

特集

DICの凝血学的検査と治療

松尾 武文*

1. はじめに

DICは、血液凝固反応の活性化によって起る。活性化の原因としてエンドトキシン、アチドーシス、低酸素血症、ウイルス血症、免疫複合体による血管内皮の傷害がある。血管内皮が傷害されると、XII因子が活性化され、凝固系と同時に線溶系も活性化される。前者は、内因系の凝固の活性化である。これに対して、組織損傷により procoagulant が放出されると、外因系の VII 因子が活性化され、DIC が発生する。敗血症、重篤な外傷、悪性腫瘍や脳の挫傷の場合の DIC は、単球や白血球を含めた組織損傷から、procoagulant が放出される。またある種の蛇毒では、直接プロトロンビンや X 因子を活性化させる作用があり、

このために DIC が発生する。

DIC では、凝固系が活性化され血管内でトロンビンが生成される¹⁾。図1に示す様に、トロンビンは、フィブリノゲンに作用して、フィブリノペプチドA・Bとフィブリンモノマーが出現する。フィブリノペプチドAの測定は、RIA や ELISA によって可能であり、凝固亢進状態の分子マーカーとして用いられている(表1)。またフィブリンモノマーはフィブリノゲンやフィブリンの初期分解産物であるX、Y分画と複合体を形

表1 DIC の診断のために最近用いられるようになった臨床検査 (◎印は本稿で詳述する項目)

- 1) 凝固亢進状態の検出
 - ・フィブリノペプチド (FPA, FPB)
 - ・プロトロンビン活性化フラグメント (F₁₊₂)
 - ・可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC)
 - ◎トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 (TAT)
 - ・アンチトロンビンⅢ
- 2) 線溶亢進状態の検出
 - ・プラスミノゲン
 - ◎プラスミノゲンアクチベーターとそのインヒビター
 - ・プラスミン
 - ◎FDP・Dダイマー
 - ・FPBβ (1-42)
 - ・FPBβ (15-42)
 - ・α₂ プラスミンインヒビター
 - ◎α₂ プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 (PIP)
- 3) 血小板活性化の検出
 - ・血小板寿命と回転
 - ・血小板第4因子
 - ・β トロンボグロブリン

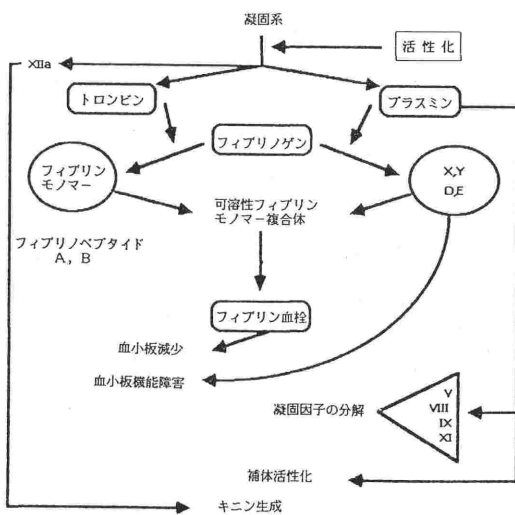


図1 DICの発生病理(Bick, 1983)とその検査法

*兵庫県立淡路病院内科

成し、可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC) となる。SFMC の DIC での陽性率は100~80%といわれているが、DIC 以外の血栓症でも陽性に出るため、FDP と組合せて用いると DIC の診断精度を上げることが出来るとされている。また、生成されたトロロンビンに対してアンチトロロンビンⅢが反応し、トロロンビンの作用は中和される。このトロロンビン・アンチトロロンビンⅢ複合体も、DIC の分子マーカーとして最近用いられている。トロロンビン・アンチトロロンビンⅢ複合体は、フィブリノペプチドAの測定と同様の臨床的意義があり、測定法がフィブリノペプチドAと比較して、簡単なことから注目されている DIC の検査法である。

DIC において、プラスミノゲンアクチベーターが、傷害された内皮細胞、白血球、血小板から放出されるし、XII 因子の活性化によってもプラスミンが生成される。生成されたプラスミンは、フィブリノゲンを分解し、フィブリノゲン分解産物 (X, Y, D, E 分画) が出来る。この分解産物は、抗凝固作用を有し、DIC の出血傾向をさらに助長する。また、DIC では微小血管内にフィブリン血栓が多発し、実質臓器の血流障害をひきおこす。このフィブリン血栓を、除去する作用を有しているのが、線溶系であり、結果としてフィブリン分解産物である FDP・D ダイマーを血中に検出することになる。

血中に生成されたプラスミンは、フィブリノゲンやフィブリンが存在しないと、 α_2 プラスミンインヒビターと複合体を作る。これは α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体といわれており、DIC における線溶亢進を反映した分子マーカー的検査法とされている。

DIC の臨床検査には最近では表1の方法が用いられている。また DIC において、それぞれの検査法の異常値出現頻度も異なっており、臨床検査法から DIC を診断する場合には、種々の検査を組み合わせ実施しているのが実情である。今回は、最近臨床検査に用いられる様になった、DIC 診断の分子マーカーと称されるものの中から、トピックス的な検査を表1の中から選んで概説を試みた。続いて、最近血栓症の治療薬として用いられている組織プラスミノゲンアクチベーターとそのインヒビターについて、DIC とくに悪性腫瘍例での

