

温度条件の変化に伴う実験的脱血，還血及び 実験的黄疸時に於ける線溶能の変動

東邦大学医学部第2外科学教室（指導：栗津三郎教授）

多 田 隆 信

〔原稿受付：昭和43年7月6日〕

The Studies of Fibrinolytic System in Experimental Bleeding and Retransfusion According to the Changes of Thermal Condition and Experimental Jaundice

by

TAKANOBU TADA

From the 2nd Clinic of Surgery., School of Medicine, TOHO University
(Director ; Prof. Dr. SABURO AWAZU)

In order to estimate the change of fibrinolytic activity, experimental hemorrhage and blood transfusion were performed in dogs under normothermia and hypothermia.

Whole plasmin, assayed by caseinolysis, decreased by hemorrhage, and increased by transfusion, but the latter was inhibited by intravenous administrate of AMCHA under normothermia.

By hemorrhage, decrease of whole plasmin was more slight under hypothermia than under normothermia but by transfusion whole plasmin increased more remarkably under hypothermia than under normothermia, and increase of whole plasmin by retransfusion was inhibited by use of AMCHA under hypothermia than inhibition under normo-theamia.

Inhibitors (slow and immediate) showed the same tendency as whole plasmin both under normothermia and hypothermia.

In normothermia under the high stress, whole plasmin, estimated by caseinolysis, increased gradually after hemorrhage and remarkably increased by transfusion, but it was inhibited by plasma expander.

Whole plasmin, assayed by fibrinolysis, increased gradually by hemorrhage, but decreased by transfusion.

By in fusion of plasma expander fibrinolysis was slightly inhibited.

Whole plasmin, assayed both by caseinolysis and fibrinolysis, increased in jaundice

However fibrinolysis of blood and liver tissue was inhibited by use of Solcoseryl and AMCHA in dogs with jaundice.

Increases of whole plasmin in jaundice were inhibited with Solcoseryl or AMCHA.

In jaundice tissue activator was most abundant in mitochondria fraction.

Trypsin inhibitor in supernatant was remarkably reduced by using agents mentioned above.

目 次

緒 言

実験方法

I 実験材料

- 1) 実験的脱血, 還血, 輸液及び抗プラスミン剤投与時
- 2) 実験的黄疸犬

II 実験方法

- 1) フィブリン平板法
 - a) フィブリン平板作製法
 - b) 測定法
- 2) カゼイン分解法
 - a) Whole Plasmin の測定法
 - b) Immediate Inhibitor の測定法
 - c) Slow Inhibitor の測定法
- 3) 組織 Subcellular Units 抽出法

実験成績

第1編 常温, 低体温脱血, 還血時及び抗プラスミン

剤の影響

A) Whole Plasmin

B) Inhibitor

第2編 常温下に於ける脱血, 還血, 輸液 (代用血漿) の影響について

1. Whole Plasmin の変動
2. Inhibitor について
3. Fibrinolysis について
 - a) Euglobulin
 - b) SK-Euglobulin

第3編 実験的黄疸犬に於ける血中及び組織中の線溶能について

1. Caseinolysis
2. Fibrinolysis

総括並びに考按

結 語

緒 言

特殊な条件のもとで一端凝固した血液が再び流動性を回復することに始めて緒を得た線維素溶解現象は Green, Dastre¹⁾, Mac Farlane²⁾, Tagnon³⁾ 等の先人の研究によつて酵素としては実験的範疇に止まらず, 臨床的にも多くの輝しい成績をもたらし, 更に進んで生体内に作られた血栓, 栓塞を溶解するため酵素療法として末梢動, 静脈血栓を始め, 冠動脈, 脳動脈の領域にも広く使用される様になつた。

生体に侵襲が加はることにより不活性の状態にあつた Plasminogen (前段階物質) が Plasmin (活性酵素) に成る過程については Mac Farlane 当時とは大部異なり 1954 Astrup et al⁴⁾ によつて集大成されたものも今日では大部異議が有る。

元来この酵素活性には自然活性の外に, 各種の精神的ストレスを始め, アナヒラキシー, アレルギー等各種の要因が介在し, 又酵素活性の過程にしても各種の補酵素, 助酵素又は抑制体が反応し生体内にあつても可成り複雑な系体をなしている。元来 Enzym の作用はその反応基質, pH, 温度等により大きく左右され同

一の酵素でもこれらの条件の変化で異なつた作用を示し, 線溶現象の最終産物である Fibrinolysin (Plasmin) にしても fibrinolytic なものと non-fibrinolytic なものの存在が示されている, 又その Inhibitor にしても, 血漿中に多くの抗プラスミン物質が認められ, Thermo-stabil なものと Thermolabil なものの存在が Normann et al により認められている。この様に線溶現象に関しても複雑多岐に亘る凝固因子と同様, 各種要素の介入が考えられ, 又測定方法についても色々の方法が行なわれ画一的決定が行なわれ難い現状にある。教室でもこれ迄 Mac Farlane 変法, Loomis⁵⁾, Lewis⁶⁾ の方法, 更に Viscosimeter⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 法, Fibrin¹⁰⁾ 重量秤量法等各種の方法を試みて来た, 又 Inhibitor の測定法は確実な方法がなく Phillip¹¹⁾¹²⁾, Norman¹³⁾¹⁴⁾ の方法等が行なわれているが, 今回私は Fibrin Plate Method 及び真木氏¹⁵⁾ による Norman の変法を基に実験を試みた。

外科領域に於ける線溶現象については手術侵襲時を始め麻酔, 出血性ショック, 更に最近では体外循環下の影響が問題とされ, 出血の制御に考慮が払われて来た。実際, 大量出血に伴ふ大量輸血時に oozing の

様な状態で出血をみたり、人工心肺、人工腎臓使用時に於ける Endless bleeding の際に血中線溶能の亢進がみられることが報告されているが、この際自律神経遮断剤、人工低体温、イブシロンアミノカプロン酸（以下 EACA）、トランスアムチャ（以下 AMCHA）等の抗プラスミン剤の投与がこの出血を減少させ全身状態の改善が得られるとの報告もみている。しかしながらこの際の血中 Plasmin の変動に関する報告は単一基質に基くもののみで、Plasmin 抑制の process を追求したものは少ない。著者はここに実験的脱血及び還血時、更に輸液時及び抗プラスミン剤投与時の血中線溶能の変動を常温、低体温下に亘り追求すると共に Prothrombin 低下が著明で著しい出血傾向が惹起され易い黄疸時の線溶能の変動を検べるため実験的総胆管結紮時に於ける肝組織中の Activator 及び Inhibitor、門脈血中の Plasmin 及び Inhibitor の変動を追求したのでここに報告する。

実験方法

I 実験材料

1) 実験的脱血、還血、輸液及び抗プラスミン剤投与時

実験動物は、10kg内外の雄の雑犬を用い、チオペンタール、ソーダ静脈麻酔にて、気管内挿管を行ない、エーテル半閉鎖循環麻酔により、股動脈圧を測定、低体温麻酔はブランケット法にて行ない、直腸温度を30℃とし、冷却時間は60分から90分を要した、又復温は45℃前後の温水にて加温、直腸温30℃迄上昇させ、その所要時間は90分から120分を要した。

脱血は股動脈にて行ない30分から40分で股動脈圧が30~40mmHg に保たれるように行ない全量25ml/kg とし、還血は脱血血液を脱血時10%クエン酸ソーダ1/10量を抗凝固剤として使用、その全量を再び還血に用い脱血時と同時間を要して還血した。

代用血漿の使用は30ml/kg 脱血を行ない、その後30ml/kg アルギノン、スーパミンを使用、1時間、2時間と経過を追った。又薬物投与は EACA、AMCHA をそれぞれ300mg/kg、30mg/kg使用した。

2) 実験的黄疸犬

実験方法は10kg内外の雄の雑犬を用い、チオペンタール静脈麻酔を行ない、エーテルによる半閉鎖循環麻酔により、開腹、肝動脈、総胆管を遊離し、総胆管を上下にて結紮切断、1週間後の黄疸犬及び各種の薬剤を1週間使用後の黄疸犬について、肝組織3gr、同

時に門脈血を採取各々の線溶能について検討した。

II 実験方法

1) フィブリン平板法

a) フィブリン平板作製法

0.1%フィブリノーゲン液（Veronal Buffer, pH 7.35 にて0.1%とす）をペトリ皿に8.0 ml とり、その中にトロンビン液（60U/mlのもの0.06ml 約3滴）を落として、内容がこぼれないように注意しながらペトリ皿を一方方向に5回転、反対の方向に5回転と15~20回転してよく混和し、これを室温30分放置、充分に固まったフィブリン平板が標準フィブリン平板でこれを更に85度で30分間加熱したものが加熱平板である、これらのフィブリン平板を横からみると大体3mmの厚さで、これは水準器で調製した水平な厚硝子板の上で行なつた。

b) 測定法

血漿1.0mlを取り、これに19mlの蒸留水を加え、0.5%の醋酸にてpH 5.2に調製し、Euglobulin 分屑とす、これを30分間氷室に保存、その後3000回転、5分間遠沈を行ない、上清を捨て、その沈渣にpH 7.4 Sørensen 氏燐酸緩衝液（生食加）1.0 ml 加え、これを Euglobulin とした。又同様に血漿1.0ml から Euglobulin 分屑を作成、これに0.9ml の pH 7.4 Sørensen 氏燐酸緩衝液を加え0.1ml 500 U の SK を加え全量1.0 ml としたものを SK Euglobulin とした。その各々を上記の如く作成した、加熱平板上に0.03 ml 及び対照として64倍トリプシンと同量の生食水を加えたものを0.03 ml 落とし、各々の溶解面積を測定、トリプシン%として表わした。

