臨床薬理

外科領域における脱線維素療法の可能性について*

石丸 新** 友成正 紀** 百目木 公一**
 小池 莊介** 藤原 靖之** 堀口 泰良**
 古川 欽一** 高橋 雅俊** 藤巻 道男***

Key words: defibrase, defibrination therapy, fibrinogen,
 FDP, thrombin like enzyme.

はじめに

蛇毒より精製された thrombin like enzyme による脱線維素療法は血栓性疾患に対する一種の抗凝固療法として近年ヨーロッパを中心に注目され検討がすすめられている。

血栓性疾患に対する薬物治療には一定の限界があるが、その効果を高めるために必要な条件としては既に形成されている血栓に対する溶解力と新しい血栓の形成を防止する能力のいかにある。しかし優れた薬理作用があっても生体にとって出血の危惧があってはならないことは当然である。脱線維素療法がこれらをすべて満足しているかどうかについては疑問な点もあるが、従来の方法とは異なった新しい型の抗凝固療法としてその効果が期待されている。

われわれは今回 *Bothrops atrox marajoensis* (スズヘビ) のもつ蛇毒より精製された Defibrase (Pentapharm 社) について、その血液凝固および線溶系への影響を観察し、さらにこの抗凝固性について検討するとともに Defibrase が血行再建術などの外科手術後の抗凝固療法として使用可能かどうかについて実験的検討を行ったので報告する。

I. 実験目的および方法

1. Defibrase による血液凝固 および 線溶系の変化について

雑種成犬 21 頭を使用し、このうちの 11 頭には Defibrase (*Bothrops atrox marajoensis*) Lot. 696 の 50 μ l/kg を 100 ml 生食水に溶解し約 60 分間で点滴静注した。また残り 10 頭には Defibrase 100 μ l/kg を同様にして投与し、各群について投与前、投与後 1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、10 時間、24 時間に、それぞれ静脈採血して下記の諸検査を行った。

- ① 赤血球数。
- ② ヘマトクリット。
- ③ 血小板数 (Brecher-Cronkit 法)。
- ④ フィブリノゲン (重量法)。
- ⑤ プロトロンビン時間 (Quick I 段法)。
- ⑥ 活性化部分トロンボプラスチン時間 (ブラテリンプラスアクチベータを使用)。
- ⑦ 各凝固因子定量 (II, V, VII-X, VIII, IX 因子)。
- ⑧ FDP (Thrombo-wellcotest)。
- ⑨ プラスミノゲン、活性プラスミン、抗プラスミン (Affinity fibrin plate test)。

* Studies on possibility of surgery during defibrination therapy.

** 東京医科大学外科, Shin ISHIMARU, Masaki TOMONARI, Kinichi DOMEKI, Sosuke KOIKE, Yasuyuki FUJIWARA, Yasuyoshi HORIGUCHI, Kinichi FURUKAWA and Masatoshi TAKAHASHI: Department of Surgery, Tokyo Medical College, Tokyo, Japan.

*** 同・臨床病理, Michio FUJIMAKI: Department of Clinical Pathology.

図 1

図 3 Platelet count.

⑩ 硫酸プロタミン試験 (Lipinski).

さらに両群について1日1回の投与を3日間続け、同様な検査を行った。

2. 実験的血栓形成モデルによる Defibrase の血栓阻止効果について。

雑種成犬 20 頭を用い、大腿動脈を露出してこれを約 2 cm にわたり中枢側と末梢側の 2 カ所で遮断し、27G 注射針にてこの間の血管内血液を除去した後に 5% H_2SO_4 を注入し、2 分間放置してから生食水洗滌を行い血流を再開するが酸によって血管内膜に損傷を与えることで同部の大腿動脈には血栓形成モデルが作成される。10 頭の血栓形成群をコントロール群とし、前処置として Defibrase を投与した群 (Defibrase 100 $\mu l/kg$ 投与 2 頭, Defibrase 100 $\mu l/kg$ 2 日間投与 2 頭, Defibrase 50 $\mu l/kg$ 2 日間投与 6 頭) について実験を行った。血栓形成モデルの作成は Defibrase 前投与後 6 時間から 24 時間内に行われたが、その後 24 時間における早期血

図 2 RBC and Ht.

図 4 Fibrinogen level.

