司会　他に御発言，ございませんでしょうか．これは，非常に敏感な検査法だと思うんですが，over diagnosis の可能性というのは如何でしょうか．

佐藤　ガンセンター　はい．それは十分あると思います．だから，改めてまた，DIC は今の時点では総合診断，先生最初におっしゃいましたように，基礎疾患が必ずあるということ，それと，ワンポイントではなくて，やはり経過で見ることが必要だと思います．

司会　他に如何でしょうか．それでは，また，最後に総合討論の時に御発言を頂きます．佐藤先生，どうもありがとうございました．それでは次に，DIC の基礎疾患別に見た病態の特徴について，高橋先生からお話をうかがいます．最初に私が御紹介致しました様に，DIC というのは必ず基礎疾患がある訳ですけども，その基礎疾患によって病態が異なってくる，というのが特徴です．MOF を出易い場合もありますし，そうでなくて，出血がメインになってくる場合もある．いろんな場合があるわけで，その基礎疾患別についての特徴についてのお話を伺いたいと思います．

2）DIC の基礎疾患別にみた病態の特徴

新潟大学医学部第一内科学教室（主任：柴田　昭教授）

高　橋　芳　右

Pathophysiologic Features of Disseminated Intravascular Coagulation Characterized According to the Underlying Disorders

Hoyu TAKAHASHI

First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)

In order to characterize and compare the variable activation of blood coagulation and fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation (DIC) associated with various underlying disorders, plasma levels of thrombin-antithrombin Ⅲ complex (TAT), plasmin-α_2-plasmin inhibitor complex (PIC), fibrinogen degradation products (FgDP), fibrin degradation products (FbDP) and fibrinogenolysis plus fibrinolysis products (TDP) were measured together with standard hemostatic parameters in 80 patients with DIC

Reprint requests to: Hoyu TAKAHASHI, First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通り1番町754番地
新潟大学医学部第一内科学教室
高橋芳右

at presentation. TAT, PIC, FbDP and FgDP were in general markedly elevated in these patients, demonstrating that excessive amounts of thrombin and plasmin are actually generated and not only fibrinolysis but also fibrinogenolysis are markedly accelerated in DIC. When analyzed according to the underlying disease categories, patients with acute promyelocytic leukemia (APL) had the highest PIC, PIC/TAT and FgDP/TDP ratios and remarkably decreased α_2－plasmin inhibitor and fibrinogen, indicating that the most excessive fibrinolysis can occur in APL. Similar profiles, although less marked, were observed in other leukemias and vascular diseases. Patients with sepsis had the lowest PIC, PIC/TAT and FgDP/TDP ratios, low antithrombin Ⅲ and low protein C without a decrease in α_2－plasmin inhibitor, demonstrating a relatively impaired fibrinolysis. Patients with cancer had a relatively high TAT. These findings suggest that, although laboratory manifestations in DIC are extremely variable from patient to patient, underlying disorders are, at leaset in part, responsible for the observed variations. Recognition of these variable activation of coagulation and fibrinolysis would be helpful for the proper management of patients with DIC.

Key words: DIC, thrombin-antithrombin Ⅲ complex, plasmin－α_2－plasmin inhibitor complex, FDP, underlying disease
DIC, トロンビン－アンチトロンビンⅢ複合体, プラスミン－α_2－プラスミンインヒビター複合体, FDP, 基礎疾患

緒　　言

播種性血管内凝固症候群（DIC）は種々の疾患に合併して発症し，その病態は症例毎に多様である[1)2)]．近年生体内トロンビンおよびプラスミン生成の直接的指標としてのトロンビン－アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）複合体（TAT）およびプラスミン－α_2－プラスミンインヒビター（α_2PI）複合体（PIC）の定量[3-6)]，更に分画特異性のあるFDP定量[7)]が可能となった．DICの基礎疾患別にその凝固線溶動態の特徴を明らかにすることを目的に，これらの新しい分子マーカーを含め各種凝固線溶系指標の変動を基礎疾患別に解析した．

