

第Ⅴ因子および第Ⅶ因子に関する研究

第Ⅱ篇 プロトロンビン, 第Ⅴ, 第Ⅶ因子に関する
臨床的研究

昭和37年9月3日 受付 (特別掲載)

信州大学医学部松岡内科学教室

(主任: 松岡松三教授)

児 島 俊 也

Studies on Factor V and Factor VII

Part II. Clinical Studies on Prothrombin, Factor V
and Factor VII

Toshiya Kojima

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. M. Matsuoka)

I 緒 言

最近の血栓, 塞栓症, 心筋梗塞およびこれらの抗凝固剤療法の普及発達にともなつて, プロトロンビン時間の測定は急速に脚光を浴びるようになった。しかしながら, 凝血因子や理論が一層解明されるに至つて一段法プロトロンビン時間のみでは, プロトロンビンそのものを正確には表わし得ないことがわかり, Ware & Seegers の二段法^②, Owren の P-P 法^③および改良一段法^④, 同様な Koller 法^⑥そして最近では Thrombotest (Owren)^⑤が実施されるようになり, 必然的にプロトロンビン転化促進因子としての第Ⅴ, 第Ⅶ因子, 更にはトロンボプラスチン生成因子としての第Ⅸ, 第Ⅹ因子等の態度もと入れ考察しなければならなくなつた。いずれにしても臨床的には出血性素因としての検査の他に肝, 胆道系疾患, 塞栓性疾患, 腎疾患, ほかに網内系疾患においてもプロトロンビンを始めとする凝固因子が検索され, その有意性が確立されている。もとより凝血因子にはプロトロンビンとその転化促進因子の他に拮抗する因子を含めて多数あり, 一元的に把握することは困難であるが最も routine に行われやすくしかも凝血動態の概要を screening するプロトロンビンについて著者は基礎実験にもとづき, とくにその転化と, 促進因子の動態を臨床的に分析し考察を加える目的で本実験を行つた。

前報で述べたように, 凝血の第Ⅱ相でもプロトロンビン単独の測定のみでは決してプロトロンビン転化過程の dynamic な動態をうかがうことにはなり得ないのであり, 転化促進因子の増減等を併せ観察してこそ

その意義がある。著者は各種疾患においてプロトロンビン, 第Ⅴ, 第Ⅶの3因子を同時に測定し, 而も従来行われている一段法^{②③}と, 二段法によく相関々係をもつ Owren の改良一段法変法^④(以下 Owren 法と略)を用いて特に転化促進因子の態度をこれら二法の比較と, 第Ⅴ, 第Ⅶ因子の別個測定とを併せ行つて観察した。

II 実験材料

表1にみるように対象は昭和33年9月1日より昭和36年12月31日の3年4ヶ月の間に信州大学松岡内科に入院または一部外来において検査を受けた51種の疾患延べ1501例について非選択的に検索したもので, 同一患者について異つた時に行つた検査はすべて治療前であり, 処置および薬品の影響のない条件の下で主として早朝安静空腹時に患者肘静脈より乾燥注射器にて採血した。

1) 血清: 小試験管に採取後 37°C の恒温槽中で2時間以上 incubate, 殊に血友病等, トロンボプラスチン形成不良でプロトロンビン消費が悪いと思われるものでは4時間以上 incubate し, 3000r.p.m. 10分遠沈して得た。

2) 血漿: $1/10$ Mol 酢酸ソーダ1容に血液9容を混じて凝固を阻止し, 間もなく 3000r.p.m. 10分遠沈で血漿を分離する。

III 測定方法

(i) プロトロンビン: 松岡一段法^⑥

(ii) プロトロンビン: Owren 改良一段法教室変

表 1 対 象 1501 例
(昭和33年9月1日～昭和36年12月31日)

肺	炎	肺	結	核	胸	膜	炎
肺	癌	肺	化	疾	胃	潰	瘍
胃	下	胃	膿	患	寄	生	患
癌	性	結	核	性	脾	虫	炎
脾	腹	急	性	腹	慢	臓	炎
肝	膜	肝	肝	膜	性	肝	炎
Gilbert, Dubin-Johnson	変	胆	の	う	閉	膿	瘍
低	血	再	生	性	塞	性	疸
色	貧	脾	不	貧	血	血	血
素	血	血	良	血	尿	貧	症
性	斑	友	性	腫	管	性	病
血	病	血	症	病	支	尿	息
少	症	血	症	症	喘	血	ゼ
板	白	血	全	全	一	尿	患
減	血	血	病	病	疾	血	患
性	病	血	障	障	塞	尿	患
慢	症	血	碍	碍	及	血	患
性	症	血	閉	閉	動	圧	硬
尿	腎	血	塞	塞	脈	・	化
急	炎	血	性	性	内	動	脈
性	チ	血	筋	筋	膜	脈	硬
リ	マ	血	原	原	心	性	疾
心	ウ	血	膠	膠	心	疾	患
刺	マ	血	筋	筋	心	疾	患
載	マ	血	筋	筋	心	疾	患
伝	マ	血	筋	筋	心	疾	患
達	マ	血	筋	筋	心	疾	患
異	マ	血	筋	筋	心	疾	患
常	マ	血	筋	筋	心	疾	患
血	マ	血	筋	筋	心	疾	患
栓	マ	血	筋	筋	心	疾	患
性	マ	血	筋	筋	心	疾	患
静	マ	血	筋	筋	心	疾	患
脈	マ	血	筋	筋	心	疾	患
炎	マ	血	筋	筋	心	疾	患
血	マ	血	筋	筋	心	疾	患
出	マ	血	筋	筋	心	疾	患
腫	マ	血	筋	筋	心	疾	患
瘍	マ	血	筋	筋	心	疾	患

(以上51疾患)

法④(Owren 法と略)

(iii) 第 V 因子: Wolf 変法 (萩原)^⑩(iv) 第 VII 因子: Koller 法^⑪変法^⑫

IV 測定値についての吟味

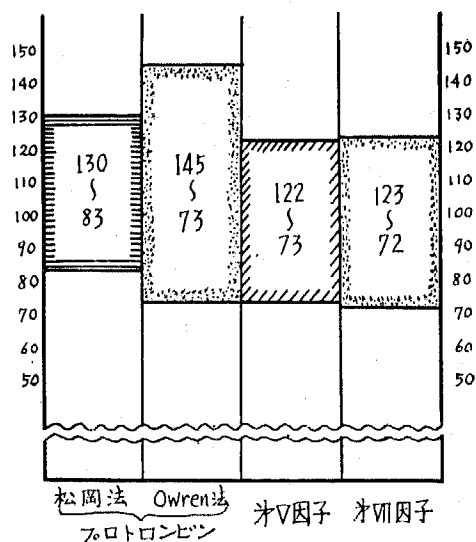
(i) プロトロンビン (松岡一段法)

正常成人男女各10人ずつから血漿をとり、各々を pool した plasma をとつてこれを基準に標準曲線を描き、各人の sample についてプロトロンビン時間を測定し標準曲線より濃度を算定する。図1は各因子について得た正常値の範囲を示しており、本研究中の正常範囲として83～130%を定めた。

(ii) プロトロンビン (Owren 法)

従来的一段法プロトロンビン測定はプロトロンビン転化を適確に表わしているとはいえない。そこで Owren は plasma 中に存在する Inhibitor の影響を可及的に少なくし、しかも第V、第VII因子を十分に補給し、転化促進因子を一定にした上で一定の組織トロンボプラスチンおよび Ca を加えれば、真のプロトロンビンを表現できるとして本法を案出した。このうち第V因子源として吸着血漿を使い、第VII因子源としては全血10mlにトロンボプラスチンの0.1mlを加えて凝固を速やかに完了せしめ、残存プロトロンビンを可及的に減少せしめた血清を使つて次の通り組合わせた。

図 1 各因子の正常値
(男女各10人づつについて)



被検10倍稀釈血漿 0.1 ml
+ 吸着血漿 0.1 ml
+ 血清 0.05 ml

ここで第VII因子源としての血清を0.05ml以下で変化させたが表2に示すように被検血漿のプロトロンビン濃度に応じて血清は0.01mlより0.05mlの間いづれの量

