

特集

血液凝固とDIC

松田 保*

I. DIC の概念

DIC (disseminated intravascular coagulation) は、さまざまな原因により、全身の主として細小血管内で、血小板系、凝固系が活性化されて血栓の多発を生ずる症候群であるが、多くの場合、血小板やフィブリノゲンが血栓の材料として消費され、その他の血中の凝固因子、凝固阻止因子、線溶因子、線溶阻止因子などもこの過程で消費されて低下する。「消費性凝固障害」と呼ばれる状態であるが、このため血液そのものの凝固性は低下して、血栓とは逆の現象である出血を生ずることが多い。DIC は、血液が、出血した時には凝固して止血を生ずるのに、血管内を流れている時には凝固しないという矛盾した性質を持っていることによって生ずる症候群と言っても良く、血管が破綻してもいないのに、組織中に含まれる凝固活性化物質（組織トロンボプラスチン）が大量に血中に流入したり、血管内皮が広範に障害されたりして、止血機序が全身性に活性化された時に生ずる。

このため、DIC は、当初、その特異的な凝固異常（消費性凝固障害）が、主として凝固学者の間で話題となった。しかし、DIC が当初漠然と考えられていたように珍しい疾患ではなく、比較的頻度が高いこと、また、DIC が重篤な疾患にしばしば合併して、DIC によって生ずる出血と血栓がさまざまな多臓器不全の原因となることが少なくないことから、臨床各科領域において、DIC の診断と治療は重要な問題と考えられている。ことに老年者における DIC の発現頻度は比較的高く、老年者の診療にあたって DIC についての知識は不

可欠である。ただし、DIC の定義にはあいまいな部分もあって、DIC において、全身の細小血管に血栓を生じていることを生前直接証明することは困難であるため、伝統的に、血管内で凝固系が活性化されフィブリンを生ずることを凝血学的検査を行うことによって間接的に知ることにより、DIC を診断しようとする試みがなされてきた。DIC の診断上、消費性凝固障害の存在を重視するのはその一つである。ただし、消費性凝固障害の程度は、DIC の程度によってもある程度左右され、たとえば、全身にどの程度血栓を生じている場合にそれを DIC と言ってよいのか、また、血栓を全身に生じている例でも、血栓の分布が一様でなく、たとえば臓器移植の後にみられるように、移植臓器に特に血栓が多発していたり、大動脈瘤や心臓瘤や巨大血管腫の内部でフィブリンの形成とその溶解をくり返し生じ、そのために消費性凝固障害を生じている場合に、これを DIC と言ってよいのかという疑問を生ずる。この点については、全体を凝固亢進状態と言ってしまえば一応解決するのであるが、誰が見ても完全な DIC といった状態に進行した場合には、DIC の治療がさらに困難となるので、できれば、DIC をできるだけ早期に診断して早期に治療するか、または、臨床的には DIC と思われる症状のない pre DIC とでも言うべき状態を診断するか、または DIC の発症を予知するような手段が求められる傾向にある。

II. DIC の発現機序

DIC の発現は、上に述べたように生体の止血機序と密接に関連している。止血機序の発動は、「出血を生じた」ということが「ひきがね」になるのではなくて、血管の破綻に際して、むき出しとなる血管内皮下組織への血小板の粘着、凝集、さら

*金沢大学医学部第三内科

に血管破綻部細胞表面にむき出しとなった組織因子(組織トロンボプラスチン)と血液との接触が「ひきがね」となる(図1)。したがって、何らかの原因による広範な血管内皮の障害や、組織因子を多量に含む細胞の破綻は、止血機序の過剰な活性化を生じ、DICの原因となり得る。

なお、大量の組織因子の存在下では、図とは異なる経路で凝固の活性化を生じ得る。この経路(図2)は、凝固検査のプロトロンビン時間測定に際して作動する経路である。ただし、この経路(外因性凝固機序)とは直接関係のない第VIII因子や第IX因子が先天性に欠損する重症血友病Aや重症血

友病Bにおいて、著しい出血性素因を生ずることから、通常の止血に際しては、このように大量の組織因子が関与して外因性凝固機序が作動することはないであろうと考えられる。

ただし、急性前骨髄球性白血病に罹患した重症血友病A患者にDICの発現がみられたとの報告¹⁾がみられる。このような例におけるDICの発現には、外因性凝固機序が関与したとするのが最も考えやすく、DICのような場合には、大量の組織因子の血中流入を生ずるのかも知れない。

