シンポジウム 血液凝固と線溶

（3）肝疾患における凝固線溶異常の意義

—— 上部消化管出血と肝細胞壊死 ——

大阪市立大学医学部第三内科

山本 祐夫 吉村良之介 鎌田 悌輔

SYMPOSIUM ON THE BLOOD COAGULATION AND FIBRINOLYSIS

(3) THE SIGNIFICANCE OF ABNORMALITIES OF COAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN HEPATIC DISEASE—UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AND HEPATIC CELL NECROSIS—

Sukeo YAMAMOTO, M.D., Ryonosuke YOSHIMURA, M.D. and
Teisuke KAMATA, M.D.

The Third Department of Internal Medicine, Osaka City University School of Medicine

はじめに

肝は諸種凝固因子の生産の場であるため、劇症肝炎や肝硬変にみられる出血傾向は、主として凝固因子の生産不全と結びつけて考えられてきた。また肝硬変における末梢血線溶能の亢進機作には、肝の線維増生に伴い病肝局所に増加した plasminogen activator の放出による一次線溶¹⁾、および網内系の機能低下に基づく plasminogen activator の除去不全等が挙げられている。最近に至り、血管内血液凝固症候群（DIC）の研究が進むにつれて、肝疾患における出血や、肝細胞広範壊死の病態に DIC が関与するとの報告が散見されるようになり、肝疾患の凝固線溶系異常を再検討する必要性に迫られている。以上の観点にたつて、とくに肝疾患における上部消化管出血の機序解明および DIC 合併の問題に焦点を絞って検討を加えた。また実験的 endotoxin DIC における肝微小循環障害による肝細胞壊死発生についても述べる。

I. 肝硬変の上部消化管出血

肝硬変の直接死因として最も頻度が高く、重要

なものである上部消化管出血の実態を内視鏡により観察把握し、さらに出血の一要因として凝固・線溶系の関与について検討を加えた。

1) 肝硬変の凝固・線溶異常

凝固・線溶、血小板系の測定結果を図1-1に示す。

図1-1. 肝硬変症における凝血的検査成績

血小板：血小板数は5～10万を示す例が多い。血小板機能障害としては粘着能、特に凝集能の低下をきたす症例が可成りみられる。後述するように肝硬変では摘脾により短期間で血小板数が正常に復する症例が大多数であることから、肝硬変における血小板減少には、いわゆる脾機能亢進が主として関与していると考えられる。血小板凝集能の低下には線溶亢進が関係しているようである。

凝固：フィブリノーゲン量は100～200mg/dlを示すものが多く、第Ⅴ因子、第Ⅶ+Ⅹ因子複合体活性も殆どの例で低下を示す。肝細胞で生産されないといわれる第Ⅷ因子は2例に50%以下の活性低下を認めた。第Ⅴ、Ⅷ因子活性は線溶酵素により不活性化され易いと言われているので、肝硬変における第Ⅷ因子の活性低下例には線溶亢進の影響を無視しえないと考えられる。

Owrenによつて開発されたhepaplantestは第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子活性を正確に測定し、thrombotestのように、内因性凝固阻害因子（PIVKA）の影響を受けない特徴がある。hepaplantestは劇症肝炎や非代償期の肝硬変に50%以下の著明な活性低下を示し、肝細胞の重症障害度を反映する肝機能検査法として臨床に応用しうる。

線溶：線溶系では主としてユーグロブリン溶解時間、フィブリン平板溶解面積、FDPを中心に検索した。FDPの存在は実際に生体で線溶活性が発揮された結果を示すものであるから、FDP測定は線溶亢進を検出する優れた方法である。図1-2に示すように肝硬変ではFDPの増加を示す症例が多く、抗プラスミン剤使用例ではFDPは正常域に留まっているのが治療と関連して注目される。

肝硬変患者にMasterの運動負荷試験（二回法）を行なうと、健康者に比しユーグロブリン溶解時間の著明な短縮を認め、しかもこの線溶亢進が長時間続くことを認めた。偶然事故前後に凝固線溶動態を検査しえた入浴後、および転倒後に消化管出血をきたした肝硬変患者では、血中線溶活性は

