 総 説

順天堂医学 42(2)
p. 244~251 (1996)

凝固線溶機能の変化からみた敗血症性臓器障害の予測

Prediction of septic organ dysfunction by the coagulation-fibrinolytic function

射 場 敏 明*

TOSIAKI IBA, M. D.

八 木 義 弘*

YOSHIHIRO YAGI, M. D.

敗血症性臓器不全は感染そのものによる侵襲とともに、感染に対する宿主の過剰炎症反応によってもたらされることが明らかにされた。臓器不全対策としては、臓器障害の発生予測と、それにもとづく早期の治療開始が重要であるが、これには血管内皮障害の指標や凝固線溶状態の測定が有用である。これは上記の指標が、これまでの臓器単位の障害指標と異なり、全身反応を反映していることと、発生機序から考えて臓器障害発生前から早期に変動することなどによる。

血管内皮障害の指標としては、重症化に伴いトロンボモジュリンやエンドセリン-1などの上昇がみられる。これらは臓器障害合併例と非合併例の間で障害発生前から血中濃度に差がみられ、重症化の指標として有用であった。また、敗血症症例では血管内皮障害によって組織因子の出現からはじまる外因系凝固が活性化されている。そして重症例では線溶能の相対的機能低下が加わり、血管内腔の抗血栓能が低下する。このため凝固線溶状態の指標である、thrombin-anti-thrombin III complex, plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1の測定を行うことも臓器不全の予測に有用であった。

キーワード：敗血症，多臓器不全，血管内皮，凝固／線溶，汎発性血管内血液凝固症候群

Key words: sepsis, multiple organ dysfunction, endothelial cell, coagulation/fibrinolysis, disseminated intravascular coagulation

はじめに

近年の免疫学や分子生物学の急速な進歩に伴い、敗血症性臓器不全の発生機序解明にもいちじるしい進展がみられた。すなわち重症感染症においては感染巣から遠隔の臓器にも障害が発生するが、これには全身を循環するサイトカインをはじめとする種々の液性因子が関与していることが明らか

にされた。これら諸因子の産生は宿主の感染に対する免疫反応の一貫で、本来生体防御の目的を持つが、侵襲が過大でこの反応が過剰になると、逆に生体に障害を及ぼすことになる。本論文の目的の第一はこの敗血症性臓器不全の発生機序の概説である。

また敗血症性臓器不全の治療成績に関しては、ここ数年来、救命率のさしたる変化はなく、multiple organ failure (以下; MOF) に至った場合の救命率は未だに50%程度と低いままである。これは臓器不全はすでに敗血症の終末像であり、ここに至っては不全臓器はいかなる治療にも反応しないためである。従って敗血症の治療にあたっては、いかに早い時点で臓器障害の発生を予測し、重症

* 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院外科

Department of Surgery, Juntendo Urayasu Hospital, Juntendo University School of Medicine, Chiba, Japan

[Oct. 3, 1995 原稿受領] (Dec. 12, 1995 掲載決定)

化の兆候をとらえて対策を講じるかが肝要となる。この様な経緯をふまえ、救急・集中治療領域においては、1992年に American College of Chest Physicians (ACCP) と Society of Critical Care Medicine (CCM) が中心となって合同カンファレンスが開かれ、systemic inflammatory response syndrome (以下; SIRS) の概念が提唱された¹⁾。この概念はわが国においてはすでに新しい敗血症の定義として認知を得た感がある。しかし、一見便利そうな SIRS の概念には大きな弱点がある。それは SIRS は元来敗血症を早期に診断し、治療開始のタイミングを逃さないようにするために提唱されたものであるため、診断基準が非常に緩く〔(1) 体温; 36℃以下、または 38℃以上 (2) 脈拍; 90回/分以上 (3) 呼吸数; 20回/分以上、または PaCO_2 32 torr 以下 (4) WBC: 12000/ mm^3 以上、または 4000/ mm^3 以下、または 10% 以上の幼若球の存在、上記の2つ以上を満たす〕、このため SIRS と診断されても重症化に至らない症例が多いということである。本論文の第二の目的はこの SIRS と診断された症例のうち重症化に至るものをふるい分けるための重症度指標の紹介である。

