

Fibrinogen-, fibrin-degradation products, fibrinopeptide A,  
 $\alpha_2$ plasmin inhibitor plasmin complex  
を中心とした肝硬変患者の凝血異常の検討

齊 藤 博  
信州大学医学部第2内科学教室  
(主任: 古田 精市教授)

Study on Hemostatic and Fibrinolytic Abnormality in Liver Cirrhosis  
related with Plasma Fibrinogen-, Fibrin-Degradation Products,  
Fibrinopeptide A,  $\alpha_2$ Plasmin Inhibitor Plasmin Complex Levels

Hiroshi SAITO

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine  
(Director: Prof. Seiichi FURUTA)

In order to clarify the hemostatic status in patients with liver cirrhosis, fourteen plasma hemostatic and fibrinolytic parameters were examined, which included fibrinogen-, fibrin-degradation products E (FDP-E), fibrin degradation products D dimer (FDP-DD), fibrinopeptide A (FPA),  $\alpha_2$ plasmin inhibitor plasmin complex ( $\alpha_2$ PI-Plm), tissue plasminogen activator (t-PA) and other factors. The cases consist of liver cirrhosis (39 compensated and 15 decompensated), chronic hepatitis (79 cases), hepatocellular carcinoma accompanied by liver cirrhosis (14 cases), non-hepatic disseminated intravascular coagulation (DIC) (9 cases), and 42 healthy blood donors.

The levels of plasma FDP-E, FPA and  $\alpha_2$ PI-Plm in liver cirrhosis were significantly higher than those in other groups. The elevation of plasma FDP-E level in compensated liver cirrhosis was associated with high concentration of plasma t-PA level and low prevalence of FDP-D. These findings indicate hyperfibrinolytic status in the disease.

On the other hand, the elevation of plasma FDP-E level in decompensated liver cirrhosis co-related with high FPA level and high prevalence of FDP-DD. These findings reflect hypercoagulative status and secondary fibrinolysis in the disease.

Ascitic fluid seems to be one of the contributing factors of the hypercoagulability in this disease. *Shinshu Med. J.*, 38: 443-455, 1990

(Received for publication April 6, 1990)

**Key words:** liver cirrhosis, fibrinogen-fibrin-degradation products E (FDP-E), fibrin degradation products D dimer (FDP-DD), fibrinopeptide A (FPA),  $\alpha_2$ plasmin inhibitor plasmin complex ( $\alpha_2$ PI-Plm)

肝硬変, フィリノーゲン-フィブリン-分解産物 E (FDP-E), フィブリン分解産物 D dimer (FDP-DD), フィブリンペプチド A (FPA), アルファ2プラスミンインヒビタープラスミン複合体 ( $\alpha_2$ PI-Plm)

I 緒 言

肝疾患に伴う凝血異常はいくつかの凝固線溶因子お

よびそれらの抑制因子の産生低下や, 血小板の減少, 網内系機能の低下に伴う組織プラスミノゲンアクチベーターなどの凝固線溶系活性物質の不活化障害など

複雑多岐にわたる異常に基づいており、その病態は一樣ではない<sup>1)2)</sup>。肝疾患のなかでもことに肝硬変は、その程度も強く致死的出血症状を来す症例も見られる。したがって治療上、凝血異常の原因を明らかにすることはきわめて重要なことである。しかしながら従来の凝血マーカーであるプロトロンビン時間 (PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT), フィブリノゲン, フィブリン分解産物 (FDP) などの検査では早期の凝血異常は捉えることが難しく、これらの凝血異常が肝実質障害に基づく産生低下によるものか、あるいは合併する disseminated intravascular coagulation (DIC) による二次的な異常かの鑑別もしばしば困難である。

近年 fibrinopeptide A (FPA), fibrinopeptide B  $\beta$  15-42などの分子レベルの凝血パラメーターの開発に加え、thrombin antithrombin III complex (TAT) を始めとする凝血反応複合物の測定が可能となったことにより、早期の、より精密な凝血学的変化を明らかにすることが可能となった。今回これらのパラメーターのなかで、FDP-E, FDP-D D, FPA,  $\alpha_2$ plasmin inhibitor plasmin complex ( $\alpha_2$ PI-Plm) を各種肝疾患について測定し、肝硬変における凝血異常を代償性、非代償性に別けて凝固と線溶の両面から検討したので報告する。

## II 対象と方法

### A 対象症例

1987年12月より1988年9月の間に信州大学付属病院第2内科に受診した患者156例、279検体を対象とした。内訳は慢性肝炎 (CH) 79例 (女35例, 男44例, 平均年齢56.7 $\pm$ 11.7歳) 109検体, 代償期肝硬変 (LC-C) 39例 (女19例, 男20例, 平均年齢60.8 $\pm$ 9.5歳) 72検体, 非代償期肝硬変 (LC-D) 15例 (女5例, 男10例, 平均年齢58.9 $\pm$ 8.0歳) 56検体, 肝硬変合併肝癌 (HCC LC) 14例 (女1例, 男13例, 平均年齢58.5 $\pm$ 4.7歳) 23検体, および肝疾患を合併しない播種性血管内凝固異常 (DIC) 9例 (女6例, 男3例, 平均年齢57.1 $\pm$ 20.7歳) 19検体である。各肝疾患の診断は肝機能検査, 肝生検, 腹腔鏡検査, 超音波, 血管造影の各所見, および臨床症状を参考に行った。献血時の健康成人42例 (女25例, 平均年齢38.2 $\pm$ 9.8歳, 男17例, 平均年齢35.5 $\pm$ 5.0歳) を対照群とした。血液検体はすべて空腹時の血液, 血漿を用いて行った。DICの診断は厚生省研究班の診断基準<sup>3)</sup>に従った。

### B 凝血パラメーター

以下の14項目を測定した。血小板 (ELT8000 自動血球計数装置, オーツ・ダイアグノスティック・システムズ社), fibrinogen (Fbg), PT, APTT は AUT O-II (国際試薬株式会社) で測定した。Antithrombin III (AT-III),  $\alpha_2$ plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ PI), plasminogen (PLG) は合成基質法 (第一化学株式会社) を用いた。FDP-E は latex photometric immunoassay (LPIA 法, ダイアマトロン社) で, FDP-DD はラビディア-D dimer (富士レビオ社) で, FPA はアセラクロム FPA EIA 法 (ペーリンガー・マンハイム山ノ内株式会社),  $\alpha_2$ PI-Plm は  $\alpha_2$ PIコンプレックス・テイジン EIA-B キット (帝人株式会社) で, tissue plasminogen activator (t-PA) (抗原量) はイムバンド t-PA エライサ #112キット (US ダイアグノ社), plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) は PAI-1 ELISA kit (Momozyme 社), protein C (抗原量) はイアトロネイスト PC (ダイアマトロン社) でそれぞれ測定した。