その意義について述べる。

2. トロロンビン・アンチトロロンビンⅢ複合体²⁾ (TAT)

DIC は血管内で生成された過剰のトロロンビン産生によって初まる。血管内のトロロンビン生成により、フィブリノゲンの分解、実質臓器におけるフィブリンの沈着へと進行する。しかし、血管内で生成されたトロロンビンは、血中から急速に除去されるために、血中のトロロンビンを測定することは出来ない。RIA 法を用いて血中のトロロンビンを検出する試みも行なわれているが、臨床的意義は少ないとされている。血管内で合成されたトロロンビンはアンチトロロンビンⅢ (ATⅢ) と1:1の複合体を形成し、失活され除去される。このため、トロロンビン生成に対する ATⅢ の減少を DIC の

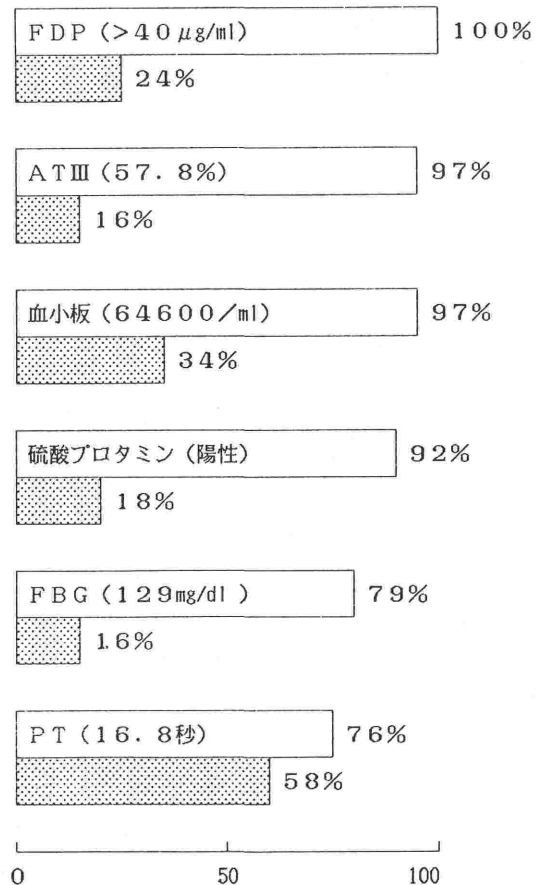


図2 DIC 検査項目の異常値出現頻度 (□) と治療後の異常値の出現頻度 (▨), 図中の括弧内は異常値の平均を示す。(Bick, 1985,)

診断に用いることも出来る。図2は、DIC 検査項目の異常値出現頻度を、DIC 診断時と DIC 治療後について、Bick の成績¹⁾を引用したものである。これを見ると、DIC における ATⅢ の減少は、97%にみとめられ、ATⅢ の測定が FDP や血小板数の異常とならんで、DIC の診断に貢献していることが判る。しかし、ATⅢ を抗原量として測定すると異常値の出現頻度は少なく、このため活性法を用いている。しかし、我々の DIC 50 症例について、ATⅢ の異常値出現頻度をみた成績では、ATⅢ 活性が70%以下に低下する DIC は46%にすぎない。このように対象とする基礎疾患の相違によって、DIC における ATⅢ の異常値出現頻度は異なっており、最近では DIC をよく合併するとされている急性前骨髄球性白血病では ATⅢ は正常と報告されている。

このため血管内で生成されたトロンビンがフィブリンに作用し、フィブリノペプチドA (FPA) とフィブリンモノマーを作る。同時に、ATⅢ と複合体を形成し、トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT) を作る。TAT は安定な物質で、血中の半減期も5~7日であり、フィブリノペプチドAに比較してはるかに長い。このため TAT の測定は、DIC や血栓症の患者において、最近よく測定されるようになってきた。TAT の測定法は、ELISA 法にて簡単に測定することが出来る。その測定原理 (図3) はサンドウィッチ ELISA 法で、その測定時間は約90分である³⁾。

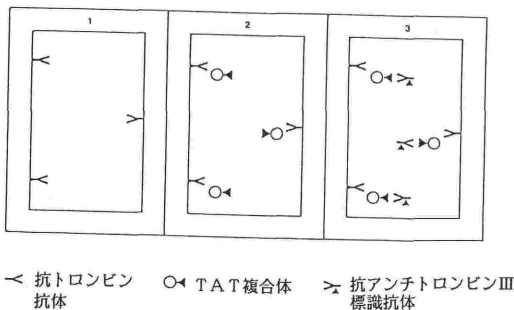


図3 トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 (TAT) の測定模式
 (1) 抗トロンビン抗体の固相化
 (2) TAT 複合体が固相化された抗トロンビン抗体と結合
 (3) TAT 複合体と抗アンチトロンビンⅢのペルオキシターゼ標識抗体の結合

