肝・胆道疾患における凝血能に関する臨床的研究

日本医科大学第一内科学教室 (指導: 木村栄一教授)

中 田 英 策

Eisaku Nakada

目 次

I. 緒 言

II. 検査対象

III. 検査方法

- 1) 一般的凝血能検査法
- 2) 各種凝血因子の個別的測定
- 3) 肝機能検査

IV. 実験成績

- 1) 一般的凝血能検査成績
- 2) 凝血因子の個別的検査成績
- 3) 肝・胆道疾患における出血と凝血因子との関連
- 4) 凝血因子と肝機能の関連についての検索
 - a) 凝血因子と各種肝機能の間の相関
 - b) 肝疾患の経過中における凝血因子ならびに肝機能検査所見の変動
 - c) 凝血因子測定による黄疸の鑑別
 - i) 肝細胞性および閉塞性黄疸における凝血因子の差
 - ii) ビタミンK 負荷による各種凝血因子の変化とそれによる黄疸の鑑別

V. 考 察

- 1) 一般的凝血能検査成績について
- 2) 肝・胆道疾患と各種凝血因子について
- 3) 肝・胆道疾患の出血における凝血因子について
- 4) 凝血因子と肝機能
 - a) 凝血因子と肝機能の関係
 - b) 肝機能判定指標としての凝血因子の意義
 - c) 凝血因子による黄疸の鑑別について

VI. 結 論

I. 緒 言

重症肝・胆道疾患において出血傾向がみられることは、古くから周知の事実であり、その原因として次の3つの因子の関与が考えられている。すなわち血管性因子 (血管壁の性状)、血小板因子 (血小板の数ならびに質) および凝血因子の3つである。

肝疾患における出血傾向の主な原因の1つがプロトロンビンの減少であることは、1935 年 Quick¹⁾ によるプロトロンビン1 段測定法の発見以来、多くの人々により明らかにされ、いずれも肝障害時において血漿内のプロトロンビンが低値を示すことを指摘してい

る^{2)~10)}。さらに今日では、プロトロンビンの生成は、ビタミンKの存在の下に肝で行なわれることが確認されている¹¹⁾。

しかるに、最近の凝血学の著しい進歩は、これまで知られなかつた多くの因子が、血液の凝固に複雑な機構で関与していることを、次第に明らかにした。しかもこれらの各種凝血因子の多くは、プロトロンビンと同じく、主として肝臓で生成される蛋白質体であるとされる¹¹⁾。それ故、プロトロンビンと同様、これらの因子の変動が肝機能障害の指標となり得ることが推測されるに至った。

これらの観点より、著者は各種肝・胆道疾患におけるこれら因子の変動が出血性素因といかなる関連にあるか、あるいは肝機能障害の判定にどのような臨床的価値を有するかなどの点について検討を行なった。

II. 検査対象

当内科入院ならびに外来通院患者のうち、急性肝炎 110 例、慢性肝炎 19 例、肝硬変症 56 例、肝癌 30 例、閉塞性黄疸 40 例、胆嚢症 71 例、計 326 例を対象とした。胆嚢症の中には、黄疸を伴わない胆石症および胆嚢炎が含まれる。閉塞性黄疸の大部分は膵頭部癌・胆道癌・胆道炎・胆石等によるものであつて、肝癌による閉塞性黄疸は肝癌の群に入れた。これらの診断は剖検ないし手術によつた。

III. 検査方法

日常臨床検査に用いられている出血時間・全血凝固時間・血小板の算定・毛細管抵抗検査のほか、凝血因子の個別的検査として、プロトロンビン、第V因子、第VII因子複合体、第X因子、血液トロンボプラスチン生成に関する血漿並びに血清因子、P & P 法、Thrombotest、フィブリノーゲン濃度の測定を行なった。同時に肝機能検査を施行した。

以下、著者の用いた凝血学的検査術式について述べる。

1. 一般的凝血検査法

- 1) 出血時間: Duke 法¹²⁾による。正常範囲は 1.5

～4 分である。

2) 全血凝固時間：Lee-White 法¹³⁾による。正常範囲は 7.5～13 分である。

3) 血小板数：Rees-Ecker 直接法¹⁴⁾による。正常範囲は 12～38 万である。

4) 毛細血管抵抗性検査：Rumpel-Leede 法による。型の如き方法にて行ない、前腕に 5 個～9 個の出血斑をみた場合を (+)，10～19 個の場合を (++)，20 個以上を (+++) とした。

2. 各種凝血因子の個別的測定

1) **Quick 1 段法プロトロンビン活性値**：Quick¹⁵⁾の原理に従い、被検血漿の 1 段法プロトロンビン時間を測定し、正常血漿の生理食塩水稀釈による標準検量線にもとずき、活性値 (%) をもって表現した。正常範囲は 80～120% である。

2) **プロトロンビン活性値**：Koller¹⁶⁾らの 1 段法を若干改変した佐竹の方法¹⁷⁾によつた。正常範囲は 75～125% である。

3) **第 V 因子活性値**：Wolf の変法¹⁸⁾により測定した。正常範囲は 75～120% である。

4) **第 VII 因子複合体活性値**：Koller らの方法を改変した佐竹の変法¹⁹⁾を用いた。正常範囲は 70～130% である。本法は第 VII 因子と第 X 因子の活性を複合体として反映する。

5) **トロンボプラスチン形式試験**：Biggs-Macfarlane 法^{20), 21)}によつた。本法による血漿の形成能の正常範囲は 70～125%，血清のそれは 75～128% である。血漿の形成能は第 V 因子，第 VIII 因子複合体活性値の両者を反映し，血清のそれは第 IX 因子，第 X 因子の活性値を複合体として反映するとされている。

6) **第 X 因子活性値**：Bachmann 法²²⁾により測定した。すなわち第 VII 因子複合体活性値測定法と同様の術式を用いるが，トロンボプラスチンのかわりに Russel's Viper Venom と Cephalin の混液を加える点が異なる。正常範囲は 80～130% である。

7) **P & P (Prothrombin & Proconvertin) 値**：Owren-Aas の変法²³⁾によつて測定した。正常範囲は 80～120% である。

8) **Thrombotest 値**：Owren²⁴⁾の Thrombotest 試薬を用いた。正常範囲は 75～125% である。

9) **血漿フィブリノーゲン濃度**：Tyrosine 法²⁵⁾によつて測定した。

3. 肝機能検査

肝機能検査として次の諸検査を行なつた。

図 1 出血時間

- 1) 黄疸指数 (M.G.)
- 2) 血清蛋白分画
- 3) 硫酸亜鉛反応 (Z.T.T.)
- 4) チモール混濁反応 (T.T.T.)
- 5) ケファリンコレステロール絮状試験 (C.C.F.)
- 6) ブロームサルファレイン試験 (B.S.P.)
- 7) アルカリフォスファターゼ (A.L.P.)
- 8) グルタミン酸-ピルビン酸-トランスアミナーゼ (G.P.T.)
- 9) グルタミン酸-オキサロ酢酸-トランスアミナーゼ (G.O.T.)

IV. 実験成績

1. 一般的凝血能検査成績

1) 出血時間

各疾患における出血時間を図 1 に示す。肝硬変症では高度ないし中等度延長したものがかなり多数あり，急性肝炎・肝癌・閉塞性黄疸でも軽度に延長したものがみられたが，慢性肝炎と胆嚢症ではほとんど全

例が正常値を示した。肝硬変症の平均値は正常範囲をこえる延長を示した。

2) 全血凝固時間

図 2 に示すごとく、急性肝炎・肝硬変症では延長する例がかなり多くみとめられ、特に肝硬変症では他の疾患群にくらべ平均値が延長していたが、正常上限をこえるほどではなかった。一方肝癌・胆嚢症ではかえって短縮を示す例がかなりあつた。急性肝炎や肝硬変症にも短縮例があつた。

3) 血小板数

図 3 に示すように、急性肝炎・肝硬変症では減少を示すものが多い、特に肝硬変症では 34 例中 16 例 (44%) が正常下限以下にあり、5 万以下の著しい低値を示した症例も例あつた。その他の疾患においても、正常下限を下まわる例が若干あつた。

4) 毛細血管抵抗性

図 2 全血凝固時間

図 4 のごとく、どの疾患群でも陽性を示すものがみられたが、特に肝硬変症における陽性率は 37.5% に達した。

2. 凝血因子の個別的検査成績

1) Quick 1 段法プロトロンビン活性値

図 5 に示すごとく、各群とも正常下限を下まわる値を示す例がかなり多くみられた。殊に肝実質障害を有する急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変症においては、その平均値がいずれも正常下限を下まわつた。

すなわち、急性肝炎では 110 例中 75 例 68.1% が低値を示し、殊に活性値 25% 以下の 5 例はいずれも亜急性黄色肝萎縮であつた。慢性肝炎では 19 例中 12 例 61.6% において低値をみとめた。

肝硬変症における異常低値の出現は 56 例中 47 例 84.0% で、各疾患群中最も高率を示し、かつその平均値は各疾患のうち最も低かつた。

肝癌でも 30 例中 18 例 60.0% で低値をみとめ、その平均値は正常下限以下であつた。閉塞性黄疸で

図 3 血小板数

図 4 Rumpel-Leede 試験

図 5 プロトロンビン (Quick)

は、低値を示すものが 40 例中 15 例 37% あつたが、その平均値は正常範囲内にあつた。胆嚢症で低値を示したものは 71 例中 11 例 15.4% にすぎなかつた。

2) プロトロンビン活性値 (Koller)

図 6 に示すごとく、胆嚢症をのぞけば、Quick 法による場合とほとんど同様であり、急性肝炎で 81 例

図 6 プロトロンビン (Koller)

