

原 著

慢性腎不全患者および長期血液透析患者における
血液線溶能の動態, とくに線溶抑制因子について

市 川 董 一 郎

信州大学医学部第二内科学教室
(主任: 小田正幸教授)

STUDIES ON FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF UREMIC
AND LONG-TERM HEMODIALYTIC PATIENTS: WITH
SPECIAL REFERENCE OF FIBRINOLYSIS INHIBITOR

Toichiro ICHIKAWA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. Masayuki ODA)

Key words: 慢性腎不全 (chronic renal failure)
血液透析 (hemodialysis)
血液線溶能 (fibrinolytic activity)
低分子線溶抑制因子 (low molecular weight fibrinolysis inhibitor)

I. 緒 言

慢性腎不全患者に血液透析治療がおこなわれるようになってから、すでに10数年を経た。当初、透析導入時の外シャント閉塞は大きな問題であった。今日、シャントは、ほとんど内シャントにかわったもの、透析導入時のシャント閉塞、尿毒症性出血性心外膜炎、透析中の異常出血など、血液凝固線溶系の異常にともなういくつかの合併症の病態および対策について未解決の問題はおおい。

本研究では、A) 慢性腎不全で血液透析に導入した患者における導入前および導入後の血液線溶能の変動(実験A)、B) 安定期の慢性血液透析患者における1回の透析前後の血液線溶能の変動(実験B)、C) 実験A、実験Bの結果より、血液透析によって低下すると考えられた低分子 fibrinolysis inhibitor (plasmin inhibitor および inhibitor of plasminogen activator) の変動(実験C) などについて臨床検討をおこない考按を加えた。

II. 対 象

A) 実験A、実験Cでは慢性腎不全で血液透析に導入した患者13例を対象とした。男8例、女5例、年齢は27~59才、平均40才である。原疾患は、慢性糸球体腎炎10例、嚢胞腎1例、結核性腎萎縮1例、糖尿病性腎症1例である。

B) 実験Bでは、透析導入後6ヵ月以上を経て安定期に入った慢性血液透析患者40例を対象とした。男23例、女17例。年齢は18才~66才、平均42才で、平均透析期間は2年6ヵ月である。原疾患は、慢性糸球体腎炎37例、糖尿病性腎症2例、嚢胞腎1例である。

C) 限外濾過法 extracorporeal ultrafiltration method (以下 ECUM) にてえた透析排液は安定期の患者5例より採取した。(実験C) 患者は男3例、女2例、年齢23才~52才で、原疾患は全例、慢性糸球体腎炎である。

D) 実験A、実験Bでは、38例の健康正常者(年齢21~56才、平均32才)についても測定し、正常対照群とした。

Ⅲ. 方 法

実験A 慢性腎不全患者における透析治療導入前後の線溶能の変動

慢性腎不全患者で血液透析に導入した患者13例の、導入直前の血漿と導入3ヵ月後の血漿を採取した。血漿採取には、3.8%クエン酸ソーダ1容に血液9容を加え、遠沈して血漿をえた。血漿は採血後3時間以内に -80°C に凍結保存し、測定直前に融解した。検査項目は、

1) Euglobulin lysis time (以下 ELT) : 吉田らの方法にておこない、溶解時間測定には名市大式自動写真測定装置を使用した。

2) Plasminogen (以下 Plg.) 活性 : Lysine-Sepharose をもちいた affinity chromatography による松本ら²⁾の方法にて分離して測定した(図1)。

① Lysine-Sepharose[®] (第1化学) 1.0ml を入れたカラムに、0.005M リン酸緩衝液 (PBS) 混合 0.15M NaCl 溶液 (PH 7.5) 10.0ml を加え洗滌し、② 血漿 1.5ml と 0.005M PBS 混合 0.15M NaCl 溶液 (PH 7.5) 4.5ml を加えて、溶出する分画 (以下 Fr.) を Fr. 1 とし、③ 続いて 0.005M PBS 混合 1.0M NaCl

溶液 (PH 7.5) 6.0ml を加え溶出する分画を Fr. 2、④ さらに 0.1M 酢酸 3.0ml を加え溶出する分画に 0.5M PBS (PH 7.5) 3.0ml を加え、0.5M NaOH 溶液で PH 7.5 に調整した液を Fr. 3 とした。Plg. 活性の測定には、fibrinogenolysis をもちいる五十嵐ら³⁾の trinitrophenyl (以下 TNP) 法に若干の変更を加えておこなった(表1)。Plg. 活性の測定には、Plg. を含む Fr. 3 に 2,000U/ml の streptokinase (Vari-dase[®] 日本レダリー) を加え、 38°C 、30分間保温し plasmin (以下 Plm.) に活性化させたのち 2.0% TNP 用 Fibrinogen[®] (第1化学) を加え、 38°C 、60分間 fibrinogenolysis をおこない、切断された N 末端を TNP 法で比色測定した。Plg. 活性は、活性化された Plasmin[®] (ミドリ十字) で検量線を作製し casein unit/ml (以下 C. U/ml) であらわした。

3) Plasmin inhibitor (以下 Pl. inh.) 活性 : Lysine-Sepharose をもちいた affinity chromatography でえられた Fr. 1 に 2.0C. U/ml Plasmin[®] (ミドリ十字) 溶液を加え 38°C 、30分間保温し、TNP 用 Fibrinogen[®] (第1化学) を加え、 38°C 、60分間 fibrinogenolysis をおこない、TNP 法で比色測定し、生理食塩液を加えた control との差で Pl. inh.

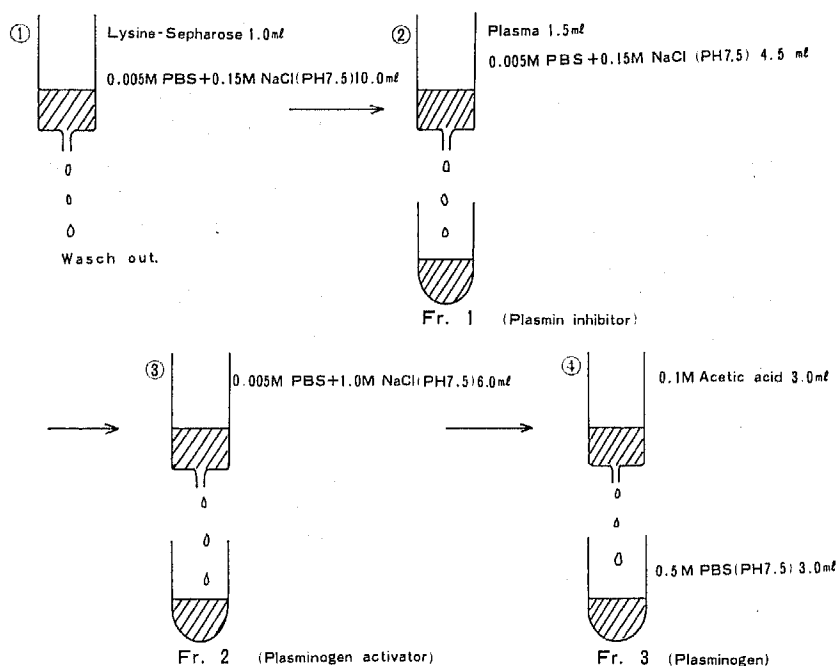


図 1 Affinity chromatography

表 1 Plasminogen 活性, および Plasmin inhibitor 活性測定法

| | | |
|-----------------------------|------------------------------------|--------|
| Fig. : 1) Activation | | |
| | Fr. 3 (Plg.) | 0.6 ml |
| | 0.005M PBS + 0.15M NaCl (PH 7.5) | 0.2 ml |
| | Streptokinase (2,000 U/ml) | 0.2 ml |
| | incubated at 38°C for 30 min. | |
| 2) Fibrinogenolysis | | |
| | 2.0% Bovine fibrinogen (Plg. free) | 0.5 ml |
| | incubated at 38°C for 60 min. | |
| | 10% Trichloroacetic acid | 1.5 ml |
| | Filtration | |
| | Filtrate was washed with Ether | |
| 3) Determination TNP method | | |
| Pl. inh. : | Fr. 1 (Pl. inh.) | 0.2 ml |
| | 0.005M PBS + 0.15M NaCl (PH 7.5) | 0.2 ml |
| | Plasmin (2.0 C. U/ml) | 0.6 ml |

活性 (C. U/ml) を求めた。

4) Plasminogen activator (以下 Act.) 活性: 風間の方法⁴⁾により作製した標準フィブリン平板上に 30 μ l の Fr. 2 を滴下し, 37°C にて18時間保温し, 溶解窓の面積を計測した。市販の Urokinase[®](ミドリ十字)の稀釈液を作製し, 同様の操作にて検量線を作り, Act. 活性を ploug unit/ml であらわした。

