綜 説

血管内凝固症候群の臨床*

大 里 敬 一** 西 村 正 也**

Key words : disseminated intravascular coagulation, gastrointestinal bleeding, acute hepatic failure, myocardial involvement, heparin therapy.

はじめに

血管内凝固症候群(DIC)の概念が出血傾向やショックの発現機序の解釈に導入されて以来、各方面からの批判を受けながらも、今や種々の病因に介在する重要な因子として、基礎医学のみならず臨床面においても脚光を浴びるようになり、1972年以降は Index Medicus に DIC の 1 項目が設けられるようになった。

初期においては、主として産科領域でみられるような高度のフィブリノゲン減少を示す急性型の DIC が対象とされていたが、トロンビンやプラスミンによるフィブリノゲンあるいはフィブリン分解に関する生化学の進歩によってフィブリン分解産物 (FDP) や soluble fibrin monomer complex (SFMC) を定量的あるいは半定量的に測定できるようになり、またラジオアイソトープを用いてフィブリノゲンの代謝や分布を検査しうるようになって、フィブリノゲン減少を示さない亜急性あるいは慢性の経過を示す DIC や subclinical DIC¹⁾, hypercoagulable state²⁾ などと呼ばれる軽症 DIC あるいは DIC の準備状態ともいえるものまで検出されるようになった。

同時に臨床における DIC の病態もより正確に把握されるようになり、また従来制禦不能とされていた激烈な出血や、ほとんど絶望的であった劇症肝炎などに対する治療法にも変革がみられるようになった。そこで著者らは臨床医の

表 1 DIC の誘因

感 染 症	23
遷延性低血圧	21
手術侵襲	17
悪性腫瘍	17
肝 障 害	8
脱水 あるいは 血液縮濃	6
産 科 疾 患	3
不 適 合 輸 血	3
そ の 他	1

1966年～1975年4月に経験した57症例についての分析。症例により重複があるので誘因の合計は症例数よりはるかに多くなっている。

立場から、過去9年間の経験に基いて DIC の病態、診断および治療の各面における最近の知見を取り上げ、若干の文献的考察を加えながら本症候群について概要を述べる。

I. DIC の概要

1. 病態と症状

DIC とは、循環血液中に何らかの機序でトロンビンが産生され、微小循環系にフィブリンあるいは血小板血栓が多発するために起こる症候群である。臨床症状として出血傾向、ショックおよび主要臓器の機能障害が現われる。このような病的状態の発現には、ひきがね的な役割を果たす幾つかの誘因が必ず存在する(表1)。

1) 出血傾向は defibrination syndrome, consumption coagulopathy などと呼ばれる。血管

* Disseminated intravascular coagulation syndrome.

** 九州大学医学部第一外科 [〒 812 福岡市東区馬出3-1-1] Keiichi OHSATO and Masaya NISHIMURA : First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

内におけるトロンビン産生過程,あるいは産生されたトロンビンにより,フィブリノゲン,第II, V, VII, VIII, IX, X因子などの凝固因子や血小板が消費されて減少する.さらに線溶系の活性化がこれら凝固因子の減少を促進するとともに,その結果生じたFDPのアンチトロンビン作用,フィブリン重合阻止作用,血小板凝集阻止作用によって凝固障害は高度となり,毛細血管透過性亢進と相俟って出血が起こる.

手術創,粘膜面,注射部位からのoozingのほか,皮下出血,鼻出血,口腔粘膜出血,呼吸器出血,消化管出血,胸腔・腹腔・後腹膜出血,尿路・性器出血,脳・脊髓出血など全身的にみられる.これら出血の性状は急性型,慢性型で異なり,多発性的場合も1,2の限られた場所の出血もあり,またほとんど出血がみられない場合もある.

