

線維素溶解現象に関する研究

特に Streptokinase 被活性物質について

昭和39年1月27日 受付

信州大学医学部松岡内科学教室

(指導: 松岡松三教授)

飯 田 忠 重

Studies on the Fibrinolytic Activity
With Special Reference to the Streptokinase
Activated Substance

Tadashige Iida

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. Matsuzo Matsuoka)

緒 論

近來線維素溶解現象(以下線溶現象と略す)が臨床上各方面において注目される様になつてきた。一度凝固した血液がある種の条件のもとで再び流動性となり、もはや Thrombin を加へても再び凝塊を作ることの出来ない現象であつて、可成古く18世紀の終りに始めて観察され、その後 Denis, Zimmerman, Green^①等により、次第に報告されてきた。そして Dastre^②等が始めてこの現象に対して Fibrinolysis と名付けた。線溶現象は種々の原因により発現するが、Tillet & Garner^{③④}は溶連菌のブイヨン培養濾液がヒトの血漿凝塊を急速に溶解することに気付く、この活性物質によつておこる機序を Streptococcal Fibrinolysis と名付けた。さらに Milston^⑤は一連の研究を行なつた。その後多数の研究により、現在線溶現象の発現機構は Proactivator が Activator に活性化され、この Activator により Plasminogen が活性化されて、Plasmin となり、Plasmin が Fibrin に働いて溶解を起すことがわかつてきた^⑥。また線溶促進因子に対しては、それぞれ Inhibitor^⑦が存在して作用を抑制することも明らかとなつた。正常状態ではそれらの促進因子と抑制因子とは一定の平衡関係を保っているため、著しい線溶現象の発現を示さないが、ある種の条件下、即ち精神的動揺^⑧運動、ある種の疾患および薬剤^⑨、手術的侵襲^⑩、ショック^⑪等により平衡関係が破れ、線溶現象がおこる。線溶現象の測定法には現在多数の方法^{⑫⑬⑭⑮}が知られているが、生理的に近い状態で測定することが困難であり、抑制物質を完全に除外出来ないことから1つの方

法だけで満足するものは見あたらない。従つて測定に際しては 2・3 の方法を併用し、それぞれの結果より線溶活性度を比較し、さらに全体として把握することが望ましい。著者は線溶現象を Euglobulin 溶解時間法で測定し、また、血漿・血清および Euglobulin 中の Streptokinase (以下 S. K と略す) 被活性物質による溶解時間を測定し、それら相互の関係について検討し、また、各種疾患における活性度の変化を比較し、2・3 の薬剤の影響、各種疾患での経時的消長を追求し、さらに線溶促進物質、特に S. K お中心として凝固因子におよぼす影響についても実験的に検討したので報告する。

測定材料および方法

線溶現象の測定法として、著者は Euglobulin 溶解時間を測定し、また、血漿・血清および Euglobulin 中の S. K 被活性物質による Fibrin の溶解時間を測定した。S. K は作用機序として Proactivator を Activator にすると云われているが、Activator と Plasminogen とを区別して測定する方法がないので、先ず S. K により活性化される物質の変化を測定した。

1. 測定材料

1) Thrombin 溶液(日本ブラッドバンク製): 50 %グリセリンにて200単位/ccに溶解し、氷室保存、使用に際して蒸留水を加えて10倍に稀釈する。

2) S. K 溶液(Lederle 社製、武田薬品工業の Varidase): 1 Vial 中に線溶促進系因子である S. K 100,000 単位含有を蒸留水にて溶解、その際あまり強く振盪混和することを避けた。

3) Fibrinogen (日本ブラッドバンク製): 使用直前に溶解し、溶解後は出来るだけ速に使用することとした。室温に放置すると数分以内に力価の激減が起る。

4) 血漿: M/10 酢酸ソーダ1容に対し血液9容の割合で肘静脈より無菌的に採血するが、この際あまり時間を要したり¹⁰⁾、泡沫を立てないようにした。その後2,500 r.p.m. 10分間遠心分離。

5) 血清: 血漿と同様無菌的、且短時間内に、泡を立てないように採血し、37°C の恒温槽に入れ、遠心血球成分を分離した。

6) 炭酸ガス: 医療用炭酸ガスを用いた。

2. 測定方法

1) S. K 量の決定について

血漿中の S. K. による被活性物質は最終的に Plasmin として作用した結果により判定するわけであるが、S. K. の至適濃度について検討を行なつた。一定量の酢酸ソーダ加血漿に種々に濃度を変えた S. K. を加えた後、Thrombin を加えて凝塊を作り、その Fibrin 凝塊に対する溶解時間を調べ最も短縮した時間つまり、最高活性を求めた。血漿として 0.5cc を用い、さらに S. K. 溶液 0.1cc 中に、100, 200, …… 700, 800単位と種々な濃度のものを、それぞれ加え、この混液 0.2cc を 11×95mm の小試験管に採り、37°C 1分間恒温槽中に入れ、更に Thrombin 0.2cc (20単位/cc) を加え、直ちにストップウォッチを発動する。この際凝塊が均一である様に注意深く混和するが、不均一な場合は測定が不正確となり、また溶解する迄の時間を計測する際、余り強振すると溶解時間が短縮するため、出来るだけゆるやかに動かし、一定程度以上に動かしてはならない。溶解の最終点は Fibrin 凝塊の断裂した時をもつて線溶の完了とした。表1は正常人および病的に延長したと思われる患者を含めて、7例について測定した成績であるが、S. K. の量

が増加するに従つて、溶解時間が短縮し、ある量に達すると最も短い時間で溶解し、それより S. K. 濃度が更に高くなると溶解時間がかえつて延長してきた。その最も短い溶解時間を示す S. K. 量は100単位から500単位の間にあり、それ以上の含有は活性化した Plasmin 作用を反つて抑制することがわかつたので、著者は Plasma 0.5cc に対して S. K. の至適濃度を250単位と定めた。そして S. K. 被活性物質は Plasmin 濃度に換算することなく、溶解時間そのもので示した。

2) S. K 被活性物質の正常値について

a) 血漿中の S. K. 被活性物質を正常人35例について測定した所、図2に示すごとく46秒より94秒であつて、その平均値は65.0秒であつた。

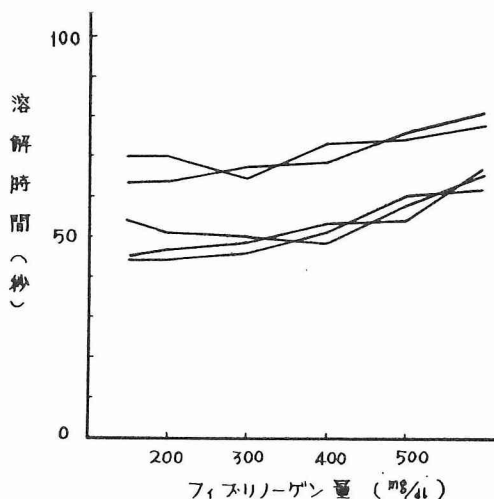
また血清および Euglobulin 中の S. K. 被活性物質の測定においても、それぞれ 0.5cc に対して S. K. 量250単位を加えて、S. K. 被活性物質を測定した。

b) 血清においては、その 0.5cc に S. K. 250単位と更に Fibrinogen の濃度を変え血清に加えたが、その Fibrinogen 量は 200mg/dl …… 500mg/dl の間の濃度について検討したが、これらの血清、S. K. 溶液および Fibrinogen 溶液の混液より 0.2cc を小試験管に採り、37°C の恒温槽に入れ、Thrombin 0.2cc (20単位/cc) を加えて、Fibrin 凝塊を作つてから溶解する迄の時間を測定した。5例についての結果を図1に、その平均値を表2に示したが、全例において Fibrinogen の量が増加するにつれて溶解時間の軽度の延長がみとめられた。Fibrinogen 200mg/dl の濃度では溶解時間の平均値は55.2秒であり500mg/dl では平均値は65.2秒を示した。その差は10秒の延長となつた。そこで血清に加える Fibrinogen 量を 250mg/dl と定めた。そこで著者が用いた以上に述べた方法での正常人24例についての溶解時間の測定では図2に示したごとく、40秒より80秒の間にあり、平均値は54.0秒であ

表 1 Streptokinase 量と線溶時間

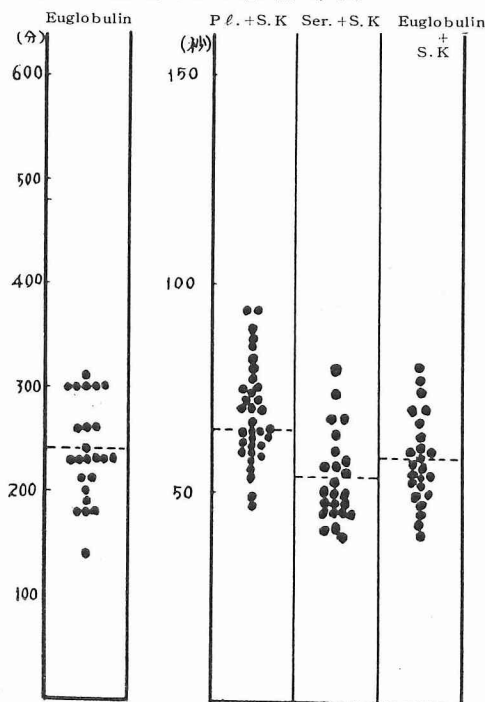
No.	Streptokinase (単位/0.1cc)							
	100	200	300	400	500	600	700	800
1	102.0	83.2	85.7	81.0	87.2	89.2	98.6	120.1
2	95.7	81.4	69.2	62.0	52.5	60.6	67.4	94.8
3	141.9	140.5	115.0	117.5	130.2	133.3	167.4	168.0
4	78.8	61.5	58.7	60.4	62.3	65.5	74.3	—
5	48.7	45.0	48.0	51.5	56.7	80.8	—	—
6	85.6	86.2	86.6	87.2	108.0	126.8	—	—
7	116.1	72.8	72.8	72.9	84.3	93.1	—	—

つた。

図1 ファイブリノーゲン量と溶解時間
(+血清+S. K. 250/0.1cc HE)表2 ファイブリノーゲン量と溶解時間
(平均値) 秒

ファイブリノーゲン量 (mg/dl)	200	300	400	500
溶解時間平均値 (秒)	55.2	55.6	59.6	65.2

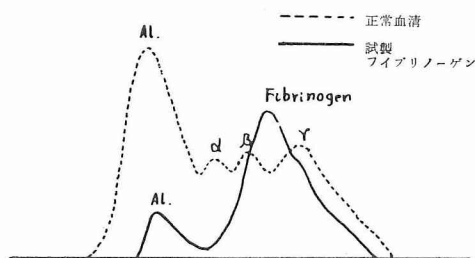
図2 正常人の線溶時間



著者が採用した日本ブラッドバンク製 Fibrinogen は精製 Fibrinogen 約60%を含有する試製 Fibrinogen でその組成は Albumin と Fibrinogen で図3に示すごとく濾紙電気泳動にての分画では Albumin 14.44%, Fibrinogen 85.56%である。またこの Fibrinogen 溶液に S. K. を加え、さらに Thrombin を加えて凝塊を作らせ、37°C 中で溶解時間を見たが、3時間以上経つても、凝塊の溶解が起らなかったことより、Fibrinogen 液には Proactivator を含有していないことを確かめた。

図3 試製ファイブリノーゲンの濾紙電気泳動法による分析

試 製 ファイブリノーゲン	Al	—	Fibrinogen		
	14.44	—	85.56		
正 常 人	Al	α	β	γ	
	62.04	7.06	9.74	21.09	



c) Euglobulin 中の S. K. 被活性物質による Fibrin 凝塊の溶解時間の測定には上述の血漿の場合と同様に Euglobulin 0.5cc に 250 単位の S. K. を混和し、その 0.2cc を小試験管に採り、37°C の恒温槽中にて Thrombin 0.2cc (20単位/cc) を加え、Fibrin 凝塊を作らせた後その溶解時間を見た。正常人24例について測定した結果によると、図2に示すごとく、40秒より80秒にあり、その平均値は58.3秒であつた。

3) Euglobulin 溶解時間は Kaulla & Shulz の方法による教室の変法を用いた。すなわち、蔭酸ソーダ加血漿 1.0cc を採血後出来るだけ速に三角コルペンに入れ、15ccの冷水を加え医療用の炭酸ガスをその稀釈液の表面より 1~2cm はなして通じ、泡沫を立てない様にして、4 分間ゆつくり三解コルペンを動かし、炭酸ガスを浸透させる。混液は直ちに白濁し、pH 5.8 に迄達する。その後遠心管に移し、2500 r.p.m. 10 分間遠心すると、白色の凝沈物が出る。上清をすてた後、濾紙上に倒立させ、管壁の水分を十分に除去した後 pH 7.2 の生理的食塩水 1.0cc を加え、木棒により充分混和し、再溶解させる。その 0.3cc 宛を二本の小試験管に移し、Thrombin 0.1cc (20単位/cc) を加え、手早く混和し、37°C の恒温槽に静置し、溶解する迄時々軽く小試験管を動かし、Fibrin 凝塊の断裂像の出現した時間をもつて最終点とした。この際小試験管を必要以上に強振すると、線溶時間の短縮が起るので注意を要する。採血より Euglobulin を分け、さらに Thrombin 加える迄は出来るだけ短時間で行う事を要する。この Euglobulin 溶解時間法によつて行なつた。正常人 24 例の線溶時間は図に示すように、その溶解時間は 140 分より 310 分の間にあり、大部分の症例では 180 分より 300 分の間にあつた。その平均値は 237.5 分を示した。

