

## 実験的膵障害犬における凝固・線溶系の変動

第2編 凝固活性, とくに Antithrombin III  
活性の変動

昭和42年4月25日 受付

信州大学医学部小田内科学教室

(主任: 小田正幸教授)

市川 澄 夫

Studies on Blood Clotting factors and Fibrinolytic  
Activities in Experimental Pancreatitis in Dogs  
Report 2. Studies on Blood Clotting Factors, Especially  
on the Antithrombin III Activities

Sumio Ichikawa

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Shinshu University  
(Director: Prof. M. Oda)

## 緒 言

膵障害にさいしては出血あるいは血栓の発生する頻度が高い。しかし、そのような臨床所見がなくても血液凝固活性に変化のおこることが知られている。急性膵炎や慢性膵炎の場合に従来凝固時間の延長や Prothrombin の低下をみとめたとする報告があるが<sup>①-⑥</sup>、最近では凝固活性が亢進して Hypercoagulability に傾くとする報告が多い<sup>⑦-⑩</sup>。

また従来、膵疾患では Antithrombin III 活性が増加するといわれてきた。これは1951年、Innerfield<sup>⑪</sup>が急性膵炎、慢性膵炎の再燃あるいは膵頭部癌などで血中 Antithrombin III 活性が上昇することをみとめ、それが Hypertrypsinemia を反映するものであると主張して以来のことである。多くの追試者がこれを承認したのであるが、しかし Dreiling<sup>⑫</sup>は早くより Innerfield 法による成績が膵疾患特異性に乏しく、診断的価値の劣ることを主張している。その後 Greep<sup>⑬</sup>ら<sup>⑭</sup>はこの測定法について吟味し、その脱 Fibrin 過程に欠陥のあることを指摘した。

著者は膵障害犬の血液凝固活性について、2, 3 の測定を行うとともに、Antithrombin III 活性を Innerfield 法ならびに脱 Fibrin の方法が異なる宮坂法を用いて測定した。また Innerfield 法での測定値におよぼす Fibrinogen の影響について、Greep らとは異った面から基礎的検討をおこなったので報告する。

## I. 実験的膵障害犬の凝固活性および Antithrombin III 活性の変動

## 1. 実験材料および方法

## (1) 膵障害犬の作製および採血方法

第1編に詳述した方法<sup>⑮</sup>によつて、イヌ主膵管から Olive 油または自家胆汁 0.2ml/kg を注入し、急性膵障害犬を作製した。対照犬には生理食塩水を注入した。前者を Olive 油・胆汁群、後者を生食水群とよぶことにする。なお一部の検査は開腹術のみ施したイヌ(開腹群)についても測定した。

採血は術前ならびに術後 1, 3, 7, 15日目におこない、1/10M 乳酸ナトリウム溶液と9:1の割合で混合し、2500r. p. m., 10~15分間遠沈したのち血漿を分離した。

## (2) 検査方法

(i) カルシウム再加凝固時間<sup>⑯</sup>

37°C 恒温槽に血漿 0.1ml の入った小試験管をおき、これに 1/40M CaCl<sub>2</sub> 溶液 0.1ml を加えて凝固時間を測定した。

## (ii) Prothrombin 時間

松岡一段法<sup>⑰</sup>によつた。ただしイヌ血漿は10倍に生食水で稀釈して測定し、ヒト正常血漿で作製した標準曲線にあてはめて活性度を%で表わした。

## (iii) 第V因子

Wolf 法を改良した荻原変法<sup>⑱</sup>によつた。ただしイヌ血漿はあらかじめ生食水で10倍に稀釈して測定に供し、ヒト正常血漿で作製した標準曲線にあてはめて活

性度を求めた。

(iv) 第Ⅶ因子

Koller 法<sup>⑭</sup>または Bentonite 法<sup>⑮</sup>によつた。ただしイヌ血漿は生食水で20倍に稀釈して用い、ヒト正常血漿から作製した標準曲線にあてはめて活性度を求めた。

(v) Fibrinogen 量

Tyrosine 法<sup>⑯</sup>によつた。詳細は第1編に記した。

(vi) Antithrombin Ⅲ 活性

Innerfield 法<sup>⑰</sup>および宮坂法<sup>⑱</sup>によつた。

innerfield 法は Quick 法の改良法で、特徴は脱 Fibrin 法として血漿に Thrombin を加える点にある。まず標準 Thrombin 溶液は、Thrombin (ミドリ十字) を生食水で適宜に稀釈して、その0.1mlが0.2mlの基質(正常ヒト尿酸血漿)を14~15秒で凝固せしめるように調製した。この標準 Thrombin 溶液0.4mlをイヌ血漿1.0mlに加え、4分後にこの脱 Fibrin 血漿の0.1mlをとり出し、標準 Thrombin 溶液0.9mlと混合して孵置する。その後この混液から1, 5, 10分後に0.1mlずつとり出し基質0.2mlに加えて凝固時間を測定した。この方法では活性が高いほど凝固時間が延長することになる。なお測定はすべて37°C恒温槽内でおこなつた。基質と Thrombin 溶液は測定直前までそれぞれ0°C, -20°Cに保存した。

