



犬糸状虫症における血液凝固異常

小沢明子*, 大石 勇, 早崎峰夫

1. ま え が き

犬糸状虫症の病態発生に重要な役割を持つ肺高血圧の原因は肺動脈病変であり、寄生犬の肺動脈壁には絨毛状動脈内膜炎が、また、小動脈には閉塞性の線維化が進行する。Schaub, et al. (1981)¹⁾は成虫を人工寄生させて肺動脈の変化を電顕観察し、4日後には内皮細胞が分断して内皮下層が露出し、そこに多数の血小板が層状に付着し、更に30日後には内皮細胞層に pore が形成され、平滑筋増殖と結合織沈着によるうね状、円盤状の ridge が内腔に突出している変化を報告している。この病変形成には血小板からの平滑筋増殖因子の分泌が大きな役割を果たしていると考えられている。一般に動脈血管が障害を受けると内皮下層のコラーゲン、基底膜などに粘着した血小板から adenosin diphosphate (ADP) が放出され、この ADP によって血小板は次々と粘着して凝集する。更に損傷した血管内皮細胞から放出される組織トロンボプラスチンにより形成されるトロンビンによって凝集血小板は粘性変形する。続いて、外因性凝固機序が進行する。一方、損傷された血管内膜の荷電状態の変化により第 XII 因子が性活化され、血小板からの第 3 因子存在のもとに血液トロンボプラスチン形成が進み、内因系凝固機序が進行してフィブリンが形成される。

犬糸状虫寄生犬では、Schaub らの報告にみるごとく、虫体寄生によって肺動脈の広範囲に血管内皮の損傷がみられるものと考えられ、その結果、上述のごとき血液凝固系、特に内因系凝固機

序の活性化が生じ、血液凝固が亢進している可能性がある。

筆者らは最近、犬糸状虫寄生が血液凝固系に及ぼす影響を与えるかを、人工・自然寄生犬について検討したが、その成績を含めて犬糸状虫寄生犬における血液凝固異常を概説する。

2. 犬糸状虫寄生犬にみられる血液凝固系の変化

犬糸状虫寄生犬における血液凝固系の変化を報告した研究は少なく、古くは前嶋(1942)²⁾が寄生犬に血液凝固時間の促進を認めた報告がある。最近、Rawlings, et al. (1982)³⁾は50匹の感染子虫を感染させ、感染後12ヵ月間にわたって臨床病理学的検討を行っている。その成績をみると、フィブリノーゲン (Fib.) 量、プロトロンビン時間 (PT; 外因系凝固検査)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT; 内因系凝固検査) に変化を認めないが、血小板数が感染虫の心・肺移行後成熟する6ヵ月以降に漸次減少し、9、12ヵ月後には著しい減少が認められている。筆者らの研究では、成虫75匹を移入寄生させると、血小板数は寄生後1ヵ月には寄生前の1/2となり、顕著な減少が認められている。寄生犬に現われる血小板数減少は虫体の発育と関係があり、虫の心肺寄生により誘発されることは明らかである。末梢血液中の血小板数減少は、産生低下、消費亢進(寿命短縮)、臓器貯留などによって生ずるが、前2者が重要である。犬糸状虫寄生に伴う血小板数減少の機序については、Rawlings らは肺動脈病変に原因する消費であろうとしているが、その考えは Schaub

東京農工大学 * 現在ダクタリ動物病院目白病院

ら、筆者らの成績からも肯定できるであろう。しかし、産生低下の関与も予測される。血小板産生は循環血液中の血小板数によって負のフィードバック調節を受けており、その調節には血小板産生刺激因子 (thrombopoietin) が介在し、刺激因子の産生は腎・肝とも言われている。また、肝は葉酸、B₁₂ の代謝を介し血小板産生に関与している。犬糸状虫寄生犬では肝・腎の障害が知られており、筆者らは、寄生犬にみられる血小板数減少は、消費亢進が主体と考えるが、産生低下の関与の可能性もあり得ると考えている。

