

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

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂淳夫教授)

副 手 柴 田 浩 一

I. 緒 言

近時、臨床的に線維素溶解現象 (以下線溶現象と略す) が注目されるようになり、特に血液凝固機序と線溶現象との関連や、線維素溶解酵素 (以下線溶酵素と略す) の炎症およびアレルギー過程における役割がようやく明らかになりつつある。

しかしながら、線溶酵素については、その酵素としての純粋性および単一性について論議が提起されているし、その測定方法の合理性についてもなお問題となる点が多い。しかし、実質臓器の炎症における線溶酵素の動態については、いまだ不明な点が多い現況である。

肝疾患における線溶現象についても Goodpassure¹⁾ や Biggs & Macfarlane²⁾ さらに Kwaan & McFadzean³⁾ Pernokas⁴⁾ Ratnoff⁵⁾ 内田⁶⁾、山本⁷⁾、渋沢⁸⁾、畔柳⁹⁾ 等の報告がみられるが、これらの報告を通覧すると本酵素の測定方法はまちまちであり、また、それらの測定方法にもとづいてえた値も、一定の傾向がえられているとはいいがたいようである。

その原因は、線溶酵素の測定には極めて多数の方法があつて、各測定方法はそれぞれの特長をもっているが、これらのうちの一方法のみでは、線溶現象を合理的に判断出来るにたる測定方法とはいいがたい欠点をもっている。

このような観点から、著者は可及的多数の線溶酵素の測定方法を組み合わせて用いることにより、複雑な線溶現象の各因子間の変動を動的に観察し、これらを総合的に検討することによつて肝疾患時の線溶現象の臨床的意義を明らかにしようとした。

II. 研究 方 法

1. 研究対象

岡大第一内科の入院患者のうち、腹腔鏡検査およ

び肝生検を併用して確実に診断しえた慢性肝疾患、計35例を対象とした。これらの肝組織の分類は教室の小坂、大田¹⁰⁾に従つたが、本論文ではこの分類法による慢性肝炎ⅡA型11例、同ⅡB型6例、前硬変症9例および肝硬変症9例について検討し、正常人対照としては、第一内科に勤務している健康成人10名を選んだ。

2. 研究材料

早朝安静空腹時採取の血漿を用いた。即ち採血時は抗凝固剤として0.1Mの蓚酸アンモン液¹¹⁾を血漿の10分の1量使用した。検査の際は、この蓚酸加血漿をそのまましくは別項でのべるような測定方法に応じて適宜精製したものを測定材料とした。

3. 線溶系測定因子およびその測定方法

A. 測定因子

a. 線溶酵素系

1. Plasma Clot Lysis Method
2. Euglobulin Clot Lysis Method
3. Fibrin Plate Method

① Standard Plate Method

検体として

- i) Euglobulin
- ii) Plasma+Streptokinase
- iii) Plasmin Solution+Plasma
- iv) Trypsin Solution+Plasma

② Heated Plate Method

検体として

- i) Plasma
- ii) Euglobulin
- iii) Euglobulin+Streptokinase

4. Fibrinogen

b. 出血性素質

1. 出血時間 (Duke 氏法)
2. 毛細管抵抗測定 (Rumpel-Leede 氏現象)

3. Thrombotest (Owren 氏法)

B. 線溶系の測定方法

a. 試薬

1. Buffer: pH=7.4 M/15 Sørensen's Phosphate Buffer
2. Fibrinogen: Armour Laboratories 製 Bovine Fibrinogen
3. Thrombin: 持田製薬株式会社製の局所用 Thrombin.
4. Streptokinase: Lederle Laboratories の Vari-dase
5. Trypsin: 持田製薬株式会社製の Trypsin
6. CaCl₂: 4% 溶液

b. 測定方法

1. Plasma Clot Lysis Method

Ratnoff¹の原法¹²⁾に準じたが、塩化カルシウムの相対的な高濃度、および Thrombin の添加¹³⁾により凝塊をを一層強固なものとして測定した。

2. Euglobulin Clot Lysis Method

Von Kaulla の方法¹⁶⁾に準じたが、Euglobulin 分割は、15 倍稀釈血漿を酢酸滴下で pH=5.2 としてこの沈澱物として取出した。Thrombin は 200 単位/ml を用いた。

3. Fibrin Plate Method

① Standard Plate Method

Astrup¹⁴⁾の方法に準じたが、Clottable protein は 0.15% となるように Fibrinogen を緩衝液で溶解し、この 10ml を内径 90mm の底部が平坦水平なダイヤ印シャーレの中に流しこみ、これに 20 単位/ml の Thrombin 0.5ml を加えて線維素平板を作成した。測定のための被検体は、以下いずれも 0.03ml をピペットでこの上に添加した。

- i) Euglobulin: Euglobulin (以下 Eug. と略す) 溶液を検体とした。
 - ii) Plasma+Streptokinase: 蔭酸血漿および 500 単位/ml の Streptokinase (以下 SK と略す) を 1:1 に混じて検体とした。
 - iii) Plasmin Solution+Plasma: 著者の作製した Plasmin 溶液と蔭酸血漿を 1:1 に混じて検体とした。他方、蔭酸血漿の線溶酵素抑制能を百分率で表した。これを Plasmin Inhibitor とした。
 - iv) Trypsin Solution+Plasma: 500 単位/ml の Trypsin と蔭酸血漿を 1:1 に混合して検体とした。
- iii) と同様に対照をおき、蔭酸血漿の Trypsin 抑制能を百分率で表した。これを Trypsin Inhibitor と

した。

② Heated Plate Method

Lassen¹⁵⁾の方法に準じた。加熱平板の作製に際しては、上記の標準平板をそのまま加熱した場合には、乾燥がひどくてゲラチン様になるため、ダイヤ印シャーレの中の Fibrinogen (以下 Flg と略す) 液を 15ml とし、これに 20 単位/ml の Thrombin を 0.75 ml 加えたものが著者の予備実験では最適であり、以下この方法を用いた。被検体はいずれも 0.03ml をピペットでこの上に添加した。

i) Plasma: 蔭酸血漿を検体とした。本法での陽性例はなかつた。

ii) Eug: Eug 溶液を検体とした。

iii) Eug+SK: Eug 溶液と 500 単位/ml の SK を 1:1 に混じて検体とした。

③ Fibrinogen: Gram¹⁶⁾の変法、即ち乾燥重量法を用いた。

III. 成績

1. 測定因子別にみた線維素溶解現象

慢性肝疾患病型の各々について、測定因子別にその活性値を測定すると図 1 の結果をえた。即ち、生体の中での自然活性を比較的好く表現する Plasma Clot Lysis Method (以下 PCL と略す) と Euglobulin Clot Lysis Method (以下 ECL と略す) では、前硬変症、肝硬変症で高い活性値がみられる。

全 Plasmin と考えられる因子のうち、Inhibitor や Activator を一部混じた標準平板上の Plasma+SK (以下 Pl+SK と略す) の活性値は、強弱まちまちで一定の傾向をみとめない。しかし、いわゆる全 Plasmin と考えられる加熱平板上の Eug+SK の活性値は、肝硬変症で低下している。