宮坂法は Witte & Dirnberger 法の変法で、その特徴は血漿を加熱して脱 Fibrin する点にある。概要は血漿を56°C, 3分間加熱したあと直ちに冷却、遠沈して上清(脱 Fibrin 血漿)をとる。イヌの脱 Fibrin 血漿を生食水で15倍稀釈し、一定濃度の Thrombin 溶液と等量に混合して20°C, 30分間孵置したのち、0.1mlをとり出して Fibrinogen 溶液0.1mlに加え凝固時間を測定する。標準曲線は正常ヒト脱 Fibrin 血漿を8倍稀釈したものを100%として作製し、これよりイヌ血漿 Antithrombin Ⅲ の活性度を求めた。

2. 実験成績

(1) カルシウム再加凝固時間

表1, 図1に示した如く、Olive 油群は一部に延長するものもあつたが大部分は短縮し、対照群もすべて短縮して、群による差異はみとめられなかつた。

(2) Prothrombin 時間

表2, 図2に示す如く、Olive 油・胆汁群および生食水群は、いずれも1~3日目に著しい増加傾向を示した。

(3) 第Ⅴ因子

表1 Ca 再加凝固時間 (秒)

種別	番号	前	1日	3日	7日	15日
オリブ油群	34	86.7	107.0	65.5	122.7	87.4
	35	85.2	106.1	106.1	80.9	—
	40	92.6	55.3	90.0	87.6	—
	42	76.3	57.7	62.2	79.0	70.7
	43	107.5	30.4	59.1	76.7	54.8
	44	114.3	62.4	76.1	142.7	—
	平均	93.8	53.1	76.5	98.3	71.0
生食水群	36	197.6	95.4	88.6	80.8	76.9
	45	75.3	36.1	73.3	54.1	105.2
	46	74.3	67.7	57.8	56.2	53.8
	平均	115.7	66.4	73.2	63.7	78.6
開腹群	47	147.0	75.8	112.3	—	—
	48	89.5	49.1	48.0	—	—
	49	176.6	60.7	111.0	—	—
	平均	137.7	61.9	90.4	—	—

図1 カルシウム再加凝固時間

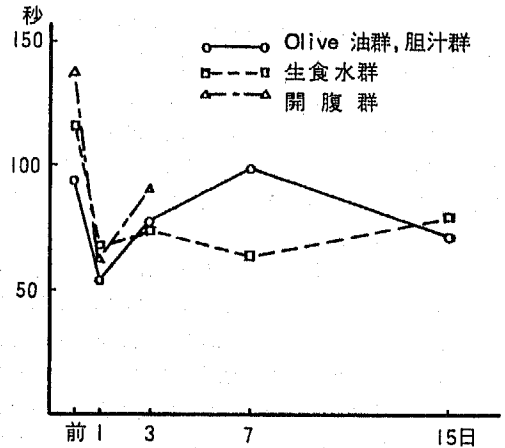


表3, 図3の如く、Olive 油・胆汁群は1~3日目に増加し、7日目に前値に復したが、生食水群は1日目に増加し、3日目にはほぼ前値に復した。

(4) 第Ⅵ因子

表4, 図4の如く、両群ともに1~3日目に増加し、7日目前値に復した。

(5) Fibrinogen 量

図5に示した如く、Olive 油群は1日目から7日まで増加した。生食水群、開腹群も増加したが、その程度はかるかつた。詳細は第1編に記した。

(6) Antithrombin Ⅲ 活性

Innerfield 法の結果は表5の如くで、相互の差がもつともよく表われた10分間孵置後の値で図示すると

表2 一段法プロトロンビン量 (%)

種別	番号	前	1日	3日	7日	15日
オリーブ油・胆汁群	63	62	38	96	50	110
	64	24	48	160	—	70
	65	50	100	125	100	—
	66	42	84	150	150	32
	67	34	60	230	50	35
	70	130	170	240	45	—
	6	33	—	36	84	33
	1	19	—	100	70	—
	9	22	—	37	24	—
平均	47.3	83.3	130.4	71.9	56.0	
生食水群	61	33	160	100	84	105
	68	50	120	100	80	—
	71	58	120	290	64	—
	88	56	—	100	160	26
	89	20	—	24	70	27
	3	16	—	40	42	13
	6	15	—	25	41	19
	7	25	—	35	38	13
	平均	34.1	133.3	89.3	76.4	33.8

図2 プロトロンビン時間

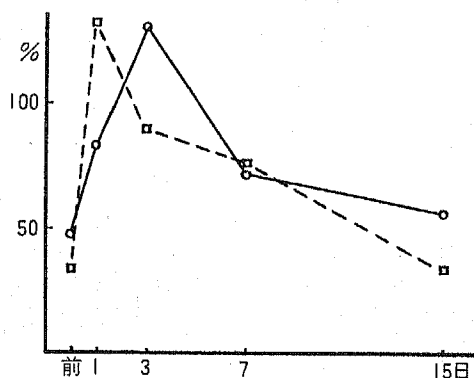


図6の如くであつた。1~3日目において Olive 油群は6例中1例に軽度の増加をみとめたのみであつた。生食水群にも活性の増加を示すものはなかつた。

宮坂法の結果は表6、図7に示した如くで、活性の上昇する例もあつたが、低下例および不変例もあつて一定の傾向はみとめられなかつた。対照群も同様の傾向を示した。

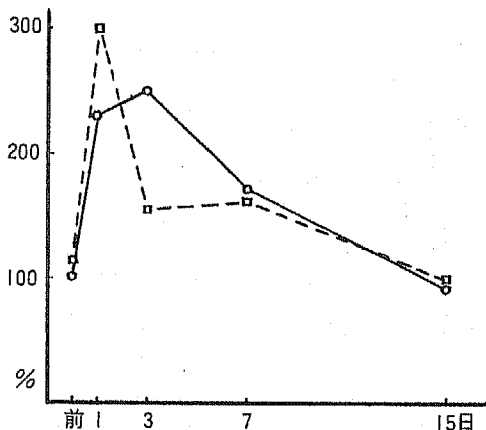
3. 小 括

膀胱害犬の凝固活性は、Olive 油・胆汁群でも、また生食水群でも、いずれも1~3日目に著しく増加した。

表3 第 V 因子 (%)