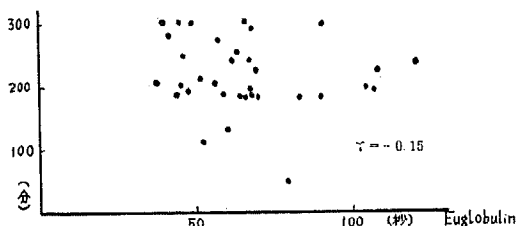
4) Euglobulin 溶解時間、血漿・血清および Euglobulin に S. K を附加した際の Fibrin 溶解時間との相互関係について

a) Euglobulin 溶解時間と Euglobulin に S. K を加えた際の溶解時間について、Euglobulin が 300 分以内のものとの関係は図 4 に示したが、両者の間には一定の相関は認め得なかつた。

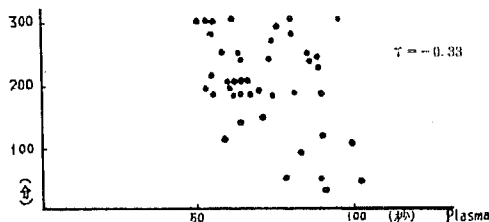
b) 血漿中の S. K 被活性物質を溶解時間で示すと、溶解時間の短い程 S. K 活性物質が多いことを示すが、Euglobulin 溶解時間が短縮している症例においては S. K 被活性物質による溶解時間は逆に延長の傾向がみられた。これは Euglobulin 溶解時間の短縮した症例は Euglobulin 中の線溶促進物質、即ち Plasmin の増加したことを示しており、それにつれて S. K 被活性物質の溶解時間の延長、即ち血漿中の S. K 被活性物質である Plasminogen 又は Proactivator の減少したことを推定される。

c) 血清に S. K を附加した際の溶解時間と Euglobulin 溶解時間との関係をみると血漿の場合より一層著明な負の相関々係を示し、Euglobulin 中の線溶活性が亢進した症例において、血清中の S. K 被活性物質の減少がみられた。

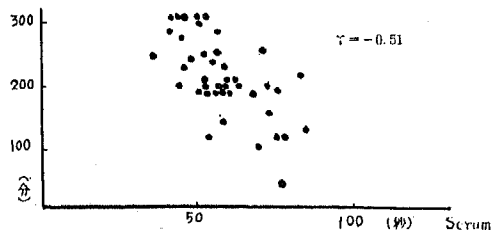
図 4 Euglobulin 溶解時間と Euglobulin 中の S. K 被活性物質溶解時間



Euglobulin 溶解時間と血漿中の S. K 被活性物質溶解時間

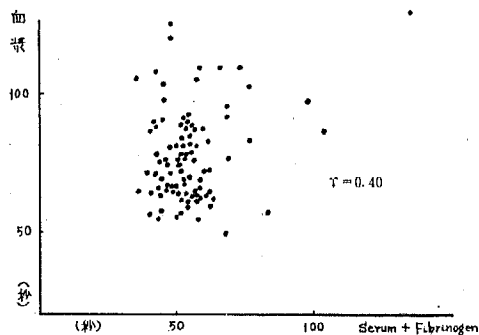


Euglobulin 溶解時間と血清中の S. K 被活性物質溶解時間



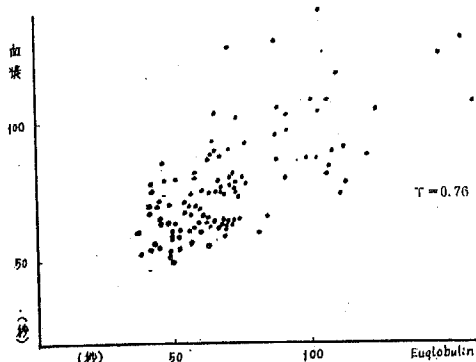
d) 血漿と血清とに S. K を附加した際の溶解時間を比較すると図 5 に示すように、病的に著しく延長したものを除くと、いずれも線溶時間が 100 秒以内の症例ではほぼ正の相関々係が認められた。

図 5 血漿および血清中の S. K 被活性物質による溶解時間



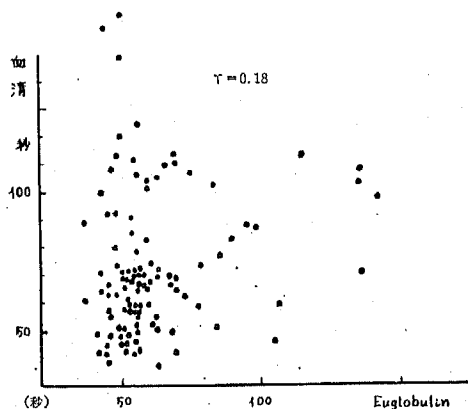
e) 血漿と Euglobulin との比較で S. K を附加した際の溶解時間は図 6 に示したように明らかに正の相関係が認められ、血漿に S. K を附加した際に溶解時間の延長している例、即ち血漿中の S. K 被活性物質が減少していると思われる症例では Euglobulin 中の S. K 被活性物質の減少も認められ、反対に血漿中で増加している症例では Euglobulin 中でも増加していた。

図 6 血漿および Euglobulin 中の S. K 被活性物質溶解時間の相互関係



f) 血清と Euglobulin との S. K 附加による被活性物質の量的相互関係を溶解時間によつて示すと図 7 にみるように特に有意の相関係はなかつた。血清中で病的に延長した症例でも Euglobulin 中の S. K 被活性物質は正常である場合が可成多く存在した。

図 7 血清および Euglobulin 中の S. K 被活性物質溶解時間の相互関係



各種疾患に於ける線溶現象

1. 実験材料および方法

信州大学松岡内科に入院または外来患者36疾患、

385 例について、線溶現象を Euglobulin 溶解時間で測定したが、その際薬品の影響を受けない、未処置の患者を無差別に選択し、その肘静脈より、無菌的に乾燥した注射器により採血し、出来るだけ速かに測定した。又さらに血漿中の S. K による被活性物質を Fibrin 凝塊の溶解時間で表わした。Euglobulin 溶解時間について 100 分以内のものを著明な短縮、150 分以内のものを軽度短縮、300 分迄のものを正常、500 分迄のものを軽度延長とし、500 分以上のものを著明な延長とした。血漿中での S. K 被活性物質による Fibrin 凝塊の溶解時間が40秒以内のものを著明な短縮とし、50秒以内のものを軽度短縮、正常のものは50～100秒とし、それ以上150秒までを軽度延長、それ以上を著明な延長とした。そして溶解時間の短縮は線溶活性度の増加を、延長しているものでは活性度の減少を意味する。

2. 実験成績

1) 肝疾患

a) 急性肝炎で極く初期のものでは図 8 に示したように、30 例のうちには Euglobulin 溶解時間の著明な短縮を示したものはなく、軽度短縮したものが 2 例 (6.7%)、正常範囲のもの 19 例 (63.6%)、軽度延長したもの 6 例 (20%)、著明に延長したもの 3 例 (10%) であり、その平均値は 277.7 分であつた。S. K を附加したものの溶解時間では 30 例中著明に短縮したものはなく、軽度短縮したもの 2 例 (6.7%)、正常範囲のもの 25 例 (83.3%)、軽度延長したもの 2 例 (6.7%)、著明に延長したもの 1 例 (3.3%) で平均値は 74.0 秒であつた。

b) 慢性肝炎について、11 症例では Euglobulin 溶解時間の著明に短縮したものは 6 例 (54.5%) で半数以上をしめ、軽度短縮したもの 2 例 (8.1%)、正常範囲にあつたもの 1 例 (9%)、軽度延長したもの 2 例 (18.1%) に過ぎず、著明に延長したものは全くなかつた。その平均値は 147.7 分と短縮が著明であつた。次に S. K に被活性物質による溶解時間を測定したが、11 症例中 10 例 (91.0%) が正常範囲に、1 例 (9.0%) のみやや延長を見たに過ぎなかつた。平均値は 80.0 秒であつた。(図 8)

c) 肝硬変症 13 症例の Euglobulin 溶解時間でその中 9 例 (69.7%) が著明に短縮し、軽度短縮したものおよび正常のものが、各 1 例 (7.7%) であり、軽度延長したものが 2 例 (15.3%) であり、著明に延長した症例は全くなかつた。これらの平均値 123.8 分であつた。慢性肝炎と同様に短縮の傾向がみられた。S. K を附加して溶解時間を測定した 13 例中、正常のもの 11

例(84.7%), 著明に延長したものの2例(15.3%)であつて、この症例の平均値は85.7秒を示した。したがつて S. K 被活性物質には著明な変化がなかつた。(図8)

図8 各種疾患の線溶現象

Euglobulin Lysis time S. K 加血漿溶解時間

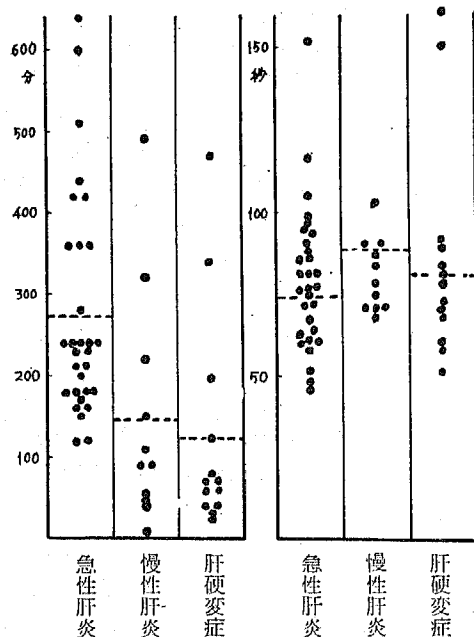
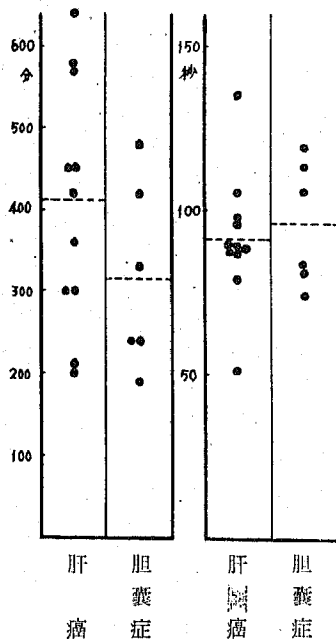


図9 各種疾患の線溶現象

Euglobulin Lysis time S. K 加血漿溶解時間



d) 肝癌について図9に示すように Euglobulin 溶解時間を測定した11例中、短縮したものはなく、正常のもの4例(36.3%), 軽度に延長を示したものの4例(36.3%)であり、著明に延長したものの3例(27.3%)で、その平均値は412.2分であり、前記の慢性肝炎、肝硬変症とは逆に溶解時間の延長したものの、即ち線溶現象発現の低いものが多かつた。S. K を附加した11例についての結果を観察したが、溶解時間の短縮したものはなく、又、著明に延長を示したものも見られず、正常範囲のもの9例(82%), 軽度延長を認めたものの2例(18%)で、平均値は91.3秒であつた。

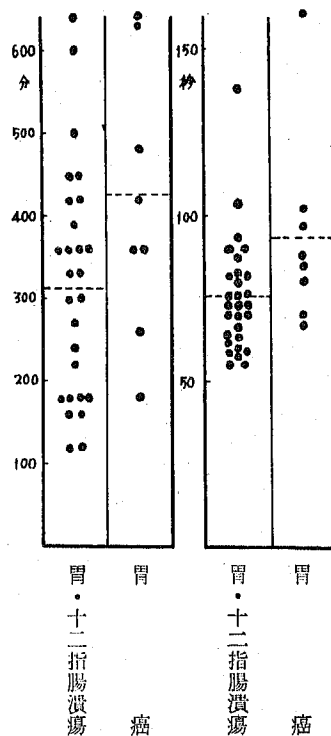
e) 胆嚢疾患6例における Euglobulin 溶解時間は、軽度延長したものの3例(50%), 正常のもの3例(50%), その平均値は316.7分であつた。S. K 附加した溶解時間を測定した6例中3例が正常、軽度延長したものの3例(50%)であり、その平均値は96.0秒であつた。(図9)

2) 胃・十二指腸疾患

a) 胃・十二指腸潰瘍は図10に示すように、29症例での Euglobulin 溶解時間においては、著明に短縮したものはなく、軽度に短縮したものの2例(6.9%), 正常のもの、軽度に延長したもののそれぞれ11例(37.9

図10 各種疾患の線溶現象

Euglobulin Lysis time S. K 加血漿溶解時間



%), 著明に延長したものの3例 (10.3%) で, その平均値は313.3分であつた。S. K 附加による血漿中の被活性物質を溶解時間で測定すると, 29例中, 正常のものが大部分で27例 (93.1%), 軽度に延長したものの2例 (6.9%) で, その平均値は75.5秒であつた。したがって線溶物質も S. K 被活性物質も増減何れの傾向をも示さなかつた。

b) 胃癌8症例での Euglobulin 溶解時間は図10に示すように短縮したものなく, 正常値のもの2例 (25%), 軽度に延長したものの4例 (50%), 著明に延長したものの2例 (25%), その平均値は423.8分であつた。S. K 被活性物質による溶解時間では, 短縮したものなく, 正常のもの6例 (77%), 軽度延長および著しく延長したものの各々1例 (12.5%) であり, 平均値は97.6秒であつた。胃癌に於ては Euglobulin 溶解時間の延長を見た。

