

[総説]

## 線維素溶解現象の臨床的意義

—— 血液凝固と線溶の動的平衡 ——

安河内太郎

東日本学園大学歯学部内科学講座

(主任：安河内太郎 教授)

## Clinical Significance of the Fibrinolytic Mechanism

—— Dynamic Equivalent Mechanism between  
Blood Coagulation and Fibrinolysis ——

Taro YASUKOUCHI

Department of Internal Medicine, School of Dentistry,  
HIGASHI-NIPPON-GAKUEN UNIVERSITY

(Chief: Prof. Taro YASUKOUCHI)

### Abstract

Mammalian blood contains two opposite enzymatic systems. One is the coagulation system capable of clot formation of blood and the other is the fibrinolytic system capable of dissolving blood clots.

Thrombus formation is brought about by the imbalance of the dynamic equivalent mechanism between blood coagulation and fibrinolysis.

Fibrinolysis is known as the mechanism for dissolving of fibrin formed. It was, however, clarified by Nossel (1981) that the relative rate at which thrombin split the peptide of fibrin I, which was the fibrin of the first stage of the forming fibrin, and the relative rate at which plasmin split the peptide of fibrin I, could determine the occurrence of thrombosis. From this study it was proposed by Rosenberg & Rosenberg (1984) that the fibrinolytic system acts not only as the mechanism for dissolving of the fibrin formed, but also as one of the mechanisms for natural anticoagulation.

The conversion of plasminogen to plasmin, which plays the main role in fibrinolysis, is due to the plasminogen activators.

The plasminogen activators are classified as follows: One is the intrinsic plasminogen activators which are recognized in the blood obtained at rest. And the other is the extrinsic plasminogen activator mainly released from the endothelial cells of the vascular wall into the circula-

ting blood by some mediators e.g. shock, stress, exercise, venous occlusion etc .....

It is speculated that the intrinsic plasminogen activator plays an important role as the natural anticoagulant mechanism of fibrinolysis, and that extrinsic plasminogen activator mainly acts as the mechanism capable of dissolving fibrin formed.

In this paper are described outline of the new findings obtained regarding fibrinolysis, especially about the promoting factors and their function, and the clinical significance of fibrinolysis.

**Key words:** Fibrinolysis, plasminogen activator, fibrin I.

## はじめに

内科疾患，ことに，動脈硬化症，糖尿病，心疾患などを有する患者の歯科治療が増加している現在，歯科医も，より深い医学的知識が必要とされて来ている。

上記の疾患はいづれも血栓性疾患（脳血栓，心筋硬塞など）の基礎疾患である。これらの血栓性疾患は，癌，悪性腫瘍と並んで高令化社会で最も恐れられている疾患である。

血栓性疾患（血栓症，Thrombosis）は血管壁，血流，血液成分の異常に基因するが，その引き金（Trigger）は血液凝固機構の発現（Thrombin 産生）である。また，血栓症の成立は線維素（Fibrin）分解（溶解），すなわち，線溶系の発現（Plasmin 産生）により阻害される。したがって，この血液凝固と線溶，ことに線溶系の機構に対する理解が，大手術後の深部静脈血栓症合併，あるいは，Stress による心筋硬塞発症を予防することに繋がる。

本稿では血液凝固を制御する線溶系の，ことに，促進系の機構について，現在どのように考えられているかについて概略とその臨床的意義について考察を加えた。

## 血液凝固の制御

大手術の場合を想定すると，手術面には，血管の損傷に伴う膠原線維のろ出などにより血小板集塊が生じ易いことや，このような異物面が

血液凝固の接触因子，第Ⅻ因子（Hageman Factor）を活性化し，Thrombin（Thr）を生じ，線維素（Fibrin）形成に直結する一つの系，すなわち，Contact Activation を Trigger とする系の発動が考えられる。さらに，手術により組織から血液中に混入することが想定される組織 Thromboplastin と血液が混り合うことによっても血液が凝固する系，すなわち，組織 Thromboplastin を Trigger とする系の発動も想定される。

大手術後の血栓症成立は以上の機序によるが，生体にはこの血液凝固を阻害する3段階の制御機構がある。

その第1は Protein C，第2は Antithrombin III，第3は線溶系（Fibrinolytic System）である<sup>1)</sup>

第1の系は Thr. 産生の前段階に作用し，第2の系は Thr. に直接作用してこれを失活させるが，第3の系は Thr. によって生じる Fibrin を分解する系である。

