特集・肝疾患と血液凝固

凝固能異常と肝病態*

喜多悦子** 松岡洋一** 梅垣健三**

松井 勉*** 田村雅宥*** 辻井 正***

Key words: Hemostatic disorders, Liver diseases, Hepatic function

緒 言

近年、止血機構の解明とともに、検査技術の著しい開発と相まって、諸種疾患の凝血的検査がひろく行われるようになってきた。

われわれは、検査室レベルで行いうる凝固・線溶能検査が肝病態をどのように示すかを検討する目的で、以下の検索を行ったのでその成績を報告する。すなわち、肝機能検査に加えて腹腔鏡, cintigram, 組織診などにより、肝精検を行った症例に凝固・線溶能検査を行いそれぞれの成績を検討した。

I. 対象および方法

対象は、表1に示した46例である。Liver

cirrhosis (LC) については、明らかな出血症状のあるものを除き、腹水の有無により、2群に分けた。Othersの内分けは、Banti's syndrome 3例、胆道閉塞3例、hypercitrollinemia 1例である。また、糖尿病(DM)、肝内胆汁うっ滞, hepatoma, 脂肪肝の合併例およびsteroid 投与例は、それぞれ区別した。

検査項目は次の通りである。

凝固・線溶能検査は、出血時間(BT, Duke法), 凝固時間(CT, Lee-White法) 血小板数(Plt. C, Toa Pl 100), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombotest (TT), heparin test (HPT), 第V, VIIIおよびIX因子定量(FV, FVIII, FIX-DADE 欠乏血漿による),

Table 1 Number of Subjects

		total	with DM	with intrahepat. cholestasis	with hepatoma	with fatty liver	with steroid
Acute hepatitis (AH)		6		4		1	1
Chronic hepatitis (CH)	Active	4					3
	Inactive	14	2			3	1
Liver cirrhosis (LC)	Ascites—	12	3		2		
	Ascites+	3					
Others (Banti's syndrome)		7 (3)		1		1	
maker		●	▲	×	△	○	□

* A study on the correlation between hemostatic function and liver diseases. (The 4th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 28, 1975).

** 奈良県立医科大学病態検査学 [〒634 橿原市四条町840], Etsuko KITA, Yoichi MATSUOKA, and Kenzo UMEGAKI: Department of Clinico-Laboratory Diagnostics, Nara Medical University, Nara, Japan.

*** 同 第一内科, Tsutomu MATSUI, Masahiro TAMURA, and Tadasu TSUJII: The 1st Department of Internal Medicine, Nara Medical University.

Fig. 1 Coagulation and Fibrinolytic tests—(1).

fibrinogen 量 (Fbg. TG meter), TEG, FDP (HIT法), Behringer-Partigen による plasminogen (Plg.), antithrombin III (A TIII), α_2 -macroglobulin (α_2 -Mac.) および α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) を測定した。

肝機能については, total bilirubin 値, 黄疸指数, TTTおよびZTT, GOT および GPT, LDH および LAP, alkaline phosphatase

(Al.P), choline esterase (Ch-E), total cholesterol 値, total protein 値と分画をとりあげた。その他, 症例に応じて ICG を施行した。

II. 成 績

各疾患群における凝固・線溶能検査の成績は, 図1, 2, 3に示した通りである。正常範囲は

Fig. 2 Coagulation and Fibrinolytic tests—(2).

いずれも、健康成人対象群の測定値より決定した。

BTは、全例正常範囲内であった。

CT, RTはほとんど正常範囲内にあり、明らかな差は認められなかった。PT, TT, HPT, APTTでは凝固能低下を示すもののがかなり多くみられた。PTでは、acute hepatitis (AH) で平均13.7秒（以下成績は平均値で示

した）、chronic hepatitis (CH) の inactive form 15.1秒、active form 16.0秒、LCの ascites- 15.7秒、ascites+ 17.2秒と疾患の重症度とほぼ平行して延長する傾向を示した。Othersは14.8秒であった。TTでもAH67.5%, CH inact. 54.4%, act. 41.5%, LC ascites- 52.7%, ascites+ 35.7%と重症度とほぼ平行して低下した。一方HPTでは、AHは108.3

Fig. 3 Coagulation and Fibrinolytic tests—(3).