静脈を穿刺して組織因子が混入しないように採取した血液を、試験管の中に入れて放置すると、

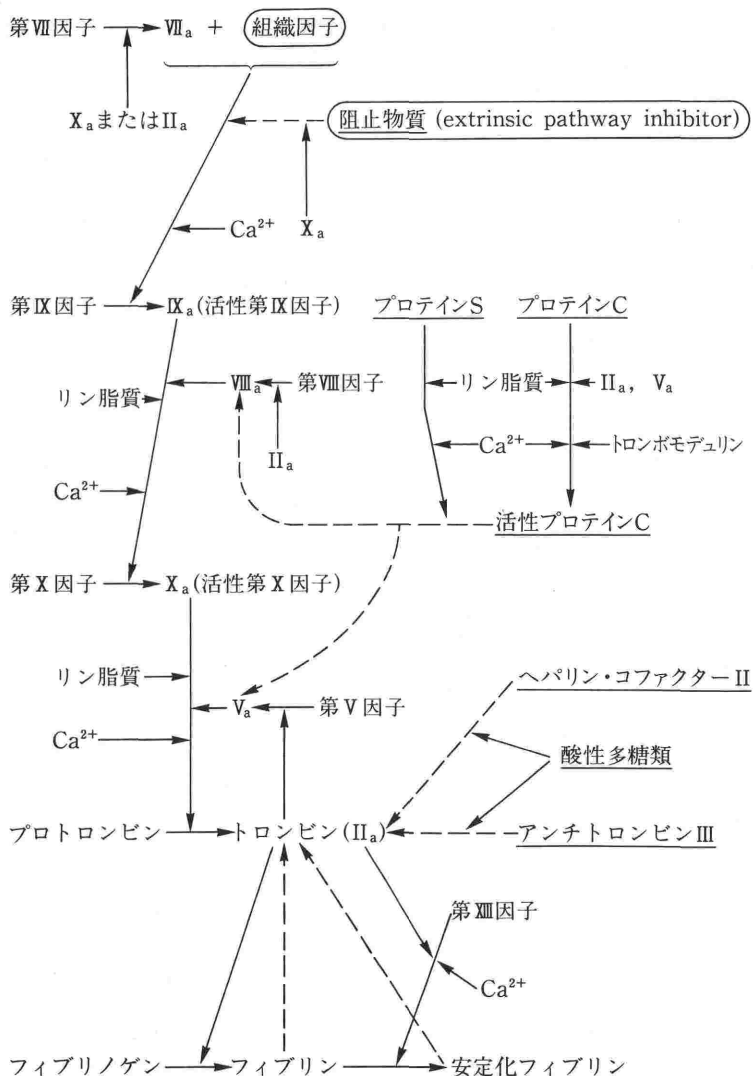


図1 血液凝固機序と阻止機序

←-----は阻止作用, アンダーラインは凝固阻止物質,
○は組織中に存在する物質を示す。

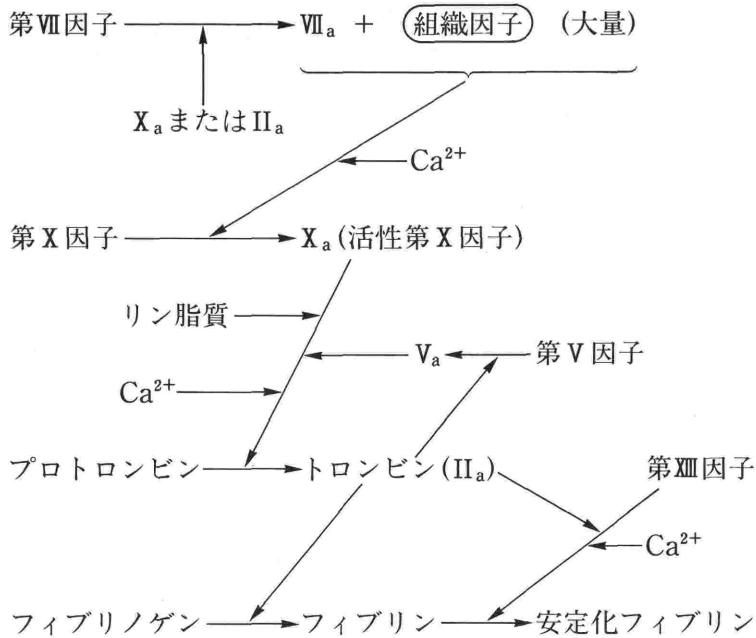


図2 外因性凝固機序
○は組織中に存在する物質を示す。

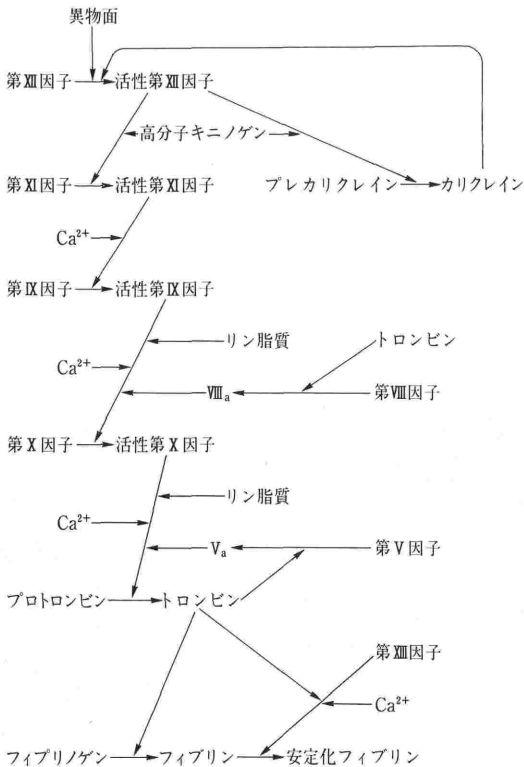


図3 内因性凝固機序

血液は凝固する。凝固に要する時間は試験管の材質によって影響され、たとえば、プラスチック製の試験管の場合、ガラス製の試験管に比べ凝固に要する時間は長くなる。このように、血液は組織因子が存在しなくても、ガラスやプラスチックのような「異物」と接触することによっても凝固する。たとえば皮膚はこのような「異物」としての性質をもっている。「異物面」の本態は陰性荷電をもった表面であるが、現在のところ、異物面作用がなくて血液を入れても凝固しないような試験管は存在しない。このような「異物面」との接触による凝固は、図1や図2とは異なった経路(図3)をたどり、内因性凝固機序と呼ばれる。凝固検査の中で全血凝固時間や、部分トロンボプラスチン時間は、内因性凝固機序による凝固を反映するものである。内因性凝固機序に含まれる第XII因子、プレカリクレイン、または高分子キニノゲンの先天性欠損症では、全血凝固時間は著しく延長するのに、全く出血性素因を生じない。このため、この3種類の凝固因子は、生体内での止血には大きな役割を演じていないと考えられる。おそらく通常の外傷による出血に際しては、必ず微量の組織因子が遊離して図1の凝固機序が作動して止血するのであろう。ただし、血管内留置カテーテル

