

播種性血管内凝固症候群 (DIC) の病理学的研究

II. ヒト DIC 症例の臨床的検討と剖検でみられる フィブリン血栓の性状に関する研究

山 畠 功 司

札幌医科大学外科学第1講座 (主任 早坂 晃教授)

成 松 英 明

札幌医科大学中央検査部 (部長 黒川一郎教授)

A Pathological Study of the Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Syndrome

II. Clinical and Pathological Studies on Human DIC with Special Reference to Pathological Properties of Fibrin Thrombi

Kouji YAMAHATA

*Department of Surgery (Section 1), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. H. Hayasaka)*

Eimei NARIMATSU

*Central Clinical laboratory, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. I. Kurokawa)*

In the present paper the authors investigated 9 cases of disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome (group I) and 32 cases not diagnosed as DIC (group II) in a clinical, hematological and pathohistological point of view. The results obtained are as follows:

(1) The occurrence of bleeding considered to be caused by DIC were observed in all cases in group I and in half the cases of group II.

(2) In group II, fibrin thrombi were demonstrated in 31.3% of cases, while fibrin thrombi were demonstrated in 89% cases of group I. These results may suggest that DIC is not an uncommon complication.

(3) In both groups the number of fibrin thrombi identified was high in lung and kidney, and their pathological properties and organ specificities were almost similar in both groups.

(4) Fibrin thrombi observed in human DIC cases was susceptible to secondary fibrinolysis and their properties were almost identical to that experimentally induced in rabbits by endotoxin, reported in the preceding paper.

(5) Morphologically the fibrin thrombi demonstrated in human DIC cases were mainly of a tangled or massed type. In autopsied specimens, the fibrin thrombi seemed to be changed from a tangled or massed type to spotty, amorphous, globular, reticular or waste thread type in the course of secondary fibrinolysis. Even in the cases not suspected as DIC, a careful observation is required to demonstrate fibrin thrombi, especially when they are suspected to have underlying diseases inclined to complicate with DIC.

(Received February 6, 1980 and accepted March 10, 1980)

1 緒 言

播種性血管内凝固症候群 (DIC) の病理形態学的診断は
フィブリン血栓の証明にある¹⁾。しかしフィブリン血栓は

前報に述べたごとく、種々の要因によって早期に消失する
ことが多く、剖検所見は DIC を必ずしも正確に反映して
いるとは思われない。またフィブリン血栓自体が通常の血
栓といかなる点で差異があるかについての知見は、はなは

だ乏しいものようである。著者らは第1編の実験的 DIC 研究において得た成績から、フィブリン血栓を光顕および透過電顕レベルで形態学的ならびに組織化学的に分類し、1) 血栓一般が形態的に画一的でかつ線溶をうけにくいものに対し、DIC の血栓は均質型と線維型とに大別され、前者はきわめて線溶を受けやすいが後者はプラスミンによって溶解されにくいこと、2) 形成されたフィブリン血栓の溶解は死後、温度や時間的要素に著しく影響されることなどを明らかにした。

ヒト DIC 症例では凝固、線溶機能の変動が複雑にからみ合い、それに従ってフィブリン血栓もまた分解、溶解ときには再生成と展開し、多彩な様相を呈する可能性が考えられ、剖検時にみられるフィブリン血栓は血栓一般と著しく異なることが推察される。そこで著者らはヒト DIC と診断した症例の臨床的および剖検所見について検討を加え、特にフィブリン血栓の証明率と形態学的特性を中心に検討した。またつぎに DIC を合併しやすい基礎疾患を持ちながら臨床的に DIC と診断し得なかった症例についても同様の検索を行ない、同じくフィブリン血栓の証明率、形態学的特性を観察した。前者を第 I 群、後者を第 II 群としたが、両群間におけるフィブリン血栓の分布、性状を比較、解明することは潜在的な DIC の検索、また DIC の早期診断などの目的の上ではなはだ興味あることで、第1編で述べた実験的 DIC 症例とともに DIC の本態を追求する上に必要なことと思われるのでここに報告する。

2 対象および方法

札幌医科大学中央検査部の DIC 診断基準²⁾によって臨床的に DIC と診断された9例 (I 群) と、DIC の原因となる基礎疾患を有しながら臨床的に DIC と確診し得なかった32例 (II 群) の計41剖検例を対象とした (Table 1)。

I 群および II 群全症例について年齢、性別、基礎疾患、症状、凝固線溶検査成績、罹病期間、死亡から剖検までの経過時間について検討した。組織学的検索は I, II 群全症例について行ない肺、心、肝、脾、腎の各臓器を主検索対象とした (このうち2例にのみ脳の検索も行なった)。各臓器は肉眼的に観察したのち、1臓器当り1~3カ所から切片をとり出し、パラフィン標本を作製し、HE, PTAH, PAS 染色を施行して光顕の観察を行なった。フィブリン血栓は第1編で述べたのと同一方法、すなわち1切片につき1cm²になるように枠を作り、その範囲内にあるものをすべて計数した。計数基準は1~2個を+1、3~5個を+2、6~10個を+3、11個以上を+4とし、スコアとして表現した。肝類洞、脾洞内のものは1洞1個、また腎糸球体内のものは1糸球体1個と算定した。フィブリン血栓密度指数

Table 1 Primary disease in the present study

Primary disease	Number of patients
Group I	
Cancer	
stomach	2
Sepsis	2
Others	
early abruption of placenta	1
subacute hepatitis	1
HUS	1
TTP	1
hemorrhagic shock	1
total	9
Group II	
Cancer	
stomach	6
pancreas	1
sigmoid colon	1
Leukemia	
AML	4
CML	3
APL	1
CLL	1
malignant reticulosis	1
Sepsis	5
Disease of the liver	
fulminant hepatitis	1
subacute hepatitis	2
acute alcoholic hepatitis	1
acute yellow atrophy	1
cirrhosis	2
Others	
lobar pneumonia	1
acute pancreatitis	1
total	32

は各臓器の総スコアを+1以上を示した臓器数で除した値を用いた。

3 成績

3.1 I, II 群の臨床症状と凝固線溶検査成績

I 群の基礎疾患の内訳は Table 1 に示した。年齢は14~66歳に分布し平均38.1歳、男5例、女4例であった。全症例に共通した主たる臨床症状は出血であり、その部位をみると、消化管が全例にみられ、その他皮膚4例、創部・穿刺部位4例、口・鼻腔粘膜5例、泌尿器5例、気管支、肺、

