

ショックにおける、カテコールアミンの 血液凝固線溶系に及ぼす影響

東邦大学医学部第2外科教室（指導：竹内節夫教授）

金子 弘 真

〔原稿受付：昭和61年1月10日〕

Dynamics of Coagulation-Fibrinolysis by Catecholamine in Shock

HIRONORI KANEKO

The 2nd Department of Surgery, Toho University School of Medicine

(Director: Prof. Dr. SETSUO TAKEUCHI)

We studied the effects of catecholamines on coagulation-fibrinolysis and obtained following results on the relationship between them and DIC during experimental and clinical shock.

It has been performed the determination of adrenalin and noradrenalin in blood after intravenous injection of adrenalin and noradrenalin as catecholamine to adult dogs, and has also been reviewed the changes of catecholamine and coagulation-fibrinolysis in the progress of time in animals and clinical cases at the time of hemorrhagic shock and endotoxin shock revealing higher level of catecholamine in blood. It has been determined adrenalin, noradrenalin and FDP, plasminogen, total plasmin inhibitor values as index of fibrinolysis and platelet count, antithrombin III, prothrombin, fibrinogen levels in blood as index of coagulation. For the determination of FDP in dog, we have used latex-FDP antibody for dog prepared in our laboratory. The results were as follows:

- 1) In experimental adrenalin administration using dogs, observed were an activation of fibrinolysis and a slight activation of coagulation. In noradrenalin dosing, only an activation of the former was observed. Thus fibrinolytic activation was an characteristic phenomenon of catecholamine administration.
- 2) In hemorrhagic shock, observed were an activation of fibrinolysis and a slight activation of coagulation as were in the experimental adrenalin dosing. Catecholamines were one of the factors modifying coagulation-fibrinolysis in hemorrhagic shock, however it was not thought

Key words: Catecholamine, Hemorrhagic shock, Endotoxin shock, Coagulation-fibrinolysis, DIC.

索引語：カテコールアミン、出血性ショック、エンドトキシンショック、凝固線溶系、DIC.

Present address: The 2nd Department of Surgery, Toho University School of Medicine, 6-11-1 Omorinishi Otaku, Tokyo Japan.

to be a major one leading to DIC.

- 3) In endotoxin shock, DIC was not induced via catecholamines but directly by endotoxin itself for coagulation and fibrinolysis were less activated by catecholamines.

These results suggest that catecholamines did not play an important role in DIC.

はじめに

血中の線維素溶解系（以下、線溶系）の亢進は、血管壁¹⁾及び組織²⁾の plasminogen activator の放出によって惹起される。この plasminogen activator は plasminogen を限定分解して plasmin にする。plasmin は fibrinogen あるいは fibrin を最終分解産物である fibrin degradation product にまで分解する³⁾。このような線溶系の反応に際して引き金の役割を演ずる plasminogen activator は stress, acidosis, 外科的侵襲、低体温麻酔、及び vasoactive drug の投与などにより、血管壁より放出される⁴⁾⁵⁾⁶⁾。一方、このような線溶現象は、血中に存在する種々の protease inhibitor によって制御され、線溶系は activator 系と inhibitor 系の相互作用で動的平衡が保たれている。

さて、臨床的には種々のショックに引き続いて、血液凝固線溶系に変化が起こることが Hardaway ら⁷⁾により報告されて以来、この方面の研究は発展した。このような血液凝固線溶系の変化は、キニン系、補体系と連鎖反応的に作動すると考えられるに至った⁸⁾。そして、この血液凝固線溶系、キニン系、補体系の三大反応系を活性化する因子として、ショック時に遊離される血管作動物質であるカテコールアミンが重要な役割を呈すると考えられるようになった⁸⁾⁹⁾。しかし、これらの研究の大部分は、血液凝固系を中心とした研究であり、線溶系を中心とした報告は、線溶因子の分離及び測定が確立されていなかったこともあって少なかった。

線溶因子の分離精製に関しては、Mertz¹⁰⁾ たちが lysine-sepharose による affinity chromatography を用いた plasminogen の分離を報告して以来、浅田、五十嵐たち¹¹⁾¹²⁾によってその応用がすすめられ、plasminogen や plasmin inhibitor の新しい精製法および測定法が開発された。そして、これらの方法と新しく開発された種々の合成基質を組み合わせることで、各線溶因子の正確な変動を比較的容易に測定することが可能となった。

このような背景のもとに、実験的にカテコールアミ

ンの線溶系に及ぼす影響を検討するとともに、実験的、臨床的出血性ショック、エンドトキシンショックにおけるカテコールアミンと線溶系諸因子変動の関連について、凝固系因子と対比して検討を行ったので、若干の考察を加えて報告する。更に DIC の重要因子とされているショック時のカテコールアミンと Disseminated Intravascular Coagulation (以下、DIC) 発生の関連についても検討したので併せて報告する。

研究方法

1. 研究対象

① 実験対象

体重 10 kg 内外の雑種成犬 24 頭を用い、各 6 頭を、以下に示す 4 群に分けて実験を行った。

② 臨床検討対象

1978～1983年の6年間に当院に入院した、出血性ショック 5 例、エンドトキシンショック 8 例。

2. 実験方法及び実験群

① 実験方法

ケタラル麻酔 (5 mg/kg) 筋注下で、大腿動脈に血圧測定用カテーテルを挿入し transducer に接続して polygraph にて血圧を測定した。そして、大腿静脈より 8 ml ずつ採血を施行し測定に供した。

② 実験群

1) アドレナリン投与犬群

アドレナリン 30 µg/kg を静注し、静注前、静注 5 分、10分、20分、30分、40分後と経時的に採血を行った。

2) ノルアドレナリン投与犬群

ノルアドレナリン 30 µg/kg を静注し、静注前、静注 5 分、10分、20分、30分、40分後と経時的に採血を行った。

3) 実験的出血性ショック犬群

両側大腿動脈に一方は動脈圧測定用として、他方は脱血用としてカテーテルを挿入し、杉江ら¹³⁾の方法を参考に、表 1 の如く 6 段階に分けて脱血条件を設定し、採血を行った。

表1 実験的出血性ショック犬の脱血条件

- 1. 対 照 期
- 2. 出 血 初 期
（30分間で血圧 60mmHg に脱血した時）
- 3. 出 血 後 期
（さらに30分間で血圧 30mmHg に脱血した時）
- 4. 維 持 前 期
（血圧 30mmHg を60分間維持した時）
- 5. 維 持 後 期
（血圧 30mmHg を120分間維持した時）
- 6. 還 血 期
（脱血した血液を60分間にて還血した時）

4) 実験的エンドトキシンショック犬群

E. coli 026; B₆ (Difco 社製) エンドトキシン (2 mg/kg) を生食 10 ml に溶解して 5 分間で静注し、静注前、静注 30 分、60 分、120 分、180 分、240 分後と経時的に採血を行った。

3. 臨床検討対象

① 出血性ショック患者群

最大収縮血圧 80 mmHg 以下の組織侵襲の少ない出血性ショック患者 5 例（表 2）について、ショック時より第 5 病日まで経時的に採血を行った。

② エンドトキシンショック患者群

Limulus test 陽性、最大収縮血圧 90 mmHg 以下で血液培養にて菌の同定された、エンドトキシンショック患者 8 例（表 3）について、ショック時より、第 5 病日まで経時的に採血を行った。

4. 測定項目および測定方法

- ① 血中アドレナリン、血中ノルアドレナリンの測定
高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法)¹⁴⁾ によ