種別	番号	前	1日	3日	7日	15日
オリーブ油・胆汁群	63	96	380	122	360	—
	64	108	100	125	—	—
	65	95	250	620	—	—
	66	125	200	300	—	96
	67	74	220	420	—	96
	6	100	—	125	116	82
	1	92	—	170	150	—
	9	115	—	115	55	—
	平均	100.6	230.0	249.6	170.3	91.3
生食水群	61	100	300	100	360	—
	68	96	300	310	—	—
	88	140	—	190	122	125
	89	140	—	160	110	135
	3	78	—	83	70	30
	6	128	—	115	150	56
	7	102	—	130	162	53
	平均	114.9	300	155.4	162.3	79.8

図3 第 V 因子



また開腹群にもその傾向をみとめた。Antithrombin IIIは、Innerfield 法では活性の増加がみとめられず、宮坂法では活性の上昇する例もあつたが、一定の傾向はみとめられなかつた。

II. Innerfield 法による Antithrombin III

活性におよぼす Fibrinogen の影響

1. 実験材料および方法

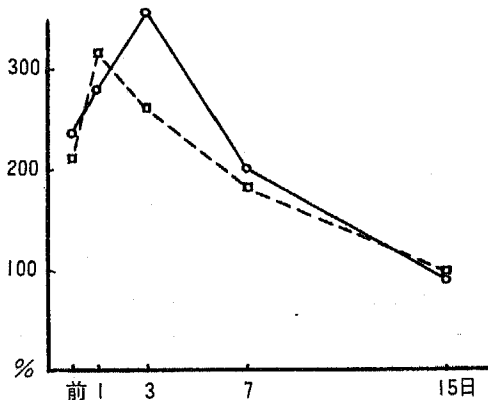
(1) 脱 Fibrin 過程における残存 Fibrinogen 量

種々の濃度のウシ Fibrinogen (Armour 社, Cohn Fraction I) 生食水溶液ならびに正常ヒト血漿の 1.0

表 4 第 VIII 因子 (%)

種別	番号	前	1日	3日	7日	15日
オリブ油・胆汁群	63	270	260	260	—	137
	64	290	84	320	—	170
	65	210	205	670	230	—
	66	380	460	480	220	34
	67	170	370	510	320	34
	70	145	300	200	280	—
	6	170	—	265	190	90
	1	350	—	450	155	—
	9	135	—	62	63	—
平均	235.6	279.8	357.4	202.6	92.6	
生食水群	61	235	340	160	—	165
	68	300	350	380	190	—
	71	170	260	420	170	—
	88	150	—	310	270	115
	89	240	—	310	305	66
	3	215	—	170	110	24
	6	180	—	190	115	105
	9	200	—	170	125	125
	平均	211.2	316.7	263.8	183.6	100

図 4 第 VIII 因子



mlに標準 Thrombin 溶液 0.4mlを加える。析出する Fibrin をビベットで圧排しながら脱 Fibrin 液の一部を経時的にとり出し、Tyrosine 法によつてその中に残存する Fibrinogen 量を測定した。

(2) ウシ Fibrinogen 溶液の

Antithrombin III 活性

種々の濃度のウシ Fibrinogen 生食水溶液の Antithrombin III 活性を、Innerfield 法で測定した。

(3) 正常ヒト血漿の Antithrombin III

活性におよぼす Fibrinogen の影響

正常ヒト血漿 0.8ml に、種々の濃度のウシ Fibrin-

図 5 フィブリンノーゲン量

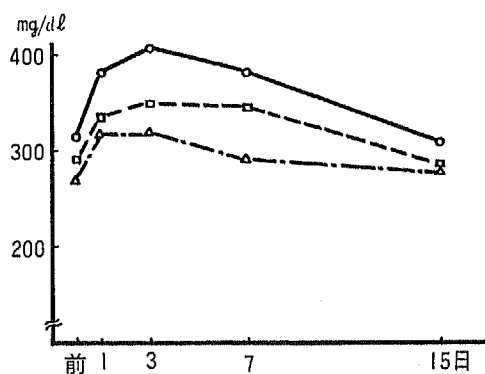


表 5 臍障犬の Antithrombin III 活性 (Innerfield 法)

種別	犬	孵置時間	前	1日	3日	7日	15日
オリブ油群	44	1分	19.7	18.0	16.2	16.5	16.1
		5	37.8	39.1	39.6	38.2	38.7
		10	156.3	125.0	163.0	141.2	136.0
	40	1	20.2	18.0	17.5	20.1	17.8
		5	35.0	27.5	29.0	40.8	27.7
		10	84.8	60.5	61.0	90.0	56.9
	42	1	32.9	20.2	21.2	20.2	19.4
		5	72.0	46.7	48.1	66.5	81.7
		10	351.0	212.6	255.0	320.4	430.2
43	1	20.5	19.7	20.4	18.8	18.0	
	5	43.9	45.0	34.9	27.7	42.2	
	10	225.7	184.0	121.1	78.4	299.9	
34	1	20.8	23.6	23.1	18.5	20.2	
	5	33.4	46.0	43.8	31.0	27.6	
	10	114.0	126.5	155.6	98.0	106.5	
35	1	19.8	19.4	18.7	17.9	18.6	
	5	45.4	44.4	41.0	39.6	42.2	
	10	190.7	190.7	152.0	132.6	200.0	
生食水群	45	1	17.5	17.8	18.6	20.3	21.2
		5	61.0	28.6	43.4	41.3	40.2
		10	215.0	96.2	143.7	122.0	122.2
	46	1	18.1	18.4	18.5	18.5	18.9
		5	68.0	46.0	42.2	30.1	41.4
		10	240.6	173.5	160.7	132.4	125.4
	36	1	21.2	21.8	21.0	20.5	19.2
		5	44.1	41.2	47.4	45.0	40.0
		10	181.0	181.3	194.7	168.2	175.6

