動脈硬化症と凝固線溶

<司会> 村上元孝 (金沢大内科教授)

1) 凝血能亢進と血栓症

前 川 正 鈴木 芳 郎 小 林 紀 夫*

緒 言

凝血亢進状態を Sise¹⁴⁾ にしたがって定義すれば以下のようなになる。すなわち、血栓が異常に形成されやすくなるので、正常では血栓形成を惹起しないような刺激に対しても血栓を形成し生体に傷害を与えるという状態である。したがって血管損傷に対する正常の反応としての止血血栓の形成は問題ではなく、もし、なんらかの原因的刺激があるなら、その刺激に対し不当に強い血管内凝固を生ずるものが問題となる。以上によれば血栓形成が凝血亢進状態の表現となり、したがってその判定には血栓形成ないし準備状態が必要条件となる。しかし、血栓形成には局所の血流あるいは血管壁の変化が関与するので血栓形成のみをもって凝血亢進状態とは判定できない。このためには血液を体外にとり出して検査し、凝固因子の活性上昇、線溶能低下、血小板粘着能上昇等をもって凝血亢進状態を推定しているのが現状である。実際臨床でみられる血栓塞栓症例では、このような成績に接することが多いが、これら *in vitro* の成績が血栓形成と直接結びつくか否かに問題がある上、血栓形成の原因であるか結果であるか等についての議論が絶えない。他方凝血亢進状態である Consumption coagulopathy ではこれらの成績が逆になることが指摘されている。凝血亢進状態が血栓形成と密接に関連すること⁷⁾、その判定には凝固法による検索も必須であり、STA 活性の測定がこれに相当であることはすでに指摘した¹¹⁾。同時に血栓形成傾向が全身的に存在することを明らかにするには血小板ないし凝固因子の代謝亢進を証明する必要がある。ここでは ¹³¹I 標識自家 Fibrinogen の代謝と凝血亢進状態の

関連についての成績をとりまとめて報告したい。

対象ならびに方法

臨床例はすべて当科に入院した諸種疾患患者で、実験には体重 2~3kg の家兎を用いた。後者に対する Thrombin 投与は 2u/ml の生食水溶液を 30ml/kg/h で3時間行った。Warfarin は初日 1~1.5mg、以後毎日 0.5~0.7mg を 10 日間経口的に投与した。この間、家兎の Prothrombin 時間比は 2.5 倍前後に延長した。Lanolin は毎日 10g ずつ強制的に経口投与した。自家 Fibrinogen の ¹³¹I 標識およびその代謝測定法は既報した⁸⁾。得られた成績は Atencio^{1,2)} に従って解析した。

成 績

1) 実験家兎における成績：¹³¹I 標識自家血漿蛋白を静注後 44 時間目に Thrombin 溶液を 3 時間にわたって投与すると、血漿 Fibrinogen (Fbg) および血小板数は減少し、Prothrombin 時間 (PT) および KPTT は延長する。この間、¹³¹I-Fbg は急激に減少する。血中 ¹³¹I-Fbg の放射活性はその後 24 時間は有意差を示すことなく推移し、24 時間後より正常家兎とほぼ同程度のレートで減少した。ここでは放射活性は著しく低いので、この減少レートを正確に把握するのは困難であった。Thrombin 投与 24 時間後に ¹³¹I-標識自家血漿蛋白を投与した家兎の血漿 Fbg の放射活性の推移は図 1 中央の下段に示したが、左側の正常対照に比してより急激な減少を示した。この間 Fbg、血小板数は急激に増加して投与前値を越え、PT および KPTT も短縮した。Warfarin 投与中止後 48 時間目で Ca 再加時間、PT、KPTT ともに前値を越える短縮を示し Fbg 増量も顕著であった時期に ¹³¹I 標識自家血漿を投与した家兎の血漿 Fbg 分

* T. Maekawa, Y. Suzuki, N. Kobayashi: 群馬大 第2内科。

図 1. Changes in radioactivity of plasma protein & fibrinogen fraction in the rabbits after ^{131}I -labeled plasma protein injection. Effect of intravenous infusion of thrombin over 3 hours.

図 2. Tracer data of ^{131}I -labeled auto-fibrinogen

auto-plasma protein injection.

画の放射活性の推移を図1右側下段に示した。減少レートは対照に比し明らかに急速であった。Warfarin および Thrombin 前処置家兎の血漿 ^{131}I -Fbg 代謝を Atencio に従って解析した結果の一部を図2に示した。これらの家兎では対照に比し、緩速相の $T/2$ (以下 $T/2$) は著明に短縮し、catabolic flux (以下 CF) は顕著な増加を示した。Interstitial pool への流入レート (j_1) およびその Pool size ($\bar{Y}$) は減少傾向を示した。

Lanolin 投与家兎の成績は図1右上段に示した。これらの家兎では血清 Cholesterol が上昇し、全血凝固時間の短縮が認められたが、血漿 Fbg 濃度は不変であった。 $T/2$ は短縮傾向を示し、1ヵ月より5ヵ月間 Lanolin 飼育家兎で、やや顕著であった。これらの家兎は CF の増加傾向と、 j_1 および $\bar{Y}$ の減少傾向をも示した(図2)。

2) 臨床例における成績：虚血性心疾患例(硬塞発作2ヵ月までのもの5例, EKG 変化をみる狭心症3例)および片麻痺患者(大部分は軟化症例)では ^{131}I -自家 Fbg の血管内生存期間 $T/2$ (以下 $T/2$) が明らかに短縮した(図3)。すなわち、正常者の $T/2$ が平均4日であるのに対し、それぞれ2.3~3.2日, 2.7~3.5日に分布した。正常者では CF が平均 26mg/kg/日であるのに対し、それぞれの平均が43.2, 44.0mg/kg/日と、いずれも明らかな増加を示した。Warfarin を短い例で45日間, 長い例では420日間投与した虚血性心疾患患者では、 $T/2$ は3.6~4.4日に分布し、CFの平均値は31.5mg/kg/日となり、いずれも正常範囲内の値を示した。

N: Normal, W: Pretreated $\bar{c}$. warfarin, T: Pretreated $\bar{c}$. thrombin, $L_{1,5}$: Lanolin feeding for 1.5m, mean $\pm$ confidential limits of mean, $p=0.05$

b.

metabolism in lanolin-fed rabbits

図 3. Changes in radioactivity of plasma protein & fibrinogen fraction after ^{131}I -labeled auto-plasma protein injection

