シンポジウム 血液の凝固と臨床

(6) 線維素溶解現象

慶応義塾大学医学部内科教室 (三方一沢教授)

長谷川 弥人

SYMPOSIUM ON THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF BLOOD COAGULATION

(6) FIBRINOLYSIS AND CLINICAL MEDICINE

Mitsuto HASEGAWA M.D.

Department of Medicine, School of Medicine, Keio University

線維素溶解現象と臨床

1) はじめに

線維素溶解現象 (以下線溶と略す) の発見は、約 100 年以前にさかのぼることができるが、線溶と内科臨床との結びつきは最近 10 数年にすぎない²⁾⁹⁾¹⁵⁾²⁰⁾。ことに線溶阻止薬が本邦で発見されてより¹⁴⁾、著しく臨床家の興味を引くようになった。しかし、線溶の臨床は、その範囲がきわめて広いので、時間の関係上わたたくしは、教室の臨床経験と研究とを中心として報告する。

2) 内科疾患と線溶系

われわれは、過去数年間に内科疾患約 350 例について約 1000 回検査した。その方法は、① 血漿フィブリン溶解試験、Ratnoff 法¹⁹⁾、正常値 7 日以上、② euglobulin 分層プラスミン値、Lewis 変法¹⁰⁾、正常値 180 分以上、③ 血清 SK 活性プラスミン値 (血清全プラスミン値) 岡本法¹⁶⁾ (Colgan 変法³⁾)、正常値 7 分 30 秒～15 分、④ euglobulin 分層 SK 活性プラスミン値の四つの測定である。かつ同時に血漿フィブリノーゲンの測定をした (Gram の変法⁶⁾)。検査症例中、線溶系に影響を及ぼすと思われる薬剤を使用しない症例 273 例、検査 434 回の成績をまとめ、線溶亢進の頻度を示すと図の如くなる (図略)。

それぞれの疾患群のなかで、線溶亢進 (プラスミン活性上昇) を示す頻度の高い疾患をあげると、再生不良性貧血、急性白血病、血友病、肝硬変、胆嚢炎胆石症、悪性腫瘍、尿路結石および遊走腎、胃十二指腸潰瘍、急性脾炎、亜急性細菌性心内膜炎、尿路感染症、気管支肺感染症、髄膜炎、心筋硬塞、イヌ動脈狭窄、脳出血クモ膜下出血、Cushing 症候群、甲状腺機能低下症、末端巨大症、甲状腺機能亢進症、糖尿病、リウマチ熱、リウマチ性関節炎、播種性紅斑性狼瘡などであった。興味あることは従来あまり報告⁷⁾のみられない膠原病、内分泌疾患にも高頻度に認めたこと、および、疾患により亢進を示す検査法が異なることである。これらの疾患においては、線溶亢進がその発病機転ないし進行に、あるいはその症状の発生機転に何らかの役割を演ずると推定できるが、現在のところ 2～3 の報告⁵⁾⁷⁾²²⁾はあるが、ほとんど不明といつても過言でなく、わずかに出血に関して強調⁴⁾¹²⁾²¹⁾されているのみである。

3) 出血と線溶

線溶系が凝固系と関連することより、当然出血との関係が予想されるのであるが、線溶亢進を出血のすべての原因とするには疑問の点がある。そこでその解明のため、次の検討を行なった。

表 1. 出血と線溶亢進と血小板 (未治療症例)

	出血	Retnoff 法	血小板
急性白血病	20	(+)	15
			↑ 10 (66.6%) → 5
	5	(-)	5
			↑ 0 (0%) → 5
再生不良性貧血	38	(+)	29
			↑ 19 (65.5%) → 10
	9	(-)	9
			↑ 4 (40.4%) → 5

図 1. 出血と線溶亢進, 血小板減少の関係 (イヌ)
(出血は腹壁皮膚の損傷による)

まず临床上, 急性白血病では, 出血を伴わない症例では線溶亢進 (フィブリン溶解試験) がみられない。また血小板数の著明の減少例が少ない傾向にある。再生不良性貧血 (以下再不貧) でも同様に, 出血のある症例に, 線溶亢進, 著明の血小板減少症の頻度が, 出血のないものに比して, 高い傾向を示した (表 1)。この事実, 出血の原因の全部を線溶亢進と血小板減少症に帰することは出来ないとしても, この両者が大きな役割を演ずることを示すといえよう。しかし例外的の症例のあることも事実である。さらにこの関係を明確にするために, 次の実験を行なった。

