原 著

脳血管障害後遺症患者血漿における第XIII因子濃度

作田 茂* 佐藤 敬* 高松 滋* 逸見 一穂*
 木村 恭子* 水野 成徳* 目時 弘文** 山辺 英彰**
 高松 むつ***

An observation of plasma Factor XIII levels in patients
 with sequelae of cerebrovascular accidents

Shigeru SAKUTA*, Kei SATOH*, Shigeru TAKAMATSU*,
 Kazuo HENMI*, Kyoko KIMURA*, Seitoku MIZUNO*,
 Hirofumi METOKI**, Hideaki YAMABE** and Mutsu TAKAMATSU***

Key words : plasma factor XIII, cerebrovascular disorder, activities
 of daily livings, rocket immunoelectrophoresis

Cross-linking of fibrin, which is elicited by Factor XIII, is regarded as an important process connecting blood clotting with thrombus formation. Recently attention has been paid to the significance of Factor XIII in the studies on atherogenesis associated with thrombus formation. The purpose of this study is to observe the participation of Factor XIII in cerebrovascular disorders by the determination of plasma levels.

Ninety-nine patients with sequelae of cerebrovascular accidents and 218 non-cerebrovascular controls were studied. The determination of plasma Factor XIII was performed on subunit A and S by means of rocket immunoelectrophoresis.

Among the some plates prepared with different kinds of agars only the one containing ID-1 agarose gave the shape of equilateral triangle indicating the proportional relationship between the area and the height as shown Fig. 1. The concentration was expressed by the height of the triangular precipitate in millimeters.

The levels of patients and controls are shown in Fig. 2. The level of subunit A was significantly lower in patients compared with controls. As shown Fig. 3, the level of subunit A was significantly lower in patients with poor marks in the test of activities of daily livings (ADL-T) compared with those with good marks. Subunit A was directly proportional to subunit S in patients and controls. Fig. 4 showed inversely proportional relationship between subunit A and fibrinogen in patients.

The low level of subunit A in patients, especially in the patients with poor

* 弘前大学医学部附属脳卒中研究施設病態生理部門 (〒036 弘前市在府町5), Department of Pathologic Physiology, Institute of Cerebrovascular Diseases, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan.

** 黎明郷リハビリテーション病院, The Reimeikyo Rehabilitation Hospital, Ikarigaseki, Japan.

*** 弘前大学養護教諭養成所, Training Institute for Nurse Teachers, Hirosaki University, Hirosaki, Japan.

ADL-T values showed the importance of Factor XIII related to the production of connective tissues and repair of injured tissues. The direct proportion between subunit A and S, and no relation of subunit S to clinical findings indicated the functional difference in two subunits as previously suggested by some authors. Relation of Factor XIII to atherogenesis could not be clarified in this series, and there were many disagreements concerning Factor XIII on sclerotic arterial tissues. Therefore, further versatile observations of Factor XIII relating to arteriosclerotic disorders should be performed intensively.

はじめに

動脈硬化性疾患における凝固系の異常と血栓形成との関係は複雑であるが、両者の接点が fibrinogen から fibrin の形成過程にあることには異論はなく、したがって、血栓形成の立場からの動脈硬化性疾患の追究において、fibrin の安定化作用を有する第 XIII 因子の観察はきわめて重要なことである。このような見地からわれわれは脳血管障害後遺症患者の血漿における第 XIII 因子についての観察を試み、本因子の活性部分である subunit A (以下 A) と A の carrier protein である subunit S (以下 S) の濃度とを rocket 免疫電気泳動法により測定し、病像との関係について検討を加えた。

I. 方 法

対象および材料

脳血管障害がなく検尿、血圧、心電図などが正常で標準体重を示す農村の集団検診受診者 218 例を対照に、リハビリテーション訓練を受けている脳血管障害後遺症患者 (以下患者) 99 例を取上げ、早朝空腹時、3.8% クエン酸ソーダ 1 容、血液 9 容の割合に採血し、1,500rpm, 10 分間遠心して血漿を得た。

Rocket 免疫電気泳動分析

抗血清: Behring-Werke 社製の抗 A および抗 S 家兎血清を用いた。

支持体: Veronal-veronal Na 緩衝液 (pH 8.6, $\mu=0.03$) に抗 A, 抗 S 家兎血清をそれぞれ 0.3%, 5.0% になるように溶かした液 1 容, 安部ら¹⁾に従って agarose ID-1 を同緩衝液に 1.6% になるように溶かした液 1 容とを 50°C で混合, ガラス板上に厚さ 1 mm の平板を作製した。