3) 呼吸器疾患

a) 肺結核は図11に示すごとく, 29例について, Euglobulin 溶解時間を測定したが, 著明に短縮したものなく, 軽度短縮したものは1例 (3.4%) に過ぎず, 正常のもの6例 (20.8%), 軽度に延長したものの7例 (24.1%) であつた。その平均値は427.4分と延長を示した。S. K 附加による溶解時間では29例中短縮したものはなく, 正常を示すもの23例 (79.3%), 軽度延長したものの6例 (20.7%) であり, 平均値は89.3秒であつた。肺結核症にあつては線溶現象が遅延する傾向があつた。

b) 肺癌について Euglobulin 溶解時間の測定を行なつた6例中, 短縮および正常の溶解時間を示したものなく, 軽度延長したものの1例 (16.6%), 著明に延長したものが最も多く, 5例 (83.3%) を示し, その平均値は566.6分であり, 肺結核と同様に著明な延長傾向をみとめた。S. K 附加による溶解時間では6例中3例が正常範囲内にあり, 軽度に延長したものの2例 (33.4%), 著明に延長したものの1例 (16.6%) で, その平均値は101.3秒であり, Euglobulin 溶解時間と同様に延長傾向を示す症例が多かつた。(図11)

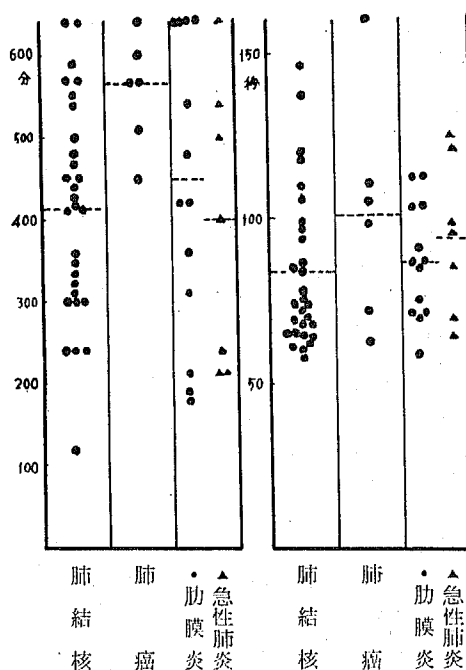
c) 肋膜炎(結核性滲出性)13症例について Euglobulin 溶解時間を測定したが, その中短縮したものはなく, 正常のもの3例 (23.1%), 軽度に延長したものの5例 (38.4%), 著明に延長したものの5例 (38.4%) で, 平均値は450.8分であつた。S. K 被活性物質では13例中, 正常のもの9例 (69.2%), 軽度に延長したものの4例 (30.8%), 著明に延長したものはなかつた。その平均値は87.0秒であつた。(図11)

d) 急性肺炎7例での Euglobulin 溶解時間は短縮

したものはなく, 正常のもの3例 (42.8%), 軽度に延長を見たものの2例 (28.5%), 著明に延長したものの2例 (28.5%), 平均値は400.0分であり, S. K 附加による溶解時間は7例中正常のもの5例 (71.5%), 軽度延長したものの2例 (28.5%) で, 平均値は94.0秒であつた。したがって呼吸器疾患では Euglobulin 溶解時間はいずれも延長の傾向, 即ち線溶現象の発現の低下と S. K 被活性物質の減少がみとめられた。(図11)

図11 各種疾患の線溶現象

Euglobulin Lysis time S.K 加血漿溶解時間



4) 腎疾患

a) 急性腎炎6例中 Euglobulin 溶解時間は軽度に短縮したものの1例 (16.6%), 正常のもの2例 (33.3%), 軽度に延長したものの3例 (50%) で, 著明に延長したものはなく, その平均値は275.0分であつた。S. K 附加による溶解時間は全例が正常範囲内にあり, その平均値は70.8秒で図12に示すごとくであつた。

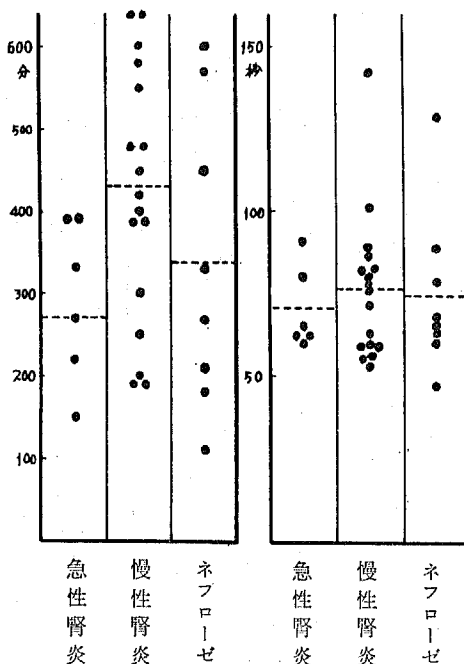
b) 慢性腎炎17例の中, Euglobulin 溶解時間の短縮した例はなく, 正常範囲のもの5例 (29.4%), 軽度延長したものの7例 (41.1%), 著明に延長したものの5例 (29.4%) で, その平均値は433.5分であつた。S. K 附加による溶解時間は17例中, 15例 (88.2%) が正常範囲に, 軽度に延長したものの2例 (11.8%) で, 平均値は76.1秒であつた。(図12)

c) ネフローゼ症候群8例での Euglobulin 溶解時

間は軽度短縮したもの1例(12.5%), 正常のもの3例(37.5%), 軽度延長したもの2例(25%), 著明に延長したもの2例(25%)であり。その平均値は340.0分であつた。S. K. による溶解時間は8例中軽度短縮したもの1例(12.5%), 正常のもの6例(75%), 軽度に延長したもの1例(12.5%)であり, その平均値は74.9秒であつた。したがつて腎疾患中急性腎炎を除いては Euglobulin 溶解時間の延長, つまり線溶能の低下をみとめた。(図12)

図12 各種疾患の線溶現象

Euglobulin Lysis time S.K.加血漿溶解時間



5) 血液疾患

a) 低色素性貧血, 13図に示すように, 14例での Euglobulin 溶解時間を測定したところ, 著明に短縮したものはなく, 軽度に短縮したもの3例(21.4%), 正常範囲のもの2例(14.3%), 軽度に延長したもの6例(42.8%), 著明に延長したもの3例(21.4%)で, 平均値は365.4分であつた。S. K. 附加による溶解時間は著明に短縮したもの1例(7.1%), 正常のもの11例(78.6%), 軽度に延長したもの2例(14.3%)であり, その平均値は79.0秒であつた。

b) 再生不良性貧血について, Euglobulin 溶解時間を測定した12例の内, 著明に短縮したもの1例(8.3%), 軽度に短縮したものがなく, 正常範囲内にあるものの4例(33.3%), 軽度に延長したもの5例(35.7%),

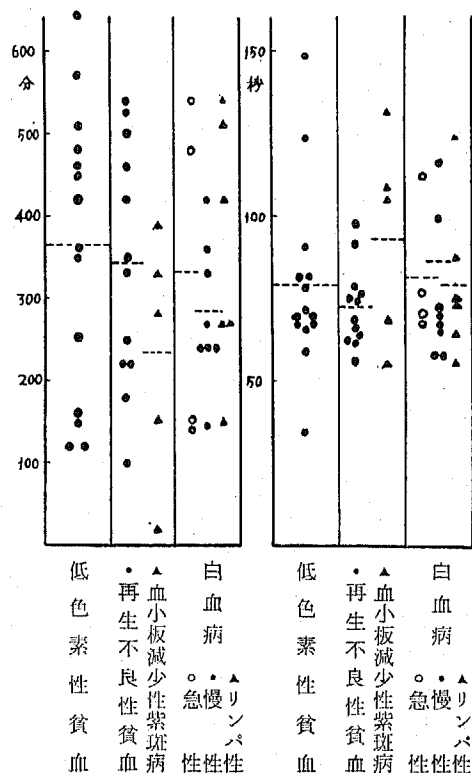
著明に延長したもの2例(16.7%)であり, 平均値は347.1分であつた。S. K. 附加による溶解時間は12例中全例が正常範囲内にあり, その平均値は72.3秒であつた。したがつて貧血症例における線溶発現は正常より軽度低下を見た。(図13)

c) 血小板減少性紫斑病5例での Euglobulin 溶解時間を測定した結果, 1例(20%)が著明に短縮し, 軽度に短縮したもの1例(20%), 正常のもの1例(20%), 軽度に延長したもの2例(40%), 著明に延長したものはなく, その平均値では234.0分であつた。S. K. 附加による溶解時間では5例中, 短縮したものなく, 正常のもの2例(40%), 軽度に延長したもの3例(60%)であり, その平均値は93.4秒であつた。(図13)

d) 急性骨髄性白血病4症例での Euglobulin 溶解時間は2例(50%)が著明に短縮し, 軽度に短縮したものおよび正常範囲のものなく, 軽度に延長したもの2例(50%)であり, 平均値は327.5分であつた。S. K. 附加による溶解時間は4例中3例(75%)が正常範囲内に, 軽度延長したもの1例(25%)で, 平均値は81.5秒であつた。

図13 各種疾患の線溶現象

Euglobulin Lysis time S.K.加血漿溶解時間



e) 慢性骨髄性白血病8例においての Euglobulin 溶解時間は軽度短縮したもの1例(12.5%), 正常のもの4例(50%), 軽度延長したもの3例(37.5%), 著明に短縮したものおよび著明に延長を示したものはなく, 平均値は281.3分であつた。S. K 附加による溶解時間は8例中正常のもの7例(87.5%), 軽度延長したもの1例(12.5%)で, 平均値は86.7秒であつた。

f) 慢性リンパ性白血病6例について Euglobulin 溶解時間では1例が軽度に短縮(16.6%), 正常範囲のもの2例(33.3%), 軽度延長したもの1例(16.6%), 著明に延長したもの2例(33.3%)で, その平均値は420.0分であつた。S. K 附加による溶解時間では6例中5例(83.4%)が正常, 軽度延長したもの1例(10.6%)で平均値は79.9秒であつた。(図13)

g) 血友病A, 図14に示すごとく, 5例についての Euglobulin 溶解時間では著明に短縮したもの1例(20%), 軽度短縮したもの2例(40%), 正常のもの2例(40%)であり, 延長したものは1例もなかつた。その平均値は146.0分であつた。S. K 附加による溶解時間は5例中全例が正常範囲にあつた。平均値は80.6秒であつた。

h) 血友病B 4例での Euglobulin 溶解時間は著明に短縮したもの1例(25%), 軽度短縮したものはなく, 正常のもの2例(50%), 軽度延長したもの1例(25%)であり, その平均値は242.5分であつた。S. K による溶解時間では全例が正常範囲にあつて, その平均値は58.5秒であつた。(図14)

i) 血友病類似疾患3例の Euglobulin 溶解時間では短縮したものはなく, 正常のもの2例(66.7%), 軽度延長したもの1例(33.3%)で, その平均値は266.7分であつた。S. K 附加による溶解時間は3例の全例が正常範囲内にあつた。その平均値は69.0秒を示した。血友病症例では線溶現象発現の低下の傾向はみられず, 亢進する症例が殊に血友病Aにおいては多数みとめられた。

6) 心疾患

a) 心臓弁膜症21例では Euglobulin 溶解時間の著明に短縮したもの1例(4.8%), 軽度短縮したもの1例(4.8%), 正常範囲のもの12例(57.1%)で, 軽度延長したもの6例(28.6%), 著明に延長したもの1例(4.8%)で, その平均値は292.9分であつた。S. K 附加の溶解時間では全症例が正常値を示した。その平均値は74.2秒であつた。(図14)

b) 心筋梗塞6例についての Euglobulin 溶解時間を測定すると, 軽度短縮したもの1例(16.6%),

正常範囲のものなく, 軽度延長したものが5例(83.3%)で, 著明に延長したものはなかつた。S. K 附加による溶解時間では6例中1例が(16.6%)著明に短縮し, 軽度短縮したものはなく, 正常のもの3例(50%), 軽度延長したもの2例(33.3%)で, その平均値は71.8秒であつた。(図14)

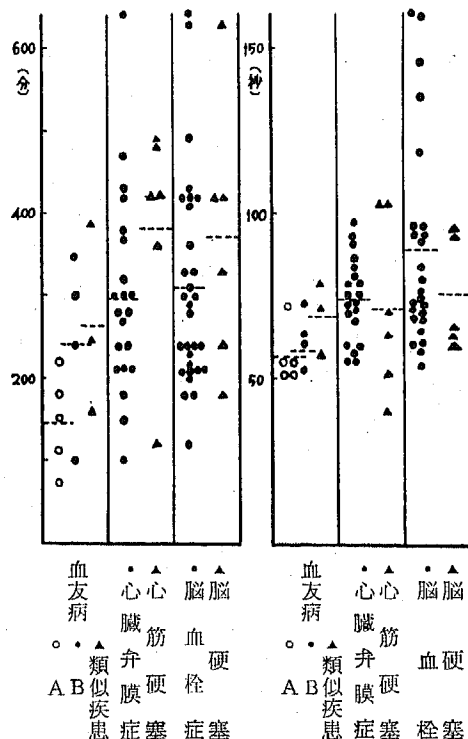
7) 脳疾患

a) 脳血栓症30例は発作直後のものでなく, 発作後時間的に経過したものであるが, その Euglobulin 溶解時間は1例(3.3%)が軽度に短縮し, 正常のもの17例(56.7%), 軽度延長したもの10例(33.3%), 著明に延長したもの2例(6.6%)で, 平均値は311.7分であつた。S. K 附加による溶解時間は25例中短縮したものはなく, 正常のもの20例(80%), 軽度延長したもの3例(12.0%), 著明に延長したもの2例(8.0%)で平均値は89.0秒であつた。(図14)

b) 脳硬塞6例の Euglobulin 溶解時間で短縮したものはなく, 正常範囲のもの2例(33.3%), 軽度延長したもの3例(50%), 著明に延長したもの1例(16.6%)で, 平均値は370.0分であつた。S. K 附加による溶解時間は5例の全例が正常範囲にあり, その平均値は75.4秒であつた。(図14)

