

特集

血管壁とDIC

中川 雅夫*

はじめに

DIC は種々の基礎疾患を有する患者において、何等かの誘因により血管内での血液凝固が亢進し、その結果として全身諸臓器血管内に血栓形成による血流障害を生じるとともに、多彩な出血症状および臓器障害を呈する一連の症候群であるが、この病態の形成には血液成分と血管壁内皮細胞との相互関係が重要な役割を果たしていると考えられる。基礎疾患による血管壁内皮細胞の損傷が直接血栓形成の引き金になることもあるが、基礎疾患にもとづく血栓形成が血管壁の損傷に関与することも従来から指摘されているところである。しかしながら DIC の発症に於ける血管壁内皮細胞と血液成分との相互反応についてはなお未解決の部分が多く、この病態の発症機序との関連についてはまだ完全には解明されていない。本項では血管壁内皮細胞と血液成分との相互関係につき簡単にふれるとともに、DIC の病態生理の面から血管壁内皮細胞の重要性について記すことにする。

I) 抗血栓面としての内皮細胞

血管内皮細胞は血管壁の最内腔に位置し、血液

と接して存在しており、その生理的機能としては血液と血管壁との関門 (blood barrier) としての機能と抗血栓面 (antithrombotic surface) としての機能の二つの重要な役割を果たしている¹⁾。このうち後者は DIC の発症進展に最も重要と考えられ、この血管壁内皮細胞の抗血栓面としての機能について近年までに多くの新しい事実が明らかにされている (図1)。

血管壁内皮細胞において産生、放出される抗凝固活性を有する代表的な物質としては、ヘパリン様物質 (heparinoids, glycosaminoglycans)²⁾ があげられるが、このうちでも抗トロンビン活性の発現と関連して重要なのはヘパラン硫酸である³⁾。内皮細胞膜表面上のヘパリンの存在も証明されているが量的にはヘパリン硫酸に比較してはるかに微量であり生理的な抗血栓性の面からはこれがアンチトロンビンⅢと結合することにより血管壁内皮細胞表面上で機能していると考えられている。このほか protease-nexin の存在も内皮細胞の抗トロンビン活性の発現に関与している⁴⁾。さらに近年詳細に抗凝固機序の解明されてきたものとしてはトロンボモジュリン (TM, thrombomodulin) があげられるが⁵⁾、TM はトロンビン (Th) の受容体として内皮細胞表面上に存在するのみならず、

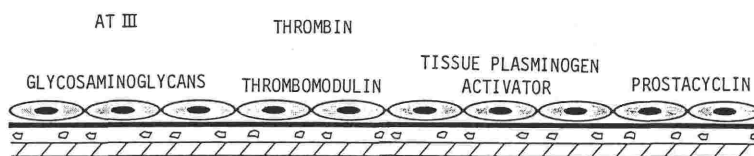


図1 Antithrombotic Properties of Vascular Endothelial Cells

*京都府立医科大学第二内科学教室

Th-TM 複合体は血液中のプロテインC (PC) を活性化し活性化凝固因子V, VIII (F. Va, VIIIa) を不活性化することが知られている。この他、血小板の凝集、粘着に対しては prostacyclin (PGI₂) が強力な阻害作用を示すことから、血小板の機能亢進にもとづく凝固亢進状態に対しても内皮細胞は抗血栓性に作用することが明かである。一方線溶機序の面からは血管壁内皮細胞において組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA) の産生放出が知られており⁶⁾、これらは共同してすべて抗血栓性に作用しているものと考えられている。

これらとは反対に血管壁内皮細胞では血栓源性の活性を有する物質の産生も知られており⁷⁾、これらのなかで代表的なものは凝固機序に作用する組織因子 (tissue factor, TF) あるいは血小板機能に関与する血小板活性化因子 (PAF) の産生、フィブネクチン、トロンボスポンジンなどの蛋白であり、その産生が報告されている (表1)。線溶系の制御に作用する因子としては、tPA に対する阻止因子として tPA inhibitor (PAI 1) が存在するほか、また prothrombinase 活性をもった凝固因子 (F. IX, X) あるいは活性化凝固因子 (F. Va, IXa, Xa) ならびにフィブリノゲンなどの内皮細胞表面での存在も知られている (図2)。正常な血管壁内皮細胞においてはこれらの血栓源性の因子に対し前述の抗血栓性機能が優位にあると考えられるが、これらの procoagulant に対して anticoagulant の存在の平衡状態が DIC の如き病態