2) カゼイン分解法

a) Whole Plasmin の測定

クエン酸血漿0.5ml に蒸留水9.5ml を加え0.5%醋酸にて pH 5.2に調製、Euglobulin 分屑とし、これを3000回転遠沈、上清を捨て、その沈渣にpH 7.4 (Sørensen 氏燐酸緩衝液pH 7.73に1%の割合に食塩を含む) を0.5 ml を加え更にpH 7.4燐酸緩衝液0.4 ml 及び SK 0.1ml (500 U) を加え、全量を1.0ml とす。これに盲検には直ちに0.44 Mol TCA 5.0 ml 加え、検体には2%カゼイン5.0 ml 加え、直ちに37℃にて2時間、incubate 後、盲検には2%カゼイン5.0 ml、検体には0.44 Mol TCA 5.0ml を加え、30分間放置後No. 6の濾紙にて濾過し、その濾液について分光光度計波長275 mμ により測定を行なつた。

b) Immediate Inhibitor

(Immediate Heat Stable Alpha-2 Globulin)

血漿0.5ml に pH 7.4 Sørensen 氏磷酸緩衝液0.4ml を加え、その上に SK 0.1ml (500 U) を加え全量1.0 ml とし、盲検に0.44 Mol TCA 5.0ml を加え、検体には2%カゼイン5.0ml を加えた後、2時間 incubate 後、盲検に2%カゼイン5.0ml 検体に0.44 Mol TCA を加え、30分放置後No. 6 濾紙にて濾過、その濾液について波長 275 mμ により測定を行ない Whole Plasmin の値より差引いた値を Immediate Inhibitor とした。

c) Slow Inhibitor

(Immediate Heat Labile Alpha-1 Globulin)

血漿0.5ml に SK 0.1ml (500U) を加え1.5 Mol 塩酸エチルアミン0.4ml も加え、2時間 incubate 後、盲検には0.44 Mol TCA 5.0ml、検体には2%カゼイン5.0ml 加え再び37℃2時間 incubate 後 No. 6 の濾紙にて濾過、その濾液について波長275 mμ にて測定、この値を Whole Plasmin より差引いたものを Slow Inhibitor とした。

3) 組織 Subcellula Units 抽出法

Little field の方法により、組織1.0 gr を取り、Potter Homogeneizer にて、冷却した0.25 Mol Sucrose 10 ml で均質化し、700~900 g、10分遠沈し、核分画を分離し、更に超遠心沈殿(日立製作所40-P型、最高回転数10,000 r.p.m. 175,000 g) 15,000~20,000 g 30分にてミトコンドリア分画、更に70,000~105,000 g 45分にてマイクロソーム分画を行ない、又その上清は、Cytoplasmic Supernatant で Inhibitor を含有、各検体は、Astrup の方法にて、検体0.03ml を標準平板におき37℃18時間 incubate 後、その溶解面積を測定した。

Trypsin Inhibitor は超遠心分離後、その上清(Cytoplasmic Supernatant)と等量の64倍 Trypsin を加えたものをA、64倍トリプシンと等量の生食水を加えたものをBとして、それぞれ標準平板に0.03 ml のせ、37℃18時間後、各々の溶解面積を測定、B/A×100 を Trypsin %として表わした。

上記の実験に際し、使用材料は以下のものを用いた。

- 1) Casein (Hammarsten, Made in Germany, E. Merck AG. Darmstad
- 2) SK, Lederle LAB DIV. American Cyanamid Co., N. Y.
- 3) Thrombin, Trypsin; 持田製薬株式会社。
- 4) Fibrinogen; 東邦大学、生化学教室作成。

5) EACA, AMCHA; 第一製薬株式会社。

6) Solcoseryl; 東菱薬品株式会社。

7) Supamin Plus, Alginon; 住友化学株式会社。

実験成績

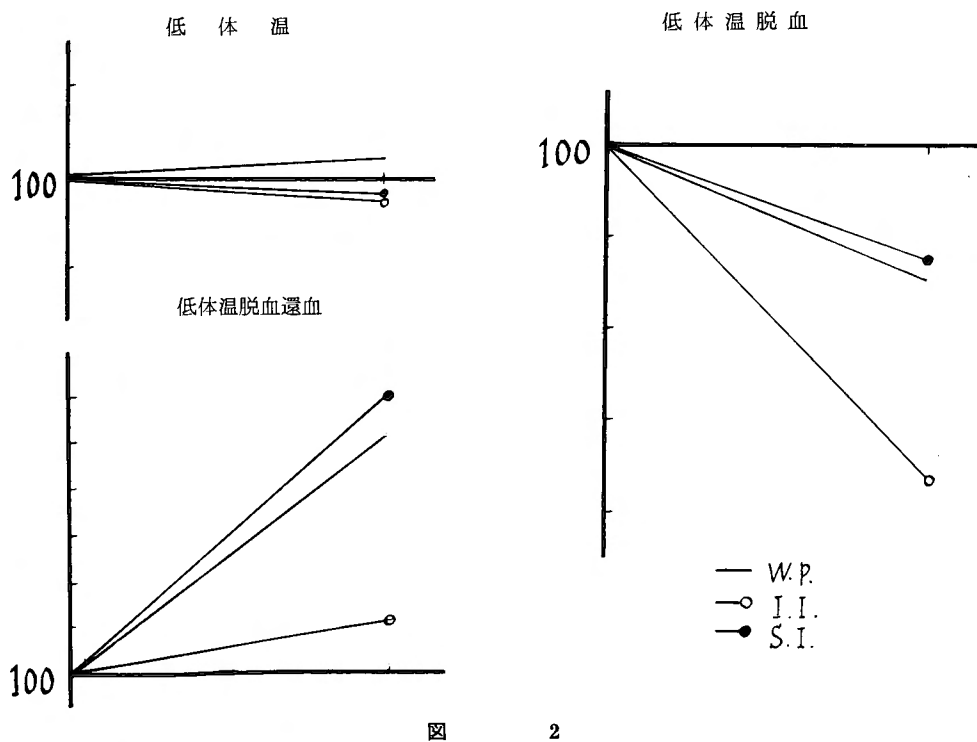
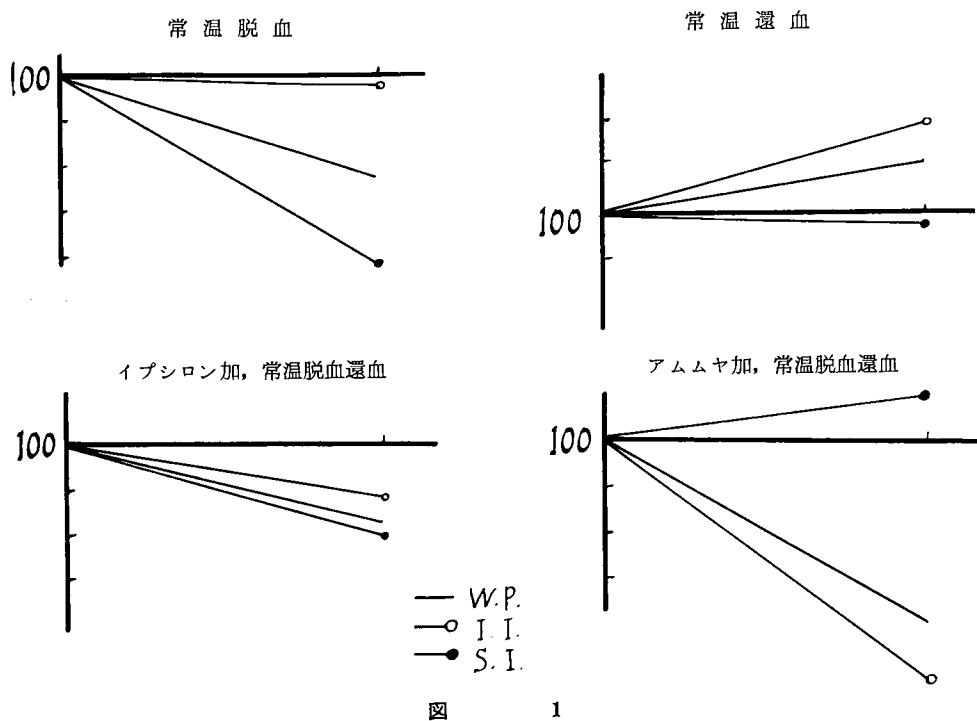
第1編 常温、低体温脱血、還血時及び抗プラスミン剤の影響

A) Whole Plasmin (以下 W. P.)

