<原 著>

肝硬変の線溶活性と血清脂質の異常と予後について

松尾 武文* 松永 公雄

<要約> 肝硬変44例を、代償群、腹水群、食道静脈出血群の三群にわけて、血液凝固・線溶と血清脂質について観察した。オイグロブリン溶解時間(ELT)は腹水群で明らかに短縮し、出血群では延長していた。フィブリノゲンは腹水群、出血群で低下していた。第Ⅷ因子は三群ともに増加例が多く、50%以下の低下例はなかった。FDP は三群間に有意差はなく、10 μ g/ml 以上の陽性出現率にも差異はなかった。とくに静脈瘤出血群でも、オイグロブリン溶解時間の異常値、フィブリノゲン量のより著明な低下、第Ⅷ因子の減少、FDP の増加といった血管内凝固を思わせる例はみられなかった。すなわち、肝硬変それ自体で DIC とまぎらわしい凝固線溶の異常はみられたが、静脈瘤出血群では他の群よりも著しい凝固線溶の異常の存在は見い出せなかった。

次に肝硬変の予後を知る目的で、死亡例と生存例に分けて比較した。死亡例ではフィブリノゲンと中性脂肪が明らかに低下していた。しかし ELT 第Ⅷ因子、FDP P 他の血清脂質と予後の間に有意の関係はなかった。またフィブリノゲンと中性脂肪の血中濃度は平行して増減する関係にあった。そして両者が平行して低下する場合として、まず肝での生合成の障害が考えられた。このことから予後不良例では、肝不全による合成障害のため、両者の血中濃度が平行して低下したと推測できた。

肝硬変の血液凝固と線溶系の変化について特異なことが知られている。線溶系の変化として、肝での活性化物質の除去能の低下のために plasminogen activator の増加が起こり、血液の線溶が亢進状態となっている。そして線溶亢進による消費と肝での生合成の減少のため plasminogen の低下がみられる¹⁾。

また肝は線溶の活性化因子と阻害因子の間の平衡に重要な役割のあることも明らかにされている。さらに肝硬変では、活性化された凝固因子の肝での除去能も低下しており、antithrombin の減少も起っているため、凝血亢進の状態となっている²⁾。このため、壊死肝細胞がひきがねとなって血管内凝固が始まりやすく DIC が起る。このような例にヘパリンを投与すると、フィブリノゲンの異化率が正常となり、フィブリノゲンは増加すると報告されている³⁾。このように肝硬変では血液凝固・線溶の異常が DIC とまぎらわしいため、出血に対する DIC の役割について注目されているが、まだ不明な点が多い。そして肝硬変にしばしば合併する出血には、凝固と線溶の異常の上に局所因子がこれに加わって出血す

る。とくに静脈瘤、消化性潰瘍の存在や脾機能亢進による二次性の血小板減少は出血に対して重要な素因となる。そして全身性の出血素因に局所因子が加わって起る場合と、逆の場合とがあるが、いずれの場合も DIC が合併すると予後はきわめて悪くなるとされているが、この時の DIC の役割についてはまだ明らかでない。

肝は脂質代謝の中心的な臓器である。肝障害時には、末梢の脂肪組織から動員された脂肪酸が肝で処理されないまま、血中の遊離脂肪酸の濃度が増加する⁴⁾。コレステロールも肝で合成されるため、肝硬変ではしばしば低下している。そして中性脂肪も低下する場合が多い⁵⁾。しかし血清脂肪値から肝の障害の程度を判定できないが、肝の合成能の指標としての意義はある。

今回は、肝硬変の出血には DIC がどのような役割をしているかを解明するため、まず静脈瘤からの出血に対して、血液凝固・線溶の異常がどのような役割をしているかについて検討した。続いて、肝硬変の予後と、血液凝固・線溶の異常や血清脂質の低下との間に有意の関係があるかどうかを明らかにすることを目的とした。