DIC における TAT の測定値をみると、ATⅢ 70%以下、第 V 因子60%以下、フィブリノゲン 150 mg/dl 以下、血小板数 10万 μ l 以下、FDP の陽性の5項目の内3項目を満足する DIC 例において、TAT の異常値出現頻度は86%であった⁴⁾。また、我々の成績でも、DIC 18名では正常者より有意に高く (p<0.01)、また正常値の上限である 3.0 μ g/l 以上の異常値を示したものは11名 (61%) となった。このように TAT は、DIC において高値を示すが、DIC 以外の疾患でも高値を示すことがある。TAT を透析患者で測定してみると、図4のように異常値が出現している。このように、TAT は生体内の凝固亢進状態を示す指標としても有用である。そのために、静脈血栓、肺梗塞、急性期心筋梗塞、悪性腫瘍でも上昇するとされている。このため、TAT の測定は凝固亢進状態や血栓準備状態の病態把握に用いられている。透析患者での TAT の高値も、凝固亢進状態を示していることになり、透析患者にしばしば合併する粥状硬化や血栓症の発生と関係していると考えられる。また TAT は、血栓溶解療法の際に、いわゆる wash out 現象により一過性に上昇するとされている。このため TAT の上昇を防止する目的で、血栓溶解療法時の抗凝固療法の併用がすすめられ

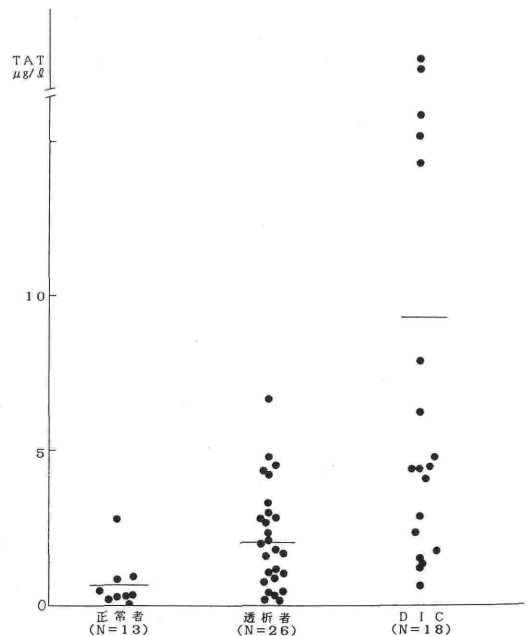


図4 DIC と透析者におけるトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 (TAT)

ている。

TAT が産生されると、当然 ATⅢ の血中レベルは消費のため低下すると考えられるが、TAT の濃度と ATⅢ はあまり相関しない。しかし、トロンビンは ATⅢ と複合体を形成するいっぽう、フィブリノゲンを分解しフィブリノペプチド A を産生する。このため、TAT と FPA とはよく相関するとされている。FPA の血中半減期は 3～5 分ときわめて短かいため現在進行中の血管内凝固過程を反映しているとされている。しかし、その測定は RIA と ELISA が用いられているが、いずれも長時間を要するため緊急時の DIC 検査には用いられていない。当然のことながら、FPA は DIC では上昇する。

3. 組織プラスミノゲンアクチベーターとその阻害物質⁵⁾

生理的線溶活性化物質である組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) は、血管内皮細胞から分泌する糖蛋白で、フィブリン存在下で強い線溶活性化反応を起す。内皮細胞には、t-PA のインヒビターである プラスミノゲンアクチベーターインヒビター (PAI) も同時に分泌し、この分泌量は t-PA の約10倍量といわれている。DIC において、血中に発生したトロンビンの刺激により血中の t-PA は増加することが知られている。しかし、DIC において、t-PA や PAI の抗原量は増加するが、t-PA としての活性は低いとされている。このため DIC において、t-PA を測定することによって出血や血栓の合併を予知することはできない。また、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) では、内皮障害のため t-PA は低下するのが特徴であり、DIC に内皮障害が合併するとやがて t-PA が低下することも考えられる。

DIC を合併することで知られている急性前骨髄球性白血病 (APL) では、白血病細胞の崩壊時に、procoagulant 様物質とともに線溶活性化物質の放出が起る。このため APL の凝血的特徴としては、DIC の所見に加えてアンチトロンビンⅢは正常である。また t-PA 活性は正常であるが、ウロキナーゼ型のプラスミノゲンアクチベーター (U-PA) が有意に増加し、PAI と α_2 プラスミンインヒビターは減少し、 α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体の血中濃度が増加する。

これは、APL から線溶活性化物質として U-PA が放出されているためである。臨床例によっては、U-PA による一次線溶の亢進から DIC へ進展した例が経験されるようになり、ヘパリンの無条件の使用には反省が求められている⁶⁾。

