原 著

ベーチェット病における凝血学的検討*

—AHF を中心に—

緒 方 完 治** 石 黒 順 造** 神 谷 忠**
 鯉 江 捷 夫** 安 藤 文 隆*** 佐 竹 成 子***
 加 藤 美代子***

Key words : Behcet's disease, AHF activity, AHF like antigen, platelet function

はじめに

ベーチェット病は諸外国に比しわが国において多い原因不明の難治性疾患であり、しかも本邦における後天性の失明原因の首位を占める疾患である。医学的にも、社会的にも本疾患の原因の究明および治療手段の開発が望まれている。ベーチェット病の発現には、自己免疫疾患的な機序により、局所における血管系を中心とした間葉系の異常反応が問題とされており、その増悪因子の一つとして凝固、線溶系の異常が注目されてきている。

われわれは本疾患の病態を検索し、治療手段を開発する目的で、ベーチェット病患者の眼症状発作時 (attack : A) と寛解時 (remission : R) について、AHF を中心として凝血学的検討を行ない、2, 3 の興味ある成績を得たので報告する。

I. 研究対象

昭和49年8月より名大病院眼科を受診した、眼症状を伴ったベーチェット病患者20例である。年齢分布は27歳より52歳で、性別では男15名、女5名である。ブドウ膜炎の病型は虹彩毛様体炎型4名、硝子体型5名、眼底型11名であ

り、重症例が多数をしめている。

II. 研究方法並びに成績

全症例について延57回の凝血学的検査を施行し、寛解時と発作時についてその結果を比較検討した。

1) 血小板数 (Fonio 法), 血餅収縮 (Macfarlane 法), 血小板粘着能 (Salzman 法) いずれも正常範囲内にありRとAでは差は認めなかった。

2) 血小板凝集能

血小板凝集能は Evance 型 aggregometer を使用して測定し、凝集物質には ADP (終濃度 $5\mu\text{mole/ml}$ Sigma 社) collagen (終濃度 $10\mu\text{g/ml}$ Sigma 社) を使用した。結果は共に最大凝集率で求めた。

a) ADP 凝集 : ADP 凝集は図1に示すごとくである。Rでは大部分が正常範囲内にあるが、Aにおいて測定し得た8例では、4例で凝集亢進がみられ、低下するものはなかった。平均はRで $64.5 \pm 18.1\%$ (Mean $\pm$ SD), Aで $75.4 \pm 16.4\%$ であり、発作期において亢進傾向を認めた。

b) Collagen 凝集 : R (22回の検査) では $77.3 \pm 14.9\%$, A (9回の検査) で 78.5 ± 15.5

* Coagulation studies in patients with Behcet's disease, with special reference to antihemophilic factor (AHF). (The Fifth Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 19, 1976).

** 名古屋大学医学部第一内科 (〒466 名古屋市昭和区鶴舞町), Kanji OGATA, Junzo ISHIGURO, Tadashi KAMIYA, Katsuo KOIE : 1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

*** 同 眼科, Fumitaka ANDO, Shigeko SATAKE, Miyoko KATO : Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

Fig. 1 ADP-induced platelet aggregation in patients with Behcet's disease in the stage of exacerbation of ocular inflammatory manifestations (attack) and in its remitted stage (remission). (The shaded area represents the normal range).

%と両者に差は認められず、ほぼ正常範囲内にあった。

3) プロトロンビン時間 (PT)

発作時 (10回) で、著明短縮 (9.4秒) の1回を除いては全体に10.1秒~13.0秒に分布し、Rで11.5±0.8秒、Aで11.6±0.9秒で両者間に差は認められず正常範囲内にあった。

4) カオリン活性化部分トロンボプラスチン時間 (KPTT)

寛解時 (35回) においては正常またはやや延長するものも認められたが、発作時にはすべてが正常範囲内または短縮しており、両者を比較するとRで56.6±7.6秒、Aで49.5±6.0秒とRに比しAにおいて短縮傾向が認められた。

5) フィブリノゲン量 (トロンビン時間法)

図2に示すごとく、すべての症例においてフィブリノゲン量は200mg/dl以上であり、400mg/dl以上の高値を示したものがRで36%、A

Fig. 2 Fibrinogen level in patients with Behcet's disease.

で44%に認められ全体に増加しており、Rで376.3±74.8mg/dl、Aで382.0±132.1mg/dlであり発作時により高値の傾向がみられるが、有意な差は認められなかった。

6) プロトロンビン活性

全体にかなりのバラツキが認められたが、ほぼ正常範囲内にあり、Rで83.9±22.5%、Aで94.8±17.5%とやや発作時において増加傾向を認めた。

7) 第Ⅴ因子活性

全体に増加傾向を認め、100%以上の活性を示すものが84%にみられたが、両者の比較ではRで118.5±16.4%、Aで119.5±30.5%と差は認められなかった。

8) 第Ⅸ因子活性 (一段法¹⁾)

全体にほぼ正常範囲内にあり、Rで106.5±24.9%、Aで108.6±22.0%と両者に著差は認められなかった。

9) 第Ⅷ因子 (AHF) 凝固活性 (一段法¹⁾)

一段法で測定したAHF凝固活性は図3に示すごとく寛解時には67%が正常範囲内にあり、33%は活性亢進が認められた。発作時には50%が正常範囲内にあり、50%で活性亢進が認められた。両者を通じて正常値以下の

Fig. 3 AHF procoagulant activity in patients with Behcet's disease.

