原 著

消化管粘膜病変と血液凝固*

横 江 信 義** 加 藤 治 樹** 竹 村 周 平**
 吉 川 敏 一** 池 崎 稔** 近 藤 元 治**
 今 西 仁** 細 川 計 明** 増 田 正 典**

Key words : endotoxin, DIC, trans-AMCHA, trasylol
 β -glucuronidase

はじめに

種々の外的侵襲に際して、消化管出血がみられることは、古くから知られており、多くの研究者が血液凝固障害、ことに線維素溶解現象（線溶；fibrinolysis）との関連に注目してきた¹⁾²⁾。ところが一方では、血管内血液凝固亢進も、消化管粘膜病変の出現に見逃すことのできない要因となっている。

全身的な血管内血液凝固亢進は disseminated intravascular coagulation (DIC) として知られており、その際に消化管出血を伴うことも、しばしば経験されるが³⁾、その機序に関する検討は少ない。

本項では bacterial endotoxin 投与による、実験的 DIC のモデルについて、消化管粘膜の出血壊死の本態を、凝固ならびに線溶の面から検討した。

I. 材料および方法

1) 動物は、雑種中型牝成犬、および Wistar 系牝ラット（体重200～250g）を用いた。

2) Endotoxin は、Lipopolysaccharide B (E. coli, Difco) を生理食塩水で 10mg/ml に希釈して使用した。投与は静脈内一回投与で行なった。

3) 消化管粘膜の局所線溶は、3mmの trepan

で打ち抜いた粘膜片を標準フィブリン平板に置き、37℃18時間後の溶解面積を測定する、近藤ら⁴⁾の方法に従った。

4) 血清補体価は半感作血球に対する溶血能を、microtiter により測定した。 β -glucuronidase 活性は p-Nitrophenyl glucuronide 比色法⁵⁾で、血中 plasmin 活性は Astrup 法⁶⁾で、また血液凝固因子（Ⅱ，Ⅶ，Ⅹ因子）は Owren の Hepaplastin test（エーザイ）を用いた。

II. 結 果

1) Endotoxin 投与による犬消化管病変

犬7頭に、輸液を施行し、循環血液量を確保の上、endotoxin 6～15mg/kg を静注した。経時的に採血し、6～8時間後に開腹の上、消化管粘膜を検討した。肉眼的には、胃粘膜には時に軽度の点状出血斑がみられたにすぎなかったが、小腸から大腸にかけて、ここに十二指腸粘膜において最も強い出血壊死が認められた。ことに小腸粘膜病変部は、表面を半透明の偽膜様物質で覆われていた（図1）。なお、腸間膜動静脈には血栓形成は認められなかった。

組織学的には、胃粘膜はほぼ正常で、小腸病変部ことに十二指腸において、絨毛の上皮細胞脱落・変形・壊死があり、リンパ球および形質細胞の浸潤と共に、赤血球の sludging あるいは蛇行する血栓形成が著明であった（図2）。大

* Gastrointestinal hemorrhage due to increased blood coagulation. (The Fifth Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 19, 1976).

** 京都府立医科大学第三内科（602 京都市上京区河原町），Nobuyoshi YOKOE, Shuhei TAKEMURA, Haruki KATO, Toshikazu YOSHIKAWA, Minoru IKEZAKI, Hitoshi IMANISHI, Motoharu KONDO, Keimei HOSOKAWA, & Masasuke MASUDA: Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.

Fig. 1 Hemorrhagic necrosis appeared in the dog intestinal mucosa of experimental DIC.

Necrotic lesion is seen the whole intestinal mucosa, especially in duodenum.

Fig. 2 Histological findings of dog duodenal mucosa.

腸粘膜でも、絨毛の変形と細胞浸潤があり血管内血液貯留と血栓形成がみられた。

これらの事実から、endotoxin 投与に際しての腸管粘膜の出血壊死病変出現には、粘膜の microcirculation における血栓形成が、重要な役割をはたすことが推測された。

2) 消化管粘膜における局所線溶

Endotoxin 投与犬の消化管粘膜につき、局所線溶を測定した。表1は、各犬の消化管粘膜における、局所線溶の平均値を示したもので、対照とした無処置犬と比較し大差はみられなかった。すなわち、粘膜の出血壊死に対する局所線溶の関与は、否定的であった。

3) Endotoxin 投与による血小板、補体、plasmin, 凝固因子、および β -glucuronidase の変化

Endotoxin 10mg/kg の静脈内投与をうけた犬4匹につき、経時的に採血し、血中の上記各因子を測定した結果、図3に示すように、血小

板および補体は急速に低下し、以後徐々に回復を示し、凝固因子は中等度の減少を認め、また plasmin には大きな変化はなかった。細胞内 lysosomal enzyme の遊離を示す β -glucuronidase は、endotoxin 投与後より急速な活性の上昇を持続した。

