原 著

10年以上経過した SLE における凝固線溶系の動態

毛受 弘親* 伊東 明彦* 山口 善徳* 加藤 良一*
小栗 隆* 菅原 譲* 梶江 勇** 佐々田健四郎***

The changes of coagulation and fibrinolytic factors in SLE cases with over 10 years passed

Hirochika MENJO*, Akihiko ITO*, Yoshinori YAMAGUCHI*,
Ryoichi KATO*, Takashi OGURI*, Yuzuru SUGAWARA*,
Isamu SUGIE** and Kenshiro SASADA***

Key words: SLE, ELT, PLg, AT-III, α_2 PI

In the SLE cases, the hypercoagulation state of accompanying with small and medium vasculitis and the activation of platelets caused by immune complex have been reported. On the other hand, in the SLE and like disorders, a tendency to the thrombosis have been reported by us. In this report, the changes of coagulation and fibrinolytic factors in the SLE cases with over 10 years passed were studied as follows:

The SLE cases with over 10 years passed were divided into 4 active and 9 inactive cases by CH₅₀ value. Then, they were compared on changes in the coagulation and fibrinolytic factors with the SLE cases within 5 and 10 years passed.

Between active and inactive SLE cases, any other significant difference could not be recognized than that α_2 PI, AT-III and PLg values were slightly higher in the active SLE cases. In the active SLE cases with over 10 years passed, the coagulation and fibrinolytic factors were recognized to be more stable than the inactive SLE cases with under 10 years passed. In the active cases with under 10 years passed, the ELT was inclined to be shorter as compared with normal persons.

* 愛知医科大学第二内科〔〒480-11 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21〕, The Second Department of Internal Medicine, Aichi Medical University, Aichi, Japan.

** 同 第一生理, The First Department of Physiology, Aichi, Medical University, Aichi, Japan.

*** 同 皮膚科, Department of Dermatology, Aichi Medical University, Aichi, Japan.

In the active SLE cases with over 10 years passed, the ELT was markedly inclined to be far longer as compared with normal persons and the SLE cases of under 10 years old. This may be induced to the decreased fibrinolytic potency of vascular walls as a result of recurrent vascular injury after 10 years passed, the prolongation of more than 30 hours of ELT could be observed by us.

The results obtained were as follows:

- 1) In the SLE cases with over 10 years passed, no significant difference is recognized in PT, APTT, Fibg, AT-III α_2 PI and PLg, and therefore the coagulation and fibrinolytic factors are considered to be stabilized.
- 2) In many SLE cases with over 10 years passed, fibrinolytic potency of vascular wall were decreased.

緒 言

自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) は流血中の催炎因子である免疫複合物質により全身の中小血管に系統的に血管炎病症が惹起され、易血栓形成状態にあると考えられる¹⁻⁵⁾。臨床的には免疫複合物質の血管壁への直接侵襲により、また、この物質が血小板を介して凝固活性物質を血中へ放出することにより血栓が形成され易く、一旦血栓が形成されると全身の諸臓器の循環障害、四肢の虚血状態が発現すると考えられる⁶⁾。われわれは上記の問題に注目し、SLE と血栓形成傾向について凝固線溶因子およびその生理的障害物質の動態より検討を試みてきた⁷⁻⁹⁾。今回は10年以上経過したSLE 症例における凝固線溶諸因子および生理的障害物質の変動を検索したので報告する。

I. 対象および方法

SLE 41 症例について CH₅₀ 補体値 (正常値 25±5) により、活動期および非活動期に分類した。さらに経過により5年未満、5～10年、10年以上の症例に分類した。凝固因子として PT (正常値 80～120%)、APTT (正常値 27～33 sec) を参考として Fibrinogen (Fibg) (正常値 200～400 mg/dl) を測定した。線溶因子として プラスミノゲン (以後 PLg) (amidolytic assay) (正常値 77～116%) と Euglobulin clot lysis time (以後 ELT) (正常値 17.8±6.2 h) を測定した。なお、凝固線溶障害物質として AT-III (正常値 72～116%)、 α_2 PI (正常値 85～125%)

