肝疾患における Prothrombin, Protein C および 尿中 γ -Carboxyglutamic acid の変動について

上原総一郎* 後藤 勝博** 平山 亮夫*

Urinary γ -carboxyglutamic acid, plasma prothrombin and protein C in liver diseases

Soichiro UEHARA*, Katsuhiro GOTO** and Akio HIRAYAMA*

Key words: prothrombin, protein C, PIVKA, γ -carboxy-
glutamic acid, fibrin monomer

Plasma levels of prothrombin, PIVKA-II, protein C(PC), PIVKA-PC, and urinary levels of γ -Carboxyglutamic acid (Gla) were measured in liver diseases.

Plasma samples for PIVKA-II and PIVKA-PC were obtained by ordinary absorption barium sulfate. Concentrations of prothrombin and PIVKA-II were determined by Echis carinatus venom-chromogenic substrate (S-2238) method. Concentrations of PC and PIVKA-PC were determined by Laurell method. Concentration of urinary γ -Gla was determined using HPLC by Kuwada, et al.⁴⁾

Plasma samples were collected from 10 healthy adults, 8 patients with acute hepatitis, 11 patients with chronic hepatitis, 17 patients with liver cirrhosis, 8 patients with hepatoma and 9 patients with liver metastatic carcinomas.

The results obtained were as follows.

- 1) Concentrations of plasma prothrombin and PC were significantly decreased in liver diseases.
- 2) Concentration of urinary γ -Gla was decreased in most patients with hepatitis and liver cirrhosis, but γ -Gla levels were markedly increased in patients with decompensated liver cirrhosis, hepatic cancer.
- 3) Correlation between plasma prothrombin and urinary γ -Gla was

* 斗南病院内科〔〒060 札幌市中央区北1条西6丁目〕, Department of Internal Medicine, Tonan Hospital, Sapporo, Japan.

** 同 薬剤部, Department of Pharmacy, Tonan Hospital, Sapporo, Japan.

significant in most patients with hepatitis and liver cirrhosis. In patients with decompensated liver cirrhosis, hepatic cancer, there were showed negative correlation between plasma prothrombin and urinary γ -Gla.

4) In the several cases with positive fibrin monomer, plasma levels of PIVKA-II and PIVKA-PC were increased.

These data suggest that patients with different types of liver disease have impaired vitamin K-dependent carboxylase deficiency, but patients with severe liver disease e.g. decompensated liver cirrhosis, hepatic cancer have a increased levels of the urinary γ -Gla, PIVKA and fibrin monomer.

はじめに

肝疾患の凝血異常の由来を Vitamin K (VK) 依存性凝血因子と尿中 γ -Carboxyglutamic acid (Gla) を測定して検討した.

I. 対象と方法

健常者10例に急性肝炎8例, 慢性肝炎11例, 肝硬変17例, 肝癌8例, 悪性腫瘍肝転移10例, を対象に各種凝血的測定を行なった.

血漿 Prothrombin は Echis carinatus 活性化により S-2238 (Kabi) で測定した¹⁾. Protein C (PC) は EISA (BMJ) と H 鎖抗体 (Fuzisawa, Med.) で Laurell 法によった²⁾. なお, PIVKA-II, PC は BaSO₄ (100 mg/ml) 吸着上清血漿を上記の測定法により測定した^{2,3)}.

尿中 γ -Gla 濃度は HPLC で Kuwada らの方法⁴⁾ で測定し, 尿 Cr で補正した. Fibrin monomer は FMT (BMJ) で測定した.

II. 成績

肝疾患の Prothrombin と Protein C: 肝疾患群では Prothrombin, PC, PC (H 鎖) の有意の減少を認めた. かつ PC の EISA と H 鎖値との相関は $r=0.79$ ($n=43$) と有意であった.

肝疾患の尿中 γ -Gla 濃度: 肝疾患の γ -Gla 濃度は図 1 に示すように肝炎, 肝硬変代償期で減少した. しかし肝硬変非代償期は 89.9 ± 12.7 nmol/mg·Cr ($n=13$) と健常者群に比較し有意の増加を示し, かつ肝癌, 肝転移腫瘍群も同様に有意の増加を認めた.

これらと同時測定の Prothrombin, PC との間の相関を求めると図 2 に示すように肝炎,

Fig. 1 γ -Carboxyglutamic acid levels of urine in normal adults and patients with liver diseases.

肝硬変代償期群では有意の相関を示した. しかし非代償期肝硬変群や肝癌群では γ -Gla と Prothrombin との間に各々 $r=-0.34$ ($n=13$), $r=-0.15$ ($n=13$), PC とは $r=-0.34$ ($n=13$), $r=-0.43$ ($n=13$) とむしろ負の相関を示した.