や体外循環、人工弁置換術後などに際しては、おそらく異物面と血液との接触にもとづくと思われる血栓の発現がみられ、内因性凝固機序は少なくとも血栓の発現に関与する可能性があると考えられる。

DIC に際して、内因性凝固機序がどの程度に関与するかであるが、図1、図2の凝固機序には関与しないが図3の凝固機序に関与する第Ⅻ因子、プレカリクレイン、高分子キニノゲン、第Ⅺ因子が、DIC では低下すること²⁾から、これらの因子は、DIC に際して消費されたとすると理解できるが、とすれば、内因性凝固機序の活性化によっても DIC を生じ得るのであろうか。たとえば、全身性の血管炎や、ショックや一過性心停止に際しての DIC であるが、これらは障害された血管内皮(ショックなどの場合には血流障害によって生じた血管内皮の障害が考えられる)が「異物面」として作用する結果、DIC を生ずる可能性、また障害を受けた血管内皮に組織因子がむき出しになって図1または図2の経路による凝固活性化を生ずる可能性が考えられるが、そのいずれかについては、現在明らかではない。なお、グラム陰性菌敗血症に合併した DIC では、その他の原因による DIC に比べ、第Ⅻ因子の低下が著明であることから、グラム陰性菌敗血症では内因性凝固機序の活性化を生じている可能性を論ずるもの³⁾もある。この場合、エンドトキシン自体のもつ「異物面」様作用、または、エンドトキシン・ショックに際しての血管障害が、内因性凝固機序活性化の原因として考えられるが、少なくとも、敗血症の際の生体内のエンドトキシンの濃度では、DIC を生ずるほどの内因性凝固機序の活性化を生じ難いと考えられる。また、前述のように、敗血症以外の原因(たとえば悪性腫瘍など)による DIC でも、第Ⅻ因子、プレカリクレイン、高分子キニノゲンの低下を生ずる²⁾。このほか、エンドトキシンの存在により、単球中に組織因子が誘導されるとの研究⁴⁾も少なくとも、敗血症に合併する DIC の発現にも組織因子が関与する可能性がある。

