原 著

膵炎における血管内血液凝固*

平 山 亮 夫** 上 原 総一郎** 泉 山 滋**
工 藤 守** 佐 藤 竜 雄** 三 橋 英 夫***

Key words: DIC, ^{131}I -Fibrinogen turnover rate, noradrenaline, glucagon, platelet aggregation,

は じ め に

われわれは以前より、膵炎の増悪、進展に対し、凝血系の関与が重要な役割を果たすことを報告してきた。

われわれの凝血学的検討成績では、膵炎活動期において、 α_1 -Antitrypsin が高値を示し(図1)、さらに FDP の著明な上昇と、アンチロビンⅢおよび plasminogen の低下がみとめられる(図2)。

また図3のごとく、膵炎13例におこなった ^{131}I -Fibrinogen disappearance curve の検討では、その半減期の平均値は3.25日と正常者に比べ有意に短縮しており、さらに急性膵炎の1症例では、ヘパリン5,000単位を使用したことにより、短縮していた半減期の著明の延長がみられ、かつ自、他覚症状の改善をみた。

以上の成績より、われわれは膵炎の急性期では、血管内血液凝固状態が起る可能性があり、かつそれが膵炎増悪因子ともなり得ることを推論してきた。

われわれは当院における膵症患17例の膵の病理組織学的検討をおこなったが、ほぼ全例にセンイ化がみられるとともに、半数例に microthrombus を含む血栓を中心とした血管変化がみとめられた。

これらの所見より、われわれはまず、膵炎における血管系の影響を凝血系の検査を通じて検討した。

Fig. 1

Fig. 2

I. 膵炎における血管系因子の関与

われわれの膵炎急性期と恢復期の腹腔動脈造

* The coagulation and fibrinolytic study in pancreatitis. (The 4th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 30, 1975).

** 斗南病院内科〔〒060 札幌市中央区北7条西6丁目〕, Akio HIRAYAMA, Soichiro UEHARA, Shigeru IZUMIYAMA, Mamoru KUDO, Tatsuo SATO: Division of Internal Medicine, Tonan Hospital, Sapporo, Japan.

*** 同 放射線科, Hideo MITSUHASHI: Division of Internal Medicine, Tonan Hospital.

¹³¹I-Fibrinogen Plasma
disappearance curve
Specific activity 0.1 to 1m Ci

Name	Age	Sex	Diagnosis	
T.O.	31	♀	acute Pancreatitis	2.1
M.K.	26	♀	chronic Pancreatitis	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
N.Y.	22	♂	"	4.0
M.T.	49	♀	"	3.6
H.K.	38	♀	"	3.7
K.F.	51	♂	"	3.76

n=13 Mean = 3.25 day
(p<0.05)

Fig. 3

影所見では、急性期に脾の血管の拡張がみられ、いわゆる Hyper vascularity を示すが、回復期は正常化を示す。これは恐らく、脾炎急性期における脾血管系における Stasis, すなわち、Slow circulation を反映するものと思われる。

ここでまず、脾炎活動期の患者に、ノルアドレナリン 1A を点滴静注したところ、強い疼痛発作と共に凝血学的にも、PTT の延長、第Ⅻ、Ⅷ因子、フィブリノーゲンの低下がみられ、トロンボエラストグラフの ma も減少を示した。

そこで脾炎疑診例、および正常例にノルアドレナリン 0.1% 1.0mg~2.0mg を点滴静注し、その前後の凝血学的検討をおこなった。正常例ではトロンボエラストグラフで ma に軽度増加の傾向があり、第Ⅷ因子、血小板凝集能の軽度の上昇をみたが線溶系にはほとんど動きがなく、これに対し、脾炎疑診例では ma、血小板凝集能、さらにフィブリノーゲンも増加し、いわゆる凝固亢進傾向を指向した。

これを脾炎確診例でみたところ、疼痛発作とともにトロンボエラストグラフにおいて、 γ の延長、ma の減少をみ、フィブリノーゲン、第Ⅻ、Ⅺ、Ⅷ、Ⅴ因子の減少傾向と、アンチトロンビンⅢの低下、 α_1 -AT の上昇がみとめられた。

同様に慢性脾炎でも第Ⅻ、Ⅷ、Ⅴ因子の上昇傾向とアンチトロンビンⅢの低下をみとめた。

この慢性脾炎例の血小板凝集能と血小板容積の動きをみると、容積で僅かに負荷後増大傾向があるが、これが有意であるか否かは、今後の検討にまたねばならない。

次に β -brocker である propanolol 10mg を混注して検討した。脾炎群では、フィブリノーゲンの軽度の減少傾向と内因系凝固因子の軽度増加がみとめられたが、外因系因子はほとんど動きがみられなかった。

II. 脾炎の内外分泌機能と凝固線溶系の関連

脾炎は、その過程で脾内外分泌機能の異常を招来する。これに対する凝固線溶系の関与もまた脾炎の進展に重要な意味をもつと考えられる。この関連を検討するため、⁷⁵Selenomethionin 負荷 PS 試験中にグルカゴンを注射し、その前後の凝血系の動きを検討した。

方法は ⁷⁵Selenomethionin 負荷 PS 試験を実施し、同時に脾シンチグラムを撮影、S₃で(セクレチン) Novo Glucagon 1.0mg を静注し、10分毎に採血検討した。検査項目は、PS 試験 3 因子の液量、Amylase output、最高重炭酸濃度に、脾液中の ⁷⁵Selenomethionin-Radioactivity、血糖、IRI、FFA、ガストリンに加え、凝固線溶系として、血小板 ADP 凝集能、フィブリノーゲン、FDP、plasminogen の動きを観察

Fig. 4

した (図5).