イヌの腹壁皮膚に網状にうすく損傷を加え 30 秒間の出血を濾紙にて吸い取り, 時間毎にその血色素量を測定した。その結果 (図 1), 対照群 (ヒト血清のみの静注) では, 出血は 40~50 分で止んだが, 線溶亢進 (ヒト血清とストレプトキナーゼ (以

図 2. 出血と線溶亢進, 血小板減少との関係
(ウサギ腸間膜の微小血管)

図 3

下 SK) 静注) させた群では, 出血量の増加とともに止血が 70~80 分と著しく遅延した。またコバルト照射により血小板減少をおこした群に, 線溶亢進をおこさせると, 出血量が増大し, なかなか止血しない。

次にウサギにおいて, 腸間膜を露出し, 顕微鏡下で微小血管を観察した。血管を損傷しないと, 線溶亢進させても出血がおこらない。人工的に小出血をおこし, さらに線溶亢進をおこさせると, 出血がつよくなり止血しない。同じことを, コバルト照射して血小板減少をおこしたウサギに行なうと, より速かに出血がつよくなり, 出血の程度もはなはだ著明となる (図 2)。また同じく腸間膜の血管の観察で, hyaluronidase を注射したので出血がおこらないが, 線溶亢進後に hyaluronidase を注射すると出血がおこる (図 3)。

以上実験から, 線溶亢進のみでは出血がおこらないが, 血管壁の微細な変化または傷害が加わる

ことにより、初めて出血がおこり、血小板減少はさらにその出血を助長することが知られる。

4) 線溶系とフィブリノーゲン

フィブリノーゲン量の増減と線溶との関係を明らかにするため、再不貧、急性白血病について検討した。血漿フィブリノーゲンの量によつて、増量（400mg/dl以上）、正常値（200～400mg/dl）、減量（200mg/dl以下）の3群に分けると、再不貧では、それぞれ25、100、11検査例、白血病では25、60、15検査例であつた。そのうちいずれか一つ以上の検査にて線溶亢進を示す例は（但し括弧内の数字はフィブリン溶解法にて亢進）、再不貧では、それぞれ、11（5）、37（35）、8（4）例で、白血病では、11（3）、30（22）、10（7）例であつた。すなわちフィブリノーゲン減量の症例に線溶亢進の例が多いが、フィブリノーゲン増量の症例にも線溶亢進例がみられ、線溶亢進必ずしもフィブリノーゲン減量を招くとは限らない。

これをさらに明らかにするため、イヌにて実験を行なつた。6匹のイヌにて ^{131}I にて標識したイヌのフィブリノーゲンを注入すると、その半減期（ $T_{1/2}$ ）は、平均2.7日（2.3～3.2日）であり、また56匹について数回測定した平均血漿フィブリノーゲン量は、 $432.2 \pm 48.6 \text{ mg/dl}$ である（測定・松岡法¹¹⁾）。そのイヌに軽度線溶亢進をおこす（ヒト血清50cc + SK 1万単位ないし2.5万単位静注）と、フィブリノーゲン量は多少変動するが、対照とほとんど差異がなく、また標識フィブリノーゲンの減少曲線も、ほぼ対照と同じである（図4）。しかるに、強く線溶亢進をおこすと（SK 5万ないし10万単位 + ヒト血清50cc静注）末梢血のフィブリノーゲン量が著明に減少し、標識フィブリノーゲンの減少曲線が一過性に彎曲される。すなわち標識フィブリノーゲンは逆に一旦増量を示した（図5）。この事實は、末梢血血漿フィブリノーゲン量は、生成と破壊または消費のほか、動員が影響するといえる。要するに、末梢血のフィブリノーゲン量が線溶亢進によつて低下するのは、著明の亢進か、あるいは長く持続した亢

図4. フィブリノーゲンの代謝
線溶亢進とフィブリノーゲン（I）

図5. フィブリノーゲンの代謝
線溶亢進とフィブリノーゲン（II）

進のときと推定される。

5) 線溶系の変動とその各種検査成績との関係
紙数の関係上省略す。

6) 骨髓穿刺液の線溶

骨髓穿刺液の線溶を、フィブリン平板法¹⁾（標準および加熱）にて検査した。その成績は再不貧17検査例（13症例）中、線溶を全然認めなかつたもの7例（うち5例はEACA使用中、他の2例