従来より、ムチン産生能の強い消化管腺癌では、DIC の合併する頻度の高いことが知られている。この場合も、腫瘍細胞から t-PA の分泌よりも U-PA の分泌量が多いことが、特徴的と考えられている。このため、内視鏡下で得た生検材料の t-PA と U-PA の含量をみると悪性度の高い腺癌では、U-PA の含量がはるかに多いことが知られている。

t-PA と PAI の性状とその臨床的意義について

表2 組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) とインヒビター (PAI) の性状の差異

	組織プラスミノゲン アクチベーター (t-PA)	プラスミノゲンアク チベーター インヒビター (PAI)
分子 量	65000の糖蛋白	50000の糖蛋白
生理作用	プラスミノゲンから プラスミンへの転換 させるセリン系の蛋 白分解酵素の一種 フィブリンの非存在 下では PAI によっ て中和される 半減期: 3～5分	t-PA とウロキナー ゼに作用しその作用 を阻害する。 半減期: 約15分
存在部位	内皮細胞より分泌 種々の刺激 (ヒスタ ミン, アドレナリン など) によって t-PA の分泌は増加 する	内皮細胞より分泌 血栓内では、血小板 由来の PAI の増加 がある
日内変動	日内変動があり、夕 から朝にかけて減少 する	t-PA と同じである が、t-PA が低下し PAI の増加がある 早朝近くに心筋梗塞 の発作が起り易い
臨床的意義	静脈血栓 (↓) 悪性腫瘍 (↓) 糖尿病 (↓) 腎疾患 (↓) TTP (↓)	静脈血栓 (↑) 心筋梗塞 (↑) 術後 (↑) 敗血症 (↑) 経口避妊薬 (↑) 妊娠 (↑)

表2にまとめた。すでに述べているように DIC との関連性は少ないが、静脈血栓の成因の一つとして t-PA の減少と PAI の増加があげられている。外傷、肥満、心不全、高中性脂肪血症や長期間の臥床による静脈血栓の発生には、t-PA の減少と PAI の増加がみとめられる。また、心筋梗塞では t-PA の低下と PAI の増加をみとめる例があり、とくに PAI の増加が注目されている。また再発例において、t-PA が低下し、PAI の増加が持続している場合が多く、両者の測定は予後の判定により指標になる⁷⁾。また敗血症によるショック例では PAI の増加が著しく、敗血症のショックから、回復すると PAI は低下するとされている。このように両者の測定は一部の疾患では、治療効果や予後の判定に用いられているが、DIC における t-PA や PAI の病態生理的意義は現在のところ不明である。

4. FDP-D ダイマー (D ダイマー)

DIC では、反応性に線溶系が活性化されて血中ではフィブリノゲンの分解と、フィブリン血栓中ではフィブリンの分解が起る。微小循環系に発生したフィブリン血栓は、末梢臓器への血流を阻害し、臓器不全を起す原因となる。この微小血栓の線溶系活性化による除去は、生体にとって合目的であるとされている。DIC における線溶系活性化の機序として、第 XII 因子の活性化や組織障害にもとづく内皮からのプラスミノゲン・アクチベーターの放出によるとされている。線溶系の活性化のため、血中ではプラスミノゲンの減少、プラスミンの増加またプラスミンインヒビターである α_2 プラスミンインヒビターの減少や α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体の増加が起る。

続いて、フィブリノゲンやフィブリンがプラスミンより分解されて、その分解産物 (FDP) が血中に増加する。フィブリノゲンのプラスミンによる分解の模式は図5に示す。プラスミンの限定分解により、フィブリノゲンの3個のドメインとそれを結ぶらせん状の3本鎖の構造が分解されていく。最終産物として2個のD分画と1個のE分画になる。これに対して、フィブリンがプラスミンの作用を受けて分解すると、最終産物として、1個のE分画とDダイマーとよばれる2個のD分画が、第 XIII 因子の作用を受けて共有結合したD

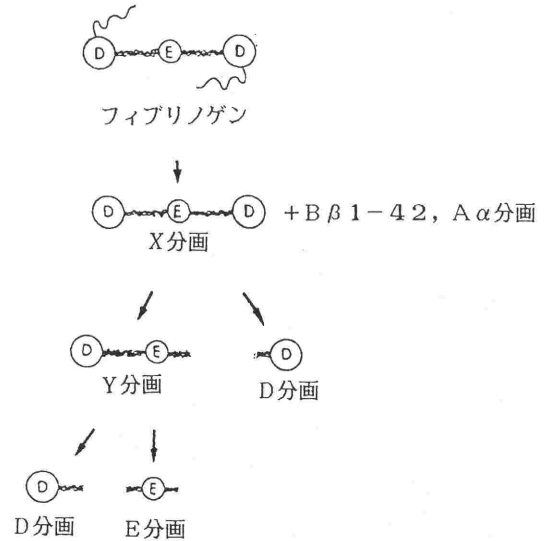


図5 フィブリノゲンのプラスミンによる分解過程 (Francis, 1983)

