

感染症を契機とした血栓形成の役割と血液凝固異常

～ 重症化予防における臨床検査技師の役割 ～

◎朝倉 英策¹⁾金沢大学附属病院 血液内科¹⁾

感染症においては、炎症性サイトカインやLPSの作用によって、単球/マクロファージや血管内皮細胞からの組織因子産生が亢進して凝固亢進状態が惹起される。また、血管内皮細胞における抗凝固性蛋白トロンボモジュリンの発現が抑制されるために、凝固活性化に拍車がかかる。その結果として易血栓形成状態になるが、進行すると究極の血栓症とも言える播種性血管内凝固(DIC)を発症する。DICは、主として細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である。形成された血栓を溶解する作用が線溶であるが、感染症においては、炎症性サイトカインやLPSの作用によって血管内皮から線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーター (PAI)の発現が著明に亢進するために、形成された血栓は溶解されにくい。

DICにおける凝固活性化は共通した病態であるが、線溶活性化の程度は基礎疾患によって大きく異なっている。重症感染症(敗血症など)ではPAIによる線溶の抑制が強く「線溶抑制型DIC」の病型になるのに対して、急性白血病や大動脈瘤などではPAIの上昇はほとんどなく線溶活性化は著しく亢進して「線溶亢進型DIC」の病型になる。線溶抑制型DICでは、凝固活性化マーカーTATは著増するが線溶活性化マーカーPICの上昇は軽度に留まる。血栓溶解を反映するFDPやD-ダイマーの上昇も軽度に留まるのが特徴である。臨床的には虚血性臓器障害が前面に出るのに対して出血症状は少ない。一方で、線溶亢進型DICでは、TAT、PICともに上昇する。FDPは著増するがD-ダイマーの上昇はFDPほどではないために、FDPとD-ダイマーの間に乖離現象が見られる(FDP/D-ダイマー比の上昇)。臨床的には止血血栓の溶解に起因する出血症状が著しいが臓器障害はほとんど見られない。

重症感染症に起因する線溶抑制型DICにおいては、PAIを制御することにより病態を改善する可能性がある。我々は、ラット敗血症性DICモデルに対して、「PAIを中和」することを目的として線溶薬tPAを「持続静注」することで病態が劇的に改善することを発見した。これは、DIC病型分類の概念がもたらした治療法の開発ではないかと考えられる。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の死因としては呼吸不全が最も多いが、過剰な免疫・炎症反応いわゆるサイトカインストームを伴った凝固活性化、血栓症やDIC発症、多臓器不全への進展も死因となる。COVID-19における血栓症は、画像で診断可能な「マクロ血栓症」のみでなく、画像では診断できない「ミクロ血栓症」の存在が知られている。診断困難かつ治療抵抗性という観点からは、後者の方がより深刻である。COVID-19におけるDICの合併率は、生存例では0.6%であるのに対して、死亡例では71.4%と報告されている(Tang N, et al: J Thromb Haemost, 2020)。この報告では、死亡例ではFDPが著増(フィブリノゲンは著減)するのに対してD-ダイマーの上昇は軽度なために、FDPとD-ダイマーの間に乖離現象が見られている。これらの所見は、敗血症に起因する線溶抑制型DICとは異なっており、むしろ線溶亢進型DICに一致した所見である。また、重症例では、ごく短期間に凝固線溶病態が激変することがあるために、「経時的な追跡」が行われていないと病態の変化に気付かず適切な治療に繋がらない懸念がある。COVID-19では、血栓症の発症率が高いが、超重症例では、相当な出血も観察されている。つまり、超重症例では線溶抑制型DICから線溶亢進型DICに変貌している可能性がある。COVID-19の治療を行う際には、凝固病態のみならず線溶病態も十分に評価して、病態に応じて治療方法を使い分ける方向性が望まれる。

感染症における易血栓形成状態やDICに対する適切な治療の選択や新しい治療法の開発は、臨床検査所見を吟味することで初めて可能となる。臨床検査室の果たす役割は極めて大きい。

(参考) YouTube 動画「血栓止血のお役立ち情報」