脳血管障害患者の線溶能に関する研究

瀬田 健一

日本医科大学第2内科学教室（指導：新城之介教授）

緒言

脳卒中は 1951 年以来、わが国における国民死因統計の首位を占めているが、近年脳硬塞による死亡の割合が増加しており¹⁾、脳出血と脳硬塞の病態の解明と対策はきわめて重要である。

脳卒中中の発生要因としては、血圧、血流動態、動脈硬化、血管透過性、血管構築などの変化のほか、血液の凝固、線溶など、多くの因子の関与が考えられるが、その一端を担うと考えられる線溶系について、五島ら^{2,3)}、美原ら^{4,5)}、また土屋ら⁶⁾は、脳出血初期には線溶能の亢進、脳硬塞初期では線溶能の低下があることを指摘し、加瀬ら⁷⁾は、脳出血では発作時線溶能の亢進が優位を占め、脳血栓と一過性脳虚血発作では、発作時凝固能の亢進が優位を占めるとのべている。これに対し、阿部ら³⁾は脳出血、脳硬塞ともに発作後3日以内では線溶能の亢進、4日以上経過した群ではその低下傾向を認めるとのべ、Karpinskaia⁸⁾も脳出血、脳硬塞ともに発作後1時間以内では線溶能は亢進し、その後も脳硬塞においては1~2日にわたって低下し、1週間目の終り頃から2週間目を通じて再び亢進するが、出血においてはとくに急性期における亢進が特徴的であると報告しており、脳血管障害事例の線溶能の態度についての諸家の報告は必ずしも一致していない。

線溶能については、現在図1のごとき活性化機序が考えられており¹⁰⁾、血液に線溶能（活性プラスミン作用）が認められるのは、主として、1) 血液プロアクチベーターが活性化されて生じた血液アクチベーターにより、プラスミノゲンが活性化され、活性プラスミンを生じた場合、2) 組織アクチベーターによりプラスミノゲンが活性化され、活性プラスミンを生じた場合、3) アンチプラスミンが減少して活性プラスミンがある場合、の3つが考えられる。

図 1 線溶系の活性化機序

したがって、凝固系の検索においては、凝固時間の測定のみでなく、プロトロンビン時間、凝固因子などの測定を行うのと同様に、線溶系の検索においても、活性プラスミンの測定のみではなく、線溶系因子であるアクチベーター、プロアクチベーターおよびアンチプラスミンの測定が重要である。したがって、脳血管障害患者の線溶能については、疾患別、時期別の活性プラスミンの測定とともに、線溶系因子の測定が重要であると考ええる。しかし、その態度については、それを単独に測定できないこともあり、いまだ明らかにされていない。

上述のごとき、脳血管障害患者の線溶能についての知見の現状に鑑み、著者はこの間の消息を明らかにするため、老年高血圧者と脳血管障害患者について、プラスミン活性と併せて線溶系因子を反映するユーグロプリンプラスミン活性、ストレプトキナーゼ加プラスミン活性およびアンチプラスミンの測定を行い、その線溶能の態度を検討したので報告する。

研究対象および測定方法

対象は日本医科大学第一病院、市立富士宮病院および老人病研究所付属病院における健康成人 21 例、老年高血圧者 14 例、脳出血患者 19 例、脳梗塞患者 23 例の計 77 例で、その平均年齢、性別は表 1 のごとくでそれぞれ健康成人は平均 39.5 才の男 8 名、女 13

SETA, KENICHI : Studies on fibrinolytic activity in cerebrovascular diseases.

表 1 対象 (77 例)

	症例数	平均年齢	性別	
			男	女
健康者	21	39.5	8	13
老年高血圧	14	65.0	5	9
脳出血	19	59.2	17	2
脳硬塞	23	66.5	10	13

名, 老年高血圧者は平均 65.0 才の男 5 名, 女 9 名, 脳出血患者は平均 59.2 才の男 17 名, 女 2 名, 脳硬塞患者は平均 66.5 才の男 10 名, 女 13 名である。

ここで健康成人 (以下, 健康者と略) とは, 年令 20 才~58 才までの成人で, 自覚症状なく血圧正常で特別の疾病を有しないものであり, また老年高血圧者とは, 年令 60 才以上で, 収縮期血圧 160 mmHg 以上, 拡張期血圧 90 mmHg 以上のものであって, 症候性高血圧と考えられたものは除いた。脳出血, 脳硬塞の診断は, それぞれ文部省脳卒中研究班の脳卒中診断基準にしたがって行なったが, 発作後 3 日以内のものを初期例, 4 日後のものを経過例として測定値の比較を行なった。

採血は原則として空腹時に行い, 3.8% クエン酸ソーダ液を入れた注射器で, 正確にクエン酸ソーダ 1 容対血液 9 容の割合で, 前腕肘静脈より採血し, すみやかに混和後, 3,000 回転 15 分間遠沈して血漿を分離し, 後述の方法でプラスミン活性, ユーグロブリンプラスミン活性およびストレプトキナーゼ加プラスミン活性を測定した。なお, 片麻痺患者では, 健側と麻痺側との線溶能に差があるという報告¹¹⁾もあるので, 脳血管障害という侵襲がその個体の線溶系に如何に影響しているかを検査するのが目的であるので, 原則として健側より採血を行なった。

1) 血漿溶解時間測定

Ratnoff 法¹²⁾に準じて血漿 0.5 ml を小試験管にとり, トロンビン (60 u/ml) を 3 滴加えて凝固させ, 37°C の恒温槽に入れて, 凝固した血漿が完全に溶解するまでの日数を測定し, これをプラスミン活性とした。

2) ユーグロブリン溶解時間測定

Kowalski ら¹³⁾の方法により, 血漿より作製したユーグロブリン液 0.5 ml をスピッツグラスにとり, トロンビン (60 u/ml) を 3 滴加えて凝固せしめ, 37°C の恒温槽に入れて, それが完全に溶解するまでの時間

を測定した。

ユーグロブリン液の作製は, Milstone¹⁴⁾の原法を改良した安部の簡便法¹⁵⁾によった。すなわち, 血漿 0.5 ml をスピッツグラスにとり, これに冷稀醋酸水 (pH: 4) 9.5 ml を加えて反転混和し, 氷室中に 30 分放置後, 1,500 回転で 15 分間遠沈し, その沈渣にペロナル緩衝液 (pH: 7.6) 0.5 ml を加えてユーグロブリン液を作製した。

3) ユーグロブリンプラスミン活性, ストレプトキナーゼ加プラスミン活性, アンチプラスミン抑制率の測定

フィブリン平板を Astrup ら¹⁶⁾および Lassen¹⁷⁾の方法に準じて作製した。すなわち, 水平位に調整された机上に内径 9 cm のプラスチック製シャーレをおき, ペロナル緩衝液で溶解した 0.1% ウシフィブリノーゲン溶液 8 ml をそのシャーレに入れ, 円を描くように時計回転および逆時計回転の方向にまわしながら, トロンビン (60 u/ml) 3 滴を滴下し, 十分混和后, シャーレに蓋をして室温に 30 分間静置して作製した。

