

## 線維素溶解酵素系よりみたいわゆる特発性腎出血

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：百瀬剛一教授）

真 鍋 溥

SO-CALLED ESSENTIAL RENAL HEMATURIA AND  
FIBRINOLYTIC ENZYME SYSTEM

Hiroshi MANABE

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Chiba University**(Chairman: Prof. G. Momose, M. D.)*

Fibrinolytic enzyme activity was studied in 15 patients with essential renal bleeding seen at the Department of Urology, Chiba University Hospital. Factors related with the fibrinolytic enzyme system were measured by the fibrin plate method on the blood samples taken from various sites such as both renal veins, aorta, antebrachial vein as well as on the split renal urines. The values obtained were statistically investigated. The control blood samples were obtained from 8 healthy persons.

The substances in the blood fibrinolytic enzyme system were in the non-activated state in the control group, whereas it was in the activated state in the patients.

The large amount of tissue activator was observed to be released from the affected kidney into the general circulation. The total plasmin value of the venous blood from the non-affected kidney was lower than that of the aortic blood.

As to urinary activator, even the urines from the non-affected kidneys showed the higher values than the control urines. The urines from the affected kidneys showed much higher activator level. It was conjectured that the kidneys of so-called essential hematuria discharge both blood proactivator and activator into the urine.

## 緒 言

いわゆる特発性腎出血は一独立疾患ではなく、臨床的には一般の泌尿器科的検査をおこなっても全く原因不明な腎性血尿をいう。文献上 Lauenstein<sup>1)</sup> (1887) がはじめてこれを記載したとされ、1889年には Sabatier<sup>2)</sup> が血尿と腎疝痛のために腎結石を疑って摘出した腎に血尿の原因となる病変を見いだせなかった症例を Neuralgie hematurique と呼んだ。ついで本症が解剖学的には正常腎からの出血であることから Senator<sup>3)</sup> (1891) は腎血友病説 (renal haemophilia) を、Klemperer<sup>4)</sup> (1897) は血管

神経性出血説 (angioneurotische Blutung) を唱え、Israel<sup>5)</sup> (1900) は摘出腎14例中13例に組織学的に限局性腎炎を証明して炎症説を提唱した。そのごも本症に関して種々の病因があげられ、近年、診断技術の進歩とともに微細病変も鑑別できるようになり、したがってその病因も Table 1 に示すようにまことに多岐にわたっている。しかし、なお原因不明のものも少なからず、それらの発生機序について、米瀬<sup>11)</sup> (1966) は Table 2 に示すような、主として酵素学的な面から考察を試みている。

最近、線維素溶解酵素系(以下線溶系と略す)の研究が盛んになり、各種疾患におけるその意

Table 1 いわゆる特発性腎出血の分類 Scheele & Kloese (1925)<sup>6)</sup> の分類

- 
- 1) 組織学的変化を伴う出血
    - a) 腎実質の変化：腎炎，腎盂腎炎，腎梗塞，小腫瘍
    - b) 血管の変化：動静脈瘤，血管腫，動脈硬化，血栓
    - c) 乳頭尖部，腎盂の変化：腎盂炎，小結核巣，血管腫，毛細血管拡張症
  - 2) 組織学的変化を伴わない出血
    - a) 神経機能障害
    - b) 循環障害
    - c) 出血傾向

原田 (1957)<sup>7)</sup> の分類

- 1) 腎血流障害を伴う自律神経異常による出血
- 2) 腎低酸素症に伴う毛細管透過性増加による出血
- 3) 種々なる腎炎および腎盂炎による出血
- 4) アレルギー性腎出血
- 5) 腎杯と静脈との交通による出血
- 6) 病巣感染性腎出血
- 7) 小病巣よりの出血

仁平 (1958)<sup>8)</sup> の分類

- 1) 炎症性病変
  - a) 腎実質内の非特異性限局性変化
  - b) 腎盂および腎乳頭の慢性炎症性変化
  - c) 初期結核性変化
  - d) アレルギー性変化
- 2) 血管性病変
  - a) 腎血管腫，静脈瘤，毛細血管拡張症など
  - b) 腎動脈瘤
  - c) 結節性動脈周囲炎
  - d) 腎梗塞
  - e) その他の血管壁変化
- 3) 腎血流障害
  - a) 機能的変化によるもの
  - b) 器質的变化によるもの
    - i) 腎内性変化
    - ii) 腎外性変化
- 4) その他の小病変
  - a) 微細結石あるいは石灰沈着巣
  - b) 微細な腎あるいは腎盂腫瘍
  - c) 腎紫斑病あるいは腎盂出血斑
  - d) 腎盂白板症

市川 (1960)<sup>9)</sup> の分類

- 1) 病理組織学的に出血原因を究明できるもの（微細病巣よりの出血群）
- 2) 病理組織学的にも不明のもの（原因不明の出血群）

清水 (1960)<sup>10)</sup> の分類

- 1) 摘出腎について病理組織検査により全く所見のないもの
    - a) 血管神経異常による出血
    - b) うっ血性腎出血
    - c) アレルギー性出血
    - d) 血友病
  - 2) 摘出腎になんらかの組織変化を認めるもの
    - a) 限局性腎炎
    - b) 顆粒性腎炎
    - c) 出血性腎盂炎
    - d) 静脈瘤，血管腫
    - e) 腎杯破綻
    - f) 梅毒
    - g) その他小病巣からの出血（初期結核，腫瘍）
- 

Table 2 米瀬ら (1967) 酵素学的な面からの分類

- 
- 1) 線溶系
  - 2) アセチルコリン系
  - 3) セロトニン系
  - 4) カリジン系
  - 5) ヒスタミン系
  - 6) 低酸素血による腎出血
- 

義が明らかにされるにつれて出血性疾患との関係が注目されるようになった。特発性腎出血も例外ではなく，その発症因子としての線溶系の役割が考慮され，さらには抗プラスミン剤によるその治療成績も報告されるなど<sup>12-20)</sup> 線溶系，とくに尿中 activator と血尿との関係はかなり明らかにされてきた<sup>12,14)</sup>。

筆者は本疾患腎の病態生理学的特徴を線溶系の観点から追究した。すなわち，患側および非出血側の腎動 静脈血における fibrinolytic activity, およびそれら分腎尿中の activator を測定し，いささかの知見をえたのでその成績を報告する。ちなみに，ひとの腎循環血中における線溶動態を検討した報告は見当たらない。

## 対象および測定法

## 1. 対象

対象は千葉大学泌尿器科を受診し，いわゆる特発性腎出血と診断された15～65才の男女15例である。この中には，検査3日前に止血した1例と，検査時すでに顕微鏡的血尿となった1例も含んでいる。

対照は25～33才の健康男女8名である。

## 2. 採血および採尿方法

採血1時間前にオピスタン 35 mg 皮下注射し、局所麻酔下に Seldinger 法<sup>21)</sup>により、右鼠径部より Ödman Ladin の polyethylene yellow catheter を大腿動・静脈からX線テレビ透視下にて、腹部大動脈ならびに腎静脈へ挿入し(Fig. 1), 3.8% citric acid 1/10 量を含むように静かに採血、また前腕正中静脈よりシリコン塗布輸血針にて同様に採血した。なお、このさい腎静脈血はパラアミノ馬尿酸ソーダ除去率で確認した。

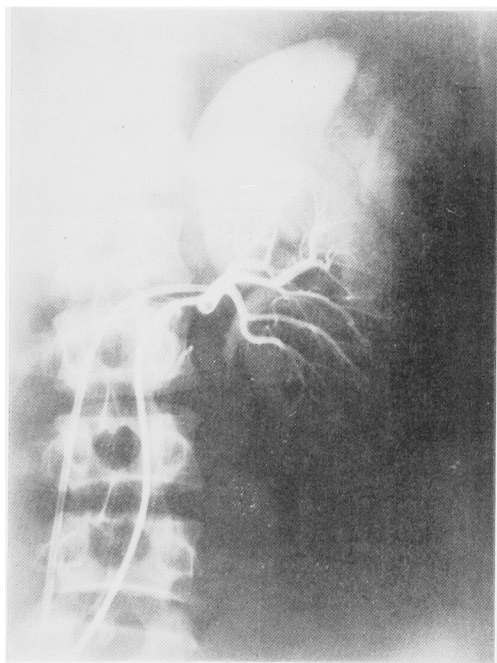


Fig. 1 Selective catheterization of renal artery and vein via the femoral artery and vein using the percutaneous technique of Seldinger.