このほか、血小板系の活性化により、DIC を生ずる可能性もないわけではなく、たとえば、急性血管内容血に際しては、赤血球より遊離した ADP が血小板を凝集させ、また、赤血球のリン脂質が凝固活性化の触媒として作用し、DIC 発現

の「ひきがね」となる可能性も考えられる。

Ⅲ. DIC 発現に対する阻止機序

人体には、止血機序とともに血栓症発現の防止機序が存在し、血栓の発現を阻止している。このような血栓発現阻止機序が障害されれば、それは血栓症のみならず、DIC の発現を促進する。

まず、DIC に際しては、出血を生ずるほど著しい消費性凝固障害を生ずることは少なくないが、このこと自体が DIC の進行をある程度制限する可能性がある。ただし、血栓発現の際、局所的には著しい凝固因子の濃縮を生ずるので、消費性凝固障害による DIC の制御はあまり大きな意味をもつものではない。また、血中のフィブリノゲン、第Ⅷ因子、また血小板の血管内皮下組織への粘着に必要な von Willebrand 因子は、いずれも一種の急性期反応性蛋白であり、DIC を生ずるような疾患ではその産生が増加することが多く、また、DIC における血栓の発現によっても反動的に増加すると考えられる。このことから、これらの因子が低下していなくても DIC を必ずしも否定し難いと考えられる。

凝固因子は止血のために重要であるが、凝固系の活性化のさまざまなステップには凝固機序の暴走を防ぐ凝固阻止機序が存在する。活性第Ⅶ因子と組織因子との複合体に対する阻害物質、トロンボモデュリン、プロテインCとプロテインS、アンチトロンビンⅢとヘパラン硫酸、ヘパリン・コファクターⅡとデルマタン硫酸などはその代表的なものであり、これに活性第Ⅶ因子と組織因子の複合体の阻止物質については活性第Ⅹ因子、プロテインCについてはトロンビン、活性第Ⅴ因子(Va)と言った凝固系の活性化が必要である点が、いかにも合理的で興味深い。DIC では、これらの血中凝固阻止因子が消費されて低下するが、この点がむしろこれらの凝固阻止因子の重要性を示すものと考えられ、たとえば、ヘパリン・コファクターⅡは、DIC で低下することから凝固阻止因子としての重要性が推測された後、その先天性低下症(通常50%に活性が低下するもの)における血栓傾向の存在が確認されている。なお、このうちプロテインCについては、これを欠損するホモ接合体の報告がみられるが、しばしば乳児期より DIC を生ずることが知られており、特に凝固系を

活性化させるような刺激がなくても、阻止因子の欠損が見られれば DIC を生じ得ると考えられる。なお、血小板の活性化に対する阻止機構（プロスタサイクリン産生酵素、プロスタサイクリン安定化物質）も存在し、その欠損症は、DIC の亜型と考えられる血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) や溶血性尿毒症症候群 (HUS) の少なくとも一部の例の発症の原因と考えられるが、この点については、池田博士により別項で解説されると思われるので省略する。

止血のためであっても、生じたフィブリンが長く血管内に止まる場合には、循環を障害し、血栓症の原因となる可能性があるが、フィブリンには組織、ことに血管内皮より放出される組織型プラスミノゲン・アクチベーター (t-PA) とプラスミノゲンが吸着されて、プラスミンを生じ、フィブリンを溶解する (図4)。いわゆる「線溶」である。DIC では、t-PA の血中濃度が増加し⁵⁾、破壊された組織より組織因子とともに遊離することが推定されるが、プラスミノゲン、 α_2 アンチプラスミンが低下する点、t-PA の放出により、線溶系の活性化と、これに引き続く線溶系に關与する諸因子の放出が推定される。この他、白血球などから放出されるエラスターゼもフィブリンを分解する可能性がある。線溶系の阻止因子としては、t-PA に対する PAI-1 などもあるが、PAI-1 は急性期反応性蛋白であり、DIC で低下するか否かについては今後の問題である。このような DIC に伴う線溶系の活性化は、DIC における出血傾向を多少とも増悪させる可能性があるが、血栓による臓器障害に対しては、これを軽減させる方向に