また, このようにして作製した標準平板を 85°C の恒温器内で 30 分間加熱し, 室温で放冷したものを加熱平板として使用した。

このフィブリンの標準平板および加熱平板のおおのに下記のように検体を滴下して, フィブリン平板の溶解面積を測定することにより, ユーグロブリンプラスミン活性, ストレプトキナーゼ加プラスミン活性およびアンチプラスミン抑制率を測定した。すなわち,

i) フィブリン標準平板および加熱平板のおおのにユーグロブリン 0.03 ml を 0.1 ml の血糖用メスピペットで, 正確に半球状になるように滴下して, 37°C の孵卵器中に 18 時間放置後, それぞれの平板のフィブリン溶解窓の長径と短径を mm の単位で測定し, その積を溶解度とした。本方法および前記のユーグロブリン溶解時間測定により, ユーグロブリンプラスミン活性を検索した。

ii) 同様の方法で, 10,000 単位/ml のストレプトキナーゼと血漿の等量を混合して作製したストレプトキナーゼ加血漿と, 10,000 単位/ml のストレプトキナーゼとユーグロブリンの等量を混合して作成したストレプトキナーゼ加ユーグロブリンを検体として, これらによる溶解面積を測定し, これらをストレプトキナーゼ加プラスミン活性とした。

iii) フィブリンの標準平板にフィブリノリジン 5

ルミス単位, デソキシリボスクレアーゼ 3,000 単位/
ml のエレースとペロナール緩衝液の等量を混合して
作成したプラスミンとペロナール緩衝液との混合液お
よび血漿とペロナール緩衝液との等量混合液の 0.03
ml をそれぞれ滴下し, おおのの溶解面積を測定し,
つぎの式よりアンチプラスミン抑制率を算出した。

アンチプラスミン抑制率

$$= \frac{\text{プラスミン+ペロナール緩衝液 } 0.03 \text{ ml の溶解面積} - \text{血漿+ペロナール緩衝液 } 0.03 \text{ ml の溶解面積}}{\text{プラスミン+ペロナール緩衝液 } 0.03 \text{ ml の溶解面積}} \times 100(\%)$$

試薬は第一製薬のウシフィブリノーゲン (No. 203,
206)、日本レダリーのストレプトキナーゼ、パークデ
ビス社のエレースおよび持田製薬のトロンビンを使用
した。

研究成績

1. 健康者および疾患群における各測定値

1) 健康者: 平均年令 39.5 才の健康者 21 例につ
いての上記諸検査測定値は表 2 に示すごとくである。

測定平均値は血漿溶解時間は 7.9 ± 0.4 日, ユーグ
ロブリン溶解時間は 6 時間 $12 \pm 0:20$ 分であり, ユー
グロブリン溶解面積は, 標準平板では $25.3 \pm 6.6 \text{ mm}^2$,
加熱平板では $10.3 \pm 2.7 \text{ mm}^2$, ストレプトキナーゼ加
血漿の溶解面積は, 標準平板では $683.5 \pm 27.7 \text{ mm}^2$,
加熱平板では $59.3 \pm 6.3 \text{ mm}^2$, ストレプトキナーゼ加
ユーグロブリンの溶解面積は, 標準平板では $738.2 \pm$
 39.7 mm^2 , 加熱平板では $62.9 \pm 5.7 \text{ mm}^2$ であり, ア
ンチプラスミン抑制率は $95.5 \pm 3.3\%$ であった。

2) 各疾患群: 老年高血圧者および脳出血患者, ま
た脳硬塞患者における各検査成績およびそれらの平均
値は, それぞれ表 3~5 に示したごとくである。

老年高血圧者では, その平均値は血漿溶解時間は 7.0
 ± 0.5 日, ユーグロブリン溶解時間は 5 時間 $51 \pm 0:$
 32 分であり, ユーグロブリン溶解面積は, 標準平板
では $73.4 \pm 15.4 \text{ mm}^2$, 加熱平板では $24.6 \pm 9.0 \text{ mm}^2$,
ストレプトキナーゼ加血漿溶解面積は, 標準平板では
 $1,140.6 \pm 125.2 \text{ mm}^2$, 加熱平板では 513.2 ± 136.4
 mm^2 , ストレプトキナーゼ加ユーグロブリンの溶解面

表 2 健康者の各測定値

症例	氏名	年令	性	血漿溶	ユーグロ	ユーグロブリン		血漿+		ユーグロブリン+		アンチプ
				解時間 (日)	ブリン 溶解時間 (時間:分)	標準 (mm^2)	加熱 (mm^2)	ストレプトキナーゼ 標準 (mm^2)	加熱 (mm^2)	ストレプトキナーゼ 標準 (mm^2)	加熱 (mm^2)	ラスミン 抑制率 (%)
1		48	♀	9	7:30	30	25	650	90	621	108	100
2		40	♀	10	6:30	0	25	552	72	625	100	100
3		47	♀	8	6:30	20	0	870	100	975	56	100
4		47	♀	9	5:30	90	36	756	42	841	49	100
5		40	♀	10	5:30	48	25	812	12	840	81	100
6		45	♂	6	3:00	0	0	841	25	1,088	49	100
7		45	♂	5	6:00	0	0	725	49	980	49	100
8		52	♀	8	6:30	0	0	756	70	825	64	100
9		58	♀	6	5:30	36	0	632	80	875	49	100
10		58	♂	8	5:30	0	25	552	49	650	64	100
11		55	♂	5	3:00	0	0	930	36	820	72	100
12		34	♂	9	5:30	100	18	700	99	612	100	100
13		26	♀	6	4:30	68	18	488	90	—	100	100
14		32	♀	8	5:30	36	0	510	35	484	25	30.8
15		32	♂	6	8:30	0	0	689	16	506	20	100
16		20	♂	6	8:00	0	0	469	30	560	42	100
17		22	♀	9	7:30	20	16	700	80	700	72	100
18		24	♀	6	5:30	0	0	625	40	750	56	100
19		29	♂	11	8:30	35	0	713	80	468	24	78.7
20		37	♀	9	8:30	0	28	700	90	806	77	100
21		38	♀	11	7:30	48	0	—	—	—	—	—
平均値				7.9 ± 0.4	6:12 $\pm 0:20$	25.3 ± 6.6	10.3 ± 2.7	683.5 ± 27.7	59.3 ± 6.3	738.2 ± 39.7	62.9 ± 5.7	95.5 ± 3.3

表 3 老年高血圧者の各測定値

症例	氏名	年齢	性	血漿溶		ユーグロ		血漿+		ユーグロブリン+		アンチブ
				解時間	解時間	標準	加熱	標準	加熱	標準	加熱	抑制率
				(日)	(時間:分)	(mm ²)	(mm ²)	(mm ²)	(mm ²)	(mm ²)	(mm ²)	(%)
1		76	♀	4	5:30	128	90	1,126	1,406	620	40	94.1
2		67	♀	4	4:30	144	98	606	495	—	186	100
3		65	♂	8	12:00	72	30	1,684	121	982	294	100
4		78	♀	6	6:30	168	55	1,813	434	1,200	589	100
5		70	♀	8	4:30	100	30	1,390	1,419	992	588	100
6		60	♂	7	7:00	143	42	1,340	1,220	552	252	100
7		60	♀	8	6:30	0	0	756	70	825	64	100
8		60	♀	6	5:30	36	0	632	80	875	49	100
9		60	♂	8	5:30	25	0	552	49	650	64	100
10		60	♂	5	3:00	0	0	930	64	1,120	72	100
11		60	♀	9	5:30	48	0	2,156	900	1,394	130	100
12		69	♂	8	5:30	42	0	1,004	490	590	243	100
13		65	♀	11	6:30	0	0	850	110	556	655	100
14		60	♀	6	4:00	121	0	1,130	327	556	297	100
平均値		65.0		7.0 ±0.5	5:51 ±0:32	73.4 ±15.4	24.6 ±9.0	1,140.6 ±125.2	513.2 ±136.4	839.4 ±74.9	251.6 ±55.4	99.6 ±0.4

