

脳脊髄液及び脳実質中の Plasmin 系に関する研究

東邦大学医学部栗津外科教室（指導：栗津三郎教授）

田 中 正 忠

〔原稿受付：昭和34年12月16日〕

STUDIES ON THE FIBRINOLYTIC SYSTEM IN CEREBROSPINAL FLUID AND BRAIN TISSUE

by

MASATADA TANAKA

Department of Surgery, Toho University, School of Medicine
(Director : Prof. Dr. SABURO AWAZU)

Fibrinolytic system were studied in C. S. F. of normal individuals and of patients with head trauma.

Further the same studies were done in healthy dogs and in dogs with experimentally produced brain edema.

In dogs, the change of proplasminactivator and trypsininhibitors were also studied in the brain tissue.

The determination for those fibrinolytic system was done by heated plate method. Result obtained were as follows :

1. Plasmin in C. S. F. of human and dogs were proved in neither normal condition nor in cases with head trauma and with experimental brain edema except the case with hemorrhages into C. S. F.

2. Proactivator was proved in C. S. F. of all cases of human and dogs.

Proplasminactivator was proved in C. S. F. of human and dogs except four fifth of dogs.

But proplasmin was proved in all cases of dogs and in one third of human cases.

3. As compared with the healthy men and dogs, all cases with head trauma showed increased proplasminactivator and proactivator in C. S. F.

4. In dogs, proplasminactivator and trypsininhibitors were proved in all brain tissue.

5. Increased proplasminactivators was observed in brain tissue of dogs with brain edema but the trypsininhibitors did not show any significant changes.

目

次

第1章 緒 言

第2章 実験材料及び実験方法

1. 実験材料

a) 健康人及び頭部外傷患者の脳脊髄液

b) 健康犬及び実験的脳浮腫犬の脳脊髄液

c) 健康犬及び実験的脳浮腫犬の脳実質

2. 実験方法

- a) 実験的脳浮腫作製法
- b) 測定方法

第3章 実験成績

1. 健康人及び頭部外傷患者の脳脊髄液中の Plasmin 系
 - a) Plasmin
 - b) Proplasminactivator
 - c) Proactivator + Proplasmin
 - d) Proplasminactivator + Proactivator

2. 健康犬及び脳浮腫犬の脳脊髄液中の Plasmin 系

- a) Plasmin
- b) Proplasminactivator
- c) Proactivator + Proplasmin
- d) Proplasminactivator + Proactivator
3. 健康犬及び脳浮腫犬の脳実質中の Plasmin 系
 - a) Proplasminactivator
 - b) Trypsininhibitor

第4章 総括並びに考按

第5章 結論

第1章 緒 言

近年、諸種ショック時に於いて、血液中の Plasmin の増加がみられ、これに抑制的に働く Opromazin, V. C, ε-Aminocapron 酸等の投与により、その臨床症状の改善、或いはその発現をある程度阻止する事が出来ると報告され、注目を集めて来た。

元来、Plasmin系の問題は、屍血が或る条件のもとに流動性を回復するとの事に着眼し、1893年 Dastre¹⁾ により始めて線維素溶解現象と名称され、研究されて来た問題である。

1906年 Morawitz²⁾ が、突然の外傷死に於いて線維素溶解現象の増大を報告して以来、外科手術時及び手術後³⁾、精神的不安³⁾、激しい肉体的労働時⁴⁾⁵⁾、又 Histamin¹⁾、Adrenalin 注射時⁴⁾、実験的にはモルモットのアナフィラキシー時⁶⁾⁷⁾、或いは又各種疾患に際して³⁾⁸⁾、線維素溶解酵素(Plasmin)の増加する事が報告されて事だ。それと共に、線維素溶解酵素系及びその現象の機序の解明のために、種々の研究が行われて来たが、Plasminを純粋な形で測定する事及びその Precursor, Activator, Inhibitor の状態を検査する事が困難なるため充分究明されていない点が多かつたが、近年に至り、Astrup及びその協同研究⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾によつて、一応次の如く解明された。

1. 血液中には、線維素溶解酵素(Plasmin)及び酵素原たる Proplasmin があり、又夫々の抑制物質(Inhibitor)が存在し、互に均衡を保っている。

2. 更に、Proplasminを賦活する物質(Proplasminactivator)及びその前段階物質(Proactivator)が存在し、これも又夫々抑制物質が存在している。

3. 又 Proactivator を賦活し Activator に変える物質(Lysokinase)が血中及び組織中に存在し、夫々

抑制物質も存在している。

4. 正常に於いて、これらは互に均衡状態に保たれているが、これが病的状態に置かれると、その均衡が破れ、先ず臓器中の Tissue lysokinase が遊離して血液の中に入り、それによつて血液中の Proactivator が Activatorに変化し、又一方臓器中の Activator が遊離し、それらの Activator によつて Proplasmin が Plasminに変化し、増加して線維素溶解現象を起す。