Table 2 Clinical and laboratory findings in 9 patients with DIC

Case	No. of Autopsy	Age & Sex	Primary Disease	Additional Factors	Signs of Bleeding	No. of Bleeding Sites	Purpura, Petechiae	Wound, Venapuncture	Mucosal	GI-tract	GU-tract	Miscellaneous	Ht (%)	WBC ($\times 100$)	Platelets ($\times 10^4$)	PT (70-130%)	PTT (80-120%)	PTT (25.9 \pm 4.32 sec)	Fibrinogen (3262 mg/dl) (272 mg/dl)	FDP (10 μ g/ml) ($\times 2$ H.I.T. \downarrow)	Survival from Onset of Symptomatic DIC (day)	Others
1	HI 5583	31 F	Early abruption of placenta Renal failure		GI	2				+		Vaginal	21	153	14.2		92	46	616	20, $\times 6$	12	Peritoneal dialysis
2	MT 5604	42 M	Panperitonitis Septicemia Shock	Acidosis Hypoxia	multi	4	+	+	+	+		Pulmonary	32	156	6.0				190	18, $\times 4$	8	Lapara-tomy
3	CM 5625	42 M	Gastric cancer		multi.	5	+		+	+	+	Brain	32	87	6.1				82	40, $\times 12$	3	Diffuse metastasis
4	NA 5704	35 M	Subacute hepatitis Renal failure		multi.	5			+	+		Pulmonary Trachea	44	56	8.8	6	18.6	64.5	63	16, $\times 4$	105	Peritoneal dialysis
5	MT 5774	46 M	Gastric cancer	Chemo. Th. (MFC)	multi.	7	+	+	+	+	+	Eye Brain (seve)	32	77	5.1				104	32, $\times 8$	11	Diffuse metastasis Heparin Th.
6	HM 5784	14 F	HUS		GI	2	+			+	(seve)		28	97	6.3				80	24, $\times 6$	9	
7	HN 5860	43 F	TTP		multi.	5	+	+	+	+		Vaginal	22	89	2.0	100	110	41.4	290	0	17	
8	SI 5861	41 F	Reticulosarcoma Septicemia Shock	Chemo. Th. (BEMP)	GI	3		+		+	+		42	47	8.0				140	20, $\times 8$	1	Laparotomy Heparin Th.
9	US foren. med.	25 M	Hemorrhagic shock	Cardiac arrest	Wound	3		+	+	+			23	197	7.2		23.4		82	44, $\times 10$	5	

HUS: hemolytic uremic syndrome. TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura. foren. med.: forensic medicine.
multi.: multiple. (seve): severe. GI: gastrointestinal tract. GU: genitourinary tract.

性器, 頭蓋内各2例ずつであった。出血部位数の最高は7カ所(症例5)で, 9例中7例において3臓器以上の出血が認められた。凝固線溶検査成績では, 血小板数は症例1を除いて 10.0×10^4 以下を示し平均 7.5×10^4 , フィブリノーゲン値は症例1, 7を除いたほかは全例低下を示した。FDPは8例陽性でしかもその多くは持続性であった。DIC発症からの生存日数は最長105日で平均19日を示した。死亡から剖検までの経過時間は平均5時間14分であった(Table 3)。つぎにII群についてみると, 年齢は17~67歳で平均51.7歳, 男6例, 女4例であった。臨床所見では泌尿器(症例II), 肺(症例VIII), 消化器(症例IX)からの出血がみられるものもあったが, 多くは軽症で強い出血はみられなかった。凝固線溶検査の成績からDICを疑わせる症例はみられなかった。死亡から剖検までの経過時間は平均4時間20分であった。

3.2 主要剖検所見とフィブリン血栓の特徴

3.2.1 I 群

出血所見についてみると, 消化管で全例に確認され, そのすべては胃, 十二指腸, 食道, 回腸のびらん, 潰瘍病変に由来したものであった。頭蓋内出血は3例で, くも膜下2例, 脳内1例を示し, 心臓出血は3例で, 心内膜下1例, 心外膜下2例, 心筋内1例であった。肺実質のもの3例。腎盂・腎皮質, 膀胱の出血は各2例。皮下出血3例。その他肝実質, 卵巣, 後腹膜のものが1例ずつ認められた。その他の所見として肝巣状壊死2例, 症例1に卵巣静脈血栓, 症例7の口腔・食道粘膜に壊死性病変が認められた(Table 3)。

フィブリン血栓は症例5以外の全例に証明され, 2臓器以上に出現したものは7例で, そのうち症例3, 9は検索した全臓器に証明された。肺では8例に証明され, スコアは計+24, 密度指数3.0であった。血栓の出現は以下順を追って腎:6, +15, 2.5, 脾:4, +9, 2.25, 心:4, +4, 1.0, 肝:3, +8, 2.67, 脳:2, +7, 3.5を示し, 出現数および密度係数は肺, 腎において高率であった。他臓器では脾, 肝, 心の順にフィブリン血栓数が多いが, 全臓器に対する出現臓

Table 3 Macroscopical findings, localization and number of fibrin thrombi in 9 autopsies diagnosed as DIC clinically (group I)

Case	Lapse of Time from Death to Autopsy	Gross Pathological Findings	Microscopical Fibrin Thrombi + : Score					
			Lung	Kidney	Spleen	Heart	Liver	Brain
1	3°	Ulcer (duodenum, ileum) Erosion (stomach, esophagus) Thrombus (V. ovalis) Renal cortical necrosis	+ 4	+ 3	+3	+1	0	—
2	3°30'	Bleeding (GI-tract) Infarct (renal cortex) Focal necrosis (liver)	+ 4	+ 2	+1	+1	0	—
3	2°	Bleeding (subarachnoid, subcutaneous, endocardium, esophagus, GI-tract, urinary bladder)	+ 4	+ 4	+3	+1	+3	+3
4	7°40'	Erosion (stomach) Bleeding (pulmonary parenchyma, duodenum)	+ 1	+ 1	0	0	0	—
5	4°10'	Bleeding (frontal lobe) infarct (renal cortex)	0	0	0	0	0	—
6	13°30'	Bleeding (renal cortex, renal pelvis, ovary)	+ 2	+ 2	0	0	0	—
7	18°	Bleeding (lung, renal cortex, myocardium, subcutaneous, GI-tract, retroperitoneum, subepicardium) Necrosis (oral cavity, esophagus)	+ 2	0	0	0	0	—
8	45'	Ulcer (duodenum, ileum) Infarct (lung) Necrosis (liver)	+ 3	0	0	0	+1	—
9	3°20'	Bleeding (lung, subarachnoid, subcutaneous, liver, GI-tract, subepicardium, urinary bladder)	+ 4	+ 3	+ 2	+1	+4	+4
Total			+24	+15	+ 9	+4	+8	+7
Index			3.0	2.5	2.25	1.0	2.67	3.5

Table 4 Macroscopical findings, localization and number of fibrin thrombi in 10 out of 32 autopsies unsuspected as DIC (group II)

Case	Age Sex	Primary disease	Gross pathological findings	Microscopical fibrin thrombi + : Score				
				lung	kidney	spleen	heart	liver
I	5473 57M	Gastric cancer	—	0	+ 4	0	0	0
II	5538 67M	Gastric cancer	Bleeding (lung, renal pelvis)	+ 4	+ 4	0	0	+4
III	5551 72F	Fulminant hepatitis	—	+ 1	0	0	0	0
IV	5558 68F	Gastric cancer	Bleeding (retroperitoneum)	0	+ 1	0	+1	+1
V	5587 57F	CML	—	0	+ 1	0	0	0
VI	5611 17M	AML	Infarct (lung) Thrombus (pulmonary artery)	+ 4	0	0	0	0
VII	5689 58M	Gastric cancer	—	+ 4	0	0	0	0
VIII	5710 21F	Pancreas carcinoma	Bleeding (lung)	+ 4	0	0	+1	+3
IX	5761 60M	AML	Infarct (lung) Bleeding (lung, brain, kidney, heart) Ulcer & Erosion (stomach)	+ 3	0	0	0	0
X	5878 55M	Acute alcoholic hepatitis	—	+ 4	0	0	0	0
Total				+24	+10	0	+2	+8
Index				3.4	2.5	0	1.0	2.7

—: No findings associated with DIC

器率はほぼ同じである (Table 3).