採尿はF.5またはF.6の尿管カテーテルを約20~25 cm 両側尿管に挿入しておこなった。

## 3. 測定方法

### 1) 試薬調製

a) fibrinogen : Astrupら<sup>22)</sup>の方法により、牛血漿を飽和硫酸にて1/3 飽和を3回繰り返して、veronal buffer (0.1M ベロナール・ナトリウム 662 ml, 0.1 M塩酸 338 ml, 水 320 ml の混合液に蓆酸ナトリウムを0.15%になるように添加、pH 7.8) に溶解したものを使用した。

b) thrombin : 持田製薬製を生理的食塩水にて60 u/ml に調整して使用した。

c) streptokinase (SK と略す) : Lederle社製の varidase を生理的食塩水にて100 u/ml に調整した。

d) plasmin : ミドリ十字社製を使用し、生理的食塩水にて7.8 u/ml に調整した。

### 2) フィブリン平板の作製法

a) 標準平板 Astrupら<sup>22)</sup>の fibrin plate method に準じた。すなわち標準平板は上記の fibrinogen 0.1%溶液 8.0 ml を角丸みがきベトリ皿にとり、上記の thrombin 液3滴(0.06 ml)を加えてよく混ぜて作製した。

b) 加熱平板: 標準平板を 85°C, 30分間 incubate し加熱平板とした<sup>23)</sup>

### 3) 検体

a) euglobulin (EuG と略す) : EuG 分層の分離は Downie ら<sup>24)</sup>の方法に従った。すなわち、血漿(3.8% citric acid を1/10 量添加した血液を3000 rpm 15分間遠沈した上清部分) 0.5 ml に冷酢酸水(1.0%酢酸 0.32 容と水19容との混合液) 9.5 ml を加えて、30分間氷室に放置し、生じた沈殿を遠沈して EuG とし、これに veronal buffer を加え、はじめの量にもどした。

b) EuG+SK : EuG と SK を等量混和し、30分後に測定操作を開始した。

c) 尿 : 新鮮尿

d) アセトン処置尿 : 新鮮尿とアセトンを等量混和し、生じた沈殿を遠沈し、生理的食塩水を加え、もとの量にもどした<sup>25)</sup>。

上記の各検体の 0.03 ml を fibrin 平板上に滴下し、38°C, 18時間 incubate したのち、平板上の溶解面積を長径×短径(mm<sup>2</sup>)で測定し、その溶解能を表わした。

antiplasmin 値は 7.8 u/ml plasmin 液に対する抑制を百分率で示した<sup>26)</sup>

なお、測定ごとに plasmin 液 0.03 ml の溶解能を測定し、標準曲線に照らして測定値を補正した<sup>22)</sup>

## 実験結果

### 1. いわゆる特発性腎出血症例の血中線溶能

1) euglobulin 標準平板溶解面積 : 測定値は Table 3 に示すごとくで、平均値からみると、患側腎静脈血は 376 mm<sup>2</sup> (36~980 mm<sup>2</sup>) と最も高値を示し、以下、前腕静脈血 360 mm<sup>2</sup> (0~980 mm<sup>2</sup>)、大動脈血 320 mm<sup>2</sup> (0~830 mm<sup>2</sup>) で、非出血側腎静脈血は 278 mm<sup>2</sup> (0~980 mm<sup>2</sup>) と低値をとる。また患側腎静脈血は全例溶解能を示したが、その他の部位の血液では溶解を示さぬものが数例見られ、なかんずく、非出血

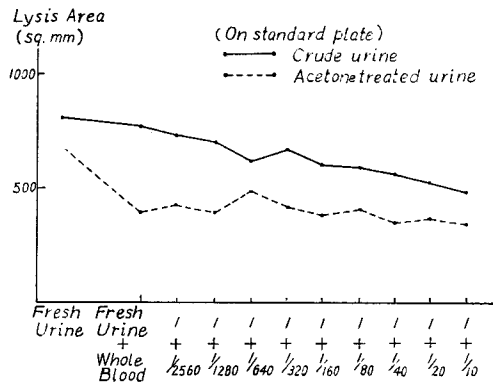


Fig. 2 Fibrinolytic activity of normal human urine in gradual concentration (the whole blood).

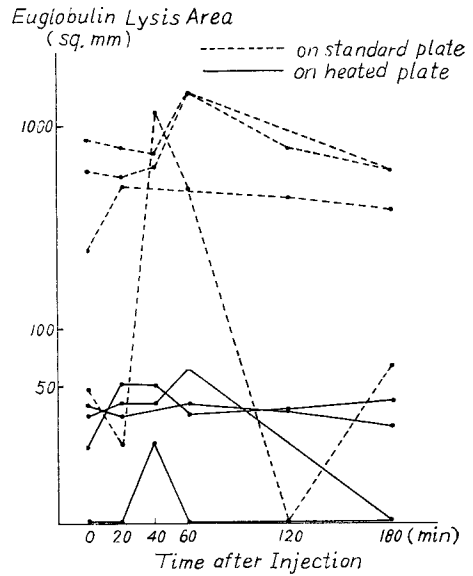


Fig. 3 Fibrinolytic activity present in the affected renal vein blood after the renal artery injection.

Table 3 Euglobulin lysis area in cases of essential renal bleeding on the standard plates. (Sq. mm)

Case	Name	Age	Sex	Hematuria	Aorta	Renal Vein		Brachial Vein
						Affected Side	Nonaffected Side	
1	F. S.	60	F	卅	49	36		0
2	H. T.	28	F	—	540	36	0	0
3	H. I.	20	M	卅	49	195	49	197
4	K. K.	15	M	±	300	250	0	280
5	E. U.	34	M	卅	480	630	300	760
6	S. K.	21	M	卅	170	300	150	230
7	Y. F.	32	F	卅	230	150	0	
8	M. U.	21	F	卅	350	560	380	
9	T. W.	26	M	卅	350	420	390	730
10	T. U.	36	M	卅	0	180	210	210
11	K. Y.	23	F	卅	620	780	580	
12	T. M.	43	M	卅	830	980	980	980
13	G. H.	49	F	卅	0	300	0	0
14	S. M.	34	M	+	540	400	0	620
Means					320	376	278	360

側腎静脈血では13例中5例が非溶解性であった。検査3日前に止血した症例2では、動脈血は他部血液に比し異常な高値を呈し、動脈血が540 mm<sup>2</sup>、患側腎静脈血は36 mm<sup>2</sup>、非出血側静脈血および前腕静脈血は0 mm<sup>2</sup>であった。症例12は患側腎静脈血、非出血側腎静脈血、および前腕静脈血は980 mm<sup>2</sup>、大動脈血は

830 mm<sup>2</sup>と静脈血は動脈血よりも高値を示し、全採血部でそれぞれ自験例中最高値を示すとともに、各部位間の差は少なく、線溶解の全身的亢進を思わせた。

EuG標準平板溶解能を各採血部位間で比較してみると、Table 4に示すように患側腎静脈血と非出血側腎静脈血とでは推計学的に0.5~1.0%の危険率で、

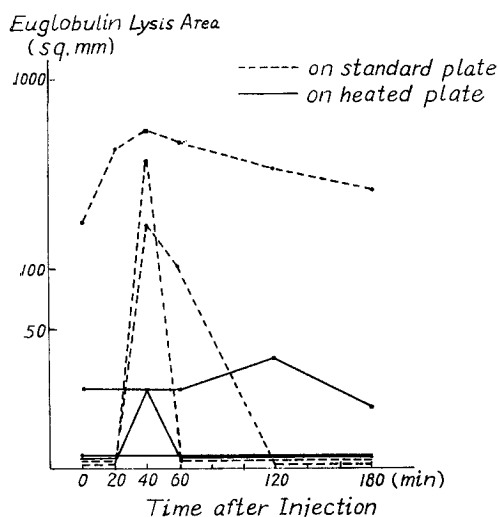


Fig. 4 Fibrinolytic activity present in the nonaffected renal vein blood after the renal artery injection

Table 4 Mean values of euglobulin lysis area on the standard plates from the various sites as well as statistical significance of two different sites in essential renal bleeding.

