

7. DICの生化学的モニタリング

小田利通*

ショックに代表される循環障害のさいには血液凝固異常が起こり、血管収縮、拡張やシャント血流増加などによる機能的な組織循環障害に加え血管閉塞による器質的な循環障害を引き起こし細胞機能障害を不可逆的なものにする。この血液凝固系の異常は循環障害発生後ぎわめて早期より生ずるし、またエンドトキシンなどのように循環障害の発生とは別個にそれ自体が血液凝固系の活性化をもたらす機序も明らかにされている¹⁾。循環障害と血液凝固異常は発症を異にしてもその進行は

密接に関連しており、相互に病態の悪化に関与しあっている。今回はそのような循環障害と血液凝固異常との関連にも触れながらDICのモニタリングについて述べてみたい。

1. 循環障害と血液凝固異常との関連(図 1)

末梢循環障害が発生し、低酸素症、アシドーシスが生ずると血管内皮が障害されることはよく知られている。XII因子が障害された血管内皮に接触すると固相活性化を受け内因性凝固系が順次活性

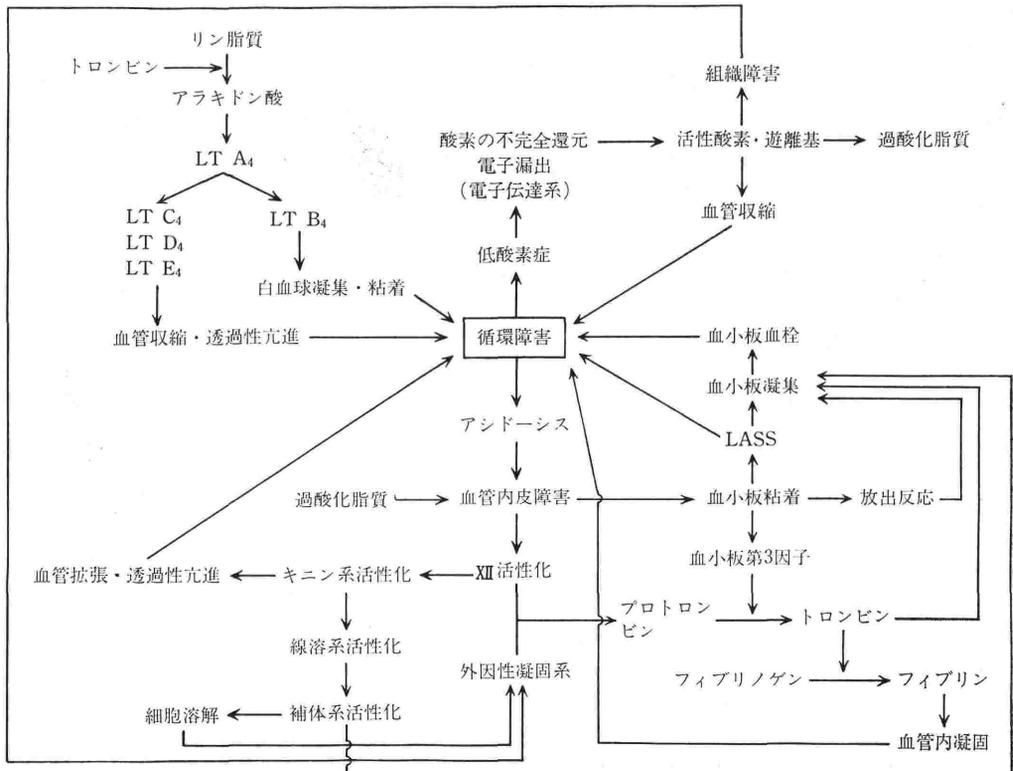


図 1. 循環障害と血液凝固異常との関連

* 鹿児島大学医学部麻酔科

化され血管内凝固を来たし、末梢血管を閉塞し循環障害が悪化する。内因性凝固系の活性化はキニン系を活性化し血管拡張、透過性亢進、血圧下降などを起こし血流を停滞させる。さらに線溶系、補体系も連動して活性化され特に補体の活性化により細胞が破壊されると組織因子の活性が上昇し、外因性凝固系を介して血液凝固異常が増幅される。

血管内皮障害により内皮下組織のコラーゲン、エラスチン、基底膜などが露出すると流血中の血小板の粘着が起こるが、粘着した血小板ではホスホリパーゼA₂が活性化されて膜リン脂質を水解しアラキドン酸代謝が活性化されLASS (labile aggregation-stimulating substance) が産生される。トロンボキサンA₂を代表とする LASS により血

