

肝胆道疾患における血液中の線維素 溶解現象についての研究

東邦大学医学部第2外科教室 (指導：栗津三郎教授)

山 口 宗 之

〔原稿受付：昭和49年7月22日〕

Study on Fibrinolytic Phenomenon in the Blood of Hepatobiliary Diseases

by

MUNEYUKI YAMAGUCHI

The 2nd Department of Surgery, School of Medicine, Toho University
(Director : Prof. Dr. SABURO AWAZU)

The serum-fibrinolytic phenomenon in the patients with hepatobiliary diseases was measured in the course of time, and the comparative review was made on the clinical progress and clinical testing results.

The obtained results are as in the followings.

- 1) The serum fibrinolytic activation of hepatic cirrhosis was very high among hepatobiliary diseases, and the value of Eug + SK showed 50T (Trypsin) % higher than the normal group. While, all the cases of hepato-biliary malignant tumor showed the lower serum-fibrinolytic activation.
- 2) As for the inhibiting degree on each disease, it was highest in hepatic cirrhosis with higher fibrinolytic activation, and was lowest in the hepato-biliary malignant tumor. From these facts, it is difficult to judge the presence of the inhibition of the fibrinolytic phenomenon.
- 3) Regarding the correlation with hepatic functions' tests, the negative correlation was observed between Eug +SK value on the standard plate and TTT value in hepato-biliary disease. Moreover, no distinct relationship was observed between serum-transaminase and the fibrinolytic system. There was no direction relation was observed between fibrinolytic system and A/G ratio, albumin, gammaglobulin of the serum-protein fraction. However, the proportional relation was observed between the alteration (increase & decrease) of jaundice in hepato-biliary malignant tumor and fibrinolytic activation-value.
- 4) As for the relation between hemorrhagic predisposition and fibrinolytic system, 2 cases of hepato-biliary malignant tumor showed the extension of prothrombin-time, and these fibrinolytic activation-values were low, while on other relation was observed.

- 5) Concerning the relation between the progress of hepato-biliary disease and its fibrinolytic activation, it was different by the disease, and especially, the fibrinolytic activation of hepato-biliary malignant tumor tended to be lowered with the progress of the symptom. Moreover, hepatic cirrhosis tended to be accelerated with the progress of its symptom. Cholangiolitic hepatitis seemed to be a little inhibited after the administration of steroid-hormone, and its suspension resulted in a transient acceleration, but it is a reversible character.

I 研究史

線維素溶解現象(以下線溶)は、その現象観察報告にとどまらず、臨床診断への利用、さらに治療面においても重要な役割はたすようになってきた。なかでも肝疾患に関する線溶系の研究は古くから行なわれ、Goodpasture¹⁾は死亡した肝硬変症患者から採取した血液は一旦凝固するが、しばらくすると再び溶解することに注目し、Fibrinolysis が起るためには“ある酵素”が存在することをつきとめ、これを線維素溶解酵素(Plasmin)と名付けた。この Plasmin の発見以来、線溶現象は肝疾患に限らず種々の疾患または条件により起ることが明らかになってきた。

また肝疾患の肝組織についての線溶系の研究も盛んで、Permin²⁾、Astrup³⁾はフィブリン平板法で肝硬変の肝組織より高い線溶活性を認めている。

線溶活性化物質(Activator)は種々の組織および体液中に存在していることは知られているが、これは種々の生理的、病的条件下に血液中に放出され、PlasminogenをPlasminに活性化し、合目的または非合目的に線溶現象が発現してくると考える。線溶現象にActivatorの存在は重要と考えられるが、その動態に関する研究は極めて少ない。

肝胆道疾患の臨床検査および経過とその線溶系の変動について検討を行ない、肝機能と線溶との相関々係、また疾患別による線溶系の特徴を動的観察のもとで検討し、肝胆道疾患時の線溶系の臨床的意義を追求した。

II 方 法

I. 研究対象

東邦大学医学部第2外科の入院患者のうち、諸検査および手術により診断確定しえた肝胆道疾患、即ち肝胆道悪性腫瘍8例、胆石症28例、食道静脈瘤を伴った肝硬変症7例、血清肝炎8例、細胆管性肝炎2例の合計53例について臨床検査および臨床経過と血液中の線

溶現象の経時的変動を中心に比較検討を行った。正常人対照として教室に勤務している健康成人10名を選んだ(表1)。

表1 対 象

疾 患 名	例 数	
肝 門 部 腫 瘍	1	8
総 胆 管 腫 瘍	5	
胆 嚢 腫 瘍	2	
胆 嚢 結 石	20	28
総 胆 管 結 石	8	
胆 (食 道 静 脈 瘤)	7	
血 清 肝 炎	8	
細 胆 管 性 肝 炎	2	
計	53	

II. 研究材料

早朝安静空腹時採取の血漿を用いた。採血時は抗凝固剤として線溶現象に影響の少ない0.1Mの 蓚酸アンモン液⁴⁾を血液の10分の1量を使用した。

III. 測定法

Fibrin Plate Method

1) Standard Plate Method

検体として

- i) Euglobulin + Streptokinase(以下SK)
- ii) Plasma + SK
- iii) Trypsin Solution

2) Heated Plate Method

検体として

- i) Euglobulin + SK
- ii) Plasma + SK
- iii) Trypsin Solution

Standard Plate Method は Astrup⁵⁾の方法に準じ、0.1%Fibrinogen液(Veronal Buffer, pH7.35にて0.1%とす)9mlを内径90mmの底部平担水平なダ

イヤ印シャーレに取り、その中に Thrombin液 (60 u/ml のもの 0.06ml 約 3 滴) を落してシャーレを回転させてよく混和し、これを室温で30分間放置、充分固まった Plate が Standard Plate である。Heated Plate Method は Lassen⁶⁾ の方法に準じ、Standard Plate をさらに 85度30分間加熱し、その後室温放置したものを Heated Plate とした。

血漿 1.0ml を取り、これに 0.1ml 500単位の SK を加え、全量を 1.1ml としたものを Plasma+SK とした。

また同様に血漿 1.0ml に蒸留水 19ml を加え、0.5% の醋酸で pH 5.2 に調製し、これを 30分間氷室に保存、その後 3000回転、5分間遠沈を行い、Euglobulin (以下 Eug) 分画とす。その上清を捨てその沈渣に pH7.4 の Sørensen 氏磷酸緩衝液 (生食加) 1.0ml を加え、これを Eug とす。これに 0.1ml 500単位の SK を加え全量を 1.1ml としたものを Eug+SK とした。その各々を Standard Plate 上に 0.3ml を同じ Plate 上に落し、各々の溶解面積を測定し、Trypsin % (以下 T%) として表わした。全く同様に Heated Plate 上でも行ない測定した。

Ⅳ. 肝機能検査および凝血学的検査

- 1) 肝機能検査
- 2) 凝血学的検査
 - i) 出血時間 (Duke法)
 - ii) 凝固時間 (Sahli-Fonio法)
 - iii) Prothrombin Time(Quick 1 段法変法)
 - iv) Fibrinogen量

Ⅲ 成 績

1. 測定項目別にみた線溶現象の検討

正常群 10人について測定項目別にその活性値を測定した (図 1)。Eug に SK を加え活性化した標準平板上の Eug+SK の活性値は平均 240 Trypsin % (T%) で

あり、Activator と Inhibitor をともに含んでいると考えられる標準平板上の Plasma+SK の活性値は平均 190T% であった。また加熱平板上の Eug+SK の活性値平均は 76T%、Plasma+SK は 45T% であった。

次に各疾患について測定項目別に入院時の測定値 (平均値) を示した (表 2)。肝硬変症の線溶活性は非常に高く、特に Eug+SK (標準平板) では正常群より 50T% 高く、加熱平板では 70.7T% 高値を示している。正常群より低値を示したのは肝胆道悪性腫瘍で Eug+SK (加熱平板) で 23.1 T%、Plasma+SK (加熱平板) で 13.7 T% 低下している。