図 3 右上中段には癌腫症例 (肺 3, 胃 2, 肝 1) および治療中の糖尿病例の ^{131}I -自家血漿 Fbg の血中よりの消失曲線を示した。正常対照例に比し、いずれも傾斜は急で、T/2 の平均値はそれぞれ 2.5 日および 3.7 日で、CF はそれぞれ 45.5mg/kg/日 および 36.5mg/kg/日 であった。図 4 は動脈硬化症例における T/2 または CF と各種凝固検査成績との関連を検討した成績を示したものである。Ca 再加時間の短縮および PT 活性の増加が T/2 の短縮および CF の増加と関連するかのとき印象が得られるが、Warfarin 投与例の成績を除外すると有意の関連があるとはいえない結果と考えられる。

考 察

Warfarin 投与の急激な中断によって凝血亢進状態もたらされることは、Sise ら¹⁴⁾ が詳細な検討を行って報告している。この際、種々の凝固検査の結果が凝血亢進の側に傾くが、VIII の上昇が特有であることが指摘されている。一方、Thrombin 投与は血管内凝固をもたらすので、消費による凝固因子および血小板の減少がみられることが指摘されている。Thrombin 投与を中止するといわゆる Rebound hypercoagulable state がみられることが実験動物においても^{6,10)}、臨床例においても¹³⁾知られている。かかる時期には、凝固系の検査成績は Thrombin

● Ischemic Heart Disease × I.H.D under warfarin treatment ○ Hemiplegia

a. Correlation diagram between half survival time of ^{131}I -auto-fibrinogen & results of various clotting tests in Pts. $\overline{\text{C}}$ arteriosclerosis

投与中と逆の結果を示す。かく *in vitro* で行われる凝固検査は凝血亢進状態の種類や時期によって種々の態度を示すので、これらによる判定のみでは生体内の凝血状態を把握することが困難となる。これに対し、Fbg の代謝亢進は上記すべての時期に共通して認められるので、凝血亢進状態の判定に有利である。Fbg 代謝に関する測定値および計算値のなかでは T/2 の短縮と CF の増加がもっとも顕著であったことから、これらを指標とするのがよいと考えている。かく検討すると Lanolin 投与家兎においても Fbg 代謝の亢進があると判定することができる。

臨床における血栓症例で Fbg 代謝が亢進するという成績の報告がある^{5,16)}。動脈硬化症例で血小板寿命の短縮も指摘されている。著者らの成績は上記したごとくで、冲中ら¹²⁾の規準に従って、冠または脳動脈硬化と診断しうる症例では、臨床的に明らかな硬塞の有無にかかわらず、血漿 Fbg の T/2 の短縮と CF の亢進がみられた。さらに抗凝血薬投与により Fbg 代謝が正常化することを証明した。これらの成績から動脈硬化症例では凝血亢

進状態にあるものが少なくなく、これが、本症にしばしば併発する血栓症の成立と関連をもつことが推定される。

これら症例における一般凝血学的検査は、十分とはいいがたいが、Global clotting を表現する諸測定値と、Fbg 代謝を端的に表現する T/2 または CF との間に密接な関連のないことを指摘した。これらの成績からしても、凝血亢進状態判定の上で Fbg 代謝の亢進を検討することが望ましい。

肺、脾等の癌は凝血亢進状態を伴い、しばしば血栓症を併発することが知られているが^{3,4)}、本症症例においても Fbg 代謝の亢進がみられた。糖尿病においても同様であるが、対象としたのがいずれも治療中の患者のためか Fbg 代謝亢進の程度は顕著ではなかった。なお、紙数の関係で成績の詳細な記述は省略した。別に報告する予定であるので参照されたい^{9,15)}。

結 論

Thrombin 投与中または投与中止後の家兎、Warfarin 投与を中断した家兎では高度の、Lanolin 飼育家兎で

b. Correlation between catabolic flux & results of various clotting tests in Pts. $\overline{C}$ Arteriosclerosis

図 4.

は軽度の Fibrinogen 代謝の亢進がみられた。臨床例では虚血性心疾患、脳血管障害による片麻痺患者で Fbg 代謝の亢進があることを指摘した。Fbg 代謝に関する諸値のうちで、その血管内生存期間 T/2 および Catabolic flux の亢進が顕著であることから、これらを Fbg 代謝の指標とすることを提案した。同様の成績が癌、糖尿病患者等にも認められ、これらが併発する血栓症の成立に関与する可能性を指摘した。なお、経口抗凝血薬療法中の虚血性心疾患患者では Fbg 代謝はほぼ正常であった。

文 献 1) Atencio, A. C., Bailey, H. R. & Reeve, E. B.: Studies on the metabolism and distribution of fibrinogen in young and old rabbits, *J. Lab. Clin. Med.*, **66**: 1, 1965. 2) Atencio, A. C., Chao, D.-Y., Chen, A. Y. & Reeve, E. B.: Fibrinogen response to corticotropin preparations in rabbits, *Amer. J. Physiol.* **216**: 773, 1969. 3) Byrd, R. B., Divertie, M. B. & Spittell, J. A., Jr.: Bronchogenic carcinoma and thromboembolism, *J. A. M. A.*, **202**: 1019, 1967. 4) Eastham, R. D. & Morgan, E. H.: Plasma hypercoagulability in patients with carcinoma and after haemorrhage, *Lancet*, **2**: 543, 1964. 5) Jeyasingh, K., Maurer, B., Rosengarten, D. S. & Verma, T. R.: Decline in blood activity of ^{131}I -fibrinogen in venous thrombosis, *Lancet*, **2**: 294, 1970. 6) Kropatkin, M. L. & Izak, G.: Studies on the hypercoagulable state, *Throm. Diath. Haemorrh.*, **19**: 547, 1968. 7) 前川正: 血液凝固の面からみた血栓症の成因: 日本臨床, **22**: 907, 1964; 血液と脈管, **1**: 473, 1970. 8) 前川正, 鈴木芳郎: 放射性同位元素による凝血因子の動態測定法, 臨床病理, 補冊 **16**: 125, 1970. 9) 前川正, 鈴木芳郎, 小林紀夫, 伊藤琢夫: Consumption coagulopathy に於ける凝血学的変化の成立機転に就て, 日血会誌 (投稿済) 10) Monkhouse, F. C. & Milojevic, S.: Changes in fibrinogen level after infusion of thrombin and thromboplastin. *Amer. J. Physiol.*, **199**: 1165, 1960.

ism, *J. A. M. A.*, **202**: 1019, 1967. 4) Eastham, R. D. & Morgan, E. H.: Plasma hypercoagulability in patients with carcinoma and after haemorrhage, *Lancet*, **2**: 543, 1964. 5) Jeyasingh, K., Maurer, B., Rosengarten, D. S. & Verma, T. R.: Decline in blood activity of ^{131}I -fibrinogen in venous thrombosis, *Lancet*, **2**: 294, 1970.