肝機能については transaminase (GPT), 総 bilirubin (T. Bil), alkaline phosphatase (AI-P.),  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GTP) (SMAC: テクニコン社) の4項目を測定し検討した。

### C 検体

Fbg, PT, APTT, protein C, AT-III,  $\alpha_2$ PI, PLG, FDP-DD,  $\alpha_2$ PI-Plm, t-PA, PAI-1, 以上の11項目は3.8%クエン酸ナトリウム加血漿 (VT-05 CS 20: テルモ社), FPA はクエン酸ナトリウム 32mg/ml + ヘパリン 1,000U/ml + アプロチニン 1,000KIE/ml 加血 (自己調製), FDP-E はトロンビン+抗プラスミン加血 (Z058C: ニプロ社) を用い, いずれも3,000回転15分遠心後上清を-20°Cに保存し検査時溶解した。

### D 統計

成績は平均値士標準偏差で表示し, 対照群および各疾患群間の有意差の検定は Welch の T 検定を用いた。

## III 結果

### A 各種疾患における血小板数, Fbg, PT APTT の比較 (Table 1)

血小板数は CH 群 (13.8 $\pm$ 5.2)  $\times 10^4/\mu$ l, LC-C 群 (10.9 $\pm$ 6.8)  $\times 10^4/\mu$ l, LC-D 群 (8.8 $\pm$ 6.7)  $\times 10^4/\mu$ l と CH と LC-C, CH と LC-D の各群間にそれぞれ  $p < 0.01$  で有意差を認めた。Fbg 量は, CH 群 204.1 $\pm$

肝硬変患者の凝血異常

Table 1 Comparison of platelet, fibrinogen, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) in chronic liver diseases and DIC

		platelet ( $\times 10^4/\mu 1$ )	fibrinogen (mg/dl)	PT (sec.)	APTT (sec.)
CH	(n=109)	13.8 $\pm$ 5.2	204.1 $\pm$ 54.1	11.7 $\pm$ 1.2	32.8 $\pm$ 6.5
LC-C	(n=72)	10.9 $\pm$ 6.8	191.5 $\pm$ 65.0	12.8 $\pm$ 1.2	34.6 $\pm$ 4.3
LC-D	(n=56)	8.8 $\pm$ 6.7	162.0 $\pm$ 45.9	13.5 $\pm$ 1.8	38.6 $\pm$ 8.6
HCC $\bar{C}$ LC	(n=27)	13.2 $\pm$ 5.1	253.2 $\pm$ 115.8	12.5 $\pm$ 1.1	35.5 $\pm$ 6.6
DIC	(n=19)	15.3 $\pm$ 15.3	270.8 $\pm$ 93.9	12.1 $\pm$ 0.8	35.7 $\pm$ 7.5

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ ,

CH : chronic hepatitis, LC-C : compensated liver cirrhosis

LC-D : decompensated liver cirrhosis

HCC $\bar{C}$ LC : hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis

DIC : disseminated intravascular coagulation

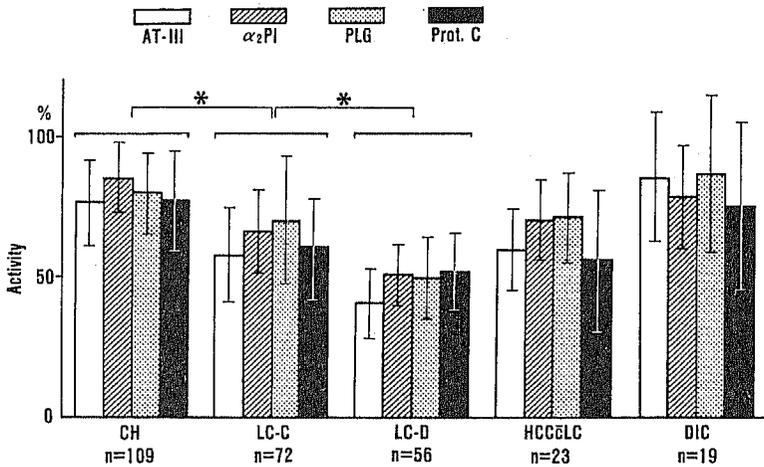


Fig. 1 Levels of plasma antithrombin III (AT-III),  $\alpha_2$ plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ PI), plasminogen (PLG), protein C (Prot. C) in various diseases.

CH : chronic hepatitis

LC-C : compensated liver cirrhosis

LC-D : decompensated liver cirrhosis

HCC $\bar{C}$ LC : hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis

DIC : disseminated intravascular coagulation

\* :  $p < 0.01$

54.1mg/dl, LC-C 群 191.5 $\pm$ 65.0mg/dl, LC-D 群 162.0 $\pm$ 49.5 mg/dl であった。LC-C 群と LC-D 群間で  $p < 0.01$  で有意差を認めた。PT, APTT は CH, LC-C, LC-D と病状が悪化するに従い漸次延長が認

められた。PTは CH 群と LC 群で  $p < 0.01$ , LC-C 群と LC-D 群間で  $p < 0.05$  の有意差を認めた。APTT も CH 群と LC-C 群 ( $p < 0.05$ ), LC-C 群と LC-D 群 ( $p < 0.01$ ) の各群間で有意差を認めた。

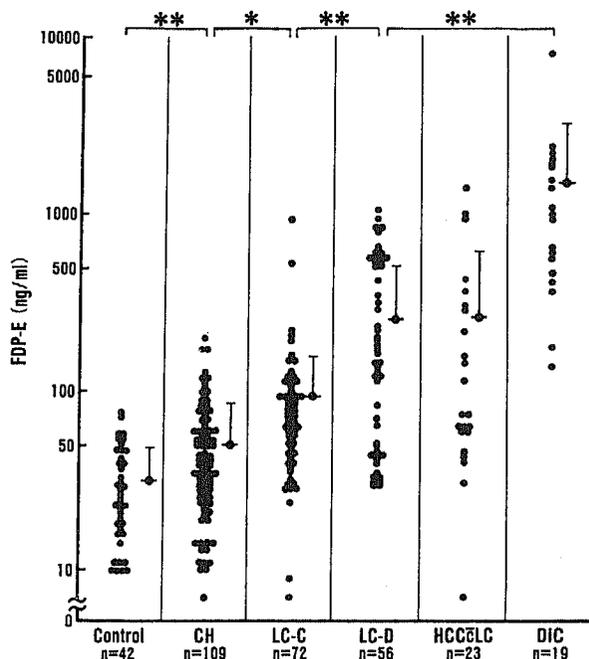


Fig. 2 Levels of plasma fibrinogen-, fibrin-degradation products E (FDP-E) in various diseases.