## Plasmin (Plm) の抗凝固作用

線維素原（Fibrinogen, Fbg）は Thr. によって Fibrin に変換されるが，この過程はそれ程単純なものではない。

血管の損傷や，組織 Thromboplastin を大量に含有する癌細胞の崩壊などに引き続いて血液中に少量の Thr. が生じると Fbg から Fibrinopeptide A (FPA) と呼ばれる Peptide がはずれ，Fbg は単一の Fibrin すなわち，Fibrin I Monomer となる。この Fibrin I Monomer は互いにその

終末が結合(重合)して Fibrin I Polymer となる。この重合は Fibrin I の終末と終末との結合であるから、End to End の結合と云われる。すなわち、Fibrin I Polymer は巾の薄い層状の Fibrin を形成することになる。なお、この段階で、Plm の前駆体である Plasminogen (Plg) の一部が、Fibrin I Polymer に結合し、さらに、PAs も結合するものと思われる。なお、この Fibrin Polymer 形成の反応はゆっくりした反応である<sup>2)</sup>

ここで、更に大量の Thr. が生じるとこの Fibrin I Polymer が他の Fibrin I Polymer と結合して巾の厚い Fibrin II Polymer (Side to Side の結合物) となる。この反応は早い<sup>2)</sup>

この後、Ca<sup>++</sup> と Factor XIII の作用で、Plg の Fibrin への結合を阻害する Histigine-Rich Glycoprotein (HRG) が Fibrin に結合したり、<sup>3,4)</sup>

Fibrin-Fibrin の架橋 (Cross-linkage)<sup>5)</sup> や  $\alpha_2$ PI の結合などにより Plm に溶解し難い Cross-linked Fibrin に変換する。

通常、正常健康者では Fibrin I Polymer が出来た時点で Plm が出来て Fibrin は分解されてしまう (Fig. 1)。

換言すれば、Fibrinolytic System は完成された Fibrin を分解するだけでなく、Fibrin 形成の初期段階に作用して完成された Fibrin の形成を阻害する、いわば、抗凝固作用をも有する系としてとらえることができる。

