

## Hemodynamic Disorders, Thrombosis, and Shock (血行動態異常、血栓症、ショック)

細胞と組織の健康のためには、循環が正常であること + ホメオスタシスが正常であることが必要。  
 正常のホメオスタシス：血管壁構造と血管内圧、浸透圧が維持されていること。

血液を凝固が必要になるまで液状に保つ働き。

→ { thrombosis 血栓症：血液凝固が不適切に起こる。  
 embolism 塞栓：凝固物が移動。  
 infarction 梗塞：embolism の際に、組織への血流遮断→細胞死  
 hemorrhage 出血：血管損傷後に凝固しえない。  
 hypotension 低血圧：大出血の場合→ショック死

### I Edema 浮腫

除脂肪体重の 60%は水。細胞内：細胞外 = 2 : 1 …細胞外のほとんどは間質液。

edema : 間質組織間隙への水分漏出の増加

{ hydrothorax 胸水、hydropericardium 心膜水症、hydroperitoneum 腹水(ascites)  
 anasarca 全身水腫

炎症性浮腫：血管透過性亢進による…第2章参照。

hydrostatic pressure 静水圧 vs colloid osmotic pressure 膠質浸透圧 Table 4-1、Fig 4-1

小動脈端から間質への水分流出 = 小静脈端での水分流入

少量の間質液の余剰分はリンパ管から排出 = lymphatic drainage 排液(ドレナージ)

→最終的に胸管(thoracic duct)を経て血流中(左鎖骨下静脈)に戻る。

※リンパ管閉塞…腫瘍や癒痕形成により体液排出障害→浮腫

腎疾患によりナトリウム蓄積→水分貯留→浮腫

transudate 漏出液：タンパク質乏しい。比重 1.012 以下。水力学的異常により生じる浮腫液。

exudate 滲出液：タンパク質多い。比重 1.020 以上。炎症性浮腫 = 血管透過性亢進。

#### 1) Increased hydrostatic pressure 静水圧上昇

血管内圧の局所の上昇 ← 静脈還流障害による。 eg. 下肢の深在静脈血栓症 → 浮腫続発。

全身の静脈圧上昇、全身性浮腫 ← congestive heart failure うっ血性心不全…右心室機能低下による。

⇒ 心拍出量 ↓ → 腎血流量 ↓ → 二次性アルドステロン症(レニン-ANG 系作動による Na&水分貯留)

→ 血管内液量 ↑ → 静脈圧 ↑ → 浮腫 Fig 4-2

治療：塩分制限、利尿剤 or アルドステロン拮抗剤

#### 2) Reduced plasma osmotic pressure 血漿浸透圧の低下 ← アルブミンの過剰な喪失 or 合成低下

nephritic syndrome ネフローゼ症候群…糸球体毛細血管壁が漏れやすくなる = アルブミン喪失。

{ diffuse liver diseases びまん性肝疾患 (eg. cirrhosis 肝硬変)  
 protein malnutrition タンパク質欠乏 } アルブミン合成異常。

⇒ 血漿浸透圧低下により、水分は間質へ移動 → 血漿量低下 → 腎血流量 ↓ → 二次性アルドステロン症

#### 3) Lymphatic obstruction リンパ管閉塞

lymphedema リンパ浮腫 ← 炎症や腫瘍による閉塞によって生じる。

eg. filariasis フィラリア症：寄生虫感染症。鼠径部のリンパ管・リンパ節の著しい線維化。

→ elephantiasis 象皮症…外陰部と下肢の非常に高度な浮腫。

乳癌治療の際のリンパ節切除、リンパ管内癌浸潤。

→ peau d'orange (orange peel) オレンジ皮様…皮膚表面の浮腫。

#### 4) Sodium and water retention ナトリウムと水分の貯留

塩分増加 → 水分増加 → 静水圧 ↑、膠質浸透圧 ↓

eg. 溶連菌感染後糸球体腎炎、急性腎不全

**MORPHOLOGY**

皮下浮腫：びまん性浮腫と、局所的浮腫(dependent edema 就下性浮腫)がアリ。

眼瞼周囲浮腫：びまん性浮腫の初期に起きる。…圧痕性浮腫：指で押すと間質液移動。

肺水腫：左心不全を基盤とすることが多い。胚の毛細血管の静水圧↑。

他にも腎不全、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)を基盤。肺感染症、過敏性反応の際にも見られる。