表 4 脳出血患者の各測定値

症例	氏名	年齢	性	発作後 経過期間	血漿溶		ユーグロ		血漿+ストレ		ユーグロブリン+		アンチブ
					解時間	解時間	標準	加熱	標準	加熱	標準	加熱	
					(日)	(時間:分)	(mm ²)	(mm ²)	(mm ²)	(mm ²)	(mm ²)	(mm ²)	(%)
1		47	♂	発作直後	2	2:00	270	99	565	112	578	159	35.3
2		61	♂	発作直後	4	2:00	90	0	1,368	800	1,026	825	100
3		41	♂	5時間後	1	1:00	—	—	—	160	—	100	100
4		76	♀	6時間後	2	3:00	483	156	1,092	182	764	120	86.7
5		66	♂	20時間後	2	6:00	0	0	1,120	667	960	708	100
6		64	♂	27時間後	2	3:00	121	49	1,264	72	572	72	100
7		41	♂	2日	3	2:30	312	110	370	54	576	192	67.6
8		43	♀	2日	4	7:00	868	110	1,706	524	1,095	345	43.5
9		47	♂	3日	2	5:30	336	156	1,368	1,683	815	1,008	100
10		63	♂	6日	2	1:00	70	49	342	49	400	80	100
11		60	♂	7日	6	6:00	0	0	720	210	957	270	100
12		70	♂	7日	3	7:00	0	0	1,127	534	990	483	100
13		47	♂	9日	3	5:00	308	54	2,844	530	2,078	358	100
14		63	♂	10日	4	1:30	60	30	1,520	542	1,250	280	100
15		69	♂	11日	5	4:30	55	30	1,488	614	792	270	100
16		69	♂	18日	3	4:30	323	154	2,520	1,446	2,112	256	100
17		69	♂	25日	3	2:30	304	272	2,235	2,102	1,542	619	100
18		65	♂	30日	2	2:00	210	81	1,814	526	1,616	99	58.3
19		63	♂	58日	5	10:00	256	99	1,140	878	604	342	100
脳出血初期例 の平均値		54.0			2.4 ±0.3	3:36 ±0:39	310.0 ±90.4	85.0 ±20.6	1,106.6 ±145.5	472.7 ±167.1	798.3 ±70.3	392.1 ±112.5	81.5 ±8.2
脳出血経過例 の平均値		63.8			3.6 ±0.4	4:24 ±0:50	158.6 ±40.2	76.9 ±24.9	1,575.0 ±237.8	743.1 ±182.3	1,234.1 ±177.6	305.7 ±48.3	95.8 ±4.0

表 5 脳硬塞患者の各測定値

症例	氏名	年齢	性	発作後 経過期間	血漿溶 解時間 (日)	ユーグロ ブリン 溶解時間 (時間:分)	ユーグロブリン		血漿+ストレ プトキナーゼ		ユーグロブリン+ ストレプトキナーゼ		アンチプ ラスミン 抑制率 (%)
							標準	加熱	標準	加熱	標準	加熱	
1		76	♀	9時間後	3	9:00	306	32	2,112	110	1,112	196	100
2		89	♀	10時間後	9	3:00	357	90	1,344	99	1,116	306	100
3		60	♂	1日	2	1:30	288	100	1,374	160	872	128	100
4		62	♂	1日	3	3:30	252	88	561	120	600	140	100
5		71	♀	1日	2	2:00	36	20	584	100	638	80	100
6		73	♀	3日	3	7:30	180	63	1,628	105	1,003	40	100
7		64	♀	3日	3	7:30	266	81	1,553	446	1,328	207	100
8		60	♀	3日	5	3:30	208	49	913	81	100	100	100
9		52	♀	6日	2	3:00	25	0	1,862	960	1,690	575	100
10		63	♂	7日	4	3:00	340	234	1,037	324	1,020	600	100
11		67	♂	7日	7	6:00	81	20	1,826	925	1,640	552	100
12		58	♀	7日	3	3:30	98	32	754	314	856	280	100
13		64	♀	7日	5	4:30	81	0	2,270	760	1,737	642	100
14		73	♀	10日	3	3:00	225	195	2,392	52	1,562	124	82.4
15		62	♂	13日	3	3:00	0	0	780	100	1,428	120	100
16		62	♂	14日	6	2:30	360	81	1,967	120	1,037	130	100
17		73	♀	17日	3	3:00	480	450	1,807	637	940	812	68.6
18		64	♀	22日	6	4:30	240	64	1,432	1,292	884	990	37.7
19		68	♀	35日	3	5:00	99	32	1,688	693	1,552	324	100
20		70	♂	47日	5	4:00	324	48	1,740	1,062	1,010	500	100
21		69	♂	5ヵ月	4	6:00	90	0	1,576	728	1,070	462	71.4
22		69	♂	6ヵ月	4	4:00	63	0	1,710	749	1,638	648	100
23		61	♂	4ヵ月	2	2:00	80	0	900	100	1,100	900	100
脳硬塞初期例 の平均値		69.4			3.8 ±0.8	4:42 ±0:57	236.6 ±32.4	65.4 ±9.7	1,258.6 ±178.1	152.6 ±39.9	846.1 ±128.7	149.6 ±27.9	100.0 ±0
脳硬塞経過例 の平均値		65.0			4.0 ±0.4	3:48 ±0:18	172.4 ±36.2	77.1 ±31.4	1,582.7 ±127.1	587.7 ±98.7	1,277.6 ±82.8	510.6 ±69.6	90.7 ±4.6

積は、標準平板では $839.4 \pm 74.9 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $251.6 \pm 55.4 \text{ mm}^2$ であり、アンチプラスミン抑制率は $99.6 \pm 0.4\%$ であった。

脳出血初期例および脳出血経過例では、血漿溶解時間はそれぞれ 2.4 ± 0.3 日、 3.6 ± 0.4 日であり、ユーグロブリン溶解時間は3時間 $36 \pm 0:39$ 分と4時間 $24 \pm 0:50$ 分であり、ユーグロブリン溶解面積は、標準平板では $310.0 \pm 90.4 \text{ mm}^2$ および $158.6 \pm 40.2 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $85.0 \pm 20.6 \text{ mm}^2$ および $76.9 \pm 24.9 \text{ mm}^2$ であり、ストレプトキナーゼ加血漿の溶解面積は、標準平板では $1,106.6 \pm 145.5 \text{ mm}^2$ および $1,575.0 \pm 237.8 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $472.7 \pm 167.1 \text{ mm}^2$ および $743.1 \pm 182.3 \text{ mm}^2$ であり、ストレプトキナーゼ加ユーグロブリンの溶解面積は、標準平板では $798.3 \pm 70.3 \text{ mm}^2$ および $1,234.1 \pm 177.6 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $392.1 \pm 112.5 \text{ mm}^2$ および 305.7 ± 48.3

mm^2 であり、アンチプラスミン抑制率は $81.5 \pm 8.2\%$ および $95.8 \pm 4.0\%$ であった。

脳硬塞初期例および脳硬塞経過例では、その平均値をみると、血漿溶解時間はそれぞれ 3.8 ± 0.8 日、 4.0 ± 0.4 日であり、ユーグロブリン溶解時間は4時間 $42 \pm 0:57$ 分、3時間 $48 \pm 0:18$ 分であり、ユーグロブリン溶解面積は、標準平板では $236.6 \pm 32.4 \text{ mm}^2$ および $172.4 \pm 36.2 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $65.4 \pm 9.7 \text{ mm}^2$ および $77.1 \pm 31.4 \text{ mm}^2$ であり、ストレプトキナーゼ加血漿の溶解面積は、標準平板では $1,258.6 \pm 178.1 \text{ mm}^2$ および $1,582.7 \pm 127.1 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $152.6 \pm 39.9 \text{ mm}^2$ および $587.7 \pm 98.7 \text{ mm}^2$ であり、ストレプトキナーゼ加ユーグロブリンの溶解面積は、標準平板では $846.1 \pm 128.7 \text{ mm}^2$ および $1,277.6 \pm 82.8 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $149.6 \pm 27.9 \text{ mm}^2$ および $510.6 \pm 69.6 \text{ mm}^2$ であった。アンチプラスミン抑制率