敗血症性臓器不全の発症機序

敗血症の起因菌のうち臨床的に最も問題となる頻度が高いのはグラム陰性杆菌である。グラム陽性球菌や真菌による敗血症の場合にも侵襲を伝達するサイトカインレベルで若干の相違がみられるものの²⁾、最終的にはグラム陰性杆菌感染症と同様のメカニズムで臓器障害が生じると考えられているので、以下にグラム陰性杆菌感染症の場合を例にとって臓器不全の発症機序を説明する。グラム陰性杆菌の菌体成分であるエンドトキシンは、現在知られている最も強力なサイトカイン誘導物質である。このエンドトキシンによって単球やマクロファージが活性化され、tumor necrosis factor α (以下; TNF α) や interleukin 1 β (以下; IL-1 β) をはじめとする初期炎症性サイトカインの産生が刺激される^{3)~6)}。そしてこれに続いて

interleukin 6 (以下; IL-6) や interleukin 8 をはじめとするサイトカインカスケード全体の活性化がもたらされる^{7)~9)}。次に、これらのサイトカインの刺激によって活性化された好中球が細胞間接着分子を介して血管内皮に接着し、さらに血管外に遊走して標的臓器や組織間へ集積する (priming)。ここにもう一度エンドトキシンやサイトカインによるセカンドアタックが加わると、集積した好中球から活性酸素やライソゾーム酵素などの組織障害性メディエーターが放出される。そして最終的にはこれらのメディエーターによって血管内皮が障害されて、組織循環障害をきたし臓器不全に至る^{10) 11)}。この終末部分にあたる血管内皮障害による組織循環障害の成因には血管自動調節機構の破綻による血流の不均等分配やシャントの増加、微小血栓、血管収縮、そして透過性の亢進などの機序が複雑に関与している¹²⁾。以上を要約すると重症敗血症ではエンドトキシン刺激に対する生体の過剰免疫反応が、さまざまな液性因子を介して全身性変化を引き起こし、最終的には、微小循環不全による組織酸素代謝障害、いわゆる組織低酸素血症を招いて臓器不全に至っていると考えられている¹³⁾。

重症度の指標としての血管内皮障害と 凝固線溶機能の変動

SIRS と同様に臓器障害もなるべく早い段階でとらえようとする観点から、1970年代に提唱された MOF にかわり、ACCP/CCM 合同カンファレンスでは multiple organ dysfunction (以下; MODS) の概念も提唱された。MODS は「処置をしなければホメオスタシスを維持できないほどの臓器の機能異常の存在」と定義されているが、臓器の機能異常に関する規定はここでは定められていない。われわれの施設では各臓器における臓器障害の診断基準を以下のように設けている。肺: PaO_2 50mmHg 以下、または人工呼吸器による管理を要する場合、肝: 肝細胞障害による総ビリルビン 3 mg/dl 以上の上昇を認めた場合、腎: ク

レアチニン 3 mg/dl 以上または BUN 50 mg/dl 以上の上昇を認めた場合、心臓：収縮期血圧 90 mmHg を維持できない場合、消化管：輸血を要する出血、DIC：厚生省 DIC 調査研究班の診断基準により 7 点以上の場合、などである。

これは従来の MOF の診断基準と比較すると緩いものとなっているが、依然としてこの基準による診断では早期診断とはいい難い。診断の時点では各臓器の障害が相当程度すすみ、機能の代償が不能となったことを表すものだからである。これには臓器には各々相当の予備能力が備わっており、このため障害がかなり進行するまでは検査値として表すことが困難であることが原因している。たとえば肝臓は以前から「沈黙の臓器」とよばれ、臓器障害の早期診断が困難と考えられてきた。最近では動脈血ケトン対比などの鋭敏な指標も紹介され、われわれも hepatocyte growth factor¹⁴⁾ など新しい指標の検討を行っているが、いまだに満足できるものは見つかっていない。したがって従来の基準による治療の開始はやはり、タイミングを失したものであり、治療成績の改善は得難いと考えられる。生存率を向上させるためには臓器障害発生前に変動する、さらに鋭敏な指標が必要である。

感度以外のもう一つの難点は、上記の診断基準は DIC を除き、いずれも個別の臓器に関する基準であることである。前項で述べたように、臓器障害の原因が全身性の反応であることを考えると、理論的には全身反応の程度を表現する項目による重症度診断が望ましい。