%とむしろ高値を示し, CH inact. 71.2%, act. 73.0%と正常範囲内にあり, LCは ascites $\ominus$ 60.3%, ascites $\oplus$ 51.3%と低値を示した。これらの検査では, 比較的良好に疾患の重症度を反映した成績を示したが, PT, TTでは LC ascites $\ominus$ が CH act. より凝固障害は軽度である傾向がみられた。APTTは, いずれの群でも延長傾向を示すものが多かったが, 疾患の重症度と関連した成績は認められなかった。

TEGについては, r および k には一定の傾向は認められなかったが, ma は疾患の重症度とよく関連して短縮する傾向を示した。すなわち, AHは53.3mm, CH inact. 47.0mm, act. 49.5mm, LC ascites $\ominus$ 40.8mm, ascites $\oplus$ 37.7mmであった。

Plt. C も TEG ma と同様の傾向を示し, AH 23.8万/mm³, CH inact. 20.5万/mm³, act. 18.3万/mm³, LC ascites $\ominus$ 15.8万/mm³, ascites $\oplus$ 5.0万/mm³, Others 24.7万/mm³ と重症化に伴い著明に減少した。

FVは, AH 77.5%および Others 77.3%は正常範囲内にあり, CH inact. は52.6%, act. は55.3%, LC ascites $\ominus$ は49.2%とやや低下し, ascites $\oplus$ は26.0%と著明に低値を示した。一方FVIIIは, AH 92.5%, CH inact., act. 共107.0%, LC ascites $\ominus$ 116.2%, ascites $\oplus$ 124.7

%と正常もしくはやや高値を示す傾向にあった。FIX は一定傾向を示さず CH inact. 61.8%, LC ascites $\ominus$ 61.7%とやや低値を示したが, 他は概して高値であった。

Fbg. は CH inact. 287.8mg/dl, CH act. 377.0mg/dl, LC ascites $\ominus$ 245.1mg/dl, ascites $\oplus$ 258.7mg/dlと正常範囲内にあったが, AHおよび Others はやや高値を示す例がみられ, 平均値はそれぞれ, 415.8mg/dl, 415.4mg/dl であった。

線溶系の変動は, FDP は著しい高値をとる症例はなく, AH 7.5 μ g/ml, CH inact. 6.8 μ g/ml, act. 4.0 μ g/ml, LC ascites $\ominus$ 8.9 μ g/ml, ascites $\cdot$ 7.1 μ g/ml, Others 7.0 μ g/ml であった。

Plg. はほとんどの症例が正常範囲内にあり, AH 10.6 mg/dl, CH inact. 10.3 μ g/dl, act. 11.9 μ g/dl, LC ascites $\ominus$ 9.0mg/dl, ascites $\oplus$ 8.0mg/dl, Others 9.6mg/dl であった。

Inhibitor 系については, 同一症例においても, 増加あるいは減少を示し, 態度は一定しなかった。すなわち, AHではATIIIは34.1mg/dl, α_2 -Mac. は289.0mg/dl, α_1 -ATは205.0mg/dlと全て正常範囲内であり, CH inact. では, ATIIIは28.3mg/dlと正常範囲内であるが, α_2 -Mac. は430.0mg/dl, α_1 -ATは279.6mg/dl, と増加傾向を示した。CH act. でも, ATIII 31.8mg/dl, α_2 -Mac. 480.0mg/dl, α_1 -AT 305.0mg/dlと後2者が増加傾向を示した。しかし, LCでは, ascites $\ominus$ でATIII 20.4mg/dlと減少し, α_2 -Mac. は466.8mg/dlと著増, α_1 -ATは303.2mg/dlとやや増加を示し, ascites $\oplus$ では, ATIII 24.9mg/dl, α_1 -AT 235.0mg/dlは正常範囲内, α_2 -Mac. は522.7mg/dlと著明に増加していた。

