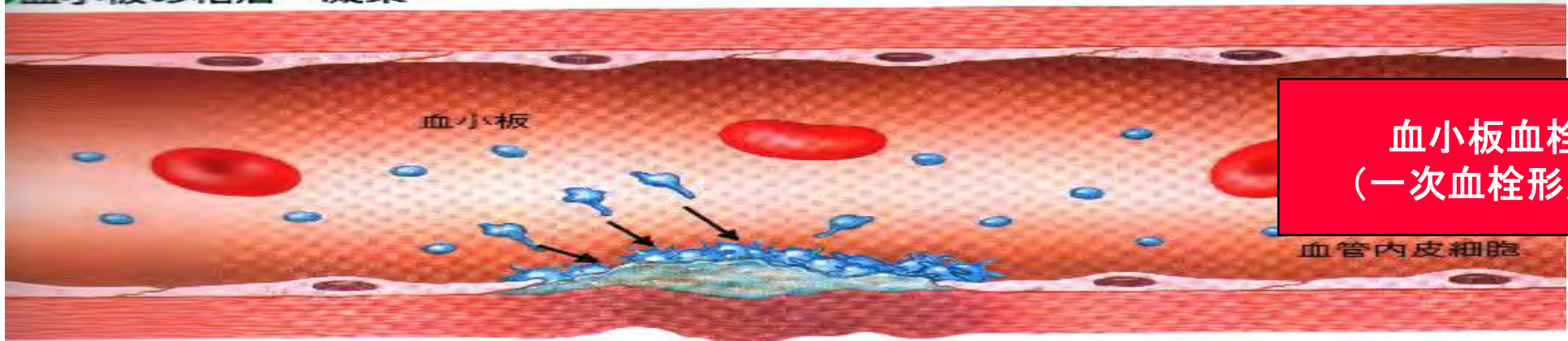
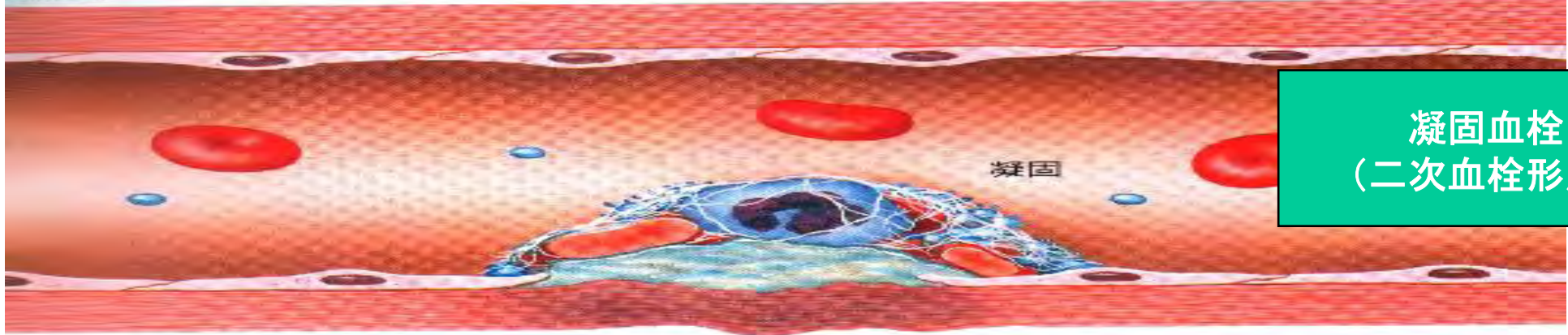