以上の観点から、われわれはサイトカイン¹⁵⁾、組織傷害性メディエーター^{10) 17)}、好中球機能¹⁸⁾、血管内皮障害と組織酸素代謝¹⁹⁾などに注目し、敗血症重症度指標としての評価を行ってきた。今回は、このうち特に血管内皮障害とこれに引き続く凝固線溶機能の変動を紹介する。

重症度の指標となるマーカーにはいくつかの条件が必要である。まず、検体の採取が容易で繰り返し測定できること、測定法が簡単で特殊な機器を必要とせず、短時間で結果が出せること、sensi-

tivity が高く重症例と非重症例の判別がクリアカットであること、などである。これらの条件に沿って血管内皮障害の指標としてトロンボモジュリン（以下；TM）とエンドセリン-1（以下；ET-1）を、凝固線溶状態の指標として thrombin-antithrombin III complex (TAT)、plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex (PIC) を、また線溶系の調節因子である tissue plasminogen activator (t-PA)、plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) をピックアップし、敗血症症例において血中濃度を測定して検討を行った。

血管内皮細胞障害の指標

血管内腔は内皮細胞表面の TM やヘパリン様分子により、また内皮細胞で合成されるプロスタグランジン I_2 や t-PA、tissue factor pathway inhibitor など抗血栓的に保たれている。また、血中にはプロテイン C やプロテイン S などの肝細胞で産生される抗凝固作用をもつ蛋白も存在し、これらが総合して抗凝血機能が維持されている。このように血管の内腔は生理的状态では抗血栓的に保たれているが、血管障害時には、生体は自己防御のため血栓形成促進にその機能を傾ける。すなわち 1) 血管収縮による血流量の減少 2) platelet activating factor の産生等による血小板の粘着と凝集の促進 3) 血液凝固機能の活性化、および 4) 線溶機能の抑制などの変化が起こる。敗血症においても同様に血管内腔の状態は血栓形成方向にシフトすることが知られている²⁰⁾。例えば TM は通常の状態ではトロンビンと結合してトロンビンのフィブリン形成能・第 V・VIII 因子活性化能・血小板活性化能を著しく低下させ、逆にプロテイン C の活性化をおこなっているが²¹⁾、敗血症時には TNF α や IL-1 β により TM の合成²²⁾ やリサイクルが阻害され²³⁾、血管内皮表面への表出量が 40~80% 減少する^{24)~26)}。TM はこのように血管内腔の抗凝血機能維持に働くと同時に、血管内皮細胞障害の指標としても有用である。すなわち、TM は血管内皮の障害が進めば細胞表面から

分解して血中に遊離するが²⁷⁾、この血中に遊離したTMをenzyme linked immunosorbent assay²⁸⁾で測定すると、血管内皮障害の指標、ひいては敗血症の重症度や臓器障害の指標となることが報告されている²⁹⁾。われわれが敗血症患者60例について行った検討でもMODS合併例における血中TM値は $8.53 \pm 2.50 \text{ ng/ml}$ (平均 $\pm$ 標準偏差値)であり、MODSを合併しなかった例($2.94 \pm 0.91 \text{ ng/ml}$)と比較して有意に低値であった($p < 0.01$)。また、TM値が 6.0 ng/ml を越えた症例では高率にMODSの発生が見られ、敗血症時の臓器障害の指標としての有用性が示唆された³⁰⁾。

また、障害された血管内皮細胞は血管作働因子のひとつであるET-1を産生することが知られている。ET-1は強力な血管収縮作用によって、生理的には重要臓器への血流の再分配を行っていると考えられている³¹⁾。しかし、このET-1には血管収縮作用以外にも凝固系を活性化させてDICを惹起させたり³²⁾ ³³⁾、好中球の組織障害作用を増強させる³⁴⁾など循環障害を助長させる働きが報告されている。さらにET-1投与による直接の組織障害も報告されている³⁵⁾。われわれの検討においては、このET-1を測定すると、臓器障害合併例では多くの症例で 10 pg/ml を超える上昇がみられたのに対し、非合併例における平均は $4.00 \pm 0.61 \text{ pg/ml}$ であったことから、臓器障害発生の予測に有用であると考えられた。そして血中ET-1濃度はTM値や循環障害の指標である乳酸値との間に相関関係がみられたことから、敗血症重症度の指標として有用であると考えられた。