中 58 例 71.6%, 慢性肝炎で 13 例中 8 例 61.6%, 肝硬変症で 42 例中 35 例 83.4% が低値を示した。亜急性黄色肝萎縮はやはりきわめて低い値を呈した。肝癌における低値は 66.7% に、閉塞性黄疸は 30% にみられた。これに対して胆嚢症では、Quick 法に比べて低値を示すものが少なく、5.2% にすぎなかつた。

3) 第 V 因子活性値

図 7 に示すごとく、急性肝炎では 109 例中 45 例 43.3% に低値がみられ、その内 40% 以下の値を示した 8 例は、いずれも亜急性黄色肝萎縮ないし重症肝炎であつた。しかしその平均値は正常範囲内にあつた。慢性肝炎では 19 例中 7 例 36.9% に低値をみとめたが、50% 以下の値を示したものは 1 例もなかつた。肝硬変症では 56 例中 38 例 67.9% において低値を示し、50% 以下の低い値も 20 例にみられ、平均値も 62.8% と最も低かつた。肝癌において低値を示したものは、30 例中 9 例 30.1% であつた。

以上と異なり、閉塞性黄疸で低値を示したものは 40 例中 8 例 20% にすぎず、反対に著しい高値を示す

図 7 第 V 因子

2 例があつた。胆嚢症でも正常下限以下の低値を示したものは 67 例中 5 例 7.6% にすぎず、一方 8 例 11.9% において正常上限をこえるのがみられた。

4) 第 VII 因子複合体活性値

図 8 に示すごとく、急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変症では低値を示すものが多かつた。急性肝炎における低値は 87 例中 60 例 69.0%，慢性肝炎では 17 例中 10 例 58.9%，肝硬変症では 46 例中 37 例 80.5% にみられた。この 3 群とも 40% 以下の低値を示すものがかなり多数あり、かつ平均値は正常下限以下であつた。殊に肝硬変症における平均値は 50.8% の低値を示した。肝癌でも 27 例中 11 例 40.8% に低値をみとめた。なお、亜急性黄色肝萎縮は全例著明な低値を示した。

それに対して閉塞性黄疸、胆嚢症ではむしろ全般的に高値を示すものが多かつた。すなわち閉塞性黄疸では 37 例中 7 例に低値をみとめたのにすぎず、正常範囲上限を上まわる高値が 37 例中 9 例 24.3% にみられ、その内 3 例は 150% 以上の異常高値を呈した。胆嚢症で低値を示したものは 66 例中 2 例 3% のみで、大部分は正常範囲にあつた。高値を呈したものが 12

図 8 第 VII 因子複合体

図 9 血漿トロンボプラスチン形成能

例 18.1% あり、その内 4 例に活性値 150% 以上の異常高値がみられた。

図 10 血清トロンボプラスチン形成能

5) トロンボプラスチン形成能

a) 血漿トロンボプラスチン形成能については、図 9 に示すごとく、急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変症の 1 例にて軽度の形成能低下をみとめたのみで、それ以外は全例正常範囲内に分布していた。

b) 血清トロンボプラスチン形成能については、図 10 に示すごとく、急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変症では正常範囲以下の値を示す例が多く、それぞれ 63 例中 47 例、74.6%、17 例中 11 例、64.7%、32 例中 28 例 87.5%であり、各疾患とも正常下限以下の平均値を示した。殊に肝硬変症の平均値は 52.8%で、最も低い値を示した。なお亜急性黄色肝萎縮はいずれも著明な低値を呈した。肝癌でもかなり低値を示すものがあり、その平均値は正常下限をごくわずか下まわった。

それに対して、閉塞性黄疸・胆嚢症では、それぞれ 17 例中 3 例 17.6%、23 例中 1 例 4.4%が低値を示すにとどまった。

6) 第 X 因子活性値

検索をおこなえたのは少数例であつたが図 11 に示すごとく、急性肝炎では 1 例をのぞき、肝硬変症では全例が低値を示した。一方、閉塞性黄疸では全例が正常範囲内にあつた。亜急性黄色肝萎縮は極端な低値を

図 11 第 X 因子

図 12 P & P 値

示した。

7) P & P 活性値

図 12 に示すごとく、急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変

△出血例 ●亜急性性黄色肝萎縮
図 13 Thrombotest 値

症・肝癌では低値を示すものが多かった。すなわち急性肝炎では 20 例中 13 例 65.0%，肝癌では 4 例中 3 例 75% に低値がみとめられ、さらに慢性肝炎および肝硬変症では全例が低値を示した。殊に後者の平均値は 49.3% で最も低かった。

それに対して閉塞性黄疸・胆嚢症では正常値あるいは、それ以上の値を示すものが多くみとめられ、低値を示したものは、前者で 8 例中 2 例 25%，後者で 19 例中 1 例 5.3% にすぎなかった。

8) Thrombotest 値

図 13 に示すごとく、急性肝炎・肝硬変症・肝癌において活性値の低下が観察され、それぞれ 41 例中 27 例 65.9%，29 例中 20 例 69.0%，7 例中 6 例 85.8% が低値を示した。

それに対して、閉塞性黄疸・胆嚢症で低値を示すも

のは、それぞれ 8 例中 2 例 25%，34 例中 2 例 5.8% にすぎず、かえつて前者で 1 例、後者で 3 例が高値を示した。閉塞性黄疸で低値を示した 2 例はいずれも長期間黄疸の続いた症例であつた。

9) 血漿フィブリノーゲン濃度

血漿フィブリノーゲン濃度は、年齢の増加とともに増加する。したがつて年齢を考慮に入れる必要があり、図 14 は年齢別に示した測定成績である。各疾患群とも正常域に入るものが大多数をしめるが、高値を示すものも少なくない。ことに閉塞性黄疸や胆嚢症には異常高値を示すものが多く、ことに前者においては 29 例中 21 例 72.4% に正常上限を上まわる値がみられた。なお急性肝炎中亜急性性黄色肝萎縮は異常低値ないし正常下限すれすれの値を示した。

3. 肝・胆道疾患における出血と凝固因子との関連

明らかな出血傾向のみとめられた、肝・胆道疾患 29 例につき、凝血学的検索を行なつた。

内訳は、亜急性性黄色肝萎縮を含む重症肝炎 9 例 12 回、肝硬変症 7 例 9 回、閉塞性黄疸 13 例 16 回である。出血部位としては消化管出血が最も多く、ついで皮下出血、鼻出血の順であつた。

図 15 (a) に出血時における一般的凝血能検査所見を示す。出血時間は肝炎・肝硬変症では各 1 例を除き、いずれも 4 分以上の延長を示した。閉塞性黄疸では延長を示すものもあつたが、正常値を示すものも少なくなく、出血時間の延長傾向は前二者ほど著明でなかつた。全血凝固時間は各疾患とも約半数において 16 分以上の延長をみとめた。血小板数は各疾患とも全般的に減少し、特に肝硬変症・肝炎で著明であつた。Rumpel-Leede 現象は閉塞性黄疸の 1 例をのぞ

△出血例 ●亜急性性黄色肝萎縮

図 14 の (1) 血漿フィブリノーゲン濃度

図 14 の (2) 血漿フィブリノーゲン濃度

図 15 (a) ●肝炎 (9 例) △肝硬変症 (7 例)
○閉塞性黄疸 (13 例) の出血時成績
●亜急性性黄色肝萎縮

図 15 (b) ●肝炎 (9 例 12 回) △肝硬変症 (17 例 9 回)
○閉塞性黄疸 (13 例 16 回) の出血時凝固因子
●亜急性性黄色肝萎縮

き、全例陽性を示した。

出血時における個別的凝固因子測定成績を図 15 (b) に示す。プロトロンビン活性値は、Quick 値、Koller 値ともに、肝炎ならびに肝硬変症で低値を示し、とくに亜急性性黄色肝萎縮は全例 30% 以下の低値を示した。これに反して、閉塞性黄疸では高い値を示すものが多くみられた。

第 V 因子活性値は、肝炎・肝硬変症において低値を示すものが多く、ことに亜急性性黄色肝萎縮の症例はすべて 30% 以下を示した。それに対して、閉塞性黄疸では著しく低下した例はなく、ほとんどが正常値を示した。

第 VII 因子複合体活性値は、肝炎・肝硬変症で、ともに全例とも 50% 以下の低値を示し、とくに亜急性性黄色肝萎縮では全例が 25% 以下の著しく、低い値を示した。それに対して、閉塞性黄疸では 1 例をのぞいて正常値を示した。

血清トロンボプラスチン形成能、第 X 因子はともに肝炎・肝硬変症において低値を示し、亜急性性黄色肝萎縮では全例 25% 以下の値を示した。それに対して、閉塞性黄疸ではほとんどが正常値を示した。

出血時におけるフィブリノーゲン濃度を図 15 (c) に示す。肝炎では亜急性性黄色肝萎縮の 2 例をのぞいて、ほとんどが正常範囲内にあつた。肝硬変症の約半数は低値を示し、しかもそれらは 60 才以上の例であつた。一方閉塞性黄疸では、ほとんどが正常範囲内にあつたが 3 例において正常値をこえる高値がみとめられた。

4. 凝固因子と肝機能の関連についての検索

a) 凝固因子と各種肝機能の間の相関

以上のごとく各種肝・胆道疾患時には凝固能の変化がみられる。それ故、各種肝機能との関係について検討を行なつた。

まず蛋白代謝機能は、凝固因子が蛋白体であることからみて、何らかの関連を有することが当然推測される。その点につき、検討したところ、図 16 に示すごとく、アルブミンとプロトロンビン Quick 値、Koller 値、第 V 因子、第 VII 因子複合体との間に有意の相関がみとめられ、血清トロン

