APL の止血異常の検討

——形態変化した APL 症例並びに HL 60 での検討——

和田 英夫* 鈴木 彦次* 森 美貴*
上村 泰弘* 影山 慎一* 西川 政勝*
出口 克巳* 白川 茂* 南 信行**

Abnormal blood coagulation in acute promyelocytic leukemia

——Transformed leukemic cells and HL 60 cells——

Hideo WADA*, Hikozi SUZUKI*, Yoshitaka MORI*,
Yasuhiro UEMURA*, Sinniti KAGEYAMA*, Masakatu NISHIKAWA*,
Katsumi DEGUCHI*, Shigeru SHIRAKAWA* and Nobuyuki MINAMI**

Key words: acute promyelocytic leukemia (APL), procoagulant activity, fibrinolytic activity, hypofibrinogenemia

We studied blood coagulation and procoagulant activity of leukemic cells in acute promyelocytic leukemia (APL), exhibited monoblast-like transformation at the 3rd relapse. At the onset, hypofibrinogenemia, a high level of FDP, or decreased antiplasmin activity was observed but antithrombin activity was normal. At the 3rd relapse, fibrinogen and FDP levels were increased, antithrombin activity was decreased, but antiplasmin activity became normal. Although both procoagulant activity and fibrinolytic activity in leukemic cell lysate was high at the onset, fibrinolytic activity of transformed cell was decreased at the 3rd relapse. In HL 60 cells, both procoagulant activity and fibrinolytic activity were high, but in transformed cells with TPA fibrinolytic activity was decreased. Therefore, it was speculated that leukemic cells in APL have high levels of procoagulant activity and fibrinolytic activity, which cause hypofibrinogenemia.

* 三重大学医学部第二内科 [〒514 津市江戸橋 2-174], The Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie, Japan.

** 同 輸血部, Department of Blood Transfusion, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie, Japan.
受付: 1988. 3. 28. 受理: 1988. 4. 30.

目 的

APL に DIC を伴うことはよく知られているが¹⁾²⁾、その発現機序については不明な点が多い。今回、経過中に monoblast 様に形態変化が起こった APL 症例を経験したので、APL 細胞 lysate 並びに患者血漿の凝血学的検査成績の変動について検討し、HL 60 細胞での成績とも比較した。

I. 症 例

29歳男性，APL，全身倦怠感・出血傾向にて来院，血液像でアウエル小体をもつ前骨髓球を

Table 1-a Changes in coagulation data

	onset	relapse
APTT (sec)	36.2	35.6
PT (sec)	15.0	14.1
Fibrinogen (mg/dl)	130	460
FDP (μg/ml)	40	99
SFMC	(+)	(+)
Plasminogen (%)	50	64
AT III (%)	99	65
Antiplasmin (%)	45	70
Prekallikrein (%)	119	62
Platelet (/μl)	14,000	11,000
WBC (/μl)	59,060	60,300
Bleeding	(+)	(+)
Organ failure	(+)	(-)
DIC score	7	4

認め、DIC を合併した APL と診断した。DIC は FUT-175 にて改善し、APL も BHAC-DMP 療法にて寛解に入るが、再発を繰り返し、3 回目の再発時には治療抵抗性になり、monocyte 様芽球が多数出現し、消化管出血を合併して死亡した (図 1)。

II. 方 法

1) 初診時並びに再発時患者血漿について、

Table 1-b Changes in procoagulant and fibrinolytic activity of leukemic cell lysates

	onset	relapse
PCA (μg/10 ⁷ cells)	26.0	19.0
PLG-AA (UK-U/10 ⁷ cells)	8.0	0.03 ↓
ELA (μkat/10 ⁷ cells)	0.006	0.002
TLA (μkat/10 ⁷ cells)	0.044	0.132
CLA (μkat/10 ⁷ cells)	0.830	0.872
FCLT (min/10 ⁷ cells)	90	270 ↑