血小板の粘着・凝集



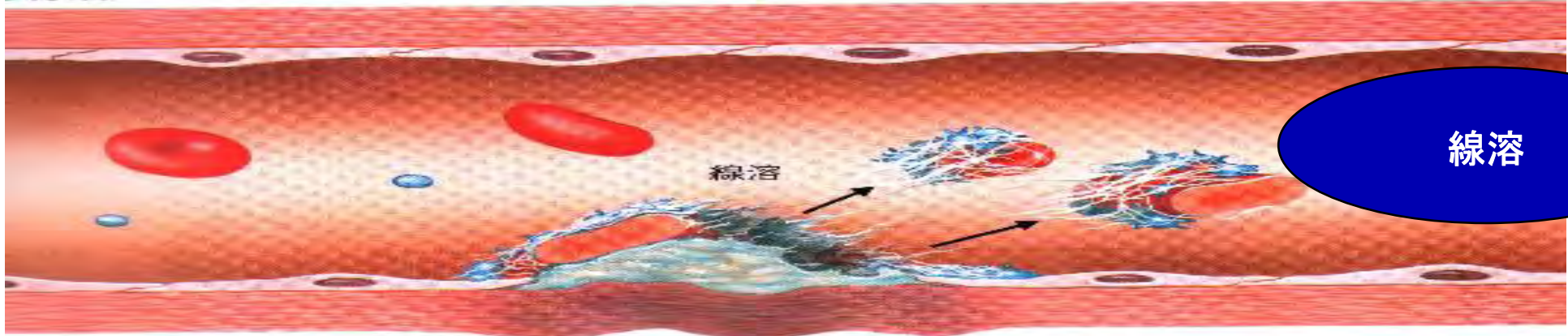
血小板血栓
(一次血栓形成)

凝固



凝固血栓
(二次血栓形成)