4) 腸管内 trans-AMCHA, Trasylol 投与による犬消化管病変の阻止

麻酔下で犬を開腹し、空腸を血流を障害せぬように結紮し、腸管腔に、10% trans-AMCHA 5ml, あるいは Trasylol 25,000 単位を注入した。30分後に endotoxin 10mg/kg を静注し、以後輸液にて循環血液量を保持し、8時間後に開腹して消化管を検討した。小腸粘膜は、図4にみられるごとく、trans-AMCHA および Trasylol 投与部に明らかに出血壊死の阻止がみられ、これら蛋白分解酵素阻害剤による腸管内酵素の阻害効果のためと判断された。ところが漿膜側では、trans-AMCHA 投与部に著明な出血がみられ、Trasylol 投与部にはみられず、trans-AMCHA による線溶抑制との関連が考えられた。

Table 1 Hemorrhagic necrosis of dog gastrointestinal mucosa produced by endotoxin. Relation to tissue fibrinolysis.

	No.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
	Endotoxin (mg/kg)	6	8	10	10	10	10	15	None	None
Mucosal Hemorrhage	Stomach	—	—	—	—	—	±	±	—	—
	Duodenum	+	+++	++	+	+++	+++	+++	—	—
	Jejunum	+	++	++	+	++	+++	++	—	—
	Ileum	±	++	++	+	++	+++	++	—	—
	Colon	—	+	+	±	+	+	++	—	—
Tissue Fibrinolysis (mean : mm ²)	Stomach	43.2	38.3	30.9	54.3	35.5	40.1	71.2	60.9	28.5
	Duodenum	78.3	58.8	62.1	53.7	75.1	38.6	38.8	69.1	80.5
	Jejunum	49.9	38.6	33.8	43.3	68.5	18.3	50.4	63.4	49.1
	Ileum	30.5	43.6	37.0	33.1	29.5	13.5	49.5	45.2	40.9
	Colon	21.4	29.0	33.5	23.1	33.4	9.3	25.6	31.5	28.8

Fig. 3 Changes of platelets, complement, coagulation factors, plasmin, and β -glucuronidase in dogs with endotoxin-induced DIC.

5) 線溶抑制下での endotoxin によるラット小腸の粘膜障害

ラット10匹を2群に分け、1群は線溶抑制を目的として trans-AMCHA 400mg/kg の腹腔内投与後、1% trans-AMCHA を飲料水として投与し、2群は生理食塩水 1ml/ 腹腔内投与後、水を飲料水として与えた。腹腔内投与の6時間後に 20mg/kg の endotoxin を静注し、さらに24時間を経て開腹した。trans-AMCHA 投与群では5匹中4匹に小腸に出血性病変を、5匹中2匹に大腸に病変を生じたのに対し、対照群

では5匹中1匹に小腸病変を生じた。このことは、線溶抑制が、凝固亢進に基づく消化管粘膜病変の成立を助長したことを示している。

III. 考 案

全身的な血管内血液凝固亢進は disseminated intravascular coagulation (DIC) とよばれ、悪性腫瘍、激症肝炎、その他多数の基礎疾患に随伴して出現する⁸⁾。その際、しばしば消化管出血が経験される。すなわち DIC に際しての全身的な出血傾向は、血栓形成に伴う血液凝固因

Fig. 4 Prevention of hemorrhagic necrosis by administration of trans-AMCHA and Trasylol into intestinal cavity.

子の消耗と、血栓形成に対しての二次線溶の関与が考えられ、基本的にはヘパリン等の、抗凝固療法が、治療の主体となり、抗プラスミン剤の使用は、特に二次線溶亢進の著明な場合以外は、むしろ避けるべきである。

犬に endotoxin を投与すると、血小板、補体、凝固因子の急速な低下から、血管内凝固亢進が示唆され、同時に lysosomal enzyme の遊離を示す β -glucuronidase 活性の上昇が認められた。その際にみられる消化管病変はきわめて特徴的で、肉眼的な出血壊死が、十二指腸を中心に小腸全域にわたり出現し、病変部は白色の偽膜様物質で覆われていた。大腸にも出血壊死がみられたが、胃には時に点状出血を認めるにすぎず、この差は胃と腸管での血管構築の差、すなわち腸管の血管が end-artery であることによると考えられる。組織学的には、ことに十二指腸にみられた蛇行する著しい血栓形成が印象的であり、この血栓こそが組織の anoxia さらに自己融解を招き、粘膜を出血壊死に至らしめたと思われた。endotoxin により惹起された腸管粘膜の出血壊死に、当初 plasminogen activator を主体とする局所線溶の関与が推測されたが、予想に反して局所線溶は全例正常であった。このことは、病変の根底にあるものはあくまでも血液凝固の亢進であることを支持している。