小板凝集が惹起され、さらに刺激を受けた血小板からは血小板収縮蛋白の収縮により dense body やα顆粒からADP、蛋白分解酵素、セロトニンなどの放出反応が起こり、これらにより凝集が促進されて血小板血栓が作られる。これは血管の破綻による出血のさいには止血の初期の機序として重要な意義をもつが、血管内皮障害などのさいには血管を閉塞し血流障害を引き起こす原因となる。さらにこれらの血小板からは血液凝固系に関与する血小板第3因子が遊出しプロトロンビンからトロンビンへの反応を触媒する。生じたトロンビンはフィブリンを形成させると同時に血小板に作用し放出反応を促進させるとともに凝集を促進させる。

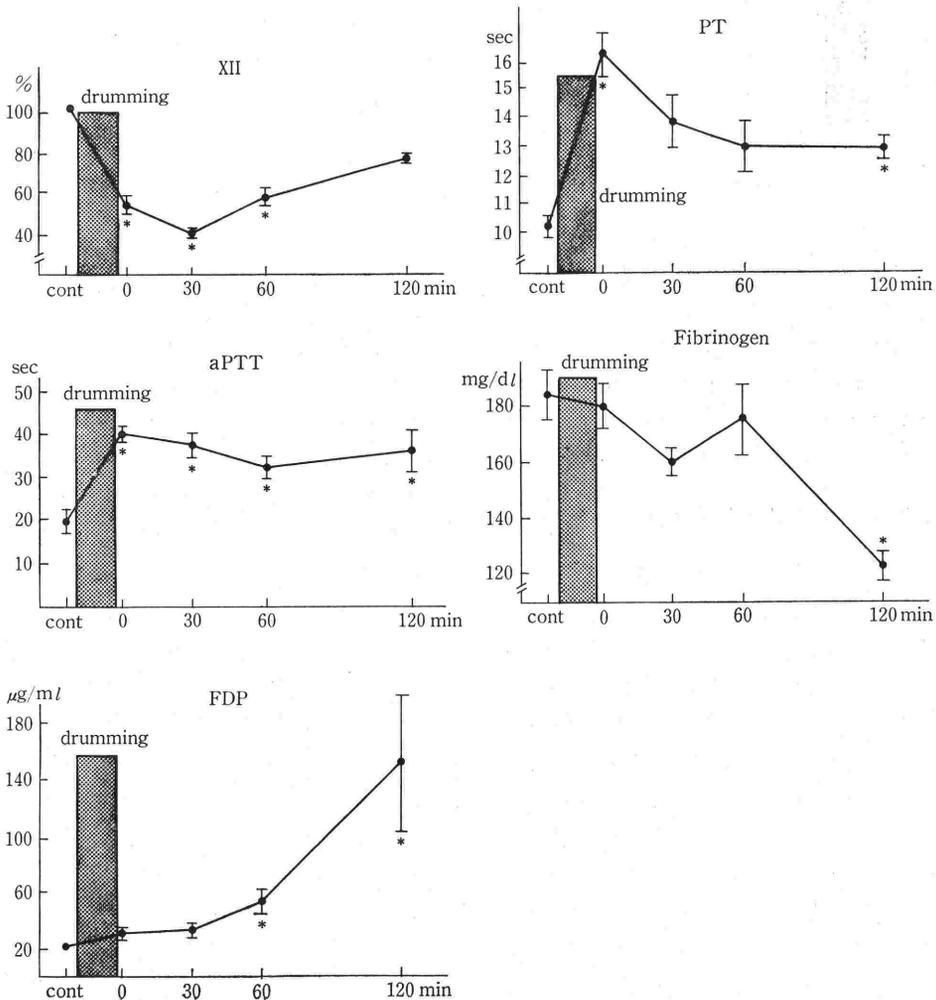


図 2. ドラミング後の凝固系の変動
(文献 6 より引用)