CH : chronic hepatitis

LC-C : compensated liver cirrhosis

LC-D : decompensated liver cirrhosis

HCCCLC : hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis

DIC : disseminated intravascular coagulation

\* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$

**B 各種疾患における AT-III,  $\alpha_2$  PI, PLG, protein C の比較 (Fig. 1)**

CH 群では AT-III,  $\alpha_2$  PI, PLG, protein C, それぞれ  $76.7 \pm 15.4\%$ ,  $84.7 \pm 12.5\%$ ,  $79.0 \pm 15.2\%$ ,  $77.4 \pm 18.1\%$  であった。これに対し LC-C 群ではそれぞれ  $57.9 \pm 17.1\%$ ,  $66.5 \pm 15.5\%$ ,  $69.4 \pm 22.9\%$ ,  $61.0 \pm 17.6\%$ , LC-D 群では  $40.8 \pm 12.8\%$ ,  $50.6 \pm 10.8\%$ ,  $49.2 \pm 14.6\%$ ,  $51.6 \pm 13.5\%$  であり, AT-III,  $\alpha_2$  PI, PLG, protein C, 全ての活性値が CH, LC-C, LC-D と病状の悪化に伴い低下し, CH 群と LC-C 群, LC-C 群と LC-D 群, それぞれの群間で有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。HCCCLC 群の値は protein C を除き, LC-C 群とほぼ同様の活性値が示された。DIC 群では, いずれの平均活性値も, CH 群とほぼ同程度であった。

**C 各種疾患における FDP-E の比較**

各種疾患の FDP-E 値を Fig. 2 に示した。Control 群  $31.4 \pm 17.7$  ng/ml に対し CH, LC-C, LC-D 各群とも段階的に上昇が見られ, それぞれ  $56.7 \pm 36.1$  ng/ml,  $95.2 \pm 122.7$  ng/ml,  $262.3 \pm 249.5$  ng/ml であった。Control 群と CH 群間では  $p < 0.01$ , CH 群と LC-C 群間では  $p < 0.05$  で, LC-C 群と LC-D 群間では  $p < 0.01$  で, それぞれ有意差を認めた。HCCCLC 群は  $262.2 \pm 357.1$  ng/ml と LC-D 群と同程度であった。DIC 群は  $1503.8 \pm 1721.2$  ng/ml と他の 4 群に比べ高値を示し, LC-D 群との間に有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。

**D 各種疾患における FPA 値の比較**

各種疾患における FPA 値を Fig. 3 に示した。Control 群  $1.8 \pm 0.8$  ng/ml に対して CH, LC-C, LC-D 群はそれぞれ  $3.0 \pm 5.1$  ng/ml,  $6.8 \pm 9.7$  ng/ml,  $10.1 \pm 10.6$  ng/ml と高値を示し, Control 群と

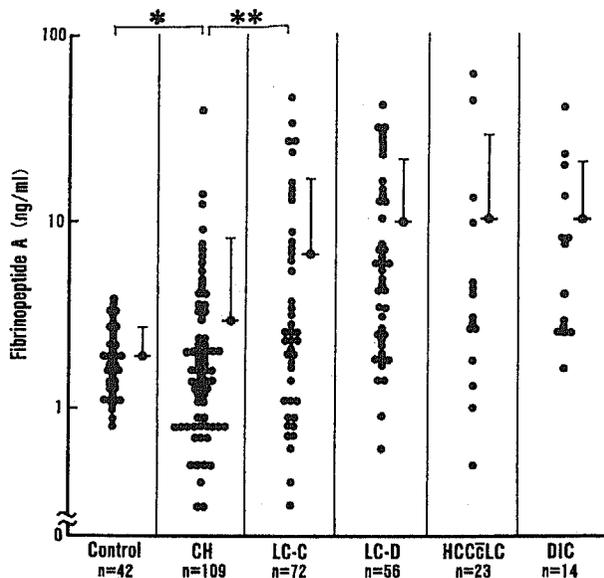


Fig. 3 Levels of plasma fibrinopeptide A (FPA) in various diseases.

CH : chronic hepatitis

LC-C : compensated liver cirrhosis

LC-D : decompensated liver cirrhosis

HCCCLC : hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis

DIC : disseminated intravascular coagulation

\* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$

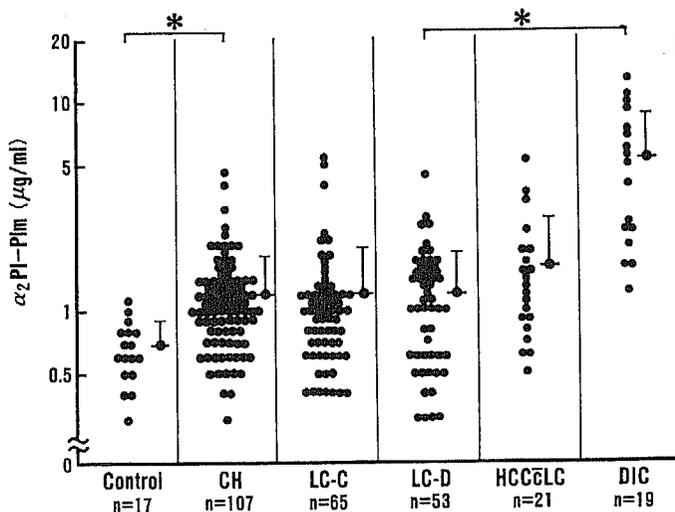


Fig. 4 Levels of plasma  $\alpha_2$ plasmin inhibitor plasmin complex ( $\alpha_2$ PI-Plm) in various diseases.