III. 肝機能検査成績との関連性

以上の凝固・線溶能検査成績を肝機能検査成績と対比してみると以下の傾向がうかがわれた。すなわちGOT・GPTについては, 100u以上の高値を示す群にPT延長, TEG maの短縮, Fbg. 減少がみられた。蛋白分画のalbumin level では, 50%以下の低値群にPT延長, TTおよびHPTの低下, ATIIIの減少傾向がみられ

Table 2 Frequency of Abnormal Hemostatic Status with Normal Screening Liver Function tests

		%			%
Bleeding Time	↑	17	Thrombotest	↓	72
Plt, count	↓	44	Hepaplastin test	↓	33
Clotting Time	↑	6	Fibrinogen	↑	22
Recalcif, Time		0	Plasminogen	↓	6
Activated PTT	↑	50	FDP	↑	38
Factor V	↓	36	TEG ma	↓	67
Factor VIII		0	Antithrombin III	↓	18
Factor IX	↓	36	α_2 -Macroglobulin	↓	47
Prothrombin T	↑	44	α_1 -Antitrypsin	↓	12

た。Ch-Eについては、0.44pH以下の低値群にHPTの低下、TEG ma短縮、Fbg. 減少、ATⅢ低下がみられた。膠質反応では、TTT・ZTT両者共に異常値を示す群にPT延長、HPT低下、TEGma短縮、Fbg. 減少、 α_2 -Mac.増加がみられた。

主な凝固・線溶能検査と肝機能検査成績の相関をみると、alb.はPTと-0.445、HPTと+0.404、Ch-Eはplg.と+0.353、TTTはHPTと-0.376、TEG maと-0.367、Fbg.と+0.413、 α_2 -Mac.と+0.563、ZTTはPTと+0.455、HPTと-0.568、Fbg.と-0.368、 α_2 -Mac.と+0.419、 α_1 -ATと-0.330で有意の相関を示した。transaminaseは、いずれの凝固・線溶能とも有意の相関は示さなかった。

IV. 肝機能検査正常化群の凝固・線溶能

今回の検索46例中、ICGを除く、いわゆるscreening肝機能検査で、黄疸なく、膠質反応正常、transaminase 50u以下、Ch-E 0.6ΔpH以上、AlP.正常など、全く機能の正常化した症例が19例みられた。これらの症例の凝固・線溶能検査成績の異常率は表2の通りである。TT, TEGma, APTT, α_2 -Mac. PT, Plt. Cなどに高い頻度で異常がみられた。FVIIIは全て正常範囲内にあった。HPTは33%の異常率を示した。またPIVKA Inhibitor Indexは、健康成人群の0.12に対して、肝機能正常化群は0.41と高値を示した。(なお、全症例のPIVKA I・Iは0.38, AHは0.31, CH inact.は0.34, act.は0.43, LC ascites ⊖は0.32, ascites ⊕

は0.52, Othersは0.38であった)。

V. 考案

以上の成績から、比較的肝病態と平行して変動するものは、PT, HPT, TEG ma, Plt. C, Fbg., α_2 -Mac.であり、TT, APTT, FV, IX, ATⅢ等は、どの群においても低下、延長あるいは増加するものがみられ、肝病態のindexとはし難いように考えられる成績が得られた。さらに、PT, TTの測定値を判読するにあたっては、HPTに比較し判定上の問題点をかかえていることを考慮する必要もあらうと考えられる。

一見肝機能の正常化した症例においても、なお高い頻度で凝固・線溶能異常を認めたことは、これらの検査が肝機能のindexとなりうることを示すものではあるが、今回は主として慢性肝疾患を対象とした検索であって、膠質反応異常群、低albumin群、Ch-E低下群は凝固異常が明らかであったことより考え、肝における蛋白代謝異常、主として蛋白合成の障害が反映されているものと考えられる。

また、AHではFbg.の高値を示すものが多くみられたこと、inhibitor群の変動は一定でなく、同一症例においても様々な態度がみられたことなどは、高fibrinogen血症とDIC, bile acidと線溶能等についても考慮する必要があるとも考えられ、今後これらの問題点と併せ、各種肝疾患の推移と凝固・線溶能の関連を追求し、肝病態を凝血学的に把握するよう努めてゆきたい。