対象および方法

DIC診断時症例80例を対象とした．DICの基礎疾患の内訳は急性前骨髄球性白血病（APL）15例，その他の白血病23例，悪性リンパ腫2例，固形癌15例，敗血症12例，血管性疾患9例，ショック2例，外傷1例，火傷1例であった．

フィブリノゲンはトロンビン時間法またはチロジン法で，プロトロンビン活性は一段法で，ATⅢ，α_2PIおよびプラスミノゲンは合成基質法にて測定した[2)]．プロテインC（PC）はELISAにて[2)]，プロテインS（PS）はロケット免疫電気泳動法にて定量した．TATは抗トロンビン抗体およびペルオキシダーゼ標識抗ATⅢ抗体を用いたELISA（Enzygnost-TAT, Behringwerke AG），PICは抗プラスミノゲン抗体およびペルオキシダーゼ標識抗α_2PI抗体を用いたELISA（PICテスト，帝人）にて定量した[3-6)]．フィブリノゲン分解産物（FgDP），フィブリン分解産物（FbDP）およびフィブリノゲン分解産物とフィブリン分解産物の総量（TDP）は，各種モノクローナル抗体を用いた特異的ELISAにて定量し[8-11)]，結果はフィブリノゲン量換算で表わした．

結果は平均±標準偏差（SD）で示した．平均値の群間差は分散分析およびWelchの変法によるtテストにて検定した．回帰分析は最小二乗法にて行い，相関係数（r）を算出した．

