原 著

劇症肝炎における血液凝固能の意義に 関する実験的・臨床的検討*

山科 昭雄** 海藤 勇** 佐藤 俊一** 石井 隆**
許山 進** 畠山 昇** 柏原 紀文** 吉田 俊巳**

Key words: fulminant hepatitis, blood coagulation, MHV-2
hepatitis, carbon index as phagocytic activity, DIC

I. 研究目的

最近、劇症肝炎と血管内血液凝固 (DIC) の合併が注目され、DIC の 1 所見として網内系で生成される血液凝固第Ⅷ因子の減少が重視されている。

われわれは劇症肝炎における血液凝固能の意義を実験的・臨床的に検討し、実験的には、肝炎の進展過程における血液凝固諸因子と網内系機能との関連も検討した。

II. 方 法

劇症肝炎 9 例、急性肝炎 34 例について heparin test (HPT), thrombotest (TT), prothrombin time (PT), 血液凝固第Ⅱ, V, VII, VIII, IX, X 因子を測定した。また、実験的劇症肝炎として MHV-2 肝炎マウス 54 匹を作成し、経時的に血液凝固第Ⅱ, V, VII, VIII, IX, X 因子ならびに網内系機能を示す墨汁指数 (C. I.) を測定した。

血液凝固諸因子は Dade 社製凝固因子測定試薬の第Ⅱ, V, VII, VIII, IX, X 因子欠乏基質血漿を用いた。C. I. はペリカンインク 0.1 ml/10 g B. W. を尾静脈より静注し、静注後 5 分と 25 分の墨汁濃度を吸光度値から算出した。

III. 成 績

1. 臨床成績

a. 血液凝固試験の検査成績

健常者においては各血液凝固試験の平均値 ± 標準偏差は HPT 107.3 ± 13.5%, TT 91.1 ± 11.4%, PT 94.9 ± 6.1%, 第Ⅱ因子 97.5 ± 6.2%, 第Ⅴ因子 96.3 ± 5.5%, 第Ⅶ因子 94.3 ± 8.1%, 第Ⅷ因子 101.9 ± 9.1%, 第Ⅸ因子 91.6 ± 9.8%, 第Ⅹ因子 95.9 ± 8.2% であった。

劇症肝炎では、HPT 12.7 ± 7.3%, TT 11.4 ± 6.7%, PT 22.8 ± 13.0%, 第Ⅱ因子 20.2 ± 14.0%, 第Ⅴ因子 28.9 ± 21.0%, 第Ⅶ因子 15.7 ± 9.7%, 第Ⅸ因子 30.4 ± 15.4%, 第Ⅹ因子 26.8 ± 16.4% と著明に減少した。第Ⅷ因子は 300.1 ± 92.8% と著明に増加したが、減少する例もみられた。

急性肝炎では TT 70.6 ± 16.6%, 第Ⅸ因子 65.0 ± 21.1% と減少したが、HPT, PT および第Ⅱ, V, VII, X 因子はほとんど正常域にあった。第Ⅷ因子は 219.3 ± 87.7% と著明に増加した。

b. 急性肝炎の経過と各血液凝固試験との関連

急性肝炎を S-GOT, S-GPT の経過より A, B, C, D の 4 群に分けて検討した。A 群は S-GOT, S-GPT が発症後 3 週以内に、B 群は 3 ~ 8 週、C 群は 8 週後に正常化した例で、D 群は劇症化例を示す。図 1 に示すごとく S-GOT,

* Experimental and clinical studies on blood coagulation in fulminant hepatitis. (The 5th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 19, 1976).

** 岩手医科大学第一内科 (〒020 盛岡市内丸19-1), Akio YAMASHINA, Isamu KAITO, Syunichi SATO, Takashi ISHII, Susumu MOTOYAMA, Noboru HATAKEYAMA, Toshihumi KASHIWABARA and Toshimi YOSHIDA: The 1st Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan.