以上の如く、血液中の Plasmin 系に関しては殆んど解明されるに至つたが、又一方尿中の Plasmin系に關しても研究され、尿中には Plasmin は存在しないが、Proplasminactivator 及び Inhibitorが存在し、諸種疾患及びショック時にはそれらの増加を認めたとの Macfarlane 及び Astrup等幾多の研究報告があり¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、又組織中にも Tissue kinase の他 Plasmin, Proplasminactivator 及び Inhibitor等の存在が報告されている。更に、報告例は少ないが、脳脊髄液中の Plasmin 系に關しても、Casein 分解法により、正常時には Plasminは存在しないが²⁴⁾²⁵⁾、日本脳炎、結核性髄膜炎及び化膿性髄膜炎等、脳及び髄膜の炎症時には出現を認め²⁵⁾²⁶⁾、又 Proplasmin, Plasmininhibitor, Proactivator の存在も報告されている²⁷⁾。

著者も今回、人及び犬を使い、健康時脳脊髄液中の Plasmin系を検索すると共にそれらの脳外傷時に於ける変動を追求し、又同時に犬の脳実質中の Plasmin系に關しても検討を加えてみたのでここに報告する。

第2章 実験材料及び実験方法

1. 実験材料

- a) 健康人及び頭部外傷患者の脳脊髄液
健康人と第1表に示す如き頭部外傷患者の腰椎穿刺

第1表 頭 部 外 傷 受 傷 例 (人)

受 傷 者			意 識 障 碍 程 度	脳 脊 髄 液 の 性 状			
No.	年 令	性		圧	血 性	ノン アベルト	バンディ
1	21	♂	眩 暈 軽 度	120	(-)	(-)	(+)
2	39	♂	"	200	(-)	(+)	(+)
3	3	♀	"	260	(-)	(+)	(+)
4	3	♂	"	160	(-)	(±)	(+)
5	57	♂	"	160	(-)	(±)	(+)
6	17	♂	意 識 濁 濁 暫 時	200	(-)	(-)	(+)
7	27	♂	"	150	(-)	(±)	(+)
8	17	♀	"	140	(-)	(±)	(±)
9	26	♂	"	200	(-)	(+)	(+)
10	32	♂	"	270	(+)	(+)	(+)
11	34	♂	"	180	(±)	(+)	(+)
12	47	♂	意 識 消 失 約 3 分 間	200	(-)	(+)	(+)
13	20	♀	" 5 "	240	(-)	(+)	(+)
14	49	♂	" 10 "	250	(-)	(+)	(+)
15	23	♂	" 10 "	250	(-)	(+)	(+)
16	27	♂	" 15 "	180	(-)	(+)	(+)
17	29	♂	" 15 "	280	(+)	(+)	(+)
18	30	♂	" 20 "	320	(-)	(+)	(+)
19	48	♂	" 60 "	150	(+)	(+)	(+)
20	10	♂	" 60 "	180	(+)	(+)	(+)
21	29	♂	" 120 "	170	(-)	(+)	(+)
22	73	♂	約 6 時 間 後 死 亡	300	(+)	(+)	(+)

により採取した脳脊髄液で、受傷者では外傷受傷後大体5時間から48時間以内に採取したものである。

b) 健康犬及び実験的脳浮腫犬の脳脊髄液

第2.3表に示す如き、体重約5kgより11kgの成犬を使用し、後述する方法により実験的に脳浮腫を起させ

た犬の後頭窩穿刺により採取した脳脊髄液である。

c) 健康犬及び実験的脳浮腫犬の脳実質

前述と同じ健康犬及び脳浮腫犬の一定部位の脳実質皮質及び髓質を使用した。

2. 実験方法

a) 実験的脳浮腫作製法

実験的に脳浮腫を起させる方法は、頸静脈結紮法²⁸⁾、脳表面の空気露出法²⁸⁾、Paraffin塊硬膜外充填法²⁸⁾、生理的食塩水大槽内注入法²⁸⁾、重量物落下法²⁸⁾、硬膜外にゴム球を挿入し膨らませて24時間脳を圧迫する方法³⁰⁾等種々報告されているが、著者の行つた一連の実験に於いては、脳脊髄液中への出血を避ける必要があり、下記の脳振盪法により行つた。

第1図に示す如き、左右振幅0.8cm、毎分1500回振動の振盪機械に被検犬の頭を固定し、30分間及び1時間振盪し脳浮腫を起させた。

脳脊髄液採取時間は、髓圧が脳振盪後大体2時間位迄は漸次増加して行くが、其後の増加は少なく、一応4時間放置後、後頭窩穿刺により採取した。

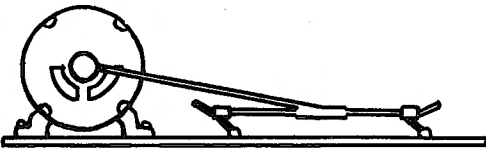
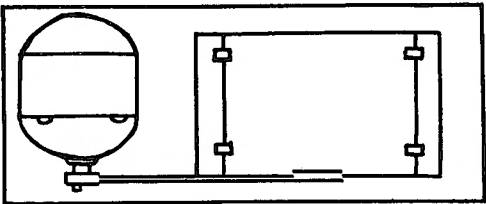
第2表 健 康 群 (犬)