図6 脾障害犬の Antithrombin III 活性 (Innerfield 法)

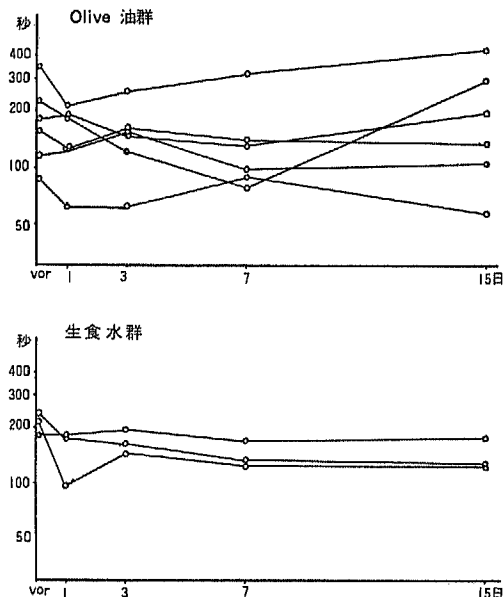
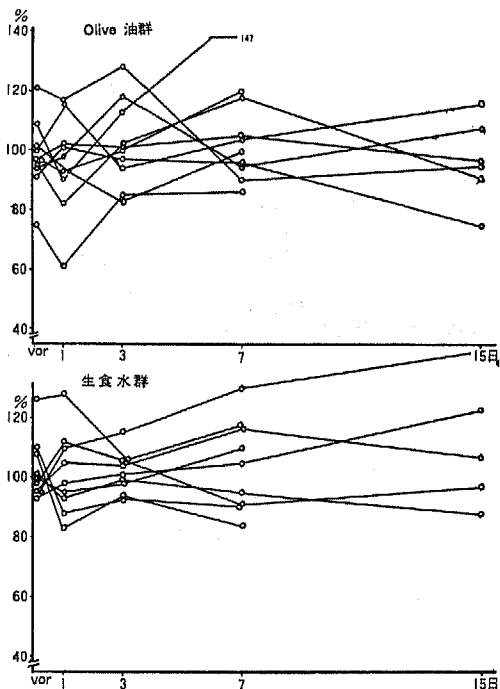


図7 脾障害犬の Antithrombin III 活性 (宮坂法)



nogen 溶液 0.2ml を加え、この混液の Antithrombin III 活性を測定した。対照は Fibrinogen 溶液の代わりに生食水を加えた。

表6 Antithrombin III 活性 (宮坂法)

種別	番号	前	1日	3日	7日	15日
オリブ油群	9	97	102	101	105	97
	10	97	93	100	120	—
	11	97	82	102	118	91
	14	121	117	128	90	95
	16	100	116	94	104	116
	19	91	101	97	96	75
	20	94	98	118	95	108
	24	75	61	85	86	—
	30	101	93	83	100	—
	33	109	90	113	147	—
56	104	82	99	—	—	
平均		98.6	94.1	101.8	106.1	97.0
生食水群	13	101	93	99	95	88
	15	98	112	106	91	97
	18	95	105	104	117	107
	21	126	128	105	116	—
	22	108	83	94	84	—
	23	110	88	93	91	—
	27	93	98	101	105	123
	29	95	110	115	130	143
	31	100	95	98	110	—
	平均		102.9	101.3	101.7	104.3
開腹群	12	108	108	112	115	98
	17	92	116	94	92	101
	25	108	93	86	86	98
平均		102.7	105.7	97.3	97.7	99.0

(4) 正常イヌ血漿の Antithrombin III 活性におよぼす Fibrinogen の影響

正常イヌ血漿 1.0ml にウシ Fibrinogen を種々の濃度に加えて溶解し、(3)と同様にして Antithrombin III 活性を測定した。

2. 実験成績

(1) 脱 Fibrin 過程における 残存 Fibrinogen 量

図8に示した如く、Thrombin の添加によつて Fibrinogen が凝固しはじめると残存 Fibrinogen 量は急速に低下するが、完全には脱 Fibrin できない。このさい Fibrinogen 溶液の濃度が高いほど脱 Fibrin は不完全で、残存量が多かつた。正常血漿や低濃度の Fibrinogen 溶液でも完全な脱 Fibrin はできなかつた。

(2) ウシ Fibrinogen 溶液の  
Antithrombin III 活性

図9の如く、ウシ Fibrinogen 溶液には生食水と同

図8 脱フィブリン過程における  
残存 Fibrinogen 量  
(Innerfield 法)