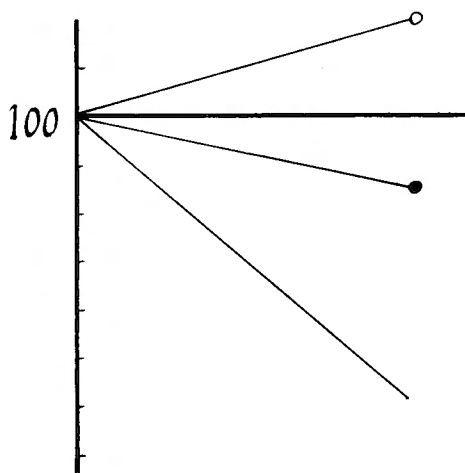
W. P. は表1, 図1に示す如く常温下では脱血により22%の減少を示し、脱血過程にて血中より流出し Plasmin 生成が、即ち Activator 及び Plasminogen の反応も及ばぬことを示している。還血時には実験前に比べて約11%, 脱血終了時に比べて約33%の増加がみられ、脱血血液中の血球成分の破壊に伴ない Activator の遊出が Plasmin 生成に 関与している様にも思はれる。脱血還血EACA投与時では実験前に比べて約16.6%の減少、EACA 非使用時に比べて約27.7%の減少を、AMCHA 投与時には実験前に比べて約39.1%の減少、脱血還血時に比べて約50.1%の減少を示し、還血時に見られる W. P. の増加は抗プラスミン剤投与により抑制され、且AMCHA 投与時に於ては EACA 投与時に比べて、その抑制の程度が約2倍近くあらはれていることが分る。以上の結果からみれば常温下では脱血により線溶能は減少するが還血により増加し、この際に cozing 等の不快な状態が臨床的に発生するものと思われるが、抗プラスミン剤、特に AMCHA 投与時には、この亢進せる線溶能を著しく抑制することが解る。低体温下にあつては実験前に比べて約2.3%の W. P. の増加が見られ、低体温という侵襲が手術等の他のストレスと同様線溶能の軽度の亢進に関与している。表2, 図2, 3に示す如く低体温下で脱血すると W. P. は脱血前に比べ約14.6%の低下をみるが常温下に比べ減少の程度は軽く、更に還血時には脱血前にくらべて約52%, 脱血時に比べ66%の増加をみ、常温下の2倍の増加を示している。EACA投与時では脱血前

表1 常温脱血、還血時及び抗プラスミン剤の影響 Caseinolysis

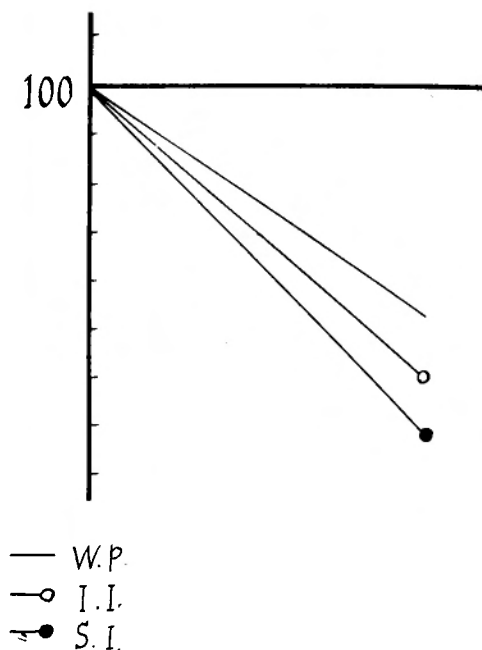
	N/V×100		
	W. P.	I. I.	S. I.
常 温 脱 血	78.0	99.31	59.4
還 血	111.0	119.0	98.0
イブシロン加 還血	83.4	89.57	82.28
アムチャ加 還血	60.86	47.6	110.0



アムチャ加, 低体温脱血還血



イブシロン加, 低体温脱血還血



— W.P.
○ I.I.
● S.I.

3

表2 低体温, 脱血還血時及び抗プラスミン剤の影響 Caseinolysis

	N/V × 100		
	W. P.	I. I.	S. I.
低 体 温	102.3	98.0	98.58
脱 血	85.49	64.0	87.3
還 血	152.0	111.0	160.2
イブシロン加 還血	52.45	40.53	28.1
アムチャ加 還血	40.7	119.09	85.0

に比べ約47.5%の減少を示し, EACA 非投与時に比べ, 約97%の抑制を示し, AMCHA 投与時では脱血前に比べ約59.3%の減少, AMCHA 非投与時に比べ約109.3%の減少を示している。この経過も常温下と比較すると, 低体温下では脱血による線溶能の減少は軽度なるも, 還血時は常温下の約2倍の増加を示すが, 抗プラスミン剤投与により常温下の約2倍以上の抑制をみ, 常温下と同様, AMCHA 投与時にその傾向は著しい。低体温下にあつては常温下に比し, 血球成分の破壊は少ないと思はれるので還血時にみる線溶能の増加は復温と云う新たな侵襲が大きな役割を成している様に思はれる。抗プラスミン剤, 特に AMCHA がこ

の際の線溶能亢進を著しく抑制していることは臨床的応用の可能性を十分に示唆していることは疑う余地のないことと思はれる。

B) Inhibitor

Inhibitor は thermostabil で速かに働く α -2 Globulin に属する Immediate Inhibitor (以下 I. I.) と thermostabil で遅効性の α -1 Globulin に属する Slow Inhibitor (以下 S. I.) について検討を試みた。表1, 図1に示す如く常温下脱血時で I. I. は約0.7%の減少で脱血前と変動がないが S. I. は約40.6%の減少を認め, 還血により I. I. は脱血時より, 19.7%, S. I. は約38.6%の増加をみ, 還血操作により増加がみられる。EACA 投与時では I. I. は脱血還血時に比べ約29.5%, S. I. は約15.7%の減少を示し, AMCHA 投与時では I. I. は約71.4%の減少を示すが, S. I. は逆に約12%と脱血還血時より増加をみている。表2, 図2, 3に示す如く, 低体温下にあつては常温時に比べ I. I., S. I. 共それぞれ2%, 1.4%と軽度の減少にすぎないが, 脱血により I. I. 36%, S. I. 12.7%の減少で, その程度は常温下と逆の関係になつている。脱血還血では I. I. 11%, S. I. 60.2%と増加し, 常温下と同様 S. I. の増

加が目立っている。EACA 投与時では I. I. は約70.5%、S. I. は約130%の減少で常温下に比べて著しい減少を示し、特に S. I. では9倍の減少をみている。AMCHA 投与時では I. I. は逆に8%の増加を示のて反して S. I. は約75%の減少をみるに止まつた。

小 括

脱血により流血中の Plasmin, Plasminogen Activator が流血中より喪失することは当然考えられることで常温下でも、低体温下でも W. P. の減少がみられるか、低体温下では減少の程度が少なく、還血により低体温下では著しい増加がみられ、低体温より復温という新たな侵襲がこの W. P. の著しい増加に関与している様に思はれる。又還血時に使用される抗プラスミン剤は常温下、低体温下を問わず還血時にみられる W. P. の増加を抑制するが、低体温下の抑制は著しく、特に AMCHA 投与時にその傾向は著しい。

Inhibitor は脱血により常温下では S. I. に低体温下では、I. I. に著しい減少がみられ、還血により増加している。抗プラスミン剤投与による Inhibitor の動向は、EACA、AMCHA により異なつた変動がみられる。

第2編 常温下に於ける脱血、還血、輸液（代用血漿）の影響について

第1編に於いて著者は常温、低体温下に於ける、脱血、還血の影響について検討を加えたが、今回は脱血量30ml/kgに増加し、且つ還血及び輸液の時間を更に

延長し、より高度の侵襲下で頸動、静脈、腎動、静脈に細分して線溶能の変動を追求した。尚輸液にアルギノン、スーパミン2号を使用したのは還血に伴ふ線溶能の変動が代用血漿により如何に変化するかを目的として使用した。

実 験 成 績

1. W. P. の変動

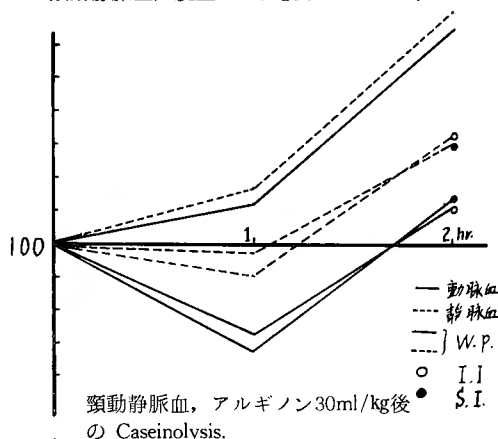
前編に於て25ml/kgの脱血では脱血終了直後 W. P. は約22%減少を認めたが30ml/kg 脱血後1時間では、表3、図4に示す如く頸動脈で約13%の増加を示し、更に2時間後では約64.2%の増加と、侵襲の拡大に伴ない組織からの循環血液の補給が増大し、ショックの制禦への努力がみられるが、それに伴い組織Activatorの血管内流入が起り、潜在している Plasminogen の賦活が行なわれる様に思はれる。表3、図5に示す如く還血では1時間にして約2.3倍の増加を示し、2時間後では稍減少するも脱血2時間値に比べても著しい増加を示している。表3、図4に示す如く、アルギノン投与時では投与後1時間では却つて約35%の減少をみ、2時間後でも約2%の増加にすぎず、表3、図5に示す様にスーパミン投与時1時間後でも同様の減少をみ、2時間後では約79%の増加をみたが、それでも還血時に比べればその増加は少ない。表3、図4、5に示す如く頸静脈血では各群共に頸動脈血と同様の傾向にあり、代用血漿群では動脈血に比べ更に1時間値

