

# 各種動物血の Varidase による Fibrinolyse と Antiplasmin 作用とに関する研究

昭和32年8月8日受付 (特別掲載)

信州大学医学部法医学教室 (主任: 佐藤武雄教授)

長野赤十字病院内科

研究生 岩谷 武 巨

## 第1章 緒論及び文献的考察

1809年 Plenck 及び Müller により人窒息屍血が流動性であり、これが窒息死特有の現象であることが唱えられて以来多くの学者によりこれに関する研究が行なわれて来た。1906年 Morawitz<sup>①</sup>は窒息死のみならず、外傷等による急激死亡の場合にも同様の現象を観察している。

しかしこの人流動性屍血の成因に関しては長く究明せられる事なく、多くは假説の域を脱し得なかつた。それは人以外の動物では、犬と猫に稀に自然流動性屍血が得られる以外は殆んどこれを認める事が出来ず、従つて動物による実験的研究が成功しなかつた為である。

そこで現在迄の自然流動性屍血の成因に関する假説を茲に総合大別して挙げると次の様である。

- 1) Bonne et Brouardel の炭酸過剰説
- 2) Corin の凝固阻止物質発生説
- 3) Brouardel の Dekoagulation 説
- 4) Morawitz 石川、沖等の線維素原消失説
- 5) Vogel の線維素原変性説

この中従来最も多くの支持を得て来たものは、4)の Morawitz 石川、沖等の線維素原消失説であつた。しかし佐藤教授及びその門下<sup>②</sup>の研究によれば、流動性屍血中には線維素原は消失していないのみか、殆んど正常と同量に含存されており、この線維素原は変性している事が明らかにされた。しかしこの変性が何時如何にして起るかと言う問題については全く不明の事であつた。こゝで佐藤教授等<sup>③</sup>は従来誰も行ない得なかつた人死体を幸に材料とし得たので、死亡直後より経時的に心臓血を採取検査し、その結果遂にこの成因に関する従来の假説を覆えし、全く新しい結論に到達したのである。即ち人窒息死体の心臓内血液は従来考えられていた様に当初より流動性を呈しているものではなく、死後1時間目頃には一旦不完全ながら凝固し、次に漸次溶解し死後2時間半乃至3時間半位で初めて完全に眞の流動性屍血の像を呈するのであり、その流動性血液中には凝塊を溶解する物質が出現している事

を明らかにし、これが従来 Fibrinolysin (Plasmin) と呼んでいた物質と同じであることを明らかにした。其後戸田<sup>④</sup>はこの物質の存在を実験的に証明した。

1952年佐藤教授は血液凝固過程に於ける "Prefibrin" なる段階の存在を提唱された<sup>⑤</sup>。

即ち佐藤教授は人窒息死の心臓内血液は死後1時間目位に於ては一旦外観上の凝固状態を示すが、尙その液性部分には線維素原が残存して不完全なる凝固であり、これが Fibrinolysin 作用により溶解液化するのであり、その場合溶解した線維素原は変性して全く不凝固性となり、これが流動性屍血の成因であるとされた。

そしてかかる不完全凝固状態は Apitz<sup>⑥</sup>の Profibrin とは別のもので佐藤教授は "Prefibrin" と名付けたのである。

即ち Fibrinogen が Fibrin に移行する血液凝固過程に於て、形態的には Apitz の Profibrin と言う Sol の状態を呈する段階と、これより更に進んだ Gel の状態を呈している佐藤教授の "Prefibrin" なる段階が存在し、Plasmin 作用により流動性屍血が生ずるのはこの Prefibrin の段階に作用して効力を表はす Plasmin 作用の為であり、完全に Fibrin に移行した場合には Plasmin 作用を受けることはない。

その後植田<sup>⑦</sup>は Prefibrin と Plasmin との関係について種々の実験を行い、又仲俣<sup>⑧</sup>はこの過程を電子顕微鏡により観察し、夫々 Prefibrin なる段階の存在を裏付けた。

以上の研究は何れも人血清について行われて来たものであるが、これと同様の凝固機転を有すると思はれる各種動物血に於ては殆んど自然流動性屍血が得られていない。

所が最近稲垣<sup>⑨</sup>は動物に強力なる Plasmin と Heparin 流動血を起さない程度の量の Heparin を注射し後直ちに絞殺する事により実験的に流動性屍血を得る事に成功し、佐藤教授の流動性屍血の成因説を実験的に証明した。又竹重<sup>⑩</sup>は植田と同様の実験を各種動物に於て行い、動物血に於ても佐藤教授の提唱した

Prefibrinなる凝塊を作る事が出来、これは動物血の凝固過程に於ても必ず経過する段階であると述べている。

そこで人以外の動物に於て自然流動性屍血が得難い理由を考察してみると次の様な場合が考えられる。

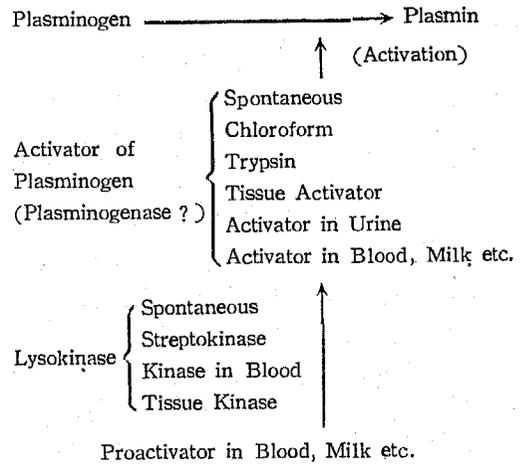
- 1) Fibrinogen 自身に溶解し難い性質がある。
- 2) Plasmin の生成 (Plasminogen の活性化) が不十分である。
- 3) Thrombin 作用が強く、又 Heparin の様な Antithrombin 作用を有する物質が少ない。
- 4) 血清中に於ける Antiplasmin 作用が強い。しかし実際に於ては以上の Factor が種々組合さつているものと思はれる。

そこで之等の問題につき夫々従来の知見を文獻的に考察してみると、1) については今迄 Schmidt<sup>(1)</sup>、谷嶋<sup>(2)</sup>、植田<sup>(3)</sup>、稲垣<sup>(4)</sup>、黒坂<sup>(5)</sup>等の報告がみられる。即ち植田は各種動物 Fibrinogen に Plasmin として急激死屍血漿を加え Fibrinolyse を検し、人>犬>豚牛>家兎の順に Fibrinolyse が起き易いと述べ、稲垣も亦これを追試して植田と略々同様の成績を得ている。