Inhibitor 活性を示す Antiplasmin 測定法の 1 つとして Norman & Phillip⁷⁾ の方法に準じて、SK で活性化した Eug 値から SK を加えた血漿の活性値を差引く方法を用いた。これを抑制度とみなすと、正常群

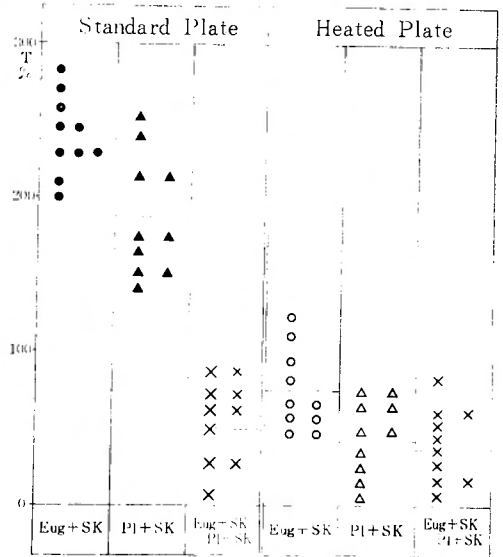


図 1 正常群の測定項目別の線溶活性

表 2 疾患別の線溶活性平均値 (入院時)

疾患	症例数	年齢(平均)	Standard Plate (T%)			Heated Plate (T%)		
			Eug+SK	Pl+SK	抑制度	Eug+SK	Pl+SK	抑制度
肝胆道悪性腫瘍	8	61.3	233.8	227.5	6.3	52.9	31.3	21.6
肝硬変症	7	33.7	290.0	213.3	76.7	146.7	86.7	60.0
細胆管性肝炎	2	49.0	250.0	187.5	62.5	72.5	52.5	20.0
胆石症	28	46.0	232.5	188.8	43.7	77.5	60.0	17.5
血清肝炎	8	52.7	226.7	170.0	56.7	86.7	38.3	48.4

抑制度 = (Eug+SK) - (Pl+SK)

では平均 50%, 肝硬変症では最も大きく 76.7%, 肝胆道悪性腫瘍では 6.3% で最も低値であった。よって Antiplasmin 測定の一つとして抑制度の判定から疾患別の線溶活性の状態をおしはかることは困難に思われた。

胆石症, 細胆管性肝炎, 血清肝炎の血液中の項目別

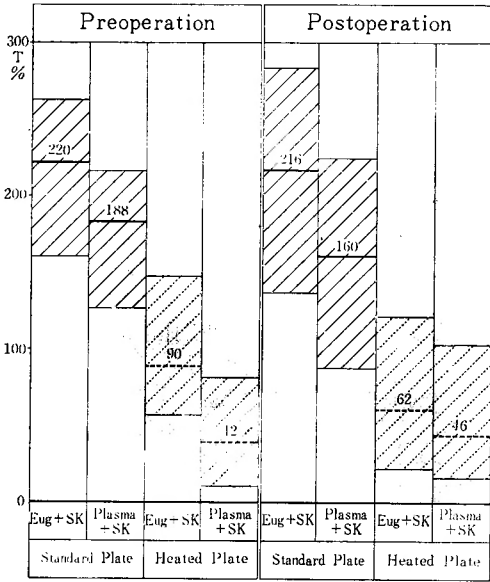


図2 肝胆道疾患の術前術後の線溶活性

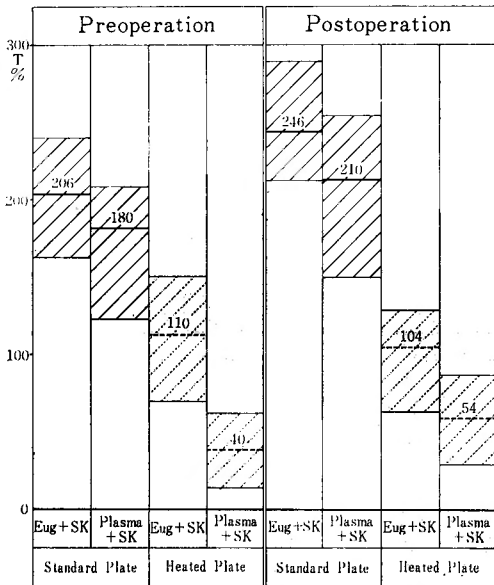


図3 胆石症の術前術後の線溶活性

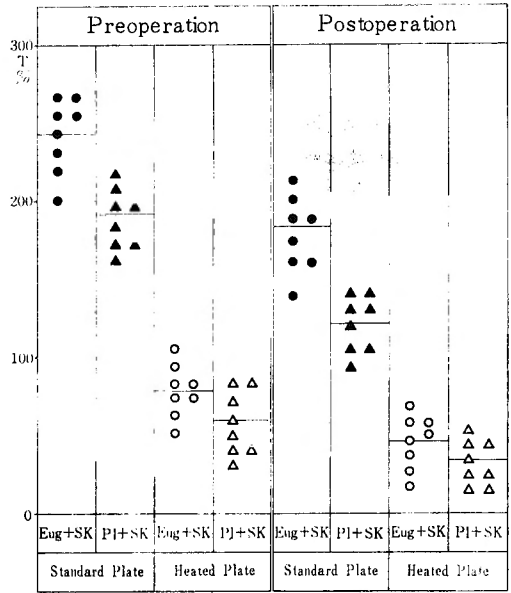


図4 肝胆道悪性腫瘍の術前術後の線溶活性

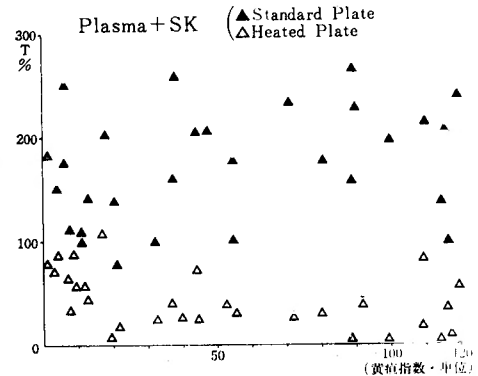
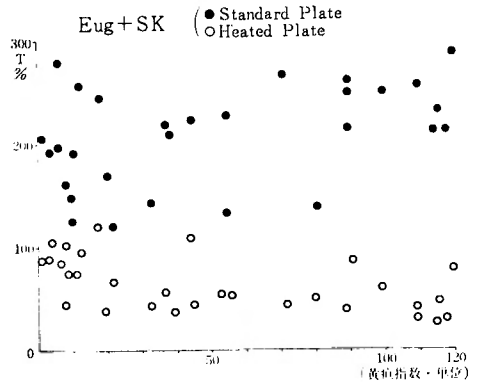


図5 閉塞性黄疸の黄疸指数と線溶活性

線溶活性値（入院時平均）は正常群とほぼ同じであった。

2. 手術前後の線溶動態

術前と手術侵襲による影響がないと思われる術後1週間目に血中線溶活性を測定し、黄疽の有無にかかわらず各々を比較検討を行なった。肝胆道疾患（胆石症、肝胆道悪性腫瘍）の術前術後の活性値は高低さまざまであるが、これを各測定項目別の平均値と比較すると、正常域値内にありほとんど変化が見られない（図2）。次に胆石症については術前より術後で活性値が高く、Eug+SK（標準平板）では60T%、Plasma+SK（標準平板）では30T%高値を示している（図3）。

