細菌性心内膜炎における血小板系の動態について

福田陽一郎* 黒岩 義文* 中村 一彦* 橋本 修治*

Qualitative changes of platelets in bacterial endocarditis

Yoh'ichiroh FUKUDA*, Yoshifumi KUROIWA*, Kazuhiko NAKAMURA*
and Shuji HASHIMOTO*

Key words: bacterial endocarditis, platelets aggregation test,
collagen pre-incubation, β -thromboglobulin,
thrombotic tendency

Qualitative changes of platelets in bacterial endocarditis (BE) could result from endocardial damage due to vegetation or from complication of disseminated intravascular coagulation (DIC) induced by sepsis. But there were no cases with DIC in our study.

To evaluate platelet function, platelets aggregation test before and after pre-incubation of low concentration of collagen and measurement of β -thromboglobulin (β -TG) were carried out.

Platelets aggregation by ADP was shown as the minimum concentration of ADP which could aggregate platelets before and after the pre-incubation at 37°C for 2 minutes, and as the results, high ability of platelets aggregation was detected especially after the pre-incubation of collagen in BE patients.

On the other hand, patients with BE showed high levels of β -TG regardless of activity of inflammation and BE with prosthetic cardiac valves showed higher levels than BE without it. (The mean values of β -TG in cases of healthy controls, active BE, inactive BE and BE with prosthetic valves were 19, 57, 58 and 164 ng/ml)

It was concluded that patients with BE had a thrombotic tendency of platelets in vessels from the above findings.

はじめに

細菌性心内膜炎 (BE) の本態は敗血症に加え、心弁膜など心内膜への vegetation 形成で

ある。したがって BE について凝血学的立場からみると、1 つは敗血症による DIC の合併の有無、もう 1 つは vegetation 形成による心内膜障害による影響が問題となる。今回は BE にお

* 鹿児島大学医学部第二内科〔〒890 鹿児島市宇宿町1208-1〕, The Second Department of Internal Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan.

Table 1 Results of platelet aggregation by ADP

I. Healthy controls

Case	Sex	Years	ADP concentration (a) without collagen incubation	ADP concentration (b) with collagen incubation	ratio a/b
1. K. F.	F	24	$2^1 \times 10^{-6}$ mole/l	$2^1 \times 10^{-6}$ mole/l	1
2. Y. K.	M	32	2^1	2^0	2
3. K. I.	M	28	2^1	2^0	2
4. S. F.	M	57	2^1	2^0	2
5. K. K.	F	43	2^2	2^0	4
6. M. K.	F	21	2^2	2^1	2
7. A. H.	M	34	2^2	2^1	2
8. K. M.	M	23	2^2	2^1	2
9. S. F.	F	46	2^2	2^0	4

II. Bacterial endocarditis

i) Active BE

Case	Sex	Years	Pc	ADP concentration (a) without collagen incubation	ADP concentration (b) with collagen incubation	Ratio a/b
1. S. M. §	F	15	—	$2^2 \times 10^{-6}$ mole/l	$2^2 \times 10^{-6}$ mole/l	1
2. S. E.	M	39	—	2^1	*	—
3. S. S.	M	58	—	2^0	*	—
4. T. O. †	M	52	—	2^0	*	—
5. T. O. †	M	52	+	2^2	*	—
6. K. H. †	F	24	+	2^4	2^1	8
7. S. T. §	M	37	+	2^5	*	—

ii) Inactive BE

1. H. U.	F	35	—	2^3	2^0	8
2. N. N.	M	56	—	2^3	2^2	2
3. K. H. †	F	24	—	2^1	*	—

§: case with embolism

*: aggregated by low concentration of collagen alone

†: same case

Pc: administration of penicillin

ける血小板系の動態について検討を加えた。

I. 対象・方法

対象は、①健常群 (N) 12例、②BE の既往あるいは炎症が control された群 (inactive BE) 6例、③BE で炎症が活動期にある群 (active BE) 5例、④BE で人工弁置換術を施行した群 (BE-VR) 4例である。血小板系の動態の指標として今回は血小板凝集能と β -thromboglobulin (β -TG) を用いた。血小板凝集能測定は Sienco dual sample aggregation meter を用いた。BE では障害心内膜部の局所で血小板が露

