

## 肝硬変患者における SFMC 測定の意義

佐々木 芳, 加藤 新一, 大森 智子  
遠藤 由一, 松橋 安紀子, 厨川 和哉  
矢島 義昭\*

### はじめに

生体内において血液凝固が活性化されるとトロンビンが形成される。このトロンビンの作用により、フィブリノーゲンからフィブリノペプチド A およびフィブリノペプチド B が遊離してフィブリンモノマーができる。生成されたフィブリンモノマーはフィブリノーゲンやフィブリン/フィブリノーゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products: 以下 FDP), D ダイマー等と結合して可溶性フィブリンモノマー複合体 (soluble fibrin monomer complex: 以下 SFMC) として血中に存在する<sup>1)</sup>。SFMC は血液凝固の初期に血中に現れ凝固活性をいち早く反映するため、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation syndrome: 以下 DIC) や各種血栓症の凝固亢進状態の指標として有用とされている<sup>2-7)</sup>。

近年、フィブリノーゲンからフィブリノペプチド A が遊離されて生じるフィブリンモノマー (desAA-fibrin) を免疫源とした特異的なモノクローナル抗体 F405 が開発された<sup>8)</sup>。私たちはこの抗体を用いた定量的な SFMC 測定試薬の基礎的検討を行った。

一方、肝機能が低下した肝硬変では凝固因子の産生低下のほかに、血液凝固亢進による凝固因子の消費がすすみ慢性 DIC が起こっていると考えられている<sup>9)</sup>。今回この肝硬変における SFMC 測定の意義について検討したので報告する。

### 対象

健常と思われた当院職員 102 名と、肝硬変と診断された当院の入院および外来患者 34 名を対象とした。検体は 3.13% クエン酸ナトリウム加血漿を使用した。精度管理血漿も用いた。

### 測定方法

SFMC は SFMC 測定試薬オート LIA FM を使用し、全自動血液凝固線溶測定装置 STA-R を用いて測定した。血漿 FDP はナノピア P-FDP を用いて STA-R にて測定した。

### 結果

#### 1. SFMC 測定の基礎的検討

##### 1) 同時再現性

低濃度, 中濃度, 高濃度のプール血漿を用いて 10 回連続測定した。CV はそれぞれ 7.2%, 3.3%, 2.7% と良好であった (表 1)。

##### 2) 日差再現性

-70°C に保存した低濃度, 中濃度のプール血漿と低濃度, 高濃度の精度管理血漿を, 測定時に 37°C に融解して連日 10 日間測定した。CV はそれぞれ 6.3%, 3.0%, 3.1%, 1.4% と良好であった (表 2)。

表 1. 同時再現性

	低濃度	中濃度	高濃度
n	10	10	10
mean (μg/mL)	5.22	37.48	134.35
SD	0.38	1.24	3.62
CV (%)	7.2	3.3	2.7

仙台市立病院中央臨床検査科

\*同 消化器科

表 2. 日差再現性

	低濃度	中濃度	QC (L)	QC (H)
n	10	10	10	10
mean (μg/mL)	4.40	36.32	14.17	83.13
SD	0.28	1.10	0.44	1.18
CV (%)	6.3	3.0	3.1	1.4

QC: 精度管理血漿 (L: 低濃度・H: 高濃度)

3) 希釈直線性

高濃度のプール血漿を、正常血漿で段階希釈し2重測定した。およそ 200 μg/mL まで直線性が認められた(図 1)。

4) 採血後の室温と冷蔵における経時変化

健常と思われた当院職員 2 名の血液を、室温および 5°C にそれぞれ 2, 4, 6, 8 時間保存した後、遠心分離した血漿を用いて測定した。室温で 4 時間を過ぎると、やや上昇する傾向がみられた(図 2)。

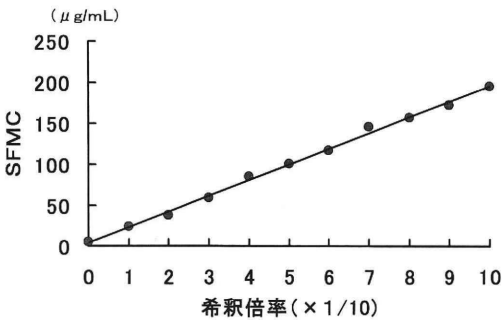


図 1. 希釈直線性

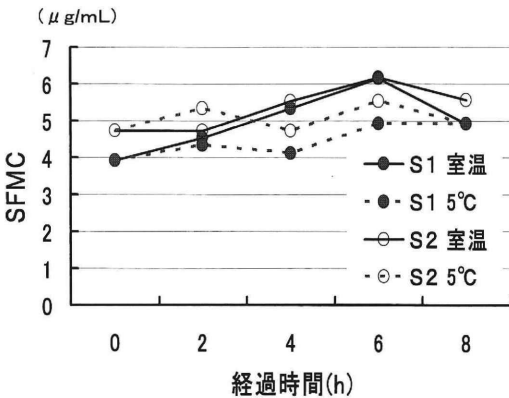


図 2. 採血後の室温と冷蔵における経時変化

5) 健常人における SFMC 値

健常と思われた当院職員 102 名を対象とした結果、5.4±2.2 (平均±2 SD) μg/mL であった。

2. 肝硬変患者における検討

1) 血漿 FDP との相関

線溶の指標として広く用いられている血漿 FDP と SFMC の比較検討を行った。相関係数  $r=0.247$  と相関は認められなかった(図 3)。

2) Child-Pugh 分類による比較

肝硬変の重症度を判定する指標として Child-Pugh 分類が使用されている。これは脳症、腹水の出現の有無、アルブミン、ビリルビン、PT 活性値により肝硬変を A, B, C の三つのステージに分ける分類である。今回 Child-Pugh 分類の A, B, C 群別に SFMC と血漿 FDP について比較検討した。統計学的に有意差は認められなかったが、SFMC と血漿 FDP のどちらも肝硬変のステージが進むにつれて増加する傾向がみられた(図 4)。