図14 各種疾患の線溶現象

Euglobulin Lysis time S. K 加血漿溶解時間



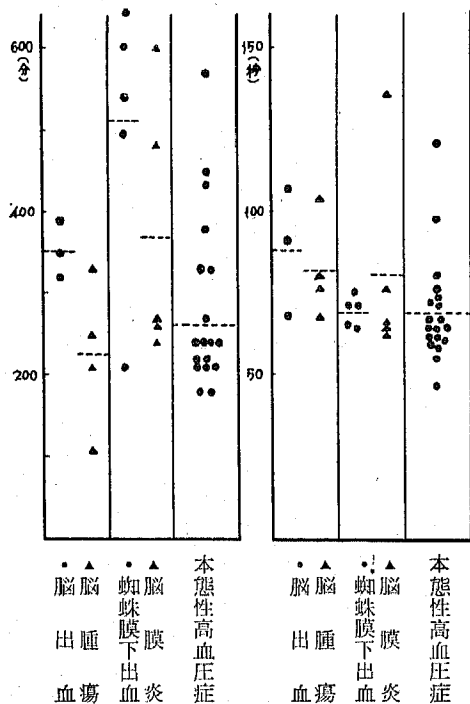
c) 脳出血3例における Euglobulin 溶解時間は全例が軽度に延長しており、平均値は353.3分であつた。S. K 附加による溶解時間は3例中正常のもの2例(66.7%)、軽度に延長したもの1例(33.3%)で、平均値66.7秒であつた。

d) 脳腫瘍4例中 Euglobulin 溶解時間では1例(25%)が軽度に短縮し、正常範囲のものは2例(50%)、軽度に延長したもの1例(25%)で、平均値は225.0分であつた。S. K 附加による溶解時間では4例中3例(75%)が正常範囲で、1例(25%)が軽度に延長を示し、平均値は82.0秒であつた。(図15)

e) 蜘蛛膜下出血5例での Euglobulin 溶解時間は短縮したものはなく、正常のもの1例(20%)、軽度に延長したものは1例(20%)、著明に延長したものは3例(60%)であり、その平均値は510.0分と延長傾向を示した。S. K 附加による溶解時間は5例とも正常範囲にあり、その平均値は69.2秒であつた。(図15)

図15 各種疾患の線溶現象

Euglobulin Lysis time S. K 加血漿溶解時間



f) 脳膜炎(漿液性)5例での Euglobulin 溶解時間は短縮したものでなく、正常範囲のもの3例(60%)、軽度に延長したもの1例(20%)、著明に延長したもの1例(20%)で、その平均値は368.0分であつた。

S. K 附加による溶解時間は4例(80%)が正常範囲で、軽度に延長したもの1例(20%)、平均値は80.6秒であつた。(図15)

8) その他の疾患

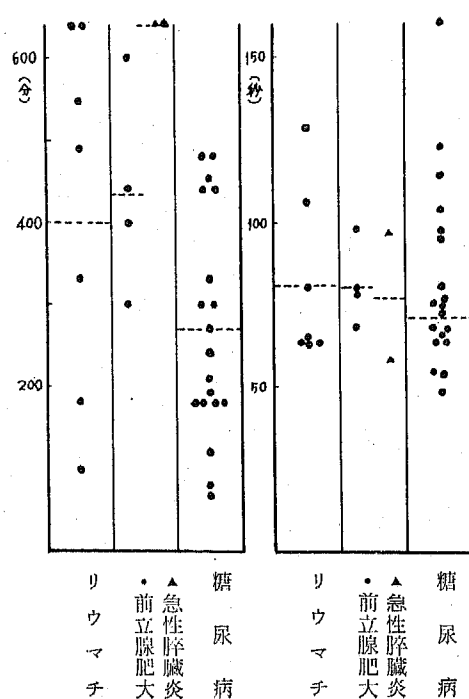
a) 本態性高血圧症18症例についての Euglobulin 溶解時間は短縮したものでなく、大部分の12例(66.7%)が正常範囲で、軽度に延長したもの5例(27.7%)、著明に延長したもの1例(5.6%)で、平均値は261.1分であつた。S. K 附加による溶解時間では19例中軽度に短縮したもの1例(5.3%)、正常のもの17例(89.4%)、軽度に延長したもの1例(5.3%)であり、平均値は69.7秒であつた。(図15)

b) リウマチ性疾患は図16に示すごとくに、7例について Euglobulin 溶解時間を測定したが、著明に短縮したもの1例(14.3%)、正常範囲のもの1例(14.3%)、軽度に延長したもの2例(28.6%)、著明に延長したもの3例(42.9%)で、平均値は407.1分であつた。S. K 附加の際の溶解時間について7例中、正常のもの5例(71.4%)、軽度に延長したもの2例(28.6%)で、平均値は80.1秒であつた。

c) 前立腺肥大4例における Euglobulin 溶解時間は正常のもの1例(25%)、軽度に延長したもの2例(50%)、著明に延長したもの1例(25%)であり、平

図16 各種疾患の線溶現象

Euglobulin Lysis time S. K 加血漿溶解時間



均値は435.0分であつた。S. K 附加の場合では4例共正常範囲で、その平均値は81.0秒であつた。したがって前立腺肥大だけでは線溶現象の亢進はみとめられない。(図16)

d) 急性脾臓炎については例数が少なく、2例のみであるが、Euglobulin 溶解時間は何れも著明に延長

して700分以上であつた。しかしS. K 附加による溶解時間では2例共正常範囲にあり、その平均値は77.0秒であつた。(図16)

e) 糖尿病19症例についてのEuglobulin 溶解時間は2例(10.5%)が著明に短縮し、軽度に短縮したものの1例(5.3%)、正常のもの10例(52.6%)、軽度に

表 3

各種疾患別 Euglobulin 溶解時間 (分)

疾 患 名	症 例 数	著明に短縮 例数 (%)	軽度短縮 例数 (%)	正 常 例数 (%)	軽度延長 例数 (%)	著明に延長 例数 (%)	平 均 値 (分)
急性肝炎	30	0	2 (6.7)	19 (63.6)	6 (20.0)	3 (10.0)	277.7
慢性肝炎	11	6 (54.5)	2 (18.1)	1 (9.0)	2 (18.1)	0	147.7
肝硬変	13	9 (69.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.3)	0	123.8
肝癌	11	0	0	4 (36.3)	4 (36.3)	3 (27.2)	412.2
胆嚢炎	6	0	0	3 (50.0)	3 (50.0)	0	316.7
胃・十二指腸潰瘍	29	0	2 (6.9)	11 (37.9)	11 (37.9)	3 (10.3)	313.3
胃癌	8	0	0	2 (25.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	423.8
肺結核	29	0	1 (3.4)	6 (20.8)	16 (55.1)	7 (29.1)	417.4
肺癌	6	0	0	0	1 (16.6)	5 (83.3)	566.6
肋膜炎	13	0	0	3 (23.1)	5 (38.4)	5 (38.4)	450.8
急性肺炎	7	0	0	3 (42.8)	2 (28.5)	2 (28.5)	400.0
急性腎炎	6	0	1 (16.6)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	275.0
慢性腎炎	17	0	0	5 (29.4)	7 (41.1)	5 (29.4)	433.5
ネフローゼ	8	0	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	340.0
低色素性貧血	14	0	3 (21.4)	2 (14.3)	6 (42.8)	3 (21.4)	365.4
再生不良性貧血	12	1 (8.3)	0	4 (33.3)	5 (35.7)	2 (16.7)	341.7
血小板減少性紫斑病	5	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	0	234.0
白血病 { 急性骨髄性	4	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)	0	327.5
白血病 { 慢性骨髄性	8	0	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	0	281.3
白血病 { 慢性リンパ性	6	0	1 (16.6)	2 (33.3)	1 (16.6)	2 (33.3)	420.0
血友病 { A	5	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0	146.0
血友病 { B	4	1 (25.0)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	242.5
血友病 { 類似疾患	3	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	266.7
心臓弁膜症	21	1 (4.8)	1 (4.8)	12 (57.1)	6 (28.6)	1 (4.8)	292.9
心筋硬塞	6	0	1 (16.6)	0	5 (83.3)	0	381.7
脳血栓	30	0	1 (3.3)	17 (56.7)	10 (33.3)	2 (6.7)	311.7
脳硬塞	6	0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.6)	370.0
脳出血	3	0	0	0	3 (100)	0	353.3
脳腫瘍	4	0	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	225.0
蜘蛛膜下出血	5	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	510.0
脳膜炎	5	0	0	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	368.0
本態性高血圧症	18	0	0	12 (66.7)	5 (27.7)	1 (5.6)	261.1
リウマチ	7	1 (14.3)	0	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (42.9)	407.1
前立腺肥大	4	0	0	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	435.0
急性脾臓炎	2	0	0	0	0	2 (100)	700.0
糖尿病	19	2 (10.5)	1 (5.3)	10 (52.6)	6 (31.6)	0	269.5
計	385						

延長したもの6例(31.6%)で、その平均値は269.0分であつた。S. K. 附加による溶解時間19例中、軽度短縮したもの1例(5.3%)、正常のもの14例(73.7%)、軽度に延長したもの3例(15.8%)、著明に延長したもの1例(5.3%)で、平均値は71.1秒であつた。(図16)

以上1)~8)迄に述べた、各種疾患385症例でのEuglobulin 溶解時間および378症例のS. K. を血漿に附加しての溶解時間について、その短縮および延長の程度を5段階に分け、その症例数、その割合および測定の前平均値について一括すると表3および表4のごとくであつた。

表 4

各種疾患別 S K 被活性物質溶解時間 (秒)

疾 患 名	症 例 数	著明に短縮 例 数 (%)	軽度短縮 例 数 (%)	正 常 例 数 (%)	軽度延長 例 数 (%)	著明に延長 例 数 (%)	平 均 値 (秒)
急性肝炎	30	0	2 (6.7)	25 (83.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	74.0
慢性肝炎	11	0	0	10 (91.0)	1 (9.0)	0	88.0
肝硬変	13	0	0	11 (84.7)	0	2 (15.3)	85.7
肝 癌	11	0	0	9 (82.0)	2 (18.0)	0	91.3
胆 嚢 症	6	0	0	3 (50.0)	3 (50.0)	0	96.0
胃・十二指腸潰瘍	29	0	0	27 (93.1)	2 (6.9)	0	75.5
胃 癌	8	0	0	6 (76.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	93.6
肺 結 核	29	0	0	23 (79.3)	6 (20.7)	0	83.9
肺 癌	6	0	0	3 (50.0)	2 (33.4)	1 (16.6)	101.3
肋 膜 炎	13	0	0	9 (69.2)	4 (30.8)	0	87.0
急性肺炎	7	0	0	5 (71.5)	2 (28.5)	0	94.0
急性腎炎	6	0	0	6 (100)	0	0	70.8
慢性腎炎	17	0	0	15 (88.2)	2 (11.8)	0	76.1
ネ フ ロ ー ゼ	8	0	1 (12.5)	6 (75.0)	1 (12.5)	0	74.9
低色素性貧血	14	1 (7.1)	0	11 (78.6)	2 (14.3)	0	79.0
再生不良性貧血	12	0	0	12 (100)	0	0	72.3
血少板減少性紫斑病	5	0	0	2 (40.0)	3 (60.0)	0	93.4
白血病 { 急性骨髄性	4	0	0	3 (75.0)	1 (25.0)	0	81.5
白血病 { 慢性骨髄性	8	0	0	7 (87.5)	1 (12.5)	0	86.7
白血病 { 慢性リンパ性	6	0	0	5 (83.4)	1 (10.6)	0	79.9
血友病 { A	5	0	0	5 (100)	0	0	56.6
血友病 { B	4	0	0	4 (100)	0	0	58.5
血友病 { 類似疾患	3	0	0	3 (100)	0	0	69.0
心臓弁膜症	20	0	0	20 (100)	0	0	74.2
心筋硬塞	6	1 (16.6)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	0	71.8
脳血栓	25	0	0	20 (80.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	89.0
脳硬塞	5	0	0	5 (100)	0	0	75.4
脳出血	3	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	88.7
脳腫瘍	4	0	0	3 (75.0)	1 (25.0)	0	82.0
蜘蛛膜下出血	5	0	0	5 (100)	0	0	69.2
脳膜炎	5	0	0	4 (80.0)	1 (20.0)	0	80.6
本態性高血圧症	19	0	1 (5.3)	17 (89.4)	1 (5.3)	0	69.7
リウマチ	7	0	0	5 (71.4)	2 (28.6)	0	80.1
前立腺肥大	4	0	0	4 (100)	0	0	81.0
急性脾臓炎	2	0	0	2 (100)	0	0	77.0
糖尿	19	0	1 (5.3)	14 (73.7)	3 (15.8)	1 (5.3)	71.1
計	378						