対象と方法

* T. Matsuo, K. Matsunaga: 兵庫県立淡路病院内科
受付: 1976年 3月12日

1974年から1975年の2年間に本院内科に入院した肝硬

変44例(男35例, 女9例)を対象とした。そして対象を、臨床症状と検査結果から次の三群に分類した。肝硬変が代償期にあるものは11例あり、代償群とした。腹水の貯留しているものは21例あり、腹水群とした。食道静脈瘤からの出血のあるものは12例あり、出血群とした。採血は、12時間絶食後の朝9時から9時30分の間に、安静臥位で肘静脈から行った。ただちに血液を3.1%クエン酸加血漿、トロンビン・トランスアミン加血液と血清用に分けた。オイグロブリン溶解時間(ELT)の測定は、すでに報告した方法に従い、溶解時間の測定は clotlysis time recorder にて行なった。ELTはオイグロブリン分画中のフィブリノゲン量の大小によって影響されることを報告した⁶⁾。そして肝硬変では血漿フィブリノゲン量が少ないことから、ELTの短縮に線溶活性の変化によるものではなくて、オイグロブリン分画中のフィブリンの増減に左右される可能性がある。この影響を除外するため、オイグロブリン分画の一部を用いてオイグロブリン分画中のフィブリン量を測定し、ELTに対する基質の濃度の差異による影響を除外した。血漿フィブリノゲンはチロジン法にて測定した。FDPはトロンビン・トランスアミン加血液からの血清を用いて haemagglutination-inhibitor test (Wellcome FDP kit) を用いて測定した。FDPは倍数稀釈で結果をあらわすため、1.25 μ g/mlを1単位、2.5 μ g/mlを2単位、5 μ g/mlを3単位とした。次に第Ⅷ因子の定量を第Ⅷ因子欠乏血漿を加えて部分トロンボプラスチン時間を用いて測定した。血清脂質検査として、中性脂肪は Fletcher 変法を用いて、総コレステロールは Zurkowski 変法を用いて、遊離脂肪酸は Duncombe 変法を用いて測定した。

結 果

ELTの結果をみると(表1)、代償群のELTは286 $\pm$

86分であり、著者らの正常値602 $\pm$ 48分に比較して短縮していた。腹水群のELTは132 $\pm$ 26分と、代償群と比較して有意の短縮であった。しかし出血群では540 $\pm$ 142分と、代償群よりも延長していた。肝硬変ではELTは短縮しており、代償群よりも腹水貯留群ではさらに短縮していた。しかし、静脈瘤からの出血のある群では、ELTは延長傾向を示した。

血漿フィブリノゲンは代償群292 $\pm$ 27mg/dlであり、出血群では204 $\pm$ 14mg/dlと低く、腹水群では194 $\pm$ 20mg/dlとさらに低下していた。オイグロブリン分画中のフィブリノゲンは血漿フィブリノゲンの変化と同様であり、代償群よりも腹水群、出血群ではともに有意に低下していた。とくに、腹水群にはより高度の減少があった。ここでフィブリノゲンとELTの変化をみると、腹水群と出血群のフィブリノゲンは有意の差はみとめられなかったが、ELTでは両群の間に明らかな差異があった。すなわち、腹水群でのELTの短縮はフィブリノゲンの低下による基質量の変化ではなく、plasminogen activator activityの変化を反映していると考えられた。

FDPの結果は、平均値でみると代償群よりも腹水群にわずかに高く、そして腹水群よりも出血群が少し高かった。各群別にFDPが10 μ g/ml以上の陽性率をみると、代償群65%、腹水群57%、出血群は41%であった。このことから、出血群でのFDPが他の群と比較して有意の変化ではなかった。次に第Ⅷ因子の結果をみると(図1)、代償群の平均は110.6%と正常であったが、腹水群では平均204%と増加していた。しかし出血群の平均は137.8%で、活性値が100%以下の値を示すものは1例のみであった。すなわち、出血群での第Ⅷ因子は他の群と比較して有意の変化ではなく、出血による第Ⅷ因子への影響はあまりなかった。

