肝動脈塞栓術後の凝固線溶系の変動

大阪通信病院第一内科 勝島慎二◇ 竹内 亮 猪熊哲朗
 日高昭斉 松田かおる 川口義夫
 大阪通信病院放射線科 大井博道 中川賢一 藤野正興
 大阪通信病院第一臨床検査科 名取弘道

概要 DICは頻度は少ないが重篤な経カテーテル的動脈塞栓術（以下TAE）の合併症である。我々はTAE後のDIC合併死亡例を2例経験する機会を得、この経験からTAEによる凝固線溶系の変動を検討した。対象はchemoembolizationを施行した原発性肝癌45例で、TAE前と1, 2, 4および7日目に凝固線溶検査を行なった。血小板数はTAE翌日より著明に低下し、2日目には $56.9 \pm 4.3\%$ ($p < 0.001$)となったが、7日目には $75.3 \pm 3.5\%$ とやや回復した。FDPとfibrinopeptide B $\beta 15-42$ はTAE翌日より上昇し、その高値は7日目まで持続した ($p < 0.01$)。PTやfibrinopeptide Aの変動は血小板に類似し、いずれも有意であった。以上からTAE直後に凝固線溶亢進が生じるのを明らかにした。
 [日内会誌 76: 351~356, 1987]

緒 言

経カテーテル的動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization, TAE) は、肝癌に対する治療法として評価が定まっているが¹⁾²⁾、腎不全³⁾や壊死性胆囊炎⁴⁾などの重篤な合併症も報告されている。しかし、DICを合併したという報告は少ない⁵⁾。我々は最近2例のDIC合併死亡例を経験し、既に報告した⁶⁾。

この経験からTAEによる凝固線溶系の変動を検討したので報告する。

対象および方法

対象は昭和60年4月以後にadriamycin oil emulsion (以下AOE) を用いて動脈塞栓術を施行した原発性肝癌45例である。このうち6例にgelatin sponge細片を併用した。AOEはurographinで溶解したadriamycin 1mg/kg (平均59.1mg) とlipiodol 10~40ml (平均19.2ml) を用手懸濁法⁷⁾で

混和して作製した。

これら塞栓術群の平均年齢は60.6才で、男性38例、女性7例であった。腫瘍最大径は最小1.8cmから最大15.2cmまで様々であった。原発性肝癌取り扱い規約の腫瘍占拠率は、E₁22例、E₂12例、E₃5例、E₄6例である。塞栓術群45例中42例に臨床的に肝硬変の合併がみられたが、Child分類によるこれら肝硬変合併例のうち分けはA: 19例、B: 12例、C: 11例であった。

対照は腹部血管造影施行例17例 (男性14例、女性3例) である。このうち臨床的に肝硬変と診断されたものは7例であった。塞栓術群と対照群の主な肝機能検査成績を表1に示す。

方法はTAE前と術後1, 2, 4および7日目に末梢血液像、FDP、fibrinogenとプロトロンビン時間を測定した。同じくTAE前と1, 4および7日目にfibrinopeptide A (以下FPA)、fibrinopeptide

[昭和61年7月10日受稿]

Changes of blood coagulation and fibrinolysis after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma

Shinji KATSUSHIMA, Ryou TAKEUCHI, Tetsuro INOKUMA, Akinari HIDAKA, Kaoru MATSUDA, Yoshio KAWAGUCHI*, Hiromichi OHI, Kenichi NAKAGAWA, Masaaki FUJINO** and Hiromichi NATORI***, *The First Department of Internal Medicine, **Department of Radiology, and ***The First Department of Laboratory Clinical Medicine, Osaka Teishin Hospital, Osaka

表 1. 肝機能検査所見

	塞栓術群	対 照 群
例 数	45	17
平均年齢 (才)	60.6	51.6
血清アルブミン (g/dl)	3.5±0.1	3.8±0.1
総ビリルビン (mg/dl)	1.2±0.1	1.0±0.2
血清コリンエステラーゼ (IU/l)	157±11	225±16
プロトロンビン時間 (sec)	10.86±0.12	10.84±0.30
トロンボテスト (%)	58.8±2.5	62.3±4.7

(Mean±SE)

B β 15-42(以下FPB β), トロンボテストとAPTTを測定した。

結 果

(1) 塞栓術群における凝固線溶系の変動

対照群では血管造影翌日にfibrinogenの減少とAPTTの短縮, 4日目にFPB β の低下, 7日目にFPAの軽度上昇を認めた以外には, 明らかな凝固線溶系の変動はみられなかった。