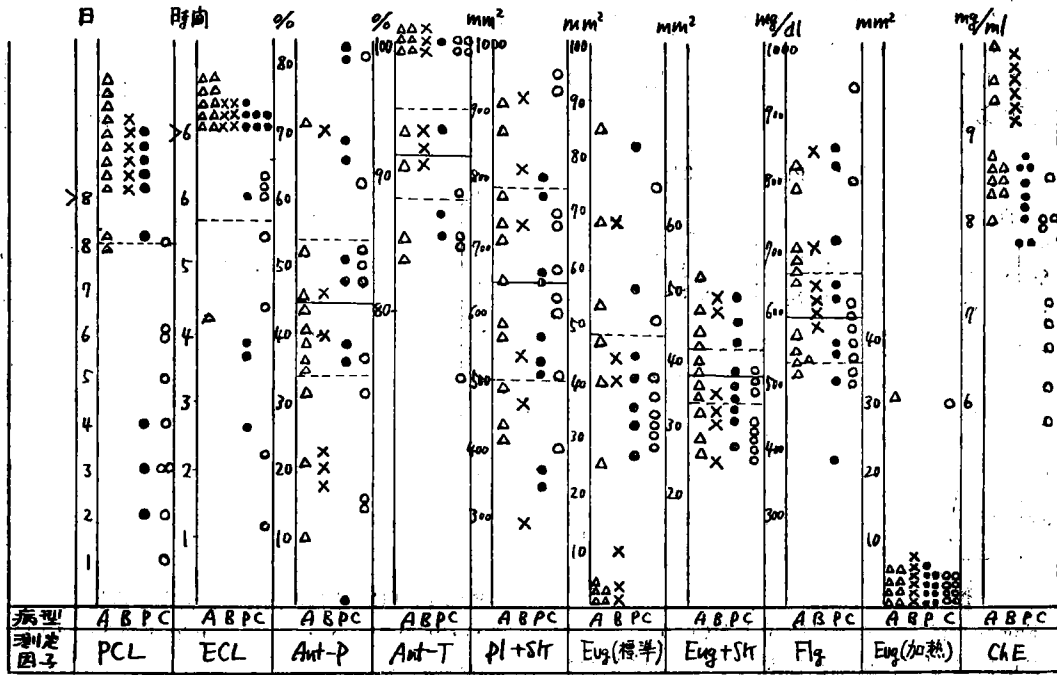
純 Plasmin は加熱平板上の Eug の活性値で表わされるが、陽性例は 2 例にすぎない。

抑制物質については、Plasmin Inhibitor (以下 Ant-P と略す) 値と Trypsin Inhibitor (以下 Ant-T と略す) 値の両者共一定の傾向を示さない。

Activator 活性を単独で表わす測定方法は用いていないが、加熱平板上の Eug+SK 値と標準平板上の Eug 値の組合せでこれを推定可能であり、かかるいみの検討から、後述するように Activator 活性の亢進をしめすものもみられるが症例別の特長はない。

標準平板上の Eug 値もそれ自体では病型別に不定の値を示し、血漿 Flg 量についてもまた同様であつた。

図 I 測定法別にみた肝疾患時の線溶活性



A:IIA型(△) B:II型(X) P:前硬症(●) C:肝硬症(○) (症例数35, 10L Eug+SK 34例, Ant-T 28例)

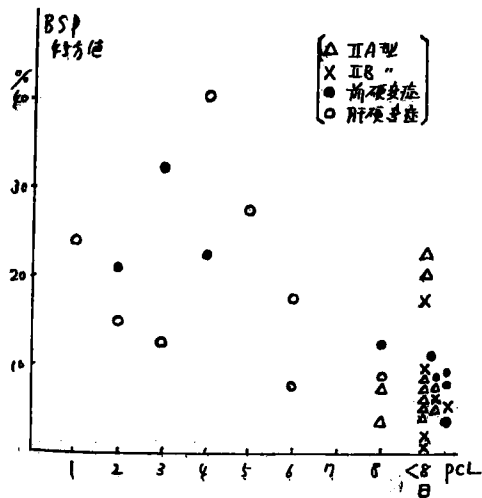
2. 肝機能との関係

BSP 試験は45分値で、血清 Transaminase は Karmen 単位で表わし、血清膠質反応は数種目を総合判定し、その陽性の程度を四段階 (正常 (-), 疑陽性 (±), 陽性 (+), 強陽性 (++)、) にわけた。

1) BSP 試験との関係

図2のように BSP の停滞につれて PCL は高い活性値を示す。

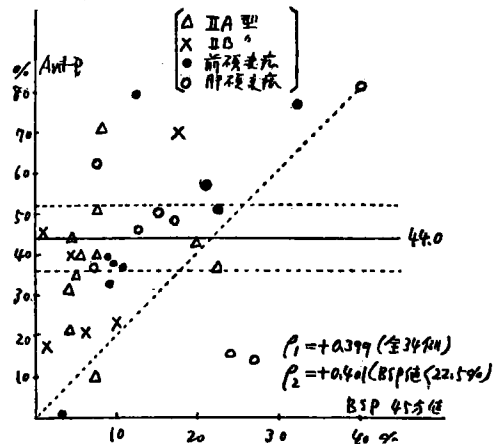
図2 BSP 試験と PCL 値 (34例)



ECL の活性値とは直接の関連性はみられない。

Ant-P については、BSP 試験が22.5%以下の症例 (全症例の88%) では Ant-p 値と多少の関連性がうかがわれる。 $\rho = \pm 0.401$ (図3)。

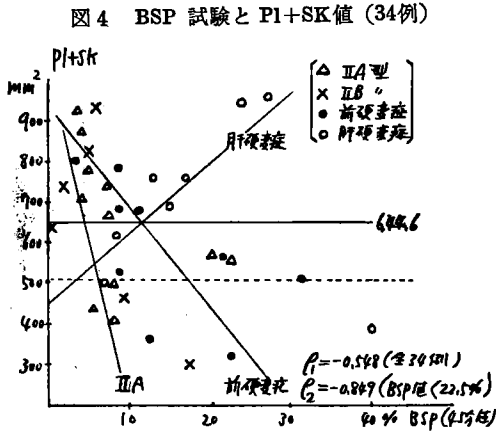
図3 BSP 試験と Ant-p 値 (34例)



Ant-T も BSP の高度停滞例では活性値は亢進している。

Pl+SK は、全症例 (34例) では相関性に乏しいが ($\rho_1 = -0.548$), BSP 値が、22.5%以下のもの (30例) では相関がみとめられる ($\rho_2 = -0.849$)。

即ち、BSP の停滞と共に PI+SK 値は低下する。しかし、症型別に観察すると、肝硬変症の推計学的な回帰直線 (PI+SK の BSP への) の勾配は、慢性肝炎 II A 型, II B 型, 前硬変症のそれとは正負の関係にある (図 4)。



Eug 値では特別な関係はみられない。

Eug+SK 値は、BSP が高度に停滞する場合には低下している例が多い。

2) 血清膠質反応との関係

PCL 値とは或程度の関連性がうかがわれるが、BSP との関係ほど明らかなものはない。血清膠質反応のうち Tymol-flocculation test (TTT) と Zinc sulfate test (ZnTT) の各々について、PCL との関係をみると、いずれも一見して負の相関が考えられる (図 5, 6)。

図 5 血清膠質反応と PCL 値 (35例)