しかし肝胆道悪性腫瘍群では術前より術後の線溶活性値は低く、術前よりEug+SK（標準平板）で60T%、Plasma+SK（標準平板）では58T%低値を示し、加熱平板上でも同様Eug+SKでは24T%、Plasma+SKで35T%低値であった（図4）。

3. 肝機能と線溶系との関係

1) 黄疽と線溶

各疾患の黄疽を閉塞性、肝細胞性に大別し、黄疽

指数と線溶系との関連を検討した（図5、6）。黄疽指数および性質との直接的関連性は認められない。次にこれらを疾患別に検討すると肝胆道悪性腫瘍群では、黄疽指数の低値時はその線溶活性値は正常群より低く、また標準平板上では黄疽の強弱と線溶活性値が比例することが認められた。だが加熱平板上では関連性は全く認められない（図7）。

2) Serum Transaminase (S-GOT, S-GPT)と線溶

Serum Transaminase は Karmen 単位で表わし、各疾患を良性群と悪性群に分け、比較検討を行った。肝胆道悪性腫瘍群の S-GPT 値が正常またはそれに近い値の時、SK 活性化 Eug 値は低い値を示している（図8）。しかし S-GOT との関係ではそのような傾向は認められず、他の良性疾患群との関係と同じく、S-GOT 値の高低にかかわらず SK 活性化 Eug 値は正常に近い値を示しており、Serum Transaminase との関連性は認め難い（図9）。

3) 血清膠質反応と線溶

血清膠質反応のうち Thymol-turbity test (TTT) について各測定項目との関連性をみた。肝胆道疾患に

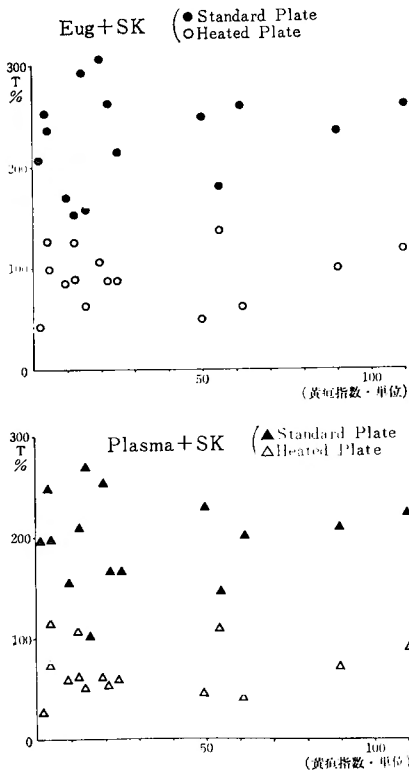


図6 肝細胞性黄疽の黄疽指数と線溶活性

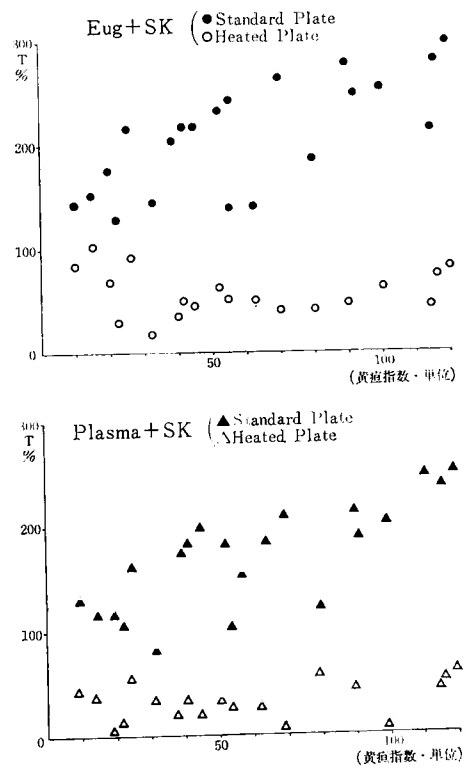


図7 肝胆道悪性腫瘍の黄疽指数と線溶活性

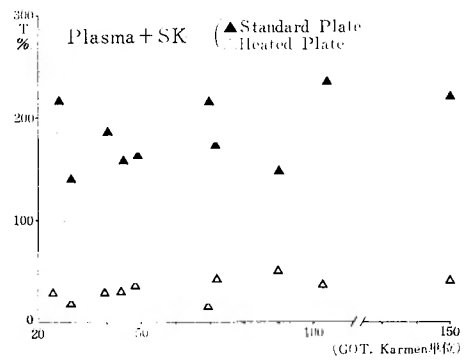
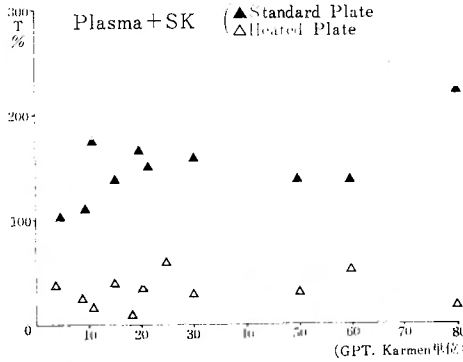
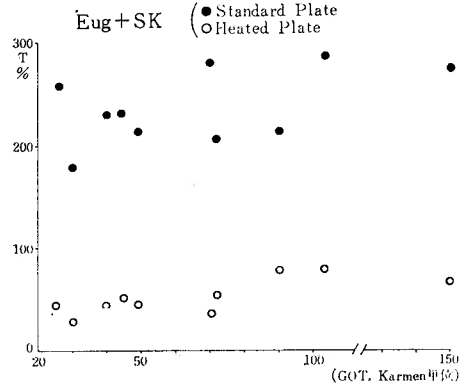
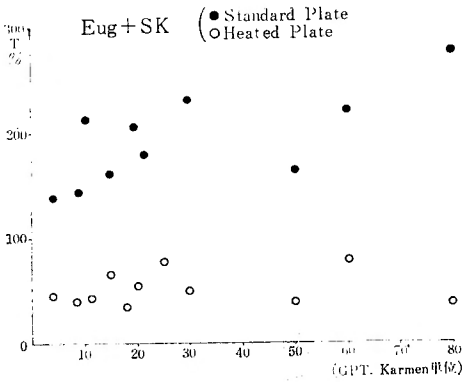


図8 肝胆道悪性腫瘍の S-GPT と線溶活性

図9 肝胆道悪性腫瘍の S-GOT と線溶活性

において TTT 値が高くなるにつれて Eug+SK (標準平板) 値は低くなる。しかし Plasma+SK (標準平板) や加熱平板上の Eug+SK, Plasma+SK の測定では明らかな関係は見られない(図12)。

4) 血清蛋白分画と線溶

各疾患の血清蛋白分画と線溶系との関係では肝胆道悪性腫瘍患者の術前検査で大部分に A/G 比の減少、

r-Globulin の増加がみられるが、血中線溶活性値は極めて低値を示している、即ち8例中6例(75%)において低く、6例の平均測定値は Eug+SK (標準平板) で154T%、Plasma+SK (標準平板) は90T%である。また Eug+SK (加熱平板) は45T%、Plasma+SK (加熱平板) は29T%である(表3)。次に肝硬変症7例はいずれも A/G 比の減少、r-Globulin の

表3 血清蛋白分画と線溶活性 (肝胆道悪性腫瘍, 術前時)

症例 (No.)	A/G比	Albumin	r-Globulin	Standard Plate (T%)		Heated Plate (T%)	
				Eug+SK	Plasma+SK	Eug+SK	Plasma+SK
				1	0.81	47.0	22.1
2	0.81	41.0	23.3	178	110	38	11
3	0.71	44.3	29.6	206	190	61	46
4	0.80	45.1	24.5	153	70	50	45
5	0.73	42.3	22.0	142	80	38	29
6	0.70	43.4	25.7	287	257	100	70
7	0.84	41.0	28.3	141	90	50	35
8	0.76	48.0	24.5	130	90	45	32