線溶



線溶

血管内皮細胞からの高分子von Willebrand Factor (VWF)マルチマー放出

○VWF生理的な機能

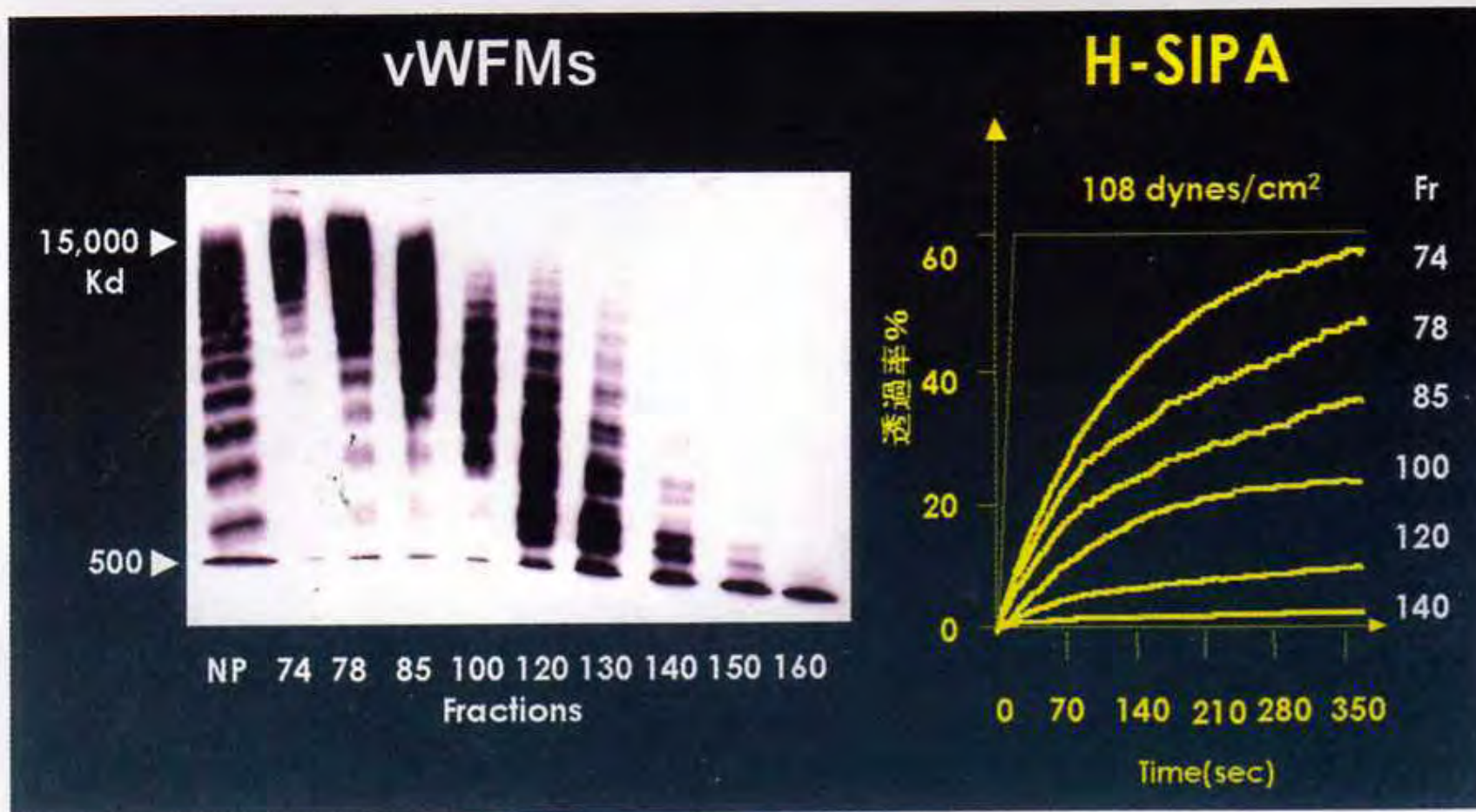
①一次(血小板)血栓形成:障害血管壁に血小板粘着

②凝固Ⅷ因子のキャリアー蛋白質として、二次(凝固)血栓成長促進

○VWFは主に血管内皮細胞で産生され血中に放出(一部、骨髄巨核球でも産生)

○血中に放出されて間もないVWFは分子量500kD~15000kD以上の多岐にわたる多重体(マルチマー)構造であり、この中で、**高分子のUL-VWFは、高ずり応力下で血小板凝集を引き起こし病的血栓の原因物質として重要**

各VWFマルチマーサイズでH-SIPA (血小板凝集能)測定。凝集程度は、明らかにVWFマルチマーサイズに依存



MW ($\times 10^3$)

30,000

20,000

5,000

500



Unusual large multimer (ULvWFM)