表3 脱血、アルギノン、還血及びスーパミン 30ml/kg 使用後の Casenolysis

N/V×100

		脱 血		アルギノン		還 血		スーパミン	
		1時間	2時間	1時間	2時間	1時間	2時間	1時間	2時間
頸 動 脈 血	W. P.	113.0	164.2	64.2	102.3	261.9	206.1	64.0	178.5
	I. I.	73.0	110.7	26.3	56.1	200.0	129.2	26.4	76.9
	S. I.	67.5	122.4	22.3	56.5	180.0	147.6	31.9	110.1
頸 静 脈 血	W. P.	116.2	169.0	74.4	100.0	232.5	201.4	81.6	167.4
	I. I.	90.9	132.5	51.1	46.5	181.0	127.9	46.5	81.6
	S. I.	98.0	132.0	60.3	82.1	194.0	134.8	54.7	115.0
腎 動 脈 血	W. P.	145.0	90.0	62.5	125.0	250.0	241.5	117.5	180.0
	I. I.	85.6	202.6	32.4	67.5	164.9	211.6	72.9	102.7
	S. I.	130.4	343.0	65.2	117.3	206.8	347.8	43.4	160.8
腎 静 脈 血	W. P.	125.0	252.5	80.0	87.5	145.0	225.0	70.0	180.0
	I. I.	40.6	134.3	46.8	46.8	62.5	228.1	53.1	162.5
	S. I.	163.6	681.0	78.1	72.7	281.8	618.0	72.7	427.0

頸動静脈血, 脱血30ml/kg後の Caseinolysis.



頸動静脈血, アルギニン30ml/kg後の Caseinolysis.

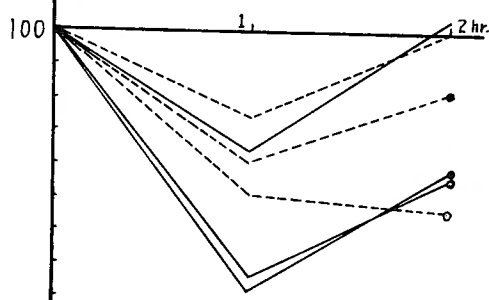
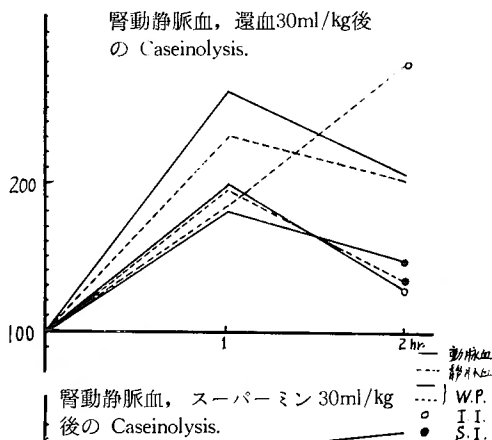


図 4

腎動静脈血, 還血30ml/kg後の Caseinolysis.



腎動静脈血, スーパーミン30ml/kg後の Caseinolysis.

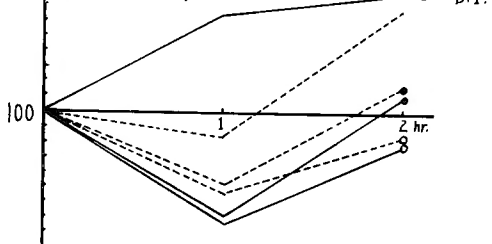


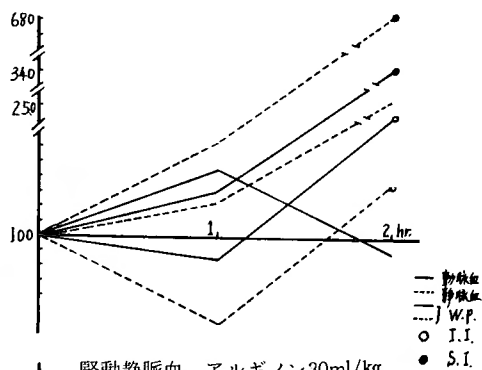
図 5

では軽度増加, 2時間値では軽度の減少をみた。表3, 図6に示す如く腎動脈血では脱血1時間後では45%の増加をみたが, 2時間後では逆に約10%の減少をみ, 表3, 図7に示す如く還血では1時間, 2時間共に著しい増加がみられ, 表3, 図6に示す如くアルギニン投与では1時間で約38%の減少を示し, 2時間では25%の増加, 表3, 図7に示す如くスーパーミン投与1時間では10%, 2時間では約80%の増加を示し, 脱血2時間値を除いては頸動脈血と同様の傾向がみられた。表3, 図6, 7に示す如く腎静脈血では脱血1時間で約25%, 2時間では著しい増加をみ, 還血でも同様にアルギニン投与では1時間で20%, 2時間で14%の減少をみ, スーパーミン投与では1時間で30%の減少を2時間で逆に80%の増加をみたが, 全体として同様な傾向にあつた。以上 W.P. の変動は脱血の侵襲が強い状態では脱血時には時間の推移と共に W.P. は増加し, 還血1時間後では著しい増加を示すが, 代用血漿とくにアルギニンの投与は W.P. の増加を著しく抑制する様に思はれる。

2. Inhibitor

表3, 図4, 5に示す如く Inhibitor は頸動脈血にあつて I. I., S. I. 共に1時間値に於いて減少を認め,

腎動静脈血, 脱血30ml/kg後の Caseinolysis.



腎動静脈血, アルギニン30ml/kg後の Caseinolysis.

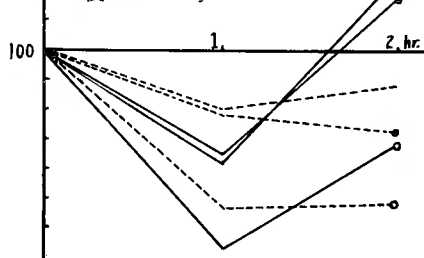


図 6

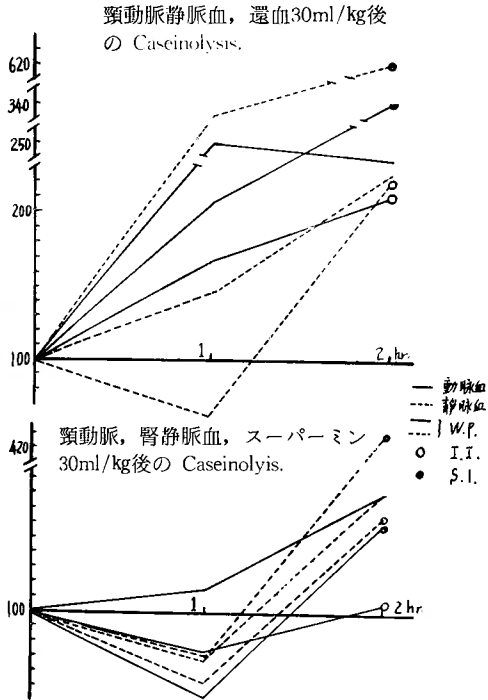


図 7

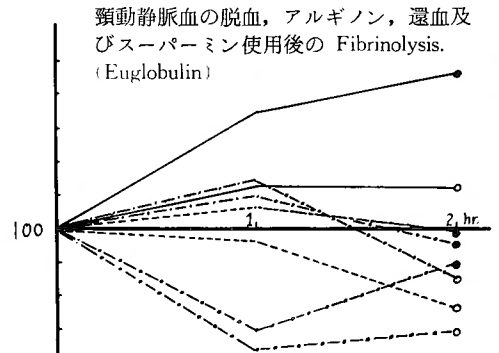
頸静脈血では軽度の減少に止まった外は W. P. の変動と殆んど平行状態を保ち、表 3、図 6、7 に示す如く腎動、静脈血共に I. I. の脱血 1 時間値の減少を除いては、やはり同様の傾向がみられた。

3. Fibrinolysis

a) Euglobulin

表 4、図 8 に示す如く、頸動脈血では脱血 1 時間で約 13%、2 時間で約 15% の増加を認め、還血ではかえつて減少し、還血 2 時間で約 24% の減少をみた。代用血漿群ではアルギノン、スーパーミンでは、その態度を異にし、アルギノン投与 1 時間で約 36%、2 時間で 31% の減少を示したが、スーパーミン投与時では 1 時間で約

13% の増加、2 時間で約 15% の減少を認めた。頸静脈血にても脱血 1 時間で約 35%、2 時間で約 57% と動脈血に比べ著しく増加し、還血 1 時間で 8 % の増加をみたが全体として動脈血と同様な傾向にあつた。腎動脈血では脱血 1 時間で約 21%、2 時間で約 31% と頸動脈血に比し稍増加し、還血 1 時間では約 23% の減少を、2 時間では約 38.8% の減少を認め、アルギノン投与時では 1 時間で約 14 % の増加、2 時間で約 33 % の減少を、スーパーミン投与時では 1 時間で約 29.6%、2 時間では殆んど増減を認めなかつた。腎静脈血では脱血 1



腎動静脈血の脱血、アルギノン、還血及びスーパーミン使用後の Fibrinolysis. (Euglobulin.)