健康群 (犬)			脳 の 含水量	脳脊髄液の性状			
No.	体 重	性		圧	血 性	ノン アベルト	バンディ
1	8kg	♂		40	(-)	(-)	(-)
2	8	♂		60	(-)	(-)	(-)
3	6	♀		70	(-)	(-)	(-)
4	9	♀	77.7%	60	(-)	(-)	(-)
5	11	♂	76.7	40	(-)	(-)	(-)
6	8	♂	77.7	70	(-)	(-)	(-)
7	8	♂	77.6	70	(-)	(-)	(-)
8	6	♂	76.1	40	(-)	(-)	(-)
9	6	♂	77.8	60	(-)	(-)	(-)
10	7	♂	77.7	60	(-)	(-)	(-)

第3表 実験的脳浮腫群 (犬)

実験群 (犬)		脳振盪 時 間	脳 の 含 水 量	脳 脊 髄 液 の 性 状			
No.	体重・性			圧	血 性	ノンネ アベルト	バンディ
1	8kg 古	30分		90	(-)	(±)	(+)
2	8 古	//		120	(-)	(±)	(+)
3	10 古	//		100	(-)	(±)	(+)
4	9 古	//		80	(-)	(-)	(+)
5	9 古	//	78.7%	120	(-)	(±)	(+)
6	8 古	//	79.9	115	(-)	(±)	(+)
7	10 古	//	78.0	110	(-)	(-)	(+)
8	5 古	60	78.2	120	(-)	(+)	(+)
9	9 早	//	79.5	120	(-)	(+)	(+)
10	9 早	//	78.7	115	(-)	(+)	(+)
11	8 古	//	79.7				
12	8 早	//	79.6	130	(-)	(±)	(+)
13	8 早	//	80.8	120	(-)	(+)	(+)
14	8 古	//	78.5	110	(-)	(±)	(+)
15	9 早	//	78.3	130	(-)	(±)	(+)
16	8 古	//	78.8	120	(-)	(±)	(+)
17	9 早	//	78.2	120	(-)	(±)	(+)
18	8 古	//	78.4				
19	8 古	//	79.1	125	(-)	(+)	(+)
20	10 古	//	78.2	130	(-)	(±)	(+)
21	6 古	//	79.8	110	(-)	(-)	(+)
22	10 古	//	77.9	90	(-)	(-)	(+)
23	6 古	//	78.6	100	(-)	(-)	(+)

第1図 振盪機械



その結果は第2, 3表にみられる如く、脳脊髄圧は健康犬の場合40~70mmH₂Oであつたのに対し、脳浮腫犬では80~130mmH₂Oを示した。又脳の含水量は、一定部位（左側脳回旋回）の脳実質（皮質及び髓質）の全

水を計測したものであるが、健康犬では76.1~77.8%（平均77.2%，標準偏差0.21）であるのに対し、脳浮腫例では77.9~80.8%（平均78.9%，標準偏差0.25）であり、この両者の間には、危険率1%で有意の差が認められた。

脳含水量の測定方法は、乾燥重量法、ホルマリン固定後乾燥法、10%塩化コバルト液浸漬乾燥法等があるが、西山³¹⁾はこれらを検討し、何れの方法によつてもその差のあらわれかたに優劣を認めなかつと報告しているの、著者は乾燥重量法によつて計測した。

b) 測定方法……Heated plate method

Plasmin系の検査方法としては、古くはMacfarlan及びその変法³²⁾、Viscosimetry に依る方法³³⁾³⁴⁾³⁵⁾、最近ではHeated plate method³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾により行われているが、著者はこの後者を採用した。この方法は、牛血漿よりFibrinogenを抽出し、各種操作の上、シャーレ中にFibrin plateを作り、これに被検体を滴下して、その溶解面積を計測するものである。

Fibrinogen 抽出法

屠殺場より採取して来た1/10量の M/10 オキサレート加牛血液 (2000cc) を3000回転15分間0℃で遠心して血漿を分離する。この採取した血漿をあらかじめ硫酸バリウム 50gを入れた容器内にビベットで静かに注入し、15分間気泡を立てないように静かに攪拌して Prothrombin 及び凝固促進因子等を吸着除去した後、0℃3000回転15分間遠心する。次いでこの上清に同量の冷蒸溜水を加え、更にこれに2/3 血漿量の冷飽和硫酸アンモニウムを加え、この際、ガラス棒で攪拌しながら泡が立つたらこれを除く。これを更に室温で3000回転約7分間遠心し、この沈渣に1/2 原血漿量の生食水を加えてガラス棒で良く溶解した後、更に原血漿量の冷蒸溜水を加え、これに更に全量の1/3 量の冷飽和硫酸を加え室温で3000回転7分間前と同様に遠心する。この沈渣を pH 7.6 の Veronal buffer に溶解する。この Fibrinogen 液は使用に際してその1ccをとりガラス棒で攪拌しながら Thrombin 液を滴下し、析出した Fibrin は37℃に30分間放置し、更に析出しないことを確めた後、洗滌、脱水、乾燥して Torsion balance で計測してその濃度を調べ、0.15 % 液にして使用した。

