



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ヘパプラスチンテストによる肝の異常と新生児期の肝成熟のスクリーニングに対する一考察
Author(s)	鈴木, 重統; 平山, 亮夫; 松野, 一彦 他
Citation	北海道大学医療技術短期大学部紀要, 5, 1-9
Issue Date	1992-12
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/37546
Type	departmental bulletin paper
File Information	5_1-10.pdf



ヘパプラスチンテストによる肝の異常と新生児期の肝成熟のスクリーニングに対する一考察

鈴木 重統・平山 亮夫*・松野 一彦**・吉田 純一***
松村 悠子・松田ひとみ・平塚 志保****

A Consideration of the Screening of Abnormality of Liver Function in Adults and Prematurity of Liver Development in Newborn Infants using Hepaplastintest.

Shigenori Suzuki M. D., Akio Hirayama* M. D., Kazuhiko Matuno** M. D.,
Junichi Yoshida*** M. D., Yuhko Matumura, Hitomi Matsda, Shiho Hiratuka****

Abstract

1. Even in newborn infants, the blood coagulation factors are made by the liver as well as in adults.

Hepaplastintest, which indicates exogenous disturbance of blood coagulation was prolonged in newborn infants before 4 days after delivery, especially in infants of Low-birth weight.

The increasing ratio of Hepaplastintest-value might serve as index of maturation of liver function in the newborn infants, based on a significant correlation with that of gestational weeks.

2. The value of Hepaplastintest in normal adults has been between 70% and 120%. But in the cases of liver cirrhosis and hepatoma have shown relatively lower values than hepatitis, even when it remained within the lower limit of normal values.

In such cases, a high concentration of PIVKA-II was detected as well as AFP. They could be the new Tumor-Markers.

北海道大学医療技術短期大学部看護学科

* 斗南病院内科

** 北海道大学医学部臨床検査学講座

*** 北海道大学医学部第三内科学講座

**** 北海道大学医療技術短期大学部専攻科助産学特別専攻

Department of Nursing, College of Medical Technology, Hokkaido University

* Department of Internal Medicine, Tonan Hospital

** Department of Laboratory Medicine, Hokkaido University, School of Medicine.

*** The Third Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

**** Department of Midwifery, College of Medical Technology, Hokkaido University

はじめに

ヒトとして、母体外生活に適応する時期の新生児期には、肝でつくられる各種血液凝固因子の産生不全がみとめられ、出血傾向をみることもあり、また生後6週から2年の間に好発する『早期乳幼児ビタミンK欠乏症』は、漸く全世界的にその治療法が確立されつゝある。

さらに、成人期においては、広汎な肝不全、たとえば、肝臓、肝硬変、劇症肝炎などでは局所的に消化器系のみならず、全身における出血傾向を示し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血などをみることが多い。

もとより、肝は、血液の凝固・線溶系やこれにまつわる諸活性物質の産生や、その処理にかゝわる臓器であるゆえ、肝不全がみとめられるさいには出血傾向をみとめる場合が多い。それは凝固因子をはじめとする血漿蛋白成分の量的ないし質的（機能）異常のみによって発生するものではなく、血管壁や血小板などの異常もその要因となる。

こうした観点から、新生児～成人の肝機能と出血傾向を考察してみたい。

§ 1. ビタミンK生合成の病態とヘパラスチンテストの測定

1 ビタミンK依存性凝固因子の合成と

ヘパラスチンテストの概略

ヘパラスチンテストは、凝固第II因子、第VII因子 (proconvertin) および第X因子 (Stuart-Prower 因子)——すなわち、ビタミンKの存在のもとで、肝臓で合成される因子のうち外因性の因子の変化を測定したり、コントロールするための試薬である。