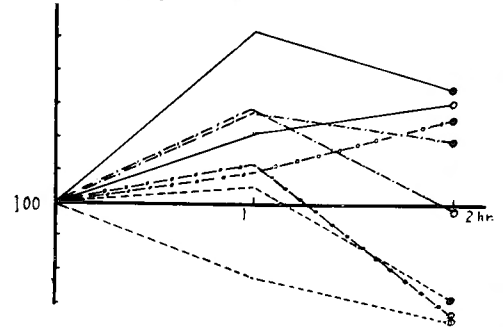


図 8

表 4 脱血、アルギノン、還血及びスーパーミン 30ml/kg 使用後の Fibrinolysis. (Euglobulin)

N/V × 100

	脱 血		アルギノン		還 血		スーパーミン	
	1 時間	2 時間	1 時間	2 時間	1 時間	2 時間	1 時間	2 時間
頸 部 動 脈 血	113.0	112.4	64.9	69.2	96.4	76.4	112.7	85.2
頸 部 静 脈 血	135.0	156.7	69.7	89.3	107.8	99.5	109.2	95.5
腎 動 脈 血	121.4	130.9	114.3	66.6	77.5	61.2	129.6	99.1
腎 静 脈 血	151.2	134.7	109.3	125.4	104.7	71.9	128.3	119.3

時間で約52%，2時間で約35%の増加を認め、還血1時間で約5%の増加，2時間では約28%の減少を示し，代用血漿群では腎動脈血と異なり，1，2時間共に増加を認めた。

b) SK-Euglobulin

表5，図9に示す如く，頸動脈血では脱血1時間に約65%と著しい増加を示し，還血時には1時間で約7%の減少を，2時間で約10%の増加を認め代用血漿群にあつては増加がみられた。頸静脈血でも還血時に約12%，14%の増加がみられたがその外は動脈血と同様の傾向にあり，腎動脈血では脱血1時間で約58%，静脈血2時間で約64%の増加をみたが，還血時には動，

静脈血共に軽度の減少を認めた。以上の結果からみると Fibrinolysis では Euglobulin でも SK-Euglobulin でも脱血時には増加が認められるが還血時にはむしろ著しく減少を示し，アルギノン，スーパーミン等の代用血漿群では，アルギノン投与時に頸動，静脈血 Euglobulin 値に著しい減少が認められたが，その外は脱血値より少なく還血時より増加し，その中間を示した。

小 括

30 mg/kg と脱血量を増加し，脱血後の経過時間が増加すると W. P. の変動は脱血後の経過時間につれて増加し，更に還血操作により著しい増加がみられる。アルギノン，スーパーミン投与例では経時的増加は認められるが還血による W. P. の増加は著しく抑制されるのみならず脱血時 W. P. の増加をも抑制した。Inhibitor は多少の差異はみられたが全体として W. P. の変動と同様の傾向を示し，局所線溶の点からみた頸動，静脈血，腎動，静脈血各々の差異は明かでなかつた。Fibrin を基質とした Fibrin Plate による Fibrinolysis では脱血により線溶の増強がみられたが，その程度は Caseinolysis と著しく態度を異にした。又代用血漿群にあつては脱血，還血の中間に止まつた。

第3編 実験的黄疸犬に於ける血中及び組織中の線溶能について

実験的に総胆管を結紮切離して黄疸犬を作製し，血中(門脈血)及び肝組織中の線溶能をしらべ，薬剤投与群では黄疸作成後ソルコセリール160~200mg/A，トランサミン30mg/kg を1週間連続投与し，その後の線溶能について比較した。尚組織 Activator はこれを Subcellula Units に分かち検討した。黄疸犬では総胆管結紮にして1週間後にして，黄疸指数，平均37.1を示し，腹腔内胆汁流出を認めた。

1. Caseinolysis

表6，図10に示す如く W. P. は黄疸犬では対照犬に比べて平均29%の増加がみられるが薬剤投与群では

頸動静脈血の脱血，アルギノン，還血及びスーパーミン使用後の Fibrinolysis. (SK加Euglobulin.)

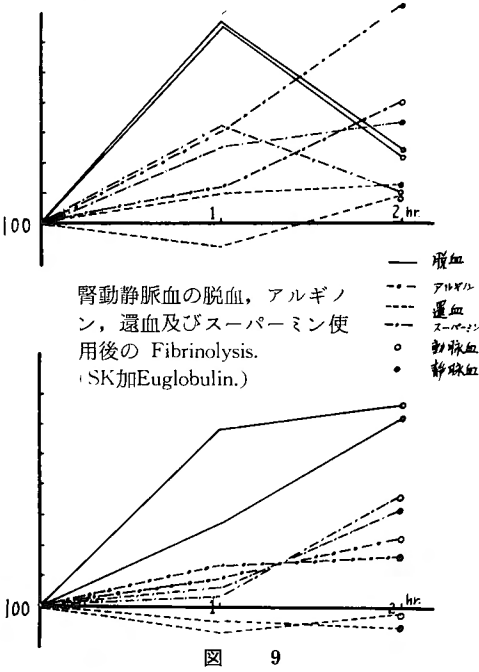


表5 脱血，アルギノン，還血及びスーパーミン30ml/kg 使用後の Fibrinolysis. (SK加Euglobulin)

N/V × 100

	脱 血		アルギノン		還 血		スー パ ミ ン	
	1 時間	2 時間	1 時間	2 時間	1 時間	2 時間	1 時間	2 時間
頸 部 動 脈 血	165.2	122.9	112.5	140.8	92.8	109.9	132.5	114.7
頸 部 静 脈 血	165.3	124.7	131.1	172.7	112.5	114.1	126.8	134.4
腎 動 脈 血	158.3	167.6	109.2	123.5	91.4	97.8	103.3	137.0
腎 静 脈 血	127.7	163.7	113.4	117.5	95.0	94.0	106.1	133.0

表6 実験的黄疸犬、薬剤使用後1週間後の Fibrinolysis

	黄疸犬	ソルコセリール 160~200mg /A/日	アムチャ 30mg/kg/日
Euglobulin	115.0	104.2	97.3
SK 加 Euglobulin	162.0	116.3	122.0

実験的黄疸犬、薬剤使用後1週後の Caseinolysis

	黄疸犬	ソルコセリール 160~200mg /A/日	アムチャ 30mg/kg/日
W. P.	128.8	107.2	114.2
I. I.	81.0	66.6	80.0
S. I.	68.75	57.5	67.5

実験的黄疸犬、薬剤使用1週間後の Caseinolysis.

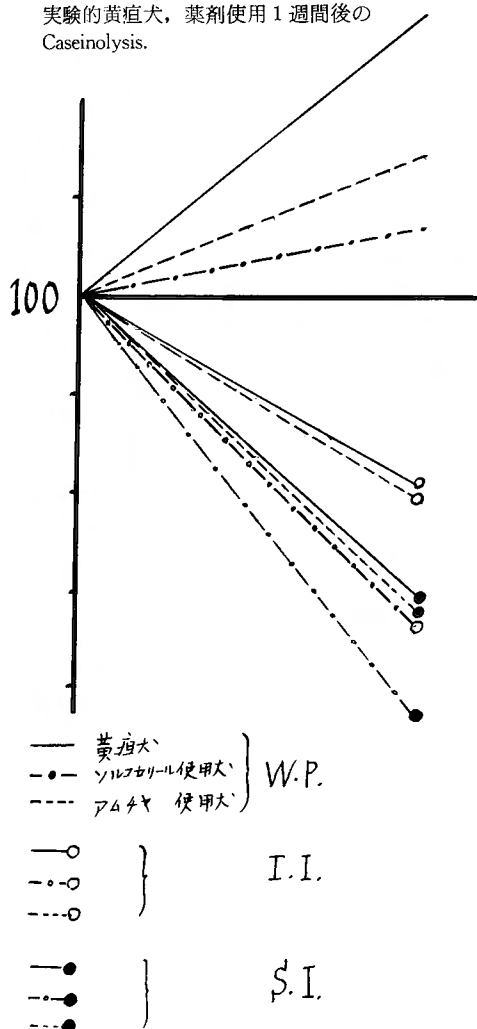


図 10

AMCHA 約14%, ソルコセリール群約7%といずれも増加しているが黄疸犬に比較し、増加の程度は少なく、Inhibitor では I. I. は黄疸犬で19%, ソルコセリール群では約33%, AMCHA 群では約20%の減少を示し、S. I. で31.2%, 42%, 32%と同様の傾向を示した。即ち対照に比べ薬剤投与時には W. P. は増加が認められるも黄疸犬に比較して著しい減少を示し、特にソルコセリール投与時にその傾向が強く、Inhibitor は W. P. と反対の傾向をみるもソルコセリール投与時にその傾向が強くみられた。

