

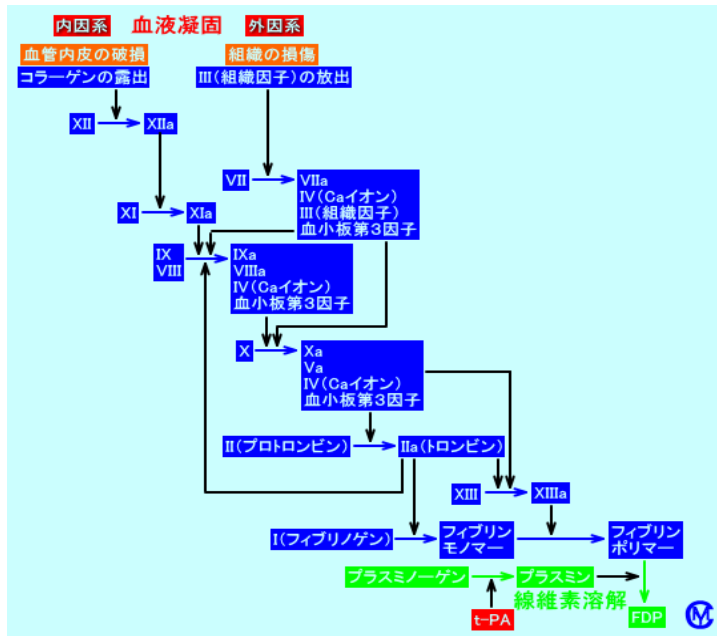
3.線維素溶解(線溶)

線溶により、血栓は徐々に溶解され、傷が修復される頃には、凝血塊は消失します。

プラスミノゲンが、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)により活性化されて、プラスミンになる。

プラスミンは、フィブリン(線維素:纖維素)を分解し、血栓が溶解され、フィブリン分解産物(FDP)ができます。

α_2 -プラスミンインヒビター(α_2 -PI)は、プラスミンのインヒビターとして重要。



a. 組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)

t-PA は、血管内皮細胞で産生され、循環血液中に分泌されます。血液中 t-PA 値は、血栓が形成されやすい、心筋梗塞や脳梗塞や糖尿病の患者では、反応性に高値を示します。

このt-PA 良く聞きませんか。脳梗塞患者にこの新薬剤での治療が今脚光を浴びています。ご参考までに朝日新聞から

脳梗塞に新薬 tPA 血栓に吸着して溶かす

脳血管が血栓(血液の塊)によって詰まる脳梗塞(こうそく)は、毎年8万人以上の命を奪う怖い病気だ。これまで根本的な治療がなかったが、今月、血栓を溶かす新薬「tPA(組織性プラスミノゲン活性化因子)」が保険適用され、脳梗塞治療は新たな段階を迎えた。ただ、副作用も少なくないだけに、使い方に十分な注意が必要だ。

脳梗塞には従来、血栓を溶かす効果的な方法がなく、脳梗塞が広がるのを防ぐ薬などが投与されてきた。

そこに登場したのがtPA。血栓に吸着して効率よく血栓を溶かし、脳の血流を速やかに再開させる。

まず使用量の1割を静脈注射で急速に投与した後、残る9割を点滴で1時間かけてゆっくりと投与する。米国の脳梗塞治療の指針は、発症後3時間以内(超急性期)に、この方法を最優先すべき治療法として勧めているほか、世界約40か国で認められている。

国内の治験では、脳梗塞の発症後3時間以内にtPA治療を行うと、3か月後に、ほとんど後遺症なく社会復帰できた割合は37%だった。米国での治験もほぼ同じで、社会復帰の割合は処置しない場合より5割高かった。

脳梗塞の血栓溶解薬

脳卒中 ● 脳梗塞 ● 動脈硬化で脳の動脈が狭くなる ● 脳内出血 ● 血栓により脳血管が詰まる ● クモ膜下出血 ● 血栓のために脳細胞に栄養や酸素が送られず、細胞が死んでしまう ● 血栓

tPAによる治療

- 1 脳梗塞 血栓
- 2 tPA注入
- 3 血栓が溶解
- 4 血流が再開

脳卒中患者の発症から受診までの時間

6時間以降	67%
3~6時間	13%
3時間以内	19%
不明	1%

脳梗塞を起こしたら3時間以内に病院へ ● 家族が気づいたらすぐ119番!

tPAの治療効果

	日本	アメリカ	アメリカ(偽薬群)
103症例	312症例	312症例	
改善率	37%	39%	26%
治療後3か月以内の死亡率	10%	17%	21%
半身まひなど症状が現れた脳内出血率	5.8%	6.4%	0.6%

