

血栓止血

「なぜ」から理解する

臨床

奈良県立医科大学 血液内科学講座教授 輸血部部长 松本雅則 編著

中外医学社

序

日常生活において、たとえわずかな出血であっても止まらないことは、患者にとって目に見える苦痛である。一方、体内の血管内で過剰に形成される血栓は、臓器障害を引き起こすものの、その異常は目には見えず、気づかないうちに深刻な障害をもたらす。このような血栓・止血異常は、臨床医が日常診療で比較的高い頻度で遭遇する病態である。しかし、「なぜ」そのような異常が起こっているのかを十分に理解しないまま治療や経過観察を行い、その結果として改善している症例も少なくないのではないだろうか。できれば、その「なぜ」を気軽に教えてくれる専門家が身近にいてくれれば心強い。しかし、絶滅危惧種ともいわれる血栓止血を専門とする医師が、同じ地域にいることさえ稀なのが現状である。

本書は、そのような血栓止血の「なぜ」を気軽に学べる一冊となることを目指して企画した。総論では病態、検査法、治療法を解説し、各論では個々の疾患について最新の知見を踏まえて解説していただいた。取り上げた疾患は血液疾患に限らず、さまざまな領域の血栓・止血関連疾患を含んでいる。また、最新のガイドラインや治療法についても積極的に紹介していただいた。総論の検査法では、日常診療で実施可能な検査と研究レベルで行われる検査を区別して解説し、薬剤についても作用機序や使い分けが理解できるよう配慮していただいた。

血栓と止血は、一見すると正反対の現象のように見える。しかし、実際には同じ凝固・止血機構を共有しており、そのことが理解を難しくしている。止血は生体にとって必要な「制御された正常な反応」であり、血栓はその制御が破綻した「異常な反応」である。このような視点から「なぜ」を考えていただきたい。そして異常が生じた場合には、その背景に必ず原因が存在する。その原因が先天性なのか、後天性なのかを見極めることは、適切な診断と治療につながる重要な第一歩である。近年では新たな治療法が次々と開発され、これまで治療困難あるいは致死性であった疾患も、良好にコントロールできる、あるいは治癒に近い状態まで改善できるようになってきた。そのため、病態を理解し、必要に応じて専門家へつなぐことの意義は、これまで以上に大きくなっている。

血栓止血学の「なぜ」を一冊ですべて解決することは難しいかもしれない。しかし、本書を通して専門家の考え方に気軽に触れ、「なぜ」を考える楽しさを知っていただき、血栓止血学への興味をさらに深めていただければ幸いである。

2026 年 8 月

奈良県立医科大学 血液内科

松 本 雅 則

1 血栓止血学

はじめに一なぜ血液は固まり、そして固まらないのか

救急外来で、ある高齢患者が搬送されてきた。突然の片麻痺で発症し、画像検査では脳梗塞が疑われた。一方で別の日には、抜歯後に止血が困難な若年患者が受診した。前者は「血が固まりすぎた」結果であり、後者は「血が固まらない」状態である。しかし、この二つは全く異なる現象ではなく、同一の生体システムの異なる破綻として理解することができる。

人間は外傷を受けると速やかに血液を凝固させ、出血を最小限に抑える。一方で、血管内では血液は固まることなく全身を巡っている。この一見矛盾する現象は、止血と血栓という相反する機能が精緻に制御されている結果である。止血機構は生命維持に不可欠であり、進化の過程で「出血に強い個体」が選択されてきた可能性がある。その結果として、現代人は止血に必要な量を大きく上回る凝固因子や血小板を有している。

しかし、現代社会においては外傷による出血の機会は減少し、むしろ高齢化や生活習慣病に伴う血管障害が増加している。この環境の変化により、本来は有利であった「出血に強い体質」が、血栓症という新たなリスクとして顕在化していると考えられる¹⁾。

止血と血栓は同じ因子が関与するため理解が難しいが²⁾、本質的には「制御された血栓形成」が止血であり、「制御が破綻した状態」が血栓である。本稿では、この複雑な現象を「なぜ」という視点から紐解いていく。

■全体像—止血と血栓はどこで分かれるのか

まず重要なのは、止血と血栓を別の現象として捉えないことである。止血とは、

(表1) 止血と血栓の違い

名称	状態	場所	反応	意味・結果
止血	正常	血管外 (損傷部位)	凝固する	出血を止める (生理的反応)
循環	正常	血管内	凝固しない	血液が流れる
血栓	異常	血管内	凝固する	血流が詰まる (脳梗塞・心筋梗塞など)
出血傾向	異常	血管外	凝固しない	出血が止まらない

損傷部位に限局して短時間だけ起こる血栓形成であり、血栓とは不要な場所で持続的に起こる止血反応である(表1)。

この現象は、以下の4つの要素のバランスで成り立っている。

- 血小板による一次止血
- 凝固因子による二次止血
- 線溶による血栓の除去
- 血管内皮による全体の制御

この4つは互いに独立しているのではなく、常に相互作用しながら「必要なときだけ血液を固める」という高度な制御を実現している。この全体像を念頭に置くことで、個々の機序がどこに位置づけられるのか理解しやすくなる。

■止血

1) 一次止血 (血小板)

なぜ血小板が必要か: 高速で流れる血液の中で、損傷部位を瞬時に物理的に塞ぐ必要があるためである。

血管が破綻すると、まず血管は収縮し、出血量を減少させる。同時に血管内皮が損傷し、内皮下のコラーゲンが露出する。しかし、動脈のように血流が速い環境(高ずり応力下)では、単に血小板が存在するだけでは損傷部位に留まることができない。ここで重要な役割を果たすのが von Willebrand 因子 (VWF) である。VWF は高ずり応力環境下で活性化し、コラーゲンと血小板を橋渡しすることで、血小板を効率よく損傷部位に捕捉する³⁾。さらに、フィブリノゲンを介して血小板同士が結合し、血小板凝集が形成される⁴⁾ [図1上部]。