6) Kropatkin, M. L. & Izak, G.: Studies on the hypercoagulable state, *Throm. Diath. Haemorrh.*, **19**: 547, 1968. 7) 前川正: 血液凝固の面からみた血栓症の成因: 日本臨床, **22**: 907, 1964; 血液と脈管, **1**: 473, 1970. 8) 前川正, 鈴木芳郎: 放射性同位元素による凝血因子の動態測定法, 臨床病理, 補冊 **16**: 125, 1970. 9) 前川正, 鈴木芳郎, 小林紀夫, 伊藤琢夫: Consumption coagulopathy に於ける凝血学的変化の成立機転に就て, 日血会誌 (投稿済) 10) Monkhouse, F. C. & Milojevic, S.: Changes in fibrinogen level after infusion of thrombin and thromboplastin. *Amer. J. Physiol.*, **199**: 1165, 1960.

11) 中村美和: STA 活性の研究: 日血会誌, **33**: 245, 1970. 12) 沖中重雄: 動脈硬化症の諸要因, 特に日本人における特殊性, 35年度文部省研究報告集録 (医学及び薬学編), 229頁. 13) Rachmilewitz, E. A., Schenker, J. & Kropatkin, M. L.: Defibrination syndrome followed by hypercoagulable state, *Throm. Diath. Haemorrh.*, **17**: 120, 1967 14) Sise, H. S.,

Moschos, C. B. & Becker, R.: On the nature of hypercoagulability. *Amer. J. Med.*, **33**: 667, 1962.

15) 鈴木芳郎: 凝血亢進状態と Fibrinogen 代謝, 北関東医学 (投稿予定)

16) Tenlings, F. A. G. & Biggs, G. J.: Study of electrolytic labeling of fibrinogen with ^{131}I -iodine by sephadex G-10 filtration, *Clin. Chim. Acta*, **27**: 57, 1969.

2) 脳血管障害と凝固・線溶

村 上 恵 一*

1. はじめに

凝固・線溶に関連して脳血管障害には外見上まったく相反する2群が存在する。すなわち頭蓋内出血群と脳軟化群とである。これら両者につき凝固線溶の意義を解明するため臨床および動物実験の両面より検討したのであるが、同時に本シンポジウム全体の主題である動脈硬化との関係についても検索を加えた。

2. 研究方法

臨床例としては脳血管障害のみならず、高血圧および動脈硬化をも対象としてそれぞれ経過に従い血液その他を検索するとともに、死亡例ではそれらの臨床検査成績と剖検所見とを対比した。線溶の測定方法としては血漿塊溶解時間測定法, SK 活性化ユーグロブリン・プラスミン測定法, フィブリノーゲン定量, ユーグロブリン溶解時間測定法, フィブリン平板法各種, 抗プラスミン測定などである。

実験的には犬, 家兎に各種の方法を用いて凝固線溶の変動, 動脈硬化および脳血管障害を発生せしめ, その所見を追求した。家兎は体重約 2kg の雄を用い, ラノリン飼育とともに諸種薬剤 (昇圧剤, プラスミン, 抗プラスミン剤など) の注射を行う方法と, とりわけ, 単独にフィブリノーゲン反覆静脈内注射 (1日 1g を生理的食塩水に溶解して連日施行) による血管障害発生実験を行い, また, イヌについては内頸動脈内自家凝血細片注入および, その後に昇圧剤, プラスミン, 抗プラスミン剤などの注入を行っている。いずれも屠殺後は脳, 大動脈,

心, 肺などにつき病理組織学的に検索した。

3. 成 績

1) 臨床成績

高血圧, 動脈硬化群においては各種の測定方法により線溶の正常範囲にとどまるもののみならず, 亢進, 低下それぞれの群が混在する。

脳血管障害のうち, 発症後1週間以内の群では脳出血において血漿塊溶解3日以内, SK 活性化ユーグロブリンプラスミン時値6分以内, フィブリノーゲン量減少傾向など, 線溶亢進を示す例が多いのに対し, 脳血栓群では血漿溶解14日以上が多数を占め, SK 活性化プラスミン時値は7分以上, しばしば10分以上の範囲にあり, フィブリノーゲンは400mg/dl 以上, 時に1,000を越す例もあり, 一般に線溶低下傾向を示した。

ことに予後の良否との関係を見ると脳出血群で脳出血を直接死因として発作後1~2日ないし1週間以内で死亡した例では血漿溶解1日, 2日と著しく短縮, フィブリノーゲン値200mg/dl 以下となるなど, 各種の測定方法により線溶亢進を示すものが目立つ, ただし, 経過の遷延する例ないし経過良好例では明らかな線溶亢進傾向を示さない例が多い。すなわち脳出血群で線溶が正常に近いものは予後良好の傾向である。

脳血栓群では予後不良のものではフィブリノーゲンの著明な増量がしばしばみられ, 600mg以上, ことに1000mg/dl 以上の値を経過中示す例など, フィブリノーゲンの上昇と病状増悪とが平行する場合が多かった。また, これとともに平板法によってもストレプトキナーゼを加えた検体で溶解面積0ないし著しい減少がみられた。ただし, 上記のごとく線溶低下傾向が種々の方法により認

* K. Murakami: 慶応大 相沢内科。

められるにもかかわらず、一部にはそれと同時に Ratn-off 法により溶解日数の短縮するものがあり、これは実験成績とも対比し、生体内の線溶凝固の移行につき示唆に富む成績である。

図 1. 脳血管障害の線溶

図 2. フィブリンノーゲン量と予後

ii) 実験成績

a) イヌ

自家凝血細片を内頸動脈内に注入して脳の白色軟化を中心とし、赤色軟化ないし一部には脳出血の発生がみられた。これに加えて昇圧物質（アドレナリンなど）を注射した群では出血巣形成が助長されるが、ことにプラスミンを反覆注射した群では大出血巣が形成された。これに対して抗プラスミン剤を使用した群では一般に白色軟化にとどまり、一部には赤色軟化巣もあったが明らかな出血巣は出現しなかった。なお、プラスミン使用群では大動脈、その他血管内膜直下の鬆粗化が著明であった。

b) 家兎

ラノリン飼育1ないし3ヵ月群において、飼育期間の

図 3. フィブリンノーゲン静脈内投与による血栓形成 (家兎)