た。

② 線溶系因子の測定

- 1) 血中 fibrin degradation product (以下, FDP) の測定

動物実験検体は、その種特異性を考慮し、犬由来精製 fibrinogen (シグマ社製) を Loewy ら¹⁵⁾の方法に従い再分画し、ヤギに感作し得られた抗血清を、イヌ血清固相化セファロース 4 B を用いた affinity chromatography により吸収したのち、さらにイヌ fibrinogen を固相化したセファロース 4 B に通し 3 M のチオシアン酸ナトリウムによって解離されてくる分画を特異抗体とし、ラテックス SDL-73 (武田薬品製) にて、ラテックスコーティングしたもの¹⁶⁾を試薬とし、ラテックス凝集を指標として用い、犬 FDP を測定した。

臨床検体は、FDPL-テスト (帝国臓器製) により測定した。

- 2) Total plasmin inhibitor の測定

動物実験検体、臨床検体ともに馬場ら¹⁷⁾の方法に準じ、 α_2 -macroglobulin の抗体を加えずに合成基質 (Tos-Gly-Pro-Lys-pNA) により測定し、total plasmin inhibitor とした。また動物実験検体では実験開始時の total plasmin inhibitor 値を100%として表示した。

- 3) Plasminogen の測定

動物実験検体は合成基質 (Tos-Gly-Pro-Lys-pNA) により測定し¹⁸⁾、実験開始時の plasminogen 値を100%として表示した。

臨床検体は一元免疫拡散法にて測定した。

③ 凝固系因子の測定

- 1) 血小板の測定

動物実験検体、臨床検体とも、Brecher-Crokitte 法にて測定した。

- 2) Antithrombin III (AT III) の測定

表2 臨床出血性ショック症例

No	症例	年令	性別	疾患名	乳酸値	DIC	生死
1	Y. H	33	♂	腹部大動脈刺傷	4.38	—	生
2	K. O	75	♂	出血性胃潰瘍	3.96	+	死
3	J. S	60	♂	腹部大動脈瘤破裂	6.62	—	生
4	T. T	50	♂	下大静脈損傷	3.63	—	死
5	H. K	25	♂	出血性十二指腸潰瘍	4.82	—	生

表3 臨床エンドキシンショック症例

No	症例	年齢	性別	疾患名	起 因 菌	乳酸値	DIC	生死
1	E. H	67	♂	腹膜炎	E. coli	5.80	+	生
2	H. O	68	♀	肝腫瘍	E. coli	8.65	+	死
3	H. K	62	♂	食中毒	Salmonella-C	2.71	+	死
4	T. O	45	♀	腹膜炎	Klebsiella	2.80	-	生
5	T. K	61	♂	髄膜炎	Meningococcus	3.26	+	死
6	M. H	54	♀	イレウス	Klebsiella	7.23	+	死
7	T. Y	32	♂	腹膜炎	Ps. aeruginosa	9.80	+	死

動物実験検体は合成基質 (Tos-Gly-Pro-Arg-pNA) を用い測定し¹⁹⁾、実験開始時を100%として表示した。臨床検体は一元免疫拡散法にて測定した。

3) Prothrombin の測定

動物実験検体は合成基質 (Tos-Gly-Pro-Arg-pNA) を用い測定し²⁰⁾、実験開始時を100%として表示した。臨床検体は Quick 1 段法にて測定した。

4) Fibrinogen 測定

動物実験検体は測定不能の為、臨床検体のみ重量法で測定した。

④ DIC の判定基準

出血性ショック患者、エンドトキシンショック患者は、前川の診断基準²¹⁾に基づき判定した。

結 果

実験成績はすべて mean $\pm$ standard deviation にて表示した。

(1) 実験のカテコールアミン投与による線溶凝固系の変動

① アドレナリン投与群 (Fig. 1)

1) 血中アドレナリンと血圧の変動

アドレナリン投与により、血圧は投与前の 98 ± 8.6 mmHg から、投与10分後には 178 ± 12.3 mmHg と急上昇した。アドレナリン値は投与前 0.112 ± 0.029 ng/ml から、投与10分後に 4.7 ± 1.41 mg/ml と急上昇し、以後漸減したが、投与40分後でも投与前に比し有意な高値を示した。

2) 線溶系因子の変動

FDP 値は、投与前の 7.5 ± 2.9 μ g/ml から投与10分後には 13.75 ± 4.8 μ g/ml と上昇し、投与20分後まで有意な高値を示した。そして、アドレナリン値と FDP 値の間には、 $r=0.933$ なる正の相関を認めた。 $(p \leq 0.01)$

Total plasmin inhibitor 値は、逆に投与10分後には $75.9 \pm 3.87\%$ と減少し、投与40分後まで有意に減少した。そして、アドレナリン値と total plasmin inhibitor 値の間には $r=-0.975$ なる負の相関を認めた。 $(p \leq 0.01)$

Plasminogen 値は投与前後において有意な変動は認められず、アドレナリン値との間にも有意な相関は認められなかった。

3) 凝固系因子の変動

血小板数、prothrombin 値、AT III 値いずれもアドレナリン静注 5 分、10分後において有意な減少を認めたが、20、30、40分後の減少には有意な差は認められなかった。

血小板は投与前の $22.82 \pm 2.74 \times 10^4/\text{mm}^3$ から、投与10分後には $14.73 \pm 2.44 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少し、アドレナリン値と血小板数の変動の間には $r=-0.943$ なる負の相関を認めた。 $(p \leq 0.01)$

AT III 値は投与10分後には、 89.8 ± 5.92 と減少したが、アドレナリン値と AT III 値の間には有意な相関は認めなかった。

Prothrombin 値も投与10分後には、 $74.78 \pm 10.45\%$ と減少し、アドレナリン値と prothrombin 値の変動の間には $r=-0.91$ なる負の相関を認めた。 $(p \leq 0.05)$

② ノルアドレナリン投与群 (Fig. 2)

1) 血中ノルアドレナリンと血圧の変動

ノルアドレナリン投与により、血圧は投与前の 101 ± 9.6 mmHg から、投与10分後には 199 ± 11.2 mmHg と急上昇し、以後漸減した。ノルアドレナリン値は、投与前の 0.29 ± 0.06 ng/dl から、投与10分後には 3.3 ± 0.68 ng/dl と急上昇し、以後漸減したが、投与前に比し有意な高値を示した。