Site	Mean Value (mm <sup>2</sup> )	Significance	No. of Patients
Affected Side Renal Vein	402 278	0.005 < P < 0.01	13
Aorta Nonaffected Side Renal Vein	343 278	NS	13
Aorta Affected Side Renal Vein	320 376	NS	14
Aorta Brachial Vein	300 364	NS	11
Affected Side Renal Vein Brachial Vein	341 360	NS	11
Nonaffected Side Renal Vein Brachial Vein	208 400	NS	10

NS: not significant P > 0.1

危険率1.0~2.5%で、前者は後者より高値であると考えられ、大動脈血と非出血側腎静脈血間でも危険率2.5~5%で前者が高く、また5.0~10%危険率で患側腎静脈血は前腕静脈血よりも、さらに、大動脈血は前腕静脈血よりも高いことが証明された。一方、大動脈血と患側腎静脈血、および非出血側腎静脈血と前腕静脈血間では危険率10%以内での有意差は認められなかった。すなわち、患側腎静脈血および大動脈血は非出血側腎静脈血および前腕静脈血よりも高値であることは確実であるが、前2者間および後2者間の差異はつまびらかにしえなかった。

前者が EuG 標準平板溶解能の高いことが推定されたが、他の採血部位間での差は危険率10%より大となり有意性は認めえなかった。

2) EuG 加熱平板溶解面積：測定値は Table 5 に示すように、半数例以上に線溶解能が認められ、平均値は患側腎静脈血 22 mm<sup>2</sup> (0~70 mm<sup>2</sup>)、大動脈血 21 mm<sup>2</sup> (0~64 mm<sup>2</sup>)、非出血側腎静脈血 19 mm<sup>2</sup> (0~42 mm<sup>2</sup>)、前腕静脈血 16 mm<sup>2</sup> (0~36 mm<sup>2</sup>) の順となり、各採血部位間の平均値には、Table 6 に示すように有意差は認めがたかった。

3) EuG+SK 標準平板溶解面積：測定値は Table 7 に示すごとく、平均値でみると大動脈血 1410 ± 693 mm<sup>2</sup> (890~1900 mm<sup>2</sup>) が最高値で、以下、患側腎静脈血 1360 ± 976 mm<sup>2</sup> (900 ± 2200 mm<sup>2</sup>) 前腕静脈血 1212 ± 843 mm<sup>2</sup> (780~1900 mm<sup>2</sup>)、非出血側腎静脈血 1164 ± 883 mm<sup>2</sup> (350~1720 mm<sup>2</sup>) の順であった。

推計学的に平均値の差の検定をおこなうと Table 8 に示すごとく、患側腎静脈血と非出血側腎静脈血では

4) EuG+SK 加熱平板溶解面積：測定値は Table 9 に示した。平均値は大動脈血 61 ± 35 mm<sup>2</sup> (36~81 mm<sup>2</sup>) で最高、前腕静脈血は 56 ± 64 mm<sup>2</sup> (25~130 mm<sup>2</sup>)、患側腎静脈血は 54 ± 41 mm<sup>2</sup> (24~90 mm<sup>2</sup>)、非出血側腎静脈血 54 ± 35 mm<sup>2</sup> (25~81 mm<sup>2</sup>) で両腎静脈血は最低の平均値であった。

各採血部位間の平均値の差は Table 10 に示すごとく、大動脈血と非出血側腎静脈血は危険率2.5~5.0%の範囲で前者のほうが高い線溶解能を有すると思われたが、他の採血部位間では危険率10%以内での有意差はみられなかった。

Table 5 Euglobulin lysis area in cases of essential renal bleeding on the heated plates.

Case	Name	Age	Sex	Hematuria	Aorta	(Sq. mm)		
						Affected Side Renal Vein	Nonaffected Side Renal Vein	Brachial Vein
1	F. S.	60	F	卅	0	0	••	0
2	H. T.	28	F	—	64	0	36	0
3	H. I.	20	M	卅	0	0	0	0
4	K. K.	15	M	±	30	42	25	30
5	E. U.	34	M	卅	9	25	25	25
6	S. K.	21	M	卅	25	25	25	20
7	Y. F.	32	F	卅	0	0	0	••
8	M. U.	21	F	卅	36	70	25	••
9	T. W.	26	M	卅	25	25	25	36
10	T. U.	36	M	卅	0	0	0	0
11	K. Y.	23	F	卅	49	64	42	••
12	T. M.	43	M	卅	25	25	42	25
13	G. H.	49	F	卅	0	0	0	0
14	S. M.	34	M	+	25	36	0	36
Means					21	22	19	16

Table 6 Mean values of euglobulin lysis area on the heated plates from the various sites as well as statistical significance of two different sites in essential renal bleeding.

Site	Mean Value	Significance	No. of Patients
Affected Side Renal Vein Nonaffected Side Renal Vein	24 19	NS	13
Aorta Nonaffected Side Renal Vein	22 19	NS	13
Aorta Affected Side Renal Vein	21 22	NS	14
Aorta Brachial Vein	19 16	NS	11
Affected Side Renal Vein Brachial Vein	16 16	NS	11
Nonaffected Side Renal Vein Brachial Vein	18 17	NS	10

NS: not significant  $P > 0.1$ 

検査時すでに止血していた症例2は前腕静脈血に異常に高い線溶能を示したので、これを除くと他の症例の前腕静脈血の平均値は  $49 \text{ mm}^2$  と低い値を示し、他部血液より低い平均値であるといえる。

5) antiplasmin: 測定値は Table 11 に表示したが、平均値では非出血側腎静脈血  $63 \pm 24\%$  (44~100%) が最高、以下、大動脈血  $59 \pm 31\%$  (22~100%)、前腕静脈血  $58 \pm 46\%$  (39~76%) で、患側腎静脈血は  $57 \pm 37\%$  (30~78%) と最低の値を示し、推計学的には Table 12 に示すごとく各採血部位間の差は

10%以内の危険率では認めえなかった。

2. いわゆる特発性腎出血症例の尿線溶能

新鮮尿およびアセトン処置尿標準平板溶解面積測定値は Table 13 に示した。1例のみは新鮮尿で患側腎  $1100 \text{ mm}^2$ 、非出血側腎  $1160 \text{ mm}^2$  とわずかに患側腎尿が低値を示し、アセトン処置尿では両腎尿とも  $350 \text{ mm}^2$  と同値であったが、その他の症例では全例患側腎尿のほうが高値を示した。平均値は、新鮮尿では患側腎  $1401 \pm 1312 \text{ mm}^2$  (920~2500  $\text{mm}^2$ )、非出血側腎  $1090 \pm 799 \text{ mm}^2$  (730~1700  $\text{mm}^2$ )、アセトン処置尿で

Table 7 Euglobulin+SK lysis area in cases of essential renal bleeding on the standard plates. (Sq. mm)

Case	Name	Age	Sex	Hematuria	Aorta	Affected Side Renal Vein	Nonaffected Side Renal Vein	Brachial Vein
1	F. S.	60	F	+++	1240	1300	..	980
2	H. T.	28	F	-	1000	1040	1100	1500
3	H. I.	20	M	++	1900	1400	840	1900
4	K. K.	15	M	±	1500	1400	1340	1340
5	E. U.	34	M	++	1150	900	700	780
6	S. K.	21	M	+++	1800	1600	1460	1440
7	Y. F.	32	F	+++	980	1150	780	..
8	M. U.	21	F	+++	1720	1150	1080	..
9	T. W.	26	M	+++	890	930	350	920
10	T. U.	36	M	++	1500	2200	1300	1240
11	K. Y.	23	F	++	1640	1720	1440	..
12	T. M.	43	M	+++	1460	1900	1720	1650
13	G. H.	49	F	+++	1540	2200	1700	1700
14	S. N.	34	M	+	1420	1500	1320	1420
Means±S.E.					1410±693	1360±976	1164±883	1212±843