脳浮腫：脳溝は狭くなり、脳回は広くなる。

局所的損傷（膿瘍や腫瘍）の領域に局限 or 脳全体←脳炎、高血圧性脳症

## 5)臨床との関係

浮腫は陰に原因となる疾患が存在することを示す⇔治癒を傷害する場合もアリ。

eg.肺水腫：換気機能低下、細菌感染に好都合な環境形成

脳浮腫：大後頭孔からヘルニア、脳幹血管圧迫

## II Hyperemia and Congestion 充血とうっ血

hyperemia 充血：細動脈の拡張による流入血液量増加による能動的過程。

→酸素を含む血液で満たされるので赤くなる。

congestion うっ血：組織からの静脈血流出障害による受動的過程。浮腫も同時に発生。

→cyanosis チアノーゼ(暗赤色：脱酸素化されたヘモグロビン)

慢性受動性うっ血：酸素の少ない血液停滞→慢性低酸素状態→実質細胞の変性・死

**MORPHOLOGY**

acute pulmonary congestion 急性肺うっ血…血液で充満した肺泡毛細血管

chronic pulmonary congestion 慢性肺うっ血…肺泡腔にヘモジデリン貪食マクロファージ(=心不全細胞)。

acute hepatic congestion 急性肝うっ血…中心静脈と類洞が血液により拡張、中心性肝細胞変性。

慢性受動的肝うっ血…nutmeg liver ニクズク肝：肝小葉中心領域が細胞脱落により、赤褐色に。

心不全に伴うことが多いため、心臓性肝硬変とも呼ばれる。

## III Hemorrhage 出血：血管の破綻による血液の血管外逸脱。

慢性うっ血→毛細血管出血を引き起こす。

hemorrhage diathesis 出血素因…出血しやすい状態。様々な病態下で見られる。

太い動静脈の破綻←外傷、粥状硬化症、炎症や腫瘍による血管壁の侵蝕などの血管損傷

hematoma 血腫：組織内に包含される出血。

eg.解離性大動脈瘤の破裂による後腹膜の大血腫。

petechiae 点状出血(1~2mm)←thrombocytopenia 血小板減少、凝固因子欠損 Fig 4-4A

purpura 紫斑(3~5mm)←vasculitis 血管炎、increased vascular fragility 血管脆弱性亢進

ecchymosis 斑状出血(1~2cm)：赤血球は分解され、マクロファージにより貪食。

hemoglobin(赤青色)→bilirubin(青緑色)→hemosiderin(黄褐色)

体腔内の大量の血液貯留

⇒hemothorax 血胸、hemopericardium 心膜血症、hemoperitoneum 胸腔内出血、hemarthrosis 関節内血症  
血液量の20%以上を急速に喪失

→hemorrhagic (hypovolemic) shock 出血性ショック、循環血液量減少性ショック Fig 4-4B

鉄分の喪失、それによる鉄欠乏性貧血←慢性 or 反復性に出血した場合。eg.消化性潰瘍

## V Hemostasis and Thrombosis 止血と血栓症

正常な止血⇔血栓症(=病的止血)