時において如何なる動態を示すかについてはなお解明されていない。血管壁内皮細胞の機能と DIC の病態を知る上において今後の検討が期待される。

これら直接的に凝固、線溶、血小板の反応系に作用する種々の因子の他、最近までに血管壁内皮細胞における各種の生理活性物質の存在が明らかにされており、これらの機能が注目されている。強力な血管収縮作用をもつエンドテリン⁸⁾、内皮細胞由来の平滑筋弛緩因子 (EDRF)⁹⁾、血管壁内皮細胞におけるレニン-アンジオテンシン系の存在である。これらの物資の局在が確かめられると共に単離精製がおこなわれ血管壁内皮細胞が一つの臓器単位として機能していることが徐々にではあるが解明されようとしており、血管壁内皮細胞を反応の場とする DIC の病態がこれらの諸因子との関連から検討がすすめられている。

II) 血管壁内皮細胞の損傷要因

生理的状态においては血液は血管内を流動性をもって循環するが、血液壁内皮細胞に障害が生じた場合には血液の流動性に障害を生ずるとともに、血栓形成傾向が出現することになる。

血管壁内皮細胞に対して障害的に作用する原因としてはこれまでから種々の要因が上げられている (図3)¹⁰⁾。すなわち血管内に挿入されたカテーテル、血流遮断時の clumping、外傷をはじめとする外科的侵略などの機械的血管内皮障害、放射線照射、温熱・寒冷刺激、浸透圧の亢進・低下などの物理的刺激、血管作動性アミンあるいはキニン、胆汁、ホモシスチン、脂肪酸、種々の注射薬などの化学的作用物質、さらには細菌をはじめとする microorganisms あるいはこれから放出される

表1 Thrombogenic Activity of Endothelial Cell (Release or Synthesis)

1) Factor X, Xa, IX, IXa, Va, Fibrinogen
2) Tissue Factor (TF), PAF
3) tPA Inhibitor (PAI-1)
4) Fibronectin, Thrombospondin
5) vWF

1 BACTERIA -ENDOTOXIN	4 HEMODYNAMIC
2 VIRUSES	5 BLOOD PLATELETS & WHITE CELLS
3 AG/AB COMPLEXES	6 HORMONES -EPINEPHRINE
	7 HOMOCYSTINE
	8 CARBON MONOOXIDE

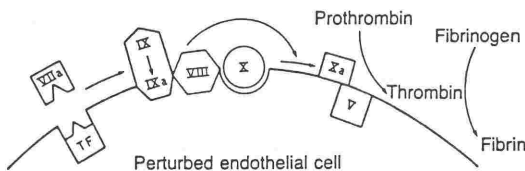


図2 An endothelial cell dependent pathway of coagulation



図3 内皮細胞損傷の要因 (J. F. Mastard & M. A. Packham)

toxic substances, 抗原抗体反応, 免疫複合体, 細胞性免疫, 補体の活性化などの免疫学的な要因, 血小板 (TXA₂), 白血球, 乱流などの血流レオロジー的な異常, 高血圧などの血行動態上の障害, 喫煙, 一酸化炭素, などの低酸素状態も血管壁内皮細胞の障害にはたらくことが知られている。