図 4. 実験的脳出血 (イヌ)
血栓形成後プラスミン使用

長さに応じ、大動脈、冠動脈を中心として粥状硬化の発生がみられ、昇圧物質注射を併用した群では、さらにその発生頻度および程度は大であった。プラスミン剤注射を加えた群では血管壁における鬆粗化ないし血漿浸潤がみられ、これを介して粥状硬化発生にいたる各段階の像がある。一方、抗プラスミン剤併用の群では、他の方法による群とは、まったく異なった動脈壁内に限局した線維化、その他の異常所見を伴う硬化像が、しばしば見出された。

I. Clinical Observation

II. Experimental Study

1. Vascular Change

- a) Hyperlipemia → Atherosclerosis
- b) Hyperfibrinogenemia → Thrombosis & Arteriosclerosis
- c) Hyperplasminemia → Plasmalimbition ~ Angionecrosis
- d) Hypoplasminemia → Localized Arteriosclerotic Change

2. Cerebral Foci

- a) Embolism & Hypertension or Hyperplasminemia → Hemorrhage
- b) Hyperfibrinogenemia → Thrombosis
→ Hemorrhage

図 5. 総括

フィブリノーゲン単独注射群では実験開始後1週間程度の期間においても明らかな血栓の発生があり、さらに脳軟化巣の発生、脳軟化巣に接する部分における出血傾向、脳出血巣形成など、軟化と出血を結ぶ各段階の所見が得られた。

通常、高脂血症を介する動脈硬化発生実験が脳に血管傷害を発生せしめがたいのに対し、フィブリノーゲン投与で容易に上記のごとき所見が得られたことは注意すべきところである。

4. 総括および考案

臨床および実験よりの成績は、それぞれ異なる角度よりの検索であるが、それらの間には線溶凝固を軸とする一連の関係がある。そこで臨床、実験の別なく所見を総合してまとめることとする。

i) 病因との関係

a) 血管病変

動脈硬化性血管病変のうちには線溶亢進より血漿の浸潤を介して生じると解される、あるいは血管壊死に通じ

る形の病変があり、他方、線溶低下より血管壁代謝障害を介して惹起されると解される比較的限局性に始まる病変とがあり、ことにフィブリノーゲン静脈内投与による血管壁傷害には特徴がある。前者の一部は脳出血にいたり、後者および前者のあるものは閉塞性血管障害、脳軟化に進む。これらの所見は小血管に多く認められ、高コレステロール血症による粥状硬化群とは自性質を異にするものである。

b) 病巣形成

臨床例においては頭蓋内出血の発症とともに線溶亢進をみるものも多く、剖検例の出血巣の形もその分布、進展が線溶の関与を示唆する例がある。また、実験的には線溶亢進により出血巣を発生せしめうる。

抗プラスミン剤の使用は明らかに病巣の出血傾向を抑制する。一方、線溶能低下、凝固性亢進、フィブリノーゲン増量の条件で血栓および脳軟化巣が形成され、はなはだ興味ある事実としてこれに続発する脳出血がある。

ii) 疾患過程との関係

臨床例においても脳血管障害の進展と線溶凝固との関連が明らかである。すなわち、脳出血群では線溶亢進著明の場合に予後不良であり、他方、脳軟化群では大軟化の一部に線溶亢進をみるほかは、中小軟化など一般に線溶低下凝固亢進の場合に経過不良であり、しばしば血液性状と経過とが平行する。ことに高令者にみられる多発性軟化の群ではこの傾向が著明である。

iii) 診断上の意義

i) および ii) に述べたごとく、通常、出血群で線溶亢進、軟化群で低下の傾向がみられるが、疾患種別の補助診断および経過予測上の意義があるものといえよう。

3) 脂質, 糖質代謝と血小板, 凝血線溶能

半澤敦正*

I. 緒言

脂質代謝, 血液凝固および動脈硬化と, この三者の関係は, 血栓説を中介として今日多くの問題を残している。本日は主として血小板に局限して, これらの問題について述べてみたい。

II. 実験成績

1) 高脂血症における脂質と血小板機能の関係

Hyperlipidämie あるいは Hypercholesterolämie の未治療群のみを選び出して血小板機能と脂質との関係について検討した。総脂質量と血小板粘着能は正相関を認め, 凝集能と総脂質との間には顕著な関連性を認めがたい。しかし脂質分画との関係についてみると, 粘着は cholesterol と相関し, 凝集は phospholipid と相関を認めた。血小板第3因子能 (PF-3 と略) と脂質との関係は明らかでないが, 血餅退縮能との間には相関を認めた。次に PRP の TEG と, PPP の TEG における Δma 値の差をもって示す thrombodynamic function (Δma で示す) と総脂質との関係を検討してみたが両者に相関は認めがたい。

次に脂酸を Wasser in Emulsion として PRP に添加し *in vitro* で粘着および凝集能に及ぼす影響を検討し

図 1. 血中脂質代謝と血小板機能

た。その結果, 脂酸の飽和, 不飽和を問わず粘着および凝集の上昇を認める (図1)。

2) 動脈硬化性諸疾患における血中脂質と血小板機能の関係

次に実際に脂質異常をきたすことの多い動脈硬化性諸疾患で脂質と血小板機能とがはたして高脂血症のごとく密接な関連性を示すものか検討した。

血小板粘着能はいずれも高脂血群で高値を示した (図2)。凝集能, 血餅退縮能, 血小板第3因子能, および Δma は脂質とまったく関係を認めない。

図 2. 脂酸添加と血小板粘着能

血小板 Ausbreitung (spreading out test) についてみると, 正常血小板では酸化により 80% 以上が 10~20 μ 程度の Ausbreitung を示す。また, この反応は細胞呼吸阻害剤あるいは酵素反応阻害剤等で抑制を受けるが, 脂質によっても影響を受けるものか検討した。動脈硬化性諸疾患では Ausbreitung する血小板は少なく, Sterform

図 3. 血中脂質代謝と血小板機能

* A. Hanzawa: 岡山大 平木内科.

