと結合して凝固活性を失ったトロンビンによって活性化され、活性PC (APC)となる。APCは補因子としてのプロテインS、リン脂質、カルシウム・イオンの存在下で、トロンビンによって分子構造が変化してより凝固活性が強力となった第VIII因子 (VIII a)、第V因子 (V a) を分解し中和することにより、凝固を阻止する。PCについては、男女両性とも加齢により増加するが、

男性が女性よりわずかに高い、つまり、加齢により血栓傾向を生じ、しかも男性が女性より多少血栓傾向にあるとの成績が報告¹³⁾されている。

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) は、X aと結合してこれを中和するが、この複合体はVII aと組織因子の複合体を中和する。男女差はないが加齢とともに増加するとの報告¹⁶⁾がある。ただし、TFPIには血中脂質と結合した形のものと同離した形のものがあり、抗凝固活性は主として後者に存在することが明らかになった。また、最も極端な凝固亢進状態であるDICではむしろTFPIは増加¹⁷⁾しており、著者らもヘパリン投与例 (ヘパリン投与により血中へTFPIは放出される)、また腎不全を除く (TFPIは腎で代謝される可能性がある) DIC例でもfree TFPIが増加することを認めている。このことから、血中のTFPIの起源は血管内皮細胞であり、血中のTFPI濃度の増加はむしろ血管内皮の障害による遊離に基づくもので、血管内皮のTFPIの欠損、つまり血栓傾向を示すとの議論も成立する。この点、加齢に伴うTFPIの増加の意義についても単純ではない。

V. 加齢と線溶能

線溶系はt-PA (tissue-type plasminogen activator) の細胞表面への遊離乃至放出により「引き金」が引かれる。t-PAはフィブリンに吸着される性質があるが、同様にフィブリンに吸着される性質のある血中のプラスミノゲンを限定分解してプラスミンとする。プラスミンはフィブリンを分解してD-dimerとし、D-dimerは水溶性であるので徐々に溶解する。これが線溶である。線溶の生理的阻止物質としては、t-PA分子と1対1で結合してこれを阻止するPAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) が最も重要であるが、このほかプラスミン分子と1対1で結合してこれを阻止する α_2 プラスミン・インヒビターと、プラスミノゲンと類似した分子構造をもち、これと競合してプラスミノゲンが血管内皮またはフィブリンと結合することを阻止することにより線溶を阻止するリポ蛋白 (a) がある。なお、PAI-1の血中濃度は午前中が午後にはるかに高いことに注意

する必要がある。

加齢による線溶能の変動についてはいずれかと言えば低下するとの報告が優勢であるが、いまだ結論を得るには至らない⁶⁾。近年の検討では、t-PA 抗原量, PAI-1 抗原量とも加齢とともに増加するが、t-PA 活性, PAI-1 活性は変動しないとの報告¹⁸⁾, t-PA, PAI-1 ともほとんど加齢とは関係しないとの報告¹⁰⁾, プラスミノゲンが女性において加齢とともに低下するとの報告¹³⁾, PAI-1 が加齢と無関係であるとの報告¹⁹⁾がある。

VI. 100 歳老人の凝固・線溶

なお、100 歳以上の老人についての研究では、第 VIII 因子、フィブリノゲンとも対照より増加している。のみならず、VII a, VII a と組織因子とカルシウム・イオンの複合体による第 IX 因子の活性化を示すマーカー、同様に IX a, VIII a, リン脂質、カルシウム・イオンの複合体による第 X 因子の活性化を示すマーカー、同様に X a, V a, リン脂質、カルシウム・イオンの複合体によるプロトロンビンの活性化を示すマーカーであるプロトロンビン・フラグメント (F1+2), F1+2 同様血中でのプロトロンビン (活性化プロトロンビン) の生成を示すプロトロンビン・アンチプロトロンビン複合体 (TAT), フィブリノゲンがプロトロンビンによってフィブリンに転化するときにフィブリノゲン分子から放出されるフィブリノペプチド A などとも増加している。のみならず、生じたフィブリンの分解を示す D-dimer, フィブリンを分解するプラスミンの血管内での生成を示す PIC (plasmin-antiplasmin complex) も増加している。これらは凝固系のみならず線溶系も活性化していることを示す成績である²⁰⁾。その機序であるが、おそらく超高齢者では血管の変化が激しくその結果凝固系が活性化され、凝固系の活性化によるプロトロンビンの形成による血管内皮の刺激の結果により t-PA が放出されるか、または血管内皮の変化によって t-PA が放出されて、線溶系が活性化されるのであらうと思われる。このような変化が多少とも加齢に伴うものであるとすれば、加齢に伴う血管の変化が凝固系・線溶系を活性化して、高齢者では血栓傾向になるのであらうとも考えられる。