以上の結果を, 透析治療導入前後で比較し, 統計的検討を加えた。

実験B 安定期の透析患者における一回の透析前後の変動

透析は Kiil 型 dialyser を使用し, 5時間透析をおこなった。heparin-Na (Novo-Heparin[®]) は全量 6,000U 使用し, 硫酸 protamin および urokinase は使用していない。透析直前と, heparin の影響を除外するため透析終了18時間後の線溶能を測定した。測定項目は,

- 1) ELT
- 2) Plg. 活性
- 3) Pl. inh. 活性
- 4) Act. 活性

のほかに,

5) α_2 -Macroglobulin 量 (以下 α_2 -M), α_1 -Antitrypsin 量 (以下 α_1 -AT): 測定には血清をもちいた。M-partigen[®](Hoechst) による一次元免疫拡散法で測定した。

6) Inhibitor of plasminogen activator (以下 Act. inh.) 活性: 測定には血清をもちいた。採血後1

時間室温に放置したのち, 遠沈して血清をえた。測定は Bennett の方法⁵⁾にておこなった。なお原法は標準曲線作製のさい ϵ -aminocaproic acid (以下 EACA) 1mM を lunit としてあるが, 本研究では tranexamic acid (以下 T-AMCHA) 0.1mM を lunit とし, unit/ml (以下 U/ml) であらわした。

7) Fibrinogen (以下 Fbg.) 量: 測定には血漿をもちい, tyrosine 法に基いた松岡らによる方法⁶⁾で測定した。

8) Fibrin/Fibrinogen degradation products (以下 FDP): Wellcome 社製 FDP-kit をもちいた。なお透析直後の採血の場合は, heparin の作用を除くため Reptilase-R[®](Pentapharm) を加えた。

以上の結果を透析の前後で比較し, 統計的検討を加えた。

実験C 低分子 fibrinolysis inhibitor の変動

1) 血漿をゲル濾過し各分画の fibrinolysis inhibitor の測定: 慢性腎不全患者13例の透析導入前後の血漿 2.5ml に affinity chromatography をおこなない, Fr. 1 を Sephadex G-50 (Pharmacia) をもちい, 0.005M PBS 混合 0.15M NaCl 溶液 (PH 7.5) でゲル濾過した。カラムは直径 1.4cm, 長さ 88cm のものを使用した。分画は 5.0ml ずつ採取し, 各分画の吸光度と, Pl. inh. 活性, Act. inh. 活性, および微量 biuret 法 (Gormall 法)⁷⁾ で蛋白量を測定した。

2) 限外濾過液: ECUM 法で採取した。Dialyser に ASAHI-HFK (アサヒ・メディカル) をもちい, 限外濾過圧 150~250mmHg で濾出してくる液を採取

慢性腎不全および透析患者における線溶能

し、affinity chromatography をおこない、Fr. 1 を -80°C にて凍結保存した。血漿と同様に、Plg. 活性、Pl. inh. 活性、Act. inh. 活性を測定し、ゲル濾過して各分画の Pl. inh. 活性、Act. inh. 活性、absorbance 280nm、微量 biuret 法にて蛋白量を測定した。

Ⅳ. 実験成績

実験A 慢性腎不全患者における透析治療導入前と、導入後安定期の線溶能の変動 (表2)

1) ELT: 透析導入前には ELT は 832 ± 339 分と著明に延長しており、13例中7例は720分以上を示した。正常者群 (473 ± 91 分) とのあいだに有意の延長 ($p < 0.01$) がみられた。導入後には 516 ± 131 分となり、導入前に比較し有意に短縮 ($p < 0.05$) し、正常者群とのあいだに有意の差をみとめなかった。

2) Plg. 活性: 透析導入前には $4.44 \pm 1.07\text{C. U/ml}$ と正常者群 ($4.60 \pm 0.74\text{C. U/ml}$) とのあいだに差はみとめられなかった。導入後 $4.71 \pm 0.52\text{C. U/ml}$ と軽度の上昇をみたが有意ではなかった。しかし13例中10例に導入後の Plg. 活性の上昇をみた。

3) Pl. inh. 活性: 透析導入前患者では正常者群 ($11.67 \pm 0.25\text{C. U/ml}$) よりやや高値 ($12.01 \pm 1.98\text{C. U/ml}$) を示したが有意差はなかった。透析導入後は $10.93 \pm 1.56\text{C. U/ml}$ となり、導入前に比較し有意に低下 ($p < 0.05$) し、正常者群と有意差はなかった。

4) Act. 活性: Affinity chromatography をもちいた今回の測定法では、正常者および腎不全患者全例に Act. 活性はみとめられなかった。

実験B 安定期の血液透析患者における1回の透析前と透析後の変動 (表3)

1) ELT: 透析患者では全般に ELT の延長を示す例がおおく、透析前の平均は 711 ± 278 分と正常値の上限であり、正常者群と比較し有意の延長 ($p < 0.01$) を示した。透析後は 580 ± 376 分と透析前に比し有意に短縮 ($p < 0.05$) し、正常者群とのあいだに有意の差をみとめなかった。

2) Plg. 活性: 透析前には $4.36 \pm 0.83\text{C. U/ml}$ で正常者群とのあいだに有意の差はみられなかった。透析後に $4.46 \pm 0.91\text{C. U/ml}$ と若干上昇したが、透析前とのあいだに有意差はなかった。

3) Pl. inh. 活性: 透析前には $11.50 \pm 1.54\text{C. U/ml}$ であり、正常者群とのあいだに有意の差はみられな

かった。透析後には $11.73 \pm 1.83\text{C. U/ml}$ とわずかに上昇したが透析前とのあいだには有意差はなかった。

4) Act. 活性: 今回の測定法では、透析前後ともに全例で Act. 活性はみられなかった。

5) α_1 -AT: 透析前では $210 \pm 53\text{mg/dl}$ と正常者群 ($275 \pm 126\text{mg/dl}$) と比較し有意に低下 ($p < 0.01$) していた。透析後は $245 \pm 59\text{mg/dl}$ と透析前に比較し有意に増加 ($p < 0.01$) し、正常者群とのあいだに有意差はみとめられなかった。

α_2 -M: 透析前では $159 \pm 51\text{mg/dl}$ と正常者群 ($200 \pm 53\text{mg/dl}$) に比較し有意に低下 ($p < 0.01$) していた。透析後は $173 \pm 56\text{mg/dl}$ と透析前に比較し有意に増加 ($p < 0.01$) し、正常者群とのあいだに有意差はみとめられなかった。

6) Act. inh. 活性: 透析患者群では高値を示し、透析前には $14.12 \pm 3.90\text{U/ml}$ と、正常者群 ($9.89 \pm 1.81\text{U/ml}$) と比較し有意に高値 ($p < 0.01$) であった。透析後も $14.44 \pm 3.48\text{U/ml}$ と高く、透析前とのあいだに有意の変動はみられなかった。

7) Fbg.: 正常値は $150 \sim 350\text{mg/dl}$ である⁹⁾。正常者と透析患者との比較はおこなわれなかったが、透析前の値は $261 \pm 91\text{mg/dl}$ と正常範囲内であった。透析後には $312 \pm 93\text{mg/dl}$ と透析前に比較し有意に増加 ($p < 0.01$) した。透析による体重の変化を除水量 (Y ml) とし、Fbg. の増加 (X mg/dl) と相関係数を求めると、 $Y = 29.8 X + 0.66$ ($r = 0.36$) と弱い相関を示した。

8) FDP: 正常値は $10\mu\text{g/ml}$ 以下である⁹⁾。透析前患者30例中8例は $10\mu\text{g/ml}$ と正常の上限を示したが、30例の平均は $6.17 \pm 3.80\mu\text{g/ml}$ と正常値内であった。透析後にも有意の変化はみとめられなかった。なお透析直後にも FDP を測定したが有意の変動はみられなかった。

実験C 低分子 fibrinolysis inhibitor の変動

1) 透析患者血漿のゲル濾過による各分画の fibrinolysis inhibitor 活性: 慢性腎不全患者6例の透析治療導入前血漿を pool し、そのうちの2.5ml を Lysine-Sepharose をもちい affinity chromatography をおこない、Fr. 1 を Sephadex G-50 にてゲル濾過した。分画は5.0ml ずつ採取し、各分画の absorbance 280nm、微量 biuret 法による蛋白定量、Pl. inh. 活性、Act. inh. 活性を測定した (図2)。Absorbance 280nm では elution volume (以下E.V.)