### Plm 活性発現の機序

(1) Plasminogen Activators (PAs) について

Table 1 に示すごとく、Plg を Plm に変換する酵素 PAs は単一なものではない (Fig. 2)。

PAs には安静時にも循環血中に存在する内因

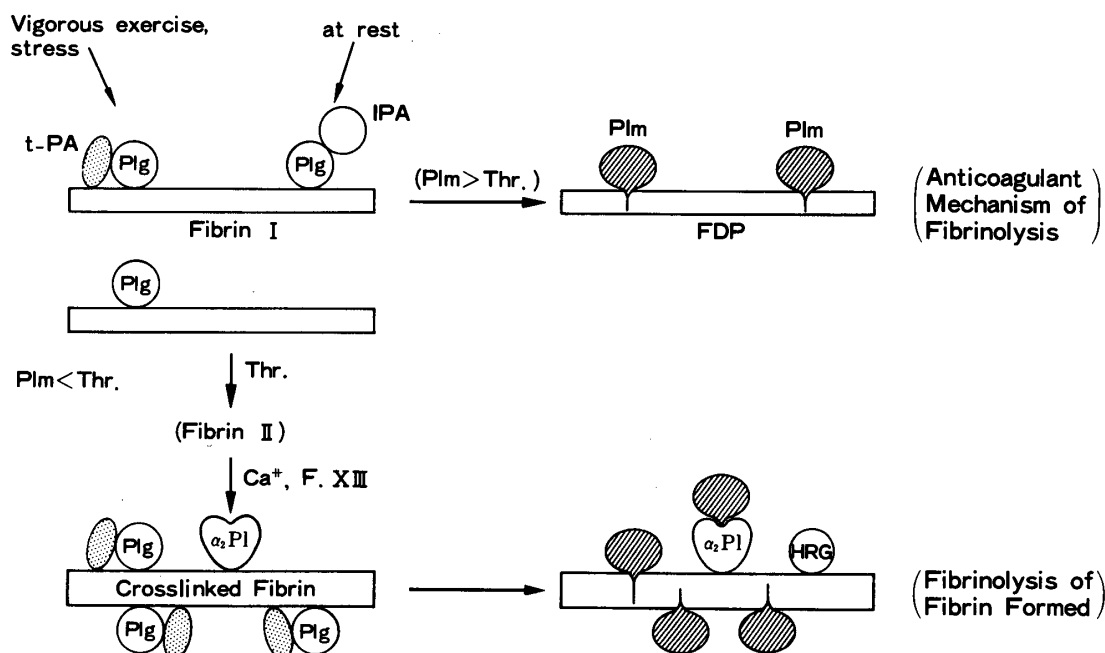


Fig. 1 Fibrinolytic mechanism

t-PA : tissue Plasminogen Activator  
 IPA : Intrinsic Plasminogen Activator  
 Plg : Plasminogen  
 Plm : Plasmin

Thr : Thrombin  
 HRG : Histigine-Rich Glycoprotein  
 $\alpha_2$ -PI :  $\alpha_2$  Plasmin Inhibitor  
 FDP : Fibrin Degradation Product

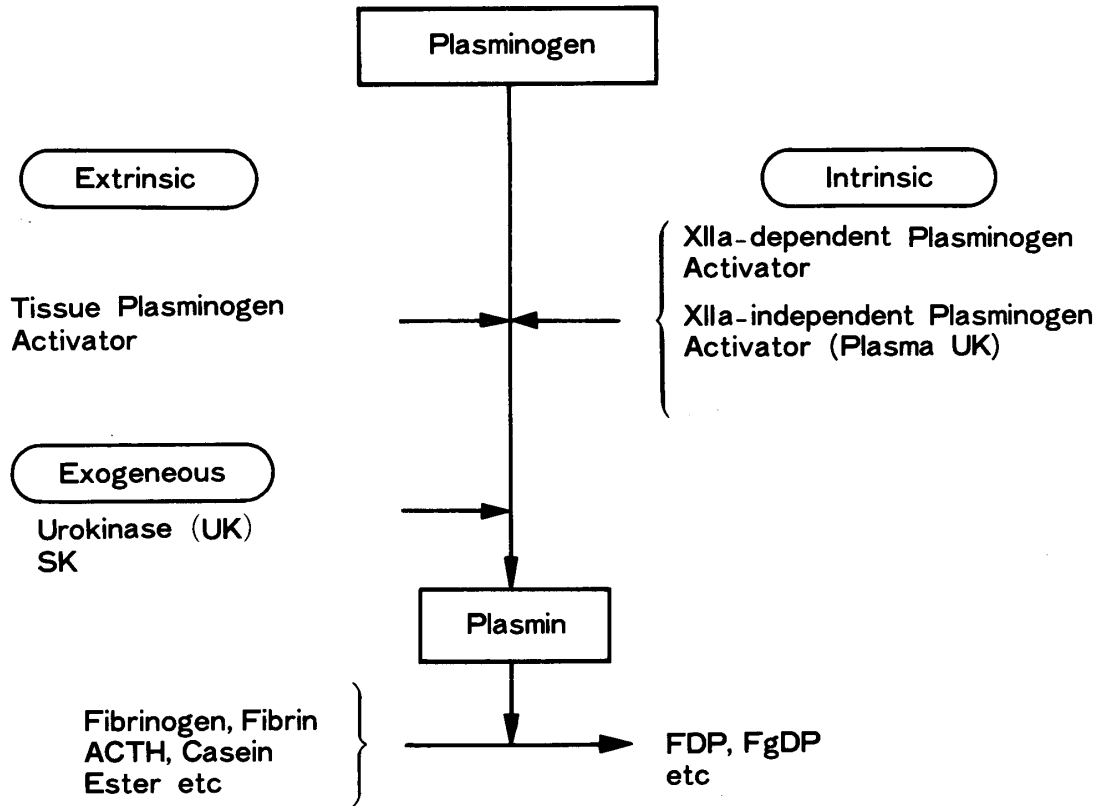


Fig. 2 Promoting system of fibrinolysis

FDP: Fibrin degradation product

FgDP: Fibrinogen degradation product

UK: Urokinase

系 (Intrinsic) PAs (IPAs) と激しい運動, Stress, 血管の閉塞などにより循環血中に出現する外因系 (Extrinsic) PA (EPA) とに大別される。