2) に関しては1889年 Deny & Marboix はクロロフォルム、エーテル、チモール等を血清に添加すると、血清中に易熱性の蛋白溶解作用が起る事を報告し、1903年 Delezenne & Pozerski はこの問題を更に研究して血清中にみられるこの蛋白溶解酵素の出現は正常の状態では何等かの他の物質により阻止されており、この物質がクロロフォルムによつて破壊されるのであると述べた。1933年 Tillet 及び Garner<sup>(6)</sup>は或種の溶連菌のブイヨン培養濾液が人血液から得られた Fibrin を溶解する事を発見し、これは人血液グロブリン分層に加えた時のみ強い溶解作用を示し、人血清に対して特異的に強く働くと述べた。その後 Kaplan<sup>(7)</sup>等はこれを更に追求し、溶連菌の培養濾液の示す纖維素溶解作用はこの液自体が Fibrin に直接作用するのではなく正常血漿中にある酵素の前段階である物質を活性化するのであると考え、Kaplan はこれを Plasminogen と呼んだ。そしてこれが溶連菌培養濾液により活性化されて Plasmin となるのであると言い、Tillet & Garner はこの活性物質を Streptococcal Fibrinolysin と名付けた。Milstone は人グロブリン分層を家兎の血漿に加えると Streptococcal Fibrinolysin による Fibrinolyse が起ることを明らかにし、この作用が現はれる為には人グロブリン分層中にある "lytic factor" の存在が必要であるとなし、Christensen 等はこの lytic Factor は不活性の酵素原としてグロブリン分層

中に存在し、Streptococcal Fibrinolysin はこの酵素原を活性化する Kinase であるとなし、これを streptokinase と呼ぶに至つた。

1954年 Astrup<sup>(8)</sup>は次の様な Sbema を示して Plasmin 発現の機序を説明している。



即ち Plasminogen が Plasmin に至る過程に於てこれに酵素的に作用する種々の Activator を考え、更にこの前段階である Proactivator を仮定し、これは血液及び体液中に存在し Lysokinase なる因子により Activator に変化するものであり、Streptokinase はこの Proactivator に作用して Activator に変化させる Lysokinase に属するものである。しかし彼自身これはあくまで假説であつてこの説明には尙多くの実験を要すると言つているし、又之等活性酵素に対する種々の Inhibitor に関しては全くわかつていないと述べている。

何れにしても Streptokinase 及び他の酵素により Plasminogen が活性化されて Plasmin が生ずると言う考へ方からすれば、この場合生ずる Plasmin の量が流動性屍血の成因に重要な関聯がある事は当然考えられる所である。

3) については稲垣<sup>(9)</sup>によれば Thrombin の力価は家兎>牛>モルモット>豚>犬>人の順で、この力価の高い動物では溶解が困難であると言い Plasmin と共に Heparin 流動血閾値以下の Heparin を動物に注射して流動性屍血の獲得に成功している。

又 Heparin 量に関しては人、犬、猫は牛、豚、家兎等に比して一般に多く、馬はその中間にあると言う三島<sup>(10)</sup>の報告がある。

4) Macfarlane & Pilling<sup>(11)</sup>は血漿グロブリン分層には一定量の活性 Plasmin と更にその前物質である

Plasminogen が存在し、Plasmin は正常血漿中ではアルブミン分層中の Antiplasmin と結合していると考えた。

又 Guest<sup>2)</sup>は血漿中の Antiplasmin 量は動物の種類により異なり、モルモット、牛、ダイコクネズミ、兎、人、犬の順に少なくなると言い、更にこれには種属特異性なく他動物の Plasmin 作用をも阻止すると述べている。

この Antiplasmin 量は人以外の動物に於て自然流動性屍血が得難い原因として一つの大きな意義をもっているものと思はれる。

最近 Oberstag<sup>3)</sup>は各種動物を窒息せしめその血液を電気泳動法により研究し、その結果兎、モルモット、ネズミ等は Antiplasmin が多くこの為に Fibrinolysé が起り難いと述べ、更に動物実験に於ても Fibrinogen より Fibrin 至る間に於て中間的段階を想定し、その段階より Fibrinolysé が起るとなし Apitz の Profibrin と共に佐藤教授の Prefibrin に対し興味ある報告として紹介している。

以上の如く人以外の動物に於ては自然流動性屍血が得難い理由として種々の Factor が考えられ、尙幾多の不明の点があるので私はこの問題解明の為 Varidase を用いて各種動物血の Plasmin 及び Antiplasmin 作用について研究し些か知見を得たので茲に報告する次第である。

第2章 Varidase による各動物血の線維素溶解現象について

第1節 実験材料

1) Fibrinogen: 人、犬、家兎、山羊、牛、馬等の血液を蔭酸カリ液にて凝固を抑制し、血漿を分離しこれを低温エタノール分別法により Cohn Fraction I を分離し、凍結乾燥の後原血漿量の生理的食塩水に溶解して使用した。

2) Thrombin: 持田製薬の牛 Thrombin を10単位 Per cc に生理的食塩水に溶解して使用した。

3) Varidase: Lederle Company U. S. A. 製 (Streptokinase 100,000単位, Streptodornase 25,000単位) を1000単位 Per cc に

生理的食塩水に溶解して使用した。

第2節 実験方法及び実験成績

第1項 各種動物血漿の線維素溶解現象

結論に於て述べた如く、人以外の動物では自然流動性屍血が得難い理由の一つとしてその Fibrinogen 自身に溶解し難い性質があるかどうかと言う問題が先づ挙げられる。

そこでこの点につき次の様な実験を行なつた。即ち各動物血漿 0.3cc に Thrombin 0.1cc 宛を加え之に倍数稀釈した Varidasé 0.3cc を作用させて、氷室24時間にて凝固を確認した後、37.0°C 12時間後にその溶解現象をみた。

即ち第1表にみられる如く人、犬、家兎の順序で溶解を認め、殊に人に於ては高度であり、山羊、牛、馬等では全く認められない。

しかし血漿の中には溶解に影響を及ぼす種々の Factor が含まれているのでこれから一定の結論を得る事は不可能である。よつて溶解に関する条件を一定にする事にして次の実験を行なつた。