3・2・2 II 群

フィブリン血栓陽性例は Table 4 にみるごとく 31.3% を示し、予想外に高率であった。肉眼的にこの 10 例中 4 例に臓器出血、1 例に血栓形成が認められたが、残り 5 例は DIC が直接原因したと思われる所見はなかった。陽性例を症例数、スコアおよび密度指数でみると、肺: 7, +24, 3.4, 腎: 4, +10, 2.5, 脾: 0, 心: 2, +2, 1.0, 肝: 3, +8, 2.7 で、肺が最も多く、ついで腎、肝の証明率が高かった。心では証明率は極端に低く、また脾ではまったく証明されなかった (Table 4)。両群を通してみると、肺、腎、肝における証明率はほぼ同じ傾向を示し、心では概して低率を示していることがわかる。

3・2・3 I, II 群の各臓器にみられたフィブリン血栓の形態の特徴

I, II 群におけるフィブリン血栓は、I 群で高い証明率を示すが (Table 3)、その分布、性状についてはほぼ I, II 群とも共通し、本質的差異はみられなかったため両群を一括して述べる。

肺臓: フィブリン血栓は胸膜に近い毛細血管、小血管に広く分布してみられ、その形態は、毛細血管では集塊型 (Fig. 1) が多く血管をほぼ閉塞しているものが多い。小血管では大部分が束絡型 (Fig. 2)、血球被覆型であり、集塊型も散見される。またやや太い血管では網状型 (Figs. 3, 4)、虎斑型などもみ出されることがあり、したがって肺内フィブリン血栓は概して多彩である。炎症、変性、壊死病変の部位ないしはその付近では束絡型、糸屑型が多数出現することがあるが、これは DIC というよりは局所的病変から二次的に起こったものと考えられる。

腎臓: フィブリン血栓は大部分糸球体内に存在し、そのほとんどが束絡型 (Figs. 5, 6) である。糸球体以外の血管では縁取り型、虎斑型が多く、小血管では集塊型を示すものもある。

心臓: 心で最も多い部位は心外膜直下で、局所的に密在していることが多い (Fig. 7)。内膜付近にもみることがあるが、多くは散在性である。心筋中間層付近で証明されることは比較的まれである。縁取り型、虎斑型が多く、束絡型はほとんどみることがない。

肝臓：肝では類洞内に形成されるものが大部分で、束絡型、糸屑型、網状型など線維型 (Figs. 8, 9) が主体をなし、多くは細小で HE 標本のみでは見のがされることが多い。

脾臓：肝同様に線維型が多く、脾洞内では糸屑型、脾柱血管内では束絡型を示すことが多い。

脳：検索した症例数は少ないが、概して均質型を示すものが多い。

4 考 察

4.1 DIC の臨床

基礎疾患：DIC は種々の疾患で起こりうることはよく知られているが、DIC が発現する直接の原因を確かめられないことが往々にして存在する。また他の誘因が加重されて発現することも少なくない。

多くの悪性腫瘍の末期に DIC が出現するといわれるが^{3,4)}、この場合、癌細胞の浸潤、転移が高度なものほど高率で、組織破壊あるいは腫瘍細胞由来の組織トロンボプラスチンが引き金となると考えられる。著者らが検討した悪性腫瘍例では I 群の 3 例中 2 例、II 群の 8 例中 5 例にフィブリン血栓を認め、これらの症例のうち 6 例が腺癌であることは、悪性腫瘍の組織型と DIC 発現と関連がある可能性を示唆する点で興味深い。腺癌が他の型の癌に比べ DIC を起こしやすいのは、細胞質内にみられる lysosome のなかに組織トロンボプラスチン様物質が含まれているため⁵⁾、本来の機能から考えて、胃腸、胆のう、膵、肝、前立腺に原発する腫瘍はその可能性が強いことが予想される。腺癌のなかでも粘液癌はそれが産生するムチン様物質の強い凝固促進作用のために DIC の発現が高いといわれている⁶⁾。しかし I 群の症例 5 は粘液癌で臨床的に明らかに DIC を認めたにもかかわらず、フィブリン血栓は証明されなかった。これは形成された血栓が主として均質型からなるため死後短時間のうちに溶解し、証明しがたくなったものであろう。また白血病ではことに前骨髄球性白血病のときに高率に DIC が合併することが知られている⁷⁾。これは骨髓細胞が前骨髄球の段階において酸フォスファターゼを主とする azur 顆粒を産生し、これが分解されることによって多量の組織トロンボプラスチン様物質が血中にはいりこむためと考えられている。

つぎに感染症ことに敗血症は DIC 発症原因の重要な位置を占める。原因菌種はグラム (-) 球菌が多く、その他グラム (-) 桿菌、グラム (+) 球菌、アスペルギルスがあげられる⁸⁾。またウィルス⁹⁾、リケッチャ¹⁰⁾、粟粒結核¹¹⁾、原虫¹²⁾ 疾患において DIC が合併した例も報告されている。症例 2 では血液培養でプロテウス菌が証明され、症例 5 で喀痰から溶連菌が検出され、症例 8 で腹水からグラム (-)

桿菌が検出されている。また症例 1 で中心静脈留置カテテルからカンジダアルビカンスが認められた。これらが DIC の発現あるいは促進に大きな誘因となった可能性は否定できない。

第 3 に肝疾患と DIC であるが、肝炎、肝硬変、肝癌などの肝実質障害があると凝固因子の産生低下が起こり、線溶系はむしろ相対的、絶対的に亢進状態にあることが知られている¹³⁾。これら疾患に DIC が合併するという考えは一見奇異な感じを受けるが、これは同時にアンチトロンビン III の産生低下、RES 障害などが加わるため、わずかな引き金因子によっても DIC が発症されると説明されている¹⁴⁾。肝炎におけるエンドキシン¹⁵⁾、肝硬変における肝内外の側副血行¹³⁾ などは DIC の引き金となることがあるといわれている。つまり肝疾患では凝固因子の産生が低下しても決して単純な凝固能低下をきたすものではなく、引き金因子の蓄積や付随してあらわれる抗凝固因子の低下をみることが多い。これらは DIC を引き起こす重要な因子であるが、その詳細な条件や因果関係については不明な点が多い。症例 4 の亜急性肝炎、症例 III の激症肝炎、症例 X の急性アルコール性肝炎の例にフィブリン血栓が証明されている。

各種ショック、心停止などによる血流停滞時に DIC を合併することが多い¹⁶⁾。血圧が低下し、それが遷延すると凝固因子の活性化やトロンビンの血中蓄積の原因となり、さらに RES 処理能低下、アシドーシス出現と DIC を発症しやすい状態に導かれる可能性がある。症例 9 では心停止から回復直後に創部の oozing が認められ、血流速度の低下が DIC を増強させたものと考えられた。

産科的疾患で胎盤早期剥離 (症例 1)、羊水塞栓、死児稽留、敗血性流産、子癇などに DIC がみられ、これらは流産中にはいった組織トロンボプラスチンが引き金となると考えられている¹⁷⁾。