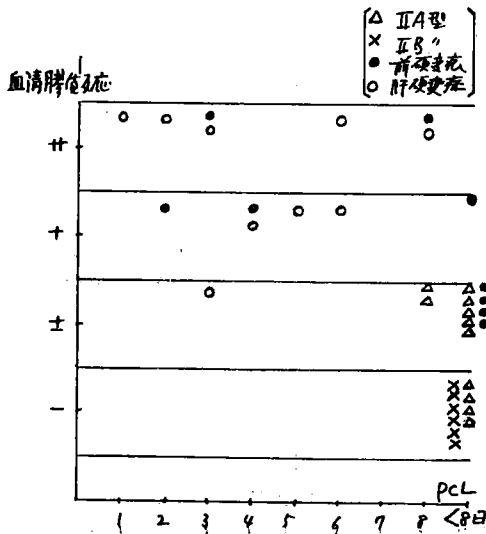
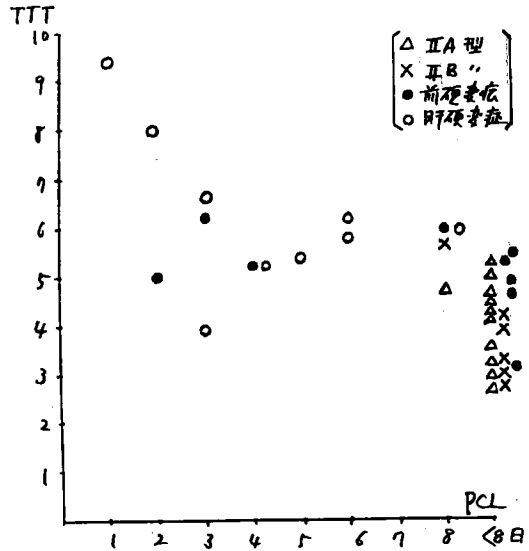


図 6 チモール混濁反応と PCL 値 (35例)

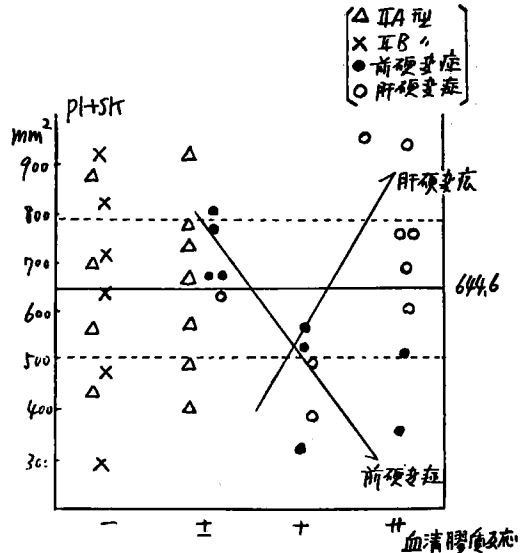


ECL は PCL とほぼ同様の傾向がみられる。

Ant-P および Ant-T とは、BSP との関係ほど明らかな傾向をもたない。

PI+SK 値と血清膠質反応では、BSP 試験のときと類似の関係がみとめられる。ここでも肝硬変症と、慢性肝炎 II A 型, II B 型および前硬変症とは異なつた傾向を示している (図 7)。

図 7 血清膠質反応と PI+SK 値 (35例)



Eug 値との関連性はみられない。

Eug+SK 値は、BSP と同様に、血清膠質反応の強陽性例では低値を示すものが多い。

3) 血清 Transaminase (GOT, GPT) との関係
PCL 値および ECL 値は、それぞれ GOT, GPT と関連性をみとめ難いが、GOT, GPT が30単位以上の例では ECL 値の正常例が殆んどを占める (図8, 図9)。

図8 GOT と ECL 値 (35例)

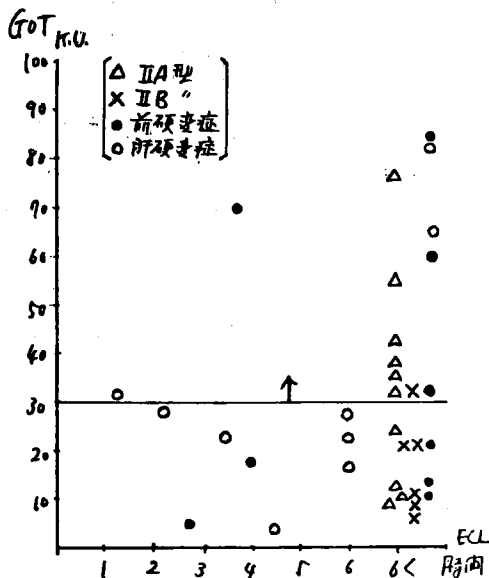
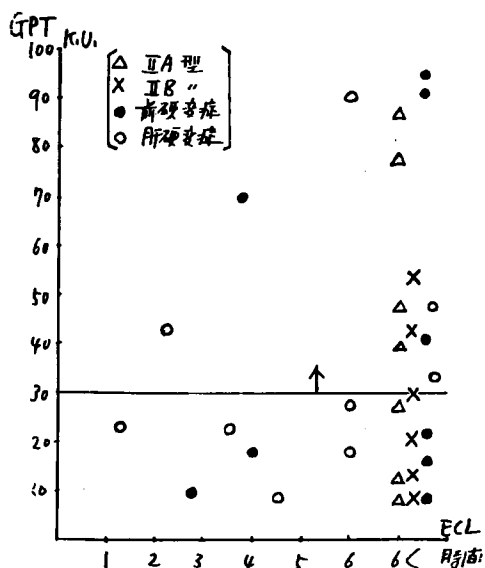


図9 GPT と ECL 値 (35例)



Ant-P でも、全症例では関連性は乏しいが、慢性肝炎 II A 型では Ant-P の増加と共に、GOT, GPT も上昇している。

Ant-T は GOT, GPT が共に35単位以上の例では活性値の高い例が多い、

PI+SK 値は、その低下と共に、慢性肝炎 II A 型では GOT, GPT が高値をとる。

Eug 値は、その高いものでは GOT, GPT は低く、Eug 値の低いものではその高い例が多い。

Eug+SK 値との関連性はみられない。

3. 出血性素値との関係

出血性素質との関係を Rumpel-Leede 氏現象、出血時間および Thrombotest の三者を基準として比較した。凝固時間は、明らかに異常を示す症例がなかつたので除外した。

1) 出血時間

出血時間 (以下 BT と略す) の程度を示す判定基準として次のような4段階の記号を用いた。3分またはそれ以下 (-), 3分30秒~4分 (+), 4分30秒~5分 (++) , 5分以上 (+++)。以下の線溶系の諸項目のうち、この出血時間の延長の程度と相関がみとめられたのは Ant-T 値のみであつた。

PCL の活性値の亢進例の70% (7/10) が BT は延長し、正常例の59.1% (13/22) は BT は正常である。BT の延長例では PCL 値の変化と関係がない。BT の正常例で PCL 値も正常な例は72.2% (13/18) である (表1 (A))。ECL の活性値の亢

表1 (A) 出血時間 (BT) と PCL 値

PCL	BT		計
	正常	延長	
亢進	3	7	10
限界値	2	1	3
正常	13	9	22
計	18	17	35

進例の71.4% (5/7) が BT は延長し、正常例の64.0% (16/25) が BT は正常である。BT の延長例では ECL 値はむしろ低下している例が多い。BT が正常で ECL も正常な例は88.3% (16/18) である (表1 (B))。