表 2 Owren 法 の 吟 味
(血清=第Ⅶ因子原の添加量による)
 プロトロンビン時間の変動)

	10×血漿	血 清	吸着血漿	ト・ブ C a	凝固時間
%	ml	ml	ml	ml	sec
10	0.1	0.01	0.1	0.2	19.0
5	0.1	0.01	0.1	0.2	27.0
2.5	0.1	0.01	0.1	0.2	29.0
1.25	0.1	0.01	0.1	0.2	42.0
0.625	0.1	0.01	0.1	0.2	65.0

	×10血漿	血 清	吸着血漿	ト・ブ C a	凝固時間
%	ml	ml	ml	ml	sec
10	0.1	0.05	0.1	0.2	20.0
5	0.1	0.05	0.1	0.2	25.5
2.5	0.1	0.05	0.1	0.2	30.0
12.5	0.1	0.05	0.1	0.2	40.0
0.625	0.1	0.05	0.1	0.2	77.0

でも得られる凝固時間はほとんど変りなかつた。教室では約0.02mlを用いている。本法による平均値は♂: 107.1, ♀: 91.5%, 正常範囲は♂: 120~82%, ♀: 145~73%であつた。

(iii) 第Ⅴ因子測定において

吸着血漿0.1mlにトロンボプラスチンCa混液0.2mlを加えて120秒以上で固まればプロトロンビンはほとんど0としてこの吸着血漿は用に供し得る。正常範囲は73~122%。

(iv) 第Ⅶ因子の測定

標準曲線用の血清は吸着血漿と混じてプロトロンビン時間を測り、やはり120秒以上で固まるようなら残存プロトロンビンはほとんど0と考えてよい。正常範囲は72~123%。

次に1501例, 51疾患で得た結果を吟味するに当り, 非常に少数例しかもない疾患については, その変動を無理に意味づけるのは適当でないと思われるので, 表4のように20例以上の症例を含む18疾患(A群)と, 表5のように6例以上, 19例以下の症例を有する21疾患(B群)とに分け, それぞれの算術平均値(%)を求め, それが正常範囲より増加または減少している例数をぬき出し正常範囲にある例数と比較しながら表3のように示した。各疾患について症例数, 正常より増加の例, 正常範囲にある例数, そして正常値より減少の例数, 一疾患の平均値を示し, カッコ内にこれら値のその疾患中における割合(%)を示した。前報で明らか

にしたように, トロンボプラスチンCaは一定であつてプロトロンビンおよび第Ⅴ, 第Ⅶ因子が40%以下に減少するときはプロトロンビン転化に障害を来するので本成績を記述するにあたり, 40%以下の値を示す例数を特にとり上げその割合をもみた。これらは主として例数の多いA群について検討し, B群を比較参考に供した。それ以外の12種疾患は例数が少ないので対照外とした。疾患中主なものについては次の通り分類した。肝疾患は急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変, 肝癌, 肝膿瘍に分け, それ以外に胆のう疾患および黄疸を呈する疾患は, Gilbert 氏病, Dubin-Johnson 症候群, 胆のう症(胆のう炎, 胆石症)と閉塞性黄疸に分けた。貧血は低色素性貧血(脾性貧血を含む), 再性不良(能)性貧血, 溶血性貧血とし, 白血病は骨髄性とリンパ性をひつくるめて急性と慢性に分けた。血友病はPTC欠乏症, AHG欠乏症, 混合型血友病を含み, 症状の如何にかゝらず諸治療, その他何ら外因性の影響がないと思われる条件下で随時測定した。腎炎は急性と慢性に分けたが腎不全ないし尿毒症は後者に含めた。リウマチと別に膠原病の項を作り, これにはWeber-Christian 氏病, エリテマトーデスを含む。心弁膜疾患は僧帽弁, 大動脈弁の閉鎖不全ないし, 狭窄が主で心不全もこの項に含まれ, 冠不全, 狭心症, 心筋梗塞を心筋障碍とした。

V 実験成績

A: 松岡法とOwren法の比較

両法の結果を比較してみると平均値を(Owren法平均値-松岡法平均値)で表わすと(表6)A, B群疾患37種のうち10種のみ(一)の値を取り, 他の27疾患は(+), すなわち全体的にOwren法の方が高値をとる。詳細にみると, 高値を示すものの多い疾患, 殊にネフローゼではこの値は+165.9となりOwren法で極めて高い値をとる。その他胸膜炎の+24.2, 肺癌の+27.7は表3の③, ⑥にみられるように松岡法では平均値は正常範囲の下限界よりやや低く, Owren法では100%前後と正常値の中間に位しており, その差はかなり大である。表6で急性腎炎+19.7, 閉塞性黄疸+8.5はやや大きく, 正常範囲およびそれより大の値がOwren法に多くみられるが, 再生不良性貧血+0.1, 血小板減少性紫斑病+4.0, 白血病-4.1等は余り差はなく各範囲にある割合も同程度である。全体的に低値をとるものとして急性肝炎は-3.2, 慢性肝炎+0.1, 肝硬変-1.7, 肝膿瘍+4.2と両法の間にほとんど差はなくばらつきも同程度, 逆に松岡法がOwren法より高い平均値を示すものとして癌性腹膜炎の

表3のI 各因子の測定値
(その存在範囲および平均値)

疾患		プロトロンビン		第Ⅴ因子	第Ⅶ因子	疾患		プロトロンビン		第Ⅴ因子	第Ⅷ因子
		松岡法	Owren法					松岡法	Owren法		
① 肺炎	Tot.	8	8	8	8	⑧ 胃癌	Tot.	18	17	17	19
	↑	1 (12.5)	0	0	0		↑	2 (11.1)	2 (11.8)	3 (17.7)	1 (5.3)
	Nor.	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (66.7)	1 (12.5)		Nor.	8 (44.4)	12 (70.8)	12 (70.8)	7 (37.1)
	↓	4 (50.0)	5 (63.3)	2 (25.0)	7 (87.5)		↑	8 (44.4)	3 (17.7)	2 (11.8)	11 (58.3)
	40>	0	0	0	1 (12.5)		40>	0	0	1	4
	M. V.	83.3	71.8	86.5	62.1		M. V.	83.8	85.5	88.7	68.7
② 肺結核	Tot.	27	25	23	26	⑨ 寄生虫疾患	Tot.	12	11	11	12
	↑	2 (7.4)	7 (28.0)	3 (13.0)	3 (11.5)		↑	0	1 (9.1)	0	2 (16.7)
	Nor.	10 (34.8)	15 (60.0)	16 (69.0)	13 (50.0)		Nor.	10 (83.3)	9 (81.9)	10 (91.0)	4 (33.3)
	↓	15 (55.6)	3 (12.0)	4 (14.8)	10 (37.7)		↓	2 (16.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	6 (50.0)
	40>	0	0	0	3 (11.5)		40>	0	0	1 (9.1)	1 (8.4)
	M. V.	85.5	97.9	94.5	112.7		M. V.	92.2	92.8	82.4	81.9
③ 胸膜炎・気胸	Tot.	9	8	9	9	⑩ 結核性腹膜炎	Tot.	4	4	4	4
	↑	0	2 (25.0)	1 (11.1)	2 (22.3)		↑	0	0	0	1 (25.0)
	Nor.	1 (11.1)	6 (75.0)	6 (66.7)	0		Nor.	2 (50.0)	4 (100)	4 (100)	0
	↓	8 (88.9)	0	2 (22.3)	7 (77.8)		↓	2 (50.0)	0	0	3 (75.0)
	40>	0	0	0	2 (22.3)		40>	0	0	0	0
	M. V.	78.1	102.3	88.1	70.1		M. V.	71.0	93.2	70.4	82.5
④ 肺化膿疾患	Tot.	9	5	4	9	⑪ 癌性腹膜炎	Tot.	16	16	16	16
	↑	0	0	1 (25.0)	2 (22.3)		↑	0	1 (6.3)	3 (18.8)	1 (6.3)
	Nor.	1 (11.1)	5 (100)	3 (75.0)	5 (55.6)		Nor.	6 (37.5)	12 (75.0)	9 (56.4)	8 (50.0)
	↓	8 (88.9)	0	0	2 (22.3)		↓	10 (63.3)	3 (18.8)	4 (25.0)	7 (44.1)
	40>	0	0	0	0		40>	0	0	1 (6.3)	2 (12.6)
	M. V.	73.6	93.6	109.8	100.4		M. V.	79.8	64.4	98.1	77.3
⑤ 肺炎	Tot.	6	6	6	6	⑫ 脾炎	Tot.	2	2	2	2
	↑	0	3 (50.0)	0	0		↑	0	0	0	0
	Nor.	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)		Nor.	0	2 (100)	2 (100)	1 (50.0)
	↓	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (83.3)		↓	2 (100)	0	0	1 (50.0)
	40>	0	0	0	0		40>	0	0	0	0
	M. V.	78.3	106.0	80.2	67.5		M. V.	81.0	95.0	106.5	64.0
⑥ 胃潰瘍	Tot.	23	22	21	23	⑬ 脾	Tot.	1	1	1	1
	↑	1 (4.6)	1 (4.5)	1 (4.3)	2 (9.2)		↑	0	0	1	0
	Nor.	12 (52.2)	20 (91.0)	8 (38.1)	9 (41.4)		Nor.	0	1	0	1
	↓	10 (43.5)	1 (4.5)	12 (57.2)	12 (57.4)		↓	1	0	0	0
	40>	3 (13.8)	0	0	4 (18.4)		40>	0	0	0	0
	M. V.	81.6	96.1	76.2	80.6		M. V.	73.0	91.0	125.0	90.0
⑦ 胃下垂	Tot.	5	5	4	5	⑭ 急性肝炎	Tot.	115	113	112	116
	↑	0	0	0	0		↑	2 (1.7)	6 (7.4)	4 (3.6)	12 (10.3)
	Nor.	3 (60.0)	5 (100)	2 (50.0)	1 (20.0)		Nor.	54 (47.8)	55 (48.7)	62 (55.4)	46 (40.0)
	↓	2 (40.0)	0	2 (50.0)	4 (80.0)		↓	59 (42.0)	52 (46.0)	46 (41.1)	58 (50.0)
	40>	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)		40>	2 (1.7)	4 (3.5)	4 (3.6)	27 (23.3)
	M. V.	80.4	99.4	68.8	56.2		M. V.	63.5	60.2	64.9	67.2