いずれも血管壁、血小板、凝固カスケードの3つの要素の状態による。

## 正常な止血 Fig 4-5A

小動脈血管収縮←エンドセリン(内皮細胞由来の強力な血管収縮物質)等の局所分泌により促進。

primary hemostasis 一次止血 Fig 4-5B

内皮細胞損傷→内皮細胞下細胞外基質(ECM)露出→血小板接着、活性化、凝集 by TXA<sub>2</sub>,ADP

secondary hemostasis 二次止血 Fig 4-5C

組織因子(=内皮細胞から分泌される膜結合性凝固促進因子)→トロンビン活性化→フィブリノーゲン分解

permanent plug 永久止血栓：フィブリノンの重合と血小板凝集により形成。 Fig 4-5D

この時、逆方向の調節機構(eg. t-PA：線維素溶解など)の始動により、止血栓形成阻止。

## 1) Endothelium 血管内皮 Fig 4-6

## a. anti-thrombotic properties 抗血栓作用

anti-platelet effects 抗血小板作用

内皮細胞下 ECM(…血栓形成作用が強い。↑一次止血参照。)と血小板の接触を防ぐ。

→∴血小板は活性化されなければ内皮細胞と接着しない。

血小板活性化されても、PGI<sub>2</sub>とNO(=血管拡張、血小板凝集抑制)により接着防止。

また、adenosine diphosphatase も産生→ADP 分解→血小板凝集抑制

anti-coagulant properties 抗凝固作用

膜結合性のヘパリン様分子とトロンボモジュリンによる。

ヘパリン様分子：アンチトロンビンⅢがトロンビン等の凝固因子阻害する際の補助因子。

トロンボモジュリン：トロンビンの特異的 receptor。抗凝固作用を持つプロテインC(Va,Ⅷa 分解)活性化。

fibrinolytic properties 線維素溶解作用

t-PA を合成→線維素溶解活性促進。

## b. prothrombotic properties 血栓形成促進作用

von Willebrand Factor(vWF)：内皮細胞損傷により、血小板が内皮細胞下のコラーゲンに接着。

正常内皮細胞の産物。→欠損：von Willebrand 病 Fig 4-7

組織因子：サイトカイン(TNF、IL-1etc.)、細菌のエンドトキシンにより分泌誘導。

外因系凝固経路を活性化。第IXa 因子、第Xa 因子に結合し、触媒作用増強。

inhibitors of plasminogen activator (PAI)も分泌→線維素溶解抑制。

## 2) Platelets 血小板

{α-granules(α 顆粒)：P-セレクトリン、第V,Ⅷ因子、フィブリノーゲン、フィブロネクチン etc.

{δ-granules(dense bodies)：ADP、ATP、Ca イオン、ヒスタミン、セロトニン、エピネフリン。

血小板が ECM と接触すると、接着と変形、分泌(放出反応)、凝集が起こる。

platelet adhesion 接着：vWF により、血小板表面 receptor(グリコプロテイン I b)とコラーゲンを橋渡し。

secretion: 血小板表面 receptor に促進物質結合により開始、細胞内のリン酸化カスケード作動。

dense bodies からの {Ca イオン放出→凝固カスケードに必要。

{ADP 放出→血小板凝集、他の血小板の ADP release 促進。

表面に phospholipids complex 表出→内因性凝固経路の重要な反応中心部。

platelet contraction 血小板凝集

TXA<sub>2</sub>、ADP 分泌→血小板凝集→primary hemostatic plug 一次止血栓

トロンビン：血小板表面 receptor に結合→凝集促進→血小板収縮→粘性変化

→secondary hemostatic plug 二次止血栓

fibrinogen フィブリノーゲン Fig 4-7

ADP→GP II b-IIIa complex 構造変化→fibrinogen 結合→多数の血小板結合→凝集物形成

PGI<sub>2</sub> (血管拡張、血小板凝集抑制)vs. TXA<sub>2</sub>(血管収縮、血小板凝集促進)

cf. aspirin=cyclooxygenase 抑制剤→TXA<sub>2</sub> 合成抑制→血栓症治療に用いる。

## 2) Coagulation Cascade 凝固系 Fig 4-8

酵素が関与した一連の変換過程。不活性な proenzymes を活性型 enzymes に変え、トロンビン形成促進。

thrombin(第IIa因子): fibrinogen(可溶性血漿タンパク第I因子)→fibrin(不溶性線維状タンパク第Ia因子)

