原 著

腎疾患の凝固線溶能について*

金 沢 鉄 男** 佐々木 義 楼** 河 津 俊太郎**
藤 原 史 郎*** 村 上 秀 一***

Key words : plasminogen, thromboelastogram, FDP, heamodialysis, tissue activator

はじめに

慢性腎不全の大部分のものに貧血がみられ、同時に出血傾向を来す場合が多い。このことは、血液の凝固線溶系のアンバランスを示唆するものと考えられる。人工透析ないしは腹膜透析により尿毒症症状が改善すると凝固線溶系も正常化することが指摘されている¹⁾。

われわれは急性腎炎(4例)、慢性腎炎(53例)、ネフローゼ症候群(6例)、糖尿病性腎症(2例)、SLE腎炎(3例)などについて、凝固系はトロンボエラストグラム(TEG)により、線溶系は血中 plasminogen 活性、血中 FDP および尿中 FDP を測定し、BUN、尿蛋白量を指標とした腎疾患の重症度とこれらの関係を検討した。また13例について人工透析前後に測定した plasminogen 活性、FDP などの推移をのべる。さらに剖検で得られた腎組織の plasminogen activator 活性についてもふれる。

I. 方 法

1. トロンボエラストグラム(TEG)

全血をもちいて測定し、凝固能の指標を k 値, ma 値で示した。

2. 血清 plasminogen 活性

Remmert-Cohen 法に従って測定し CTA 単位/ml で活性を示した。なお正常域は $2.27 \pm$

0.7である。

3. FDP

血中 FDP の大部分は Fibrikit 法により、また尿のそれは FDPL テストをもちいて測定した。

正常値はそれぞれ $8\mu\text{g/ml}$ 以下および $0\mu\text{g/ml}$ と定めている。

4. 組織 Activator 活性

得られた組織切片を水洗し、沔紙で拭きとり、冷凍庫に入れて凍結させてから、鳩目パンチでパンチし、それを半切り、標準フィブリン平板に静置し、 37°C 、18時間後、溶解面積(mm^2)で活性を表示した。

II. 成 績

1. k 値, ma 値と BUN 値の関係(図1)

慢性腎炎および糖尿病性腎症においては BUN の高値のものに k 値の低下をみる場合があきらかに多い。これに対してネフローゼ症候群では k 値の低下は半数にみとめるに過ぎない。急性腎炎では3例中2例に低下をみたが BUN とは無関係である。

他方 BUN 高値群には ma の増大を示すものが多く、慢性腎炎に限ってみれば両者には有意な相関関係が成立する。ただしネフローゼ症候群では BUN とは無関係に ma の増大を示すものがきわめて多いことも知った。急性腎炎

* On Coagulation and Fibrinolysis in Renal Failure. (The 5th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 19, 1976).

** 青森県立中央病院第三内科〔〒030 〃〕, Tetsuo KANAZAWA, Giro SASAKI, Shuntaro KAWATSU and Shiro FUJIWARA: The third Department of Internal Medicine, Aomori Central Hospital, Aomori, Japan.

*** 同 第二内科, Shuichi MURAKAMI: The 2nd Department of Internal Medicine, Aomori Central Hospital, Aomori, Japan.

Fig. 1 Correlation between k value, ma value and blood urea nitrogen.

Fig. 2 Correlation between FDP in serum, plasminogen activity and blood urea nitrogen.

Fig. 3 Correlation between FDP in urine and protein content of urine

では ma は 1 例を除いて正常域にある。

以上の TEG 像から慢性腎炎のうち高窒素血症を伴う重症な腎不全およびネフローゼ症候群においては血液凝固能が亢進していることが推測できた。この場合血小板数と ma 値との関係も検討したが一定の傾向は得られない。

2. FDP ならびに plasminogen 活性と BUN の関係

まず血中 FDP 値と BUN の関係は図 2 の左に示す通りで、FDP 値が高いものに BUN が高値を示すものが多い。そして慢性腎炎に限ればやや有意な関係である。ネフローゼ症候群では一定の傾向を認めなかった。急性腎炎では BUN が正常域でも FDP の高値を示すものがある。

尿中 FDP 値と BUN を比較したがバラツキが大で、まだ一定の傾向を得ていない。

plasminogen 活性と BUN の関係は図 2 の右のごとくであり、有意の相関関係はみられないが、慢性腎炎では plasminogen 活性の低いものに BUN が高いものが多い傾向がみられた。

なお、血中 FDP と尿中 FDP の間には一定の関係は認められない。

ただし尿中 FDP 値と尿蛋白量の関係をみれば有意ではないが正の相関がみられる(図 3)。

以上のごとく、慢性腎不全で尿毒症症状を呈する場合には線溶能の亢進がみられ、その結果と

Fig. 4 Changes in plasminogen activity and serum FDP in uremic patients on haemodialysis.