筆者らの研究では、多数寄生犬に血小板数減少と共に、Fib. 量の軽度な増加が観察された。血小板数と Fib. 量に関係して、Owen, et al. (1973)⁴⁾ は、血液中の血小板数と Fib. 量のパターンは、放出されるトロンボプラスチン様物質の量および放出の間隔と、生体の代償産生能力によって決まるものであり、生体は、連続したゆっくりとした速度で生じている血管内凝固に対して、基本的には過代償性、代償性、非代償性の3つのパターンで対応するという概念を提唱している。また、Grenne (1975)⁶⁾ は長期にわたる軽度から中等度の凝固亢進刺激では、凝固因子が消費されるのと同程度の産生がおき、犬では Fib. は肝で 50 mg/kg/hr の血中濃度を上昇させる能力を持つものに対し、血小板と他の凝固因子の産生速度はより遅いとしている。これらの報告は、血液凝固因子、Fib., 血小板などの血中濃度は、消費と代償産生とのバランスの総和であることを示している。先に述べた筆者らの実験で、多数寄生犬にみられた血小板数減少と Fib. の増加は、骨髓における血小板の代償産生能力よりも、肝における Fib. の代償産生能力がその消費以上に良く反応しているためであり、消費と代償産生のバランスを反映しているものと考えられる。また、同時に行ったトロンボエラストグラム (血液凝固状態の経時的な記録図) から得られた血液凝固状態の成績からも、寄生犬とくに多数寄生犬では、軽度な凝固亢進刺激が長期にわたり持続しており、血液凝固系が亢進状態にあるものと考えられる。播種性血管内凝固 (DIC) を血液凝固亢進状態の連続

的变化として促えた場合、犬糸状虫多数寄生犬にみられるこの状態は、DIC 準備状態いわば pre-DIC の状態にあると考えられ、あるいは慢性 DIC としてよいとも思える。

DIC は多くの基礎疾患に関係して、多様な原因が引き金となって発生する病態であり、生体内における血液凝固と線溶系のバランスの破綻として、血液凝固機序の dynamics としての面から理解されている。その病態は局所的にも全身的にも、また、急性、亜急性、慢性にも起り得るし重症度も様々である。

犬糸状虫症において DIC を始めて報告したのは Kociba & Hathaway (1974)⁷⁾ であり、caval syndrome (筆者らはこの病型を急性犬糸状虫症あるいは犬糸状虫症急性型と称しており、以下では急性犬糸状虫症と記す) を発症した2例に DIC を認めている。また、Teer (1977)⁸⁾ は寄生犬の肺動脈病変が DIC の原因になり得るとし、Perman & Schlotthauer (1978)⁹⁾ は急性犬糸状虫症では慢性 DIC の所見があることを指摘している。それ以来、急性犬糸状虫症例における血液凝固系の変化について幾つかの報告がある^{10,11)}。これらの報告に共通する所見は、血小板数の減少であり、筆者らの行った研究においても、人工的に多数の成虫を寄生させ、急性犬糸状虫症をみた1例、および、自然症例の多くの例に¹²⁾、顕著な血小板数の減少がみられている。これら症例の多くには、血小板数減少に関連して、血小板大小不同、巨大血小板の出現などが認められ、血小板消費に対する骨髓の産生反応がうかがえる所見も認められている。以上のごとく、急性犬糸状虫症においては激しい血小板の消費と産生亢進があるものと考えられる。このような血小板数の顕著な減少は急性犬糸状虫症における血液凝固系の異常として重要な所見である。また筆者らの研究では、急性犬糸状虫症の多くに Fib. 増加とトロンボエラストグラムに血液凝固亢進状態が認められているが、PT, APTT の延長や FDP 増加が認められ、明らかに DIC と判断される症例は少なく、自然症例の1例のみに血小板数減少、Fib. 量減少、PT・APTT 延長、FDP 増加などの定型的急性 DIC を