周知のごとく、血液凝固因子のうち、第VIII因子を除いて、他のすべての凝固因子が肝臓において産生され、このうち第II因子、第VII因子、

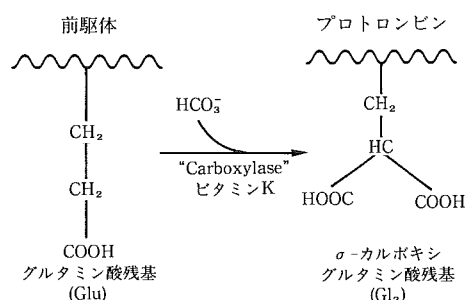


図1 ビタミンK依存性カルボキシル化反応 (Suttie)¹⁾

第IX因子、第X因子はビタミンKの存在下で肝臓でつくられるゆえにビタミンK依存因子と呼ばれている。

プロトロンビン時間、トロロンボテストなどは、このビタミンK依存性凝固因子の欠乏、すなわち、新生児の低プロトロンビン血症、肝障害によって生ずるプロトロンビン産生能の低下、さらには心疾患に投与するワーファリンなど（抗凝血薬療法）のクマリン系薬剤投与のコントロールのめやすとして、用いられてきた。

ビタミンK依存性凝固因子は、DNAのtranslationによりアミノ酸配列が出来あがる途中ないしそのあとに、グルタミン酸残基 glutamyl residue (Glu) のγの位置の炭素に carboxylase によりカルボキシル基がつくという¹⁾。

ビタミンKは、このカルボキシル基がつくられるうに必須であり、ビタミンK欠乏状態では、GluはGlaとはなりえない。したがってビタミンK欠乏状態のまゝつくられたビタミンK依存因子は、PIVKA-II、PIVKA-VIIなどと呼ばれ、抗原性こそ有するものの、凝固活性をもたない。

(注 PIVKA-II proteins induced by VitaminK absence or antagonist II)