第2項 一定の強さの Plasmin による溶解度

第1表

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	K
各動物 Pl	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Tbrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Varidase 0.3cc	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	人 Pl	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	犬 Pl	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
	家兎 Pl	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-	-	-	-
	山羊 Pl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	牛 Pl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
馬 Pl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

註1) Pl...血漿 Thrombin 0.1cc...1単位 Varidase 0.3cc...300単位 G...凝固状態 F. L. ...線維素溶解状態

註2) 凝固表示法  
 卅 強く凝固し試験管を倒立するも流出せず  
 卍 かなり著明な凝固であるが傾斜振動により波動を呈す  
 + 薄い被膜様凝固を呈するもの  
 - 全く流動性

溶解表示法  
 卅 完全に溶解し凝塊を全く認めない  
 卍 原凝塊の 3/4 以下に溶解したもの  
 + 原凝塊の 2/4 程度に溶解したもの  
 - 全く溶解を認めない

Tillet & Garner によれば Streptokinase は人血清のグロブリン分層に対し特異的に働いて、その中の lytic factor を活性化すると言っている。そこで先づ一定量の Varidase に同量の人血清を加え、これを倍数稀釈したもの（一定の強さの Plasmin の階段的に稀釈した各列）に各種動物の Fibrinogen を加えてその溶解現象をみた。

即ち第2表(A)に示す如く各動物の種類に関係なく、Fibrinogen は同様に高度の溶解を示した。次に Varidase に人血清の代りに家兎血清を加えて同様の実験を行なつた所、第2表(B)の如く、各動物共大体同程度の溶解を示したが犬及び家兎に於ては、高い様である。

又 Varidase に馬及び牛血清を加えて同様の実験を行なつてみた所、第2表(C)の如く各動物共何れも溶解を示さなかつた。

次に Varidase に動物血清の代りに生理的食塩水を加えて対照実験を行なつた結果は第2表(D)の如く犬、及び家兎に於て夫々軽度の溶解を示したが、山羊、牛、馬等では全く溶解をみない。

以上の実験成績をみると (Varidase + 人血清) 液は犬、家兎、山羊、牛馬等の Fibrinogen より生ずる凝塊に動物の種類に殆んど区別なく同程度に強く線維素溶解作用を起している。然し (Varidase + 各動物血清) を作用させた場合は Varidase に加えた動物血清の種類如何によつて、その液の Fibrinolyse 作用は著しく異なつて来る。即ち Varidase に加えた血清が人の時は (第2表(A)) Fibrinolyse が強く、各動物の Fibrinogen から生じた凝塊を一様に溶解するのに反して、加うる血清が家兎血清の場合(第2表B)は Fibrinolyse の起り方が弱くなつて来て、多少動物差も現はれて来る。更に加うる血清が馬又は牛の場合は (第2表(C)) Fibrinolyse が発現しなく、何れの動物の Fibrinogen から生じた凝塊も溶解しない。

之等の点から観察すると植田及び稲垣が Plasmin として人流動性尿血漿を使用した実験成績の各種動物に Fibrinogen に溶解の差異を認め

ている点の一部正しいと考えられるが、それ程動物の種類によつて Fibrinogen から生じた凝塊の溶解に差異が強くあるとは言い得ない。

第2表(C)の Varidase に馬又は牛血清を加えて Fibrinolyse を検した実験成績は第2表(A)(B)と異なつて何れの動物の Fibrinogen から生じた凝塊に対しても全く溶解作用を示さない。これは馬、牛の血清中には Varidase によつて賦活される Lytic factor が無いのか、又は之等の血清中には Antiplasmin が存在して Fibrinolyse を阻止しているのか、この実験だけでは不明であり後の章に於て更にこの点を追求することにするが対照実験の成績(第2表D)を合せ考えると Antiplasmin の存在が考えられ得る。

又対照実験(第2表D)については、この場合 (Varidase + 食塩水) を使用しているのに犬及び家兎の Fibrinogen からの凝塊は溶解されてをり、山羊、牛、馬の Fibrinogen からの凝塊は溶解されない。この犬及び家兎 Fibrinogen からの凝塊の溶解は一つには

第2表(A)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
各動物 Fgen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
(V+人 Se) 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	犬 Fgen	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	家兎 〃	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	山羊 〃	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	牛 〃	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	馬 〃	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-

註) Fgen ..... 線維素原液  
 V ..... ヴァリダーゼ (1000単位 Per cc)  
 Se ..... 血清

第2表(B)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
各動物 Fgen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
(V+家兎 Se) 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	犬 Fgen	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-	-	-
	家兎 〃	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-
	山羊 〃	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-
	牛 〃	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-
	馬 〃	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-

第 2 表 (C)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
各動物 Fgen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
(V+馬Se) 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	犬 Fgen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	家兎 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	山羊 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	牛 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	馬 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
各動物 Fgen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
(V+牛Se) 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	犬 Fgen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	家兎 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	山羊 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	牛 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	馬 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第 2 表 (D) 対 照

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
各動物 Fgen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
(V+NaCl) 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	犬 Fgen	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-
	家兎 〃	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-
	山羊 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	牛 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	馬 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Varidase 自身に多少溶解能があり動物の種類によりその溶解の起り方を異にしているのか、又は二つには佐藤教授並にその門下の研究で明らかにされた Plasmin は Fibrinogen 系蛋白と極めてよく結合する性質を持つていると言う事を考慮すれば、犬及び家兎血漿中には多少ながら Plasmin が存在していて、その Fibrinogen を作製する場合にそれが Fibrinogen と結合してかゝる現象が現はれたと言う場合とこの二つの考え方が、あるが恐らくは後者の場合が妥当であろうと思はれる。

Varidase 自身の多少の溶解能の有無については、本項の実験では何れも同一量の Varidase を使用しているからこの場合考慮外に置いて、前記後者の考えを導入して第2表(A), (B), (C), の成績を考察すると、各種動物 Fibrinogen から生じた凝塊に同一力価の Plasmin を作用させた場合には略々同程度の溶解が起る。Fibrinolysе に関する種々の Factor を考慮して観察すると、Plasmin に対し各種動物の Fibrinogen の性状に従来認められていた様な動物差はないものと思はれ若しあつても極めて微々たるものであろう。

第3項 小 括

1) 各動物の Fibrinogen からの凝塊は同一力価の Plasmin に対しては多少の差異はあるにしても略々同程度の Fibrinolysе を示すとみてよい。