表 6 各疾患群の平均値

	症例数	血漿溶 解時間 (日)	ユーグロ ブリン 溶解時間 (時間：分)	ユーグロブリン		血漿＋ ストレプトキナーゼ		ユーグロブリン＋ ストレプトキナーゼ		アンチプ ラスミン 抑制率 (%)
				標準 (mm ²)	加熱 (mm ²)	標準 (mm ²)	加熱 (mm ²)	標準 (mm ²)	加熱 (mm ²)	
健康者	21	7.9 ±0.4	6：12 ±0：20	25.3 ±6.6	10.3 ±2.7	683.5 ±27.7 (n=20)	59.3 ±6.3 (n=20)	738.2 ±39.7 (n=19)	62.9 ±5.7 (n=20)	95.5 ±3.3 (n=20)
老年高血圧者	14	7.0 ±0.5	5：51 ±0：32	73.4 ±15.4	24.6 ±9.0	1,140.6 ±125.2	513.6 ±136.2	839.4 ±74.9 (n=13)	251.6 ±55.4	99.6 ±0.4
脳出血初期例	9	2.4 ±0.3	3：36 ±0：39	310.0 ±90.4 (n=8)	85.0 ±20.6 (n=8)	1,106.6 ±145.5 (n=8)	472.7 ±167.1 (n=8)	798.3 ±70.3 (n=8)	392.1 ±112.5	81.5 ±8.2
脳出血経過例	10	3.6 ±0.4	4：24 ±0：50	158.6 ±40.2	76.9 ±24.9	1,575.0 ±237.8	743.1 ±182.3	1,234.1 ±177.6	305.7 ±48.3	95.8 ±4.0
脳硬塞初期例	8	3.8 ±0.8	4：42 ±0：57	236.6 ±32.4	65.4 ±9.7	1,258.6 ±178.1	152.6 ±39.9	846.1 ±128.7	149.6 ±27.9	100.0 ±0
脳硬塞経過例	15	4.0 ±0.4	3：48 ±0：18	172.4 ±36.2	77.1 ±31.4	1,582.7 ±127.1	587.7 ±98.7	1,277.6 ±82.8	510.6 ±69.6	90.7 ±4.6

は初期例では 100±0%，経過例では 90.7±4.6% であった。

表 6 は健康者を含めてこれら疾患群の各検査成績の平均値を示したものである。

2. 各測定値の疾患群別の比較検討

各測定値の有意差検定は、t 検定を使用した。また、各疾患における男女の各検査成績の検討を行なったが、いずれも有意の差を認めなかった。

1) 血漿溶解時間：図 2 に示すごとく、健康者の平均血漿溶解日数は 7.9±0.4 日、老年高血圧者は 7.0±0.5 日で健康者と比較し、有意の差は認めなかった

が、脳出血初期例では 2.4±0.3 日、脳出血経過例では 3.6±0.4 日とそれぞれ健康者と比較し、有意の短縮を認めた (P<0.01)。また、脳硬塞においても、その初期例では 3.8±0.8 日、経過例では 4.0±0.4 日といずれも溶解日数に健康者と比較し有意の短縮を認めた (P<0.01)。

また、老年高血圧者と脳卒中例との比較においても、脳卒中初期例および経過例で、溶解日数の有意の短縮を認めた (P<0.01)。

脳出血初期例と脳出血経過例では、初期例に有意の短縮を認め (P<0.05)、脳出血初期例と脳硬塞初期例では、脳出血初期例に短縮傾向を認めた。

以上のごとく、脳出血および脳硬塞、とくにその初期例では健康者はもとより、老年高血圧者に比較して溶解日数の短縮、すなわちプラスミン活性の増加を認めた。とくに脳出血初期例において溶解日数のいちじるしい短縮を示す症例が多く、例えば、第 2 病日で死亡した脳出血例 (表 4 症例 3) では、発作後 5 時間の測定で、1 日で溶解を認めている。

2) ユーグロブリン溶解時間：図 3 に示すごとく、健康者の平均溶解時間は 6 時間 12±0：20 分であるのに対して、老年高血圧者では 5 時間 51±0：32 分であり、有意の差は認められなかった。これに対して脳出血初期例では 3 時間 36±0：39 分、脳出血経過例では 4 時間 24±0：50 分、脳硬塞初期例では 4 時間 42±0：57 分、脳硬塞経過例では 3 時間 48±0：18 分といずれも健康者に比較し、それぞれ P<0.01, P<0.05, P<0.05, P<0.01 で溶解時間の有意の短縮、すなわち、ユーグロブリンプラスミン活性の増加

図 2 血漿溶解時間

図3 ユーグロブリン溶解時間

を認めた。

また、老年高血圧者と脳卒中例を比較すると、脳出血初期例では $P < 0.05$ 、脳硬塞経過例では $P < 0.01$ で、それぞれ有意の短縮を認めた。

しかし、脳卒中初期例と経過例、また脳出血初期例と脳硬塞初期例の間には有意の差はみられなかった。

3) フィブリン平板法によるユーグロブリン溶解面積：図4に示したごとく、健康者の平均溶解面積は、標準平板で $25.3 \pm 6.6 \text{ mm}^2$ 、加熱平板で $10.3 \pm 2.7 \text{ mm}^2$ であるのに対して、老年高血圧者では標準平板で $73.4 \pm 15.4 \text{ mm}^2$ であり、健康者に比較して溶解面積の有意の増大を示し ($P < 0.01$)、加熱平板では $24.6 \pm 9.0 \text{ mm}^2$ であり、溶解面積の増大傾向を認めた。これに対し、脳出血初期例では標準平板で $310.0 \pm 90.4 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $85.0 \pm 20.6 \text{ mm}^2$ で、脳出血経過例ではそれぞれ $158.6 \pm 40.2 \text{ mm}^2$ 、 $76.9 \pm$

図4 ユーグロブリン溶解面積

24.9 mm^2 、脳硬塞初期例では標準平板で $236.6 \pm 32.4 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $65.4 \pm 9.7 \text{ mm}^2$ 、脳硬塞経過例ではそれぞれ $172.4 \pm 36.2 \text{ mm}^2$ 、 $77.1 \pm 31.4 \text{ mm}^2$ であり、いずれも健康者に比較して、明らかな溶解面積の増大、すなわちユーグロブリンプラスミン活性の有意の増加を認めた ($P < 0.01$)。

