

敗血症における低体温は抗凝固制御の不全を招くのか

竹内 理加 小野川 傑

杏林大学保健学部臨床検査技術学科免疫学分野

【目的】

敗血症は線溶抑制型DICを生じるとされ、微小循環に血栓が形成されることで臓器障害に進展し予後不良になると予想されている。敗血症における凝固系の活性化は主に外因系凝固の活性によるものであり、組織因子 (tissue factor ; TF) とこれによる凝固第Ⅶ因子の活性化から始まると考えられている。これに対し、TFが関与した外因系の凝固活性を阻害する因子として組織因子経路阻害因子 (tissue factor pathway inhibitor ; TFPI) の存在が知られている。これらを測定することによって、臓器障害を高率に合併するDIC発生の予測にアプローチできるのではないかと考えられてきた。しかし実際のところ、TFとTFPIがDICとどのような関係にあるのかははっきりとは解明されていない。また敗血症では体温異常も見られ、低体温では死亡率が増加するが、臓器障害や疾患の重症度と低体温との間にどのような関係があるのかということについても、未だ不明な点が多いのが現状である。そこで本研究では、敗血症モデルマウスを用いて低体温時における臓器障害の程度について、病理組織および外因系凝固系の面から検討した。

【材料と方法】

マウスはSlc:ddy (♂, 5歳, 体重25-27 g, 日本SLC静岡)を用いた。マウスを吸入麻酔下で開腹し、盲腸を縫合糸で結紮した。盲腸先端部を21 G注射針で1回穿孔し、内容物が出るのを確認してから腹腔内に戻した (CLPマ

ウスの作製)。術後3, 6, 9, 24, 48および72時間で直腸温を測定後、開胸して心臓採血をした。術後24時間については肺および腎臓を切除して組織切片を作製した。血液は血栓形成の把握のためTFおよびTFPIの測定に使用した。臓器は障害の程度を把握するためにHE染色を、血栓形成の評価のためPTAH染色を実施した。

【結果および考察】

CLPマウスの24時間死亡率は16.7%であり、生存群においても40%が35.0℃以下の低体温を示した。TFは術前よりも術後24時間で148%増加したが、TFPIは術後6時間以降減少し、24時間では術前の56%であった。臓器障害について肺と腎臓を比較したところ、今回のモデルマウスについては肺に強い障害がみられ、またHE染色所見からは低体温ほど重篤な障害が起きている可能性が示唆された。間質肥厚の程度および血栓形成の程度とTF値との間に相関は認められなかったが、体温とTF値の間には強い負の相関が認められ、さらに低体温下での肺の血栓形成はTF値が高値かつTFPI値が顕著な低値を示す際に認められた。このことから、低体温を示す重症敗血症では早期から抗凝固制御の不全が疑われ、肺における血栓形成の有無はTFPI値が参考になる可能性が示唆された。近年、敗血症の際に生じる微小血栓が生体に有利に機能しているとされる見方も出てきている。今後、積極的に治療すべき血栓とそうではない血栓の鑑別ポイントにTFPIが有用であるか否かについても検討していく必要があると考えられる。