ダイマー分画ができる。

現在用いられている FDP の測定は、フィブリノゲンを完全に除去した血清を検体として抗フィブリノゲン抗体を用いた、半定量法が広く用いられている。FDP の X, Y, D, E 各分画は反応に若干の差はあってもすべて抗フィブリノゲン抗体と抗原抗体反応をすることを利用したものである。この方法では、フィブリンの分解産物である Dダイマーも抗フィブリノゲン抗体と反応するため、フィブリノゲンの分解による FDP の上昇(一次線溶)か、フィブリンの分解による FDP の上昇(二次線溶)かを判別することは出来ない。FDP の Dダイマー分画のみを検出する目的で、Dダイマーの neoantigen に対するモノクローナル抗体による FDP の測定法が用いられている⁸⁾。最近ではラテックス凝集法を用いた半定量法が普及しており、二次線溶の診断が容易になっている⁹⁾。Dダイマーによる FDP の測定法の特徴として、①血漿でも測定が出来る。②ヘパリン使用中の患者検体でも偽陽性を示すことがない。③血栓溶解療法の薬効の判定によいなどがあげられている。DIC では、抗凝固療法として、ヘパリンを使用する機会が多いが、検体血清中にフィブリノゲンが残存しているために、異常高値が出現し驚かされる。図6は、ヘパリン療法中の検体について抗フィブリノゲン抗体を用いた FDP と検体中のヘ

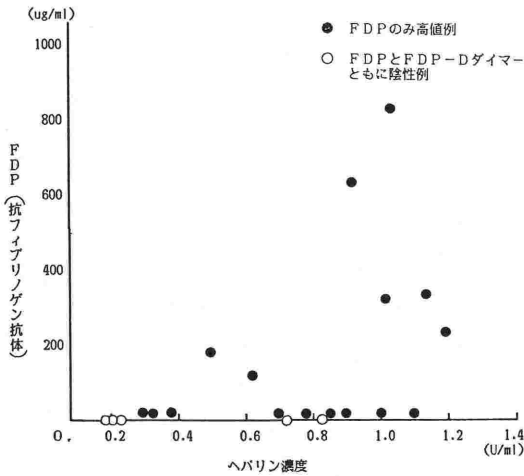


図6 ヘパリン使用中にみられた FDP-D ダイマー陰性例の抗フィブリノゲン抗体による FDP 偽陽性例のヘパリン濃度との関係

ヘパリン濃度の関係についてみたものである。図中の黒丸は、Dダイマーが正常で抗フィブリノゲン抗体による FDP が高値を示した例である。この中には、X, Y 分画のみが高値を示す例の混入も考えられるが、検体をレプチラーゼで処理を行ない凝固が完全に起こると、すべて陰性化した。

DIC の診断に対して、FDP 測定の意義は大きい。FDP の上昇が中等度 (10~40 $\mu\text{g/ml}$) であれば、DIC 以外の肝硬変、術後や肺梗塞でもみとめられるが、FDP 40 $\mu\text{g/ml}$ 以上では DIC 以外の疾患のみでは上昇することは少ない。FDP の異常値の出現頻度であるが、DIC において100~70%位は異常値を示すとされている。図7は我々の DIC における臨床検査の異常値の出現頻度である。抗フィブリノゲン抗体を用いた FDP が 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の出現率は90%である。これに対して、2次線溶の指標であるDダイマーの測定では、DIC の80%が 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示しており、両者の間に差がある。これは、Dダイマーの測定では X, Y 分画の初期分解産物を検出できないことに起因するのか、あるいは一次線溶の亢進が著明なためか不明である。すでに述べたように、DIC における二次線溶の亢進は、微小循環系におけるフィブリン血栓を除去し臓器不全への進行を阻害する重要な生理的意義があるため、Dダイマーの測定は DIC の予後を判定する上で重要である。

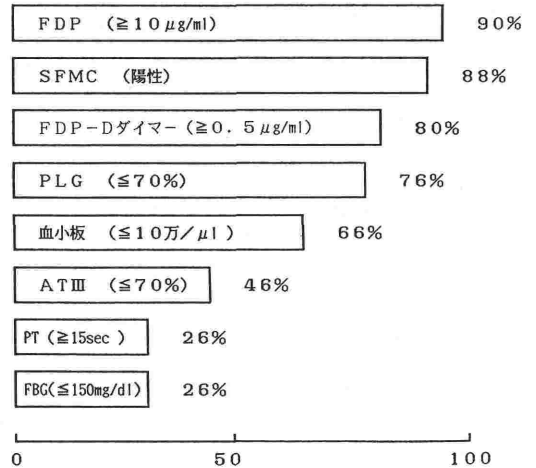


図7 DIC 検査項目の異常値出現頻度 (n=50)

DIC において FDP が上昇すると、凝固障害が加速される。まず、X, Y 分画が出来るとフィブリンモノマーのポリマー化が阻害される。次に、血小板に FDP 分画が付着し血小板機能が低下する。また FDP の抗トロンビン作用は古くから知られており、フィブリノゲンと結合し、トロンビンの作用を受けにくくするなどの作用があり、DIC で FDP の上昇は、凝固障害を助長し、さらに出血を増大させる。

5. α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 (PIP)