また、老年高血圧者と脳卒中との比較においても、脳硬塞経過例の加熱平板をのぞいて、いずれもユーグロブリンプラスミン活性の有意の増加を認めた (脳出血初期例の標準平板 $P < 0.01$ 、加熱平板 $P < 0.01$ 、脳出血経過例の標準平板 $P < 0.05$ 、加熱平板 $P < 0.05$ 、脳硬塞初期例の標準平板 $P < 0.01$ 、加熱平板 $P < 0.05$ 、脳硬塞経過例の標準平板 $P < 0.05$)。

脳出血例と脳硬塞例、またそれぞれの初期例と経過例の間には有意の差は認められなかった。

4) フィブリン平板法によるストレプトキナーゼ加血漿溶解面積：図5に示すごとく、健康者の平均溶解面積は標準平板では $683.5 \pm 27.7 \text{ mm}^2$ 、加熱平板では $59.3 \pm 6.3 \text{ mm}^2$ であるのに対して、老年高血圧者ではそれぞれ $1,140.6 \pm 125.2 \text{ mm}^2$ 、 $513.2 \pm 136.4 \text{ mm}^2$ であり、健康者に比較して明らかに溶解面積の増大、すなわちストレプトキナーゼ加プラスミン活性増加を認めた ($P < 0.01$)。脳卒中中例においても脳出血初期例ではそれぞれ $1,106.6 \pm 145.5 \text{ mm}^2$ 、 $472.7 \pm 167.1 \text{ mm}^2$ 、脳出血経過例では $1,575.0 \pm 237.8 \text{ mm}^2$ 、 $743.1 \pm 182.3 \text{ mm}^2$ であり、また脳硬塞初期例ではそれぞれ $1,258.6 \pm 178.1 \text{ mm}^2$ 、 $152.6 \pm 39.9 \text{ mm}^2$ 、脳硬塞経過例では $1,582.7 \pm 127.1 \text{ mm}^2$ 、 $587.7 \pm 98.7 \text{ mm}^2$ であり、いずれも健康者と比較して明らかなストレプトキナーゼ加プラスミン活性の増加を認めた。

さらに老年高血圧者と脳卒中中例との比較では、脳出血初期例では有意の差は認められなかったが、脳出血経過例では増加傾向を認めた。また、脳硬塞初期例で

図5 血漿+ストレプトキナーゼ溶解面積

は標準平板では有意の差は認められなかったが、加熱平板ではむしろ減少傾向を認め、脳硬塞経過例では標準平板で有意の増大を認めた ($P < 0.05$) が、加熱平板では有意の差を認めなかった。

また、脳出血の初期例と経過例との比較では経過例においてストレプトキナーゼ加プラスミン活性の増加傾向があり、脳硬塞初期例と経過例では、経過例において標準平板では増大傾向、加熱平板では有意の増大を認めた ($P < 0.01$)。

5) フィブリン平板法によるストレプトキナーゼ加ユーグロブリン溶解面積：図 6 に示すごとく、平均溶解面積は健康者では標準平板で $738.2 \pm 39.7 \text{ mm}^2$ 、加熱平板で $62.9 \pm 5.7 \text{ mm}^2$ であるのに対して、老年高血圧者ではそれぞれ $839.4 \pm 74.9 \text{ mm}^2$ 、 $251.6 \pm 55.4 \text{ mm}^2$ であり、標準平板で溶解面積の増大傾向、すなわちストレプトキナーゼ加プラスミン活性の増加傾向を認め、加熱平板で有意の増加を認めた ($P < 0.01$)。

図 6 ユーグロブリン+ストレプトキナーゼ溶解面積

これに対し、脳出血初期例では標準平板で $798.3 \pm 70.3 \text{ mm}^2$ と健康者に比較して差は認められず、加熱平板では $392.1 \pm 112.5 \text{ mm}^2$ と有意の増加を認めた ($P < 0.01$)。脳出血経過例ではそれぞれ $1,234.1 \pm 177.6 \text{ mm}^2$ 、 $305.7 \pm 48.3 \text{ mm}^2$ であり、明らかな増加を認めた ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。また、脳硬塞初期例でも標準平板で $846.1 \pm 128.7 \text{ mm}^2$ であり、有意の差を認めなかったが、加熱平板では $149.6 \pm 27.9 \text{ mm}^2$ でストレプトキナーゼ加プラスミン活性の有意の増加を認めた ($P < 0.01$)。脳硬塞経過例ではそれぞれ $1,277.6 \pm 82.8 \text{ mm}^2$ 、 $510.6 \pm 69.6 \text{ mm}^2$ であり、脳出血経過例と同様に健康者と比較し有意の増加を認めた ($P < 0.01$)。

さらに老年高血圧者と脳卒中例との比較では、脳出血初期例では標準、加熱平板ともに有意の差は認められなかったが、脳出血経過例では標準平板において有

意の増加を認め ($P < 0.05$)、加熱平板では増加傾向を認めた。また、脳硬塞初期例では、脳出血初期例と同様に差は認められず、経過例では標準、加熱両平板において有意の増加を認めた (ともに $P < 0.01$)。

また、脳出血初期例と経過例とでは、経過例において標準平板で増大傾向を認め、脳硬塞初期例と経過例とでは、経過例において両平板に有意の増大を認めた ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

6) アンチプラスミン抑制率：図 7 に示すごとく、健康者の平均抑制率は $95.5 \pm 3.3\%$ であり、これに対して老年高血圧者では $99.6 \pm 0.4\%$ 、脳出血初期例では $81.5 \pm 8.2\%$ 、脳出血経過例では $95.8 \pm 4.0\%$ 、脳硬塞初期例では $100 \pm 0\%$ 、脳硬塞経過例では $90.7 \pm 4.0\%$ であり、健康者および老年高血圧者に比較していずれも有意の差は認められなかった。

図 7 アンチプラスミン抑制率

しかし、アンチプラスミンの減少を認めた症例数は、老年高血圧者では 14 例中 1 例 (7.1%) であるのに対し、脳出血初期例では 9 例中 4 例 (44.4%)、脳硬塞経過例では 11 例中 4 例 (36.4%) であり、脳出血初期例および脳硬塞経過例においては、老年高血圧者に比較して、アンチプラスミンの減少を示す症例が多く認められた。

また、脳出血初期例および脳硬塞経過例においてアンチプラスミンの減少を認めた症例のうち、プラスミン活性の増加をともなった症例は、脳出血初期例では 4 例中 3 例、脳硬塞経過例では 4 例中 2 例であった。

すなわち、少数例ではあるが、アンチプラスミンの減少がプラスミン活性の増加、すなわち線溶の亢進に関連を有すると思われるものがあつた。

3. 小括

以上の結果を要約するとつぎのごとくである。

- 1) 血漿溶解時間で測定されたプラスミン活性は、健康者と老年高血圧者では有意の差は認めないが、健康者、老年高血圧者と比較して、脳卒中ではプラスミン活性の有意の増加を認めた。
- 2) 脳出血の初期例と経過例では、脳出血初期例でプラスミン活性の有意の増加を示していた。
- 3) 脳出血初期例では脳硬塞初期例に比較してプラスミン活性の増加の傾向があつた。
- 4) ユーグロブリン溶解時間およびフィブリン平板法による標準・加熱両平板のユーグロブリン溶解面積で測定されたユーグロブリンプラスミン活性は、健康者と比較し、老年高血圧者では増加の傾向を、脳卒中例では有意の増加を認めた。
- 5) 老年高血圧者と比較して脳出血初期例ではユーグロブリンプラスミン活性は有意の増加を示し、脳出血経過例でも増加の傾向があり、脳硬塞では初期例および経過例とも増加の傾向を示した。
- 6) フィブリン平板法の標準・加熱両平板によるストレプトキナーゼ加血漿およびストレプトキナーゼ加ユーグロブリン溶解面積で測定されたストレプトキナーゼ加プラスミン活性は、健康者と比較して、老年高血圧者および脳卒中経過例では有意の増加を認め、脳卒中初期例では標準平板のストレプトキナーゼ加ユーグロブリンをのぞき有意の増加を認めた。
- 7) 老年高血圧者と比較して脳出血初期例および脳硬塞初期例ではストレプトキナーゼ加プラスミン活性に有意の差を認めなかったが、脳出血経過例では増加の傾向を、また脳硬塞経過例では有意の増加を認めた。
- 8) 脳卒中の初期例に比較して経過例ではストレプトキナーゼ加プラスミン活性の増加の傾向を認めた。
- 9) 脳出血初期例および脳硬塞経過例においてはプラスミン活性の増加とともにアンチプラスミンの減少を示す症例を認めた。