表1 (B) 出血時間と ECL 値

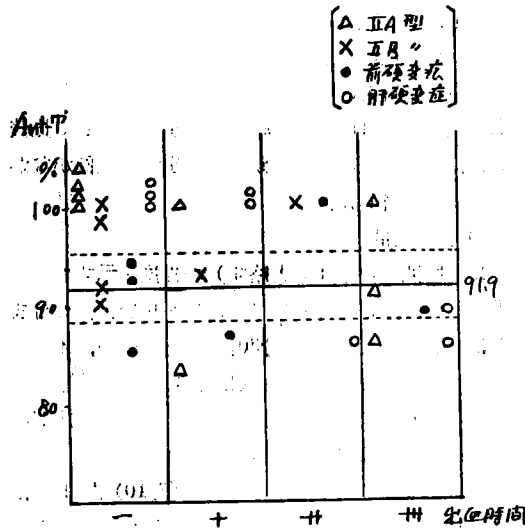
ECL	BT		計
	正常	延長	
亢進	2	5	7
限界値	0	3	3
正常	16	9	25
計	18	17	35

Ant-P 値と BT は全く無関係である。

Ant-T の活性値の高い例では BT の正常例が多く

(60%)、活性値の低い例では BT の延長例が多い (83.3%)。BT の延長の度合が強くなると Ant-T 値の低下するものが多くなる (図10)。

図10. 出血時間と Ant-T 値 (29例)



PI+SK 値は BT の延長の程度との関連性はみられない。ただ活性値の低下した例で BT の正常例は 77.7%を占める。

Eng の活性値の低下した例では BT は正常例が多く、逆に BT の正常例で活性値の低下例も多く 73.6%である。

Eug+SK 値と Flg 量は BT と何らの関連性もみとめられない。

2) Rumpel-Leede 氏現象 (以下 RL と略す)

PCL の活性値の亢進例の63.6% (7/11) が RL 陽性である。又正常例の70% (14/20) が RL 陰性である。RL 陽性例では PCL との関連性はみられない。RL陰性例では73.7% (14/19) が活性値が正常である (表 2 (A))。

表 2 (A) Rumpel-Leede 氏現象 (RL) と PCL 値

PCL \ RL	陰 性	陽 性	計
亢 進	4	7	11
限 界 値	1	3	4
正 常	14	6	20
計	19	16	35

ECL の活性値の亢進例の83.3% (5/6) が RL 陽性である。又正常例の69.2% (18/26) が RL 陰性である。RL 陽性例の33% (5/15) のみが活性値の亢進を示し、また、RL陰性例の90.0% (18/20) が

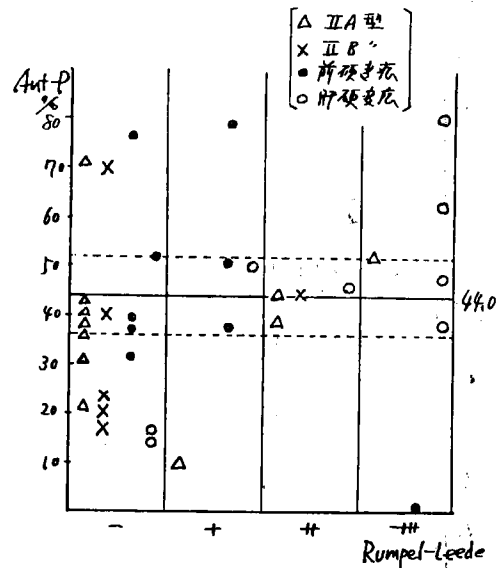
活性値は正常である (表 2 (B))；

表 2 (B) Rumpel-Leede 氏現象と ECL 値

ECL \ RL	陰 性	陽 性	計
亢 進	1	5	6
限 界 値	1	2	3
正 常	18	8	26
計	20	15	35

Ant-P 値の亢進例と RL また、RL の陽性例と Ant-P 値との間に関連性はみられない。Ant-P 値の低下例では RL の陰性例が88.8%であり、RL の陰性例では Ant-P 値の低下しているものが多い (図11)。

図11 Rumpel-Leede 氏現象と Ant-P 値 (34例)



Ant-T 値 PI+SK 値, Eug 値, Eug+SK 値および Flg 量のいずれも RL と特別な関連性をみとめない。

3) Thrombotest (以下 TT と略す) との関係について

本論文では TT 値が70%以上を正常値とした。PCL の活性値の亢進例で TT が異常な例は72.7%、正常例で TT の正常な例は57.8%である。TT の正常例では PCL の正常例が多く (62.5%)、異常例では PCL 値の亢進例が低下例に比してやや多い。即ち逆も成立する (表 3 (A))。

ECL は上記の PCL と極めて類似していて、全く同様の傾向がみられる (表 3 (B))。

表3(A) トロンボテスト (TT) と PCL 値

PCL	TT	PCL 値		計
		<70 %	70~100 %	
亢進 限界値 正常	亢進	8	3	11
	限界値	1	3	4
	正常	7	10	17
計		16	16	32

表3(B) トロンボテストと ECL 値

ECL	TT	ECL 値		計
		<70 %	70~100 %	
亢進 限界値 正常	亢進	6	2	8
	限界値	3	0	3
	正常	7	14	21
計		16	16	32

Ant-P 値, Pl+SK 値および Eug 値と TT との

表 4 肝組織変化と線溶活性

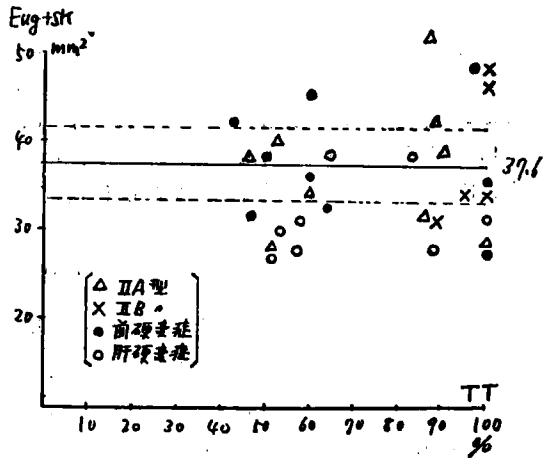
種 類	程 度	壊 死				変 性				星細胞反応				細胞浸潤				線維増殖			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
PCL	亢進	0	4	5	1	0	7	3	0	2	5	3	0	0	3	4	3	0	1	3	6
	限界値	0	2	2	0	1	2	1	0	0	3	1	0	1	2	1	0	1	0	2	1
	低	3	15	2	0	5	11	4	0	4	10	6	0	3	3	9	5	4	10	6	0
ECL	亢進	0	5	3	1	2	7	0	0	2	5	2	0	0	2	4	3	0	3	3	3
	限界値	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	1	0	0	1	1	1	0	0	0	3
	低	3	13	6	0	4	12	6	0	4	11	7	0	4	4	10	4	5	8	8	1
Ant-p	亢進	2	8	1	0	3	8	0	0	4	4	3	0	4	1	3	3	3	6	2	0
	正常	1	7	5	1	2	5	7	0	2	7	5	0	0	3	8	3	1	3	6	4
	低	0	6	3	0	2	6	1	0	0	7	2	0	0	3	4	2	1	2	3	3
Ant-T	亢進	0	1	3	0	0	3	1	0	1	1	2	0	0	1	1	2	0	1	2	1
	正常	0	6	4	0	2	4	4	0	2	3	5	0	1	4	5	0	1	3	5	1
	低	3	9	1	1	4	10	0	0	3	9	2	0	3	1	5	5	3	7	1	3
Pl+SK	亢進	1	3	2	0	1	4	1	0	3	2	1	0	2	1	2	1	1	2	3	0
	正常	1	14	3	1	4	11	4	0	2	11	6	0	1	4	8	6	3	6	5	5
	低	1	4	4	0	1	5	3	0	1	5	3	0	1	1	6	1	1	3	4	1
Eug	亢進	2	5	3	1	3	7	1	0	2	7	2	0	2	1	6	2	3	2	4	2
	正常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	低	1	16	6	0	3	13	7	0	4	11	8	0	2	6	9	6	8	5	8	5
Eug+SK	亢進	1	6	1	0	1	6	1	0	1	6	1	0	1	0	5	2	3	2	3	0
	正常	1	8	4	0	3	7	3	0	1	5	7	0	1	2	6	4	1	7	2	3
	低	1	7	3	1	2	6	4	0	3	7	2	0	2	3	5	2	1	2	5	4

