速報

肝硬変症、肝細胞癌症例における組織プラスミ
ノーゲンアクチベータ (t-PA) の測定と
臨床的意義

前川 久登* 吉川 雄二* 戸田剛太郎* 岡 博*

Evaluation of plasma tissue plasminogen activator
levels in patients with liver cirrhosis and
with hepatocellular carcinoma

Hisato MAEKAWA*, Yuji YOSHIKAWA*, Gotaro TODA*,
and Hiroshi OKA*

Key words: tissue plasminogen activator, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, transcatheter arterial embolization

Previous studies revealed that plasma tissue plasminogen activator (t-PA) level was elevated in patients with liver disease. In this study, the correlations between levels of plasma t-PA and serum total bilirubin (T.Bil) and hepatic synthetic functions were investigated in patients with chronic liver diseases (chronic hepatitis CH; N=8, liver cirrhosis LC; N=63) and with hepatocellular carcinoma (HCC; N=35).

The t-PA levels showed significant increase in patients with LC and HCC, especially in the decompensated stage of LC, compared with normal controls (N=20). Moreover, the t-PA levels significantly correlated positively with T.Bil levels and negatively with liver synthetic functions such as serum albumin, protein C in patients with LC.

Serial determination of t-PA levels in 8 HCC cases treated transcatheter arterial embolization (TAE) revealed that the values showed rapid and transient rises after TAE and returned to almost the pre-treatment levels on the 7th day after TAE. Therefore, we assume that the elevated t-PA levels in these HCC cases were due not to increased production of t-PA by hepatoma itself, but mainly to impaired liver function.

* 東京大学医学部第一内科 (〒113 東京都文京区本郷 7-3-1); First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. 受付: 1988.12. 受理: 1989. 1.26.

はじめに

組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) は主として血管内皮細胞に由来する PA である。肝疾患において血中 PA が上昇することが報告されており¹⁻³⁾, その主たる原因として肝臓による PA の血中からのクリアランスの低下が関与すると推定されている。今回, われわれは慢性肝炎 (CH), 肝硬変 (LC), 肝細胞 (HCC) 症例を対象に血中 t-PA 値を測定し, 一般肝機能成績との関連を検討した。また, HCC 症例における肝動脈塞栓療法 (TAE; transcatheter arterial embolization) 前後の t-PA 値の推移についても検討をおこない肝疾患における t-PA 上昇の機序に若干の考察を加えた。

I. 対象と方法

1) 対象; 正常者 20 例, CH 8 例, LC 63 例, HCC 35 例の区 126 例。なお, LC の症例中, 黄疸, 腹水, 肝性脳症のいずれか一つ以上の臨床症状を示す症例を非代償性肝硬変 (DLC, 23 例), 他を代償性肝硬変 (CLC, 40 例) とした。

2) 測定方法; 血漿 t-PA は EIA 法 (富士レビオ) によった。血漿プロテイン C (PC) は EIA 法キット (帝人) を使用した。

II. 成績

1) 正常者, 各種肝疾患における t-PA 測定結果; 正常者 20 例の血漿 t-PA 値は 6.6 ± 3.8 ng/ml (範囲 4-17 ng/ml) であった。各種肝疾患における t-PA 値は, CH: 11.5 ± 7.2 ng/ml, CLC: 14.8 ± 7.4 ng/ml, DLC: 27.9 ± 23.1 ng/ml, HCC: 21.7 ± 23.1 ng/ml であり (図 1), DLC では CLC に比し有意な上昇を認めた ($p < 0.01$)。又, 17 ng/ml 以上の高値をしめす症例の割合は, CH 1/8 (13%), CLC 11/40 (28%), DLC 19/23 (83%), HCC 18/35 (51%) であり, 特に DLC 群で高率であった。さらに DLC で糖尿病, 腎不全を合併した一例では, 130 ng/ml の異常高値を示した。

2) LC における t-PA 値と総ビリルビン値 (T.Bil), および肝合成能との関連; LC にお

Fig. 1 Tissue plasminogen activator (t-PA) levels in patients with chronic hepatitis (CH), compensated liver cirrhosis (CLC), decompensated liver cirrhosis (DLC), and hepatocellular carcinoma (HCC).

a: DLC with DM nephropathy.

Dotted area indicates the distribution of t-PA of 20 normal controls.