2) Fibrinolysе に関する種々の点を考慮して考察すると Fibrinogen 自身の性質から言つて各種動物の間はその溶解性の難易の差が著しくあるとは認められない。

3) 牛、馬等の血清中には Anti-plasmin が存在しているものゝ如く思はれる。

第4項 各種動物血清に Varidase を加えた場合の Plasmin の 発現

人以外の動物血に於ては自然流動性尿血が得難い理由として緒論に於て挙げた4つの条件の中、第2の

Plasmin 発現の差異を検する為次の実験を行なつた。

1) 人血清に Varidase を加えた場合

先づ人血清 1cc に 1000 単位 Per cc の Varidase を加え、この混合液 0.3cc を倍数稀釈した試験管列を作り、これと同量の牛 Fibrinogen 液(この場合牛 Fibrinogen を使用した理由は前項の対照実験の成績からして、牛 Fibrinogen には少なくとも現象を現はす程度の線維素溶解素が結合していないからである。)と Thrombin 0.1cc を加えて検査した結果は第3表(A)の中央部に示す如く64倍迄溶解した。次に Varidase



少溶解が起つたのみで、それ以上の稀釈では起らない。

この成績は第3表 (A) の場合と軋を一にし、これから観察すると本実験に使用した Varidase の濃度により Plasminogen を賦活し得る限界がある事が判る。

武内<sup>24)</sup>はその実験的研究に於て若し β 溶連菌培養液が活性剤であれば Fibrinolysc は Plasminogen の多寡にのみ支配されるべきであるが、実験によれば培養液と Plasmino-

gen とを併用する事により Fibrinolysc は更に増強するとなし両者の何れにも溶解能が存在しているのであろうと言っている。私の実験の範囲では Varidase の Activator としての作用は否定する事は出来ない。但し Varidase は製品であるから生の β 溶連菌培養液と全く同一視する事は出来ないと思はれる。

私の実験に於ても武内が述べた如く Varidase と人血清を同量宛併用する事により Fibrinolysc は最も著明である。従つてこれは Varidase 自身の Plasmin 作用も認められてもいと考へられる現象的成績である。

以上人血清に Varidase を加えた場合は著明な Plasmin 作用の発現をみるが、次に之を人以外の各種動物に於て検査した。

2) 各種動物血清に

Varidase を加えた場合

即ち各種動物血清に Varidase を加えてこれを倍数稀釈し、これに牛及び馬 Fibrinogen 液を加えてその Fibrinolysc を検査した。

即ち第3表 (D) 及び (E) の如く、人、犬、家兎に於ては明らかに溶解が認められたが、山羊、牛、馬等では全く認めない。この事は動物の種類により Plas-

第 3 表 (C)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
下記液0.3倍數稀釈	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
256×人Sse+V. P.	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-
" + 2×V.	卅	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
" + 4×V.	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
" + 8×V.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
" + 16×V.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

註) 第3表 (B) (C) 共 牛 Fibrinogen 0.3cc  
Thrombin 0.1cc 宛加う。

第 3 表 (D) 牛 Fibrinogen を用いた場合

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
(各動物 Se+V.) 0.3cc 倍稀	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
牛 Fibrinogen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	犬 Se	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-	-
	家兎 〃	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-
	山羊 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	牛 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	馬 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	人 〃	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-

第 3 表 (E) 馬 Fibrinogen を用いた場合

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
(各動物 Se+V.) 0.3cc 倍稀	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
馬 Fibrinogen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	犬 Se	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
	家兎 〃	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-
	山羊 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	牛 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	馬 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	人 〃	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-

minの発現に相当の差異がある事を示している。しかしこの場合血清中の Antiplasmin 作用が強い為に出現した Plasmin がその作用を阻止される可能性も考慮しなければならない。

(Antiplasmin の追求は後の章に譲る)。

第5項 小 括

1) 各種動物血清に Varidase を加えた場合の Pla-



認めるが、牛、馬、山羊等では全く認められない。その理由として一方に於て之等の動物血清中には元々 Plasminogen が無いとも考えられるが、又他方に於て Antiplasmin 作用の存在を充分考慮しなければならぬ事は既に述べておいた。そこで本章に於ては Antiplasmin 作用が果してあるか否かについて次の実験を行なつた。

第1節 実験材料

1) Fibrinogen, Thrombin 及び Varidase は前章に於けると同様のものを使用した。

2) 半透膜。膜面が平等で透析効果が良好であるセロファン紙を使用した。

第2節 実験方法及び実験成績

前章に於ける実験に於て全く Fibrinolyse を起さなかつた牛、馬、山羊等の外、白鼠、鶏、モルモット、豚等の血清につきその Fibrinolyse 抑制度をみる為次の実験を行なつた。

即ち各種動物血清 0.5cc を倍数稀釈し、これが Varidase に人血清を加えた Plasmin の溶解現象を如何

様に抑制するかを検査した。(第5表 A)

即ち各動物共その血清濃度が高い場合は明らかに溶解を阻止している。そしてその程度は白鼠が最も強く鶏之に次ぎ、モルモット、豚、牛、山羊、馬等の順序である。尙動物血清の代りに生理的食塩水を使用した対照実験に於ては阻止現象はみられない。

第2表(A)にみられる如く人血清に Varidase を加えたものは各動物 Fibrinogen を256倍迄溶解する力価を有しているから、これを60倍に生理的食塩水で稀釈して同様の実験を行なつた成績は第5表(B)である。

即ち第5表(B)の如く白鼠=鶏>モルモット>豚>牛>山羊>馬序の順で相当強い Antiplasmin 作用を示している。よつてこの Antiplasmin を除去すれば之等の動物に於ても Fibrinolyse が認められるかも知れないし又 Plasmin 発現の程度もわかるかも知れない。その為次の実験を行なつた

第3節 透析による実験

Macfarlane & Pilling<sup>2)</sup>は Plasmin は正常血漿中の

Globulin 分層中に含まれ、Albumin 分層中の Antiplasmin と結合しているがその結合は弱く単に血漿を稀釈するのみでも容易に離れて Fibrinolyse を起すと言っている。又武内<sup>3)</sup>は血漿を透析してその沈澱側に Plasmin と Fibrinogen が移行し、上清側には Antiplasmin 様物質と僅かの Fibrinogen が残ると述べている。

