原 著

悪性腫瘍における凝固・線溶系ならびに
阻止因子の変動に関する検討*

別 府 恒** 小 西 正 昭** 久 藤 真**
山 口 哲 郎** 楠 瀬 桂** 出 口 克 巳**
井 土 熊 野** 山 田 外 春**

Key words : cancer, fibrinogen, FDP, ICF syndrome.

緒 言

悪性腫瘍の経過中に血栓および出血傾向がみられることは、1875年に Trousseau が報告して以来多くの報告¹⁾²⁾³⁾がなされてきた。近年、血液凝固および線溶に関する検査法が進歩するに伴ない、癌患者における凝固線溶異常について血管内凝固症候群⁴⁾⁵⁾⁶⁾という概念が導入されてきている。われわれも、Fibrinogen 量⁸⁾の増加すること、Fibrinogen 代謝の亢進⁹⁾すること、さらに凝固線溶系の動態¹⁰⁾¹¹⁾についても報告してきた。

今回、癌における intravascular coagulation and fibrinolysis (ICF) について、凝固・線溶系ならびに阻止因子に関する検索を行ない、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1. 対 象

過去2年間における当院ならびに関連病院に入院中の悪性腫瘍患者170例（胃癌68例、肺癌22例、結腸・直腸癌21例、腎・尿路系の癌14例、肝癌9例、子宮・卵巣癌8例、胆道癌5例、乳癌4例、膀胱癌2例、その他17例）。その病勢はさまざまであるが、末期癌が多く含まれ

ている。なお、抗癌剤の使用例は除外してある。

2. 検査項目

凝固系：血小板数（以下 plat とする）、Fibrinogen 量 (ϕ)、Prothrombin time (PT)、Thrombotest (TT)、Hepaplastintest (NT)。

線溶系：serial thrombin time (STT)、FDP、Plasminogen (plg)。

Paracoagulation test : Ethanol gelation test (EG)、Protamine sulfate test (PS)、Cryo-fibrinogen (Cry)。

凝固・線溶阻止因子：Antithrombin III (AT III)、 α_1 -Antitrypsin (α_1 AT)、 α_2 -Macroglobulin (α_2 M)。

3. 方 法

ϕ : Tyrosin 法, PT : Quick-段法, FDP : HIT 法, plg, AT III, α_1 AT, α_2 M : single radial immunodiffusion 法 (M-partigen)。

II. 結 果

図1は癌患者の検査成績である。 ϕ と plat は増減共に同じような傾向を示し、 ϕ の増加は肺癌、肝癌に多い傾向がみられた。PT は16%が延長していた。TT と NT のうち、両者の解離を示す症例が検索し得た95例中9例にみられ

* Blood Coagulation, Fibrinolysis and their Inhibitors Studies on Patients with Cancer. (The 4th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 30, 1975).

** 三重大学山田内科〔〒514 三重県津市江戸橋2-174〕, Hisashi BEPPU, Masaaki KONISHI, Makoto KUTO, Tetsuro YAMAGUCHI, Katsura KUSUNOSE, Katsumi DEGUCHI, Yuya IZUCHI, Sotoharu YAMADA : The Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Mie, Japan.

Fig. 1 Measurement of 14 parameters. (a) Plat: Platelet, ϕ : Fibrinogen, Quick: Prothrombin time (Quick's one stage method). (b) FDP: Fibrin-Fibrinogen Degradation Product, STT: Serial Thrombin Time, Plas: Plasminogen. (c) TT: Thrombin time, NT: Hepaplastintest. (d) ATIII: Antithrombin III, $\alpha_1\text{AT}$: α_1 -Antitrypsin, $\alpha_2\text{M}$: α_2 -Macroglobulin, PS: Protamine Sulfate Test, EG: Ethanol Gelation Test, Cry: Cryofibrinogen.