表 3 の II 各 因 子 の 測 定 値
(その存在範囲および平均値)

疾患		プロトロンビン		第Ⅴ因子	第Ⅶ因子	疾患		プロトロンビン		第Ⅴ因子	第Ⅶ因子
		松岡法	Owren法					松岡法	Owren法		
⑮ 慢性肝炎	Tot.	61	61	61	60	⑳ 低色素性貧血	Tot.	45	45	42	44
	↑	1 (1.7)	0	3 (5.1)	9 (15.0)		↑	0	5 (11.1)	0	6 (13.6)
	Nor.	22 (31.8)	33 (54.0)	34 (55.7)	27 (45.0)		Nor.	31 (67.9)	26 (57.2)	32 (76.2)	20 (45.4)
	↓	38 (57.6)	28 (45.9)	24 (39.3)	24 (56.0)		↓	14 (31.1)	14 (31.1)	10 (24.0)	18 (37.5)
	40>	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.7)	13 (21.7)		40>	0	1 (2.2)	0	6 (12.5)
	M. V.	76.9	77.0	81.0	73.1		M. V.	91.2	82.9	78.6	79.0
⑯ 肝硬変	Tot.	111	109	108	111	㉑ 再生不良性貧血	Tot.	115	114	115	118
	↑	0	2 (1.9)	1 (0.9)	6 (5.4)		↑	2 (1.7)	7 (6.1)	11 (9.6)	34 (28.8)
	Nor.	24 (21.6)	30 (27.5)	40 (37.0)	32 (28.6)		Nor.	61 (53.3)	71 (61.2)	73 (63.5)	53 (44.9)
	↓	87 (78.4)	77 (70.6)	67 (62.0)	73 (65.8)		↓	52 (45.2)	36 (35.2)	31 (26.1)	31 (29.3)
	40>	8 (7.2)	16 (14.7)	9 (8.3)	36 (32.4)		40>	0	2 (1.7)	3 (2.6)	6 (5.1)
	M. V.	64.6	62.9	65.5	46.6		M. V.	82.8	82.9	88.4	102.7
⑰ 肝癌	Tot.	51	51	51	51	㉒ 溶血性貧血	Tot.	3	3	3	3
	↑	2 (3.9)	8 (15.6)	8 (15.6)	12 (23.4)		↑	0	0	0	0
	Nor.	20 (39.0)	23 (42.9)	34 (66.3)	27 (52.8)		Nor.	3 (100)	3 (100)	1 (33.3)	2 (66.7)
	↓	29 (56.0)	20 (39.0)	9 (17.6)	12 (23.4)		↓	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)
	40>	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (3.8)		40>	0	0	0	1 (33.3)
	M. V.	79.8	84.4	106.3	98.8		M. V.	95.3	108.0	69.3	72.7
⑱ 肝臓瘍	Tot.	10	10	10	10	㉓ 血紫小板減少性病	Tot.	51	49	44	51
	↑	0	0	0	0		↑	4 (7.8)	1 (0.2)	0	19 (37.2)
	Nor.	0	1 (10.0)	4 (40.0)	7 (70.0)		Nor.	30 (58.8)	44 (88.0)	39 (88.7)	29 (56.8)
	↓	10 (100)	9 (90.0)	6 (60.0)	3 (30.0)		↓	17 (33.3)	4 (0.8)	5 (11.0)	3 (5.9)
	40>	1 (10.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)		40>	0	0	1 (2.2)	1 (2.0)
	M. V.	51.8	56.0	72.9	72.2		M. V.	90.7	94.7	71.9	116.7
⑲ ジドピリンベジョーソールン	Tot.	14	14	14	14	㉔ 脾腫	Tot.	17	17	17	17
	↑	0	1 (7.2)	0	4 (28.6)		↑	0	0	0	2 (11.8)
	Nor.	8 (57.6)	10 (73.0)	9 (64.5)	5 (36.5)		Nor.	8 (48.5)	9 (53.0)	9 (53.0)	8 (48.5)
	↓	6 (43.0)	3 (21.5)	5 (36.5)	5 (36.5)		↓	9 (53.0)	8 (48.5)	8 (48.5)	7 (35.2)
	40>	0	0	0	0		40>	0	1 (6.0)	2 (12.1)	0
	M. V.	85.1	85.6	76.9	95.7		M. V.	73.7	71.8	64.1	75.7
㉕ 胆のう症	Tot.	40	39	38	39	㉖ 多血症	Tot.	3	3	3	3
	↑	0	2 (5.1)	2 (5.1)	5 (12.7)		↑	0	0	0	0
	Nor.	25 (62.5)	30 (77.9)	29 (73.9)	21 (53.9)		Nor.	2 (66.7)	3 (100)	1 (33.3)	2 (66.7)
	↓	15 (37.5)	7 (17.9)	7 (17.9)	13 (7.6)		↓	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
	40>	0	0	1 (2.6)	3 (7.8)		40>	0	0	0	0
	M. V.	86.1	91.3	92.1	82.6		M. V.	87.0	94.0	69.0	80.1
㉗ 閉塞性黄疸	Tot.	18	18	18	18	㉘ 白血病	Tot.	73	67	73	72
	↑	0	4 (22.2)	2 (11.0)	10 (55.0)		↑	1 (1.4)	7 (10.5)	0	22 (30.6)
	Nor.	9 (50.0)	13 (72.2)	13 (72.2)	7 (39.2)		Nor.	25 (34.2)	44 (65.7)	38 (52.1)	17 (23.6)
	↓	9 (50.0)	1 (5.6)	3 (16.7)	1 (5.6)		↓	47 (64.4)	16 (24.0)	35 (48.0)	13 (18.1)
	40>	0	0	0	1 (5.6)		40>	2 (2.7)	2 (2.7)	7 (9.6)	4 (5.6)
	M. V.	88.8	97.3	96.3	132.9		M. V.	115.6	111.5	95.5	141.5