Table 8 Mean values of euglobulin+SK lysis area on the standard plates from the various sites as well as statistical significance of two different sites in essential renal bleeding

Site	Means	Significance	No. of Patients
Affected Side Renal Vein Nonaffected Side Renal Vein	1360 1164	0.01<P<0.025	13
Aorta Nonaffected Side Renal Vein	1423 1164	0.025<P<0.05	13
Aorta Affected Side Renal Vein	1410 1360	NS	14
Aorta Brachial Vein	1400 1212	0.05<P<0.1	11
Affected Side Renal Vein Brachial Vein	1488 1212	0.05<P<0.1	11
Nonaffected Side Renal Vein Brachial Vein	1183 1389	NS	10

NS: not significant P&gt;0.1

は患側 561±414 mm<sup>2</sup> (350~800 mm<sup>2</sup>), 非出血側 441±331 mm<sup>2</sup> (340~640 mm<sup>2</sup>) であった。

平均値の差の検定は Table 14 に示す すなわち、新鮮尿で1.0~2.5%, アセトン処置尿で0.5~1.0%の危険率の範囲で明らかに患側腎尿は非出血側腎尿よりも線溶能が充進していた。

### 3. 対照例前腕静脈血線溶能

測定値は Table 15 に示した。EuG のみの検体では標準平板および加熱平板ともに全例溶解能はみられなかった。EuG+SK 標準平板溶解面積の平均値は

1300±399mm<sup>2</sup> (1100~1500 mm<sup>2</sup>), 加熱平板では 50±20 mm<sup>2</sup> (36~56 mm<sup>2</sup>) で、antiplasmin 値は 49±16% (35~60%) であった。

### 4. いわゆる特発性腎出血症例と対照例との前腕静脈血の線溶能の推計学的検討

Table 16 に示すごとく、EuG+SK では標準および加熱平板ともに危険率10%以内での有意差は認めえなかったが、EuG のみのものでは標準および加熱平板とも特発性腎出血症例のほうが対照例より高い線溶能を有することが証明された(危険率5.0%以内)。

Table 9 Euglobulin+SK lysis area in cases of essential renal bleeding on the heated plates.  
(Sq. mm)

Case	Name	Age	Sex	Hematuria	Aorta	Affected Side Renal Vein	Nonaffected Side Renal Vein	Brachial Vein
1	F. S.	60	F	卅	36	24	..	25
2	H. T.	28	F	—	63	64	49	130
3	H. I.	20	M	卅	36	25	25	25
4	K. K.	15	M	±	64	70	56	56
5	E. U.	34	M	卅	81	56	64	64
6	S. K.	21	M	卅	72	49	64	81
7	Y. F.	32	F	卅	46	56	49	..
8	M. U.	21	F	卅	72	90	64	..
9	T. W.	26	M	卅	54	25	25	36
10	T. U.	36	M	卅	56	49	81	56
11	K. Y.	23	F	卅	81	72	64	..
12	T. M.	43	M	卅	56	64	64	49
13	G. H.	49	F	卅	64	64	42	49
14	S. N.	34	M	+	64	48	49	49
Means±S.E.					61±35	54±41	54±35	56±64

Table 10 Mean values of euglobulin+SK lysis area on the heated plates from the various sites as well as statistical significance of two different sites in essential renal bleeding.

Site	Means	Significance	No. of Patients
Affected Side Renal Vein Nonaffected Side Renal Vein	56 54	NS	13
Aorta Nonaffected Side Renal Vein	61 54	0.025<P<0.05	13
Aorta Affected Side Renal Vein	60 54	NS	14
Aorta Brachial Vein	58 56	NS	11
Affected Side Renal Vein Brachial Vein	49 56	NS	11
Nonaffected Side Renal Vein Brachial Vein	52 62	NS	10

NS: not significant P&gt;0.1

なお, antiplasmin 値については, 特発性腎出血症例と対照例との間に危険率10%以内での有意差はみられなかった。

#### 5. 対照例尿線溶能

対照例の新鮮尿およびアセトン処置尿の標準平板溶解面積測定値は Table 17 に示した。その平均値は新鮮尿 685±585 mm<sup>2</sup> (200~860 mm<sup>2</sup>), アセトン処置尿 286±133 mm<sup>2</sup> (160~350 mm<sup>2</sup>) であった。

6. いわゆる特発性腎出血症例非出血側腎尿と対照例尿線溶能との比較

Table 18 に示すように新鮮尿では危険率5.0~10%の範囲で特発性腎出血症例非出血側腎尿のほうが対照例尿よりも高い線溶能を有することが示された。

#### 7. 尿線溶能に対する全血混入の影響

対照例の尿にその前腕静脈血(全血)を種々の濃度に混じ, その線溶能をみると, Fig. 2 に示すように新鮮尿では全血の濃度が高くなるほど線溶能が低下した。また, アセトン処置尿では全血を混入することにより, その線溶能が非常に低下した。これはいわゆる特発性腎出血症例で出血側腎尿が非出血側腎尿より



Table 11 Per cent inhibition against plasmin by the blood antiplasmin in cases of essential renal bleeding.

Case	Name	Age	Sex	Hematuria	Aorta	Inhibition (%)		Brachial Vein
						Affected Side Renal Vein	Nonaffected Side Renal Vein	
1	F. S.	60	F	+++	52	30	..	39
2	H. T.	28	F	-	46	39	48	41
3	H. I.	20	M	++	48	67	44	76
9	T. W.	26	M	+++	60	71	100	67
10	T. U.	36	M	++	100	63	71	60
11	K. Y.	23	F	++	22	41	52	..
12	T. M.	43	M	+++	60	63	60	60
13	G. H.	49	F	+++	60	78	61	60
14	S. N.	34	M	+	65	61	65	68
Means±S.E.					59±31	57±37	63±24	58±46

Table 12 Mean values of per cent inhibition against plasmin by the blood antiplasmin from the various sites as well as statistical significance of two different sites in essential renal bleeding.

Site	Means	Significance	No. of Patients
Affected Side Renal Vein Nonaffected Side Renal Vein	63 60	NS	8
Aorta Nonaffected Side Renal Vein	58 63	NS	8
Aorta Affected Side Renal Vein	59 57	NS	9
Aorta Brachial Vein	61 59	NS	8
Affected Side Renal Vein Brachial Vein	59 59	NS	8
Nonaffected Side Renal Vein Brachial Vein	64 62	NS	7

NS: not significant  $P > 0.1$ 

Table 13 Activator level of split urine in essential renal bleeding.

(Sq. mm)

Case	Name	Age	Sex	Hematuria	Fresh Urine		Acetone Treated Urine	
					Affected Side	Nonaffected Side	Affected Side	Nonaffected Side
5	E. U.	34	M	++	2500	1600	..	..
7	Y. F.	32	F	+++	1150	1100	..	..
9	T. W.	26	M	+++	1100	1160	350	350
10	T. U.	36	M	++	920	800	440	340
11	K. Y.	23	F	++	980	780	460	340
12	T. M.	43	M	+++	2200	1700	800	570
13	G. H.	49	F	+++	1260	1050	700	540
14	S. N.	34	M	+	1000	730	480	350
15	M. M.	65	M	+++	1500	860	700	640
Means±S.E.					1401±1312	1090±799	561±414	449±331

Table 14 Comparison of activator level of split urines in essential renal bleeding.

Materials	Site	Means	Significance	No. of Patients
Fresh Urine	Affected Side	1401	0.01 < P < 0.025	9
	Nonaffected Side	1090		
Acetone Treated Urine	Affected Side	561	0.005 < P < 0.01	7
	Nonaffected Side	449		

Table 15 Fibrinolytic activity in the brachial vein blood of normal human subjects.

