



# 日常診療に潜む血栓症

～サプリメントによる血栓症リスク低減への挑戦～

村岡幸憲、根岸大吾、小川美里、宮川紀子

新都心どうぶつ病院

## 日常診療に潜む血栓症 ～稀な病態ではありません～

[Point!]

- 1) 血液凝固亢進状態 / 血栓症の病態生理について理解する
- 2) 伴侶動物の臨床分野にて血液凝固亢進状態 / 血栓症は稀な病態ではないことを理解する
- 3) 血液凝固亢進状態 / 血栓症への対処法について考える

[要約]

生体には、血管傷害時に出血を防ぐ止血機構と血管内で血液の流動性を維持する血液流動性維持機構が備わっており、互いにバランスを保つことで成り立っている。しかし、このバランスが乱れると、出血傾向あるいは血液凝固亢進状態 / 血栓傾向に陥る。凝固亢進状態に傾く疾患として、副腎皮質機能亢進症、糖尿病、免疫介在性溶血性貧血、タンパク喪失性腎症、肺炎、腫瘍、心臓疾患などがあり、伴侶動物においても凝固亢進状態は決して稀な病態ではない。ルーチンに行う止血機能検査では凝固亢進状態を診断することは難しいので、臨床医は凝固亢進状態の病態生理とこれに陥りやすい疾患について正しく理解し、血栓症に進展しないよう処置することが肝要である。

[キーワード]

犬、猫、血液凝固亢進状態、血栓症

\*本文(ただし、「サプリメントによる血栓症リスク低減への挑戦」,「ハートアクト<sup>®</sup>の*in vitro*における線溶活性の評価」および「まとめ」の項を除く)は、WJVF 第6回大会抄録集 Vol.1 (一般社団法人 JVF 発行、大阪、2015年)の P.322～325に掲載された岐阜大学応用生物科学部・鬼頭克也先生が執筆・作成した文章と図およびその説明文のすべてを引用している。