酵素(活性化された凝固因子)+基質(凝固因子の酵素前駆体)+補助因子(反応促進物質)

→phospholipid complex(リン脂質表面)上で組み立てられ、Caイオンと共存。 Fig 4-9

intrinsic pathway 内因性経路: Hageman factor(第XII因子)の活性化により開始。

extrinsic pathway 外因性経路: tissue factor(組織因子: トロンボプラスチン)の活性化により開始。

内因性経路における第IX因子の活性化にも関与(by 第VIIa因子)。

thrombin receptor (GPCR=Gタンパク共役型受容体): 活性型トロンビン少なくとも反応↑。

血管損傷局所のみ凝固反応=リン脂質が露出した局所に凝固因子活性化+抗凝固因子による制御

Natural anti-coagulant 抗凝固因子

- anti-thrombins: eg. アンチトロンビンIII  
トロンビンとIXa, Xa, XIa, XIIaの活性を抑制。  
内皮細胞上で $\text{C}_6\text{H}_5$ リン様分子に結合→活性化。  
⇒血栓症の際、 $\text{C}_6\text{H}_5$ リン投与により治療。
- proteins C and S: ビタミンK依存性タンパク。  
補助因子である第Va, VIIIa因子不活性化。

Fibrinolytic cascade 線維素溶解経路: 血栓の大きさを抑制。 Fig 4-10

plasminの活性化による。←plasminogen=第XIIIa因子依存性経路(第2章) or t-PAにより分解。

t-PA: tissue-type plasminogen activator…内皮細胞で合成、線維素に結合した際に最も活性化。

⇒線維素溶解性酵素活性↑=治療薬

plasminによる線維素分解産物 fibrin degradation product, fibrin split products (FSPs)

→FSP値の上昇は血栓形成状態の診断に役立つ。eg. DIC(播種性血管内凝固症候群)

Plasminogen activator inhibitors (PAIs) →線維素溶解阻止、凝固促進。内皮細胞から分泌。

## 3) Thrombosis 血栓症

## a. Pathogenesis Virchow's triad Fig 4-11

Endothelial injury 内皮細胞損傷

心臓と動脈内血栓形成に際して重要。eg. 心内膜損傷 (eg. 心筋梗塞、弁膜炎)

血栓症の発生には内皮細胞の剥離や機械的損傷が必ずしも必要ではない。

血栓促進性と抗血栓作用のバランスの乱れにより、局所的血栓発生。

内皮細胞喪失→内皮細胞下のコラーゲン露出, 血小板接着, 組織因子放出, 局所の PGI<sub>2</sub>&PA 消耗。

内皮細胞機能異常→凝固促進因子(組織因子, PAI)↑、抗凝固因子(トロンボモジュリン, PGI<sub>2</sub>, PA)↓

Alterations in normal blood flow 血流異常

turbulence 乱流: 動脈、心臓の血栓症発生に関与。

stasis 血行静止: 静脈血栓の発生に関与。

cf. laminar 層流: 正常。血小板は血管腔中心を通る=内皮細胞と隔てられている。

→乱流、血行静止は血小板と内皮細胞接触→凝固作用→血栓形成。

aneurysm 動脈瘤: 大動脈や動脈の異常な拡張→局所の血行静止→血栓形成

myocardial infarction 心筋梗塞: 内皮細胞損傷、非収縮性心筋領域形成⇒血行静止

mitral valve stenosis 僧帽弁狭窄: 左心房拡張。eg. リウマチ性心疾患後。

心房細動の際、拡張した心房に血流停滞→血栓発生。

hyperviscosity syndrome 過粘稠度症候群 eg. polycythemia 多血症: 血流抵抗↑⇒停滞。

red cell deformity eg. sickle cell anemia 鎌型赤血球症: 赤血球が血管閉塞→血流停滞。

Hypercoagulability 凝固能亢進 Table 4-2: 一次的(先天的)異常と二次的(後天的)異常

第V因子遺伝子変異→プロテインCにより不活性化されない=血栓阻止性経路働かない。

acquired thrombotic diatheses 後天性血栓性素因↓

- { HIT syndrome heparin-induced thrombocytopenia syndrome  $\text{C}_6\text{H}_5$ リン誘導性血小板減少症候群
- { APS antiphospholipid antibody syndrome 抗リン脂質抗体症候群

