

# 琉球大学学術リポジトリ

## [原著] 播種性血管内凝固症候群(DIC)の早期診断のための凝固緑溶系パラメーターの検討

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): DIC, diagnosis 作成者: 仲宗根, 正, 嘉数, 直樹, 平良, 直也, 増田, 昌人, 大城, 一郁, 新垣, 均, 下地, 忠夫, 荒木, 弘一, 三村, 悟郎, Nakasone, Tadashi, Kakazu, Naoki, Taira, Naoya, Masuda, Masato, Oshiro, Kazuiku, Arakaki, Hitoshi, Shimoji, Tadao, Araki, Koichi, Mimura, Goro メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015885">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015885</a>

## The Present State of HBV Infection in Miyako District

Hiroshi Sakugawa, Mamoru Miyagi, Tominori Oyakawa  
Keizo Kadena, Fukunori Kinjo, Atsushi Saito  
Naokiyo Onga<sup>\*</sup>, Hitoshi Takaesu,<sup>\*</sup>  
Hiroshi Shinzato<sup>\*\*</sup>, Tadaharu Uchima<sup>\*\*</sup>

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

<sup>\*</sup> Department of Internal Medicine, Miyako Public Hospital

<sup>\*\*</sup> Laboratory Section, Miyako Public Hospital

Key words : HBV infection, exposure rate

### Abstract

It is generally said that HB virus infection have been decreasing in Japan in recent years.

An epidemiological study was conducted to evaluate the present state of HBV infection in Miyako district where HBV infection was prevalent in the past.

Sera from 927 inhabitants living in Miyako district, with age ranging from 0 to 71 were examined for HBV sero-markers by enzyme immuno-assay

The over all positive rate of HBs antigen was 9.3%, with the peak of over 18% between age 25 to 39. The prevalence of HBs antigen among young people was low, 0.9% between 0 to 19 years of age. Moreover, there was no HBs antigen positive case among under 10 years of age group.

The prevalence of anti-HBs antibody was 0.9% between 0 to 9 years of age, and then, gradually increased with advancing age, and remained to be over 50% after 35years of age.

The positive rates of both HBs antigen and anti-HBs anti-body in the first decade were significantly lower than those in the second which were significantly lower than those in the third.

In the subject area, 84.9% of healthy adults had one or more HBV sero-markers. In contrast, over 95% of young examinees aged 0 to 19 years had none of HBV sero-markers.

HBe antigen prevalence among adult HBV carriers was found to be 1.3% and the great majority of them (94.9%) had already acquired anti-HBe antibody.

In conclusion, recently, HBV infection have been decreasing in Miyako district where was prevalent area of HBV infection in the past. This decreasing tendency of HBV infection was caused by the decrease of HBe antigen positive HBV carriers (source of HBV infection), and by other factors, not by HBV vaccine.

## 播種性血管内凝固症候群(DIC)の早期診断のための 凝固線溶系パラメーターの検討

仲宗根 正      嘉数 直樹      平良 直也      増田 昌人  
大城 一郁      新垣 均      下地 忠夫      荒木 弘一  
三村 悟郎

琉球大学医学部第二内科

(1990年8月9日受付、1990年11月26日受理)

### はじめに

最近の凝固線溶系の研究の進歩は目ざましいものがあり、近年開発された分子マーカーの測定は、凝固線溶系の異常病態を理解するのに貢献しつつある。ところが、現在使用されているDICの診断基準は簡便ではなく、非常に流動的な凝固線溶動態を的確に把握するのは、今なお困難である<sup>1)</sup>。しかしながらDIC準備状態を的確かつ迅速に捕らえることは、基礎疾患の予後という点から重要である<sup>2)</sup>。今回我々は、よりの確かつ簡便なDICの早期診断基準を作ることを目的として、凝固線溶系の各種パラメーターを検討したので報告する。

### 対象と方法

#### 対象

1985年～1988年に当科で経験したDICおよびDIC疑い症例を対象とした。診断には1988年度の厚生省DIC診断基準を過去に遡って使用した<sup>1)</sup>。症例は30例(表1)で、白血病群23例(APL 8例、AML 4例、ALL 5例、ATL 2例、ML 2例、AEL 1例、MM 1例)、非白血病群7例(悪性腫瘍2例、感染症5例)であった。凝血学的パラメーター