栓形成状態を観察した。なお、Defibrase 投与群ではモデル作成後 2 時間で同量の Defibrase を追加投与した (図 1)。

3. Defibrase 投与中の外科的侵襲による出血について (外科的侵襲の可能性について)。

Defibrase 100 $\mu l/kg$ 1 回投与群, 100 $\mu l/kg$ 2 日間投与群, 50 $\mu l/kg$ 2 日間投与群の各々について出血の状態と、その対策について検討した。

II. 実験結果

1. 凝固線溶系変化

1) Defibrase 1 回投与による変化について。

① 赤血球数およびヘマトクリット: Defibrase 投与前では赤血球数 $480 \pm 105 \times 10^4/mm^3$, ヘマトクリット値 $42 \pm 11\%$ であり, Defibrase 投与後も殆どこの値に変化をみず, Defibrase 投与量による変化もみられなかった (図 2)。

② 血小板数: 投与前値 $38.0 \pm 14.0 \times 10^4/$

図 5 Prothrombin time.

図 7 Fibrinogen and A-PTT.

mm³ であり投与後もほとんどこの値に変化なく、投与量による変化もみられなかった(図3)。

③ フィブリノゲン: 投与前値 408 ± 122 mg/dl で Defibrase 50 μl/kg 投与群では投与後1時間で 100 mg/dl 前後となり、2時間後および4時間後には測定不能 (30 mg/dl 以下) となった。さらに10時間後では 130 mg/dl 前後と回復をみせ、24時間後には 250 mg/dl 前後までに回復した。また Defibrase 100 μl/kg 投与群では、投与後1時間で 50 mg/dl 前後に減少、2時間以後6時間後まで測定不能であり、投与後10時間より次第に回復しはじめ、24時間後では 150 mg/dl と回復しており、投与量の多い方がフィブリノゲンの減少程度が大きい傾向にあった。しかしいずれもかなりのバラツキがあり投与後6時間でも 120 mg/dl 前後の高値を示すものや、投与後24時間で 250 mg/dl 以上に回復するものもみられた(図4)。

④ プロトロンビン時間(PT): Defibrase 50

図 6 Fibrinogen and PT.

図 8 Factor II.

図 9 Factor V.

μl/kg 投与群では投与前値 8.6 ± 0.7 秒であり、投与後1時間で 10.0 秒前後となり2時間後では大部分が測定不能となった。24時間後では 9.0 秒前後を示しているものも多く、これは 100 μl/kg 投与群でもほぼ同様である(図5)。しかしこの値にもバラツキが多くみられた。そこでフィブリノゲン量とプロトロンビン時間との関係のみたところ、フィブリノゲン 150 mg/dl 以上においてはプロトロンビン時間の変化

図 10 Factor VII-X.

図 11 Factor VII.

図 12 Factor IX.

図 13 FDP.

図 14 Plasminogen.

はほとんどみられないが、あっても1秒前後の延長をみる程度であるが、フィブリノゲン 100 mg/dl 以下では殆どの例がプロトロンビン時間の著明な延長をみている (図6)。

⑤ 活性化部分トロンボプラスチン時間(AP-TT): Defibrase 50 µl/kg 投与群では投与前値は 17.5 ± 1.6 秒でありフィブリノゲン減少とともに延長するものもあるが、いずれもバラツキが多く、一定の傾向は見出せない。しかしフィブリノゲンとの関係を見るとフィブリノゲン

100 mg/dl 以下ではほとんどが40秒前後の延長をみている (図7)。

⑥ 凝固第II因子: 投与前値を100%とした場合、両群ともに投与後の変化は少く、特に50 µl/kg 投与群では2~6時間後の値が各々120%とやや増加する傾向がみられた (図8)。

⑦ 凝固V第因子: 投与後1時間から10時間にかけて40~60%の低下がみられ、その程度は投与量の多い群に著明である。しかし両群とも24時間後では前値に回復している (図9)。

⑧ 凝固第VII-X因子: 投与後1時間より4時間までは約30~40%の低下がみられ、1時間後は10~20%の低下がみられた (図10)。

⑨ 凝固第VIII因子: 両群ともに投与後1時間より4時間まで約60%の低下を認め、24時間後では10~20%の低下がみられた。投与量の多い群が低下の程度も著明である (図11)。

⑩ 凝固第IX因子: Defibrase 投与により低下することなく、両群ともにむしろ増加する傾向がみられた (図12)。

図 15 Fibrinogen (Defibrase 50 μ l/kg).