亢: 亢進 正: 正常 低: 低下 限: 限界値
(症例数34, 但し Ant-T 28例 Eug+SK 33例)

関連性はみとめがたい。

Eug+SK 値をみると, TT の異常例では活性値の低下例が多いことが興味をひく (図12)。

図12 トロンボテスト (TT) と Eug+SK 値 (31例)



4. 肝組織像との関係

① 組織像との関係を検討すると表4の通りである。本項の検討に先立ち、肝疾患の4病型の各々について、病型別に組織像と線溶酵素との関係を検討したが一定の傾向はえられなかった。

4病型を一括してまとめた表4によれば、まず、肝細胞壊死のない例ではPCLとECL値は正常で、Ant-Tの活性値は低い。肝細胞変性のない例ではPCL値は正常、Ant-Tの活性値は同様に低い。しかし、ECLでは明らかな差異はみられない。間質の細

胞浸潤および線維増殖は肝細胞壊死の場合と全く同様の態度を示すが、星細胞反応のみはこれらと異なり、一定の傾向がみられない。

浸潤細胞の種類との関係を検討すると、表5の如く、ここでも組織変化の項で述べたと全く同様の結果がえられた。即ち、各種の細胞浸潤がグリソン氏鞘および肝実質内にみられる場合には、線溶因子と一定の関連性がみられず、細胞浸潤の強さの程度とも何ら関連性をみとめることが出来なかった。

肝硬変症を除く慢性肝炎26例について、いわゆる

表5 浸潤細胞の種類と線溶活性

種類		淋巴球				好中球				好酸球				単球				形質細胞			
程度		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
PCL	亢	0	2	3	4	3	2	1	3	7	1	0	1	3	4	0	2	1	3	1	4
	限	1	0	3	0	1	2	1	0	3	0	1	0	2	1	1	0	2	2	0	0
	低	3	3	9	5	11	5	1	3	20	0	0	0	8	7	2	3	7	3	6	4
ECL	亢	0	2	3	2	3	2	0	2	6	1	0	0	4	3	0	0	0	2	2	3
	限	0	0	1	2	1	1	0	1	3	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1
	低	4	3	11	5	11	6	3	3	21	0	1	1	8	8	3	4	10	4	5	4
Ant-p	亢	4	1	2	3	7	1	0	2	9	1	0	0	5	3	1	1	4	1	2	3
	正	0	2	8	4	6	5	1	2	13	0	0	1	2	8	1	3	3	5	4	2
	低	0	2	5	2	2	3	2	2	8	0	1	0	5	2	1	1	3	2	1	3
Ant-T	亢	3	1	5	4	7	1	2	3	13	0	0	0	7	2	1	3	5	1	3	4
	正	1	3	5	1	4	4	1	1	9	0	1	0	3	5	1	0	5	2	2	1
	低	0	1	1	2	1	1	0	2	2	1	0	1	1	2	0	2	0	1	1	2
pl+SK	亢	2	1	2	1	5	1	0	0	5	1	0	0	3	3	0	0	2	2	1	1
	正	1	3	8	6	7	6	0	5	8	0	0	0	5	8	1	4	4	4	4	6
	低	1	1	5	2	3	2	3	1	7	0	1	1	4	1	3	1	4	2	2	1
Eug	亢	2	0	6	2	4	1	3	2	9	0	1	0	4	1	5	0	5	1	3	1
	正	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	低	2	5	9	7	11	8	0	4	21	1	0	1	8	11	1	3	5	7	4	7
Eug+SK	亢	1	1	5	1	5	1	0	2	9	0	0	0	4	4	0	1	3	2	3	1
	正	1	2	5	4	4	4	2	2	10	0	0	1	3	3	3	2	3	1	3	4
	低	2	1	5	4	6	3	1	2	11	0	1	0	5	4	2	1	4	4	1	3

亢：亢進 正：正常 低：低下 限：限界値
(症例数 33, 但し Ant-T 27例 Eug+SK 32例)

削り取り現象との関係を検討すると表6の如く、削り取り現象の程度が強くなるにつれてPCL値は亢進し、Ant-P値は低下する傾向がみられる。削り取り現象の有、無の2群に分けて両者を対比させると、その陰性例ではPCLとECL値はすべて正

常で、Ant-P値は亢進、Ant-T値は低下する例が多い。他の因子では決定的な差はみられない。又陽性例ではPCLとECL値の亢進例がやや増加し、Ant-P値の亢進別、Ant-T値の低下例が増加する。

表6 肝組織の削り取り現象と線溶活性

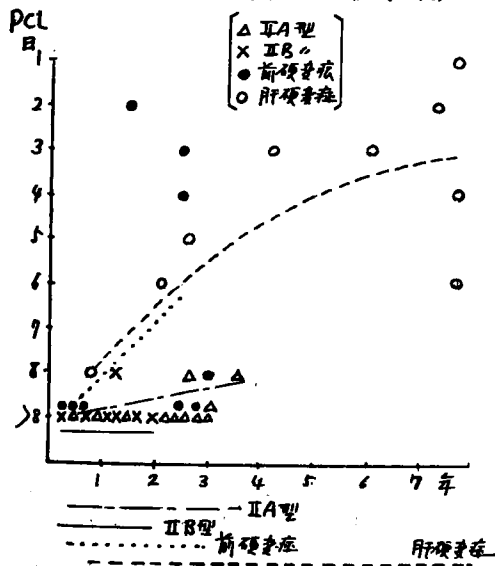
測定法	削り取り現象の程度				-	+	
	-	+	++	+++			
PCL	亢進	0	0	1	2	0	3
	限界値	1	1	0	1	1	2
	正常	10	7	2	1	10	10
ECL	亢進	0	2	1	1	0	4
	限界値	0	0	0	0	0	0
	正常	11	6	2	3	11	11
Ant-P	亢進	5	4	0	0	5	4
	正常	4	3	2	2	4	7
	低下	2	1	1	2	2	4
Ant-T	亢進	1	1	0	2	1	3
	正常	3	2	2	0	3	4
	低下	6	3	0	1	6	4
PI+SK	亢進	3	3	0	0	3	3
	正常	5	3	3	2	5	8
	低下	3	2	0	2	3	4
Eug	亢進	4	3	0	1	4	4
	正常	0	0	0	0	0	0
	低下	7	5	3	3	7	11
Eug+SK	亢進	6	2	0	1	6	3
	正常	3	5	1	1	3	7
	低下	2	2	1	2	2	5

肝硬変症を限し26例(但し Ant-T 21例)

5. 経過年数との関係

PCL値と経過年数との関係は図13の如く、特に肝

図13 肝疾患の経過年数とPCL値(35例)



硬変症では、年月の経過と共に線溶現象は一定の方向と大きさを示し、ECLにおいてもほぼ同様な傾向がみられた。即ち、PCLおよびECLの両方法では共通したベクトル想定することが可能である。

図14 肝疾患の経過年数と Ant-P 値(35例)