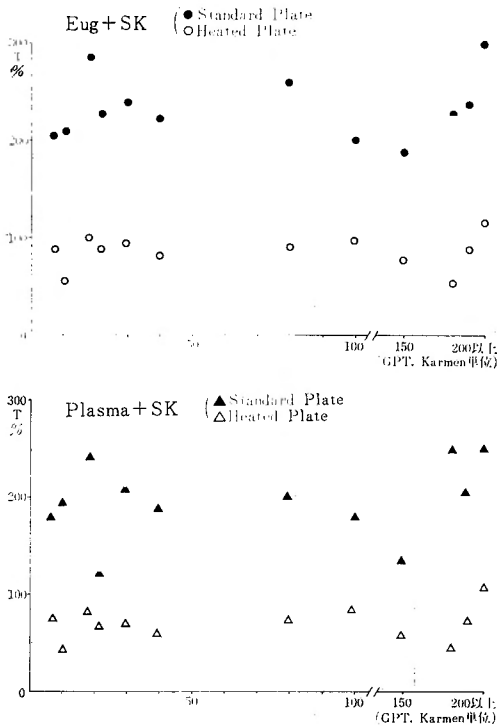


図10 肝胆道疾患(良性)のS-GPTと線溶活性

増加が認められ、また血中線溶活性値は非常に高い。特に Plasma+SK (加熱平板) で110T%の高値も認められる。細胆管性肝炎の血清蛋白分画像は正常域内に存在するが、線溶活性値は非常に亢進し、肝硬変症より高い症例もある(表4)。

4. 凝血学的検査と線溶系との関係

凝血学的検査として Prothrombin Time (PT), 出血時間, 凝固時間, Fibrinogen 量を選び線溶系との比較検討を行なった。良性疾患群では PT 値異常を示す症例はなく、肝胆道悪性腫瘍群では2例に PT 値異常がみられた(表5)。PT 値の80%以上を正常とし、肝胆道悪性腫瘍の PT 値と SK 活性化 Eug 値と

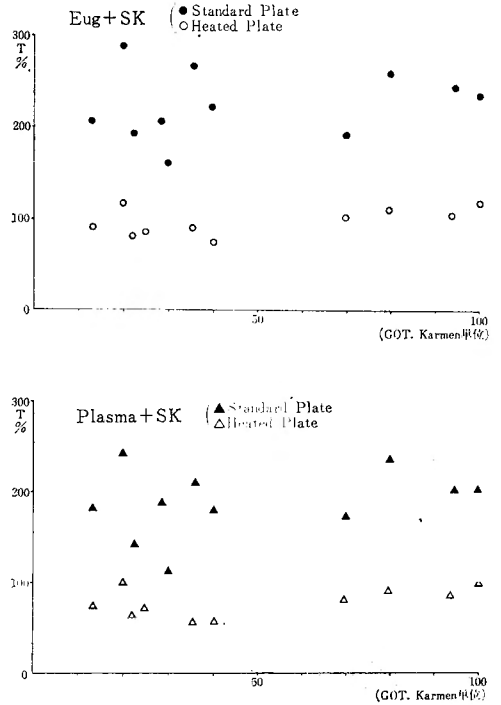


図11 肝胆道疾患(良性)のS-GOTと線溶活性

の関係を検討した(表6)。PT 延長(60~70%)を認めた症例の Eug+SK (標準平板) 値は亢進しているものが1例、正常が1例であった。また PT 延長の2症例の加熱平板上 Eug+SK, Plasma+SK は低値を示すが、標準平板上では PT 値との関連性はみられなかった(図14)。また Fibrinogen 量は 150mg/dl から最高 530mg/dl であり、いずれも線溶系との関連は認められなかった。

5. 肝胆道疾患の経時的線溶動態

肝胆道疾患53症例(表1)について疾患別に臨床経過と線溶系の変動を観察した。

1) 肝胆道悪性腫瘍

表4 血清蛋白分画と線溶活性(入院時)

疾患名	A/G比	Albumin	r-Globulin	Standard Plate (T%)		Heated Plate (T%)	
				Eug+SK	Plasma+SK	Eug+SK	Plasma+SK
細胆管性肝炎 症例1	1.41	61.5	13.3	298	268	92	63
性肝炎 症例2	1.33	64.4	18.2	352	300	187	70
肝硬変症 (7例)	0.70	40.8	30.1	289	213	148	84

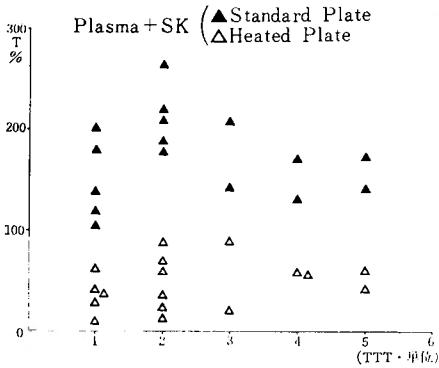
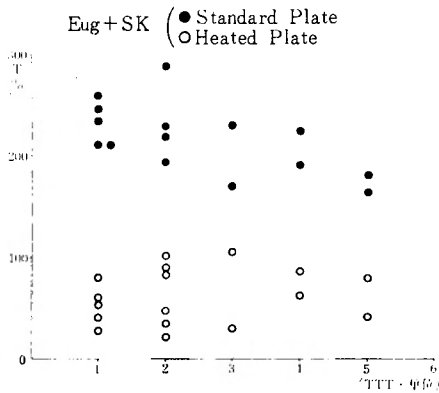


図12 肝胆道疾患のチモール混濁反応と線溶活性

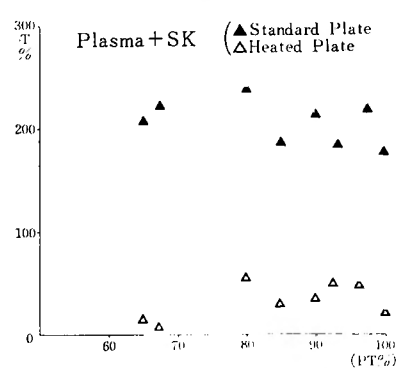
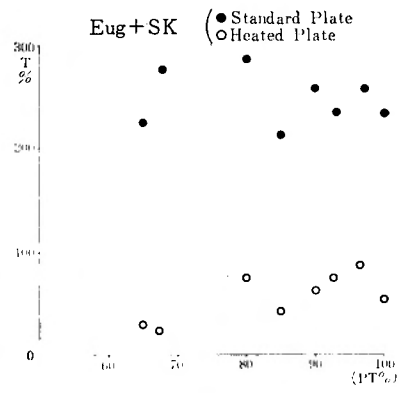


図13 プロトロンビン時間と線溶活性(肝胆道悪性腫瘍)

表5 肝胆道悪性腫瘍の凝血学的検査

症例 (No.)	プロトロンビン時間 (%)	出血時間	凝固時間 (開始)	凝固時間 (完了)
1	95	3'	3'	-15'
2	96	3'	1'	-7'
3	90	2'	3' 30"	-18' 30"
4	65	3'	3' 30"	-16'
5	84	3'	5' 30"	-7' 30"
6	67	2'	4' 30"	-23'
7	85	3'	4' 30"	-21'
8	90	3'	4'	-20'

表6 プロトロンビン時間 (PT) と線溶活性 (肝胆道悪性腫瘍)

		PT			
		<80%	80~100%	計	
Eug+SK	亢進	1	1	2	
	正常	1	5	6	
	計	2	6	8	
		(Heated Plate)			
		PT	<80%	80~100%	計
Eug+SK	亢進	0	2	2	
	正常	0	3	3	
	抑制	2	1	3	
計		2	6	8	