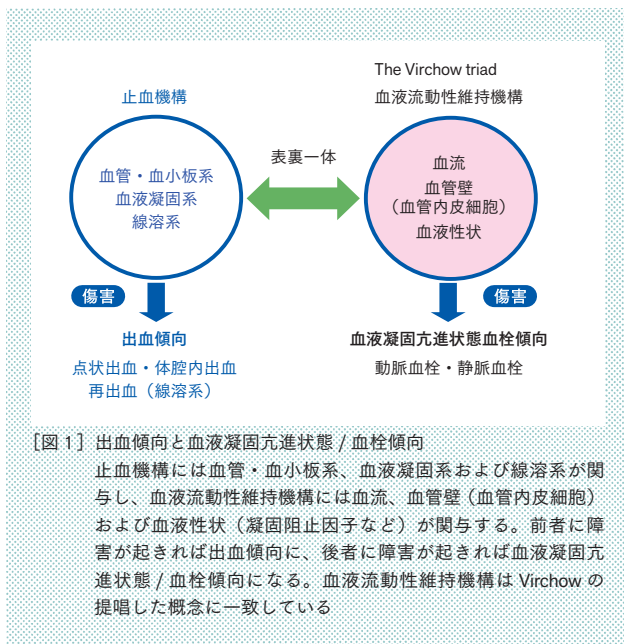
## はじめに

止血機構とその異常についての理解が進み、加えて Point-of-Care に有用な血液凝固検査機器が開発・販売されたこともあり<sup>14)</sup>、血液凝固検査がようやく普及してきた。その結果、出血傾向の診断水準が向上しつつある<sup>12,13)</sup>。一方、出血傾向と表裏の関係にある血液凝固亢進状態 / 血栓傾向についても、最近、臨床医の関心が高まりつつある。その理由は、従来は稀な病態と考えられてきたが、トロンボエラストグラフなど凝固亢進状態を把握できる検査<sup>3,6,7)</sup>によって、伴侶動物にも、多くの疾患の経過中にみられる重篤な合併症であることが明らかになってきたからである<sup>3,4,8)</sup>。しかし、凝固亢進状態を臨床の現場でルーチンに診断する方法は確立されていない。プロトロンビン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間は、出血傾向を診断するうえでは有用であるが、凝固亢進状態を診断することはできない<sup>2,3)</sup>。したがって、臨床医は凝固亢進状態の病態生理とこれに陥りやすい疾患について正しく理解し、これらの疾患を診療するときには、臨床症状、画像検査、D-ダイマー濃度などの止血機能検査によって凝固亢進状態の把握に努め、疑わしい場合には血栓症に進展しないよう速やかに処置することが肝要である。そこで本稿では、凝固亢進状態の病態生理について概説した後、凝固亢進状態に陥りやすい疾患を紹介する。

## 血管内でなぜ血液が固まる (血栓ができる)のか?

### 1) 止血機構と血液流動性維持機構

生体には、血管壁が傷害を受けたときに血液の流出を防ぐために止血機構が、また血管内で血液の流動性を維持するために血液流動性維持機構が備わってい



【図1】 出血傾向と血液凝固亢進状態 / 血栓傾向

止血機構には血管・血小板系、血液凝固系および線溶系が関与し、血液流動性維持機構には血流、血管壁（血管内皮細胞）および血液性状（凝固阻止因子など）が関与する。前者に障害が起きれば出血傾向に、後者に障害が起きれば血液凝固亢進状態 / 血栓傾向になる。血液流動性維持機構はVirchowの提唱した概念に一致している

る<sup>1,3,4,8,10,11)</sup>。これら2つの機構には、血管、血小板、血液凝固・線溶因子、血液凝固・線溶阻止因子、血管内皮細胞、血流など多くの要因が密接に関わり合い、バランスを保つことで成り立っている。しかし、これらの一部または複数に障害が生じるとこのバランスが乱れ、出血傾向あるいは凝固亢進状態 / 血栓傾向が認められるようになる（図1）。

**止血機構<sup>10,11)</sup>**：血管壁が傷害を受けると、血液中の血小板が傷害部位に集まり、血小板血栓をつくって傷口を塞ぐ、これを一次止血という（図2）。血小板血栓は傷ついた血管を一時的に塞ぐだけであり、長期の止血を維持するには十分でない。このため血小板血栓の上に、血液凝固因子の作用でより安定な止血血栓であるフィブリン血栓がつくられる。これを二次止血という（図3）。フィブリン血栓が形成されると引き続いて線溶反応が起きる（図4、5）。線溶は役目を終えた止血血栓を溶解するとともに、内皮細胞を再生して血管を修復する。

**血液流動性維持機構<sup>1,3,4,8)</sup>**：1800年代にRudolph Virchowが提唱したVirchow's Triadと一致する。すなわち、血管壁（内皮細胞）、血流、血液凝固因子や凝固阻止因子など血液性状の3つの要因が、血管内で血液の流動性を保つことに関与している。これらのうち、血管の内側を覆う内皮細胞は血液と組織とを区切る単なるバリアーではなく、種々の物質を産生、発現、分泌する抗血栓能により流動性維持に主役を果たす（図6）。

伴侶動物の臨床分野では、アンチトロンビン（AT）、プロテインC（PC）、プロテインS（PS）などの凝固阻止因子または線溶因子の遺伝的異常による先天性血栓傾向についてはまだよくわかっていない。なんらかの疾患に合併して血管内皮の抗血栓能が低下し、組織因子を発現するなど向血栓能が亢進すること、うっ血などの血流異常が生じること、あるいは凝固因子と凝固阻止因子の全身的なバランスが変化することによって、凝固亢進状態 / 血栓傾向になり、血栓症に進展する人が多い。