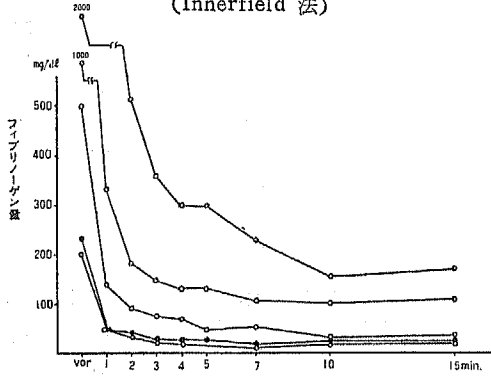
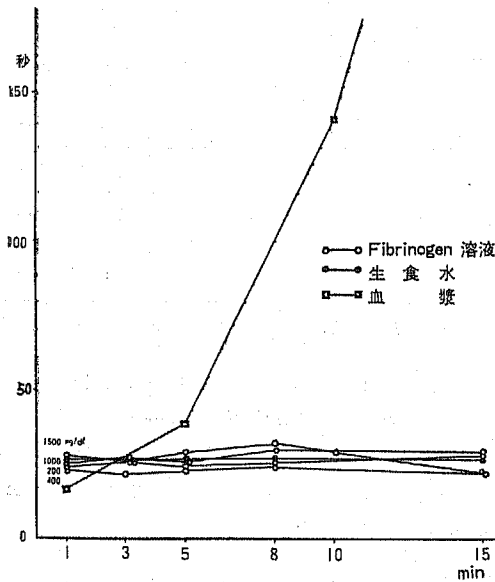


図9 Fibrinogen 溶液の Antithrombin III  
活性 (Innerfield 法)



様に Antithrombin III 活性は全くみとめられなかつた。対照として示した血漿とは明らかな差異のあることがわかる。

(3) 正常ヒト血漿の Antithrombin III  
活性におよぼす Fibrinogen の影響

表7, 図10に示す如く、正常血漿中の Fibrinogen 量が増すとともに、Antithrombin III 活性は徐々に増加し、460mg/dlで最高活性を示した。その後は逆に活性は低下する傾向を示した。

(4) 正常イヌ血漿の Antithrombin III  
活性におよぼす Fibrinogen の影響

イヌ血漿の場合も、表8, 図11に示した如く、ヒト血漿と同様の傾向がみとめられたが、最高活性は945mg/dlでみられた。

図10 正常ヒト血漿の Antithrombin III 活性  
におよぼす Fibrinogen 濃度の影響  
(Innerfield 法)

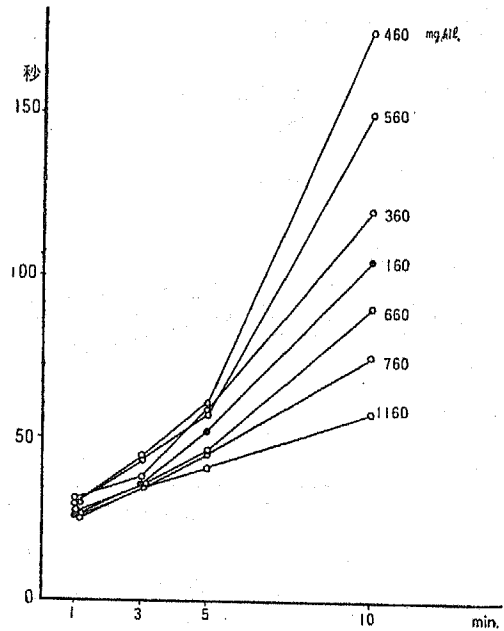


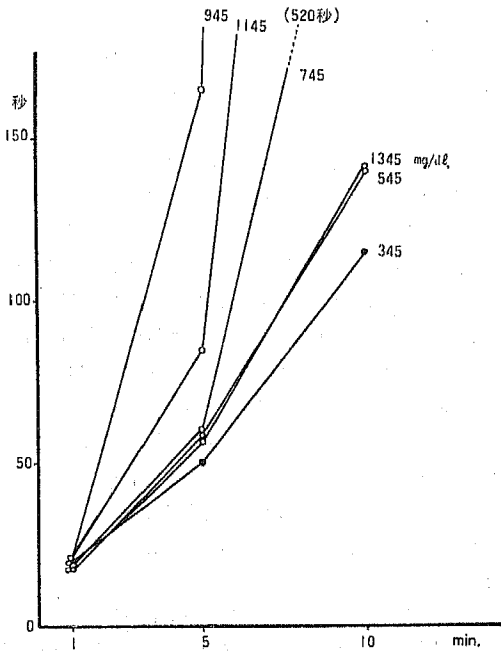
表7 正常ヒト血漿の Antithrombin III 活性におよぼす Fibrinogen 濃度の影響  
(Innerfield 法)

フィブリンノーゲン量 mg/dl	160	260	360	460	560	660	760	1160
貯置時間	Sec.							
1分	25.6	24.8	31.3	29.9	29.6	26.8	25.1	26.0
3	35.4	35.3	37.9	34.9	43.2	36.0	34.9	34.5
5	52.3	50.5	58.8	61.0	57.3	46.0	45.0	41.0
10	104.7	94.0	120.4	175.2	150.0	90.4	75.2	57.5

表 8 正常イヌ血漿の Antithrombin III 活性におよぼす Fibrinogen 濃度の影響 (Innerfield 法)

ファイブリノーゲン量 mg/dℓ	345	545	745	945	1145	1345
1 分	19.8	16.9	19.2	19.7	20.0	17.4
5	50.5	59.0	60.2	165.0	85.2	57.0
10	115.1	140.2	52.0	∞	∞	140.6