2. Fibrinolysis について

表6、図11に示す如く Euglobulin 値は黄疸犬、ソルコセリール投与犬共に増加がみられたが、トランサミン投与犬では逆に約3%の減少を示したが、表6、図11に示す如く SK-Euglobulin 値では黄疸犬で約62%の著しい増加を示し、薬剤投与時に於いても増加がみられたが、ほぼ Caseinolysis と同様の傾向を示し、薬剤投与時には黄疸のみの場合に比較して減少した。

3. 組織 Activator は図12に示す如く Mitochondria 分割に強く、Microsome, Nuclei の順に活性を認めたが、ソルコセリール投与時には Microsome 分割に多くみとめられ、他の分割では黄疸時に比較して活性が低く、トランサミン投与時に於いても Mitochondria 分割に多く認められたが他の分割はいずれも低値に止まつた。上清中の Tripsin Inhibitor は薬剤投与時には著しい減少がみられ Activator の変動と平行関係にあつた。

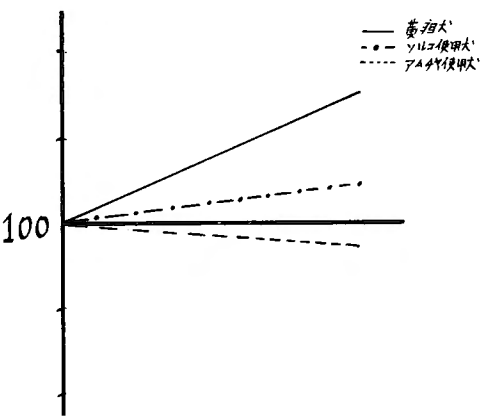
小 括

黄疸犬にあつては血中線溶能は対照に比し、著しく増加し、且つ組織 Activator とくに、Mitochondria 分割の Activator 活性が高まっていることがみられるが薬剤投与により血中及び組織中の線溶能は低下し、ソルコセリール投与時にはとくにその程度が強く組織 Activator では Mitochondria, Nuclei の活性低下が著しく、トランサミン投与時には Microsome, Nuclei の活性低下が著しく認められた。組織上清中 Inhibitor も黄疸犬のみに比べ薬剤投与時には著しい減少を示した。又血中 Fibrinolysis と Caseinolysis は本実験にあつてはほぼ平行関係にあることが認められた。

総括並びに考按

外科的侵襲時にも他の侵襲時と同様に線溶の一過性の亢進が認められることは Mac Farlane & Bigge により立証されて以来、洋の東西を問はず多くの人々に

実験的黄疸犬，薬剤使用1週間後の
Fibrinolysis, (Euglobulin.)



実験的黄疸犬，薬剤使用1週間後の
Fibrinolysis, (SK加Euglobulin.)

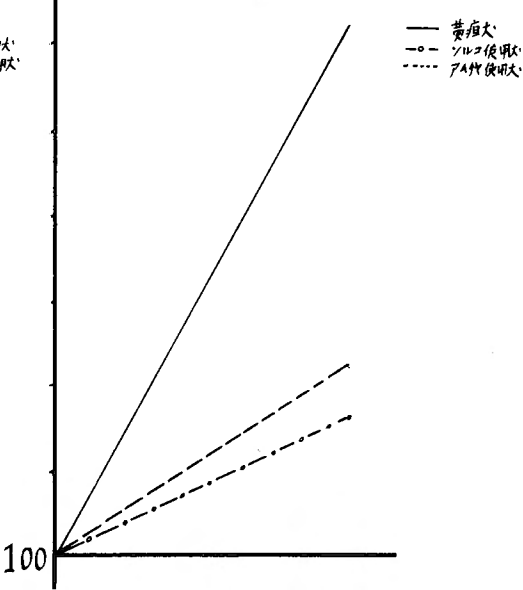


図 11

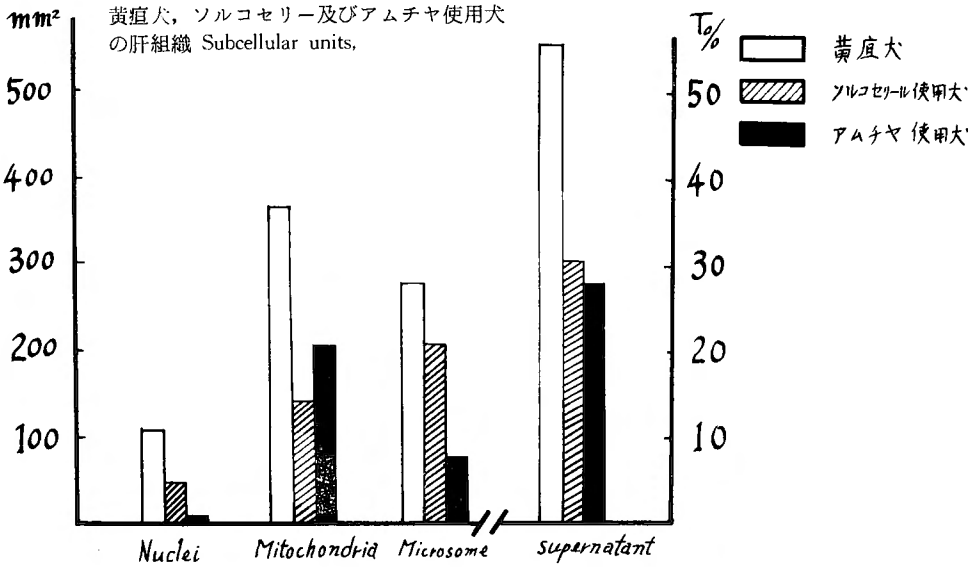


図 12

より追求され，手術侵襲のみならず麻酔及び輸血，輸液の影響についても多くの論議が成されて来た。Mac Farlane & Biggeによるアトロピン，モルヒネ又Pentothal について加藤¹⁷⁾は麻酔導入前に軽度上昇を認めており，麻酔の方法に於いても赤沢¹⁶⁾等は腰麻に線溶の

増強を示している。Chlorpromazin については高木¹⁸⁾，加藤の報告があり，高木は保存血輸血時にみる線溶の亢進が Chlorpromazin 投与により抑制されることを報告している。輸血に於ける新島血，保存血の問題は単に血球成分の変化のみでなく，線溶に関しても多くの

問題を提示している。Jonson & schneider¹⁹⁾は血小板の問題に言及し、血小板の豊富な Clot では Clot-lysis time に差がみられ、血小板は Antifibrilic な物質を含み、それは氷結したり、解氷したりする際 release されることを示してい。Sverre Blix²⁰⁾によると Lysis-time は Plateletpoor な状態では短かく、温度的条件の差でも45°Cと37°Cでは Lysis-time の差は僅かであるが20°Cでは Lysis-time は相当延長すると述べている。低体温に関して古島²¹⁾は低体温時の線溶現象は交感神経刺激状態にある為ではなかろうかと推論し、冷却開始初期の血漿中アドレナリン濃度の急速上昇がその一因ではないかと想像している。又所謂冬眠麻醉下の線溶の発現が低体温時に比べ軽度なのは低体温時にみるヒスタミンの遊離が冬眠時に使用する自律神経遮断剤等の働きで抑制されるためとみている。F. Nour: El-din²²⁾は Hypothermia に際し、約5°Cの低温に於いては Plasminogen の活性化はさまたげられるが既に作られた Plasmin はその fibrinolytic Action を続けると述べている。又教室の杉山²³⁾は手術患者に対して Fibrinolytic Activity (FL) と Fibrinogenolytic Activity (FGL) を調べ、低体温下では常温下 に比べて FL, FGL とも増加の程度は少ないが、低体温時には加温により増加を認め、又犬の低体温時と普通全麻でも加温により FLの増強をみたがFGLの変化は余り著明でなく、EACA, AMCHA 共に FGL に対する抑制傾向を認めている。山東²⁴⁾は成犬を使用した人工心肺による体外循環で線溶が灌流開始後早期に最高に達し体外循環時の血行動態失調と線溶発現とは密接な関係があることも認め、Kaulla²⁵⁾²⁶⁾は低体温法を使用した心臓手術に於いて線溶の増強を認め、又志水²⁷⁾等は体外循環時にみる線溶能の亢進は EACA の投与により抑制されることを報告している。出血性ショック時に線溶現象が起ることは古くから、Tagnon により認められており、我々も同様の成績を得ているが、逆に Col. Robert²⁸⁾等は不可逆性出血ショックに際し、Fibrinolysisを使用することにより毛細管内血栓を溶解し、血流の回復をはかることにより防ぐことを報告している。実際脱血により流血中の Plasmin, Plasminogen, Activator が流血中より喪失することは当然考えられることで、この状態が更に持続すれば組織中の、Activator が血管内に流出し、逆に線溶現象の亢進が考えられる。還血時には血球破壊に伴ふ、Activatorの流出及び水力学的な変化に伴ふ、micro clot の形成及び plasmin-antiplasmin 結合の破壊により線溶現象の亢進