肝胆道悪性腫瘍8症例はいずれも初診時高度の黄疸を主訴として来院および転科した患者でただちに外科的治療を受けた症例である(表7)。全症例根治手術不能の状態にあり、試験開腹術または胆汁内外瘻造設術を施行した。これらの症例の入院時の血中線溶活性値はいずれも正常域内であり(表2)、特にSK活性化Eug値の変動を観察すると、術後各週ごとに低くなり、第4週目では正常値より60%低い値になった。加熱平板上測定においても同様徐々に低くなる傾向

にある(図15)。入院時測定のプロトロンビン時間(PT)と線溶活性(肝胆道悪性腫瘍)の値は高低さまざまであるが、7症例において術後急速に低下し、術後第5週目では入院時より50%

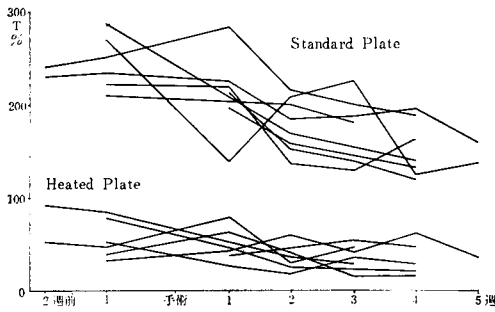


図14 肝胆道悪性腫瘍の経時的線溶活性 (Eug+SK)

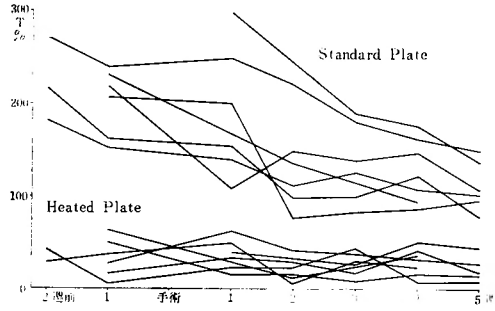


図15 肝胆道悪性腫瘍の経時的線溶活性 (Plasma+SK)

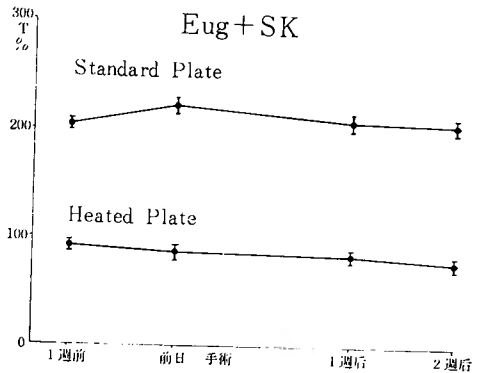


図17 肝石症の経時的線溶活性

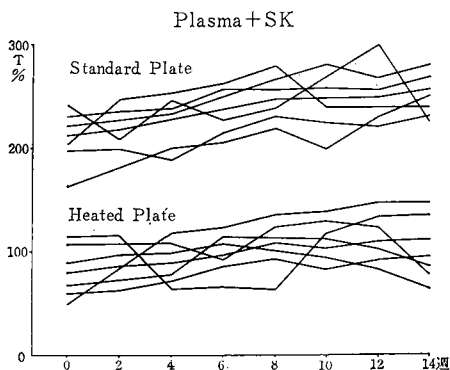
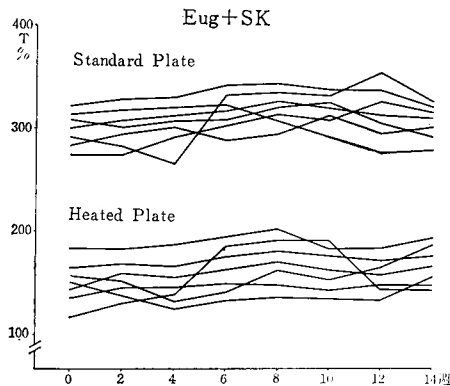
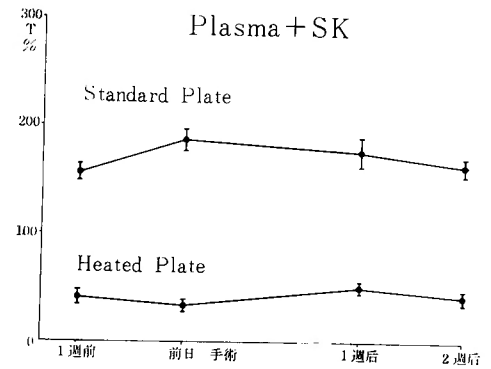


図16 肝硬変症の経時的線溶活性

低値を示している。しかし Plasma+SK (加熱平板) では明らかな変動はみられず、一定傾向は認められない (図16)

2) 肝硬変症

全症例とも食道静脈瘤破裂を来した症例で、食道離断術および脾切除術を施行した。術後の線溶動態を経時的に測定観察した。各症例とも入院時各測定値は非常に高く、その平均値は表2に示した如くである。

また術後の各測定平均値も高く、経過観察ではだんだん高くなる症例もみられる (図17)。

3) 細胆管性肝炎

この2症例は増強する黄疸のため試験開腹術を施行し、肝生検により診断しえた症例であり、術後副腎皮質ホルモン投与を施行し、治癒した。症例1は30才男性、治療開始後黄疸は徐々に消失し、臨床症状は改善され、自覚的、他覚的に回復した。血中の Eug+SK (標準平板) の活性値は第3週目頃より高くなり、第5週目には最高320T%の高値に達した。Plasma+SK (標準平板) の活性値は経過とともに高くなり、第7週目には268T%の最高になった。しかし加熱平板上

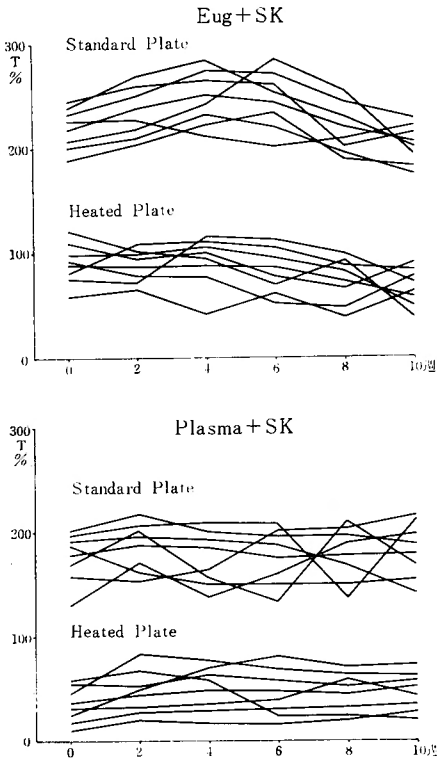


図18 血清肝炎の経時的線溶活性

の測定では明らかな傾向は認められない。

症例2は68才男性、標準平板の Eug+SK, Plasma+SK の値は術後第3週目より急速に上昇し、第6週目にはそれぞれ625T%, 350T%に達した。また加熱平板上のEug+SK, Plasma+SK値は第6週目より急速に上昇し第8週目にはそれぞれ187T%, 180T%に達した。この線溶測定値上昇は副腎皮質ホルモン投与後に起っており、副腎皮質ホルモンは線溶系に大きな影響を与えることが考えられる。

4) 胆石症

28症例のうち胆嚢結石20例、総胆管結石は8例で、術後1週目のEug+SK (標準平板)の平均値は術前より30T%高い。その他の測定においては術前術後の測定値には変化はみられない(図18)

5) 血清肝炎

血清肝炎の症例はいずれも入院時軽い黄疸と高いSerum Transaminase値を呈していた。これらの症例の線溶動態の傾向は、病状の悪い時期に一致してEug+SK (標準平板)の高い活性値がみられ、臨床症状が改善されるにつれて活性値は正常域に復した。しか