表 2 慢性腎不全患者における透析治療導入前と導入後安定期の変動 (N.S.: not significant)

| | 対照正常者群 (m±SD) | 慢性腎不全患者群 | | 参考正常値 | 各群間の差および変動 | | | | |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|------|
| | | 透析治療導入前 | | | 導入前: 導入後 (t検定) | 正常者: 導入前 (F検定) | 正常者: 導入後 (F検定) | 危険率 | |
| | | (m±SD) | (n) | | | | | | |
| E L T min. | 473 ± 91 (n=38) | 832 ± 339 (n=13) | 516 ± 131 (n=13) | 180~720 ¹⁾ | ↘ | P<0.05 | < | P<0.01 | N.S. |
| P/g. | 4.60±0.74 (n=30) | 4.44±1.07 (n=13) | 4.71±0.52 (n=13) | - | N.S. | | N.S. | | N.S. |
| Pl. inh. C. U/ml | 11.67±0.25 (n=30) | 12.01±1.98 (n=13) | 10.93±1.56 (n=13) | - | ↘ | P<0.05 | N.S. | | N.S. |

表 3 安定期血液透析患者における一回の透析前および透析後の変動 (N.S.: not significant)

| | 対照正常者群 (m±SD) | 長期血液透析患者群 | | 参考正常値 | 各群間の差および変動 | | | | |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|----------|
| | | 透 析 後 | | | 透析前: 透析後 (t検定) | 正常者: 透析前 (F検定) | 正常者: 透析後 (F検定) | 危険率 | |
| | | (m±SD) | (n) | | | | | | |
| E L T min. | 473 ± 191 (n=38) | 711 ± 278 (n=40) | 580 ± 376 (n=40) | 180~720 ¹⁾ | ↘ | P<0.05 | < | P<0.01 | N.S. |
| P/g. | 4.60±0.74 (n=30) | 4.36±0.83 (n=40) | 4.46±0.91 (n=40) | - | N.S. | | N.S. | | N.S. |
| Pl. inh. C. U/ml | 11.67±0.25 (n=30) | 11.50±1.54 (n=40) | 11.73±1.83 (n=40) | - | N.S. | | N.S. | | N.S. |
| α ₁ -AT mg/dl | 275 ± 126 (n=16) | 210 ± 53 (n=32) | 245 ± 59 (n=32) | 140~300 ⁸⁾ | ↗ | P<0.01 | > | P<0.01 | N.S. |
| α ₂ -M mg/dl | 200 ± 53 (n=16) | 159 ± 51 (n=32) | 173 ± 56 (n=32) | 170~220 ⁸⁾ | ↗ | P<0.01 | > | P<0.01 | N.S. |
| Act. inh. U/ml | 9.89±1.81 (n=16) | 14.12±3.90 (n=20) | 14.44±3.48 (n=20) | - | N.S. | | < | P<0.01 | < P<0.01 |
| Fbg. mg/dl | - | 261 ± 91 (n=30) | 312 ± 93 (n=30) | 150~350 ⁶⁾ | ↗ | P<0.01 | - | | - |
| FDP μg/ml | - | 6.17±3.80 (n=30) | 6.33±5.23 (n=30) | <10 ⁹⁾ | N.S. | | - | | - |

慢性腎不全および透析患者における線溶能

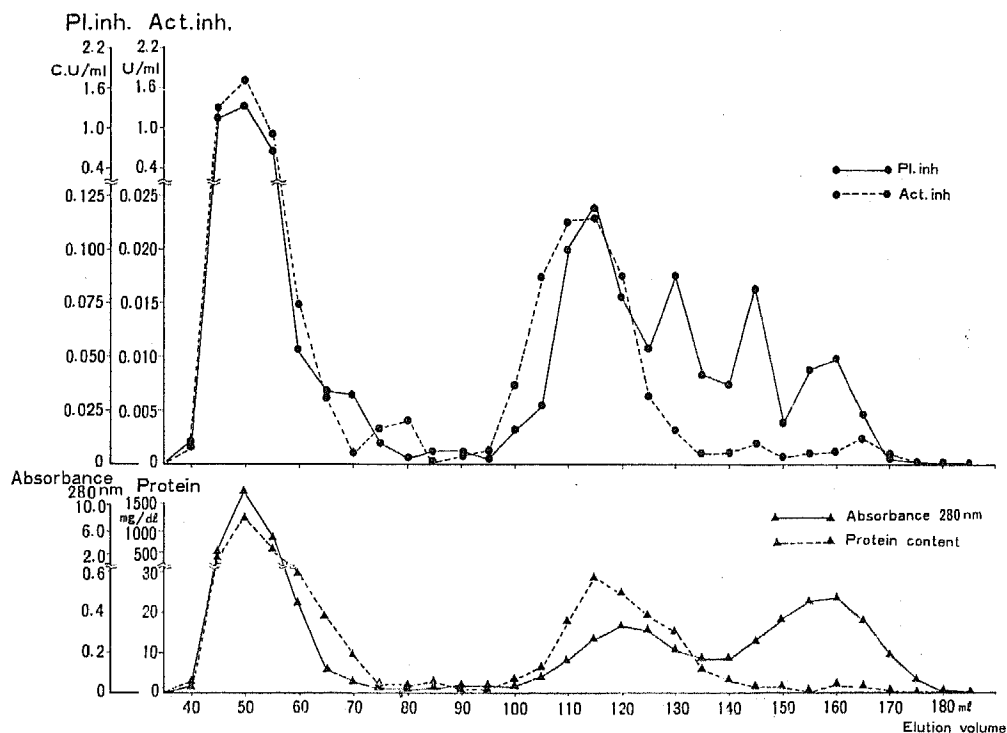


図 2 慢性腎不全透析治療導入前患者血漿のゲル濾過 pattern
 : 6 例の透析治療前患者 pool 血漿 (Plg. 活性 4.52 C.U./ml, Pl. inh. 活性 11.86 C.U./ml, Act. inh. 活性 13.9 U/ml) 2.5ml の Fr. 1 を Sephadex G-50 にてゲル濾過

50ml を中心に高い peak がみられ、E.V. 120ml, E.V. 160ml を中心に低い peak がみられた。蛋白は E.V. 40~65ml に検出され、E.V. 105~135ml のあいだに E.V. 115ml を中心とした微量の蛋白が検出された。Pl. inh. 活性、Act. inh. 活性は E.V. 40~65ml の蛋白の peak に一致して強い活性がみられた。また E.V. 115ml 付近の蛋白の peak に一致して、Pl. inh. 活性および Act. inh. 活性の弱い peak がみとめられた。また Pl. inh. 活性は E.V. 130ml 以後にも、さらに小さな数個の peak を示した。

同一患者群における透析治療導入後安定期の血漿についても測定した (図 3)。E.V. 115ml 付近の蛋白量は透析治療導入前に比較しやや低下し、Pl. inh. 活性、Act. inh. 活性も軽度低下した。E.V. 130 ml 以後の Pl. inh. 活性も低下した。一方 E.V. 100ml 付近に、透析導入前にはみられなかった Pl. inh. 活性の peak があらわれた。

対照として正常者 6 例の pool 血漿で、慢性腎不全患者と同様の測定をおこなった (図 4)。E.V. 115ml

を中心とした Pl. inh. 活性、Act. inh. 活性がみとめられたが、透析患者に比較し低値であった。

同じカラムで卵白 albumin (MW 45,000) を濾過すると E.V. 60ml 付近に、L-leucine (MW 131) は E.V. 140 ml 付近に溶出された。

正常対照者、慢性腎不全患者透析導入前後の E.V. 95ml 以後の fibrinolysin inhibitor (Pl. inh. 活性および Act. inh. 活性) の値を表 4 に示した。ゲル濾過のさいは血漿 2.5ml をもちいたが、この表では血漿 1.0ml 中の活性値に換算してある。Pl. inh. 活性では透析治療導入前に 1.58C.U. (E.V. 95~170ml 中に存在する活性値の総和) であったが、導入後 1.16C.U. と導入前の 73% に低下しており、正常者では 0.52C.U. であった。つぎに E.V. 95~105ml (Fr. A), E.V. 110~125ml (Fr. B), E.V. 130~170ml (Fr. C) の 3 分画に分けて表示した。Fr. A では透析治療導入後に、導入前の 220% に増加したが、Fr. B では 77% に、Fr. C では 51% にそれぞれ低下し、低分子になるほど除去率は上昇した。また Fr. C における正常者の Pl.