Fig. 2 Correlation of results with Anti-thrombin III and Plasminogen

たが、この9例はいずれも FDP が高値であり、このうちφは3例に減少し、6例は正常であった。FDP は52%が高値を示し、臓器別にみると胃癌63%、直腸・結腸癌70%、子宮・卵巣癌63%と、高値を示す例が多かった。STT 30分値は82%が延長しており、plg は24%が増加し、54%が減少していた。阻止因子系では、ATⅢは70%が減少し、逆にα₁AT は81%が増加していたが、α₂M は増減それぞれ20%を示した。PS と Cry はともに約30%が陽性であったが、EG は10%と陽性率が低かった。

各 parameter 間での検討では、ATⅢ と plg は(図2)相関係数+0.47と、1%以下の危険率で推計学的に有意の正の相関を示した。また、φ と plg は(図3)相関係数+0.36と、1%以下の危険率で推計学的に有意の正の相関を得たが、φ 正常以下、plg 正常以下の範囲に1例を除き、FDP 高値例が入っている。FDP と φ の関係(図4)では、FDP 低値群では一定の傾向はないが、FDP が高値になるにつれて φ の減少傾向がみられる。そこで、FDP 20 μg/ml 以上の高値例を中心に、φ の増減を基準として3群に分け、各群での parameter を検討した(図5)。

第Ⅰ群：FDP 20 μg/ml 以上、φ 400mg/dl 以上の群で、これは FDP 高値群の16% (87例中14例)を占める。plat は正常ないし増加傾向を

Fig. 3 Correlation of results with Fibrinogen and Plasminogen

Fig. 4 Relation between Fibrinogen and FDP

示し、PT はほぼ正常内にあり、STT 30分値はほとんどの例が延長している。plg を検索し得たのは6例であるが、1例は減少しているが他は正常ないし増加している。ATⅢは多くの減少傾向を示し、α₁AT はほとんどの例で増加し、α₂M は増減さまざまである。paracoagulation test は15%~23%が陽性を示した。

第Ⅱ群：FDP 20 μg/ml 以上、φ 400~200 mg/dl の群で、これは FDP 高値群の59% (87例中51例)を占める。plat は多くは正常であるが、増加または減少例もみられる。PT はほとんどが正常であるが、中には延長例もある。

STT 30 分値はほとんどが延長し, plg は増減さまざまである. ATⅢ は多くは減少しているが, 増加または減少例もみられる. α_1 AT はほとんどが増加し, α_2 M はほとんどが正常であるが, 増加または減少例もみられる. paracoagulation test のうち PS は31%が陽性を示すが, EG, Cry はⅠ群に比して陽性率が低くなった.

第Ⅲ群: FDP 20 μ g/ml 以上, ϕ 200mg/dl 以下の群で, これは FDP 高値群の25% (87例中21例) を占める. plat は減少傾向を示すものが多くなり, 中でも著名な減少例もみられる. PT は多くは正常であるが, 延長する例もある. STT 30 分値はほとんどが延長し, plg と ATⅢ は共にほとんどが減少を示し, 中には著名な減少例もみられる. α_1 AT はほとんどが増加し, α_2 M は増減さまざまである. paracoagulation test のうち PS と Cry は38%~36%と陽性率が他の2群に比して高くなるが, 逆に EG は陽性率が低くなった.

III. 考 按

癌患者の凝固・線溶動態については, 多くの報告があるが, 必ずしも一致した見解はない. 最近, 癌患者の凝固・線溶異常について血管内凝固症候群⁴⁾⁵⁾ の概念が導入されてきており, Davis¹²⁾, Miller⁴⁾ らは癌においては, 癌細胞由来の slow release thromboplastin により, 凝固亢進をきたし, 凝固因子の過剰産生とそれに伴う線溶活性の亢進により, slow grade chronic

Fig. 5 Changes of 13 parameters in the patients with FDP greater than 20 μ g/ml.

DIC の存在することを指摘している。また、線溶活性機構と血管内凝固との密接な関係を強調する為に、intravascular coagulation and fibrinolysis (ICF) syndrome¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾とする報告もある。

われわれの対象とした癌患者の parameter の変動はさまざまであり、特に FDP の増加群が 52%, STT 30分値の延長例 80%, plg の減少例 52%, paracoagulation test の陽性化など、全般に線溶活性の亢進を示す成績を得ている。加えて plg と AT III が正の相関を示すことは、血栓による二次線溶の発現が推察でき、同様の成績の報告¹⁶⁾もある。また、 ϕ と plg の両者の減少域に FDP 高値例が多いことは、consumption coagulopathy の病態を反映していると思われる。さらに、antiplasmin である α_2M , α_1AT をみると、 α_2M は一定の傾向はないが、 α_1AT は増加例が約 80% と多く、遅延型 antiplasmin といわれている α_1AT は DIC 例で増加¹⁷⁾しているという報告、胃癌の進行につれて増加¹⁸⁾したという報告もみられるが、その機序についてはさらに検討を要する。

chronic DIC の場合、凝固因子は正常あるいは増加していることがあるため、診断は容易ではないが、FDP の増加⁷⁾, STT の延長¹⁹⁾, paracoagulation test の陽性化⁷⁾などを指標として診断するという報告もある。また、TT と NT の解離が EG の陽性と一致することにより、DIC の診断に役立つという報告²²⁾もある。