Case	Name	Age	Sex	Euglobulin (Sq. mm)		Euglobulin+SK (Sq. mm)		Antiplasmin (%)
				Standard Plate	Heated Plate	Standard Plate	Heated Plate	
1	T. S.	25	M	0	0	1400	49	50
2	H. T.	33	M	0	0	1100	56	50
3	H. I.	30	M	0	0	1500	56	50
4	T. F.	32	F	0	0	1100	49	35
5	K. S.	28	F	0	0	1500	49	60
6	Y. K.	36	M	0	0	1400	36	50
7	T. S.	34	M	0	0	1200	49	45
8	H. M.	31	M	0	0	1200	56	50
Means ± S.E.				0	0	1300 ± 399	50 ± 20	49 ± 16

Table 16 Fibrinolytic activity in the brachial vein blood of normal human compared with that of essential renal bleeding.

Materials	Methods	Subjects	No. of Subjects	Means	Significance
Eug+SK	Standard Plate	Normal Human Essential Renal Bleeding	8 11	1300 1212	NS
	Heated Plate	Normal Human Essential Renal Bleeding	8 11	50 54	NS
Euglobulin	Standard Plate	Normal Human Essential Renal Bleeding	8 11	0 360	P < 0.05
	Heated Plate	Normal Human Essential Renal Bleeding	8 11	0 16	P < 0.05
Antiplasmin	Inhibition Against Plasmin	Normal Human Essential Renal Bleeding	8 8	49 58	NS

NS: not significant P &gt; 0.1

高い値をとっても、それが血液混入によるものではないことを示している。

8. 腎盂造影剤、または生理的食塩水を腎動脈に注入後の腎静脈血線溶能

腎動脈に造影剤としてコンレイ 400、または生理的食塩水約 7 ml を急速に注入、そのご経時的に腎静脈血を採取し、その線溶能を EuG にて測定した。Fig. 3, 4 はその測定値をグラフに示したもので、標準平板では全例 1 分以内にその亢進をみ、加熱平板では区々であった。また、非出血側腎静脈血と患側腎静脈血

とはその亢進の様相および程度に差は認めがたかった。

## 総 括

以上の結果より、特発性腎出血症例と対照例の血中線溶能とを比較すると、EuG+SK では差がない EuG では、対照例では両平板ともに線溶能をみないが、いわゆる特発性腎出血患者では半数以上に溶解能を認めた。この結果、対照例では血中線溶系酵素が活性化されない状態、すなわち、proactivator および

Table 17 Activator level in the urine of normal human subjects.

Case	Name	Age	Sex	(Sq. mm)	
				Fresh Urine	Acetone Treated Urine
1	T. S.	25	M	660	280
2	H. T.	33	M	800	300
3	H. I.	30	M	740	300
4	T. F.	32	F	860	280
5	K. S.	28	F	940	350
6	Y. K.	36	M	200	160
7	T. S.	34	M	440	340
8	H. M.	31	M	840	280
Means ± S.E.				685 ± 585	286 ± 133

plasminogen の状態であり、いわゆる特発性腎出血患者の多くは活性化された状態、すなわち、activator, plasmin の状態にあることを示すものと思われる。

いわゆる特発性腎出血患者の EuG 標準平板溶解能は、患側腎静脈血は非出血側腎静脈血よりも高く、加熱平板では差がない。しかし、EuG+SK 平板溶解能では出血側腎静脈血のほうが非出血側腎静脈血よりも高値であり、このことは出血側腎静脈血のほうが非出血側腎静脈血よりも activator および proactivator が多いことを示唆し、また、非出血側腎静脈血と大動脈血では EuG+SK 加熱平板、および標準平板の双方ともに大動脈血のほうが高い線溶解能を示し、EuG では有意差がないことから、非出血側腎静脈血よりも大動脈血のほうが proactivator または plasminogen が

Table 18 Urine activator activity in essential bleeding compared with normal.

Materials	Subjects	No. of Subjects	Means	Significance
Fresh Urine	Normal Human Urine	8	685	P < 0.005
	Essential Renal Bleeding, Nonaffected Side Urine	9	1090	
Acetone Treated Urine	Normal Human Urine	8	286	0.005 < P < 0.01
	Essential Renal Bleeding, Nonaffected Side Urine	7	449	

Table 19 Significance of difference.

	Euglobulin		Euglobulin + SK	
	Standard Plate	Heated Plate	Standard Plate	Heated Plate
Essential Renal Bleeding > Normal	S	S	NS	NS
Affected Side Renal Vein > Nonaffected Side Renal Vein	S	NS	S	S
Aorta > Nonaffected Side Renal Vein	NS	NS	S	S

S: significant  
NS: not significant

Urine Activator	Affected Side Urine > Nonaffected Side Urine > Normal Human Urine
-----------------	---

多いことを示すと考えられる。

尿中 activator は対照例よりもいわゆる特発性腎出血患者の非出血側腎尿のほうが高く、出血側はさらに fibrinolytic activity の亢進を示した。すなわち、いわゆる特発性腎出血患者においては、血中 proactivator が腎より濾過されているのではないかと想像される所見である (Table 19, Fig. 5)。

採血時すでに血尿の認められなかった症例 2 は EuG 標準平板で大動脈血に fibrinolytic activity の異常

亢進をみ、EuG+SK では逆に前腕静脈血でその亢進をみとめた。これは静脈血に proactivator が多量にあり、これが肺、その他の臓器のチトキナーゼの作用により activator となったと思われる。

コンレイ 400、または生理的食塩水の急速腎動脈注入により腎静脈血 EuG 標準平板溶解能の亢進がみられたが、これは腎循環動態の急激な変化により、腎より循環血中へ activator の放出がなされたものと思われる。しかし、加熱平板では区々であり plasmi-

nogen から plasmin への酵素反応の程度および速度にはかなりの相異のあることが推定される。

## 考 按

線維素溶解酵素 plasmin は血液、組織、尿、その他の分泌物に存在する activator により plasminogen が活性化されたもので<sup>27)</sup>、末梢循環血液における線溶能は種々の部位において activate されたものの総和であり<sup>28)</sup>、個々の部位における線溶動態を表わしがたく、腎における線溶動態を観察するには腎動・静脈血、および尿における線溶動態をみるのが最良と考え本実験をおこなった。以下筆者の得た結果を、腎組織 activator の存在部位、循環血中への放出、尿中 activator の起源などの諸問題をも加味していささか考按を加えてみよう。

### 1. 腎組織 activator について

Astrup & Permin<sup>29)</sup>は腎に組織 activator が多量に存在するといひ、Ladehoff<sup>30)</sup>は Astrup ら<sup>31)</sup>の KSCN 抽出法によりヒト尿路における plasminogen activator を測定し、腎の髄質と乳頭には皮質より多くの activator があることを証明し、著者も同様の結果を得ている。Warren<sup>32,33)</sup>は糸球体、大血管、腎髄質に activator を認めた。これに反し、Prokopowicz ら<sup>34)</sup>は腎髄質には activator を検出しえず、糸球体に関連した activator は傍糸球体装置に存在すると報告している。血管壁 activator の存在は多くの人の述べているところで、Kwaan & Fischer<sup>35)</sup>もこれをみている。また McCornell ら<sup>36)</sup>も Todd<sup>37)</sup>の組織学的方法により正常家兎腎の組織 activator の分布を研究し、腎乳頭部の尖端とともに Vasa recta の壁に大量の activator があるとし、さらに腎内の大血管壁と多くの糸球体に activator を認めたが、第一および第二曲尿細管と尿細管周囲の細動脈の細胞には activator を認めていない。またかれらは腎乳頭部尖端で集合管の遠位端壁の activator が尿中 urokinase (UK と略す)の源で、Vasa recta 壁由来のものが腎より遊離される血中 activator の源であり、UK は血中 activator が濾過されたものではないと推論している。安部ら<sup>38)</sup>は Astrup の KSCN 抽出法にて組織 activator を測定すると、灌流腎の皮質にはほとんど activator 作用がないのに対し、髄質には強力に認められ、Todd の方法では糸球体を包む皮質部のものでは全く溶解が起こらないのに髄質薄層のものでは尿管付近で溶解が起こったことを報告している。