CH : chronic hepatitis

LC-C : compensated liver cirrhosis

LC-D : decompensated liver cirrhosis

HCCCLC : hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis

DIC : disseminated intravascular coagulation

\* :  $p < 0.01$

CH 群間では  $p < 0.05$ , CH 群と LC-C 群間では  $p < 0.01$  で有意差を認めた。HCC $\overline{\text{C}}$ LC, DIC 群は LC-D 群とほぼ同様の値を示し、それぞれ  $10.9 \pm 7.5$  ng/ml  $10.0 \pm 10.5$  ng/ml であった。

**E 各種疾患における  $\alpha_2\text{PI-Plm}$  値の比較**

各種疾患における  $\alpha_2\text{PI-Plm}$  値を Fig. 4 に示した。Control 群  $0.7 \pm 0.2$   $\mu\text{g/ml}$  に比し CH, LC-C, LC-D 各群とも有意の高値 ( $p < 0.01$ ) を示したが、各群間では大差なく、平均  $1.2$   $\mu\text{g/ml}$  前後であった。HCC $\overline{\text{C}}$ LC 群では  $1.6 \pm 1.1$   $\mu\text{g/ml}$  であった。一方 DIC 群では  $5.2 \pm 3.3$   $\mu\text{g/ml}$  と高値を示し LC-D 群との間に有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。

**F 各種疾患における t-PA, PAI-1 値の比較**

(Table 2)

t-PA は Control 群  $2.6 \pm 0.8$  ng/ml であった。これに対して CH, LC-C, LC-D 各群それぞれ  $3.2 \pm 1.0$  ng/ml,  $4.4 \pm 1.8$  ng/ml,  $6.6 \pm 2.4$  ng/ml と Control 群に比べ高値を示し、Control 群と CH 群では  $p < 0.05$ , Control 群と LC-C 群, LC-D 群間では

$p < 0.01$  で有意に高い値を示した。また、CH, LC-C LC-D と病態の進展にともない、t-PA 値は高値を示し、CH 群, LC-C 群間、および LC-C 群, LC-D 群間で有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。HCC $\overline{\text{C}}$ LC 群では LC-C 群と同程度の  $3.9 \pm 1.4$  ng/ml であり、DIC 群では  $6.0 \pm 2.2$  ng/ml と最も高値であった。一方、PAI-1 値は Control 群  $53.4 \pm 24.4$  ng/ml に比べ、DIC 群を除き、いずれも有意に低値を示した。t-PA 値同様、CH, LC-C, LC-D と病態の進展にともない、平均 PAI-1 値は高い値が示されたが、3 群間では有意差は認めなかった。

**G 凝血マーカーと肝機能検査値との関係**

今回検討した肝機能検査値 (GPT, T. Bil., Al-p,  $\gamma$ -GTP) とこれら凝血マーカーとの間にはいずれも有意な相関は見られなかった。

**H 代償期、非代償期肝硬変における FDP-E 値と他の凝血因子との関係**

肝硬変症例では、平均 FDP-E 値は高いものの、代償期、非代償期を問わず、FDP-E 値は低値から高値

Table 2 Levels of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in plasma

		t-PA (ng/ml)	PAI-1 (ng/ml)
CH	(n=109)	$3.2 \pm 1.0$	$22.4 \pm 15.8$
LC-C	(n=72)	$4.4 \pm 1.8$	$25.7 \pm 23.4$
LC-D	(n=56)	$6.6 \pm 2.4$	$34.4 \pm 27.9$
HCC $\overline{\text{C}}$ LC	(n=23)	$3.9 \pm 1.4$	$27.6 \pm 19.5$
DIC	(n=19)	$6.0 \pm 2.2$	$50.5 \pm 37.7$
Control	(n=11)	$2.6 \pm 0.8$	$53.4 \pm 24.2$

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$

CH : chronic hepatitis, LC-C : compensated liver cirrhosis

LC-D : decompensated liver cirrhosis

HCC $\overline{\text{C}}$ LC : hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis

DIC : disseminated intravascular coagulation

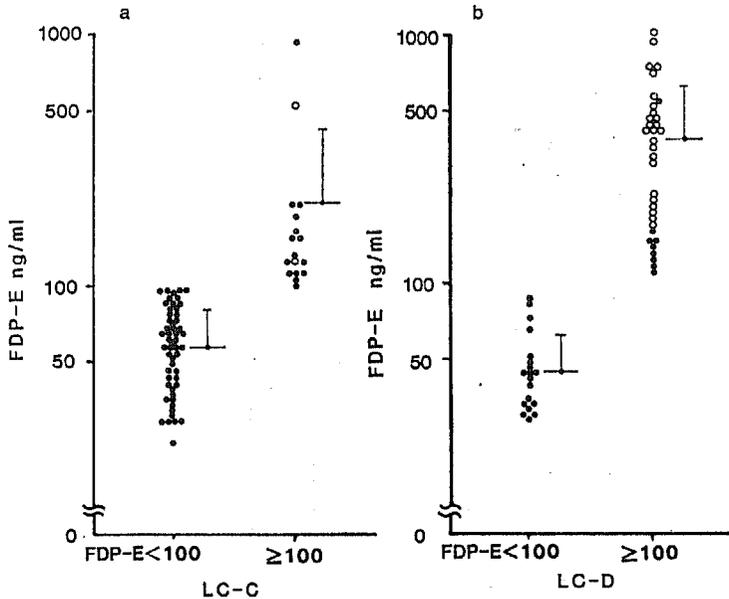


Fig. 5 Relation of FDP-E levels and presence of FDP-DD in plasma in liver cirrhosis.

LC-C : compensated liver cirrhosis  
 LC-D : decompensated liver cirrhosis  
 ● : FDP-DD negative  
 ○ : FDP-DD positive

まで様々である。そこで、代償期、非代償期肝硬変症例を、FDP-E 値の正常値群 (FDP-E < 100ng/ml) と異常値群 (FDP-E ≥ 100ng/ml) に分け、以下の検討を加えた。

1. 各群における、FDP-E 値と FDP-DD の陽性数 (Fig. 5a, 5b)。

a) FDP-E 100ng/ml 未満の LC-C 群 (n=53)  
 平均 FDP-E 値は、58.3 ± 23.2ng/ml であり、この値は CH 群の平均 FDP-E 値と同様であった。FDP-DD は全て陰性であった (Fig. 5a)。

b) FDP-E 100ng/ml 以上の LC-C 群 (n=17)  
 この群の平均 FDP-E 値は、214.6 ± 208.4ng/ml であり、FDP-DD は 17 例中わずか 2 例 (11.8%) にのみ陽性であった (Fig. 5a)。

c) FDP-E 100ng/ml 未満の LC-D 群 (n=19)  
 平均 FDP-E 値は、46.1 ± 16.8ng/ml と、今回検討した疾患群の中で最も低い値であった。また、FDP-DD はすべて陰性であった (Fig. 5b)。

d) FDP-E 100ng/ml 以上の LC-D 群 (n=34)  
 この群の平均 FDP-E 値は、382.8 ± 217.7ng/ml であり、DIC 群の 1,503.8 ± 1,721.1ng/ml について高