これらのいずれの要因も DIC の発症に関与することが推定されるが, 本病態において直接血管壁内皮細胞に障害的に作用している要因を特定することは必ずしも容易ではない。DIC の発症頻度の比較的多い敗血症などにおいて特にグラム陰性菌の感染症ではエンドトキシンショックのごとくエンドトキシンが血管壁内皮細胞に対して障害的に作用するほか自己免疫性疾患を基礎疾患とする種々の病態においては抗原抗体複合物 (immune complex) が血管壁内皮細胞の障害に働くものとされている。これらの病態時には基礎疾患自身が血管障害的な要因となって血管内での血液凝固を亢進せしめることになるが, 多くの悪性腫瘍をはじめ外科的侵襲などによる DIC 症例においては組織トロンボプラスチンやトロンボプラスチン様物質 (組織因子) の血管内への流入により外因性凝固系が活性化され凝固亢進状態が惹起せしめられ, この結果として血管壁内皮細胞表面での凝固亢進が惹起され, 内皮細胞の損害が生じるものとされている。

Ⅲ) 病態生理

血管壁内皮細胞の障害に基づく DIC の発症機序に関しては必ずしも明らかにはされていない。しかしその発現の第一段階として組織トロンボプラスチンや崩壊した細胞より遊離した凝固促進物質による外因性凝固機序の活性化あるいは網内系機能障害による活性化凝固因子の処理能の低下などとは異なる機序が想定される。即ち血管壁内皮細胞の損傷による内因性凝固機序の活性化が主体となって DIC が発症するものと推定される。これらの病態の形成に関係する詳細な機序については必ずしも明確に区別出来るものではなく, DIC の発症進展の過程においては相互に関連して作動しているものと考えられる。

血管内皮細胞表面上では前述のごとく血液凝固を制御している組織因子あるいは第 V, VII, IX, X 因子のごとき procoagulant 活性をもった種々

の凝固因子と, thrombomodulin のごとき antithrombotic な活性をもった諸因子の平衡関係の乱れが血栓形成に関連するものと考えられる。また内皮細胞では線溶系諸因子の産生と放出が認められており線溶活性化酵素とその阻止因子の存在が認められている。内皮細胞表面上でのこれらの平衡状態は血漿中におけると同様に plasminogen activator (tPA) inhibitor 活性が tPA 活性をはるかに上回っているとされている。これらの凝固線溶系の平衡状態は血液中の各種要因により影響を受けると考えられ, 細菌感染によるエンドトキシンあるいは TNF の存在下ではトロンボモジュリン活性が低下するとの報告も見られる¹¹⁾。さらに内皮細胞表面上での補体系の活性化に protein S, C4BP の関与が明らかにされ, 血管壁内皮細胞上では凝固系のみならず線溶系・補体系のほかキニン・カリクレイン系の諸因子が相互に関連して作動していることがうかがわれる。また細菌感染, 抗原抗体複合体あるいは好中球などの刺激による内皮細胞膜表面上での反応の結果としてフリーラジカルの発生が直接細胞障害的に作用することも推定される¹²⁾。このほか自己免疫疾患のなかでも SLE にみられる lupus anticoagulant の存在はそれ自身が凝固亢進に関与することが知られており¹³⁾, SLE のほか PN などの自己免疫性疾患においては免疫複合体の存在による血管壁内皮細胞の障害の結果として内皮細胞における組織プラスミノゲンアクチベータの産生低下も知られている。

Ⅳ) 内皮細胞障害の面からみた DIC の治療

血管壁内皮細胞の障害を主体とする DIC の発症が本病態の背景となっていることから, この病態の治療にはその原因と考えられる要因の除去が治療の根本であるが, 基礎疾患の除去とともに血管壁内皮細胞の障害となる種々の要因の排除が本病態の治療の原則である。しかしながら一旦 DIC が完成した状態ではその治療は困難な場合が多く DIC を早期に診断することが極めて重要である。近年 DIC を早期に診断するための試みがなされ, わが国においても厚生省血液凝固異常症調査研究班により DIC の診断基準に改訂¹⁴⁾ が加えられた。内皮細胞の障害を背景とする DIC もその臨床症状のみならず従来の凝血的検査所見を指標とする限りにおいては内皮細胞障害に起因する