### 2. 血中 activator の起源について

血中 activator の起源について Mole<sup>39)</sup>、Kwaan ら<sup>40)</sup>、Todd<sup>37)</sup>、Chakrabarti ら<sup>41)</sup>、Holemans & Tys-

inger<sup>42)</sup>は血管壁の内層にあるとし、Zweitacher ら<sup>43)</sup>によれば、この activator は肝ですみやかに分解されるという。

動脈血および静脈血における fibrinolytic activity の差異に関して、Fearnley & Ferguson<sup>45)</sup>、Ogston ら<sup>46)</sup>は前腕動・静脈血において、静脈血のほうが高い fibrinolytic activity を有するとし、一方 Chakrabarti ら<sup>41)</sup>は差がないといっている。腎動・静脈血に関しては、Buluk & Furman<sup>47)</sup>は腎動脈血および腎静脈血を手術時に採血し、腎静脈血は腎動脈血よりも非常に高い fibrinolytic activity があるとし、Brakman & Astrup<sup>48)</sup>も同様の結果をのべた。米瀬ら<sup>14)</sup>は尿管腫瘍および水腎症の各1例、腎結核、尿管逆流を伴う腎盂腎炎各2例、特発性腎出血1例の計7例について、やはり手術時に腎動脈血および腎静脈血から採取した血液について、血漿 EuG 分層、および SK を加えたものの線溶活性を標準平板で測定するとともに抗 plasmin 活性をも検討したところ、腎静脈血は腎動脈血より強い線溶能をもち、antiplasmin 値は腎静脈血のほうが低い値を示すとし、いっぽう腎機能廃絶の腎結核例では腎動・静脈血間にほとんど差が認められず、また特発性腎出血例では腎動・静脈血間の差が大きかったと報告している。これらに対し、Holemans ら<sup>47)</sup>は15例の腎疾患を有さないものと、腎疾患患者2例の計17例につき大動脈血および腎静脈血を Seldinger 法にて採取、EuG lysis time と EuG fibrin plate assay の2法により fibrinolytic activity を測定、腎疾患を有さない15例では fibrin plate 法で腎静脈血の平均値は  $109 \pm 13 \text{ mm}^2$ 、大動脈血では  $104 + 12 \text{ mm}^2$  であり、5.0~10%の危険率で有意差を認めている。EuG lysis time では腎疾患のない15例の平均値は、腎静脈血  $668 \pm 122 \text{ min}$ 、大動脈血  $731 \pm 118 \text{ min}$  でその差は明らかに有意で(危険率1.0%以下)、antiplasmin 値には有意の差を認めていない。しかし、fibrin plate 法では腎疾患を有さない15例中4例に大動脈血のほうが腎静脈血より高い activity を示した。EuG lysis time では全例腎静脈血のほうが高い activity を示したが EuG lysis time で 100 min 以内の差はきわめてわずかなものであるとし、Buluk & Furman や Brakman & Astrup の報告ほど腎動・静脈血間の fibrinolytic activity に差はなく、手術時採血したものでは手術および麻酔の影響が大きいのではないかと推論している。著者が手術時採血法と Seldinger 法採血の2者を比較したところでは、手術時採血のほうが腎動・静脈血の線溶活性の差が大きく、この差は腎疾患およびその機能により異なってい

と思われる、またかかる手術時採血は当然腎血流量やその他の因子の影響が加わるであろう。これについては後日稿を改めて発表したい。Menon ら<sup>50)</sup>は Seldinger 法にて腎静脈血、腹部大静脈の上部および下部、右心房、および大腿動脈、前腕動脈より papaverine 静注前後に採血し、EuG lysis time にてその線溶能を測定し、腎では肝において分解される以上の plasminogen activator を産出し、papaverine 静注による腎血流量増加により腎静脈血の線溶能も増加したと報告した。著者は1例の腎疾患患者で、健側腎動脈より 25 u/min の acetylcholine を注入し腎血流量増加を図っても、また noradrenalin 25 u/min の注入による腎血流量の減少にさいしても腎静脈血の線溶能の上昇をみた。Carriere ら<sup>51)</sup>は外傷、軽度の出血、血圧下降により腎循環血流量にかなりの影響があり、相対的に腎髄質血流も増加させると報告し、Holemans ら<sup>49)</sup>はこのような状態においては Vasa recta は腎内の他の血管よりも plasminogen activator が高いため<sup>38)</sup>、腎静脈血中線溶活性が増加するのであろうと推論している。

Buluk & Malofejew<sup>52)</sup>はウサギの腎を生理的食塩水 (oxygenated) にて体外で灌流しても静脈側からは activator は証明されないが、50%赤血球懸濁生食水 (oxygenated) で灌流すると静脈側灌流液に activator が発見されるという。これらは、ある種の条件下では腎組織 activator が血中に放出されることを示唆し、岡ら<sup>53)</sup>は中枢神経用の高度の体外循環装置を用いて Buluk & Malofejew らの実験を追試し、灌流液には dextran および血漿蛋白を含有する液に20~30%の赤血球を浮遊させ、じゅうぶんに oxygenate し、かつ循環圧、循環流量を生理的脈波に近いパルスで調節したところ、組織 activator の放出を証明しえず、Buluk らの灌流条件が生理的であったか否かに疑問を投げている。一方、吉良ら<sup>54)</sup>は体腔内組織 activator の放出を多数のヒト膝関節液標本について検討し、その圧倒的多数に plasmin は証明されず、むしろ多量の plasminogen の存在を認め、いっぽう滑液膜には活性組織 activator の局在をみ、さらにこの滑液膜の activator は有機ヨード造影剤ウロコリンM-75の関節腔内注入により一過性に関節液に線溶亢進を認め、また、これに伴い滑液膜の組織 activator の一過性の著明な減少をみるという。すなわち、組織 activator の体内への放出は正常ではほとんどみられず、なんらかの異常刺激により流血への放出がなされるとすると、腎でも同様のことが起こりうると考えられ、著者は有機ヨード造影剤コンレイン400、

または生理的食塩水の腎動脈内急速注入実験をおこない、上述のごとき結果を得た。

### 3. 尿中 activator について

尿中 activator に関して、1890年 Bendersky<sup>55)</sup>は尿中にトリプシンとは性質の異なるトリプシン様物質の存在を認め、Macfarlane & Pilling<sup>56)</sup>(1947)は正常人尿の線維素溶解酵素活性について報告した。Sobel ら<sup>57)</sup>はこの activator を urokinase と命名し、蛋白分屑であることを確認した。Astrup & Sterndorff<sup>58)</sup>は正常人尿に存在する線溶物質は plasminogen activator で、これは酸性側では不安定であるが、中性またはアルカリ性では安定であるとし、この plasminogen activator の生理的意義を尿路系における fibrin や凝血の溶解作用に求めている。安部ら<sup>38)</sup>は尿を濃縮して電気泳動にかけ、その各分屑の線溶活性と同時に起こった血漿の pattern とを比較すると、遊走度で血漿蛋白の  $\alpha_2$ ,  $\beta$  および  $\gamma$ -globulin に相当する部位に activator 作用が認められ、このうち  $\alpha_2$  ないし  $\beta$ -globulin に相当する peak は別途精製した UK あるいは血漿中 proactivator を SK で活性化したものにはほぼ一致するが、 $\gamma$ -globulin に相当するものはこれらと異なり、尿中には少なくとも2つの線溶活性因子があると報告した。

この UK の抽出法にも議論があり、KSCN 法<sup>59)</sup>、50% alcohol 飽和法<sup>25)</sup>、acetone等電位点法<sup>25)</sup>、50% 硫酸飽和法などがおこなわれるが、また UK の測定には新鮮尿<sup>25)</sup>、生理的食塩水透析尿<sup>58)</sup>、pH を補正した尿<sup>60)</sup>なども用いられている。加藤<sup>61)</sup>はこれらの諸法により activator の抽出を試みて得た抽出物と新鮮尿の線溶能を比較して、activator 抽出率が尿蛋白の有無によりかなり影響を受ける結果を得、臨床的には新鮮尿を用いるのが最も簡便にして適当であるとしており、著者もこれに従った。