(いずれも amidolytic assay) を測定した。

I. 成 績

経過10年以上のSLE 活動期4症例の凝固因子の平均値は PT 104±24.6%, APTT 26.7±5.2 sec, Fibg 271±59 mg/dl (表1)であり、線溶因子は PLg 92.6±20.1% (図1), ELT 24.8±6.3 h であった。なお凝固線溶障害物質として AT-III 95.0±14.5%, α_2 PI 110±11.1%の値を得た。これに比し非活動期9症例の凝固因子の平均値は PT 102.9±22%, APTT 31.7±5.3 sec, Fibg 316.1±90.6 mg/dl であり線溶因子は PLg 109.6±33.5% (図1), ELT 28.3±10.1 h であった。また、凝固線溶障害因子は AT-III 107.6±21.4%, α_2 PI 100.4±12.9%であった。両者の間では非活動期症例は活動期症例よりも AT-III, PLg がやや高値を示し ELT は延長した。ELT は $p<0.05$ の危険率で有意差を示した。 α_2 PI は活動期でやや増加した。Fibg は非活動期症例の方がやや増加した。経過5年～10年の活動期6症例では (表1) Fibg 310.3±80.0 mg/dl, PLg 96.7±16.1% (図1), ELT 9.7±3.4 h, AT-III 110.0±13.5%, α_2 PI 113.7±13.1%であった。非活動期7症例では (表1) Fibg 309.3±128.0 mg/dl, PLg 101.6±20.6%, (図1) ELT 28.4±13.8 h, AT-III 110.0±28.1%, α_2 PI 104.3±8.3%であった。両者の間では活動期症例で PLg がやや低値を示し α_2 PI は高値を ELT は短縮した。経過5年～10年までの活動期SLE 症例と経過10年以上の活動期症例とを比較す

Table 1 Changes of coagulation factors and fibrinolytic factors in SLE

	PT (%)	APTT (sec)	Fibg. (mg/dl)	AT III (%)	PLG (%)	α_2 PI (%)
active stage during 5 to 10Y.	n = 7	n = 8	n = 5 310.3 $\pm$ 80.0	n = 6 110.0 $\pm$ 13.5	n = 6 96.7 $\pm$ 16.1	n = 3 113.7 $\pm$ 13.1
inactive stage during 5 to Y.	107.9 $\pm$ 19.9	31.6 $\pm$ 4.4	n = 5 309.3 $\pm$ 128.0	n = 7 110.0 $\pm$ 28.1	n = 7 101.6 $\pm$ 20.6	n = 4 104.3 $\pm$ 8.3
active stage over 10Y.	n = 5 104.0 $\pm$ 24.6	n = 5 26.7 $\pm$ 5.2	n = 5 271.0 $\pm$ 59.1	n = 5 95.0 $\pm$ 14.5	n = 5 92.6 $\pm$ 20.1	n = 4 110.8 $\pm$ 11.1
inactive stage over 10Y.	n = 10 102.9 $\pm$ 22.0	n = 10 31.7 $\pm$ 5.3	n = 11 316.1 $\pm$ 90.6	n = 11 107.6 $\pm$ 21.4	n = 11 109.6 $\pm$ 33.5	n = 8 100.4 $\pm$ 12.9

Fig. 1 Changes of ELT in SLE.

ると Fibg, AT-III, Plg, α_2 PI とそれぞれ同じような傾向を示したが, ELT は明らかに経過10年以上の活動期 SLE 症例の方が延長している. これは $p < 0.05$ の危険率で有意差を認めた. 経過5年~10年までの活動期 SLE 症例と経過10年以上の非活動期 SLE 症例とを比較すると Fibg, AT-III では著変はないが, Plg の軽度減少傾向, α_2 PI の増加傾向, ELT の著しい短縮を認めた. これは $p < 0.05$ の危険率で有意差を認めた. 次に, 健常者と SLE の各経過症例を比較した. 健常者と経過5年~10年までの SLE 症例を比較すると Fibg, AT-III, α_2 PI の増加傾向を認め, ELT の短縮傾向を認めた. 健常者と経過10年以上の活動期 SLE 症

例と比較すると α_2 PI の増加傾向と ELT の著しい延長が認められる. 健常者と経過10年以上の非活動期 SLE 症例を比較すると Fibg の増加, AT-III, PLg の軽度増加傾向を認めた. また, 経過10年以下の症例で PT が延長した例が7症例中2例, PTT が延長した症例が8症例中1例認められた. 10年以上経過した症例では PT 延長例はなく, PTT 延長例が15症例中1例認められた.