ほとんど後遺症なく社会復帰できた患者が

3時間以内に治療を行うと、37%の患者が

作園: 子ザイン課 斎藤 仁

tPA治療を行う医療機関の条件

脳出血の危険性があることから、日本脳卒中学会は、この治療を行う施設として▽CTまたはMRI(磁気共鳴画像)による検査が24時間可能▽この治療を熟知した医師が勤務などの条件を挙げている。

b. プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1)

PAI-1 (パイ・ワン) は、t-PA と複合体を形成し、t-PA を除去する。そのため、プラスミンが産生されにくくなり、線溶系が抑制されます。

PAI-1 は、血小板および血管内皮細胞に由来し。脂肪細胞 (adipocyte) も、PAI-1 を分泌します。

血液中の t-PA-PAI-1 複合体は、朝8時頃に一番高値で、午後から夕方に低値を示す、日内変動がある。

播種性血管内凝固症候群 (DIC) では、血液中の t-PA-PAI-1 複合体が増加します。

エンドトキシン血症では、血液中の PAI-1 は、著明に増加するが、t-PA も血管内皮細胞から放出される。

インターロイキン-1 (IL-1) は、PAI-1 の血管内皮細胞からの放出を濃度依存性に増加させるが、t-PA の放出は抑制します。(IL-1 が産生される炎症時は、フィブリンが分解されず、血栓が形成されやすくなります。)

運動も、血液中 PAI-1 濃度を低下させます。

不安定狭心症患者では、血液中の PAI-1 は、安定労作狭心症患者に比べて、亢進しています。

急性心筋梗塞の患者では、血液中の PAI-1 は、亢進しています。

ただし、急性心筋梗塞の自然再開通例では、血液中の PAI-1 は、むしろ低下している。

アルドステロンは、PAI-1 産生を増加させます。

4. 抗凝固因子

体内では、ドミノ倒し的に進む血液凝固が、無限に進行するのを防ぐため、活性化された凝固因子を網内系で処理したり、抗凝固因子により凝固反応がネガティブフィードバックを受ける機構が存在する。

血液中の抗凝固因子には、アンチトロンビン III (ATIII)、プロテイン C、プロテイン S があります。

a. アンチトロンビン III (ATIII)

ATIII は、肝臓で産生される。

ATIII は、セリンプロテアーゼインヒビター: ATIII は、主として、セリンプロテアーゼであるトロンビン(活性化された第 II 因子)を不活化するが、活性化された第 X 因子(第 Xa 因子)、第 IX 因子(第 IXa 因子)、プラスミン、カリクレインをも、不活化する。

この不活化作用は、ATIII が、血管内皮表面に存在するグリコサミノグリカン(ヘパラン硫酸: heparin sulphat proteoglycans)と言う糖鎖と、複合体を形成して、発現する。そのため、ヘパリンを投与すると、ATIII による不活化作用の速度が、速められます。

播種性血管内凝固症候群 (DIC) では、活性化された凝固因子を不活化するために消費され、低値となる。

b. トロンボモジュリン (TM)

血管内皮細胞表面の TM は、血管内凝固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。

形成されたトロンビン-TM 複合体は、プロテイン C を活性化させる。活性化されたプロテイン C は、第 Va 因子と第 VIIIa 因子を不活化させ、凝固反応を阻害する。

血液中の TM 値は、播種性血管内凝固症候群 (DIC) や糖尿病性血管障害(注2)などで、増加します。

c. プロテイン C

プロテイン C は、肝臓で合成されます。

プロテイン C の合成には、ビタミン Kが必要。

血管内で生成したトロンビンは、血管内皮細胞膜上のトロンボモジュリン (TM)に結合する。

プロテイン C は、TM と複合体を形成したトロンビンにより、血管内皮細胞表面において分解を受け、活性化される。

活性化プロテイン C は、補因子であるプロテイン S と結合して、血小板や血管内皮細胞上で、活性化された凝固因子(第 Va 因子、第 VIIIa 因子)を不活化し、血液凝固反応の進行を遅滞させる。

活性化プロテイン C は、糖鎖構造に、フコシル化オリゴサッカライドを持ち、血管内皮障害を緩和する。

血液中プロテイン C 値は、播種性血管内凝固症候群 (DIC)では消費され、低値となる。

プロテイン C の欠損や低下は、ワーファリンのようなビタミンK拮抗性抗凝固剤の投与や、腸内細菌叢の破壊によるビタミンK異常により、発症するといえます。

次回はビタミン K、フィブリノーゲン、血小板のについての予定です。