Fig. 1 Activities of HPT, TT, PT and blood coagulation factors in different stages of acute hepatitis

S-GPT の正常化が遅延，すなわち肝炎の重症度と平行して HPT, TT, PT および各血液凝固因子は漸次減少し，D群では激減した。

さらに個々の血液凝固活性をみるとA群では TT と第Ⅸ因子，B群では HPT, TT, 第Ⅸ因子，C群では HPT, TT, 第Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ因子，D群ではさらに PT, 第Ⅴ，Ⅹ因子の減少もみられた。

c. 急性肝炎の予後と血液凝固試験との関連

表 1 に示すように HPT, TT, PT および第Ⅱ，Ⅴ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ因子が70%以上では軽快例が大部分を占め，70～40%では遷延および劇症化が増加し，40%以下ではほとんどが劇症肝炎例であった。

d. HPT, TT および PT と急性肝炎予後との関連

肝炎の予後をスクリーニングテストで知るには日常用いられている HPT, TT, PT のそれ

ぞれをあわせ測定することに意義がある。すなわち，表 2 に示すごとく，HPT, TT, PT の3者が正常域あるいは TT のみが減少する場合は予後は良く27例中25例軽快するが，HPT, TT の両者がともに健常者に比し減少する場合は7例中5例が遅延，HPT, TT, PT の3者がともに減少する場合は予後はきわめて悪く，全例劇症化を示した。

2. 実験成績

a. 肝組織像の変化

MHV-2 接種後48時間より単細胞壊死，巣状壊死が，60～84時間にはびまん性肝壊死を認めた。

b. 血液凝固諸因子の消長

健常マウスにおいては各血液凝固因子の平均値±標準偏差は第Ⅱ因子 $90.6 \pm 9.2\%$ ，第Ⅴ因子 $95.0 \pm 7.9\%$ ，第Ⅶ因子 $94.8 \pm 7.7\%$ ，第Ⅷ因子 $95.2 \pm 6.7\%$ ，第Ⅸ因子 $91.6 \pm 4.7\%$ ，第Ⅹ因

Table 1 Relationship between prognoses of 43 cases with acute hepatitis and blood coagulation tests

	blood coagulation activities											
	>70%				70~40%				<40%			
	improved	persistent	fulminant		improved	persistent	fulminant		improved	persistent	fulminant	
HPT	31	27	4	0	3	0	3	0	9	0	0	9
TT	15	15	0	0	19	12	7	0	9	0	0	9
PT	34	27	7	0	0	0	0	0	9	0	0	9
F. II	22	18	4	0	5	2	1	2	7	0	0	7
F. V	23	19	4	0	5	1	1	3	6	0	0	6
F. VII	22	19	3	0	3	1	2	0	9	0	0	9
F. IX	10	10	0	0	14	9	4	1	10	1	1	8
F. X	22	18	4	0	4	2	1	1	8	0	0	8

子94.2±5.9%であった。

MHV-2 肝炎マウスでは、MHV-2 接種後6時間では第Ⅷ因子を除くほとんどの血液凝固因子は正常域にあるが、第Ⅷ因子は106.0±15.6%とやや増加し、12時間ではさらに122.8±3.9%と著明に増加した。18時間では逆に66.5±19.4%と減少した。一方、第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子は6、12時間に比しやや減少した。また、第Ⅷ因子は24時間で66.5±16.5%、30時間で56.3±6.2%、36時間で57.3±5.4%と減少した。第Ⅱ、Ⅴ、Ⅸ、Ⅹ因子は24~36時間では52.3~80.0%と減少した。さらに第Ⅷ因子は48時間で41.7±9.7%、72時間で30.7±16.7%、84時間では22.7±8.4%と激減し、第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子も同様に48~84時間では14.7~66.0%と減少した。

c. 網内系機能の消長

健常マウスにおいてはC.I.の平均値±標準偏差は54.8±8.5であった。

MHV-2 肝炎マウスでは、MHV-2 接種後6時間では35.3±6.1、24時間では32.6±2.2、36時間では36.9±7.9とそれぞれ減少（網内系機能亢進）した。48時間では減少していたC.I.は逆に59.9±11.0と健常マウスに比し増加し、以後漸次増加を示した。ことに60時間では72.7±10.3、72時間では84.4±15.6、84時間では90.6±12.2と著明な増加（網内系機能低下）を示した。すなわち、第Ⅷ因子活性と網内系機能（墨汁指数）とは密接な関連を有する。図2に