2) 線溶系因子の変動

FDP 値は、投与前の 7.5 ± 2.9 μ g/dl から、投与10

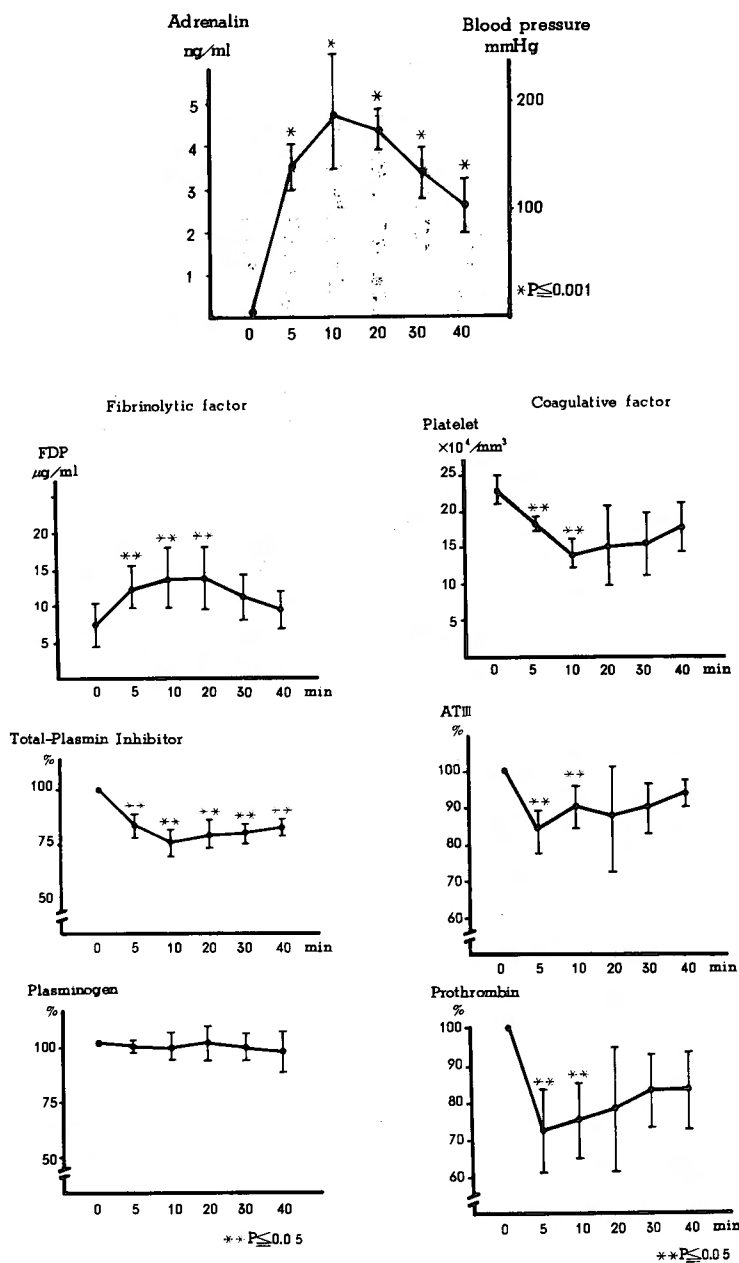


Fig. 1. Changes of Adrenalin, Fibrinolytic and Coagulative factor by injection of Adrenalin.

分後には $17.5 \pm 5 \mu\text{g/dl}$ と最高値を示し、投与30分後まで有意な上昇を示した。そしてノルアドレナリン値と FDP 値との間には $r=0.804$ なる正の相関を認めた。 ($p \leq 0.05$)

Total plasmin inhibitor 値は、逆に投与10分後には、

$76.4 \pm 5.9\%$ に減少し、投与40分後まで有意に減少したが、ノルアドレナリン値と total plasmin inhibitor 値との間には、有意な相関は認められなかった。

Plasminogen 値は、投与前後において有意な変動は認められず、ノルアドレナリン値の変動との間に相関

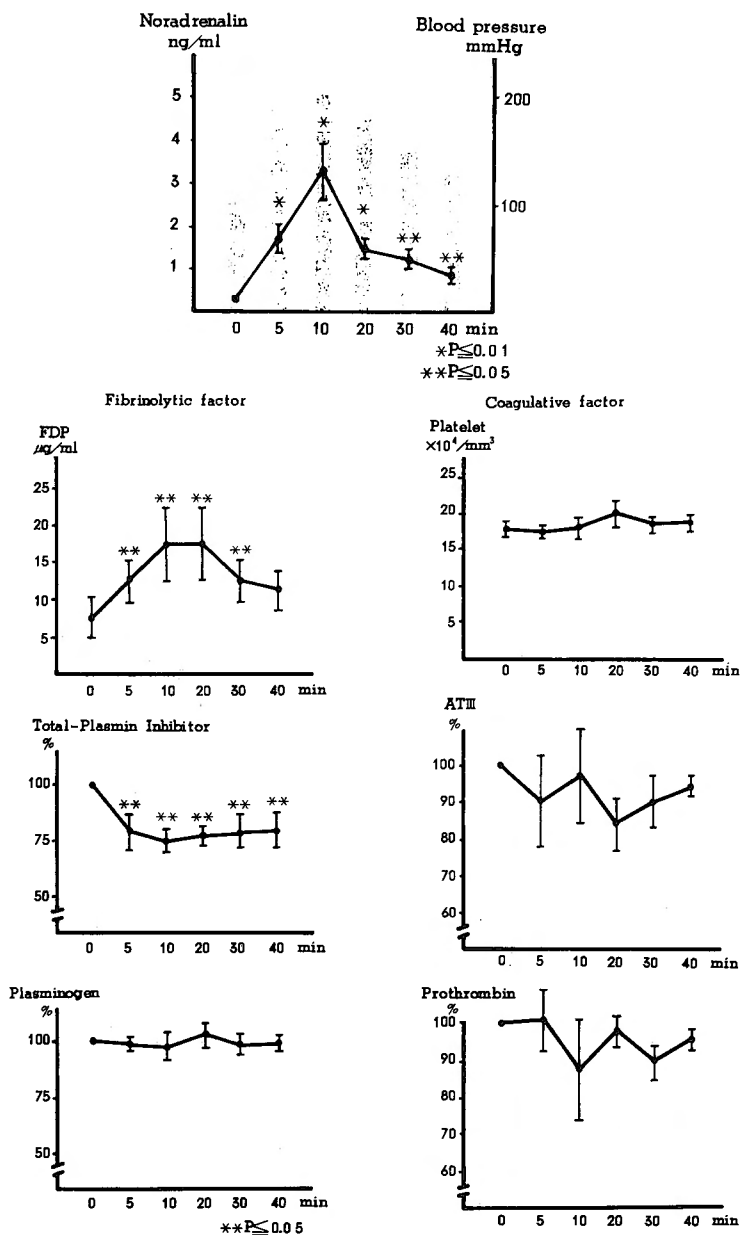


Fig. 2. Changes of Noradrenalin, Fibrinolytic and Coagulative factor by injection of Noradrenalin.

も認められなかった。

3) 凝固系因子の変動

ノルアドレナリン投与前後において、血小板数、AT III値、prothrombin 値はいずれも有意な変動はなく、ノルアドレナリン値との間に有意な相関は認めなかった。

(2) 出血性ショックにおけるカテコールアミンと線溶凝固系の変動

① 実験群 (Fig. 3)