呈した collagen に接触することが考えられ、そのモデルとして今回の血小板凝集能では、低濃度 collagen pre-incubation 前後での ADP 凝集を施行した¹⁾。ADP 濃度は最終濃度が約 2×10^{-6} mole/l となるように作成し、さらにこの濃度を基準に、 2^1 , 2^2 , 2^3 , 2^4 倍および 2^{-1} , 2^{-2} , 2^{-3} , 2^{-4} 倍の ADP 溶液も作成した。低濃度 collagen 液は Horm の collagen 原液を 100 倍希釈したものを用いた。実際の血小板凝集では初めに上記の各種濃度の ADP を検体の PRP に加え、明瞭な 2 次凝集曲線を示す ADP の最小濃度を求めた。次に上記 collagen 液 25 μ l を

PLATELET AGGREGATION TEST

I. HEALTHY CONTROL, K.F. F 24 years

1) BEFORE INCUBATION OF LOW CONCENTRATION OF COLLAGEN

11) AFTER INCUBATION OF LOW CONCENTRATION OF COLLAGEN

PLATELET AGGREGATION TEST

II. BACTERIAL ENDOCARDITIS, K.N. F 24 years

1) BEFORE INCUBATION OF LOW CONCENTRATION OF COLLAGEN

11) AFTER INCUBATION OF LOW CONCENTRATION OF COLLAGEN

PLATELET AGGREGATION TEST

II. BACTERIAL ENDOCARDITIS, T.O. M 52 years

1) BEFORE INCUBATION OF LOW CONCENTRATION OF COLLAGEN

11) AFTER INCUBATION OF LOW CONCENTRATION OF COLLAGEN

Fig. 1

Table 2 The data on β -thromboglobulin

Healthy controls	23 $\pm$ 9 (12) ng/ml
Inactive BE	58 $\pm$ 27 (6)
Active BE	57 $\pm$ 13 (5)
BE-VR	164 $\pm$ 43 (4)
	D=31, $p < 0.05$
	Mean $\pm$ S.D. (No. of cases)

BE: bacterial endocarditis

Inactive: controlled or inactive phase of inflammation

Active: active phase of inflammation

VR: valve replacement surgery

37°C で2分間検体の PRP 250 μ l に加え incubate した後, 再び各種濃度の ADP を加え, 2 次凝集を示す ADP の最小濃度を求めた. このようにして collagen pre-incubation 前後での ADP 濃度を比較した. 次に β -TG では上記対象群について RIA 法で測定した²⁾. 検体は早期空腹時, 21 gage 針で肘静脈より一回穿刺で smooth に得られたものを用いた. 推計学的処理は, 危険率 5% における Tukey の range test 法で行った.

II. 結 果

血小板凝集能について, 健常例, BE 例での典型的 pattern を図 1 に示す. また各群での成績を表 1 に示す. 健常群では collagen pre-incubation 前 ADP 凝集ではその濃度は $2^0 \sim 2^2 \times 10^{-6}$ mole/l であり, collagen pre-incubation 後 ADP 凝集では pre-incubation 前の濃度に比べ $2^{-2} \sim 2^0$ 倍となった. active-BE 例では治療としての大量 penicillin (Pc) 投与前では, 少数例ではあるが collagen pre-incubation 前も低濃度の ADP で凝集した. Pc 投与例では pre-incubation 前は $2^1 \sim 2^4$ mole/l と高い ADP 濃度で凝集した. しかし collagen pre-incubation 後は Pc 投与に関係なく, 大半の例で低濃度 collagen のみで凝集を示し, そうでない例でも pre-incubation 前よりも低い濃度の ADP で凝集した. inactive BE でも同様の傾向をみた. 次 β -TG 値は N に比べ active, inactive-BE いずれも有意に高値であり, active BE と inactive BE 間には有意差はなかった. さらに人

工弁置換術施行例 (BE-VR) ではそれを施行しなかった BE よりもさらに著しい高値を示した (表 2). なお今回の BE 例の中で, 3 例に塞栓症 (脳血管 1, 腎血管 2) を来した. いずれも血小板凝集能・ β -TG 値に特異的な所見はなかったが各症例とも塞栓症の出現は Pc 大量投与開始直後あるいは投与中であった.