のごとく突起あるいは偽足を有する血小板が増加した。とくに脳血管障害での正脂血群における *Ausbreitung* の低下は著しい (図 3)。

各種脂酸および脂質を PRP と incubate して、その後で *Ausbreitung* させると、*Ausbreitung* は低下する。この形態学的変化は血管壁表面で脂質、その他の因子を介して血栓傾向を容易ならしめる方向に働くのではあるまいか。

次に Serotonin の問題について、 ^{14}C -Serotonin uptake index を用いて若干検討した。各種動脈硬化性疾患で、とくに高脂血症群の Serotonin の摂取は著明に低下している。高脂血症群における血小板の Serotonin 摂取の低下していることがはたして脂質の影響によるものか、また血栓形成と密接に関係するものか今にわかに決断できない。

3) 糖尿病における糖代謝ならびに脂質代謝と血小板機能の関係

次に糖代謝という観点で動脈硬化性疾患の一つである糖尿病について検討した。血糖値と血小板機能について、糖尿病未治療患者の早朝空腹時血糖値と粘着能についてみると、正脂血群では血糖値と正相関を認めた。血小板凝集能は高脂血症群において血糖値と逆相関を認めた。血糖値と血餅退縮能および PF-3 との間には一定の関係を認めない。Serotonin uptake にはエネルギー源として糖質を必要とするが、正脂血群ではむしろ逆相関を認めた。また *Alma* も正脂血群で血糖値と逆相関を認めた。

血小板 *Ausbreitung* は正脂血群では一般に良好であるが、血糖値との間に一定の関係は認められない。また、*in vitro* で終濃度 0.1 および 0.2% のブドウ糖添加により *Ausbreitung* の低下を認めた。すなわち脂質と同様に糖質での血小板のかかる形態学的変化は血栓形成と関連性を有するのではないかと推測される。

4) 血小板脂質合成能と血小板機能

約 10 年前から血小板での脂質合成の存在が明らかにされてきたが、この血小板の脂質合成能と血小板機能との関係を検討することはきわめて重要であろう。血小板脂質合成能は ^{14}C -Acetate を PRP と振盪培養し、各脂質分画への ^{14}C -Acetate の取り込みを測定した。

i) 血小板総脂質合成能との関係

対象は動脈硬化性疾患、糖尿病および悪性腫瘍の 3 疾患である。

粘着能は、動脈硬化性疾患では脂質合成の上昇している群で亢進を認めた。糖尿病では逆に脂質合成低下群で

粘着亢進を認めた。悪性腫瘍では脂質合成正常ないし低下群で著明な粘着亢進を認めた。血餅退縮能はまったく脂質合成と関連性を認めない。PF-3 については、動脈硬化性疾患および悪性腫瘍では脂質合成上昇群でやや PF-3 の上昇を認めた。しかし糖尿病では正常合成群のみで PF-3 は正常を示し、他の群では低下を認めた。

Serotonin uptake index は、動脈硬化性疾患群では脂質合成低下群で著明な Serotonin uptake index の低下を認めた。糖尿病および悪性腫瘍ではほとんど変化を認めない (図 4)。

図 4. 血小板脂質合成能と血小板機能

ii) 血小板合成脂質分画との関係

Phospholipid との関係：我々の方法では正常人血小板の脂質合成分画は 60~70% が NEFA で、20~30% が燐脂質である。残るわずかな数%を中性脂肪、遊離コレステロール、コレステロールエステルで占める。そこで燐脂質と NEFA について主として述べる。

動脈硬化性疾患では粘着能との間に、総脂質合成能の場合と同じく、燐脂質合成上昇群で粘着亢進を認め、糖尿病では燐脂質合成上昇群および低下群で粘着亢進を認めた。悪性腫瘍では総脂質の場合とは逆に燐脂質合成上昇群での粘着亢進が著明である。血餅退縮能はまったく燐脂質合成との間に関連性を認めない。PF-3 は動脈硬化性疾患では変化を認めず、糖尿病では燐脂質合成上昇群でやや PF-3 の低下を認めた。悪性腫瘍では燐脂質合成上昇群で PF-3 は正常域を示したが、燐脂質合成能が低下するにつれて PF-3 は低下を示した。Serotonin uptake index は 3 疾患群とも燐脂質合成の正常および上昇群でまったく変化を認めえなかった。

NEFA 合成との関係：粘着能は動脈硬化性疾患において、総脂質および燐脂質の際と同じく NEFA 合成上

昇群で、著しい粘着亢進を認めた。糖尿病では NEFA 合成正常群で粘着亢進を、悪性腫瘍では合成正常および低下群で粘着亢進を認めた。血餅退縮能はまったく変化を認めない。Serotonin uptake index も、PF-3 も NEFA 合成との間に関連性は認めえない。

III 結 語

血中および血小板脂質は血小板機能のうち、とくに粘着能との関連性をもっとも著明である。このことは血栓形成の第 1 段階である白色血栓形成に関係することであり、脂質と動脈硬化を血栓を介して考えるとき、はなはだ興味ある点といえる。

Serotonin uptake との関係は高脂血群で著しい低下を認めたが、血管壁あるいは ATP 等との関連性もあり今

後に検討の余地がある。

血小板 Ausbreitung では血小板よりの偽足形成および突起形成が脂質あるいは糖質との関連性の存在を示唆しており、この形態学的変化は血栓形成に、なんらかの関係を有するものと考えられる。

糖尿病では、血中脂質代謝あるいは血小板脂質代謝においても他の動脈硬化性疾患と異なる態度を示した。すなわち、糖代謝という別の要因で血小板機能上に複雑な変化を認めた。

血小板脂質合成能との関係は、動脈硬化性諸疾患において粘着亢進、PF-3、および Serotonin uptake index の良好な群でのみ総脂質合成能の上昇を認めた。これは動脈硬化と血小板機能とが血小板脂質合成を介してもまた関連性を有することを示唆するものである。

4) 冠疾患における血小板・凝血・線溶能

松 田 保 万 見 新太郎*

冠動脈血栓症の発現に際し、血小板・線溶系をも含めた広義の血液凝固性の亢進が存在し、かつ、なんらかの役割を演じうるか否かについては、心筋梗塞の予防・治療の面からも、きわめて興味深い問題と考えられる。今回、演者らは、問題を心筋梗塞発現前後の血小板粘着能、凝血能、線溶能の変動に絞り、心筋梗塞発現の直前より

経時的に凝血学的検索を行った 3 例、ならびに、梗塞発現の直後より同様に検索を行った 7 例、計 10 例の成績を中心に上記の諸点について考察を加えた。これらの検索の結果からは、心筋梗塞発現前後の血小板粘着能、凝血能、線溶能の変動は、表 1 のごとく、梗塞発現の直前、直後、2 ～ 4 日後の 3 時期に大別することが適当であり、

表 1. 心筋梗塞発現前後の血小板機能・凝血能・線溶能の変動

	1 ～ 4 日前	梗塞発現当日	2 ～ 4 日後
血小板数	正 常	正 常	正 常
血小板粘着能	亢 進	やや減弱	亢 進
部分トロンボプラスチン時間	正 常	正常～短縮	正 常
プロトロンビン時間	正 常	正常～やや短縮	正 常
第Ⅷ因子	やや増強	増 強	正 常
第Ⅶ・Ⅹ・Ⅴ・Ⅱ因子	やや増強	やや増強	やや増強
フィブリノーゲン	やや増加	やや増加	著しく増加
オイグロブリン溶解時間	正 常	短縮～正常	著しく延長
プラスミノーゲン	正常～やや増加	正常～やや増加	正常～やや増加
抗プラスミン	正 常	正 常	正常～やや増加
抗トリプシン	増 強	増 強	増 強

それぞれ、その他の時期とは画然と異なる傾向を示しているように思われる。

* T. Matsuda, S. Manmi : 金沢大 村上内科.