1) 血中カテコールアミンの変動

カテコールアミンは、対照期のアドレナリン 0.09 ± 0.07 ng/dl, ノルアドレナリン 0.27 ± 0.13 ng/dl から、

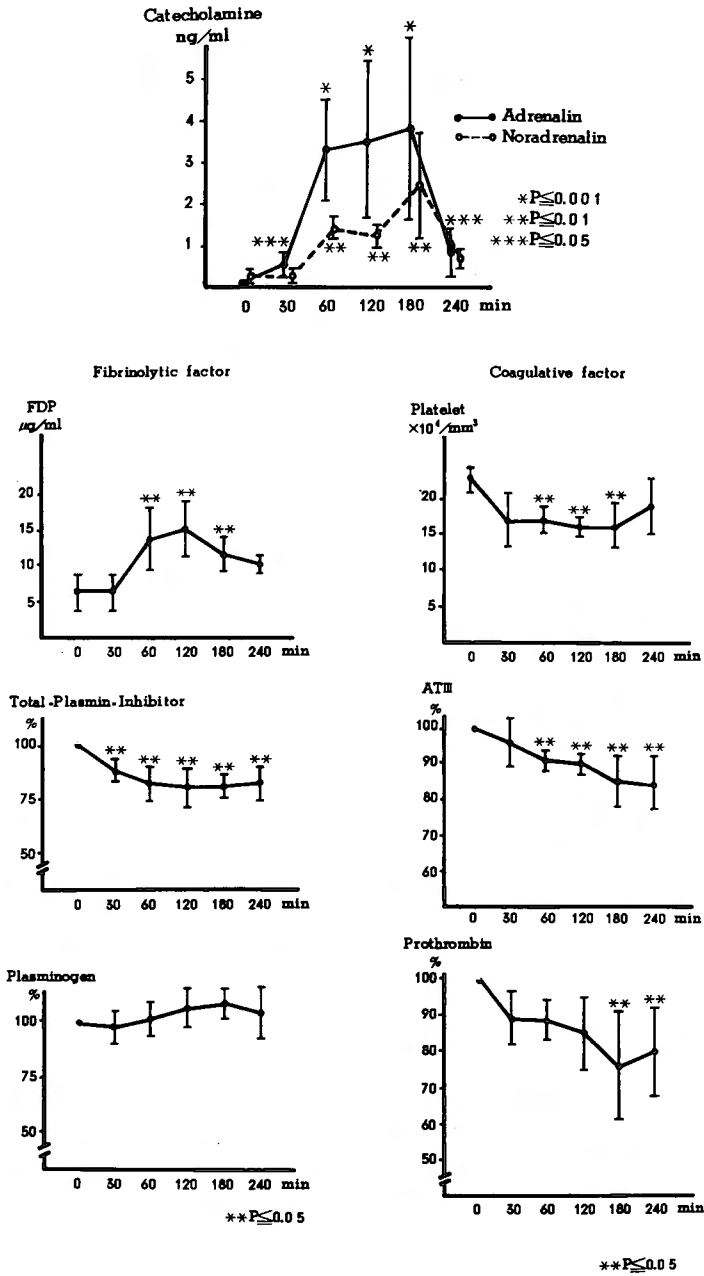


Fig. 3. Changes of Catecholamine, Fibrinolytic and Coagulative factor on experimental Hemorrhagic shock of dogs.

出血後期にはアドレナリン，ノルアドレナリンともに有意な高値を示し，維持後期にはアドレナリン $3.8 \pm 2.0 \text{ ng/dl}$ ，ノルアドレナリン $2.45 \pm 1.4 \text{ ng/dl}$ と最高値を示したが，還血期にはともに減少した。

2) 線溶系因子の変動

FDP 値は対照期の $6.25 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ が，出血後期の $13.75 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$ から維持後期の $11.25 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ まで有意に上昇した。そして，アドレナリン値と

FDP 値の間には $r=0.87$ なる正の相関を認めた。 $(p \leq 0.05)$ しかし、ノルアドレナリン値と FDP 値の間には有意な相関は認められなかった。

Total plasmin inhibitor 値は出血初期の $87.18 \pm 3.4\%$ から還血期の $84.6 \pm 4.9\%$ まで有意に減少したが、アドレナリン値、ノルアドレナリン値との間には有意な相関は認めなかった。

Plasminogen 値はショック前後において大きな変動は認められず、アドレナリン値、ノルアドレナリン値との間にも有意な相関は認めなかった。

3) 凝固系因子の変動

血小板は対照期の $23.2 \pm 2.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ が出血後期の $17.1 \pm 1.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ から維持後期の $16.1 \pm 3.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで有意な減少を認めた。

AT Ⅲ値は出血後期の $91.5 \pm 1.9\%$ から、還血期の $87 \pm 5.8\%$ まで有意な減少を認めた。

Prothrombin 値は維持後期の $76.5 \pm 15.9\%$ から、還血期の $80.3 \pm 12.2\%$ まで有意な減少を認めた。

しかしながら、血小板数、AT Ⅲ値、prothrombin 値いずれもアドレナリン値、ノルアドレナリン値との間による有意な相関は認めなかった。

② 臨床群 (Fig. 4)

表 2 の如く、全例 lactic acidosis を呈したが DIC は 5 例中 1 例に認めただけであった。

1) 血中カテコールアミンの変動

ショック時アドレナリン $2.7 \pm 0.94 \text{ ng/ml}$ 、ノルアドレナリン $2.42 \pm 0.51 \text{ ng/ml}$ と高値を示したが、以後漸減し、第 2 病日にはアドレナリン $0.24 \pm 0.04 \text{ ng/ml}$ 、ノルアドレナリン $1.2 \pm 0.35 \text{ ng/ml}$ と有意に減少し、第 5 病日目にはほぼ正常に復した。

2) 線溶系因子の変動

FDP 値はショック時の $15 \pm 4.08 \mu\text{g/dl}$ から、ショック改善とともに次第に減少傾向を示し、第 5 病日目には $6.25 \pm 2.5 \mu\text{g/dl}$ と有意に減少した。そして、アドレナリン値と FDP 値の間には $r=0.923$ なる正の相関 ($p \leq 0.01$)、ノルアドレナリン値と FDP 値にも、 $r=0.96$ なる正の相関 ($p \leq 0.01$) を認めた。

Total plasmin inhibitor 値は、ショック時 $48 \pm 23\%$ と低値を示したが、ショック改善とともに第 1 病日目には $100 \pm 21\%$ と有意に上昇し正常に復した。そして、アドレナリン値と total plasmin inhibitor 値との間には $r=0.94$ なる正の相関 ($p \leq 0.01$) を認めたが、ノルアドレナリン値との間には有意な相関は認めなかった。

Plasminogen 値はショック時 $7 \pm 1.34 \text{ mg/dl}$ から、

ショック改善とともに上昇傾向を示し、第 3 病日目には $9.8 \pm 0.81 \text{ mg/dl}$ と有意に上昇し正常に復した。しかし、アドレナリン値、ノルアドレナリン値との間に有意な相関は認めなかった。

3) 凝固系因子の変動

血小板はショック数、第 2、第 3 病日に若干の減少傾向を示すものの、第 5 病日まで有意な変動は認められなかった。

AT Ⅲ値はショック時 $19.37 \pm 4.4 \text{ mg/dl}$ であったが、第 3 病日には 28.0 ± 2.8 と有意に上昇し正常に復した。

Prothrombin 時間、fibrinogen 値は、ショック前後において有意な変動は認めなかった。

そして、血小板数、AT Ⅲ値、prothrombin 時間、fibrinogen 値、いずれもアドレナリン値、ノルアドレナリン値との間に有意な相関は認めなかった。

(3) エンドトキシンショックにおけるカテコールアミンと線溶凝固系の変動

① 実験例 (Fig. 5)

1) 血中カテコールアミンの変動

カテコールアミンは、エンドトキシン投与 30 分後には、アドレナリン $2.88 \pm 0.85 \text{ ng/ml}$ 、ノルアドレナリン $1.6 \pm 0.42 \text{ ng/ml}$ と有意に急上昇し、その後も高値を持続したが、投与 240 分後には減少傾向を示した。

2) 線溶系因子の変動

FDP 値は投与 60 分後には $30 \pm 11.5 \mu\text{g/ml}$ と有意に急上昇し、以後も異常高値を持続した。

Total plasmin inhibitor 値、plasminogen 値は、ともにエンドトキシン投与 30 分後には、それぞれ $60.9 \pm 8.1\%$ 、 $72.8 \pm 6\%$ と有意な減少を認め、エンドトキシン投与 240 分後まで低値が持続した。そして、FDP 値、total plasmin inhibitor 値、plasminogen 値、いずれもアドレナリン値、ノルアドレナリン値との間に有意な相関は認めなかった。