肝疾患の Fibrin monomer: Fibrin monomer の陽性率は肝炎では 53.5%, 肝硬変群は 48.4%, 肝癌群は 81% であった. また FMT 陽性の

Fig. 2 Correlation between γ -carboxyglutamic acid (Gla) levels of urine and prothrombin levels of plasma in patients with acute hepatitis, chronic hepatitis and compensated stage line cirrhosis. (left) Correlation between γ -Gla levels of urine and protein C levels of plasma in patients with acute hepatitis, chronic hepatitis and compensated stage of liver cirrhosis (rights)

際にも PIVKA の出現を比較的多く認めた。さらにこの際での PIVKA-II, PC の両者の相関を求めると $r=0.61$ ($n=23$) と有意の相関を示し, FMT 陽性時でも, これら両者は同時に出現しうるものと思われた。

III. 考 察

肝疾患ではわれわれの成績も同様であるが, VK 依存性凝血因子の減少と PIVKA 出現が報告されてきた^{5,6)}。

さらにこれら凝血因子に含有される γ -Gla を尿中で測定すると肝炎, 肝硬変代償期で減少し凝血因子との間に負の相関を示すように思われた。

これに対して尿中 γ -Gla の由来が Osteocalcin など凝血因子のみとは限らぬが出血傾向を示しやすい非代償期肝硬変群や肝癌などで増加するのは VK 依存性凝血因子の肝での生合成低下を示すものの, その代謝についてはむしろ

逆に亢進していることが示唆された。

加えるに肝疾患での PIVKA の出現や Fibrin monomer との関係は今後さらに検討を加えるべきものと考えられた。

文 献

- 1) Kornalik, F. and Blombäck, B.: Prothrombin activation induced by Ecarin.-a prothrombin converting enzyme from Echis carinatus venom. *Thromb. Res.*, **6**; 53~63, 1975.
- 2) Suzuki, K., Moriguchi, A., Nagayoshi, A, et al.; Enzyme immunoassay of human protein C by using monoclonal antibodies. *Thromb. Res.*, **38**; 611~621, 1985.
- 3) 上原総一郎, 後藤勝博, 平山亮夫: 肝疾患におけるプロテインCの変動について: 血液と脈管, **16**; 283~286, 1985.
- 4) Kuwada, M. and Katayama, K.: A high performance liquid chromatography method for simultaneous determination of γ -carboxyglu-

- tamic acid and glutamic acid imprecursors, bone urine. Anal. Biochem., **117**; 259~265, 1981.
- 5) 上原総一郎, 平山亮夫: 肝疾患におけるカリクレイン-キニン系の変動について. 血液と脈管, **15**; 128~134, 1984.
- 6) Blanchard, R.A., Furie, B.C., Jorgensen, M. B.A., et al.: Acquired vitamin K-dependent, carboxylation deficiency in liver diseases. N. Engl. J. Med., **305**; 242~248, 1981.
- 7) Uotila, L. and Suttie, J.W.: Recent findings in understanding the biological function of vitamin K. Med. Biol., **60**; 16~24, 1982.

●日常診療の落とし穴と安全性を示す!

小児の医療事故と救急処置

編集 日本大学小児科教授 馬場一雄 専門医50氏分担執筆

B5判 337頁 図52 表120 定価9,800円(千350円)

日常の診療業務はいたるところに落とし穴の掘られている原野を進むようなものである。どんなに気をつけて歩いても、落とし穴に落ち込まないですむ保証はない。しかし、どこに落とし穴が隠されているか予め知っているのと知らないのでは、安全の程度が全く異なる。本書は、小児の日常診療の場に隠されている落とし穴の位置と迂回路を示す羅針盤である。

●内容: [医療事故] 1.医療事故と医事紛争, 2.医療過誤の実態と責任の所在, 3.突然死の実態, 4.最近における医事紛争の問題点と小児科領域における診療事故死, 5.小児救急患者の実態, 6.過敏性体質, 7.臨床検査に伴う事故とその対策(その1), 8.臨床検査に伴う事故とその対策(その2), 9.注射に伴う事故とその対策, 10.輸血に伴う事故とその対策, 11.輸液に伴う事故とその対策, 12.交換輸血に伴う事故とその対策, 13.麻酔に伴う事故とその対策, 14.小児外科手術に伴う事故とその対策, 15.放射線照射に伴う障害とその対策, 16.看護に伴う事故とその対策, [救急処置] 1.急発症状と応急対策, 2.救急疾患と緊急治療, 3.救急医療。