PIVKAは、凝固機転には阻止的に働くが、ヘパラスチンテストは、PIVKAの影響をうけにくく、また Subnormal の範囲で精度が高く、

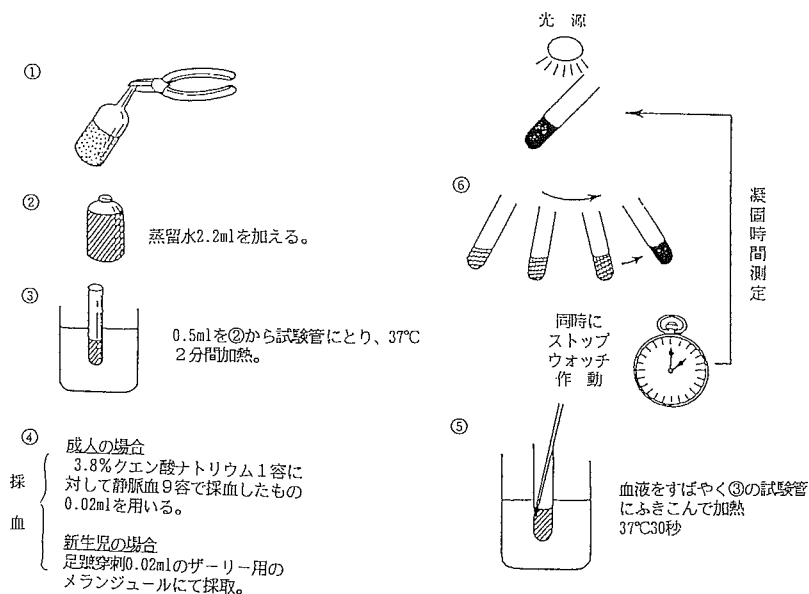


図2 ヘパプラスチンテストの測定方法

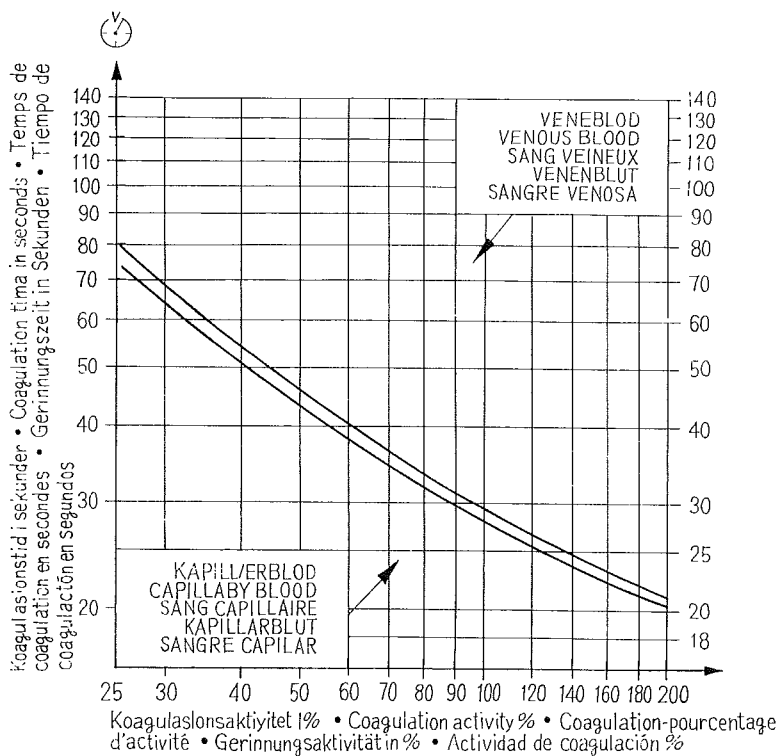


図3 ヘパプラスチンテストの検量線

肝の凝固因子の低下（合成能の低下）を検出する。

2 ヘパプラスチンテストの測定方法（図2）

④ヘパプラスチンテスト試薬1管に2.2 mlの蒸留水を加えてはげしく振り、懸濁する。これを0.5 mlずつ、小試験管に分けてとり、37℃の恒温槽中に少なくとも3分間おく。

⑤採血は、3.8%クエン酸ナトリウム1に対して静脈血9容を加え、シリコン処理ガラス管にうつしておく。

新生児の場合は、足蹠をアルコール綿にて消毒し、湧出する血液を0.02 mlのザーリー用メランジュールで吸いとる。

⑥上記④の調整された試薬の入った試験管に血液0.02 mlをすばやくふきこみ、同時にストップウォッチを始動させ、約30秒後試験管をとり出し、静かに傾けながら、凝血が開始し、ゲル状になるまでの時間を測定する。

判定は、試薬の各ロットに添付してある標準曲線より、凝固時間に対応する活性%を求める。（図3）

§2. 新生児期におけるヘパプラスチンテストと凝固系

1 新生児期における凝固因子の消長

1) 対象と方法

（対象）①極小未熟児（20例）および流産胎児（30例）および正常新生児（50例）の臍帯静脈血、正常新生児（119例）の末梢血②妊娠22～40週までの羊水

i) 血小板系とキニン系

④①対象例のすべてについて、血小板数を測定、また同時にBaker 810全血血小板計数装置（Baker社）にて計測し、MPV（平均血小板容積）を求めた。

②RIAにて6-Keto PGF_{1α}を定量した。

③妊娠26～40週までの妊婦の羊水穿刺を行った症例について、羊水飽和レシチン（BSPC）

を測定したのち、発色合成基質S-2266で羊水のカリクレインを測定し、しかるのちキニンノーゲンの定量を行なった。

ii) 凝固・線溶系

①上記の症例の肝の成熟度をヘパプラスチンテストによって検索し、第II、第VII、第IX、第X因子の総合活性と在胎週数との関係をみた。

2 成績およびその解釈

i) 血小板および血液凝固因子について

凝固因子についていえば、12週以降の胎児でII-VII-Xの複合体が25%、第V因子75%、第VIII因子50%、第IX因子23%と内因性、外因性ともに20週ごろから増加の傾向がみとめられる。

（図4）

血小板の出現も10週以降にみとめられた。また臍帯血の血小板容積（MPV）は、在胎週数とともに増大の傾向をみとめた。

iii) 日令によるヘパプラスチンテストの変化

119例の正常新生児につき、日令の推移によるヘパプラスチンテスト値の変動を示したのが図である。

正常成人値に比較して著しい低値を示してはいるが、生後日令とともに増加の傾向がみとめられ、殊に生後6～7日目の値は、生下時の値に比し有意の高値がみとめられた。（図5）