Fibrin plate 作製

0.15% Fibrinogen 液9mlを直径9mlのベトリシャーレに入れ、Thrombin (持田) 83u/cc 0.2cc 宛加え攪拌しながら水平に凝固させ、これを1時間放置して85℃30分間加熱した後使用した。

計測方法

後述するように種々操作を加えた被検液 0.03cc をこの Fibrin plate 上に滴下して、37℃ 5時間加温したものについて溶解面の長径、短径の積をもつてその面積を表わし、更に各シャーレごとに一定単位 (62u/cc) の Trypsin 溶液を滴下し、その溶解面積を100とし、標準として、これに対する溶解面積を百分率で表わした。

なお原法では37℃で18時間加温後計測しているが、著者の行った実験では、Proplasmin (持田) を使用し、これが大体10時間前後で自然活性化するために、その影響をさけるべく5時間後に計測した。一応測定に際し、その都度 Proplasmin の対照を滴下して、その自然活性化の起つていないのを確めた後測定した。

第3章 実験成績

1. 健康人及び頭部外傷患者の脳脊髄液中の Plas-

min 系

a) Plasmin

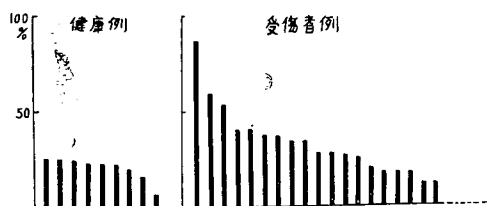
血液中の Plasmin 検査方法と同様に、夫々脳脊髄液1ccに蒸溜水19ccを加え、これを0.5%醋酸液にて pH 5.2 に等電沈澱 (硝子電極を用う) し、3000回転10分間遠心してその沈渣を調べたが、血液の場合と異なり、その沈渣は明らかでなかった。併しながら、一応上清を捨て沈渣と思われる物に pH 7.4 の磷酸緩衝液0.3ccを加え、その0.03ccを Fibrin plate 上に滴下し、Plasminを検索してみた。又同時に、採取せるままの状態に於ける脳脊髄液についてもその0.03ccを滴下し、検索した。

正常髄液中には、Casein 分解法による検索方法で、Plasmin の存在を認めなかったとの報告があるが²⁵⁾、著者の行った以上の実験方法によつても同様にその存在を認めなかった。更に頭部外傷患者の髄液についても同様に検索したが、出血が著明でない限り、この場合にも Plasmin の出現は認められなかった。

b) Proplasminactivator

被検脳脊髄液0.5ccに同量の Proplasmin 液 (20mg/1cc) を加え、Proplasminactivatorを検索した。第2図に示す如く、若干例にその出現をみないものもあったが、健康者例では10例中9例に、受傷者例では22例中19例にその出現をみ、髄液中に Proplasminactivator の存在を認めると共に、頭部外傷受傷者群に於いてその増加の傾向が認められた。

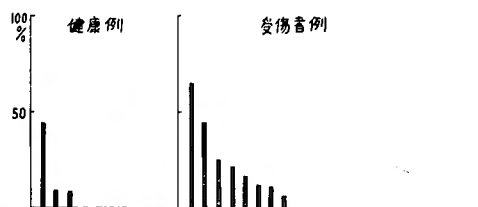
第2図 脳脊髄液中(人)のProplasminactivator



c) Proactivator + Proplasmin

被検脳脊髄液0.5ccに Varidase (Lederle) 1滴 (3mg/1cc) を滴下し、脳脊髄液中の Proactivator を賦活して Activator に変化させ、更にこれを髄液中に含まれると思われる Proplasmin に作用させて、その溶解出現を検査した。これは第3図に示す如く、健康者例では10例中3例 (30%) に、受傷者例では22例中8例 (36.3%) にその出現を認めたのみであり、又その変動を論ずる事は出来なかった。

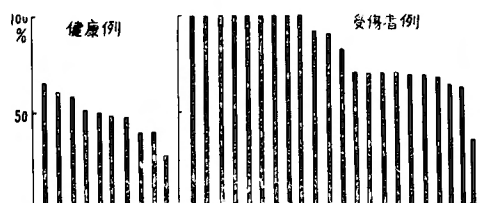
第3図 脳脊髄液中(人)のProactivator + Proplasmin



d) Proplasminactivator + Proactivator

被検脳脊髄液0.5ccに Proplasmin 液0.5ccを加え、更にこれに Varidase 液1滴を滴下して髄液中の Proplasminactivator と Proactivator との両者を同時に検査してみた。第4図に示す如く、この場合には健康者及び受傷者の全例に溶解を認め、更に受傷者例に於いては明らかにその増加の傾向が認められた。