図 15 (c) 血漿フィブリノーゲン量

ポラスチン形成能との間にのみ相関がなかった。α₂-グロブリンとは図 17 に示すように、プロトロンビン Quick 値, Koller 値, 第 V 因子, 血清トロンボポラスチン形成能との間に有意の逆相関がみとめられ, 第 VII 因子複合体との間にのみ相関が証明されなかった。

各種血清膠質反応のうち硫酸亜鉛混濁反応 (Z.T.T.) 及びチモール混濁反応 (T.T.T.) につき各種凝血因子活性値との関連をしらべた。その成績は図 18・19 に示すごとく Z.T.T. も T.T.T. もすべての因子との間に有意の逆相関を示した。黄疸指数と各種凝血因子との関連は図 20 に示すごとくで, 第 V 因子と血漿トロンボポラスチン形成能を除いたすべての因子

との間に有意の逆相関がみとめられた。

色素排泄能としての B.S.P. 残存率と各種凝血因子との関連は, 図 21 に示すごとく, 血漿トロンボポラスチン形成能以外の因子との間に有意の逆相関がみとめられた。

b) 肝疾患の経過中における凝血因子ならびに肝機能検査所見の変動

前節で述べたように, 各種肝機能検査所見と凝血因子との間には密接な関係がある。それ故, 両者の動きを経過を追って比較した。次に代表的な症例を示す。

第 1 例, M.I. (図 22) 23 才, 男 発病 10 日目 黄疸を主訴として入院, 急性肝炎と診断, 当初肝機能は著しく障害され, 各種凝血因子活性値はいずれも中等度の低下を示したが, 黄疸の消退, 各種肝機能検査成績の改善にともない, 凝血因子活性値の正常化をみた。

第 2 例, M.F. (図 23) 29 才, 女 急性肝炎の診断のもとに治療を行ない, 経過良好, 入院 1 カ月後, 肝機能検査成績正常化したので退院したところ, 発熱とともに再び黄疸増強し, 再入院した。その後, 症状しだいに悪化し, 腸出血をおこし死亡した。剖検診断は亜急性性黄色肝萎縮であつた。肝機能検査成績の増悪にともない, 各種凝血因子活性値が平行して著明に下降するのがみられた。

第 3 例 K.Y. (図 24) 43 才, 男 黄疸, 肝腫,

図 16 肝炎・肝硬変症における血清 AL 濃度と各種凝血因子活性値との関係

図 17 肝炎・肝硬変症における血清 γ -GT 濃度と各種凝固因子活性値との関係

図 18 肝炎・肝硬変症における硫酸亜鉛反応と各種凝固因子活性値との関係

図 19 肝炎・肝硬変症におけるチモール混濁反応と各種凝固因子活性値との関係

図 20 肝炎・肝硬変症における黄疽指数と各種凝固因子活性値との関係

図 21 肝炎・肝硬変症における B.S.P. と各種凝固因子活性値との関係

図 22 (症例: 1)

図 23 (症例: 2)

図 24 (症例: 3)

腹水を主訴として入院，肝硬変症と診断された。毎回の検査で肝機能は常に不良，各種凝血因子活性値も血漿トロンボプラスチン形成能をのぞいて常に低い値を示した。

これら3症例のいずれにおいても，各種凝血因子活性値の変動はよく各々の症例の経過，すなわち症状の軽快・悪化・不変に平行するのがみられ，各種肝機能検査成績とよく一致した。

c) 凝血因子測定による黄疸の鑑別

i) 肝細胞性および閉塞性黄疸における凝血因子の差

図5ないし図14において，急性・慢性肝炎ならばに肝硬変症と閉塞性黄疸の間には，凝血因子活性値に

関し，かなりはつきりした差がみとめられた。それ故，これによる黄疸鑑別の有用性につき検討をこころみた。

対象症例中から黄疸を有するものをとりあげ，臨床所見・肝生検像・手術もしくは剖検所見，さらにその他の肝機能検査成績を参考として，黄疸が主として肝細胞性と考えられるもの160名と，閉塞性と考えられるもの40名とに分類し，両者の凝血的検査成績を比較した。

その成績は，図25・26に示すごとくで，肝細胞性黄疸においては，プロトロンビンQuick値，Koller値，第VII因子複合体，血清トロンボプラスチン形成能，第X因子，第V

因子の低値を示すものが多数みられ，それぞれの群の68.7%，77.2%，61.9%，75.3%，92.8%，51.9%を占めた。これに対して，血漿トロンボプラスチン形成能とフィブリノーゲン濃度では，ほとんどが低下せず，おのおの2.2%，15.7%が低値を示したにすぎない。

それに対して，閉塞性黄疸で各種凝血因子の低下をみとめる症例はそれほど多くなく，プロトロンビン，第V因子，第VII因子複合体，フィブリノーゲン濃度では著明な高値を示すものさえあつた。ことにフィブリノーゲンについては症例の72%に高値を呈したことは注目に値する。

次に，これら実測値について肝細胞性黄疸と閉塞性黄疸の間の差の有意性について検討したところ，プロ

図 25 の (1) 肝細胞性黄疸ならびに閉塞性黄疸における各種凝血因子

図 25 の (2)

図 26 肝細胞性黄疸ならびに閉塞性黄疸における血漿フィブリノーゲン濃度

トロンビン Quick 値, Koller 値, 第Ⅶ因子複合体, 第Ⅴ因子, 血漿トロンボプラスチン形成能, 第Ⅹ因子のいずれにおいても, 1% の危険率で有意の差があることが証明された。

以上の成績は, 各種凝血因子の測定が黄疸の鑑別に有用であることを示す。

ii) ビタミンK 負荷による各種凝血因子の変化とそれによる黄疸の鑑別

1940 年, Koller ら²⁶⁾は肝機能検査法の 1 つのとしてビタミンK 負荷試験を提唱した。それによると, 黄疸患者にビタミンK を投与した場合, 肝実質性黄疸においては, プロトロンビン合成能力が低下もしくはは欠除しているから, 投与後の Quick 値には変化がないか, あるいはその上昇がきわめて軽度である。これに対し閉塞性黄疸では, 肝自身はビタミンK からプロトロンビンを合成する能力を有するが, 胆汁の腸内排出が妨げられるため, 脂溶性の天然ビタミンK (K_1) の腸管における吸収が行われず, プロトロンビン合成が不十分となり, Quick 値の低下をきたしているにすぎない。したがってこの際, ビタミンK を非経口的に投与すれば, Quick 値は上昇する。彼らが非経口的ビタミンK 投与後の Quick 値の変動により, 黄疸の鑑別をこころみたのは, 以上の差にもとづく。

著者は, ビタミン K_1 の静注が時に副作用を生ずることを懸念し, その 20 mg の筋注を行い, 注射前・注射後 2 時間・5 時間・10 時間・24 時間後において検索を行った。かつ Quick 値のみならず, その他の各因子活性値の変動について測定した。

まず肝硬変症においては図 27 にみるごとく, 各因子ともほとんど上昇を示さず, 急性肝炎(図 28)に

図 27 肝細胞性黄疸(肝硬変症) 60 才 黄疸指数 20

図 28 肝細胞性黄疸(急性肝炎) 36 才 黄疸指数 45

図 29 閉塞性黄疸(膵頭部癌) 44 才 黄疸指数 162

♂ 42 才 黄疸指数 165

図 30 閉塞性黄疸 (胆石症)

においては、多少の上昇を示したにとどまった。

しかるに閉塞性黄疸 (図 29) においては、Quick 値をはじめとし、Koller 値、第 V 因子、第 VII 因子複合体活性値いずれもかなりの上昇を示した。図 30 の例も同様の成績を示す。

本試験において Koller らは 24 時間までの変化を追跡しているが、著者はさらに連日注射の影響についてしらべた。ただし連日各種因子についてしらべるのはわずらわしいので、実用的見地から Thrombotest 値のみについて測定を行なった。

まず肝硬変症 (図 31) においては、連日注射によつてもほとんど変動を示さなかったが、閉塞性黄疸 (図 32) においては、日を追つて Thrombotest 値が次第に上昇するのがみられた。図 33 の例では最初 2 日間にやや上昇をみたのみで、その後ほとんど変動を示さなかったが、ビタミン K₁ 投与を続行したところ、3 週間目に著明な上昇を呈するにいたつた。

図 31 肝細胞性黄疸 (肝硬変症) ♂ 57 才

かくの如く連日投与により Thrombotest 値の上昇することが観察されたので、Quick 値も併せ検査したところ、図 34 に示す如く、Quick 値は第 1 日目より上昇し、Thrombotest はおくれで回復するのがみられた。

このちがいを分析するため、Warfarin 投与中に凝血因子の低下した脳血栓症例 (図 35) にビタミン

図 32 閉塞性黄疸 (膵頭部癌) ♀ 64 才

図 33 閉塞性黄疸 (膵頭部癌) ♂ 57 才

図 34 閉塞性黄疸 (膵頭部癌) ♀ 61 才

図 35 経口的抗凝血薬療法におけるビタミン K₁ の凝血因子活性値に及ぼす影響

K₁ を与え、各種凝血因子の変動をしらべたところ、第 X 因子活性値および血清トロンボプラスチン形成能が Thrombotest 値とほぼ平行して変化するのがみられた。

Thrombotest はプロトロンビン、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子の変動を反映し、血清トロンボプラスチン形成能には第Ⅸ、第Ⅹ因子の変動が反映する。したがってビタミン K₁ 投与後の値の Thrombotest 動きは、主として第Ⅹ因子の動きによると説明することができる。