3) 凝固系因子の変動

エンドトキシン投与 30 分後には、血小板は $8.17 \pm 2.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、AT Ⅲ値 $79.1 \pm 4.9\%$ 、prothrombin 値 $58.8 \pm 5.8\%$ と有意に著減し、いずれもエンドトキシン投与 240 分後まで低値が持続した。

そして、血小板数、AT Ⅲ値、prothrombin 値いずれも、アドレナリン、ノルアドレナリンとの間に有意な相関は認めなかった。

② 臨床例 (Fig. 6)

表 3 の如く全例 lactic acidosis を呈し、DIC は 7 例

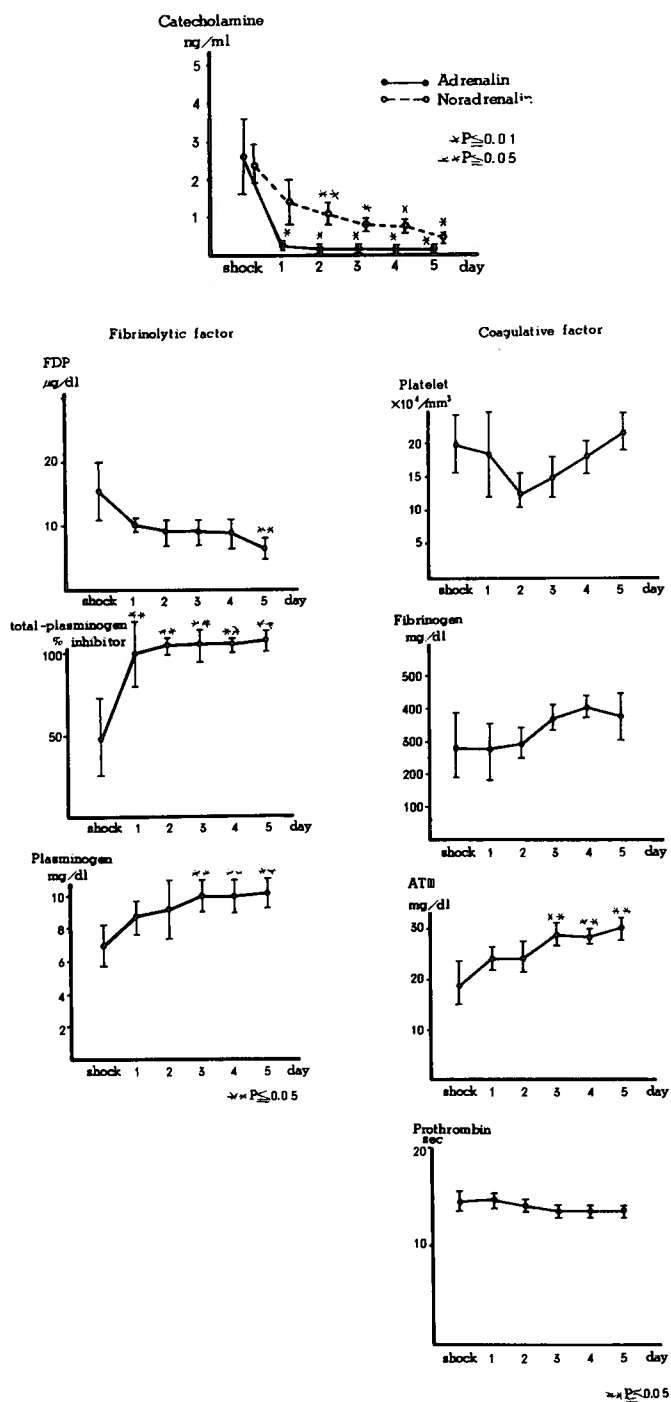


Fig. 4. Changes of Catecholamine, Fibrinolytic and Coagulative factor on clinical Hemorrhagic shock.

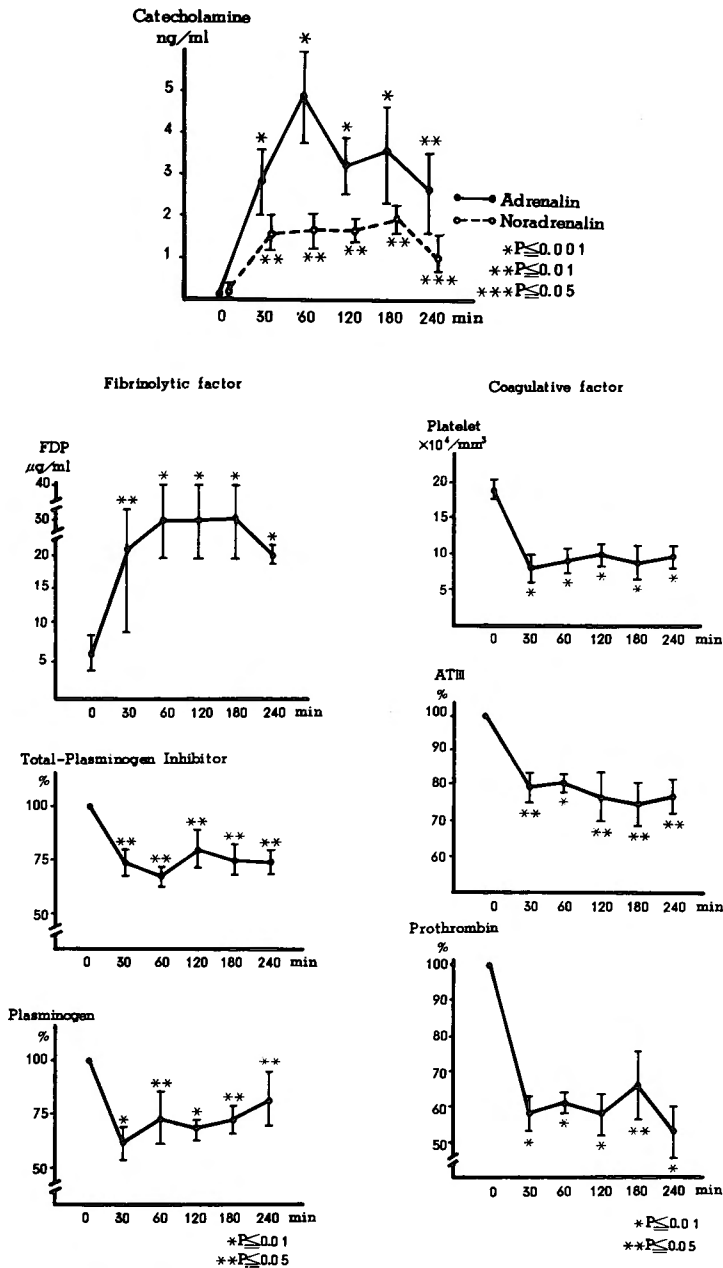


Fig. 5. Changes of Catecholamine, Fibrinolytic and Coagulative factor on experimental Endotoxin shock of dogs.