そこで私は各種動物血清を透析し、その上清と沈澱に分離し沈澱につき先づ Fibrinolyse を検査した。即ち各動物血清 5cc をセロファン紙にて流水に対して24時間透析しこれを遠心沈澱して沈澱を原血清量の生理的食塩水に溶解し、これに同量の Varidase を加えたものを倍数稀釈し、これに馬 Fibrinogen と Thrombin を加えて Fibrinolyse を検査した。その成績は第6表 A に示した如くである。

即ち第6表 A の如く今迄全く溶解を示さなかつた各動物に於てその程度の差はあるが何れ

第5表(A)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
各動物 Se 倍稀	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
犬 Fibrinogen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Varidase+人 Se	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.											
白鼠 Se	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
鶏 〃	-	-	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
モルモット 〃	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
牛 〃	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
山羊 〃	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
豚 〃	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
馬 〃	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

第5表(B)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
(V+人 Se) を NaCl で 60 倍に稀釈	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
F. L.											
白鼠 Se	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅
鶏 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅
モルモット 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	+	卅	卅
牛 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅
山羊 〃	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅
豚 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅
馬 〃	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅



第 7 表 (B)

K	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	試験管番号
NaCl	512	256	128	64	32	16	8	4	2	P	各動物 Se 0.3 倍稀
〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	半 Fibrinogen
〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	Thrombin
〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	Varidase
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	G
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	白 鼠 Se
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	モルモット 〃
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	雞 〃
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	牛 〃
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	山 羊 〃 F.L.
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	豚 〃
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	馬 〃
-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	家 兎 〃
-	-	-	-	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	犬 〃

抑制度が、やゝ弱い様であるがそれは透析、凍結乾燥等の処置により Antiplasmin の損失が起つた為と考えられる。

然し第 8 表の溶解阻止成績と左程著しい相違はなく、Anti-plasmin は大体アルブミン層中にある事が判る。

沈渣についてこの実験を行なわなかつたのはグロブリン層中には Plasmin が存在する為若し多少 Antinplasmin が沈澱中に移行していてもこれについて検査は出来ないからである。

第 6 節 本章の小括

1) 各動物血清中の Anti-plasmin 作用は白鼠 ≧ 雞 > モルモット ≧ 豚 > 牛 ≧ 山羊 > 馬の馴

最も強く、次で雞でありモルモット、豚、牛、山羊、等は大体同程度であり馬に於て最も弱い結果である。この Antiplasmin 作用は恰も第 5 表の(A)及び(B)の結果と略々同様の成績である。

そこで更に抑制の限界を詳細に知るために第 8 表の実験の第 10 列目に於ける抑制の限界附近の人血清の低位稀釈液に溶解阻止作用を示す各動物血清の倍数稀釈液を加えて、その阻止作用状況を検した所第 9 表 (A) (B) (C) (D) (E) (F) (G) の如き実験成績を得るに至つた。

即ち抑制の程度は第 9 表の成績の如く白鼠血清が最も強く次で雞、モルモット、豚、牛、山羊、馬の順序に弱まつている事が一層明らかとなつた。

第 5 節 各動物 Antiplasmin による Fibrinolyse 抑制度

各動物血清を蒸溜水に対して透析し、後遠心沈澱して上清と沈渣とに分離し、上清は増量するので凍結乾燥し後夫々原血清量と同量の生理的食塩水に溶解して使用した。

そこで先づ夫々の上清部分につき Fibrinolyse を検査した結果は第 10 表の如くで各動物共溶解を示さない。

そこでこの上清を用いて夫々第 8 表に示した実験と同様の実験を行なつた。

即ち第 11 表 (A) (B) (C) (D) (E) (F) (G) に示す如く各動物共相当程度の Fibrinolyse 抑制を示している。

但しこの場合は血清をそのまま用いた場合に比して

序で強い。

1) しかし血清を透析し Antiplasmin を除去した沈渣を用いば各動物共程度の差はあるが何れも Plasmin 作用を認める

3) 更に之等の動物の血清及びその透析上清を用いて人血清に Varidase を加えた場合の Fibrinolyse 抑制度は白鼠が最も強く次で雞、モルモット、豚、牛、山羊、馬の順序である。

4) 人以外の之等各動物血清に於ては(犬、家兎を除く) Varidase による Plasmin の発現に比して Antiplasmin 作用の方がより高度であると考えられるから、これ等の血清中には現象的には Plasminogen が無いと言う結果になる。

5) Antiplasmin は主として血清中 Albnmim 層中にあり、Plasmin は血清 Globulin 層中にある。

第 4 章 Plasmin 及び Antiplasmin と Fibrinogen との相互関係

前述の如く Plasmin と Antiplasmin は血漿中にて弱い結合状態で存在していると言はれているし、又武内は血漿を透析すれば沈澱側に Plasmin と大部分の Fibrinogen が移行すると言つている。そこで Fibrinogen と Plasmin 及び Antiplasmin との血漿中に於ける相互関係を知る事は極めて興味ある事と考える。

第 1 節 Plasmin と Fibrinogen との相関

第 3 表 (D) 及び (E) に示した如く馬及び牛 Fibrinogen は之等の動物血清に Varidase を加えたものに対しては Fibrinolyse を示さない。

第8表 (B) 鶏血清による抑制

人Se 0.2	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
F.L.	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
1	512	256	128	64	32	16	8	4	2	P	鶏Se ← F.L.
2	256	128	64	32	16	8	4	2	P	P	鶏Se ← F.L.
3	128	64	32	16	8	4	2	P	P	P	鶏Se ← F.L.
4	64	32	16	8	4	2	P	P	P	P	鶏Se ← F.L.
5	32	16	8	4	2	P	P	P	P	P	鶏Se ← F.L.
6	16	8	4	2	P	P	P	P	P	P	鶏Se ← F.L.
7	8	2	4	P	P	P	P	P	P	P	鶏Se ← F.L.
8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	P	鶏Se ← F.L.
9	2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	鶏Se ← F.L.
10	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	鶏Se ← F.L.