⑪ FDP : 投与前 10 μ l/ml 前後であったが Defibrase 50 μ l/kg 投与群では投与後 1 時間で 100 μ g/ml 前後, 2 時間後で 400 μ g/ml 前後, 4 時間以後 6 時間後までは 1,000 μ g/ml 前後と著明な増加を示した. しかし 10 時間以後次第に減少して 24 時間後では 50~100 μ g/ml となった. また Defibrase 100 μ l/kg 投与群では増加の程度がさらに大きく, 投与後 2 時間から 6 時間まで 2,000 μ g/ml 前後と著明な増加をみた. 24 時間後では 100 μ g/ml 前後と減少し, 50 μ l/kg 投与群とほぼ同じ程度であった (図 13).

⑫ プラスミノゲン : プラスミノゲンフリー平板の溶解窓面積によると両群ともに投与後徐々に減少し, 6 時間後には前値に比べ 40~50% の減少をみた. 24 時間後では回復傾向をみせているが, 前値に比べてやや低い値にとどまっている (図 14).

⑬ 活性プラスミン : 血漿中の活性プラスミンは 1 例が陽性を示したのみで, その他のものは陰性であった.

⑭ 抗プラスミン : 測定値にバラツキが多いが, 投与後 6 時間で前値に比べて 20~30% の

減少をみたが 24 時間後では増加する傾向にあった.

⑮ 硫酸プロタミン試験 : 両群ともに投与後 1 時間より 6 時間までの検体に陽性化がみられたが, 10 時間後では陰性であった.

2) Defibrase 1 日 1 回, 3 日間投与について.

赤血球数, 血小板数に変化なく, PT, APTT, 各凝固因子については投与後 24 時間までの変動を同様に繰り返した. フィブリンゲンについては投与数が増えるに従ってその減少程度が安定し, 50 μ l/kg 投与群では最終投与より 24 時間で 107 $\pm$ 50 mg/dl, 100 μ l/kg 投与群では 60 mg/dl 前後となった. また FDP についても投与回数が増えるに従い, 増加の程度が小さくなる傾向がみられた (図 15).

2. 血栓形成モデルによる Defibrase の血栓阻止効果.

① コントロール群 : 5% H_2SO_4 注入後 24 時間で大腿動脈を摘出し血栓形成状態を観察したところ, 壁在性の血栓を中心として 10 頭中 8 頭に何らかの形で血栓形成を認め, その形成率は 80% であった (表 1).

② Defibrase 投与群 :

a) Defibrase 100 μ l/kg をモデル作成 6 時間前に投与した群 2 頭では, 24 時間後剖検にて血栓を認めなかった.

b) Defibrase 100 μ l/kg を 1 日 1 回で 2 日間投与し, 最終投与より 24 時間後にモデル作成した群 2 頭中 1 頭に剖検で壁在血栓を認めた.

c) Defibrase 50 μ l/kg 投与を 1 日 1 回で 2 日間投与し, 最終投与より 24 時間後にモデル作成した群 6 頭には全例血栓形成を認めなかった. 全体として Defibrase 投与群 10 頭中 1 頭に

表 1

	Number	Thrombus	Nothrombus	Rate
Control	10	8	2	80%
Defibrase				
100 μ l/kg $\times$ 1 day	2	0	2	10%
100 μ l/kg/day $\times$ 2 days	2	1	1	
50 μ l/kg/day $\times$ 2 days	6	0	6	

表 2

Defibrase	Fibrinogen	FDP	Bleeding	Hematoma	Thrombus
100 μ l/kg $\times$ 1 day	0 (mg/dl)	1,600 (μ g/ml)	卅	+	—
"	0	2,000	卅	++	—
100 μ l/kg/day $\times$ 2 days	50	160	++	++	—
"	40	280	++	卅	+
50 μ l/kg/day $\times$ 2 days	140	180	+	—	—
"	100	120	+	—	—
"	60	300	+	—	—
"	160	40	—	—	—
"	40	120	+	—	—
"	100	40	+	—	—