い値であった。FDP-DD は 34 例中 25 例 (73.5%) が陽性であった (Fig. 5b)。

2. 各群の FPA, α<sub>2</sub>PI-P1m, t-PA, PAI-1 値の比較。 (Fig. 6)。

a) FDP-E 100ng/ml 未満の LC-C 群

FPA は 6.9 ± 10.5ng/ml, α<sub>2</sub>PI-P1m は 1.1 ± 0.7 μg/ml と、LC-C 群全体の平均値と同様であった。一方 t-PA は 3.9 ± 1.2ng/ml, PAI-1 は 18.4 ± 9.7ng/ml と肝硬変のなかでは最も低い値であった (Fig. 6)。

b) FDP-E 100ng/ml 以上の LC-C 群

FPA は 6.2 ± 5.0ng/ml, α<sub>2</sub>PI-P1m も 1.3 ± 1.3 μg/ml と FDP-E 100ng/ml 未満の症例と同程度であった。これに対して、t-PA は 5.7 ± 2.1ng/ml, PAI-1 は 49.0 ± 35.9ng/ml と高値を示し、いずれも FDP-E 100ng/ml 未満の群との間に有意差 (p < 0.01) を認めた (Fig. 6)。

c) FDP-E 100ng/ml 未満の LC-D 群

FPA は 4.0 ± 3.6ng/ml と LC-C, LC-D の中で最も低い値を示した。これに対して t-PA は 7.6 ± 2.7 ng/ml と FDP-E 100ng/ml 以上の LC-D 群に比し、有意に (p < 0.05) 高値であった。PAI-1 も 40.4 ±

I 非代償期肝硬変症例と腹水との関係

腹水は非代償期肝硬変患者で、最も頻繁に見られる臨床症状である。今回検討した非代償期肝硬変症例中理学所見および超音波画像診断上、腹水の認められた

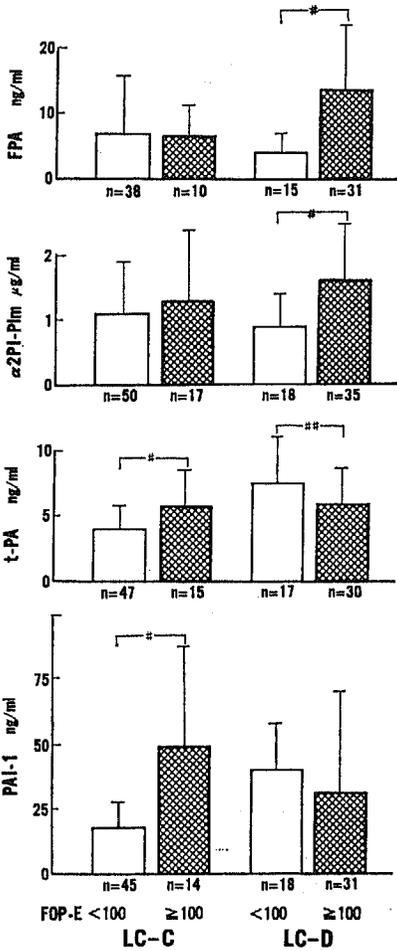


Fig. 6 Levels of plasma FPA,  $\alpha_2$ PI-P1m, t-PA and PAI-1 in two subgroups related with FDP-E level in compensated or decompensated liver cirrhosis

LC-C: compensated liver cirrhosis  
LC-D: decompensated liver cirrhosis  
#:  $p < 0.01$ , ##:  $p < 0.05$

14.4ng/ml と、FDP-E 100ng/ml 以上の LC-C 群と同様に高い値を示した。また  $\alpha_2$ PI-P1m は  $0.9 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$  と低い値であった (Fig. 6)。

d) FDP-E 100ng/ml 以上の LC-D 群

FPA は  $13.8 \pm 11.8 \text{ ng/ml}$ 、 $\alpha_2$ PI-P1m も  $1.5 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$  と高く、FDP-E 100ng/ml 以下の LC-D 群に比しそれぞれ有意に ( $p < 0.01$ ) 高値であった。t-PA、PAI-1 は、それぞれ  $6.0 \pm 2.0 \text{ ng/ml}$ 、 $31.0 \pm 34.4 \text{ ng/ml}$  であった (Fig. 6)。

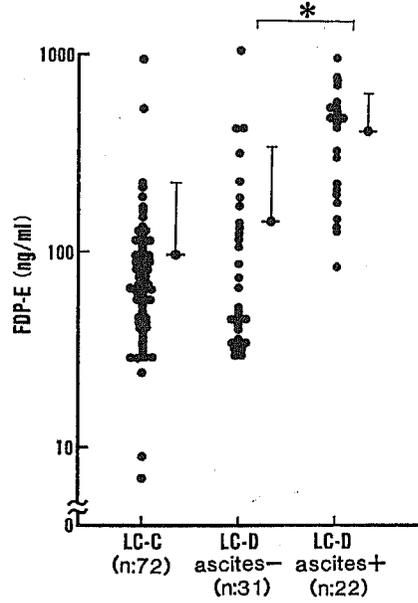


Fig. 7 Levels of plasma FDP-E in compensated or decompensated liver cirrhosis with or without ascites.

LC-C: compensated liver cirrhosis  
LC-D: decompensated liver cirrhosis  
\*:  $p < 0.01$

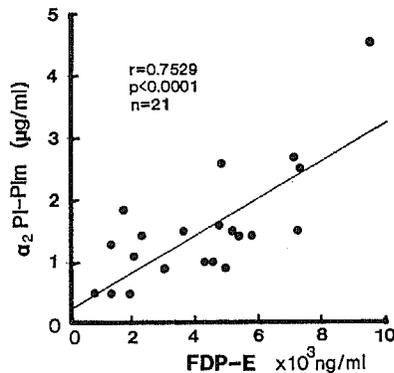


Fig. 8 Correlation between plasma levels of FDP-E and  $\alpha_2$ PI-P1m in decompensated liver cirrhosis with ascites.