**HIT syndrome** ヘパリン誘導性血小板減少症候群

凝固抑制治療のためにヘパリン投与→血中に抗体産生⇒ヘパリン-血小板膜タンパク複合体に結合→血小板と内皮細胞の表面上にある類似の複合体にも結合→血小板活性化、内皮細胞損傷→血栓形成促進。

**APS** 抗リン脂質抗体症候群

陰性に荷電したリン脂質(eg. カルシウム)に対する抗体による症状(eg. 再発性血栓症)。カルシウム…梅毒のテストでも使用→偽陽性に。SLE(第5章)参照。  
in vitro ではこれらの抗体は凝固抑制。∴ **lupus anticoagulant** ループス性抗凝固因子  
in vivo では逆に、高凝固状態を誘導。

**MORPHOLOGY**

**arterial thrombi** 動脈血栓：内皮細胞損傷 or 乱流の部位に生じ始める→血流を遡る方向に成長。

**venous thrombi** 静脈血栓：血行停滞部に生じる。血流の流れる方向＝心臓に向かって進展。  
→塞栓が生じやすい。

**lines of Zahn** ツァーン線：心臓や大動脈に生じた血栓＝層状→この層を形成する線。

**mural thrombi** 壁在血栓：心腔や大動脈内に生じた動脈血栓…その下の壁に張り付く。

動脈血栓＝閉塞性。頻度：冠状動脈＞脳動脈＞大腿動脈

**phlebothrombosis** 静脈血栓症：血行停滞→赤血球蓄積→**赤色血栓**  
ほとんどは下肢の静脈に生じる。

**vegetation** 疣贅形成：infective endocarditis 感染性心内膜炎…心臓の弁膜状に血栓形成。

**non-bacterial thrombotic endocarditis** 非細菌性血栓性心内膜炎

**verrucous endocarditis** 増殖性心内膜炎, いぼ状心内膜炎 = **Libman-Sacks** 心内膜炎 SLE

**b. Fate of the Thrombus** 血栓の運命 Fig 4-13

**propagation** 広範化

**embolization** 塞栓：血管内の他の部位に運ばれる

**dissolution** 溶解：線維素溶解による

**organization and recanalization** 器質化と再疎通：血栓が炎症と線維化を誘導

器質化：線維素の多い血栓内に内皮細胞等が入り込む→毛細血管形成、吻合→再疎通

**mycotic aneurysm** 真菌性動脈瘤←血栓は絶好の培地。

**c. Clinical Correlations** 臨床との関連：血栓＝閉塞＋塞栓の源。

**Venous thrombosis = phlebothrombosis** 静脈血栓症：下肢に生じやすい。

表在静脈血栓：伏在静脈系に生じる。**varicose ulcers** 静脈瘤性潰瘍を起こしやすい。

深在性血栓：膝窩静脈、大腿静脈等に生じる。塞栓を起こしやすい。

心不全, エコノミアス症候群, 出産時 etc. の凝固能亢進状態に際して生じる。

腫瘍に随伴する凝固能亢進物質→癌でよく見られる血栓塞栓症を引き起こす。

= **migratory thrombophlebitis** 遊走性血栓性静脈炎、**Trousseau syndrome** トルソー症候群

**Cardiac and arterial thrombosis** 心臓と動脈の血栓症

**myocardial infarction** 心筋梗塞：心筋の収縮運動異常＋周辺の心内膜損傷＝壁在血栓発生

**rheumatic heart disease** リウマチ性心疾患：僧帽弁狭窄→左心房拡張

**atherosclerosis** 粥状硬化

塞栓→脳、腎臓、脾臓が主な標的。

**4) Disseminated Intravascular Coagulation、DIC** 播種性血管内凝固症候群

**widespread thrombi in microcirculation** 微小循環系に広範囲に線維素血栓。

**consumption coagulopathy** 消費性凝固障害 ∴ 多発性血栓＝血小板と凝固タンパク急激に消費。  
線維素溶解機構活性化→重大な出血性の病態に進展する可能性。