表1 肝硬変における線溶検査と血清脂質(M $\pm$ SE)

	ELT (分)	血漿 フィブリノゲン (mg/dl)	オイグロブリン フィブリノゲン (mg/dl)	FDP (単位)	コレステロール (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)	FFA (μ Eq/l)
代償群 (n=11)	286* $\pm$ 86	292** $\pm$ 27	173 $\pm$ 22	3.2 $\pm$ 0.6	161 $\pm$ 16	109 $\pm$ 17	519 $\pm$ 55
腹水群 (n=21)	132* $\pm$ 26**	194** $\pm$ 20	79** $\pm$ 17	3.4 $\pm$ 0.4	147 $\pm$ 7	82 $\pm$ 20	489 $\pm$ 36
出血群 (n=12)	540** $\pm$ 142	204 $\pm$ 14	81** $\pm$ 12	3.7 $\pm$ 0.3	177 $\pm$ 28	90 $\pm$ 13	457 $\pm$ 24

* P<0.05

** P<0.01

図1 肝硬変の病期分類による第Ⅷ因子

肝硬変では血清脂質が低下することはよく知られている。各群のコレステロールをみると、腹水群では平均147mg/dlと低いが、出血群では平均177mg/dlであった。中性脂肪はコレステロールと同様に腹水群が平均82mg/dlと低いが、代償群では平均109mg/dlであった。このように腹水群では、コレステロール、中性脂肪ともに低かった。これは、腹水群で肝不全の程度がもっとも強いことから、血清脂質の低下には合成の障害が主因の一つと考えられた。

FFAは各群ともに、著者の正常値 $313 \pm 18 \mu\text{Eq/l}$ と比較して高かった。これは主としてFFAの肝への取り込みの減少によると考えられたが、中性脂肪の低下とFFAの増加の間には相関はなかった。

次に肝硬変の予後をみる目的で、退院時の状態により生存例と死亡例に分類した(表2)。ELTは両者の間に差異はないが、フィブリノゲンの間に有意差があった。生存例のフィブリノゲンは平均238mg/dlであったが、死亡例では平均176mg/dlと低下していた。またオイグロブリン分画中のフィブリノーゲンも死亡例で低下しており、肝硬変の予後とフィブリノゲンの低下と関係があった。しかしFDPは両者間に明らかな差異はないことから、死亡例では線溶の亢進によるフィブリノゲンの低下とは考え難かった。血清脂質では、中性脂肪は死亡例で有意に低下していた。そこでフィブリノゲンと中性脂肪の相関をみると(図2)正の相関があり、死亡例ではフィブリノゲンも中性脂肪もともに低下していた。すなわち肝硬変では両者の血中濃度が平行関係にあり、いずれも肝で生成される物質である。このことから、死亡例での両者の低下には、肝での合成能の障害

図2 肝硬変における中性脂肪と血漿フィブリノゲンの相関

表2 肝硬変の死亡例と生存例の比較 (M±SE)

	ELT (分)	血漿 フィブリノゲン (mg/dl)	オイグロブリン フィブリノゲン (mg/dl)	FDP (単位)	コレステロール (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)	FFA ($\mu\text{Eq/l}$)
死亡例 (n=15)	269 ± 120	176* ± 13	102 ± 23	4.0 ± 0.3	160 ± 24	68* ± 6	439 ± 41
生存例 (n=29)	280 ± 56	238 ± 18	124 ± 22	3.2 ± 0.4	155 ± 6	100 ± 9	501 ± 27