以上の成績は、Quick 値に関しては、Koller らの報告と全く一致する結果であつたが、その他の因子もビタミン K₁ 投与によりある程度変化することを示した。

V. 考 察

1. 肝・胆道疾患における一般的凝血能の変動について

著者が検査対象として取上げた各種肝胆道疾患のうち、肝硬変症に関しては、出血時間・凝固時間・血小板数・毛細血管抵抗性などについて言及した報告がみられるが、その他の疾患についての報告は、案外多くない。

a) 出血時間

図 1 に示すごとく、著者の症例のうち出血時間の延長が最も著明にみられたのは肝硬変症であつて、全症例の 40% が延長を示した。

Hedenberg²⁷⁾ も肝硬変症 32 例中 12 例 32% に出血時間の延長をみとめ、また山中³⁵⁾ も肝硬変症 11 例中 1 例を除きすべてで延長をみたと報告している。しかし他方、Kupfer²⁸⁾、Hallén²⁹⁾ らの如く、肝硬変症において出血時間の延長を示すものは、ごく僅かにす

ぎなかつたと報告している人もある。

かかる検査成績の差について、著者の成績にもとづき考察を加えるに、著明な減少を呈する例の少なかつたこと（図 3）、Rumpel-Leede 強陽性例の多かつたこと、（図 4）などよりみて、Kupfer、Hallén らのごとく出血時間の延長を示す例がごくわずかであるという意見には疑問を抱かざるをえない。

急性肝炎においても延長を示す例がかなりあり、特に亜急性黄色肝萎縮では全例が延長を示した。肝癌でも軽度に延長したものがみられたが、慢性肝炎と胆嚢症ではほとんど全例が正常値を示した。

b) 全血凝固時間

従来の報告によれば、Kupfer²⁸⁾、Hallén²⁹⁾ は肝硬変症において凝固時間の延長をみる例は僅かにすぎないと述べている。

しかるに著者の成績は図 2 に示すごとく、急性肝炎・肝硬変症においては各々約 1/3 の例に延長がみとめられ、20 分以上の延長例も存在した。ことに肝炎で 20 分以上の延長を示したものは、いずれも重症肝炎・亜急性黄色肝萎縮の症例であつた。

凝固時間の延長は凝血因子の低下にもとづくものであるから、図 5~13 に示した各凝血因子の成績よりみて、肝硬変症において凝固時間延長がみられるのはむしろ当然であり、延長をみるものが少ないとする Hallén、Kupfer らの報告は納得できない。

肝癌・閉塞性黄疸・胆嚢症においても、軽度の延長例がかなりみられた。

c) 血小板数

まず肝炎・肝硬変症については、図 3 に示すごとく、減少を示すものが多く、亜急性黄色肝萎縮では全例が正常値以下の値を呈した。

著者と同じく、肝実質疾患における血小板減少を観察した報告はすでに多くの人々によつてなされておる（Hedenberg²⁷⁾、Kupfer²⁸⁾、Hallén²⁹⁾、Mandel³⁰⁾、De Nicola³¹⁾、Whitesell³²⁾、Finkbiner³³⁾、佐竹¹⁰⁾、村上³⁴⁾）、殊に肝硬変症において著明であつたとしている。

肝実質性疾患における血小板減少の原因について、Whitesell³²⁾ は肝疾患における血小板減少と血清 γ -グロブリンの増加との間に相関があると報告しているが、まだ明らかでなく、今後注目に値する問題である。

閉塞性黄疸について Whitesell³²⁾ は、減少を示すものは僅かにすぎず、ほとんどが正常値であつたと報告しているが、著者の症例においても大部分が正常範

困にあり減少を示したものは若干例のみであつた。

d) 毛細血管抵抗性

著者の成績では、図 4 に示すごとく肝硬変症・急性肝炎・閉塞性黄疸で陽性を示すものが多くみられた。

肝硬変症における毛細血管脆弱性についての報告はすでに多くなされており、Hedenberg²⁷⁾ は肝硬変症の 32% に、Kupfer²⁸⁾ は 78% に、山中³⁹⁾ は 80% にみとめたと報告している。

その原因については慢性肝疾患にみられる脾腫が原因となり、脾中に含まれる物質が血管の脆弱性を増すという説 (Mc. Fadzean)³⁶⁾ 血漿蛋白の異常が血管透過性に影響を及ぼすという説 (Martini)³⁷⁾、毛細管の透過性はフィブリンにより維持されるが、肝の異常によりフィブリン生成が障害され、毛細管の抵抗減弱がおこるという説 (Lasch)³⁸⁾ などが存在するが、明らかな結論はまだえられていない。

急性肝炎において陽性を示したものは、いずれも亜急性黄色肝萎縮あるいは重症肝炎の症例であり、高度の肝障害が毛細血管の著明な脆弱性を招いたものと考えられる。しかし一般の急性肝炎では、陽性を示すことはむしろ少ないといつてよからう。

閉塞性黄疸においても陽性を示したものが比較的多くみとめられたが、いずれも基礎疾患として癌がみとめられるので、その悪液質による影響が考えられ、また、いずれの症例も 55 才以上である点より、年令的要素も加つているであろう。

胆嚢症において (十) 以上の陽性を示したものが 2 例あつたが、55 才、62 才であつたので、やはり年令的要素によるものと考えたい。一般には胆嚢症においては毛細血管脆弱性の増加をみないというのが妥当であろう。

2. 肝・胆道疾患と各種凝血因子について

肝・胆道疾患について個々の凝血因子の消長、あるいは 2~3 の凝血因子を組合わせた消長をしらべた報告はかなり多い。しかし著者のごとく各種因子の変動を総合的に観察し、かつ各種疾患についての比較を行った研究はすくない。

a) プロトロンビン活性値

1935 年 Quick が、自から考案したプロトロンビン 1 段法により、肝疾患におけるプロトロンビン活性値の低下について報告して以来、多数の研究がなされている。Hedenberg²⁷⁾、Donald³⁹⁾、Rapaport⁴⁰⁾、山中³⁹⁾、井土⁴¹⁾らは、実質性肝疾患において Quick 1 段法プロトロンビン活性値の低下をみとめており、閉塞性黄

疸についても、Biggs²¹⁾、Aggeler⁴²⁾、Stefanini⁴³⁾、Lewis⁴⁴⁾らによりプロトロンビンの減少が報告されている。

図 5 にみるごとく、著者の成績でも、肝炎・肝硬変症・肝癌では低値を示すものが多く、平均値はいずれも正常範囲下限以下であつた。一方、閉塞性黄疸・胆嚢症では低値を示す症例もみられたが、その平均値は正常範囲内にあつた。

しかしながら、プロトロンビン Quick 値はプロトロンビンのみならず、第 V・第 VII・第 X 因子の影響も受けるとされる。

それ故、著者はプロトロンビン自体の変化を知るために、Koller らの 1 段法による Isoliertes Prothrombin 測定法を佐竹が改変した方法を用いる検索をも併せ行つた。

本法による著者の測定成績は図 6 のごとくで、Quick 法による成績とほとんど同様であつたが、胆嚢症において低値を示すものが、かなり少なくなつている点異なる。

肝実質障害でプロトロンビン値の低下のみられる理由は、プロトロンビンが肝において生成されることによりたやすく理解されるところである。

これに対して、閉塞性黄疸でプロトロンビン値の低下することのある理由については、すでに述べたように、胆汁の腸内排出障害のためビタミン K の腸管よりの吸収が行われず、プロトロンビン合成が不十分になる故と説明される。

b) 第 V 因子活性値

第 V 因子の生成部位については、まだ明らかではないが、実験的に四塩化炭素あるいは燐で実質性肝障害を作成すると本因子の低下がみとめられることが観察されているので³¹⁾、肝がその生成に関与することはまづ疑いのないところであろう。

第 V 因子が肝障害の際に低下することは Owren⁴⁵⁾ によつて最初に記載されたが、肝障害で高度でないかぎり、その低下は著明でないといつてゐる。

Hartmann⁴⁶⁾ は肝実質障害における第 V 因子の減少は軽度であると述べ、また Witte⁴⁷⁾ も軽度の肝疾患では減少せず、著減をきたす時は予後が悪いと報告している。Owren⁴⁵⁾、Indahl⁴⁸⁾ も同様な意見を述べている。また Broicher⁴⁹⁾ は、急性肝炎で本因子が低下する場合は疾患の遷延を意味し、慢性肝炎で低値を示すものは、肝硬変に移行した疑いがあるとしている。その他、山中³⁹⁾、井土⁴¹⁾、Hallén⁵⁰⁾、Jurgens⁵⁰⁾、Koller⁵¹⁾、

Alexander⁵²⁾, Cowling⁵³⁾, Kùkhöck⁵⁴⁾の報告がある。

すなわち多くの人の意見によれば、肝硬変ないし重症肝障害では本因子の低下がみられるが、軽度の障害では減少をみない。

著者の成績は図7に示すごとくで、肝硬変症においては平均値が正常下限を下まわったが、他の群の平均値はいずれも正常範囲内にあり、諸家の報告とおおむね一致した。かつ、急性肝炎で50%以下の低値を示した例は、いずれも重症肝炎ないし亜急性黄色肝萎縮であった。

