原 著

肝疾患におけるヘパプラスチンテストの意義*

近 藤 功** 垣 内 佐十志** 加 藤 憲 司**
高 瀬 幸次郎** 奥 田 喜 朗** 為 田 靱 彦**
中 桐 俊 次** 明 田 昌 三** 松 田 雄 次**
加 藤 清一郎** 小 坂 義 種** 竹 沢 英 郎**

Key words : Hepaplastintest, Thrombotest, Prothrombintest

緒 言

Hepaplastintest (以下 HPT と略す) は、Owren¹⁾ らにより考案された凝固因子の測定法であり、Vitamin K の存在下で合成される因子のうちの第Ⅱ，第Ⅶ，第Ⅹ因子を測定することが可能である。

古くから肝臓は血漿蛋白の合成の場であり、第Ⅷ因子を除く 9 種の凝固因子を生成する臓器として知られている。したがって肝疾患時における出血傾向の原因としては、現在凝固因子の異常消費，線溶亢進および血小板減少なども考えられているが，その主因は凝固因子の産生低下であるといっても過言ではない。

従来よりこれらの凝固因子を総合的に測定する方法として，Quick 法 (以下 QPT) および Thrombotest (以下 TT) などが用いられ，肝機能検査の一指標として，臨床的に応用されている。しかし前者はその手技が煩雑でありまた試薬の標準化が不充分である点で，後者は内因性凝固阻害因子 (PIVKA) に影響を受ける点で不都合が生じたため 1969 年 Owren¹⁾ らが家兎脳トロンボプラスチンを使用して PIVKA に感受性がなく，凝固因子の活性のみを表現しうる

Table 1 Case studied

Group	No. of cases	Mean of Age	Sex	
			Male	Female
normal	25	40	12	13
Acute Hepatitis acute stage	15	41.8	9	6
〃 convalescent stage	36	37.8	25	11
chronic Hepatitis active form	36	50	30	6
〃 inactive form	4	57.3	2	2
Liver cirrhosis decompensation	20	54.3	16	4
〃 compensation	34	53	25	9
Hepatoma	6	48.1	4	2
Fatty Liver	8	33.8	7	1

検査法を考案した。

今回われわれは各種肝疾患患者に HPT を施行し，2，3 の凝血学的検査ならびに肝機能検査との関連性について比較検討する機会を得たので報告する。

I. 対象および方法

対象は昭和50年 1 月より10月までに三重大学医学部第一内科および関連病院に入院し，診断を確定しえた急性肝炎51例，慢性肝炎40例，肝硬変 54例，肝癌 6 例および脂肪肝 8 例の計 159

* The significance of Hepaplastintest in liver diseases. (The 4th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 28, 1975).

** 三重大学医学部第一内科 (〒514 津市江戸橋2-174), Isao KONDO, Satoshi KAKIUCHI, Kenji KATO, Kojiro TAKASE, Yoshiro OKUDA, Yukihiko TAMEDA, Syunji NAKAGIRI, Syozo AKEDA, Yuji MATU-SDA, Seiichiro KATO, Yoshitane KOSAKA & Hideo TAKEZAWA: The 1st Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Mie, Japan

Table 2 Mean value and S.D. of HPT and TT in liver disease groups

Group	HPT			TT		
	N	Mean	SD*	N	Mean	SD
normal	25	92.3	27.7	13	81.5	20.7
Acute Hepatitis acute stage	15	54.9	28.1	7	36.1	27.1
Acute Hepatitis convalescent stage	36	90.0	20.7	27	67.4	14.4
Chronic Hepatitis active form	36	69.0	15.2	29	45.1	17.7
Chronic Hepatitis inactive form	4	93.5	11.4	4	70.3	22.5
Liver cirrhosis Decrepitation	20	42.8	17.9	15	30.8	18.6
Liver cirrhosis Compensated	34	66.3	13.0	19	38.6	18.5
Hepatoma	6	82.7	29.7	4	31.8	8.9
Fatty Liver	8	97.8	34.7	4	55.3	19.6

* S.D. : standard deviation

例である。なお正常対照群としては肝胆道疾患の既往がなく、しかも肝機能検査において異常を認めないもの25例を選んだ(表1)。

HPT の測定にはエーザイ K.K. 提供のヘパラスチン試薬を用い規定の方法により測定した。

TT, QPT および栓弾図の測定は既定の方法に従った。

肝機能検査としては、T.P., A/G, Bil, TTT, ZST, GPT, GOT, ALP, ChE, LDH, LAP, γ -GTP, T-Chol, E-Chol, および血清蛋白電気泳動などの測定を行った。