図11 正常イヌ血漿の Antithrombin III 活性におよぼす Fibrinogen 濃度の影響



3. 小 括

Innerfield 法による血漿の脱 Fibrin は不完全であつて、Fibrinogen 濃度の高いほど残存 Fibrinogen 量は多かつた。しかし Fibrinogen 溶液自体には Antithrombin III 活性はみとめられなかつた。ところが血漿の Antithrombin III 活性は Fibrinogen 濃度の多少によつて著しく影響をうけ、ある濃度で最高活性を示すことを知つた。

考 按

凝固活性について：

ヒト脾疾患における凝固因子の変動に関しては、まず脾腫の場合は、凝固時間の短縮がみられるという報告もあるが<sup>21)22)</sup>、出血傾向を示した脾腫患者では Prothrombin 時間の延長や Fibrinogen 量の著減、第 V、第 VII 因子活性の低下がみられることが報告されている<sup>23)24)</sup>。脾炎の場合は、急性および慢性脾炎患者

における凝固時間の延長をみとめたという報告もある<sup>1)2)3)</sup>。しかし Shinowara ら<sup>7)</sup>は 5 人の急性脾炎患者で thromboplastic plasma component と Fibrinogen の増加をみとめたが、Prothrombin は正常であり、慢性脾炎 6 例には明らかな変化をみとめなかつたとのべている。さらに彼らは最近<sup>8)</sup>、急性脾炎 7 例において第 VIII 因子活性と Fibrinogen 量が全例に増加し、4 例に第 V 因子活性の増加したのをみとめたが、Prothrombin 時間は 5 例で正常、2 例で著減していた。著者の教室では<sup>9)</sup>発病 2~10 日目の急性脾炎患者において、出血時間、凝固時間、血小板数、Prothrombin 時間は全例正常であつたが、第 V、第 VIII 因子はそれぞれ 9 例中 1 例、11 例中 1 例に増加を、Fibrinogen は 9 例中 4 例に増加をみとめ、血清 Thromboplastin 活性は 9 例中 1 例に減少をみとめている。以上の如く、ヒトの急性脾炎の場合は凝固活性は正常ないし亢進するが、時に低下する場合もある。これは検査実施時期と発病後の経過日数の相異によることも関係あると考えられる。

実験的脾障害犬の場合については、Lasher ら<sup>4)</sup>は直後から数時間後までは Prothrombin 時間、凝固時間の短縮があり、48 時間以後の数日間は正常ないしやや延長する傾向をみとめた。Shinowara ら<sup>7)</sup>は、3~4 日後に Fibrinogen と thromboplastic plasma component の増加をみとめたが、Prothrombin には有意の変動をみとめていない。Encke ら<sup>10)</sup>は、大部分のイヌが、12 時間後には死亡するという重症の Olive 油脾障害犬をつくり、以下の成績をえた。すなわち凝固時間は半数以上が 4~6 時間後に短縮し、第 V 因子は 6 時間以内で上昇した後で低下したが、Fibrinogen 量は上昇例、低下例あるいは無変化の例がみられた。Prothrombin、第 VIII 因子は低下した。以上の如く実験的脾障害における成績が、報告者によつて相異なるのは、脾障害の重症度と関係があるためと思われる。著者の用いた脾障害犬は Lasher および Encke らのものに比べれば軽症である。著者はカルシウム再加凝固時間の短縮および Prothrombin 時間の短縮、第 V 因子、第 VIII 因子活性および Fibrinogen

量の増加を、Olive 油・胆汁群のみならず、生食水群にもみとめた。またカルシウム再加凝固時間は開腹群においても短縮した。これらの所見は一般に手術侵襲のさいにみとめられる凝固亢進状態<sup>⑳㉑㉒</sup>とよく似ている。

従来、脾疾患のさいの血液凝固活性の変化は、脾から遊離する Trypsin に起因すると考える者が多かった。事実 Trypsin は in vitro で、Russel viper venom とよく似た凝固促進作用を有することが知られている<sup>㉓㉔</sup>。しかし流血中には大量の Antitrypsin があつて、その Trypsin 中和力は非常に強いので<sup>㉕</sup>、Trypsin が生体内で凝固活性の変化に対して主役を演じているとは考えにくい。

従つて本実験においてみられた Hypercoagulability は、Trypsin に帰することは困難であつて、侵襲ないし炎症に対する一般的な生体の反応であると考へたい。

#### Antithrombin III について：

血漿、血清は大きな Thrombin 中和力を有し、この物質を Antithrombin と称しているが、現在これには6種類知られている。臨床的には、このうち次の3つが重要である<sup>㉖㉗</sup>。すなわち、Fibrin の Thrombin 吸着能に対して名づけた Antithrombin I、Heparin Co-factor であり Metathrombin を形成する Antithrombin II、Thrombin 自体を進行性に非活性化する Antithrombin III である。

Innerfield<sup>㉘</sup>は1951年、急性肺炎、慢性肺炎の再燃、黄疸のある脾頭部癌などで Antithrombin III が増加することを報告し、これは脾疾患に随伴する Hypertrypsinemia が肝における Antithrombin III 生成を刺激するためであると考えた。以来これを支持するものが多い<sup>㉙㉚㉛㉜㉝㉞</sup>。しかしこれに対してはいくつかの問題点が提出されている。Dreiling ら<sup>㉟</sup>、Greep ら<sup>㊱</sup>は Innerfield の成績を承認しながらも、脾疾患特異性に欠けることを指摘した。また Greep ら<sup>㊲</sup>、Shinowara ら<sup>㊳</sup>、Hensen ら<sup>㊴</sup>は、Innerfield 法は Fibrinogen に影響されることを明らかにした。