生後1日目	28.7±5.0%	（12例）
2日目	32.0±7.0	（19例）
3日目	37.0±9.0	（12例）
4日目	38.2±10.1	（14例）
5日目	40.3±6.2	（15例）
6日目	40.7±10.3	（21例）
7日目	46.3±9.3	（11例）
8日目以降14日まで	51.6±8.0	（8例）

iii) 在胎週数とヘパプラスチンテスト

在胎週数27～41週の34例の新生児のヘパプラスチンテストの一日あたりの平均増加率

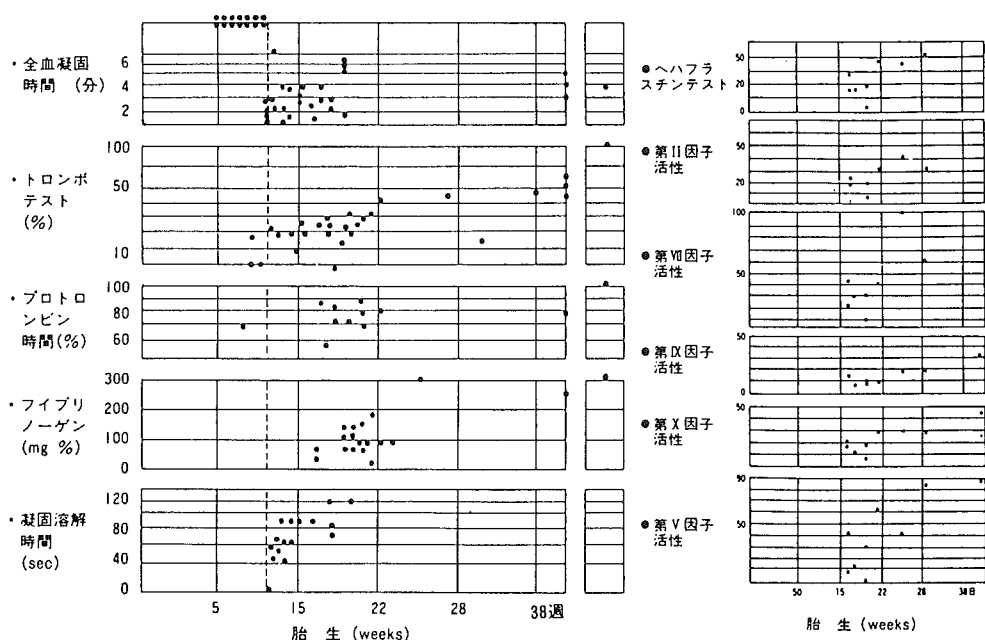
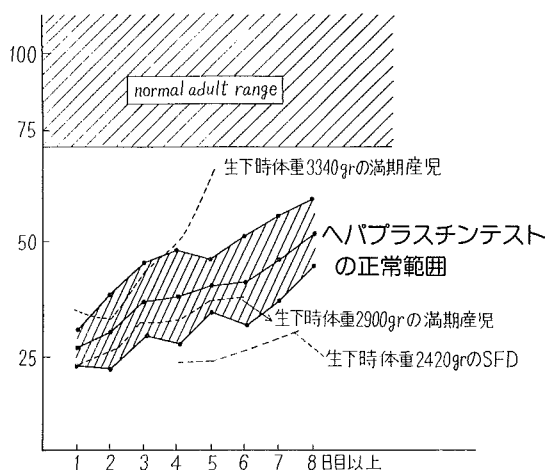


図4 胎児期における血液凝固



日 令	例 数	平 均 値
1	12	27.7±5.0
2	19	32.0±7.0
3	12	37.0±9.0
4	14	38.2±10.1
5	15	40.3±6.2
6	21	40.7±10.3
7	11	46.3±9.3
8日目以上	8	51.6±8.0