## 2) 止血血栓と病的血栓の違い

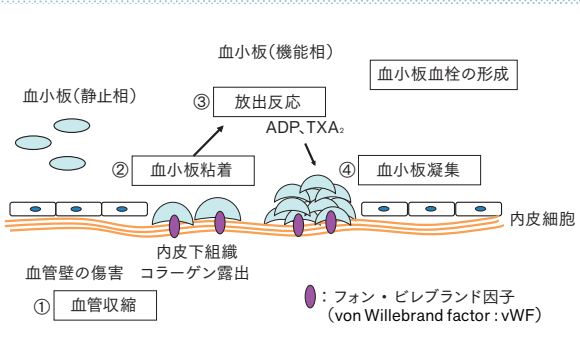
止血血栓は血管壁の傷害局所あるいは血管外で生じるので、血流はほとんどなく、活性化した凝固因子は濃縮されて止血血栓形成に重要な働きをする。一方、病的血栓は血管内の内皮細胞上で生じるため血流の影響を受け、活性化凝固因子は拡散される。このため病的血栓形成には、活性化血小板の粘着や凝集が重要になる。このことは、抗血栓薬として抗血小板薬を選択する理由の1つになっている<sup>1)</sup>。また、病的血栓はその部位により動脈血栓と静脈血栓に区別でき、血栓形成に関与する因子は異なっている。動脈血栓は、血管壁の硬化、小動脈の狭窄、血流速度の増大、血小板の粘着・凝集により形成され、血小板が主役であるので、治療の主体は抗血小板療法となる<sup>5)</sup>。一方、静脈血栓は、血管壁の傷害、血流のうっ滞、凝固活性化-フィブリン析出により形成され、血流のうっ滞と血液凝固が主役であるので、治療の主体はマッサージと抗凝固療法になる<sup>5)</sup>。

## 血液凝固亢進状態 / 血栓傾向はどのような疾患に発生しやすいか？

伴侶動物において血液凝固亢進状態に陥りやすい疾患を表1に示した<sup>3)</sup>。おもなものには、副腎皮質機能亢進症、糖尿病、免疫介在性溶血性貧血（IMHA）、タンパク喪失性腎症、膵炎、敗血症、犬糸状虫症、腫瘍、心臓疾患などがある<sup>2,3,4,8)</sup>。

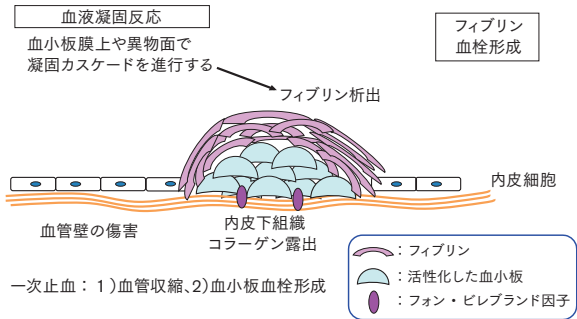
### 1) 副腎皮質機能亢進症

犬の副腎皮質機能亢進症では、血栓症がもっとも重大な合併症の1つである。病因の詳細は明らかになっていない。凝固因子II、V、VII、IX、X、XII活性の亢進、フィブリンゲン濃度の増加、プラスミノゲン・アクチベータ・インヒビター-1（PAI-1）の増加、ヘマ



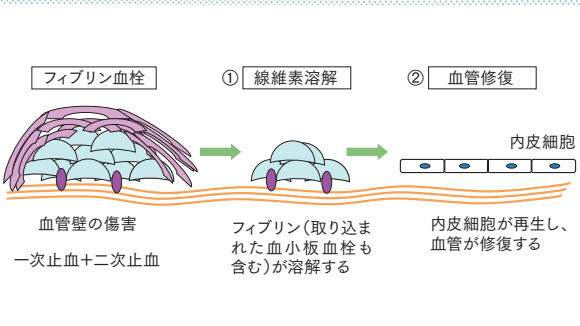
[図2] 一次止血

①血管壁の損傷により血管が収縮→②損傷部位のコラーゲン線維にフォン・ビレブランド因子(vWF)を介して血小板が粘着→③血小板がADP放出、TXA<sub>2</sub>産生・放出→④血小板が凝集→血小板血栓を形成する。一次止血の異常(血小板数減少、血小板機能低下、vWF減少)は、血小板血栓の形成を障害する。その結果、点状出血や紫斑(斑状出血)などの出血症状を発症する



