原 著

凝固線溶面からみた膵炎

上 原 総一郎* 平 山 亮 夫*

The pancreatitis from the aspect of haemostasis

Soichiro UEHARA* and Akio HIRAYAMA*

Key words: Trypsin inhibitor, platelet aggregation glucagon, β_2 -microglobulin, fibrinogen turnover

It should be recognized that, the release of proteolytic enzymes about the haemostatic studies are important for solving pathogenesis of pancreatitis.

The effect of coagulation, fibrinolytic system and platelet function were investigated in this paper.

Results :

- 1) In acute stage of pancreatitis, the increasement of α_1 -Antitrypsin and slight decrease of α_2 -Macroglobulin were recognized.
- 2) The platelet aggregation showed the increasement in acute stage of pancreatitis.
- 3) The platelet volume showed generally increased in pancreatitis comparing with the platelet volume of normal adults.
- 4) The shortening of ^{131}I -Fibrinogen turnover rate were recognized.
- 5) About the platelet aggregation after injection of Glucagon, pancreatic endocrine hormone, the inhibitory effect of platelet aggregation was smaller in pancreatitis than that in normal adults.

Conclusion :

From the above results, it is suggested that the changes of haemostatic balance and platelet functions induced by the release of proteolytic enzymes, esp. trypsin have important relation to the development or progress of pancreatitis.

はじめに

膵炎は、その病態生理の上から逸脱酵素の影響が重要視される。その点から凝固線溶面よりみた膵炎について、主に血小板を中心に検討を加えた。

I. 成 績

蛋白分解酵素の Trypsin の Inhibitor である

α_1 -Antitrypsin (α_1 -AT) と α_2 -Macroglobulin (α_2 -M) を免疫拡散法で測定したところ、図1の左上、膵炎と正常群の間では α_1 -AT の有意の増加をみる。 α_2 -M では膵炎、正常群間での変化は少なかった。次いで急性膵炎、慢性膵炎、膵石症についてみると、急性膵炎では急性期で、 α_1 -AT の有意の増加と α_2 -M の急性期で安定期に比較しての漸減の傾向をみた。慢性膵炎でも急性膵炎と同様に、その急性期で α_1 -

* 斗南病院内科 (〒060 札幌市中央区北一条西六丁目), Department of Internal Medicine, Tonan Hospital, Sapporo, Japan.

Fig. 1

AT の増加と α_2 -M の漸減を認める。この傾向は膵石症においても、また同様であった。さらに、急性膵炎、慢性膵炎、膵石症と慢性化を経るにしたがい、 α_1 -AT の比較的低下傾向と α_2 -M の level の漸増傾向がみられる。

125 I-Fibrinogen plasma disappearance curve の測定を膵炎について行なったところ図 2 のように、急性膵炎では半減期の平均 2.49 ± 0.43 日となり慢性膵炎でも、その平均半減期は 3.36 ± 0.43 日で、いずれも正常に比し有意の短縮を認めた。

これらの凝固線溶面の動態を急性膵炎の経過についてみると、急性期における Fibrinogen の増加と、 α_1 -AT の著増を認めた。それが安定するにしたがい α_1 -AT の低下と Fibrinogen の

正常化を見、かつ α_2 -M の漸増を認める。加えるに Antithrombin III (At-III) は症状の安定するにしたがい漸増し、FDP の減少を示す。これらの諸点から膵炎急性期での血栓傾向を示すものと考えられる。

さらに膵炎の経過において α_1 -AT と α_2 -M の変動および膵炎診断上、有用とされる Amylase clearance と β_2 -microglobulin の消長をみた。 α_1 -AT は急性期で前述のごとく増加し、安定に伴ない減少する。 α_2 -M もまた、同じように漸減から安定化する。この動向に対して、Amylase clearance に比して β_2 -Microglobulin の変動は、よく、これら Inhibitor の変化に対応するように思われた。その経過の血小板凝集能では ADP, Collagen, Epinephrine 3 者ともに急性期で増加亢進した。さらに血小板凝集能の変化を膵炎についてみると ADP $2 \mu\text{M}$ では膵炎群は有意の増加亢進をみる。これを膵炎の安定期と急性期でみると、急性期で亢

進し、安定期で正常化するのを認める。同様にして膵炎での血小板容積の測定を行なうと、膵炎群は正常群に比較して、有意の増大を median, mean 値について認めた。しかし、膵炎の急性期と安定期との間の変動は明らかでなかった。

さらに血小板容積と数の関係を検討すると、mode, median, mean については、特に mean との間に、ゆるいが負の相関関係をみた。これらから膵炎の経過においては容積大な血小板ほど変動することが想定された。

一方、膵炎における機能障害として、当然、膵内外分泌能の障害が存在する。この検索の一環として、膵 α 細胞分泌ホルモンの Glucagon を静注負荷することで、その凝血学的変動を検

¹³¹I-Fibrinogen plasma disappearance curve

acute Pancreatitis

Name	Age	Sex	t ₂₂ (D)
T. O.	31	♀	2.1
T. S.	64	♂	2.95
M. G.	58	♀	2.41

n=3 2.49 ± 0.43 (P < 0.01)

chronic Pancreatitis

Name	Age	Sex	t ₁₂ (D)
M. K.	26	♀	3.0
Y. O.	49	♂	2.65
Z. T.	46	♂	3.3
M. T.	49	♀	2.65
T. S.	21	♀	4.0
S. O.	45	♂	3.5
Y. O.	49	♂	2.7
K. K.	37	♀	3.3
R. U.	42	♀	3.67
M. T.	49	♀	3.6
H. K.	38	♀	3.7
K. F.	51	♂	3.76
T. M.	62	♂	3.54
K. K.	61	♀	3.29
M. H.	46	♂	3.78

n=15 3.36 ± 0.43 (P < 0.05)