結 語

- 1 凝固・線溶検査の中では, PT, HPT, TEG, PH, C., Fbg., α_2 -Mac. が肝病態とよく平行して変動した。
- 2 慢性肝疾患では, 肝における蛋白合成の障害が凝固・線溶能異常として反映されるものと考えられる。
- 3 線溶系 inhibitor 群の変動は一定しなかった。

文 献

- 1) Hillenbrand, P. and Sherlock, S. : Use of normotest and thrombotest, coagulation test, in hepatocellular disease. *Farmakotherapie*, 28; 32, 1974.
- 2) Vertkamp, J. J. and Kreuning, J. : The diagnostic value of coagulation studies in chronic liver disease. *Farmakotherapie*, 28; 35, 1975.
- 3) Ro, J. S. : Hemostatic problems in liver failure. *Scand. J. Gastroent.*, 8 (Suppl. 19); 80, 1973.
- 4) Ockerman, P. A., Braconier, J. H. and Eriksson, O. : Normotest in acute hepatitis and chronic liver disease. *Scand. J. Gastroent.*, 8 (Suppl. 19); 85, 1973.
- 5) 梅垣健三 : 肝機能からみた血液凝固. 臨床病理, 11; 40, 1963.

<ABSTRACT>

**A Study on the Correlation between
Hemostatic Function and Liver Diseases**
by

Etsuko KITA, Yoichi MATUOKA, Kenzo UMEGAKI, Tsutomu MATSUI*, Masahiro TAMURA* and Tadasu TSUJII*
from

Department of Clinico-Laboratory Diagnostics, and *First Department of Internal Medicine Nara Medical University, Nara, Japan.

Nowadays There is no doubt that coagulation studies of hepatic damages give information for the severity, but the clear relationship in this diagnostic value is not established yet.

Present studies indicated that hemostatic tests have some pathophysiological significance for disturbed liver functions.

Coagulation and fibrinolytic tests, such as bleeding time (BT), clotting time (CT), recalcification time (RT), prothrombin time (PT), thrombotest (TT) hepaplastintest (HPT), activated partial thromboplastin time (APTT), TEG, concentration of factor V, VIII, IX and fibrinogen (Fbg.), platelet counts (Plt.C), FDP, plasminogen (Plg.), antithrombin III (AT III), α_2 -macroglobulin (α_2 -Mac.), and α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) were made on 6 cases with acute hepatitis (AH), 14 with inactive chronic hepatitis (inact. CH), 4 with active chronic hepatitis (act. CH), 12 with liver cirrhosis without ascites (LC ascites $\ominus$), 3 with liver cirrhosis with ascites (LC ascites $\oplus$), and 7 other liver disorders such as Banti's syndrome, acute cholestasis and hypercitrullinemia.

BT, RT and CT were almost in normal range. Prolonged PT and decreased TT and HPT value were shown in CH and LC groups, but in AH, PT TT and HPT were all in normal range. APTT was prolonged in many cases of each group. In LC with or without ascites, TEG ma was shortened and Plt.C decreased. Low concentration of FV and IX was revealed in many cases with CH and LC. Fbg. level elevated in some cases with AH and other liver disorders, but in most cases with CH and LC showed its decrease. In each group. FDP was almost in normal and Plg. was not elevated.

Fibrinolytic inhibitors showed variable changes in same group. In AH, three inhibitors were all in normal range. In CH, AT III was in normal range and α_2 -Mac. and α_1 -AT were slightly increased. In LC ascites $\ominus$, AT III decreased and α_2 -Mac. and α_1 -AT increased. In LC ascites $\oplus$, AT III decreased, α_2 -Mac. increased and α_1 -AT was in normal.

There were 19 cases out of 46, with normal values in screening liver function tests in the present study. They had abnormal values with high frequency in TT, APTT, TEGma, α_2 -

Mac., Plt. C, PT and so on. Thirty-three percent of them showed decreased HPT value. So that these coagulation and fibrinolytic tests may be utilized in the diagnostic procedure for liver functions.

Abnormal hemostatic results were referred

with TTT, ZTT, Ch-E and serum albumin level in the present studies which were performed mainly on chronic liver diseases, and these suggested disturbed protein metabolism, especially in live cells.