2) 循環器系の症状として, 血圧低下, 頻脈, チアノーゼ, 呼吸不全, 四肢冷感, 冷汗, 乏尿などのショック症状を呈する.これらは多発する微小循環系の血栓による直接的循環障害のほかに, 障害をうけた血小板・赤血球・白血球・組織細胞から遊離するヒスタミン・セロトニン・カテコールアミン, 接触因子を介して活性化されるブラジキニン, トロンビン——フィブリノゲン反応に際して生じるペプチド(AとB, Bulukら³⁾, 高木ら⁴⁾によって低分子FDP中に発見されたペプチドなどの血管作働性物質が複雑に関与しているものと考えられる.

3) 出血症状やショックの発現に引続き, しばしば無尿・乏尿, 肺水腫, 黄疸, 消化管出血, 意識障害など主要臓器の機能障害による症状が現われる.これは微小血栓による各臓器の虚血性壊死に基づくものであり, その障害の程度は血栓による循環障害の持続時間と, 局所の線溶活性に左右されられる.このような臓器機能障害は常にみられる訳ではなく, 急性型に顕著に現われ, 慢性型では臨床的に症状として捉え得ない場合もある.組織の再生が不能な臓器では, 急性期を切り抜けても機能脱落による後遺症を残すことがある.脳下垂体壊死はSheehan症候群, 副腎皮質壊死はWater-

house-Friderichsen症候群と呼ばれており, また両側腎皮質壊死を来すと長期に亘る血液透析が必要となる.

2. 診 断

診断は, 出血傾向やショックの患者に遭遇した場合に, 常にDICを念頭に置いて対処することが肝要であり, DICの発生機序に照らして, 患者に現われた臨床症状を迅速・的確に把握するとともに, 誘因となった基礎疾患が何であるか判断しなければならない.もちろん凝血学的検査が最大の決め手となる.慢性型の症例では臨床症状が顕著になる前に血小板の急激な減少からDICと気づくこともよくある.著者らが行っている検査法⁵⁾⁶⁾についてはすでに別紙に述べたので割愛するが, 普通1つの検査が診断の絶対的決め手となることはないので, できるだけ幅広く検査を行ない総合的に診断を下す必要がある.

凝血学的検査と並行して, ショック時にルチンに行う諸検査, 例えば胸写, 心電図, 動脈血ガス分析, 中心静脈圧などを診断と治療の目的を兼ねて行くとよい.さらに末梢血中の奇型赤血球の出現, 壊死細胞から放出されるLDH・GOT・GPTなどの諸酵素の急激な上昇や, 後述する心筋硬塞様心電図などを参考にして診断を確実にしなければならない.それでも診断が確定せず, しかも強くDICが疑われる場合には, 治療的診断法としてヘパリン0.5~1.0mg/kgを静注して, 臨床症状, 凝血学的検査成績の改善がみられる場合にはDICと診断して差支えない.

3. 治 療

治療の原則は, 基礎疾患あるいは誘因の除去, ヘパリンによる凝固因子活性化の阻止および欠乏因子の補給である.ヘパリン治療の要点とその評価については別項に述べる.

II. 凝固亢進状態

術後, 妊娠, 腎疾患, 炎症, 悪性腫瘍などでは, しばしばフィブリノゲンをはじめとする凝固因子の増加が認められる.一般にこのような凝固因子の増加した状態が凝固亢進として取扱

われて来たが、McKay²⁾は凝固亢進状態を急性あるいは慢性型の血管内凝固の結果であると指摘しており、その凝血的特徴を、(1) フィブリノゲン・第V・VII・VIIIおよびX因子の増加、(2) 血小板数の減少、(3) SFMCの増加、(4) FDPの増加、(5) 抗凝固因子の増加、(6) 線溶活性の低下、であるとしている。

著者らは最近閉塞性黄疸 64 症例について凝血的検討を行ったところ、McKay とほぼ同様の成績が得られ、本症においても前記疾患と同じく凝固亢進状態にあることを知り得た⁷⁾。恐らく胆道の閉塞という機転によって、胆道系の細菌感染、肝の実質障害、脱水症状などが加わって血管内における軽度のトロンビン産生を齎らすものと考えられる。これら諸因子による慢性的なトロンビン産生が、凝固因子群のreboundによる増加、アンチトロンビンの消費による減少およびSFMCの増加をひきおこし、また一方では、二次線溶によるプラスミノゲンの減少、アンチプラスミン活性の増大およびFDPの増加を齎らして、凝固亢進・線溶抑制という血栓形成に好都合な状態を醸成するものであろう。これら 64 症例の約 10%に相当する 6 例は DIC と診断され、ヘパリン治療が行われた 3 例中 2 例に症状および検査成績の改善がみられた。これは、凝固亢進状態が McKay の指摘する血管内凝固の結果であるばかりでなく、DIC の準備状態とも言い得るのではないかと考えられる。

