原発性肝癌, 肝硬変症における 凝固, 線溶系の検討*

及 川 巖** 玉 置 明** 斉 藤 功**
池 田 栄 一** 葛 西 洋 一**

Key words : Primary liver carcinoma, Cirrhosis, Hepaplastin-test, Prothrombin time, Antithrombin-III

B型肝炎ウイルス感染により, 肝炎, 肝硬変, また, 肝炎, 肝硬変, 肝癌への進展が注目され, この病態を, 細胞性, 体液性抗原抗体反応を基盤としてとらえようとされてきている。

抗原抗体反応を第一次的な生体反応と考えると, 凝固, 線溶系は, 直接的にせよ, 間接的にせよ, 一次的原因によりひきおこされた, 二次的

反応と考えることができると思われる。凝固線溶系を通して, 肝硬変, 原発性肝癌の病態進展のメカニズムの把握と, 凝固線溶系より, 免疫反応理解への一助とするため, 肝硬変, 硬変合併原発性肝癌, 硬変非合併原発性肝癌の凝固線溶能を比較, 検討したので報告する。

研究対象としたのは, 最近北大第一外科で経験した, 肝硬変症5例, 硬変合併原発性肝癌2例, 硬変非合併原発性肝癌2例である。

I. 測定方法

Complement-III, Antithrombin-III, α_1 -Antitrypsin, α_2 -Macroglobulinは, M-バルチゲンにより測定した。SK活性化血漿プラスミン活性, 血漿プラスミン活性は, エンゾディフュージョンフィブリンプレートにより測定した。

Table 1 Laboratory Data on Cirrhotic Patients

Case	1 44 ♂	2 56 ♂	3 31 ♂	4 61 ♂	5 51 ♂	Average
ZST (u)	17.7	16.0	10.3	10.0	9.9	12.8
TTT (u)	3.7	3.6	2.5	3.8	2.9	3.3
CCLF	++	+++	++	++	++	5/5(+)
γ -gl(%)	47.9	20.8	31.1	24.4		31.1
Ch-E	0.47	0.52	0.43	0.51	0.47	0.48
E・Varix	+	+	+	+	+	5/5(+)

その他の測定項目は, ヘパプラスチンテスト, プロトロンビン時間, フィブリノーゲン量などである。

対象となった肝硬変症5例の一般検査成績は, 表1の如くである。

血清膠質反応クンケルは, 9.9~17.7u, チモール, CCLF, γ -glともに異常高値を示し, また内視鏡, X線では, 全例食道静脈瘤が認められ, 肝シンチでは, 5例全例に, 脾肥大, Wirbelの造影もみられ, 手術した3例には, 病理検査で, 肝硬変症と診断されている。

硬変合併原発性肝癌は, 2例とも, 病理組織により, 硬変を合併する肝癌と診断されている。

また, 硬変非合併肝癌も, 病理組織により, 診断したものである。

* Studies on coagulation and fibrinolysis with liver cirrhosis and primary liver carcinoma. (The 4th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 28, 1975).

** 北海道大学医学部第一外科 [〒060 札幌市北区北14条西5丁目], Iwao OIKAWA, Akira TAMAKI, Isao SAITO, Eiichi IKEDA and Yoichi KASAI: The 1st Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan.

Fig. 1

Fig. 2

II. 結 果

ヘパラスチンテストは、肝で産生される外因性凝固因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子の総和を測定していることになり、現在、肝の産生機能状態をよく反映しているものとされている²⁾。しかし、肝疾患の場合ヘパラスチンテストの低下は、産生低下と同時に、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ因子の凝固による消費過剰による、低下部分を全く否定することはできないものと思われる。

ヘパラスチンテストの成績は肝硬変症では、25%から72%の間にあり、5例の平均は、46.2%で5例中4例は50%以下の値を示している。硬変合併肝癌は、94%と52%とばらついているが、50%以下の値はとっていない。また、硬変

非合併肝癌は、70%と86%であった(図1-a)。

よって、肝硬変独自で進行してきた状態は、肝癌が合併している肝硬変より、ヘパラスチンテストでの成績は明らかに悪い。

プロトロンビン時間をみると、肝硬変症においては、当科における異常値14秒以上が3例みられ、硬変合併肝癌においては2例とも正常である(図1-b)。プロトロンビン時間はⅠ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹの外因性凝固因子の総和を測定しているわけであるが、肝硬変のみで進行した状態は、これらの因子の低下状態を示しているものと思われる。このことは、肝硬変に伴う生体反応によるための凝固因子の低下が、肝硬変症独自で進む病態において、一層強いものと思われる。

フィブリノーゲン量においては、肝硬変症で

Fig. 3

は、146.4mg/dl より、232.2mg/dl 平均187.8 mg/dl であり、5例のうち3例は、180mg/dl より低値を示している。硬変合併肝癌においては、240mg/dl と 299.6mg/dl であり（図1-c），明らかに、肝硬変症単独の状態に進んだものが、フィブリノーゲン量の低下傾向を示している。フィブリノーゲンにおいても、肝硬変独自の状態が産生障害、消費過剰の原因がより強いことを示唆しているものと思われる。

アンチトロンビン-IIIでは、肝硬変症において低下しているとの報告は多いが⁹⁾、当科においても、12.4mg/dl であり、また、硬変合併肝癌の方が非合併肝癌より低値を示しているが、肝硬変症より明らかに高値を示している（図2-a）。アンチトロンビンIIIにおいても、肝硬変独自で進んできた状態が、肝硬変合併肝癌よりも、凝固因子の活性化を起す原因が強く、消費されることにより、低値を示しているものと考えられる。