中6例に認め、起因菌は、全例グラム陰性桿菌であった。

1) 血中カテコールアミンの変動

ショック時アドレナリン 0.8 ± 0.32 ng/ml, ノルア

ドレナリン 3.7 ± 1.16 ng/ml と高値を示したが、第1病日には、アドレナリン 0.16 ± 0.05 ng/ml, ノルアドレナリン 1.0 ± 0.2 ng/ml と有意に減少し次第に正常に復した。

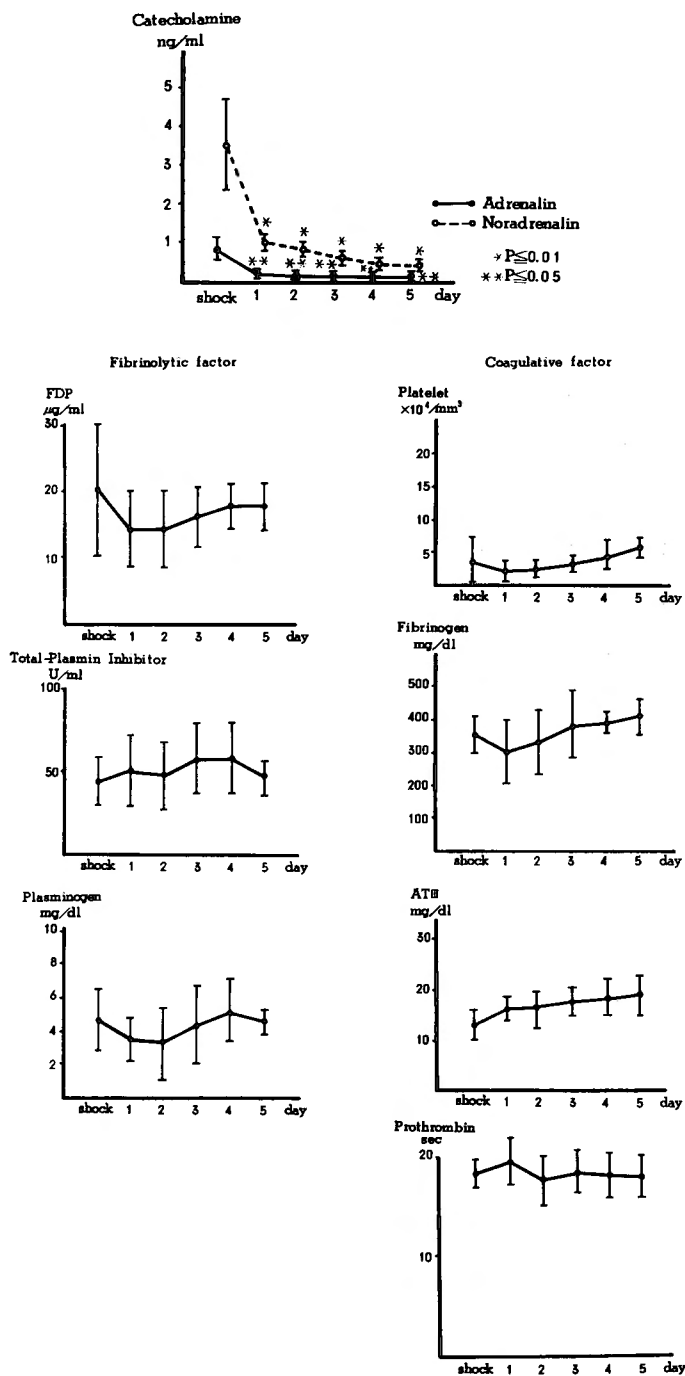


Fig. 6. Changes of Catecholamine, Fibrinolytic and Coagulative factor on clinical Endotoxin shock.

② 線溶系因子の変動

ショック時, FDP 値 $21 \pm 10 \mu\text{g/ml}$, total plasmin

inhibitor 値 $46 \pm 11\%$, plasminogen 値 $5 \pm 1.9 \text{ mg/dl}$ と異常値を示し, 第5病日まで異常値が持続した。

そして、FDP 値, total plasmin inhibitor 値, plasminogen 値のいずれもアドレナリン値, ノルアドレナリン値との間に相関は認めなかった。

③ 凝固系因子の変動

ショック時, 血小板数 $3.6 \pm 3.67 \times 10^4 / \text{mm}^3$, AT Ⅲ値 $13.43 \pm 2.6 \text{ mg/dl}$, prothrombin 時間 $18.1 \pm 1.97 \text{ sec}$ と異常値を示し, 第5病日までこの異常値は持続した。fibrinogen 値は, ショック時の $395 \pm 51 \text{ mg/dl}$ から, 第5病日まで有意な変動は認められず, ほぼ正常範囲内であった。

そして, 血小板数, AT Ⅲ値, prothrombin 時間, fibrinogen 値の, いずれもアドレナリン値, ノルアドレナリン値との間に相関は認めなかった。

考 察

線溶研究の歴史の上では, 屍体血中の plasminogen activator は重要な位置を占めている。ことに agnony の状態で死亡した屍体心臓血中には豊富に plasminogen activator が存在し, 血液が流動性を保っている²²⁾。そして, 線溶亢進にはカテコールアミンが関与していると報告されている²³⁾。以来, 各分野で, その関連性について研究が続けられ, カテコールアミンにより血管壁から plasminogen activator が放出され, 線溶系が賦活されるという考えが示されている²⁴⁾。しかしながら, これらの成績の中には, 線溶系の指標としてのユーグロブリン中には相当量の plasmin inhibitor が存在することが指摘されており, activator と inhibitor の相方の変動が異なり, ユーグロブリン溶解時間では, 真の plasminogen activator の測定は困難であった²⁵⁾。それだけに, これらの成績には, いくつかの疑問が残ることは否定できない。そこで筆者は線溶因子測定法に工夫を加えた。

武市らは²⁶⁾、線溶活性は同一条件下において個体差が少ないのに反し, 血中アドレナリン, ノルアドレナリン値は個体差が大きいため, 動物実験においてアドレナリン, ノルアドレナリン値と FDP 値とは, 必ずしも相関しなかったと報告しているが, 線溶亢進の指標となる, FDP に関しては動物ごとにそれぞれ同種族の FDP 抗体を使用しておらず, 種特異性という点で FDP 測定値に疑問のもたれるところである。

そこで, 筆者は FDP を自家製の犬用ラテックコーティング FDP 抗体を用い測定しこの問題を解決した。その結果, 実験的アドレナリン投与犬群で血中アドレナリンの上昇に伴う, 有意な FDP の上昇とともに

total plasmin inhibitor の減少, 実験的ノルアドレナリン投与犬群で血中アドレナリンの上昇に伴う有意な FDP の上昇という線溶亢進とカテコールアミンとの間に相関を明らかにし得た。又, 両群とも plasmin inhibitor の減少や, FDP の上昇にもかかわらず, plasminogen 値の変動は認められなかった事は, 1つには, plasminogen の消費が plasminogen の産生により補なわれているものとも考えられる。しかし, その詳細は不明である。

一方, 凝固系ではアドレナリン静注時には, 投与5分, 10分後までの短時間ではあるが, 血中アドレナリンの上昇に伴い, 血小板数, prothrombin 値の有意な減少が認められた。血管壁には, 血液凝固系のⅣ因子²⁷⁾, や組織 thromboplastin²⁷⁾ も存在しており, これがアドレナリンにより血中に放出されたり, アドレナリン自体の血小板凝集作用²⁸⁾や cryofibrinogen の上昇等により, 凝固活性が亢進されたものと推測される。また, カテコールアミンは血管を収縮させ血流の緩和化, 停滞をきたし, 凝固活性を亢進させ, ひいては DIC を惹起する因子であるという報告もある²⁹⁾が, 我々の実験結果では, カテコールアミンによる線溶系の活性化がより特徴的であった。