IPAs はさらに2種類に分類される<sup>6)</sup>が, その1つは Factor XIIの活性化に依存する PAs (Factor XII-dependent PAs, F XII-dep. PAs) で, この中には F XIIa (activated F XII), F XIIa, Kallikrein, F XII-and Kallikrein-dependent PA (F XII~K-dep PA) の4つのPAがある。他の1つは F XII-independent PA (F XII-ind. PA) とも呼ばれるが, 尿中に認められるPAの urinary Urokinase (u-UK) と抗原性が一致することより, 通常, plasma-UK (p-UK), あるいは, UK-related PA を呼ばれることが多い (Table 1)。

Table 1 Classification of plasminogen activators (PAs)

A. Circulating PAs
a. Intrinsic PAs
i. Factor XII-dependent PAs (F XII-dep. PAs)
1) activated F. XII (F. XIIa)
2) F. XIIa
3) Kallikrein
4) F. XII-and Kallikrein-dependent PA (F. XII~K-dep. PAs)
ii. Factor XII-independent PAs [F. XII-ind. PAs, plasma-Urokinase (p-UK), UK-related PA, UK-type of PA]
b. Extrinsic PA (tissue-PA (t-PA), vascular PA (v-PA), Vascular Wall Activator, blood PA)
B. Exogeneous PAs
a. urinary UK (u-UK)
b. Streptokinase (SK)

Table 2 Releasing factors of t-PA

Vigorous Exercise
Venous Occlusion
Stress
Desamino-d-arginine Vasopressin (DDAVP)
Electric Shock
Bradykinine
Adrenaline
Noradrenaline
Nicotinic Acid
Acetylcholine
Histamine
Thrombin ?
Kallikrein ?
Protein Ca ?
Viper Venom

註) ? : 否定的な報告もあるもの

一方, EPA は主として血管内皮で産生貯蔵され, 前述したごとく Stress その他の放出要因により循環血中に出現する (Table 2, Fig. 3), いわゆる組織 (tissue) 由来の PA であり tissue PA (t-PA) と呼ばれることが多い。t-PA は u-UK と抗原性が異なる。

(2) PAs の性質

IPA も Fibrin (Fibrin I) 上に結合した Plg を Plm にして Fibrin を分解すると考えられるが, 血液中の Plg も Plm に変換する (Fluid Phase での反応)。一方, t-PA は Fibrin に結合し, Fibrin に既に結合している Plg にも結合して, Fibrin 上で Plg を Plm に変換する (Solid Phase での反応)。

この反応の違いは血栓溶解療法において非常に重要な点であるが, ここでは割愛する。

(3) t-PA の代謝

IPAs についてはともかく, t-PA は男性ホルモンにより<sup>7)</sup>血管内皮で産生貯蔵され, 前述の t-PA 放出要因により循環血中に放出される。t-PA の半減期は 2.3 分と短く<sup>8)</sup>, 血栓がある場合も, その 60% は速やかに肝臓で処理される<sup>9)</sup>。

血液凝固と線溶の動的平衡

人は生下時より, 常に外傷や打撲などによる血管の損傷を繰り返し経験している。しかし, 通常, 血栓症に至ることは少ない。これは, 前述したごとく, 線溶の機構によって血栓が出来ない内に Fibrin が分解されてしまうからである。

線溶系酵素 Plm は free な状態では血中には証明することはほとんど出来ない。これは Plm が生じると既時的に Plm の阻害物質 (Inhibitor, Inh.) である  $\alpha_2$  Plasmin Inhibitor ( $\alpha_2$ PI) により失活するためである。すなわち, Thr. が出来ると Fibrin I が形成されるが, この Fibrin I は IPA あるいは, t-PA の介在による Plm 産生によりすぐに分解される。もし, この Fibrin I が分解できない場合, Crosslinked Fibrin が形成され