* P<0.05

が主因と考えられた。そして肝硬変の予後を判定する場合には、ELT, FDP の結果よりもフィブリノゲンや中性脂肪の低下がより密接であった。

考 按

肝硬変では、血中の plasminogen activator の増加と FDP の陽性をみとめた報告は多い。しかし静脈瘤からの出血と DIC との関係は明らかではない。Pises⁷⁾は出血がみられた食道静脈瘤の肝硬変 20例の検討から、線溶の明らかな亢進は 5 例のみにみとめたにすぎないと報告している。この線溶亢進は DIC に続発したものと推測している。今回の結果から、ELT の短縮は出血群ではなくて腹水群にみられ、むしろ出血群では延長傾向にあった。そして ELT 100分以下の短縮は出血群では 3 例 (25%)、腹水群は 8 例 (38%) で、腹水群に短縮の頻度が大きかった。そして出血群では、ELT 800分以上の延長が 5 例 (42%) にみとめられた。このように出血群と腹水群では線溶の動態に差異があった。そして腹水群での線溶の亢進の機序としては、plasminogen activator の肝での除去能の低下、抗線溶因子の減少、組織線溶活性因子の増加などがある。なかでも plasminogen activator の除去能の低下が ELT の短縮に重要な役割を持つと推測できた。しかし出血群の ELT は腹水群に比較して延長しており、この機序として plasminogen の減少、activator の低下や抗線溶因子の増加があげられる。そこで線溶因子の消費による結果と考ええると、以下に述べる FDP の結果と一致しないことから、線溶因子の生成障害の可能性が考えられた。

肝硬変で FDP が増加することは知られている。Blatny⁸⁾ は FDP の陽性率について非活動性では 48% であるが、活動性では 80% に達し、非代償性では全例陽性との報告をしている。今回の結果では、肝硬変では FDP の陽性率は高かったが、肝硬変の病態による差異はなかった。とくに静脈瘤出血群に FDP が高いといった結果は得られなかった。

肝硬変では、フィブリノゲンが低下することが知られている。この機序として、Tytgat⁹⁾ は放射性フィブリノゲンの half-life が短縮することから異化の亢進による低下としている。そしてヘパリンを投与すると half-life が延長すると述べている。Wardle¹⁰⁾ はフィブリノゲンの異化の亢進は、肝細胞の壊死やエンドトキシンによる DIC の結果と考えている。そして静脈瘤の破裂例ではエンドトキシン陽性例が多いため、DIC が合併し出

血が増悪するとしている。しかし Aschauer¹¹⁾ は肝硬変では、抗プラスミン値の上昇と FDP が高値にもかかわらず、フィブリノーゲンは正常よりも増加していたと報告している。このように肝硬変では、フィブリノゲンの異化の亢進とする報告が多く、異化の亢進に DIC が重要な役割を持っていると考えられている。そして Lacker¹²⁾ は、フィブリノゲンと plasminogen は平行関係にあり、両者が同時に減少するのは肝硬変と DIC であると述べている。このため肝硬変でのフィブリノゲンの低下の機序は両者が関係していると考えられる。今回の結果では、フィブリノゲンの低下と ELT の延長は出血群にみとめたが、FDP の増加が著明でないことから DIC よりも肝硬変が悪化したことの影響であると考えられた。また死亡例でもフィブリノゲンの低下があったが、ELT の延長は明らかでなく、FDP は高くないことから血管内凝固による影響はあまりないといえた。また Roberts¹³⁾ は肝硬変の静脈瘤からの出血は、ほとんど局所の原因によるとしている。また Losowsky¹⁴⁾ は肝硬変の出血には局所的な因子が重要であり、これに凝固・線溶異常が加わると出血しやすいとしている。今回の結果でも出血群中で血管内凝固に始まる DIC の合併を明らかにすることができた例はなかった。

肝硬変では DIC とよく似た凝固線溶の異常が存在するが、これと DIC の関係についてまだ一定の結論は得られていない。Mukharhan¹⁵⁾ は、肝硬変自体で DIC がおこると述べているが、今回の結果から、合併頻度は少ないと考えられる。しかし DIC が合併すると予後がきわめて悪いことが知られており、DIC の診断には、肝疾患以外の DIC の診断に用いた基準よりもきびしくする必要があるとされている¹⁶⁾。そして肝硬変に DIC を合併した時のフィブリノゲンは平均 81mg/dl と低いのに対して、静脈瘤の出血例での平均は 168mg/dl であったと述べている。また Verstrade¹⁷⁾ は重症の肝不全において DIC がみられるが、ヘパリンの投与を必要とするような明らかな DIC はまれであると述べており、Bloom¹⁸⁾ もヘパリン効果は明らかでなく、FDP の上昇は RES での処理の遅延と血管外の線維性の滲出物の影響によると考えている。