成　　績

フィブリノゲンはAPLと血管性疾患で高度に低下，敗血症で比較的高値であった（**図1**）．ATⅢとPCは

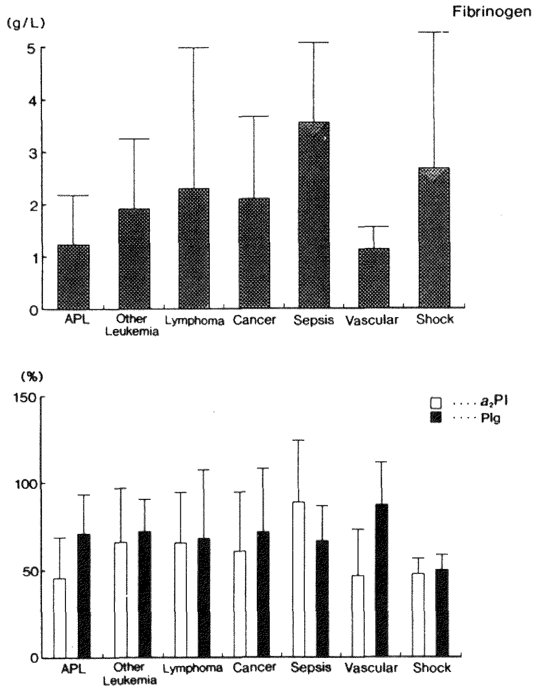

図 1　DIC の基礎疾患別にみた血漿フィブリノゲン，α_2 PI およびプラスミノゲン(Plg) 値．
平均値および標準偏差を示す．
（文献15より一部改変）

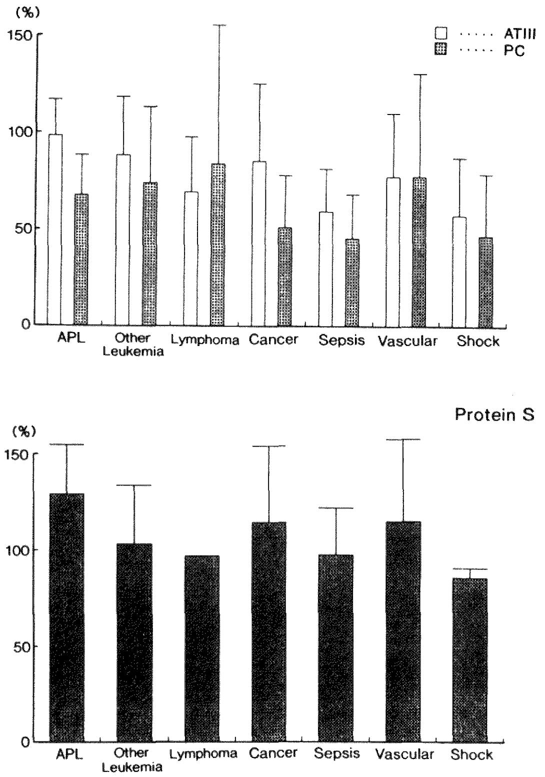

図 2　DIC の基礎疾患別にみた血漿 ATⅢ，PC および PS 値．
平均値および標準偏差を示す．
（一部文献15より改変）

敗血症とショック症例で著減していたが，ATⅢ は APL およびその他の白血病では正常ないしほぼ正常であった．また PC は固形癌でも低下が認められた．PS はどの疾患群でも著明な低下は見られなかった（**図 2**）．α_2PI は APL，血管性疾患，ショックで著減していたが，敗血症では全く正常であった．またプラスミノゲンは基礎疾患別の差異が軽度であった（**図 1**）．

DIC 症例の TAT は 21.7±22.2ng/ml（平均±SD）と健常人（1.6±0.5ng/ml）に比し著明に増加していた（$p<0.00001$）．PIC も DIC 全体で 6.9±5.2μg/ml と健常人（0.2±0.2μg/ml）に比し著増していた（$p<0.00001$）．基礎疾患別にみると，TAT はショック症例で最も高値，APL，その他の白血病，悪性リンパ腫および敗血症で比較的低値，固形癌および血管性疾患ではそれらの中間値であった．PIC は APL およびショック症例で最も高値，敗血症で最も低値，その他の白血病，固形癌および血管性疾患ではそれらの中間値であった（**図 3**）．

DIC 症例全体では TAT と PIC は弱い正相関（$r=0.267$，$p=0.016$）を示した．相対的な線溶亢進の強さを反映するものと思われる PIC/TAT 比は，基礎疾患別の差異が著明で，敗血症で最も低値，APL で最も高値であった（**図 4**）．また PIC は α_2PI と逆相関した（**図 5**）が，プラスミノゲンとは無関係であった（$r=0.098$，$p=0.60$）．TAT は ATⅢ ともプロトロンビンとも全く相関せず（**図 6**），血漿 ATⅢ 濃度からはトロンビン生成量を推定することは不可能と考えられた．

DIC 症例の TDP 濃度は 40,349±39,473ng/ml と健常人 685±205ng/ml に比し著増していた．FbDP は 25,283±25,401ng/ml と健常人 246±98ng/ml に比し著増していたが，同時に FgDP も 11,940±11,227ng/ml と健常人 389±127ng/ml に比し著増していた（各 $p<0.00001$）．基礎疾患別にみると，各疾患群間で FbDP，TDP には有意差を認めなかったが，FgDP には有意差が認められ，APL で最も高値，敗血症で最も低値であっ

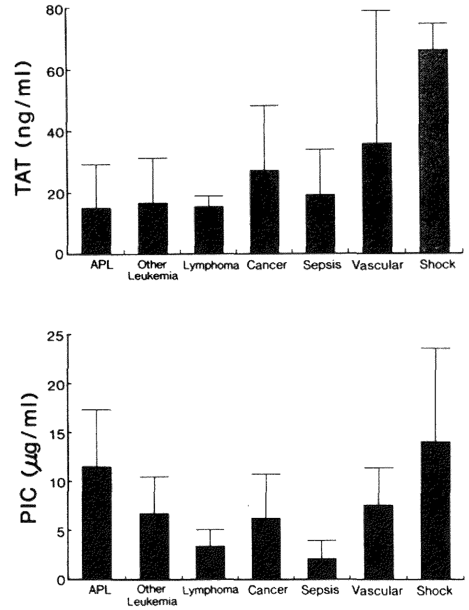

図 3　DIC の基礎疾患別にみた血漿 TAT および PIC 値.
平均値および標準偏差を示す.