癌患者に FDP の増加することについては文献上、38%²⁰⁾, 41%²¹⁾, 48%¹⁹⁾, 82%¹⁴⁾とさまざまな報告があり、これは癌の進展度に関係があると考えられ、特に転移癌では 85%²¹⁾が増加していたとの報告もある。われわれは、この FDP 増加群を ICF syndrome としてとらえ、 ϕ の変動を中心に 3 群に分け、他の parameter の動きについて検討した。すなわち、I 群：hyperfibrinogenemia では、FDP 高値群の 16% にあたり、Davis¹²⁾, Miller⁴⁾ らのいう low grade DIC の発現があり、凝固因子は overproduct されている状態と考えられ、overcompensated ICF といえる。II 群：normal fibrinogenemia では、FDP 高値群の 59% と最も多くみられ、

この状態では消費と産生の balance がとれている状態と考えられ、compensated ICF と言えるが、中には overproduct されていたものが急激な balance のくずれによる消費状態の一時期をみている可能性もあり、十分な経過観察が必要と思われる。III 群：hypofibrinogenemia では、FDP 高値群の 25% にあたり、plat, AT III, plg の減少があり、中には著名な減少を示すものもあり、paracoagulation test の陽性率は最も多くなり、decompensated ICF といえ、この群は Colman²³⁾ らのいう DIC の criteria をみたすものであり、われわれが臨床上経験する出血傾向を伴う DIC はこの群に入るものである。

以上、ICF を 3 群に分けて考察を加えたが、Cooper¹³⁾²⁴⁾, Bowie⁷⁾ らも同様の分類を試みている。癌患者の病態を把握するために、治療（放射線、抗癌剤、手術など）、生体を不利に導く因子（感染など）などにより、どのような経過をとるかを観察することが重要であると考える。

ま と め

癌患者 170 例に、凝固線溶ならびに阻止因子に関する検索を行ない、癌患者の 52% に FDP 高値例があり、それらを ICF syndrome としてとらえ、 ϕ の変動を 3 群に分け次の結果を得た。

I 群：overcompensated ICF

ϕ , plat の増加傾向、AT III の減少傾向、plg の正常ないし増加傾向、paracoagulation test の陽性化。

II 群：compensated ICF

ϕ , plat の正常、AT III の減少傾向、plg の正常、paracoagulation test の陽性化の減少。

III 群：decompensated ICF

ϕ , plat, AT III, plg の減少傾向、paracoagulation test の陽性化の増加。中には ϕ , plat, AT III, plg の著しい減少例もある。

以上、3 群についての検討は癌患者の病態を把握する上で重要な意義があると考えられる。

文 献

- 1) 田中健蔵, 他: 血液と脈管, 3; 9~24, 1972.

- 2) 山本政勝, 他: 外科, **35**; 503~510, 1973.
- 3) Waterbury, L. S. et al.: *Angiology*; **18**; 197~203, 1967.
- 4) Miller, S. P. et al.: *Cancer*, **20**; 1452~1465, 1967.
- 5) Owen, C.A. et al.: *Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl.*, **36**; 197~213, 1969.
- 6) 漆崎一朗, 他: 臨床血液, **15**; 153~164, 1974.
- 7) Bowie, E. J. W. et al.: *Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl.*, **56**; 137~143, 1973.
- 8) 山田外春, 他: 日本臨床, **31**(5); 487~494, 1973.
- 9) 楠瀬 桂: 未公表.
- 10) 楠瀬 桂, 他: 第16回臨床血液学会総会抄録集 (血液と脈管に投稿中).
- 11) 別府 恒, 他: 第16回日本臨床血液学会総会抄録集.
- 12) Davis, R. B. et al.: *Ann. Intern. Med.*, **71**; 67~80, 1969.
- 13) Cooper, H.A. et al.: *Mayo. Clin. Proc.*, **49**; 654~657, 1974.
- 14) Sun, N.C.J. et al.: *Mayo. Clin. Proc.*, **49**; 636~641, 1974.
- 15) Owen, C.A. et al.: *Mayo. Clin. Proc.*, **49**; 673~678, 1974.
- 16) 松田 保, 他: 第14回プラスミン研究会報告集, 227~230, 1974.
- 17) 松田 保, 他: 医用酵素, **1**(5); 91~97, 1975.
- 18) 平野忠弘, 他: 日本外科学会雑誌, **76**(1); 10, 1975.
- 19) Peck, S.D. et al.: *Cancer*, **31**; 1114~1119, 1973.
- 20) Hagedorn, A.B. et al.: *Mayo. Clin. Proc.*, **49**; 647~653, 1974.
- 21) Carlsson, S.: *Acta chir. Scand.*, **139**; 499~502, 1973.
- 22) Slaastad, R.A. et al.: *Scand. J. Haemat.*, **9**; 411~416, 1972.
- 23) Colman, R. W. et al.: *Am. J. Med.*, **52**; 679~689, 1972.
- 24) Cooper, H. A. et al.: *Mayo. Clin. Proc.*, **46**; 521~523, 1971.