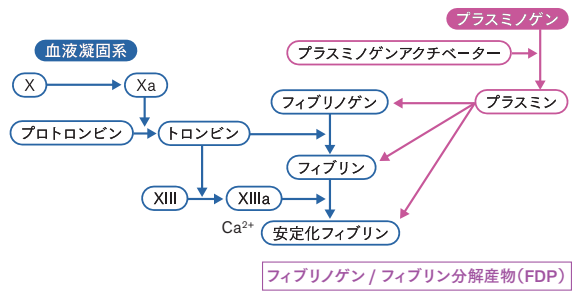
[図3] 二次止血

一次止血で形成された血小板血栓の上に、血液凝固反応によってフィブリンを生成し、より安定な止血栓を形成する。二次止血の異常(血液凝固因子の質的、量的な障害、線溶亢進)はフィブリン血栓の形成を障害し、その結果、さまざまな出血症状(血腫、体腔内出血、関節腔内出血など)を発症する



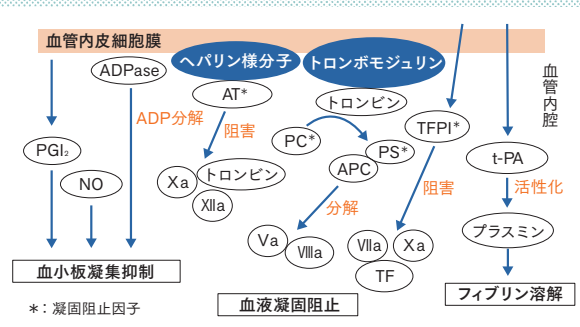
[図4] 線溶素溶解(線溶)

線溶素溶解(線溶)は、一次止血と二次止血で形成された止血栓を溶解するとともに内皮細胞を再生して血管を修復する過程である。線溶の亢進は出血傾向に、低下は血栓傾向になる



[図5] 線溶反応

線溶反応の中心は、活性を持たない前駆体タンパクプラスミノゲンからプラスミノゲンアクチベーターの作用によって生成されたプラスミンである。プラスミンはフィブリンのほか、フィブリノゲンも分解することでフィブリノゲン/フィブリン分解産物(FDP)を生じる。また、組織破壊と修復、血管新生にも関与する



[図6] 血管内皮細胞による止血機構の制御

内皮細胞は血液と組織とを区切る単なるバリアーではなく、種々の物質を産生、発現、分泌することにより血液流動性を制御する

[表1] 伴侶動物に血栓を引き起こす病因として知られている疾患

疾患の分類	疾患名
内分泌性	<ul style="list-style-type: none"> <li>●副腎皮質ホルモン過剰症（副腎皮質機能亢進症と医原性副腎皮質ホルモン過剰症）</li> <li>●糖尿病 [犬]</li> </ul>
免疫介在性	<ul style="list-style-type: none"> <li>●免疫介在性溶血性貧血（IMHA）</li> <li>●リンパ球性腸炎（タンパク質漏出性腸症）</li> </ul>
泌尿器	<ul style="list-style-type: none"> <li>●タンパク質喪失性糸球体腎症</li> </ul>
炎症 / 感染症	<ul style="list-style-type: none"> <li>●脾炎</li> <li>●肝リピードシス [猫]</li> <li>●敗血症</li> <li>●細菌性肺炎 [猫]</li> <li>●パルボウイルス性腸炎 [犬]</li> <li>●猫伝染性腹膜炎 [猫]</li> <li>●犬糸状虫症</li> </ul>
腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> <li>●急性白血病</li> <li>●固形腫瘍</li> </ul>
心臓	<ul style="list-style-type: none"> <li>●感染性心内膜症</li> <li>●心筋症 [猫]</li> </ul>