は副腎皮質ステロイド使用中)であり、著明に亢進したもの2例であつた。急性白血病6例はすべて亢進しなかつたが、そのうち4例は末梢血において、前記の4方法にて、その一つ以上の方法にて亢進を示した。その他の疾患の成績は省略したが、要するに、末梢血と骨髓穿刺液との線溶亢進が平行しないし、EACA使用中のものは線溶が骨髓にて抑制される。骨髓の線溶亢進の臨床的意義にかんしては、今後症例数を多くして、検討すべきであると思われる。

7) 線溶阻止薬または抗プラスミン薬

抗プラスミン薬として、 ϵ -アミノカプロン酸 (ϵ -aminocaproic acid), EACA, aminomethyl-cyclohexane-4-carboxylic acid AMCHA, trans-1-aminomethyl-cyclohexane-4-carboxylic acid T-AMCHAがある。

われわれの症例について検討すると、未治療例においては、前記の4検査の一つ以上の方法にて線溶亢進を示すもの再不貧38例中、68.4% (60.5%), 急性白血病20例中60% (50%)であるが、副腎皮質ホルモン使用例では、それぞれ35例中51.9% (14.8%), 31例中90.3% (64.5%), 副腎皮質ホルモンと抗プラスミン薬 (EACAが大部分で、少数のAMCHAを含む)の併用例では、55例中37% (10.9%) 37例中29.2% (5.4%), 抗プラスミン薬単独では、8例中0% (0%), 1例中0% (0%)であつた (括弧内の数字はフィブリン溶解試験にて亢進)。疾病の軽重や抗プラスミン薬の投与量に検討の余地もあるが (すなわち投与量が少い例も含む)、いずれによせ、抗プラスミン薬として使用されるこの製薬は、線溶阻止の作用があることを示すといえる。また再不貧と急性白血病とでEACAとAMCHAとを交互に使用して経過を観察した症例について、投与量と出血および線溶亢進の状態を検討したが、EACA 10gの投与量に対し、AMCHAは3g以下では出血と線溶亢進を抑え難く、3g以上ではすべて抑制するので、AMCHAは同量のEACAに対して約3倍有効であることが知られた。

また実験的にウサギにヒト血清とSKとを静注して線溶亢進の状態をフィブリン平板法にて検査した。その成績は投与する量により、あるいは個体により多少の相違があるが、末梢ならびに骨髓にて、つねに線溶亢進がみられる。それに対して、T-AMCHAを投与すると、それを抑制することが知られた。

要するに三薬とも線溶亢進を阻止することが明らかである。

8) 類白血病反応と線溶

癌の骨髓の転移の際、類白血病性反応を示すことが知られているが、それは毎常おこるとは限らないし、またその機序については、ほとんど全く不明である⁸⁾¹³⁾。われわれがかつて胃癌の骨髓転移の症例で (剖検にて確認) 類白血病性反応を示したが、EACAと副腎皮質ステロイドホルモンを投与したところ、末梢血の赤芽球消失し、白血球像もほぼ正常に近くなつた例を経験した¹⁷⁾。

これにヒントを得て、人工的に線溶亢進をおこし、骨髓の線溶亢進と末梢血の赤芽球の有無を検索した。ウサギにSKとヒト血清とを静注すると、その投与量ならびに個体により骨髓の線溶亢進の程度はまちまちであるが、投与量が多いと、つねに亢進がみられ、同時に末梢に赤芽球の出現がみられた。この際、T-AMCHAを投与すると、線溶亢進が阻止されると同時に、赤芽球の出現も阻止される (図6)。以上の事實は、今後さらに再検討すべき余地があろうが、幼若細胞が骨髓より

図6. 骨髓の線溶亢進と赤芽球の末梢への出現 (フィブリン平板法)

遊出される機序の少なくとも一部に、線溶系が関与することを示唆すると言えるだろう。しかし、このようなことを提唱している学者は未だないので、今後さらに研究を追加して確実にしたい。