図5 新生児期におけるへパプラスチンテストの正常範囲

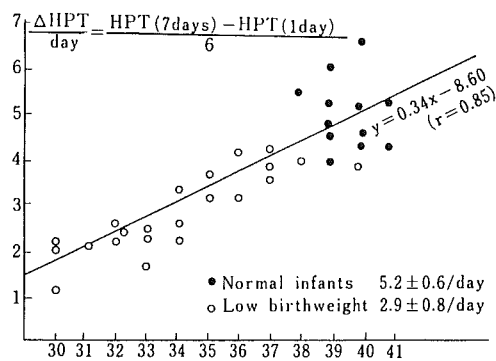


図6 在胎週数によるへパプラスチンテストの増加率

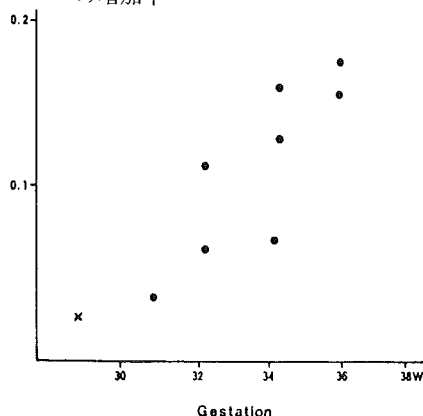


図7 S 2266による羊水中カリクレインの測定

$$= \frac{\Delta \text{HPT}}{\text{day}} = \frac{(7 \text{ 日目の HPT}) - (1 \text{ 日目の HPT})}{6}$$

を検索してみると、その増加率は、在胎週数と有意の相関にあり ($r=0.85$)、正常児の $5.00 \pm 0.78/\text{day}$ に対して、low birth weight では、 $2.85 \pm 0.84/\text{day}$ ($P < 0.01$) であった。

また在胎週数 (x) と、ヘパプラスチンテストの一日の増加率 (y) との間には、

$y = 0.34 x - 8.60$ ($r = 0.85$) の回帰直線がえられた。すなわち在胎週数と、ヘパプラスチンテストは、正の相関関係にある (図 6)。したがって、このヘパプラスチンテストの増加率は、肝の成熟度を示す Index であると考えられる。

尚、乳幼児性のビタミン K 欠乏性頭蓋内出血と臨床的意義については、本紀要の 3 号ほかの記載したので²³⁾、こゝでは割愛する。

iii) 羊水中の Kallikrein

図に示すごとく、在胎 34 週ころから 0.2 mg/dl 以上に増加した。(図 7)

Kallikrein は、Kininogen を Kinin にするさいに重要な役割をするのであるが、今回の成績で羊水中におけるその酵素活性が 34 週以降から増量の傾向を示し、Surfactant と同じ傾向であったことは、興味ある事実と考える。

すなわち、Kallikrein の酵素活性が存在することは、Kininogen を Kinin にする releasing activity を示唆し、生体防禦的にも合目的である。

§ 3. 肝疾患とヘパプラスチンテスト

1 肝疾患と凝固因子のスクリーニング

周知のごとく、凝固因子は、肝で特異的に産生される蛋白であるため、肝の予備能の鋭敏なインデックスとなりうる。

しかしながら、各々の凝固因子を個別に測定することは、時間的にも手技的にもや、煩雑であることから、ヘパプラスチンテスト (HPT) や、プロトロンビツ時間 (PT) などが用いられているのは、新生児の場合と同様である。

以下端的に経験した症例を示して、考察を加えたい。

症例 ○谷○殿 54 歳 男性

既往歴

昭和 58 年より B 型慢性肝炎にて加療

昭和 60 年に、肝生検にて、肝硬変症の診断を受けている。

平成 4 年 2 月 α フェト プロ ティン (AFP) の上昇を指摘され、CT、腹部エコーにて肝癌発生を疑われて入院した。

①入院時所見

肝 3 横指 腹水なし

②入院時検査所見

赤血球 394×10^4 , Hb 13.8

白血球 4800 血小板 94000

GOT 88 GPT 114

ALP 182 TTT 11.2

ZTT 13.2

総ビリルビン 0.96

血清蛋白 6.9 gr/dl

BUN 18.2 mg/dl

クレアチニン 0.8 mg/dl

AFP 1024 mg/ml ↑

PT 15.5 sec

PTT 38.5 sec

フィブリノーゲン 282 mg/dl

FDP (—)