参考文献3)、4)、5) から引用・改変

トクリット値の上昇、および血栓形成によるATの(主として消費による)低下など血液性状の変化が、凝固亢進状態の発生に関与すると考えられている。

## 2) 糖尿病

糖尿病では、血小板の活性化（血小板凝集能や粘着能の亢進）、血液粘性の増大や赤血球変形能の低下による血流の異常、高血糖によるトロンビン活性化、凝固因子Ⅷ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅷ活性の亢進、フィブリノゲン濃度の増加、PC、PS、AT活性の低下、PAI-1の増加などの血液性状の変化が、凝固亢進状態の発生に関与すると考えられている。

## 3) 免疫介在性溶血性貧血 (IMHA)

IMHAを発症した犬の50%に、凝固亢進状態 / 血栓塞栓症が併発する。病因の詳細は明らかではないが、高フィブリノゲン血症、血漿D-ダイマー濃度の増加、AT活性の低下が認められる。赤血球の破壊（溶血）により血小板が活性化すること、あるいは炎症性サイトカインの放出や抗リン脂質抗体が存在することが、病態発生に関与していると考えられている。また、赤

芽球瘍 / 非再生性免疫介在性貧血 (PRCA/NRIMA) においても、凝固亢進状態の発生を認める。

## 4) タンパク喪失性腎症

タンパク喪失性腎症の犬では、25%に血栓塞栓症を合併する。凝固亢進状態の病因として多様な機序が示唆されているが、なかでも血小板凝集能の亢進は重要な役割を果たしていると考えられており、フィブリノゲン濃度の上昇、線溶活性の阻害も知られている。また、低分子のATやPSが尿中に喪失する一方で、高分子の凝固因子は尿中へ失われることがないため、凝固因子と凝固阻止因子のバランスが乱れ、凝固亢進状態 / 血栓傾向になる。

## 血液凝固亢進状態 / 血栓傾向の症状、診断、治療

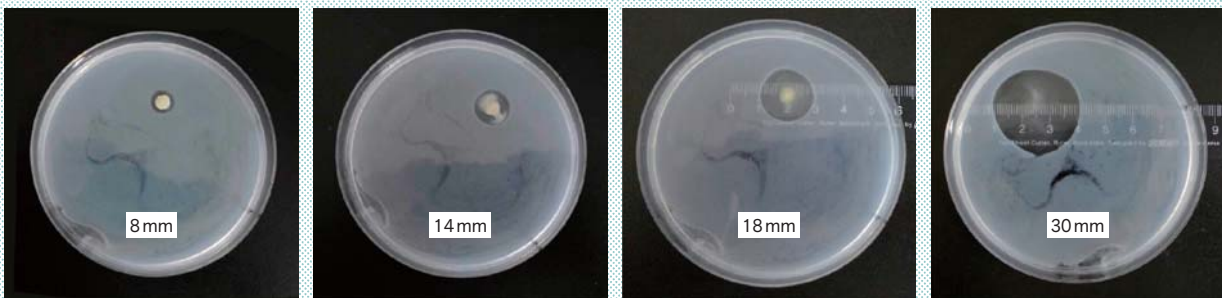
血栓塞栓時の症状には、病変部位の冷感、硬結、疼痛があり、重症の場合には、呼吸困難(肺血管塞栓症)や急性腎不全(腎糸球体血栓)を発症することもある<sup>2,3,8)</sup>。血栓症の診断にもっとも有効な検査は画像診断であるが、凝固亢進状態 / 血栓傾向をルーチンに行



[図7] ハートアクト®

ハートアクトはヒルディン（水蛭粉末）、ミミズ線溶活性酵素（シマミミズ粉末）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）およびコエンザイム Q10 を主成分とする犬、猫用栄養補助食品である。これらの成分が有する血小板・血液凝固・線溶系への作用によって、心疾患や血栓症のリスク低減が期待できる