TTP (症例 7) の DIC 発症については余りよくわかっていない。血管壁プラスミノゲンアクチベータ低下が血栓促進性に働くと考えられるが、DIC への移行は余り多くはないといわれている¹⁸⁾。また HUS (症例 6) は腎局所型 DIC を示すものが多く、全身性に現われることは少ない¹⁸⁾。

症状：DIC の主症状は出血と臓器障害である。出血は DIC と診断された後、二次線溶出現に一致して現われる例が多い。I 群では全例が出血傾向を示し、しかも多発かつ持続するものが多かった。出血部位は消化管、創部に多く、これは諸家の報告^{8,14)} と一致する。ことに注射など穿刺部からの出血 (症例 5) は特異的で、これは皮下出血程度のものであればほぼ全例に認められた。臓器障害は凝血学的

変化の後に出現することが多いが、これが基礎疾患そのものによるものかどうかの鑑別は多くの場合困難である。腎不全(症例 1, 4)は DIC 患者には高率にみられ、主に糸球体内に形成されたフィブリン血栓がその原因と考えられるが¹⁹⁾、基礎疾患に起因するものとする考えも少なくない^{8, 20)}。また DIC では心電図上の心筋梗塞像¹⁴⁾、肺機能不全⁸⁾、意識障害や全身痙攣²¹⁾、対称性末梢四肢壊死²²⁾などがしばしば認められる。しかし心筋障害、脳障害については病理形態学的に証明されないことがあり、これらは血栓が比較的容易に溶解されたためと考えられる。従来某々症候群と称される疾患のなかには DIC の結果として説明されているものがある。たとえば脳下垂体の Sheehan 症候群、肝静脈の Budd-Chiari 症候群、副腎の Waterhouse-Friderichsen 症候群などである。これらはいずれも血栓形成、臓器内出血によって特有な症状がみられる。動静脈血栓症は DIC の発現前または経過中にみられ、著しい凝固性亢進あるいは慢性 DIC の結果生ずることが知られている。

臨床診断: DIC の臨床的診断は定型像を示す場合は臨床所見、凝固線溶検査値から比較的容易である。しかし定型像を示さない場合は基礎疾患、誘因に強く影響をうけ困難なことが多い。診断基準はこれまで Minna *et al.*⁸⁾、Almondhiry³⁾、Merskey²³⁾、黒川²⁾、松田¹⁴⁾らによって提唱されているが、共通していることは血小板数、フィブリノーゲン、FDP の 3 者が重要で、これらの測定は簡便かつ再現性に富み、他の測定値に影響をうけにくいことなどから、近年スクリーニング検査の中心的役割を果たしている。DIC ではこれら検査値が定型像として出揃うことはむしろ少ないといわれているが、黒川²⁾の診断基準で診断された I 群はまた Minna *et al.*⁸⁾、松田¹⁴⁾の診断基準をも満たし、凝血異常の所見を明らかに示すものが多かった。凝血学的に定型像を呈してからでは経過の早い DIC 例では治療の時期を失うことが多いので、DIC の予知あるいは可及的早期診断のためには基礎疾患を最重視し、目的意識的な検査値の解析が必要である。その意味からすれば、II 群の症例 II, IV, VI, VIII, IX は予知可能な例であったと思われる。

4・2 ヒト DIC の病態

4・2・1 フィブリン血栓の頻度

I 群のフィブリン血栓証明率は 9 例中 8 例と高く、諸家の報告^{3, 8, 24)}とほぼ一致する。しかしこれを個々の症例について比較すると大きなばらつきがみられる。このようなばらつきを生ずる原因として症例ごとに付随した凝固能、線溶能の差があげられるが、それと同時に死後の溶解も考える必要がある²⁵⁾(第 1 編)。II 群では 32 例中 10 例にフィ

ブリン血栓が証明された。これは予想外に高い証明率であり、基礎疾患を有する症例では目的意識的な検索により従来考えられていた以上に証明率が增加する可能性があることを意味している。臓器別にみると、両群共通して肺、腎の順に高い発現頻度、スコア、密度指数がみられた。また形態学的には両群ともに肺では集塊型、腎糸球体では束絡型が主体をなし、また肝臓洞では束絡型、網状型、糸屑型が大部分を占めていた。これらは両群の血栓形成機序が同一であることを示唆する所見と思われる。

臨床的に定型な DIC を呈した症例でも必ずしもフィブリン血栓が証明されるわけではない(症例 5)。このような症例でフィブリン血栓が証明されなかった理由は基礎疾患の性質、罹病期間、治療内容などにもとづいて大きく影響されるが、いま一つの理由として生体側の二次線溶および死後のフィブリン溶解があつかることも考えられる(第 1 編)。第 1 編で示したように実験的 DIC では、主体をなす均質型フィブリン血栓は線維型に比べより急速に消失し、ことに室温下では急速に進行する。またパラフィン切片上でもプラスミン溶液によって容易に溶解される。このような事実から症例 5 ではおそらく均質型フィブリン血栓を主とするいわゆる急性 DIC の状態にあったものと推察される。一方、線維型フィブリンの一種である束絡型フィブリンは腎糸球体内血管にはほぼ特異的に認められた。この型の血栓は均質型よりは線溶をうけにくく、一たん形成されたものは比較的長い時間残存することからみて、DIC の形態学的診断および症例相互の比較のためには腎糸球体が最も適していると思われる。肝では発現頻度は少ないが、スコアは肺、腎について高い。I 群で認められた 3 例はいずれも発症から死亡までが 1~5 日と短いもので、8 日以上経過した症例においては血栓がまったく認められなかったことは興味深い。つまり肝におけるフィブリン血栓の出現は発症後の生存日数に大きな影響を受けていることが示唆された。

第 1 編の実験的 DIC の結果から、ヒト例についてつぎのことがいえる。つまり人体ではたとえ死亡直後から解剖を始めたとしても剖検には約 2 時間を要するため終了時にはすでに当初のフィブリンの約 86% が溶解してしまっていることになる。I 群での死亡から剖検までの経過時間をみると約 3 時間以内に行なったものが他のものに比べ証明頻度が高い傾向にあった。これは血栓証明には時間的要素が大きく関与することを示すものである。

4・2・2 DIC における臓器の特異性と各種臓器におけるフィブリン血栓の形態的特徴

DIC ではフィブリン血栓が全身臓器の微小血管に多発し、ときに重篤な臓器障害のもとになる。しかし剖検でみ

るかぎりフィブリン血栓がなくても臓器病変が明らかで、両者が必ずしも相関しないことが多い。それは個々の症例、臓器によって発生する血栓がその性状において異なりかつ一般的に線溶を受けやすい性質を持っているからと思われる。しかしながら DIC 時のフィブリン血栓によって引き起こされる臓器病変はそれぞれの臓器に独特であり、興味深いものがあると思われ、以下述べてみたい。

肺臓：肺内フィブリン血栓の証明率は、本剖検例諸家の報告ともに高い。一方、それにもかかわらず梗塞病変は比較的まれである^{8,24)}。これは著者らの成績から考えると、一つには肺では線溶を受けやすい集塊型が多いこと、一つには構造上傍側循環系が発達していること、によるものと考えられる。しかし慢性 DIC を示すものでは肺動脈血栓形成による梗塞はまれではなく（症例 8）、さらに複雑な機序が関与しているかもしれない。肺内フィブリン血栓は多彩であるが、一般に毛細血管、小血管では均質型が、比較的大きい血管では線維型のものが多い。また胸膜直下に頻発することは実験的 DIC（第 1 編）の結果とまったく同様で terminal microcirculation による血流停滞が原因と考えられる。一方、本剖検例の大部分において比較的太い血管内に網状型フィブリン血栓が認められたが、この所見は実験的 DIC ではみられなかったことで、遷延型 DIC の特徴を示すものと推察される。