図1-2. 肝・胆道疾患における血中FDP

著明に亢進をきたしたが、血小板数は不変であつた。これらのことから、肝硬変の出血の引金として急激な一次線溶亢進が関与することが多いと考えられる。以上の成績が示すように、肝硬変では凝固・線溶系の異常が複合性に交錯して出血準備状態にあるが、出血の引金にはストレスによる急速な線溶亢進が重視される。

2) 上部消化管出血の内視鏡観察と病理組織所見

消化管出血の既往のある肝硬変の内視鏡所見では、静脈瘤陰性のものが14%みられ、静脈瘤軽度のものが36%、静脈瘤中～高度のものが50%であつた。すなわち、食道静脈瘤のない肝硬変症や軽度の静脈瘤でも、かなりの症例に消化管出血がみられたことは注目すべきである。

内視鏡所見：肝硬変における上部消化管出血の内視鏡的特徴として、表面粘膜には高度に糜爛、発赤、小出血斑、微小血腫等がみられる。また食道下部には出血斑が出血例の57%にみられた。胃粘膜も高頻度に強い赤色調を帯び出血斑も多くみられた。出血最中の内視鏡観察から、単発的な静脈瘤の破綻よりもむしろ、粘膜面への広範なoozing様出血であることが分かつた。食道静脈瘤陰性、又は軽度であるが食道粘膜からのoozing出血例、逆に食道静脈瘤高度であるが食道粘膜よりの出血はなく、胃、或は十二指腸粘膜よりの出

写真1. 食道静脈瘤粘膜図

写真2. 胃腸粘膜

血例を内視鏡写真により供覧した。

組織像： 上部消化管出血により死亡した症例の食道の組織像では、① 粘膜下静脈（静脈瘤の本態）は著しく拡張し、これを覆う粘膜と共に食道内腔へ大きく突出し、いわゆる高度な食道静脈瘤を形成している（写真1）。

この血管壁には部分的に菲薄部と肥厚部があり、さらに、これより上層の粘膜筋板や粘膜自体にも壁厚の不均等性がある。また全層にわたる炎症反応と相まつて、内的、或は、外的因子によって破綻をきたし易い準備状態にある。

胃粘膜の組織像（写真2）では表層の糜爛、間質の炎症、さらに毛細血管の増生と著明な拡張がみられ、しかもこれが表層にまで達しており、出血し易い状態を呈している。このような組織像は、内視鏡的に発赤として観察される。

以上の成績をまとめると肝硬変における上部消化管出血は、① 門脈圧亢進による消化管のうつ血、静脈瘤形成に起因する粘膜表層の変化をも含めた血管ないし周囲組織による血管性のもの、② 血小板減少ないし血小板機能障害によるもの、③ 凝固因子欠乏ないし異常によるもの、④ 線溶亢進によるもの、以上の諸因子が相互に複雑にからみ合った複合性の出血傾向を背景にして発生すると考えられる。すなわち、肝硬変における上部消化管出血に対する内科的対策としては、粘膜面の保護、線溶亢進の制御、血小板、凝固因子の補給、或は生産増加等、多角的に対応する必要がある。

II. 肝疾患におけるDICの合併

劇症肝炎では肝に広範な壊死が急速に起こり、精神神経症状を伴う肝不全症状が発現し、著明な出血傾向がしばしばみられ、その生存率は、Treyによると17.6%にすぎない。1970年Rake²⁾らは凝血学的検査成績から劇症肝炎では凝固因子の生産の減少の上に、さらに血管内凝固亢進がなんらかの原因により発生し、凝固因子が消費されていると考えた。