	滴下後の時間（時間）				
	0	1	3	5	26
溶解窓の大きさ（mm）	0	8	14	18	30



[図8] ハートアクト溶液による線溶活性

ハートアクト粉末を生理食塩水に100 μg/mLの濃度に溶解し、この30 μLをフィブリン平板に滴下した。平板を37°Cの恒温室に静置して、滴下1、3、5および26時間後に、溶解領域の長径（溶解窓の大きさ）を計測した。溶解窓は、滴下後の時間経過とともに8mmから30mmに拡大した。

う止血機能検査で診断することは難しい<sup>2,3,8)</sup>。血栓症の治療には、抗血小板療法と抗凝固療法および線溶療法があり<sup>2,3,5,8,9)</sup>、線溶療法は治療時期によっては効果が高いが、投与方法がまだ定まっていないこと、再灌流障害や出血の副作用があること、費用が高いことから普及していない。したがって、臨床医は凝固亢進状態の病態生理とこれに陥りやすい疾患について正しく理解し、病態の正確な把握に努め、血栓症に進展しないよう処置することが肝要である。

### サプリメントによる 血栓症リスク低減への挑戦！

「日常診療に潜む血栓症～稀な病態ではありません～」に記されているように、血栓症を一般の動物病院（一次診療施設）で早期に診断することは難しく、また、一旦発症してしまうと、その治療ははなはだやっかいである。したがって、血栓症は予防することが重要で

ある。それでは、血栓症を発生させないためには何をすればよいのか。この方策の1つとして、抗血栓活性をもつサプリメントの摂取が考えられる。

心疾患や血栓症のリスク低減を期待できる犬、猫用栄養補助食品（ハートアクト®：日本全薬工業）が販売されている（図7）。ハートアクトはヒルディン（水蛭粉末）、ミミズ線溶活性酵素（シマミミズ粉末）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）およびコエンザイム Q10 を主成分としている。これらの成分のうち、ヒルディンはトロンビン阻害作用によって抗凝固作用を示すことが報告されている<sup>15)</sup>。また、ミミズ線溶活性酵素はプラスミノゲンアクチベーター作用（図5を参照）を有し、プラスミノゲンをプラスミンに変換してフィブリンを溶解する<sup>16)</sup>。さらに、EPAとDHAには、血小板凝集抑制作用が認められている<sup>17,18)</sup>。

ハートアクトの主成分が有するこれらの作用が、血

栓症のリスク低減を強力にサポートすることが期待できる。ハートアクトは健康補助食品であるため、副作用の心配がなく安全であり、かつ伴侶動物が摂取するにあたって嗜好性が良いことはすでに証明されている。

## ハートアクトの *in vitro* における線溶活性の評価

ハートアクトの *in vitro* における線溶活性（フィブリン分解能力）を評価するために、人工血栓（フィブリンゲル）を用いた溶解試験を実施した（実施場所：岐阜大学応用生物科学部、鬼頭克也先生）。

はじめに、フィブリノーゲン（ウシ血漿由来、Type I-S：シグマ・アルドリッチ・ジャパン）をホウ酸緩衝液に溶解し、これをシャーレに分注したのちトロンピンを添加して、フィブリンゲル平板を作製した。次に、ハートアクト粉末を生理食塩水に 100 µg/mL の濃度に溶解し、この 30 µL をフィブリン平板に滴下した。平板を 37°C の恒温室に静置して、滴下 1、3、5 および 26 時間後に、溶解領域の長さ（溶解窓の大きさ）を計測した。