表3のⅢ 各因子の測定値
(その存在範囲および平均値)

疾患		プロトロンビン		第Ⅴ因子	第Ⅷ因子	疾患		プロトロンビン		第Ⅴ因子	第Ⅷ因子
		松岡法	Owren法					松岡法	Owren法		
②⑨ 血友病	Tot.	75	70	75	65	③⑥ 慢性腎炎	Tot.	47	40	45	44
	↑	0	5 (7.1)	2 (2.7)	39 (60.0)		↑	1 (2.1)	8 (20.0)	5 (11.1)	21 (52.0)
	Nor.	26 (34.7)	49 (71.2)	49 (65.0)	19 (29.2)		Nor.	29 (61.7)	24 (60.0)	29 (64.4)	22 (50.0)
	↓	49 (66.7)	16 (22.8)	24 (32.0)	7 (10.8)		↓	17 (35.7)	8 (20.0)	11 (24.4)	1 (2.3)
	40>	0	1 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.7)		40>	0	0	0	0
	M. V.	72.6	82.4	70.3	145.2		M. V.	83.3	96.3	88.2	130.4
③⑩ 糖尿	Tot.	17	17	15	17	④⑦ ネフロロイデゼ	Tot.	59	54	56	58
	↑	1 (5.9)	5 (29.5)	2 (13.2)	5 (29.5)		↑	9 (16.6)	11 (19.2)	9 (16.1)	25 (43.1)
	Nor.	8 (47.2)	9 (48.1)	9 (60.0)	8 (47.2)		Nor.	38 (70.3)	31 (57.5)	43 (78.0)	24 (45.0)
	↓	8 (47.2)	3 (17.7)	4 (26.4)	4 (23.6)		↓	12 (23.0)	2 (3.7)	4 (7.1)	9 (15.5)
	40>	0	0	0	1 (5.9)		40>	3	0	0	1 (1.7)
	M. V.	90.9	103.9	91.6	95.4		M. V.	98.5	164.4	107.3	123.8
④⑪ 尿管崩症	Tot.	2	2	2	2	④⑧ リウマチ	Tot.	38	36	38	37
	↑	0	0	0	2 (100)		↑	1 (2.6)	7 (16.4)	4 (10.4)	7 (16.0)
	Nor.	2 (100)	2 (100)	2 (100)	0		Nor.	5 (13.0)	20 (55.6)	16 (41.6)	14 (37.7)
	↓	0	0	0	0		↓	32 (84.2)	9 (25.0)	18 (47.3)	16 (43.4)
	40>	0	0	0	0		40>	0	0	1 (2.6)	4 (10.9)
	M. V.	105.5	106.5	99.0	167.5		M. V.	83.8	88.6	92.4	90.0
④⑫ アルドステロン症	Tot.	1	1	1	1	④⑨ 膠原病	Tot.	12	12	12	12
	↑	0	0	0	0		↑	0	0	1 (8.3)	4 (33.3)
	Nor.	0	1	0	0		Nor.	4 (33.3)	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (41.7)
	↓	1	0	1	1		↓	8 (66.7)	6 (50.0)	5 (41.7)	3 (25.0)
	40>	0	0	0	0		40>	1 (8.3)	0	0	0
	M. V.	79.0	112.0	70.0	59.0		M. V.	68.1	70.5	85.6	110.8
④⑬ ポリリオ	Tot.	1	1	1	1	④⑩ 心弁膜症	Tot.	16	16	16	16
	↑	0	0	0	0		↑	1 (6.2)	1 (6.2)	0	1 (6.2)
	Nor.	1	1	1	1		Nor.	5 (31.3)	8 (50.0)	8 (50.0)	7 (43.7)
	↓	0	0	0	0		↓	10 (62.6)	7 (43.7)	8 (50.0)	8 (50.0)
	40>	0	0	0	0		40>	0	0	1 (6.2)	1 (6.2)
	M. V.	100.0	108.0	110.0	87.0		M. V.	75.0	80.7	72.9	76.8
④⑭ 気管支喘息	Tot.	7	5	7	7	④⑪ 心臓異常疾患	Tot.	8	8	8	8
	↑	0	0	0	2 (28.5)		↑	0	0	0	0
	Nor.	7 (100)	0	0	1 (14.3)		Nor.	3 (37.5)	6 (66.7)	4 (50.0)	1 (12.5)
	↓	0	1 (20.0)	2 (28.5)	4 (57.2)		↓	5 (63.3)	2 (25.0)	4 (50.0)	7 (87.5)
	40>	0	0	0	1 (14.3)		40>	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
	M. V.	93.0	85.8	90.4	98.6		M. V.	76.7	82.1	68.3	58.0
④⑮ 急性腎炎	Tot.	12	12	12	12	④⑫ 心筋障害	Tot.	48	47	47	48
	↑	0	4 (33.3)	0	4 (33.3)		↑	0	3 (6.4)	1 (2.1)	6 (12.5)
	Nor.	8 (66.7)	8 (66.7)	8 (66.7)	3 (25.0)		Nor.	20 (41.7)	38 (80.9)	29 (60.9)	18 (37.5)
	↓	4 (33.3)	0	4 (33.3)	5 (41.5)		↓	28 (58.3)	6 (12.9)	17 (35.7)	24 (6.3)
	40>	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)		40>	0	0	2 (4.2)	3 (6.3)
	M. V.	85.6	105.3	73.5	95.3		M. V.	80.2	89.6	82.2	79.5

(その存在範囲および平均型)

カッコ内は症例数に対する割合 (%)

-15.4, 肺炎の-11.5等が代表的であるがその理由は明らかではない。

B: 各因子の高値を示す疾患

各因子の高値を示す疾患としては表3②にみられるようにネフローゼでは4因子とも非常な高値を示す傾向が強く、平均値も全疾患の最高を示している。表4, 表5で平均値についてみると白血球, 血友病, 慢性腎炎, ネフローゼ, 閉塞性黄疸はいずれも第Ⅶ因子が高いが白血病(急性, 慢性とも)および慢性腎炎では高値から低値迄のばらつきが多く, 一般に正常範囲以下の値を示すものが多いことは表3②, ③(正常範囲より低値をとる症例の欄)および図2, 図3にみられる通りである。

C: 各因子高値が疾患中に占める割合の多いもの

表4, 表5で平均値についてみるとOwren法プロトロンビンの値がネフローゼで非常に高いが, それ以外には平均値としては著増したものはみられない。表4, 表5のように平均値だけについてみると, いずれかにかたよつた高値あるいは低値のみによつて左右されることがあるので, 表3において正常範囲より高値を示す値が各疾患中に占める割合をとつてその大なるものから拾い出すと, 肺癌⑤のOwren法(50.0%), 閉塞性黄疸②の第Ⅶ因子(55.0%), 血小板減少性紫斑病②の第Ⅶ因子(37.2%), 血友病②の第Ⅶ因子(60.0%), 白血病②の第Ⅶ因子(30.6%), 急性腎炎③のOwren法(33.3%), 第Ⅶ因子(33.3%), 慢性腎炎③の第Ⅶ因子(52.0%), ネフローゼ⑦の第Ⅶ因子(43.1%), 膠原病③の第Ⅶ因子(33.3%), 高血圧動脈硬化症③の第Ⅶ因子(37.5%), 髄膜炎④の第Ⅶ因子(33.3%), であり, 特に著しく大巾な割合で増加しているものは余りない。