凝固線溶状態の指標

血中で凝固系が活性化されるとトロンビンが生成される。このトロンビンの大部分は瞬時に拮抗物質と結合しTATが形成される。重症敗血症ではこのTATの上昇がみられることや³⁶⁾、不全臓器の血管内にはしばしばfibrin塊や微小血栓がみられることから³⁷⁾、過凝固状態の存在がうかがわれる。そして、エンドトキシンの刺激によって白

血球や内皮細胞において組織因子の増加がみられること³⁸⁾、同様にTNF α で刺激されたマクロファージが組織因子を表出すること³⁹⁾、また傷害された内皮細胞下にやはり組織因子が露出すること⁴⁰⁾ ⁴¹⁾、内因系の凝固因子の血中濃度には変動がみられないこと⁴²⁾などから、凝固系のうちでは主に組織因子に始まる外因系凝固が亢進していると考えられている⁴³⁾。凝固機能亢進には血小板機能の亢進も重要で、障害を受けた血管内皮はplatelet activating factorやvon Willebrand factorを産生して血小板の粘着凝集を活性化す。このようにして、いったん凝固系が活性化されてフィブリンの析出が始まると、血液は粘調度を増して血流速度の低下をきたし、これがさらに局所的な凝固因子の蓄積を招いて血栓形成が加速化されていくものと考えられている。

一方、生体には、血栓形成に対するフェールセーフ機構として線溶機能が存在し、常に何らかの機序で形成される血栓に対応している。すなわち凝固機能と線溶機能のバランスがとれた状態では形成された血栓が血管内にとどまることはなく、臓器への酸素供給はスムーズに行われる仕組みとなっている。この線溶状態の指標としては、活性化される過程で生じるプラスミンがあるが、生成されたプラスミンは瞬時に $\alpha 2$ プラスミンインヒビターと結合し、PICとなるため通常はPICが線溶指標として用いられている。このPICは臓器障害を合併しない敗血症ではTATの上昇にともない、血中レベルの増加がみられるが、臓器障害をともなうような重症例では増加がみられず、重症敗血症症例は相対的線溶抑制状態にあることが明らかにされた。

線溶機能の調節を行うキーエンザイムはt-PAとこの阻害作用を持つPAI-1である。t-PAは血管内皮で産生され内膜表面の特異的結合部位に配列し、プラスミノゲンをプラスミンに転換しフィブリンを分解する。このt-PAが何らかの原因で過剰になった場合には線溶機能亢進により出血性臓器不全が惹起されることが予想される⁴⁴⁾。このため通常の状態ではこのような安易な線溶機能亢

進を抑制するため、PAI-1が優位の状態となっており、生成されたt-PAは大部分が不活化される仕組みとなっている。従来t-PAはトロンビンやフィブリンなどの凝固亢進や種々の侵襲により放出が刺激されるため⁴⁵⁾、線溶亢進は凝固機序に反応して二次的に起こるものと考えられてきた。しかしながら、最近の研究によって、凝固系と線溶系の調節は各々独立して行われていること⁴⁶⁾、線溶機能はごく早期には一過性に亢進が認められるものの、その後にはむしろ逆に抑制されることが明らかになってきた⁴⁷⁾。この線溶機能の2相性変化はSuffrediniら⁴⁸⁾やvan der Pollら⁴⁹⁾による報告に詳しい。その概略は、健康人やヒヒにエンドトキシンやTNF α を投与すると血管内皮細胞からのt-PA放出により、一過性にt-PAの血中濃度が上昇し線溶機能の亢進がみられる。しかし、続いてt-PAのインヒビターであり線溶系の主な調節因子であるPAI-1の持続的な産生増加がおこり、線溶機能は逆に抑制されていくというものである。

したがって、敗血症時にはFDPやPIC血中濃度は正常範囲を超えて上昇が認められるものの、実際には線溶系はPAI-1の産生増加により相対的な機能低下状態となっている。おそらくPAI-1の産生増加は亢進した線溶系を抑制するための生体の防御的な反応であり、この反応が過剰になると逆に線溶機能が低下して過凝固状態が助長されるのであろう。この血中PAI-1の上昇程度は臓器不全の発生率や重症度に比例するという報告があり^{50)~52)}、われわれの検討においてもMODS合併群における血中PAI-1値はMODS非合併群の10倍以上の高値であったことから、PAI-1の上昇が敗血症性臓器不全の発症に深く関与しているものと考えている⁵³⁾。