考 察

今回私たちはフィブリンモノマーに対するモノクローナル抗体 F405 を用いたオート LIA FM を使用し、測定機器 STA-R で SFMC 定量測定試薬の基礎検討を行った。同時再現性、日差再現性はおおむね良好で、希釈直線性もおおよそ 200 μg/mL まで良好な結果が得られた。採血後の室温と冷蔵における経時変化では、室温で 4 時間を過ぎるとやや上昇する傾向がみられた。このこと

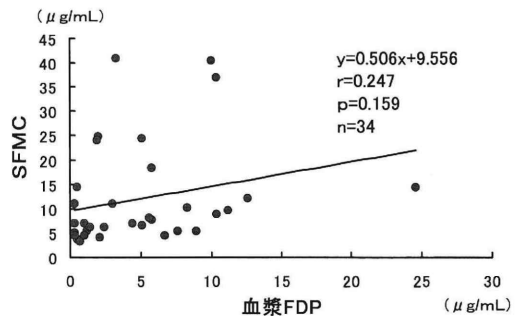


図 3. 肝硬変患者における SFMC と血漿 FDP との相関

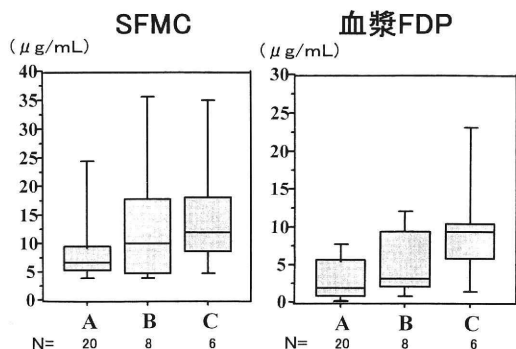


図4. Child-Pugh分類による比較

から、採血後2時間以内の遠心分離が望ましいと思われた。

肝硬変患者における検討として、線溶の指標として広く用いられている血漿FDPとの比較検討を行った。SFMCと血漿FDPでは相関は認められなかった。SFMCはトロンビンの作用による初期の凝固活性化を、血漿FDPはプラスミンの作用による線溶活性化を反映しており、異なった位相を捉えているためと考えられた。またChild-Pugh分類による比較検討では、SFMCと血漿FDPのどちらも、肝硬変の重症度が進むにつれ増加する傾向がみられた。血漿FDP上昇が示す線溶亢進とともに、肝硬変の代償期から非代償期にかけて徐々に進行する凝固亢進の存在の可能性がSFMC上昇により考えられた。このことは、肝硬変における凝固障害は単なる線溶亢進によるものではなく、先行する血液凝固亢進による慢性DICに起因することを示唆するものと思われた。慢性DIC状態にある肝硬変では、何らかの要因が加わると容易に急性DIC状態となり、凝固系の復元力が低下しているため、合併したDICの治療は困難となる<sup>10,11)</sup>。したがって、早期に急性DICへの移行を診断し対応する必要がある。凝固亢進状態の定量的評価が可能なSFMCを測定することによって、果たして早期診断が可能であるのかどうか今後の検討が必要である。

## まとめ

1. SFMC測定試薬オートLIA FMは再現性、

直線性、安定性などの基礎的検討結果が良好であり、日常検査として有用であると思われた。

2. 肝硬変における凝固障害は単なる線溶亢進状態ではなく、先行する凝固亢進(SFMC上昇)による慢性DICであることが確認された。

最後に、この検討にあたりご協力いただいた当院職員の皆様に心より深謝いたします。

## 文献

- 1) 松田道生: フィブリノーゲンの誘導体、とくに可溶性フィブリン(soluble fibrin)とDダイマー(D dimer)について: その生成と存在様式についての考察 その1. 可溶性フィブリン. 血栓止血誌 8: 24-32, 1997
- 2) 和田英夫 他: 凝固線溶マーカーの有用性. 臨床病理 48: 301-307, 2000
- 3) 和田英夫 他: DIC症例における可溶性フィブリン値. 臨床病理 49: 813-817, 2001
- 4) 谷みね子 他: 新しい可溶性フィブリンモノマー試薬(オートLIA® FM)の検討: 左心耳血栓症診断の有用性. 医学と薬学 48: 600-605, 2002
- 5) 福田晃子 他: 経口抗凝固療法における可溶性フィブリンモノマー測定の意義. 医学と薬学 48: 606-611, 2002
- 6) 福田晃子 他: 「F405」による血漿可溶性フィブリンモノマー測定と造血幹細胞移植症例の検討. 日本検査血液学会雑誌 4: 127-135, 2003
- 7) 児玉隆夫 他: 可溶性フィブリン: 人工関節置換術後の深部静脈血栓症の早期診断マーカーとしての有用性について. アークメディア 16: 1183-1191, 2003
- 8) 田中誠司 他: フィブリンモノマーおよび可溶性フィブリンに対する新しいモノクローナル抗体とそれを利用したラテックス免疫比濁法による試薬の開発. 医学と薬学 48: 587-594, 2002
- 9) Tytgat G N et al: Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver. J Clin Invest 50: 1690-1701, 1971
- 10) 森 和夫 他: 重症肝硬変に併発したDIC症候群に対するAntithrombin III (At-III)濃縮製剤の使用経験. 基礎と臨床 16: 4817-4826, 1982
- 11) 矢島義昭 他: エンドトキシン血症とDICを合併した肝硬変症の1例. 現代医療 19: 1179-1183, 1987