第8表 (A) 白鼠血清による抑制

人Se 0.2	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
F.L.	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
1	512	256	128	64	32	16	8	4	2	P	ラットSe ← F.L.
2	256	128	64	32	16	8	4	3	P	P	ラットSe ← F.L.
3	128	64	32	16	8	4	2	P	P	P	ラットSe ← F.L.
4	64	32	16	8	4	2	P	P	P	P	ラットSe ← F.L.
5	32	16	8	4	2	P	P	P	P	P	ラットSe ← F.L.
6	16	8	4	2	P	P	P	P	P	P	ラットSe ← F.L.
7	8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	ラットSe ← F.L.
8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	P	ラットSe ← F.L.
9	2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	ラットSe ← F.L.
10	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	ラットSe ← F.L.

註) (A)-(G) 共 牛Fibrinogen 0.3cc Thrombin 0.1cc  
 Varidase 0.1cc を加う  
 P=無稀釈血清 2, 4, 8, ……=倍數稀釈度

第 8 表 (D) 豚血清による抑制

人Se 0.2	豚血清による抑制										NaCl
	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	
F.L.	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
1	512	256	128	64	32	16	8	4	2	P	豚Se ← F.L.
2	256	128	64	32	16	8	4	2	P	P	豚Se ← F.L.
3	128	64	32	16	8	4	2	P	P	P	豚Se ← F.L.
4	64	32	16	8	4	2	P	P	P	P	豚Se ← F.L.
5	32	16	8	4	2	P	P	P	P	P	豚Se ← F.L.
6	16	8	4	2	P	P	P	P	P	P	豚Se ← F.L.
7	8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	豚Se ← F.L.
8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	P	豚Se ← F.L.
9	2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	豚Se ← F.L.
10	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	豚Se ← F.L.

第 8 表 (C) モルモット血清による抑制

人Se 0.1	モルモット血清による抑制										NaCl
	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	
F.L.	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
1	512	256	128	64	32	16	8	4	2	P	モルモットSe ← F.L.
2	256	128	64	32	16	8	4	2	P	P	モルモットSe ← F.L.
3	128	64	32	16	8	4	2	P	P	P	モルモットSe ← F.L.
4	64	32	16	8	4	2	P	P	P	P	モルモットSe ← F.L.
5	32	16	8	4	2	P	P	P	P	P	モルモットSe ← F.L.
6	16	8	4	2	P	P	P	P	P	P	モルモットSe ← F.L.
7	8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	モルモットSe ← F.L.
8	5	2	P	P	P	P	P	P	P	P	モルモットSe ← F.L.
9	2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	モルモットSe ← F.L.
10	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	モルモットSe ← F.L.



第9表 (A) 白鼠血清

試驗管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
◎各種積人 Se	0.2	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
牛 Fibrinogen	0.3	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
白鼠 Se 0.2 倍稀	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
Thrombin	0.1	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
Varidase	0.1	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

G	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
◎P人 Se	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
2×人 Se	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
4×人 Se	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
8×人 Se	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

F. L.

第9表 (B) 雞血清

試驗管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
◎各種積人 Se	0.2	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
牛 Fibrinogen	0.3	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
雞 Se 0.2 倍稀	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
Thrombin	0.1	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
Varidase	0.1	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

G	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
◎2×人 Se	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
4×人 Se	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
8×人 Se	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

F. L.

第8表 (G) 馬血清による抑制

人 Se 0.2	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
F. L.	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
1	512	256	128	64	32	16	8	4	2	P	馬 Se - F. L.
2	256	128	64	32	16	8	4	2	P	P	馬 Se - F. L.
3	128	64	32	16	8	4	2	P	P	P	馬 Se - F. L.
4	64	32	16	8	4	2	P	P	P	P	馬 Se - F. L.
5	32	16	8	4	2	P	P	P	P	P	馬 Se - F. L.
6	16	8	4	2	P	P	P	P	P	P	馬 Se - F. L.
7	8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	馬 Se - F. L.
8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	P	馬 Se - F. L.
9	2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	馬 Se - F. L.
10	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	馬 Se - F. L.



第 11 表 (A) 白鼠血清透析上清による抑制

人Se0.2	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
F.L.	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
1	512	256	128	68	32	16	8	4	2	P	上清0.2 ← F.L.
2	256	128	64	32	16	8	4	2	P	P	上清 ← F.L.
3	128	64	32	16	8	4	2	P	P	P	上清 ← F.L.
4	64	32	16	8	4	2	P	P	P	P	上清 ← F.L.
5	32	16	8	4	2	P	P	P	P	P	上清 ← F.L.
6	16	8	4	2	P	P	P	P	P	P	上清 ← F.L.
7	8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	上清 ← F.L.
8	4	2	P	P	P	P	P	P	P	P	上清 ← F.L.
9	2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	上清 ← F.L.
10	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	上清 ← F.L.

第 9 表 (G) 馬 血 清

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
◎各稀釈人 Se	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
牛 Fgen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
馬 Se 0.2 倍稀	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Veridase	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

F.L.	8 × 人 Se	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	16 × 人 Se	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	32 × 人 Se	-	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

第 10 表

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
各上清 0.2 倍稀	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
牛 Fibrinogen	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Veridase	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
白鼠上清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
モルモット上清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
鶏上清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
豚上清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
牛上清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
山羊上清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
馬上清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F.L.







第2節 Antiplasmin と Fibrinogen との相互関係

先づ対照として Hammersten<sup>20</sup>法により精製した犬

そこでこの Fibrinogen を Plasmin 作用の強く起る人及び犬血清に作用させて後再びその Fibrinogen のみを抽出し、その Fibrinolyse を検査すると言う方法により Plasminogen (又は Plasmin) との関係を検査した。即ち Fibrinogen と

しては馬のものを使用し、これの 0.5cc に人及び犬血清各 3.0cc Heparin 0.5cc (凝固を防ぐ為) 宛を加え 37°C 30 分間の後、これに同量の飽和食塩水を加えて塩析し、析出した Fibrinogen を遠心沈澱、洗滌して沈澱を 0.5cc の生理的食塩水に溶解し、これの 0.3cc に Thrombin 0.1cc 倍数希釈した Varidase 0.3cc 宛加えて Fibrinolyse をみた。

即ち第12表(A)に明らかな如く馬 Fibrinogen は人及び犬血清の何れかを通過させた場合には相当良く溶解を起した。尙対照として Varidase の代りに生理的食塩水を加えた場合は溶解はみられない。

従来 Fibrinogen は Plasmin によく結合する性質を有しているは知られているが、これは Plasminogen も亦 Fibrinogen に結合することを物語る実験成績である。