9) むすび

線溶の臨床的事項について、次の点を明らかにした。

1) 各種の疾患において線溶亢進がみられる。ことに内分泌疾患、膠原病などにもみられた。疾患により、その陽性となる検査法が異なる。

2) 線溶亢進の出血には、血管壁の損傷または変化と血小板減少とを必要とすると、臨床的、実験的に証明した。

3) 血漿フィブリノーゲン量は、生成と破壊消耗のほか、動員も関係し、線溶亢進が著明で、長く持続すると、初めて低下する。

4) 線溶の検査成績は、日によつて変動し、また同一材料でも検査法にて種々の成績を示すので、その状態を正しく把握するには、種々の方法を用いるべきである。

5) 骨髓穿刺液の線溶は、末梢血と異なるが疾患の特異性よりも、むしろその病状によるようである。

6) 抗プラスミン薬として使用されている薬物は、末梢血でも骨髓でも、線溶阻止作用が証明された。

7) 骨髓より幼若細胞の遊出には、線溶亢進が一役演ずると推定させる実験成績を得た。

次の各位に深謝する。

司会…松岡教授、指導…三方教授

資料を供された…東京医大長村内科、国立東京第二病院、国立大蔵病院、国立埼玉病院、実験に便宜を与えられた…慶応大学生理学教室、放射線学教室、病理学教室、内科教室、共同研究者。

文 献

1) Astrup, T., et al.: The Fibrin Plate Method

for Estimating Fibrinolytic Activity. Arch. Biochem. Biophys. 40 : 346, 1952. —2) Astrup, T : Fibrinolysis in the Organism. Blood. 11 : 781, 1956. —3) Colgan, J., et al.: Serum and Urinary Fibrinolytic Activity related to the Haemorrhagic Diathesis in Irradiated Dogs. J. exp. Med. 95 : 531, 1952. —4) Firkin, B.G., et al.: Bleeding Diathesis associated with Circulating Fibrinolysin. Brit. J. Haemat. 3 : 193, 1957. —5) 五島雄一郎：動脈硬化におけるプラスミンの意義，老年病 6 : 473, 1962. —6) Gram, H.C.: A New Method for the Determination of the Fibrin Percentage in Blood and Plasma. J. biol. Chem. 49 : 279, 1921. —7) von Kaula, K.N.: Chemistry of Thrombosis; Human Fibrinolytic Enzymes. C.C. Thomas. Springfield, Illinois. U.S.A. 1963. —8) 北村四郎：類白血病性反応の病理，日血会誌，22 : 740, 1959. —9) 畔柳武雄：線維素溶解酵素，医学書院，東京，1954. —10) Lewis, J.H., & Ferguson, J. H.: Studies on a Proteolytic Enzyme System of the Blood, I. Inhibition of Fibrinolysin. J. clin. Invest. 29 : 486, 1950. —11) 松岡松三ほか：Tyrosine法による血漿フィブリノーゲン定量法，臨床検査，2 : 61, 昭33. —12) Mikata, I., et al.: Variation of Plasmin in Hemorrhagic Blood Diseases. Keio J. Med. 8 : 279, 1959. —13) 三宅仁：類白血病性反応の病理，日血会誌，14補冊：310, 1951. —14) Okamoto, S.: British Patent. Specification. 1957. —15) 岡本彰祐：線維素溶解現象，日本血液学全書，2巻，627頁，丸善，東京，1962. —16) 岡本歌子ほか：ヒト血清のWhole Plasmin測定法と測定動揺範囲，総合医学，17 : 655, 1960. —17) 小沢真次郎ほか：臨床血液学会16回例会発表，昭40. 2月. —18) Ratnoff, O.D.: Studies on a Proteolytic Enzyme in Human Plasma. J. exp. Med. 88 : 401, 1948. —19) Ratnoff, O. D.: Studies on Proteolytic Enzyme in Human Plasma, Rate of Lysis of Plasma Clots in Normal and Diseased Individuals, with Particular Reference to Hepatic Disease. Bull. Johns Hopkins Hosp. 84 : 29, 1949. —20) Sherry, S., et al.: Fibrinolysis and Fibrinolytic Activity in Man. Physiological Review. 39 : 343, 1959. —21) Stefanini, M., & Dameshek, W.: Hemorrhagic Disorders. Grune. Stratton, New York. 1955. —22) 山本祐夫ほか：肝炎に対する抗線維素溶解酵素剤イブシロンの影響，内科小児科，12 : 1105, 1957.