D: 各因子の平均値が低値を

表 4 A群(20例以上)疾患の平均値

			プロトロンビン		第Ⅴ因子	第Ⅶ因子
			松岡法	Owren法		
肺	結	核	85.5	97.9	94.5	112.7
胃	潰	瘍	↓ 81.6	96.1	76.2	80.6
急	性	肝	↓ 63.5	↓ 60.2	↓ 64.9	↓ 67.2
慢	性	肝	↓ 76.9	77.0	81.0	73.1
肝	硬	変	↓ 64.6	↓ 62.9	↓ 65.5	↓ 46.6
肝		癌	79.8	84.4	106.3	98.8
胆	の	う	86.1	91.3	92.1	82.6
低	色	素	91.2	82.9	78.6	97.0
再	生	不	82.8	82.9	88.4	102.7
血	小	板	90.7	94.7	↓ 71.9	116.7
白	血	病	115.6	111.5	95.5	↓ 141.5
血	友	病	↓ 72.6	82.4	70.3	↓ 145.2
慢	性	腎	83.3	96.3	88.2	↓ 30.4
ネ	フ	ロ	98.5	↓ 164.4	107.3	↓ 123.8
リ	ウ	マ	83.8	88.6	92.4	90.0
心	筋	障	80.2	89.6	82.2	76.5
脳	血	栓	↓ 79.1	29.3	81.8	80.4
血	栓	性	87.4	82.5	↓ 68.3	70.6

表 5 B群疾患(6~19例)の平均値

			プロトロンビン		第Ⅴ因子	第Ⅶ因子
			松岡法	Owren法		
肺		炎	83.3	↓ 71.8	86.5	↓ 62.1
胸	膜	炎	↓ 78.1	102.3	88.1	↓ 70.1
肺		癌	↓ 78.3	106.0	80.2	↓ 67.5
肺	化	膿	↓ 73.6	93.6	109.8	100.4
胃		癌	83.8	85.5	88.7	↓ 68.7
寄	生	虫	92.2	92.8	82.4	81.9
肝	膿	瘍	↓ 51.8	↓ 56.0	↓ 72.9	72.2
Gilbert, Dubin-Johnson			85.1	85.6	76.9	72.2
閉	塞	性	88.8	97.3	96.3	↓ 132.9
脾		腫	↓ 73.7	↓ 71.8	↓ 64.1	75.7
糖	尿	病	90.9	103.9	91.6	95.4
気	管	支	93.0	85.5	90.4	98.6
急	性	腎	8.56	105.3	73.5	95.3
膠	原	病	↓ 68.1	↓ 70.5	85.6	110.8
心	弁	膜	↓ 75.0	80.7	72.9	76.8
心	刺	戟	76.7	82.1	68.3	↓ 58.0
閉	塞	性	81.0	81.6	83.0	↓ 60.4
高	血	圧	96.6	86.9	74.1	105.5
脳	出	血	↓ 72.7	103.2	78.1	107.5
脱	髓	性	92.5	73.2	78.8	84.8
髓	膜	炎	93.3	96.7	87.8	99.2

図 2 急性白血病と慢性白血病の各因子測定値

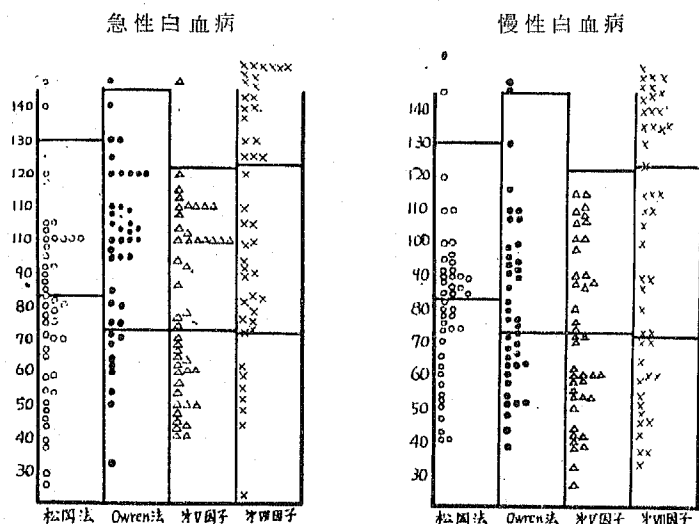
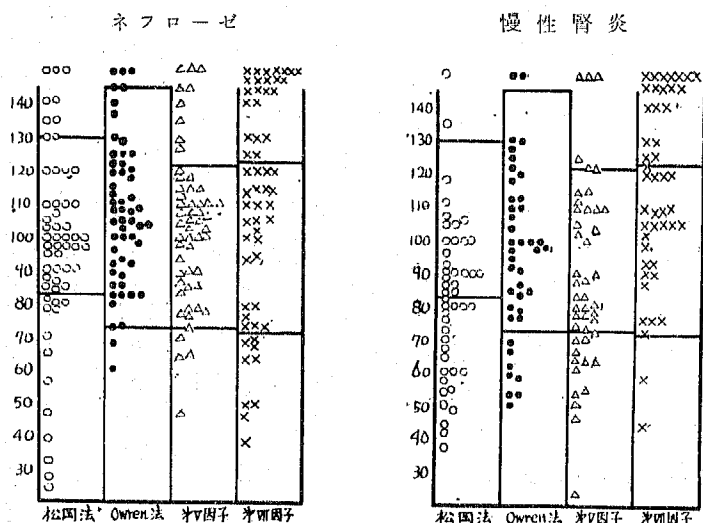


図 3 ネフローゼおよび慢性腎炎の各因子測定値



示す疾患

主として臨床的に問題になるのは低値を示す場合で、これら4因子についてみたゞけでも明らかに出血を来し得ると考えられるほど低下した場合もある。平均値について全体的にみれば表4のA群18疾患ではプロトロンビンの低下したものは松岡法では急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、胃潰瘍、血友病、脳血管々塞症の6疾患、Owren法では急性肝炎と肝硬変の2疾患のみ、第Ⅴ因子は急性肝炎、肝硬変、血小板減少性紫斑

病、血栓性静脈炎、第Ⅶ因子については急性肝炎、肝硬変であり、平均値を表5のB群21疾患についてみるとプロトロンビン松岡法の減少は胸膜炎、肺癌、肺化膿疾患、肝膿瘍、脾腫、(リウマチ以外の)膠原病、心弁膜疾患、脳出血であるがOwren法では肺炎、肝膿瘍、脾腫、膠原病の4疾患、第Ⅴ因子は肝膿瘍、脾腫、第Ⅶ因子は肺炎、胸膜炎、肺癌、胃癌、心刺戟障碍、閉塞性動脈炎に減少がみられる。これら平均値の低値を示すものから順番に列挙すると図4の通りで肝硬変はいずれの因子の平均値も極端に低下し次いで急性肝炎において第Ⅶ因子をのぞく他の3因子が下位3番目迄に入っている。急性肝炎の第Ⅶ因子とても67.2%であり正常より減少した値を示す例数は表7でみるように50%で著しい低下を示していることは明らかであり、従来からいわれているように肝実質細胞障碍の高度な両疾患については特に表7に示して比較したが各凝血因子の低下も著明であつた。

E: 40%低値の因子が疾患中に占める割合が多いもの

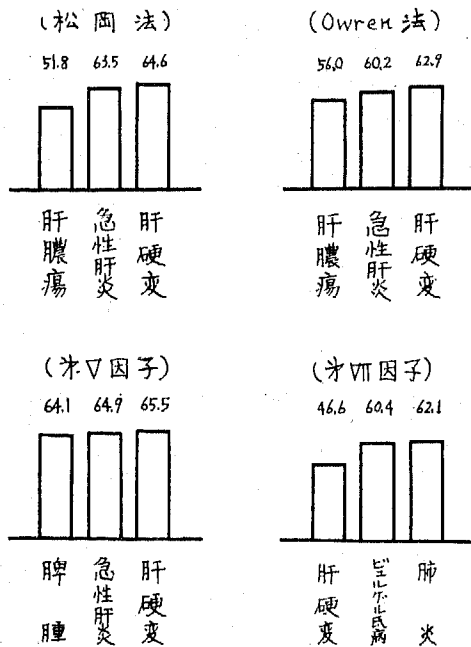
更に詳しく観察して各因子40%以下に低下したものの割合をみると表7のように急性肝炎、肝硬変の第Ⅶ因子は実にそれぞれ症例中の23.3%, 32.4%が40.0%以下の値をとっており、一層肝疾患における因子低下の程度が明らかである。肝硬変症ではプロトロンビン、第Ⅴ因子も40%以下の低値の占める割合が大きく、他に40%以下の低値をとるもの