凝固亢進状態あるいは DIC について凝血的検索を進めるに際して、凝固系一抗凝固系、線溶系一抗線溶系の平衡の面からの検討が必要であると考えられ、著者らは阻止因子群の変動に大きな関心を寄せている。

III. 消化管出血と DIC

諸種ショック、熱傷、重症感染症、尿毒症、劇症肝炎、肝硬変症などにおいて、しばしば消化管出血がみられるが、その発現機序はなお不明の点を多く残している。著者らは以前に、動物にトロンビンを静注すると、消化管粘膜に広汎な出血がみられることを観察し、上記諸疾患

表 2 血栓性潰瘍の分布 (Margaretten ら⁸⁾による)

部 位	例 数	微小フィブリン血栓が認められた例数
胃	60	38
十二指腸	7	5
空腸・回腸	11	6
大 腸	27	22

に合併する消化管出血の一原因として、DIC を考慮に入れねばならないことを知った。Margaretten ら⁸⁾ (1971) は、消化管出血がみられた 89 例 (慢性消化性潰瘍や腸間膜血管閉塞症を除く) の消化管を病理学的に詳細に検索して、その約 2/3 に潰瘍部粘膜あるいは粘膜下にフィブリン血栓を認めたと報告し (表 2)、これら患者の多くは死亡前に重症ショックや感染症を有しており、その上半数以上の例に血小板減少や凝固因子の低下があった事実と照らし合せて、このような多発性の急性潰瘍の発生に DIC が関与することを示唆している。

肝硬変症にみられる消化管出血についても、従来食道静脈瘤の破綻が最大の原因であると考えられていたが、McCray ら⁹⁾ (1969) は出血時に行った内視鏡検査によって、本疾患における消化管の出血源として最も頻度が高いものは、食道静脈瘤破綻に非ずして胃粘膜の多発性表在性糜爛であったと報告している。一方凝血的検索から、本症の出血傾向に、DIC の関与を説く研究者もあり^{10)~12)}、またヘパリン治療が奏効したという報告¹⁰⁾¹³⁾もあるので、多発性糜爛形成を DIC によるものと考えても、あながち独断的であるとは言い難いものがある。前項に述べた閉塞性黄疸でも、多発性糜爛が上部消化管にしばしばみられたが、これも同様の機序によるものと解釈される。

潰瘍性大腸炎の病態に関しても、大腸病変の増悪に DIC の関与を示唆する幾つかの報告がみられる^{14)~16)}。最近 Borda ら¹⁶⁾は、本症やクローン氏病の患者には血栓形成傾向が強いことを指摘し、凝血的には血小板数、フィブリノゲン、第VおよびVIII因子の増加とアンチトロンビンⅢの減少がみられることを報告しており、前項に述べた凝固亢進状態の解釈に一致し興味

図1 消化管出血に対するヘパリン治療.

深いものがある。

以上述べたように、消化管出血がみられる症例に遭遇した場合には、鑑別診断の1項目に必ずDICを加えておくべきであり、また日常ベットサイドにおける治療にも、このような凝固亢進→消化管粘膜の微小血栓形成→粘膜上皮の虚血性壊死脱落→多発性糜爛形成→出血というDIC特有の機序による吐血・下血があることを理解して当たるべきであり、また凝固亢進に拍車をかけるような誤った治療を行わないように心掛けねばならない。著者らは、消化管出血に遭遇した場合には、X線、内視鏡あるいは選択的動脈撮影などの手段を駆使して、消化管病変の発見に努めるとともに、これと並行して凝血的検査を行い、若しDICの診断基準⁶⁾に適合する成績が得られたら、DICの誘因に対する治療とともにヘパリン治療を奨めることにしている。このような症例にヘパリンを使用すると、一時期出血が増加することがあるが、糜爛が、再生上皮によって修復されることを期待して、凝血的検査成績が改善されるまで、出血量に見合う新鮮血、新鮮血漿あるいは濃厚血