Antithrombin III の測定には、Antithrombin I、すなわち Fibrin の影響を除くために、血漿を脱 Fibrin することが必要である。この脱 Fibrin 法としては、(1) Thrombin を血漿に添加して凝固させる方法 (Quick 法<sup>㊵</sup>、Innerfield 法<sup>㊶</sup>)、(2) 血漿を加熱して凝固させる方法 (Witte & Dirnberger 法<sup>㊷</sup>、宮坂法<sup>㊸</sup>、Hensen らの方法<sup>㊹</sup>)、(3) 血清を用いる方法 (Jürgens 法<sup>㊺</sup>) の3つがある。血清

を使用する方法は血漿中 Prothrombin 量に左右され<sup>㊻</sup>、かつ凝固過程でかなりの Antithrombin III 活性の低下をおこす<sup>㊼</sup>のが欠点である。この方法による報告では、急性肺炎および黄疸のある脾頭部癌で著増し、慢性再発性肺炎でわずかに増加するが<sup>㊽㊾</sup>、Fibrocystic disease では低下するといふ<sup>㊿</sup>。Thrombin で脱 Fibrin する方法は多くの人が採用しており、脾疾患(とくに急性肺炎)で活性が上昇するが<sup>㋀㋁㋂</sup>、Encke ら<sup>㋃</sup>はイヌの重症 Olive 油脾障害犬で35%に上昇をみとめ、50%に低下したと報告している。この Thrombin 脱 Fibrin 法のうち、従来もつとも繁用されてきた Innerfield 法に関して検討した Greep ら<sup>㋄</sup>は、その脱 Fibrin が不十分で、血漿 Fibrinogen 量に比例して残存 Fibrinogen 量が多く、かつ一般に高 Fibrinogen 血漿をきたした疾患で Antithrombin III 活性が高くなることをみとめた。Hensen ら<sup>㋅</sup>も高い Fibrinogen 値を示した急性肺炎5例について、Innerfield 法では全例に活性の上昇をみとめたが、彼ら自身の方法ではすべて正常であることをみとめた。著者も Innerfield 法の脱 Fibrin は不完全であることを知つたが、純化した Fibrinogen 溶液自体には Innerfield 法で活性のないことをみとめた。すなわち残存 Fibrinogen は単独では活性をもたないと考えられる。しかし血漿の場合は、Fibrinogen 濃度によつて活性が大きく左右され、ある至適 Fibrinogen 濃度において最高の活性がみとめられた。

以上の方法に対して加熱によつて脱 Fibrin する方法は、Shinowara ら<sup>㋆</sup>の指摘する如く現在もつとも信頼のおける方法である。Hensen ら<sup>㋇</sup>はこの方法によつて急性肺炎では活性の上昇をみとめることはできなかつたが、黄疸を有する脾癌ではその半数に活性の上昇をみとめた。宮坂<sup>㋈</sup>は急性肺炎6例中4例に増加をみたが、胆道炎、閉塞性黄疸にも活性上昇をみとめている。著者は脾障害犬において、活性の上昇する例もみとめたが、低下例や不変例もあつて一定の傾向をみとめることができず、加熱脱 Fibrin 法によつても Antithrombin III 活性が脾疾患に特異的な変動を示すとは考へがたい結果をえた。

以上のことから Antithrombin III 活性が脾疾患の診断上有意であるとする点には疑問をもたざるをえない。

#### 結 語

Olive 油を主脾管内に注入して実験的脾障害犬を作製し、生食水注入犬を対照として、その血漿の凝固活



性および Antithrombin III 活性を経時的に測定した。また Innerfield の Antithrombin III 測定法に対する若干の基礎的検討をおこない以下の結論をえた。

1. 脾障害犬血漿のカルシウム再加凝固時間は1〜3日目に短縮し、対照にも同様の傾向をみとめた。Fibrinogen 量, Prothrombin 時間, 第V因子, 第VII因子活性は1〜3日目に著しく増加したが、対照も軽度ながら同様の傾向を示した。

2. 脾障害犬の Antithrombin III 活性は、Innerfield 法で測定した場合には、その増加をみとめることができなかつた。宮坂法で測定した場合は増加を示す例もあつたが、低下ないし不変の例もあつて一定の傾向をみとめなかつた。

3. Innerfield の Antithrombin III 測定法における脱 Fibrin は不完全であつた。しかしウシ Fibrinogen 溶液には本法による Antithrombin III 活性をみとめることはできなかつた。しかるにヒトおよびイヌの血漿にウシ Fibrinogen を加えた場合は、Fibrinogen 量の増加とともに活性が上昇し、ある至適濃度で最高活性がえられた。

以上の如く、実験的脾障害犬には凝固活性の亢進状態がみとめられた。また Innerfield 法による Antithrombin III 活性は Fibrinogen によつて著しく影響をうけ、信頼性に欠けていることを知つた。

本論文の要旨は第28回および第29回日本血液学会総会、第62回および第64回日本内科学会総会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜つた恩師小田正幸教授に深甚なる謝意を表するとともに、有益な助言と協力を惜しまれなかつた荻原洋三助教授、古田精市講師、松岡恒美博士、越知富夫学士をはじめ教室員各位に深謝いたします。