考案

現在、線維素溶解現象測定法としては、全血または血漿溶解時間法^{12, 18)}、稀釈系列法¹⁹⁻²⁴⁾、フィブリン溶解時間法²⁵⁻²⁹⁾、カゼイン分解法^{30, 31)}、合成基質分

解法³²⁾、フィブリン平板法^{16, 17)}、トロンボエラストグラフィー法³⁴⁾、その他多くの方法³⁵⁻³⁷⁾が報告されている。

他方、線溶系に関与する因子としては、凝固系をのぞいても、正常の血液中にはプラスミノゲン、プロアクチベーター、アンチプラスミンなどの存在が考えられており、出血や血栓形成などの異常状態時には、さらに活性プラスミンおよびアクチベーターの出現、その他種々の因子が複雑に関与することが考えられる。現在のところ、これらの因子のすべてを正確に分離して測定する臨床検査法はないと考えられるが、各因子の総和である線溶能の動きに加えて、線溶系因子の変動を検索することも、線溶状態を把握するうえに重要なことと考えたのである。

脳血管障害時における線溶状態をより正しく把握するために、全般的な線溶能を知る手段として、血漿溶解時間の測定を行なうとともに、アンチプラスミンによってマスクされている線溶能を主として反映し、また血中のプラスミノゲンアクチベーターの動向をある程度知ることができるものとして、ユーグロブリン溶解時間、さらにフィブリン平板法によるユーグロブリン溶解面積の測定を行ない、またプラスミノゲンプロアクチベーターをおもに反映するものとしてストレプトキナーゼ加血漿およびストレプトキナーゼ加ユーグロブリンの溶解面積を測定し、さらにアンチプラスミン抑制率を算出追求した。

著者の成績では、脳卒中前状態にあると考えられる老年高血圧者では、プラスミン活性は健康者と差がなく、ユーグロブリンプラスミン活性は増加の傾向があり、ストレプトキナーゼ加プラスミン活性は有意の増加を示し、またアンチプラスミン抑制率はほぼ 100%に近いことを認めている。この結果は、老年高血圧者では表現型の線溶能に亢進はみられないが、その線溶系因子が増加しており、潜在性の線溶能に亢進傾向があることを示すものであって、これはアンチプラスミン、または他のインヒビターの関与によるものと考えられる。

高血圧の線溶に関する研究としては、Niwiarowski ら³⁷⁾は腎性、本態性、動脈硬化性などの各高血圧患者について線溶能の検索を行ない、これら高血圧者群においては、プラスミノゲンプロアクチベーターの増加があるが、ユーグロブリン線溶能はむしろ抑制されており、高血圧の進展には腎組織におけるプラスミノゲンアクチベーターの生成障害がプラスミンの生成

を妨げ、キニン系を介して血圧上昇の補助因子の一つとなっているとのべている。また、五島ら³⁾は、高血圧群、動脈硬化群では血中プラスミン活性値が亢進しているものと低下しているものがあることを認め、ウサギにラノリン、アドレナリン、プラスミン、イプシロンなどを負荷してえた実験成績から、血中プラスミン活性の亢進は、血管壁の透過性を亢進させることにより、動脈硬化の進行を促がし、他方、血中プラスミン活性の低下は、血漿フィブリノーゲン量の増量をきたし、血栓形成の一因となりうる事が考えられるとのべている。大根田³⁸⁾は、脳出血の直接原因である血管壊死は脳内の中型小型動脈の類線維素変性であること、また各種動物における類線維素変性の発生実験において、プラスミン活性の亢進、血管透過性の亢進を認め、渡部³⁹⁾はプラスミンによる線維素分解産物は、末梢血管透過性を亢進させると報告している。

著者の老年高血圧者における成績では、プラスミン活性は正常範囲内の変化であり、ユーグロブリンプラスミン活性、ストレプトキナーゼ加プラスミン活性の増加を認めた成績をもって、直ちに老年高血圧者の線溶能が亢進状態にあるとはいえないが、なんらかの機転により、アンチプラスミンによる抑制が除かれ、また増加した線溶系因子が活性化されると線溶能が亢進し、ひいては線維素分解産物を介して血管透過性も亢進し、その結果、類線維素変性の発生を促がすことも考えられる。

このような意味から、老年高血圧者でストレプトキナーゼ加プラスミン活性の増加が認められたことは、本症の線溶能が亢進準備状態にあるとも推定され、これが脳動脈硬化と高血圧を背景としておこる脳血管障害の発生に関与する重要な一つの因子となることが考えられる。

脳出血例のプラスミン活性は、著者の成績では老年高血圧者に比較して有意に増加しており、とくにその初期例では高い活性値を示す例が多く、ユーグロブリンプラスミン活性も初期例では有意の増加を示し、経過例では増加の傾向があった。他方、ストレプトキナーゼ加プラスミン活性は、脳出血初期例では老年高血圧者と差を認めなかったが、経過例では増加の傾向を認めた。また、脳硬塞例でもプラスミン活性は老年高血圧者に比較して有意の増加を認めたが、その程度は脳出血初期例より低く、脳硬塞初期例においては経過例よりも溶解日数の短縮を認めたが、有意の差はなかった。ユーグロブリンプラスミン活性も増加の傾向を

示したが、脳硬塞の初期例と経過例では有意の差は認められず、ストレプトキナーゼ加プラスミン活性はその経過例においてのみ有意の増加を認めた。

すなわち、脳出血ではその初期例でもっとも強い線溶亢進状態にあり、経過例では線溶亢進の程度が低下する。脳硬塞では線溶亢進を認めるが、初期例と経過例ではあきらかな差は認められなかった。しかし、脳出血、脳硬塞いずれの初期例よりもストレプトキナーゼ加プラスミン活性は経過例で増加の傾向があり、これらの結果より脳出血の初期例を除けば脳出血と脳硬塞では明らかな差は認められなかった。

脳卒中例で認められたプラスミン活性の増加は、アンチプラスミンの減少している例が少ないことから考えると、アンチプラスミンの減少のみによってプラスミン活性の増加がおこるとは考えにくく、その前段階物質の活性化および組織アクチベーターの血中への移行なども考慮に入れなければならない。