血栓を認め、血栓形成率は 10%であった(表1)。

3. Defibrase 投与中の外科的侵襲による出血。

a) Defibrase 100 μ l/kg の 6 時間前投与では大腿動脈露出時に周囲組織からの oozing が多くみられ、さらに 27G 注射針による動脈への穿刺後に同穿刺部位よりの出血が著明であり圧迫止血は困難であった。これらに対してフィブリノゲン粉末の局所散布は無効であり、絹糸による針穴の結紮を行うに至った。このときのフィブリノゲンは測定不能であり、FDP は 1,600 μ g/ml であった。また嚴重な止血操作を行ったにもかかわらず術後出血が多く、創部に 5 $\times$ 10 cm の血腫形成がみられたものがあった。

b) Defibrase 100 μ l/kg 術前 2 日間投与群においても周囲組織より出血は多かったが、動脈穿刺部位よりの出血は 10 分以上の圧迫で止血したかにみえた。このときのフィブリノゲンは 50 mg/dl, FDP は 160 μ g/ml であった。2 頭中 1 頭は約 10 $\times$ 15 cm の巨大な血腫を作り、剖検にて動脈内壁に血栓を認めた。

c) Defibrase 50 μ l/kg の術前 2 日間投与群 6 頭については創部出血は比較的多いが圧迫にて止血可能であり、術後の血腫形成もみられなかった。このときのフィブリノゲンは 100 $\pm$ 51 mg/dl であり、FDP は 139 $\pm$ 109 μ g/ml であった(表 2)。

III. 考 察

Defibrase は fibrinogen から fibrinopeptide A

のみを分離して soluble fibrin とする thrombin like enzyme であり、これによって他の凝固因子に変化を与えることなく血中のフィブリノゲンのみを低下させることができるとされている^{1) 4) 13)}。

近年この thrombin like enzyme による脱線維素療法がヨーロッパを中心として注目され、その効果が期待されている^{2) 3)}。今回われわれはこれが外科領域において使用可能かどうかを中心として、実験的検討を行った。

1. Defibrase (Bothrops atrox marajoensis) Lot. 696 の血液凝固および線溶系に及ぼす影響について。

本剤の投与により、赤血球数、ヘマトクリット、血小板数に変化をみることなく血中のフィブリノゲンを著明に減少せしめることを確認した。また凝固因子のうち第Ⅱ、第Ⅸ因子については軽度の増加がみられ、第Ⅴ、第Ⅶ-X、および第Ⅷ因子については一過性の減少をみたが、いずれも投与後 10 時間以内の変化であった。しかしこれら凝固因子については変動がないとする報告もあり^{12) 14)}、詳細についてはさらに検討する必要があると思われる⁹⁾。

PT および APTT についてはフィブリノゲンが 100 mg/dl 以上ある場合には成績にバラツキがあり一定した傾向はつかみ得なかったが、100 mg/dl 以下に減少した場合には著明な延長を示す傾向があり、これは Martin ら⁷⁾の報告とほぼ同様である。

線溶系検査では FDP の増加が著明であり、

これは投与後4時間から6時間に最高となった。一方プラスミノゲンは軽度減少し、活性プラスミンは検出されず、FDPの著明な増加を裏づけるほどの線溶変化は認められなかった。また1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上に増加したFDPが24時間後には100 $\mu\text{g/ml}$ 前後にまで回復し代謝が速いことなどから、FDPとして検出されたものが果して線溶の結果によるものであるかどうかについては疑問がある。さらに硫酸プロタミン試験によれば Defibrase 投与後6時間まで陽性となり、その後陰性化することから、この間に fibrinmonomer の出現が推定され、また時間的に FDP の増減と一致することからも Defibrase によって分解されたフィブリノゲンの中間産物である可溶性フィブリンモノマー複合体(SFMC)またはフィブリンモノマー、des A-fibrinなどをFDPとして検出しているとも考えられる。

Defibrase の投与量とフィブリノゲン量との関係を見ると、フィブリノゲンは投与後4時間から6時間に最低となり、その後徐々に回復するというパターンをとり、全体として Defibrase 投与量の多い程低下は著しく、24時間後のフィブリノゲンの回復も少い。しかし1回投与ではその値に個体差と思われるバラツキが多く、特にこれは投与前のフィブリノゲン量に大きく関係しているようである。さらに投与を繰り返すことで、24時間後のフィブリノゲンの回復は安定してくる傾向がみられることは注目すべきである。