1 抗血小板療法

はじめに

抗血小板療法は、心筋梗塞、脳梗塞や末梢動脈疾患（アテローム血栓症）の心血管イベント再発予防に有効である¹⁾。抗血小板療法を含む標準治療の進歩に伴い再発率は低下しているものの、抗血小板療法下の再発、薬効の個人差、副作用としての重篤な出血など、課題は残っている。患者個人の病態、血栓リスクおよび出血リスクに合わせて適切な抗血小板薬を選択し、血栓症も出血も予防することが重要である。

■動脈血栓形成と抗血小板薬

動脈硬化巣のプラーク破綻部位における血栓形成には、血小板が必須の役割を果たす。まず、内皮が剥離して露出したコラーゲン上に血漿中の von Willebrand 因子が固相化され、ずり応力により伸展されると血小板膜糖蛋白 (glycoprotein: GP) I b を介して血小板が接着する。続いてコラーゲンと GPIIb/IIIa が結合して活性化シグナルが伝達され、アデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate: ADP)、トロンボキサン (thromboxane: TX) A₂、セロトニンなどが放出され、血小板活性化が増幅される。GPIIb/IIIa が活性化され、立体構造が変化してフィブリノゲンの結合部位が露出すると、フィブリノゲンを介して血小板同士が結合することにより凝集する²⁾。血小板活性化、凝集とその抑制には、さまざまな受容体や物質を介する経路が関与しており、そこに作用する薬剤は血小板機能に影響する【図1】。

果が高く安全性に差がないことが示された¹¹⁾。

■抗凝固薬との併用 (dual pathway inhibition: DPI)¹²⁾

アスピリンに活性化第X因子阻害薬であるリバーロキサバンを超低用量で併用すると、安定した冠動脈疾患またはPAD患者において、アスピリン単剤より大出血は増えるものの、心血管イベントを抑制することが示された¹³⁾。特にPADでは、心血管イベントだけではなく新たな急性または慢性下肢虚血や切断も減少するなど有用性が高く、下肢閉塞性動脈疾患のバイパス手術後の抗血栓療法として推奨されるようになっている¹⁴⁾。また、発症早期の非心原性脳梗塞またはハイリスクTIAに、従来の抗血小板療法に加えて活性化第XI因子阻害薬(asundexian)を併用すると、大出血リスクを増やすことなく再発を抑制することが示された¹⁵⁾。今後の抗血小板療法のパラダイムシフトが注目されている。

■抗血小板薬の臨床的な使い分け

アテローム血栓症における血管イベントの再発予防に広く用いられている抗血小板薬はアスピリン、P2Y₁₂受容体阻害薬とシロスタゾールである。これらの薬剤の有効性自体には顕著な相違はないが、副作用には特徴があり、疾患の種類、病態の緊急性、患者の血栓リスクと出血リスク、併存疾患や併用薬も考慮して薬剤が選択されている。

1) 冠動脈疾患 (ACS, PCI)¹⁶⁾

冠動脈疾患の急性期やPCI後は心血管死やステント血栓症のリスクが高いため、アスピリンとP2Y₁₂受容体阻害薬を併用するDAPTが標準治療である。PCI施行時は、クロピドグレルよりも強力なプラスグレルやチカグレロルが優先される。DAPTは、PCI後12か月間継続されてきたが、近年はステントや危険因子の治療の進歩に伴い血栓リスクが低下し、出血リスクとのバランスから1~3か月へ短縮されている。また、プラスグレルやチカグレロルからクロピドグレルへ切り替えるデ・エスカレーションも行われるようになり、近年は出血リスクを優先して治療が選択されるようになっている。

単剤療法の基本はアスピリンであったが、慢性期のクロピドグレル単剤療法は

1 心筋梗塞

■血栓性疾患としての心筋梗塞

心筋梗塞は、循環器領域の代表的疾患である虚血性心疾患の重症な病型である。典型的には、慢性的に進行した動脈硬化性病変を基盤として、急性の血栓形成が加わることで発症する血栓性疾患である。成因よりアテローム血栓症（atherothrombosis）とも呼称されることもある。静脈の血栓性疾患では、凝固因子優位の赤色血栓が主体であるが、心筋梗塞における冠動脈血栓は血小板優位の白色血栓が主体である【図1】¹⁾。これは、高剪断応力下の動脈血流環境では、フィブリン形成よりもフォン・ヴィレブランド（von Willebrand）因子依存性の血小板粘着・凝集が優位に駆動されるためである。本稿では、動脈血栓症としての心筋梗塞の病態生理、診断、治療および臨床上での注意点を概説する。

■心筋梗塞の病態生理

冠動脈の動脈硬化性病変は、脂質代謝異常、高血圧、糖尿病、喫煙などの危険因子を背景に、血管内皮機能障害を契機に、内皮透過性の亢進により LDL コレステロールが内膜下に侵入し、酸化 LDL により形成される。これに単球由来マクロファージが集積し、泡沫細胞を形成することで脂質コアが生じる²⁾。時間経過とともに、脂質コアの増大、平滑筋細胞の遊走・増殖、細胞外基質沈着が進行し、アテロームプラークが形成される。心筋梗塞の発症リスクを規定するのは、単純な狭窄率ではなくプラークの性状である【図2】。脂質コアが大きく、線維性被膜が薄く、炎症細胞浸潤を伴うプラークは「不安定プラーク」と呼ばれ、安定プラークと異なり破綻しやすい【図3】³⁾。