

3. 妊娠中に原因不明の発熱から DIC をきたし

hemophagocytic syndrome (HPS) が強く疑われた 1 症例

(母子センター) 杉崎亜矢・井槌慎一郎・工藤美樹・

岩下光利・中林正雄・武田佳彦

(血液内科) 溝口秀昭

4. ヒト巨核球系細胞の成熟過程における転写因子の検討

(血液内科) 小林祥子・寺村正尚・伊藤慶子・

吉永健太郎・岩部弘治・溝口秀昭

座長 (血液内科) 溝口秀昭

特別講演

AT-III 欠損症の分子生物学的背景

(京都府立医科大学附属病院輸血部・第二内科学教室 助教授) 辻 肇

1. 不安定狭心症における von Willebrand 因子および凝固線溶系の変化

(国立横浜病院循環器科)

太田吉実・青崎正彦

(東京女子医大心研内科)

山内貴雄・岩出和徳・大木勝義

【目的】不安定狭心症の発症機序として、冠動脈粥腫の崩壊およびそこにおける血栓形成が重要視されている。von Willebrand 因子 (vWF) は、血管内皮傷害時に、より反応性の高いマルチマーの放出反応が起こることが知られている。また血栓形成の第一段階である内皮下組織への血小板の粘着と凝集は、vWF に依存していると考えられており、特に high shear stress 下の狭窄冠動脈内の血栓形成においては重要な役割を果たしている可能性があるが、不安定狭心症と vWF の関係についての研究は少ない。我々は、不安定狭心症における vWF、およびその他の凝固線溶マーカーの動態を測定し、その意義を検討した。

【方法】対象は不安定狭心症 (UA) 20例 (平均年齢64歳、男性16例 女性4例) および安定労作性狭心症 (SA) 20例 (平均年齢60歳、男性18例 女性2例) である。UA は、最終狭心症発作から24時間以内の急性期と、7日以上経過した後の緩解期の2点において採血検査を行った。SA は、早朝空腹時に採血を行った。それぞれの検体につき、vWF、thrombin-antithrombin III complex (TAT)，D-dimer を EIA 法にて測定し、比較検討した。使用した測定キットは、vWF は Asse-achrom vWF (Boehringer Mannheim)，TAT は Enzygnost TAT (Behring)，D-dimer は Dimer test EIA (Agen) である。

【結果】vWF は、UA 急性期では SA に比し有意に高値を示し (145.2 ± 60.8 vs $111.5 \pm 40.0\%$, $p <$

0.05), 緩解期では有意な減少を認めた ($110.3 \pm 35.6\%$, $p < 0.05$ vs 急性期)。TAT は UA 急性期で高値を示し、緩解期に向かい有意な減少を認めた (6.1 ± 6.2 vs $4.7 \pm 4.6\text{ng/ml}$, $p < 0.05$)。SA との比較では急性期・緩解期のいずれも有意に高値であった ($2.3 \pm 0.9\text{ng/ml}$, $p < 0.01$ vs 急性期, $p < 0.05$ vs 緩解期)。D-dimer 値は UA では急性期・緩解期とも上昇を示し、いずれも SA に比し高値であったが、統計学的有意差は得られなかった (US 急性期 $180.1 \pm 146.0\text{ng/ml}$, UA 緩解期 $203.4 \pm 162.0\text{ng/ml}$, SA $124.3 \pm 69.5\text{ng/ml}$)。

【総括】UA 急性期において vWF の一過性上昇と凝固線溶能の亢進を認めた。これは冠動脈内皮の傷害に起因するものと推測され、同時に vWF の増加が冠動脈内血栓形成をより促進している可能性が示唆された。また凝固線溶亢進状態は UA 緩解期においても持続しており、subclinical な冠動脈内血栓形成が続いていることが推測された。

2. 虚血性脳血管障害患者における活性化血小板の測定

(神経内科) 山崎昌子・内山真一郎・

橋口孝子・岩田 誠

【目的】虚血性脳血管障害患者 (ICVD) において血小板活性化を検出するため、フローサイトメトリー (FC) により血小板フィブリノゲン (Fbg) 結合能と p-selectin 発現率を測定し、臨床的有用性を検討した。

【方法】対象は ICVD 133例 (男性82例 女性51例、年齢 65 ± 10 歳) で、病型は心原性脳塞栓症 (CECI) 7例、アテローム血栓性脳梗塞 (ATCI) 28例、ラクナ梗塞 (LACI) 71例、TIA 27例であり、他の神経疾患患者18例 (男性9例 女性9例、年齢 56 ± 12 歳) を対照