凝血学的パラメーターの測定方法及び正常値は以下に示した。

Platelet count (Plt) : 電気抵抗法による自動血球計算機(コールター社)を使用した。正常

表1 DIC症例

No.	Name	Sex	Age	Underlying disease
1.	E.A.	M	20	APL+sepsis
2.	J.A.	F	28	APL+pneumonia
3.	H.H.	F	38	APL+sepsis
4.	T.U.	F	49	AML+sepsis
5.	M.S.	F	50	AML+pneumonia
6.	H.H.	F	39	APL
7.	K.T.	F	70	AML
8.	K.T.	F	70	AML
9.	N.S.	F	26	ALL+pneumonia
10.	M.Y.	M	35	ALL+hepatitis
11.	E.K.	M	51	ALL+pleulitis
12.	E.K.	M	51	ALL
13.	E.K.	M	52	ALL
14.	H.H.	F	39	APL
15.	S.N.	M	35	APL
16.	S.N.	M	36	APL+sepsis
17.	S.N.	M	36	APL+sepsis
18.	H.G.	F	61	FUO+respiratory failure
19.	S.T.	F	53	Ga.Ca+BM metastasis
20.	K.Z.	M	70	COPD+sepsis+angina
21.	U.N.	F	74	ML+sinusitis
22.	U.N.	F	74	ML+liver failure
23.	M.N.	F	40	Aortitis+SBE
24.	M.N.	F	40	Aortitis+SBE+CMV
25.	I.K.	M	60	ATL+GI bleeding
26.	Y.U.	M	52	MM+pneumonia
27.	S.U.	M	58	DM+CRF+CHF+sepsis
28.	T.F.	F	70	Ga.Ca+BM metastasis
29.	Y.T.	M	57	ATL+sepsis
30.	S.U.	M	48	AEL+perianal abscess

APL : Acute Promyelocytic Leukemia  
 ALL : Acute Lymphocytic Leukemia  
 ML : Malignant Lymphoma  
 AEL : Acute Erythroleukemia  
 Ga.Ca : Gastric Cancer  
 CMV : Cytomegalovirus infection  
 DM : Diabetes Mellitus  
 SBE : Subacute Bacterial Endocarditis  
 COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease  
 AML : Acute Myelocytic Leukemia  
 ATL : Adult T-cell Leukemia  
 MM : Multiple Myeloma  
 FUO : Fever of Unknown Origin  
 BM : Bone Marrow  
 CHF : Chronic Heart Failure  
 CRF : Chronic Renal Failure

値は $14.0\sim 34.0\times 10^4/\text{mm}^3$ 。Fibrinogen (Fbg): フィブリノーゲンテスト(三共ゾーキ)を用い、トロンビン時間法により測定した。正常値は $200\sim 400\text{mg}/\text{dl}$ <sup>3)</sup>。Fibrin & Fibrinogen Degradation Products(FDP): FDPLテスト、エルピアFDP(帝国臓器製薬)を用い、ラテックス凝集反応で測定した。正常値は $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下<sup>4)</sup>。Prothrombin time(PT): シンプラスチンオート(オルガノンテクニカ)により測定し、正常値は、測定値/コントロール $<1.26$ とした<sup>5)</sup>。AntithrombinIII(ATIII): ラテックス凝集法を利用したATIII Lテスト(帝国臓器製薬)、あるいは発色性合成基質法を利用したテストチームATIII・2キット(第一化学薬品)により測定した。正常値はそれぞれ、80%以上、 $25\text{mg}/\text{dl}$ 以上<sup>6)</sup>。Plasminogen(Plg): 発色性合成基質法を利用したテストチームPLG・2キット(第一化学薬品)により測定した。正常値は $75\sim 125\%$ <sup>7)</sup>。 $\alpha 2$ -Plasmin Inhibitor( $\alpha 2$ -PI): 発色性合成基質法を利用したテストチームAPL(第一化学薬品)により測定した。正常値は $85\sim 115\%$ <sup>7)</sup>。Fibrinopeptide A(FPA): アセラクロムFPA(ベーリンガーマンハイム)を用い、radio immunoassay(RIA)により測定した。正常値は $0.5\sim 2.0\text{ng}/\text{ml}$ <sup>8)</sup>。Fibrinopeptide B  $\beta_{15-42}$ (B $\beta$ ): RIA法により測定し、正常値は $0.7\sim 4.8\text{ng}/\text{ml}$ <sup>9)</sup>。Soluble Fibrin Monomer Complex (FM test): FMテスト(ベーリンガーマンハイム)を用いて測定し、正常は陰性<sup>10)</sup>。D-dimer: ダイマーテストEIA(富士レビオ)を用いて enzyme linked immunosorbent assayにより測定した。正常値は $150\text{ng}/\text{ml}$ 以下<sup>4)</sup>。FDP-E: エルピアー1FDP-E(帝国臓器製薬)を用い、ラテックス凝集反応で測定した。正常値は $50\text{ng}/\text{ml}$ 以下<sup>4)</sup>。