この場合 Fibrinogen を更に精製する為、塩析を回繰返して得たものについて同様の実験を行なつた。その結果は多少溶解度の減少がみられるが尙相当高度の溶解を示したことは第12表(B)の実験成績で明らかである。

以上の事実から馬 Fibrinogen は人及び犬の Plasminogen と結合したと考えられ、且その結合は相当強いものと思はれる。

第12表 (A)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	K
馬 Fgen 液	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Varidase 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F.L.	人Seを通したもの	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	犬Seを通したもの	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-

第12表 (B) 塩析 2 回

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	K
馬 Fgen 液	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Varidase 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F.L.	人Seを通したもの	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+
	犬Seを通したもの	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-

第13表 (A) 対 照

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
犬 Fibrinogen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Varidase 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	526	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. F.	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-

第13表 (B)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
犬 Fibrinogen	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Varidase 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F.L.	馬Seを通したもの	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-
	牛Seを通したもの	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-

Fibrinogen に、倍数稀釈した Varidase を加えた場合の Fibrinolyse を検した所、第13表 (A) の如く64倍まで溶解を認めた。

そこでこの犬 Fibrinogen を Antiplasmin 作用を相当強く示す馬及び牛血清に作用させてみた。即ち牛及び馬血清各 3.0cc に Heparin 0.5cc、犬 Fibrinogen 液 0.5cc 宛加え、前節と同様の方法で塩析し Fibrinogen 液を作り、その溶解作用の起るや否やを検査した。その成績は第13表 (B) にみられる如く、その程度は対照と殆んど大差ない溶解成績を得た。

これによつて犬 Fibrinogen は牛及び馬の Antiplasmin とは結合し難いものと思はれる。

次に犬の代りに馬 Fibrinogen を用いて同様の実験を行なつた。

先づ対照として馬 Fibrinogen に Varidase を加えた場合の Fibrinolyse をみた結果は第14表 (A) の如く全く溶解を示さない。

よつてこの馬 Fibrinogen 5.0cc を牛及び馬血清 3.0 cc, Heparin 0.5cc 宛加えたものに夫々加え、前記同様塩析しその沈渣を生理的食塩水に溶解した液につき夫々 Fibrinolyse を検査した。

その結果は第14表 (B) の如くで馬血清を通した場合は全く溶解を示さないが、牛血清を通したものに僅かながら溶解が認められたのは Fibrinogen が Plasmin と僅かに結合したものと思はれ、この場合 Antiplasmin の結合が無いから Fibrinolyse を起したと解釈しても不合理ではないと思はれる。

第3節 本章の小括

- 1) Fibrinogen は血清中の Plasminogen と結合し易い性質を有し、且その結合は相当強いものと思はれる。
- 2) Fibrinogen は Antiplasmin とは結合し難い性質がある。

第5章 総括並に考按

人以外の動物に於て自然流動性屍血が得難い理由として、結論に於て挙げた条件の如く、1) Fibrinogen 自身の性質、2) Plasmin 発現の強弱、3) Thrombin 力価及び、4) Antiplasmin 作用の強さ等が考えられ

第14表 (A) 対 照

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
馬 Fgen 液	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Varidase 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第14表 (B)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	K
馬 Fgen 液	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Thrombin	0.1	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Varidase 0.3	P	2	4	8	16	32	64	128	256	512	NaCl
G	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
F. L.	馬Seを通したもの	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	牛Seを通したもの	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

るが、私は之等の点について Varidase を用いて実験を行なつた。

その実験成績の結果に基く時、Fibrinogen 自身の性質について色々の点を考慮しての検査の結果は同一力価の Plasmin に対してはその溶解の難易に、微々たる差はあるにせよ、著しい差異があるとは認められない。

検査の途上犬家兎等に於ては他の動物に較べて僅かながら溶解が強く認められた。しかし第4章に於ける実験にみられる如く Fibrinogen は Plasmin 又は Plasminogen と極めて結合し易い性質があるから、この場合比較的 Plasmin 又は Plasminogen の多い犬、家兎等に於ては両者が結合した結果の単なる現象的の Fibrinolyse であると考えられ、Fibrinogen 自身の性質とは考え難いと思はれる。

第2及び第4の問題の動物の種類による Plasmin 発現の強さは第2章第2節第4項の実験にみる通り、明らかな差異が認められ、単に現象的には、牛、山羊、馬等では全く発現をみない。

しかしこの場合は第4の問題点の Antiplasmin 作用の影響を考慮しなければならぬので、第3章第3節に於て白鼠、雞、モルモット、豚、牛、山羊、馬、家兎、犬等の血清を透析し、Antiplasmin を除去して実験した結果は、各動物共その程度の差はあるが何れ

も Plasmin 作用の発現をみた。即ち Plasmin 発現の強弱はその血中の Antiplasmin の影響が相当大きいものがあると思はれる。そこで第3章第4節に於て之等の動物血清及びこれを透析して得た Antiplasmin を用いて人血清に Varidase を加えた場合の Fibrinolyse に対する抑制度を検査した所、何れも相当強い抑制がみられた。従つて Antiplasmin を考慮しないで単に現象的に各動物血の Plasmin 作用の強弱又は有無を論ずる事は出来ない。

兎に角私が検査した各動物血は何れも Plasmin 作用を有する結果を示してゐるが、その力価には差異があることがわかつた。

第3の問題の Thrombin 力価が流動性尿血の成因に大なる影響を有することは、従来の文献にもみられる所であり、私の第2章第2節第6項の実験に於てもその力価が高くなるに従つて Fibrinolyse は著明に阻止される。

稲垣<sup>⑩</sup>は各動物によつて流動性尿血獲得に難易の差があるのは必ずしも血清中の Antiplasmin 作用のみによるものでなく、むしろ血清中の Thrombin 力価に負う所大であると言つてゐる。しかし私の実験によれば Antiplasmin 作用の影響も決して少ないものでなく、恐らく両者の相乗的作用により Plasmin 作用が阻止されて自然流動性尿血が得難いものと思はれる。

又 Antiplasmin は血清 Albumin 層中に主としてあり、Plasmin は Globulin 層中に含まれ、Antiplasmin 作用は白鼠<sup>①</sup>≧鶏<sup>②</sup>≧モルモット<sup>③</sup>≧豚<sup>④</sup>≧牛<sup>⑤</sup>≧山羊<sup>⑥</sup>≧馬の順序で強い。