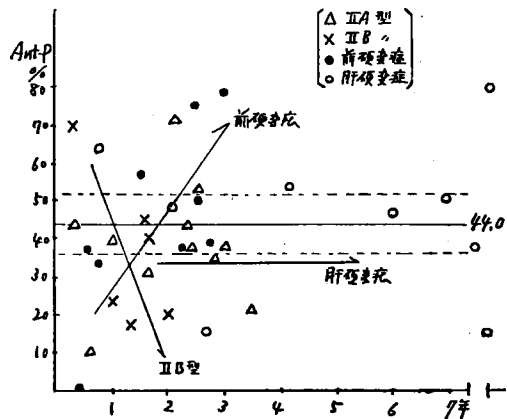


図15 肝疾患の経過年数と PI+SK 値(35例)

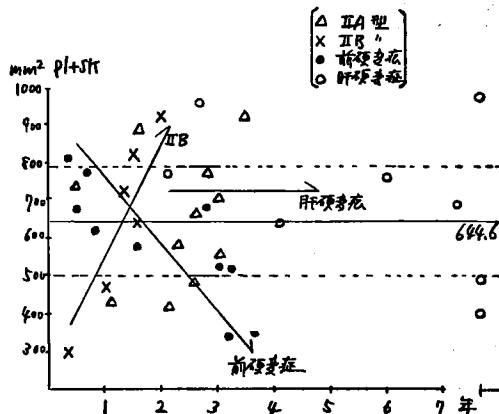


図16 PI+SK 値と Ant-P 値(35例)

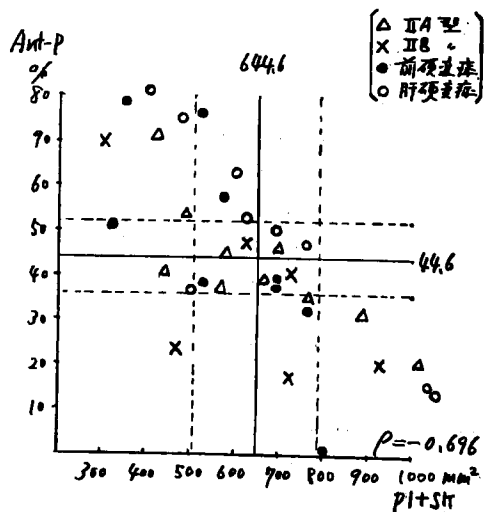


図14は Ant-P, 図15は PI+SK についての検討成績である。Ant-P は慢性肝炎のⅡA型およびⅡB型では特別な傾向をもたないが、前硬変症では年月の経過と共に活性値の亢進がみられる。しかし、肝硬変症では一定の傾向を示していない。

PI+SK では慢性肝炎ⅡA型では不定、ⅡBでは亢進、前硬変症では低下、肝硬変症では不定というそれぞれの傾向をしめしている。

Eug 値は、肝硬変症では経過年月と共に活性値の上昇をみる。

Eug+SK 値は全病型ともに一定の傾向をみとめない。

IV. 総括並びに考按

測定因子別に慢性肝疾患の線溶能についてみると、生体の中での自然活性を比較的好く表現する PCL および FGL の両測定方法では、前硬変症や肝硬変症でそれぞれ活性値の亢進がみられる。これは前硬変症よりも肝硬変症で著明となつている。しかし、他の種類の測定方法では、これらの病型で活性値の亢進はみとめられないで、むしろ逆に、SK で活性化された Eug 分割の加熱平板上での線溶活性のように肝硬変症で低下しているものもある。(血中のいわゆる“全プラスミン”の減少)

また、Inhibitor 活性を示す Ant-P 値、Ant-T 値も病型による特長的な傾向はみられなかつた。

Activator 活性についてみると、加熱平板上で Eug+SK の活性値が正常で、標準平板上での Eug の活性値が異常亢進を示す例では Activator 活性が亢進していると推定出来るが、著者は前硬変症と肝硬変症で特に Activator の活性値が亢進しているという事実を見出すことが出来なかつた。むしろ、他の病型でも Activator 活性が亢進している症例が存在していた。

Eug の自然活性値は加熱平板上では正常範囲内にとどまり、遊離の線維酵素は正常であるようにみえるが、これも、加熱平板という感度の低い測定方法を用い、しかも、線溶の力価の低い Eug 単独という材料を使用する関係上、確実な判断を下すには価値が低いと考察される。

加熱平板上の Plasma では全例陰性である。このことは、慢性肝疾患では強い線溶活性をもつものが殆んどみられないことを意味している。しかも、標準平板上でさえも全く溶解のみられなかつたこと、さらに、Flg についてみると、むしろその増加を示

す症例が多く、Flg 量の著明な低下をきたすほどの線溶現象はみられていないこと等からも、このことが充分裏付けられる。

PI+SK 値は、SK で血漿中の線溶系を強力に活性化し、他方では抑制系も含有する検体をもちいるために、その内容は複雑で、その測定成績でも一定の傾向がなく高低まちまちで、その値自体でもつて線溶をおしはかることは不可能に近い。これは PI+SK が図16のように Ant-P と逆相関 ($r = -0.696$) を示していること一つをみても、これが Ant-P によつて大きく影響されることが判り、PI+SK という一測定方法のみで全体の線溶をおしはかることは出来ないことがより明白となる。

Pernokas⁴⁾ は線溶酵素を Esterase 活性や Proteinase 活性として表わした場合、肝硬変症において著明な低下をみたといつており、この変化は Cholinesterase 活性と平行した変化を示したとのべている。著者の成績でも Cholinesterase が前硬変症、肝硬変症において、PCL, ECL の両活性値とほぼ逆相関の関係をしめしたが、Cholinesterase を Esterase 活性の一つとして考えた場合には興味深い。

以上のように、各測定法によつて得られた測定値にさまざまな差異がみられたが、PCL と ECL の両方法では明らかな線溶現象の発現がみられた点で特異であつた。しかし、この点について考える場合にも、PCL と ECL の両者が他の測定法と異なる共通な点があるが、両者とも基質として自己の Flg を用いている点であり、この測定方法については後にも触れるが、それらが時間溶解法という共通な方法である点を見逃すことが出来ない。また、線溶酵素以外の因子の影響もあり、この両測定方法の活性値の亢進のみで、線溶活性の亢進があると断定することには慎重でなければならないことが明白となり、線溶の一つ一つの因子の意義だけの困難さがわかる。

BSP 試験と最も相関がみとめられたものは PCL 値である。これは PCL 値が肝硬変症に於いて異常高値を示したが、BSP 試験の著明な異常を示した症例の多くが肝硬変症であつたことから当然予想されたところであつた。しかし、PCL 値と同様な線溶傾向を示した ECL 値では、その予想は期待に反したものであり、BSP 試験との明らかな関連性はみとめられなかつた。しかし、ECL の高値を示すものほとんどが BSP の停滞も著明であるという点では共通していた。BSP 試験で22.5%以下の症例をみると、BSP の停滞と共に Ant-P 値の上昇をみ、PI+SK の

活性値の下降がみられる。また、この両測定法ほど著明な変化ではないが、Eug および Eug+SK の活性値も低下する傾向にある。即ち、PCL と ECL を除いては、BSP の停滞と共に線溶の抑制物質の増加と遊離の線溶酵素系はもとより、抑制物質を除いた全線溶系の減少が考えられる。