小板血漿を補給しながら、ヘパリンの使用を辛抱強く続けて好成績を得ている。

最近経験した1例を図1に示した。患者は十二指腸潰瘍のため胃切除をうけ一旦治癒したが、約1月後に空腸脚穿孔による急性腹膜炎を起こしドレナージ手術を受けた。9日後突然大量の吐血を来し、輸血とトラジロール投与が行われたが輸血量が10,000ml/日を越えたので手術が施行された。胃切開により出血の性状が粘膜全面からのoozingであることが確かめられ、残胃の追加切除がなされた。その後も吐血が続き2,000ml/日以上輸血を必要とする状態であった。術後2日目の凝血的検査成績からDICと診断し、直ちにヘパリン10,000単位/日の点滴静注と新鮮凍結血漿5単位・トラ

ジロール60万単位/日による治療を開始した。翌日より出血は減少しはじめ、ヘパリン治療開始後36時間で出血は消失し輸血を必要としなくなった。SFMCやFDPはヘパリン使用開始翌日には正常化し、フィブリノゲンは徐々に正常値に復した。血小板数は濃厚血小板血漿10単位/日を併用し始めてのち徐々に改善傾向を示した。凝血的検査成績がほぼ正常となったところで、7日間に亘るヘパリン治療を中止した。

IV. 劇症肝炎とDIC

劇症肝炎は、急激に広汎な肝細胞壊死を来とし、意識障害と著明な出血傾向を伴う極めて予後不良の疾患である。Rakeらは本症の病態に、肝における凝固因子の産生障害に加えてDICが関与することを、臨床症例および動物実験で示している¹⁷⁾¹⁸⁾。その根拠として、(1)新鮮血、新鮮血漿を投与してもプロトンビン時間の改善がみられないことが多い。(2)骨髓像が正常であるにも拘らず、末梢血中の血小板数は減少し、新鮮血輸血によっても回復がみられな

い. (3) ^{125}I 標識フィブリノゲンの消失率が亢進している. (4) FDP の増加がみられる. (5) 肝生検で肝類洞にフィブリン血栓がみられることがある. (6) ヘパリン使用によって ^{125}I 標識フィブリノゲン消失率の正常化がみられる. などの諸点を挙げている. 本邦でも前田らが本症に対してヘパリン治療を試み, 昏睡からの覚醒, 消化管出血の消失ならびに凝血学的検査成績の改善を報告し¹⁹⁾, Rake らと同様に本症における DIC の関与を指摘した. その 1 例の臨床経過と凝血学的検査成績の推移を図 2 に示した. 本症における DIC 発現のひきがねの役割は, 広汎な壊死肝細胞から放出されるトロンボプラスチン様物質と想定されている.

Colman ら²⁰⁾ は DIC の診断に, スクリーニング用としてプロトロンビン時間, 血小板数, フィブリノゲンを, 確定診断のために Fi test, トロンビン時間, ユーグロブリン溶解時間を用いて一つの診断基準を設定している. しかし肝疾患では, 肝が多くの凝固因子の産生臓器であり, 且つ活性型凝固因子を処理する場でもあるために, 他の疾患によって起こる DIC に比べ診断が困難である. 彼らは一般の DIC より基準を厳密にすることによって, 肝疾患時の DIC を診断しようと試みている (表 3)¹⁾. しかし現状ではその凝血学的診断はかなり困難であり, 劇症肝炎に DIC が関与するという説に対する反論もみられ²¹⁾, 今後の検討に待たねばならない.

V. DIC と心筋障害

トロンビン・抗線溶剤併用による微小血栓形成実験で, 肝・肺・腎・

図 2 劇症肝炎に対するヘパリン治療.