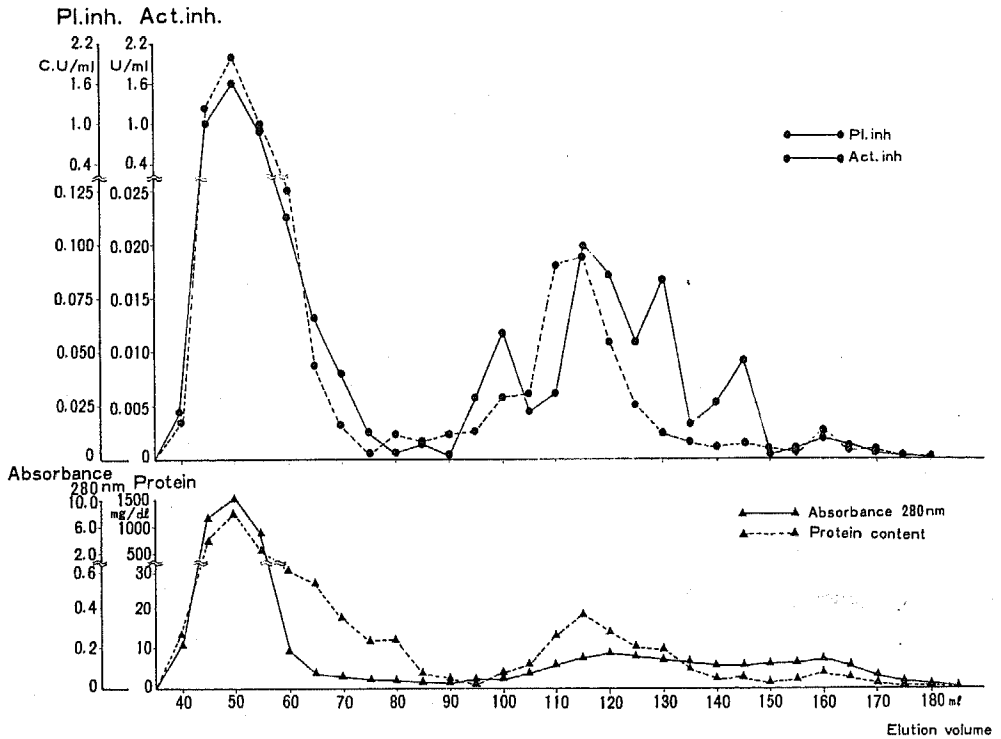


図 3 透析治療導入後患者血漿のゲル濾過 pattern
 : 6例の透析導入後患者 pool 血漿 (Plg. 活性 4.68C. U/ml, Pl. inh. 活性 11.34C. U/ml, Act. inh. 活性 14.3U/ml) 2.5ml の Fr. 1 を Sephadex G-50 にてゲル濾過

inh. は低値であった。

E. V. 95~140ml に見出される Act. inh. 活性値についてみると、透析治療導入前 0.16U が、導入後は 0.07U と導入前の44%に低下した。

2) 限外濾過液中の fibrinolysis inhibitor: これまでの結果より、透析膜を通過しうる MW 30,000 以下の fibrinolysis inhibitor の存在が示唆されたため、限外濾過液中の fibrinolysis inhibitor を測定する目的で以下の実験をおこなった。

限外濾過液に affinity chromatography をおこない Fr. 3 からは Plg. 活性は検出されなかった。限外濾過液を原液から5倍稀釈液まで作製し、Pl. inh. 活性と Act. inh. 活性を測定した。限外濾過液は5例の長期透析患者より採取したが、そのうちの1例の結果を図5に示した。Pl. inh. 活性および Act. inh. 活性は、ほぼ直線的に比例した。これより限外濾過液中の Pl. inh. 活性は 1.10C. U/ml, Act. inh. 活性は 0.14 U/ml と計算された。

同一の限外濾過液 4.0ml を Sephadex G-50 にてゲル濾過した(図6)。Absorbance 280nm, 微量 biuret 法による蛋白定量, Pl. inh. 活性, Act. inh. 活性の peak は E. V. 95ml 以後に存在し、透析治療導入前の低分子域の pattern と一致した。一方、透析導入後患者と同様に E. V. 100ml を中心とした Pl. inh. 活性の peak がみられた。

限外濾過液 1.0ml の fibrinolysis inhibitor の各分画中の総和は、Pl. inh. 活性 0.90C. U, Act. inh. 活性 0.13U であり、原液のそれぞれ 82%, 92% が回収された。

V. 考 按

A) 慢性腎不全患者における血液透析治療導入前後の線溶能の変動について

慢性腎不全症では、出血傾向のほか fibrin 異常沈着、漿膜表面への fibrin 様物質の浸出等の血液凝固線溶系に関する問題点はおおい¹⁰⁾。著者は線溶系が

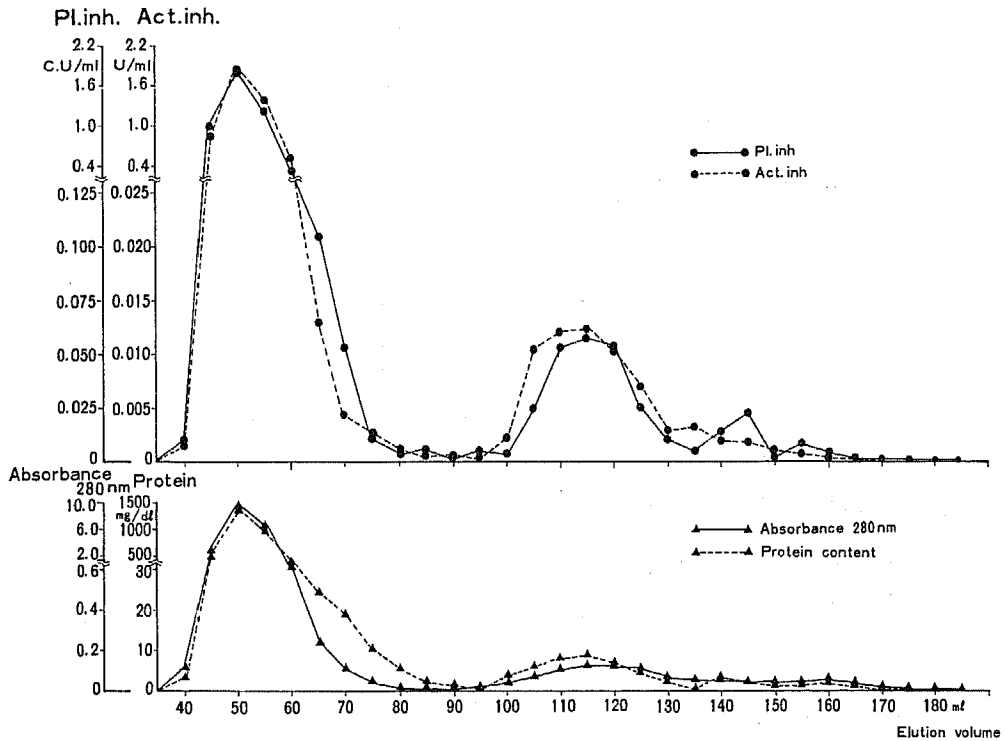


図 4 対照正常者血漿ゲル濾過 pattern
 : 6例の正常者 pool 血漿 (Plg. 活性 4.62C. U/ml, Pl. inh. 活性 11.70C. U/ml, Act. inh. 活性 10.2U/ml) 2.5ml の Fr. 1 を Sephadex G-50 にてゲル濾過

表 4 慢性腎不全患者における血漿 1.0ml, 限外濾過液 1.0ml 中の低分子 fibrinolysis inhibitor

| | | 低分子 Pl. inh. | | | | 低分子 Act. inh. E. V. 95~140 ml |
|--------------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | | 低分子 Pl. inh. 総和 E. V. 95~170ml | Fraction A E. V. 95~105 ml | Fraction B E. V. 110~125ml | Fraction C E. V. 130~170ml | |
| 対 照 正 常 者 (6 例) | | 0.52 C. U | 0.05 C. U | 0.34 C. U | 0.13 C. U | 0.06 U |
| 慢性腎不全患者 | 透析治療導入前 (6 例) | 1.58 C. U | 0.10 C. U | 0.70 C. U | 0.78 C. U | 0.16 U |
| | 透析治療導入後 (6 例) | 1.16 C. U | 0.22 C. U | 0.54 C. U | 0.40 C. U | 0.07 U |
| | 限外濾過液 (1 例) | 0.90 C. U | 0.26 C. U | 0.33 C. U | 0.31 C. U | 0.13 U |
| 対照正常者 / 透析導入前 % | | 33 % | 50 % | 49 % | 17 % | 38 % |
| 透析導入後 / 透析導入前 % | | 73 % | 220 % | 77 % | 51 % | 44 % |