その結果、ハートアクト溶液は滴下 1 時間後にフィブリンを溶解し、その後、時間経過とともに溶解窓の大きさは 8 mm から 30 mm に拡大した（図 8）。

以上のように、ハートアクトは、*in vitro* で明瞭な線溶活性を示した。また、この活性は試験した 26 時間後まで持続することが明らかになった。体内では常に血栓がつくられている。生体は防御機構である線溶によってこれを溶解しているが、なんらかの原因によって線溶能を上回る血栓が生じたり、線溶能が低下したりすると、血栓症になる。したがって、ハートアクトの有する持続的な線溶活性は、生体内での血栓の溶解をサポートし、血栓症の発症を予防することが期待できる。

今後は、ハートアクトの血小板や血液凝固系への作用を確認し、さらに、犬や猫にハートアクトを摂食させる *in vivo* の試験において、ハートアクトの止血機構に及ぼす作用ならびに安全性について評価することが求められる。

## まとめ

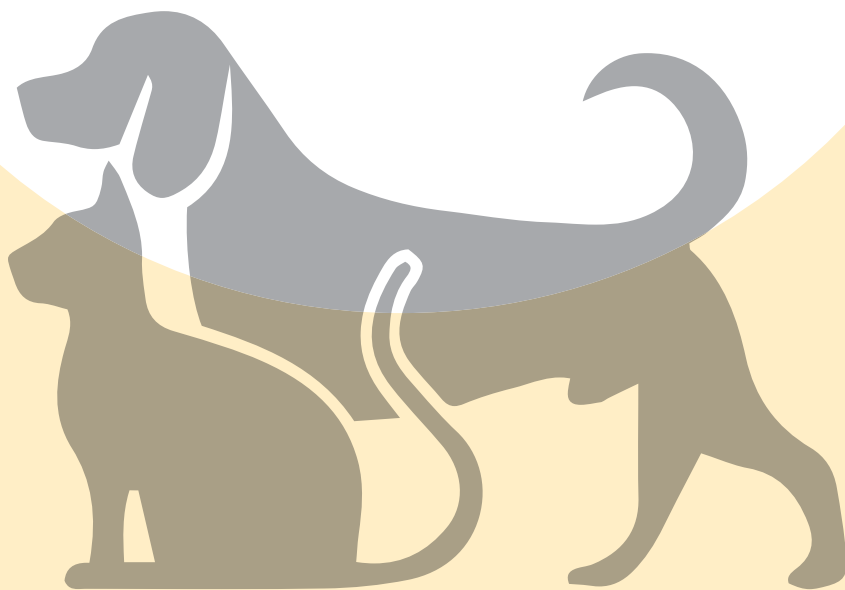
血液凝固亢進状態や血栓症は、日常の診療において、決して稀な病態ではなく、さまざまな疾患に合併する。伴侶動物の臨床、とくに一次診療施設では、血液凝固亢進状態を評価することが困難であるため、血液凝固

亢進状態 / 血栓症に陥りやすい疾患についてよく理解し、血栓症に進展しないように早期に対応することが重要である。臨床の現場で、血栓症に陥る危険性がある疾患に遭遇したときには、血栓症のリスク低減を強力にサポートすることが期待でき、安全に使用できる犬、猫用栄養補助食品を用いて、対処することも 1 つの選択肢であると考えられる。