II. 結 果

正常成人25例の HPT の測定値の範囲は61~140%に分布し、平均値は92.3 $\pm$ 27.7%であり、TT の平均値は81.5 $\pm$ 20.7%であった。

急性肝炎51例の HPT の平均値は79.7 $\pm$ 28.1%で、そのうち GPT が300 単位以上の急性期15例の平均値は54.9 $\pm$ 28.1%であった。

慢性肝炎40例の平均値は71.5 $\pm$ 16.5%であり、活動型36例のそれは69.0 $\pm$ 15.2%であった。

肝硬変54例の平均値は57.6 $\pm$ 18.9%で、非

Table 3 Comparison of various liver function tests with HPT and TT in all liver diseases

Liver function tests	HPT		TT	
	N	r*	N	r
TT	109	0.5573		
PT	60	0.5435	54	0.2100
Thrombelastography	r	0.1450	29	-0.0298
	r+K	-0.3420	29	0.0011
	ma	0.3058	29	-0.0396
Albumin	146	0.1682	102	0.2474
γ -Globulin	144	-0.3843	100	-0.3213
TTT	118	-0.2093	91	-0.2557
ZST	136	-0.4730	94	-0.3661
GPT	152	-0.0328	105	-0.0947
GOT	152	-0.0852	105	-0.1371
ALT	153	-0.1138	104	-0.2781
Choline esterase	138	0.4529	94	0.5622
LDH	117	-0.0351	73	-0.1725
LAT	81	0.1078	45	0.3757
γ -GTP	56	0.1179	22	-0.0786
T-Cholesterol	113	0.1265	73	-0.0328
E-cholesterol/ T-cholesterol	96	0.0289	68	0.0563

* r: Coefficient of correlation

代償期20例では42.8 $\pm$ 17.9%, 代償期34例では66.3 $\pm$ 13.0%であった。

急性肝炎急性期、慢性肝炎活動型、肝硬変非代償期および代償期の TT の平均値はそれぞれ36.1 $\pm$ 27.1%, 45.1 $\pm$ 17.7%, 70.3 $\pm$ 22.5% および38.6 $\pm$ 18.5%であった(表2)。

全肝疾患における HPT および TT と各種肝機能検査との相関をみると、HPT においては TT と r=0.56, QPT と r=0.54, ChE とは r=0.45 と高い相関関係がみられた。一方 TT においては ChE とのみ r=0.56 と高い相関関係がみられたにすぎなかった(表3, 図1)。

亜急性肝炎を含む急性肝炎時の HPT 値の経時的変動を GPT, T. Bil. と対比してみると、急性肝炎の HPT 値は GPT, T. Bil. が最高値をとる発症2週間にはすでにほぼ正常域迄上昇したが、亜急性肝炎の如き重篤な疾患では正常化が遅延し発症後6週を経た時点においても、なお異常低値を示しているのが特徴的であった(図2)。

(a) Relationship between HPT and TT.

Fig. 1 (b) Relationship between HPT and PT.

III. 考 案

当科における正常成人の平均値は $92.3 \pm 27.5\%$ であり、松岡ら²⁾、山中ら³⁾の $84.3 \pm 9.5\%$ および $86.0 \pm 14.7\%$ よりやや高いが、Mannucci⁴⁾ら、Hillenbrand⁵⁾らの $93.8 \pm 16.0\%$ および 96.2% とはほぼ同様の成績であった。

急性肝炎における HPT 値と肝機能検査値との関連性について Owren⁶⁾は preicteric または黄疸初期においてトランスアミナーゼ値の上昇が HPT の低下に先行するとし、このことは肝炎においてトランスアミナーゼなどの肝細胞内の

Fig. 2 Serial changes of laboratory findings in patients with acute and subacute Hepatitis.

酵素の逸脱が凝固因子などの蛋白合成能の障害に先行するとしている。自験例においては通常の経過をとる急性肝炎では、発症1週目に HPT 値は低値を示すがトランスアミナーゼの改善に先行しほぼ2週目には正常に復している。

Owren⁶⁾は HPT 値の急激な減少の理由として特に第Ⅶ因子の著明な合成障害を挙げ、急性肝炎時においては第Ⅶ因子は70%と高度に障害を受けているが、第Ⅹ因子および第Ⅱ因子はおおの30%、15%と軽度の障害をうけたためとしている。これらの合成障害の程度の差異は各因子の半減期の長短によるものと結論づけている。

トランスアミナーゼ値が高度の上昇を示すにもかかわらず HPT 値が初期から正常または早期に正常に復する時には、その予後は良好であるとの報告⁷⁾がみられている。一方自験例において HPT 値が第1週目より10数%と非常な低値を示し、トランスアミナーゼの下降にもかかわらず3～6週にかけてなお低値を示した症例は Tisdale のいう亜急性肝炎の組織像を呈し