以上よりみて第V因子の低下を予後不良の兆とみなす諸家の見解に、著者も賛意を表する。

著者の症例では、閉塞性黄疸において高値を示すものがかなりみとめられた。Rapaport⁴⁰⁾, Owren⁴⁵⁾, Broicher⁴⁹⁾も閉塞性黄疸における第V因子の異常高値をみとめている。Broicher⁴⁹⁾によると、閉塞性黄疸における本因子の値は黄疸の持続期間と関係があり、黄疸発生から5週間以内のものにおいては異常高値(130~230%)を示すものがあつたが、5週間以上のものでは正常または減少したと述べている。著者の症例においても黄疸初期において高値を示したが、黄疸持続とともに減少した例が若干あつた。

閉塞性黄疸における第V因子の増加の原因については、臨床的ならびに実験的観察にもとずいて脾機能と関係があると述べるもの(Witte⁵⁵⁾, Innerfield⁵⁶⁾, Neumayr⁵⁷⁾)と、関係がないと主張する(Dreiling⁵⁸⁾)相反した報告がみられるが、Broicher⁴⁹⁾はどちらも決められないと述べている。またOwens⁵⁹⁾は血清コレステロール増加と関係があるのではないかと推測している。

c) 第VII因子複合体活性値

第VII因子活性値測定法として著者の用いたKoller-佐竹変法は、第VII因子活性値のみを特異的に測定しているのではなく、第X因子活性値をも含めて測定している。それ故、正しくは第VII因子複合体活性値といわねばならない。

第VII因子の生成部位はまだ確定的ではないが、一般にはやはり肝臓において、ビタミンKの存在の下に、プロトロンビンとともに生成されと考えられている。

肝疾患に於て第VII因子の減少することはBiggs²¹⁾, De Nicola³¹⁾, Finklin³³⁾, Lasch³⁸⁾, Aggeler⁴²⁾, Stefanini⁴³⁾, Lewis⁴⁴⁾, Witte⁴⁷⁾, Broicher⁶⁰⁾, Klesper⁶¹⁾, Forell⁶²⁾らの多くの人々によつてすでに観察

されている。

著者の成績では、図8に示すごとく、急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変症に低値を示すものが多く、肝癌でもかなりの低値がみとめられた。Witte⁴⁷⁾,⁶⁴⁾, Weaver⁶³⁾は、第VII因子は肝障害に対して敏感で、プロトロンビン、第V因子の低下に先行して異常低値を示すことが多いと述べ、著者の症例もかかる傾向を呈したが、この点については更に後述する。

閉塞性黄疸における著者の成績では、黄疸の持続した症例のみ低値を示したが、全般的にいえば、むしろ高値をとる傾向にあり、Broicher⁶⁰⁾も同様の観察をしている。

閉塞性黄疸時における、第VII因子の高値の原因については、前述した第V因子の場合と同様な解釈がなされており、まだ明らかでなく、今後の検討を要する。

d) 血漿トロンボプラスチン形成能

血漿トロンボプラスチン形成能に関与するのは、第V因子・第VIII因子・第XI因子・第XII因子であるが、その値は主として第VIII因子の動きに左右されるとみなされている。

図9に示すごとく、著者の成績では各疾患群とも正常範囲内を占め、低値をとるものはきわめて少なく、高値は1例もみられなかつた。

この成績は、De Nicola³¹⁾, Rapaport⁴⁰⁾, Lewis⁴⁴⁾, Jürgens⁵⁰⁾, Cowling⁵³⁾, Naeye⁶⁵⁾らの報告と一致した。肝疾患において本因子の減少をみとめたのは、Facchini⁶⁶⁾の報告があるにすぎない。なおMarx⁶⁷⁾は重症肝硬変症で第VIII因子が20%以下になつた例を報告しているが、著者および上記多くの研究者の症例中には、かかる高度の低下はみられていない。

肝疾患における血漿トロンボプラスチン形成能の低下しない理由は、まだ定説ではないが、第VIII因子の生成部位が少なくとも肝や脾でないというDe Nicola³¹⁾, Groß⁶⁸⁾の動物実験あるいは臨床観察からある程度説明される。Pool⁶⁹⁾らは骨髓がその生成部位であると述べているが確証はない。

e) 血清トロンボプラスチン形成能

血清トロンボプラスチン形成能に関与する因子は、第IX因子・第X因子・第XI因子・第XII因子と考えられている。これらの4因子のうち、第XI因子と第XII因子は試験にあたつて、正常BaSO₄吸着血漿から補給されるので、その異常があつたとしても補正される。したがつて、本形成能の異常をみとめる時には、第IX因子・第X因子のいずれか一方、もしくは双方の欠乏を

意味する。

著者の検査成績では、図 10 に示すごとく、実質性肝障害を有する肝炎・肝硬変症において減少を示すものが多くみとめられた。

肝実質性疾患における血清トロンボプラスチン形成能の低下を観察した報告は多数みられ、その低下を主として第Ⅸ因子・第Ⅹ因子の両因子の低下によるとするもの (Broicher⁶⁰), Klesper⁶¹), Jürgens⁷⁰), 第Ⅸ因子によるとするもの (Hallén²⁹), Rapaport⁴⁰), Cowling⁵³), Schnultze⁷¹), Gonyea⁷²), Hougie⁷³), あるいは第Ⅹ因子の低下によるとするもの (Rabiner⁷⁴) があ

る。そこで、著者は同一症例において血清トロンボプラスチン形成能と第Ⅹ因子を同時に行い比較したところ図 36 に示すごとく、有意の正相関をみとめた。

これよりみて、肝疾患における血清トロンボプラスチン形成能の低下は第Ⅹ因子の低下によると考えられる。

第Ⅸ・第Ⅹ因子の生成部位はまだ確定されていないが、やはり肝臓であるとする説が有力である (Naeye⁶⁵)。

図 36 第Ⅹ因子と血清トロンボプラスチン形成能との関係

f) 第Ⅹ因子活性値

この因子の生成部位は肝で、プロトロンビン、第Ⅶ因子と同様ビタミンK存在の下で合成されるといわれている。

図 11 に示すごとく、著者の成績では、肝炎・肝硬変症では低下がみとめられた。Kupfer²⁸), Witte⁴⁷), Kühböck⁵⁴), Marx⁶⁷), Koller⁷⁵) も著者と同様の成績を報告している。

g) P & P (Prothrombin-Proconvertin) 活性値

P & P 法は、Owren と Aas²³) が抗凝血薬療法の

コントロールの目的で考案した方法であり、その測定値はプロトロンビンと第Ⅹ因子の複合活性値を示すといわれてきた。しかし現在では、両因子の他に第Ⅹ因子の影響をも同時にうけるとされている (Hougie⁷⁶)。

著者の成績では、図 12 に示すごとく、急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変症・肝癌において減少をみとめ、特に肝硬変症および慢性肝炎では全例低値を示した。それに対して閉塞性黄疸・胆嚢症では大部分が正常範囲内にあつた。この成績は前述したプロトロンビン Koller 値、第Ⅶ因子複合体の成績とほとんど同様の傾向であるが、P & P 値はそれらより一層よく肝障害を反映していると思われる。

Hedenberg²⁷), Hallén²⁹), Rapaport⁴⁰) も肝硬変症において P & P 値の減少をみとめており、著者の成績と一致する。殊に Hedenberg²⁷) は、他の凝血因子と比較して、P & P 値は肝障害に対して最も敏感であると報告している。

h) Thrombotest 活性値

Thrombotest は 1959 年、Owren²⁴) が抗凝血薬療法におけるコントロールのために考案した方法である。クマリン系抗凝血剤の抗凝血作用は、各種凝血因子のうち、プロトロンビン・第Ⅶ因子・第Ⅸ因子・第Ⅹ因子の生成を抑制することにあるとされている。Thrombotest はこれら 4 因子を総合した活性を表現する。

著者の成績では図 13 に示すごとく、急性肝炎・肝硬変症・肝癌、閉塞性黄疸において低下をみとめたが、胆嚢症ではかえって高値を示すものがあつた。

肝炎や肝硬変症において減少をみとめた報告は、Giorgino⁷⁷), 梅垣⁷⁸), 和田⁷⁹), 園田⁸⁰) などによつてなされている。

i) フィブリノーゲン濃度

フィブリノーゲンの生成部位ならびに代謝については多くの報告があるが、まだ決定的なことは不明である。

しかし、古くから実験的にはクロロホルム・燐・四塩化炭素等により肝を障害したり、あるいは肝を除去すると、血中フィブリノーゲンが減少することから、肝がその重要な生成部位であるとす説が有力である。最近では、Tarver⁸¹) の肝摘出犬における S メチオニンをを用いての実験、Miller⁸²) らの C¹⁴ リジンによるシロネズミ肝灌流実験からも、肝がフィブリノーゲン生成に主役を演じていることが観察されている。

De Nicola³¹), Stefanini⁴³), Schulz⁸³) は肝障害や慢

性肝疾患におけるフィブリノーゲンの低下を報告しているが、Kupfer²⁸⁾、Hallén²⁹⁾は肝硬変症においてその減少をみる例はすくないと述べている。

著者の成績では、図 14 に示すごとく、肝炎・肝硬変症いずれにおいても低下をみとめる例はむしろ少なく、大多数は正常値を占め、低値をみとめるものとはほぼ同率、もしくはそれを上回る率で高値を示すものがみとめられた。この成績は Hallén の報告と一致する。

Hallén によれば、肝障害がよほど著しくないかぎり、フィブリノーゲンが異常低値を示すことは少なく、その理由は、肝の予備力の大きいためとも考えられるし、あるいは肝以外にもフィブリノーゲンの生成部位があるかもしれないと説明している。なお肝以外の生成部位としては全身の網内系組織や骨髄等を想定している。