Weil-Malherbe ら²⁹⁾により, ショック経過中にカテコールアミンの放出の重要性が確かめられて以来, ショック時のカテコールアミンの病態が解明されつつある。

そして, カテコールアミンも凝固亢進ひいては DIC の重要因子としてとりあげられている³⁰⁾。すなわち, ショックによるカテコールアミン遊離の結果, 血管収縮に伴う末梢微細循環の失調をおこし, 血液中で aggregation, blood sludging などと呼ばれる血球凝集³⁰⁾や acidosis による凝血塊の形成が促進され^{31, 32)}, さらに anoxia の増強の為, 組織障害が発生し組織 thromboplastin の放出による外因性凝固系の亢進がおこる。一方, 微小循環不全は血管内膜の損傷をひきおこし, Hageman factor が活性化され内因性凝固系の亢進をもたらす。そして同時に prekallikrein の活性化が起こることも知られており³³⁾, kallikrein の plasminogen の plasmin への活性化³⁴⁾さらには補体系の alternative pathway を作動するとともに³⁵⁾, kininogen から kinin を発生する³⁶⁾。そして, 現在ではこのよう凝固線溶系, 補体系, キニン系が連鎖反応的に作動して, ショックを増悪し, DIC の複雑な病態を呈すると考えられている。

しかし、我々の実験的出血性ショック群では、著明な凝固亢進は認めず、アドレナリン投与群に類似したアドレナリンの上昇に伴う FDP の上昇、すなわち線溶亢進を認めた。又、カテコールアミンとの変動には有意な相関はなかったものの、ショック維持期において、血小板、AT III, prothrombin 値は減少し、軽度の凝固系の亢進が認められた。しかし、DIC の所見は呈さなかった。

組織壊滅の大きい外傷に起因する出血性ショックの場合、組織 thromboplastin や組織 plasminogen activator が放出され、単なる出血性ショックに比べ、凝固線溶系の亢進は著明であるといわれている³⁷⁾。

そこで、筆者は組織壊滅が少なく、凝固線溶因子の産生障害をきたすような肝障害患者を除外した出血性ショック患者において、DIC の有無を検討したところ全例 lactic acidosis を呈したものの、DIC は5例中1例に認めたのみであった。又、これらの症例では、線溶系の変動としての、FDP の上昇と、アドレナリン、ノルアドレナリンの上昇が相関し total plasmin inhibitor 値の減少とアドレナリンの増加が逆相関を示した。又、出血性ショック患者の凝固系の変動は、実験的出血性ショック犬群と類似しており、軽度の凝固亢進をショック時に示したのみであった。

これは、我々の実験的、臨床出血性ショック例では、ショックが遷延した為におこる、血管内皮傷害や広範囲な組織障害をきたすことが少ない、すなわちショック時間の比較的短い、可逆性ショックであった為と推測される。

Broersma らは³⁸⁾、出血性ショックにおいては内因性凝固に関与する諸因子が低下し、さらに血液が acidosis に傾く為、凝固系が亢進すると報告しているが、実際には臨床例において、著明な acidosis でも凝固亢進は顕著でなく、我々の出血性ショックにおける実験結果は Garcia ら³⁹⁾がいうところの hypovolemic shock とくに最初の3時間においては、強い凝固系の亢進が認められないという報告とほぼ一致したものであり、出血性ショックのとくに初期においては、カテコールアミンが線溶系の亢進に強く影響を及ぼしていると考えられた。そして、出血性ショックでは、Hardaway が²⁾強調しているほど簡単には DIC に陥らないものと思われた。

エンドトキシンショックは、他のショックと異なり、ショック初期段階では、hyperdynamic state の状態となっているといわれる。しかしながら、末梢において

は動静脈シャントが増大しており、結局のところ末梢組織においては stagnant anoxia の状態となっている為、他のショックと同様に末梢循環障害、組織 anoxia による凝固、線溶亢進がおこる可能性もあり得る。

そして、今回、筆者のエンドトキシンショックにおける結果では、実験例、臨床例ともに、カテコールアミンと凝固線溶測定因子の間には相関は認めず shock 早期より血液凝固学的には、FDP の異常高値、plasminogen, total plasmin inhibitor 及び、血小板、AT III, prothrombin 値の異常低値という、いわゆる DIC の病像を呈した。

エンドトキシンショックにおいては、ショックによる末梢循環不全がもたらした、血液凝固学的変動もさることながら、エンドトキシンそのものも、血液、臓器、組織への直接作用が、凝固線溶系の異常亢進をひきおこしたと考えられる。

すなわち、①エンドトキシンによる血管内皮障害、②エンドトキシンの血小板凝集作用、③エンドトキシンの XII 因子への直接作用³⁹⁾、④エンドトキシンが白血球に作用して procoagulant 作用のある組織 thromboplastin 様物質を放出する作用⁴⁰⁾、⑤エンドトキシンによる generalized Schwartzman 反応⁴¹⁾、⑥エンドトキシンによる補体系の活性化等の作用⁴²⁾によるところが大きいと考えられる。

Garcia ら³⁹⁾は、イヌを用いた脱血による出血性ショックとエンドトキシンショックを比較し、出血性ショックでは強い凝固系の亢進が認められないのに、エンドトキシンショックでは早期より著しい亢進が認められると報告しており、今回の筆者の実験結果とほぼ一致した成績を示している。

すなわち、エンドトキシンショックにおいては、著明な凝固線溶亢進状態いわゆる DIC の病像を呈するが、この凝固線溶系の亢進には、出血性ショック時の様なカテコールアミンとの相関はなく、いいかえれば、カテコールアミンが DIC の重要因子とは考え難いことが示唆された。

結 論

カテコールアミンの凝固線溶へ及ぼす影響を検討し、ショックにおけるカテコールアミンと DIC の関連について、実験的、臨床的に検討して以下の成績を得た。

①実験的アドレナリン投与群では、線溶系の亢進と軽度の凝固系の亢進、ノルアドレナリン投与群では、線溶系の活性化が認められたのみで、すなわちカテコ

ールアミン投与による凝固線溶系の変動は、線溶系の活性化が特徴的であった。

②出血ショック群においては、実験的アドレナリン投与群に類似した、線溶系の活性化と軽度の凝固系の亢進が認められ、出血性ショック時には、カテコールアミンが凝固線溶系の変化をひきおこす因子ではあったが、DIC に陥る可能性は低かった。

③エンドトキシンショックにおいては、カテコールアミンが凝固線溶系に及ぼす影響はほとんど認められず、エンドトキシン自体の直接作用による凝固線溶亢進が顕著で、DIC に陥るものと考えられた。

以上、ショックにおいては、カテコールアミンがDIC の重要因子と考え難いことが指摘された。

稿を終るにあたり、御懇篤な御指導と御校閲を賜りました竹内節夫教授に深く感謝の意を表するとともに、本研究に直接ご指導ご鞭撻を頂きました東邦大学生化学教室五十嵐紀子講師、第2外科教室柴忠明助教授に心より感謝を申し上げます。さらに今回の実験に御協力いただいた教室諸兄に感謝します。