上述のように凝固状態の指標をTAT、線溶状態の指標をPICとすると、凝固／線溶のバランスはTAT／PIC比で表される。この比は重症敗血症では上昇し、われわれの検討では臓器障害を合併した敗血症では 57.0 ± 43.8 (平均 $\pm$ 標準偏差値)と臓器障害非合併の 26.6 ± 16.5 に比べて2倍以上に

上昇がみられた⁵⁴⁾。そして、臓器障害合併群においては障害発生前からこの変化がみられることから、過凝固状態の臓器障害への関与が推察された。

DICは上述した凝固線溶機能のアンバランスがさらに進行し、凝固線溶系が機能失調に至った状態である⁵⁵⁾。検査データではTAT値が更に上昇し、PIC値の更なる低下がみられる。以上の事柄から敗血症は比較的初期の段階からDICの準備状態にあるとみなすことができ、また代償性DICの状態にあると表現することもできる。敗血症の段階では、凝固機能亢進状態にあり、凝固／線溶バランスは崩れてはいるものの、血小板や凝固因子の産生が消費に追いついているため、凝固線溶各々の機能は代償されている。しかし更に状態が悪化すると、やがて消耗に補充が追いつかなくなり、血小板や凝固因子が消耗性に低下して、いちじるしい出血症状を伴うDICのfull brownに至る。日常遭遇するDICには敗血症に続発するものの他に悪性腫瘍の末期や白血病に合併するものがあるが、これらは同じ診断基準を満たすDICでありながら、異なる性格を有する。例えば、悪性腫瘍の末期や白血病に合併するDICはほとんどが著明な出血傾向を主症状とするのに対し、敗血症性DICでは出血傾向を示すものはむしろ稀で、その代わりに高頻度にMODSを合併する。このような相違は、敗血症性DICではPAI-1の過剰産生による線溶機能低下によって微小血栓が多発し、組織循環障害をきたしてMODSを合併することによると説明できる。

おわりに

敗血症におけるMODSの発生機序とその予測に関して、とくに凝固線溶機能変化の観点から概説した。MODSに関しては組織循環障害による組織低酸素血症がその原因であると考えられているが、この組織微小循環障害の増悪因子のひとつとして、凝固／線溶のバランスの破綻がある。凝固線溶異常は1)組織因子からはじまる外因系凝固の活性化 2)血管内腔における抗凝固作用の抑

制 3) PAI-1 の産生増大による線溶機能の抑制によってもたらされる。このようにして生じた凝固／線溶のアンバランスは臓器障害の発生機序において重要であるのみならず、障害発生前変動がみられるため予測指標として有用である。近年、MODS に対する治療として抗サイトカイン療法や抗メディエーター対策の進歩には目ざましいものがあるが、これらの治療を有効に行うためにも凝固線溶バランスのモニタリングは有用と考える。