## [参考文献]

- 1) Good L. I., Manning A.M. : Thromboembolic disease: Physiology of hemostasis and pathophysiology of thrombosis, Compend Contin Educ Vet, 25, 650-659, 2003.
- 2) Good L. I., Manning A. M. : Thromboembolic disease: Predispositions and clinical management. Compend Contin Educ Vet. 25 : 660-674, 2003.
- 3) Hackner S. G., Schaer B. D., : Thrombotic disorders, In Weiss D. J., Wardrop K. J., (eds) : Shalm's Veterinary Hematology, 6th ed. Wiley-Blackwell, 668-678, 2010.
- 4) Kittrell D., Berkwitz L. : Hypercoagulability in dogs: pathophysiology. Compend Contin Educ Vet. 34 : E1-5, 2012. (鬼頭克也(監訳). 犬における血液凝固能亢進: 病態生理学. J-VET. No. 307 : 35-42, 2012.)
- 5) Kittrell D., Berkwitz L. : Hypercoagulability in dogs : treatment. Compend Contin Educ Vet. 34:E1-3, 2012(鬼頭克也(監訳). 犬における血液凝固能亢進: 治療. J-VET. No. 308 : 43-49, 2012.)
- 6) Kol A., Borjesson D. L.: Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine. Vet Clin Pathol. 39, 405-416, 2010.
- 7) McMichael M. A., Smith S. A. : Viscoelastic coagulation testing : technology, applications, and limitations. Vet Clin Pathol. 40, 140-153, 2011.
- 8) New H., Byers C. G., : Pulmonary thromboembolism. Compend Contin Educ Pract Vet. 33, E1, 2011. (鬼頭克也(監訳). 肺血栓症. J-VET. No. 299 : 27-36, 2012)
- 9) Whelan M. F., O'Toole T. E. The use of thrombolytic agents. Compend Contin Educ Pract Vet. 29, 476-482, 2007. (鬼頭克也(監訳). 血栓溶解剤. J-VET. No. 251 : 21-30, 2008.)
- 10) 鬼頭克也 : 止血のメカニズムと止血機能検査. 獣医畜産新報, 61 : 102-106, 2008.
- 11) 鬼頭克也 : 止血機能検査が必要な時, SA Medicine, 56, 3-8, 2008.
- 12) 鬼頭克也 : 伴侶動物医療における血液凝固検査の現状と課題(総説). The clinical utility and problems of hemostatic tests in small animal medicine (Review) . Sysmex Journal 10 : 1-13, 2009.
- 13) 鬼頭克也. 止血機構と止血機能検査の活用法にせまる. Companion Animal Practice. 28(290) , 8-16, 2013.
- 14) 鬼頭克也, 北川 均, 佐々木榮英. ドライ方式の血液凝固分析装置による犬の血液凝固異常の検出. 日本獣医師会雑誌. 55 : 509-512, 2002.
- 15) Greinacher A., Lubenow N. : Recombinant Hirudin in Clinical Practice : Focus on Lepirudin. Circulation. 103, 1479-1484, 2001.
- 16) Popović M., Hrcenjak T. M., Babić T., et al. : Effect of earthworm (G-90) extract on formation and lysis of clots originated from venous blood of dogs with cardiopathies and with malignant tumors, Pathol Oncol Res, 7:3, 197-202, 2001.
- 17) Phang M., Lincz L. F., Garg M. L. : Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid supplementations reduce platelet aggregation and hemostatic markers differentially in men and women, J Nutr, 143:4, 457-463, 2013.
- 18) Braden G. A., Knapp H. R., Fitzgerald D. J., et al. : Dietary fish oil accelerates the response to coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. Evidence for a modest platelet inhibitory effect in vivo, Circulation, 82:1, 178-187, 1990.

# 犬猫の あらゆる健康を サポート。



「尿」の健康を  
サポート。

**ウロアクト**

【包装】10粒×10PTPシート



「肝臓」の健康を  
サポート。

**ヘパアクト** サムイン

【包装】10粒×10PTPシート



**ヘパアクトS** セプト

【包装】10粒×5PTPシート



「皮膚」や「被毛」の  
健康をサポート。

**ダーマクト**

【包装】10粒×10PTPシート



「脊椎」や「関節」の  
健康をサポート。

**ニューロアクト**

【包装】30mL(0.5mL スポイト添付)  
60mL(1.0mL スポイト添付)



「心臓」と「血液」の  
健康をサポート。

**ハートアクト**

【包装】10粒×10PTPシート



# ACT SERIES

犬猫用栄養補助食品 アクトシリーズ

販売業者



日本全薬工業株式会社  
福島県郡山市安積町笹川字平ノ上1-1

開発元



獣医医療開発 株式会社  
埼玉県さいたま市大宮区吉敷町1-133-1