表 3 肝疾患時における DIC 診断基準 (Minna ら¹⁾による)

検 査 項 目	正 常 値	一 般 的 診 断 基 準	肝 疾 患 時 の 診 断 基 準
Prothrombin time (sec)	12.0±1.0	>15	>25
Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	25±5	<15	<5
Fibrinogen (mg/dl)	230±35	<160	<125
Fi titer	<1:8	>1:16	>1:32
Thrombin time (sec)	20±1.6	>25	
Euglobulin lysis time (min)	>120	<120

図 3 ヘパリン使用例と非使用例における FDP 値の変動.

脾などの臓器ほどではないが心筋にも血栓形成が証明され²²⁾, また臨床的に DIC と診断し剖検した症例に, 全身の出血傾向や微小血栓とともに, 心筋に多発性壊死がみられることは²³⁾, DIC にしばしば合併するショックの遷延と心筋に発生する血栓によって齎られる多発性壊死との間に何らかの因果関係があるのではないかという示唆を与えてくれた. DIC 研究の歴史は古いがこのような心筋障害が臨床症状との関連において述べられたことはなかった.

著者らはその後 DIC 症例の経過を心電図で追跡したところ意外なほど高率に異常所見がみられた^{24) 25)}. 心電図検査を行った DIC 症例 22 例中 20 例に不整脈, 低電位, P波・Q波・ST-T 波などの異常が観察された. そのうち 8 例には, 急性心筋硬塞時にみられる QS 波や ST 上昇が DIC 発現の時期に一致してみられた. このような心電図所見の特徴は, 急性心筋硬塞と異り, 日々多彩な変化を示しながら, 早いものでは約 1 時間, 遅くとも 1 週間以内に消失することである. 8 例中 6 例は死亡し剖検されたが, 3 例に多発性心筋壊死が証明された. 松田らも老人の DIC 症例について, 心筋硬塞や多発性心筋壊死がみられるものが多いこと, なら

表 4 ヘパリン治療成績

		有効率 (%)	生存率 (%)
Minna ら	ヘパリン使用群	68	37
	ヘパリン非使用群	31	17
著者ら	ヘパリン使用群	66	37
	ヘパリン非使用群	13	13

有効率の判定は Minna らの基準に準じた. ただし Minna らの成績は出血症状を有した症例に対するものである.

びに著者らと同様の一過性の急性心筋硬塞様心電図を示すものがあることを報告しており²⁶⁾, このような心筋障害が DIC の 1 つの病態として臨床面において脚光を浴びつつある. 最近一過性の急性心筋硬塞様心電図を示す症例が循環器領域の話題となっているが, これら症例の中には恐らく DIC によるものが含まれているであろうことが推測される.

VI. DIC のヘパリン治療

DIC 治療の原則については先に述べた. 若し不注意などで不適合輸血が行われた場合にはまず第一に輸血を中止せねばならない. 胎盤早期剝離, 死児稽留, 細菌感染, ショックなどが誘因で DIC が起こった場合にも, それぞれ誘因となった因子を除去しうる可能性は十分にある. DIC 発現後短時間のうちに誘因を除去できた場合には, 臨床症状, 凝血学的検査成績はヘパリンを使用しなくても自然に改善される. 基礎疾患の治療が甚だ困難な癌や白血病にみられる DIC も, 抗腫瘍剤が奏効すれば DIC は一時的に改善される.

しかし大多数の症例では, 出血傾向やショックが遷延して, 凝固異常も増悪するので, できるだけ臓器障害が不可逆性になる以前に早目にヘパリン治療を行う必要がある. 出血傾向を有する患者にヘパリンを使用するのであるから, 躊躇を覚えるのはもっともであるが, DIC の診断が確実で, しかも器質的な血管損傷がなければそれほど心配しなくてもよい. ヘパリン投与下で手術を行った症例もあるがほとんど出血はみられなかった. とくにフィブリノゲン減少の著明な急性型では著効がみられる.