図5 限外濾過液中の fibrinolysis inhibitor
 : 透析導入後11ヶ月の患者(47才, ♀)より採取, 限外濾過圧 200 mmHg. (Plg. 活性 0C.U/ml, Pl. inh. 活性 1.10C.U/ml, Act. inh. 活性 0.14U/ml)

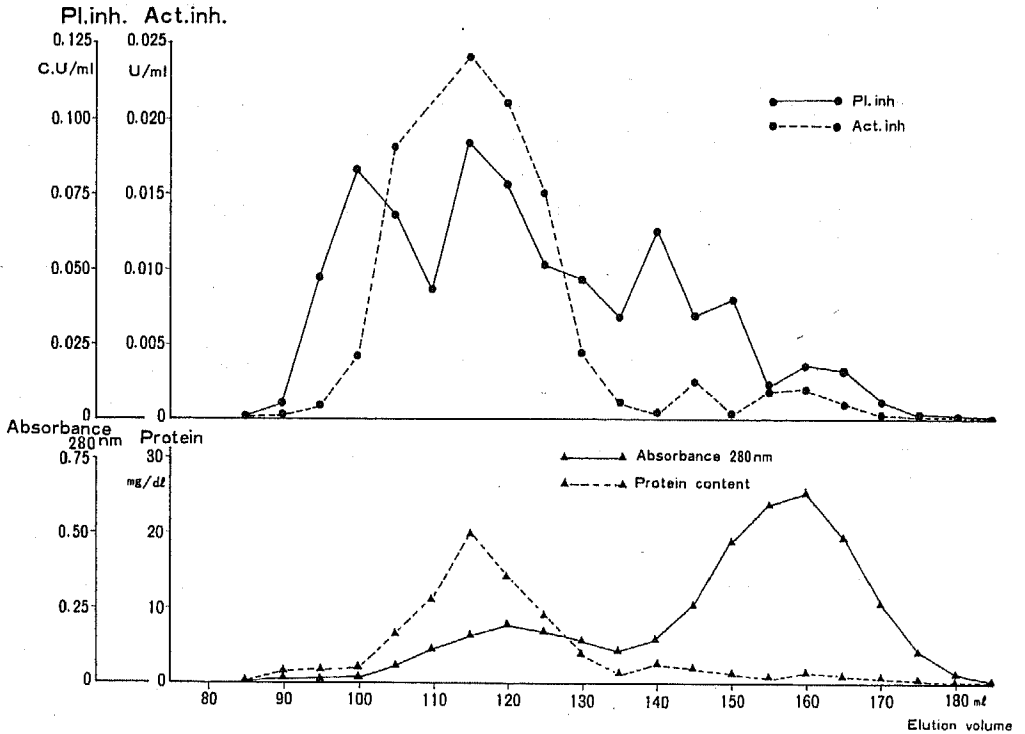
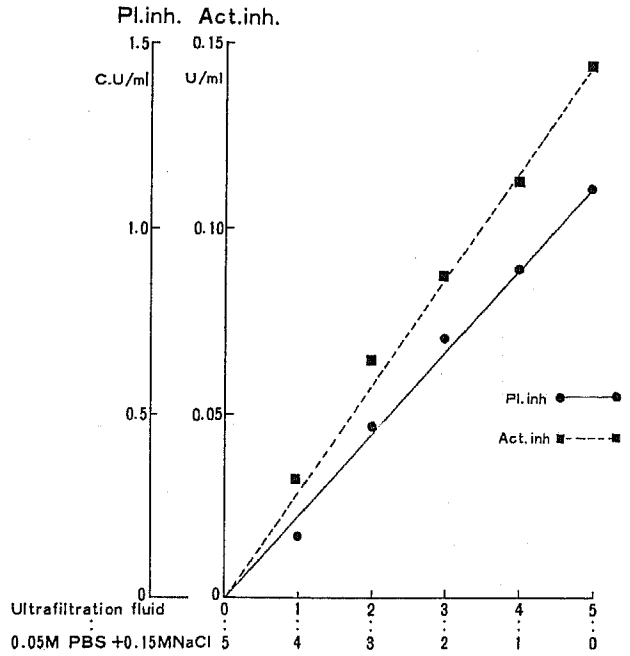


図6 限外濾過液のゲル濾過 pattern
 : 限外濾過液 (Pl. inh. 活性 1.10C.U/ml, Act. inh. 活性 0.14U/ml) 4.0ml の Fr. 1 を Sephadex G-50 にてゲル濾過

ら検討を加え、腎不全末期には線溶能は低下している結果をえた。

腎疾患では血液線溶能は低下するとの報告はおおい¹¹⁾。Wardle ら¹²⁾は糸球体腎炎の末期には線溶能は低下しており、ELT は延長し、Pl. inh. 活性は増加するが、ELT の延長と Pl. inh. 活性増加のあいだには相関はみられないと報告している。本研究では慢性腎不全患者（透析導入前患者）で ELT は著明に延長しており、導入後安定期には ELT の短縮をみた。また安定期の患者においても透析直前に ELT は延長していた。

ELT は Act. 活性および Act. inh. 活性に影響されるという¹³⁾。慢性腎不全患者で ELT 延長の一因として Act. inh. 活性の上昇があげられる。本研究では血液透析患者に Act. inh. 活性の上昇がみとめられた。Larsson ら¹⁴⁾¹⁵⁾、Bennett ら¹⁶⁾は慢性腎不全患者、透析患者で Act. inh. 活性は上昇すると報告している。in vitro で蛋白として測定される領域内で、 α_1 -AT、 α_2 -M とは異なった Act. inh. 活性をもった物質が存在することはすでに知られている¹⁷⁾。青木ら¹⁸⁾は α_1 -AT、 α_2 -M には Act. inh. 作用は弱く、 α_1 -AT より分子量の大きい Act. inh. を見出している。また Hedner ら¹⁹⁾は、正常者血漿の Sephadex G-200 によるゲル濾過で蛋白域内に2種類の Act. inh. を見出しており、腎不全患者では両者とも正常者より高値を示すと報告している。

慢性腎不全患者における ELT 延長の2番目の原因として、Act. 活性の低下が考えられる。血中の Act. のおおくは腎より分泌されるという²⁰⁾。安部ら²¹⁾は腎静脈血中には Act. が分泌され、腎髄質に病変があると血中の Act. 活性は低下すると報告している。以上より慢性腎不全患者における ELT 延長の原因として、Act. inh. 活性の上昇とともに、Act. 活性の低下が推測される。

慢性腎不全では、Pl. inh. 活性が上昇しており線溶能低下の一因になるとされている¹⁶⁾²⁰⁾²²⁾²³⁾。しかし著者の測定では、透析導入前に Pl. inh. 活性の軽度上昇をみたが、正常者群とのあいだに有意差はなかった。一方、腎不全末期では α_1 -AT、 α_2 -M は低下するか正常値の下限であるとの報告がおおく¹⁴⁾²²⁾、Pl. inh. 活性は、むしろ上昇傾向をとることより α_1 -AT、 α_2 -M 以外の蛋白 (antithrombin III, C₁-inactivator, α_2 -plasmin inhibitor) あるいは低分子 Pl. inh. の関与が推測される。

Larsson ら¹⁴⁾は、慢性腎不全の一部の患者で、Plg. 活性の低下を報告している。本研究では、腎不全末期患者と正常者、および透析導入前と導入後のあいだには、Plg. 活性の有意の差はみられず、一般的に腎不全患者では、Plg. 活性の変化はすくないと推測される。

B) 安定期透析患者の血液透析による線溶能の変動について

透析導入後安定期の患者では、比較的、血液凝固線溶系のトラブルはすくないが、まれにシャント閉塞が頻回に発生する例がみられる。ELT は全身線溶能を把握するのに有効であり、著者の測定では、安定期透析患者の透析直前に ELT は延長しており、線溶能が低下している結果をえた。

透析直前に延長していた ELT は、透析後短縮し、正常化した。諸家の報告でも安定期透析直前は ELT は延長しており¹⁵⁾、透析後は正常化するとされている^{24)~26)}。

血液透析による ELT 短縮の原因として、まず Act. 活性の上昇が考えられる。Act. 活性は体外循環により上昇するという報告がおおい²⁴⁾²⁷⁾²⁸⁾。豊崎ら²⁹⁾は心臓手術時の人工心肺使用時、ELT は短縮すると報告し、その原因として血球成分の破壊で Act. 活性が上昇するためとしている。安部ら³⁰⁾は赤血球を凍結破壊し内部の proactivator の存在を証明している。血管壁の Act. 活性の局在についておおくの報告があるが、静脈では外膜の vasa vasorum および内皮細胞に局在するという³¹⁾³²⁾。Tice ら²⁷⁾は体外循環における線溶能の亢進は subcellular particles である lysosome から Act. が放出されるためとしている。このように体外循環による血流の変化および組織破壊により、組織 Act. が流血中に溶出して来ることが考えられる。また Gans ら²⁸⁾は血液回路内の凝血から線溶系酵素の Plg. および Act. が放出されると報告している。人工心肺にくらべ血液透析における体外循環の血流量は非常にすくないが、長時間の血液透析により Act. 活性は上昇すると推測される。しかし affinity chromatography をもちいた今回の測定法では、Act. 活性は全例で検出されず、assay 法を検討する必要がある。