しその他の測定ではほとんど変化はみられず、正常域内であった(図19)。

IV 考 按

測定項目別に肝胆道疾患の線溶動態を検討すると、Whole Plasmin と考えられる Eug+SK (標準平板)では肝硬変症、細胆管性肝炎において非常に高い活性値を示し、次に血清肝炎、胆石症の順に低くなる。

また一方低い活性値は肝胆道悪性腫瘍患者で、病状の末期に特に低値を示している。しかし活性値が低いから線溶現象が抑制されているとは限らない。さらにAnti-plasmin 測定を考慮しなければならない。

一般に正常状態の血液の中では線溶現象がたえず起きていても、また線溶活性は存在しないとも言われているが、正常状態では Activator と Inhibitor とが平衡状態にあり、そして種々の条件によりこの均衡がくずれ、線溶現象の亢進がみられると思われる。

Activator 活性についてみると、Eug 活性値は標準平板および加熱平板測定で全例が陰性であり、Eug には Plasmin はなく、Plasminogen の形で存在すると思われる。しかしまた平板作製に使用した Fibrinogen の純度が非常に高いものと考えられる。活性化物質 SK の添加によって初めて平板上で溶解現象が認められた。

次に年齢と線溶能の関係では、線溶活性は年齢とともに減弱するとの報告⁸⁾もあるが、肝胆道疾患においては林⁹⁾の報告と同様関係は認められない。

外科領域における手術、麻酔、出血性ショック等の線溶系の研究¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾は多く、実際臨床面でも血中線溶現象の亢進に対する考慮が行なわれている。手術侵襲や麻酔の直接的影響のなくなったと考えられる術後1週目の血中線溶活性を測定し、術前値と比較し、外科療法の線溶系への影響を検討した。肝胆道疾患36例(胆石症28例、肝胆道悪性腫瘍8例)に於て術前術後の血中線溶活性値はほとんど差は認められず、手術の影響は全くみられなかった。しかしこれらの症例を疾患別に分類すると、胆石症では術前より術後のSK活性化Eug値(平均値)は30T%も高い。だが肝胆道悪性腫瘍では術前よりむしろ60T%低値を示している。これは外科的療法よりむしろ疾患のもつ特異性が線溶系に影響するものと考えられる。

肝胆道疾患の黄疸の強弱および性状と線溶系については直接の関連性はみられない。しかし肝胆道悪性腫瘍のSK活性化Eug値、血漿値と黄疸との間には比例

関係が認められ、一部の症例では血中ビリルビン値の上昇が線溶系になんらかの影響を与えていることは充分考えられる。人胆汁および動物の胆汁の線溶研究¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾も行われており、人胆汁中の線溶物質の存在および胆嚢壁の線溶活性の研究¹⁸⁾も盛んである。また動物実験で犬の総胆管を結紮切離し、閉塞性黄疸を起させ、その血中および肝組織中の線溶活性増加を認めている¹⁹⁾。

Serum Transaminase と蛋白溶解酵素の1つである線溶酵素に関する研究も多く、Serum Transaminase は肝障害の際に血液中に出現するといわれている²⁰⁾²¹⁾。また肝障害の際に蛋白溶解酵素である線溶酵素の増加も考えられ、線溶現象の変動も起りうると考える。しかし安部²²⁾、柴田²³⁾等は Serum Transaminase と線溶系との直接関係は認めていない。本症例に於ても Serum Transaminase と線溶系の変動との直接的関係は認め難く、動的観察下においては困難と思われる。

血清膠質反応の1つである TTT 値と Eug+SK (標準平板) との間に負の相関がみられる。これは黄疸との関係と全く逆の関係にあり興味ある結果である。だが肝疾患においての TTT 値と線溶系との関係は認められないとの報告¹²⁾²⁴⁾が多い。しかし TTT 値上昇は Antiplasmin と何らかの関連があり、血中線溶が抑制されるものと考えられる。

肝疾患患者の血清蛋白分画と線溶系の関係では山本²⁵⁾は Plasmin 活性の強い症例では著明な Albumin の減少および γ -Globulin の増加がみられ、この現象は肝の結合組織増殖と深い関係にあると報告している。肝硬変症の血液中の線溶抑制物質と見なされている Albumin や α_1 , α_2 -Globulin は減少するため、Activator と Inhibitor との平衡状態がくずれ線溶活性亢進すると考えられる。しかし肝胆道悪性腫瘍患者の血清蛋白分画は肝硬変症と同様 A/G 比減少、Albumin 減少、 γ -Globulin の増加が認められたが、それらの血中線溶活性は 8 例中 6 例 (75%) において非常に低い活性値であった。しかし細胆管性肝炎の血清蛋白分画は正常域内であるが、血中線溶活性値は肝硬変症よりも高値である。米山²⁶⁾は Albumin 量と線溶活性との間に正の相関関係が認められるが、 γ -Globulin との相関は認めていない。また寺田²⁷⁾は肝硬変症の血中線溶活性は A/G 比と負の相関を認めているが、A/G 比、Albumin, γ -Globulin の変動と線溶系の関連は認められないとの報告²⁴⁾もある。本症例では血清蛋白分画と線溶系の変動との直接的な相関は認められなく、肝疾患の肝組織

自体の変化 (特に線維化) に依ることが大きいのではないかと思われる。

出血性素因がある場合には血小板因子、血管因子、血流因子そして線溶因子等の各方面からの検討が必要であることはいうまでもない。しかし出血性素因と線溶系との関係²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾は複雑でいまだ不明な点が多い。出血現象は血中線溶活性と平行しない、そして肝障害の強いほど血液凝固因子の活性の低下が著明であり、線溶活性の亢進が考えられる³¹⁾³²⁾。本症例において出血を来たしたのは肝硬変症の食道静脈瘤破裂の場合のみで、その他に出血傾向はみられなかった。また凝血学的検査の出血時間および Fibrinogen 量には異常を認められなかったが、PT 値異常は肝胆道悪性腫瘍の 2 例に認められた。またそれらの血中線溶活性は Eug+SK (標準平板)、Plasma+SK (加熱平板) で非常に低い活性値が認められた。

Fibrinogen 量と線溶能との関係についての研究³³⁾³⁴⁾も行なわれており、一般に悪性腫瘍の場合、高線維素原血症および低線溶能と言われている。本研究では低線溶能の傾向はみられるが、血中 Fibrinogen 量は 150~530mg/dl で、高線維素原血症と思われたのは 2 例にすぎない。悪性腫瘍とかぎらず他の肝胆道疾患において血中 Fibrinogen 量と線溶能との相関は認められない。

外科的肝胆道疾患としてあつかわれた各疾患を経時的にそれらの血中線溶活性を測定し、臨床経過との関連性を検討した。

肝胆道悪性腫瘍 8 例はいずれも外科的療法にて臨床症状の一時的寛解をみた症例である。即ち内外瘻造設により黄疸は軽減または消失し、肝機能障害も一時的に回復がみられた。しかし 8 例中 7 例の線溶能の変動は臨床検査成績、経過と全く無関係であり、Eug+SK (標準平板) 値は臨床経過とともに低下する傾向にある。また Plasma+SK (標準平板) 値の入院時は高値さまざまであったが、各症例とも経過とともに明らかに低下し、低値になる。この現象は悪性疾患であるということが線溶系に大きな影響力を持っていることが考えられる。癌患者の線溶系の研究³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾は非常に多く、特に肝癌の線溶研究は盛んである。Morawitz³⁸⁾によると原発性肝癌には線溶活性の亢進はみられないが、転移性肝癌には線溶活性の亢進が認められている。そしてまた線溶酵素の根源について肝生成の可能性を示唆している。Kwaan³⁹⁾らは原発性肝癌が発生すると線溶活性が低くなりまた消失する。そしてこの現象