参考文献

- 1) Members of the American College of Chest physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference; definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, **20**: 864~874, 1992
- 2) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: グラム陽性菌感染症における血中メディエーター類の意義. *日救急医学会誌*, **4**: 291~298, 1993
- 3) Waage, A., Halstensen, A., Espevik, T.: Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet*, **1**: 355~357, 1987
- 4) Busund, R., Lindsetmo, R. O., Rasmussen, L. T., *et al.*: Tumor necrosis factor and interleukin 1 appearance in experimental gram negative septic shock. *Arch. Surg.*, **126**: 591~597, 1991
- 5) Heese, D. G., Tracey, K. J., Fong, Y., *et al.*: Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **166**: 147~153, 1988
- 6) Michie, H. R., Manogue, K. R., Spriggs, D. R., *et al.*: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N. Engl. J. Med.*, **318**: 1481~1486, 1988
- 7) Hack, C. E., DeGroot, E. R., FeltBersma, J. F. F., *et al.*: Increased plasma levels of interleukin - 6 in sepsis. *Blood*, **74**: 1704~1710, 1989
- 8) van Devender, S. J. H., Buller, H. R., ten Cate, J. W., *et al.*: Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood*, **76**: 2520~2526, 1990
- 9) van Devender, S. J. H., Hart, M., van der Poll, *et al.*: Endotoxin and tumor necrosis factor- α - induced interleukin- 8 release in humans. *J. Infect. Dis.*, **167**: 461~464, 1993
- 10) 小川道雄: SIRS の概念と新しい臓器不全の病期分類の提唱. *Surgery Frontier*, **1**: 7~11, 1994
- 11) ten Cate, H., Brandjes, D. P. M., Wolters, H. J. *et al.*: Disseminated intravascular coagulation; pathophysiology, diagnosis, and treatment. *New Horizons*, **2**: 312~323, 1993
- 12) 平澤博之: 外傷後多臓器不全 (MOF) ——その病態と治療. *日外傷研会誌*, **6**: 84~96, 1992
- 13) Gutierrez, G.: Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit. Care Med.*, **19**: 619~626, 1991
- 14) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: 敗血症性肝障害における血中肝細胞増殖因子の変動. *日救急医学会誌*, **6**: 385~394, 1995
- 15) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: 重症感染症における各種メディエーター類の変動. *日救急医学会関東誌*, **13**: 552~556, 1992
- 16) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: 重症敗血症における血中メディエーター類の変動. *日腹救誌*, in press
- 17) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: 敗血症重症度の指標となる新しい血中マーカー類の評価. *日本外科感染症研究*, **7**: 31~37, 1995
- 18) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: 敗血症臓器不全における可溶性 ICAM- 1 レベルの変動. *日救急医学会誌*, in press
- 19) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: 敗血症性ショックにおける内皮由来血管作動性因子の変化. *日腹救誌*, in press
- 20) Kimata, H., Koide, T., Nakajima, K., *et al.*: Localization of tissue plasminogen activator on experimental microthrombi in rats. Microautoradiographic observations. *J. Pharmacobiodyn.*, **14**: 25~33, 1991

- 21) Maruyama, I.: Thrombomodulin, An endothelial anticoagulant; its structure, function and expression. *Jpn. Circ. J.*, **56** : 187~191, 1992
- 22) Lentz, S. R., Tesiang, M., Sadler, J. E., *et al.*: Regulation of thrombomodulin by tumor necrosis factor α : Comparison of transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Blood*, **77** : 542~550, 1991
- 23) Maruyama, I., Majerus, P. W.: The turnover of thrombin-thrombomodulin complex in cultured human umbilical vein endothelial cells and A549 lung cancer cells. *J. Biol. Chem.*, **260** : 15432~15438, 1985
- 24) Hirokawa, K., Aoki, N.: Regulatory mechanism for thrombomodulin expression in human umbilical vein endothelial cells in vitro. *J. Cell. Physiol.*, **147** : 157~165, 1991
- 25) Nawroth, P. P., Stern, D. M.: Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J. Exp. Med.*, **163** : 740~745, 1986
- 26) Conway, E. M., Rosenberg, R. D.: Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol. Cell Biol.*, **8** : 5588~5592, 1988
- 27) Ishii, H., Majerus, W.: Thrombomodulin is present in human plasma and urine. *J. Clin. Invest.*, **76** : 2178~2181, 1985
- 28) Kodama, S., Uchijima, E., Nagai, M., *et al.*: One-step sandwich enzyme immunoassay for soluble human thrombomodulin using monoclonal antibodies. *Clinica. Chemica. Acta.*, **192** : 191~200, 1990
- 29) Wada, H., Ohiwa, M., Kaneko, T., *et al.*: Plasma thrombomodulin as a marker of vascular disorders in thrombotic thrombocytopenic purpura and disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Hematol.*, **39** : 20~24, 1992
- 30) Iba, T., Kidokoro, A., Yagi, Y., *et al.*: Plasma levels of soluble thrombomodulin increase in sepsis with organ failure. *Surgery Today*, **25** : 585~590, 1995
- 31) 鬼塚正孝：エンドセリンと手術侵襲。最新医学, **49** : 409~415, 1994
- 32) Ishibashi, M., Saito, K., Watanabe, K., *et al.*: Plasma endothelin-1 levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *New Engl. J. Med.*, **324** : 1516~1517, 1991
- 33) Asakura, H., Jokaji, H., Saito, M., *et al.*: Role of endothelin in disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Hematol.*, **41** : 71~75, 1992
- 34) Huribal, M., Kumar, R., Cunningham, M. E., *et al.*: Endothelin-stimulated monocyte supernatants enhance neutrophil superoxide production. *Shock*, **1** : 184~187, 1994
- 35) Whittle, B. Jr., Esplugues, J. V.: Induction of rat gastric damage by the endothelium derived peptide, endothelin. *Br. J. Pharmacol.* **95** : 1011~1013, 1985
- 36) Muller-Berghaus, G.: Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: Dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Semin. Thromb. Hemost.*, **15** : 58~87, 1989
- 37) Regoeczi, E., Brain, M. C.: Organ distribution of fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Br. J. Haematol.*, **17** : 73~79, 1969
- 38) Moore, K. L., Andreoli, S. P., Esmon, N. K., *et al.*: Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression on human vascular endothelium *in vitro*. *J. Clin. Invest.*, **79** : 124~130, 1987
- 39) Conkling, P. R., Greenberg, C. S., Weinberg, J. B., *et al.*: Tumor necrosis factor induces tissue factorlike activity in human leukemia cell line U937 and peripheral blood monocytes. *Blood*, **72** : 128~133, 1988
- 40) Conway, E. M., Bach, R., Rosenberg, R. D., *et al.*: Tumor necrosis factor enhances expression of tissue factor mRNA in endothelial cells. *Thromb. Res.*, **53** : 231~241, 1989
- 41) Bevilacqua, M. P., Pober, J. S., Majeau, G. R., *et al.*: Recombinant tumor necrosis factor produces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium. *Proc. Natul. Acad. Sci. USA.*, **83** : 4533~4537, 1986