血清膠質反応と最も関連性がみとめられるものは PCL 値であり、次いで ECL 値であつた。しかし、これらは、BSP 試験に対する関連性ほどには明瞭なものではなかつた。同様に、Ant-P 値、Eug+SK および Pl+SK 値についても、BSK 試験に対するほどの明らかな関連性はみとめ難いようであつた。Pl+SK と前述の BSP 試験、膠質反応両者との関係を見ると、慢性肝炎や前硬変症に比して肝硬変症は明らかに異なつた態度を示し、いわゆる“全プラスミン活性”という点では、肝硬変症は慢性肝炎および前硬変症とは互いに線溶的に異質の Pattern を示すという結果をえた。Ant-P でも、Pl+SK と鏡像を呈する測定方法として相反する傾向をもつことは当然であるが、肝硬変症と、その前段階の前硬変症とが異なつた態度をとることが注目された。

血清 Transaminase は肝細胞 Mitochondria 中に多量に含有され、肝障害の際血中に増加することは Wróblewski^{18, 19)} が指摘して以来よく知られているが、一方蛋白溶解酵素の活性化が自家組織細胞を障害することも、古く Jobling²⁰⁾ の報告があり、本邦では山本²¹⁾ が蛋白溶解酵素を用いて血清 GOT, GPT の活性値の変動を調べて、その細胞障害性を述べている。肝細胞の破壊、壊死ならびに細胞膜の透過性の亢進が血清 GOT, GPT 活性値の上昇と密接な関係にあるとすれば、血中の蛋白溶解酵素の一つである線溶酵素の活性値の亢進は、直接的に血清 GOT, GPT の活性値を上昇させる可能性を考えさせるものである。しかるに、著者の検討症例からは、線溶現象と血清 Transaminase 活性値との直接的な関連はみとめ難いようであつた。

線溶系と出血性素質がいかなる結びつきを持っているかについては、未だ明らかな因果関係を見出すことが出来ない現状であるが、出血性素質を示す症例でも線溶の亢進が必ずしもみられるわけではなく、逆の場合もまたしばしば経験されるところであり、これらの問題は極めて複雑であると考えられる。

BT (出血時間) では PCL 値と ECL 値は共通した態度を示している。これらの活性値が上昇している例では大多数が BT が延長し、活性値の非上昇例

では BT も正常を示した。ところが、逆に BT の延長例は、これらの活性値がむしろ低下している例が多くみられたことが注目される。また、Ant-P 値や Ant-T 値は BT との関連性はみとめられなかつた。

RL (Rumpel-Leede 氏現象) をみても、PCL と ECL の両者は共通した態度を示した。即ち、これらの活性値の上昇例では、RL は大多数が陽性成績を、また、活性値の正常例では RL の正常を示す例を多くみている。しかし、逆に RL の陽性例で PCL や ECL の活性値が亢進し、あるいは低下するという特定の傾向はみられない。そして RL の正常例では、PCL, ECL は共通して活性値の低下を示す症例が多い。このことは、BT との関係と全く同様の性格をもつこととなり、極めて興味がある。Ant-P 値の低い例で RL の陰性例が多いことは、Ant-P 単独では毛細血管の脆弱性と直接関連性を有し難いことを示していると考えられる。RL の陰性例で Ant-P 値の低下例が多いということについても同様のことが云える。Ant-T 値の高い例では RL の陰性例が多くみられた。Pl+SK とはその活性値の亢進している例では RL の陰性であることが極めて多く (85.7%)、Pl+SK が従来いわれているようには、必ずしも出血性素質を表現しうるとは限らない。Eug 値は特別な傾向をもたないが、Eug+SK では Pl+SK とほぼ同様の傾向がみられた。

以上の成績から、BT, RL の両者に最も関係の深いものは PCL と ECL であり、これらの活性値の亢進例では出血性素質を示す症例が多く、活性値の正常例では出血性素質を示す例が極めて少ない。しかし、出血傾向を示す症例の PCL, ECL の活性値が特に亢進しているという事実はない。また、出血傾向のない症例ではこれらの活性値が正常である例が多い。これは線溶活性のうち、総合的な自然活性および抑制物質を除いた自然活性の亢進は、生体の出血性素質との関係が深く、他の SK で活性化された線溶系や、基質内の Flg によつて影響をうける測定方法では、生体の出血性素質を正確に把握難いことを示していると考えられる。

Thrombotest 値が、PCL および ECL の活性値に対して示した傾向は、これらが、BT や RL に対して示したと全く同様の傾向であつた。しかし、この場合は常に逆も真であるという点で特異的であり、PCL と ECL 値に関する限りでは比較的忠実に Thrombotest 値と平行している。その他の個々の線溶因子とは明確な関連性を見出すことはできず、種

々の線溶因子が生体内において微妙な動的平衡状態を保っていること、従つて、個々の因子との相関を見出すこと自体に困難さがあることを示している。

肝の形態的变化と線溶能との関連性について検討では、とくに有意な関連はみられない。とくに、細胞浸潤についてみても、その浸潤細胞の種類と線溶現象との間には一定の関係をみることが出来なかつた。

また、肝の慢性化の指標の一つとされている実質内への間質のいわゆる削り取り現象については、この強さと平行して PCL の活性値の亢進を示し、又 Ant-P 値は低値を示しているが、削り取り現象の存在ということと線溶因子との間に関連性はみとめられない。このことは、線溶というような複雑な動的因子を肝における個々の異常所見と対比させることに問題が存在していることから当然の帰結で、線溶各因子が互いに一つの平衡を保ちつつ常に変動していることを思えば、個々の因子そのものとの対比の試みの意義は相当に減弱されるということも止むをえないことと思われる。

経過年数と線溶現象との関係を見ると、PCL および ECL では臨床経過とともに線溶活性が亢進してゆく状態がみられ、慢性肝炎、前硬変症および肝硬変症と慢性化が進むにゆれて線溶活性が亢進する傾向がみられる。ただし、これは前硬変症、肝硬変症に共通して異常亢進を示した PCL および ECL に限られたことで、他の測定方法では Eug 法を除いてはこの傾向はみられない。いま、例を肝硬変症に求めて、これと Pl+SK 値、Ant-P 値および Eug +SK 値との関係をみても全く特別の傾向がみとめられない。しかし、ここで生体の最とも生理的条件下に近い線溶酵素測定法である PCL および ECL において共通した傾向がみとめられることは興味があり、他の測定法との差異という点で検討を要する問題と思われる。

次に、すでに Ant-P 値および Pl+SK 値についてのべたように、前硬変症と肝硬変症では、それぞれの項目において互いに相反する結果を示していること、さらに、Eug 値においてもこれに近似の傾向を示していたことは、前述の BSP 試験と Pl+SK 値および Ant-P 値との関係の項で述べたことと共に、ここで慢性肝炎 II A 型、前硬変症および肝硬変症の間には、体液面からみる場合には、ある異質の要素が互いの間に存在することが考えられる。