診断が確定したらヘパリン0.5~1.0 mg/kgを静注し速効を期待する。ショックを主症状とするDICではこれだけで急速に症状の改善がみられることがある²³⁾²⁷⁾。最初のヘパリン使用後は効果を見極めるためにも、また出血の増加を知るためにも厳重な管理が必要である。4~6時間でヘパリンの抗凝固作用はほぼ消失するので、引続き同量のヘパリンを4~6時間間隔で静注する。凝固障害改善の有無はヘパリン追加前に採血して検査するとよい。前述の消化管出血などはヘパリン使用期間中増加することがあるが、凝固障害が改善されてのちヘパリンを中止すると消失する。慢性型の症例では、初回投与したヘパリンで出血の増加がなければ、直ちに持続点滴に切換えて2~6 mg/kg/日のヘパリンを連続的に使用する。ヘパリン治療によるFDPの変動を図3に示した。

出血を主症状とする症例に対しては、しばしばトランサミンやトラジロールなどの抗線溶剤をヘパリンと併用して好成績を得ている。DICに抗線溶剤を単独で使用することは、血管内に析出したフィブリンのプラスミンによる溶解を阻止するので禁忌とされており、著者らの経験でも、出血に対してさえ抗線溶剤だけで効果がみられた症例はなく、寧ろ症状が増悪した例さえある。しかし止血を主目的とする場合、血管内におけるトロンビン産生をヘパリンで阻止し、一方プラスミンの産生を抗線溶剤で防止することは合目的であると思われる。若し抗線溶剤を併用したために重篤な臓器障害をあとに残すようなことがあったとしても、出血が消失してのちに、例えば腎不全に対する血液透析のような対策を講じることができよう。著者らが過去9年間に経験した53例の治療成績を表4に示した。しかしヘパリン使用中にDICが起こった例²⁸⁾や血小板減少を来したという報告²⁹⁾³⁰⁾もあり、ヘパリン使用に際してやはり厳重な管理を怠るべきではない。

おわりに

DICの症状、診断、治療につき病態との関連において簡単に概説し、最近著者らの身近か

に起こった興味深い問題を取り上げ、若干の文献的考察を加えた。

稿を終えるにあたり、協同研究者、前田義章、石臥達雄、高木輝、武田成彰の諸兄に感謝し、症例を提供していただいた諸施設の先生方に深甚の謝意を捧げます。

文 献

- 1) Minna, J. D., Robboy, S. J. and Colman, R. W. : Disseminated intravascular coagulation in man, Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, 1974.
- 2) McKay, D. G. : Intravascular coagulation—acute and chronic—disseminated and local, in Schmer, G. and Strandjord, P. E., Coagulation, Academic Press, New York, 1973, p. 45~72.
- 3) Buluk, K. and Malofiejew, M. : The pharmacological properties of fibrinogen degradation products. Brit. J. Pharmacol., **35**; 79, 1969.
- 4) Takaki, A., Yamaguchi, T. and Ohsato, K. : Kinin-like activities of the synthetic low molecular weight fragment of fibrinogen degradation products. Thrombos. Diath. Haemorrh., **32**; 350, 1974.
- 5) 大里敬一, 高木 輝, 武田成彰, 吉成意之 : 消費性凝固障害. 臨床と研究, **50**; 990, 1973.
- 6) 大里敬一, 武田成彰, 高木 輝, 石臥達雄 : DICの診断基準について. 臨床病理, **22**; 570, 1974.
- 7) 武田成彰, 高木 輝, 石臥達雄, 大里敬一 : 閉塞性黄疸における凝固線溶系の変動. 臨血会誌, (投稿中).
- 8) Margaretten, W. and McKay, D. G. : Thrombotic ulcerations of the gastrointestinal tract. Arch. Intern. Med., **127**; 250, 1971.
- 9) McCray, R. S., Martin, F., Amir-Ahmadi, H., Sheahan, D. G. and Zamcheck, N. : Erroneous diagnosis of hemorrhage from esophageal varices. Amer. J. Dig. Dis., **14**; 755, 1969.
- 10) Lasch, H. G., Huth, K., Heene, D. L., Müller-Berghause, G., Hörder, M.-H., Jan-