Fig. 1 Electrophoretic patterns of plasma Factor XIII

泳動: 支持体の陰極端から 2.5 cm の位置に直径 2.5 mm の穴をあけ 2 mA を通電しながらこの中に原血漿 4 μ l を滴下した。泳動は pH 8.6, $\mu=0.06$ の veronal-veronal Na 緩衝液を用い、水冷下で 4 時間行った。泳動終了後、平板を一晚生食水に浸し余分の蛋白を除いたのち、1% タンニン酸で固定、泳動距離を測定してその濃度とした。同一条件下で測定するため、同じ日に得た対照と患者の血漿をどの平板にも同じ割合になるように滴下した。

II. 成 績

1. 泳動像

図 1 に示したようにノブール寒天を使用した場合には rocket の形成は見られず、agarose では原点から陰極方向にも rocket が見られたのに対して、ID-1 agarose を使用した場合には原点から陽極方向にのみ明らかな rocket の形成が認められた。同一日に同一血漿を 12 回測定

Fig. 2 Plasma Factor XIII levels in controls and cerebrovascular patients

した本法の変動係数はAが1.34%, Sが1.71%であり, 被検血漿の希釈倍数と泳動距離とは比例関係にあった. また, 被検血漿の保存による変化をみるとA, Sともに採血の翌日に多少泳動距離の増加がみられたが, 推計学的に有意ではなかった.

2. 対照と患者の濃度

対照および患者のAとSの濃度を図2に示した. A, Sともに対照, 患者のいずれでも年齢による差はなく, 対照ではA, Sともに男性が女性よりも有意に高値を示した. 患者には性差はみられなかった. またAは男性, 女性とも患者が対照よりも有意に低値を示し ($P < 0.01$, $P < 0.05$), Sは男性, 女性いずれも患者では対照よりも低かったが推計学的に有意ではなかった.

3. 患者の病像と濃度

日常生活動作テスト (ADL-T) 値とAとの関係をみると図3に示したように. 日常生活が不自由なく行なえる90点以上の患者では日常の生活機能が不良な89点以下の患者に比べて有意に高値を示し, 対照の男性および女性のいずれの

Fig. 3 Subunit A and ADL-T

Fig. 4 Plasma Factor XIII and fibrinogen in cerebrovascular patients

値との間にも差はみられなかった。ADL-T 値と S との間には一定の関係はなく、また、A、S とともに他の病像との間には一定の関係はみられなかった。

4. A と S の関係

対照では A と S の間に $r = +0.470$, $p < 0.01$, 患者では $r = +0.510$, $p < 0.01$ の関係がみられ、対照、患者いずれでも A と S との間には有意の正の相関関係が存在していた。

5. 他の凝固・線溶系因子および脂質との関係

A と fibrinogen との間に対照では一定の関係がみられなかったが、患者では図 4 に示したように有意の負の相関関係がみられた。S と fibrinogen との間には対照、患者いずれでも一定の関係がみられなかった。対照では A と血漿 antithrombin III (AT III) との間に有意の正の相関関係 ($r = +0.343$, $p < 0.05$) がみられたが、S との間には一定の関係はなく、また、患者には A、S とともに AT III との間には一定の関係がみられなかった。その他、 α_1 -antitrypsin, FDP と A と S との間にはいずれも一定の関係はみられなかった。A と α_1 -リボ蛋白との間には対照