上記のパラメーターのうち、Plt, Fbg, FDP, PT, FM testは週2~3回、ATIII, Plg,  $\alpha 2$ -PI, FPA, B $\beta$ は週1回、D-dimer, FDP-Eは治療前、治療終了後に検査を行った。

#### 採血方法

採血は駆血帯を使用した。鬱血時間を短くするよう心がけ、できるだけ迅速に行った。

抗凝固剤はPltはEDTA-2K(血液1mlに対し

て $3.0\text{mg}$ )を、Fbg, PT, ATIII, Plg,  $\alpha 2$ -PI, FM testは3.8%クエン酸Na(血液9容に対して1容)を、FPA, B $\beta$ はヘパリンとアプロチニン(血液1mlに対して各々100単位、100KIE単位)を使用した。FDP, FDP-Eはそれぞれのキットに添え付けされているアプロチニン、トロンビン、パトロキソピン含有試験管を用いた。

#### 治療

DICに対して通常使用されている、ヘパリン、あるいはメシル酸ガベキセート(FOY)を投与した。補充療法として、血小板輸血(Plt  $50,000/\text{cmm}$ 以下の時)、凍結血漿輸血(Fbg  $100\text{mg}/\text{dl}$ 以下の時)を行った。なお、これらの治療薬剤の中で、ヘパリンがPTを延長させる以外は、常用量では前述の各パラメーターへの影響はほとんど無いものと考えられる。

#### 治療効果の判定

検査所見の変動状態から(1.改善 2.やや改善 3.不変 4.悪化)の4段階で判定した。判定は以下のガイドラインに従った。

a) DIC → 非DIC; 改善

→ 疑DIC; やや改善

疑DIC → 非DIC; やや改善

b) 最高点と比較して最終的に1~3点の改善  
; やや改善

4点以上の改善; 改善

DICスコア上不変または悪化した例を非改善と判定した。最終的に改善例とやや改善例を改善として集計した。

#### 結 果

症例は30例で、男性14例・女性16例、DIC28例・DIC疑い2例、死亡9例(30%)、平均年齢49.4歳であった。白血病群はほぼ全例、感染および出血症状を認め、悪性腫瘍症例はいずれも胃癌で骨髄転移を伴っていた。

厚生省DIC診断基準(1988年)によるDICスコア(経過中の最高スコア)による症例の分布(図1)をみると、4点が13例と多く、9点以上4症例はすべて死亡した。

各種パラメーターの異常値出現率はFDP, FM

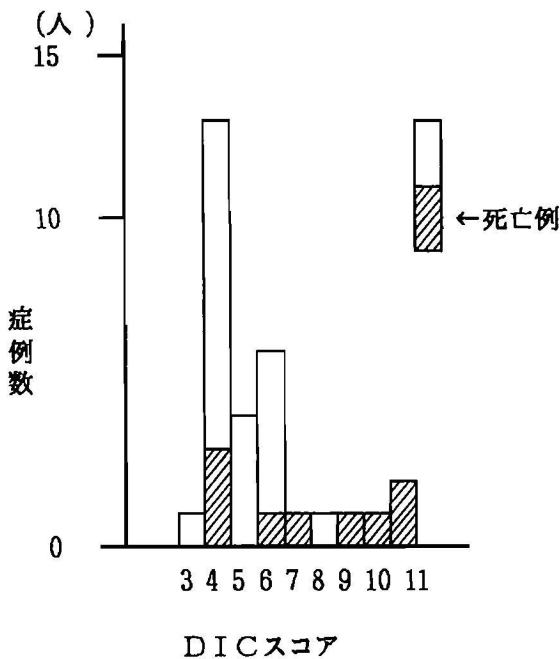


図1 各症例のDICスコア分布

testで高く、またB $\beta$ , Ddimer, FDP-Eも症例数は少ないが、高い出現率を示した(表2)。

PTおよびFbg異常値症例の死亡率(表3)は、DIC症例全体の死亡率30%と比べて高かった。すなわちPTおよびFbgに異常値を認める症例は予後が悪く、DICの病態が進行した状態であることが考えられる。

白血病群(23例)における検査所見の改善状態(表4)をみると、DICスコア3, 4点の症例は、5点以上の症例に比べ改善率が高かった(各々86%, 67%)。

## 考 按

吐血・咯血・下血・血尿・皮下出血を伴う典型的DICはあらゆる合併症の中でも最も悲惨なものの一つである。したがってDICの早期診断、早期治療、DICの発症予防法の確立が望まれるところである。