症例は26例であった。腹水の有無別に、FDP-E 値を比較すると、Fig. 7 に示すように、LC-C 例と、腹水の見られない LC-D 例の FDP-E の平均値はそれぞれ  $95.2 \pm 122.7$  ng/ml,  $141.5 \pm 202.0$  ng/ml で、両群間に有意差は認められなかったが、腹水を有する LC-D 例の FDP-E の平均値は  $408.2 \pm 222.0$  ng/ml と著しく高く、しかも22例中21例 (95.5%) が FDP-E 100 ng/ml 以上であった。腹水の見られない LC-D 群との間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。

#### J 腹水を有する LC-D 例における FDP-E と $\alpha_2$ PI-Plm との相関

腹水を有する LC-D 症例の血漿 FDP-E 上昇機序を検討するために、腹水を有する LC-D 21例につき、循環血液中の線溶動態を示す指標の1つである  $\alpha_2$ PI-Plm と FDP-E との相関を検討した。Fig. 8 に示すように  $\alpha_2$ PI-Plm と FDP-E との間には、 $r = 0.7529$  と強い正の相関が認められた。

#### K 腹水中の FDP-E, FPA, $\alpha_2$ PI-Plm 値の測定

炎症性腹膜炎、癌性腹膜炎などに見られる滲出性腹水中には凝固、線溶反応物質が多いことが知られている。非代償期肝硬変患者に見られる漏出性の腹水中にも、同様に凝固、線溶反応物質が多いか否かを見る目的で、腹水のある LC-D 患者3例、および HCC  $\bar{C}$ LC 患

者3例より腹水を採取し、その中の FDP-E, FPA,  $\alpha_2$ PI-Plm 量を検討した (Table. 3)。LC-D 症例の腹水中の FDP-E 値は 1,231 ng/ml から 20,560 ng/ml と高値を示し、FPA 値も 82.0 ng/ml から 123 ng/ml と高い値を示した。 $\alpha_2$ PI-Plm 値については 2.0  $\mu$ g/ml から 3.1  $\mu$ g/ml と同時に測定した血漿の値と同程度であったが、HCC  $\bar{C}$ LC の腹水に比べると低値であった。LC-D 例の血漿 FDP-E 値は、腹水の FDP-E の程度とは一致せず、血漿  $\alpha_2$ PI-Plm 値と関連が見られた。

#### IV 考 察

肝硬変に伴う凝血異常については、凝固系、線溶系の両面から数多くの議論がなされてきた。Tissue plasminogen activator<sup>4)5)</sup> や  $\alpha_2$ plasmin inhibitor などのプラスミン活性化反応の結果からは、線溶亢進が支持されている<sup>6)</sup>。一方肝硬変に伴う、凝固線溶因子の動きは播種性血管内凝固異常 (DIC) のそれに類似していることや、トロンビン活性の指標とされる fibrinopeptide A<sup>7)8)</sup> の変化からは凝固亢進が指摘され、low grade DIC とする報告<sup>9)</sup> もみられている。今回著者の結果を検討してみると、肝臓で産生される凝固因子の低下を反映して、PT, APTT の有意の延長が見られたが、さらに AT-III, protein C,  $\alpha_2$ PI

Table 3 Levels of coagulo-fibrinolytic reactants in ascites and synchronised plasma

Pt.	Diagnosis	Sample	FDP-E (ng/ml)	FPA (ng/ml)	$\alpha_2$ PI-Plm ( $\mu$ g/ml)
Y.S	LC-D	ascites	6660	82.0	3.1
		plasma	577	27.0	1.4
Y.M	LC-D	ascites	20560	123.0	—
		plasma	717	16.0	2.0
H.T	LC-D	ascites	1231	—	2.7
		plasma	952	13.0	4.5
K.M	HCC $\bar{C}$ LC	ascites	4604	74.0	1.2
		plasma	425	9.8	0.9
B.K	HCC $\bar{C}$ LC	ascites	36600	310.0	12.0
		plasma	159	2.7	5.2
Y.S	HCC $\bar{C}$ LC	ascites	20820	255.0	11.2
		plasma	712	10.0	3.8

LC-D: decompensated liver cirrhosis

HCC $\bar{C}$ LC: hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis

や PLG の値はより顕著な低下が示された。AT-III、protein C、 $\alpha_2$ PI や PLG の値の低下は異化の亢進や capillary flux の亢進などの報告<sup>10)11)</sup>もあるが、著者の今回の成績は、肝実質障害に伴う低下が主体であるとする村上<sup>12)</sup> や柳沢ら<sup>13)</sup> の報告を支持するものであった。一方これらの因子は抗凝固、抗線溶因子として重要な役割を持つものであり、その低下は活性化された凝固線溶系の制御機能の低下を意味し、凝固、線溶ともに亢進した、両面性のある凝血状態が潜在していることが推察される。

今回の検討で FDP-E、 $\alpha_2$ PI-P1m、および FPA の値が、CH、LC-C、LC-D と段階的に有意の上昇を示したことは、これらの肝疾患において凝固と線溶の両者がともに亢進を示し、その程度も肝臓の実質障害の進展に伴い進行性であることを示している。

Cordova ら<sup>14)</sup> は肝硬変症例に対してヘパリンを投与し FDP や FPA の有意の低下を認めたことを報告し、肝硬変における消費性凝固障害の存在を指摘した。しかし海藤ら<sup>15)</sup> は DIC と肝硬変における凝血パラメーターを比較し、プラスミノゲンアクチベーターの増加程度に比べ、FDP 増加が軽度にとどまったことが、DIC における凝固亢進と異なり、一次線溶を意味するとして、DIC の関与を否定している。また Mombelli ら<sup>16)</sup> も、DIC と肝硬変における FPA 値の有意な相違から、DIC の存在に疑問を表明している。このような相反するいくつかの報告は、肝硬変という疾患の多様性に起因すると思われる。そこで著者は FDP-E 値に注目し、代償期、非代償期肝硬変患者を、FDP-E 100ng/ml 未満と以上の 2 群に分けて検討した。その結果、代償期肝硬変の FDP-E 上昇群では、FDP-DD の陽性例が少なく、一方で t-PA が高値を示した。すなわち、この時期の FDP 値の上昇は、t-PA 上昇に伴うプラスミンの活性化による、一次線溶が主体であることを意味している。一方、非代償期肝硬変で FDP-E 上昇が見られる場合は、FDP-DD も同時に陽性である症例が多く、さらに FPA 値は DIC 群の平均値を上回る高値を示した。FDP-DD は、第 XIII 因子により、安定化したフィブリンが、プラスミン分解され生じたものであり、フィブリン分解産物としての特異性が高い。したがって FDP-DD が陽性であることは、FPA の高値とも併せ二次線溶の亢進と理解され、DIC に最も近い凝血異常と考えられた。柏原ら<sup>17)</sup> も非代償期肝硬変の FDP 動態をプラスミン活性との関連で検討し二次線溶の亢進を示唆しており、