わたくしたちは今回の検討において、急性妊娠脂肪肝にDICを合併した極めて興味ある1例およびフローセン麻酔による劇症肝炎にDICを合併した1例を経験した。

1) DICを合併した急性妊娠脂肪肝

本症の典型的臨床像は、妊娠36～40週に嘔心、嘔吐などの消化器症状をもつて発症し、2～3日後に黄疸が現われ、早産を誘発する。出産を契機として、母体の状態は急速に悪化し、昏睡、ショックなどが観察され、この急性増悪期に分娩後3日以内に死の転帰をとるものが多い。発生頻度は低いが死亡率80～90%という恐るべき疾患であ

る⁸⁾。

症例： 25才の経産婦，抗生物質の投与は受けていない。妊娠37週に黄疸出現，出産（早期胎盤剝離）後，一般症状の悪化を来し昏睡，出血傾向著明となり劇症肝炎として転送されてきた。フィブリノーゲン 98mg/dl，硫酸プロタミンtest陽性，FDP上昇，血小板数11.6万等よりDICの合併と診断した。腎不全症状が次第に強くなりBUNが 100mg/dlになつたので腹膜灌流を施行したところ，症状の改善が認められ，救命しえた。肝生検による組織所見では，定型的な妊娠脂肪肝の像を呈した。本邦における生存報告例の第2例目である。早産を契機として病態が重篤化するの，早産により誘発されたDICによると考えられ，本症例はDICによると考えられる腎障害が著明であつた。本症の死亡率が高いのは早産を契機とするDICの合併が重要な意義を有しており，単なる肝臓死ではないと思われる。従つて本症の出産後の急性悪化にはDICの合併を疑い凝固学的検査を施行し，それに対処することが救命に連ることを強調したい。

2) DICを合併したフローセン劇症肝炎

劇症肝炎9例について，臨床症状，凝固学的検査成績，組織所見等よりDICの合併の有無を検討した。2回目のフローセン麻酔により惹起された劇症肝炎の1例にDICが合併したと判定された。

症例： 61才の女子，第1回フローセン麻酔による乳癌の手術後21日目に皮膚移植のため第2回フローセン麻酔を受け，3日後に黄疸次いで腹部膨満感，消化管出血が出現した。手術前36.8万あつた血小板数は急速に10.7万，5.3万と低下し，硫酸プロタミンtest陽性，¹²⁵I-標識フィブリノーゲン血中消失半減期の短縮が認められDICの合併と診断し，ヘパリン療法を施行した。ヘパリン投与により，¹²⁵I-標識フィブリノーゲンのT_{1/2} (28時間)は著明に改善され112時間を示した。一時期は臨床症状および凝固学的検査結果の改善が認められたが，次第にBUNが上昇し，乏尿，腎不全を併発して死亡した。

劇症肝炎では確かにDICを合併する症例があるので，DICの合併を診断しえたならば早期に大量のヘパリン療法が適応となろう。

3) 肝硬変におけるDIC合併の可能性

前述のように，肝硬変では血小板数の減少，血液凝固因子の減少，線溶亢進，FDPの上昇等，その凝固線溶動態は，DICと酷似しているため，DICが起こっているか否かの診断は極めて困難である。DIC合併の指標として，1) 血小板数，2) 血漿フィブリノーゲン量，3) FDP，4) 硫酸プロタミンtest，5) ¹²⁵I-標識フィブリノーゲン血中消失半減期，6) 第Ⅷ因子の活性，7) PIVKA inhibitor indexの7項目を採り上げて検討を加えたが，1)，2)，3)，6)はいずれも肝硬変自体の病態として異常を呈するのでDIC合併の指標とはなりえない。