について肝癌組織抽出液中の抗 Activator の濃度が高いためであると説明している。本症例では原発性肝癌は1例のみで、あとの7例は胆嚢および総胆管癌である。またいずれも手術等で線溶系に大きな変動はみられないが、術後5週頃までに血中線溶活性値は明らかに低下する傾向がみられる。よって本症例では線溶活性の亢進は認められない。そして悪性腫瘍患者では病状の進行とともに線溶酵素系の動的平衡の一部が破綻していくことが考えられる。さらに線溶抑制物質である Antiplasmin の測定が必要となってくる。

外科領域であつかわれる肝硬変症は門脈圧亢進症状のある患者に限られることが多い。そして門脈圧亢進のため食道静脈瘤が出来、その破裂による大出血は致命的になることはいうまでもない。これらの肝硬変症の出血と線溶系との因果関係の研究⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾は古くから行なわれており、血中線溶能の亢進を認められている。この現象は肝硬変症の肝組織に強い Activator 作用があり、それが血液中へ放出されて起ると思われる。また肝硬変の進行程度と線溶能の関係について、Kwaan⁴⁵⁾らは否定的な報告をしているが、肝硬変の程度が進むにつれて線溶能も高まるという報告²⁴⁾もある。我々の測定では正常群より50T%以上高い活性値を示している。また入院時より経過がたつにつれて活性値は高くなる傾向にある。しかし限られた一時期の観察にすぎないので線溶能との関係についてはさらに検討を要する。

組織線溶の研究⁴⁶⁾⁴⁷⁾のなかでも、線溶酵素と密接な関係にあると考えられる肝組織の線溶系の研究⁴⁸⁾⁴⁹⁾は多い。肝組織では普通 Activator の証明は出来ないが、これを細胞分画により、Microsome 分画に Activator を証明できる。即ち組織 Activator は Microsome で作られ Lysosome やその他の顆粒に貯えられる⁵⁰⁾。また他の組織細胞においても同様な報告⁵¹⁾もある。疾患により肝組織 Activator は証明されることがあるが、肝組織の線維化と線溶能の間に密接な関係があり、肝の線維性の部分に Activator が多く存在すると言われ、動物実験⁵²⁾においても証明されている。

細胆管性肝炎の治療に副腎皮質ホルモンを使用した際、使用中止後一過性に線溶活性の亢進が認められた。この現象は副腎皮質ホルモンの特異性のためか、あるいは疾患によってかどうか不明である。しかし副腎皮質ホルモンには肝の線維化を抑制する作用⁵³⁾、抗 Plasmin 作用、抗炎症作用等の多くの作用を有するが、それらの作用機序ははまだ不明である。そこで副腎皮

質ホルモンの何らかの作用機序によって、線溶酵素の動的平衡を一過性に破綻させ、その結果使用後に一過性の線溶現象の亢進がみられ、またそれは可逆的であると考えられる。

最後に炎症と線溶系の関係⁵⁴⁾は大きな問題であり、種々の意見に分かれ、未だ一定の見解に達していない。また肝炎と線溶能の関係では、急性および慢性肝炎では正常群の線溶能と同じであり、胆石症を含む胆嚢疾患群では大部分は正常域内である。また小林⁵⁵⁾らは肝疾患々者の肝組織片より、肝硬変症(慢性肝炎)急性肝炎の順に組織 Activator の増量を認めている。本症例の肝炎および胆石症では正常群と同じ傾向にあり、炎症による線溶系への影響は認められなかった。

V 結 語

肝胆道疾患のうち、特に肝胆道悪性腫瘍を中心に胆石症、肝硬変症、細胆管性肝炎および血清肝炎の線溶現象を経時的に測定し、肝機能および凝血学的検査と比較検討し、次の結果をえた。

1) 肝硬変症の血中線溶能は非常に高く、SK 活性化 Eug 値では正常群より 50T% 高い。また肝胆道悪性腫瘍の SK 活性化 Eug 値は低く、高い例は 1 例もみられなかった。

2) 各疾患の抑制度では、線溶活性値の高い肝硬変症で最も大きく、線溶活性値の低い肝胆道悪性腫瘍では最も小さかった。この抑制値より線溶現象の抑制の有無の判断は困難である。

3) 肝機能との関係では、肝胆道疾患では T T T 値と Eug+SK (標準平板) 値 とに負の相関が認められた。また Serum Transaminase と線溶系との間には明らかな相関はみられなかった。A/G 比、Albumin、 γ -Globulin の血清蛋白分画と線溶能の変動との直接的関連は認められなかった。しかし肝胆道悪性腫瘍の黄疸の増減と線溶能との間に比例関係が認められた。

4) 出血性素因と線溶能については肝胆道悪性腫瘍の 2 例に P T 延長がみられただけで、それらの線溶活性値は低かった。線溶系と血液凝固系の複雑な関係がうかがわれる。

5) 肝胆道疾患の経過とその線溶動態は疾患により異なり、特に肝胆道悪性腫瘍の線溶動態は病状の進行とともに低下する傾向にある。また逆に肝硬変症では線溶能は高く、肝硬変の進行とともに亢進する傾向が認められた。胆石症および血清肝炎の経時的線溶動態の変化は認められないが、細胆管性肝炎では抗 Plas-