2・3 の薬剤および疾病に対する線溶現象の経時的変動

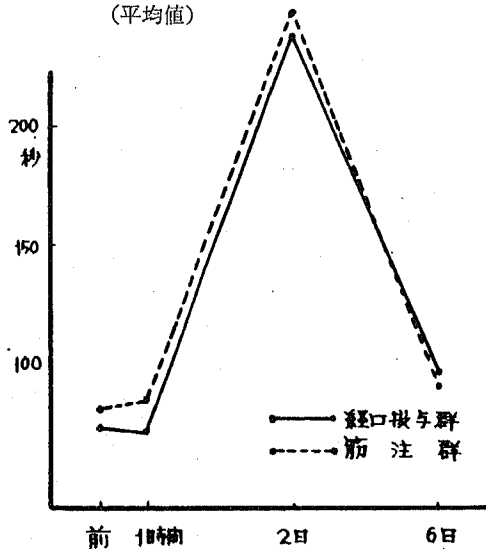
1) 肝障害の際の線溶現象

実験動物は2.0~2.2kg 雄の正常家兎6羽について、四塩化炭素を与えたが、3羽には経口的に、他の3羽には筋注により投与し、肝障害を起させた。経口的投与および筋注群のそれぞれに体重1kg 当り20%四塩化炭素オリーブ油溶液1.0cc を与え、これらの二群のいずれにおいても、投与前、投与後1時間後、2日後、6日後、に心臓穿刺により採血し、Euglobulin 溶解時間、血漿・血清中の S. K 附加による溶解時間を経時的に測定した。また肝障害の判定は B.S.P. 値により、2日目では B.S.P. 値は平均値57%であり、6日目では35%と尚肝障害は存在した。正常家兎の Euglobulin 溶解時間は人間のそれに比べて非常に延長

表 5 四塩化炭素投与時の血漿 S. K 溶解時間の変化 (秒)

	兎 No.	前	1時間	2日	6日
経口投与群	1	62.0	75.5	147.0	106.6
	2	71.6	51.8	290.0	98.7
	3	87.4	88.3	276.0	87.0
	平均	73.7	71.9	237.7	97.4
筋注群	1	83.3	93.5	108.5	91.7
	2	82.0	87.6	391.0	—
	3	77.4	75.0	247.4	89.0
	平均	80.9	85.4	249.0	90.4

図17 四塩化炭素の血漿 S. K 溶解時間の変動 (平均値)



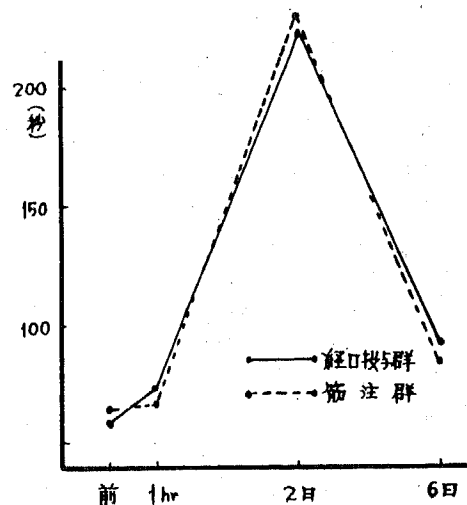
しているのが常であるが、すべて24時間以上 Fibrin 塊の溶解が起らず、投与前と比べて変化が認められなかった。血漿中の S. K 附加による溶解時間については表5に示すごとく、投与一時間後において、2群中で各1例づつ軽度の短縮を認めたが、他の症例では軽度の延長を見た。2日後には両群の全例において著明な延長があり、6日後にはほぼ正常に近い値をしめした。筋注群のうち No.2 は高度の肝障害を起し、3日目に死亡した。図17はその平均値であるが、経口投与群と、筋注群何れもほぼ同様の傾向を示した。2日目には投与前の値の約3倍の値を示し、S. K 被活性物質の著しい減少をみとめた。

血清中の S. K 被活性物質による溶解時間については表6に示すごとく、血漿中のものとほぼ同一の傾向がみとめられ、両群の各1例が1時間後に短縮した

表 6 四塩化炭素投与時の血清中 S. K 被活性物質溶解時間 (秒)

	兎 No.	前	1時間	2日	6日
経口投与群	1	65.2	85.6	184.5	91.0
	2	45.5	69.5	279.4	98.5
	3	64.0	63.7	212.0	82.2
	平均	58.2	72.9	225.3	90.6
筋注群	1	69.0	64.4	82.4	83.4
	2	63.0	76.2	370.6	—
	3	60.0	63.8	227.6	88.0
	平均	64.0	68.1	226.9	85.7

図18 四塩化炭素投与時の血清中 S. K 被活性物質溶解時間 (平均値)



が他は軽度に延長し、2日後には全例が著しい延長を示し、6日後にはほぼ投与前の値に戻りつゝあつた。また2日後の平均値では投与前の値のほぼ3倍を示した。図18はその平均値の変動であるが、血漿中の S. K 被活性物質と同一の傾向をとり、血漿と血清中の S. K 被活性物質は肝臓と密接な関係のあることが分つた。

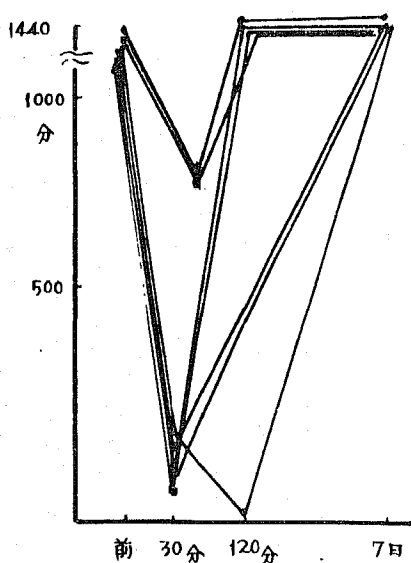
2) 網内系充填と線溶現象について

実験動物は体重2.0~2.2kgの雄の家兎7羽で10% Pelikan Ink 10ccを耳静脈より毎日1回注射し、注射前、注射後30分、120分後および7日後にそれぞれ心臓穿刺により採血し、Euglobulin 溶解時間と血漿・血清中の S. K 被活性物質による溶解時間とをそれぞれ測定した。Euglobulin 溶解時間は表7および図19に示したが、7例中5例が30分後に著明に短縮し、その中1例(No.4)は120分後でもさらに短縮

表7 ペリカン・インクによる Euglobulin 溶解時間 (分)

兎 No.	前	30 分	120 分	7 日
1	1440<	90	1440<	1440<
2	1440<	90	420	1440<
3	1440<	120	450	1440<
4	1440<	150	0	1440<
5	1440<	90	1440<	1440<
6	1440<	720	1440<	1440<
7	1440<	720	1440<	1440<

図19 ペリカン・インクによる Euglobulin 溶解時間 (分)



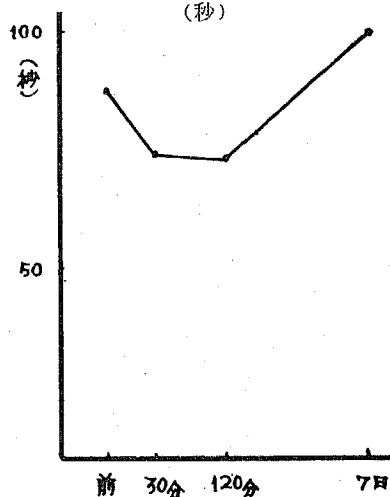
していた。他の2例(No.6, 7)では軽度に短縮した。120分以後では4例が再び投与前の値に、他の3例は7日後になつて元に戻つた。したがつて Pelikan Ink により網内系への影響による結果として線溶が促進したと考えられる。

血漿中の S. K 被活性物質による溶解時間を表8に示したが、No.4の1例は注射前の値に比べると延長したが、他の6例においては短縮をすでに30分で見られ、120分後では1例(No.3)を除いて他は更に短縮した。7日後には7例中6例が投与前の値よりも延長し、No.5の1例については投与前の値より短縮していた。図20はその平均値を示したが、投与前に比べて30分後、120分後と次第に溶解時間の短縮を見たが、7日後では投与前の値と比べてむしろ延長した。

表8 ペリカン・インクによる血漿中の S. K 被活性物質溶解時間 (秒)

兎 No.	前	30 分	120 分	7 日
1	85.1	78.5	65.0	122.2
2	76.6	74.0	72.4	108.2
3	78.2	74.0	75.4	101.0
4	78.5	81.5	61.5	88.0
5	76.5	89.0	65.0	83.2
6	96.0	95.0	82.0	96.5
7	98.0	95.0	89.5	98.4
平均	86.8	73.9	72.7	99.6

図20 ペリカン・インクによる血漿中の S. K 被活性物質 (平均溶解時間) (秒)



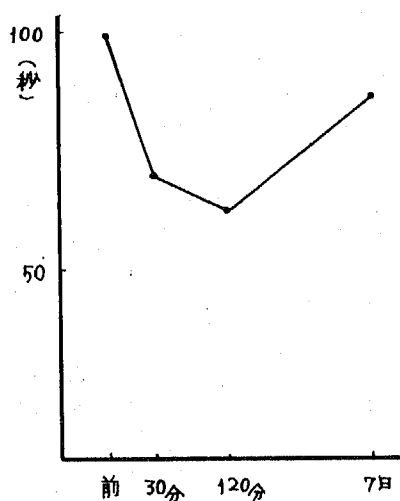
Pelikan Ink 注射時の血清中の S. K 被活性物質による溶解時間は表9に示すごとく、注射前に比べて

30分後では全例が短縮を示し、120分後にも全例がさらに短縮して、7日後では全例が投与前の値に戻る傾向を認めた。図21はその平均値を示したが、投与前99.3秒であつたものが、30分後では69.4秒に、120分後では62.7秒と次第に短縮したが、7日後では86.5秒となり、投与前の値に近づく傾向がみとめられた。したがって血漿中での S. K 被活性物質による溶解時間とは同様な傾向があると云える。

表9 ペリカン・インクによる血清 S. K 附加による溶解時間の変動 (秒)

兎 No.	前	30 分	120 分	7 日
1	74.5	60.3	53.5	93.6
2	78.3	70.0	59.4	92.8
3	87.0	61.4	59.5	77.0
4	75.6	61.7	55.6	75.5
5	85.0	62.6	56.6	73.0
6	111.4	88.0	76.2	97.4
7	140.5	82.0	78.0	86.0
平均	99.3	69.4	62.7	86.5

図21 ペリカン・インクによる血清 S. K 附加による溶解時間の変動 (平均値)

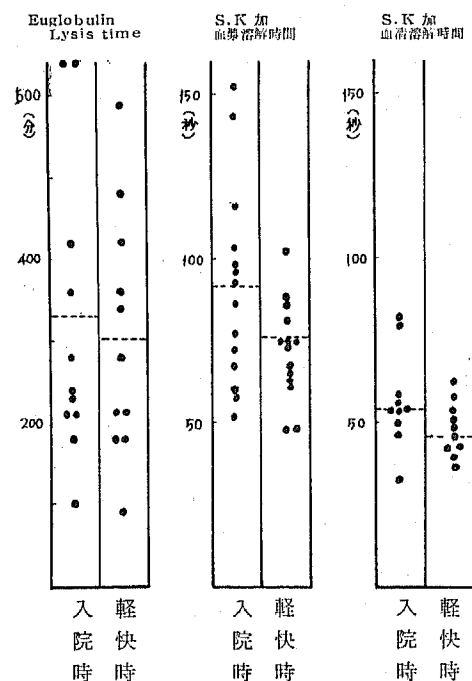


3) 急性肝炎の経過と線溶現象

前述においては家兎における実験的急性肝障害について述べたが、信州大学松岡内科に急性肝炎で入院した症例について、入院時と退院時における Euglobulin 溶解時間、血漿・血清中の S. K 被活性物質による溶解時間を比較すると図22に示すように Euglobu-

lin 溶解時間は11症例では入院時平均350.0分であり軽快時の平均値は303.6分であり、各症例について見ると、入院時より症状の軽快した症例で、溶解時間が延長したもの5例、不変のもの1例、短縮したもの5例で一定の傾向はみとめられなかった。S. K 附加による溶解時間においては、入院時の平均値は91.6秒であつたが、退院時については75.7秒と明らかに短縮していた。個々の症例についてみると14例のうち入院時より退院時の方が溶解時間の短縮したもの11例(71.4%)あり、延長したもの2例(14.3%)、1例(7.1%)は不変であつた。血清中の S. K 被活性物質による溶解時間の入院時の平均値は54.1秒であり、退院時の平均値は46.7秒であつた。したがって肝障害の軽快につれて血漿中の S. K 附加による溶解能は促進するが、血清中の溶解能と Euglobulin 溶解時間には著変がないことが分つた。

図22 急性肝炎の軽快が線溶に及ぼす影響について



4) 糖尿病患者の血糖値と線溶現象

6症例の未処置の糖尿病患者について、坂口食負荷のさいの線溶現象の変化をみるために負荷前、負荷後30分、60分、120分、180分、240分に肘静脈より採血し、血糖値の変動及び Euglobulin 溶解時間、血漿・血清中の S. K 被活性物質の溶解時間を測定した。表10・11・12・13にそれぞれ表示した。Euglo-

bulin 溶解時間は(表10)経時的に溶解時間が延長する傾向を示した。またその平均値と血糖値の推移を図23に示すと、Euglobulin 溶解時間と血糖値の変動はほぼ平行的であり、血糖値の最高は120分であり、Euglobulin 溶解時間の最高は240分後であつた。血漿・血清のS. K 被活性物質による溶解時間は表12・13に示したが、血糖値と溶解時間との間には一定の関係がみとめられなかつた。また平均値の変動は図24に示したが、Euglobulin 溶解時間と血糖値についてのごとき関係は、みとめられなかつた。

表10 糖尿病患者に坂口食負荷による
Euglobulin Lysis time の変動
(分)

経過 No.	前	30分	60分	120分	180分	240分
1	300	300	390	370	420	420
2	420	420	500	570	570	570
3	300	360	420	480	500	480
4	130	130	150	120	100	100
5	330	420	440	330	240	—
6	150	180	240	290	300	250
平均	271.1	305.0	356.7	360.0	355.0	360.0

表11 糖尿病患者の坂口食負荷による
血糖値の変動 (mg/dl)

経過 No.	前	30分	60分	120分	180分	240分
1	170	210	295	350	315	306
2	270	360	425	445	420	405
3	90	205	255	235	230	200
4	140	185	230	270	310	285
5	105	155	190	230	200	—
6	200	320	400	383	320	270
平均	162.5	239.2	299.2	318.8	299.2	393.0