Large multimer

Intermediate multimer

Small multimer

+++

++

+

—

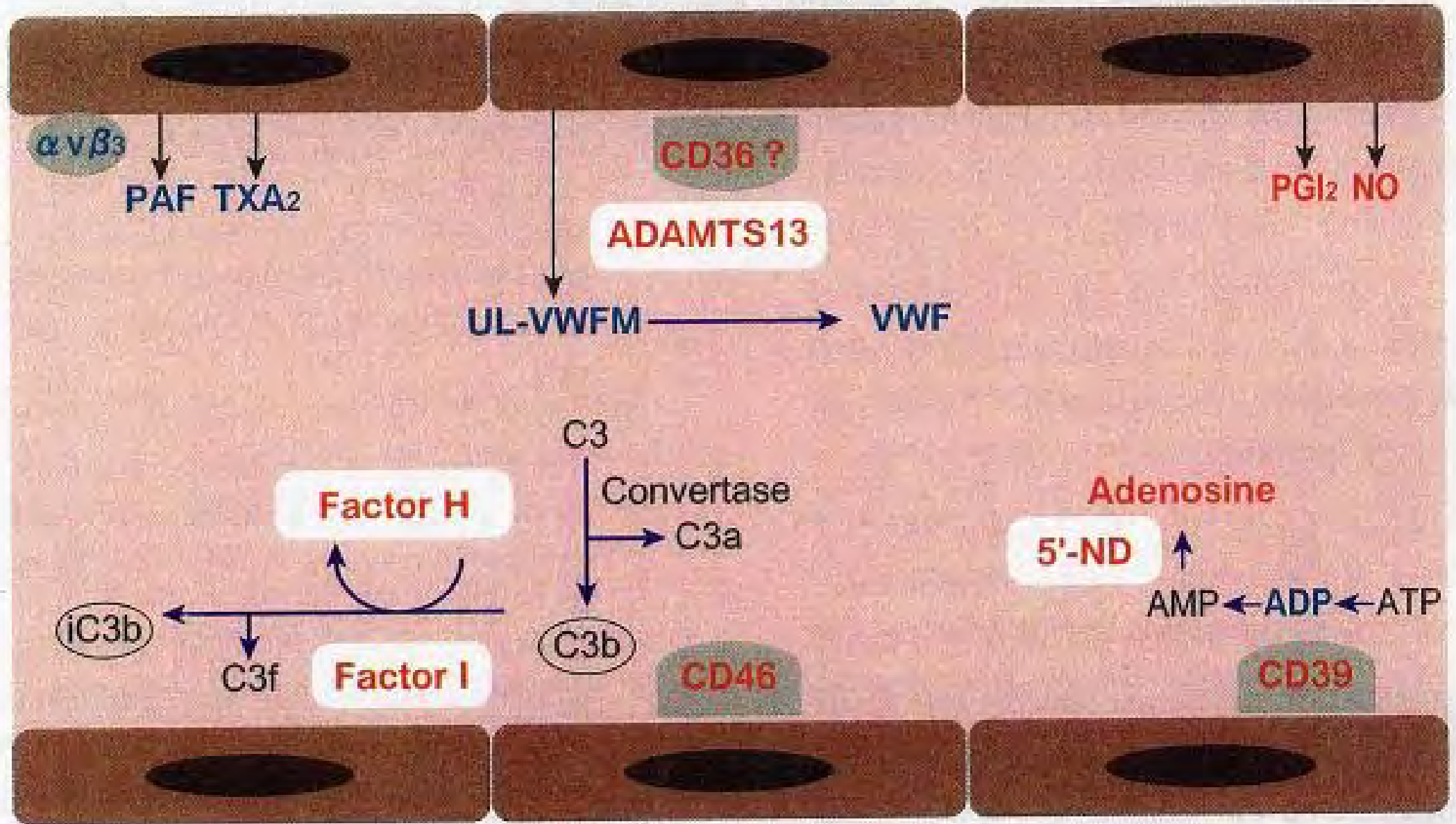
正常人血浆 内皮产生

血小板凝集能

ADAMTS13 (vWF-cleaving protease) の発見！

- TTPの主因が、ADAMTS13に対する後天的なインヒターまたは先天的な欠損によるADAMTS13著減にある事が判明
- 生理的な機能：血管内皮細胞で産生され血中に放出されて間も無いUL-VWFMを分解し、マルチマーサイズを減じる働きがあり、VWF活性を調整
- A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13)ファミリーに属する亜鉛型メタロプロテアーゼであることが同定され、ADAMTS13と命名された
- 肝臓の星細胞で産生される