S K活性化血漿プラスミン活性においては、肝硬変症で3.6mm, 2.1mmと2例がavailable plasmin の低値を示し、硬変合併肝癌においても1例が3.0mmと低値を示している。また血漿プラスミン活性が、肝硬変症5例のうち、3例が陽性を示している（図2）。これは、S K活性化血漿プラスミン活性の低値とも相関を示すが、プラスミノーゲンが活性化される機序が、肝硬変症独自で進展した病態において強まっていると思われる。肝機能の低下とバイパス

形成のため、plasminogen activator などの clearance の低下の一方、抗原抗体反応などの一次反応のため、硬変肝に豊富な plasminogen activator の放出など、plasmin が形成される機序の強さが示されているものと思われる。

α_1 -Antitrypsin では、硬変合併肝癌においては、387mg/dl, 410 mg/dl と、slow active な protease の inhibitor の高値傾向を示している。これにひきかえ、肝硬変症において2例が、140, 160mg/dl と低値を示し、他3例も硬変合併肝癌に比べ 250mg/dl 前後と低値を示している（図3）。このことは、肝硬変単独に進行した状態では、 α_1 -Antitrypsin の産生低下というより、前述したように、plasmin の活性が強く、plasmin など protease を阻害するため消費され低下しているものと思われる。

α_2 -Macroglobulin についてみると、肝硬変症の場合も、硬変合併肝癌の場合も、バラつきがみられるが、肝硬変合併肝癌の1例は、488 mg/dl と高値を示している。この状態は、protease 活性をおさえる方向に生体が反応している可能性をしめしていると思われる（図3）。

γ -gl では、肝硬変合併肝癌においては、23.4 mg/dl, 12.3mg/dl であり、著明な異常高値は示していない。一方、肝硬変症においては、最高44.3%と異常高値を示し、平均は30.2%である（図4-a）。

Complement-III についてみると、肝硬変合併肝癌においては、80mg/dl, 70mg/dl と正常

Fig. 4

値上限を示している。このことは、肝硬変合併肝癌においては、コンプレメント-IIIの活性化はないものと思われる。補体系の活性化は、抗原抗体複合体のほか、ハーゲマンファクターなどの non-specific substance から活性化されるが、硬変合併肝癌においては、この両者の異常活性化はないものと思われる。このことより、癌が発生していても、これに対しての抗原抗体反応による拒否反応は少なく、また、肝硬変が存在するにもかかわらず、これに伴う生体反応も弱いものと思われる。これに較べ、肝硬変症においては、1例は、30mg/dlと著明な低値を示し、残り3例も、56mg/dl以下であり、明らかに、硬変合併肝癌より低値を示している(図4-c)。このことは、肝硬変症単独に進行している状態は、肝の機能低下と、肝における生体反応が非常に強いものと思われる。また、硬変非合併肝癌の1例のコンプレメント-IIIの値は、100mg/dlと高値を示していた(図4-c)。

ま と め

肝疾患における凝固因子の低下状態を考えるとき、肝での産生障害、肝、脾を中心としての凝固による消費と、plasmin などによる凝固因子の破壊の割合が大きな問題と思われ、また、これらに対する第一的な原因を求めていくことが、今後の重要な課題と思われる。

今回の凝固、線溶能を中心とした測定の結果

より、症例数が少なく、推察にとどまる点が多いが、硬変合併肝癌を保有する生体は、肝硬変を進ませる、免疫反応などの一次反応、これを反映する凝固線溶の異常反応も弱く、肝癌に対する生体の反応も、これを積極的に排除しようとする働きは、弱いものと思われた。

一方、肝硬変独自の生体は免疫反応、凝固、線溶の異常反応が非常に強いものと思われた。

文 献

- 1) Dudley, F. J., Fox, R. A. and Sherlock, S.: Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease. Lancet, I; 723, 1972.
- 2) Owren, P. A.: Normotest in liver diseases. Farmakoterapi, 25; 46, 1969.
- 3) Kaulla, E. V. and Kaulla, K. N. V.: Antithrombin III and diseases. Am. J. Clin. Path., 48; 69, 1967.
- 4) 藤川和雄, 加藤久雄: 血液凝固のしくみ. 化学と生物, 12(6); 364, 1974.

<ABSTRACT>

Studies on Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Cirrhosis and Primary Liver Carcinoma

by

Iwao OIWAKA, Akira TAMAKI, Isao SAI
TO, Eiichi IKEDA and Yoichi KASAI

from

The 1st Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan.

Coagulation and fibrinolytic system in cirrhosis, hepatoma with cirrhosis and hepatoma without cirrhosis was studied.

The cases of liver cirrhosis showed the decrease of coagulant factors and anti-coagulant factors, hyperactivity of plasminogen and plasmin system and the decrease of protease inhibitors. Those results suggested strongly the degree of the liver damage.

In the cases of hepatoma with cirrhosis, ab-

normalities were observed more strongly than the hepatoma without other changes on the coagulation and fibrinolytic findings but hepatoma with cirrhosis had less abnormalities than liver cirrhosis alone.

And the values of the complement-III in the hepatoma with cirrhosis were showed the normal upper range. Those results demonstrated that no abnormal activations of the complement III were acted on those states. From the reason of those results in the hepatoma with cirrhosis, the progressions of the cirrhosis and the refusal reaction to hepatoma were thought to be not so remarkable.