Table 2 Blood coagulation tests in acute hepatitis

	improved(27)	persistent(7)	fulminant(9)
Three test of HPT, TT & PT are within normal range	14	0	0
One test of HPT, TT & PT decreases	11	2	0
Both tests of HPT & TT decrease	2	5	0
" HPT & PT "	0	0	0
" TT & PT "	0	0	0
Three test of HPT, TT & PT decrease	0	0	9

Table 2 Relationship between F.VIII activity and carbon index as pagocytic activity

示すように、MHV-2 接種後、第Ⅷ因子は初期に増加し、肝壊死の進展とともに減少した。この変動は他の第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の変動と異なった。C.I.は初期に減少（網内系機能亢進）し、肝壊死の進展とともに増加（網内系機能低下）した。

Case 1. 20 y. o. female

Case 2. 45 y. o. male

Fig. 3 Clinical course & blood coagulation tests in fulminant hepatitis

3. 症例検討

症例1, 2を図3に示した。

症例1は20歳, 女子, 劇症肝炎である。初診時第Ⅱ, V, Ⅶ, Ⅸ, X因子は30%以下と著明に減少し, 第Ⅷ因子は160%とむしろ増加していた。第Ⅷ因子を除く各血液凝固因子は交換輸血施行中も著明な減少を持続した。第Ⅷ因子は他の血液凝固因子と異なり第1病日より5日間増加し, 第6病日より減少し始め, 第7病日は30%と激減し, 間もなく死亡した。

このように, 増加せる第Ⅷ因子が経過とともに異常減少する症例の予後はきわめて不良である。

症例2は45歳, 女子, 亜急性肝炎である。初診時出血傾向著明で第Ⅱ, V, Ⅶ, Ⅸ, X因子は中等度~著しく減少し, 第Ⅷ因子は316%と著明に増加していた。この症例も予後不良と思われたが, デキサメサゾン多量投与により1週間後には第Ⅷ因子を除く各血液凝固因子は急激に増加し, 出血傾向も全く認められなくなり, 3週間後にはほとんどが正常域に達した。第Ⅷ因子の変動は前例と違い, 大きな変化もなく増加値を維持し, かつ活性の異常減少もなかった。

このように, 第Ⅷ因子が高値を持続するものまたは異常減少をみないものは軽快する傾向にある。

IV. 考 案

肝実質細胞では第Ⅷ因子を除いて第Ⅱ, V, Ⅶ, Ⅸ, X因子など多くの血液凝固因子が生成される¹⁾²⁾。したがって肝細胞障害時にはこれらの血液凝固因子活性の異常が生じ, 肝細胞障害の指標として, 個々の血液凝固因子およびスクリーニング検査すなわち HPT, TT, PT が用いられる。

劇症肝炎を含めての急性肝炎の経過, 予後における血液凝固活性の変動について, Koller³⁾, Colombi⁴⁾ は各血液凝固活性と肝炎の重症度とはよく一致したと述べている。

われわれの臨床成績でも HPT, TT, PT および第Ⅱ, V, Ⅶ, Ⅸ, X因子は肝炎の重症度とよく平行して減少した。さらに, MHV-2 肝炎マウスにおいても第Ⅱ, V, Ⅶ, Ⅸ, X因子は肝炎の進展とともに減少した。この成績は臨床成績とほぼ一致するものと考えられる。