腎臓：腎糸球体のフィブリン血栓は、急性腎不全の原因となり得ることがある。腎皮質壊死は妊娠末期（症例 1）や敗血症にまれに発生する。これは皮質小血管の系統的閉塞が原因と考えられているため DIC で説明されることもあるが、血栓は必ずしも証明されない。腎皮質の梗塞病変は本剖検 I 群で 9 例中 2 例に認められ、DIC に併発しやすいことが示唆された。腎糸球体の束絡型フィブリン血栓は特異的で、これは特に皮質表層部に多発する。この束絡型は、糸球体血管が迂曲、吻合する特有な構造と高い循環血液量などによって十分な凝固因子の関与を受けやすく、一方ではプラスミノゲンアクチベータの含有量が他臓器に比べはるかに少ない²⁶⁾ため維持されると考えられる。

心臓：出血は主に点状出血からなり、I 群 3 例、II 群 1 例に認められ、その多くは心外膜、内膜で、なかには筋層内に認められるものもある（症例 7）。DIC の経過中しばしば心電図上、心筋梗塞の像を認めることがある¹⁴⁾。しかしこのような例でも必ずしも心筋梗塞の所見を発見できるのではなく、これは線溶を受けやすい均質型血栓による一過性、局所的な心筋障害の結果生ずるものと思われる。本剖検では心にみられたフィブリン血栓は均質型に属するもので、そのほとんどは微小血管内で冠動脈内に発見されたものではなく、DIC による心筋梗塞と診断された例はなかつ

た。同様の所見は Minna *et al.*⁸⁾ も報告している。

肝臓：本剖検で認められたフィブリン血栓の大部分は網状型、糸屑型からなっている。肝のフィブリン血栓は実験的 DIC（第 1 編）では線維型血栓のほかに一部均質型を認めることがあるが、これとの比較からすると、ヒト剖検例では肝における強力な血栓処理能力がうかがわれる。おそらく肝のフィブリン血栓は DIC の経過とともに線溶をうけ、Kupffer 星細胞からなる網内系細胞の貪食処理も加わって数的減少をきたし、肝におけるフィブリン血栓の出現や形態を特異的なものに行っていることが考えられる。網状型、糸屑型は束絡型の線溶過程を示すものと思われるが（第 1 編）、比較的早い時期に線溶をうけにくい安定化フィブリンのみが網状型、糸屑型として残るものと考えられる。一方肝病変として、ショックでは初期にうっ血と類洞内フィブリン血栓が認められるが²⁷⁾、その遷延例や敗血症²⁸⁾では壊死巣のみが認められている。肝細胞は元来、低酸素分圧下におかれているため、血栓形成の結果生ずる hypoxia やその持続は容易に肝細胞変性をきたし、場合によっては巣状壊死を起こし得るものと思われる。しかし一方では血栓が網状、糸屑化するためにある程度の血流が保持され、これによって広範な壊死の招来がまぬがれるのかもしれない。

脾臓：糸屑型血栓を主体とするほかは特異性はみられない。また脾病変としては、ほぼすべてにうっ血所見がみられるが、目立った器質的变化は認められない。

4.3 フィブリン血栓の消長

さてヒトの DIC は基礎疾患の経過の長いものが多いため一再ならず線溶の発現・寛解の繰り返しがあると思われる。したがってそのフィブリン血栓の消長は血栓自体の物質的な性状、繰り返し受ける二次線溶およびいろいろな治療などによって大きな修飾を受けることは当然であろう。

ヒト DIC のフィブリン血栓を実験的 DIC のそれと比較してみると、ヒト例では形態上はるかに多様性がみられ、またさまざまな移行像と思われるものがある。DIC のフィブリン血栓の主体は集塊型と束絡型である。線溶をうけやすい集塊型は虎斑型（Fig. 10）、不定型、小球状型（Fig. 11）のようないわば溶解する途上の血栓に変貌し、疾患の遷延化とともに小血管から大血管へと波及しつつも結局消失していく、一方束絡型は持続的に線溶作用をうけながらも網状型、糸屑型へと変化し、血栓一般とはほど遠い形態を保ちながら一定期間残存するものと考えられる。このように DIC の血栓はそれ自体で永久的に血管を閉塞するのではなく、多くの場合一過性で、その程度は引き金となる因子の種類と持続性で決定される。

ヒト DIC のフィブリンは多くの場合、すでにさまざま

な程度の線溶を受けた後の状態を示していることを著者らは一連の実験で確かめた。したがってその形態学的診断は凝固亢進→線溶亢進の過程の痕跡を証明することであるといふことができよう。

臨床的に DIC と診断し得なかった II 群 32 例中の 10 例にフィブリン血栓が証明されたことは注目される。このフィブリン血栓は分布、形態、臓器的特異性ともに I 群のそれとまったく同様で、多くは発現頻度は少ないがなかには量的に I 群の平均をしのぐものさへある (症例 II, VIII)。このように凝血学的に DIC が考えられなくても、生体内ではすでに DIC の準備状態あるいは初期状態にあるものが少なくないということが立証されたわけで、DIC はもはや非常に身近な疾患であるといえよう。

5 結 論

臨床的に診断された DIC 症例 9 例 (I 群) と基礎疾患を持ちながら DIC と診断し得なかった症例 32 例 (II 群) について、臨床的、凝血学的および病理組織学的検索を加え、つぎのような結論を得た。

- 1) DIC が直接原因と考えられる臓器出血は I 群で全例に、II 群のフィブリン血栓陽性例の約半数に認められた。
- 2) フィブリン血栓の証明が I 群 89% に対し、II 群においても 31.3% に認められたことは DIC が決してまれな疾患でないことを示している。
- 3) フィブリン血栓は I, II 群ともに肺、腎に高率に認められ、その性状、臓器的特異性はほぼ同一である。
- 4) ヒト DIC のフィブリン血栓は線溶を受けやすく、第 1 編で述べた実験的 DIC のそれとほぼ同じ性格を示す。
- 5) フィブリン血栓は束綫型、集塊型が主体をなすが、剖検標本では線溶過程と思われる虎斑型、不定型、小球状型、網状型、糸屑型などに変貌していることが多い。臨床的に DIC と診断されない例でも基礎疾患が考えられるものについては意図的なフィブリン血栓の検索が必要である。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました本学病理学第二講座、小野江為則教授に深く謝意を表します。

なお本論文の要旨は第 67 回日本病理学会総会、第 79, 80 回日本外科学会総会、第 24, 25 回日本臨床病理学会総会、第 19 回日本臨床血液学会総会、第 6 回血栓と止血に関する討議会、第 19 回日本臨床外科医学会総会で発表した。