なお本論文の要旨は第43回第44回日本血液学会総会および第10回日本救急医学会総会で発表した。

文 献

- 1) Aoki N, Kaulla KN: The extraction of vascular plasminogen activator from human cadavers and a description of some of its properties. *Am J Clin Path* **55**: 171-179, 1971.
- 2) Ali SY: Tissue ativator of plasminogen (cytokinase). *Methods in Enzymol* **19**: 834-838, 1970.
- 3) Niewirowski S, Stewart GJ, Marder VJ: Formation of highly ordered polymers from fibrinogen and fibrin degradation products. *Biochem Biophys Acta* **221**: 326-341, 1970.
- 4) Macfarlane RG, Lond MB: Fibrinolysis following operation. *Lancet* **1**: 10-12, 1937.
- 5) Tagon HJ, Levenson SM, Davidson CS, et al: Occurrence of fibrolysis in shock, with observation of prothrombin time and plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. *Am J Med Sci* **211**: 88-96, 1946.
- 6) Mannucci PM, Aberg M, Nilsson IM, et al: Mechanism of plasminogen activator and factor increase after vasoactive drug. *Brit J Haemat* **30**: 81-93, 1975.
- 7) Hardaway RM: Disseminated intravascular coagulation syndrome. *Arch Surg* **83**: 842-850, 1961.
- 8) 隅田幸男: 血液連鎖反応系(凝固系, キニン系, 補体系)の測定値とその意味するもの. *臨床外科* **34**: 33-38, 1979.
- 9) Whitaker AN, McKay DG, Csavossy I: Studies of catecholamine shock 1. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Path* **56**: 153-169, 1969.
- 10) Deutsh DG, Mertz ET: Purification from human plasma by affinity chromatography. *Science* **170**: 1095-1096, 1970.
- 11) 浅田敏雄, 五十嵐紀子, 瓜田有三, 他: プラスミン・プラスミノーゲン測定法の問題点とアフィニティークロマトグラフィー. *東邦医会誌* **19**: 549-551, 1972.
- 12) 五十嵐紀子, 松本光民, 曾 篤如, 他: TNP 法による蛋白分解酵素の測定. 1. Fibrinogen を基質とした plasmin の力価測定法. *東邦医会誌* **19**: 462-467, 1972.
- 13) 杉江達郎: 出血性ショック時の肺機能に関する実験的研究. *京府医大誌* **76**(2): 141-159, 1967.
- 14) Kissinger PT, Refshauge C, Dreiling R, et al: An electrochemical detector for liquid chromatography with picogram sensitivity. *Anal Lett* **6**: 465-477, 1973.
- 15) Loewy AG, Dunathan K, Kriel R, et al: Fibrinase. 1. Purification of substrate and enzyme. *J Biol Chem* **236**. 10. 2625-2633, 1961.
- 16) Singer JM, Plotz CM: The latex fixation test. 1. Application to the serologic daignosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med* **21**: 888-892, 1956.
- 17) 馬場節子, 滝沢徳正, 中西一夫, 他: 発色性ペプチド基質を用いた α_2 -プラスミンインヒビターの測定法の検討. *血液と脈管* **12.3**: 490-492, 1981.
- 18) 馬場節子, 船橋幸子, 中西一夫, 他: 発色性ペプチド基質による血漿プラスミノーゲンの測定法. *臨床病理* **31.3**: 293-297, 1983.
- 19) 中村節子, 滝沢徳正, 中西一夫, 他: 発色性ペプチド基質を用いた血漿抗トロンビンⅢ測定法の検討. *臨床病理* **28.1**: 81-86, 1980.
- 20) 中村節子, 滝沢徳正, 中西一夫, 他: 発色性ペプチド基質によるプロトロンビン測定法の検討. *臨床病理* **28**: 153-157, 1980.
- 21) 前川 正: DIC の診断. *治療* **63**: 783-791, 1981.
- 22) Ishizu H, Nobuhara M, Takata H: Study on fluidity of blood on the basis of fibrinolysis. *Jap J Legal Med* **25.5**: 366-372, 1971.
- 23) 阿部田辰一: 流動性屍血の成因に関する研究. *日法医誌* **12**: 554-584, 1958.
- 24) Cash JD, Allan AGE: The fibrinolysis response to moderate exercise and intravenous adrenarine in the same subjects. *Brit J Haemat* **13**: 376-383, 1967.
- 25) 松本光民・アフィニティークロマトグラフィーによる線溶系の測定 I—線溶測定上におけるユーグロブリン分画の問題点一. *日血学誌* **37**(6), 56-64, 1974.
- 26) 武市早苗, 前岩直彦, 若杉長英, 他: 線維素溶解現象に関する実験的研究. *日法医誌* **34**(2): 99-108, 1980.
- 27) Zeldis SM, Nemerson Y, Pitlick FA, et al: Tissue

- factor (Thromboplastin): localization to plasma membranes by peroxidase-conjugated antibodies. *Science* **175** : 766-768, 1972.
- 28) O'Brien JR: Some effects of adrenaline and anti-adrenaline compounds on platelets in vitro and in vivo. *Nature* **200** : 763-764, 1963.
- 29) Weil-Malherbe H, Smith ERB: The estimation of metanephrine, normetanephrine, and 3, 4-dihydroxymandelic acid in urine. *Pharmacol. Rev* **18.1** : 331-341, 1966.
- 30) Knisely MH, Warner L, Harding F: Antemortem settling. *Angiology* **11** : 535-588, 1960.
- 31) Broersma RJ, Bullomer GD, Mammen EF: Blood coagulation changes in hemorrhagic shock and acidosis. *Thromb Diath Haemorrh. Suppl* **36**: 171-176, 1969.
- 32) 真木正博, 永山正剛, 小川克弘, 他: 実験的アシドーシスとDIC, *臨床病理* **32** : 63-72. 1978.
- 33) Griffin JH: Role of surface in surface-dependent activation of hageman factor (blood coagulation factor XII). *Proc Natl Acad Sci USA* **75**: 1998-2002, 1978.
- 34) Bouma DL, Griffin JH: Deficiency of factor XII-dependent plasminogen proactivator in prekallikrein-deficient plasma. *J Lab Clin Med* **91** : 148-155, 1978.
- 35) Gewurz H, Shin HS, Mergenhagen SE: Interactions of the complement system with endotoxin lipopolysaccharide: consumption of each of the six terminal complement components. *J Exp Med* **128**: 1049-1057, 1968.
- 36) Oh-ishi S, Katori M, Han YN, et al: Possible physiological role of new peptide fragments released from bovine high molecular weight kininogen by plasma kallikrein. *Biochem Pharmacol* **26**: 115-120, 1977.
- 37) 杉本 侃, 武田勝文: 外傷患者の凝固系・線溶系について—主として EDP の立場から—, *外科治療* **28** : 485-492, 1973.
- 38) Garcia-Barreno P, Balibrea JL, Aparicio P: Blood coagulation changes in shock. *Surg Gyne Obst* **147**: 6-12, 1978.
- 39) Morrison DC, Cochrane CG: Direct evidence for hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxin). *J Exp Med* **140**: 797-811, 1974.
- 40) Brown DL, Lachmann PJ: The behaviour of complement and platelet in lethal endotoxin shock in rabbits. *Int Arch Allergy* **45**: 193-205, 1972.
- 41) Thomas L, Good RA: Study on the generalized shwartzman reaction 1. General observation concerning the phenomenon. *J Exp Med* **96**: 605-623, 1952.
- 42) Asson AO, Mellbye OJ, Ohlsson K: Complement activation during subsequent stage of canine endotoxin shock. *Scand J Immunol* **8**: 509-513, 1978.