がみられる。低体温下にあつては却つて線溶能の維持的傾向にみられるが、これは脱血に要する時間的要素及び冷却に伴ふ自律神経の変動、血球破壊の程度及び全体的循環失調の程度等によるものと思はれる。還血時にみられる変化は常温、低体温下に共に Whole Plasmin は増加し、特に低体温下では2倍近くの増加をみている。低体温下にあつては脱血に伴ふ血球成分の破壊も少なく、又脱血、還血に伴ふ温度的条件の変化も考えられるが還血に続く加温の影響が大きく現はれている様に思はれる。急速冷却、加温と線溶活性度の変化を体外循環時に検べた山東によれば Lincoln 氏法 (Fibrin 減少率で線溶をみる方法) では灌流経過に従い、線溶の増強を認めており Sverre blix, 山東の報告にある様に血液自体の温度的変化が、この程度では影響ないとすれば小山田²⁹⁾のいふ所謂復温クリージス、Knocker のリポイド代謝からみた副腎を中心とした adrenalic Factor が復温の際の線溶活性に大きな影響を与えている様に思はれる。EACA, AMCHA は諸家の報告にもみる様に亢進せる W. P. 値を見事に抑制しており、特に低体温時に於いて AMCHA は EACA の1/10量にて遙かに強い抑制を示している。

Inhibitor に関して脱血により Immediate Inhibitor と Slow Inhibitor の変動は常温下、低体温下では逆の関係を示し、還血時には共に S. I. の増加をみているが全体として W. P. の変動と平行的関係を示している。この場合も thermolabiel な S. I. の変動は復温に際して影響を受ける様に思はれる。

大量出血に対する大量輸血の問題は増大する血清肝炎障害の問題と共に血液供給源不足のため輸血節減への努力が成され代用血漿製剤が取り上げられて来ている。井口はこの Plasma Expenders の条件として、血圧上昇保持、循環血漿量の増加、早期排泄、重要臓器障害のないこと、発熱原性をかくことを必要条件としており、本多は病理組織学的に網内系不全惹起の点から Polyvinyl Pyrolidon について言及している。代用血漿の問題は更に分子量の問題、アミノ酸併用の問題があるが、私は線溶の立場から血液凝固能に影響の少ないと思われるアルギノンとそのアミノ酸合剤であるスーパミンを使用した私の実験では脱血量の増加に伴ない W. P. の増加がみられ、出血の増加が進むにつれ、漸次不可逆性ショックの経過をたどり組織循環血液量の著しい喪失を惹起し、Tagnon を初め諸家の報告に見るものと同様の機転で線溶活性が起ると思はれる。この様な状態で血球破壊を伴つた還血という stress

が加はると線活性の増強は著しく、前述の常温下脱血、還血時に比べて著しい相違がみられる。Fibrinを基質とした、Fibrinolysisでは脱血により増加がみられたが、その程度はCaseinolysisに比べて軽度で、還血ではむしろ減少し、Caseinolysisと著しく態度を異にした。代用血漿投与例では還血時にみられるCaseinolysisとFibrinolysisとの相異と共に更に検討を要するが還血時にみられる線溶亢進が代用血漿の使用により抑制されたことは前述せる抗プラスミン剤の使用と共に血清肝炎、血液供給の不足に悩む現状では大いに考慮される問題を含んでいる様に思はれる。

肝疾患時に於ける線溶活性については古くから幾多の報告がみられ、Mac Farlaneはクロロホルム肝障害時に於ける早期のFibrinogenの減少は肝からFibrinogenが生成されないのではなくFibrinolysinによつて消化されるためと考え、又Morawitz²⁰⁾は線溶酵素の根源について肝生成の可能性を示唆している。肝癌時の血中線溶能についても原発性肝癌には線溶能の増強がみられないが、転移性腫瘍には線溶能の増強が認められている。肝硬変に関しては諸家の論議がなされ、我国でも竹下³¹⁾、森³²⁾、山本³³⁾³⁴⁾等により肝硬変時の線溶亢進が報告され、森は肝硬変時のPlasmin活性の亢進がアルブミン産生低下に基くAntiplasminの減少を暗示している。元来肝組織中のActivator活性に関してはAstrup et alによれば非常に小さいものとされ、山本は肝組織Activatorの増加に基因する血中Plasminogen Activatorについて言及し、更に肝炎が慢性化し、肝線維増生が進行するに従つて正常組織には殆んど検出されない組織Plasminogen Activatorが次第に増加することを報告している。Ganson³⁵⁾等は肝硬変時の線溶能の変化を基質特異性の点から考察し、Casein hydrolysisとFibrin plate methodにては変化を認め、Casein hydrolysisでは肝硬変時に逆にprofibrinolysinの低下を認めている。又Louisn Pernobas³⁶⁾も肝硬変時のesterase活性の低下を認めている。安部³⁴⁾は肝の同所同種移植で短期死亡例ではEuglobulin Lysis Area又はEuglobulin Lysis Timeは無肝犬を含め、手術中ないし直後に一時亢進するが肝を摘出したままのものではその亢進はそのまま続くのに肝移植のものでは短期死亡のものでも間もなく低下の傾向を示し、生存日の増すにつれ低下が進むことを認め、その際Antiplasminは生存日数の増すと共に漸次増加することを示しAntiplasminの優位性を示唆している。私の総胆管結紮切離黄疽犬では総胆管結紮1週間にして

黄疽指数最高45に達し、腹腔内胆汁の洩出がみられ、実験犬はこの頃を限界として死亡して行く、血中線溶能はCaseinolysisにて29%、Fibrinolysis(W. P.)で62%の増加がみられた。この時期に於ては手術侵襲、麻酔等の影響も一応除外され、黄疽犬生存の極限とみなされる。薬剤としてソルコセリール、トランサミン投与を試みた理由としてソルコセリールの場合は教室の中野の血清肝炎に対する治療に基づき、又トランサミン投与は増強せる線溶能抑制を目的として施行した。これらの薬剤投与に拘らず、実験犬の黄疽進行は薬剤非投与時と同様の進行をみたが、血中線溶能はCaseinolysis、Fibrinolysis共に抑制をみ、ことにSK-EuglobulinのFibrin-plateに於ける抑制は著しく且つソルコセリール投与により著明な減少をみた。前述せる如くGansenは肝硬変時のCaseinolysisとFibrinolysisの態度の相違を示しているが、私の実験ではこの両者の平行推移をみた。

組織Activatorの測定に関してはAstrupがKSCNを使用して不溶性と考えられていたものの抽出に成功して以来、Astrup & Albretschénの基礎的研究を経て、更に岡本等によるKCL抽出法等漸次その本体が追究されている。教室の竹内³⁸⁾はショック状態に陥つた犬の臓器組織中のPlasminogen Activatorを検べ、組織中のActivatorは血中線溶能の動向とparallelな関係にあることを認め、且つ食塩水抽出法とKSCN抽出法について論述しており、又教室の岡田³⁹⁾は外傷及びショック時の脳組織ActivatorをLITTLE fieldの方法によりSubcellula Unitsに分ち、ロダンカリ及び0.25 M Sucrose抽出法により検討を加え脳浮腫例ではMicrosomeにActivatorの増加を認め、且つ脱血、還血、低体温、高温等の操作によりその推移を認めた。著者の行なつた肝組織Activatorに関しても同様の方法によつてMitochondria分割に多く認められ薬剤投与により漸減する傾向をみた。又胆汁中の線溶活性についてはOleson⁴⁰⁾、大柴⁴¹⁾、安部等の報告によれば肝移植外瘻中の胆汁線溶活性は濃度の高いもの程強く、且つ薄層クロマトグラフィーによれば、Sod. Taurocholate、Sod. Dexycholeateに胆汁活性の要因が存在すると云はれている。私は実験に先立ち犬胆嚢胆汁中のActivator活性を標準平板上で試みてみたが、その活性を証明することが出来なかつた。著者の実験による肝組織Activatorの変動に関しては内包する胆汁の影響も否定し難いが、薬剤投与により実験犬黄疽の程度に変化を認めないのに、血中及び組織中のActivator

に変動をみとめ、しかもソルコセリール投与によつて線溶能の低下をみたことは Activator の抽出法と共に更に興味深く思はれる。

結 語

常温下に於て25 ml/kg の脱血、還血を行ない、抗プラスミン剤を使用した場合の線溶能の変化を検討すると、

1. 常温下で W. P. は脱血により減小するが還血により増加し、抗プラスミン剤とくに AMCHA は還血時にみられる増加を抑制する。低体温下に於ては脱血による W. P. の減小は常温下に比較して軽度なるも、還血時に加はる復温操作が著しい影響を及ぼしている様に思はれる。AMCHA の投与はこの増加を常温下に比較して更に著しく抑制している。