脳卒中例の線溶に関して、美原ら⁵⁾は、脳出血発作後 24 時間以内の症例では、血中プラスミン活性の亢進を示すものが多く、発作後 2 週間を経過すると、プラスミン活性は低下する傾向を示し、また 24 時間以内に測定した例では、死亡例は生存例に比較していちじるしい酵素活性の上昇を示すものが多い。脳硬塞例では発作後 24 時間以内に血中プラスミン活性の亢進を示した症例はきわめて少なく、中大脳動脈領域全体におよぶような大軟化巣を認めた 2 例では血中プラスミン活性の亢進を認めたと報告している。また、五島ら²⁾は脳出血において血漿溶解時間は症例の 1/3 で短縮を示し、ストレプトキナーゼ加プラスミン活性は約半数で増加しており、低下するものはなく、これに対して脳硬塞では血漿溶解時間の短縮を示した症例はなく、12 例中 7 例が延長を示し、ストレプトキナーゼ加プラスミン活性は大部分が正常範囲内であり、1 例のみが増加を示した。高血圧を含む動脈硬化症例ではストレプトキナーゼ加プラスミン活性は 1/4 の症例で減少を示したが、血漿溶解時間は数例に短縮を認めたとのべている。加瀬ら⁷⁾は脳出血では発作時線溶能の亢進が優位を占め、凝固能は亢進を示さず、脳血栓と一過性脳虚血発作では発作時凝固能の亢進が優位を占め、線溶能の亢進傾向を認めず、発作後 3 日までは脳出血群と脳血栓および一過性脳虚血発作群との間には差を認めるが、5～7 日で両者はほぼ正常近くになってくるとのべている。

以上のごとく、おおかたの見解は脳出血初期で線溶

の亢進、脳硬塞初期では正常または低下であるが、阿部ら⁸⁾は脳出血と脳硬塞の3日以内の症例においてはユーグロブリン溶解時間の短縮、4日以上経過した比較的静止の時期には遅延傾向を示すと報告しており、Karpinskaia⁹⁾は脳出血、脳虚血ともに1時間以内では線溶能の亢進を認めるが、この際、どのような形で発作が進行したか一脳内出血か、脳血栓か—ということは大して問題にならない。その後虚血では発作後1~2日にわたって低下し、出血においては発病の数時間後から数日間経過後も亢進すると報告している。このように、線溶能は脳出血、脳硬塞ともにその初期には亢進するというものもある。

著者の成績でも、プラスミン活性ではKarpinskaiaの報告と同じく、またユーグロブリンプラスミン活性では阿部の報告と同じく、脳出血、脳硬塞いずれでも初期例ではプラスミン活性およびユーグロブリンプラスミン活性の増加を認め、脳出血経過例では、その初期例に比較し、プラスミン活性の低下を認めているが、ユーグロブリンプラスミン活性は明らかな差が認められず、また脳硬塞経過例ではその初期例と比較し、プラスミン活性およびユーグロブリンプラスミン活性に明らかな差を認めず、この点に関しては諸家の成績と必ずしも一致しなかった。

脳卒中発作後3日以内の初期例において、プラスミン活性の増加を示さない症例(表5の症例2)もあったが、美原ら³⁾は脳出血発作直後から経時的に血中プラスミン活性の観察を行ない、卒中発作後にいちじるしいプラスミン活性の上昇を認め、その後、時間の経過とともにプラスミン活性が低下する場合と発作直後にはプラスミン活性のいちじるしい上昇をみないが、発作後しばらく経過して、酵素活性のいちじるしい上昇を示す例があるとのべている。また、前述したように、Karpinskaiaは脳硬塞ではプラスミン活性は1~2日で低下するとのべており、著者の症例2はこのような時期における検索であったものと考ええる。このようなプラスミン活性の経時変化と、臨床経過との関係については、なお多くの症例の積み重ねで結論をくださねばならない。

脳卒中初期における静脈血の線溶能亢進は出血の原因であったものか、また、生じた血腫や血栓に対する防禦反応としておこったものか、などについての意味づけには問題が多い。

これについては、著者の検査例では、脳卒中発作直前のものがなく、発作前後の比較は不可能であるが、

著者の検査が肘静脈からの採血で行なったものであり、イヌによる脳血腫作成により、髄液の線溶能の亢進がおきても、循環血液の線溶能は髄液におけるほど著明な変動を示さなかったという報告⁴⁾から考えると、脳組織の一部の破壊により、血中に流出した組織アクチベーターが、化学量論的に反応して生じたプラスミンのみによって、循環血液の線溶能の亢進がおくるとは考えにくく、何か全身性の反応によりおこると考えた方が妥当であると考え、この際、凝血因子、抗プラスミンの影響も考慮に入れねばならないことはもちろんである。

また、著者の老年高血圧者の成績を、脳卒中発作前の成績と見做して、その線溶能の態度をみると、老年高血圧者ではストレプトキナーゼ加プラスミン活性の増加、およびユーグロブリンプラスミン活性の増加の傾向が認められたにもかかわらず、プラスミン活性の増加を認めず、他方、脳卒中初期例ではプラスミン活性、ユーグロブリンプラスミン活性の増加を認めたにもかかわらず、ストレプトキナーゼ加プラスミン活性が老年高血圧者のそれとあまり差がないことから考えると、線溶亢進にはプラスミノゲンプロアクチベーターの活性化がその一端になっているものと考ええる。

以上のように、単に全体の線溶能を知るにとどまらず、さらにそれに関係ある線溶系因子の態度についても検索を行ない、脳血管障害の線溶能亢進の事実を明らかにしたが、これにより線溶能の面よりの本症の治療、また予防に確実な指標を与えたものと考ええる。

結 論

老年高血圧者と脳卒中患者における線溶能および線溶系因子の態度を検索して、つぎの結果をえた。

1) 老年高血圧者のプラスミン活性は健康者と有意の差はなかったが、脳卒中では健康者に比較し有意の増加を認めた。また、脳出血初期例のプラスミン活性は脳出血経過例と比較し有意の増加を認めたが、脳硬塞例では有意の差を認めなかった。

2) 老年高血圧者のユーグロブリンプラスミン活性は、健康者と比較して増加の傾向があり、脳卒中では健康者に比較し、有意の増加を認めた。また、老年高血圧者と比較して、脳出血初期例のユーグロブリンプラスミン活性は有意の増加を示し、脳出血経過例、脳硬塞初期例および経過例では増加の傾向を認めた。

3) 老年高血圧者のストレプトキナーゼ加プラスミ

ン活性は健康者に比較して有意の増加を示し、また脳卒中中では、その初期例における標準平板の場合を除き、ストレプトキナーゼ加プラスミン活性の有意の増加を示した。

また、老年高血圧者と比較して脳卒中初期例ではストレプトキナーゼ加プラスミン活性の有意の差を認めなかったが、脳出血経過例では増加の傾向を、また脳硬塞経過例では有意の増加を認め、脳卒中初期例と比較して経過例ではストレプトキナーゼ加プラスミン活性の増加の傾向を認めた。

4) 脳出血初期例および脳硬塞経過例においてプラスミン活性の増加とともにアンチプラスミンの減少を示す症例が認められた。

5) 以上の事実から脳卒中中、ことに脳出血初期にはプラスミン活性の増加、すなわち線溶能の亢進があるが、この線溶能亢進は、脳卒中初期にはプラスミノゲンプロアクチベーターの活性化が、脳出血初期にはこれに加えてアンチプラスミンの減少が、線溶能亢進の一端を担うものと推定される。

稿を終るにあたり、本研究のご指導、ならびに本論文のご校閲をして頂いた新城之介教授に感謝するとともに、本研究中多大のご援助を頂いた河野靖助教授、林彰郎講師、教室各位に厚くお礼申しあげます。