「向」血小板血栓機能



「抗」血小板血栓機能

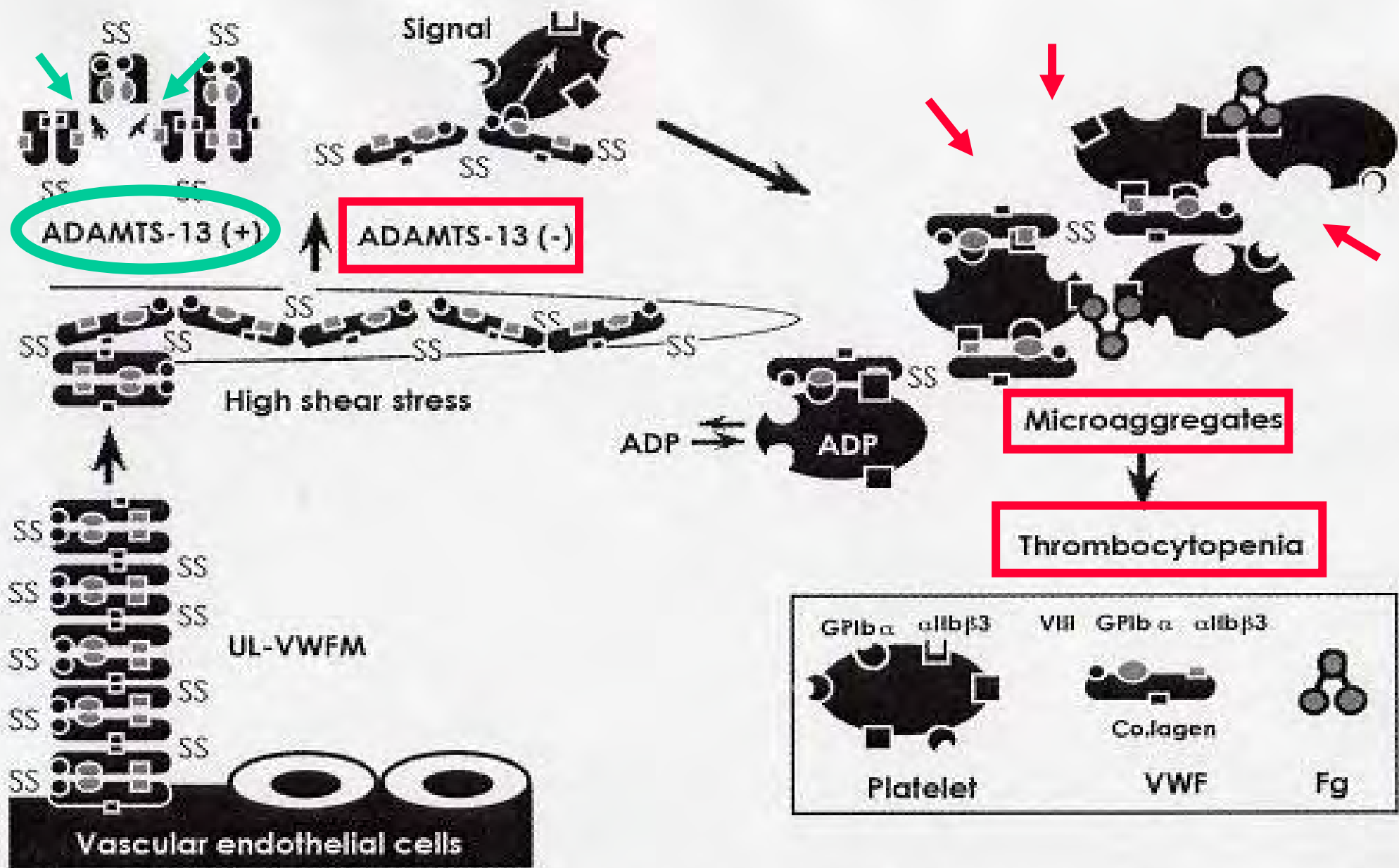