Endotoxin ショックに際し、あらかじめ腸管腔に trans-AMCHA, Trasylol を投与しておくことで、粘膜の出血壊死の出現を阻止できたこ

とは、これらの薬剤が腸管腔内に存在する種々の蛋白分解酵素を阻害することで、血栓その他による微小循環障害に伴い anoxia に陥った組織を、これら蛋白分解酵素の作用から守ったにはかならない。ところが、このような粘膜変化に反し、漿膜側では trans-AMCHA 投与部に著明な出血を来とし、支配腸間膜にも点状出血が認められた。これは trans-AMCHA 投与部では、吸収された trans-AMCHA による二次線溶を阻止することで血栓形成を助長し、そのため漿膜側毛細血管の破綻を来したとも考えられる。

ラットに抗プラスミン剤を前投与し、全身線溶を抑制した上で endotoxin を投与すると、小腸の粘膜病変の出現が助長されたのは、線溶の抑制が、血液凝固に由来する消化管病変を増悪させる可能性を示している。同時に、上述の trans-AMCHA 腸管内投与で病変が阻止されながら、漿膜側に出血が出現したという相反する現象が、抗プラスミン剤の直接作用と間接作用の差として理解することができた。

ともあれ、血液凝固が明らかな消化管出血に際しては、その治療が DIC に準じた抗凝固療法によるべき可能性が提起されたわけで、種々の原因の考えられる消化管出血において、とりあえず止血剤を使用するという漠然とした考え方ではなく、一歩進めて病変の成因に線溶あるいは凝固の関与する場合を考慮し、その治療には慎重であるべきことを強調したい。

文 献

- 1) Risholm, L.: Acute upper alimentary tract ulceration and hemorrhage following surgery or traumatic lesions. *Acta Chir. Scand.*, **110**; 275, 1955.
- 2) Rains, A. J. et al.: Acute gastroduodenal episode following operation for another condition. *Brit. J. Surg.*, **45**; 72, 1957.
- 3) Yoshikawa, T. et al.: Infection and disseminated intravascular Coagulation. *Medicine*, **50**; 237, 1971.
- 4) 近藤元治, 他: 消化管粘膜における局所線溶 I 胃潰瘍. *日消誌*, **71**; 249, 1974.
- 5) Barka, T. et al.: *Histochemistry. Theory,*

- Practice and Bibliography, pp 238. Hoeber Med. Div., Harper & Row Publ. Inc., 1963.
- 6) Astrup, T. et al.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. Biophys., 40; 346, 1952.
- 7) Owren, P. A.: The interrelationship between Normotest and Thrombotest. Pharmakoterapi, 25; 59, 1969.
- 8) Rodriguez-Erdmann, F.: Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption-coagulopathies). New Engl. J. Med., 273; 1370, 1965.

<ABSTRACT>

Gastrointestinal hemorrhage due to increased blood coagulation.

by

Nobuyoshi YOKOE, Haruki KATO, Shuhei TAKEMURA, Toshikazu YOSHIKAWA, Minoru IKEZAKI, Hitoshi IMANISHI, Motoharu KONDO, Keimei HOSOKAWA, & Masasuke MASUDA.

from

Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.

Effect of increased intravascular coagulation on the digestive mucosa was investigated in an experimental model of DIC (disseminated intravascular coagulation) produced in dogs and rats.

Intravenous administration of bacterial endotoxin caused marked hemorrhagic necrosis of the intestinal mucosa of dogs within 3 to 8 hours, and the lesion was coated with whitish pseudomembrane. Histologically, the villi showed marked deformity, fall of epithelial cells, cellular infiltrations, and sludging of red cells or thrombic formation in the microcirculations. There was no evidence of the increased tissue fibrinolytic activity in the affected mucosa. These data led us to conclude that the intravascular coagulation in the microcirculation of the intestinal mucosa affords to produce hemorrhagic necrosis of the mucosa, and to which fibrinolytic activity does not participate.

Pretreatment of the intestinal mucosa of a dog by trans-AMCHA, a potent antiplasmin compound, or by Trasylol prior to the endotoxin shock, prevented the intestinal mucosa from hemorrhagic necrosis, and it was indicated that proteolytic enzymes present along the intestinal wall played a role in the production of mucosal damage when the microcirculation of the mucosa was disturbed by endotoxin.

Further, it was found that rats treated with trans-AMCHA showed enhancement of the production of intestinal lesions following to the administration of endotoxin, indicating the antiplasmin agent inhibited secondary fibrinolysis and accelerated the clot formation in the rat.