第4図 脳脊髄液中(人)のProplasminactivator + Proactivator



2. 健康犬及び脳浮腫犬の脳脊髄液中のPlasmin系

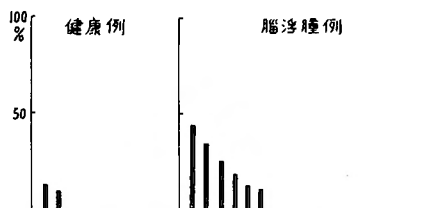
a) Plasmin

人の脳脊髄液に於けると同様に、醋酸塩析法及び被検液そのままをFibrin plate上に滴下して Plasmin を検索したが、健康犬及び脳浮腫犬の全例にその出現を認めなかった。

b) Proplasminactivator

前述と同様、被検液0.5ccに Proplasmin 液0.5ccを加えて、Proplasminactivator を調べたが、人の場合その約90%に出現したのに反し、犬の脳脊髄液では

第5図 脳脊髄液中(犬)のProplasminactivator

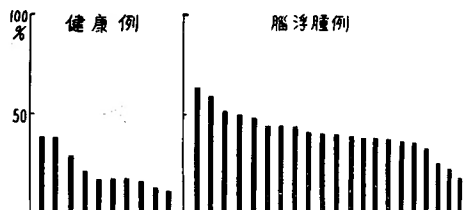


第5図に示す如く、健康犬10例中2例、脳浮腫犬21例中6例に出現を認めたのみであり、又その変動を論ずる事は出来なかつた。

c) Proactivator + Proplasmin

前述と同様、被検液0.5ccに Varidase 液1滴を滴下して Proactivator 並びに Proplasmin を検索したが、人の場合その約30%にのみ出現を認めたのに対し、第6図に示す如く犬の脳脊髄液に於いては、健康犬及び脳浮腫犬全例にその出現を認め、Proactivator の存在と共に Proplasmin の存在もうかがい知る事が出来、又脳浮腫例に於いてそれらの増加の傾向を認めた。

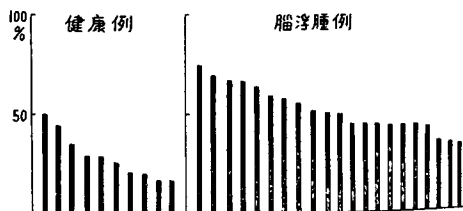
第6図 脳脊髄液中(犬)のProactivator + Proplasmin



d) Proplasminactivator + Proactivator

人の脳脊髄液と同様に、Proplasmin液とVaridase液とを加え、Proplasminactivator と Proactivator との両者を同時に測定したが、第7図に示す如く、健康犬及び脳浮腫犬全例に出現し、又後者に於いてその増加の傾向が認められた。

第7図 脳脊髄液中(犬)のProplasminactivator + Proactivator



3. 健康犬及び脳浮腫犬の脳実質中の Plasmin系

健康犬及び前述した実験方法により脳浮腫を起させた犬の一定部位の脳実質をとり、下記のロダンカリ処理法により、Activator と Inhibitor とに分離して検査した。

ロダンカリ処理法²³⁾

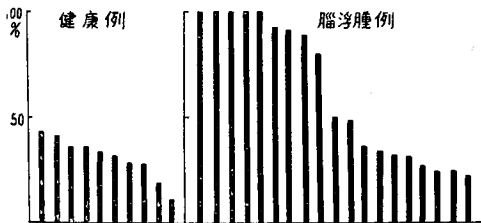
1.0gの新鮮脳実質を取り、これに2 M-KSCN10ccを加えて、氷冷しつつ Potter' Homogeneizer にて均

質化し、約 1 時間振盪した後遠心する。沈渣は更に 2 M-KSCN 10cc を加え、上述と同様に操作、遠心し、更にもう 1 度これを繰返し、都合 3 回に亘つて得られた抽出液を合せて、1 N-HCl にて pH 1.0 にする。この際に液は混濁を生じ、これを遠心して沈渣と上清とに分ける。沈渣 (Activator) には 2 M-KSCN 30cc を加え、これに飽和重炭酸ソーダを加えて pH 7.0 にする。上清は、その量の 1/10 量の 0.1 M タングステン酸ソーダを加え、生じた沈渣を取り、pH 7.8 の 0.05 M パルビタール Buffer を加えて原量に戻す (Inhibitor)。

a) Proplasmaactivator

上述せる操作により得た被検液 (Activator) 0.5cc に Proplasma 液 0.5cc を加え、良く混和し、その 0.03 cc を Fibrin plate 上に滴下して、Proplasmaactivator を検査した。第 8 図に示す如く、健康犬及び脳浮腫犬全例に出現し、又脳浮腫例に於いてその約半数は健康例と変らないが、残りの約半数例に於いては著明な増加を示した。