一方、血液透析による ELT 短縮の原因として Act. inh. 活性の低下も考えられる。しかし著者の測定では透析による Act. inh. 活性の変動はすくなく、透析前後とも正常者に比し有意に増加していた。

Larsson¹⁵⁾は透析患者では Act. inh. 活性は増加しており、透析によっても正常化することはないと報告している。以上より血液透析による ELT 短縮の原因は、体外循環による Act. 活性の上昇が推測された。血液透析により一時的に短縮した ELT は、2日ないし3日後の透析直前には再び延長することより、透析治療は根本的な血液線溶能の改善には至らないといえる。

Plg. 活性は透析前は正常範囲であり、透析により軽度上昇がみられたが、一般に安定期の患者では Plg. 活性は正常範囲であるという¹⁵⁾。Lindsay らの報告³³⁾ (後述) 以外は、透析前後での Plg. 活性の変化はすくないとしている報告がおおい²⁵⁾²⁸⁾³⁴⁾。Plg. は透析により不活性化あるいは消費される量はすくなく、除水の影響で軽度上昇すると結論される。

著者の測定では、透析前の Pl. inh. 活性は正常範囲であり透析後も変化はみられなかった。一方、松本ら³⁴⁾は灌流実験をもちいた血液透析のモデル実験をおこない、in vitro で透析中は Plg. 活性の変化をみないが、Pl. inh. 活性は著明に低下すると報告している。本研究では透析後 α_1 -AT, α_2 -M は有意に上昇しており、それにもかかわらず総 Pl. inh. 活性の変動はなかった。その理由として、低分子 Pl. inh. の透析による減少が推測される。

α_2 -M は MW 820,000 で、血中で Plm. とすみやかに結合して即時型 Pl. inh. として働き、 α_1 -AT は MW 45,000 で、Plm. に対しては遅延型の抑制作用を持つとされている³⁵⁾。糸球体腎炎の早期には、これらの Pl. inh. 作用をもつ globulin は上昇し¹²⁾、慢性糸球体腎炎、慢性腎不全では減少傾向を示す²²⁾と報告されている。その中で Larsson ら¹⁴⁾は血中 creatinin が高値を示す患者で α_2 -M は低下傾向を示すが正常範囲にとどまると報告している。本研究では安定期の患者で透析前には正常者に比し α_1 -AT, α_2 -M は有意に減少していた。それにもかかわらず Pl. inh. 活性の低下がみられなかったことより、さきに述べた低分子 Pl. inh. の関与が考えられる。

透析により α_1 -AT, α_2 -M は有意の増加をみると、正常者とのあいだに有意の差がみとめられなくなった。透析による除水の影響で、これらの蛋白の血中濃度が見かけ上増加すると考えられる。Fbg. の透析による増加も除水による影響と考えられる。

田浦ら²²⁾は、透析患者の一部では FDP の増加を示すと報告している。本研究では30例の透析患者のう

ち、8例に透析前の FDP が正常の上限を示した。透析中には FDP の変化はみられず、田中ら²⁹⁾の透析中に FDP は漸増するとの結果と相違している。しかし heparin 使用にもかかわらず透析膜に血栓が付着することは日常よくみられる事実であり、これらの血栓が溶解され FDP が流血中に増加する可能性もある。Lindsay ら³³⁾は透析膜の血栓付着に注目しており、透析後に血小板数は減少し、Plg. は Plm. に活性化されるため減少したと報告している。その中で ELT, FDP には変化がなかったと報告している。本研究では透析前と後のあいだに Plg., FDP の変化はみられず、このことより回路内に付着する血栓および血栓の溶解産物はすくないと推測される。

C) 低分子 fibrinolysis inhibitor

1) 低分子 Pl. inh. について

透析治療導入前後の Pl. inh. 活性の変動に関し、低分子 Pl. inh. の存在と透析による血中からの除去が推測されたため、血漿のゲル濾過をおこない各分画の Pl. inh. 活性を測定した。Sephadex G-50 による慢性腎不全患者血漿のゲル濾過では、MW 30,000 以下に数個の peak として Pl. inh. が分離された。透析治療導入前血漿の E. V. 95ml 以後に溶出する低分子 Pl. inh. は血漿 1.0ml あたり 1.58C. U であり、同じ血漿 1.0ml の Pl. inh. の総和は 11.9C. U である。つまり低分子 Pl. inh. は全体の 13.2% 程度と考えられる。一方、透析治療導入後の低分子 Pl. inh. は 1.15C. U となり、透析により除去される低分子 Pl. inh. は 0.43C. U で全体の 3.6% にすぎない。慢性腎不全患者の透析治療による Pl. inh. 活性の低下の原因として、一般には低分子 Pl. inh. の除去による効果はかなり低いと推測される。しかし透析膜面積と透析膜の性状³⁶⁾によっては、さらに低分子 Pl. inh. の除去率が向上すると考えられる。

一般に cuprophane 膜を使用した dialyser では、MW 100 以下の物質のクリアランスを 100% とすると、分子量が増加するにしたがい低下し、MW 2,000 では 30% 前後となる³⁷⁾。本研究でも透析治療導入前と導入後のあいだの低分子 Pl. inh. の除去率では、分子量が小さい分画ほど高くなる結果をえた。

限外濾過液中の Pl. inh. 活性は 1.10C. U/ml であり、透析治療導入前患者血漿の低分子 Pl. inh. 活性は 1.58C. U/ml であった。このことより低分子 Pl. inh. の一部は透析液に移行すると考えられる。実際、透析液をゲル濾過すると、血漿をゲル濾過した Pl.

inh. 活性の曲線とよく似た pattern を示し、同一の物質の関与が考えられる。

現在までに、おおくの研究者が血液中の低分子 Pl. inh. の存在を明らかにしている。Siegel-Ralston ら³⁸⁾は、正常者血清の Sephadex G-200 によるゲル濾過で、蛋白としてみとめられる3つの peak より低分子域に Pl. inh. を見出し、MW 約 20,000 と報告している。本研究でも正常者血漿に E.V. 115ml を中心とした Pl. inh. 活性の弱い peak が測定され、生理的にも生体内の低分子 Pl. inh. の存在が証明された。しかし正常者の低分子 Pl. inh. は、血漿中の Pl. inh. の総和の約 4% と微量であった。

血小板起源の低分子 Pl. inh. について、Kwaan ら³⁹⁾、Ganguly⁴⁰⁾、Mui ら⁴¹⁾の報告がある。それによると血小板表面には透析可能な Pl. inh. が存在し、超遠心では沈降係数 0.5S と報告されている。また血小板を lyophilize すると Act. inh. 作用を持った物質が溶出されるという³⁹⁾⁴²⁾。血小板表面の Pl. inh. は血漿中の低分子 Pl. inh. とほぼ同一視されており、enzyme inhibitor complex を作って Plm. を阻害するという⁴¹⁾。本研究では透析後患者血漿および限外濾過液中に、E.V. 100ml を中心に (Fr. A) Pl. inh. 活性の peak がみとめられた。正常者および透析治療導入前患者血漿には、この位置で目立った Pl. inh. 活性の peak がみとめられなかった。透析膜に血栓が付着し血小板数が減少したり、異物としての透析膜との接触により血小板が破壊される³³⁾ことは知られている。以上より Fr. A の Pl. inh. は透析膜に付着した血小板が破壊されて溶出して来たものの可能性も考えられる。

透析治療導入前の患者で、正常者にはほとんど Pl. inh. 活性を示さない位置 (Fr. C) で少量の Pl. inh. 活性がみとめられたことより、Pl. inh. と uremic toxins の関連性が考えられる。Balestri ら⁴³⁾は、実験的に雑種成犬に uremic toxin の1つとされている methylguanidine を皮下注射して、血液線溶能の低下を報告している。線溶能の低下は methylguanidine の直接作用、および二次的な triglyceride の上昇のためと説明している。また Horowitz ら⁴⁴⁾は guanidino succinic acid に ADP によって活性化される血小板Ⅲ因子活性を阻害する作用があると報告しており、guanidine 誘導体の一部に血液凝固線溶活性を阻止する物質の存在が証明されている。