## VI Embolism 塞栓

栓子：血管内にある遊離した固形、液状 or ガス物質。血流により発生部位から遠隔部位へ。  
約 99%は剥離した血栓由来。∴血栓塞栓症。

### 1) Pulmonary thromboembolism 肺血栓塞栓症

95%以上は膝より上のレベルの下肢深部静脈由来。

saddle embolus 鞍状塞栓：分岐部に詰め込まれたもの。 Fig 4-15

paradoxical embolism 奇異（性）塞栓症：栓子が心房 or 心室欠損部を通して大循環系に到達。

cor pulmonale 肺性心(右心室不全)、心血管虚脱：肺循環の 60%以上が閉塞された場合に生じる。

### 2) Systemic Thromboembolism 全身性血栓塞栓症

80%は心臓内の壁血栓由来。その 2/3 は左心室壁の梗塞+1/4 は左心房の拡張

他に、潰瘍プラークや大動脈瘤、心臓弁膜疣贅の破砕由来。

下肢、脳の小動脈に塞栓起こしやすい。

### 3) Fat Embolism 脂肪塞栓 Fig 4-16

長幹骨の骨折後、まれに軟部組織の外傷や火傷による。

脂肪塞栓症候群：呼吸不全(外傷後 1~3 日後。大腿骨折→固定→肺血栓塞栓の場合は数週間後。)  
神経症状、頻脈、血小板減少 etc.

機械的損傷+化学的損傷：遊離脂肪酸が局所的に毒性発揮。

### 4) Air Embolism 空気塞栓：100ml 以上必要。

decompression sickness 減圧症：大気圧の突然の変化により、多量のガス(特に窒素)が血液中に。

bend 潜水病：骨格筋や支持組織内で急速に気泡が生じた際の有痛状態。

caisson disease 潜函病：慢性の減圧症。

### 5) Amniotic Fluid Embolism 羊水塞栓

分娩時、分娩直後に起こる。

母体血中へ胎盤の裂け目や子宮静脈の破綻部を通して羊水が注入されることにより、母体の肺の小動脈中に胎児由来の扁平上皮細胞、粘液 etc.→肺水腫、DIC。

## VII Infarction 梗塞 = 動脈血供給 or 静脈血流出の途絶→虚血性壊死

99%は血栓症、塞栓症により生じたもの。ほとんどは動脈閉塞による。

それ以外にも血管攣縮、腫瘍などによる血管の圧迫、睾丸捻転、腸捻転 etc.

静脈血栓により生じる梗塞は1本の静脈流出路しか持たない睾丸や卵巣に起こりやすい。

### MORPHOLOGY

#### Red infarcts(出血性) Fig 4-17A

血液が集積しやすい疎な組織(肺など)に起きやすい。

海綿状臓器では出血が広範→梗塞巣は蒼白になれない。ヘモジテリンにより褐色調に。

#### White infarcts(貧血性) Fig 4-17B

充実性臓器(心臓、脾臓、腎臓など)に生じやすい。

充実性臓器では血管外に出た赤血球溶解→ヘモグロビンはヘモジテリンに。梗塞巣は蒼白に。

全ての梗塞巣は楔形。

Ischemic coagulative necrosis 虚血性凝固性壊死：梗塞の主要な組織学的特徴。

炎症反応：壊死組織→貪食 ほとんどは瘢痕組織により置換。

例外：脳→liquefactive necrosis 融解壊死

化膿性梗塞→腫瘍に変わる。

### Factors that Influence Development of an Infarct 梗塞発生に影響を及ぼす要因

nature of the vascular supply 血管分布の状況

eg.肺：肺動脈+気管支動脈、肝臓：肝動脈+門脈→細い動脈枝閉塞しても大丈夫。

rate of development of occlusion 閉塞発生の速さ

ゆっくり生じる場合は副血行路が生じる時間的ゆとりアリ。→梗塞起こりにくい。

vulnerability to hypoxia 低酸素症に対する感受性

eg.神経細胞は血液供給が3～4分絶えただけで不可逆的損傷。心筋細胞も20～30分で。  
oxygen content of blood 血液中の酸素含有量  
うっ血性心不全→梗塞起きやすい。