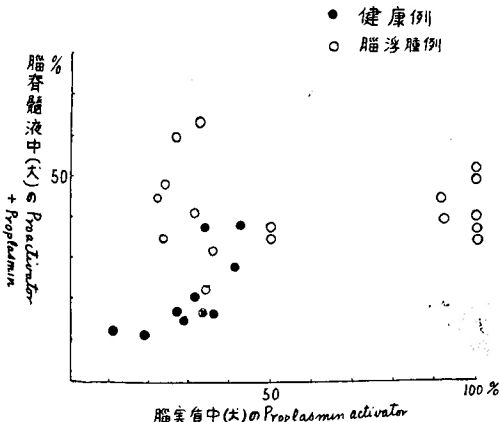
第 8 図 脳実質中(犬)のProplasmaactivator



b) Trypsininhibitor

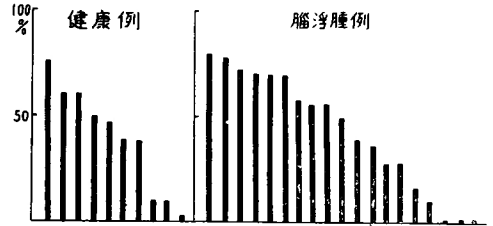
前述により得た Inhibitor 液 0.5cc に、一定単位 of Trypsin 液 (62u/cc) 0.5cc を加え、良く混和し、その 0.03cc を Fibrin plate 上に滴下し、Trypsininhibitor

第 10 図



として検査した。第 9 図に示す如く、健康犬及び脳浮腫犬全例に出現を認めたが、その差は一定の傾向が認められなかつた。

第 9 図 脳実質中(犬)のTrypsininhibitor



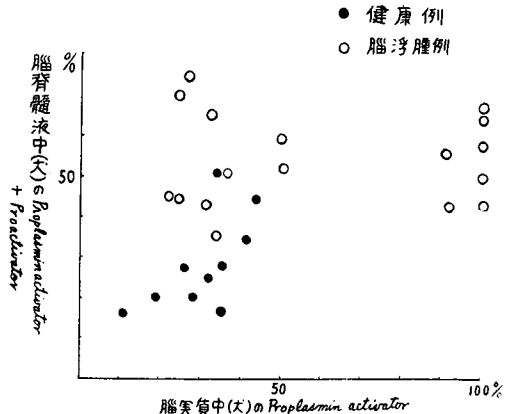
犬に於ける脳脊髄液と脳実質中の Plasmin 系の相互關係

既述の実験により得られた犬の脳脊髄液と脳実質中の Plasmin 系の間に、何らかの相互關係があるか否かを調べてみたが、第 10, 11, 12, 13 図に示される如く、一定の關係は認められなかつた。

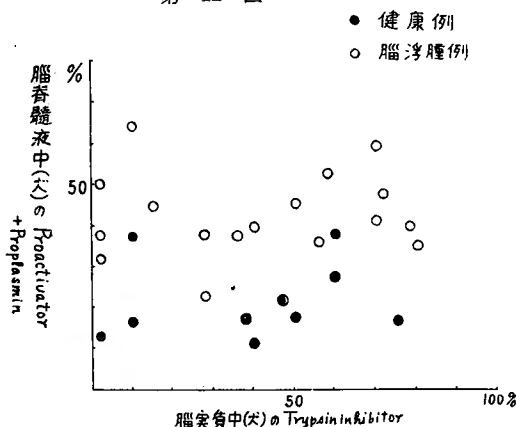
第 4 章 総括並びに考按

一般に正常脳脊髄液中には蛋白分解酵素は存在しないと言われ、田辺も Casein 分解法により検索して Plasmin の存在を認めなかつたと報告している。著者の行つた Heated plate method でも同様にその存在を認めず、更に頭部外傷患者及び実験的に脳浮腫を起させた犬の脳脊髄液中にも、出血が著明でない限り、Plasmin の出現を認めなかつた。併しながら田辺及び Kaplan は化膿性髄膜炎に、又 Lenk 及び Fletcher は結核性髄膜炎に Plasmin の出現を認めたと報告している。これらの髄膜炎症時に Plasmin の出現する