最近、MW 300~5,000 のいわゆる middle mo-

lecular uremic toxins として peptide が考えられている⁴⁵⁾。本研究では、微量 biuret 法による蛋白定量で透析患者血漿ゲル濾過の E.V. 115ml を中心に少量の蛋白が検出され、ほぼ同じ位置 (Fr. B) に Pl. inh. 活性の peak がみとめられた。biuret 反応は蛋白質の peptide 結合にもとづく発色定量法である⁷⁾ことより、この分画に peptide の存在が推測される。

2) 低分子 Act. inh. について

正常者、慢性腎不全患者ともに、血漿ゲル濾過にて E.V. 115ml を中心に Act. inh. がみとめられた。正常者の総 Act. inh. 活性は 10.2U/ml で、そのうち低分子 Act. inh. 活性は血漿 1.0ml あたり 0.06U であり、全体の 0.6% をしめるにすぎない。慢性腎不全患者透析治療導入前でも低分子 Act. inh. 活性は全体の 1.2% であった。このことは低分子 Act. inh. は低分子 Pl. inh. よりさらに微量で、透析により除去される Act. inh. は総 Act. inh. のごく一部といえる。

低分子 Pl. inh. と同様に、血小板³⁹⁾⁴²⁾、羊水、母体血中⁴⁶⁾に低分子 Act. inh. の存在が報告されている。また Siegel-Ralston ら³⁸⁾は、正常者血清の Sephadex G-200 によるゲル濾過で、蛋白として分離される3つの peak の後に低分子 Act. inh. が存在すると報告している。

アミノ酸の一部 (lysine, ornithine⁴⁷⁾、 δ -amino-levalic acid⁴⁸⁾等) に Act. inh. 作用をもつ物質が存在することはすでに知られている。慢性腎不全患者では、一部のアミノ酸 (arginine, glycine, proline 等) が増加し⁴⁹⁾、代謝過程で Act. inh. 作用をもつアミノ酸が生ずるとい¹⁹⁾。また EACA, T-AMCHA 等の合成アミノ酸の Act. inh. 作用はよく知られており、治療にも利用されている⁵⁰⁾。本研究でも慢性腎不全患者で、低分子 Act. inh. 活性が上昇しており、これらのアミノ酸の関与が推測された。

D) 慢性腎不全、長期血液透析患者における合併症と線溶能について

本研究では、慢性腎不全患者において、ELT の延長と Act. inh. 活性の上昇がみられた。透析導入時のシャント閉塞の原因として、線溶能の低下が一因であると考えられた。尿毒症性出血性心外膜炎は、腎不全による出血傾向のためと説明されている⁵¹⁾が、Buja ら⁵²⁾は尿毒症性心外膜炎の本態は、線維素性心外膜炎であり、そこに生じた肉芽が出血をひきおこすと説明している。一方、腎不全患者で漿膜表面への fibrin 様物質の沈着が報告されており、その原因として

MacLeod ら¹⁰⁾は組織内の Act. 活性の低下を, Bennett ら¹⁶⁾は, さらに Pl. inh. 活性, Act. inh. 活性の上昇をあげている。このことより, 線維素性心外膜炎の発生の一因として, 線溶能の低下が推測される。十分な透析をおこなうことにより, Pl. inh. 活性の低下が期待でき, 上記の線溶能の低下にともなう合併症の発症, 進展を防ぐことが可能と考えられる。

血液透析中の異常出血について, 小原ら⁹⁾は透析により Pl. inh. 活性が低下し, 線溶能が亢進するためと説明している。その対策として, 抗プラスミン剤の投与が提唱されている。本研究では安定期の血液透析患者では, 透析前後間に Pl. inh. 活性の変動はみられず, 透析後に ELT の短縮をみとめ, 体外循環による Act. 活性の上昇が推測された。透析中の異常出血の原因として, Act. 活性の異常な上昇が考えられ, 対策として Act. 活性の上昇をおこさないような緩徐な透析, 抗プラスミン剤の使用が有効と思われる。

著者は慢性腎不全, 長期血液透析患者における合併症を究明する目的で, 本疾患患者の血液線溶能に関する研究をおこない, 以下にのべる新知見をえた。1) 慢性腎不全患者において, 透析治療導入前に ELT は延長しており透析導入後に短縮傾向を示す。Pl. inh. 活性は正常範囲内で透析導入後に低下傾向を示す。2) 安定期の透析患者では, α_1 -AT, α_2 -M 量は透析前に低値で透析後に上昇を示すにもかかわらず, 総 Pl. inh. 活性は有意の変動を示さない。3) 慢性腎不全患者, 正常者血漿中に, MW 30,000 以下の低分子 Pl. inh. が存在し一部は透析され体外に排除される。

VI. 結 語

1) 慢性腎不全患者13例の, 血液透析治療導入前後の血液線溶能を測定した。透析導入前にはELT は正常者群と比較し著明に延長しており, 導入後安定期には有意に短縮した。Pl. inh. 活性は透析導入前に比較し導入後に軽度低下した。慢性腎不全末期には血液線溶能は低下しており, 血液透析治療により, 改善傾向を示す結果をえた。

2) 透析導入後安定期に入った慢性腎不全患者40例における, 1回の透析前後の線溶能を測定した。透析前に延長していた ELT は, 透析後正常化した。一方, Act. inh. 活性は透析患者では上昇しており, 透析前後間に有意の変動はみられず, 透析による ELT の正常化は Act. 活性の上昇によると推測された。

α_1 -AT, α_2 -M は透析患者では正常者に比し有意に低値であったが, 総 Pl. inh. 活性は正常者と差はみられず, 低分子 Pl. inh. および α_1 -AT, α_2 -M 以外の蛋白の関与が示唆された。

3) 慢性腎不全患者血漿をゲル濾過した結果, MW 30,000 以下に少量の Pl. inh. が分離され, 低分子 Pl. inh. と考えられた。この低分子 Pl. inh. は分子量の小さいものほど透析後の低下が大であり, 一部は血液透析により体外に排除される結果をえた。しかし, 慢性腎不全患者において, 総 Pl. inh. に対し低分子 Pl. inh. のしめる割合はすくなく, 透析による除去率も低値であった。

4) 低分子 Act. inh. は, ごく少量存在し, 透析治療導入前には, 正常者に比較し高値であり, 透析治療により一部は体外に排除される結果をえた。

本論文の要旨は第5回日本腎臓学会東部会(昭和50年5月), 第18回日本腎臓学会総会(昭和50年12月), 第18回日本臨床血液学会総会(昭和51年12月)において発表した。

稿を終るにあたり, 御指導ならびに御校閲を戴いた小田正幸教授に深甚なる謝意を表するとともに, データの整理, 解析に御助言を戴いた順応生化学教室武富保教授に深謝します。さらに本研究に終始御助言, 御教示戴いた第二内科本間達二講師に深謝し, 第二内科教室の諸氏に感謝の意を表します。

さらに本研究の材料の提供に御協力戴いた相沢病院 相沢正樹先生, 水上哲太郎先生に謝意を表します。

文 献

- 1) 吉田信彦, 青木延雄: ユーグロブリン溶解時間. 臨床検査, 21: 243-252, 1977
- 2) 松本光民, 五十嵐紀子, 諸井将明, 瓜田有三, 竹内節夫, 浅田敏雄: 吸着クロマトによる血中プラスミンおよびプラスミノゲンの測定法. 東邦医誌, 20: 83-87, 1973
- 3) 五十嵐紀子, 松本光民, 竹内節夫, 浅田敏雄: フィニティクロマトグラフィーを用いる線溶能の検査. 臨床検査, 17: 713-722, 1973
- 4) 風間陸美: 線維素溶解現象測定法の実際. 臨床検査, 10: 520-525, 1966
- 5) Bennett, N. B.: A method for the quantitative assay of inhibitor of plasminogen activation in human serum. Thrombos. Diathes.