Fig. 4 The level of AHF-like antigen in patients with Behcet's disease. The mean value was significantly increased in the stage of exacerbation of ocular inflammatory manifestations. ($p < 0.05$)

Fig. 5 AHF activity/AHF-like antigen ratio in patients with Behcet's disease. The ratio was less than 1.0 in all patients with exacerbated ocular manifestation.

活性低下を示すものはなかった。両者の比較ではRで135.4 $\pm$ 40.6%, Aで158.4 $\pm$ 56.4%と発作時においてやや増加傾向を示したが、推計学上の有意差は認められなかった。

10) AHF 様抗原量 (AHF-like antigen)

抗人 AHF 家兎血清を用いて定量免疫電気泳動法²⁾により測定した AHF-like antigen の成績を図4に示した。antigen は寛解時において82%はほぼ正常範囲内にあり、18%は増加していた。逆に発作時においては82%に増加がみられた。両者を比較してみると、Rで125.6 $\pm$ 43.8%, A: 181.9 $\pm$ 64.4%と両者間には $p < 0.05$ で推計学上の有意差が認められた。

11) AHF activity/AHF-like antigen の比

図5は AHF activity と AHF-like antigen の比について検討した成績である。Rで1.08 $\pm$ 0.29, Aで0.83 $\pm$ 0.13となり、発作時において比が1.0以上を呈することは一度も認められなかった。両者間に $p < 0.05$ で推計学上の有意差が認められた。

12) ユーグロブリン溶解時間 (ELT)

ELT は5時間以下の短縮を示したものが全体の45%にみられたが、RとAでは差が認められず、一定の傾向はなかった。

13) FDP (Thrombo-Welco-Test)

Thrombo-Welco-Test のキットを用いて測定した FDP は R, A を問わず測定し得た19例29回の検索で 10 μ g/ml 以上の値を示したものはなかった。

III. 考 按

血小板数、血餅収縮、血小板粘着能および collagen 凝集においては正常者との比較または寛解時と発作時の間に差を認

めなかったが、ADP 凝集においてその最大凝集率で比較してみると発作時において増強傾向がみられた。しかしベーチェット患者と正常者の ADP 凝集の間には有意差は認められなかった。山中ら³⁾ はベーチェット患者の ADP 凝集 (最大凝集) を検討し、正常者に比し有意の亢進を報告しているが、これは血小板凝集に用いた ADP の終濃度が 1.8 μ mole/ml とわれわれの用いた 5.0 μ mole/ml よりも低濃度であることが、差をみるのに適しているのではないかと思われる。われわれの成績でも発作時においては増強傾向を認めたことより、少なくとも眼発作時においては凝集能が亢進しているものと考えられる。PT は正常範囲内にあり、寛解時または発作時で差はなかったが、KPTT は寛解時に比し発作時では短縮傾向を示したことより、発作時において凝固亢進傾向の存在が推測された。フィブリノゲンが本疾患で高値を示すとする報告⁴⁾ は多く、われわれの成績もこれとよく一致していた。プロトロンビン活性、第IX因子活性は全体に正常範囲内にあった。第V因

子活性は増加傾向を示したが、寛解時と発作時では著差はみられなかった。AHF 凝固活性は全体的にみてかなり著明な増加傾向が認められた。したがってフィブリノゲン、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子は本疾患において一般に増加がみられ、この傾向は発作直後で一層増強することが推察され、これが KPTT の短縮傾向、凝固亢進傾向の一因となっているものと考えられる。AHF 凝固活性と同時に測定した AHF 様抗原量については、寛解時には活性値と抗原量はほぼ 1 対 1 となっているが、発作時には、活性に比して抗原量は明らかに増加していることが認められた。精製ヒト AHF にて免疫して作成した異種抗体を用いて免疫学的に測定される AHF 様抗原は、AHF としての凝固活性を失活した後にも測定され得るので、血清中にも血漿中と同様に証明され、本物質の消長は血管内凝固症候群の診断や予後判定に有用な指針を与えるものであることが報告¹⁻⁵⁾ されている。ベーチェット病の眼発作時に AHF 様抗原が増加することの理由として次のような機作が考えられる。第一には、種々のストレス状態において AHF 活性に比して AHF 様抗原の増加することが知られており⁶⁾、ベーチェット病における血管系を中心とした炎症反応がストレスとして働いている可能性である。第二には、AHF 様抗原は血管内皮において産生されることが明らかにされている⁷⁾ が、本疾患において想定される血管系の異常により遊離逸脱が増加する可能性である。第三には、眼の血管局所における血管内凝固亢進に伴う二次性の産生亢進の可能性である。いずれにしても AHF 分子が分解されて行く過程においては、AHF 活性の半減期に比して、AHF 様抗原のそれはきわめて長いことが知られており、AHF の産生と破壊の亢進が著るしい場合には活性と抗原量の discrepancy がより著明に現われ得るものと思われる。本疾患の発作時に AHF 活性に比して抗原量が増加していることは、全身性でなく眼局所の血管内凝固亢進による AHF の消費が引き金となって全身的に AHF の産生が高まっている現象をとらえているものと推察される。フィブリノゲンや第Ⅴ因子などの消費性凝固因子が一般に高値を