- zarik, H., Mittermayer, C. und Sandritter, W. : Die Klinik der Verbrauchscoagulopathie. Dtsch. Med. Wschr., **17**; 715, 1971.
- 11) Verstraete, M., Vermeylen, C., Vermeylen, J. and Vandenbroucke, J. : Excessive consumption of blood coagulation components as cause of hemorrhagic diathesis. Amer. J. Med., **38**; 899, 1965.
 - 12) Zetterqvist, E. and von Francken, I. : Coagulation disturbances with manifest bleeding in extrahepatic portal hypertension and in liver cirrhosis. Acta Med. Scand., **173**; 753, 1963.
 - 13) Hörder, M. H. : Consumption coagulopathy in liver cirrhosis. Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Suppl), **36**; 313, 1969.
 - 14) 大里敬一, 武田成彰, 高木 輝, 自見雅文, 中垣 充, 西村正也, 住吉昭信 : 血管内凝固症候群を呈した急性潰瘍性大腸炎術後の1剖検例. 臨床血液, **14**; 1182, 1972.
 - 15) Binder, S.C., Miller, H. H. and Deterling, R. A. : Emergency and urgent operations for ulcerative colitis. The procedure of choice. Arch. Surg., **110**; 284, 1975.
 - 16) Borda, A. L. I. T., Inwood, M. J. and Thomson, S. : Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology, **68**; 245, 1975.
 - 17) Rake, M. O., Flute, P. T., Pannell, G. and Williams, R. : Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. Lancet, **1**; 533, 1970.
 - 18) Rake, M. O., Flute, P. T., Pannell, G., Shilkin, K. B. and Williams, R. : Experimental hepatic necrosis : Studies on coagulation abnormalities, plasma clearance, and organ distribution of ¹²⁵I-labelled fibrinogen. Gut, **14**; 574, 1973.
 - 19) 前田義章, 添島国統, 武田成彰, 高木 輝, 大里敬一, 岩田 康 : 劇症肝炎のヘパリン治療. 日消病会誌, **71**; 1023, 1974.
 - 20) Colman, R. W., Robboy, S. J. and Minna, J. D. : Disseminated intravascular coagulation (DIC) : An approach, Amer. J. Med., **52**; 679, 1972.
 - 21) Hillenbrand, P., Parbhoo, S. P., Jedrychowski, A. and Sherlock, S. : Significance of intravascular coagulation and fibrinolysis in acute hepatic failure. Gut, **15**; 83, 1974.
 - 22) 原 寛 : Microthrombosis 形成機序に関する実験的研究. 医学研究, **37**; 333, 1967.
 - 23) 大里敬一, 高木 輝, 武田成彰 : ショックとDIC. 今日の医学, **54**; 47, 1983.
 - 24) 大里敬一, 石臥達雄, 武田成彰, 高木 輝, 西村節夫, 前田義章, 添島国統, 阿部 健, 岩田 康 : DIC における心筋障害. 1. 臨床症例の検討. 血液と脈管, (投稿中).
 - 25) 添島国統, 前田義章, 石臥達雄, 戸嶋裕徳 : 心筋硬塞様変化とDIC. 肺と心, **22**; 107, 1975.
 - 26) 松田 保, 村上元孝, 白倉卓夫, 嶋田裕之 : 血管内凝固症候群に関する研究 (第2報), 第37回日本血液学会総会口演. 1975, 京都.
 - 27) 大里敬一, 武田成彰, 高木 輝, 土本重雄, 浦上秀一 : ショックを主症状とした急性DICの1治療例. 第14回プラスミン研究会報告集, 1974, p. 241~244.
 - 28) Klein, H. G. and Bell, W. R. : Disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. Ann. Intern. Med., **80**; 477, 1974.
 - 29) Rhodes, G. R., Dixon, R. H. and Silver, D. : Heparin-induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. Surg. Gynecol. Obstet., **136**; 409, 1973.
 - 30) Fratantoni, J. C., Pollet, R. and Gralnick, H. R. : Heparin-induced thrombocytopenia : Confirmation of diagnosis with in vitro methods. Blood, **45**; 395, 1975.