閉塞性黄疸・胆嚢症においてはフィブリノーゲンの異常増加例が多くみられたが、Schulz⁵³⁾もこれらの疾患では高値もしくは正常値を示すと報告している。

閉塞性黄疸時におけるフィブリノーゲンの高値について佐竹は⁸⁴⁾、閉塞による胆汁うっ滞が刺激となつて、肝のフィブリノーゲン生成を促進するためであろうと推測している。

j) 小 括

一般的にみて、急性肝炎・肝硬変症のごとき実質性肝障害を有するものは、閉塞性黄疸その他にくらべ、凝血因子活性の低下が著明であつた。殊に亜急性黄色肝萎縮において最も低い値がみられ、かつ肝硬変症においても、後述するように、出血例ないし死亡例に低い値がみられたことよりみて、重症例ほど凝血因子の低下が著明であるということができよう。慢性肝炎における凝血因子は、亜急性黄色肝萎縮を除いた急性肝炎とはほぼ同程度の低下を示したものもあつた。

一方、閉塞性黄疸でも低値を示す例があつた。殊にプロトロンビンについてはかなり低い値がみられたが、この低値がビタミンK吸収不良で説明されることは、すでにのべたところである。第Ⅶ因子複合体における低値についても同様に説明されよう。

しかし第Ⅴ因子の低値については、その生成にビタミンKが関与するとの主張は従来ほとんどなく、閉塞性黄疸における第Ⅴ因子の低値をこれにむすびつけることは困難である。

本研究中における著者の経験によれば、閉塞性黄疸においては、黄疸持続の長いもののほど、各種凝血因子

の低下が著明である傾向があつた。それ故、長期にわたる持続性黄疸の結果、肝実質障害をきたしたことが、第Ⅴ因子の低下の理由として一応考慮されなければならないと思う。なおプロトロンビン、第Ⅶ因子複合体の低値についても、この機序を当然考えてよからう。

肝癌における凝血因子の低下は、閉塞性黄疸と同程度であり、胆嚢症では、若干例において低値がみられたが、その低下は軽度にとどまつた。

3. 肝・胆道疾患の出血における凝血因子の役割について

肝疾患における出血傾向の発生機序については、今世紀初めよりすでに論及されており、Nolf⁸⁵⁾(1905)は肝疾患におけるフィブリノーゲン減少を、Goodpasteur⁸⁶⁾(1914)は線維溶解促進を、Barlik⁸⁷⁾(1933)はアンチトロンビン増加につき報告した。

更に1935年、Quick¹⁾が肝疾患におけるプロトロンビンの減少を見出すにいたり、肝における出血傾向はもっぱら低プロトロンビン血症により説明されるようになった。しかし Morlock⁸⁸⁾(1943)のごとく、肝硬変症における出血傾向には血小板減少も大いに関与していると述べた人もあり、また Roskam⁸⁹⁾(1941)は肝疾患における出血傾向を毛細管透過性亢進のみに帰した。

しかしながら、著者のごとく肝・胆道疾患の出血時における各種凝血因子について総合的に検索した報告は、著者のしらべたかぎりでは見あたらない。

図 15 (a), (b), (c) は、著者の症例のうち、出血をおこした症例の出血時ないし出血直後における検索成績を示す。

閉塞性黄疸の一例をのぞき、Rumpel-Leede 試験はすべての例において陽性であつた。また出血時間・全血凝固時間・血小板数は肝炎および肝硬変では大部分ないし約半数が異常値を示し、閉塞性黄疸では約半数ないし一部分が異常値を示した。

一方、凝血因子については、プロトロンビン Quick 値、Koller 値、第Ⅴ因子、第Ⅶ因子複合体、血清トロンボプラスチン形成能、第Ⅹ因子のいずれにおいても、肝炎ならびに肝硬変は明らかな低値を示したが、閉塞性黄疸においては、それほど著明な低下はみられなかつた。フィブリノーゲンについては、亜急性黄色肝萎縮と肝硬変において異常低値を示すものがあった。

以上の成績より、これら疾患における出血の原因に

つき考察を加える。まず血小板については、その正常値は算定法によつて著しく異なり、出血をおこす限界値も算定法により異なる。限界値には個人差も勿論あり、一概にいうことはできない。脇坂⁹⁰⁾によれば、直接法による血小板数の正常下限は 15 万であるが、10 万までは出血傾向の発現をみることは通常なく、それ以下、特に 8 万以下になると、打撲等によつて皮下出血を来しやすくなり、5 万以下では自然出血をみるという。森田⁹¹⁾は血小板数が正常の約 1/5 以下に減少すると自然出血がみられると報告している。

著者の出血症例の血小板数は、肝炎・肝硬変症では、ほとんど全てが 10 万以下であり、閉塞性黄疸でも 10 万以下のものがかなりあつた。したがつて、出血の原因として、血小板数減少が大きな意義を有することをまず考えなければならない。

なお、肝疾患においては血小板無力症⁹²⁾やその形態的奇形⁹³⁾の存在する症例も報告されている。著者は血小板の質的検査を行わなかつたが、これらの異常も出血傾向の一因となりうるであろう。

更に各種凝血因子が肝炎・肝硬変症の出血に関与することも当然考えられるところである。

松岡⁹⁴⁾は一つの因子が単独に減少する場合は高度に減少しないと（正常を 100% とした場合に 15% 以下）出血はおこらないが、いくつかの因子が同時に減少する場合には、一つの因子の減少が 60~70% 以下であっても出血がおこると述べている。

まず肝炎出血例につきみるに、そのプロトロンビン値、第Ⅶ因子複合体、血清トロンボプラスチン形成能、第Ⅹ因子はいずれも 40% 以下の値を呈し、プロトロンビン Quick 値、第Ⅴ因子も 65% 以下の値を示した。特に亜急性黄色肝萎縮では、いずれの因子も 30% 以下の低値を示した。

肝硬変症でも各因子とも 60% 以下の値をみとめた。

この成績からみて、肝炎・肝硬変症の出血に各種凝血因子の低下も大いに関与するといわなければならない。

フィブリノーゲン濃度と出血の関連について、Alagille⁹⁵⁾は正常値の 50% 以下に減少した場合、出血性素因が出現すると述べているが、著者の症例においては、それほど著しく減少した例がなく、また重症肝障害以外ではフィブリノーゲン濃度の低下をみることもないので、フィブリノーゲンが出血に関与することは少ないであろう。

なお、肝炎・肝硬変症出血例においては、Rumpel-Leede 現象（卅）ないし（卅）のものが大部分を占め、毛細血管脆弱性も重要な意義を有すると考えられる。

なお、著者は検索を行わなかつたが、線維素溶解酵素の亢進（Kwaan⁹⁶⁾、石井⁹⁷⁾）、抗凝血因子であるアンチトロンビンの減少（佐竹¹⁰⁾、Hallén²⁹⁾、平山⁹⁶⁾）も関与しているとする報告がある。

閉塞性黄疸における出血は、一般にはビタミン欠乏、すなわち低プロトロンビン血症により説明されている⁹⁷⁾。著者の閉塞性黄疸出血例の大部分において、確かにプロトロンビン値の低下がみられたが、その値はそれほど著明に低いものではなく、正常範囲の値を示すものも決して少なくなかつた（図 15(b)）。その他の凝血因子についても、同様の関係がみられる。

一方、閉塞性黄疸における Rumpel-Leede 現象は、1 例をのぞき陽性であつた。このことからみると、むしろ毛細血管脆弱性が出血傾向の主役を演じていると考えるのが妥当である。

4. 凝血因子と肝機能

a) 凝血因子と肝機能の関係

Quick プロトロンビン 1 段法が蛋白質代謝機能に関する検査法の一つとして重要視されていることはいうまでもないが、他の凝血因子も肝機能に密接な関係を有することが当然考えられる。

Witte⁹⁷⁾はプロトロンビン Quick 値ならびに第Ⅶ因子複合体活性値と各種肝機能（T.T.T., Z.T.T., 高田反応）の間に有意の相関があることを観察している。また山中⁹⁸⁾はプロトロンビン Quick 値と B.S.P., Z.T.T., C.C.F. との間に関連することをみとめている。高橋¹⁰⁰⁾もプロトロンビン Quick 値と B.S.P. との間に関係ありと述べているが、一方、種田¹⁰¹⁾は実験的肝障害において両者の間に特に関連がみられないと述べている。また梅垣⁷⁹⁾のごとく、Thrombotest と黄疸指数、B.S.P., Z.T.T. との相関はみとめなかつたが、T.T.T. との間には相関をみたし報告している人もある。

各種凝血因子と肝機能についての著者の成績は図 16~21 に示すごとくで、表 1 はこれをまとめたものである。この表にみるように、若干の例外をのぞき、各凝血因子と各種肝機能の間には有意の相関がみられた。殊に Z.T.T. と T.T.T. に対してはすべての因子が相関を示し、かつその相関係数はかなり高い値を呈した。

表 1 各種凝血因子と肝機能の相関 ($t < 0.01\%$)

	アルブ ミン	γ-グロ ブリン	Z.T.T.	T.T.T.	黄疸指数	B.S.P.
プロトロンビン Quick 値	あり	あり	あり	あり	あり	あり
プロトロンビン Koller 値	あり	あり	あり	あり	あり	あり
第 V 因子	あり	あり	あり	あり	なし	あり
第Ⅶ因子複合体	あり	なし	あり	あり	あり	あり
血清トロンボプ ラスチン形成能	なし	あり	あり	あり	あり	あり
血漿トロンボプ ラスチン形成能			あり	あり	なし	なし
P & P 値			あり	あり	あり	なし
Thrombo test			あり	あり	あり	なし