図1. 心筋梗塞発現前後の血小板粘着能の変動。ゼロは梗塞発現直後、マイナスは梗塞発現前、プラスは、梗塞発現後の日数。白丸は梗塞発現に至らぬ例で、狭心症発作時の成績。

心筋梗塞発現の直前には、図1のごとく、血小板粘着能の亢進が著明であるが、第Ⅷ因子を除く各種凝固因子活性の増強は比較的軽度で、線溶能は抗トリプシン活性の増強を除けばほぼ正常である。この成績は、従来演者らが、冠不全または狭心症例につき報告してきた成績とはほぼ同様の傾向を示している。この点、血液凝固の観点からは、心筋梗塞発現の原因として、もっとも問題となるのは血小板、ことに血小板粘着能であり、このことは、理論的に、血流速度の遅い動脈においては血小板系が比較的重要であり、血流速度のおそい静脈においては凝固系が比較的重要と考えられることと、よく一致すると考えられる。心筋梗塞発現前または狭心症発作時の血小板粘着能増強の原因については明らかではないが、catecholamine が血小板粘着能を増強せしめる点、これらの時期における catecholamine の増加が多少とも関連する可能性がある。

心筋梗塞発現直後には一過性に血小板粘着能が減弱するが、プラスミンやウロキナーゼなどの線溶酵素が血小

図2. 心筋梗塞発現前後の第Ⅷ因子活性の変動

板粘着能を抑制する点、心筋梗塞発現直後の線溶亢進となんらかの関連があるかも知れない。凝固系では、第Ⅷ因子活性の増強(図2)がもっとも著明であり、梗塞発現後乳頭筋の破裂を惹起した1例(図中、実線で示した例)では梗塞発現の直後1,000%を越える活性の増強がみられた。第Ⅷ因子活性のかかる異常な増加は、体内における第Ⅷ因子の extravascular pool が intravascular pool の1.5倍に過ぎないとする Adelson らの報告を事実とすれば、真の第Ⅷ因子の増加とは考えがたく、むしろ、凝固の cascade theory からは、第Ⅷ因子の存在下で組織トロンボプラスチンが、活性第Ⅷ因子同様、第X因子を活性化することから、微量の組織トロンボプラスチンの流血中における存在による、みかけ上の増加ではないかとも考えられる。事実、微量の組織トロンボプラスチンを血漿に加えて第Ⅷ因子活性を測定すると、著しく高い値が得られるが、Astrup によれば、ヒト心臓中の組織トロンボプラスチン量は、脳、肺に比し比較的少ないが、腎の2倍以上、筋肉の7倍以上とされ、心筋壊死とともに組織より血中に流入する可能性は必ずしも否定できない。心筋梗塞発現直後に測定した第Ⅷ因子活性が250%を越えた3例がいずれも予後不良であり、115%にとどまった1例の予後が良好であったこと、また、海外において、潰瘍性大腸炎、悪性腫瘍、多発性骨髄腫など組織の破壊を伴う疾患に、1,000%を越えるかまたはそれに近い第Ⅷ因子活性の増強が報告され、しかもそれが病変の消長と平行することなどは、壊死組織が広いほど血中に流入する組織トロンボプラスチン量も多く、したがってみかけ上の第Ⅷ因子活性も高値を示すと考えられることから、以上のような仮説にとって都合がよいと思われる。第Ⅷ因子以外の凝固因子には、梗塞発現前に比し、著明な変化はみられない。

組織壊死により、組織トロンボプラスチンが血中に流入するとすれば、同様の機序により、組織中の plasminogen activator または tissue kinase が血中に流入する可能性も否定できない。心筋梗塞発現後のオイグロブリン溶解時間の短縮(図3)は、この点からも解釈できるかも知れない。このほか、血栓の発現による接触因子の活性化により線溶系が活性化される可能性も問題となる。接触因子の活性化が線溶系の亢進をきたすことは、シリコン処理器具を用いて測定したオイグロブリン溶解時間が通常のそれに比し長いこと、また、Iatridis, 当教室恩地らの実験からも明らかであり、演者らは、異物面作用を有する ellagic acid を人体に静注した後線溶能の亢進

図 3. 心筋梗塞発現前後のオイグロブリン溶解時間の変動

することを認めている。もし、臨床的に、かかる機序が生体内で成立するとすれば、それは血管内血栓の多発、たとえば consumption coagulopathy に際してもっとも起こりやすいと考えられ、また、かかる機序による線溶亢進は、接触相を抑制することにより抑制されることが予想される。この点、ヘパリンは、接触相を介しての線溶亢進を抑制する可能性があると考えられる。Consumption coagulopathy に対しヘパリンを投与した演者らの成績では、ほとんど常にヘパリン投与後血小板数の増加がみられたが、オイグロブリン溶解時間は、ヘパリン投与前短縮している例にのみ、ヘパリン投与後延長する傾向がみられ、投与前線溶亢進のみられない例では、ヘパリン投与後かえって線溶亢進の傾向がみられた。一方陳旧例を含む心筋梗塞例においては、ほとんどの例にヘパリン投与後オイグロブリン溶解時間の短縮がみられたが、梗塞発現後 2 時間以内にヘパリンを投与した 2 例においては、投与前著しく短縮していたオイグロブリン溶解時間が、ヘパリン投与後逆に延長した。正常血漿を用いた *in vitro* の実験では、これらの症例におけるヘパリンの理論的血中濃度では、むしろオイグロブリン溶解時間は対照に比し短縮するので、これらの、線溶亢進を伴う consumption coagulopathy ならびに急性期心筋梗塞例では、ヘパリンが接触相の抑制を介して線溶能を抑制した可能性があり、逆にこれらの例における線溶亢進は接触相を介してのものであり、心筋梗塞においては、少なくとも梗塞発現後 2 時間以内には接触相の活性化を介して線溶亢進をきたす例があるのではないかと考えられる。いずれにしても、この線溶能の亢進は、生じた冠動脈血栓の溶解には有利であり、生体にとって合目的と考えられる。