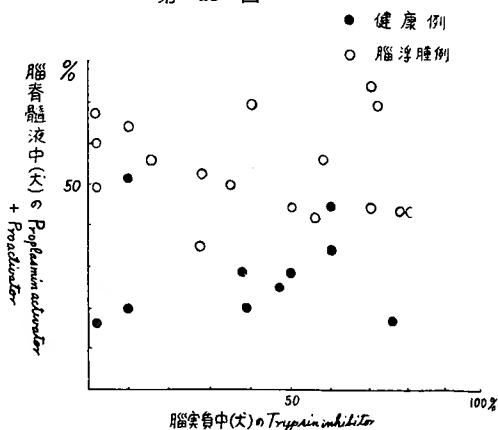
第 11 図



第 12 図



第 13 図



のは、炎症による白血球の増加、髄膜透過性の亢進、脳組織崩壊等があつてその結果出現するものであると言われている。

次は被検液に Proplasmin を加え、Proplasmin activator の存在を検索したところ、犬では20%前後の出現率であつたが、人の場合に於いては90%前後にその出現をみ、Proplasmin activator の存在を認めると共に、脳外傷例に於いてその増加の傾向を認めた。田辺は明確にはされなかつたが、髄液中にも Plasmin-inhibitor が存在するのではないかと推測し、又 Fletcher は結核性髄膜炎時には明らかにその存在を認めたと報告しているの、著者が行つたこの一連の実験に於いては Plasmin を検索した場合を除いて、各種抑制物質を除去しないままで行つており、血中或いは組織中に於けると同様、好都合にそれらを除去し得る方法があつたならば、各酵素系の出現度は更に増大し、明確にされた事であろうと思われる。

又同様に、被検脳脊髄液に Varidase を加え、髄液中の Proactivator を賦活せしめ、髄液中に存在すると思われる Proplasmin に作用せしめてその両者を検査してみたが、人の場合、健康例10例中3例に、受傷者例では22例中8例に出現を認めたのみであつたが、この不出現例については、Varidase と共に Proplasmin を加えた実験に於いて全例に溶解出現を認め、又増大しており、これにより髄液中には Proactivator は存在するが、Proplasmin の存在しないためか、或いは存在しても極く微量のためにその溶解出現を認める事が出来なかつたのではないと思われる。これに対し犬の場合には全例に出現し、Proactivator の存在と共に Proplasmin の存在をも認める事が出来た。先

に田辺は Casein 分解法により、日本脳炎、結核性髄膜炎及び化膿性髄膜炎等、脳及び髄膜の炎症時の脳脊髄液を検査し、Proactivator の存在を認めたと報告しているが、著者は以上の実験により、脳外傷例のみならず健康時脳脊髄液中にもその存在を認める事が出来た。又頭部外傷患者及び実験的脳浮腫犬例に於いては、それらの増加の傾向を認めた。

次いで被検脳脊髄液に Proplasmin と Varidase とを加えて、Proplasmin activator と Proactivator との両者を同時に検査した実験では、人及び犬共、全例に溶解をみ、それらの存在を認めると共に、脳外傷時に於いて増加する事が認められた。

組織中の Plasmin 系に関しては、前述した如く、Tissue kinase の存在するほか、Phillip 及び Butler は、子宮内膜、脱落膜及び胎盤に Plasmin を認め、Fautl 及び Fitzpatrick は人及び豚の脳に、又 Astrup 及び Abstrechtsen は人及び豚の心臓と肺臓に、Proplasmin activator と Trypsin inhibitor の存在する事を認めた。著者も今回、犬の脳実質中の Plasmin 系を検索し、ロダンカリ処理法により、Proplasmin activator と Trypsin inhibitor の存在する事を認めた。更に実験的に脳浮腫を起させた犬に於いて、その約半数例は、Proplasmin activator の著明な増加を示した。併しながら Trypsin inhibitor には一定の傾向が認められなかつた。

以上の実験結果により、犬に於ける脳脊髄液と脳実質中の Plasmin 系の間に、何らかの相互関係が見出されはしないかと考え、検討してみたが、その関係は明らかにされなかつた。

第5章 結 論

人及び犬を使い、脳脊髄液及び脳実質中の Plasmin 系に關し研究し、更に臨床に並びに実験的脳外傷時に於けるそれらの変動を追求し、次の結果を得た。

1. 脳脊髄液中には、人、犬共、健康例及び脳外傷例を問はず、著明な出血をみない限り、Plasmin は証明されなかつた。

2. 脳脊髄液中には、人、犬共、全例に、Proactivator の存在を認めた。

Proplasmin activator は、人ではその殆んど例に、犬では少数例にその存在を認めた。

又 Proplasmin は、人では少数例に、逆に犬では全例にその存在を認めた。

3. 人、犬共健康例に比較して脳外傷例では、脳脊髄液中の Proplasmin activator 及び Proactivator の増加の傾向を認めた。

4. 犬の脳実質中には、ロダンカリ処理法により、Proplasmin activator 及び Trypsin inhibitor の存在を認めた。

5. 実験的脳浮腫犬に於いて、脳実質中の Proplasmin activator の増加の傾向を認めたが、Trypsin inhibitor には一定の傾向は認められなかつた。