III. 考 察

諸言において述べたごとく, われわれは SLE の血栓形成傾向について凝固線溶系および生理的阻害物質の変動を中心として考察してきたが

今回は10年以上経過した SLE 症例について凝固線溶諸因子の動態を中心として検討した。これまで報告をしたが⁷⁻⁹⁾一般に SLE における凝固系では Fibg の増加, AT-III の増加傾向(活動期の極期では Fibg の軽度減少, AT-III の低下), 線溶系では PLg の増加, α_2 PI の増加, ELT の延長, FDP の増加傾向を認めた(活動期の極期では PLg の減少傾向, ELT の短縮, FDP の増加)。凝固系および線溶系諸因子が増加傾向で認められるのは SLE における血管炎病症で microthrombus が形成され、微小血栓が形成され、凝固線溶諸因子が消費される。しかし、各因子の turn over が亢進し各諸因子が消費された状態(例えば DIC, 大きな血栓の合併等)では把握されず、むしろ産生がこれを上回った状態で把握され、したがって各諸因子は増加した状態で認められる。今回の検討でも、健常者の値と10年以上経過した SLE の活動期および非活動期症例とも上記の傾向は認められ、しかも活動期症例でその傾向が強い。しかし、10年以上経過した活動期、非活動期症例の、また5年~10年経過した活動期、非活動期症例の両者間の間には凝固線溶諸因子とも成績で述べたごとく、軽度の変動はあるが、一般的には ELT における著変を認める以外安定した状態で把握されている。経過5年~10年までの活動期の ELT が正常値よりやや短縮するのに比べて、5年~10年までの非活動期、10年以上経過した活動期、および非活動期の症例における ELT は著明に延長し統計的にも(危険率 $p < 0.05$) 有意の差を認めた。この事実は著者等⁸⁾が以前に報告したごとく SLE の線溶動態はその経過年数と病期が重要な因子となり、10年以下の活動期症例では ELT は正常者に比し短縮する傾向が多いのは発症早期の SLE 活動期では血管炎に伴い血管壁の PLg-activator が多量に放出されると考えている。一方、10年以上の症例では ELT が著明に延長する傾向にあるが、これは10年以上にわたる活動期、非活動期の繰りかえしに伴う high grade および非活動期においても認められる low grade の血管炎病症の結果血管壁の血管アクチベーターの放出障害が惹起され、血管壁での線溶能が低下する

ためと考えられる。これらのことは、Urowitz 等¹⁰⁾の慢性期における非活動期 SLE における動脈硬化性血栓症の増加傾向の報告や新名主等⁶⁾による、活動期の亢進に応じて易血栓形成が促進され、また慢性非活動期において免疫複合物質の血管壁への侵襲に伴う動脈硬化性血管病変の進展を介して血栓形成傾向が促進されやすい等の報告と考えあわせて PLg-activator の枯渇を考える上で興味ある所見である。また10年以上の症例で ELT が30時間以上に延長する症例が増加する傾向がみられたことから推察される。愛知医科大学医学会雑誌に掲載する予定であるがステロイドが血栓傾向を助長することも考えられ、経過10年以上の SLE の症例では特にステロイドの問題も考慮されねばならず、また一方では最近 von-Willebrand 因子が血管壁で合成されるといわれており¹¹⁾ SLE の凝固亢進状態と VIII 因子の問題について今後検討されねばならない問題である。なお、Lupus anticoagulant に関しては詳細には検討しなかったが、経過10年以下の症例が PT および PTT 延長が28%および12%に認められた。これもまた今後、出血と関連して検討されねばならない。

結 語

41例の SLE を対象として、CH₅₀ 値により活動期 SLE と非活動期 SLE の2群に分類し、さらに10年以上経過症例と10年未満の SLE の凝固線溶系の検討をおこない以下の成績を得た。

(1) 経過10年以上の SLE (活動期、非活動期とも)では、PT, APTT, Fibg, AT-III, α_2 PI および PLg には著明な差は認められず、凝固線溶因子は安定した状態にあると考えられる。

(2) 10年以上経過した SLE 症例(活動期、非活動期とも)の多くは、線溶能は低下し、血管壁からのアクチベーター活性の放出が低下する所見が推察された。

文 献

- 1) 森 茂郎: 紅斑性狼瘡における致死的血栓症の増加傾向。医学のあゆみ, **85**: 541~542, 1973.