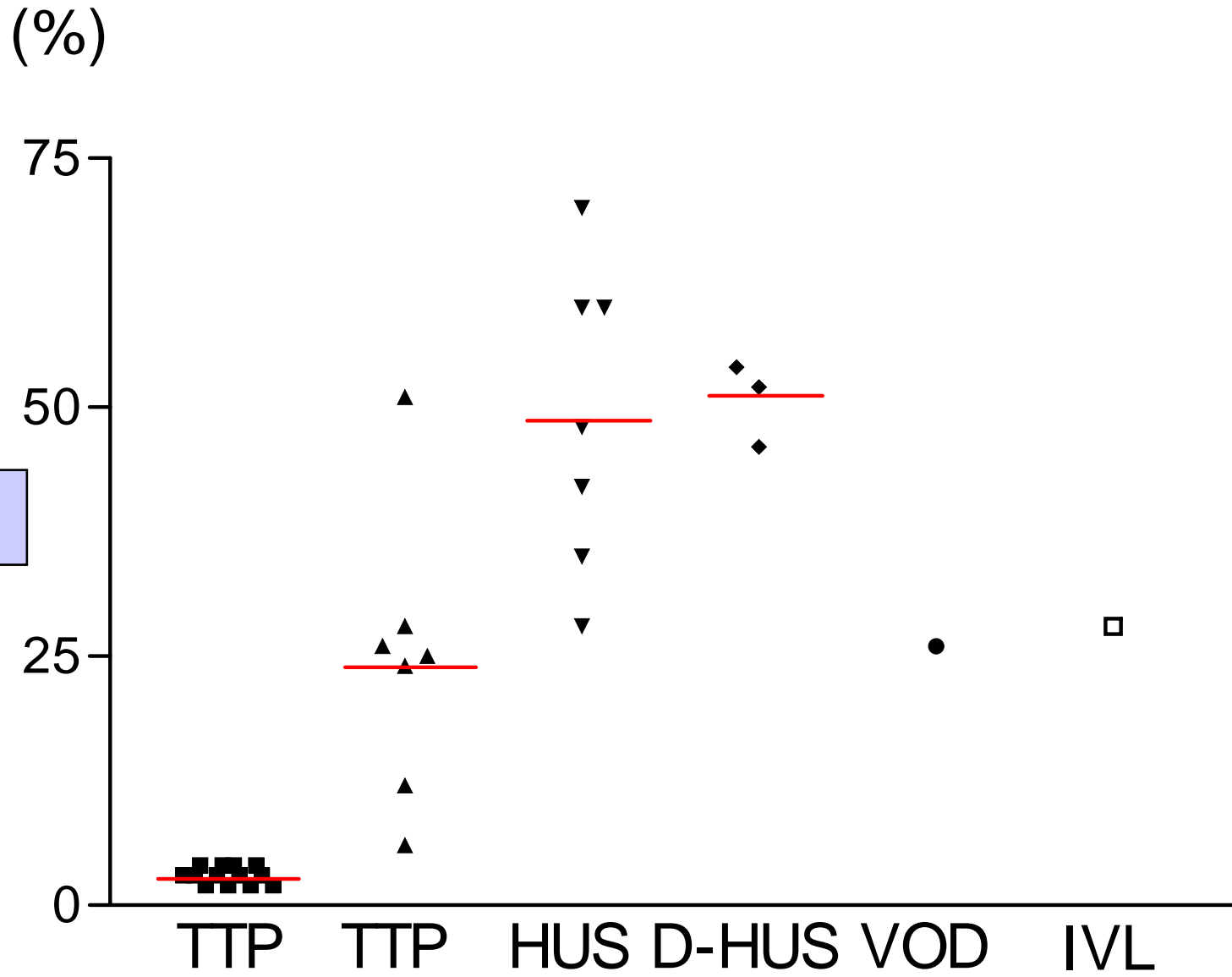