してフィブリン体の分解産物である FDP が証明されるものと思う。血中 FDP と尿中 FDP の間には相関関係はみられないが、尿蛋白量と尿中 FDP はある程度相関するので尿中 FDP の発現機序は血中 FDP のそれとは異なるものとも考えられており腎の局所線溶が関与している可能性が大きい。

3. 人工透析による線溶能の変動(図 4)

透析後 plasminogen 活性の上昇も認めたものは 11 例中 7 例、低下 2 例、不変 2 例であった。また、 $8\mu\text{g/ml}$ 以上の血中 FDP 値を示したものは 3 例であるが、そのうち 2 例は著明に低下し、1 例は不変であった。また正常域にあったものは 9 例であるが、透析後著明に上昇したものが 2 例、軽度上昇 2 例であった。

すなわち人工透析により線溶能はあきらかに改善することを知ったが、FDP の変動についてはなお検討の余地が多いように思われる。

4. 腎のアクチベータ活性

各種疾患患者について剖検腎の組織アクチベータ活性をみれば、組織学的に慢性腎炎、悪性腎硬化症、および著明なうっ血などの所見を認めたものでは活性は(平均値 407.9mm^2)ほとんど異常所見を認めなかったもの(平均値 153.1mm^2)に比して有意($p < 0.01$)な高値を示した(図 5)。

III. 考 按

慢性腎不全では BUN が 50mg 以上、GFR

Fig. 5 Plasminogen activator activity in kidney (Fibrin plate method)

25%以下になると貧血があらわれることが多くこれを腎性貧血と呼んでいる。一方血小板減少を伴うものもすくなくない¹⁾。われわれの透析患者でも11例中5例に血小板減少がみられた。また血中フィブリノーゲンの増加を認めるものが多いがその機序はまだ不明である¹⁾²⁾³⁾。

TEG 像からみた凝固亢進相 (k の低値, ma の増大) は血中フィブリノーゲンの増加を表現するとも考えられる。TEG に際し, しばしば悩まされる段階現象の起こる主因はセルおよびスピンの汚れであるとされているが, CML, 骨髄腫, 慢性腎不全などでは他の疾患に比して高頻度に本現象をみるが, これは血液の過凝固が主因と考えたい。なぜならば, 人工透析により, この現象が消退したという報告もあるからである⁴⁾。

一方, 慢性腎炎患者では線溶能の亢進をみるものが多く²⁾, われわれの成績でも BUN の高いものに血中 FDP が有意の上昇を示している。

また plasminogen 活性も有意ではないが低下するものが多い傾向を示した。尿蛋白量と尿中 FDP 量は或る程度相関しているが, 血中 FDP と尿中 FDP の間には一定の関係がみられない点から, 慢性腎不全における両者の発生機序を同一視できないように思われる。すなわち, 全身線溶の結果としての血中 FDP がそのまま尿中に放出されることはむしろまれで, 腎の局所線溶により生じた FDP が尿中に証明されるとの説もある⁵⁾。

すなわち糸球体腎炎のうち膜型のものでは尿中 FDP 量は微量で, しかも XYD および E の割合がほぼ均等であり, かつ尿中蛋白量と FDP 量が相関するが, 糸球体にはフィブリン

沈着が認められないという⁵⁾。したがって, この場合の尿中 FDP 出現の機序は糸球体基底膜の透過性の亢進するため血中から尿中に漏出したフィブリノーゲンが尿中の線溶作用 (ウロキナーゼもその一つである) で分解されたためであると推測されている。

一方, 増殖型では, 血中および尿中 FDP が著るしく高く, FDP 構成は XY は僅かで D, E が大部分を占め, その排泄量は尿蛋白量と相関がなく, 糸球体フィブリン沈着の程度と尿中 FDP 量には相関が認められるという。したがって増殖型の尿中 FDP は糸球体に沈着したフィブリンが局所の反応的線溶作用によって血中, 尿中に放出されるものと解されている。

人工透析により凝固線溶能が改善されることは諸家が報告しておりわれわれの成績もこれらとはほぼ一致している⁷⁾。ただし, 血中 FDP については透析後増加するものが多いとの報告⁸⁾があるが, 透析時には比較的大量のヘパリンを使用している故, 採血後短時間内に分離した血清にはフィブリノーゲンが混入していることは確実であるので, FDP が異常に高く検出されることを著者らは経験しているので, 測定にさいしては充分注意しなければならない。