2. Inhibitor は常温、低体温下にあつても W. P. の変動とはほぼ平行的動揺を示した。

常温下で脱血量を更に増加し、還血時間を延長してより高度の侵襲を加え、更に還血の代りに Plasma Expander を使用した場合の線溶能の変化について検討すると、

1. Caseinolysis で示す W. P. の変動は脱血後の時間の推移と共に増し、還血後は更に著しい増加を示すが、代用血漿の投与により還血時にみる増加は抑制される。Inhibitor は多量のばらつきがみられるも W. P. の変動と同様な傾向を示した。

2. Fibrinolysis ではばらつきが多く脱血により増加するが還血時にはむしろ減小を示し、Alginon, Supamin Plus 等の代用血漿群では脱血、還血の中間値を示した。又侵襲に伴ふ動、静脈相互の差異は余りない様に思はれる。

実験的に黄疸犬を作製し、それにソルコセリール、AMCHA 等を投与した場合の血中、組織中の線溶能の変動に関しては

1. Caseinolysis Fibrinolysis 共に黄疸犬にみられる増加は薬剤投与により抑制され、Inhibitor の変動は W. P. と反対の傾向を示した。

2. 黄疸犬では Activator は Mitochondria 分割に強く Microsome, Nuclei の順に活性をみたが、ソルコセリール Microsome に、AMCHA では Mitochondria に活性を示すに止まり、上清中の Inhibitor は薬剤投与時に著しい減小を認めた。

会、第28、29回日本血液学会に於いて発表した。稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜つた恩師栗津三郎教授、長山講師、竹内講師に感謝を捧げると共に教室員各位の御援助に深く感謝致します。

文 献

- 1) Dastre, A : Fibrinolyse done le sang. Arch. de physiol. norm. et path. Par., **5** : 661-663, 1893.
- 2) Mac Farlane, R. G. : and Biggs, R. Observation on fibrinolysis : Spontane activity associated with surgical operation trauma. et Lancet, Lond., **2** : 862-864, 1946.
- 3) Tagnon, H. J. Levenson, S. M. Davson C. S. & Taytor F. H. L. : The occurrence of fibrinolysis in Shock, with observatin on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. Am. J. M. Sc., **211**, 88-96, 1946.
- 4) Astrup T. : Fibrinolysis in the organism. Blood **11** : 781-806, 1956.
- 5) Loomis, E. C., Ryder, A. & George, C. J. : Fibrinolysis ; No menclature, unit, assay, preparation and properties. Arch. Biochm. **20** , 444, 1948.
- 6) Lewis, J. H. & fergusson, J. H. : Studies on a proteolytic enzyme system of the blood. J. Clin. Invest. **29**, 486, 1950.
- 7) Christensen, L. R. : Streptococcal Fibrinlysis ; A proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. J. Gen. physical **28** : 363-382, 1945.
- 8) Christ7nsen, L. R. & Mac Leod B. M. : A proteolytic enzyme of serum ; Characterization, activation and reaction with inhibitor. J. Gem. physiol, **28** : 559, 1945.
- 9) Christensen, L. R. · The activation of plasmin-gen by Chloroform. J. Gen. physiol, **30** : 149, 1946.
- 10) 近藤 孝 : 外科的侵襲による血中 Fibrinogen 量の変動、並びに血清 Fibrinolytic Activity, Fibrinogenolytic Activity の変動及び人精製 Plasmin の Fibrinolytic Activity と Fibrinogenolytic Activity の差異についての臨床的研究 日

- 外宝 36 : 2, 373-385, 昭36.
- 11) Phillips, L. L. & Skrodes V., J. Clin. Clin. Invest., 37 : 965, 1958.
 - 12) Todd, J. S., and Phillips L. L., Surg, Gynec & Obst., 114 : 33, 1962.
 - 13) Phillip, v. Norman, M. D., and Betsy, M. Hill : Studies of the plasmin system III physical properties of the two plasmin system in plasma. J. Exp Med 108 : 639, 1958.
 - 14) Phillip, S. Norman, M. D. : Studies of the plasmin system II Inhibition of plasmin by serum or plasma. J. Exp. Med. 108 : 53, 1958.
 - 15) 貞木正博 : 線維素溶解酵素の測定方法, プラスミン文献集第一製薬 12 : 19, 1963.
 - 16) 赤沢喜三郎 : 麻酔と線維素溶解について手術 9 : 62, 1955.
 - 17) 加藤繁次 : 外科侵襲と線維素溶解現象に関する臨床的, 実験的研究. 日外会誌 63 : 491-506, 1962.
 - 18) 高木 寛 : 外科的侵襲によるプラスタミン及び抑制因子の変動についての 臨床的研究. 日外宝, 28 : 2, 487-498, 昭34.
 - 19) Jonson, S. A. & Schneider, C L. : Science 117 : 229, 1953.
 - 20) Sverre Blix : The Fibrinolysis of plasma clot under various condition Acta Medica Scandinavica 169 : 495-502, 1961.
 - 21) 古島芳男 : 線維素溶解現象の研究Ⅱ低体温と線維素溶解現象. 日外会誌, 36 : 2, 134-147, 昭30,
 - 22) F. Nour-Eldin : Hypothermia and Blood Coagulation. Acta haemat. 29 : 218-225, 1963.
 - 23) 杉山卓哉 : 低体温及び普通全麻手術時の plasmin 系に関する 臨床的 実験的研究. 日外宝, 35 : 1, 89-96, 昭41.
 - 24) 山東正和 : 体外循環時の線維素溶解現象. 日脳外会誌, 9 : 13, 1115-1127, 昭36.
 - 25) Kaulla, K. N. and Swan, H. : Clotting deviations in man during cardiac bypass, fibrinolysis and circulating anticoagulant, J. Thorac. Surg, 36 : 857, 1958.
 - 26) Kaulla, K. N., Swan, Hand Kaulla, E. V. : Beobachtung an Gerinnung und Fibrinolyse während chirurgischer Eingriffe am menschlichen Herzen in Unter Kühlung oder mittels extracorporalen Krieslaufes, Klin. Wschr 36 : 1050, 1958.
 - 27) 志水 浩 : 体外循環とプラスミン Medical Digest May 1964. No. 73-C p. 22-24.
 - 28) Col. Robert M Hardaway, Mechanism of action of fibrinolysis in the Prevention of Irreversible Hemorrhagic Shock. Annals of Surgery Vol 157 : 2, 305, 1963.
 - 29) 小山田 恵 : 超低体温下心血流遮断犬に於ける主要臓器の病理組織学的研究. 日外会誌, 64 : 698-709, 1963.
 - 30) Morawitz, P. : Die Chemie der Blutgerinnung. Ergeb. d. physiol 4 : 307-423 (1905), J. F. Bergman, Wiesbaden, W. Germany : translated into English by Hartmann, R. C. & Guenther, P. F. : The chemistry of Blood Coagulation. Charles C. Thomas, Springfield (1958) ; Beitr. Chem. physiol. & Path 8 : 1, 1906.
 - 31) 竹下一雄 : 外科領域における線維素溶解現象の臨床的探究. 熊本医学会雑誌, Vol. 34 : No. 7, 1462-1481, 1960.
 - 32) 森 和夫 : 肝疾患とプラスミン第2回プラスミン研究会. 第一製薬, p. 5-9, 1963.
 - 33) 山本祐夫 : 慢性肝疾患における線溶系の研究続報. Acta Haemat 29 : 3, 402, 1966.
 - 34) 山本祐夫 : 肝硬変症における尿中 plasminogen 系について. Acta Haemat 28 : 4, 1965.
 - 35) Gansen Purcelle & Louise Lang Phillips : Fibrinolytic Activity in Cirrhosis of the liver. S. G. O. Vol. 117 : No. 2, p. 139-143.
 - 36) Pernobas, L. N. & Brown, M. : Fibrinolysin and related plasma esterases in patients with cirrhosis. Gastroenterology, 44 (1) : 4407, Jan. 1963.
 - 37) 安部 英 : 肝移植時における線溶系. 最新医学, Vol. 21 : No. 2, p. 307-318.
 - 38) 竹内節夫 : ショックの際の血液及び臓器組織の plasmin 系及び Activator 系それらの Inhibitor に関する実験的研究. 日外宝, 32, 6, 825-833, 昭38.
 - 39) 岡田价弘 : 外傷およびショックの際の脳組織の plasminogen activator 系 inhibitor に関する研究. 脳と神経, 18 : 8, p. 24-27, 昭41.
 - 40) Oleson, E. S. : Activation of fibrinolysis in Guinea- Pig serum by bile acid. Throm. Diath. Haemor 4 : 473-481, 1960.
 - 41) 大桃 進 : 実兎胆汁中のプラスミン活性化因子と TAME 分解抑制因子. 第3回プラスミン研究会報告, Medical 73-C, p. 2-4, 1964.