表12 糖尿病患者に坂口食負荷による血漿 S. K
被活性物質溶解時間 (秒)

経過 No.	前	30分	60分	120分	180分	240分
1	83.8	71.4	66.6	66.8	68.0	70.6
2	80.0	88.2	87.8	87.0	92.8	73.4
3	75.0	67.0	68.5	70.0	69.4	70.0
4	73.5	75.0	74.0	70.5	74.5	72.0
5	82.0	96.0	85.3	80.2	82.0	—
6	99.0	89.0	93.0	93.5	92.0	89.0
平均	82.2	81.1	79.3	78.0	78.1	75.0

表13 糖尿病患者に坂口食負荷による血清 S. K
附加時の溶解時間 (秒)

経過 No.	前	30分	60分	120分	180分	240分
1	43.4	40.0	46.2	51.0	51.6	51.6
2	51.5	58.4	60.2	54.8	48.0	40.3
3	59.4	67.0	64.2	58.4	59.4	60.0
4	52.0	53.0	54.0	53.0	50.0	48.0
5	53.5	49.0	54.9	57.0	49.6	—
6	53.0	49.2	57.5	54.5	58.0	57.5
平均	52.1	52.8	56.2	63.1	51.6	59.5

図23 血糖値及び Euglobulin 溶解時間の変動
(平均値)

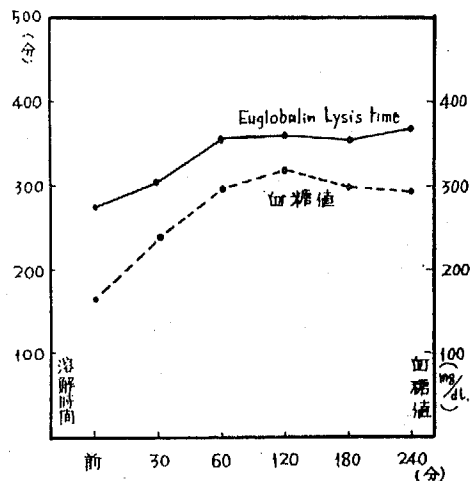
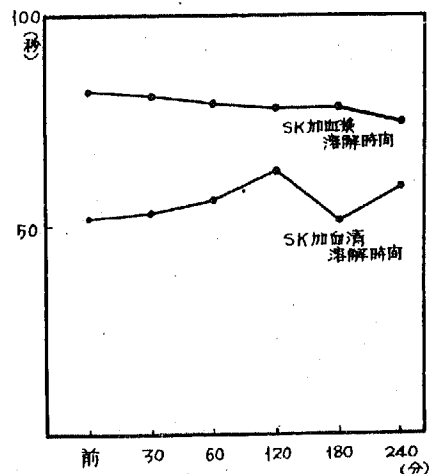


図24 血漿及び血清中の S. K 附加による
溶解時間の変動 (平均値)



5) 抗凝血薬投与時の線溶現象

健康者6例についての抗凝血薬投与が、線溶現象にどのような影響を与えるかを検討した。

Warfarin, Indion および Sintrom をそれぞれ2名宛に投与し、Prothombin time が正常の20%前後にまで低下させ、その維持量を6日間服用、その後中止して11日後迄、Euglobulin 溶解時間および血漿中の S. K 被活性物質による溶解時間を測定した。Euglobulin 溶解時間は表14・図25にみるように、投与前に比べて、投与後10時間では延長を示し、薬剤服用中は更に延長する傾向があり、服用中止後も4日間は溶解時間が延長したままであった。しかし5日目では全例がほぼ投与前の値にもどつた。平均値についてみると、投与前241.7分であつたものが、最も延長した10日目では、つまり中止後4日目においては575.0分となり投与前に比べて約2倍に延長したことが分つた。

血漿中の S. K 被活性物質による溶解時間は表15に示すように、凝血因子の減少および Euglobulin 溶解時間の延長とは全く無関係で、ほぼ正常範囲の変動にとどまつた。

次に脳血栓症発作後しばらくして入院し、抗凝血薬を投与した10例について、入院時、すなわち抗凝血薬療法開始前と Prothrombin time が延長し、投与前の20%前後にまで低下した際における Euglobulin 溶解時間および S. K 被活性物質による溶解時間を測定したが、表16に示すごとく、Euglobulin 溶解時間が投与前に比べて延長したもの6例、不変のもの2例、短縮したもの2例で、その平均値は投与前252.0分であり、投与後は288.0分であつた。S. K 附加した際の血漿における溶解時間では延長したもの4例、短縮したもの6例であり、平均値は投与前68.5秒で、投与後74.6秒で著明な変動を示さなかつた。正常人における Euglobulin 溶解時間の軽度の延長傾向と血漿中の

表 14 抗凝血薬投与時の Euglobulin 溶解時間の変動 (分)

	No.	前	10時間	1日	2日	3日	4日	6日	9日	10日	11日
ワルファリン	1	250	330	360	220	390	450	555	420	480	360
	2	180	330	420	240	510	630	495	660	720	330
シントロム	1	180	240	420	240	210	330	470	720	660	240
	2	300	390	330	360	370	330	440	660	540	240
インジオン	1	180	330	350	250	210	300	330	330	300	240
	2	360	360	420	360	510	630	428	720	750	300
平 均		247.1	330.0	380.0	278.3	336.7	455.0	453.0	501.7	575.0	285.0

図 25 抗凝血薬投与時の Euglobulin 溶解時間の変動

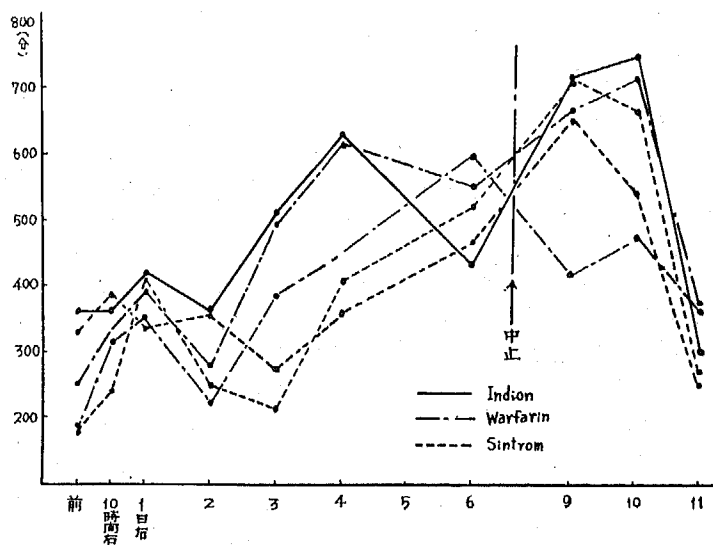


表 15 抗凝血漿投与時の血漿 S. K 附加による溶解時間の変動 (秒)

	No.	前	10時間	1 日	2 日	3 日	4 日	6 日	9 日	10日	11日
ワルファリン	1	67.0	71.8	73.6	51.0	63.4	61.0	67.0	75.0	77.0	91.2
	2	68.0	60.4	69.0	57.0	59.7	58.0	62.0	69.0	61.0	79.0
シントロム	1	55.0	70.5	67.0	66.0	68.5	64.6	78.0	82.0	72.4	104.0
	2	69.6	75.0	79.0	75.0	62.6	66.8	70.0	79.6	71.6	106.0
インジオン	1	72.0	72.0	63.0	60.5	61.4	76.0	63.4	63.6	72.5	72.8
	2	63.0	67.0	75.0	71.5	60.6	73.4	73.2	100.2	79.3	101.0
平 均		64.1	69.5	71.2	63.5	62.7	67.1	68.9	78.2	72.3	92.3

表16 抗凝血漿と線溶現象
(分) (秒)

No.	Euglobulin Lysis time		S. K加血漿溶解時間	
	使用 前	使用 中	使用 前	使用 中
1	120	240	40.0	55.5
2	420	150	63.5	73.0
3	120	180	68.0	55.6
4	180	300	96.6	83.8
5	240	360	94.0	88.1
6	420	420	62.8	52.3
7	210	180	60.0	63.0
8	330	540	70.0	58.4
9	300	300	61.5	156.5
10	180	210	68.1	60.0
平均	252.0	288.0	68.5	74.6

S. K 被活性物質による溶解時間があまり変化しないこととほぼ一致した傾向が見られた。

6) α -Chymotrypsin 筋注時の線溶現象

α -Chymotrypsin は一種の蛋白分解酵素であるが、これを脳血栓症例に筋注し、Euglobulin 溶解時間および血漿・血清中の S. K 被活性物質による溶解時間を測定した。 α -Chymotrypsin として Kimopsin (Choay 社製：エーザイ株式会社発売) を選び 1 Vial 中に 25 Chymotrypsin unit 含有のものを 3 例の脳血栓患者に 1 回宛 1/2 Vial を 1 日 2 回に分け 2 日間筋注し、投与前、投与後 30 分、60 分、48 時間にそれぞれ肘静脈より採血した。Euglobulin 溶解時間は表 17 に示すように No.1 および No.3 では第 1 回の注射後 30 分で延長が見られたが、No.2 では逆に短縮した。60 分後には 3 例共延長した。2 日後には更に延長して、平均値では投与前 170.0 分のものが、4 倍の 680.0 分にまで延長を示した。血漿中の S. K 被活性物質によ

る溶解時間は表 18 に示すように注射 30 分後迄は 3 例共延長し、60 分後では 2 例が更に延長、2 日後では 3 例共ほぼ投与前の値であった。血清中の S. K 被活性物質による溶解時間についての平均値では表 19 に示すように、投与前に比較して軽度の延長傾向がみとめられた。

表 17 Kimopsin 筋注の線溶現象
Euglobulin 溶解時間 (分)

No.	前	30分	60分	2 日
1	60	450	480	450
2	240	100	1050	980
3	210	270	530	610
平均	170.0	273.3	686.7	680.0

表 18 Kimopsin 筋注時の線溶現象
血漿 S. K 附加による溶解時間 (秒)

No.	前	30分	60分	2 日
1	112.2	134.0	137.0	105.0
2	86.0	100.7	111.0	86.0
3	84.0	96.0	93.0	85.0
平均	94.1	110.2	113.7	92.0

表 19 Kimopsin 筋注時の線溶現象
血清 S. K 附加の溶解時間 (秒)

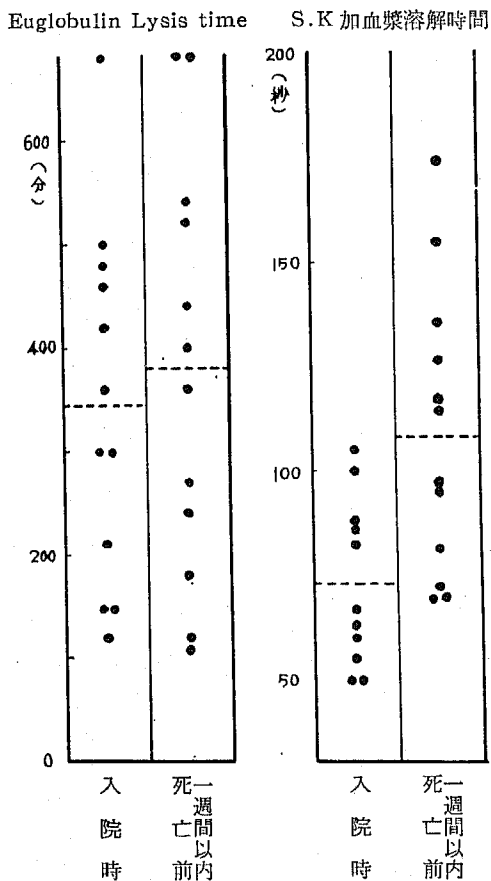
No.	前	30分	60分	2 日
1	60.6	88.0	88.5	48.0
2	43.8	43.6	49.0	43.8
3	36.0	45.0	45.0	38.0
平均	46.8	58.9	60.8	43.3

7) 疾患の重症化と線溶現象

信州大学松岡内科に入院し、死亡前 1 週間以内に

Euglobulin 溶解時間と S. K 被活性物質による溶解時間を測定し得た12症例について、それぞれそれ程重症化しない時期との比較では、図26に示すごとく、Euglobulin 溶解時間では入院時の平均値は 345.8 分で死亡前1週間以内の値は 381.7 分で、著しい差を示さなかつた。血漿中の S. K 被活性物質による溶解時間では入院時 100.0 秒以上に延長したものは12例中わずか2例で、その平均値は74.3秒であつたが、死亡前より1週間以内のものでは12例中6例が100.0秒以上の延長をみとめた。その平均値では108.3秒で入院時に比べて延長傾向があると云えるわけであり、疾病の重症化とともに S. K 被活性物質の減少が推定され、疾病の経過観察に貢献しうるものと考えられる。尚血清中 S. K の被活性物質については一定の傾向がみとめられなかつた。

図26 死亡前の線溶現象



8) 前立腺手術時の線溶現象

信州大学泌尿器科に入院し、剔除術を受けた4例の前立腺肥大患者について線溶現象を測定した結果は表

20・21・22に示したが、Euglobulin 溶解時間、血漿・血清中の S. K 被活性物質による溶解時間を麻酔前、麻酔後、手術開始後30分、60分、120分、180分、24時間後における値を測定した。Euglobulin 溶解時間は表20のごとく、4例共麻酔後においてすでに平均値で435.0分が342.5分と短縮し、手術開始後60分では平均値が最短時間の168.3分となり、その後短縮したままであるが、24時間後になつて術前値に戻つた。S. K 被活性物質について見ると、麻酔後も、手術中もあまり、著明な変化はなかつたが、24時間後において表21に示すごとく血漿中の溶解時間の軽度延長がみとめられた。血清中の S. K 被活性物質については表22に示すごとく、血漿中のものと同様の傾向であつた。