で有意の正の相関関係 ($r = +0.160$, $p < 0.05$) がみられた。

III. 考 察

A と S との間には対照、患者いずれでも有意の正の相関関係がありながら、A のみが臨床像の違いによって有意差があることを示したわれわれの成績は第 XIII 因子の活性が A にあり、S は A の carrier protein であるという従来の報告²⁾を裏付けている。第 XIII 因子はその機能から fibrin stabilizing factor (FSF) としてもよばれ、また、活性化された第 XIII 因子の作用が肝の transglutaminase に似ていることから血漿中の第 XIII 因子を plasma transglutaminase と呼ぶことも多い。動脈硬化に関連した第 XIII 因子についての報告^{3)~6)}は現在のところ少なく、しかもこれらの報告では血漿や動脈を材料にして異なった測定法によって第 XIII 因子としてのほか、FSF, transglutaminase の形でも観察されておりこれらの成績は一樣ではない。血漿については虚血性心臓疾患の報告がみられるが脳血管障害を取上げた報告はまだみられない。脳血管障害、虚血性心臓疾患いずれも動脈硬化の関与が大きい、その病態には大きく異なるところがある。今回の結果は脳血管障害後遺症における血漿第 XIII 因子濃度も対照に比べて低値を示し、対照に比べて高値であることを示した古川⁶⁾の虚血性心臓疾患についての報告とは逆であった。これは測定法も異なるが根本的には両疾患の病像の違いによるところが大きいと思われる。虚血性心臓疾患では障害は心筋だけにとどまるが、脳血管障害では神経組織の障害だけにとどまらず運動機能の障害を伴うことである。最近、第 XIII 因子には凝固・線溶面のほか、結合織の増殖作用や創傷の回復促進作用があることが強調され⁷⁾、臨床的にも手術後、創傷の回復が不良な例では血漿の第 XIII 因子が低値を示すことをのべた報告⁸⁾や汎発性皰疹患者に第 XIII 因子製剤を投与し症状の改善に効果があったという報告⁹⁾がみられている。これらの報告から日常生活機能が不良な患者において第 XIII 因子濃度が低値であることを示した今回の成績は第 XIII 因

子が病巣局所で凝固線溶の面から本症の病態に関与しているほかに、全身的な面から生体の恒常性維持に対しても密接に関与し、患者の機能回復に寄与していることを示したものである。第 XIII 因子と fibrinogen との相互関係についての検討は fibrinogen と fibrin の間の代謝と血栓形成との関連を考える上で重要である。両者の関係については風間ら¹⁰⁾が DIC における有意の正の相関関係を、古川ら⁶⁾が妊婦における有意の負の相関関係を報告している。しかし、健康人についてはわれわれも風間らと同様一定の関係が認められなかった。これらから第 XIII 因子は健康時よりも病的状態において fibrinogen と fibrin の間の平衡に重要な役割を果していることが知られる。脳血管障害では fibrinogen の濃度が高く、なかでも第 XIII 因子濃度が低値で日常生活機能が低下した患者では著しく高値である¹¹⁾。Fibrinogen が増加した第 XIII 因子が増加すれば、 α_1 -antitrypsin の増加¹²⁾や antithrombin III の減少¹³⁾によって凝固亢進状態にあるこれら患者では fibrin の産出が進み、血栓の形成は容易となると考えられる。したがって、患者における fibrinogen と第 XIII 因子との間の有意の負の相関関係から、過剰の fibrinogen が存在する患者では第 XIII 因子が低値となって fibrin の産生を抑制している反面、治療は促進されず日常生活機能の低下をきたしているとも推察される。このように今回の成績は第 XIII 因子の作用のうち、創傷の治療促進作用が脳血管障害の病態に密接に関与していることを明らかに示していた。一方、最近、強調されている本因子の動脈硬化促進作用については、患者では対照に比べて低値であり、しかも対照では A が抗動脈硬化作用がある α_1 -リボ蛋白や抗凝固作用がある antithrombin III との間にいずれも有意の正の相関関係を示していたので、今回の成績はこれを支持することはできなかった。動脈壁についての研究でも Laki ら³⁾は cholesterol 投与家兎の硬化動脈では FSF 活性が高いことを述べている。一方、葛谷ら⁵⁾はヒトの剖検例の動脈で硬化の著しい部分では第 XIII 因子濃度、FSF 活性のいずれもが硬化のあまり著しくない部分

に比べて低値であることを述べ、Laki らとは異なった成績を示している。したがって、第 XIII 因子と動脈硬化との関係についての観察は同一の材料や測定法を用いて今後も多角的に続ける必要がある。

ま と め

脳血管障害後遺症患者99例と対照 218 例の血漿について Laurell の rocket 免疫電気泳動法により第 XIII 因子濃度の測定を行った。患者では対照に比べて subunit A の濃度が有意に低値で、日常生活機能の低下した患者が低値を示した。subunit A と S との間には対照、患者いずれでも有意の正の相関関係がみられ、subunit A は対照では antithrombin III、 α_1 -リボ蛋白との間に有意の正の、患者では fibrinogen との間に有意の負の相関関係がみられた。