我々の経験したDIC症例の検討から、DICの診断にはFDP, FM testが有用であることが確認できた。これは、両者でのDICの診断率93.2%

表2 各パラメーターの異常値出現率

検査項目	診断時	経過中
Plt	86.2% (25/29)	86.2% (25/29)
Fbg	23.3% (7/30)	46.7% (14/30)
FDP	93.1% (27/30)	93.3% (28/30)
PT	6.9% (2/30)	33.3% (10/30)
ATIII	35.0% (7/20)	50.0% (11/22)
$\alpha$ 2-PI	60.0% (3/5)	50.0% (5/10)
FPA	67.7% (4/6)	81.8% (9/11)
B $\beta$ <sub>15-42</sub>	100.0% (6/6)	100.0% (11/11)
Plg	60.0% (3/5)	60.0% (6/10)
D-dimer	100.0% (2/2)	100.0% (2/2)
FDP-E	100.0% (2/2)	100.0% (2/2)
FM test	50.0% (4/8)	91.7% (11/12)

表3 PTおよびFbg異常値症例の死亡率

	診断時	経過中
PT異常値症例の死亡率	100% (2/2)	62.5% (5/8)
Fbg異常値症例の死亡率	57.1% (4/7)	42.9% (6/14)

表4 白血病群における検査所見の改善状態

DICスコア	改善率	(死亡)
5点以上(9例)	67% (6/9)	(3)
3, 4点(14例)	86% (12/14)	(1)

という岡嶋らの報告と一致するものである<sup>11)</sup>。この検査は簡便かつ迅速に行えるため、一刻を争うDICのスクリーニングに適していると思われる。Fbg, B $\beta$ <sub>15-42</sub>, D-dimer, FDP-Eも症例数は少ないが、高い異常値出現率を示しており、今後の検討が必要である。DICにおける線溶系の本態であるcrosslinked fibrin networkからの線溶という事と、手技の簡便さから、FDPよりはD-dimerの方が診断に適していると思われる<sup>4)</sup>。

なお、今回の対象症例は主に血液疾患であったため、血小板数に関しては解析しなかったが、他の基礎疾患に於いては従来通り有用な診断項目であろう。血小板数と同じくDIC診断基準の中にもあるPT, Fbgは早期診断には適しないことが確認できた。しかし、PT, Fbg異常値出現症例は死亡率が高いという結果は、uncontrollable DIC

状態の指標になる可能性を示唆している<sup>12)</sup>。また、DICスコア9点以上の症例はすべて死亡し、3、4点の症例は検査所見の改善率が高かった事は、DICスコアも予後推定因子の一つとなる可能性を裏付けている。

DICの診断に関しては、FPB  $\beta_{15-42}$ 、D-dimer、FDP-Eに加え、protein C, thrombin-antithrombin III complex(TAT), plasmin- $\alpha 2$  plasmin inhibitor complex(PIC), plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)などの分子マーカーを測定することによって、より早期に正確かつ迅速なDICの状態把握が可能となるであろう<sup>2,13~16)</sup>。

治療法および治療成績は今回詳しく検討しなかったが、DICの治療に関しては、従来のヘパリンに加えてgabexate mesilate, nafamostat mesilate, ATIII製剤、urinastatinが使用されている。さらに、低分子ヘパリン、MD805, KB101, protein C, thrombomodulinなども試みられつつあり、その成績が期待される<sup>17~19)</sup>。

## 結 語

DICにおける凝固線溶系の各種パラメーターを解析した。

- ① DIC30例において、PT, Fbgに異常値の見られたDIC症例は予後不良であった。
- ② DICの診断にはFDP, FM testが、補助診断にはD-dimer, FDP-E, FPB  $\beta_{15-42}$  が、予後推定にはDICスコアと共にPT, Fbgが有用と思われた。