表20 前立腺剔除術患者の Euglobulin 溶解時間 (分)

No.	麻酔前	麻酔後	手術開始後				
			30分	60分	120分	180分	24時間
1	300	180	100	90	94	65	300
2	600	120	100	45	110	120	510
3	440	370	320	370	320	420	420
4	400	300	300	—	240	—	520
平均	435	432.5	205	168.3	191.4	201.6	437.5

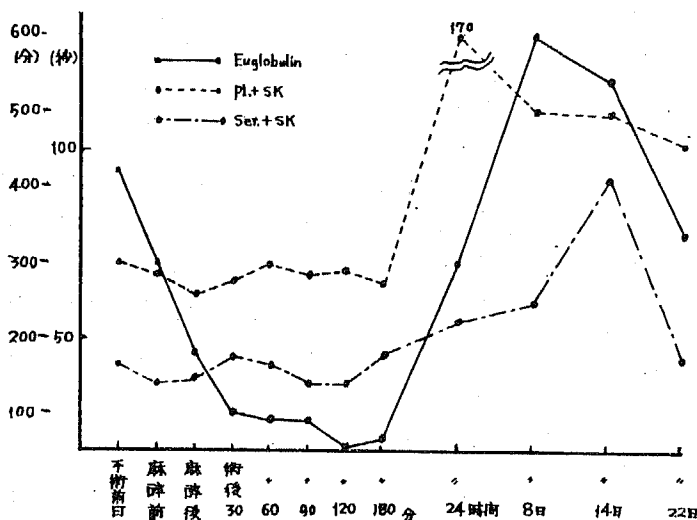
表21 前立腺剔除術と血漿中の S. K 附加による溶解時間 (秒)

No.	麻酔前	麻酔後	手術開始後				
			30分	60分	120分	180分	24時間
1	67.0	61.8	65.6	70.0	68.0	65.0	170.1
2	98.2	95.0	91.0	95.0	75.0	94.0	105.0
3	80.0	82.5	82.2	80.5	82.5	82.0	82.0
4	80.0	80.4	76.8	—	80.2	—	98.8
平均	81.3	79.6	78.9	81.8	81.4	80.0	114.0

表22 前立腺剔除術と血清 S. K 附加による溶解時間 (秒)

No.	麻酔前	麻酔後	手術開始後				
			30分	60分	120分	180分	24時間
1	37.0	39.4	45.0	43.0	38.0	46.0	60.3
2	57.0	38.0	56.4	54.3	41.2	43.6	116.0
3	43.0	55.4	34.0	42.6	41.3	42.5	42.5
4	45.6	42.3	40.6	—	46.0	—	44.0
平均	45.7	46.3	44.0	46.6	41.6	44.0	65.7

図 27 前立腺剔除と線維素溶解現象



尚その中の1例について、手術後22日目まで、Euglobulin 溶解時間、血漿・血清中の S. K 被活性物質とを測定した結果を図27に示したが、Euglobulin 溶解時間および血清中の S. K 附加による被活性物質の溶解時間にはあまり著しい変化を示さなかつたが、血漿中の S. K 被活性物質による溶解時間は延長する傾向が見られた。

線溶促進物質特に S. K の凝血因子 におよぼす影響

S. K は血液凝固の最終産物である Fibrin 凝塊を溶解する線溶活性酵素であるが、この酵素が血液凝固に関する各因子に如何に影響をおよぼすかを試験管内と動物実験によつて検討した。線溶能の進行を停止する為に ϵ -Aminocaproic Acid を用いたが、この濃度の変化は各凝血因子に対して、著明な影響を与えなかつた。凝血因子の測定は、Prothrombin 値は Owren 法¹⁷⁾、第Ⅴ因子は Wolf の法を改良したもの¹⁸⁾、第Ⅶ因子については Koller 法¹⁹⁾、Fibrinogen は Tyrosin 法²⁰⁾を、また血液トロンボプラスチン形成試験は Biggs-Macfarlane の法による教室の変法を用い²¹⁾に測定した。

1. 試験管内実験

正常人の肘静脈より採血し、碳酸ソーダ加血漿および血清を分離し、各 0.5cc に対して S. K の至適濃度である 250 単位を加えた。その後 37°C の恒温槽に入れ、直後、2分、4分、6分、10分、15分、30分、60分のそれぞれに ϵ -Aminocaproic Acid を加え、線溶現象の停止を行なつた後、直ちに各凝血因子を測定し

た。そして各因子について直後を 100% としたが、その結果は図28および表23に示したが、Prothrombin time では2分後には63%と著しく減少し、その後は減少したままで、60分後にもほぼ前値に近い58%で、減少したままであつた。第Ⅴ因子においては2分後より減少を示し、6分では10%に著しく減少し、10分では2%以下の値となつた。第Ⅶ因子については60分迄著明な変化を示さないが、60分後では80%であつた。Fibrinogen については直後では214.0mg/dlであつたものが、時間がたつにつれて次第に減少し、60分後のものでは80.2mg/dlで、前値の約 $\frac{1}{3}$ 量に減少した。血漿および血清中の最高トロンボプラスチン活性度については図29及び表23に示したごとく、血漿については S. K の作用時間が長い程減少して居り、60分後のものでは前値の23%であつた。しかし血清中の最高活性度では、ほとんど変化がなく、60分間作用させたものも前値の89%であつた。

次に血漿中のトロンボプラスチン形成能の低下を来したことから、AHG 欠乏症患者の血漿を加えての補正試験を行なつた。正常血漿に S. K を加え60分間 37°C に入れたものを対照として、AHG 患者血漿を加えて補正効果を見たが、図30のごとく最高トロンボプラスチン活性度は、それぞれ23.5%および21.0%であり、ほとんど補正不能であり、したがつて血漿中の因子の低下は第Ⅲ因子の減少によるものであることが分つた。

2. 実験動物に S. K. 静注後の凝血因子 の変動

実験動物として雄の正常家兎で体重2.1kgより2.3kg

図28 Streptokinase による凝固因子の変動 (in vitro)

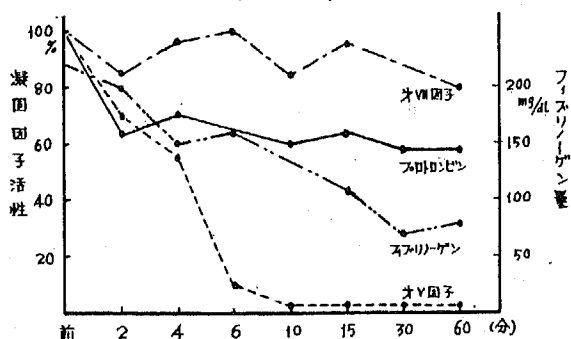


図29 Streptokinase による最高トプ活性度の変動 (in vitro)

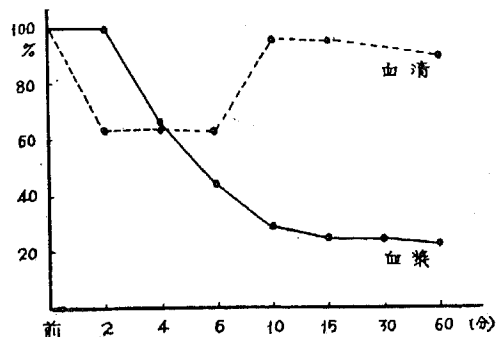
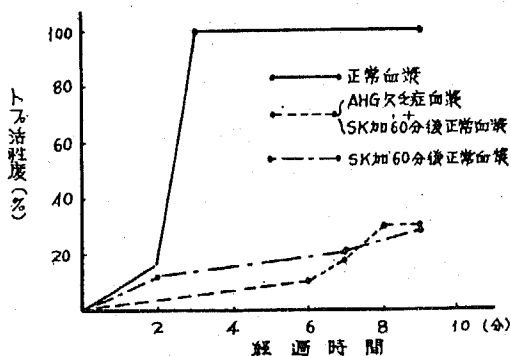


表 23 Streptokinase による凝固因子の変動

経過 (分)	前	2	4	6	10	15	30	60
プロトロンビン (秒)	100	63	70	—	60	64	58	58
第 V 因子 (%)	100	70	54	10	1.7	0.7	0.7	0.9
第 VII 因子 (%)	100	86	96	100	84	96	—	80
フィブリノーゲン (mg/dl)	214.0	198.0	150	160.5	—	107	64.2	80.2
最高トプ活性度 (%)								
血漿	100	100	66	45	38	24	25	23
血清	100	64	65	64	94	94	91	89

図30 AHG 欠乏症患者血漿を用いての補正試験



のものを用い、S. K は10,000単位を耳静脈より注入し、注射後15分、60分と心臓穿刺により採血し、各凝固因子を測定した結果を図31・32に示したが、Prothrombin time は15分後に軽度の減少をみとめたが、60分後では前値にもどつた。第V因子では15分後で、全例が減少し、60分後では1例を除き2例は著明に、他の2例は軽度の減少をみとめた。第VII因子においては程度の差はあるが、全例において減少し、60分後の値は前値に近付いた。血漿中の最高トロンボプラスチン活性度は全例において低下した。血清の最高トロンボプラスチン活性度は著しい変化をみとめなかつ

た。Euglobulin 溶解時間については15分後に最も短縮し、60分後では軽度の延長傾向をみとめた。

以上 S. K による凝固因子の変動を見たが、 α -Chymotrypsin および Plasmin についても同様の傾向があつた。次に全血による Thrombelastgram を用い、S. K を前記と同量家兎の耳静脈より注射し、その後5分、15分、60分にそれぞれ採血(心臓穿刺により)し測定したが、結果は図33に示したごとく、5分では最も線溶能の亢進を認め15分でも尚線溶促進の存在をみとめた。60分ではほぼ注射前の値にもどつた。

図33に示した Thrombelastgram についての測定を表24に示したが、rについては5分、15分と次第に延長し、60分では再び注射前の値に戻つた。kについては5分で線溶現象が著しいため測定不能であり、60分では逆に短縮した。maでは5分で最も短縮した。

表24 Streptokinase 静注による T. E. G. の変動

経過	前	5分	15分	60分
r (分)	7.0	13.5	19.5	7.25
k (分)	5.0	測定不能	13.25	2.25
r + k (分)	12.0	—	32.75	10.0
ma (mm)	62.5	10.0	25.5	56.5

図 31 Streptokinase 10,000 単位静注時の凝固因子の変動

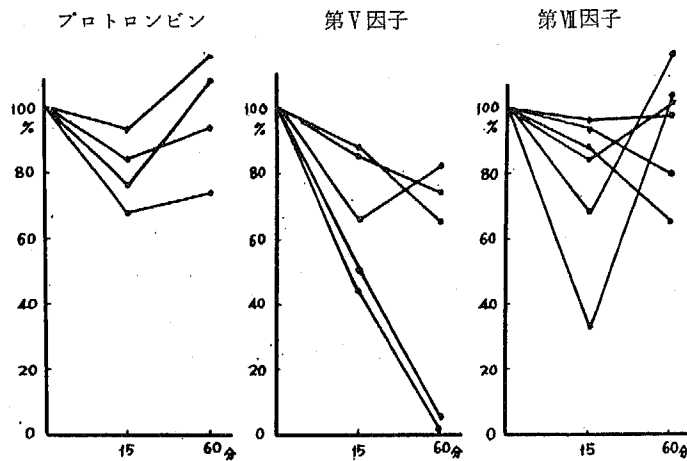


図 32 S.K 10,000 単位静注時のトプ形成能および Euglobulin Lysis time

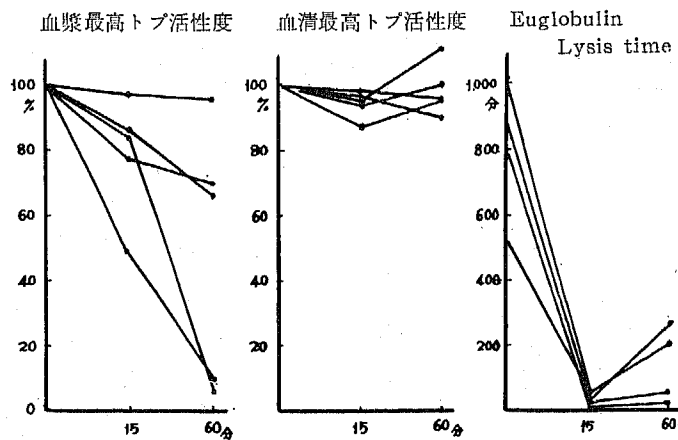
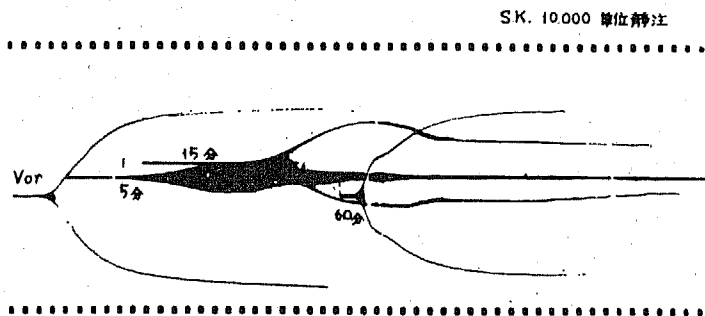