ま と め

上記より、高齢者では少なくとも凝固亢進状態にあり、手術侵襲や悪性腫瘍など血中に組織因子が放出される場合、血栓発現の傾向を生ずる可能性がある。ただし、少なくとも現時点では日本人では白人に比べ、血栓症発現頻度は低いので、手術後抗血栓療法を実施すべきかについては疑問がある。

文 献

- 1) 松田 保 : 加齢・高脂血症と血小板. 治療学 24 : 811-813, 1990
- 2) Vilén L, Jacobsson S, Wadenvik H, et al : ADP-induced platelet aggregation as a function of age in healthy humans. Thromb Haemostas 61 : 490-492, 1989
- 3) Emery JD, Leifer DW, Moura GL, et al : Whole-blood platelet aggregation predicts *in vitro* and *in vivo* primary hemostatic function in the elderly. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15 : 748-753, 1995
- 4) Rångemark C, Benthin G, Granström EF, et al : Tobacco use and urinary excretion of thromboxane A₂ and prostacyclin metabolites in women stratified by age. Circulation 86 : 1495-1500, 1992
- 5) 松田 保 : 加齢, 老化と血液. 臨床血液 28 : 1085-1092, 1987
- 6) 松田 保 : 加齢と臨床検査 血液学的検査. 臨床検査 33 : 176-180, 1989
- 7) Elwood PC, Beswick AD, O'Brien JR, et al : Interrelationships between haemostatic tests and the effects of some dietary determinants in the Caerphilly cohort of older men. Blood Coag Fibrinol 4 : 529-536, 1993
- 8) Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al : Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. Thromb Haemostas 70 : 380-385, 1993
- 9) Corsaut MI, Bierma TJ, Kasa RM : Factor VIII : C relationships to selected lipids, age, and gender in healthy adults. Am J Med Sci 300 : 83-87, 1990
- 10) Eliasson M, Evrin PE, Lundblad D, et al : Influence of gender, age and sampling time on plasma fibrinolytic variables and fibrinogen. Fibrinolysis 7 : 316-323, 1993
- 11) Nishiuma S, Kario K, Yakushijin K, et al : Genetic variation in the promoter region of the β -fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population. Blood Coag Fibrinol 9 : 373-379, 1998
- 12) Ariens RAS, Coppola R, Potenza I, et al : The

- increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. *Blood Coag Fibrinol* 6 : 433-437, 1995
- 13) Dolan G, Neal K, Cooper P, et al : Protein C, antithrombin III and plasminogen : effect of age, sex and blood group. *Br J Haematol* 86 : 798-803, 1994
- 14) Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al : Antithrombin III : associatins with age, race, sex and cardiovascular disease risk factors. *Thromb Haemostas* 72 : 551-561, 1994
- 15) van der Bom JG, Bots ML, van Vliet HHDM, et al : Antithrombin and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 : 864-867, 1996
- 16) Sandset PM, Larsen ML, Abildgaard U, et al : Chromogenic substrate assasy of extrinsic pathway inhibitor (EPI) : levels in the normal population and relation to cholesterol. *Blood Coag Fibrinol* 2 : 425-433, 1991
- 17) Takahashi H, Sato N, Shibata A : Plasma tissue factor pathway inhibitor in disseminated intravascular coagulation ; comparison of its behavior with plasma tissue factor. *Thromb Res* 80 : 339-348, 1995
- 18) Stegnar M, Pentek M : Fibrinolytic response to venous occlusion in healthy subjects ; relationship to age, gender, body weight, blood lipids and insulin. *Thromb Res* 69 : 81-92, 1993
- 19) 定梶裕司 : 血漿中プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター-1 の種々背景因子, 疾患との関連. *十全医誌* 100 : 868-882, 1991
- 20) Mari D, Mannucci PM, Coppola R, et al : Hypercoagulability in centinarians : the paradox of successful aging. *Blood* 85 : 3144-3149, 1995