なお、図ならびに表 1 には示さなかったが、S.G.O.T., S.G.P.T. の間には、有意の相関はみとめられなかった。

以上よりみて、各凝血因子の消長は肝機能、殊に蛋白代謝に関連する機能と密接な関係を有すると結論される。

b) 肝機能判定指標としての凝血因子の意義

図 22・23・24 に示すように、経過を追って観察した症例についてみて、凝血因子はよく臨床症状に応じた消長を示し、かつその消長は肝機能検査所見と平行した。

それ故、凝血因子活性値を肝機能検査として用いようかどうかという期待が生れる。すでにプロトロンビン値が肝機能検査法の一つとして利用されていることは、いうまでもない。

第 V 因子については、平均値が正常下限を下まわるのは肝硬変のみであるが、本因子の低下は予後不良を示すことが多くの人々により指摘されており^{27), 29), 47)}、⁵⁰⁾ 著者の成績においても 40% 以下の値を示した肝硬変症 10 例中 9 例・急性肝炎 8 例中 7 例が死亡した。しかし急性肝炎の約半数が正常範囲内にあることをみてもわかるように、本因子は軽度の肝障害の判定指標としては適当でない。

第Ⅶ因子複合体について、Witte⁶⁴⁾ は急性肝炎の初期に減少することをみとめ、また De Nicola³¹⁾, Rapaport⁴⁰⁾, Weaver⁶³⁾ によつて肝障害によく反映することが報告されている。

図 8 に示す著者の成績においても、急性肝炎・肝硬変症で低下を示すものが多くみられ、しかも、急性肝炎においては発病初期にプロトロンビン、第 V 因子に先がけて低下を示す傾向があり、Witte の報告と一致した。それ故、本因子は殊に軽度の肝障害の判定に有

用であると考えられる。

血漿トロンボプラスチン形成能は図 9 に示したように、肝炎・肝硬変症においても減少することがなく、肝機能判定の指標として不適当である。

血清トロンボプラスチン形成能について、Rabiner⁷⁴⁾ は肝機能検査として充分用いられると主張している。図 10 に示す著者の成績からみても、肝硬変症・肝炎・肝癌の大部分において本因子の低下が存在する故、本因子は肝機能判定の指標として用いうと思う。

第 X 因子は、図 11 に示すように、肝炎・肝硬変症のほとんど全例において低下がみられる点よりみて、肝機能判定指標としてきわめて優秀なものと思われるが、まだ例数が少ないので、今後の追求を必要とする。

P & P 活性値も、図 12 に示すように肝炎・肝硬変症の大部分において低下がみられる故、Hedenberg²⁷⁾ と同じく著者も肝機能判定の指標として充分役立つと考える。

Thrombotest 値については、第 V 因子、フィブリノーゲンの変化を反映しない点からみて、肝機能の指標としては不適当であると、Ratnoff¹⁰²⁾ は述べているが、著者の図 13 の成績からみれば、やはり肝機能の指標の 1 つとして用いられうるであろうと著者は考える。殊に Thrombotest は他の因子に比較して測定が簡易であるという利点がある。

フィブリノーゲン濃度は、著者の成績では重症肝障害を来たさないかぎり、減少をみとめなかった。したがって肝機能の判定指標としてあまり期待できない。

c) 凝血因子による黄疸の鑑別について

閉塞性黄疸において凝血因子が高値を示すという報告は割合多くみられ、この点を用いて肝細胞性黄疸と閉塞性黄疸の鑑別を行うことが考えられるが、これを試みた研究はまだ少ない。Imdahl¹⁰³⁾ が報告を行っている程度にすぎない。

著者が黄疸患者について凝血因子を検索した成績は図 25・26 に示すごとくで、肝細胞性黄疸においては、肝実質障害の反映とみなされるプロトロンビン、第Ⅶ因子複合体、血清トロンボプラスチン形成能、第 X 因子ならびに第 V 因子の低値をみとめた例が多いのに対して、血漿トロンボプラスチン形成能とフィブリノーゲン濃度はほとんど低下を示さなかった。

それに対して、閉塞性黄疸では各種凝血因子の低下

はそれほど著明でなかつた。

よつて両黄疸群におけるこれら凝血因子の差の有意性につき推計学的検討を行ったところ、いずれも有意の差の存在が証明された。これよりみて、これらの各因子測定は黄疸の鑑別に充分有用である。

凝血因子による黄疸鑑別法として、なお Koller²⁶⁾により 1940 年報告されたビタミン K 負荷による方法がある。本法は従来ビタミン K₁ を用い、主として Quick 一段法により行われて来たが、著者はビタミン K₁ を用い、プロトロンビン Quick 値のみならず、プロトロンビン Koller 値、第 V 因子、第 VII 因子複合体の変動についても測定をまこころみた。

その成績は図 27・28・29・30 に示すごとくで、肝細胞性黄疸においてはビタミン K₁ 負荷により各因子の多少の上昇をみるとどまつたが、閉塞性黄疸においては、プロトロンビン Quick 値をはじめとし、Koller 値、第 V 因子、第 VII 因子複合体のいずれもがかなりの上昇を示した。

この成績よりみて、ビタミン K 負荷試験による黄疸の鑑別はきわめて有用であるといえる。

Weaver⁶³⁾、Günther¹⁰⁴⁾ も著者と同様の実験を行なっているが、その結論として、Quick 一段法を判定指標とするよりも、第 V、第 VII 因子複合体を判定指標として用いる方がよいと主張している。しかし著者の成績では、Quick 値の上昇は第 V 因子、第 VII 因子複合体と同程度であり、後二者のほうが優れているとする Weaver、Günther の意見を支持することはできない。

Koller²⁶⁾らの研究は、ビタミン K 負荷後、24 時間までの変化を追跡したのにとどまるが、著者は、ビタミン K₁ を連日負荷した際の影響を Thrombotest を判定指標としてしらべた。Thrombotest を判定指標として用いたのは、各種因子について、連日測定するのは、実用的見地からみてわずらわしいからである。

その成績は図 31・32・33 に示すごとくで、肝細胞性黄疸では上昇をみず、閉塞性黄疸では初めは上昇がおそいが、次第に上昇して正常範囲内に復するのがみられた。しかし 1 例において、Quick 値と比較検討を行つてみたところ図 34 に示すごとく、Thrombotest は Quick 値よりも負荷後の上昇速度がおそいのがみられた。これらの例の示すところよりみて、Thrombotest を指標とする際は、従来行われている負荷 24 時間で判定する方法では適当でなく、少なくとも数日間ビタミン K₁ 連日負荷を行い。その結果で判定するの

が妥当であるといえる。かつ本試験における判定指標としては、Thrombotest は Quick 値よりも劣るといわなければならない。

以上のようにビタミン K 負荷試験は黄疸の鑑別に有用ではあるが、実際には、閉塞性黄疸において各種凝血因子の低下する例はむしろ少なく、ことにその初期においては低下する例がほとんどないといつてよいくらいであるから、本鑑別法を必要とする場合はそう多くはない。

VI. 結 論

肝・胆道疾患 326 例（急性肝炎 110 例・慢性肝炎 19 例・肝硬変症 56 例・肝癌 30 例・閉塞性黄疸 40 例・胆嚢症 71 例）につき広範な凝血学的検索を行なつた。

1) 一般的凝血能検査（出血時間・全血凝固時間・血小板数）は、各疾患群において多少とも延長ないし減少傾向がみられた。

2) Rumpel-Leede 試験は、慢性肝炎では 1 例のみ陽性を示したにすぎなかつたが、他の疾患ではいずれもかなり多くの症例が陽性を示した。

3) プロトロンビン（Quick 値ならびに Koller 値）、第 VII 因子複合体、血清トロンボプラスチン形成能、第 X 因子、P & P 値、Thrombotest 値は、肝炎および肝硬変症では正常下限を下まわる平均値を示した。しかし肝癌・閉塞性黄疸でも低値を示すものがかなりあつた胆嚢症では低値を示すものは少なかつた。第 V 因子もほぼ同様の傾向にあつた。

4) 血漿トロンボプラスチン形成能はほとんど全例正常範囲内にあつた。血漿フィブリノーゲン値は、閉塞性黄疸では過半数が高値を示した。低値を示す例は各疾患とも少なかつた。

5) 実質性肝障害を伴う肝炎や肝硬変症では、重症例ほど凝血因子の低下が著明な傾向があり、殊に亜急性黄色肝萎縮において高度であつた。

6) 肝炎・肝硬変症・閉塞性黄疸の出血例につき調べるに、出血時間・全血凝固時間の延長傾向、血小板数減少傾向がみられ、Rumpel-Leede 現象は 1 例をのぞき陽性であつた。

7) 肝炎・肝硬変症出血例では、血漿トロンボプラスチン形成能とフィブリノーゲン値を除き、他の凝血因子はいずれも正常下限以下に減少していた。閉塞性黄疸では大部分の症例が正常範囲内にあつた。

8) 出血例における検討よりみて、肝炎・肝硬変症における出血には、毛細血管脆弱性ととも凝血能低

下および血小板数減少が主要な役割を演じており、閉塞性黄疸の出血には、毛細血管脆弱性が最も重要な役割を演じていると思われる。

9) 各種凝血因子と各種肝機能との関係をしらべるに、大部分の組合せに推計学的に有意な相関が証明された。

10) 経過を追って観察するに、凝血因子の消長は肝機能検査所見に平行するのがみられた。これらの成績は、凝血因子の測定が肝機能検査の1つとして役立つことを示す。

11) 肝細胞性黄疸と閉塞性黄疸における各凝血因子活性値の差につき推計学的検討を加えるに、肝細胞性黄疸はすべての因子において有意の差をもつて低値を示した。このことは、凝血因子の測定が黄疸鑑別に有用なことを示す。