む す び

急性腎炎, 慢性腎炎, 糖尿病性腎症, ネフローゼ症候群, SLE 腎炎などの患者について凝固線溶能を測定し次のごとき結果を得た。

1. 慢性腎炎および糖尿病性腎症で BUN の高いものでは TEG の k 値の低下と ma の著増をみる場合があきらかに多い。またネフローゼ症候群では BUN とは無関係に ma の増大を示すものが多い。急性腎炎では TEG 像に一定

の傾向を示さない。

2. 血中 FDP が高値を示す慢性腎炎では BUN が高いものが多い。急性腎炎では BUN が正常域でも FDP の高値を示すものがある。ネフローゼ症候群では一定の傾向を示さない。尿中 FDP と BUN の間には一定の関係を認めなかった。また尿蛋白量と尿中 FDP 量とは正の相関を示したが、血中 FDP と尿中 FDP の間には一定の関係はみられない。

一方、慢性腎炎で BUN が高いものに Plasminogen 活性が低下しているものが多い。

3. 人工透析後 plasminogen 活性は上昇するものが多く、血中 FDP は低下するものが多いが、上昇するものもある点、なお検討の余地が多い。

4. 剖検時に得られた腎のプラスミノゲンアクチベータ活性は慢性腎炎、悪性腎硬化症などでは高値を示した。

文 献

- 1) 伊藤 健, 円羽豊郎, 松井永二, 相江 勇, 大塚嘉彦: 腎疾患患者の血液線溶能におよぼす Dextran sulfate の影響. 診と療, **61**; 1904, 1973.
- 2) 伊藤 健, 円羽豊郎, 吉田守宏, 松井永二: 腎疾患と線溶能. 診と療, **47**; 512, 1972.
- 3) Crisnic, I., Cucuianu, M., Masasia, M. and Uza, G.: Disseminated Intravascular Coagulation and Acute Renal Failure. Thrombos. Diathes. haemorrh., **26**; 332, 1971.
- 4) Suchecki, T.: The so-called "Onion like Shape Thromboelastogram" in Dialyzed Uraemic Patients. Thrombos. Diathes. haemorrh., **31**; 513, 1974.
- 5) Clarkson, A.R., MacDonald, M.K., Petrie, J. J. B., Cash, J. D., and Robson, J. S.: Serum and Urinary Fibrin-Fibrinogen Degradation Products in Glomerulonephritis. Brit. Med. J., **3**; 447, 1971.
- 6) Chirawong, P., Singh Nanra, R., and Kincaid Smith, P.: Fibrin Degradation Products and the Role of Coagulation in Persistent Glomerulonephritis. Ann. Inter. Med., **74**; 853, 1971.

7) Larsson, S.O.: On Coagulation and Fibrinolysis in Uremic Patients On Maintenance Haemodialysis. Act. Med. Scand., **189**; 453, 1971.

8) 田中信義, 檀上 泰, 宮川清彦, 西野洋子, 近藤 光, 山内晴子, 松田睦子, 酒井玲子: 人工腎血液透析患者における凝固能, 線溶能の検討. 血液と脈管, **5**; 743, 1974.

9) 風間睦美: 凝固, 線溶と各種疾患, 腎炎. 日本臨床, **32**; 1061, 1974.

<ABSTRACT>

On Coagulation and Fibrinolysis in Renal Failure

by

Tetsuo KANAZAWA, Giro SASAKI, Shuntaro KAWATSU, Shiro FUJIWARA and Shuichi MURAKAMI*

from

The Third Department of Internal Medicine,

*The Second Department of Internal Medicine, Aomori Central Hospital, Aomori, Japan.

The coagulation and fibrinolysis in renal failure were studied.

The k value of thromboelastogram were shorten in patients with chronic nephritis, diabetic nephropathy accompanied by uremic symptom. The ma value also was increased. Similary tendency was observed in nephrotic syndrome. While these were within normal limits in acute nephritis. Fibrin and/or fibrinogen degradation products (FDP) in serum correlated positively with blood urea nitrogen concentration in patients with chronic nephritis. On the other hand plasminogen activity was markedly decreased in most of cases with chronic nephritis, diabetic nephropathy accompanied by uremic sign.

Levels of FDP in urine correlated positively with protein concentration of urine in patients with acute and/or chronic renal failure.

From those results, the presence of hypercoagulability and low fibrinolytic activity in patients with chronic renal failure and nephrotic syndrome were realized.

After haemodialysis, in seven out of 11 cases with uremic patients showed an increase of fibrinolytic activity and the decrease of FDP in

serum. Then, in chronic nephritis, tissue activator activity of necropsy kidneys was elevated.