作用すると思われる。

血液を試験管内で凝固させた際、生じた血清中にトロンビンを証明するのは困難である。このことは、DIC に際して生じたトロンビンが急速にフィブリンに結合し吸着されるためであり、このことは、止血に際して血栓症の発現を防ぐ意味があると考えられる。先天的なフィブリノゲンの分子構造異常の結果、フィブリンにトロンビンが吸着されないようになっている症例において、血栓症の発現がみられることがあるのはこのためである。DIC の発現に際しては、前述のように線溶が亢進すること、 α_2 アンチプラスミンが消費されて低下すること、血小板の低下がみられるため、通常血管内に生じたフィブリン中に含まれる血小板の量が少なくなること、第 XIII 因子 (α_2 アンチプラスミンをフィブリンに架橋結合させることにより線溶を阻害する) の低下など、フィブリンは溶解しやすくなる。このため、フィブリンが溶解し消失するとともに再びトロンビンが遊離してフィブリンの形成が加速されることになり、この点では線溶の亢進は、逆説的な言い方をすれば、かえって血栓を促進する方向に作用する可能性もある。

IV. ま と め

以上、DIC の凝固異常について述べた。DIC はさまざまな原因によって生ずるが、血管内に広範囲にフィブリンが形成されること、生じたフィブリンが比較的急速に溶解されていわゆる FDP (フィブリノゲンの分解産物と区別して、XDP または D-ダイマーと呼ばれることが多い) を生ずる点では共通している。

現在すでに XDP の測定は可能となっているが、フィブリンの形成には、トロンビンが必要であり、トロンビンの形成には活性第 X 因子 (Xa) の存在が必要である。この点、血管内に生じたトロンビンや Xa の量を反映できるような検査があれば、DIC の診断上有力と思われる。トロンビンはフィブリンへの吸着、トロンボモデュリン、アンチトロンビン III またはヘパリン・コファクター II との結合など、さまざまな機序によって中和されるが、現在のところ、トロンビンとアンチトロンビン III との複合体の測定が可能であり、今後、DIC の早期診断の上で有力かも知れない。なお、Xa はアンチトロンビン III によってのみ中和され

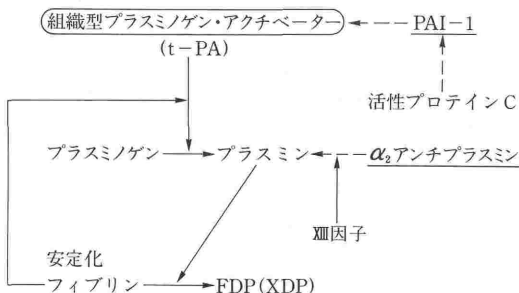


図4 線溶機序と阻止機序
 ←-----は阻止作用、アンダーラインは線溶阻止物質、○は組織中に存在する物質を示す。

るので, Xa とアンチトロンビンⅢとの複合体の測定が可能となれば, さらに有利と思われる.

文 献

- 1) Green, D.: Acute promyelocytic leukemia in a patient with hemophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 27:516-522, 1972.
- 2) 横内正利: キニン系. *医学のあゆみ* 109: 838-843, 1979.
- 3) Mason, J. W. and Colman, R. W.: The role of Hageman factor in disseminated intravascular coagulation induced by septicemia, neoplasia, or liver disease. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 26: 325-331, 1971.
- 4) Thiagarajan, P. and Niemetz, J.: Procoagulant-tissue activity of circulating peripheral blood leukocytes; results of in vivo studies. *Thromb. Res.* 17: 891-896, 1980.
- 5) Matsuda, T., Ito, K., Asakura, H., et al.: Role of fibrinolysis in coagulopathy in cases of acute promyelocytic leukemia. *Fibrinolysis: Current Prospects.* edited by Gaffney, P. J., et al. John Libbey & Co. Ltd., London, p. 257-263, 1988.