- 2) 秋月正史, 本間光夫: 膠原病における血管炎の分布. 性格と臨床表現. 日本臨牀, **36**; 734~739, 1979,
- 3) 田中健蔵, 石田照佳, 金城 満, 他: 動脈炎と動脈硬化. 医学のあゆみ, **123**; M111~119, 1982,
- 4) Paronetto, F. and Koffler, D.: Immunofluorescent localization of immunoglobulins, complement, and fibrinogen in human disease. I. Systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest., **44**; 1657~1664, 1965,
- 5) Stratta, P., Canavese, C., Valmaggia, P., Rotunno, M., Levi, E., Bulla, A., Vercellone, A.: Coagulation and fibrinolysis study in systemic lupus erythematosus: Hematological, urinarg and tissue parameters. Thromb. Haemost., **46**; 575~580, 1981.
- 6) 新名主宏一, 岡田明彦, 一瀬白帝, 丸山征郎, 井形照弘: 全身性エリテマトーデスにおける自己免疫現象と血液凝固・線溶反応との相互連関. 炎症, **3**(3); 226~231, 1983.
- 7) 小栗 隆, 細井 惇: 膠原病および類縁疾患. 臨床血液, **19**; 940~946, 1978,
- 8) 山口善徳: プラスミノゲンと生理的線溶阻害因子の臨床的研究. 名古屋市立大学医学会雑誌, **32**; 284~309, 1981.
- 9) 小栗 隆, 菅原 譲, 相江 勇, 山本紘靖: 膠原病における線溶系の動態. 総合臨牀, **24**; 2741~2745, 1975.
- 10) Urowitz, M.B., Bookman, A.A.M., Koehier, B.E., Gordon, D.A., Smythe, H.A., Ogryzlo, M.A.: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am. J. Med., **60**; 221~225, 1976.
- 11) Jaffe, I.A., Hoyerl, H. and Machman, R. L.: Synthesis of anti hemophilic factor antigen by cultured human endothelial cell. J. Clin. Invest., **52**; 2757~2764, 1973.

●代謝と酵素の異常を総まとめ！

赤血球酵素の基礎と臨床

編集 東京大学内科教授 三輪史朗 専門医38氏分担執筆

A 5判 411頁 図147 表97 定価8,800円(〒300円)

酵素欠乏症は、最近では構造遺伝子変異により構造が異なり、そのため機能上欠陥のある異常酵素の産生によることがわかって、酵素異常症と呼ぶ方が適切と考えられるようになった。本書は赤血球の代謝や酵素の正常と異常の研究の現状をまとめて、genetic markerとしての赤血球酵素のすべてを解説した。臨床医のみならず、血液学、生化学、栄養学、人類学、遺伝学に携わる方々の恰好の参考書である。

●内容: 第1章 赤血球酵素研究の進歩と問題点, 第2章 赤血球の解糖調節と解糖に伴う熱発生, 第3章 Pyruvate kinase deficiency, 第4章 Glucosephosphate isomerase deficiency, 第5章 Glucosephosphate isomerase deficiency, 第6章 赤血球ホスホフルクトキナーゼとその異常症, 第7章 先天性phosphoglycerate kinase欠乏症, 第8章 PGK Matsue, 第9章 PGK欠乏症の筋病変, 第10章 先天性2,3-ジホスホグリセロムターゼ異常症, 第11章 赤血球酵素異常と2,3-DPGおよびヘモグロビンの酸素運搬能, 第12章 2,3-DPGとHbとの結合, 第13章 H型乳酸脱水素酵素欠損症, 第14章 新しく発見された6種のG6PD variantについて, 第15章 Erythrocyte glutathione peroxidase deficiency, 第16章 赤血球のビリミジン特異性5'-ヌクレオチターゼ, 第17章 Glutathione reductase, 第18章 二次性赤血球酵素欠乏症, 第19章 鉄芽球性貧血における酵素異常, 第20章 赤血球酵素の遺伝的多型, 第21章 先天性メトヘモグロビン血症とチトクロームb5還元酵素, 第22章 Lesch-Nyhan症候群とHypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, 第23章 東洋における無カタラーゼ血症と低カタラーゼ血症, 第24章 赤血球膜ATP ase, 第25章 Protein kinase, 総括。