文 献

- 1) 安部 英, 風間睦美: 血液凝固第 XIII 因子の生物学的活性および抗原性の相関と疾患によるその変動. 日内会誌, **65**; 1220~1221, 1976.
- 2) Bohn, H., Haupt, H. und Kranz, T.: Die Fibrin-stabilisierenden Faktoren der Menschen. Blut, **25**; 235~248, 1972.
- 3) Laki, K., Benkö, A. and Farrell, J.: Clot stabilization and atherosclerosis. Ann. N. Y. Acad. Sci., **202**; 235~239, 1972.
- 4) 金出 英夫, 中村 元臣: Fibrinogen および Fibrin と Fibrin Stabilizing Factor. 動脈硬化, **3**; 127~130, 1975.
- 5) 葛谷文男, 吉峯 徳: 人動脈壁の第 XIII 因子および Transglutaminase 活性について. 血液と脈管, **7**; 41~44, 1976.
- 6) 古川 淳, 森下 健, 大竹喬二, 大橋 勲, 塚原敏弘, 白井達男, 浦山 功, 相沢一枝, 浅田敏弘, 国立実夫, 布施養慈, 野口昭二, 林基之: 血中 FSF 動態と臨床的考察. 血液と脈管, **7**; 22~26, 1976.
- 7) Beck, E., Duckert, F. and Ernst, M.: The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblast in vitro and wound healing. Thromb. Diath. Haemorrh., **6**; 485~491, 1961.

- 8) Gierhake, F. W., Volkmann, W., Becker, W., Schwarz, H. und Schwick H.G.: Faktor XIII-Konzentration und Wundheilung. Deutch. Med. Wshr., **95**; 1472~1475, 1970.
- 9) Thivolet, J., Perrot, H., Meunier, F. et Bouchet, B.: Action therapeutique du factor XIII de la coagulation dans la sclerodermia 20 Cas. Nouv. Pess. Med., **4**; 2779~2782, 1977.
- 10) 風間睦美, 飛田野エミ子, 田原千枝子, 水野好枝, 安部 英: フィブリン体分解過程における第 XIII 因子の作用. 血液と脈管, **7**; 5~9, 1976.
- 11) 高松 滋, 逸見一穂, 山田悦輝, 竹川弘美, 玉田友一, 水野成徳, 菅原英保, 一柳一朗, 柳一雄: 脳血管障害後遺症患者の血漿 フィブリノーゲン. Geriatric Med., **11**; 298~302, 1973.
- 12) 高松 滋, 竹川弘美, 水野成徳, 菅原英保, 高松むつ: 凝固線溶と各種疾患. 日本臨牀, **32**; 1064~1066, 1974.
- 13) 高松 滋, 逸見一穂, 近藤恭子, 竹川弘美, 水野成徳, 高松むつ, 菅原英保, 山田幸夫, 我那覇安彦: 脳血管障害における血漿と血清の antithrombin III. 血液と脈管, **7**; 75~79, 1976.

●周産(生)期感染症の臨床指針書!

妊婦・胎児・新生児の感染症

編集 日本周産(生)期医学研究会 専門医91氏分担執筆

B5判 289頁 図102 表175 定価9,800円(千240円)

本書は周産(生)期医学の立場に立って問題の多い妊婦, 胎児, 新生児の感染症を再検討し, ウィルス, マイコプラズマ, 原虫, 細菌を含めて, 新しく見出された疾患, 従来より知られた感染症を現代の進歩したウィルス学, 細菌学および免疫学より洗い直し, 産婦人科医, 小児科医の実地診療上必要な感染症の臨床指針書である。

●内容: [妊婦の感染症] 1. 妊婦感染症, 2. 化学療法, 3. 産褥感染症, 4. 妊婦慢性腎盂腎炎, [胎児の感染症] 1. 胎児感染症の化学療法, 2. 先天性トキソプラズマ症, 3. サイトロメガロウィルス感染症, 4. HBs抗原と垂直感染, 5. B型肝炎ウィルスの垂直感染, 6. B型肝炎ウィルスの母児間伝播, 7. 前期破水, 分娩遷延と未熟児感染症, 8. 感染の母児相関, 9. 新生児肺炎と産科的異常, 10. 妊婦予防接種の胎児への影響, [新生児の感染症] 1. 新生児感染症, 2. 新生児と抗生物質, 3. 新生児感染症の診断と治療, 4. 先天性免疫不全症と新生児敗血症, 5. 予後不良であった新生児細菌感染症, 6. 未熟児室における感染症の集団発生, 7. 新生児室内感染, 8. 細菌培養と感受性検査, [周産期感染症と免疫] 1. 妊婦の感染と免疫, 2. 胎児感染と免疫, 3. 新生児感染症と免疫, 4. 初乳の免疫に関する役割。