たことから、われわれは one point の HPT 値の測定は QPT 値とならんで予後の判定に極めて重要な役割を持つものと考えている。Schmidt⁸⁾ らも急性肝炎より慢性肝炎に移行した症例について観察し、トランスアミナーゼ値の改善にかかわらず HPT 値が遷延して異常値を示したことを指摘し、急性肝炎における HPT 値は診断的意義よりむしろ予後の判定に意味があるとしている。

Hillebrand⁹⁾らは急性肝不全をきたした患者について HPT 値が25%以上のものでは5例中1例のみが死亡し、25%以下のものでは12例中7例が死亡したと報告している。自験例においては HPT 値が25%以下を示した急性肝不全患者3例中2例は死亡し、25%以上を示した3例はいずれも救命した。

慢性肝炎非活動型における HPT 値は全例正常範囲であったが、活動型では66.7%が低値を示した。これらのうち HPT 値が54%以下を示した6例中5例はHB抗原が持続陽性であり、しかも Sublobular zonal necrosis を伴った症例であった。そのいずれもが現在PS剤20mg/dayの間歇長期投与療法を行っている症例である。

肝硬変代償期において HPT 値が70%を下回ったものは58.5%であり、非代償期のそれは90%であった。腹水、出血傾向、意識障害などの臨床症状を伴う非代償期に進行すると、その重症度に応じて HPT 値は低下を示すものである。自験例において代償期から非代償期に陥った4症例の HPT の平均値はおのおの61%、40.2%であった。このことより半減期の短かい HPT 値は肝不全症状に先行して変動し、肝不全の早期把握に役立つと考えている。

結 語

肝疾患患者159症例および正常対照群25例の計184例について HPT 値を測定し次の知見を得た。

1. HPT 値は急性肝炎急性期、慢性肝炎活動型および肝硬変において正常ならびに他の肝疾患群に比し有意に低値を示した。

2. 急性肝炎では HPT 値は発症2週目ですでにほぼ正常域に復したが、亜急性肝炎のそれ

は発症第1週目より極めて低値であり、発症後3～6週においてもなお低値を示した。

3. SN を伴う慢性肝炎活動型においては、HPT 値は低値を示し、ChE 値とよく相関し、肝細胞壊死の程度を反映するもののようであった。

4. 肝硬変においては、肝不全症状に先行して HPT 値の低下がみられた。

文 献

- 1) Owren, P. A. et al.: Farmakoterapi, **25**; 14, 1969.
- 2) 松岡松三, 他: 血液と脈管, **4**; 1181, 1973.
- 3) 山中 学, 他: 血液と脈管, **4**; 557, 1973.
- 4) Mannucci, L. et al.: Scand. J. Gastroent., **8**; (Suppl. 19), 103, 1973.
- 5) Hillenbrand, P. et al.: Scand. J. Gastroent., **8** (Suppl. 19); 126, 1973.
- 6) Owren, P. A.: Farmakoterapi, **25**; 46, 1969.
- 7) Öckerman, P. A. et al.: Scand. J. Gastroent., **8** (Suppl. 19); 83, 1973.
- 8) Schmidt, W. et al.: Scand. J. Gastroent., **8** (Suppl. 19); 143, 1973.

<ABSTRACT>

The Significance of Hepaplastintest in Liver Diseases

by

Isao KONDO, Satoshi KAKIUCHI, Kenji KATO, Kojiro TAKASE, Yoshiro OKUDA, Yukihiro TAMEDA, Syunji NAKAGIRI, Syozo AKEDA, Yuji MATSUDA, Seiichiro KATO, Yoshitane KOSAKA, Hideo TAKEZAWA

from

The 1st Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Tsu, Japan.

In an attempt to evaluate the clinical significance of "Hepaplastintest", comparative studies have been undertaken by simultaneous observation on Hepaplastintest, Owren's Thrombotest and Quick's one step prothrombintest respectively.

159 cases with liver diseases, including acute, chronic hepatitis, cirrhosis of the liver, hepatoma and fatty liver.

Significantly lower hepaplastintest values were obtained in acute stage of acute hepatitis, chronic hepatitis active form and cirrohsis as compared with other types of liver diseases.

Earlier recovery of hepaplastintest value as within two weeks was impressed in acute hepatitis, contrasting to definite delay of recovery in subacute hepatitis as long as more than one

month.

In chronic hepatitis active form with sublobular zonal necrosis, concomitant lower values both in choline esterase and hepaplastintest were impressive.

In cirrohsis, preceeding depression of hepaplastintest value was noted shortly before the onset of hepatic failure.