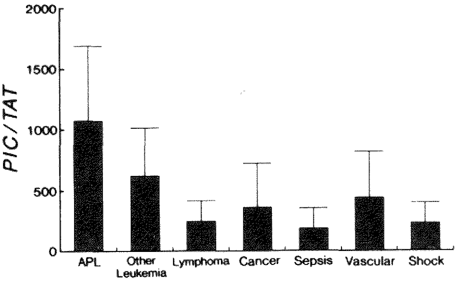

図 4　DIC の基礎疾患別にみた PIC/TAT 比.
平均値および標準偏差を示す.

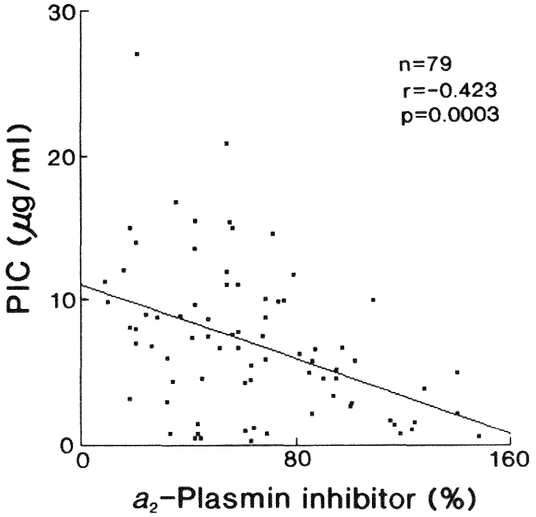

図 5　DIC 症例における PIC と α_2 PI との相関

た（図 7). また FgDP/TDP 比および FgDP/FbDP 比は健常人に比し DIC で低く，逆に FbDP/TDP 比は DIC で上昇していた. 基礎疾患別には FgDP/TDP 比および FgDP/FbDP 比は敗血症で最も低値，APL および血管性疾患で比較的高値であった（図 8).

DIC 症例では FbDP は TDP と非常によく相関した（$r=0.964$，$p<0.00001$). FgDP も TDP と正相関（$r=0.618$，$p<0.00001$）したが，FbDP と TDP の相関に比しバラツキが大であった. また TAT は FbDP と弱いながら正相関（$r=0.253$，$p=0.03$）したが，TAT と FgDP との間には有意の相関は認められなかった（$r=-0.028$，$p=0.81$). FgDP，FbDP とも α_2PI との負の相関（$r=-0.248$，$p=0.03$ および $r=-0.265$，$p=0.02$）を示し，PIC と正相関（$r=0.586$，$p=$