2. Defibrase の血栓阻止効果について。

血栓形成モデルによる血栓形成率は80%であったが、Defibrase 投与群では10%のみであった。また Defibrase を投与したにもかかわらず血栓形成をみた1例については術後出血により形成された血腫の圧迫が一因として考えられることから、適切な投与量を選ぶことによって、さらに効果的な抗血栓性が得られるものと考えられる⁹⁾¹⁰⁾。われわれの成績によると、Defibrase 50 $\mu\text{l/kg}$ の術前2日間投与では比較的安定したフィブリノゲン濃度(100 $\pm$ 51 mg/dl)が得られており、しかもこのときの抗血栓性は充分みられている。

3. 外科的侵襲による出血について。

Defibrase の副作用として最も危惧されるものは出血である。全実験例について、投与後に手術創部以外に出血をみたものはなかったが静脈内注射後の針穴よりの出血には軽い圧迫が必要であった。

Defibrase 投与中の手術による出血について Egberg⁹⁾や Olsson¹⁰⁾は Defibrase によって増加したFDPにより血小板機能が抑制され、これが術中、術後出血の原因の一つであるとして、FDPが正常化すればフィブリノゲンが0であっても創部出血の危険性はないと報告している。しかし、われわれの成績ではFDPが正常化しているにもかかわらずフィブリノゲンが50 mg/dl 以下では止血困難なことが多く、安全な止血を得るためには単にFDPの問題だけでなく、一定量のフィブリノゲンが必要であると考えており、その値は100~50 mg/dl である。また、この値は前述した通り血栓阻止効果をもつ値でもあり、本実験においては Defibrase の投与量として50 $\mu\text{l/kg}$ であった。しかし Defibrase の投与量とフィブリノゲンの低下の程度については個体差や、投与前のフィブリノゲン量の違いなどでバラツキが多く、適当な凝固系の管理が必要である。検査としてはフィブリノゲンの定量を行うことが最良であろうが測定法によっては正確さを欠くものもあり、また判定に時間を要し臨床的に不向きな点もある¹¹⁾。これらの意味から簡単な方法としては、PTあるいはAPTTが延長を示すかどうかをみることで、おおよそのフィブリノゲン量(100 mg/dl 以下)を推定でき有効な方法であると考えている。

おわりに

Defibrase による脱線維素療法が血栓形成モデル実験において完全に血栓を阻止するか否か、また手術侵襲に対して大量出血もなく安全に使用することが可能かどうかについて検討した。その結果、Defibrase の適切な投与量の選択によってその抗血栓性は充分認められさらに出血の危険も少いことが判明した。また、本剤

の投与により FDP の増加がみられたが線溶系に及ぼす影響は比較的軽度であり血栓性疾患に対して、これを予防することは可能でも、既に形成されている血栓を積極的に溶解することについてはあまり期待できないと思われる。

脱線維素療法は本邦においても比較的新しい試みであり、未解決の部分も多いが、今後さらに検討を重ねていくことでその適応と有効性が充分期待できるものと考えられる。

文 献

- 1) Blombäck, B. : Studies on the action of thrombic enzyme on bovine fibrinogen as measured by N-treminal analysis. *Arkiv. Kemi.*, **12**; 231, 1958.
- 2) Bell, W., et al. : Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease. *Lancet*, **1**; 490, 1968.
- 3) Blombäck, M., et al. : Treatment of thrombotic disorders with reptilase. *Thromb. Diath. Haem. (Suppl.)*, **45**; 51, 1971.
- 4) Egberg, N., et al. : Clinical and experimental studies on Reptylase. *Thromb. Diath. Haem. (Suppl.)*, **47**; 379, 1972.
- 5) Egberg, N., et al. : Platelet function induced by ADP and thrombin in Reptilase defibrinated dogs. *Thrombos. Res.*, **1**; 95, 1972.
- 6) Egberg, N., et al. : Coagulation studies in treated with defibrase. *Acta. Med. Scand.*, **194**; 291, 1973.
- 7) Martin, M., et al. : Die Wirkung der Defibrinierung auf Blutgerinnung und fibrinolytisches System. Defibrinierung mit thrombinähnlichen Schlangengiftenzymen (Aktuelle Probleme in der Angiologie : 26). M. Martin und W. Schoop, Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Wien, 1975, p. 86.
- 8) Martin, M., et al. : Kontrolle der Fibrinogenbestimmung unter defibrinierender Behandlung. Defibrinierung mit thrombinähnlichen Schlagengiftenzymen (Aktuelle Probleme in der Angiologie : 26). M. Martin, und W. Schoop, Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Wien., 1975, p. 166.
- 9) 松田保他 : Bothrox atrox の蛇毒 (Defibrase) による脱線維素療法. *医用酵素*, **3**; 40, 1974.
- 10) Olsson, P., et al. : Studies on the bleeding tendency and on the possibility of surgery in states of Reptilase induced defibrinogenation. *Thromb. Diath. Haem. (Suppl.)*, **1**; 47, 1971.
- 11) Olsson, P. : The contribution of platelet and fibrinogen in the early development of experimental arterial and venous thrombi. Defibrinierung auf blutgerinnung und fibrinolytisches system (Aktuelle Probleme in der Angiologie : 26). M. Martin, und W. Schoop, Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Wien, 1975, p. 108.
- 12) Osterud, B., et al. : Formation of intrinsic factor X activator activity with special reference to the role of thrombin. *Brit. J. Haemat.*, **21**; 643, 1971.
- 13) Stocker, K., et al. : Rapid detection of fibrinopeptides by bidimensional paper electrophoresis. *Thromb. Diath. Haem.*, **24**; 248, 1970.
- 14) Stocker, K., et al. : Characterization of defibrase. Defibrinierung mit thrombinähnlichen Schlangengiftenzymen (Aktuelle Probleme in der Angiologie : 26). M. Martin, und W. Schoop, Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Wien, 1975, p. 45.