これに対して塞栓術群ではAPTTを除く各指標に有意な変動がみられた。血小板数はTAE前に $14.1\pm 1.0\times 10^4/\text{mm}^3$ であったが, TAE翌日より著明に低下し, 2日目に $8.0\pm 1.2\times 10^4/\text{mm}^3$ (前値の56.9%), 4日目に $7.6\pm 0.7\times 10^4/\text{mm}^3$ (54.8%)となった。しかし, 7日目には $10.3\pm 0.8\times 10^4/\text{mm}^3$ (75.3%)と回復傾向を示した(図1)。これらの血小板数の低下はいずれも前値に対して有意

図 1. 血小板数の塞栓術後の変動(Mean±SE, NS=not significant)

であった(t検定, $p<0.001$). FPAは術前の $3.9\pm 2.3\text{ng/ml}$ からTAE翌日に $12.0\pm 4.1\text{ng/ml}$ と有意に上昇($p<0.01$)したが, その後は次第に低下して7日目には $6.3\pm 1.8\text{ng/ml}$ となった(図2)。プ

図 2. FPAの塞栓術後の変動(Mean±SE)

図 3. プロトロンビン時間の変動(Mean±SE)

図 4. トロンボテストの変動(Mean±SE)

ロトロンビン時間は術前 10.86 ± 0.12 秒であったが、翌日 11.26 ± 0.11 秒、2日目 11.78 ± 0.18 秒と有意に延長 ($p < 0.001$) した。しかし4日目にはほぼ前値に回復した(図3)。トロンボテストは術前 $58.8 \pm 2.5\%$ からTAE翌日に $55.1 \pm 2.7\%$ と有意に減少 ($p < 0.01$) した。トロンボテストの低値は7日目まで続いた(図4)。塞栓術後にAPTTの延長を認めた症例は数例あったが、短縮した例も多く、その平均値は術前術後とも $34.1 \sim 34.8$ 秒で有意な変動は認めなかった(図5)。fibrinogenは術前 236.5 ± 10.7 mg/dl、翌日 232.9 ± 10.0 mg/dlとほとんど減少せず(図6)、むしろ4日目 343.9 ± 18.9 mg/dl、7日目 346.5 ± 21.2 mg/dlと著明に上昇した ($p < 0.001$)。

つぎに線溶系では、FDPは術前に $4.2 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$

mlであったが、TAE翌日より著明に上昇して2日目に $10.0 \pm 1.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($p < 0.01$) となった。4日目には $8.2 \pm 0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($p < 0.001$) とやや低下したが、FDPの高値は7日目まで持続した(図7)。

図7. FDPの塞栓術後の変動 (Mean±SE)

図5. APTTの変動 (Mean±SE)

図8. FBP βの変動 塞栓術群ではFDPと同様の上昇を認めた (Mean±SE)

図6. フィブリノーゲンの変動 (Mean±SE)

図9. 赤血球数の変動 (Mean±SE)

FPB β は術前 $15.4 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ から TAE 翌日 $19.9 \pm 1.8 \text{ ng/ml}$ と有意に上昇 ($p < 0.001$) し、この高値は FDP と同様に 7 日目まで持続した (図

図10. Gelatin sponge (gelfoam) 併用群と非併用群におけるTAE後の血小板の減少率とFPA・FPB β の増量 (Mean $\pm$ SE)

図11. Child A, B, C群間におけるTAE後の血小板の減少率とFPA・FPB β の増量 (Mean $\pm$ SE)

8)。

赤血球数は術前 $414.7 \pm 9.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ で、術後 2 日目より減少しはじめ、7 日目に $347.3 \pm 9.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ ($p < 0.001$) と有意に低下した (図 9)。

(2) Gelatin sponge (Gelfoam) 併用の有無と凝固線溶系の変動

塞栓術群をgelatin sponge併用群と非併用群に分けて比較すると、塞栓術翌日の血小板数の減少は併用群のほうが軽度であった ($p < 0.05$)。しかし術後 4 日目以後はほぼ同程度の変動を示した。また他の凝固線溶系の指標には有意差はみられなかった (図10)。

(3) 肝機能障害の程度と凝固線溶系の変動

塞栓術群のうち肝硬変合併例をChild分類に従ってA, B, Cの3群に分けて比較検討した。

B群の術後 7 日目の血小板数はA群に対して有意に多かった ($p < 0.05$)。しかし他の凝固線溶系の指標には、いずれの群間においても、有意差は認められなかった (図11)。

考 察

動脈塞栓術後のDICは頻度こそ少ないものの、その臨床的な重篤さからして、TAEの重要な合併症である。塞栓術後に一過性の血小板数の減少、プロトロンビン時間の延長、FDPの上昇がみられることは既に報告^{8)~10)}されている。しかしながらTAEに伴う凝固線溶系の変動についてはまだ詳細に検討されているとはいえない。本研究では肝動脈塞栓術後の凝固線溶系の変動をFPAやFPB β 等の新しい指標を含めて検討した。