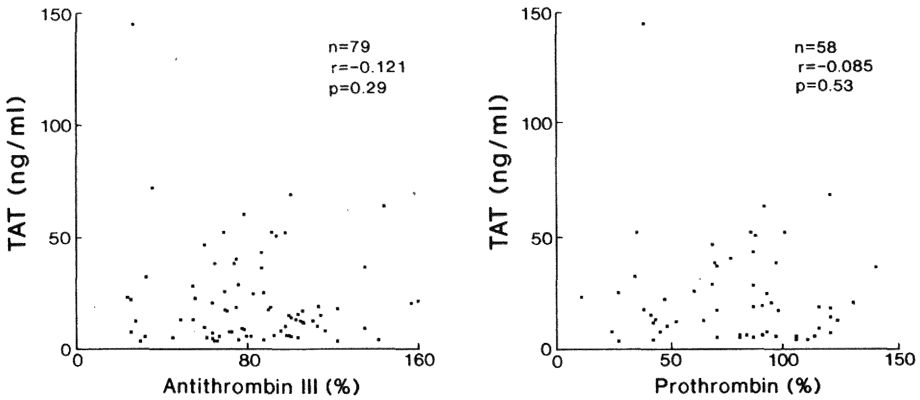

図 6　DIC 症例における TAT と ATⅢ および
プロトロンビンとの相関

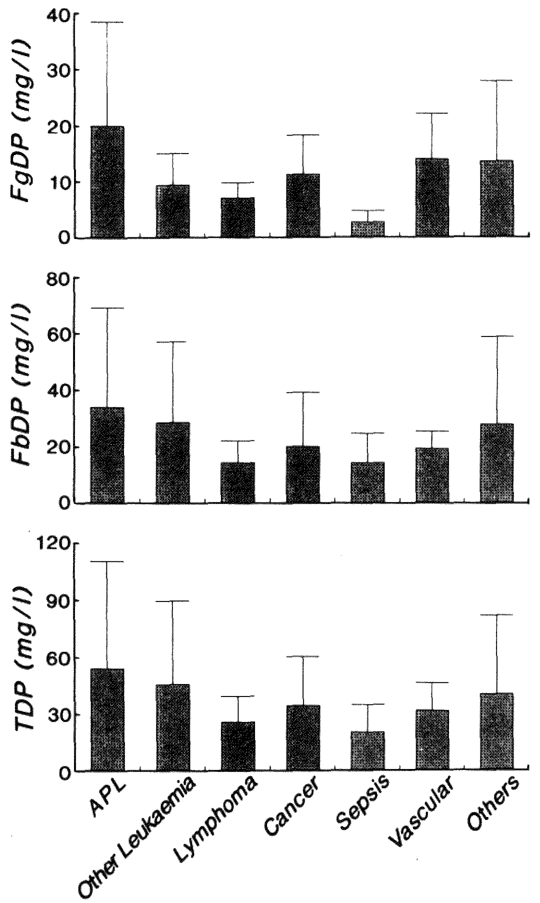

図 7　DIC の基礎疾患別にみた血漿 FgDP, FbDP および TDP 値.
平均値および標準偏差を示す.

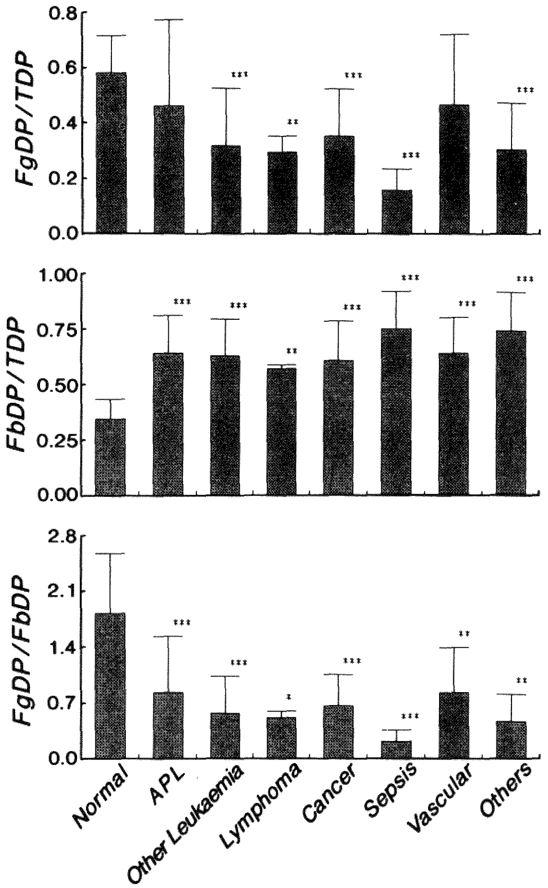

図 8　健常人および DIC 症例の FgDP/TDP, FbDP/TDP および FgDP/FbDP 比.
平均値および標準偏差を示す.
$^*p<0.05$, $^{**}p<0.01$, $^{***}p<0.001$（健常人との比較）.
（文献16より）

0.000006 および $r=0.510$, $p=0.00004$) を示した. FgDP は PIC/TAT 比と正相関 ($r=0.444$, $p=0.0003$) した.

考　　按

今回の検討で, DIC 症例においては TAT, PIC とも著明に上昇し, 過度の凝固線溶活性化が起こっていることが確かめられた. また多くの DIC 症例で FbDP のみならず FgDP も著増しており, フィブリン分解のみならずフィブリノゲン分解も実際起こっていることが分かった. 更に基礎疾患毎にある程度の凝血異常の特徴が存在することが明確になった.