α_2 プラスミンインヒビター (α_2 アンチプラスミン, $\alpha_2\text{PI}$) は、生理的に重要なインヒビターの一種で、プラスミンと急速に反応してプラスミン作用を失活させる。その反応速度は、ヘパリン存在下のアンチトロンビン III (ATIII) とトロンビンの中和反応よりも迅速であるとされている。 $\alpha_2\text{PI}$ はプラスミンと 1 : 1 に化学量論的に複合体を形成する以外に、血液が凝固する際に、フィブリンに結合するプラスミノゲンと競合的に作用し、その結合を阻害したり、またクロット中に取り込まれて、クロットの溶解を阻害するなどの作用を持っている。 $\alpha_2\text{PI}$ はプラスミンと複合体を形成し、分子量約140000の neoantigen である $\alpha_2\text{PI}$ ・プラスミン複合体 (PIP) が形成される。従って、PIP の測定は、現在進行している線溶現象の早期の検出に用いられる。

PIP の測定は、neoantigen に対するモノクロ

ナル抗体を用いた ELISA 法などが用いられてきたが、最近ではサンドウィッチ ELISA 法を改良した一段 ELISA 法(帝人)が用いられている。このキットを用いた PIP の測定は、比較的簡単に実施することが出来る。DIC では、内皮細胞、白血球、血小板からのプラスミノゲン・アクチベターの放出があり、また XII 因子の活性化によるプラスミンの活性化も凝固系の賦活化と同時に始まるため、血中にプラスミンが出現し、線溶現象は活性化される。産生されたプラスミンは、 α_2 PI と複合体を形成し、PIP となる。DIC における PIP の陽性率は100%とする報告もある。図8は DIC における我々の成績を示したものであるが、1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示すのは15例中11例(73%)にみとめられ、DIC 診断に用いる検査の中では、感度はよいと考えられる。また、同時に測定した維持透析を受けている透析者でも PIP の高値を示す例がみとめられた。一般に長期の透析者では、線溶活性は低下しており、その低下が透析者にしばしば合併する粥状動脈硬化の原因の一つと考えられている。また、透析中は t-PA の放出がみとめられ線溶活性は亢進するとの報告もあり、PIP の透析患者における意義について検討

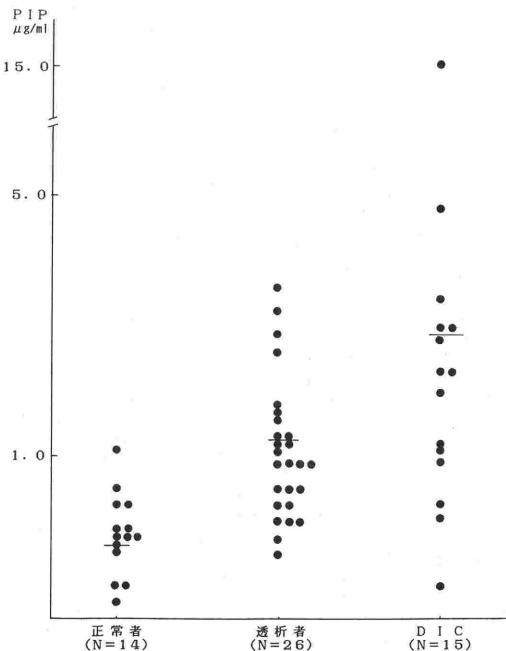


図8 DIC と長期透析者における α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 (PIP)

が進められている¹⁰⁾。また、PIP はウロキナーゼ (UK) や組織プラスミノゲン・アクチベターによる血栓溶解療法のモニターとして用いることができる。図9は、心筋梗塞の急性期での、静注による全身性の UK 療法による PIP の増加をみたものである。PIP の測定は、ラテックス凝集法¹¹⁾により実施した。正常者の凝集値は20~80倍であるのに対して、UK 投与により9例中6例に PIP の上昇をみとめている。このことは、UK によりプラスミンが産生され、それが α_2 PI により失活されたことを示している。このように、PIP の上昇は、UK により線溶酵素であるプラスミンが出現したことを知るのに大変有用な方法である。しかし図9に示すように、PIP の上昇と、UK 療法による心筋梗塞の心電図所見の改善例とは平行しなかった。すでに述べたように、急性前骨髄球性白血病 (APL) でも PIP が有意に上昇するが、ア