## 文 献

- 1) 青木延雄, 長谷川淳: DIC診断基準の補助的検査成績, 所見の項の改訂について, 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班(班長青木延雄), 昭和62年度研究報告書37~41, 1988
- 2) 長谷川淳: DIC準備状態の臨床病態. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班(班長青木延雄), 昭和62年度研究報告書42~56, 1988
- 3) Clauss A: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haemat. 17: 237~246, 1957
- 4) 曲泰男, 伊東盛男, 糸賀敬: Fibrinogen, Fibrin誘導体測定の意義. 臨床血液27: 1992~2007, 1986
- 5) Miale JB, Lafond D: Prothrombin time standardization. Am J Clin Path. 52: 154~160, 1969
- 6) Abildgaard U, Lie M, Odegard OR: Antithrombin(heparin cofactor) assay with "new" chromogenic substrates (S-2238 and chromozym TH). Thromb Res. 11:549~553, 1977
- 7) Friberger P, Knös M, Gustavsson S, Aurell L, Claesson G: Methods for determination of plasmin, antiplasmin and plasminogen by means of substrate S-2251. Haemostasis 7: 138~145, 1978
- 8) Nossel HL, Yudelman I, Canfield RE, Butler VP Jr., Spahondis K, Wilner GD, Qureshi GD: Measurement of fibrinopeptide A in human blood. J Clin Invest. 54: 43~53, 1974
- 9) Kudryc B, Robinson D, Netré C, Hessel B, Blombäck M, Blombäck B.: Measurement in human blood of fibrinogen/fibrin fragments containing the B  $\beta_{15-42}$  sequence. Thromb Res. 25: 277~291, 1982
- 10) Largo R, Heller V, Straub PW: Detection of soluble intermediates of the fibrinogen-fibrin conversion using erythrocytes coated with fibrin monomers. Blood 47: 991~1002, 1976
- 11) 岡嶋研二, 熊谷嵩, 前田光子, 宮川静代, 渡辺英美子, 松本啓子, 中川邦子, 岡部紘明, 高月清, 加古博史, 赤木正信: フィブリンモノマー検出およびFDP定量によるDICの診断. 現代医療19: 2811~2814, 1987
- 12) 和田英夫, 谷川元昭, 高木幹郎, 鈴木彦次, 森美貴, 太田千鶴子, 小林透, 北堅吉, 田中公, 山口哲郎, 出口克巳, 白川茂: 播種

- 性血管内凝固症候群発症前後における凝血的検査成績の経日的変動. 臨床血液30: 1755~1762. 1989
- 13) 丸藤哲, 手戸一郎: フィブリノペプチドを用いたDICの解析. 臨床血液29: 2250~2255. 1988
- 14) Egbring R, Seitz R, Blanke H, Leititis J, Kesper HJ, Burghard R, Fuchs G, Lerch L: The proteinase inhibitor complexes (anti-thrombin III-thrombin,  $\alpha$  2 antiplasmin-plasmin and  $\alpha$  1 antitrypsin-elastase) in septicemia, fulminant hepatic failure and cardiac shock. : Value for diagnosis and therapy control in DIC/F syndrome. Behring Inst Mitt. 79: 87~103, 1986
- 15) 岡嶋研二, 古賀震, 中垣智弘, 船津昭信, 岡部紘明, 高月清: エンドトキシンによる血管内皮細胞からのプラスミノゲンアクチベーター インヒビター放出におけるプロテインCの役割. 日血会誌52: 1159~1164. 1989
- 16) Gomi K, Zushi M, Honda G, Kawahara S, Matsuzaki O, Kanabayashi T, Yamamoto S, Maruyama I, Suzuki K: Antithrombic effect of recombinant human thrombomodulin on thrombin-induced thromboembolism in mice. Blood 75: 1396~1399. 1990
- 17) 朝倉英策: DICの治療, 臨床血液31: 756~762. 1990
- 18) Kumada T, Abiko Y. : Comparative study on heparin and synthetic thrombin inhibitor No. 805 (MD805) in experimental antithrombin III deficient animal. Thromb Res. 24: 285~298, 1981
- 19) Tayler FB, Chang A, Esmon CT, D' Angelo A, Viganò-D' Angelo S, Blick KE. : Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of Escherichia coli infusion in the baboon. J Clin Invest. 79: 918~925, 1987

## Evaluation of Coagulation and Fibrinolysis Parameters for Early Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation

Tadashi Nakasone, Naoki Kakazu, Naoya Taira,  
Masato Masuda, Kazuiku Oshiro, Hitoshi Arakaki,  
Tadao Shimoji, Koichi Araki, Goro Mimura

Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

Key words : DIC, diagnosis

### Abstract

Some molecular parameters of coagulation and fibrinolysis were examined to make early diagnosis of disseminated intravascular coagulation(DIC).

Among 30 patients with DIC, those who had prolonged prothrombin time(PT) and decreased fibrinogen(Fbg) were poor prognosis. Fibrin & fibrinogen degradation products(FDP) and fibrin monomer test(FM test) were useful for diagnosis of DIC. D-dimer, FDP-E and fibrino-peptide B  $\beta_{15-42}$  were also useful for the confirmation of DIC.

It was suggested that PT and Fbg were not useful for the early diagnosis of DIC, but for the prognostic factor of DIC.