まず PS 試験因子の動きについてみると、液量では、一般に膵炎群は正常群に比べ低値を示すのは当然であるが、グルカゴン負荷により、両群共に負荷後の G₁ より低下し始めた。Amylase output もまた液量と同様の傾向を示した。最高重炭酸塩濃度はグルカゴン負荷により低下するが、その程度は軽度であった。これよりグルカゴンは膵外分泌機能に対し抑制的に働くことが推定された。

次に内分泌機能の検討では、前と S₃ およびグルカゴン負荷後の各時点で採血した結果、血糖は正常者、膵炎群共に増加したが、その程度は膵炎群でより著しかった。IRI は正常者群が膵炎群に比べ G₁ (グルカゴン) で高反応を示した。FFA はグルカゴン負荷後正常者群で低下したが、膵炎群では逆に一過性に上昇後低下を示した。

次いで IRI/血糖の比をとると、G₁ において正常群は膵炎群に比べ有意の上昇を示した。

次で凝血系の検討成績について述べる。

図5に示されるごとく、まず血小板凝集能は、膵炎群ではセクレチン負荷により著明に低下するが、グルカゴン負荷後、是正傾向を示し

Fig. 5

たのに対し、正常者群ではその変動は僅かであった。

フィブリノーゲンは両群共、一過性に増加後ゆるやかな減少傾向を示すが、plasminogen, FDP は、セクレチン負荷によって起った上昇傾向がグルカゴン負荷により是正されるように思われた (図5)。

III. 考 案

膵炎の組織学的所見より、膵炎の発症、増悪因子として血管系の変化もまた無視し得ないと考えられる。われわれは以前より、膵炎の増悪のメカニズムに血管内血液凝固過程も関与する場合もあり得ることを報告してきた。膵炎におけるアンチトロンビンⅢの低下、急性期においてみられる FDP の上昇、血小板 ADP 凝集能の亢進は、すなわち膵炎の血栓傾向を示唆する成績と考える。また一方膵炎急性期の血管造影所見にみられる Hyper vascularity は、いわゆる Stasis, すなわち Slow circulation を反映するものと推定される。

これに対し膵炎に血管収縮作用のあるノルアドレナリンを投与することにより、膵炎例で、

臨床的には増悪傾向，凝血学的には，フィブリノーゲンの減少，アンチトロンビンⅢ，plasminogen の減少，および α_1 -AT の増加がみられ，これに比べ正常例では，軽度の凝固亢進傾向と臨床的には血圧上昇をみとめたに止まった。さらにノルアドリナリンと β -blocker の併用では，正常例では変化なく，肺炎群でも軽度の内因系凝固因子の上昇をみたのみであった。

以上より肺炎の増悪には，先に述べたごとく，血管内血液凝固過程が関与すると推定されるが，中でも血管の収縮，すなわち肺の Ischemia の状態も重要な因子のひとつと考えられる。

血管系の因子が，凝固線溶系の動きを背景に肺炎の進展に関連することが考えられると同時に，肺の内外分泌機能障害に対する凝固線溶系の関与も無視できない。

今回のグルカゴン負荷による凝固線溶系の検討成績で，フィブリノーゲンの増加にもかかわらず，セクレチンによって起った FDP の上昇が是正された事実は，セクレチンにより刺戟された肺炎の増悪傾向をグルカゴンが外分泌機能を抑制するとともに，凝血系にも是正的に作用したことが推定される。また血小板凝集能に対し，グルカゴンが特に肺炎群では是正的に働いたことは，グルカゴンが血小板に対し，その Adenyl cyclase activity を刺戟したことも推定され，さらに正常例に比べ肺炎例の血小板がグルカゴンに対してより鋭敏に反応するということは，その medium の変化も念頭に入れ今後検討する必要があると考える。

今回の検討成績より，肺炎の増悪，進展に血管内血液凝固過程の関与が推定されるが，これには肺の内外分泌機能障害とともに肺血管系の因子も無視出来ず，時にはこれが肺炎の発症の原因のひとつとなる場合もあり得ることが推定された。

文 献

1) Raymond Caren and Lucill Corbo: Meta-

bolism, 20; 1057, 1971.

2) Hiroo Imura, 他: J. Clin. Invest., 50; 1069, 1971.

3) 平山亮夫, 上原総一郎, 他: 臨血誌, 15; 2, 1974 (小宮記念号).

4) 上原総一郎, 平山亮夫, 他: 日消誌, 71; 4, 1974.

5) 吉田隆司, 豊島博行, 他: 診断と治療, 50; 1376, 1975.

6) 梶沼宏: 代謝, 12; 375, 1975.

<ABSTRACT>

The coagulation and fibrinolytic study in pancreatitis

by

Akio HIRAYAMA, Soichiro UEHARA, Shigeru IZUMIYAMA, Mamoru KUDO, Tatsuo SATO, and Hideo MITSUHASHI*

from

Division of Internal Medicine, Tonan Hospital and Division of Internal Medicine, Tonan Hospital.

We have investigated the effect of the injection of secretin and glucagon in pancreatitis on the coagulation and fibrinolysis.

After the injection of secretin, we noticed the decrease of platelet aggregation and of the intrinsic coagulation factors (especially aggregation) and the increase of FDP, while as to the plasma fibrinogen no marked change. But by the injection of glucagon after secretin, we found normalization of decreased platelet aggregation due to the secretin and increased FDP, and as above mentioned, the decreased factor showed a slight elevation.

From the results of this investigation we draw the following conclusion: In pancreatitis the consumption of intrinsic coagulation factors and the elevation of fibrinolysis were found under the stimulus of secretin, and at the same time, both the consumption and the hyperfibrinolysis were normalized by the use of glucagon.