

## 5. ノードマウスを利用した PIVKA-II の薬剤感受性の検討

(消化器内科)

山縣英晴・安島豊子・吉田錦吾・  
中西敏己・奥田博明・小幡 裕

ビタミン K 欠乏状態やワーファリン投与時に出現する異常プロトロンビンである PIVKA-II は肝癌に特異性の高い腫瘍マーカーでもある。我々はその肝癌における産生機序について検討をしてきたが、肝癌のビタミン K 感受性の変化が大きく関与していると考えている。この点についての検討を進めるためにノードマウスを用いた新しい実験系を作製した。BALB/C ノードマウスに PIVKA-II 産生肝癌培養細胞の huH-2 を移植し、血中のヒト型 PIVKA-II を測定すると腫瘍の増大に伴い経時的に増加を認めた。その値はヒト血中レベルの数十倍以上を示し、ビタミン K やワーファリンの投与に対して速やかに反応した。特にビタミン K 投与に対しては、ビタミン K 欠乏患者や肝癌患者に近い反応性が見られた。本実験系では肝癌の研究のみならず、ビタミン K 依存性蛋白の解析に有用性が高いと考えられる。

## 特別講演 血管機能の分子機構とその病態

(鹿児島大学医学部第三内科) 丸山征郎

血管内皮細胞は、①物質の輸送・透過とバリアー、②血球との相互反応と通過、③抗血栓/止血血栓、④脂質代謝、⑤循環調節(血管の弛緩と収縮)、⑥炎症/免疫(Class I, II MHC の発現, サイトカイン産生, リンパ球, 好中球, 好酸球のホーミングリセプターの発現)、⑦血管新生、など多彩な機能を営む細胞であることが最近判明してきた。

このうち③の抗血栓性に関しては、血管内皮細胞は、(1) PGI<sub>2</sub>, EDRF(endothelium derived relaxing factor, 最近その本態は NO であることが判明してきた) を産生、放出して血小板の機能を抑え、血管を拡張せしめ、(2) thrombomodulin(TM), ヘパリン様分子を産生し、凝固を制御、(3) tissue plasminogen activator (t-PA) を産生する一方、内皮細胞表面に plasminogen, urokinase を結合せしめて線溶を賦活する、(4) 外因系凝固のインヒビターである LACI (lipoprotein associated coagulation inhibitor) を産生する、等の機能を発揮し、血液の円滑な循環に役立っている。

今回は、血管内皮細胞の抗血栓性の機構とその病態について述べる。

## 第 9 回東京女子医科大学血栓止血研究会

日 時 平成 4 年 3 月 6 日 (金) 6:00 ~ 8:00 pm

場 所 第一臨床講堂

当番世話人挨拶

(循環器内科) 細田 瑛一

一般演題

座長(国立横浜病院 循環器科 医長) 青崎正彦

### 1. ノードマウス移植肝癌を用いた PIVKA-II 産生と $\gamma$ -carboxylation system の検討

(消化器内科) 山縣英晴・吉田錦吾・中西敏己・

奥田博明・飯塚文瑛・小幡 裕

### 2. 卵巣過剰刺激症候群より腸間膜動脈血栓症をきたした 1 例

(産婦人科) 工藤美樹・安藤一人・武田佳彦

(母子センター) 高木耕一郎・岩下光利・中林正雄

### 3. 心血管疾患におけるヘパリン負荷試験による血管内皮の抗血栓活性の評価

(循環器内科) 溝部宏毅・岩出和徳・青崎正彦・半田 淳・

薄井秀美・根岸加代子・長嶋浩貴・上塚芳郎・

大木勝義・甫仮妙子・細田 瑛一

### 4. 血栓性血小板減少性紫斑病の治療法の検討

(血液内科) 田中博之・赤星 雅・寺村正尚・

和田真紀夫・押味和夫・溝口秀昭

## 5. 脳虚血におけるびり誘発血小板凝集

## 特別講演

## 循環器疾患と血栓

(神経内科) 内山真一郎・山崎昌子・丸山勝一  
 (慶大医学部血液内科) 池田康夫  
 座長(循環器内科) 細田瑛一

(自治医科大学 循環器内科 教授) 島田和幸

1. ノードマウス移植肝癌を用いた PIVKA-II 産生と  $\gamma$ -carboxylation system の検討

(消化器内科)