図 33 Streptokinase 静注による T. E. G. の変動



総括および考按

線溶現象の発現機序については今日なお幾多の問題があるが、現在一般に線溶酵素系には Proactivator

が Activator となり、更に Activator が Plasminogen に作用して、Plasmin ができると解されている^⑥。そしてこの Plasmin が直接 Fibrin に作用し線溶現象が発現する。正常人の流血中には Plasm-

nogen から活性化された Plasmin が存在するが、またそれらの抑制因子^⑦も同時に存在し、線溶現象の促進がおこればその抑制作用も強くなり、普通では両者が平衡関係を保っているため、この現象の発現が外見上みられることが少い。しかし、ある種の状態においては、この平衡関係の破綻が起り、Plasminogen が活性化され多量の Plasmin を産生し、線溶現象の亢進をおこす。著者は生体における線溶現象の自然活性の発現を観察するために Euglobulin 溶解時間を採用し、また S. K が Proactivator を Activator に転化させ、Activator は Plasminogen を Plasmin に活性化することより、血漿・血清および Euglobulin 中で S. K により活性化される Proactivator-Activator-Plasminogen を総合した線溶現象に関与する活性物質を Fibrin 溶解時間によって検討した。S. K については至適濃度があり、Amery も同様な実験を行なったが^⑧、この濃度において血漿・血清および Euglobulin 中の Proactivator が最も強力に作用する。そして Proactivator が充分量存在すれば、Plasminogen を全部 Plasmin にすることが出来る。しかし Proactivator の量が充分でない時は Plasminogen に作用する Activator が少なく、したがって Plasminogen は残るゝこととなるが、Activator と Plasminogen とは個々に測定し得ないので、Proactivator の量および Plasminogen の量のいずれかに関係する活性物質と、これらを総称して S. K 被活性物質 (Whole Plasmin と呼ぶ場合もある) と呼んだ。なお線溶現象については古く、Green, Dastre 等により、さらにその後多数の測定法が考案されてきたが、なお満足すべきものなく、測定法の種類により測定する物質が異ってくるから、数種の方法を併用する必要がある、異なった結果の解釈には慎重でなくてはならない。前述のごとく S. K には至適濃度があつて、種々の濃度について測定した結果、低濃度より次第に溶解時間が短縮し、一定の濃度に達したとき最短溶解時間となり、それより濃度が増加すると溶解時間の延長が起る。これは S. K の量が増加すると溶解に関係する Plasmin 活性が抑制されるものと考えられる (表1)。この作用機序は明らかでないが、至適濃度を用いれば可能な限り多くの Plasminogen を活性化させたことになる。この至適濃度で血漿・血清および Euglobulin 中の S. K 被活性物質の Fibrin 溶解時間を測定すれば、それぞれ含まれている S. K 被活性物質の消長を知りうるわけである。すなわち溶解時間の正常より短いことは S. K 被活性物質の多いことを、正常より長いことは被活性物質の減少を示し

ていることを考えてよい。また線溶現象の自然活性の1部を Euglobulin 溶解時間で現わした。以上の溶解時間相互の関係を比較したところ、血清と Euglobulin 中の S. K 被活性物質の溶解時間相互の間には明らかな相関々係はみられず (図7)。一方血漿と血清中の S. K 被活性物質についての間には軽度の平衡関係がみられた (図5)。これに反して血漿と Euglobulin 中の S. K 被活性物質では著明な平衡関係を示した。(図6) Euglobulin 溶解時間が正常範囲か、または短縮している場合と血清中 S. K の被活性物質とについては明らかな負の相関々係がみられた。(図4)。しかし血清と Euglobulin 中の S. K 被活性物質との間には密接な相関々係はなかつた。以上より血清中への S. K 被活性物質が遊出されればされる程 Euglobulin 中の自然活性は減退するものと思われた。

各種疾患について観ると Euglobulin 活性と血漿中の S. K 被活性物質において、肝臓・肺臓・胃癌等の悪性腫瘍の際に Euglobulin 活性度が著明に低下し、S. K 被活性物質も減少していた。慢性肝炎・肝硬変症などの際には Euglobulin 中での活性度は亢進しているが、S. K 被活性物質の増加は見られなかつた。前立腺肥大と急性脾臓炎で Euglobulin 中での活性度が低下した場合でも S. K 被活性度は正常にとどまっていた。さらに血友病Aでは Euglobulin による自然活性の増加がみられ、また S. K 被活性物質の増加もみられた。(表3・4) 以上の成績より Euglobulin 中の自然活性と血漿中の S. K 被活性物質との間には必ずしも相関々係がみとめられなかつた。Euglobulin には Antiplasmin はなく、血漿中には Antiplasmin が多量に含まれていて生成された S. K 被活性物質、即ち Plasmin を抑制するものと考えられ、両者の間には作用機序が異なる為、相互に平行しなくとも不思議ではないと考えられる。

肝疾患の Euglobulin 中の自然活性では肝臓では著明に低下し、急性肝炎では平均値が正常範囲にあり、慢性肝炎および肝硬変症では増加していた。(表2) また急性肝炎においても Euglobulin 活性度と血漿・血清中の S. K 被活性物質について、肝機能障害が高度な時より、その機能が軽快するにつれて線溶能はいずれも活性度の増加を示した。(図22) さらに実験動物にて、四塩化炭素による急性肝障害の際の測定値より、肝障害が高度となるにつれて、血漿・血清中における S. K 被活性物質は減少するが、肝機能が回復するに先立つて活性度が増加していた。したがって S. K 被活性物質の増減が肝機能と、ある一定の関係

が推定され、肝障害の程度をも示すと思われる根拠を得た。(表5・6, 図17・18) 又動物実験にて Pelikan Ink を注射すると初期には Euglobulin 活性度と血漿・血清中の S. K 被活性物質は増加し、さらに注射を続けると逆に減少した。これは網内系の刺激により線溶促進が起り、さらに充填が続くと網内系機能低下をきたし、血漿・血清中の S. K 被活性物質が減少する。(表8・9, 図20・21) Insulin 注射時には線溶能の亢進があると云う報告があるが、坂口食負荷の際の血糖値と Euglobulin 溶解活性度について測定した成績では、血糖値の上昇につれて線溶能の低下を見た。したがって血糖値と線溶現象とは何らかの関係があり、糖尿病の症状又は予後を左右する因子との関係が推定される。(表10・11・12・13, 図23・24) 血友病と線溶能についてみると、血友病Aでは血友病Bおよび血友病類似疾患に比べて、Euglobulin 溶解時間が一般に短縮していた。(表3・4) 実験動物に S. K を静注した場合には第Ⅷ因子の減少が特に著明であつたことより ϵ -Aminocaproic Acid などの線溶抑制物質が第Ⅲ因子の減少を阻止し、血友病Aなどの出血性素因にさいして効果を得ると思われる。(図32) しかし他の血友病についての出血に際しては、血友病Aとは異なつた作用によるものと思われる。抗凝血薬により、Prothrombin, 第Ⅶ, 第Ⅸ, 第Ⅹ因子の低下を見るが²⁴, Euglobulin 中の活性度の低下と S. K による被活性物質の軽度の減少がみとめられた。(表14・15・16) α -Chymotrypsin 注射による線溶現象においては Euglobulin の活性度の低下と血漿および血清中の S. K 被活性物質の減少も同時に見られた。(表17・18・19) α -Chymotrypsin が線溶現象に対して不利に働くが、これは量および注射の方法によるのだろう。死期の接近と線溶現象の関係をみるため、Euglobulin 活性度と S. K 被活性物質を測定したところ、Euglobulin 活性度は死期の近づくにつれて軽度の減少を、また血漿中の S. K 被活性物質では著明な減少をみとめ、全身衰弱時の線溶現象での自発的活性と直接活性との低下を認めた早川²⁵の観察と一致した。(図26) 従つて死期の接近を予知することの可能性がある程度出来るだろう。前立腺肥大の剔除術時の線溶現象については Euglobulin による活性度は他の手術時と同様^{9・10}であるが、血漿中の S. K 被活性物質についてみると、術後24時間で減少し、なおこの減少傾向は長期にわたつて続いた。(図27) この血漿中 S. K の被活性物質の減少は前立腺剔除が直接または間接的に何らかの関係を有するものと考えられる。これは血漿中の K. S 被活性物質が大量に消費さ

れ、生成がそれに追いつかないことを意味しているものと思われる。線溶系を亢進する酵素を正常人の血液に用いて試験管内で、また動物実験で凝血因子に如何に影響するかを見たが、Prothrombin, 第Ⅴ, 第Ⅷ因子の低下および Fibrinogen の減少を認め、第Ⅶ, 第Ⅸおよび第Ⅹ因子では変化が見られず、抗凝血薬とは多少異なつていた。(表23, 図28・29・30・31・32) しかるに実験動物に S. K を注射した際の Thrombelastgram については必ずしも凝血各因子とは平行しなかつた。(図33, 表24) また Paracoagulation²⁵をも認めなかつた。S. K 注射時にはまた短時間で凝固能の低下と、それに引続いて亢進が現はれ血栓形成の危険を起す。したがって血栓症の治療にあたつて、初めより両者の併用療法が良いと思われるが、その管理は今日のところ必ずしも容易とは云えない。

結 論

線溶現象の本態は非常に複雑であり、全体を簡単に把握することは困難であるが、著者は S. K により活性化される物質を測定し、同時に Euglobulin 溶解時間を併用して S. K 被活性物との関係を検討し、次の結果を得た。

(1) 血漿 0.5cc に対して S. K を 250 単位の割合で加えた時、最も線溶能が高い値を示した。

(2) 血漿・血清および Euglobulin 中の S. K 被活性物質相互の関係について見ると、血漿と Euglobulin 中のものでは明らかな正の相関々係を示した。

(3) Euglobulin 溶解時間が 300 分以内にあつて線溶能が正常または亢進していると思われる場合、血漿・血清および Euglobulin 中の S. K 被活性物質との関係のうち、血清中の S. K 被活性物質との間のみ負の相関々係がみとめられた。

(4) 各種疾患における Euglobulin 溶解時間および血漿中の S. K 被活性物質を測定したところ、肝硬変症・慢性肝炎および血友病Aでは Euglobulin 溶解時間の著明な短縮があり、肝癌・胃癌・肺結核・肺癌・急性肺炎・肋膜炎・慢性腎炎・リンパ性白血病・蜘蛛膜下出血・リウマチおよび急性脾臓炎では著明な延長を見た。S. K 被活性物質については肝癌・胃癌・肺癌・急性肺炎・血小板減少性紫斑病等では減少を認め、血友病A・Bではやゝ増加の傾向を示した。

(5) 急性肝障害で増悪したときは血漿・血清中の S. K 被活性物質は減少し、軽快の際には正常に戻つた。

(6) Pelikan Ink を注射した動物実験では注射後すでに30分で、Euglobulin 溶解時間の短縮と S. K

被活性物質の増加を見た。

(7) 前立腺切除術後長期にわたって、血漿中の S. K 被活性物質による溶解時間の延長をみとめた。

(8) 糖尿病に於ける血糖値の上昇と Euglobulin 溶解時間の延長とは相関を見たが、S. K 被活性物質については関係がみられなかった。

(9) 抗凝血薬投与時には Euglobulin 溶解時間の延長があつたが、S. K 被活性物質では変化を認めなかった。

(10) 死亡前1週間以内の S. K 被活性物質による溶解時間では血漿中のものが、特に著明に延長していた。

(11) 線溶活性酵素系は凝血因子のうち、Prothrombin, 第V, 第VIII因子の活性度の低下と Fibrinogen の減少をもたらした。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を頂いた恩師松岡松三教授、並びに終始御指導と御鞭撻を頂いた小口源一郎助教授に厚く感謝します。また材料および研究に種々の便宜を与えて下さった信州大学医学部泌尿器科柿崎勉教授に御礼申します。

本論文の要旨は第23・24・25回日本血液学会総会において発表した。

文 献

- ①半田 肇・他：日本臨床, 21:1623, 1963より引用
 ②畔抑武雄：線維素溶解酵素, 医学書院, 1954より引用
 ③Tillet W. S and Garner R. L.: J.

- Exp. Med. 58, 485, 1933 ④Garner R. L. and Tillet W. S.: J. Exp. Med. 60, 239, 1934
 ⑤Milstone H.: J. Immunol. 42, 109, 1941
 ⑥Jürgens J.: Dtsch. Med. Wschr. 82, 2286, 19-59 ⑦Latner. A. L.: Lancet. 1, 194, 1947
 ⑧Samy W. D. et al.: J. Clin. Invest. 39, 426, 1960 ⑨Macfarlane R. G. and Biggs: Lancet. 11, 862, 1946 ⑩木内信太郎：信州医誌, 8:1071, 1959 ⑪松岡松三・小口源一郎・他：日本臨床, 16:1101, 1957 ⑫Jürgens T. und F. K. Beller.: Klinische Methoden d. Blutgerinnungsanalyse. Georg, Thieme Verlag, Stuttgart, P. 244, 1959
 ⑬Kurt N. von Kaula: Chemistry of Thrombolysis; Human Fibrinolytic Enzymes. Charles C. Thomas, Springfield. P. 82, 1963 ⑭Kurt N. von Kaula et al.: Amer. J. Chim. Pathol. 29, 104, 1958 ⑮大野秀治：日血会誌, 24:423, 1961 ⑯Amery A. et al.: Thromb. Diath. Haem. 7, 70, 1962 ⑰Owren P. A.: Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 1, 81, 1941 ⑱荻原洋三：信州医誌, 6:252, 1957 ⑲Koller F. et al.: Acta haemat. 3, 1, 1951 ⑳松岡松三・他：臨床検査, 2:61, 1958 ㉑松岡松三：内分泌と代謝, 1:148, 1958 ㉒Amery A. et al.: Thromb. Diath. Haem. 9, 175, 1963 ㉓早川光久：消化器研究の進歩, 1:41, 1962 ㉔松岡松三・他：臨床と研究, 40:57, 1963 ㉕Derechin M.: ⑬より引用