Table 1-c Changes in procoagulant and fibrinolytic activity of HL 60 cells

	TPA (-)	TPA (+)
PCA (μg/10 ⁷ cells)	11	40
PLG-AA (UK-U/10 ⁷ cells)	200	60
FLA (μkat/10 ⁷ cells)	2.7	6.2
TLA (μkat/10 ⁷ cells)	6.1	6.0
CLA (μkat/10 ⁷ cell)	6.1	6.4
FCLT (min/10 ⁷ cells)	195	495

Fig. 1 Transformed leukemic cell (r: onset, l: relapse)

当教室既報の方法³⁾にて一般凝血学的検査を行った。

2) 白血病細胞 lysate について以下のものを測定した。a) procagulant activity (PCA)⁴⁾: 正常血漿カルシウム再加時間短縮効果により測定し、組織トロンボプラスチン (Simplastin) 量に換算した。b) plasminogen activator activity (PLGAA)⁴⁾: plasmin の生成を発色基質 S-2251 により測定した。c) fibrin clot lysis time (FCLT): fibrin clot 溶解時間にて測定した⁵⁾。d) elastase like activity (ELA), trypsin like activity (TLA), chymotrypsin like activity (CLA) はそれぞれ発色基質 S-2484, S-2222, S-2586 にて測定した⁵⁾。HL 60 についても、TPA を加えて培養後同様の検討を行った。

III. 結 果

患者血漿: APTT (初診時 36.2, 再発時 35.6) 秒, PT (15.0, 14.1) 秒, fibrinogen (130, 460) mg/dl, FDP (40, 99) μ g/ml, FM test (+, +), plasminogen (50, 64)%, AT III (99, 65)%, antipiasmin (45, 70)%, prekallikrein (119, 62)%, 血小板数 (1.4, 1.1) 万/ μ l, 白血球数 (5.9, 6.0) 万/ μ l, DIC スコア (7, 4) 点, (表 1-a), 白血病細胞 lysate: PCA (初診時 26.0, 19.0) μ g/ 10^7 cells, PLG-AA (8.0, 0.03) UK-U/ 10^7 cells, FCLT (90, 270) min/ 10^7 cells, ELA (0.006, 0.002) μ kat/ 10^7 cells, TLA (0.044, 0.132) μ kat/ 10^7 cells, CLA (0.830, 0.872) μ kat/ 10^7 cells (表 1-b), HL 60: PCA (TPA -11, TPA +40) μ g/ 10^7 cells, PLG-AA (200, 60) UK-U/ 10^7 cells, FCLT (195, 495) min/ 10^7

cells, ELA (2.7, 6.2) μ kat/ 10^7 cells, TLA (6.1, 6.0) μ kat/ 10^7 cells, CLA (6.1, 6.4) μ kat/ 10^7 cells (表 1-c)。

IV. 考 案

APL 細胞では凝固活性並びに線溶活性の両者共高値を示したが⁶⁾, monocyte 様に変化後線溶活性は低下し、発症時と比べて血漿 fibrinogen 値並びに FDP の増加・AT III の低下・antiplasmin の増加が認められた。このことより APL を始めとする白血病での低 fibrinogen 血症の発現には、腫瘍細胞中の PCA 並びに PLG-AA の両者が重要であると考えられた。

文 献

- 1) Rosenthal, R.A.: Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia. *Blood*, **21**: 495~508, 1963.
- 2) Polliack, A.: Acute promyelocytic leukemia with disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Clin. Pathol.*, **56**: 155~161, 1971.
- 3) 留奥 誠, 久藤 真, 長野 正, 和田英夫, 村嶋正幸, 伊藤 質, 李 昌珍, 森藤 隆, 小西正昭, 仮谷嘉晃, 出口克巳, 白川 茂: 造血器腫瘍性疾患における化学療法と血管内凝固症候群. *臨床血液*, **23**: 1400~1410, 1982.
- 4) Wada, H., Nagano, T., Tomeoku, M., Kuto, M., Karitani, Y., Deguchi, K., Shirakawa, S.: Coagulant and fibrinolytic activities in the leukemia cell lysates. *Thrombos. Res.*, **30**: 315~322, 1982.
- 5) 和田英夫, 出口克巳: シンポジウム 1. 網内系と凝固線溶: リンパ系腫瘍と止血異常. *日網会誌* (in press)