Fig.2 Mechanism of thrombocytopenia in the absence of ADAMTS-13 activity

ADAMTS13



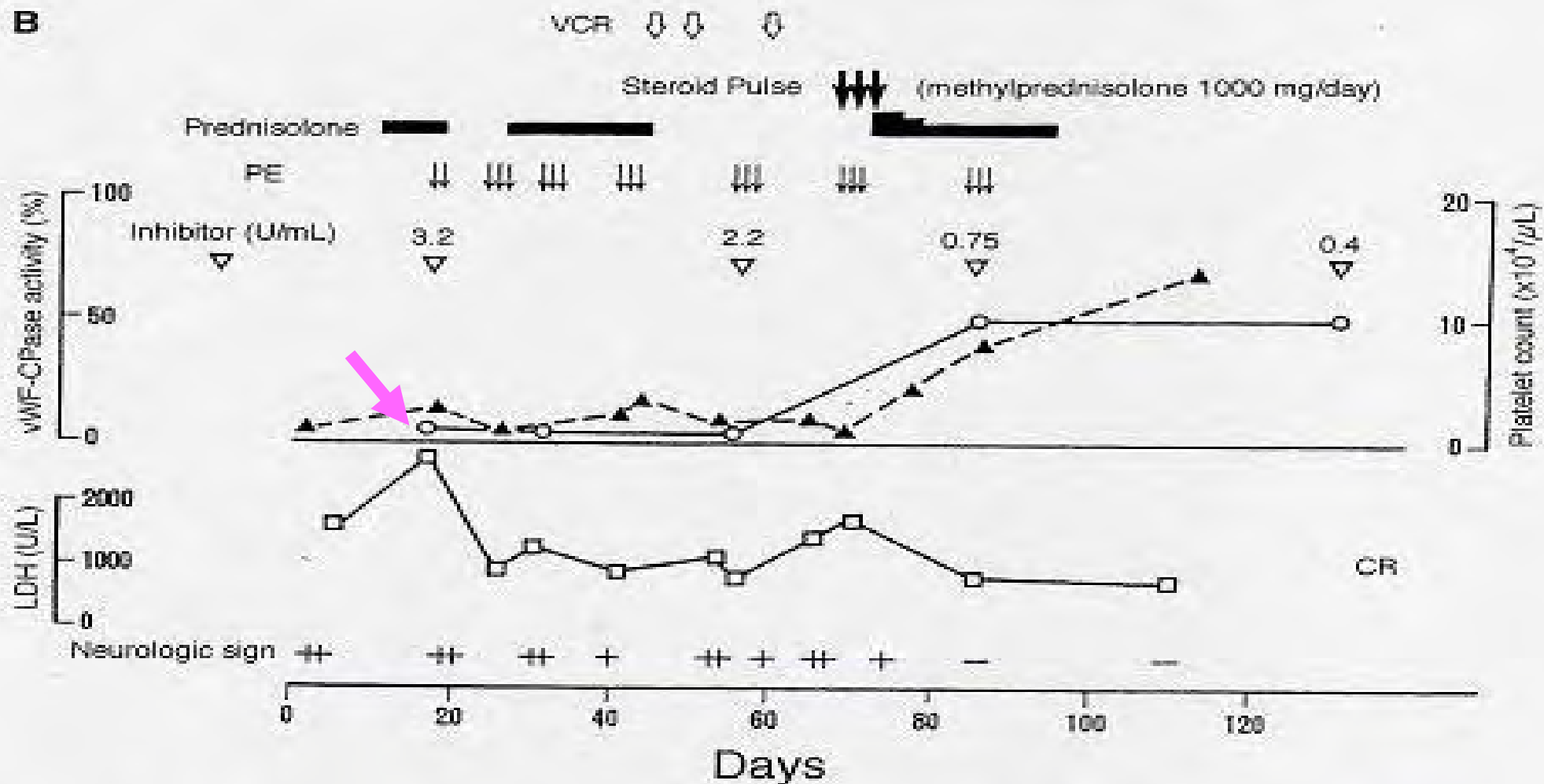


Fig. 3. Clinical course of TTP Cases 6 (A) and 9 (B) with good prognosis. Platelet count (\blacktriangle) and vWF-CPase activity (\circ) were simultaneously monitored. Plus (+) and minus (-) indicate severity of neurologic symptoms. \downarrow , PE; (\blacksquare), steroid therapy (prednisolone 40-60 mg/day); (\downarrow), steroid pulse therapy (methylprednisolone 1000 mg/day \times 3 days); (\downarrow), VCR, vincristine; (∇), vWF-CPase inhibitor (U/mL); CR, complete remission; (\square), LDH.