APL では ATⅢ はほぼ正常であったが, PIC が著増し PIC/TAT 比が最も高値, α_2PI およびフィブリノゲンも著減し, 同時に FgDP/TDP 比が比較的高値で, 線溶亢進が最も高度に起こる疾患と考えられた. 白血病においては顆粒球由来プロテアーゼなどプラスミン以外の酵素の作用も推定されている[12] が, プラスミン生成に起因する線溶発現だけでも他群に比し高度であることが確認された. APL に伴う DIC の治療に抗線溶薬を抗凝固薬に加え投与することを推奨する向きもあり[13], ここに示した所見からも APL では線溶性出血が高度となりやすいものと考えられる. その他の白血病でも APL に類似した所見であったが, 変動の程度はより軽度であった. 血管性疾患でも ATⅢ および PC は正常でありながら, PIC 著増とともにフィブリノゲンおよび α_2PI

は低下し，FgDP/TDP 比が比較的高値で，線溶亢進が著明であった．敗血症では TAT 上昇に比し PIC 低値で，また ATⅢ および PC の低下にもかかわらず，α_2PI はほとんど正常，FgDP/TDP 比も最も低値で，線溶発現が比較的起こりにくいことを示す所見であり，臨床的にしばしば観察される臓器症状の発現と関係あるものと思われる．またこのような病態で抗凝固薬としてヘパリンを用いる際には血漿 ATⅢ 濃度に特に注意が必要で，ATⅢ 製剤あるいは PC 製剤の最もよい適応と考えられる．固形癌では TAT が比較的高値で，α_2PI および PC とも低値であった．基礎疾患別にこのような差異を生ずる原因は未だ明らかではないが，敗血症での線溶発現不全にはプラスミノゲンアクチベーターインヒビター（PAI-1）高値[14]が関与しているのかも知れない．

以上より，DIC の基礎疾患により諸因子の動態が大きく異なることが明らかになった．DIC の診断，特に早期診断にあたってはこのことを十分念頭におく必要があるものと考えられる．また，これらの所見は個々の症例に適した治療法を選択する上でも重要と思われる．

謝　　辞

ご校閲頂いた柴田 昭教授に深謝する．

本研究の一部は厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究費および新潟県医師会研究助成金の助成を受けた．

参 考 文 献

1) **Spero, J.A., Lewis, J.H. and Hasiba, U.**: Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. Thromb. Haemostas., **43**: 28〜33, 1980.

2) **Takahashi, H., Takakuwa, E., Yoshino, N., Hanano, M. and Shibata, A.**: Protein C levels in disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura: Its correlation with other coagulation parameters. Thromb. Haemostas., **54**: 445〜449, 1985.

3) **Pelzer, H., Schwarz, A. and Heimburger, N.**: Determination of human thrombin-antithrombin Ⅲ complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. Thromb. Haemostas., **59**: 101〜106, 1988.

4) **青木延雄，武永 強，長谷川淳，小熊 豊，小林紀夫，坂田洋一，藤巻道男，池松正次郎，緇荘和子，松田 保，伊藤恵子，藤原研司，富谷智明，林 茂樹，中村克己，飯島憲司，鷲見芳彦，小池行也，鈴木英明，細田健治**: EIA 法による α_2PI（TD-80）および α_2PI プラスミン複合体（TD-80C）測定キットの基礎的検討．臨床病理，**35**: 1275〜1281，1987．

5) **高橋芳右，滝沢慎一郎，花野政晴，帯刀 亘，小池正，笹川康夫，水戸将郎，和田 研，柴田 昭**: 血漿プラスミン―α_2 プラスミンインヒビター複合体による線溶亢進状態の評価：播種性血管内凝固症候群，血栓性血小板減少性紫斑病，一次線溶亢進症および線溶療法での検討．血液と脈管，**19**: 82〜92，1988．

6) **Takahashi, H., Hanano, M., Takizawa, S., Tatewaki, W. and Shibata, A.**: Plasmin-α_2-plasmin inhibitor complex in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. Am. J. Hematol., **28**: 162〜166, 1988.