- haemorrh., 17: 12-22, 1967
- 6) 松岡松三, 佐竹清人, 深沢 英: Tyrosine 法による血漿フィブリノーゲンの定量法. 臨床検査, 2: 61-63, 1958
 - 7) 永井 裕: 生化学研究法Ⅱ. 安藤鏡郎, 寺山 宏, 西沢一俊, 山川民夫編, pp. 443-444, 朝倉書店, 東京, 1967
 - 8) 武田博士, 桑原正喜, 青山英久: トリプシン及びその血中阻害因子. 日本臨床, 34: 2488-2494, 1976
 - 9) 藤巻道男, 池松正次郎: FDP. 日本臨床, 34: 2390-2397, 1976
 - 10) MacLeod, M., Stalker, A. L. and Ogston, D.: Fibrinolytic activity of lung tissue in renal failure. Lancet, 1: 191-192, 1962
 - 11) Edward, N., Young, D. P. G. and MacLeod, M.: Fibrinolytic activity in plasma and urine in chronic renal disease. J. clin. Path., 17: 365-368, 1964
 - 12) Wardle, E. N., Menon, I. S. and Rastogi, S. P.: Study of proteins and fibrinolysis in patients with glomerulonephritis. Brit. med. J., 2: 260-263, 1970
 - 13) 武田成彰: アンチプラスミンの測定法とその臨床的意義. 臨床病理, 22: 565-569, 1974
 - 14) Larsson, S. O., Hedner, U. and Nilsson, I. M.: On coagulation and fibrinolysis in conservatively treated chronic uraemia. Acta. med. scand., 189: 433-441, 1971
 - 15) Larsson, S. O.: On coagulation and fibrinolysis in uraemic patients on maintenance hemodialysis. Acta. med. scand., 189: 453-462, 1971
 - 16) Bennett, N. B. and Ogston, D.: Inhibitors of the fibrinolytic enzyme system in renal disease. Clin. Sci., 39: 549-557, 1970
 - 17) Hedner, U.: Studies on an inhibitor of plasminogen activation in human serum. Thrombos. Diathes. hemorrh., 30: 414-424, 1973
 - 18) Aoki, N. and von Kaula, K. N.: Human serum plasminogen antiactivator; its distinction from antiplasmin. Am. J. Physiol., 220: 1137-1145, 1971
 - 19) Hedner, U. and Nilsson, I. M.: Pattern of the activator inhibitor in carcinoma and renal diseases. Scand. J. Haemat., 11: 398-404, 1973
 - 20) 伊藤 健, 丹羽豊郎, 吉田守宏, 松井永二: 腎疾患と線溶能, 診断と治療, 60: 512-516, 1972
 - 21) 安部 英: 内科疾患における線維素溶解現象の消長, 特に腎疾患を中心として. 日血学会誌, 28: 345-350, 1965
 - 22) 田浦幸一, 新里 建, 原田孝司, 緒方弘文, 藤松真一郎, 木下 勝, 堀田 覚, 藤原恒夫, 原 耕平, 藤田宣士, 糸賀 敬, 進藤和彦, 近藤 厚, 正直 温, 松隈玄一郎, 船越衛一: 腎と線溶 (第1報). 日腎誌, 18: 793-801, 1976
 - 23) Kanfer, A., Vandewalle, A., Beaufils, M., Delarue, F. and Sraer, J. D.: Enhanced antiplasmin activity in acute renal failure. Brit. med. J., 25: 195-197, 1975
 - 24) Niwa, T., Ito, T., Sugiura, M., Wakasugi, S. and Matsui, E.: Fibrinolytic activity during hemodialysis in patients undergoing chronic hemodialysis. Jap. Circulat. J., 34: 733-736, 1970
 - 25) 田中信義, 檀上 泰, 宮川清彦, 西野洋子, 近藤光, 山内晴子, 松田睦子, 酒井玲子: 人工腎血液透析患者における凝固能, 線溶能の検討. 血液と脈管, 5: 743-749, 1974
 - 26) 植田 覚: 慢性血液透析患者における血中線溶活性についての検討. 西日泌尿, 35: 802-806, 1973
 - 27) Tice, D. A., Reed, G. E., Clauss, R. H. and Worth, M. H.: Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open-heart operations. J. thorac. cardiovasc. Surg., 46: 673-679, 1963
 - 28) Gans, H., Lillehei, C. W. and Krivit, W.: Problems in hemostasis during open-heart surgery. Ann. Surg., 154: 915-924, 1961
 - 29) 豊崎 纏, 渡辺英生, 木下真人, 林 尚彦, 西島早見: 体外循環における線維素溶解能と Plasmin. 第12回プラスミン研究会報告集, 110-114, 1972
 - 30) 安部 英, 風間睦美: 内因性および外因性線維素溶解現象. 最新医学, 21: 260-273, 1966
 - 31) Pandolfi, M., Robertson, B., Isacson, S. and Nilsson, I. M.: Fibrinolytic activity of human veins in arms and legs. Thrombos. Diathes.

- haemorrh., 20 : 247-256, 1968
- 32) Todd, A. S. : The histological localisation of fibrinolysin activator. *J. Path. Bact.*, 78 : 281-283, 1959
- 33) Lindsay, R. M., Prentice, C. R., Davidson, J. F., Burton, J. A. and McNicol, G. P. : Haemostatic changes during dialysis associated with thrombus formation on dialysis membranes. *Brit. med. J.*, 4 : 454-458, 1972
- 34) 松本光民, 紫 忠明, 寺嶋 剛, 瓜田有三, 高塚純, 真田龍興, 小原武博, 五十嵐紀子, 竹内節夫, 安藤 弘, 粟津三郎, 浅田敏雄 : 人工透析における Plasminogen および線溶抑制因子の変動. *東邦医誌*, 21 : 110-114, 1974
- 35) Norman, P. S. and Hill, B. E. : Studies of the plasmin system. *J. exp. Med.*, 108 : 639-649, 1958
- 36) 越川昭三 : 透析膜 - 臨床の立場から -. *腎と透析*, 2 : 523-530, 1977
- 37) 中林宣男 : 透析膜 - 工学的立場から -. *腎と透析*, 2 : 515-521, 1977
- 38) Siegel-Ralston, A. and Astrup, T. : Previously undescribed fibrinolysis inhibitor in human blood. *Nature New Biology*, 234 : 180-181, 1971
- 39) Kwaan, H. C. and Suwanwela, N. : Inhibitors of fibrinolysis in platelets in polycythaemia vera and thrombocytosis. *Brit. J. Haematol.*, 21 : 313-322, 1971
- 40) Ganguly, P. : A low molecular weight antiplasmin of human blood platelets. *Clin. chim. Acta.*, 39 : 466-468, 1972
- 41) Mui, P. T. K., James, H. L. and Ganguly, P. : Isolation and properties of a low molecular weight antiplasmin of human blood platelets and serum. *Brit. J. Haematol.*, 29 : 627-637, 1975
- 42) Murray, J., Crawford, G. P. M., Ogston, D. and Douglas, A. S. : Studies on an inhibitor of plasminogen activators in human platelets. *Brit. J. Haematol.*, 26 : 661-668, 1974
- 43) Balestri, P. L., Barsotti, G., Camici, M. and Giovanetti, S. : High plasma fibrinogen levels and reduced fibrinolytic activity in dogs intoxicated with methylguanidine. *Clin. Nephrol.*, 2 : 81-83, 1974
- 44) Horowitz, H. I., Cohen, B. D., Martinez, P. and Papayoanou, M. F. : Defective ADP-induced platelet factor 3 activation in uremia. *Blood*, 30 : 331-340, 1967
- 45) Gordon, A., Berström, J., Fürst, P. and Zimmerman, L. : Separation and characterization of uremic metabolites in biologic fluid ; A screening approach to the definition of uremic toxins. *Kidney Int.*, 7 : S-45-S-51, 1975
- 46) Uszynski, M. and Beller, F. K. : Low molecular weight peptides with anti-thrombin and anti-urokinase activity isolated from human maternal and cord blood serum and amniotic fluid. *Arch. Gynäk.*, 221 : 5-9, 1976
- 47) Müllertz, S. : Effect of carboxylic and amino acids on fibrinolysis produced by plasmin, plasminogen activator and proteases. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 85 : 326-329, 1954
- 48) Sjoerdsma, A. and Nilsson, I. M. : Aliphatic amino compounds as inhibitors of plasminogen activation. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 103 : 533-535, 1960
- 49) Salisbury, P. F., Dunn, M. S. and Murphy, E. A. : Apparent free amino acids in deprotenized plasma of normal and uremic persons. *J. clin. Invest.*, 36 : 1227-1232, 1957
- 50) 松岡松三 : 抗プラスミン療法. 河北靖夫, 松岡松三, 岡本彰祐, pp.13-22, 第1製薬, 東京, 1968
- 51) 黒田満彦 : 心膜炎. *Medicina*, 13 : 482-483, 1976
- 52) Buja, L. M., Friedman, C. A. and Roberts, W. C. : Hemorrhagic pericarditis in uremia. *Arch. Path.*, 90 : 325-330, 1970
- 53) 小原武博, 安藤 弘, 粟津三郎, 浅田敏雄 : 血液透析と異常出血. 第14回プラスミン研究会報告集, 36-44, 1974

(53. 6. 26 受稿)