<ABSTRACT>

Blood Coagulation, Fibrinolysis and their

Inhibitors Studies on Patients with Cancer

by

Hisashi BEPPU, Masaaki KONISHI, Makoto KUTO, Tetsuro YAMAGUCHI, Katsura KUSUNOSE, Katsumi DEGUCHI, Yuya IZUCHI, Sotoharu YAMADA

from

The Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine (Prof. S. Yamada)

Fourteen parameters concerning coagulation, fibrinolysis and their inhibitors were measured in the 170 patients with various malignancies, including 68 cases of stomach cancer, 22 lung cancer, 21 colon and rectum cancer, 14 renal and urinary tract cancer, 9 primary hepatic cancer, 8 uterus and ovary cancer, 4 breast cancer and 19 others.

Their parameters were platelet count, plasma fibrinogen level, prothrombin time, thrombotest, hepaplastintest, serial thrombin time, fibrinolytic split products, plasma plasminogen, ethanol gelation test, protamin sulfate test, cryofibrinogen, serum antithrombin III, serum α_1 antitrypsin and serum α_2 macroglobulin. Cases treated with anti-tumor agents were excluded in this study.

Increased FDP in 52% (86 cases), prolonged serial thrombin time in 80%, positive paracoagulation tests and decreased antithrombin III were suggestive of increased activity of coagulation and fibrinolysis. The term of intravascular coagulation and fibrinolysis syndrome (ICF syndrome) was applied to the condition of increased FDP over 20 μ g/ml.

And on the basis of fibrinogen (normal 200—400mg/dl) ICF syndrome was divided into 3 groups as following.

Group I; hyperfibrinogenemia

Platelet was increased, antithrombin III was decreased, plasminogen was normal or increased and paracoagulation tests tended to be positive. This conditions was defined as over compensated ICF syndrome, which was 16% (14 cases) of total ICF syndrome.

Group II; normal fibrinogenemia

Platelet was normal, antithrombin III was decreased, plasminogen was normal and paracoagulation test were less frequently positive. This condition was compensated ICF syndrome, which 59 % (51 cases).

Group III; hypofibrinogenemia

Platelet was decreased, also antithrombin III and plasminogen were decreased. Paracoagulation tests were more frequently positive. This condition was defined as decompensated ICF syndrome, which was 25 % (21 cases).

Marked decrease of fibrinogen, platelet antithrombin III and plasminogen was observed in some patients in this group. DIC with bleeding tendency clinically observed belongs to this group.

We concluded that it was significant to divide ICF syndrome due to malignancy into 3 groups on the basis of blood coagulation and fibrinolysis for the management of patients with malignancy.

<DISCUSSION>

熊谷直家 (京都大学第三内科)

沢山の症例で詳細な分析をされ感心しました。ただ先生は FDP 値で3段階に分類されましたが、癌の Solitar のもの、近くにだけ侵潤しているもの、転移のあるものの三群に分けて、データーがどうなるかみてみられたらと思います。metastase をおこしているのは、おそらくより hyper coagulable state にあるのではないのでしょうか。

別府恒 (三重大大学第二内科)

①癌の Solitary invasion, metastase の分類での検討は行っていないが、多くは末期癌であり、転移のある症例が多い可能性がある。

磯貝行秀 (慈恵医大第四内科)

腫瘍の推定重量の遠隔臓器への転移の有無感染症および発熱などとの関連はいかがですか。

別府 ③悪性腫瘍における DIC の trigger として悪性腫瘍自体に加え感染の関与も考えられるが検討していない。