山縣英晴・吉田錦吾・中西敏己・  
 奥田博明・飯塚文瑛・小幡 裕

ビタミン K 欠乏状態やワーファリン投与時に血中に出現する異常プロトロンピンである PIVKA-II は肝癌に特異性の高い腫瘍マーカーでもある。前回我々は、BALB/C ノードマウスに PIVKA-II 産生肝癌培養細胞を移植した実験モデルを作製し、これが PIVKA-II 産生機序の検討に有用であることを発表した。今回はこの移植した癌組織を用いて  $\gamma$ -carboxylation system について検討を行った。癌部における  $\gamma$ -carboxylase 活性は、内因性基質である prothrombin 前駆体の増加に伴って上昇していたが基質当量の活性はヒト非癌肝組織に比して低下がみられた。このことから PIVKA-II の産生には prothrombin 前駆体の産生と  $\gamma$ -carboxylation system の不均衡が関与しているが  $\gamma$ -carboxylase 活性自体は肝癌でも大きな変化はないと考えられた。ビタミン K 依存性凝固因子の産生は前駆体産生量と  $\gamma$ -carboxylation system の活性の微妙なバランスの上に成立していると推測される。

## 2. 卵巣過剰刺激症候群より腸間膜動脈血栓症をきたした 1 例

(産婦人科, 母子センター) 工藤美樹・  
 安藤一人・高木耕一郎・岩下光利・  
 中林正雄・武田佳彦・坂元正一

HMG-HCG 療法は非常に有効な排卵誘発法であるが、副作用として卵巣過剰刺激症候群(OHSS)や多胎妊娠を高頻度に発生する。OHSS は、卵巣腫大や腹水、胸水貯留をきたし、重症の場合には、血清電解質のアンバランスや循環血流量減少に伴う循環不全、さらには血液凝固能障害までおきる重篤な病態を呈する。今回、HMG-HCG 療法後に重症 OHSS が発症し腸間膜動脈血栓症をきたした症例を経験したので報告する。

症例は29歳、無月経と不妊を主訴に当科外来を受診する。22歳で結婚、以後不妊であったが治療は受けて

いない。無月経II度の診断で Kaufmann 療法を2クール施行後、HMG-HCG 療法を開始する。HMG 75 IU/day を3回、150 IU/day を5回、225 IU/day を2回投与後に、HCG 5,000 IU を1回投与し排卵に成功した。HCG 投与後16日目、腹部膨満感、腹部痛増悪し経口摂取不可能となったため緊急入院した。入院時両側の卵巣は15cm 大に腫大し、著明な腹水貯留、低蛋白血症(総タンパク5.3g/dl, アルブミン2.7g/dl), 血液濃縮(Hct 45.4%), 尿量減少(20ml/h 以下)が認められた。マンニトールを含めた補液、新鮮凍結血漿投与で経過を観察するが、呼吸困難出現し胸部 X 線撮影で著明な胸水貯留を認めたためフロセミドによる強制利尿、さらには腹水の穿刺排液を行った。また、妊娠反応陽性化したため D&C を施行するが全身状態の改善はなく、卵巣の縮小化も認められなかったため開腹術を施行した。開腹時、腹水は漿液性で2,000ml, 両側卵巣には多数の卵胞を認め、左右とも新生児頭大に腫大し、さらに回腸に穿孔が認められ膿瘍を形成していたため、両側卵巣部分切除、右半結腸切除、小腸切除、回腸結腸端側吻合、腸瘻造設を行った。病理診断で腸間膜動脈に血栓が認められた。術後両肺野の胸水は徐々に消失し、全身状態は著明に改善した。

## 3. 心血管疾患におけるヘパリン負荷試験による血管内皮の抗血栓活性の評価

(心研内科) 溝部宏毅・岩出和徳・  
 青崎正彦・半田 淳・薄井秀美・  
 根岸加代子・長嶋浩貴・上塚芳郎・  
 大木勝義・甫仮妙子・細田瑛一

1978年に Dawes らはヘパリンを静脈内に投与すると血中の PF4 が上昇し、この時  $\beta$ -TG は変化しないことを報告した。

1987年に、丸山らは脳血管障害患者を対象に同様の検査を行い、脳血栓症を繰り返す症例では  $\beta$ -TG 値が高く、ヘパリン静注による PF4 の上昇 ( $\Delta$ PF4) が大きいと報告した。血小板の  $\alpha$  顆粒中に存在し、血小板凝集とともに放出される PF4 は、速やかに血管内皮細胞上のヘパリン様分子に結合する。経静脈的にヘパリン