肝硬変と第Ⅷ因子の関係について、Outryve¹⁹⁾ は 72% の例に第Ⅷ因子の増加をみとめたが、肝硬変の重症度とは関係ないと報告している。そして、DIC では第Ⅷ因子が低下するため、肝硬変での DIC の合併を知るために有用な方法である。今回の結果でも、第Ⅷ因子は増加傾

向にあり、出血群では55%の1例を除いてすべて100%以上の活性値を示した。この第Ⅷ因子が55%の1例も臨床症状や他の検査所見からDICの合併は否定された。このように静脈瘤出血に対して肝硬変自体の凝固・線溶異常による影響のほか、DICの合併を思わせる例は今回の集計ではなかった。

肝硬変において、総脂質、中性脂肪、総コレステロールの減少とFFAの増加がみられる。いずれの脂質もその合成に肝が中心となっている。とくに、中性脂肪の合成能は肝細胞の傷害の程度とよく平行しており、肝硬変では中性脂肪の合成能の障害が報告されている²⁰⁾。今回の結果でも肝硬変の悪化に従って血清脂質は低下しており、とくに中性脂肪は腹水群と死亡例では明らかに減少していた。すなわち中性脂肪は肝硬変が悪化すると、合成の障害のためさらに低下すると考えられた。そしてフィブリノゲンは肝細胞で合成される蛋白であり、中性脂肪とフィブリノゲンの間に正の相関があった。もちろん両者の血中濃度は生成と異化の割合によって保持されている。一方、中性脂肪の異化亢進が起ると中性脂肪は低下するが、フィブリノゲンは低下しない。またDICが合併するとフィブリノゲンは低下するが、中性脂肪に影響はない。このことから、肝硬変での中性脂肪とフィブリノゲンが平行して減少することは、肝での合成障害による影響が大きいと考えられた。

ま と め

肝硬変を三群に分けて、血液凝固・線溶と血清脂質について観察した。すると代償群、腹水群に比較して、静脈瘤出血群ではELTは延長していたが、フィブリノゲンの低下は腹水群より軽度で、第Ⅷ因子の減少はなく、FDPの増加もみとめなかった。この結果から、静脈瘤出血に対してのDICの役割は他の二群よりも大きくはなかった。肝硬変の予後とこれらの血因子の濃度との関係をみたところ、死亡例ではフィブリノゲンと中性脂肪の低下がみられたが、他の血液因子の間には有意差はみとめなかった。そしてフィブリノゲンと中性脂肪の血中濃度は平行していることから、死亡例での両者の低下は肝不全による合成障害による影響が大きいと考えられた。

文 献

- 1) Ogston, D., Bennett, N.B. and Ogston, C.M.:
The fibrinolytic enzyme system in hepatic