III. 考 案

凝血学的立場から BE をみると冒頭にも述べた通り敗血症による DIC の合併の可能性および vegetation 形成による心内膜障害に由来する血小板系および凝血系の活性化が考えられる. 今回の BE 例では凝血学的には, Fibrinogen は正常あるいはやや高値, FDP はすべて 10 μ g/ml 以下, 血小板数は $10 \sim 30 \times 10^4/\text{mm}^3$, antithrombin III は 25mg/dl 前後であり, 定型的な DIC の症状および所見を呈した例はなかった. そこで今回は BE による心内膜障害の影響による血小板系の動態を主に検討した. BE では障害心内膜局所で露呈した collagen に血小板が接触し, 活性化される可能性がある. したがって血小板凝集亢進状態が健常例に比べより明瞭に認められるか否かを検索するために青木らの報告したような血小板凝集法を用いた¹⁾. 結果に示した通り, ADP 凝集には大きなばらつきがあったがこれは Pc 大量投与も関与していると考え³⁾. これに対し低濃度 collagen pre-incubation 後は Pc の投与に関係なく凝集能は亢進を呈し, 上記のごとき BE の病態を考えると生体内でも血小板凝集能が亢進していることを推定させる. 次に血小板放出反応時に遊出する β -TG の動態をみた. BE においては N に比べ有意の高値を示した. β -TG の高値は一般の感染症自体でもみられるが, active BE, inactive BE 間に差がないことから, BE での β -TG の高値は血管内における血小板系の血栓化傾向を示していると考え. さらに BE では, 障害心弁膜の荒廃が著明のため, あるいは vegetation による塞栓の予防のために人工弁置換術を施行せざるを得ない例が多いがそれらでは一般の BE に比べさらに著明な β -TG 高値があり, 更なる血小板機能亢進を認めた.

結 論

① 細菌性心内膜炎 (BE) で血小板凝集能および β -thromboglobulin から血小板機能亢進性を検討した。

② BE では低濃度 collagen pre-incubation 後の ADP 凝集で著しい亢進を示した。

③ BE での β -TG 値は炎症の活動性に関係なく高値を呈し、また人工置換術施行例では更なる高値を呈し、血管内での血小板系の血栓化傾向を認めた。

文 献

- 1) 青木延雄, 松田道生, 吉田信彦: 血栓症発現促進因子としての血小板および線溶系の変化に関する研究. 日本医師会雑誌, 81; 1083~1119, 1979.
- 2) Ludlam, C.A. and Cash, J.D.: Studies on the liberation of β -thromboglobulin from human platelets in vitro. Br. J. Haematol., 33; 239~247, 1976.
- 3) 菊地正夫, 長谷川弥人, 安藤泰彦, 他: Pc 系薬剤の血小板機能におよぼす影響. 臨床血液, 19; 675, 1978.

●内科と眼科の統合による成果!

糖尿病性網膜症

編集 東北大学内科教授 後藤由夫

琉球大学眼科教授 福田雅俊

専門医37氏分担執筆

A 5 判 355頁 図92 表86 原色10 定価7,800円(〒200円)

今世紀初頭, 糖尿病は死の病気であったが, インスリンや抗生物質が発見されて, 寿命は飛躍的に延長した。しかし, 寿命の延長によって新たな問題が起こってきている。それは慢性合併症(眼・腎・神経障害など)である。とくに糖尿病性網膜症による失明は近年大きな問題となり, 世界的に大規模な研究が進められている。ここに内科, 眼科の専門医が従来の研究をまとめ, 治療法, 発症の防止法を一書に論じたのが本書である。

●内容: 第1章 糖尿病性網膜症の頻度, 第2章 網膜症患者にみられる病態, 第3章 内科的諸条件と網膜症の発生と進展, 第4章 糖尿病性網膜症の分類, 第5章 糖尿病性網膜症の診断と予後, 第6章 糖尿病性網膜症の発生病理, 第7章 眼局所状態と網膜症との関係, 第8章 糖尿病患者の網膜電図, 第9章 Diabetic maculopathy の実態について, 第10章 糖尿病の治療と網膜症, 第11章 糖尿病性網膜症の内科的治療, 第12章 糖尿病性網膜症による視覚障害者のリハビリテーション, 第13章 網膜光凝固療法による網膜症の治療。