7) **Nieuwenhuizen, W.**: New strategies in the determination of fibrin and fibrin (ogen) derivatives by monoclonal antibodies. Blut, **57**: 285〜291, 1988.

8) **Koppert, P.W., Kuipers, W., Hoegee-de Nobel, B., Brommer, E.J.P., Koopman, J. and Nieuwenhuizen, W.**: A quantitative enzyme immunoassay for fibrinogenolysis products in plasma. Thromb. Haemostas., **57**: 25〜28, 1987.

9) **Koppert, P.W., Hoegee-de Nobel, E. and Nieuwenhuizen, W.**: A monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for fibrin degradation products in plasma. Thromb. Haemostas., **59**: 310〜315, 1988.

10) **Koopman, J., Haverkate, F., Koppert, P., Nieuwenhuizen, W., Brommer, E.J.P. and Van Der Werf, W.G.C.**: New enzyme immunoassay of fibrin-fibrinogen degradation products in plasma using a monoclonal antibody. J. Lab. Clin. Med., **109**: 75〜84, 1987.

11) **高橋芳右，帯刀 亘，和田 研，庭野裕恵，高桑悦子，柴田 昭**: フィブリノゲン分解産物およびフィブリン分解産物の分別定量による線溶動態の解析：血液腫瘍性疾患，糖尿病，血栓症疾患，肝疾患および DIC での検討．血栓止血誌，**1**: 123〜133，1990．

12) **Plow, E.F.**: The contribution of leukocyte proteases to fibrinolysis. Blut, **53**: 1〜9, 1986.

13) **Schwartz, B.S., Williams, E.C., Conlan, M.G.**

and Mosher, D.F.: Epsilon-aminocaproic acid in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia and acquired alpha-2-plasmin inhibitor deficiency. Ann. Intern. Med., **105**: 873〜877, 1986.

14) **Paramo, J.A., Fernandez Diaz, F.J. and Rocha, E.**: Plasminogen activator inhibitor activity in bacterial infection. Thromb. Haemostas., **59**: 451〜454, 1988.

15) **Takahashi, H., Tatewaki, W., Wada, K., Hanano, M. and Shibata, A.**: Thrombin vs plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. Am. J. Hematol., **33**: 90〜95, 1990.

16) **Takahashi, H., Tatewaki, W., Wada, K., Niwano, H. and Shibata, A.**: Fibrinolysis and fibrinogenolysis in disseminated intravascular coagualtion. Thromb. Haemostas., **63**: 340〜344, 1990.

司会 ありがとうございました．いま，最後にお話になりましたように，同じ DIC を来す基礎疾患といいましても，いろいろありまして，それによって，線溶発現が非常に著明になったり，DIC の病態が非常に異なっているというお話でしたけれども，どなたか御発言ございましょうか．各種疾患の中では，ショックと，それから APL が非常に対照的なような印象を受けたんですが，そうでもないですかね．

高橋 第1内科 ショックは症例数が少ないので，詳細はわからないんですが，コントラストをなすのは急性前骨髄球性白血病（APL）と敗血症ではないかと思うんです．APL の場合は線溶がきわめて強く，フィブリノゲンも分解して，出血に傾く代表例であって，敗血症の場合は逆に，トロンビンがいくら出来ても線溶が追いつかない，あるいは線溶がブロックされて，線溶発現が十分に起こらないために，出来た血栓が溶けにくい状態で，おそらく臓器障害が起こり易い原因の基礎的背景になっているんじゃないかと，そう思います．