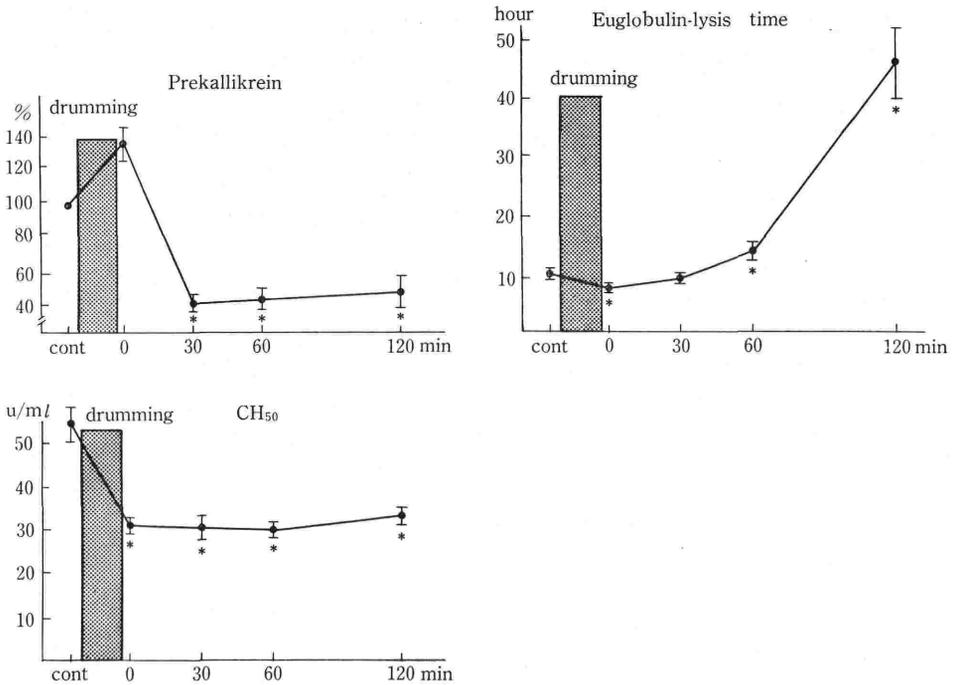


図 3. ドラミング後のカリクレイン系, 線溶系, 補体系の変動 (文献6より引用)

また循環障害により生じた組織低酸素状態では活性酸素や遊離基が生成されることが知られている^{2,3)}。活性酸素はそれ自体が血管収縮作用を有し⁴⁾循環障害を悪化させる可能性があり、また同時に過酸化脂質を産生し⁵⁾血管内皮障害を引き起こし、既に述べた悪循環の病態の進行を促進する。

2. 悪循環路形成の引き金と促進

血液凝固系, 線溶系, キニン系, 補体系, 血小板系の反応は相互に緊密に連動しながら進行し、いずれの系が活性化されても、他の系の活性化が連鎖的に起こりDICの発生を招く可能性がある。しかし臨床で各系が刺激されたと考えられる場合でも極端な凝固亢進状態へと移行しDICの発生をみることはむしろまれであり、血液凝固異常の程度は、(1) 引き金をひく機序の種類, 量, 作用時間, (2) 各系の活性化を促進または増幅する反応, (3) 各系の活性化を抑制する系の機能, などに依存すると考えられる。

釘宮⁶⁾は Noble-Collip法による外傷性ショック時の血液凝固障害を検討しⅫ因子の活性化, プロトロンビン時間 (PT) および活性部分トロンボ

ラスチン時間 (aPTT) の延長, フィブリノゲンの減少, FDP の増加が起こることを示し (図 2) 内因性および外因性凝固系が活性化されDICが発生することを示唆した。さらにこの時、カリクレイン系の活性化 (プレカリクレインの減少), 線溶系の活性化 (ユーグロブリン溶解時間の延長), 補体系の活性化 (CH₅₀の低下) が起こり (図 3) 血液凝固系の活性化を促進するとともに凝固, 線溶系阻止物質であるアンチトロンビンⅢ, α₂プラスミンインヒビターが低下しており (図 4), 結果として血液凝固系の活性化が促進される。しかもこれらの変動が侵襲が加わった直後より強く起こっていることは注目値する。

図5にこれらの血液凝固異常に関与する各系の相互関連と各系内・外より活性化を促進する要素を中心を示した。いずれかの系が表1に示すような機序で活性化の引き金がひかれるとその系の反応が進行するのは当然であるが、各系外からの促進も受け反応の進行が加速される。さらにカリクレインによるⅫ因子の活性化, トロンビンによる内因性および外因性凝固系の活性化などに代表される positive feedback 機構により反応が加速,