尿中線溶因子と血漿との関係について、Williams<sup>60)</sup>は血漿そのものには活性はないが、これに尿を作用させると尿そのものの活性よりも強い活性を示したことから、尿中には血漿中の plasminogen を活性化する物質が存在すると述べ、一方、米瀬ら<sup>14)</sup>は血漿と UK の関係を検し、血漿中の抗 plasmin 作用を認め、特発性腎出血患者の血尿時の尿中 activator 値が高値を示しても、それは血液混入によるものではないと報告した。しかし、杉浦<sup>62)</sup>は正常人尿に同一人の全血を混入した場合、混入前の尿 fibrinolytic activity よりやや低値を示し、2 M-KSCN 抽出物は混入前0値を示したが、全血混入により非常に高い値を示したと報告している。著者は正常人尿に同一の全血を混じ、新

鮮尿とアセトン処置尿について検討したところでは、尿に全血混入後の尿 fibrinolytic activity は混入前より混入血液の量に比例して低値を示し、アセトン処置尿は血液混入することにより低値を示した。

#### 4. UK の起源について

UK 分泌の起源については、1952年 Astrup & Sterndorff<sup>63</sup>がはじめて単なる血漿からの分泌産物でなく、renal tract に由来するものであろうと推測し、Bjerrehuns<sup>65</sup>は UK 活性は膀胱尿と腎盂尿とでは差がないといい、Smyrnotis ら<sup>64</sup>は正常人の UK 分泌は性、年齢、尿量と無関係であり、冠不全後の心筋障害発作時にたかまり、うっ血性心不全、癌疾患、尿毒症のときは低値を示すと報告している。von Kaulla ら<sup>65</sup>も癌末期には UK が低下することを認めているが、UK は腎機能を反映するものと解し、心筋障害発作や、X線全身照射時にその分泌の上昇することより UK は血中 activator の分泌されたもので尿路上皮細胞からの分泌を否定している。しかし、Barnett & Baron<sup>66</sup>はサル腎組織培養において UK をみとめ、Painter & Charles<sup>67</sup>はサルとイヌの腎細胞培養液の activator 検索をおこない、電気泳動法により組織 activator よりもむしろ組織培養液中の activator がより UK に似ていることを述べた。Vreeken ら<sup>68</sup>は種々の腎疾患患者の UK を測定し、creatinine clearance と平衡関係をみ、UK は血中から濾過されたものではなく糸球体から産出されると推論している。一方、安部ら<sup>38</sup>は PSP 排泄試験、RPF、および GFR などの clearance tests と尿の線溶活性との間にはならん相関は認められないのに反し、Fishberg 濃縮試験時の尿滲透圧と尿線溶活性との間には明らかに相関が認められ、腎線溶活性化因子の排出は糸球体の示す濾過作用とはほとんど関係がないのに対し、遠位尿細管機能とは相関があったとし、stopflow 法を用いて、遠位尿細管よりえたとされる尿に線溶活性化作用が認められたことより UK の起源をこの付近の尿細管ではないかと想像した。また McConnell ら<sup>30</sup>は前述のごとく Todd の組織学的方法により尿中 UK の起源は腎乳頭部尖端で集合管の遠位端壁であるとし、血中 activator の濾過説を否定している。村上ら<sup>69</sup>は  $^{131}\text{I}$ -UK を作成、この体内動態観察より UK の代謝に関しては、肝に比し腎に積極的役割が推定され、UK の起源として血中 plasminogen activator の尿中漏出を支持する根拠はきわめて弱いと報告している。

しかし、著者のいわゆる特発性腎出血患者における観察では、非出血側腎静脈血は大動脈血よりも pro-

activator が低いが、尿線溶活性は対照尿よりも明らかに高値を示し、患側尿はさらに高値を示した。すなわち、血中線溶活性化物質の腎での代謝、尿中線溶活性化物質の分泌増加と解釈するよりも、特発性腎出血患者のように血中線溶能が亢進しているものでは、尿中には腎より分泌された UK のほかに血中より濾過された plasminogen activator が含まれていると解釈するほうがより自然的な解釈ではないかと考える。

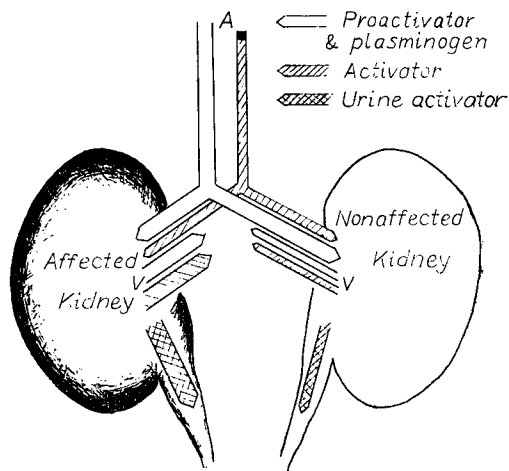


Fig. 5 Schema of fibrinolytic activity in essential renal bleeding.

#### 5. 特発性腎出血と線溶系

特発性腎出血と線溶系との関係に関しては、1962年 Anderson<sup>12</sup>が13例の特発性腎出血患者の尿中 activator に高値を認め、 $\epsilon$ -ACA 投与により止血し、同時に尿中 activator の低下したことを報告している。旗野ら<sup>13</sup>は本症患者血漿 plasmin 値を測定し、33例中26例にその活性の亢進を認め、そのうち18例に  $\epsilon$ -ACA による抗 plasmin 療法をおこない、有効9例、やや有効3例、無効6例であったと報じ、米瀬ら<sup>14</sup>も本症患者の血漿および尿中線溶能をフィブリン平板法で測定し、その亢進を認め、かつ  $\epsilon$ -ACA による治療により39例中36例 (92.3%) に完全止血をみている。さらにかれは分腎尿の plasminogen activator の検査で患側腎尿が非出血側腎尿よりも高値を示し、総腎尿の activator の値は治療前に高値を示していたものが治療により低下し、止血例では  $0\text{mm}^2$ 、またはそれに近くなることが特異的であると述べ、尿中 activator の検索が本疾患の治療の指標として最も有用であると主張している。その他、高安ら<sup>15</sup>、浅井ら<sup>16</sup>、巾ら<sup>17</sup>、重松ら<sup>18</sup>、田村ら<sup>19</sup>、久保ら<sup>20</sup>等多くの人が本症におけるプラスミン剤  $\epsilon$ -ACA、t-AMCHA

の有効性を認め、特発性腎出血と線溶との密接な関係を報告している。

特発性腎出血と腎動・静脈血線溶能に関しては、米瀬ら<sup>14)</sup>は前述のごとく7例の腎疾患患者の腎動・静脈血を手術時採取し、その線溶因子の比較から Astrup & Sterndorff, Buluk & Furman 同様に腎局在性の activator 産生を確認すると同時に特発性腎出血患者1例では他の疾患より腎動・静脈血 activator の差の大なることを認め、腎静脈血では EuG のみでも標準平板溶解能を示したことを報告した。河野<sup>70,71)</sup>は実験的レーリー現象を応用し、腎神経叢刺激法、頸静脈囊法、腹腔神経節刺激法などにより腎性血尿を起こさせ、その動物の血漿 plasmin が上昇することを認め、レーリー現象後、経時的に腎組織 activator を種々の濃度の SK を加え測定し、健腎皮質には proactivator が多く、レーリー現象によって皮質の線溶能は亢進するが、この proactivator は一種類ではないとし、一方、健腎髓質には activator が豊富であり、レーリー現象によって髓質の activator は減少するが proactivator はそのままであり、かつ髓質の proactivator, activator も単一のものではないと報告している。特発性腎出血で何ゆえに線溶活性の増強が起こるかについてはなお幾多の未解決の問題があると推測され、この点は今後の研究にまたねばならぬ。

### 結 語

千葉大学泌尿器科外来にて、臨床的にいわゆる特発性腎出血と診断された15例の患者の患側および非出血側腎静脈、大動脈、および前腕静脈より採取した血液、および分腎尿につきそれらの線維素溶解酵素系諸因子をフィブリン平板法にて測定し、推計学的に検討を加えた。対照は健康男女8例である。