ヘパプラスチンテスト 62% ↓

PIVKA II 1.08 ↑

血管造影検査にて、肝左葉に $4 \times 5 \text{ cm}$ の肝癌あり、胸部 X-P にて、右下肺野に転移巣がみとめられた。

③入院後経過

入院後、動注、静注による化学療法を実施した。

入院後 4 週目に肺炎併発後、皮下出血、

血尿が出現し、DICが発症した。

血小板減少、FDP上昇、フィブリノーゲンの減少、PIVKA IIの上昇。

ヘパプラスチンテストの著しい低下がみられた。

DIC に対しては、AT-III製剤、ヘパリン、FOYなどの治療によって、一時的な改善傾向を示したものの、その後悪化し、DIC発症後2週間後に死亡した。

DIC発症後の検査成績の推移は、図8に示したとおりである。

が、検査所見で、DIC発症まえに、異常を示していたものは、ヘパプラスチンテストの低下、PIVKA IIの出現などである。

北海道大学第三内科における検索（急性肝炎10例、脂肪肝9例、慢性肝炎65例、肝硬変37例、肝細胞癌32例）によると、PT（プロトロンビン時間）、APTT（部分トロンボプラスチン時間）、Fbg（フィブリノーゲン）、TT（トロンボテスト）、HPT（ヘパプラスチンテスト）は、図9～図13に示すとおりである。また慢性肝炎、肝硬変におけるHPT、 α_2 -PI、AT IIIを比較すると表1のごとくなる。

この症例の確診は、もちろん、エコーによる

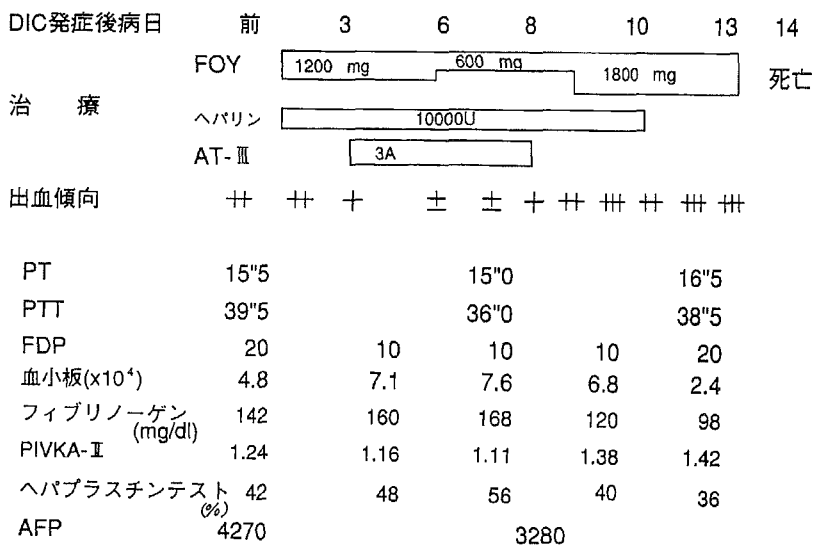


図8 症例○谷○殿のDIC発症後の経過

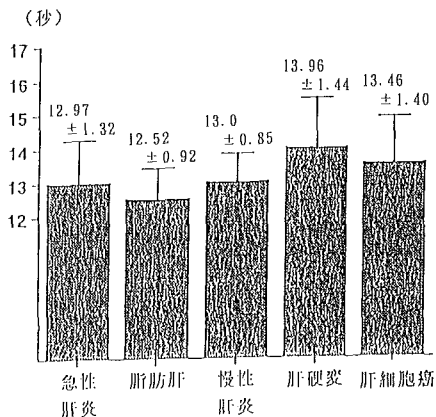


図9 各肝疾患におけるPT (正常値 12.9 ± 1 秒)