DIC に特有な臨床症状あるいは検査所見といったものは見られず、その他の機序に基づく DIC の場合と大差はないのが現実であり、基本的には基礎疾患の治療が第一目標である。臨床的に著明な出血症状あるいは臓器障害に対しては従来の DIC の治療に準じて治療が進められる。一般的な治療法としてはヘパリンをはじめとする抗凝血薬療法が第一選択薬であるが、ヘパリンの他には近年合成プロテアーゼ阻害薬が開発され臨床応用に供されている。最近ではヘパリンの分画製剤の検討が進められ、低分子ヘパリンあるいはヘパリノイドの有用性が報告されている。現在までに報告されている低分子ヘパリンあるいはヘパリノイド¹⁵⁾では従来のヘパリンに比較して抗 Xa 活性に比較して抗トロンビン作用が低いのが共通点であり臨床的には出血症状の強い患者に投与する場合には副作用としての出血を防止できるとされている。敗血症に基づくエンドトキシンショックのごとく血管壁内皮細胞障害に基づくと考えられる DIC の場合には特に出血傾向が強い症例が多く、こうした患者における DIC 治療にはその有用性が期待される。

V) おわりに

DIC 発症の機序に関しては現時点ではなお完全には解明されておらず不明確な部分が多く残されている。しかしながら本質的には、本症の病態が血管内血液凝固にあることから血液と血管壁との相互反応の上に本病態が構成されると考えられる。したがって血管壁内皮細胞の本病態形成に於ける役割は重要である。前述のごとく血管壁内皮細胞の障害の原因となる要因は多数存在するが、直接的な因果関係についての検討はなお充分には行われていない。ことに DIC の原因となる基礎疾患との関連からは今後ともさらに検討が加えなければならない課題と考えられる。

参考文献

1) Jaffe, E. A.: Biology of endothelial cells. Martinus

Nijhoff Publishers, Boston (U. S. A.) 1984.

- 2) Oohira, A., Wight, T., Bornstein, P.: Sulfated proteoglycans synthesized by vascular endothelial cell culture. *J Biol Chem* **258**:2014-2021, 1983.
- 3) Bounassisi, V., Colburn, P.: Antibodies to the heparan sulfate proteoglycans synthesized by endothelial cell cultures. *Biochim Biophys Acta* **760**:1-12, 1983.
- 4) Hiramoto, S. A., Cunningham, D. D.: Effects of fibroblasts and endothelial cells on inactivation of target proteases by protease nexin-1, heparin cofactor II, and C1-inhibitor. *J Cell Biochem* **36**:199-207, 1988.
- 5) Esmon, C. T., Owen, W. G.: Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* **78**:2249-2254, 1981.
- 6) Christopher, V., Prowse, M. A., Phil, D. Cash, J. D.: Physiologic and pharmacologic enhancement of fibrinolysis. *Seminers in Thrombosis & Hemostasis*, **10**:51-60, 1984.
- 7) Stern, D., Nawroth, P., Handley, D., Kiesel, W.: An endothelial cell dependent pathway of coagulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **82**: 2523-2527 1985.
- 8) Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., Masaki, T.: *Nature*, **332**:411-415, 1988.
- 9) Palmer, R. M. J., Ferrige, A. G., Moncada, S.: *Nature*, **327**:524-526, 1987.
- 10) 住吉昭信: 血管壁内皮細胞障害, 血管壁細胞の代謝と機能 (熊谷 朗, 永井 裕編) ライフサイエンス出版, 東京 131-134, 1988.
- 11) Scheef, R. R., Bevilacqua M. P., Sawdey M., Gimborone Jr. M. A., Loskutoff D. J.: Cytokine activation of vascular endothelium-Effects on tissue type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Cell Biol Chem* **263**:5797-5803, 1988.
- 12) Fantone, J. C., Ward, P. A.: *Am J Pathol.*, **107**:397, 1982.
- 13) Hughes, G. V. R.: Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br. Med. J.* **287**:1088-1089, 1983.
- 14) 厚生省特定疾患 血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書 (班長 青木延雄) 1988.
- 15) Holmer, E., Soderberg, K., Bergqvist, D., Lindahl, U.: Heparin and its low molecular weight heparin and antithrombotic properties. *Haemostasis* **16(suppl. 2)**:1-7, 1986.