を同様に表3についてみると、慢性肝炎⑩の第Ⅶ因子(23.3%), 白血病⑳の第Ⅴ因子(9.6%), 再生不良性貧血㉑の第Ⅶ因子(13.6%), 脾腫㉒の第Ⅶ因子(11.8%), 胃癌㉓の第Ⅶ因子(21.0%), リウマチ㉔の第Ⅶ因子(10.9%)等であり、平均値としてはさほど低下していなかった慢性肝炎⑩は高値と低値のばらつきが広いように思われ、第Ⅶ因子だけについてみると40%以下の低値が実に23.3%も占めた。

表 6 A, B群37疾患における Owren 法, 松岡法各平均値の比較
(Owren 法-松岡法で示す)

肺		炎	-	11.5	脾		腫	-	1.9									
肺	結	核	+	12.4	多		症	+	7.0									
胸	膜	炎	+	34.2	白	血	病	-	4.1									
肺		癌	+	27.7	血	友	病	+	9.8									
胃	化	患	+	20.0	糖	尿	病	+	13.0									
胃	潰	瘍	+	14.5	氣	管	支	喘	-	7.2								
寄		癌	+	1.7	急	性	腎	炎	+	19.7								
寄	生	虫	+	0.6	慢	性	腎	炎	+	13.0								
癌	性	腹	-	15.4	ネ	フ	ロ	ゼ	+	165.9								
急	性	肝	-	3.2	リ	ウ	マ	チ	+	4.8								
慢	性	肝	+	0.1	膠		原	病	+	2.4								
肝	硬	變	-	1.7	心	弁	膜	症	+	5.7								
肝		癌	+	4.6	心	刺	戟	常	+	5.4								
肝	膿	瘍	+	4.2	心	筋	障	碍	+	9.4								
Gilbert Dubin-Johnson				+	0.5	胆	血	栓	々	塞	症	+	13.2					
閉	塞	性	黃	疸	+	8.5	閉	塞	性	動	脈	內	膜	炎	+	0.6		
低	色	素	性	貧	血	-	8.3	血	栓	性	靜	脈	炎	-	4.9			
再	生	不	良	性	貧	血	+	0.1	高	血	圧	・	動	脈	硬	化	-	9.7
血	小	板	減	少	性	紫	斑	病	+	4.0								

図 4 平均値が低値を示す疾患3種づつ



F: 各因子低値が疾患中に占める割合が高いもの

ばらつきによる影響のために平均値では疾患毎の詳細

細な変動をうかがい得ないうらみがあるので、正常値以下の値をとる割合を観察することが必要である。正常以下の値がその疾患中で50%以上を占めるものを表3から拾うと、肺炎(表3の①)の第Ⅶ因子(87.5%), 肺結核③の松岡法(88.9%), 胸膜炎③の松岡法(88.9%), 第Ⅶ因子(77.8%), 肺癌⑤の第Ⅶ因子(66.7%), 第Ⅶ因子(83.3%), 肺化膿疾患④の松岡法(88.9%), 胃潰瘍⑥の第Ⅶ因子(57.2%), 胃癌⑧の第Ⅶ因子(58.3%), 癌性腹膜炎⑩の松岡法(63.3%), 肝癌⑪の松岡法(56.9%), 脾腫⑫の松岡法(53.0%), 気管支喘息⑭の第Ⅶ因子(57.2%), リウマチ⑮の松岡法(84.2%), 膠原病⑯の松岡法(66.7%), 心弁膜疾患⑰の松岡法(62.0%), 心刺戟障碍⑱の松岡法(63.3%), 第Ⅶ因子(87.3%), 心筋障碍⑲の松岡法(58.3%), 脳血栓々塞症⑳の第Ⅶ因子(72.8%), 脳出血㉑の松岡法(63.1%), 第Ⅶ因子(52.5%)となり、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の他は40%以下に減少した値を示すものの割合は比較的多くない。以上の低値を示すものは松岡法プロトロンビン時間の測定にあたってはほとんど延長を示しており、その多くはOwren法でも同様の傾向があつた。

G: 4因子, 3因子, 2因子(平均値)の減少している疾患

測定した4因子の平均値がいずれも減少していたの

表 7 急性肝炎・肝硬変症における4因子の増減

		プロトロンビン		第Ⅴ因子	第Ⅶ因子
		松岡法	Owren法		
急性肝炎	症例	115	113	112	116
	正常より増加の例	2 (1.5%)	6 (5.3%)	4 (3.6%)	12 (10.3%)
	正常範囲	54	55	62	46
	正常より減少の例	59 (51.3%)	52 (46.0%)	46 (41.1%)	58 (50.0%)
	40%以下の減少例	2	4	4	27 (23.3%)
	平均値 (%)	63.5	60.2	64.9	67.2
肝硬変症	症例	111	109	108	111
	正常より増加の例	0 (0%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	6 (5.6%)
	正常範囲	24	30	40	32
	正常より減少の例	87 (78.4%)	77 (70.6%)	67 (62.0%)	73 (62.2%)
	40%以下の減少例	8	16	9	36 (32.7%)
	平均値 (%)	64.6	62.9	65.0	46.6

は急性肝炎と肝硬変であつたが、3因子の減少しているのはA群になく、B群では肝臓瘍(松岡法, Owren法, 第Ⅴ因子)および脾腫(松岡法, Owren法, 第Ⅴ因子)にみられた。2因子の減少も上記の他A群にはなく、B群では肺炎(Owren法, 第Ⅶ因子), 胸膜炎(松岡法, 第Ⅶ因子), 肺癌(松岡法, 第Ⅶ因子), 膠原病(松岡法, Owren法)にみられている。著者はWeber-Christian氏病の一例で発疹, 発熱の増悪と共に松岡法, Owren法, 第Ⅶ因子の3因子が大巾に低下し, 出血性素因を呈して死亡した症例を経験しているが, この時の凝血因子は表8のごとくである。この例は他に毛細管抵抗の減弱, フィブリノーゲンの著明な減少, 血漿, 血清のトロンボプラスチン形成能の低下, 線溶能の亢進がいずれも明らかであつた。

H: 血液疾患のプロトロンビン, 第Ⅴ, 第Ⅶ因子について

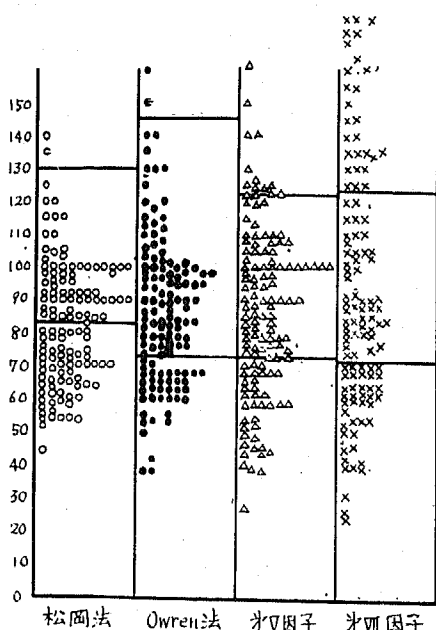
日常出血を来しやすい白血病, 再生不良性貧血についてみると白血病(図2および表3③)は急性と慢性の間ではこの4因子に関して明らかな増減の差はない。急性, 慢性とも第Ⅶ因子は相当高値を示すものが多いが松岡法, Owren法, 第Ⅴ因子については図2にみられるように正常値以下に存在するものが可成り多い。このことは再生不良性貧血(図5)についても同様の傾向がみられる。正常値より低下している値を示すものの割合からいうと, プロトロンビン松岡法と第Ⅴ因子は白血病で64.4%および48.0%で再生不良性貧血の45.2%および26.1%より低いものが多く, 逆に再生不良性貧血のOwren法, 第Ⅶ因子の正常以下の低下値は35.6%と29.3%で白血病の24.0%, 18.1%