Fig. 2

討した。

Glucagon (Novo) を 1.0mg 静注負荷することにより血糖, FFA, Triglyceride, IRI の変動を10分毎にみた。負荷により血糖, IRI の急増をみるが, 膵炎群は FFA で正常に対し, 負荷後10分で増加し, Triglyceride の減少と相いまち正常群と異なる代謝変化を認めた。この間の凝血学的変動をみると, Fibrinogen は膵炎群で静注負荷後, ほとんど変化をみとめないのに対して正常群は漸減状態を呈する。Plasminogen は両群ともに負荷後, 漸増し, 前値に復する傾向をみる。At-III も膵炎群が負荷後, 漸増するに対して正常群は, やや減少し, 負荷前値に復した。

さらに同時点での血小板凝集能の変動をみると, 図3のように ADP 2 μ M の測定結果では, 膵炎, 正常群ともに負荷後, 凝集能の減少傾向を認める。この傾向は, 正常群に対して膵炎群ではゆるやかであった。

Glucagon 負荷時の血小板凝集能と容積の変化をみると図3のように, 容積の変動はほとんどみとめないが, 凝集能では ADP, Collagen とともに負荷後, 減少する。膵炎例では ADP 凝集能で, 負荷後10分で, 逆に亢進増加するものがあり, Collagen では漸減傾向を認める。Epinephrine においても, ADP と同様の負荷後, 一旦, 増加亢進した後, 低下減少してゆく

傾向をみた。

II. 考 按

膵炎を凝固線溶面からみる場合, まず蛋白分解酵素の影響が考えられる。膵炎では, 当然その臓器特異性から Trypsin を始めとする蛋白分解酵素の逸脱が想定され得る。これを Inhibitor の面からみると, 膵炎急性期の α_1 -AT の増加と, α_2 -M の漸減, 消費ともいえる現象が認められる。このことは, これら Inhibitor の Trypsin への結合の仕方から考えると, 膵炎での, これらの時期における Trypsin などの逸脱が想定でき得るものと考え¹⁾。

さらに, 膵石症, 慢性膵炎での, これら Inhibitor の level において α_1 -AT の低下と α_2 -M の増加傾向は膵炎の慢性化に伴う, 蛋白合成能の低下に対する代償的反應とも考えられ今後, さらに検索を加える要があろう。一方, 凝血学的には ¹³¹I-Fibrinogen turnover の亢進は膵炎における消費的変動による線溶亢進と想定される。これと急性膵炎例でみられるような急性期での Fibrinogen の著増と At-III の低下, FDP の増加によって示される血栓傾向は, それを著明に示唆するものと考えられる。これらを一元的に考えれば, Trypsin 等の逸脱によって凝血学的に血栓傾向, つまり血管内血液凝固過程を引き起こすものと思われる。さらに,

Fig. 3

これら Inhibitor の動向と β_2 -microglobulin の動向が良く一致することからして、この尿細管障害に鋭敏な β_2 -M が reversible に変動することは腎を始めとする細胞表面の一時的障害が想定し得る³⁾。この点を血小板系から考えると血小板容積の増大と、肺炎経過中に容積大なものの変動が認められることは、一般に、容積大なもの程、機能的に亢進していることからすれば、血栓傾向を顕著に示唆しているのかもしれない。さらに血小板凝集能も亢進し同様に変動を認める。これら凝血能と脾機能との関係を見るため Glucagon 負荷を施行すると肺炎群では炎症による Insulin 感受性の低下のためか FF

A の動向に正常と異なる代謝変動をみた。さらに、この間の凝固線溶面の変化をみると肺炎での、いわば基本的な凝固亢進状態を是正する方向に向かうと思われる。また、血小板機能では容積の変化がみられず、Glucagon が血小板膜面の c-AMP を賦活する結果、凝集能の低下をもたらすと考えられる²⁾。しかし、肺炎での凝集能の低下の緩慢さは、先の蛋白分解酵素の影響のための、感受性の低下を示すものとも考えられ、これらの変化は β_2 -microglobulin での態度でみるごとく reversible とも思われるが、この点については、さらに検討を重ねる要があると考え。

文 献

- 1) 上原総一郎, 他: 膵炎における Antithrombin Ⅲの検討. 日血誌, **40**; 248~254, 1977.
- 2) Caren, R. et al.: Depression of Plasma Lipid Fractions and Inhibition of Platelet Aggregation by Action of Glucagon. Metabolism, **20**(11); 1057~1064, 1971.
- 3) Johnson, S. G. et al.: Mechanism of Increased Renal Clearance of Amylase/Creatinine in Acute Pancreatitis. New. Eng. Med., **295**; 1214~1217, 1976.

●ビタミンB₁₂研究の完全なる集大成!

ビタミンB₁₂—基礎と臨床

編集 京都大学内科教授 内野治人 専門医24氏分担執筆

A5判 367頁 図157 表73 定価7,800円(〒200円)

101 東京都千代田区神田多町2-11

科学評論社

振替口座東京 7-102026
電話 03-252-7768