井上ら<sup>18)</sup> も FDP-DD と  $\alpha_2$ PI-P1m を用いた DIC 診断の検討から、非代償期肝硬変の FDP 上昇を、二次線溶であると結論づけている。

肝硬変における凝固、線溶亢進の機序として、血管内皮細胞より産生、放出される t-PA やその阻害物質である PAI-1 などの、線溶活性調節因子の関与が挙げられる。t-PA は肝臓を中心とした、網内系組織にて除去される。Hersch ら<sup>19)20)</sup> は肝硬変では網内系機能の低下に伴い、血漿 t-PA 抗原量が増加するが、一方 PAI-1 値はむしろ低下が見られ、その結果線溶活性の亢進が見られると報告している。van Hinsbergh ら<sup>21)</sup> は、血漿 PAI-1 値の低下する理由の 1 つとして、活性化 protein-C による内皮細胞の PAI-1 産生抑制を報告し、凝固の亢進により生じたトロンビンが protein-C を活性化し、抗凝固および PAI-1 産生抑制を介した、局所の線溶亢進をもたらすと推測している。肝硬変における線溶の亢進のその他の機序として不完全フィブリノーゲンの形成が報告されている<sup>22)</sup>。この異常フィブリノーゲンは、プラスミンによる分解を容易に受け、線溶の亢進が起こるとされる。しかし、このような異常フィブリノーゲンが出来やすい非代償期肝硬変において、一次線溶の亢進を示す明らかな所見が見られないことは、不完全フィブリノーゲンの関与はあっても、その影響は少ないものと考えざるをえない。

非代償期肝硬変における凝固亢進の原因として、1 つには今回検討した AT-III、protein-C などの凝固系 natural inhibitor の低下や、PLG、 $\alpha_2$ PI などの線溶活性物質の低下があげられる。また腹水を伴った非代償期肝硬変症例の多くが、血漿 FDP 値の上昇を認めることより、凝固亢進の原因に腹水が大きく作用していることがうかがえる。Peritoneo-venous shunt 時の凝血異常の検討から、腹水には強いトロンビン活性、collagen を中心とした血小板活性化作用の報告があり<sup>23)</sup>、腹水の静脈内還流療法では、しばしば DIC が引き起こされることが明らかとなっている<sup>24)26)</sup>。一方 Ruegg と Straub<sup>27)</sup> は <sup>125</sup>I-fibrinogen と <sup>131</sup>I-fibrinogen を、腹水を有する肝硬変患者、癌患者の静脈内および腹水中に投与し、これらが相互に移行することを報告している。腹水には FDP 始め FPA、 $\alpha_2$ PI-P1m などの、凝固線溶反応物質が大量に含まれていることから、これらが循環血中の凝固線溶反応物質の貯蔵庫となっていることを推測させる。しかしこの点について著者は、非代償期肝硬変で腹水を有する

21例の FDP-E と  $\alpha_2$ PI-Plm との相関を検討し、血漿 FDP-E の上昇が  $\alpha_2$ PI-Plm の増加を伴っている結果を得た。このことは血漿 FDP-E の上昇が、腹水からの単なる移行ではなく、循環血液中の凝固線溶カスケードを介して生じたものであることを示唆している。

このほか肝硬変でしばしば見られる、エンドトキシン血症も凝固亢進の原因として挙げられている<sup>28)</sup>。多羅尾<sup>29)</sup>は肝硬変症有腹水群で高率に内因性エンドトキシン血症の合併を報告し、肝硬変の増悪因子の1つにエンドトキシンをあげている。

一方 PAI-1 活性の上昇が血栓症の原因であるとする Engesser ら<sup>30)</sup>の報告は、線溶活性調整因子である t-PA と PAI-1 の変動が、凝固の亢進をもたらすことを示し興味深い。今回の検討から、代償期肝硬変で FDP-E 上昇の見られる群と、非代償期肝硬変で FDP-E 上昇の見られない群とも、t-PA と PAI-1 が高値を示している。代償期肝硬変における PAI-1 活性の上昇は、やがて線溶を抑制し凝固の亢進へと変化し、臨床的には非代償期肝硬変へ進展すると考えられる。肝硬変の病態の進展に伴い、凝血系も線溶亢進から線溶抑制、さらには凝固亢進へと大きく変化していることから、肝硬変患者の凝血パラメーターの変化は、肝障害の程度を示すのみならず、肝障害の進展を示す指標としても有用と思われる。

## V 結 語

肝硬変患者の凝固線溶状態を明らかにする目的で慢性肝炎、代償期肝硬変、非代償期肝硬変、肝硬変合併肝癌、および肝疾患を伴わない DIC 計279例につき FDP-E, FDP-DD, FPA,  $\alpha_2$ PI-Plm を中心に検討し、以下の結論を得た。

1) 肝硬変患者においては凝固、線溶ともに亢進した不安定な凝血異常が存在する。

2) 代償期肝硬変における FDP-E の上昇は FDP-DD 陰性、t-PA 上昇を認めることから、線溶の亢進が主体であり、非代償期肝硬変へと病状進行を示す1つの指標と考えられた。

3) 非代償期肝硬変における FDP-E の上昇は FDP-DD陽性、FPA の上昇を伴い、凝固の亢進に伴う2次線溶の亢進と考えられた。

本論文の要旨は第30回日本臨床血液学会総会(1988年10月、岡山)、第12回国際血栓止血学会(1989年8月東京)において発表した。

## 謝 辞

本研究にあたり多岐にわたり御指導頂いた古田精市教授に深謝致します。また本研究に御協力頂いた、信州大学医学部付属病院中央検査部主任奥村伸生、仙名清次郎、両技師に心より感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) 岡部和彦：肝疾患と血液凝固線溶検査。臨床病理，28：3-9，1980
- 2) Yoshimura, R., Asai, H., Harihara, S., Kamata, T., Monna, T., Yamamoto, S., Fukuda, T. and Maeda, S. : Studies on hemorrhagic tendency in cirrhosis of the liver. Gastroenterol Jpn, 14 : 353-365, 1979
- 3) 前川 正, 小林紀夫, 権守日出海：DIC の診断基準について。汎発性血管内血液凝固症調査研究班昭和54年度業績報告Ⅲ, pp.5-12, 1980
- 4) Boks, A. L., Brommer, E. J. P., Schalm, S. W. and van Vliet, H. H. D. M. : Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. Hepatology, 6 : 79-86 1986
- 5) Brommer, E. J. P., Boks, A. L., Koopman, J. and Haverkate, F. : Protraction of whole blood and plasma clot lysis in patients with high levels of an inhibitor of tissue-type plasminogen activator. Thromb Res, 39 : 271-280, 1985
- 6) Marongiu, F., Mamusa, A. M., Mameli, G., Mula, S. G., Solinas, A., Demelia, L. and Contu, L. :  $\alpha_2$ antiplasmin and disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. Thromb Res, 37 : 287-294, 1985
- 7) Coccheri, S., Mannucci, P. M., Palareti, G., Poggi, M. and Vigano, S. : Significance of plasma fibrinopeptide A and high molecular weight fibrinogen in patients with liver cirrho-