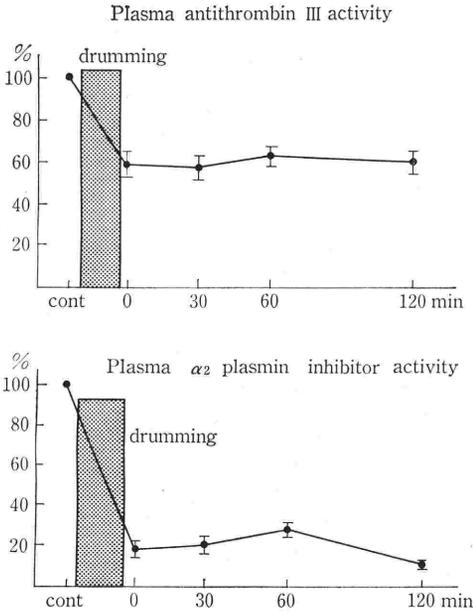


図 4. ドラミング後の凝固系および線溶系抑制因子の変動

(文献6より引用)

目されており、BroersmaらはpH 7.2以下では血液凝固が起こりやすいことを指摘しており⁷⁾、循環障害に伴う代謝異常により発生するアシドーシスが血液凝固異常の原因となりうると考えられ、特に出血性ショックのさいのDIC発現のひとつの誘因として重要である。

これに対し生体の防御機構として網内系は血中の活性凝固因子、組織因子、フィブリンなどを除去するが、各種ショック時には網内系が障害され⁸⁾、そのさいにはこれらの血中レベルが上昇し血液凝固が促進される考えられる。また生理的な凝固、線溶系阻止物質であるアンチトロンビンⅢ、 α_1 アンチトリプシン、 α_2 マクログロブリン、 C_1 インヒビターなどを産生する肝、血管内皮、網内系などの障害が起こると促進反応と抑制反応のバランスが乱れ血液凝固の促進状態を招来する。

DICのモニタリング

血液凝固異常をモニタリングするさいには、(1)血液凝固障害に関与する系の活性化反応、(2)活性化反応の促進、増幅、(3)血液凝固異常の程度、(4)血液凝固異常による生体機能の障害、などを把握せねばならない。このためには前述した血液凝固系に関与する系の反応とその相互関連を念頭において検査を組み立てる必要がある。

増幅される。これに加え血管収縮または拡張、血液粘度上昇などによる血流停滞やアシドーシスなども血管内凝固を促進する要素として働く。特にアシドーシスと血管内凝固との関連は古くより注

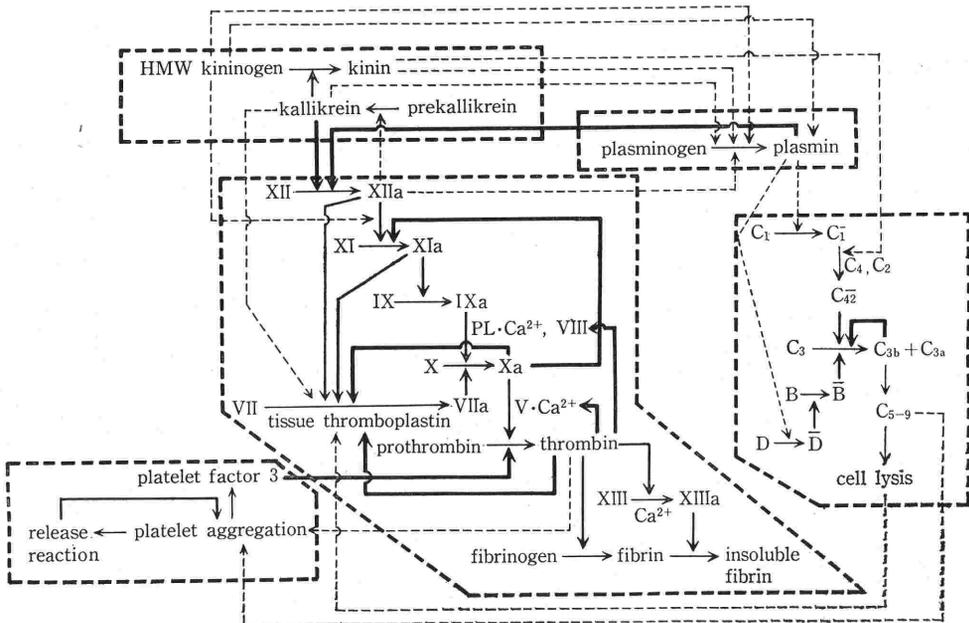


図 5. 血液凝固系、カリクレイン-キニン系、線溶系、補体系、血小板系活性の相互促進機構
 ---> 各系外からの活性化機構, → 変換反応, → 各系内での活性化機構, → positive feedback機構.