表 8 Weber-Christian 氏病一症例の出血性素因

		鼻出血・吐血 ↓		
		20/x	20/x	7/x
出血時間		3'00"	3'00"	34'30"
血小板数		101000	115000	52000
毛抵抗 細管抗	V. Borbely	10~15ヶ	11ヶ	(卅)
	Rumpel Leede	20ヶ	25'	(卅)
凝固時間		10'	10'	35'
プロ ビ ロン	松岡法	82%	54%	0
	Owren法	78%	54%	87%
第Ⅴ因子		102%	117%	86%
第Ⅶ因子		98%	41%	-
フィブリ ノーゲン		358.5mg/dℓ	171.2mg/dℓ	58.9mg/dℓ
ト活 ・性 ・度	血漿	59%	83%	38%
	血清	81%	98%	25%
線溶能(分) (Eaglob法)		300'	300'	75'
S. K. 活 性 (秒)	血漿	153"	53"	60"
	血清	60"	82"	-

より多く占めている。これらの値のうちで40%以下の極めて低い値をとるものの占める割合は両疾患, 各因子の間で特に著しい差はみられなかつた。

図5 再生不良性貧血



Ⅶ 総括および考按

1935年 Quick によつてプロトロンビン時間測定法⁽⁷⁾⁽⁸⁾が考案されて以来、Wilson⁽¹⁴⁾、Quick⁽¹⁵⁾は血漿プロトロンビン値と馬尿酸排泄試験が関係ありといひ、1929年に Vitamin K が発見されて以後、V. K. を負荷した際の反応⁽¹⁾により肝機能をうかがい知ることができるようになった。Brinkhaus らは臍帯血および新生児のプロトロンビンは一段法では正常にでるのに二段法で測定すると正常成人の $1/3 \sim 1/4$ を示すのみであることを知つた。更に Barlik⁽¹⁶⁾は出血のある黄疸患者で凝血時間が延長していることを観察し、Quick も黄疸、殊に閉塞性黄疸でプロトロンビンの減少していることを認め、他にも同様の報告がみられる⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾が、このような胆道疾患の他、肝疾患では第IX、第X因子等の他にプロトロンビン、第VII因子更には第V因子の減少があり、これもやはり一段法プロトロンビン時間はこれを正確には反映しない⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ことが明らかにされている。Quick 原法⁽⁷⁾および改良法⁽⁸⁾プロトロンビン時間は現在もつとも routine に行われており、抗凝固剤療法の control にも本法が満足すべき結果を得ることも結論されている⁽²¹⁾が、著者は前報でプロトロン転化促進因子の相当な減少がプロトロンビン転化およびプロトロンビン形成に大きな障害をおよぼすことを実験的に確かめた上で、本報告において臨床各疾患のプロトロンビン、第V、第VII因子を測定しこれ

らの分析を行つた。而もプロトロンビンについては可及的真の値を得る方法として従来の(松岡)一段法の他に Owren 法を併行した。余り減少していない疾患群の間では両法は佐竹⁽²²⁾の述べているように相関々係を有しているが、高度の減少値を含むものでは Owren 法の値の方が高く出るのは当然であらうと思われる。

ところで臨床的に hypoprothrombinemic state を呈するものは多い。本態性低プロトロンビン血症はもとより第V⁽²³⁾、第VII因子欠乏症⁽²⁴⁾も一段法プロトロンビン時間を延長する。はじめに閉塞性黄疸や胆汁鬱等で V. K. の利用障害によつて低プロトロンビン血症があることが知られ⁽¹⁹⁾、Quick 以後 Smith などにより肝胆道疾患でプロトロンビン障害のあることがわかつて来た。先天性の第Vまたは第VII因子単独欠乏症はそれぞれ鼻出血、粘膜出血等の症状を呈するといわれるが、著者の成績では肝硬変症でプロトロンビン、第V、第VII因子いずれもが40%位に低下したものでも出血症状はほとんどみられなかつたが Weber-Christian 氏病の一例ではフィブリノーゲンの減少、血清トロンボプラスチン活性度の低下をも併せて各因子の著明な低下に伴う消化管出血、鼻出血があつた。肝胆道疾患については既に佐竹⁽²²⁾が詳細に報告しているが、プロトロンビンは急性肝炎、慢性肝炎のほか特に肝硬変、肝癌で活性度の低下をみるが閉塞性黄疸では正常および正常以上に上昇している例があり、第VII因子は急性肝炎、肝硬変で著明に低下し、閉塞性黄疸は一例の低下以外は正常か増加のものが多かつたという。そしてプロトロンビンと第V、第VII因子の間には少ない危険率で相関があり、特に第VII因子とは急性肝炎、肝硬変でプロトロンビンの低下とほとんど全く並行して正常以下に下つている例が多く、これは著者の結果とよく一致している。田中⁽²⁵⁾は十二指腸潰瘍、胃癌、胆道疾患の手術前後のプロトロンビンを検討し、手術を施行したものはプロトロンビン値は改善したが、胃癌の切除不能群では低値に留まつたと報告しており、著者は胃癌において第VII因子の低下著明なものが約50%もあつたことを認め、胃潰瘍では第V因子に正常値以下の値を占めるものが多かつた。次に出血を来す血液疾患についてみると白血病については日比野⁽²⁶⁾らの詳細な報告がある。プロトロンビンは出血例で平均値72%、範囲は58~85%、非出血例では平均75.2%、範囲41~130%であつたという。出血は主として急性症に多いがプロトロンビン時間延長と出血は必ずしも並行しないともいつている。特に急性骨髄性白血病で出血例の半数以上約 $2/3$ が正常値以下にあるとしている

が、白血病のプロトロンビン時間延長は Scanlon, Brinkhaus²⁷や Stefanini²⁸らも認めている。日比野はさらに白血病の第Ⅴ因子は出血例で正常値附近に多いことを示しているが Lewis²⁹は第Ⅴ因子の減少を記載している。日比野らは更に第Ⅶ因子は出血例ではばらつきが多いが非常な低値をも含めて正常範囲以下が多く、この点著者の結果と同じであり、また非出血群でかなりの高値をとるもののあることも著者の成績とよく一致する。Künzer³⁰は白血病で第Ⅶ因子も減少することを示した。日比野³¹は白血病の他、血小板減少性紫斑病、再生不良性貧血を含めて出血には血清、血漿の凝血因子の他に血小板、血管抵抗の減弱という合計三つの要因が重なっていることを強調している。脇坂ら³²は再生不良性貧血について述べ、出血の認められるものは86.6%、主訴では38.7%であつたがプロトロンビン減少の著明なものは6.2%しかかつたと報告しており、特に血小板数、出血時間との関連性はなかつたとしている。小口³³らは少数例であるが再生不良性貧血の凝血因子について検索し、各因子とも正常範囲が多かつたと報告している。著者の成績は平均値の低下は余りみられなかつたが、正常範囲以下のものが多く、40%以下のものも数%みられた。いずれにしても出血性素質には血管壁の問題、血小板の質、量をも併せ考えねばならない。Savacool³⁴, Sheely³⁵が肺結核でプロトロンビン低下を知り、V. K. が有効であつたとし、Farber and Miller および Levy 等も同様のことを報告している。著者の成績では肺結核の松岡法は平均値は低値をとらないが正常範囲以下に存在する例が55.6%もあつた。松岡³⁶は血液凝固性より血栓々塞症の原因を分析し、これら疾患40例中100%以上の値を示したものはプロトロンビンで4例、第Ⅴ因子3例、そして第Ⅶ因子で110%以上の高値を示したのも4例であり、血小板数、フィブリノーゲンの高値を含めて血栓々塞症の発生と関連し注目されると述べ、中尾ら³⁷も片麻痺を起した患者について調べたところによると thrombosis では、有意ではないがプロトロンビン時間13秒以下が多く、プロトロンビン濃度の平均値は thrombosis で有意性をもつて高いことを認めている。そして第Ⅴ因子には有意の差はなく、第Ⅶ因子は thrombosis の group で最高で、対照との差は5%もあつてこれは有意といえると述べている。著者の結果では心筋障碍の松岡法、脳血栓々塞症の第Ⅴ因子は平均値でみるとそれぞれ58.3%、72.8%であり高値を示すようなことはなかつた。網内系と血液凝固の研究は多くないが著者らの実験的成績^{38,39}の他にプロトロンビン濃度は網内系の発達と並行することが