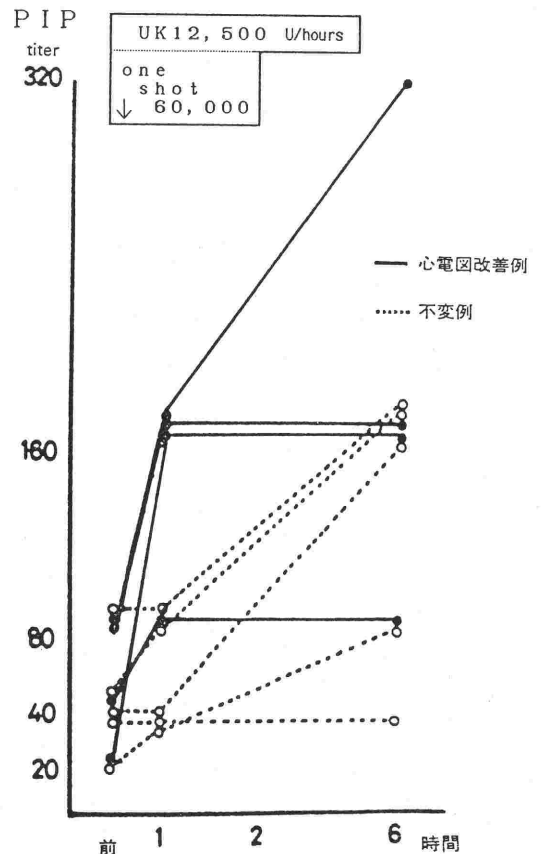


図9 急性期心筋梗塞に対する UK 療法によるプラスミン α_2 アンチプラスミン複合体 (PIP) の増加

ンチトロピンⅢは正常である。このため、APLは白血球細胞からプラスミノゲン・アクチベター(ウロキナーゼ型)の放出があり、これによる線溶亢進の結果、PIPの有意の上昇が起ると考えられている。また、敗血症はアクチベター・インヒビターの血中濃度が増加しており、PIPはあまり増加しないとされている。

以上、PIPは生体内の線溶現象を即時に反映する指標として、現在臨床使用が進められている。DICでは、陽性率が高く、またDICの初期や準備状態でも上昇するといわれているため、DICの確定診断には有用である。しかし、PIPのみから一次線溶と二次線溶の判別はできないので、一次線溶と二次線溶の判別が可能な検査法と組み合わせて用いることによって、抗線溶剤などの投与の可否に対してより適切な判断が可能となる。

6. DIC 検査と治療¹²⁾¹³⁾

DICの治療の基本は、原因の除去である。DICの原因となる基礎疾患が存在する限り、合併したDICの治療は困難な課題である。現在、DICの治療と用られている手段として(表3)、凝固亢進状態に起因する微小血栓の形成の阻止の目的で、ヘパリン、ATⅢ濃縮製剤、アスピリンなどがある。また、DICの結果としての止血障害の治療として、血小板濃縮血漿、新鮮凍血漿などがあり、抗線溶剤としてはトラネキサム酸の使用が一般的である。

ヘパリンは、基礎疾患の治療と平行してよく用

いられる薬剤である。出血の危険を避けるために、ヘパリンの投与量は少量から中等量を用いる。症例は(図10)、グラム陰性桿菌敗血症に合併したDICであるが敗血症に対する抗生物質の投与とヘパリン1日10,000単位の中等量の投与で、DICは著明に改善している。このように、治療が効果的であれば、臨床検査成績しただちに改善するが、悪性腫瘍や不可逆的ショックが基礎疾患にある場合の治療成績はよくない。

DICで検査上に凝固亢進状態があれば、末梢循環の微小血栓発生から臓器不全に至る危険性が高いので、ヘパリンの適応となる。この場合には、基礎疾患の出血の危険性の少ない、不適合輸血例などが適応となる。最近では、抗トロンビン作用よりも抗Xa作用が比較的大きい低分子分画ヘパリンがDICで用いられている。低分子分画ヘパリンのDICに対する臨床効果は、現在のところ

表3 DICの治療

1) 原因となる基礎疾患の治療
抗生物質, ショックの治療, 輸液, 産科的処置
抗腫瘍剤等
2) 凝固亢進状態の改善
ヘパリン, ATⅢ濃縮血漿
抗血小板剤, MD805, FOY等
3) 止血障害の改善
血小板濃縮血漿, 新鮮凍結血漿等
4) 抗線溶剤
トラネキサム酸

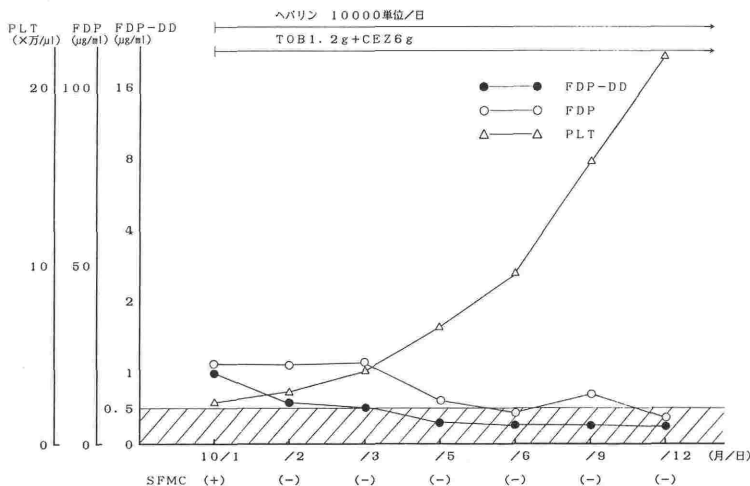


図10 敗血症+腎盂腎炎に合併したDICの臨床経過(66才, ♀)