以上稿を終るに臨み終始御指導、御鞭撻を賜つた恩師栗津教授並びに長山講師に衷心より謝意を表する。

文 献

- 1) Dastre, A.: Fibrinolyse dans le sang. Arch. de physiol. norm. et path., Par., 5, 661~663, 1833.
- 2) Morawitz, P.: Bei. r. Chem. Physiol. u. Path., 8, 1, 1906.
- 3) Macfarlane, R. G. & Bigg, R.: Observation fibrinolysis; Spontane activity associated with surgical operation, trauma. etc. Lancet, 2, 862, 1946.
- 4) Macfarlane, R. G. & Bigg, R.: Observation fibrinolysis; Experimental activity produced by exercise or adrenalin. Lancet, 1, 402, 1947.
- 5) 豊田健一、塩川優一：線維素溶解に及ぼす疲労の影響。日新医学, 37, 263, 昭25.
- 6) Rocha e Silva, M. & Teixeira, R. M.: Role played by leucocytes, plateletes and plasma trypsin in pepton shock. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 61, 376, 1946.
- 7) 中村典男：Plasmin に関する基礎的研究、特にアナフィラキシーの発現機序に於ける Plasmin の意義。アレルギー, 5(1), 1~9, 昭31.
- 8) 金山良仁：婦人科疾患に於ける線維素溶解酵素に關する研究。東北医学, 56(4), 462, 昭32.
- 9) Müllerty, S. & Lasser, M.: An activator system in blood in dispensable for formation of plasmin by streptokinase. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 82, 261, 1953.
- 10) Astrup, T.: Fibrinolysis in the organism. Blood, 11, 781~806, 1956.
- 11) Müllerty, S.: Components interacting in the formation of plasminogen activator in human blood thrombosis and embolism. Basel, p. 75, 1955.
- 12) Macfarlane, R. & Pilling, J.: Fibrinolytic activity of normal urine. Nature, 159, 779, 1947.
- 13) Dillard, G. H. L.: The trypsin inhibitor of the urine in health disease. J. Lab. & Clin. Med., 36, 266, 1950.
- 14) Williams, J. R. B.: The fibrinolytic activity of urine. Brit. J. Exper. Path., 32, 530, 1951.
- 15) Astrup, T. & Sterndorff, I.: An activator of plasminogen in normal urine. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 81, 675, 1952a.
- 16) Bjerrehuus, I.: Fibrinolytic activity of urine. Scandinav. J. Clin. & Lab. Investigation, 4, 179, 1952.
- 17) Damgaard, E. & Ungar, G.: Proteolytic activity of urine in shock and tissue injury. Am. J. Physiol., 171, 717, 1952.
- 18) Astrup, T. & Sterndorff, I.: The Plasminogen activator in urine & the urinary inhibitors. Scandinav. J. Clin. & Lab. Investigation, 7(3), 239, 1955.
- 19) Astrup, T.: The activation of a proteolytic enzyme in blood by animal tissue. Biochemical Journal, 50, I, 5, 1951.
- 20) Phillips, L. L., Butler, B. C. & Taylor, H. C. Jr.: A study of cytofibrinokinase and fibrinolysis in extracts of tissue from human myometrium, endometrium, decidua, and placenta. Am. J. Obst. & Gynec., 71, 1956.
- 21) Wille, P.: Über das Vorkommen eines fibrinolytischen System in der Plazenta. Folia Haematologica., 1(3), 1957.
- 22) 森田昌隆：哺乳動物の肺臓分割物質の Proplasmin 活性化作用について。アレルギー, 5, 402, 1956.
- 23) Astrup, T. & Albrechtsen, O. K.: Estimation of the plasminogen activator and the trypsin inhibitor in animal and human tissues. Scandinav. J. Clin. Lab. Invest., 9, 233, 1957.

- 24) 栗田進：脳脊髄液学，154，昭19.
- 25) 田辺穰一：髄液中蛋白分解酵素. 通信医学，9 4)，236，昭32.
- 26) Kaplan, I., Levinson, A. & Stern, B.: J. Lab. Clin. Med., **24**, 1150, 1939.
- 27) A. P. Fletcher: J. Clin. Invest., **33**, 9, 1242, 1954.
- 28) 都留美都雄：実験的脳浮腫に関する研究. 北海道医学，32 1～5)，5，昭32.
- 29) 石井博：頭部外傷後早期における循環系の変化. 日本外科学会，60 9)，1101，昭34.
- 30) 石井昌三：脳浮腫の実験的研究. 日本外科学会，59 6)，964，昭33.
- 31) 西山耕之助：脳浮腫の実験的研究. 福島医学，7 1)，265，昭32.
- 32) 畔柳武雄，林圭雄：線維素溶解酵素. 日新医学，38，684，昭26.
- 33) Christensen, L. R.: Streptococcal Fibrinolysis: A proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. J. Gen. Physiol., **28**, 363, 1945.
- 34) Christensen, L. R. & MacLeod, B. M.: A proteolytic enzyme of serum: Characterization, activation and reaction with inhibitors. J. Gen. Physiol., **28**, 559, 1945.
- 35) Christensen, L. R.: The activation of plasminogen by chloroform. J. Gen. Physiol., **30**, 149, 1946.
- 36) Permin, P. M.: Properties of the fibrinokinase-fibrinolysin system. Nature, **160**, 571, 1947.
- 37) Lassen, M.: Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. Acta. Physiol. Scandinav., **27**, 371, 1952.
- 38) Astrup, T. & Müllert, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. & Biophys., **40**, 346, 1952.
- 39) 森田昌隆：Plasmin の意義に関する基礎的研究. アレルギー 5, 341, 昭32.