心筋梗塞発現後 2～4 日経過すると、血小板粘着能は

梗塞発現前の状態に回復し、凝固系では第Ⅷ因子活性が急速に正常化する。第Ⅷ因子活性の正常化は、組織の修復に伴い組織液の血中流入が停止したためと考えると都合がよい。線溶能には著しい抑制傾向が発現し、オイグロブリン溶解時間の延長、抗トリプシン活性の増強がフィブリノーゲン量の増加と平行してみられる。これらの成績は、従来、陳旧性心筋梗塞例について報告されてきた成績と傾向そのものについては大差のないものである。なかんずく、オイグロブリン溶解時間の延長が著しいが、オイグロブリン溶解時間を決定する parameter としては、proactivator, プラスミノーゲン, フィブリノーゲン, 接触因子があげられる。Proactivator, プラスミノーゲン, 接触因子の低下、またはフィブリノーゲン量の増加は、オイグロブリン溶解時間を延長せしめるが、このうち接触因子はフィブリノーゲン量と正相関を有し、心筋梗塞急性期にはむしろ増強傾向を示すこと、また、梗塞発現前後を通じ、proactivator との複合体の形で測定したプラスミノーゲン活性が変化しないことなどから、フィブリノーゲン量の増加がオイグロブリン溶解時間延長の最大の原因と考えられる。ことに通常はフィブリノーゲン量とプラスミノーゲンとがほぼ平行するのに反し、梗塞発現後フィブリノーゲン量が増加するのにプラスミノーゲンの増加しないことが反応を極端にしていると考えられる。この線溶能低下は、梗塞発現後の二次的血栓症の一因となる可能性を否定できないが、全体としては、心筋壊死組織の修復にはむしろ有利と考えられる。梗塞発現後 2～4 日経過したこの時点では、線溶能がもし亢進しても器質化しつつある血栓の溶解が望み薄であり、むしろ壊死組織を溶解する可能性が考えられるからである。換言すれば、この時期の線溶能の変動は、心筋壊死組織に対する修復の反応とも考えられるが、このことは、梗塞発現の 2～4 日後のフィブリノーゲン量の高い例、オイグロブリン溶解時間の長い例に比較的予後の悪い例の多いことや、組織の破壊や傷害に際して、常にフィブリノーゲンが増加することなどからも首肯されよう。

以上、血小板系は、心筋梗塞の発現に際し、重要な役割を演ずると考えられ、したがって血小板粘着能を亢進せしめることは、冠動脈硬化症にとって不利と考えられる。当教室西野は、蔗糖の経口負荷により血小板粘着能が著しく亢進することを認めているが、この点、蔗糖の過剰摂取と心筋梗塞の発現とを結びつける報告のみられることは興味深い事実と考えられる。また、心筋梗塞の予防手段としては、従来の抗凝血薬療法よりも、むしろ

血小板機能を抑制する方により期待がもてるのではないとも考えられる。

各種凝固因子の心筋梗塞発現に際して演ずる役割に關しては現在明らかでない。

線溶能は、梗塞発現直後には亢進し、冠動脈血栓の溶解に対しては促進的に作用するが、経過とともに、むしろ組織の修復に有利と思われる変動を示す。いずれも梗塞の原因ではなく結果と思われる反応であるが、生体にとっては合理的な変動である。この点では、梗塞発現の2～4日後に強力な線溶療法を行うことが、生体にとって常に有利とのみいされるか否か、今後さらに検討が必要と思われる。

討 論

司会 (村上[元]) あまり時間ありませんが、少し討論してみたいと思います。まず演者間同士で質問またはいい足りなかったことがありましたら、どうぞ…

松田 (金沢大村上内科) 前川先生のご検討では、全血凝固時間の短い例でも、フィブリノーゲン代謝が亢進していた、もし、凝固因子が、血管内で順次活性化されることにより代謝されているとするならば、血友病や、抗凝血薬投与例のような凝血能低下の例では、逆に凝固因子の turn over がおくれ、不活性型凝固因子の蓄積が起こるのではないかと。とすれば、たとえば、経口抗凝血薬中止後の rebound 現象や、凝血能亢進をこれからも説明できるのではないかと思うが、どうか。

前川 (群馬大) 凝固因子減少例の凝固因子の turn over に関する検討はしていない。文献的には若干のデータがあるが、将来検討をしたいと考えている。生体内での凝血は waterfall あるいは cascade theory の過程を踏むという確証はない。これに近い過程が考えられるが、幾つかのバイパスのあることが指摘されているので凝固因子欠乏症でも Fibrinogen の生体内での消費は当然起こりうると考えられる。

将来の問題であり確実なデータはもっていない。しかし、凝固系ではXII, XI, IX因子の活性を下げることで、線溶等では Antiplasmin の活性を下げることで血栓形成の予防と関係が深いのではないかと考えている。

松田 脳血管障害後の線溶能は、測定された時期が明示されていないが、測定の時期により、激しく動く可能性があると思う。また、脳血管障害後の成績を、脳血管障害の原因と考えておられるが、結果と考えられないか。動物にプラスミンを静注して脳出血を起こしておられるが、実際の臨床例に比べ、極端な条件でないか。フィブリノーゲン静注後脳軟化症や出血が発現したとのことだ

が、点滴静注の反復による注射局所の傷害により、組織液が流入したり血栓性静脈炎を惹起したことに基づく凝血能亢進の結果ではないか。臨床的に高フィブリノーゲン血症が持続するのはリウマチ様関節炎や肺結核だが、その場合に脳血管障害が生じやすいとは考えがたいのではないか。

村上[恵] (慶大内科) 脳血管障害発作前後の線溶活性の動きは大きい。一般に脳血栓群で線溶低下傾向、大出血で線溶亢進の傾向をみるのに対し、高血圧および動脈硬化群では線溶亢進例と低下例とが混在する。そして、これら傾向それぞれが長期間にわたり継続すれば当然、血管壁側の傷害にも関係するものであり、また、動物実験ではプラスミンの使用が出血の発生に、抗プラスミンの使用が出血傾向を抑えるとともに軟化の発生に、それぞれ直接結びつく成績である。なお発作後の経過としては、すでに述べたとおり脳出血についても、脳血栓についても線溶亢進および低下の各型があり、これは疾患の経過、予後に大きく関係するものである。