示す傾向も同様に理解されうるものと考えられる。

このように本疾患では血小板凝集能の亢進傾向や凝固因子の増加傾向が相まって、血栓形成傾向を一層助長し、眼症状の悪化をうながす結果となり悪循環を形成していくことが推定された。

IV. 結 語

ベーチェット病患者20名につき延べ57回の凝血的検索を行ない次の結論を得た。

1) 本疾患患者においては、血小板凝集能の亢進、KPTT の短縮傾向、フィブリノゲン・第Ⅴ因子・第Ⅷ因子の増量が認められ、一般に凝固亢進状態にあると考えられた。

2) 眼症状寛解時と発作時について比較すると、特に第Ⅷ因子活性の亢進が発作時において著明で、同時に測定せる第Ⅷ因子様抗原量はさらに増加傾向が著しく、これらの所見から本疾患の眼症状増悪因子の一つとして眼局所における血管内凝固亢進状態の存在を推定した。

文 献

- 1) 神谷 忠、鯉江捷夫：第Ⅷ因子、第Ⅸ因子。臨床病理特集，27；100～116，1976。
- 2) 神谷 忠：血友病 A，血友病 A 保因者および von Willebrand 病における免疫学的研究。名古屋医学，97 (1, 2)；4～13，1974。
- 3) 山中 学、他：ベーチェット病における血小板凝集能の変動と臨床経過。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班（班長 清水保）昭和49年度研究業績，p. 106～112，1975。
- 4) Chajek, T., et al.: Decreased fibrinolysis in Behcet's disease. Thromb. Diath. Haemorrh., 29；610～618，1973。
- 5) 鯉江捷夫、他：DIC における AHF activity と AHF-like antigen. 第 48 回臨床血液学会例会（三重），1975。
- 6) Bennett, B., et al.: Changes in antihemophilic factor (AHF, Factor VIII) procoagulant activity and AHF like antigen in normal pregnancy and following exercise and pneumoencephalography. J. Lab. Clin. Med., 80；256～263，1973。
- 7) Jaffe, E.A., et al.: Synthesis of antihemo-

philic factor (AHF) by cultured human endothelial cells. J. Clin. Invest., 52; 43 a, 1973.

<ABSTRACT>

Coagulation studies in patients with Behçet's disease with special reference to antihemophilic factor (AHF).

by

Kanji OGATA, Junzo ISHIGURO, Tadashi KAMIYA, Katsuo KOIE, Fumitaka ANDO*, Shigeo SATAKE*, and Miyoko KATO*

from

1st Department of Internal Medicine, and
*Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

Blood coagulation studies were performed on 57 occasions in 20 patients with Behçet's disease who had ocular manifestations, consisting of 15 males and 5 females from 27 to 52 years of age.

ADP-induced platelet aggregation was increased on 4 occasions out of 8 in patients with exacerbated ocular inflammatory manifestations (attack), while it was increased only on 5 occasions out of 32 in patients in the stage of remission (remission). Kaolin-activated

partial thromboplastin time was shortened and the levels of fibrinogen, factors V and VIII (AHF) were elevated on many occasions both in attack and remission.

AHF procoagulant activity was $158.4 \pm 56.4\%$ (Mean $\pm$ SD) of normal in attack and $135.4 \pm 40.6\%$ in remission. The level of AHF-like antigen measured by immunoelectrophoresis using rabbit antibody against human AHF was $181.9 \pm 64.4\%$ of normal in attack and $125.6 \pm 43.8\%$ in remission. There was a statistically significant increase in the level of AHF-like antigen in patients with attack ($p < 0.05$). The ratio of AHF procoagulant activity to AHF-like antigen (activity/antigen) was 0.83 ± 0.13 in attack and 1.08 ± 0.29 in remission, and there was a significant difference between both values ($p < 0.05$).

These results suggest that the patients with this disease may generally be in hypercoagulable state and in the stage of aggravation of ocular inflammation there may be formed some microthrombi locally in the ocular venules (localized intravascular coagulation), which results in the increased production of AHF and some other clotting factors and leads to "vicious circle".