## VIII Shock ショック = 心血管虚脱

心拍出量↓or有効血流量↓→全身性低還流状態→組織の血行障害、細胞に低酸素症。

Cardiogenic shock 心臓性ショック：心筋のポンプ作用不全。

eg.内因性心筋傷害(梗塞)、不整脈、外因性圧迫(心タンポナーデ)、肺塞栓

Hypovolemic shock 循環血液量減少性ショック：重篤な火傷や外傷の際の出血や体液喪失による。

Septic shock 敗血症性ショック：微生物感染による。

グラム陰性細菌感染の際のエンドトキシンショックが最も多い。

Neurogenic shock 神経性ショック：血管緊張の喪失、末梢部の血液停滞。脊髄損傷等による。

Anaphylactic shock アナフィラキシーショック：全身性過敏症反応(by IgE)→全身血管拡張,透過性↑

### 1) Pathogenesis of septic shock 敗血症性ショックの発生機序

eondotoxin-producing gram negative bacilli グラム陰性桿菌→細胞壁のLPS(リポポリサッカライド)  
…細胞壁が破壊され放出。LPS=全ての陰性細菌共通の脂肪酸の芯(リピドA)+特異的なO抗原  
→血中のLPS結合性タンパクに付着→CD14に結合→toll like receptorを介して細胞内シグナル発信  
→cytokines 産生 (IL-1、TNF など) Fig 4-19

Effects of LPS Fig 4-20

少量のLPS：マクロファージ、好中球等、内皮細胞、補体を活性化→侵入してきた細菌排除  
中等度のLPS：TNFとIL-1の全身作用→発熱 etc.

多量のLPS：敗血症性ショック。全身性血管拡張(低血圧)、心筋収縮能↓、DIC  
→多臓器不全 etc.

スーパー抗原：Tリンパ球活性化因子。敗血症性ショックに似たトキシックショック症候群。

### 2) Stages of shock

non-progressive 非進行期→progressive 進行期→irreversible 不可逆期

non-progressive 非進行期

神経内分泌性機構により心拍出量、血圧維持。

圧受容器反射、カテコラミン放出、レニン・アンギオテンシン系→頻脈、末梢血管収縮、腎臓による体液保持  
皮膚の血管収縮により皮膚の冷感、蒼白化(⇔敗血症性ショックでは血管拡張により紅潮。)  
冠状動脈、脳動脈には影響なし。

progressive 進行期

広範な組織に低酸素症→乳酸アシドーシス(：嫌氣的解糖)→pH↓→血管反射を鈍らせる。  
意識障害、尿量減少

irreversible 不可逆期

広範な細胞損傷→リソソーム酵素漏出。心筋収縮機能悪化  
腸管の虚血→腸内細菌が血中へ→エンドトキシンショック  
急性尿細管壊死による腎機能完全停止→死亡。

## MORPHOLOGY

多臓器不全

脳：虚血性脳症

心臓：凝固壊死。心内膜下出血や収縮帯壊死を示す場合もあり。

腎臓：急性尿細管壊死→乏尿、無尿、電解質障害

肺：抵抗性あり。ただし、細菌性敗血症や外傷によるショック→ショック肺=びまん性肺障害。

副腎：cortical cell lipid depletion 皮質細胞の脂質減少。

消化管：hemorrhagic enteropathy 出血性腸症

肝臓：脂肪変性、小葉中心帯の出血性壊死。