フィブリノーゲンの注射がフィブリノーゲンのみの存在による影響ではなく、血管炎などを介して諸病変を生じるのではないかと疑問であるが、血管炎の介在は本日提示した所見については組織所見から考えがたい。さらに、フィブリノーゲンの注入ではなく、凝固によっても、また人工的塞栓に続発して脳軟化のみならず出血も生じることは、すでに述べたとおりである。

なお、線溶の亢進・低下が脳血管障害発症につながるのは既存の血管壁傷害(壊死、変性、狭窄など)を条件の一つとするところであり、さらには発作に先行する血管壁傷害の形成に関して線溶の作用は軽視できないと考える。

前川 Linol 酸は我々の成績では *in vitro* で血小板凝集を促進しない。同様の成績があるのみでなく、ステアリ

ン酸による凝集を抑えるという成績も報告されている。貴君の成績ではこれを促進するとあるが、その成立機序はいかがか。

また、脂質と血小板粘着について興味ある成績を発表されたが、構成脂酸との関連はいかがか。

半澤 (岡山大第 2 内科) リノール酸による粘着亢進を認めるということは *in vitro* の実験ないしは測定方法の差異によるものと考える。すでに私たちの roller flask method では同一の成績を報告している文献もある。

また、脂酸の段階で検討することは当然私たちも考えており、脂酸で処理すると、より clear cut な結果が得られるのではないかと考えている。

前川 血小板粘着が亢進しているのに心筋硬塞に進展しなかった理由はどうか。

また、ELT が硬塞発作で短縮するのにショックがどのように関連しているのかおたずねする。

松田 血小板粘着能がかなり増強しても周囲の血管の状態や血流速度によって血栓を生じない場合はあると思う。つまり、同程度の凝血能亢進状態が存しても個々の症例により血栓症に進展する場合と、そうでない場合とがあるのではないか。

心筋硬塞直後のショック状態に基づいて線溶能の亢進する可能性はあると思う。

村上〔意〕 脳血管障害発作時の線溶・凝固の動きは同一の病型群でも種々の動的な組合せがみられる。

演者は心筋硬塞の前後につき区分し、それぞれについて一つの傾向を示されたのであったが同一の型、時期においても種々の因子が異なった組合せをもって存在すると思うが、この点に関する見解を伺いたい。

松田 個々の凝血因子、線溶酵素の変動については、できるだけ検索を行い、スライドでおみせしたと思う。

個々の凝血因子のうちで、どの因子が重要かについては将来検討するべき問題と思う。たとえばクマリン系抗凝血薬療法のさい、第 IX, VII, X, II 因子が低下するが、このうちどの因子を低下せしめるのが、血栓予防にもっとも有利か、また、線溶系においては、阻止因子の役割を重要視するか否かなどである。

司会 それではフロアの方からなにかございますか。

堀江 (名市大 第一生理) 線溶の断定は一元的なものではなく動的に考えなければならないと思う。私たちは出血に関しては局所で判定し、血管病変を伴う線溶低下はその期間を重要視しなければならないデータを血液学会で報告しているが先生のお考えは。

村上〔意〕 局所線溶の重要性は当然のことであり、演者らも脳内病変発生部における線溶の動きは臨床面、実験面のいずれに関しても重視している。なんらかの病変を生じた後の局所線溶の亢進、低下は当然病巣の運命に大きく関与し、さらにそれらの活性傾向が持続する時間の長短は直ちに病巣の変化の多少と結びつくと考える。

堀江 心筋硬塞における ELT の変化を直前は正常、直後は亢進、その後は著しい低下、と報告されたが、最後の経過については昨年私たちが本学会で報告した結果と一致しているが直前、直後については異なる成績および見解をもっている。直前についてはデータが 20 時間を示しているが私たちの正常値 10 時間前後で 20 時間では延長しているのでないか、また直後は文献的に coronary sinus blood で心筋硬塞で凝固の亢進と線溶低下を報告しているので心臓における activator 放出は考えられない。

松田 当教室のオイグロブリン溶解時間の正常値は 12~24 時間である。心筋硬塞発現直後のオイグロブリン溶解時間は、9 例中 4 例が著しく短縮している一方、延長した例は 1 例もなく、平均 9.7 時間と短縮している。

動脈血の線溶能は、静脈血のそれより弱いとの報告もあり、心筋硬塞前後の検討は動脈血で行うほうが理想に近いと考えるが、演者は行っていない。

阿部 (東医歯大 第 2 内科) 前川先生におたずねするが、coagulation-fibrinolysis は balance をもっていると考えるが、Fbg 増量があれば Fbg. turnover はスピードが早くなると考えたいがいかがか。この状態でも凝固能亢進といえるか。

前川 Fibrinogen の増量と代謝の亢進は必ずしも一致していないと考える。私の用いた方法は自家 fibrinogen を ^{131}I で標識して、その代謝をみたもので、steady state であれば catabolic flux から生成が推定できるが、生成は ^{75}Se -メチオニンを用いて別に検討したほうがよいと考える。家兎では、すでに検討したが、臨床例では将来の問題としてとり上げてみたい。

阿部 村上先生、primary fibrinolysis で脳出血は起こりうると考えてよいか。

村上〔意〕 ご質問と関連して、まず、脳出血の発生原因があるいはその型が単一ではないことを考慮する必要がある。すなわち極端な場合には頭部外傷のごとく内因と関係ない出血があり、これに次いでクモ膜下出血のごとく既存の動脈瘤が hemodynamic factor を介して出血するものなども存する。線溶が脳内小血管の壁に作用して

fibrinoid degeneration, angionecrosis を惹起し脳出血にいたる群もそれらのうちの一型であろうし、さらに、一度病巣を形成した後には同部に対する線溶の作用いかんにより病巣の拡大、限局が規定されるものと考ええる。

阿部 松田先生、心筋硬塞は冠硬化、糖尿病などの基礎疾患があり、Fbg 増量、eug LT 延長と考えるがいかがか。

松田 心筋硬塞発現直前と発現直後の線溶能は、明らか

に異なると思う。

心筋硬塞発現前のフィブリノーゲン量はやや増加している。硬塞発現直後も同様である。

フィリノーゲン量が高いことと、線溶能が亢進していることとは必ずしも矛盾しない。心筋硬塞発現直後、フィブリノーゲン量が多少高くても、オイグロブリン溶解時間の短縮する例はたしかに存在する。

*

*

*

*

*

*

*

*