

本疾患は自己抗体による凝固第 VIII 因子活性の低下により発症し、高齢者に多く男女ほぼ同数に認められる。出血部位としては皮下出血、筋肉内出血が約 75% を占め、先天性血友病 A で頻繁に認められる関節内出血は約 4% と頻度が低いとされる。確定診断は第 VIII 因子インヒビターの検出でなされる。急性期の止血は活性型凝固第 VIII 因子製剤または、活性型プロトロンビン複合体製剤によるバイパス療法を行う。インヒビターの除去は免疫抑制療法を行い、プレドニソロン、シクロホスファミド、リツキシマブなどが用いられる。

広範な皮下出血、筋肉内出血を初めとする出血傾向があり、APTT 単独延長を認めた場合、本疾患を鑑別診断に上げる必要がある。

5. 急性冠症候群における TLR4 を介した血小板の活性化と炎症

(東京女子医科大学循環器内科) 村崎かがり・大森久子・上塚芳郎・萩原誠久

〔背景〕感染は、動脈硬化性疾患やその合併症の病因に関与するといわれている。最近、急性冠症候群や急性心筋梗塞といった、血栓性の血管イベント発症にも急性感染症が関与していることが明らかになってきた。

自然免疫は、Toll-like receptor を介し、宿主を細菌などの外敵から防御する最前線で機能している。血小板には Toll-like receptor 4 (TLR4) が発現していることは知られており、かつ、急性冠症候群の血栓形成には血小板が重要な役割を果たしていることもよく知られているが、血小板の Toll like receptor 4 の急性冠症候群における役割についてはまだ明らかではない。

〔対象と方法〕まず、急性冠症候群症例の血小板 (platelets A) と健常成人の血小板 (platelets C) を TLR4 の ligand である lipopolysaccharide (LPS) で前処置後 thrombin receptor agonist peptide (TRAP) 2 μ M で刺激し、FACS で血小板表面の P-selectin と Ligand induced binding site (LIBS) の発現を測定した。Platelet A では、著明な P-selectin と LIBS の発現増加が見られたが、platelet C では見られなかった。

次に同時に血小板から放出される regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) と可溶性 CD40 ligand (sCD40L) の測定も行った。RANTES, sCD40L とともに platelet A で有意に高濃度となったが、TLR4 の中和抗体の前投与でほぼ抑制された。

急性冠症候群では、流血中の血小板と好中球の凝集が増加することが知られており、急性冠症候群の鋭敏なマーカーであるとも言われている。今回健常人の全血を LPS で前処理し、TRAP 刺激を加えたところ、急性冠症候群と同様の血小板と好中球の凝集の増加が見られた。また、これは TLR4 の中和抗体の前投与でほぼ抑制され

ることを確認した。

〔結語〕血小板 TLR4 は LPS を介し、血小板の活性化、炎症性サイトカインの放出の増強に関与することを確認した。急性冠症候群では血小板の活性化と炎症反応の亢進が見られるが、その機序の一つとして TLR4 を介した血小板の応答も関与していると考えられた。

6. 敗血症におけるアンチトロンビン III (ATIII) 欠乏症と DIC について

(東京女子医科大学救命救急センター)

齋藤倫子・武田宗和・原田知幸・諸井隆一・並木みずほ・名取恵子・鈴木秀章・康 美里・後藤泰二郎・齋藤眞樹子・矢口有乃

アンチトロンビン III (ATIII) のもつ抗炎症反応は、侵襲に対する生体防御反応として、抗凝固作用とともに知られている。急性の炎症反応において、ATIII は消費または不活化され、ATIII 欠乏症を示すが、そのメカニズムに関してはいまだ明確にはされていない。

本研究において、我々は、敗血症において、ATIII 欠乏症は DIC の状態とは関連がないと仮定した。2007 年 1~7 月までの間に当救命救急センター ICU に入院した成人患者について、入院時の ATIII 値 (正常値: 80~130%) を測定した。ATIII 値の低下が認められた患者において、肝機能の評価をするために、ヘパプラスチンテスト (基準値: 70~130%) を施行した。統計学的解析は、一元配置分散分析 (One-factor ANOVA) とフィッシャー PLSD 法を用い、ピアソンの相関係数とスピアマンの順位相関係数を相関関係に用いた。p 値が、0.05 以下を統計学的有意差あり、とみなした。

全入院患者は、197 人で、来院時の診断では、外傷患者 46 人、敗血症ではない内因性疾患 124 人、敗血症患者 27 人であった。ATIII 低下は 61 人 (31%) の患者で認められ、敗血症患者のうち 56% において入院時すでに ATIII の低下が認められた。ATIII は敗血症患者 (75.3 \pm 24.7%) において、外傷患者 (87.6 \pm 22.1%) や敗血症ではない患者 (87.2 \pm 22.9%) と比べ有意に低かった。ヘパプラスチンテストの値は 3 疾患の患者間において有意な差は認められなかった。敗血症患者においては ATIII の値はヘパプラスチンテストと DIC スコアのいずれとも相関性はなかった。外傷患者と敗血症ではない患者においては、ATIII の値はヘパプラスチンテストと DIC スコアとの相関が認められた。一般的に、ATIII 値は肝機能や DIC の状態と相関するが、敗血症の初期における ATIII 低下は肝機能や DIC の状態とは関連が認められなかった。