群として用いた。各患者から1/10容の3.8%クエン酸ナトリウムを用いて採取した静脈血を、採取してから60分後に FITC 標識ヤギ抗ヒト Fbg 抗体または PE 標識マウス抗ヒト p-selectin 抗体と室温にて30分間反応させた後パラホルムアルデヒドで固定し、FC を用いて血小板の Fbg 結合陽性率と p-selectin 発現陽性率を測定した。抗血小板薬未投与患者における各病型間の比較と、各病型における、抗血小板投与の有無による比較を行った。

【結果】血小板の Fbg 結合陽性率は ATCI 群では TAI 群、LACI・対照群よりも、TIA 群および LACI 群では対照群よりも有意に高値であり ($p < 0.05$)、p-selectin 発現陽性率は CECI 群で ATCI 群・TIA 群・LACI 群・対照群よりも有意に高値であった ($p < 0.05$)。また、ATCI 群では抗血小板薬投与群で未投与群よりも血小板 Fbg 結合陽性率が有意に低値であった ($p < 0.05$)。

【結論】① ICVD、特に ATCI では生体内での血小板活性化により血小板膜 GP IIb/IIIa への Fbg 結合能が亢進しており、抗血小板療法により抑制されると考えられた。② CECI では血小板膜表面への p-selectin 発現が高率に認められることから、高度に血小板が活性化されていると考えられた。③ FC による Fbg 結合能や p-selectin 発現率の測定は高感度で特異性の高い活性化血小板の検出法として、ICVD における血栓準備状態の診断や抗血小板療法の効果測定に有用と考えられた。

3. 妊娠中に原因不明の発熱から DIC をきたし hemophagocytic syndrome (HPS) が強く疑われた1例

(母子センター)

杉崎亜矢・井槌慎一郎・工藤美樹・
岩下光利・中林正雄・武田佳彦

(血液内科) 吉永健太郎・溝口秀昭

症例は30歳女性。妊娠経過は順調であったが、妊娠21週頃から39°C台の発熱およびCRP上昇を認め、前医にて抗生素投与されたが改善しなかった。白血球減少、血小板減少、肝機能障害が出現したため、妊娠23週当科に搬送された。

入院後まず重症感染症を疑い、抗生素を2剤併用し、 γ グロブリンを投与したが、症状、検査所見とも改善せず、各部位の培養検査も全て陰性で感染部位は確定できなかった。超音波上、児に IUGR、羊水過少を認めた

が子宫および付属器に特に異常を認めなかった。

妊娠24週、血小板数 $7.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、APTT 54.5秒、FDP $45.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ と DIC を併発、これらの臨床所見および LDH、サイトカイン、フェリチンの高値から HPS を疑い、2回の骨髄生検を施行したが確定診断には至らなかった。DIC に対し AT III 1,500単位/日の投与を開始し、続いてフサン®を投与したところ、一過性に改善を認めたが、AT III の中止後、再び検査値、臨床症状ともに増悪した。

妊娠27週より高血圧、尿蛋白、全身浮腫が出現、重症妊娠中毒症を併発したため降圧剤、利尿剤を併用しつつ、AT III、FOY®およびFFP 投与を行い、60mg/日のステロイド投与を開始した。これにより発熱、DIC 所見は改善したものの、妊娠中毒症の改善は得られず、重症 IUGR および胎児心拍モニター上 variability の低下を認めたため、妊娠の継続は困難と判断、29週2日帝王切開術を施行した。児は727g の女児で Apgar score は4点（5分後）であった。

術後ステロイド投与継続にて経過は順調で、検査値も正常化したため、ステロイドを減量し退院した。児は NICU にて現在も管理中であるが経過は順調である。

確定診断には至らなかったものの、高サイトカイン血症を呈し HPS が強く疑われた症例に対し AT-III、FFP を投与したところ、母児とともに救命し得た1例を経験したので報告する。

4. ヒト巨核球系細胞の成熟過程における転写因子の検討

(血液内科)

小林祥子・寺村正尚・伊藤慶子・
吉永健太郎・岩部弘治・溝口秀昭

【目的】我々は巨核球成熟の研究モデルとして、急性巨核芽球性白血病細胞株 Meg-J に rhTPO、およびプロテインキナーゼインヒビターである K252a を添加することにより、多倍体化、成熟をしめす系を得た。今回この系を用いて、巨核球の成熟過程に関与する遺伝子を、特に転写因子に関して、検討を行った。

【方法】①巨核芽球性白血病細胞株として、Meg-J を用いた。②Meg-J に rhTPO 10ng/ml および K252a $0.3 \mu\text{M}$ を添加し、2時間培養した。時間経過の検討では、それぞれ 1, 2, 4, 6, 24 時間培養し、検討した。③刺激前後の細胞株から total RNA を抽出し、それぞれ $10 \mu\text{g}$ の RNA で reverse transcripton を行い、