#### 文 献

- ①Storer, J. & Kazdan, P. : Surg., 33 : 683, 1953  
 ②Hecht, E. : Acta Med. Scand., 129 : 311, 1947  
 ③Bergstrom, S. : Acta Chir. Scand., 90 : 419, 1944  
 ④Lasher, E. P. & McCabe, M. M. : Arch. Surg., 60 : 164, 1950  
 ⑤Machella, T. E. : Arch. Int. Med., 96 : 322, 1955  
 ⑥Richman, A. : Amer. J. Med., 21 : 246, 1956  
 ⑦Shinowara, G. Y., Waite, J. H. & Saleeby, R. G. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 83 : 423, 1953  
 ⑧Shinowara, G. Y., Stutman, L. J., Walters, M. F., Ruth, M. E. & Walker, E. J. : Amer. J. Surg., 105 : 714, 1963  
 ⑨Encke, A., Schimpe, K. L., Kommerell, B., Grözinger, K. H., Gilsdorf, H., Wanke, H. & Lasch, H. G. : Klin. Wschr., 44 : 90, 1966  
 ⑩Innerfield, I., Angrist, A. & Benjamin, J. W. : Gastroent., 19 : 843, 1951  
 ⑪Dreiling, D. A., Greenspan, E. M. & Sanders, M. : Gastroent., 27 : 755, 1954  
 ⑫Greep, J. M., Loeliger, E. A. & Roos, J. : Thromb. Diath. Haemorrh., 5 : 256, 1960  
 ⑬市川澄夫 : 信州医誌, 1967 (投稿中)  
 ⑭松岡松三 : 診断と治療, 49 : 42, 1961  
 ⑮松岡松三・佐竹清人 : 日本医事新報, No. 1743, 1957  
 ⑯荻原洋三 : 信州医誌, 6 : 252, 1957  
 ⑰Koller, F., Loeliger, A. & Duckert, F. : Acta Haemat., 6 : 1, 1951  
 ⑱松岡松三・他 : 内科, 13 : 549, 1964  
 ⑲松岡松三・佐竹清人・深沢 英 : 臨床検査, 2 : 61, 1958  
 ⑳宮坂博允 : 信州医誌, 8 : 1928, 1959  
 ㉑Bock, H. & Rausche, C. : Zentralbl. Chir., 53 : 1440, 1926  
 ㉒Abramson, B. P. : Vestnik. Khir., 17 : 39, 1929  
 ㉓Ratnoff, O. D. : J. Clin. Invest., 31 : 521, 1952  
 ㉔Frick, P. G. : Acta Haemat., 16 : 11, 1956  
 ㉕小田正幸・荻原洋三・他 : 日内誌, 54 : 510, 昭40  
 ㉖神前五郎・田中健一 : 日本臨床, 21 : 1599, 1963  
 ㉗神前五郎 : 臨床血液, 1 : 21, 1960  
 ㉘Olow, B. : Acta Chir. Scand., 125 : 440, 1963  
 ㉙Deutsch, E. & Frischauf, H. : Acta Haemat., 13 : 161, 1955  
 ㉚Stormorken, H. : J. Lab. Chir. Med., 48 : 519, 1956  
 ㉛Innerfield, I., Schwarz, A. & Angrist, A. : J. Clin. Invest., 31 : 1049, 1952  
 ㉜Piomelli, S. & Schettini, F. : Rev. Hémat., 11 : 378, 1956  
 ㉝Jürgens, J. & Beller, F. K. : Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse, pp 275, 1959, Georg-Thieme, Stuttgart  
 ㉞Biggs, R. & Macfarlane, R. G. : Human Blood Coagulation and Its Disorders, 3rd ed., pp 97, 1962, Blackwell, Oxford  
 ㉟Neumayr, A. & Parzer, O. : Dtsch. Med. Wschr., 81 : 160, 1956  
 ㊱Walpot, L. : Ned. T. Geneesk., 102 : 811, 1958  
 ㊲Traachtman, B. & Mathner, M. J. : Amer. J. Gastroent., 34 : 248, 1960  
 ㊳Witte, S., Henkel, K., Henning, N. & Dirnberger, P. : Zschr. Ges. Exp. Med., 121 : 228, 1953  
 ㊴Innerfield, I., Angrist, A. & Benjamin, J. W. : Amer. J. Med., 12 : 24, 1952  
 ㊵Arrau, C. M., Matte, H. O., Palma, J., Parada, M. & Toro, O. G. : Blood, 12 : 106, 1957  
 ㊶Shinowara, G. Y., & Buckley, D. J. : Thromb. Diath. Haemorrh., 2 : 191, 1958

- ②Hensen, A. & Loeliger, E. A.: Thromb. Diath. Haemorrh., 9: Suppl, 1: 31, 1963
- ③Quick, A. J.: Amer. J. Physiol., 115: 317, 1936
- ④Witte, S. & Dirnberger, P.: Klin. Wschr., 31: 598, 1953
- ⑤Witte, S. & Dirnberger, P.: Schweiz. Med. Wschr., 84: 800, 1954
- ⑥Jürgens, J.: Materia Med. Nordmark., 8: 10, 1956
- ⑦Shinowara, G. Y. & Buckley, D. J.: Thromb. Diath. Haemorrh., 4: 17, 1960
- ⑧Zuern, H. Z.: Ärztli. Fortbild., 50: 727, 1956
- ⑨小竹 要: 日血会誌, 26: 695, 昭38
- ⑩MacFarlane, J. C. W.: Lancet ] : 311, 1952