更に第4章に於ける実験により Fibrinogen は Plasmin 及び Plaminogen とは極めて結合し易いし又その程度も強いが、Antiplasmin とは結合が甚だ弱いか或は結合しない性質がある事がわかつた。

又 Varidase の Plasminogen に対する Activater としての作用は相当強いものと思はれる。一方これ自身の Plasmin 作用も全然否定出来ないかも知れないが検査成績を総括すると Plasmin 作用を否定しても差支えない様に思はれる。

## 第6章 結 論

人以外の動物に於て自然流動性尿血が得難い理由として種々の条件につき研究し次の結論を得た。

1) Fibrinogen 自身の性質として各動物の間に著しい溶解の難易があるとは認められない。

2) 白鼠、鶏、モルモット、豚、牛、山羊、馬等は従来その血中に Plasmin 又は Plasminogen が認められていながつたが、これ等の動物でもその血中のグロブリン層を分離して検査すると明らかに線維素溶解能

を示す。

3) Plasmin 又は Plasminogen は各種動物によりその強さを異にし、人が最も強く大家兎之に次ぎ、一見 Plasmin 作用のない様な白鼠、鶏、モルモット、豚、山羊、牛、馬等に於ても弱いながら之を認める。

4) 各種動物血の Plasmin 作用発現の程度は Antiplasmin 及び Thrombin の力価に強く影響され、人以外の各動物に於ては Plasmin 作用が Antiplasmin により抑制され他方 Thrombin 作用が強い為血液凝固過程が急速に進行し、凝塊が Prefibrin の段階に止まる事短かく従つて流動性尿血が生じ難くなるものと解せられる。

5) 血清中の Antiplasmin 作用は白鼠<sup>①</sup>≧鶏<sup>②</sup>≧モルモット<sup>③</sup>≧豚<sup>④</sup>≧牛<sup>⑤</sup>≧山羊<sup>⑥</sup>≧馬の順序で強い。

6) Antiplasmin は主として血清 Albumin 層中にあり、Plasmin は主として Globulin 層中にある。

7) Fibrinogen は Plasmin 及び Plasminogen と強く結合するが、Antiplasmin とは結合し難い性質がある。

8) Varidase は Plasminogen に対して Activator としての強い作用を有し、Plasmin 作用は殆んどないものと思はれる。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師佐藤教授に深甚なる謝意を捧げます。

## 文 献

- ①Morawitz: Beitr. Z. Chem. physiol. in Path. 8. 1. 1906. ②島崎: 朝鮮医学会雑誌, 第25巻, 第12号, 昭10. ③佐藤: 信州大学紀要, 第3号, 77. 昭28. ④戸田: 名古屋医学, 66巻, 4号, 昭27. ⑤佐藤: 信州大学紀要, 4号, 77. 昭29. ⑥Apitz: Zst. d. Gesamt Exper. Med. Bd 101, 102, 103. ⑦植田: 名古屋医学, 68巻, 1号. 昭29. ⑧仲俣: 信州大学紀要, Vol. 1, No. 2. 1956. ⑨稲垣: 名古屋医学, 68巻, 9号. 昭29. ⑩竹重: 日本法医学会雑誌, 10巻, 7号, 昭31. ⑪H. Schmidt: Zs. f. Immunitätsforsch. Bd 87, 1936. ⑫谷嶋: 日伝染病会雑誌, 10巻, 12巻, 13巻. ⑬植田: 名古屋医学, 68巻, 1号, 昭29. ⑭稲垣: 名古屋医学, 68巻, 9号, 昭29. ⑮黒坂: 日法医学会雑誌, 6巻, 6号. 昭27. ⑯Tillet & Garner: J. Exp. Med. 58, 485. 1933. ⑰Kaplay M. H.: Proc. Exp. Biol. Med. 57, 40. 1944. ⑱Astrup: Blood. Sept. 781. 1956. ⑲稲垣: 名古屋医学: 68巻, 8号, 39. 昭29. ⑳三島: 朝鮮医学, 30巻, 7, 8号. 31巻, 1, 2号. ㉑Macfarlane & Piliug: Lancet. 2, 562. 1946. ㉒Guest M. M., Daly. B. M., Ware A. G., & Seegers WHI J. Clin. Invest.

27. 785. 1943. ⑳Oberstag: Dtsch. Z. Gerichtl. Med. Bd. 43, 177. u. 2Teil 1954. ㉑武内: 信州医学雑誌, 4卷, 4号, 昭30. ㉒植田: 名古屋医学, 68, 1卷, 1号, 51. 昭29. ㉓武内: 信州医学雑誌, 4卷, 4号, 昭30. ㉔Macfalane & Pilliug: Lancet 2. 562, 1946. ㉕武内: 信州医学雑誌, 4卷, 4号, 昭30. ㉖Hammersten: Abderhalden Handb. d. Biol. Arbeits Methode. 1942. ㉗稲垣: 名古屋医学, 68卷, 9号, 昭29.

## Studies on Fibrinolysis by Varidase and its Antiplasmin Effect in Various Animals

Takeo Iwaya

Department of Legal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. Takeo Satoh)  
Nagano Red Cross Hospital

Studies were made to clarify the reason why the cadavar blood remained not in liquid state in various animals except in man.

The results obtained are summarized as follows:

1. No significant differences in solubility of fibrinogen seem to exist between animals.
2. Since years neither plasmin nor plasminogen has not proved to exist in rats, hens, guinea-

pigs, pigs, cows, goats and horses, but fibrinolysis can occur in these animals with fractionated globulin of sera.

3. The activity of plasmin or plasminogen is different according to the species of animals, showing the highest level in man, then in dogs, rabbits and a slight degree even in rats, hens and guinea-pigs, in which plasmin was considered to be absent.

4. The activity of plasmin in various animals is strongly effected by antiplasmin and thrombin. In animals except man the activity of plasmin is inhibited by antiplasmin, and moreover in those animals thrombin is active enough to facilitate a rapid development of blood coagulation, with the blood remaining in coagulated state.

5. The order of the activity of antiplasmin in serum is in the following: rats  $\geq$  hens  $>$  guinea-pigs  $\geq$  pigs  $\geq$  cows  $\geq$  goats  $>$  horses.

6. Antiplasmin exists mainly in albumin fraction and plasmin in globulin fraction of serum.

7. Fibrinogen has a tendency to combine firmly with plasmin, but not with antiplasmin.

8. Varidase acts as an activator for plasminogen.