- 42) Levi, M., ten Cate, H., Bauer, K. A., *et al.*: Dose-dependent endotoxin induced cytokine release and coagulation activation in chimpanzees. *Thromb. Haemost.*, **65** : 793, 1991
- 43) Charsen, E., Flatmark, A., Prydz, H.: Cytokine induced procoagulant activity in monocyte and endothelial cells. *Transplantation*, **46** : 575~580, 1988
- 44) Johnson, A., Garcia-Szabo, R., Kaplan, J. E., *et al.*: Fibrin degradation products increase lung transvascular fluid filtration after thrombin-induced pulmonary microembolism. *Thromb. Res.*, **37** : 543~554, 1985
- 45) Hajjar, K A., Hame, N. M., Harpel, P. C., *et al.*: Binding of tissue plasminogen activator to cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, **80** : 1712~1719, 1987
- 46) Levi, M., ten Cate, H., Bauer, K. A., *et al.*: Endotoxin-induced effects on fibrinolysis in chimpanzees: activation of fibrinolysis is independent of coagulation activation. *Fibrinolysis*, **6** : 121, 1991
- 47) Voss, R., Matthias, F. R., Borkowski, G., *et al.*: Activation and inhibition of fibrinolysis in septic patients in an internal intensive care unit. *Br. J. Haematol.*, **75** : 99~102, 1990
- 48) Suffredini, A. F., Harpel, P. C., Parillo, J. E.: Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activator after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N. Engl. J. Med.*, **320** : 1165~1172, 1989
- 49) Van der Poll, T., Levi, M., Buller, H. R., *et al.*: Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J. Exp. Med.*, **174** : 729~732, 1991
- 50) Lorente, J. A., Garcia, F. L. J., Landin, L., *et al.*: Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest*, **103** : 1536~1542, 1993
- 51) Hesselvik, J. F., Blambæk, M., Brodin, B., *et al.*: Coagulation, fibrinolysis, and kallikrein systems in sepsis: relation to outcome. *Crit. Care. Med.*, **17** : 724~733, 1989
- 52) Pralong, G., Calandra, T., Glauser, M. P., *et al.*: Plasminogen activator inhibitor 1: A new prognostic marker in septic shock. *Thromb. Haemost.*, **61** : 459~462, 1989
- 53) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: 敗血症性臓器不全における tissue plasminogen activator と plasminogen activator inhibitor 1 の変動. *日救急医学会誌*, **5** : 365~372, 1994
- 54) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: 敗血症における凝固線溶機能の変動——とくに臓器不全発症との関連について. *日救急医学会誌*, **6** : 25~32, 1995
- 55) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: SIRS および敗血症性 DIC における凝固線溶機能の変動. *日腹救誌*, in press