HPT, TT, PT および第Ⅱ, V, Ⅶ, Ⅸ, X因子は劇症肝炎で著明に減少するが, 網内系で生成される第Ⅷ因子⁵⁾ は一般に増加する³⁾⁶⁾⁷⁾。われわれの成績でも同様であった。

さらに, Koller³⁾ は DIC を伴った劇症肝炎では第Ⅷ因子は逆に減少すると述べている。

われわれの動物実験でも MHV-2 接種後第Ⅷ因子は初期に増加し, 肝壊死の進展とともに

減少した。さらに第Ⅷ因子は網内系機能の変動，すなわち初期に亢進し，肝壊死の進展とともに低下，とよく平行して変動した。

V 結 語

(1) 劇症肝炎では HPT, TT, PT および第Ⅱ, V, Ⅶ, Ⅸ, X 因子は多くは著明な減少をみ，各試験の測定は予後の判定に有用である。第Ⅷ因子は初期に増加し，末期に減少した。この消長は肝炎の経過と密接な関連をもって変動した。

(2) MHV-2 肝炎マウスでは第Ⅱ, V, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, X 因子のうち，第Ⅷ因子のみ初期に増加し，肝炎の進展とともに減少した。この消長は網内系機能と密接な関連をもって変動した。

文 献

- 1) Olson, J. P. et al.: Synthesis of clotting factors by the isolated perfused rat liver. *J. Clin. Invest.*, **45**; 690, 1966.
- 2) Straub, P. W.: A study of fibrinogen production by human liver slices in vitro by an immunoprecipitin method. *J. Clin. Invest.*, **42**; 130, 1963.
- 3) Koller, F.: Theory and experience behind the use of coagulation tests in diagnosis and prognosis of liver disease. *Scand. J. Gastroent.*, Suppl., **19**; 51, 1973.
- 4) Colombi, A.: Early diagnosis of fatal hepatitis. *Digestion*, **3**; 129, 1970.
- 5) Webster, W. P. et al.: Plasma factor Ⅷ synthesis and control as revealed by canine organ transplantation. *Am. J. Physiol.*, **220**; 1147, 1971.
- 6) Rapaport, S. I. et al.: Plasma clotting factors in chronic hepatocellular disease. *New Eng. J. Med.*, **263**; 278, 1960.
- 7) Straub, P. W. et al.: Erhöhung des anti-hämophilen Globulins (Faktor Ⅷ) bei letaler Lebernekrose. *Schweiz. Med. Wochen.*, **96**; 1199, 1966.

<ABSTRACT>

Experimental and clinical studies on blood coagulation in fulminant hepatitis.

by

Akio YAMASHINA, Isamu KAITO, Syunichi SATO, Takashi ISHII, Susumu MOTOYAMA, Noboru HATAKEYAMA, Toshifumi KASHIWABARA and Toshimi YOSHIDA

from

The 1st Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan.

Hepaplastintest, thrombotest, prothrombin time and blood coagulation factors Ⅱ, V, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ and X were measured in 9 cases with fulminant hepatitis, in 34 cases with acute hepatitis and in mice with MHV-2 hepatitis. Also carbon index as phagocytic activity was measured in mice with MHV-2 hepatitis. The following results were obtained.

1) The activities of the blood coagulation except for factor Ⅷ showed a decrease in fulminant hepatitis and in acute stage of acute hepatitis as compared to healthy subjects, especially in fulminant hepatitis.

2) In acute hepatitis including fulminant hepatitis, there was a correlation between the decrease of the activities of blood coagulation except for factor Ⅷ and severity of the disease.

3) In mice with MHV-2 hepatitis, the activities of the blood coagulation except for factor Ⅷ decreased with the progression of hepatic necrosis. But the activities of factor Ⅷ increased in early stage, and decreased in terminal stage of MHV-2 hepatitis with parallel to the phagocytic activity.

Therefore, it is believed that the determination of blood coagulation tests in hepatitis is useful to determine the diagnosis and prognosis of the diseases, and that the changes of factor Ⅷ in MHV-2 hepatitis are closely related to the function of RES.