本論文の要旨は昭和42年10月第9回日本老年医学会総会、昭和43年4月第65回日本内科学会総会で発表した。

文献

- 1) 沖中重雄：脳血管障害の疫学的研究。日本医事新報，**2352**，3，1969。
- 2) Goto, Y., Murakami, K., and Aizawa, T.: The study on plasmin in cases with cerebral vascular lesion. *Keio J. Med.*, **8**, 293, 1959.
- 3) 五島雄一郎，長谷川恒雄，荒木五郎，滝塚久志，神田昭典，小玉隆一，森蛟祐，村上恵一，佐藤信久，永野志朗，若松英男，中村治雄，堀貞昭，垣見亮次，加藤正弘：動脈硬化におけるプラスミンの意義。老年病，**6**，473，1962。
- 4) Mihara, H., Takatama, M., Yoshida, Y., and Mihara, H.: Studies on variation in plasmin(blood fibrinolysin) activity in cases with cerebral apoplectic diseases. *Keio J. Med.*, **11**, 145, 1962.
- 5) 高玉真光，美原博，吉田洋二：脳卒中中のさいの血液中のプラスミン。老年病，**8**，301，1964。
- 6) 土屋博文，原田歳久，道川建一，村上恵一，片山哲二，大川日出夫，野口八郎：脳血管障害の線溶能。高令医学，**8**，109，1968。
- 7) 加瀬正夫，冷幸田英三，伊藤怜子：脳卒中中の薬物治療。内科，**22**，1289，1968。
- 8) 大瀧重敏，阿部恒男：動脈硬化性疾患と blood fibrinolytic activity について。広島医学，**22**，223，1969。
- 9) Karpinskaia, V.M.: Dynamics of fibrinolysis and of

some coagulation components in different forms of disturbed cerebral circulation, *ZH. Neuropathol. Psychiatry.*, **68**, 41, 1968.

- 10) 林麟，北村精一，日比野進，岡本彰祐，長谷川弥人，旗野倫，岡本歌子：線溶現象の基礎と臨床。p. 27，医学書院，東京，1966。
- 11) Sudhakaran, M. I., Dewar, H.A.: Increased fibrinolytic activity in venous blood of hemiplegic limbs. *Br. Med. J.*, **2**, 613, 1967.
- 12) Ratnoff, O.D.: Studies on a proteolytic enzyme in human plasma, IV. The rate of lysis of plasma clots in normal and diseased individuals with particular reference to hepatic disease. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **64**, 29, 1949.
- 13) Kowalski, E., Kopec, M., and Niwirowski, S.: An evaluation of the euglobulin method for the determination of fibrinolysis. *J. Clin. Pathol.*, **12**, 215, 1959.
- 14) Milstone, H.: A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis. *J. Immunol.*, **42**, 109, 1941.
- 15) 安部英，風間睦美：線維素溶解現象の臨床と測定法の実験。P. 25，第一製薬，東京，1965。
- 16) Astrup, T., and Müllertz, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem. Biophys.*, **40**, 346, 1952.
- 17) Lassen, M.: Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. *Acta Physiol. Scand.*, **27**, 371, 1952.
- 18) Macfarlane, R.G.: Fibrinolysis following operation. *Lancet*, **2**, 10, 1937.
- 19) Macfarlane, R.G., Biggs, R.: Observation on fibrinolysis, spontaneous activity associated with surgical operations, trauma, and C. *Lancet*, **14**, 862, 1946.
- 20) Macfarlane, R. G., Pilling, J.: Observations on fibrinolysis, Plasminogen, plasmin and antiplasmin content of human blood. *Lancet*, **2**, 562, 1946.
- 21) Unger, G., and Mist, S.H.: Observations on the release of serum fibrinolysin by specific antigen, peptone, and certain polysaccharides. *J. Exp. Med.*, **90**, 39, 1949.
- 22) Fearnley, G.R., Revill, R., Tweed J.M.: Observations on the inactivation of fibrinolytic activity in shed blood. *Clin. Sci.*, **11**, 309, 1952.
- 23) 福武勝博，藤巻道男，志田圭司：線維素溶解酵素の新しい臨床測定法(ε-ACA 滴定法)。臨床病理，**9**，325，1961。
- 24) Ferguson, J.H., Mich, A.A.: A new fibrinolytic method for the assay of proteases and its application to an analysis of coagulation, phenomena in rabbit blood. *J. Lab. Clin. Med.*, **28**, 1156, 1943.
- 25) Loomis, E.C., George, C., and Ryder, A.: Fibrinolysin; Nomenclature, unit, assay, preparation and properties. *Arch. Biochem.*, **12**, 1, 1947.
- 26) Lewis, J.H., and Ferguson, J.H.: Studies on a proteolytic enzyme system of blood. I. Inhibition of fibrinolysin. *J. Clin. Invest.*, **29**, 486, 1950.
- 27) Colgan, J., Gates, E., and Miller, L.L.: Serum and urinary fibrinolytic activity related to the he-

- morrhagic diatheses in irradiated dogs. *J. Exp. Med.*, **95**, 531, 1952.
- 28) Von Kaulla, K.N. : Intravenous protein-free pyrogen, A powerful fibrinolytic agent in man. *Circulation*, **17**, 187, 1958.
- 29) 岡本歌子, 井口豊, 横井弥毅男 : ヒト血清の whole plasmin 値の測定法と測定値の動揺範囲. *綜合医学*, **17**, 665, 1960.
- 30) Müllerts, S. : Formation and properties of the activator of plasminogen and of human and bovine plasmin. *Biochem. J.*, **61**, 424, 1955.
- 31) Norman, P.S. : Studies of the plasmin system, I. Measurement of human and animal plasminogen. Measurement of an activator in human serum. *J. Exp. Med.*, **108**, 423, 1957.
- 32) Troll, w., Shery, S., and Wachman, J. : The action of plasmin on synthetic substrates. *J. Biol. Chem.*, **208**, 85, 1954.
- 33) Hartert, H. : Blutgerinnungsstudien mit der thrombelastographie, einen neuen untersuchungsverfahren. *Klin. Wochenschr.*, **26**, 577, 1948.
- 34) Shulman, N.R., and Tagnon, H.J. : Proteolytic activity determined with a substrate tagged with radioactive iodine. *J. Biol. Chem.*, **188**, 69, 1950.
- 35) Gomez, R.L., Wheeler, H.B., Belko, J.S., Warren, B.S.R. : Observations on the uptake of a radioactive fibrinolytic enzyme by intravascular clots. *Ann. Sur.*, **158**, 905, 1963.
- 36) Laursen, B., and Gormsen, J. : Spontaneous fibrinolysis demonstrated by immunological technique. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **17**, 42, 1967.
- 37) Prokopowicz, J., Worowski, K., Poplawski, A., Gabryelewics, A., Niewiarowski, S. : Fibrinolytic system in patients with hypertensive cardiovascular disease. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **17**, 1, 1967.
- 38) 大根田玄寿 : 動脈病変, ことに類線維素変性, 血管壊死, 動脈硬化と血漿蛋白質. *日本臨床*, **17**, 151~163, 1959.
- 39) 渡部英史 : 血液 plasmin 系の実験的活性化に伴う出血および滲出に関する研究. *日生理誌*, **22**, 983, 1960.
- 40) 美原恒 : 実験的脳血腫による線溶亢進とその統御. *日生理誌*, **30**, 431, 1968.

(受付 : 1975 年 6 月 16 日)