<Abstract>

Studies on possibility of surgery during defibrination therapy

by

Shin ISHIMARU, Masaki TOMONARI,
Kinichi DOMEKI, Souske KOIKE, Yasuyuki
FUJIWARA, Yasuyoshi HORIGUCHI, Kinichi
FURUKAWA, Masatoshi TAKAHASHI and
Michio FUJIMAKI*

from

Department of Surgery and* Clinical Pathology, Tokyo Medical college, Tokyo, Japan.

Defibrase is one of the thrombin like enzyme from bothrops atrox venom which cause fibrin

formation by splitting off only fibrinopeptide A from fibrinogen. Defibrination therapy with this enzyme is expected to be a new type of anticoagulant therapy for thrombotic disorders.

In this paper, following investigations were carried out to study the possibility of surgery during defibrination therapy with Defibrase;

1. Changes of coagulation and fibrinolysis systems effected by Defibrase.

Twenty one mongrel dogs were used. Eleven dogs were given 50 μ l/kg of Defibrase (Bothrops atrox marajoensis) diluted in 100 ml saline intravenously for 1 hour. Another 10 dogs were given 100 μ l/kg of Defibrase in a similar manner. Blood samples were obtained by venous puncture before and after infusion, and following blood examinations were carried out; red blood cell, hematocrit, platelet count, fibrinogen level, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, coagulation factors (II, V, VII-X, VIII, IX), fibrin and fibrinogen degradation products (FDP), plasminogen, plasmin, anti-plasmin and protamin sulfate test.

2. Fibrinogen levels that prevent thrombosis on experimental model of thrombus formation.

Twenty mongrel dogs were used. In a series of 10 dogs, endotheriums of femoral arteries were injured by 5% sulfuric acid for thrombus formation as control. In another series of 10 dogs, Defibrase therapy was done for 6 hours to

3 days before the experiment to achieve a low fibrinogen concentration, and thrombus formation was investigated after that.

3. Hemorrhagic tendency.

Observation for hemorrhagic tendency following surgery under the defibrination therapy was done. Plasma fibrinogen concentration was markedly decreased without any change of RBC, Ht and platelet count after infusion of Defibrase. Coagulation factor II and IX were slightly increased. Factor V, VII-X and VIII were decreased but they recovered after 24 hours. Prothrombin time and activated partial thromboplastin time were prolonged at fibrinogen levels of below 100 mg/dl. FDP was increased markedly for 4 to 6 hours after infusion, though changes of plasminogen levels which supported increase of FDP were not observed.

Olsson pointed out that the hemorrhagic tendency during defibrination therapy was not due to the lack of fibrinogen, but to the anticoagulant effect of FDP, and hemorrhage did not occur when FDP had fallen to low concentration. In our experiments, however, bleeding was durable in many cases when fibrinogen level was under 50 mg/dl in spite of FDP was in normal limit. For hemostasis, some levels of fibrinogen is needed besides FDP. The level of fibrinogen for certain hemostasis and effective anticoagulant therapy was 50 to 100 mg/dl.