肝疾患における AT III 活性の臨床的意義

岩瀬 省吾* 水口 明洋* 岡部 和彦*

Clinical significance of antithrombin III activity in liver disease

Shogo IWABUCHI*, Akihiro MIZUGUCHI* and Kazuhiko OKABE*

Key words: antithrombin III activity, immunological activity of antithrombin III, heparplastintest

Plasma antithrombin III (AT III) activity was determined in 50 patients with various liver diseases, comparing with immunological activity (antigen), heparplastintest (HPT) and other liver function tests.

Plasma AT III activity was determined by the method of Nakamura using chromogenic substrate and antigen was measured by SRID.

1) In acute hepatitis, AT III activity ($67 \pm 38.6\%$, normal: 100 ± 20) varied from significant low value in the patients with severe hepatocellular damage to high value in the patients of convalescence and cholestatic type (125 ± 19.2). Marked reduction of AT III activity was observed in fulminant hepatitis (16.2 ± 12.0) and decompensated liver cirrhosis (22.3 ± 9.8). In hepatoma, AT III activity (62.8 ± 31.9) varied widely from normal to low levels and showed rather higher value than that of decompensated cirrhosis.

2) There was a significant positive correlation between AT III activity and antigen in whole liver diseases ($r=0.87$, $p<0.01$, $n=50$), however the AT III activity tended to be lower than that of antigen in severe parenchymal damage, e.g. fulminant hepatitis, decompensated cirrhosis and some patients of acute hepatitis.

In some case, there was observed definite dissociation between AT III activity and antigen. This fact may suggest the possible hypercoagulable state followed by release of a large amount of tissue thromboplastin, endotoxin or appearance of abnormal protein.

3) Both determinations showed a similar lower value in cases with severe parenchymal damage, but AT III activity tended to show a higher value than HPT in cases with cholestasis, convalescence and hepatoma.

The determination of AT III activity seems to provide a clinical significant information different from AT III antigen or HPT in liver diseases.

* 聖マリアンナ医科大学第二内科〔〒213 神奈川県川崎市高津区菅生2095〕, The Second Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan.

目 的

肝疾患における血液凝固線溶動態は治療および予後のうえで重要であるばかりでなく、これら因子は肝で合成され turn over が速いため、肝実質障害のよりよい parameter として注目されるようになった¹⁾.

われわれは血中凝固線溶因子と肝病態との関連について検討しているが、今回とくに合成基質を用いて Antithrombin III (AT III) 活性を測定し、AT III の免疫的抗原量および Hepaplastintest (HPT)、一般肝機能検査との比較を行ったところ、AT III 活性は肝病態をより鋭敏に反映しその臨床的意義を認めたので報告する。

I. 方 法

対象：急性肝炎17例，劇症肝炎4例，肝硬変症16例，肝細胞癌8例，閉塞性黄疸5例の計50例。

血漿 AT III 活性：Chromozym TH を基質とした中村らの方法²⁾。

AT III 抗原量：一次元免疫拡散法 (M-パルチゲン)

II. 成績および考案

各種肝疾患における AT III 活性は (図1)，急性肝炎では平均 $67 \pm 38.6\%$ と軽度低下を認めるにすぎないが、実質障害の程度に応じて幅広い値を示し、障害の軽い例ではむしろ高値を示した。激症肝炎では $16.2 \pm 12.0\%$ と極端な低値を示した。肝硬変症ではとくに非代償例で劇症肝炎と同様な著しい低下を示した。肝癌では肝硬変に比し変動幅が大きく、肝硬変非代償例に比しむしろ高値を示す傾向がみられた。この傾向は同時に測定した線溶系因子、補体系蛋白についても認められた。この現象は肝癌における胆汁うっ滞病変や炎症性反応などの加重

Fig. 1 Antithrombin III activity in liver disease.

Fig. 2 T. Bilirubin and ATIII activity in hepatocellular and cholestatic liver injuries.

因子の関与が強く示唆されよう。閉塞性黄疸では、悪性腫瘍による以外は肝内胆汁うっ滞と同様、AT III 活性は高値を示す傾向にあった。

図2は総ビリルビンが $5 \sim 25 \text{ mg/dl}$ の急性肝炎例を、肝実質障害型と胆汁うっ滞型に分け、AT III 活性と総ビリルビンとの関連をみたものである。左の肝実質障害例では AT III 活性はほぼ全例で低値を示したが、右の胆汁うっ滞例では同程度のビリルビン値でも AT III 活性は高値

Fig. 3 ATⅢ: activity vs antigen (SRID) in liver disease.

を示す傾向がみられ、両者間で差がみられた。

胆汁うっ滞性病変では、血漿蛋白の増加³⁾、肝での蛋白合成の亢進⁴⁾を示唆する報告がみられるがその詳細についてはなお不明である。いずれにしても ATⅢ 活性はこの病態を鋭敏に反映しており、肝実質障害と胆汁うっ滞性病変の鑑別に有用な parameter と考えられる。図 3 は各種肝疾患における血中 ATⅢ 活性と抗原量との相関をみたものである。Y = 3.4X - 23.9, r = 0.87, と肝疾患全般では高い正の相関を認めたが、抗原量に比し活性値でより変動幅が大きい。

病態別にみると急性肝障害では、肝実質障害の強い例すなわち急性肝炎(×), 急性肝炎(○)の一部で抗原量に比し活性低下の強い傾向がみられ、肝硬変症では代償例(△)に比し非代償例(▲)で同様の傾向を認めた。なかにはこの抗原量と活性の解離の著しい例がみられ⁵⁾, これは急激な肝細胞壊死にともなう組織トロンボプラスチンの放出, エンドトキシン由来の凝固亢進あるいは異常蛋白の出現などにも起因する可能性が示唆される。

ATⅢ 活性と外因子系検査法の HPT との関係をみると、急性肝炎 17 例では両者間に Y = 0.92X + 12.1, r = 0.84, p < 0.01 (X: HPT, Y: ATⅢ 活性)と有意の正の相関を認めた。病

態別にみると、肝実質障害型で低値を示すのは HPT と同様であるが、前述のように ATⅢ 活性は胆汁うっ滞性病変、軽度肝障害(肝炎回復過程), 肝癌などでは HPT に比し高値を示す傾向にある。

したがって HPT は主に肝実質障害の重症度の marker として意味があるのに対し、ATⅢ 活性はそれに加え胆汁うっ滞性病変、肝炎回復期、肝癌などの病態把握の parameter としての有用性も強調されよう。

文 献

- 1) 岡部和彦: 肝疾患と血液凝固線溶検査. 臨床病理, **XXVIII** (1); 3~9, 1980.
- 2) 中村節子, 他: 発色性ペプチド基質を用いた血漿抗トロンビンⅢ測定法の検討. 臨床病理, **XXVIII** (1); 81~86, 1980.
- 3) Skrede, S., et al.: Serum Proteins in Diseases of the Liver. Scand. J. Clin. Lab. Invest., **35**; 399~406, 1975.
- 4) Lundborg, H. and Hamberger, A.: Amino Acid Incorporation into Liver Proteins during Extrahepatic Cholestasis in the Rat. Europ.Surg. Res., **6**; 95~109, 1974.
- 5) 岩渕省吾, 他: 急性肝障害における Anti-thrombin Ⅲ活性. 日本消化器病学会誌, **77**; 1667, 1980.