肝疾患と線溶現象との関係については、古くから

文献上の記載がみられることは前にも述べたところであるが、これらを通覧するといずれも多くの測定方法を同時に併用して検討したものはなく、従つて、肝疾患において線溶活性が亢進あるいは低下しているという結論は、単に線溶因子の或部分の変化を示しているにすぎない。Goodpasture¹⁾ が主張した肝硬変症での線溶の活性値の亢進は Whole Blood Clot Lysis においてである。渋谷²⁾ は抗プラスミンが肝障害に際して減少し、線溶系の平衡が破れて線溶活性の亢進として表われるとしているが、これは著者の上述の成績とは異なっており、著者は、線溶系では抗プラスミンの他にも多くの因子が重要な役割を果しているという点を強調したい、また、Ratnoff³⁾ は肝硬変症での線溶活性値の亢進を Plasma Clot Lysis で確認しており、これは著者の成績とほぼ一致している。肝硬変症における線溶酵素の活性化については、Biggs & Macfarlane²⁾ や Kwaan & Mc Fadzeen³⁾ らの論文があり、内田⁶⁾ は肝炎患者の臨床経過との関連性の存在をもみとめたという。山本⁷⁾ は数種の測定法を用いて肝硬変症の線溶活性を追求しているが、肝硬変症における線溶活性では、ECL については著者の成績と同様で、その活性値の亢進を記載している。ただし、標準平板上の種々の検体の態度については、著者の成績と相異なるところが多い。即ち、著者の成績によると、標準平板上での線溶活性については一定の傾向がえられなかつたし、また、Activator については、確かに増加している症例があるが、肝硬変症に特異的であるという結論はえられなかつた。

V. 結 論

慢性肝疾患、特に慢性肝炎、前硬変症および肝硬変症の線溶現象を種々の測定因子別に検討して次の結果をえた。

1) 測定因子別にみると、前硬変症と肝硬変症で PCL と ECL の活性値の亢進がみられ、Eug+SK は肝硬変症で活性値の低下がみられた。他の測定方法では一定の傾向がみられなかつた。

2) 抑制因子と活性化因子が、特定の病型で増加あるいは減少をきたすことはみられない。

3) BSP 試験とは、PCL が最も関連性が強く、この場合、Ant-P 値は PCL 値と平行して変化している。血清膠質反応も PCL 値と最も関連性が強く、これは BSP 試験の場合よりも一層顕著である。血清 Transaminase 活性値と線溶因子との関係につい

ては明らかな傾向はみられない。

4) 慢性肝疾患の出血性素質については、PCLとECLの活性値の亢進例では、大多数が出血時間は延長しRumpel-Leede氏現象も陽性であるが、逆の関係は成立しない。Thrombotestの陽性度と出血性素質の強さは互いに平行し、逆の関係も成立する。

5) 肝の形態的变化と線溶現象との関連性はみとめ難いが、いわゆる削り取り現象のみられる症例では、PCLの活性値の亢進を示す症例が多くみられる。

6) 経過年数との関係では、PCLとECLは経過と共に線溶活性が亢進していく傾向がみられる。

7) 線溶現象の検討では、生体内のHomestasisを常に考慮に入れる必要があり、単に、線溶現象の個々の因子との関連性のみを求めようとする、思

わぬ誤りを冒す危険性があるので、各種測定因子を総合して判断することが合理的である。

8) 線溶現象の諸因子は、大多数の症例で体液的平衡がよく保たれており、少なくとも、慢性肝炎、前硬変症および肝硬変症においては、他の疾患ならびに病的状態においてみられるような異常に強い平衡の破綻をみとめるものは極めて少ない。

稿を終るにあたり、御校閲いただいた恩師小坂淳夫教授に感謝の意を捧げます。また、直接研究の御指導御鞭撻を戴いた長島秀夫助教授に深謝致します。

(本論文の要旨は、第13回日本アレルギー学会総会において発表した)

文

- 1) Goodpasture, E. W.: Bull Johns Hopkins Hosp., 25, 330, 1914.
- 2) Biggs, R. & Macfarlane, R. G.: Lancet 1, 402, 1947.
- 3) Kwaan & Mc Fadzeen: Lancet 1, 132, 1956.
- 4) Pernokas, L. N.: Gastroenterology, 44, 44, 1963.
- 5) Ratnoff, O. D.: Bull, Johns Hopkins Hosp., 84, 29, 1949.
- 6) 内田恵司: 阪市丈誌, 7, 1131, 1958.
- 7) 山本裕夫: 日消誌, 59, 997, 1962.
- 8) 渋沢嘉守雄: 日本臨床, 15, 2122, 1957.
- 9) 畔柳武雄: 線維素溶解酵素, 医学書院, 東京, 1954.
- 10) 小坂淳夫 他: 現代内科学大系, 消化機疾患, Vol. 1, 中山書店, 東京, 1960.
- 11) 安部英: 医学のアユミ, 28, 452, 昭34.
- 12) Ratnoff, O. D.: Bull. Johns Hopkins Hosp.,

献

- 84, 29, 1949.
- 13) Von Kaulla, K. N. & Schultz, R. L.: Am J. Clin. Path., 26, 1041, 1958.
- 14) Astrup, T. & Müllertz, S.: Arch. Biochem. Biophysic., 40, 346, 1952.
- 15) Lassen, M.: Acta Physiol. Scand., 27, 371, 1952.
- 16) Gram, H. C.: J. Biol. Chem., 41, 297, 1921.
- 17) 大柴進他: プラスミス測定法研究会於関西地区, 1962.
- 18) Wróblewski F. & La Due, J. S.: Am. Int. Med., 45, 801, 1956.
- 19) Wróblewski, F. & La Due, J. S.: Ann. Int. Med., 43, 345, 1955.
- 20) Jobling, J. W., Petersen, W. & Eggstein, A. A.: J. Exp. Med. 22, 141, 1915.
- 21) 山本裕夫他: 医学と生物学, 54, 63, 昭35.

Studies on Fibrinolytic Phenomena in Liver Diseases.
1. Fibrinolytic Phenomenon on Chronic Liver Diseases

By

Koichi Shibata

The First Medical Division, Okayama University Medical School.
(Director: Prof. Kiyowo Kosaka, M. D.)

This work was undertaken to examine dynamic aspects between fibrinolytic factors and clinical findings in chronic hepatitis, precirrhosis and cirrhosis of the liver.

The results were as follows:

1) Increasing activity of plasma clot lysis (PCL) and euglobulin clot lysis (ECL) were seen in precirrhosis and cirrhosis of the liver.

Total fibrinolytic activity (Eug+SK) decreased in cirrhosis of the liver.

2) Increase or decrease in activity of inhibitor and activator was not seen on a certain type of the chronic liver diseases.

3) PCL activity was closely correlated to the degree of BSP retention test, and also increasing antiplasmin activity was parallel to PCL activity.

On the other hand, positive serum colloidal reactions were more closely related to PCL activity than BSP retention test showed. moreover, no clear cut relationship between serum transaminase (SGOT, SGPT) and fibrinolytic factors was not recognized.

4) With regard to hemorrhagic tendency in chronic liver diseases, most cases which presented increased activities of PCL and ECL, have prolonged bleeding time and positive Rumpel-Leede phenomenon. On the contrary, reverse relationship between both phenomena above described was not obtained. The cases presented positive thrombotest had hemorrhagic tendency, and also the cases with hemorrhagic tendency showed positive thrombotest.

5) There was no relationship between morphological changes of the liver and fibrinolytic phenomena in chronic diseases of the liver, but most cases with the damage of limiting plate in Glisson's capsule of the liver presented increasing activity in PCL.

6) In the relationship between a period of time of the illness and fibrinolytic factors, fibrinolytic activities have been increased in PCL and ECL.

7) In considering fibrinolytic phenomena, it must be emphasized that it was very much important to detect varying fibrinolytic factor and must be considered a clinical significance with dynamic homeostasis of the fibrinolytic factors.

8) Most cases had no remarkable disorder of a homeostasis of fibrinolytic phenomenon on disease of the liver, especially even in both precirrhosis and cirrhosis of the liver.