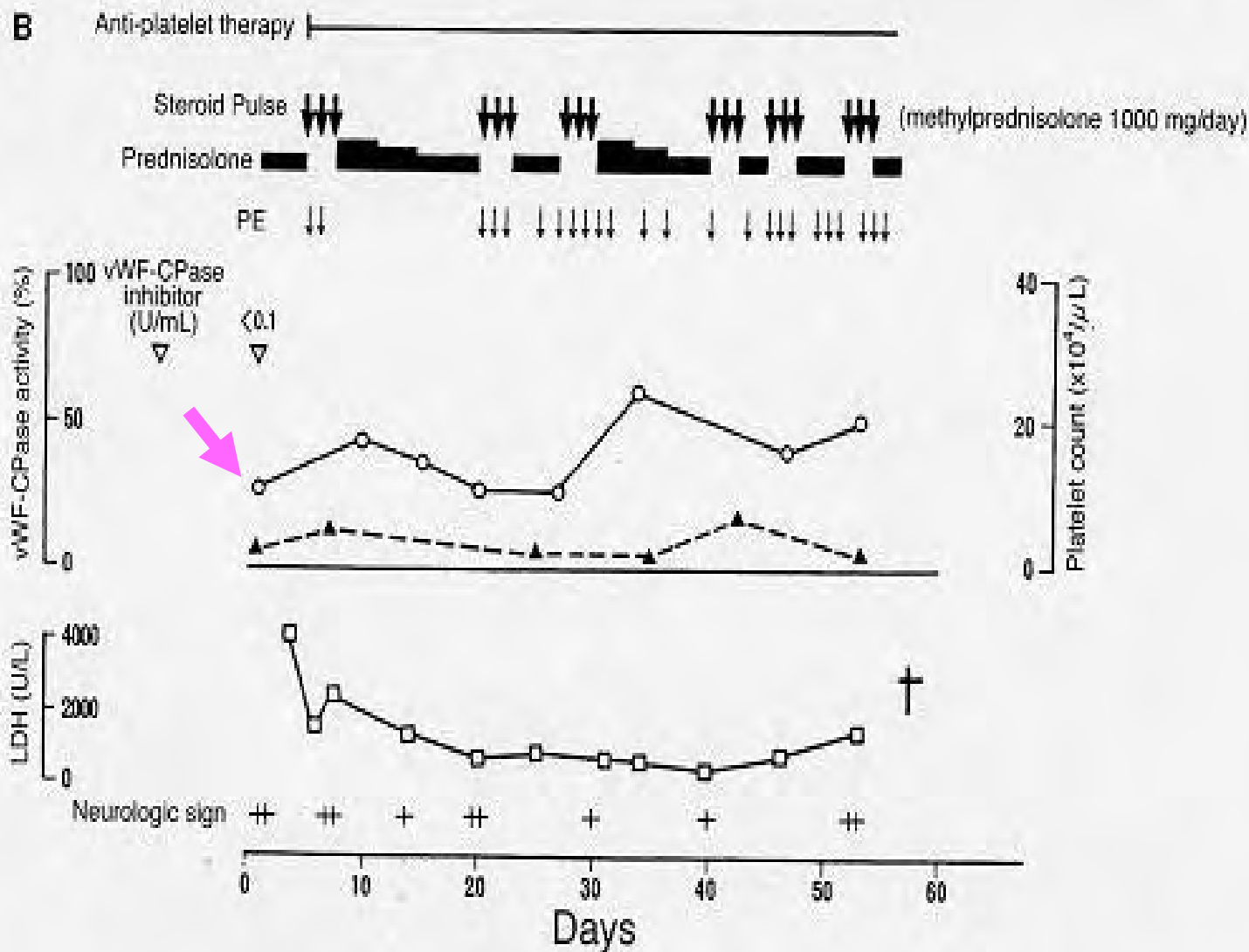


Fig. 4. Clinical course of TTP Cases 15 (A) and 17 (B) with poor prognosis. Platelet count (▲) and vWF-CPase activity (○) were simultaneously monitored. Plus (+) and minus (-) indicate severity of neurological symptom. (↓), PE; (■), steroid therapy (prednisolone 40-60 mg/day); (⏏), steroid pulse therapy (methylprednisolone 1000 mg/day \times 3 days); (▽), vWF-CPase inhibitor (U/mL); †, death; (▨), hemodialysis; (□), LDH.

FFPによる血漿交換著効の理由

1. *ADAMTS13*補充
2. 止血に必要な正常サイズVWFmの補充
3. 同インヒビターの除去
4. UL-VWFmの除去
5. 血管内皮細胞障害・血小板活性化を引き起こす血中サイトカイン除去(高サイトカイン血症の是正)