司会 ちょっと触れられましたけど，その理由をもう一度．

高橋 第1内科 原因は必ずしもはっきりしませんけれども，感染症の場合，多くの刺激で，プラスミノゲンアクチベーターをブロックするプラスミノゲンアクチベーターインヒビターが増えますけれども，エンドトキシン血症では極めて高度にそれが，内皮細胞からの分泌によって増えるために，おそらく線溶がブロックされるものと思うんです．APL の場合の原因はいろいろ議論もありまして，よくわかりませんけれども，APL 細胞が普通のプラスミノゲンアクチベーターの他に，直接種々の蛋白の分解を起こすプロテアーゼを多く含んでいる．そういう様なことが背景にありまして，例えばエラスターゼにしましても，エラスターゼによって何か modify されると，その後のプラスミンによる線溶がきわめて高度に起こり易いというような，協力作用を示すことも，最近明らかになっておりますので，おそらく APL の病的細胞が，いわゆるプラスミンによる線溶と，それ以外の線溶，あるいは線溶様の現象を起こす物質が，非常にたくさん含んでいるためと思います．

司会 APL の場合には，大量のトロンビンが出来ると思うんですけども，アンチトロンビンⅢは全く減ってないですねえ．どういう訳でしょう．

高橋 第1内科 おそらくは，癌とかに比べますと，きわめて急性に起こるために，他の疾患と同じぐらいトロンビンは出来ますけども，それを退治する AT Ⅲの量は，血中濃度からしますと，極々微量で済むということから，消費としては目立たない，ということだと思います．それから，多くの急性白血病においては，発症時には，他の慢性疾患に見られるような肝障害とかはないために，肝での産生能は十分に残っている，そのため消費が目立たないという面もあると思います．

司会 それから，第一席で，佐藤先生がDダイマーのお話をされた訳ですが，実際に今のお話では，Dダイマーと FDP は非常によく平行するし，それから DIC の場合にはフィブリン分解産物だけではなくて，フィブリノゲン分解産物もできてくる．それなら，何もDダイマーを測らなくても，従来の FDP でもいいんではないか，というふうにも考えられますけども，どうでしょう．

高橋 第1内科 DIC とは別に，普通の血栓症が生体内にあるかどうか，あるいはその血栓を，例えばウロキナーゼ等の線溶療法で溶かしたというような場合には，Dダイマーが非常に重要だと思うんですが，DIC の場合は，おそらくその方の出血症状，あるいは全体の線溶っていうのは，確かにDダイマーとは平行するんですけども，生体内で起こっている現象全体を見るには，やっぱり FDP は捨てきれないんだろうと思います．ただ，従来のラテックス凝集スライド法の FDP は artifact が入りやすかったために，そういう点からしますと，比較的最近出たDダイマーというのは優れていると思うん

です．将来短時間でより正確に FDP が測定できれば，DIC にとっては，FDP の方がいいんじゃないかとも思います．

司会 なるほど．

高橋 第1内科 だから，Dダイマーっていうのはここ数年，可愛がられ過ぎたんだろうと思うんです．FDPっていうのは非常に古い歴史を持ってますけども，やはりこういう病態では大事にしなきゃいけないのではないかと，そう思います．

司会 それから，もう一つ．プロテインCとプロテインSは，この変動では平行していませんでしたね．

高橋 第1内科 はい，プロテインCは非常に減り易いんですけども，プロテインSはあまり減らないんですが．

司会 どういう訳でしょう．

高橋 第1内科 おそらくは，トロンビンが生体内に出来た場合の消費量が違うこと以外に，元々こういう血栓傾向のある人はむしろ産生が非常に高まっておりまして，プロテインCもそうなんですけども，プロテインSも元々は増える傾向にあるところに，消費がきわめて少なく済むために，絶対量からみると，正常に比べ低下という形では捕られないんだと思います．それなりに，極少量は消費は起こっていると思いますけども，産生増加の方が勝っているために，低下として捉えられないに過ぎない．ですから，まぁ，感度の差，みたいなものだと思います．ですから，これも他の代謝，あるいは turnover といった，別の見方をすれば捉えられてくる可能性もあると．

司会 他に如何でしょうか．それでは，また後ほど御発言を頂きたいと思います．どうもありがとうございました．それでは，次は外科の領域からのお話を，信楽園病院の清水先生にお伺いしたいと思います．タイトルは DIC と MOF，multiple organ failure，多臓器障害という問題です．これについてのお話をお伺いしたいと思います．それでは，宜しくお願い致します．