ける t-PA 値は, 解毒能の指標である T.Bil 値とは正相関を示し ($p < 0.05$) (図 2A), 肝合成能の指標であるアルブミン (Alb) や PC とは負相関を示した ($p < 0.01$) (図 2B, C)。

3) TAE 前後の経過を追えた HCC 8 例では, 全例において TAE 直後に t-PA 値の一過性の上昇を示したが, 7 日以内に TAE 前値に復する傾向が認められた (図 3)。しかし TAE 前に 17 ng/ml 以上の値を示した 4 例では, 治療による t-PA 値の正常化は認められなかった。

III. 考察

LC, HCC において血中の t-PA 値は高率に上昇する結果が得られ, 従来の結果と一致し

Fig. 2 Correlations between t-PA and total bilirubin (A), albumin (B), and protein C (C) in patients with liver cirrhosis.

た. さらに LC 群で t-PA 値は T.Bil 値とは正相関, Alb 値や PC 値とは負相関を認め, 肝機能低下とともに上昇する傾向が明らかであった. t-PA はその大部分が肝臓に取り込まれて代謝されることが ^{125}I 標識 t-PA を用いた動物実験から明らかになっている^{4)~6)}. 従っ

て, 肝疾患の重症度が増すにつれて functional liver mass の減少による肝での t-PA 代謝不全により血中 t-PA 値が上昇することは容易に推定される. 我々の今回の成績もこれに矛盾しない. しかし, 一般肝機能成績が正常であるにも拘らず t-PA 値が高値を示す症例もあり (図 2), t-PA の血中レベル上昇と一般肝機能成績の低下は必ずしもパラレルではない. さらに, 血管内皮細胞からの t-PA の放出は, 虚血刺激や鬱血のほか, トロンビン⁷⁾やバゾプレッシンなど⁸⁾⁹⁾の刺激によって促進されることが知られている. 肝機能低下例においても何らかの t-PA 放出亢進機序が働いている可能性も否定できない.

又, HCC 例で t-PA 値が著明な高値を示す症例が一部にみられ (図 1), これらの症例では肝癌組織が t-PA を過剰産生している可能性も考えられた. しかし HCC 8 例について TAE に際し経時に t-PA 値を測定した結果, 有効な TAE 療法にも拘らず t-PA 値が治療前値より低下した症例は一例のみであった (図 3). よって, これらの肝癌症例における t-PA 値の上昇は腫瘍組織による過剰産生よりも, むしろその基礎にある肝機能低下を主に反映していると推定された.

IV. 結 語

1) LC, HCC では血中 t-PA 値の上昇が高

Fig. 3 Changes in t-PA levels in patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter hepatic arterial embolization (TAE).

率に認められた。

2) LC における t-PA 値の上昇は一般肝機能の低下と相関した。

3) HCC 症例の TAE 療法前後の t-PA 値の推移より肝癌組織による t-PA の過剰産生は否定的であった。

文 献

- 1) Fletcher, A. P., Biederman, O., Moore, D.: Abnormal plasminogen-plasmin system activity in patients with liver cirrhosis: its cause and consequences. J. Clin. Invest., **43**: 681~695, 1964.
 - 2) Booth, N. A., Anderdon, J. A., Bennet, B.: Plasminogen activators in alcoholic cirrhosis: demonstration of increased tissue type and urokinase type activator. J. Clin. Pathol., **37**: 772~777, 1984.
 - 3) Kirchheimer J.C., Huber, K., Polterauer, P., et al.: Urokinase antigen in plasma of patients with liver cirrhosis and hepatoma. Thromb. Haemostas., **54**: 617~618, 1985.
 - 4) Korninger, C., Stassen, J. M., Collen, D.: Turnover of human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in rabbits. Thromb. Haemostas., **46**: 658~661, 1981.
 - 5) Fuchs, H. E., Herger, H., Jr., Pizzo, S. V.: Catabolism of human tissue plasminogen activator in mice. Blood, **65**: 539~544, 1985.
 - 6) Einarsson, M., Smedsrod, B., Pertoft, H.: Uptake and degradation of tissue plasminogen activator in rat liver. Thromb. Haemostas., **59**: 474~479, 1988.
 - 7) Levin, E. G., Marzec, U., Anderson, J., et al.: Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cell. J. Clin. Invest., **74**: 1988~1955, 1984.
 - 8) Holmberg, L., Nilsson, I. M.: Studies of the blood plasminogen activator induced by 1-desamino-8-arginine-vasopressin with observation in Von Willbrand's disease. Proc. Soc. Exp. Biol., **170**: 126~132, 1982.
 - 9) Smith, D., Gilbert, M., Owen, W. G.: Tissue plasminogen activator release *in vivo* in response to vasoactive agent. Blood, **66**: 835~839, 1985.
-