示す検査所見が得られている。

人の各種溶血性疾患に急性・慢性 DIC の発生が知られているが、それは、血管内溶血によって破壊された赤血球から放出される、血小板凝集を引き起す ADP やトロンボプラスチン様物質に誘発されると考えられている。犬での実験でも Rabiner, et al. (1968)¹³⁾ は carbon 注入によって網内系をブロックした後に、溶血液を注入して血液凝固亢進状態と DIC を発生させており、血液凝固促進物質は赤血球の stroma fraction に存在するとし、肝障害時にはそのクリアランス機構の低下によって DIC の発生が助長されると論じている。急性犬糸状虫症では強度の血管内溶血と強い肝障害が存在することから、先に述べたごとく、多数寄生によって血小板数減少と血液凝固亢進状態を示す DIC 準備状態にある症例では、溶血によって放出される血液凝固促進物質が危険因子 (risk factor) となって血管内凝固を促進させ、これに強い線溶亢進が加わって急性 DIC を発生し得る可能性はあり得ると考えられる。以上のごとく、急性犬糸状虫症は急性 DIC の原因になり得ると考えるが、DIC によって急性犬糸状虫症が発症するものではない。

DIC の検査所見は Cooper, et al. (1973) の概念にみるごとく、消費と代償産生能力のバランスの反映であるから、その基礎疾患、個体の代償能力、DIC の stage など様々な要因が関連するものであり、一律に判断できるものではない。急性犬糸状虫症は発症と経過が急激であるが、発症からの経過日数、寄生虫数と寄生部位、寄生期間、肝・腎などの臓器障害の程度など、個体によりそれぞれ異なっている。急性犬糸状虫症にみられる血液凝固系の変化は、凝固—線溶系の dynamics としての観点から促え、検査所見を吟味する必要がある。

3. ま と め

犬糸状虫寄生犬における血液凝固系の変化は、成虫の心肺寄生による肺動脈内膜病変の進展や、更には犬糸状虫症の病態発生に重要な役割を持つ

ている。多数寄生犬にみられる一般的な特徴的変化は血小板数の減少と、持続する血液凝固亢進状態である。この変化は血液凝固因子の消費と代償産生のバランスの総和であり、多数寄生犬のなかには DIC 準備状態あるいは慢性 DIC と思える状態のものが認められる。急性犬糸状虫症は、一感染期における多数感染から、多数虫体の右心・肺動脈内における急激な成長、急性心・肝・腎不全、成虫の右房・大静脈偏位寄生などが複雑に関連して、いままで保たれていた hemodynamic balance が破綻した状態である。急性犬糸状虫症では激しい血管内溶血が生じ、溶血に起因する危険因子が加わって、急激に血管内凝固が促進すれば、血液凝固因子の消費が産生を上回るようになり、これに強い線溶亢進が併発する場合には、典型的急性 DIC が惹起されることはあり得ると考えられる。急性犬糸状虫症は急性 DIC の原因疾患になり得ると考えられるから、急性 DIC が続発すれば、病態を修飾する悪化因子として重要な意味を持つであろう。

文 献

- 1) Schaub, R.G., et al. : Am. J. Pathol., 103, 440-449 (1981)
- 2) 前島良秀 : 長崎医学会誌, 20, 368-376 (1942)
- 3) Rawlings, C.A. : Cornell Vet., 72, 49-56 (1982)
- 4) Owen, C.A., et al. : Throm. Res., 2, 251-260 (1973)
- 5) Cooper, H.A., et al. : Am. J. Physiol., 225, 1355-1358 (1973)
- 6) Grenne, C.E. : JAAHA, 11, 674-687 (1975)
- 7) Kociba, G.J. and Hathaway, J.E. : JAAHA, 10, 373-378 (1974)
- 8) Teer, P.A. : Proc. of the Heartworm Symp. '77, (Morgan, et al., eds.), VM Pub. Co., USA, 30-52 (1978)
- 9) Perman, V. and Schlotthauer, J.C. : Proc. of the Heartworm Symp. '77, (Morgan, et al. eds.), VM Pub. Co., USA, 57-62 (1978)
- 10) 松本輝久, 小川博之 : 日獣会誌, 34 (学会号), 86 (1981)
- 11) 北川 均, 他 : 第 92 回日獣会講演要旨, 214 (1981)
- 12) 大石 勇, 他 : 日獣会誌, 26, 635 (1973)
- 13) Rabiner, S.F. & Friedman, L.H. : Brit. J. Haematol., 14, 105-118 (1968)