文 献

1. Kim, H.-S., Suzuki, M., Lie, J. T. and Titus, J. L.: Clinically unsuspected disseminated intravascular coagulation (DIC). An autopsy survey. *Am. J. Clin. Path.* **66**, 31-39 (1976).
2. 黒川一郎: 臨床検査値の読み方・考え方 (1). 北海道保険医新聞 64-70, 号外 (1979).
3. Al-Mondhry, H.: Disseminated intravascular coagulation. Experience in a major cancer center. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **34**, 181-193 (1975).
4. Goodnight, S. H.: Bleeding and intravascular clotting in malignancy: a review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **230**, 271-288 (1974).
5. Gordon, S. G., Franks, J. J. and Lewis, B.: Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb. Res.* **6**, 127-137 (1975).
6. Pineo, G. F., Regoeczi, E., Hatton, M. W. C. and Brain, M. C.: The activation of coagulation by extracts of mucus: a possible pathway of intravascular coagulation accompanying adenocarcinomas. *J. Lab. Clin. Med.* **82**, 255-266 (1973).
7. Gralnick, H. R. and Abrell, E.: Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. *Brit. J. Haemat.* **24**, 89-99 (1973).
8. Minna, J. D., Robboy, S. J. and Colman, R. W.: Disseminated intravascular coagulation in man. 3-177, Charles C Thomas Pub., Springfield (1974).
9. McKay, D. G. and Margaretten, W.: Disseminated intravascular coagulation in virus diseases. *Arch. Int. Med.* **120**, 129-152 (1967).
10. Chernof, C. D.: Hypofibrinogenemia in scrub typhus. *New Engl. J. Med.* **276**, 1195-1196 (1967).
11. Mavligit, G. M., Binder, R. A. and Crosby, W. H.: Disseminated intravascular coagulation in miliary tuberculosis. *Arch. Int. Med.* **130**, 388-389 (1972).
12. Barrett-Connor, E., Ugoretz, R. J. and Braude, A. I.: Disseminated intravascular coagulation in trypanosomiasis. *Arch. Int. Med.* **131**, 574-577 (1973).
13. Verstraete, M., Vermeylen, J. and Collen, D.: Intravascular coagulation in liver disease. *Ann. Rev. Med.* **25**, 447-455 (1974).
14. 松田 保: DIC 症候群. 10-219, 中外医学社, 東京 (1976).
15. Wilkinson, S. P., Arroyo, V., Gazzard, B. G., Moodie, H. and Williams, R.: Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure. *Lancet* **1**, 521-524 (1974).
16. Hardaway, R. M.: Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock. *Am. J. Cardiol.* **20**, 161-173 (1967).

17. 真木正博：血管内凝固症候群。190-194, 金原出版, 東京・京都 (1970).
18. 山田兼雄：TTP. *Medicina* **14**, 28-29 (1977).
19. Wardle, E. N.: Fibrinogen catabolism studies in patients with renal disease. *Quart. J. Med.* **42**, 205-219 (1973).
20. Ribes, E. A., Doménech, J. C., Nicolás, J. M. M. and Gaspar, M. L.: Risk of acute renal failure associated with disseminated intravascular coagulation. *Brit. Med. J.* **3**, 745 (1975).
21. 亀山正邦, 山之内博, 東儀英夫, 松田 保, 村上元孝：播種性血管内凝固症候群(DIC)と脳血管障害. *神経内科* **3**, 149-156 (1975).
22. Rahal, J. J., MacMahon, H. E. and Weinstein, L.: Thrombocytopenia and symmetrical peripheral gangrene associated with staphylococcal and streptococcal bacteremia. *Ann. Int. Med.* **69**, 35-43 (1968).
23. Merskey, C.: Defibrination syndrome. In: Biggs, R.: Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. 492-535, Blackwell Sci. Pub., London (1976).
24. 村上元孝：血管内凝固症候群. *日本医事新報* No. 2692, 3-11 (1975).
25. 成松英明, 黒川一郎, 山昌功司：人 DIC 症例および兎実験的 DIC 例における fibrin 血栓の性状. *血液と脈管* **10**, 102-105 (1979).
26. Albrechtsen, O. K.: The fibrinolytic activity of human tissues. *Brit. J. Haemat.* **3**, 284-291 (1957).
27. Remmele, W. and Harms, D.: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße. *Klin.Wschr.* **46**, 352-357 (1968).
28. McGovern, V. J.: The pathophysiology of gram-negative septicemia. *Pathology* **4**, 265-271 (1972).

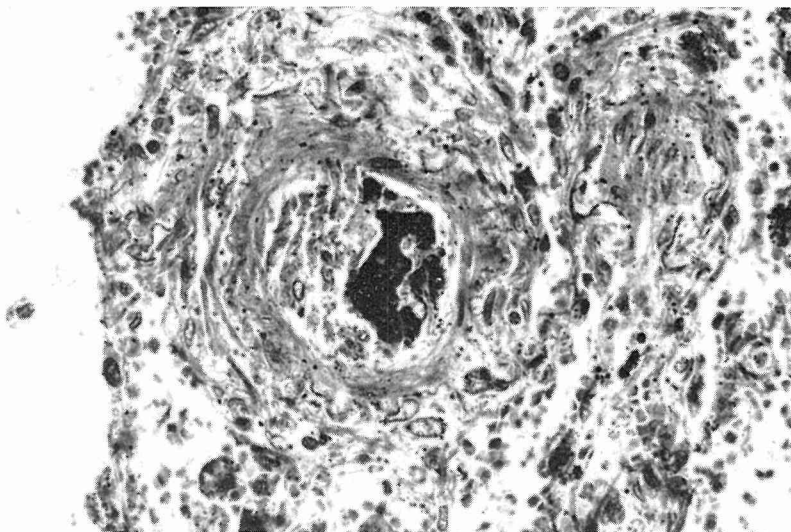


Fig. 1 Group II. Fibrin thrombus: massed type (lung). PTAH. 270 \times .

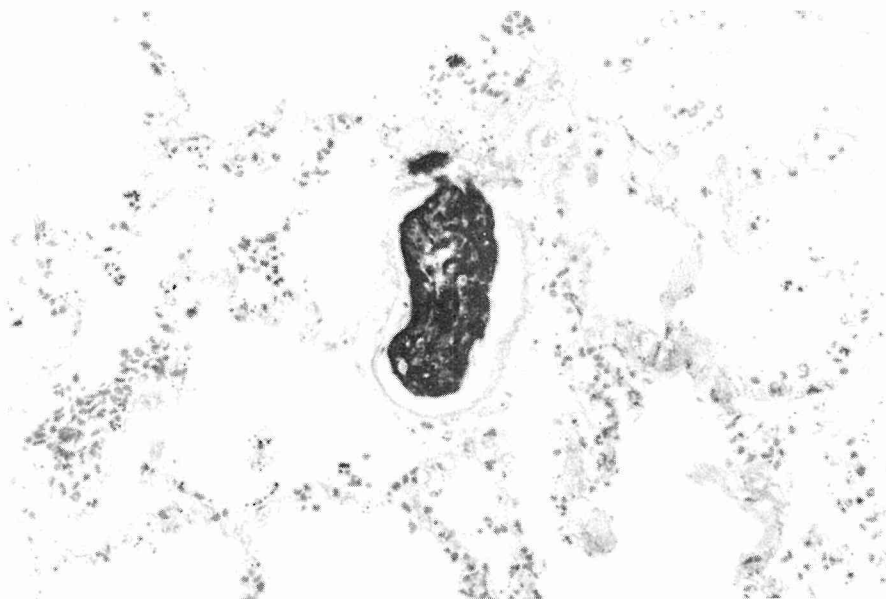


Fig. 2 Group I. Fibrin thrombus: tangled type (lung). PTAH. 270 \times .