表 1. 血液凝固異常に関与する各系の活性化を誘発する因子

系	活性化機序	誘発因子
外因性凝固系	組織トロンボプラスチンあるいはトロンボプラスチン様物質の流入	組織障害(熱傷, 外傷, 外科的侵襲, 炎症) 血管内皮障害(アシドーシス, 低酸素症, 過酸化脂質, エンドトキシン) 悪性腫瘍細胞の崩壊 妊娠中毒症, 羊水栓塞 劇症肝炎 急性肺炎
内因性凝固系	XII因子活性化	血管内皮障害 エンドトキシン
補体系	classical pathway の活性化 alternative pathway 活性化	免疫複合体 酵素 (プラスミン, トリプシン) 免疫グロブリン 酵素 (プラスミン, トリプシン) その他 (エンドトキシン)
血小板	血小板粘着, 凝集	血管内皮障害
カリクレイン	プレカリクレイン→カリクレイン	エンドトキシン
キニン系	キミノゲン→キニン	"

血液凝固異常の診断に有用な検査

- (1) 外因性凝固系
 - ① 組織因子活性
 - ② 一段法 プロトロンビン時間—VII 因子以降の反応
 - ③ stypven時間—X 因子以降の反応
- (2) 内因性凝固系
 - ① 活性部分トロンボプラスチン時間
 - ② トロンボプラスチン再生時間
 - ③ 各凝固因子
- (3) 線溶系
 - ① ユープログリン溶解時間
 - ② FDP
 - ③ プラスミノゲン, プラスミン
- (4) カリクレイン, キニン系
 - ① プレカリクレイン, カリクレイン
 - ② キニン類
- (5) 補体系
 - ① CH₅₀
 - ② 各因子
- (6) 血小板系
 - ① 血小板第3因子
 - ② β-トロンボグロブリン

血液凝固異常を適確に把握するためには、各系の因子を総合的に調べる必要があるが測定に時間を要するものも多く臨床では病態の進展の方が早

い場合がある。しかし、(1) 内因性凝固系の活性化に対してXII因子の活性、全体的な動態の把握として部分トロンボプラスチン時間、外因系に対しプロトロンビン時間の測定、(2) カリクレイン系に対しプレカリクレインまたはカリクレイン、(3) 線溶系に対しプラスミノゲン、プラスミンまたはユーグロブリン溶解時間、(4) 補体系に対し全体的な活性化の指標としてCH₅₀、(5) 血小板系に対し血小板数、血小板第3, 4因子、(6) 凝固系の最終段階としてフィブリノゲン、フィブリン、FDPの測定を行い、更に各項目の経時的な変動を調べることにより血液凝固異常の全体像とその進展をかなりの程度把握できるものと考えられる。しかし血液凝固異常の検出に用いられる指標はFDPを除き消費される因子であるため病態を適確に把握することが困難なことが多い。このため新たな指標としてトロンビンの作用によるフィブリノーゲン—フィブリン変換にさいし遊離されるフィブリノペプチドが早期に、かつトロンビン作用を直接的に証明しうるものとして注目されている⁹⁾。図6は胆嚢摘出術後に発症したDICの改善をみないままに死亡した患者の成績であるが死亡前にプロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間FDPの変動が鎮静化しつつあるようにみられたのに対しフィブリノペプチドAおよびBはともに上昇を示しており、DICの病態の悪化

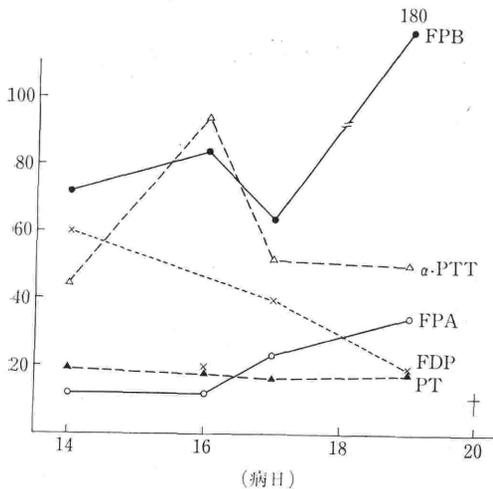


図 6. DIC 症例

PTおよびαPTTは秒。FDPはμg/ml、フィブリノペプチドA (FPA)およびB (FPB)はng/ml。

を知るうえで有力な手がかりになると考えられた。

また血管系の障害により血液凝固障害が促進されるが、これは生化学的には血管障害のさい、血管内皮より遊離される von Willebrand 因子¹⁰⁾や血小板から放出される血小板特異蛋白であるβ-トロンボグロブリン¹¹⁾が指標となることが示唆されている。これらは血管障害が起こると短時間内に血中に遊離されその指標となる。β-トロンボグロブリンや血小板第4因子はフィブリノペプチドと同時に検討することにより、形成された血栓がフィブリン血栓か血小板血栓かの判定にも用いうる。