12) ビタミン K₁ 負荷后、閉塞性黄疸においては各凝血因子の上昇がみられるが、肝細胞性黄疸においては上昇しなかった。またその連日注射により、Thrombotest 値が次第に上昇するのがみられた。

本負荷試験も黄疸の鑑別にある程度役立つと考えられる。

本研究は故佐竹清人教授のご指導により完成されたもので、稿を終るに臨み、佐竹教授に心から感謝致します。

佐竹教授のご冥福を慎んでお祈り致します。

文 献

- Quick, A.J. et al. : Am. J. Med. Sci., **190**, 501 (1935)
- Quick, A.J. : J.A.M.A., **110**, 1658 (1938)
- Smith, H.P. et al. : J.A.M.A., **113**, 380 (1939)
- Butt, H.R. et al. : J.A.M.A., **113**, 383 (1939)
- Stewart, J.D. et al. : J.A.M.A., **113**, 2223 (1939)
- Lucia, S.P. : Am. J. Med. Sci., **201**, 326 (1941)
- 吉本利夫・通信医学, **5**, 175 (1935)
- 荒谷利夫 : 東北医誌, **51**, 321 (1955)
- 大日方弘明 : 内科室函, **5**, 518 (1958)
- 佐竹清人 : 日本臨牀, **17**, 2143 (1959)
- 上田英雄 : 肝臓病学, 南江堂, (1962)
- Duke, W.W. : Arch. Int. Med., **10**, 445 (1912)
- Lee, R.I. et al. : Am. J. Med. Sci., **145**, 495 (1913)
- Rees, H.M. et al. : J.A.M.A., **80**, 1621 (1923)
- Quick, A.J. : Haemorrhagic Diseases, Lea & Febiger, Philadelphia (1957)
- Koller, F. et al. : Acta haematol., **6**, 1 (1951)
- 佐竹清人ら : 日血会誌, **25**, 639 (1962)
- 荻原洋三 : 信州医誌, **6**, 252 (1957)
- 佐竹清人ら : 臨床検査, **7**, 199 (1963)
- Biggs, R. et al. : J. Clin. Path., **6**, 23 (1953)
- Biggs, R., Macfarlane, R.G. : Human Blood Coagulation and Its Disorders, Blackwell (1962)
- Bachmann, F. et al. : Thromb. Diath. haem., **2**, 24 (1958)
- Owren, P.A. et al. : Scand. J. Clin. & Lab. Invest., **3**, 201 (1951)
- Owren, P.A. : Lancet., **2**, 754 (1959)
- 松岡松三ら : 臨床検査, **2**, 61 (1958)
- Koller, F. : Helv. Medica Acta., **7**, 651 (1940)
- Hedenberg, L. : Acta. Med. Scand., **172**, 229 (1962)
- Kupfer, H.G. : Thromb. Diath. haem., **10**, 317 (1964)
- Hallén, A. : Thromb. Diath. haem., **11**, 51 (1964)
- Mandel, E.E. : New. Eng. J. Med., **265**, 56 (1961)
- De Nicola, P. : Acta. Hepatosplen., **7**, 86 (1960)
- Whitesell, F.B. : J.A.M.A., **140**, 1071 (1949)
- Finkbiner, R.B. et al. : Am. J. Med., **26**, 199 (1959)
- 村上元孝 : 日消会誌, **57**, 941 (1960)
- 山中学ら : 最新医学, **13**, 776 (1958)
- McFadzean, A.J.S. : Brit. J. Haemat., **2**, 355 (1956)
- Martini, G.A. : Dtsch. med. Wschr., **26**, 833 (1952)
- Lasch, H.G. et al. : Dtsch. Arch. Klin. Med., **203**, 52 (1956)
- Donald, A.C. et al. : Brit. Med. J., **2**, 961 (1954)
- Rapaport, S.I. et al. : New. Engl. J. Med., **263**, 278 (1956)
- 井土熊野 : 三重医学, **6**, 159 (1962)
- Aggeler, P.M. & Lucia, S.P. : Hemorrhagic Disorders. The University of Chicago Press (1949)
- Stefanini, M. & Dameshe, K.W. : The Hemorrhagic Disorders, Grune & Stratton (1962)
- Lewis, J.H. et al. : Blood., **12**, 84 (1957)
- Owren, P.A. : Scand. nav. J. Clin. & Lab. Invest., **1**, 131 (1949)
- Hartmann, F. et al. : Dtsch. Arch. f. Klin. Med., **197**, 438 (1950)
- Witte, S. : Klin. Wschr., **31**, 781 (1953)
- Imdahl, H. et al. : Ärztl. Wschr., **12**, 481 (1957)
- Broicher, H. et al. : Dtsch. Arch. f. Klin. Med., **205**, 292 (1958)
- Jürgens, R. : Kl. Wschr., **35**, 303 (1957)
- Koller, F. : Medz. Klinik., **53**, 327 (1958)
- Alexander, B. et al. : J. Clin. Invest., **29**, 795 (1950)
- Cowling, D.C. : J. Clin. Path., **9**, 347 (1957)
- Kühböck, J. : Wien. Z. inn. Med., **40**, 149 (1959)
- Witte, S. et al. : Z. ges. exp. Med., **121**, 228 (1953)
- Innerfield, I. et al. : Gastroenterology., **19**, 843 (1951)
- Neimayr, A. et al. : Dtsch. med. Wschr., **81**, 161 (1956)
- Dreiling, D.A. et al. : Gastroenterology., **27**, 755 (1954)
- Owens, J.C. et al. : Southern Medical Journal., **55**, 419 (1962)
- Broicher, H. et al. : Dtsch. med. Wschr., **85**, 350 (1960)
- Klesper, R. et al. : Dtsch. Arch. f. Klin. Med., **206**, 59 (1959)
- Forell, M. et al. : Münch. Med. Wschr., **95**, 433 (1953)
- Weaver, W.T. : American Surgeon., **28**, 38 (1962)

- 64) Witte, S. : Internist., **1**, 255 (1960)
- 65) Naeye, R.L. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **94**, 623 (1957)
- 66) Facchini, G. : Arch. Pat. Clin. Med., **36**, 122 (1959)
- 67) Marx, R. : Ärztl. Forsch., **66**, 707 (1952)
- 68) Groß, T.D. et al. : Bull. Johns Hopkins Hosp., **100**, 223 (1957)
- 69) Pool, J.G. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **87**, 54 (1954)
- 70) Jürgens, J. : Die Medizinische., **21**, 857 (1958)
- 71) Schnultze, H.E. et al. : Blut., **3**, 233 (1957)
- 72) Conyca, L.M. et al. : J. Lab. Clin. Med., **51**, 398 (1958)
- 73) Hougie, C. et al. : J. Clin. Invest., **36**, 485 (1957)
- 74) Rabiner, S.F. et al. : Am. J. Med. Sci., **238**, 280 (1959)
- Rabiner, S.F. : Am. J. Med. Sci., **239**, 706 (1960)
- 75) Koller, F. : Thromb. Diath. haem., **2**, 407 (1958)
- 76) Hougie, C. : Fundamentals of Blood Coagulation in Clinical Medicine, McGraw-Hill (1963)
- 77) Giorgino, R. : Bellettino, Della, Societa, Italiana., **39**, 606 (1963)
- 78) 梅垣健三 : 臨床病理, **11**, 492 (1963)
- 79) 和田武雄 : 臨床血液, **4**, 456 (1963)
- 80) 園田憲章 : 医療, **18**, 439 (1964)
- 81) Tarver, H. et al. : J. Biol. Chem., **167**, 395 (1947)
- 82) Miller, L.L. et al. : J. Exp. Med., **94**, 431 (1951)
- 83) Schultz, F.H. : Das Fibrinogen. Georg Thieme, (1953)
- 84) 佐竹清人ら : 綜合臨床, **12**, 1087 (1963)
- 85) Nolf, P. : Arch. Intern. de Physiol., **3**, 2 (1905)
- 86) Goodpasteur, E.W. : Bull. Johns Hopkins Hosp., **23**, 330 (1914)
- 87) Barlik, K. : Klin. Wschr., **13**, 102 (1934)
- 88) Morlock, C.G. et al. : Arch. Int. Med., **72**, 69 (1943)
- 89) Roskam, I. : Arch. med. beg., **94**, 303 (1941)
- 90) 脇坂行一ら : 日本臨床, **21**, 1579 (1963)
- 91) 森田久男 : 日本臨床, **17**, 33 (1959)
- 92) 松岡松三 : 臨牀と研究, **42**, 1 (1965)
- 93) Alagille, D. : Rev. franç. études. clin. biol., **1**, 79 (1956)
- 94) Kwaan, H.C. : Lancet., **270**, 132 (1956)
- 95) 石井潔ら : 日消会誌, **58**, 1106 (1961)
- 96) 平山亮夫 : 日血会誌, **24**, 363 (1961)
- 97) Harrington, W.J. et al. : Bull. N. England M. Center., **12**, 121 (1950)
- 98) Witte, S. : Medizinische., **31**, 1072 (1955)
- 99) 山中 学, 診療, **10**, 470 (1957)
- 100) 高橋忠雄, 日内会誌, **42**, 633 (1953)
- 101) 種田豊喜, 日内会誌, **42**, 341 (1953)
- 102) Ratnoff, O. : Circulation., **26**, 321 (1962)
- 103) Imdahl, H. et al. : Bruns' Beitr. Klin. Chir., **205**, 419 (1962)
- 104) Günther, P.G. : Med. Klin., **50**, 1944 (1955)

(受附: 1965 年 10 月 6 日)