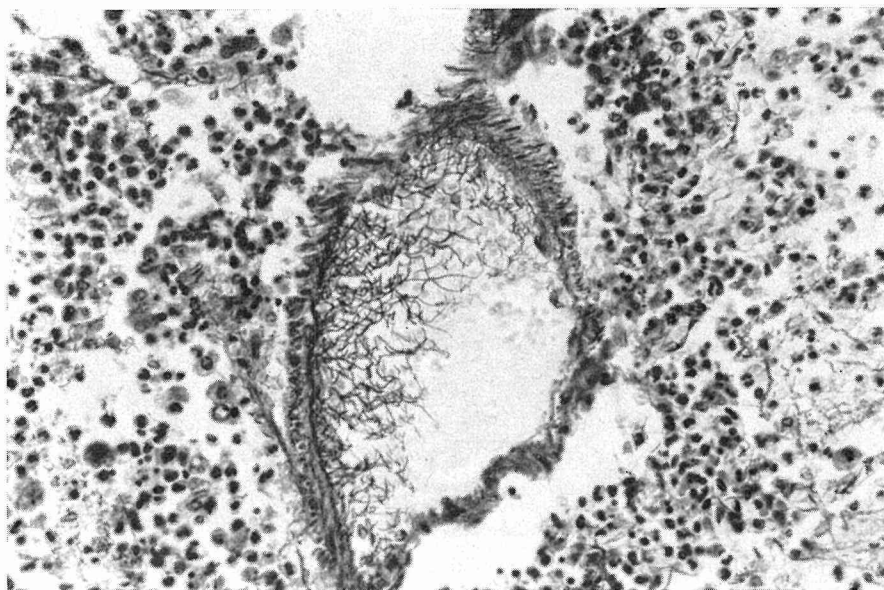


Fig. 3 Group I. Fibrin thrombus: reticular type (lung). PTAH. 270 \times .

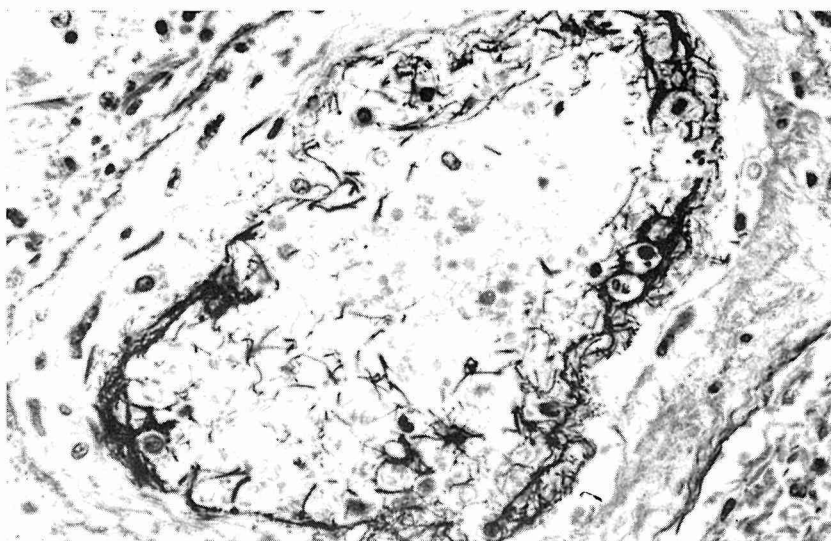


Fig. 4 Group II. Fibrin thrombus: reticular type (lung). PTAH. 435 \times .

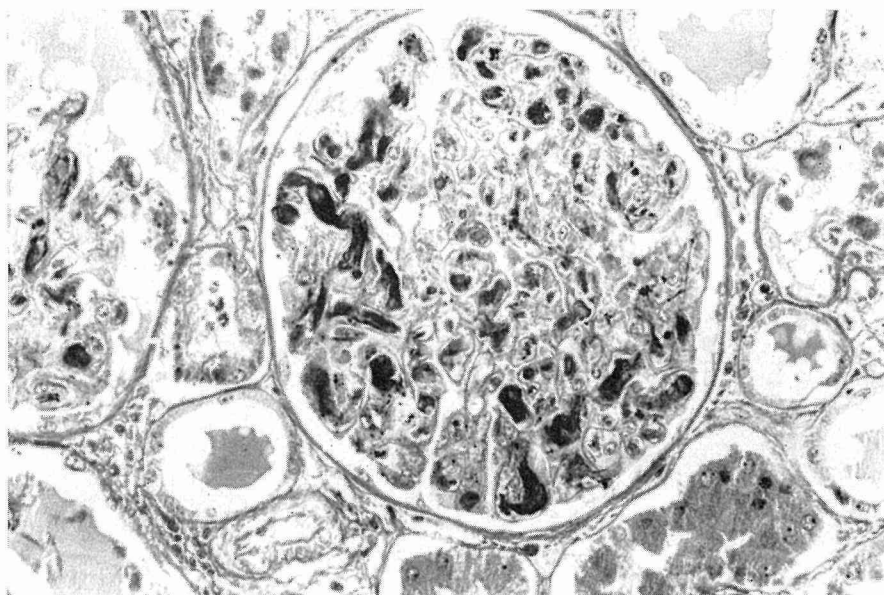


Fig. 5 Group I. Fibrin thrombi: tangled type (kidney). PTAH. 270 \times .



Fig. 6 Group II. Fibrin thrombi: tangled type (kidney). PTAH. 435 \times .

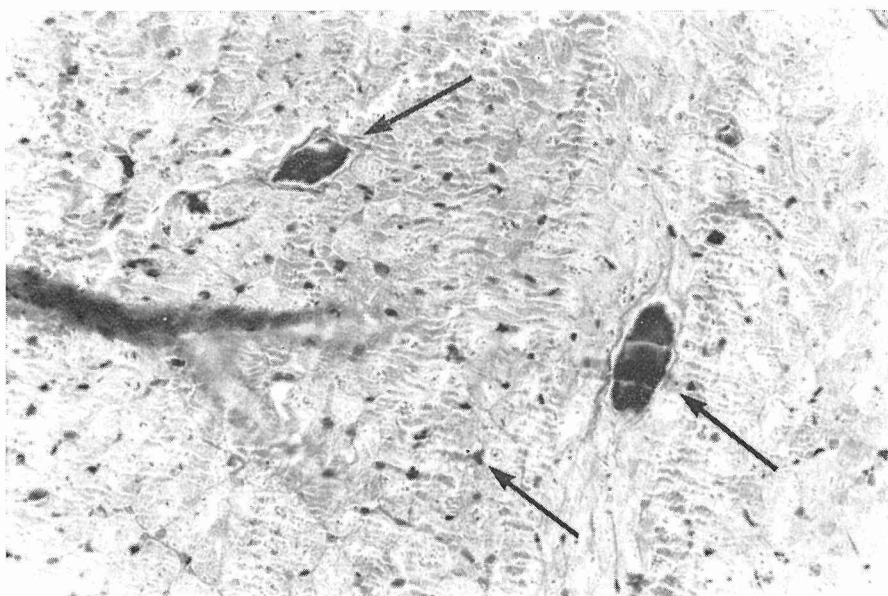


Fig. 7 Group II. Fibrin thrombi: massed type (heart). PTAH. 270 \times .