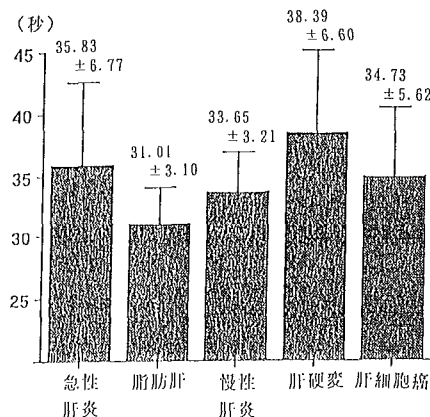


図10 各肝疾患におけるAPTT (正常値 32.7 ± 6.5 秒) (脂肪肝でやや低下の傾向にある)

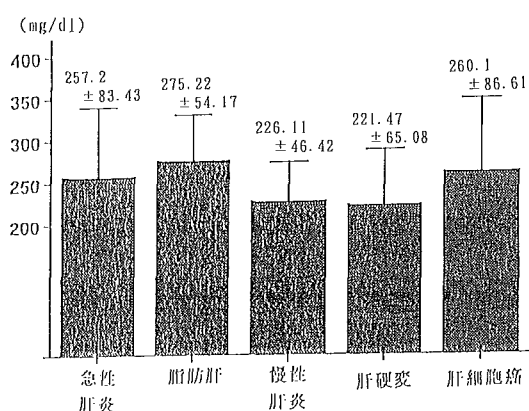


図 11 各肝疾患における Fbg
(正常値 200~400 mg/dl)

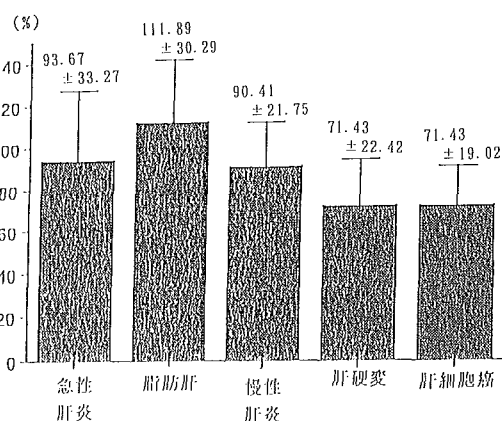


図 13 各肝疾患における HPT (正常値 70~130%) (肝硬変, 肝細胞癌で低下の傾向~正常値の下限~にある)

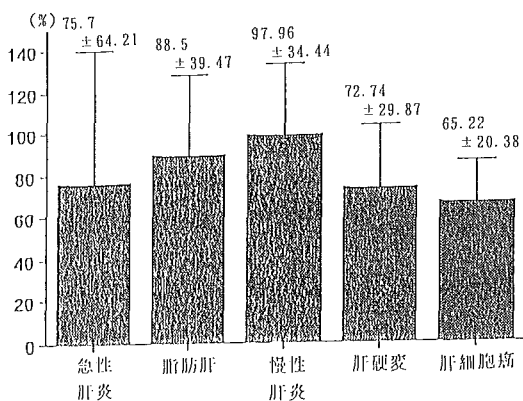


図 12 各肝疾患における T
(正常値 70~130%)
(肝硬変, 肝細胞癌で低下の傾向~正常値の下限~にある)

2 ヘパプラスチンテストで何がわかるか?

新生児期においては、ヘパプラスチンテスト等は、肝の成熟度の Index ともなりうることは、さきにも述べたとおりであるが、肝疾患における測定では、どのような意義を有するのであるだろうか?