対照例では血中線維素溶解酵素系物質は活性化されない状態にあるが、いわゆる特発性腎出血患者の多くは活性化された状態にあると思われる。本症出血側腎では循環血中へ多量の組織 activator の放出がみられ、非出血側腎静脈血の total plasmin 値は大動脈血のそれより低値を示した。尿中 activator に関しては、非出血側腎尿は対照例尿よりも高値を示し、患側尿はさらに高値を示し、いわゆる特発性腎出血者の腎では血中 proactivator, ひいては activator が尿中へ放出されていることも推測された。

また、腎循環血行動態の変化により循環血中

への activator 放出がみられるが、この酵素反応速度は一様ではない。

稿を終るに当り、ご指導、ご校閲をいただいた百瀬剛一教授、終始ご助言下された三橋慎一助教授、法医学教室木村康助教授に深謝いたすとともに、協力くださった教室員諸兄、ならびに技術員保科价子氏に謝意を表します

本論文の要旨は第319回日本泌尿器科学会東京地方会で演述した。

### 文 献

- 1) Lauenstein: Dtsch. Wschr., 13: 26, 1887.
- 2) Sabatier: Rer. d. Chir., 8: 62, 1889.
- 3) Senator, H.: Berl. Klin. Wschr., 28: 1, 1891.
- 4) Klemperer, G.: Arch. Klin. Chir., 134: 388, 1925.
- 5) Israel: Mitt. grenz. med. Chir., 5: 471, 1899.
- 6) Scheele, K. & Klose, H.: Arch. Klin. Chir., 134: 388, 1925.
- 7) 原田 彰: 泌尿紀要, 3: 481, 1957.
- 8) 仁平寛己: 泌尿紀要, 4: 483, 1958.
- 9) 市川篤二: 綜合臨床, 9: 108, 1960.
- 10) 清水圭三: 日本泌尿器全書, 21: 369, 1961, 金原出版.
- 11) 米瀬泰行: 臨床アレルギー学, 582, 1967.
- 12) Anderson, L.: Acta Chir. Scand., 124: 355, 1962.
- 13) 旗野 倫・ほか: 臨床皮泌, 15: 105, 1961.
- 14) 米瀬泰行・ほか: 日泌尿会誌, 54: 787, 1963.
- 15) 高安久雄・ほか: 日泌尿会誌, 56: 1137, 1965.
- 16) 浅井 順・ほか: 日泌尿会誌, 54: 1169, 1963.
- 17) 巾 拓磨・ほか: 日泌尿会誌, 55: 787, 1964.
- 18) 重松 俊・ほか: 日泌尿会誌, 55: 788, 1964.
- 19) 田村 一・ほか: 日泌尿会誌, 56: 754, 1965.
- 20) 久保 隆・ほか: 臨床皮泌, 19: 473, 1965.
- 21) Seldinger, S. I.: Acta Radiol., 36: 368, 1953.
- 22) Astrup, T. & Mullertz, S.: Arch. Biochem. Biophys., 40: 346, 1952.
- 23) Lassen, M.: J. Physiol., 38: 288, 441, 1952.
- 24) Downie, G. R. & Clifton: Proc. Soc. Ex-

- per. Biol. & Med., 71: 138, 1949.
- 25) Bjerrehuns, I.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 4: 179, 1952.
- 26) 安部 英：おもな線溶測定法とその吟味，第一製薬株式会社，1966.
- 27) Astrup, T.: Blood, 11: 781, 1956.
- 28) Sawyer, W. D., Flether, A. P., Alkjaersig, N. & Sherry, S.: J. Clin. Invest., 39: 426, 1960.
- 29) Astrup, T. & Permin, P. M.: Nature, 159: 681, 1947.
- 30) Ladehoff, A. A.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 12:136, 1960.
- 31) Astrup, T. & Albrechtsen, O. K.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 9: 233, 1957.
- 32) Warren, B. A.: Brit. J. Exp. Path., 44: 365, 1963.
- 33) Warren, B. A.: Brit. Med. Bull., 20: 213, 1964.
- 34) Prokopowicz, J., Rejniak, L., Niewiarowski, S. & Worowski, K.: Thromb. Diath. Haemorrh., 12: 396, 1964.
- 35) Kwaan, H. C. & Fischer, S.: Fed. Proc., 24: 387, 1965.
- 36) McConnel, D., Johnson, J. G., Young, I. & Holemans, R.: Lab. Invest., 15: 980, 1966.
- 37) Todd, A. S.: J. Path. Bact., 78: 281, 1959.
- 38) 安部 英・風間睦美：最新医学，21: 260, 1966.
- 39) Mole, R. H.: J. Path. & Pact., 60: 413, 1948.
- 40) Kwaan, H. C., Lo, R. & McFadzean, A. J. S.: Clin. Sci., 16: 241, 1957.
- 41) Chakrabarti, R., Birks, P. M. & Fearnley, G. R.: Lancet, 1: 1288, 1963.
- 42) Holemans, R. & Tysinger, M.: Proc. Exper. Biol. & Med., 118: 488, 1965.
- 43) Zweifach, B. W.: Sci. Am., 200: 54, 1959.
- 44) Fletcher, A. P., Biederman, O., Moore, D., Alkjaersig, N. & Sherry, S.: J. Clin. Invest., 43: 681, 1964.
- 45) Fearley, G. R. & Ferguson, J.: Lancet, 2: 1040, 1957.
- 46) Ogston, D., Ogston, C. M. & Bennett, N. B.: Thrombos. Diathes. Haem., 16: 32, 1966.
- 47) Buluk, K. & Furman, M.: Exp., 18: 146, 1962.
- 48) Brakman, P. & Astrup, T.: Fed. Proc., 24: 387, 1965.
- 49) Holemans, R., Mann, L. and Cope, C.: Am. J. Med. Sci., 254: 330, 1967.
- 50) Menons, S., Dewar, H. A. and Newell, D. J.: Lancet, 1: 785, 1968.
- 51) Carriere, S., Torburn, G. D., O' Morchoe, C. C. C. & Barger, A. C.: Circ. Res., 19: 167, 1966.
- 52) Buluk, K. & Malofejew, M.: Acta Physiol. Polonica., 14: 351, 1963.
- 53) 岡本彰祐：泌尿領域抗プラスミン剤研究会報告集：81，第一製薬株式会社，1965.
- 54) Kira, S. & Okamoto, S.: Kobe J. Med. Sci., 11, 1965.
- 55) Bendersky, J.: Arch. Pathol. Anat. & Physiol., 121: 554, 1890.
- 56) Macfarlane, R. G. & Pilling, J.: Nature, 159: 779, 1947.
- 57) Sobel, G. W., Mohler, S. R., Jones, N. W., Dowdy, A. B. C. & Guest, M. M.: Am. J. Physiol., 171: 768, 1952.
- 58) Astrup, T. & Sterndorff, I.: Scand. J. Clin. & Lab. Invest., 7: 239, 1955.
- 59) von Kaulla, K. N.: J. Lab. & Clin. Med., 44: 944, 1954.
- 60) Williams, J. R. B.: Brit. J. Exper. Path., 32: 530, 1951.
- 61) 加藤弘彰：日泌尿会誌，58: 506, 1967.
- 62) 杉浦 弼：日泌尿会誌，56: 1302, 1965.
- 63) Astrup, T. & Sterndorff, I.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 81: 675, 1952.
- 64) Smyrniotis, F. E. et al.: Thromb. Diath. Haem., 3: 257, 1959.
- 65) von Kaulla: Cancer, 14: 889, 1961.
- 66) Barnett, E. V. & Baron, S.: Fed. Proc., 17: 503, 1958.
- 67) Painter, R. H. & Charless, A. F.: Am. J. Physiol., 202: 1125, 1962.
- 68) Vreeken, J., Boomgaard, J. & Deggeller, K.: Acta Med. Scand., 180: 153, 1966.
- 69) 村上元孝・ほか：臨床血液，7: 288, 1967.
- 70) 河野南雄：日泌尿会誌，68: 306, 1967.
- 71) 河野南雄：日泌尿会誌，68: 1202, 1967.