我々の塞栓術群45例の検討では、血小板数、赤血球数、FDP、FPA、FPB β 、プロトロンビン時間およびトロンボテストに有意な変動を認めた。これに対して対照群では著明な凝固線溶系の変動はみられなかった。

血小板数、FPAとプロトロンビン時間はTAE翌日より著明に変動したが、7 日目には回復傾向を示した。トロンボテストはTAE翌日より低下し、この低値は7 日目まで持続した。

陶山ら¹¹⁾は肝動脈内抗癌剤one shot動注を行った症例の約2/3に術後 3 日目までに一過性の

プロトロンビン時間とAPTTの延長を認めたが、血小板の減少は術後 1 週間以内には認めなかったと報告している。陶山はこれらの成績に基づいて、凝固因子がrapid turn over proteinであることから、抗癌剤による一時的な肝実質細胞障害が凝固系の変動の原因と考察している。しかし、one shot 動注後のDIC合併例の報告¹²⁾もあり、それらの変動に凝固亢進が関与している可能性は否定できない。

血小板寿命は正常人で 9～12日¹³⁾とされており、TAE後 1 週間以内の血小板の減少が投与した抗癌剤による直接的影響とは考え難い。FPAが、fibrinogenにトロンビンが作用した際遊離するpeptideで、血管内におけるトロンビン作用の直接的指標となることを考えると、TAE直後の急激な血小板の減少とFPAの上昇は著明な凝固亢進を示すと考えられる。従って塞栓術後のプロトロンビン時間の延長とトロンボテストの低下には、一時的な肝機能低下ばかりでなく、凝固亢進による凝固因子の消費も関与していると思われる。

fibrinogenはTAE後 2～4 日目以後著明に増加するが、これはacute phase reactantとしての反応と思われる⁸⁾。従ってfibrinogenが低下していないからといって、凝固系が亢進していないとはいえず、むしろその低下はたとえ軽度であっても著明な凝固亢進を示唆している可能性がある。

さらに、FDPおよびplasmin作用の直接的指標とされているFPB β がTAE翌日に有意に上昇していることから、TAE後に線溶系が亢進するのは明らかである。この線溶亢進は、凝固系と異なり、塞栓術後 1 週間持続した。

赤血球数は術後 4 日目以後に著明に減少した。この減少は、血小板数の減少と同様に、塞栓局所における血栓形成に伴う消費が主因と思われる。

以上から、肝動脈塞栓術後に凝固線溶系の亢進が生じるのは間違いないと考えられる。特にTAE翌日から 2 日目にかけてその変動は著明であった。また過凝固からの回復は早い、過線溶は遷延する傾向を示した。

TAE後に凝固線溶系が亢進する成因として大

崎ら⁹⁾は、第一に高度の肝障害によって術前に不顕性DIC状態にあること、第二にTAEそのものによる凝固系の活性化を挙げている。肝硬変症ではfibrinogenやplasminogenのturn over rateが亢進し、これらが少量のヘパリン投与で改善したという報告¹⁴⁾¹⁵⁾もみられる。従って重篤な肝障害例における塞栓術後の凝固線溶系の亢進については、術前の不顕性のDICの可能性を考慮する必要がある。しかし今回我々が対象にした塞栓術群では、Child分類による 3 群のいずれにおいても、肝障害の程度と凝固線溶系の変動の間に有意な相関はみられなかった。

以上の成績からTAE後の凝固線溶系の亢進は、TAEそのものが主因と考えられる。

塞栓術後の凝固線溶系の亢進の機序としては第一に注入した塞栓物質による血栓形成、第二に壊死組織からの組織トロンボプラスチン様物質の放出が指摘されている⁵⁾。

第一の塞栓物質による血栓形成については、経皮経肝食道静脈瘤塞栓術後¹⁶⁾や内視鏡的食道静脈瘤硬化療法後¹⁷⁾のDIC合併の報告があり、局所的な血栓形成でも全身の凝固線溶系を亢進させるtriggerになりうると思われる。第二の組織トロンボプラスチンの放出についても、肝臓は組織トロンボプラスチンの含有量が多く¹⁸⁾、壊死した腫瘍および肝組織からのトロンボプラスチンの血管内流入もtriggerとして無視できない。

我々の作製したAOEはlipiodolを比較的大量に使用するため、微小塞栓効果を有すると考えられる。gelatin sponge併用群と非併用群を比較すると、併用群で血小板数の低下がやや遅延する以外には凝固線溶系の変動に明瞭な有意差はなかった。ゆえにAOE単独でも局所血栓形成と虚血性壊死が生じていると推定される。