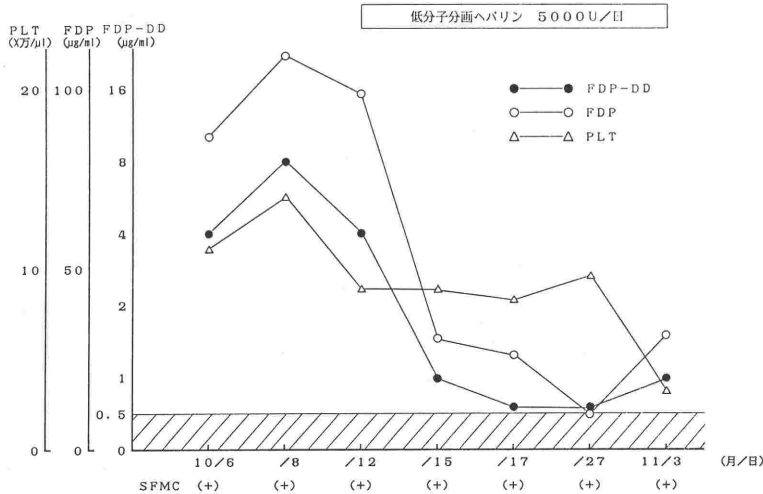


図11 胃癌に合併したDICの臨床経過(89才, 〇)

結論に達していないが、DICの出血の危険を軽減することができるかどうか注目されている。図11は、胃癌に合併したDICに対する低分子分画ヘパリンの治療効果である。低分子分画ヘパリンの使用中は、FDPやDダイマーの低下をみとめたが、治療を中止すると再び悪化し、血小板数も低下している。このように原因となる基礎疾患が存在する限り、DICのみの治療に専念してもあまり意味のないものとなっている。また、アンチトロンビンⅢが低下している場合には、ATⅢ濃縮剤の輸注が適応となる。アンチトロンビンⅢが極端に低下する急性妊娠性脂肪肝では、ATⅢ濃縮剤が適応となる¹⁴⁾。また特異な病態である血栓性血小板減少性紫斑病では抗血小板剤が適応となる。止血障害の改善に用いる血小板濃縮血漿や新鮮凍結血漿は、DICの原因が除去されるまで投与はまつべきか、またヘパリンとの併用がすすめられている。抗線溶剤は、出血を招来する原因として線溶亢進が存在する場合は適応となるが、ヘパリンにより治療されていない症例では血栓傾向を助長するため適応とはならない。しかし、播種性の悪性腫瘍や急性前骨髄球性白血病は、線溶亢進からDICに進行する例も報告されており、一次線溶亢進を認める例では適応となる。

以上のことから、DICに対する治療薬を選択する場合には、基礎疾患の治療と平行して凝固亢進状態の改善が主眼となる。有効な抗凝固療法が実施されると、凝固亢進状態を反映する臨床検査は

改善されてくる。次に、止血障害の改善を試みるべきで、不用意な輸注や補液は血栓や出血の危険性を増大することは申すまでもない。

文 献

- 1) Bick, R. L.: Disseminated intravascular coagulation and related syndromes. CRC Press, Florida, 39-44, 1983.
- 2) Teitel, J. M. et al: Studies of the prothrombin activation pathway utilizing radio immunoassays for the F₂/F₁₊₂ fragment and thrombin-antithrombin complex. Blood 59:1086-1097, 1982.
- 3) Pelzer, H. et al: Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. Thromb Haemost 59:101-106, 1988.
- 4) Hoek, J. A. et al: Thrombin-antithrombin III (TAT) complexes: a study in consecutive patients suspected of DIC. Thromb Haemostas 58:237, 1987.
- 5) 松尾 理: t-PA と Pro UK. 学際企画. 東京, 132-141, 1986.
- 6) Bennett, B. et al: The fibrinolytic contribution to haemorrhage in classical DIC and acute promyelocytic leukemia. Fibrinolysis 2(Suppl 1):115, 1988.
- 7) Nilsson, T. K. et al: The extrinsic fibrinolytic system in survivors of myocardial infarction. Thromb Res 48:621-630, 1987.
- 8) Soria, C. et al: Dynamic coronary fibrinolysis evaluation in patients with myocardial infarction and unstable angina by specific plasma fibrin degradation product determination. Thromb Res 45:383-392, 1987.
- 9) 松尾武文・他: Dダイマーモノクローナル抗体によるFDP測定法の有用性. 臨床検査機器・試薬 11:

- 211-214, 1988.
- 10) Speiser, W. et al: Enhanced fibrinolysis caused by tissue plasminogen activator release in hemodialysis. *Kidney International* 32:280-283, 1987.
 - 11) Collen, D. et al: A latex agglutination test for rapid quantitative estimation of the plasmin, antiplasmin complex in human plasma. *Europ. J. Clin. Invest.* 7:21-27, 1977.
 - 12) Bick, R. L.: Disorders of hemostasis and thrombosis. Thieme Inc., New York, 184-191, 1985.
 - 13) Larcan, A. et al: Consumption coagulopathies. Masson Pub. USA INC., New York, 165-181, 1987.
 - 14) Laursen, B. et al: Disseminated intravascular coagulation in hepatic failure treated with antithrombin III. *Thromb Res* 22:701-704, 1981.