認められており⁴⁰、重症膠原病等でプロトロンビンの低下することはうなづけることであろう。以上各種疾患についてプロトロンビン（松岡法、Owren 法）、第Ⅴ、第Ⅶ因子を測定した結果を述べて検討した。測定値中、第Ⅶ因子は増加したものが多いが、検査にあつて可及的の注意を払っているにもかかわらず、プロトロンボラスチン形成不良などのために4時間以上たつた血清でもなお残存プロトロンビンの影響があることも考えられる。

一段法ではプロトロンビンの他第Ⅴ、第Ⅶ因子も変動がわずかの時はプロトロンビン時間延長が著明でなく、これら因子が40%以下にならないとさほど延長しないといわれ⁴¹、この点でも著者の成績とよく一致した。

Ⅶ 結 論

松岡内科の患者1501例についてプロトロンビン第Ⅴ、第Ⅶ因子を測定した結果を得た。

(1) Owren 法プロトロンビンと松岡法プロトロンビン値を比較してみると、両因子が余り低値をとらない疾患の間では相関々係を有しているが第Ⅴ、第Ⅶ因子のいずれかが高度に減少した疾患では Owren 法プロトロンビン値の方が高値をとる。

(2) 松岡法プロトロンビン値、Owren 法プロトロンビン値、第Ⅴ因子、第Ⅶ因子のいずれもが高値を示す疾患はネフローゼである。

(3) 平均値についてみると白血病、血友病、慢性腎炎、ネフローゼ、閉塞性黄疸でいずれも第Ⅶ因子が高値を示している。その他の疾患および特定の因子のみの著しい増加傾向はない。

(4) 肺癌では、Owren 法、閉塞性黄疸、血友病、慢性腎炎およびネフローゼにおいては第Ⅶ因子は高値を示した。

(5) 4因子すべてが減少しているものは急性肝炎と肝硬変であり特に40%以下の値をとるものの割合はそれぞれ23.3%、32.4%を占めた

(6) 他に40%以下の値の多いものは慢性肝炎の第Ⅶ因子、胃癌の第Ⅶ因子、再生不良性貧血の第Ⅶ因子等である。

(7) 平均値としてはさほどの低値でないものも高値と低値のばらつきがひろく、慢性肝炎は正常値以下の占める割合が可成り大である。慢性肝炎の他に心刺戟異常疾患、心弁膜疾患、胸膜炎、肺結核、肺癌、胃潰瘍、脳血栓々塞症、脳出血の第Ⅴ因子、肺炎、胸膜炎、胃癌、心刺戟異常の第Ⅶ因子は平均値はさほど低値を示さないが正常範囲以下に存在する割合が大であ

つた。

(8) 平均値で因子が減少しているのは肝臓瘍、脾腫で、2因子の減少のあるものは肺炎、胸膜炎、肺癌、膠原病である。

(9) 白血病、再生不良性貧血等の血液疾患では4因子の明らかな増減はない。低下している3因子は前者が松岡法プロトロンビン値、第Ⅴ因子に比較的多く、後者ではOwren法プロトロンビン値、第Ⅶ因子に多くみられた。

(10) 疾患の鑑別上、閉塞性黄疸で第Ⅶ因子は明らかに高値を示し、急性肝炎、肝硬変症では非常に低値をとる。ネフローゼと慢性腎炎では共通して第Ⅶ因子の高値をとるものが多いが、松岡法、第Ⅴ因子に関しては慢性腎炎の方に低値を示すものが多くみられ、特に腎不全ないし尿毒症に著明であつた。

(11) 脳血栓・塞症、心筋障碍、血栓性静脈炎で4因子は正常値より増加しているものは少数でむしろ正常より低値を示すものの方が多かつた。

本論文の要旨は第24回日本血液学会総会において発表した。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた恩師松岡松三教授に深く感謝の意を表します。同時に牛血液の採取に労を惜しまなかつた本学生化学教室ならびに絶えず御協力を頂いた当教室員諸兄に厚くお礼を申し上げます。

文 献

- ①Koller, F.: Das Vitamin K u. Seine Klinische Bedeutung, Leipzig, 1941.
- ②Ware, A. G., Seegers, W. H.: Am. J. Clin. Path., 19: 471, 1949.
- ③Owren, P. A. & Aas, K.: Scand. J. Clin. & Lab. Invest., 3: 201, 1951.
- ④Owren, P. A.: Scand. J. Clin. & Lab. Invest., 1: 81, 1949.
- ⑤Koller, F., Loeliger, A. & Duckert, F.: Acta haemat., 6: 1, 1951.
- ⑥Owren, P. A.: Lancet, II: 754, 1959.
- ⑦Quick, A. J.: J. Biol. Chem., 109: 73, 1935.
- ⑧Quick, A. J.: Am. J. Clin. Path., 10: 222, 1940.
- ⑨松岡松三: 日医新報, 1314: 37, 1949.
- ⑩萩原洋三: 信州医誌, 6: 252, 昭32.
- ⑪Koller, F., Loeliger, A. and Duckert, F.: Acta haemat., 6: 1., 1951.
- ⑫菊池 晃: 東京医誌, 66: 534, 昭33.
- ⑬Quick, A. J. et al: Am. J. Med. Sci., 190: 501, 1935.
- ⑭Wilson, S. J.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 41: 559, 1939.
- ⑮Quick, A. J.: Am. J. Clin. Path., 10: 222, 1940.
- ⑯Barlik, A.: Arch. Klin. Chir.,

- 176: 252, 1933.
- ⑰Ware, E. D. et al: Am. J. Physiol., 114: 667, 1936.
- ⑱Stewart, J. D.: Ann. Surg., 109: 588, 1939.
- ⑲Perlick, E.: Z. f. exper. Med., 116: 540, 1951.
- ⑳Mann, J. D., But, H. R. & Hurn, M.: Gastroenterology, 11: 221, 1948.
- ㉑Thrombose u. Embolie: Referate der I Internationale Tagung, Benno. Schwabe & Co., Basel, p. 1211. 1955.
- ㉒佐竹清人: 日本臨床, 17: 2143, 1959.
- ㉓Owren, P. A.: Lancet, I: 446, 1947.
- ㉔Alexander, B., Goldstein, R. et al: J. Chin. Invest., 30: 596, 1951.
- ㉕田中隆正: 日消誌, 56: 819, 1959.
- ㉖Hibino, S., Asai, K. et al: Research papers on Blood Coagulation, Tokyo, 10, 1960.
- ㉗Scanlon, G. K., Brinkhaus, K., Warner, F. and Smith, H.: J. A. M. A., 112: 1898, 1939.
- ㉘Stefanini, M.: Lancet, No. 6655: 606, 1951.
- ㉙Lewis, T. H., Burchenal, J. H. et al: Am. J. Clin. Path., 28: 433, 1957.
- ㉚Künzer, W., Stöder, S. and Hoffmann, I.: Ztschr. Kinderh. Kunde, 81: 431, 1958.
- ㉛日比野進: 59回日本内科学会講演(東京). 1962.
- ㉜脇坂行一ほか: 日本臨床, 17: 2117, 1959.
- ㉝松岡松三・小口源一郎: 日内会誌, 49: 190, 1960.
- ㉞Savacool, S. W.: Am. J. Med. Sci., 201: 830, 1941.
- ㉟Sheely, R. F.: J. A. M. A., 117: 1603, 1941.
- ㊱松岡松三: 脈管学, 1: 27, 1961.
- ㊲Nakao, K., Maekawa, T. et al: Research papers on Blood Coagulation, Tokyo, 120, 1960.
- ㊳松岡松三・古田精市・児島俊也ほか: 日血会誌, 23: 549, 1960.
- ㊴松岡松三・古田精市・児島俊也ほか: 日血会誌, 24: 246, 1961.
- ㊵Warner, E. D., Brinkhaus, K. M., Smith, H. P.: Am. J. Physiol., 125: 266, 1939.
- ㊶Gonyea, L. M., Hjort, P. & Owren, P. A.: J. Lab. Clin. Med., 48: 624, 1956.