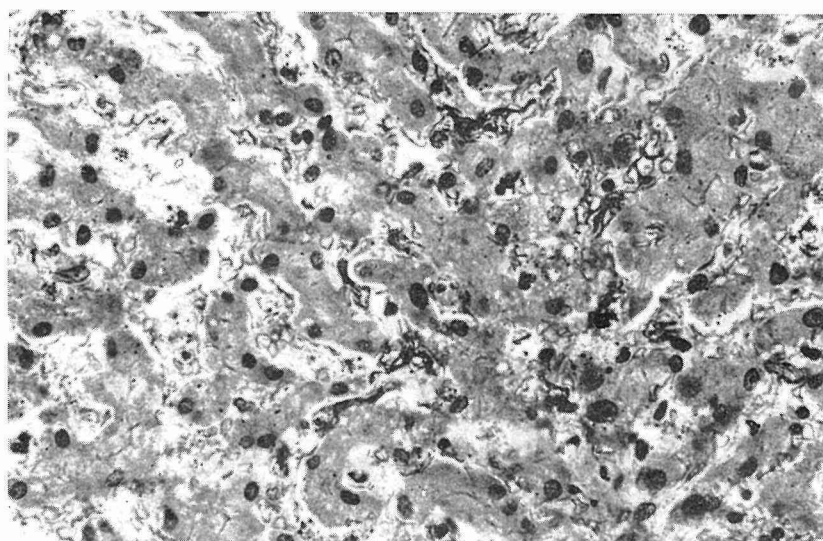


Fig. 8 Group I. Fibrin thrombi: reticular type~waste thread type (liver). PTAH. 270 \times .

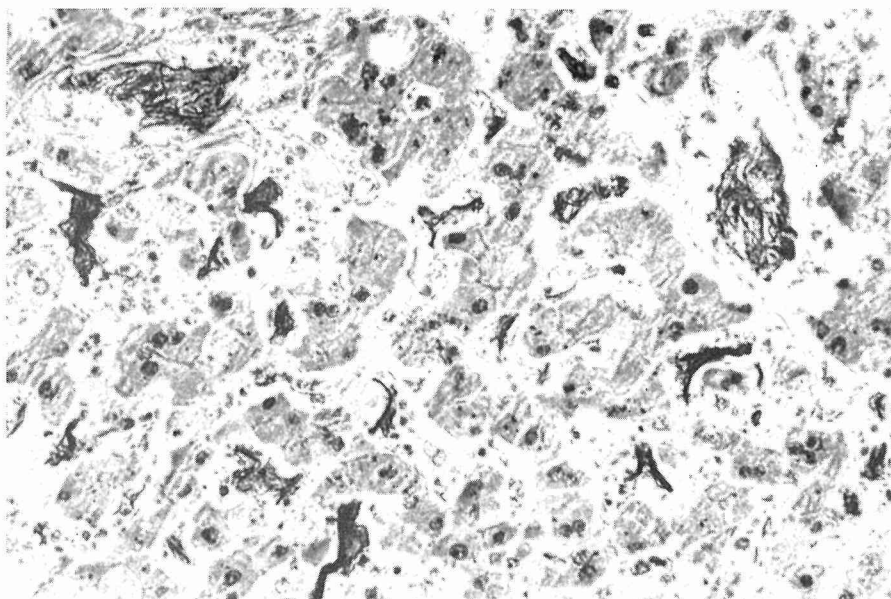


Fig. 9 Group II. Fibrin thrombi: tangled type~reticular type (liver). PTAH. 270 \times .

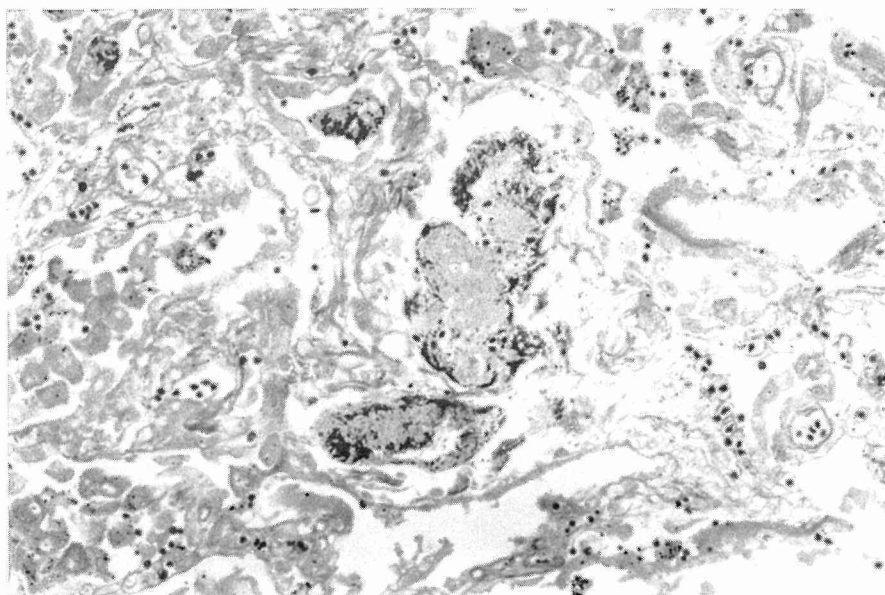


Fig 10 Group I. Fibrin thrombi: spotty type (lung). PTAH. 270 \times .

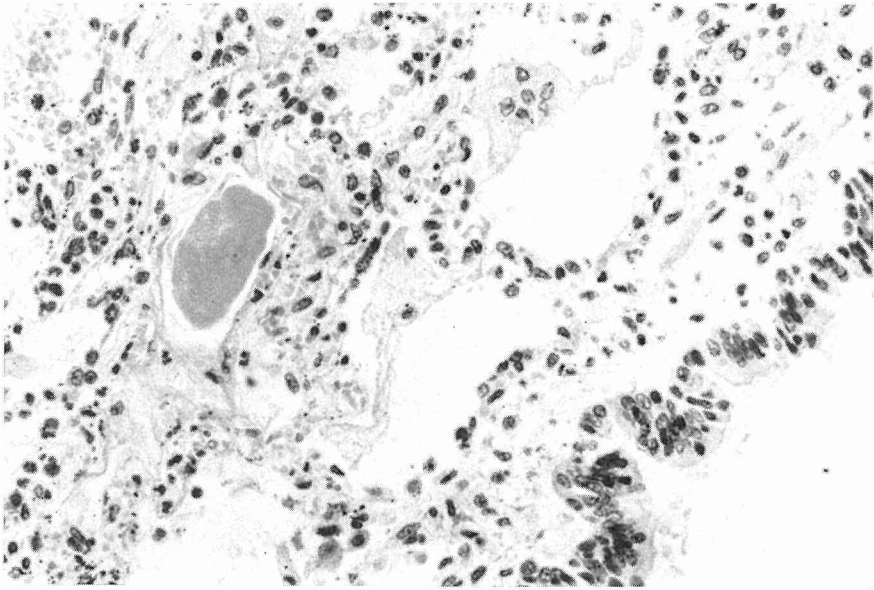


Fig. 11 Group I. Fibrin thrombus: globular type (lung). PTAH. 270 \times .