- sis. *Br J Haematol*, 52 : 503-509, 1982
- 8) Hughes, R.D., Lane, D.A., Ireland, H., Langley, P.G., Gimson, A.E.S. and Williams, R. : Fibrinogen derivatives and platelet activation products in acute and chronic liver disease. *Clin Sci*, 68 : 701-707, 1985
  - 9) Marongiu, F., Mameli, G., Acca, M.R., Mamusa, A.M., Mulas, G. and Balestrieri, A. : Low grade DIC in liver cirrhosis : Fact or Fiction? *Thromb Haemost*, 59 : 344, 1988
  - 10) Knot, E., Cate, J.T., Drijfhout, H.R., Kahle, L.H. and Tytgat, G.N. : Antithrombin III metabolism in patients with liver disease. *J Clin Pathol*, 37 : 523-530, 1984
  - 11) Aoki, N. and Yamanaka, T. : The  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor levels in liver diseases. *Clin Chim Acta*, 84 : 99-105, 1978
  - 12) 村山晶彦 : 肝疾患における antithrombin III と  $\alpha_2$ plasmin inhibitor の臨床的意義. *岩手医誌*, 36 : 547-563, 1984
  - 13) 柳沢伸嘉, 管谷 仁, 久内 徹, 原田 尚 : 肝疾患における血中 AT-III,  $\alpha_2$ -PI, PLG 活性値測定 of 臨床的意義. *日消誌*, 85 : 2601-2609, 1988
  - 14) Cordova, C., Violi, F., Alessandri, C., Musca, A. and Balsano, E. : Low dose of calcium-heparin in liver cirrhosis. *Thromb Haemost*, 54 : 551, 1985
  - 15) 海藤 勇, 柏原紀文, 村上晶彦 : 非代償期肝硬変と DIC との相違点. *クリニカルニュース*, 4 : 28-33, 1983
  - 16) Mombelli, G., Monotti, R., Haeberli, A. and Straub, P.W. : Low grade DIC in liver cirrhosis : Fact or fiction? -Rebuttal. *Thromb Haemost*, 59 : 345, 1988
  - 17) 柏原紀文, 滝川康裕, 村上晶彦, 吉田俊巳, 鈴木一幸, 佐藤俊一 : 非代償期肝硬変における血中 FDP 動態 : heparin test (HPT), prothrombin time (PT), antithrombin III (AT III), plasminogen activator (PA) との関係. *血液と脈管*, 16 : 629-632, 1985
  - 18) 井上信正, 飯島憲司, 中村克己, 福田千佐子 : DIC 診断の新しい指標 - $\alpha_2$ - プラスミンインヒビター・プラスミン複合体および FDP D ダイマー測定 of 意義-. *臨床と研究*, 64 : 173-180, 1987
  - 19) Hersch, S.L., Kunelis, T. and Francis, R.B., Jr. : The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis : A critical role for tissue plasminogen activator inhibitor. *Blood*, 69 : 1315-1319, 1987
  - 20) Francis, R.B. Jr. and Seyfert, U. : Tissue plasminogen activator antigen and activity in disseminated intravascular coagulation : Clinicopathologic correlations. *J Lab Clin Med*, 110 : 541-547, 1987
  - 21) van Hinsbergh, V.W.M., Bertina, R.M., van Wijngaarden, A., van Tilburg, N.H., Emeis, J.J. and Haverkate, F. : Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood*, 65 : 444-451, 1985
  - 22) Reganon, E., Vila, V., Aznar, J., Garrido, G., Estelles, A. and Berenguer, J. : Study of the formation of fibrin clot in cirrhotic patients. An approach to study of acquired dysfibrinogenemia. *Thromb Res*, 46 : 705-714, 1987
  - 23) Baele, G., Rasquin, K. and Barbier, F. : Coagulant, fibrinolytic, and aggregating activity in ascitic. *Am J Gastroentel*, 84 : 440-443, 1986
  - 24) Salem, H.H., Koutts, J., Handley, C., van Der Weyben, M.B., Dudley, F.J. and Firkin, B.G. : The aggregation of human platelets by ascitic fluid : A possible mechanism for disseminated intravascular coagulation complicating LeVeen shunts. *Am J Hematol*, 11 : 153-157, 1981
  - 25) Salem, H.H., Dudley, F.J., Merrett, A., Perkin, J. and Firkin, B.G. : Coagulopathy of peritoneovenous shunts : studies on the pathogenic role of ascitic fluid collagen and value of antiplatelet therapy. *Gut*, 24 : 412-417, 1983
  - 26) Patrassi, G.M., Santori, M.T., Sgarabotto, D., Sturniolo, G., Boeri, G. and Girolami, A. : A DIC-like picture on plasma and ascitic fluid of cirrhotic patients. *Res Exp Med*, 188 : 351-356, 1988

- 27) Ruegg, R. and Straub, W. : Exchange between extravascularly injected radioiodinated fibrinogen and its *in vivo* derivatives. J Lab Clin Med, 95 : 842-856, 1980
- 28) 近藤元治, 吉川敏一 : エンドトキシンに関する最近の話題. 胆と脾, 3 : 707-713, 1982
- 29) 多羅尾和郎 : 腸内細菌とエンドトキシン. 肝胆脾, 12 : 587-593, 1986
- 30) Engesser, L., Brommer, E. J. P., Kluft, C. and Briet, E. : Elevated plasminogen activator inhibitor (PAI), a cause of thrombophilia? - A study in 203 patients with familial or sporadic venous thrombophilia. Thromb Haemost, 62 : 673-680, 1989

(2. 4. 6 受稿)

---