min 作用を持つ副腎皮質ホルモンの投与により、軽度抑制傾向がみられ、使用中止後はその反動のように線溶現象の異常な亢進がみられ、またそれは可逆性のものであった。

本論文の要旨は1970年10月第34回日本血液学会総会、1971年11月第13回日本臨床血液学会総会において発表した。

稿を終るに臨み終始御指導、御校閲を賜った恩師栗津三郎教授、竹内節夫助教授に心より感謝を捧げるとともに教室員各位の御援助に厚く感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Goodpasture, E. W.: Fibrinolysis in chronic hepatic insufficiency. Bull. Johns Hopk. Hosp., **25**: 330, 1914.
- 2) Permin, P.M.: Properties of the fibrinokinase-fibrinolysin system. Nature, Lond., **160**: 571, 1947.
- 3) Astrup, T., Permin, P.M.: Fibrinolysis in the animal organism. Nature, **159**: 681, 1947.
- 4) 安部 英: 線維素溶解測定における抗凝固剤、ことにクエン酸の影響. 医学のあゆみ, **28**: 452, 1959.
- 5) Astrup, T., Müllertz, S.: The Fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Bioche. Biophys., **40**: 346, 1952.
- 6) Lassen, M.: Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. Acta Physiol. Scand., **27**: 371, 1952.
- 7) Norman, P. S., Phillip, S.: Studies of the plasmin system. II. Inhibition of plasmin by serum or plasma. J. Exp. Med., **108**: 53, 1958.
- 8) Schulz, F. H., Knobloch, H.: Über den Klinischen Wert der Fibrinolysebestimmung. III. Mitteilung.; Fibrinolysebestimmung bei Tumoren, Leukamin und Retikulosen. Munch. Med. Wschr., **96**: 1534, 1954.
- 9) 林 和雄: 各種乳腺疾患、特に乳癌における線維素溶解酵素系について. 日外誌, **73**: 285, 1966.
- 10) 竹内節夫: ショックの際の血液及び臓器組織の Plasmin 系及び Activator 系それらの Inhibitor に関する実験的研究. 日・外・宝, **32**: 825, 1963.
- 11) Tagnon, H. J., Levenson, S. M., Davson, C. S., Taylor, F. H. L.: The occurrence of fibrinolysis in shock, with observation on the prothrombin time and plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. Amer. J. Med. Sci., **211**: 88, 1946.
- 12) 山口宗之, 竹内節夫, 鈴木孝雄, 田所陽興, 真田龍興, 松本光民, 柴 忠明, 寺嶋 剛: 肝胆道疾患における血中線溶活性の変動, 基礎と臨床, **6**: 1383, 1972.
- 13) Oleson, E. S.: Activation of fibrinolysis in Guinea-Pig serum by bile acid. Thromb. Diath. Haemorrh., **4**: 473, 1960.
- 14) 大桃 進: 実胆胆汁中のプラスミン活性化因子と TAME 分解抑制因子. 第3回プラスミン研究会報告集, p. 73, 1964.
- 15) 小山 繁: 血液凝固に及ぼす各種胆汁酸の影響. 広島医科大学論文集, **4**: 17, 1952.
- 16) 畑 滋二: 胆汁に発見された Plasminogen Activator について. 日本生理学雑誌, **29**: 116, 1967.
- 17) King, T. B.: Fibrinolysis by bile. Thrombs. Diathes. Haemorrh., **28**: 299, 1972.
- 18) 柴 忠明: Affinity Chromatography による組織体液中の Plasminogen Activator の分離および測定法に関する検討, (第1報). 東邦医学会雑誌, **20**: 88, 1973.
- 19) 多田隆信: 温度条件の変化に伴う実験的脱血、還血及び実験的黄疸時に於ける線溶能の変動. 日・外・宝, **37**: 657, 1968.
- 20) Wróblewski, F., LaDue, J. S.: Serum glutamic pyruvic transaminase (S-GPT) in hepatic disease; A preliminary report. Ann. Int. Med., **45**: 801, 1956.
- 21) Wróblewski, F., LaDue, J. S.: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an Index of Liver cell Injury; A preliminary report. Ann. Int. Med., **43**: 345, 1955.
- 22) 安部 英, 風間睦美, 吉利 和, 田島芳雄, 松田道夫, 野呂俊夫, 池森享介: 肝硬変症における凝固・線溶系の態度. 肝臓, **9**: 170, 1968.
- 23) 柴田浩一: 肝疾患における線維素溶解現象に関する研究. 第1編 慢性肝疾患の線溶現象についての検討. 岡山医学会雑誌, **77**: 1453, 1965.
- 24) 安部 英: 《シンポジウム. プラスミンおよび抗プラスミン》C. 内因性および外因性線溶現象—とくに肝を中心として—. 第17回日本医学会総会会誌, p. 1015, 1967.
- 25) 山本祐夫: Plasmin 活性と慢性肝疾患. 日消誌, **59**: 997, 1962.
- 26) 米山泰夫, 桜川信男, 品田章二, 小沢吉郎, 嶋岡 洵, 松岡松三: 肝疾患に於けるプラスミン—ゲンの変動について. 日血会誌, **31**: 182, 1968.
- 27) 寺田 博: 慢性肝疾患時の肝組織ならびに血中 Plasmin に関する研究. 阪市大医誌, **14**: 447, 1965.
- 28) Todd, J. S., Phillips, L. L.: Fibrinolytic hemorrhage in surgical patients. Surg., Gynec. & Obst., **114**: 333, 1962.
- 29) 岡本歌子: 線維素溶解現象の測定法. 臨床検査, **8**: 966, 1964.
- 30) 山田 欽, 久田忠男, 沢 寿一, 相楽哲朗, 沢

- 泰彦, 山内則子: 出血傾向, 特に線溶活性と検査について—我々の経験, 実験も含めて—. 総合臨床, **19**: 584, 1970.
- 31) 山村雄一: シンポジウム II 線溶の基礎と臨床. b. 線溶現象とプラスミン. 日血会誌, **28**: 338, 1965.
- 32) 森 和夫: 肝疾患と線溶. 第10回プラスミン研究会報告集, p. 204, 1970.
- 33) Phillips, L. L.: Etiology of afibrinogenemia; fibrinogenolytic and fibrinolytic phenomena. Ann. N. York. Acad. Sc., **75**: 676 1959.
- 34) 平山千里, 福田 勉, 大塚英徳, 弓山紀代子: 肝疾患とフィブリノーゲンと代謝 (第1報) — 血漿フィブリノーゲンとプラスミン活性. — 肝臓, **10**: 331, 1969.
- 35) 長谷川弥人: 線溶現象の基礎と臨床. 医学書院 (東京), p. 231, 1966.
- 36) 山口宗之, 竹内節夫: 12. 線溶系・凝固機能の変化. 医学のあゆみ, **86**: 536, 1973.
- 37) Tagnon, H. J., Whitmor, W. F., and Shulman, N. R.: Fibrinolysis in metastatic cancer of the prostate. Cancer, **5**: 9, 1952.
- 38) Morawitz, P.: Die Chemie der Blutgerinnung. Ergeb. d. Physiol., **4**: 307, 1905.
- 39) Kwaan, H. C., et al.: Antifibrinolytic activity in primary carcinoma of the liver. Clin. Sci., **18**: 251, 1959.
- 40) Gansen, P., Phillips, L. L.: Fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver. Surg., Gynec. & Obst., **117**: 139, 1962.
- 41) Pernobas, L. N., Brown, M.: Fibrinolysin and related plasma esterases in patients with cirrhosis. Gastroenterology, **44**: 4407, 1963.
- 42) Grossi, C. E., Mereno, A. H., Rousselot, L. M.: Studies on Spontaneous fibrinolytic activity in patients with cirrhosis of the liver and its inhibition by epsilon amino caproic acid. Ann. Surg., **153**: 384, 1961.
- 43) Grossi, C. E., Rousselot, L. M., Panke, W. F.: Coagulation defects in patients with cirrhosis of the liver undergoing portasystemic shunts. Amer. J. Surg., **104**: 512, 1962.
- 44) O'Connell, R. A., Grossi, C. E., Rousselot, L. M.: Role of inhibitors of fibrinolysis in hepatic cirrhosis. Lancet, **11**: 990, 1964.
- 45) Kwaan, H. C., McFadzean, A. J. S., Cook, J.: Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver. Lancet, **1**: 132, 1956.
- 46) Todd, A. S.: The Histological localization of fibrinolysin activator. J. Path. Bact., **78**: 281, 1959.
- 47) Todd, A. S.: Localization of fibrinolytic activity in tissues. Brit. Med. Bull., **20**: 210, 1964.
- 48) Yamamoto, S., and Monna, T.: Studies on the relationship between the fibrinolytic system in the liver and the process of liver cirrhosis. The Proceedings of the 3rd World Congress of Gastroenterology, **3**: 491, 1967.
- 49) Kwaan, H. C., Astrup, T.: Fibrinolytic activity and connective tissue. Brit. J. Path. Bact. **87**: 409, 1964.
- 50) 岡本彰祐: シンポジウム II 線溶の基礎と臨床. a 線溶系生理学の問題点. 日血会誌, **28**: 332, 1965.
- 51) Lewis, J. H., and Ferguson, J. H.: Studies on proteolytic enzyme system of blood: fibrinolysokinase activator for profibrinolysin. J. Clin. Invest., **29**: 1059, 1950.
- 52) 山本祐夫, 井神 宏, 大江 滋, 西山恵夫, 淡地義信, 広島義勉, 宮本 昭, 深江 覚, 内田博重, 荒谷信之: 肝線維化と Plasmin 系. 日本臨床, **22**: 427, 1964.
- 53) 市田文弘, 鈴木司郎, 佐々木 博, 富田重良, 今井幸雄, 西 祥太郎: 慢性肝炎と副腎皮質ホルモン. 最新医学, **15**: 418, 1960.
- 54) Ungar, G.: The mechanism of inflammation. ACTA Inc. Montreal. Canada., p. 151: 1953.
- 55) 小林純三, 寺田 博, 宮本 昭, 山本祐夫: 肝疾患における線溶系の研究. 臨床血液, **7**: 115, 1963.