最後にgelfoam powderを用いた実験的肝動脈塞栓術後に内因性エンドトキシンが上昇したという報告¹⁹⁾や、実験的に網内系をblockすると少量のエンドトキシンでもDICを誘発できるとする報告²⁰⁾などから、塞栓術後の網内系機能低下による腸管由来のエンドトキシンの血管内流入量の増加

も、凝固線溶亢進の一因と考えられる。この他肝局所の血流停滞や網内系による活性凝固因子の処理能の低下等も、血管内凝固を促進している可能性がある。これらについては今後さらに症例を重ねて検討する必要があると思われる。

DICの基礎疾患として最も多いのは癌であり、TAEはその担癌生体に対する治療法である。従って塞栓術後の凝固線溶亢進がDICのtriggerになる可能性は充分にあると思われる。今後塞栓術後には凝固線溶系の変動に留意して、DICの予防や予知に努める必要があると考えられた。

結 論

肝動脈塞栓術後に著明な凝固線溶亢進が生じることを明らかにした。その機序としては第一に注入した塞栓物質による血栓形成、第二に壊死組織からの組織トロンボプラスチン様物質の放出、第三に網内系の機能低下による内因性エンドトキシンの増加が考えられる。今後塞栓術後には凝固線溶系の変動に留意し、DICの合併に注意すべきと考えられた。

謝辞： 凝固線溶検査に多大の御協力を賜った当院臨床検査技師中辻千代子氏および適切な御指導を賜った京大病院放射線科安達秀樹先生の両氏に深く謝意を表します。

文 献

- 1) Yamada R, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397, 1983.
- 2) Clouse ME, et al: Peripheral hepatic artery embolization for primary and secondary hepatic neoplasms. *Radiology* 147: 407, 1983.
- 3) 佐藤守男, 他: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的臨床的検討. *日医放会誌* 43: 977, 1983.
- 4) Kuroda C, et al: Gall bladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. *Radiology* 149: 85, 1983.
- 5) 大崎往夫, 他: 動脈塞栓術後DICを併発した肝細胞癌の1症例. *肝臓* 26: 934, 1985.

- 6) 勝島慎二, 他: 肝動脈塞栓術後にDICを合併した2症例. *通信医学* 38: 519, 1986.
- 7) Ohishi H, et al: Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology* 154: 25, 1985.
- 8) 緒方秀章, 他: 肝動脈塞栓術による凝固線溶系の変動. *日癌治* 20: 1836, 1985.
- 9) 津田清次, 他: 肝細胞癌に対する動注化学療法一特に動注前後の血液学的検査値の変動一. *日癌治* 20: 1832, 1985.
- 10) 陶山芳一, 他: 肝細胞癌に対するTAE後の凝固線溶系の変動. *日消誌* 81: 720, 1984.
- 11) 陶山芳一, 他: 肝動脈内制癌剤one shot動注による凝固線溶系の変動. *癌の臨床* 29: 962, 1983.
- 12) Hardada T, et al: Complete necrotization of hepatocellular carcinoma by chemotherapy and subsequent intravascular coagulation. A case report. *Cancer* 42: 67, 1978.
- 13) Harker LA, et al: Thrombokinetic in man. *J Clin Invest* 48: 963, 1969.
- 14) Coleman M, et al: Fibrinogen survival in cirrhosis: Improvement by low dose heparin. *Ann Intern Med* 83: 79, 1975.
- 15) Collen D, et al: Turn over of radiolabelled plasminogen and prothrombin in cirrhosis of the liver. *Eur j Clin Inv* 8: 185, 1978.
- 16) Ansell JE, et al: Gelfoam and autologous clot embolization: Effect on coagulation. *Inv Radiology* 13: 115, 1978.
- 17) 小山哲司, 他: 内視鏡的食道静脈瘤硬化術に合併するDICの病態. *血液と脈管* 15: 368, 1984.
- 18) Schneider CL: Disseminated intravascular coagulation. Thrombosis versus fibrination, in clinical disease states. *Thromb Diath Haemorrh* 36: 1, 1969.
- 19) 尾崎元信, 他: 実験的肝動脈塞栓術における正常肝への影響とエンドトキシンの出現について. *日消誌* 82: 2331, 1985.
- 20) Good AR, et al: Studies on the generalized Schwartzman reaction. II. The production of bilateral cortical necrosis of the kidney by a single injection of bacterial toxin in rabbits previously treated with thorotrast or trypan blue. *J Exp Med* 96: 625, 1952.