① ¹²⁵I-フィブリノーゲン半減期は正常者平均4.15日に対し，肝硬変の消化管出血群では2.43日と短縮していた。この所見はフィブリノーゲンの消費が亢進していることを示すが，一次的線溶亢進によるフィブリノーゲンの消化も考えられる。② 50例の肝硬変の内8例，16%に硫酸プロタミンtestが陽性を呈した。本テスト陽性例は多彩な出血傾向を示し，血小板数も10万以下の症例，または肝癌合併例であつた。③ 硫酸プロタミンtest陽性は主としてフィブリンの分解産物の存在を示すため，DICの診断の有力な指標とされているが，本テスト陽性例ではPIVKA inhibitor index，FDP値が必ずしも異常高値を呈さなかつた。④ 本学第1外科において施行された血小板数10万以下である肝硬変，Banti症候群12例の摘脾手術前後の血小板数の推移をみると，肝硬変は全例術後，10日以内に正常値に復し，Banti症候群でも多数の症例が比較的短期間に正常値に戻つた。この所見は肝硬変における血小板減少にはDICによる消費ではなく，いわゆる脾機能亢進，脾腫が主として関与していることを物語っている。

以上の成績から肝硬変ではDIC類似の凝固学的病態を示す症例が存在するが，真にDICを合

併しているか否かの判定は困難である。フィブリンの分解と、フィブリノーゲンの分解を正確に鑑別しうる検査法の出現が、肝硬変におけるDIC合併の問題を解決すると言える。

III. 実験的endotoxin DICと肝細胞壊死

フローレン麻酔による劇症肝炎の症例にみられるように、薬物、或いは肝炎ウィルス等、何らかの原因により肝障害が発生した場合、それが引金になり肝を反応の場とするDICが発生し、肝における循環障害のため、さらに二次的に肝細胞壊死が進行して、遂に劇症肝炎が成立する可能性を検討するため、endotoxinによるシュワルツマン反応を応用した実験的劇症肝炎の作製を試みた。ちなみに、1971年、森⁴⁾は実験的劇症肝炎作製の試みとしてシュワルツマン反応を応用しているが、今回の実験はDICと肝細胞壊死の観点から森の実験を応用した。

本学細菌学教室丹羽博士から提供を受けたグラム陰性桿菌より精製したendotoxin, 200 μ gを家兎の門脈より準備注射し、次いで24時間後に耳静脈より2000 μ gを惹起注射した。

① 惹起注射後、数時間後に痙攣、チアノーゼ、ショック症状等が発現して死に至るものもあれば、2〜3日生存しているものもあつた。多くの家兎に腹腔内諸臓器の著明な充血、および胃、腸の消化管出血が認められた。

② 凝血学的変化では惹起注射数時間内より血小板数の著減、フィブリノーゲンの明らかな減少、PTTの延長が認められた。

③ 一部の家兎では肝は萎縮状を呈し、肉眼的にも壊死性変化を認めた。壊死の強い部分では組織学的に中心性の帯状壊死を示し、劇症肝炎類似の広汎性壊死を呈した(写真3)。PTAH法によるフィブリン染色を行なうと、肝細胞の広範壊死部に隣接する残存肝細胞群の類洞に多数のフィブリン血栓が認められた(写真4)。この所見は類洞のフィブリン沈着により肝の微小循環が障害され、これらの肝細胞も間もなく壊死に陥る寸前と解される。壊死部にフィブリン沈着が少ないのは、時間の経過により、沈着フィブリンは線溶酵素により処理されたと考えられる。

写真3. 実験的endotoxin DIC家兎肝壊死組織像
H E 染色

写真4. 実験的endotoxin DIC家兎肝壊死像フィ
ブリン血栓

④ 腎糸球体毛細管、肺、消化管にもフィブリン血栓がみられた。

以上、肝臓を主たる反応の場とするDICの実験モデルは、急性肝細胞広範壊死、すなわち、劇症肝炎の実験モデルとして本症発生機作の解明のみならず、治療面に直結するものとして、肝臓病研究に寄与しうると考えられる。

主要文献

- 1) 山本祐夫：慢性肝疾患と線維素溶解酵素，第17回日本医学会総会学術講演集，788，1967。 —2) Rake, M.O. et al.: Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. Lancet, 1: 533, 1970. —3) Haemmerli, U.P.: Jaundice during pregnancy, with special emphasis on recurrent jaundice during pregnancy and its differential diagnosis. Acta med. Scand. Suppl., 444: 1, 1966. —4) 森 亘：実験的劇症肝炎について。日消誌，68，8：859, 1971。