- cirrhosis and malignant metastases. J. clin. Path., **24**: 822, 1971.
- 2) Wall, W.D. and Losowsky, M.S.: The hemostatic defect of liver disease. Gastroenterol., **60**: 108, 1971.
- 3) Verstrate, M., Vermeylen, C., Vermeylen, J., et al.: Excessive consumption of blood coagulation components as a cause of hemorrhagic diathesis. Am. J. Med., **38**: 899, 1965.
- 4) Hoxer, G., Mello, E.H.L. and Cinatra, A.B.U.: Non-esterified and esterified fatty acids in hepatocellular disease. Lancet, **1**: 1218, 1960.
- 5) Phillips, G.B.: The lipid composition of serum in patients with liver disease. J. Clin. Invest., **39**: 1639, 1960.
- 6) 松尾武文, 松永公雄: オイグロブリン分画中のフィブリノーゲン量とオイグロブリン溶解時間の比に関する研究. 臨床血液, **15**: 1128, 1974.
- 7) Pises P., Bick, R. and Siegel, B.: Hyperfibrinolysis in cirrhosis. Am. J. Gastroent., **60**: 280, 1973.
- 8) Blatny, J., Seidlová, V., Pelikán, V. and Fischerová, E.: Fibrinolytic activity in hepatic cirrhosis. Digestion, **6**: 165, 1972.
- 9) Tytgat, G.N., Collen, D. and Verstrate, M.: Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver. J. Clin. Invest., **50**: 1690, 1971.
- 10) Wardle, E.N.: Fibrinogen in liver disease. Arch. Surg., **109**: 741, 1974.
- 11) Aschauer, R., Holzknecht, F. and Platzer, S.: Endogene Fibrinolyseinhibitoren bei Lebercirrhosen. Klin. Wschr., **51**: 1170, 1973.
- 12) Lackner, H. and Javid, J.P.: The clinical significance of the plasminogen level. Am. J. clin. Path., **59**: 175, 1973.
- 13) Roberts, H.R. and Cederbaum, A.I.: The liver and blood coagulation: physiology and pathology. Gastroenterol., **63**: 297, 1972.
- 14) Losowsky, M.S., Simmons, A.V. and Miloszewski, K.: Coagulation abnormalities in liver disease. Postgrad. Med., **53**: 147, 1973.
- 15) Mukarhan, S., Gajewski, J., Grace, N., et al.: Association of consumption coagulopathy with

- bleeding in cirrhosis. Clin. Res., **19**: 399, 1971.
- 16) Minna, J.D., Robboy, S.J. and Colman, R.W.: Disseminated intravascular coagulation in man, 1st ed., Charles. C. Thomas, U.S.A., 1974, p. 166.
- 17) Verstrate, M., Vermynen, J. and Collen, D.: Intravascular coagulation in liver disease. Ann. Rev. Med., **25**: 447, 1974.
- 18) Bloom, A.L.: Intravascular coagulation and the liver. Brith. J. Haematol., **30**: 1, 1975.
- 19) van Outryve, M., Baele, G., de Weerd, G.A. and Barbier, F.: Antihaemophilic factor A (FVIII) and serum fibrin-fibrinogen degradation products in hepatic cirrhosis. Scand. J. Haemat., **11**: 148, 1973.
- 20) Santos, M., Friedberg, S.J., Kudzma, D.J., et al.: Conversion of free fatty acids to triglycerides. Arch. Intern. Med., **134**: 457, 1974.

Abstract

Changes of Plasma Fibrinolysis, Coagulation and Serum Lipids in Patients with Liver Cirrhosis

Takefumi Matsuo and Kimio Matsunaga

Plasma fibrinolysis, coagulation and serum lipids were determined in patients with liver cirrhosis, who were divided into three groups according to clinical manifestation at the time of blood withdrawal. Euglobulin clot lysis time (ELT) was shorter in three patients groups than in normals. As compared with compensated group, ELT was significantly shorter in the ascites group. ELT in the hemorrhage group with a ruptured esophageal varices was significantly longer than in the ascites group, and the mean values in hemorrhage group were the same as that in normals.

There was a significant decrease in plasma fibrinogen in both groups with ascites and hemorrhage compared

with the compensated group. The ascites group showed the lowest values of plasma fibrinogen among three groups. Factor VIII activity in three patients groups was higher than in normal level, and all of the patients showed the activity above 50%. Also there was no difference in the positive percentage of FDP more than 10 μ g/ml among three groups. Even in hemorrhage group, any patient could not be diagnosed undoubtedly as DIC by coagulation and fibrinolysis abnormality.

Positive correlation was found between plasma fibrinogen and serum triglycerides, so that plasma fibrinogen was decreasing in parallel with serum triglycerides concentration in three groups. It is suggested that the simultaneous decrease of plasma fibrinogen and serum triglycerides appeared as a result of reduced production caused by liver damage.