このような凝固系のパラメーターは、出血性の素因を類推するほかに、その肝疾患の重症度や予後にも関与する可能性がある。

吉田⁵⁾によれば、GOT や GPT などは、肝細胞破壊のていどを推定し得ても、破壊されずに残っている肝細胞の機能を推定することは不可能である。

これに対して、凝固因子の半減期は (2~12 日) ときわめて短いために、その測定時点にお

表 1 慢性肝炎および肝硬変における HPT, α_2 -PI, ATIII 値⁵⁾

	hepaplantin test (%)	α_2 -PI (mg/dl)	antithrombin III (mg/dl)
正常対照 n=11	105±38	6.3±0.8	29±3
慢性肝炎 (非活動型) n=8	87±17 n. s.	6.0±0.9 n. s.	25±5 n. s.
慢性肝炎 (活動型) n=14	76±15 P<0.05	5.8±1.5 n. s.	22±4 P>0.001
肝硬変 n=10	61±9 P>0.01	4.2±1.1 P>0.001	17±6 P<0.001

(M±SE)

ける肝機能の異常の有無を評価しうるとしている。

例えば、この症例にみられるような DIC 発症

表2 ヘパプラスチンテストの値による判定

正 常	70以上	外因系凝固系は正常
軽度異常	70～30	外因系凝固系因子の減少 肝実質障害：急性肝炎 慢性活動性肝炎 肝硬変 ビタミンK欠乏：新生児、乳児 慢性の重症疾患 D I C P I V K A の出現
高度異常	30以下	外因系凝固系の先天性重症欠乏症 重症肝障害による(劇症肝炎) P I V K A の出現 抗凝固剤の混入

後ヘパプラスチンテストが40%前後になるとその予後は不良であったことなどは、なによりもそのよりどころとなるであろう。

ヘパプラスチンテストの値によって、正常異常をお、まかに区別したのが表2である。

表2にみられるごとく、ヘパプラスチンテストによる異常のスクリーニングの結果として、

- (1) 肝細胞の蛋白合成低下による凝固因子産生不全
- (2) ビタミンK欠乏によるビタミンK依存性因子の生成の低下
- (3) DIC

がおもなものであるがPIVKA-IIの出現にも留意すべきであろう。

PIVKA-IIは肝疾患では、肝硬変や肝細胞癌に出現の頻度が高く、肝細胞癌ではAFP (α -fetoprotein) の陰性例でもみられることがしばしばあり、腫瘍との直接的因果関係の有無、真の腫瘍マーカーとなりうるか否かなどは、これからの重要な研究課題であろう。

文 献

- 1) Jackson, C.M. & Suttie, J.W :

Recent developments in understanding the mechanism of vitamin K and vitamin K-antagonist drug action and the consequences of vitamin K action in blood coagulation.

Prog. Hematol. X : 333 1977.

- 2) Shigenori Suzuki, A.H. Sutor :
Can the Late From of Vitamin K Deficiency be Fully prevented by Prophylaxis,
Annual Reports of the College of Medical Technology Technology Hokkaido Univ. No. 3 105-115 1990.
- 3) Suzuki, S, Maki, M., Shirakawa, K., Tearo, T., :
Mechanism of Vitamin K dependent Factors in Mothers and their New-bron Infants.
Journal of Perinatal Medicine. 17 : 305-311, 1989
- 4) 鈴木重統 :
周産期出血の診療 改訂第2版 金原出版株式会社, 1992
- 5) 吉田純一, 桜田恵右, 佐賀啓良, 垣内美香子, 宮崎保 :
肝疾患に伴う血液異常 Medical Technology Vol. 16 NO. 2 127-134 1988
- 6) 及川巖, 玉置明, 齊藤功, 池田栄一, 葛西洋一 :
原発性肝癌, 肝硬変症における凝固線溶系の検討
血液と脈管 第8巻第1号 111-115 1977
- 7) 吉田純一, 松野一彦, 宮崎保 :
肝不全の病態 最新内科学系 47 133-145, 中山書店
- 8) 風間睦美, 若杉佳代子
プロトロンビン時間, トロンボテスト, ヘパプラスチンテスト
臨床検査ガイド 1992 681-686, 文光堂
- 9) Shigenori Suzuki :
Studies on coagulation in newborn infants : Liver maturation and Vitamin K procoagulant-inhibitor relations
Journal of Parinatal medicine. 7 : 266-269 1979