また虚血性心疾患¹²⁾、脳血管障害¹³⁾、末梢動脈閉塞性疾患¹⁴⁾の急性発作時を中心に血清過酸化脂質が高値を示すことが報告されている。この過酸化脂質の増加は、血小板が刺激を受けたさい産生されるLASSの代謝過程や、虚血による低酸素症により生成した活性酸素や遊離基による脂質過酸化などによっても起こり単一の機序にはよらないがいずれにせよ過酸化脂質は組織代謝と関連が深く、組織障害を反映する指標であると考えられ、血液凝固系の活性化に関与する因子として考慮すべきである。

おわりに

臨床で問題になる急性で重篤なDICのモニタリングの指標は迅速に測定できかつ血液凝固異常の

発生に関与する各系の変動を特異的に表現するものが望ましい。臨床で検査自体では自動-半自動的に測定しうる項目も多くなってきたが、DICの概念自体に見解の相違がみられる場合があり、さらに血液凝固系自体にしても新たな知見が加わりつつあり将来修正をしいられる可能性もある。しかしいずれにせよ循環障害が発生した場合その病態を修飾し、さらに決定的に悪化させる血液凝固異常が治療上ひとつの重要な対象となるべきであり、しかも循環障害発生のきわめて早期より考慮されるべきである。

稿を終えるにあたりデータを提供していただいた第3内科に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Cochrane, CG., Revak, SD., Ulvitch., *et al.*: Hageman factor: Characterization and mechanism of activation. Pisano ed.: Chemistry and biology of the kallikrein-kinin system in health and disease. DHEW publication, p. 17~35, 1976.
- 2) 美濃 真, 早石 修: 過酸化脂質と酸素. 水野伝一 他編: 生体と酸素. 朝倉書店, p. 120~137, 1976.
- 3) Demopoulos, H., Flamm, E., Seligman, M., *et al.*: Molecular pathology of lipids in CNS membranes. Jobsis ed.: Oxygen and physiological function. Professional Information Library Dallas, p. 491~508, 1977.
- 4) 神山和世: 脳血管痙縮に対する活性酸素の関与. 早石 修 他編: 虚血と細胞障害—活性酸素, フリーラジカル. 医歯薬出版, 東京, p. 101~104, 1980.
- 5) 秦 葭哉: 動脈硬化と過酸化脂質. 代謝 15: 62~64, 1978.
- 6) 釘宮博志: 実験的外傷性ショックの病理生化学的研究—凝固線溶系の動態とDICとの関連. 麻酔 31: 75~84, 1982.
- 7) Broersma, RJ., Bullemer, GD., Mammen, DF.: Blood coagulation changes in hemorrhagic shock and acidosis. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 36: 171~176, 1969.
- 8) Altura, BM., Hershey, SD.: RES phagocytic function in trauma and adaptation to experimental shock. *Am. J. Physiol.* 215: 1414~1419, 1969.
- 9) Cronlund, M., Hardin, J., Burton, J., *et al.*: Fibrinopeptide A in plasma of normal subjects and patients with disseminated intravascular coagulation and systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 58: 142~151, 1976.
- 10) Hallenback, JM., Furlow, TW. Jr., Gralnick, HR.: Influence of factor VIII/von Willebrand fac-

- tor Protein (F VIII/VWF) and F VIII/VWF-poor cryoprecipitate on post-ischemic microvascular reperfusion in the central nervous system. *Stroke* **12** : 93~97, 1981.
- 11) Lundam, CA., Bolton, AE., Moore, S., *et al.* : New rapid method for diagnosis of deep venous thrombosis. *Lancet* **11** : 259~260, 1975.
- 12) 内藤周幸, 山中 健 : 動脈硬化性疾患と過酸化脂質. *日老医誌* **15** : 187~191, 1978.
- 13) 大畑正義 : 脳卒中発作時の血中 α -トコフェロールおよびTBA反応物質について. *医学のあゆみ* **101** : 591~592, 1977.
- 14) Dormandy, JA., Hoarse, E., Colley, J., *et al.* : Clinical, haemodynamics, rheological, and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. *Brit. Med. J.* **4** : 576~581, 1973.

* * * * *

* * * * *