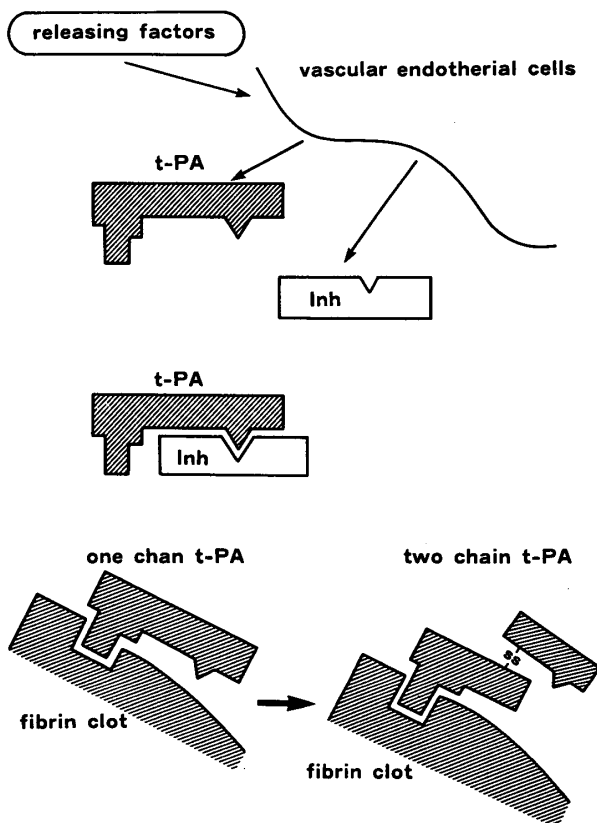


Fig. 3 Metabolism of tissue plasminogen activator.  
t-PA ; tissue Plasminogen Activator  
Inh : Inhibitor (Anti-Activator)

るが、このような場合には非常に大量のt-PAが放出されてFibrinは分解する(Fig. 1)。すなわち、生体は凝固と線溶の動的平衡を維持することによって出血や血栓形成を防御している。

### 終りに

血栓症になり易い患者は、血栓症の基礎疾患(前述)の他、t-PA, Plg, Fbg, の分子異常(分子病)があり、逆に、出血し易い患者には、第XIII因子欠損症や $\alpha_2$ PIの分子病などがあることが知られている<sup>10)</sup>。また、血栓症患者ではt-PAの放出低下や、t-PAのSpecific Inh.の増加(著明な上昇)があることを明らかにされて来た<sup>10)</sup>。したがって、術前に、線溶出血予防の目的で、trans-AMCHAを使用することには充分慎重でなければならない。術後の深部静脈血栓症は時として肺動脈血栓栓塞症を来し、致命的となることは決して稀れなことではない。

また、Stressや激しい運動は一方では血栓形成に、他方ではt-PA放出に連がるが、重積するStressや余りに激しい運動はt-PAの血管壁の貯蔵を枯渇させ、心筋硬塞発症の原因となる。したがって、このような患者の歯科的処置には充分な配慮が必要であろう。

### 文 献

1. Rosenberg, R. D. and Rosenberg, J. S. : Natural anticoagulant mechanism, J. Clin. Invest., 74 ; 1-6, 1984.
2. Nossel, H. L. : Relative proteolysis of the fibrinogen B $\beta$  chain by thrombin and plasmin as a determinant of thrombosis, Nature, 291 ; 165-167, 1981.
3. Tran-Thang, C., Kruithof, E. K. O. and Bachman, F. : The mechanism of *in vitro* clot lysis induced by vascular plasminogen activator, Blood, 63 ; 1331-1337, 1984.
4. Aoki, N. and Sakata, Y. : Influence of  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor on absorption of plasminogen to fibrin, Thromb. Res., 19 ; 149-155, 1980.
5. Aoki, N. and Harpel, P. C. : Inhibitors of the fibrinolytic enzyme system, Semi Thrombos Hemos, 24-41, 1984.
6. Kluft, C., Trumpi-Kalshoven, M. M., Jie, A. F. H. and Veldhyzen Stolk, E. C. : Factor XII-dependent fibrinolysis : A double function of plasma kallikrein and the occurrence of a previously undescribed factor XII- and kallikrein-dependent plasminogen proactivator, Thrombos Haemostas (Stuttgart) 41 ; 756-773, 1979.
7. Nishihira, J., Sakurama, S., Nakagawa, S., Sato, M. and Yasukouchi, T. : Fibrinolytic action of anabolic steroid, on aplastic anaemia, Ed : Bouvier, C. A. and Kruithof, E. K. O. : Progress in Fibrinolysis. Vol. VI, pp 533-538, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1983.
8. Korniger, C., Stassen, J. M. and Collen, D. : Turnover of human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in rabbits, Thrombos Haemostas (Stuttgart), 46 ; 658-661, 1981.
9. Mattsson, Ch., Nilsson, S. and Häggroth, L. : Human extrinsic plasminogen activator, fibrinolytic properties and neutralization *in vivo*, Thromb Res, 30 ; 91-100, 1983.
10. 青木延雄：血栓と線溶機構，内科，54；414~417，1984.