

¹³¹I-標識フィブリノーゲンによるフィブリノーゲン代謝の臨床的研究

金沢大学大学院医学研究科第二内科学講座(主任 村上元孝教授)

越 村 康 明

(昭和41年3月22日受付)

本論文の要旨は、第5回老年病学会、第2回核医学会及び第28回日本血液学会で報告。

フィブリノーゲンは、生理的状态では、血漿中に200~400 mg/dl 存在するとされているが、種々の病的状態では、かなり著しい変動が認められている。感染症、膠原病、妊娠¹⁾、心筋梗塞²⁾、或る種の悪性腫瘍等で異常高値を示す一方、早期胎盤剝離³⁾⁴⁾、前立腺癌⁵⁾、高度肝障害⁶⁾⁷⁾、胸部外科等の侵襲時⁸⁾⁹⁾、悪性腫瘍の末期¹⁰⁾等で低下することが認められている。

フィブリノーゲンが肝で合成されることを示す実験的事実は多く¹¹⁾¹²⁾¹³⁾、生成されたフィブリノーゲンは、循環血液中に入り、毛細管系を通じて組織液に入り、リンパ管系より、再び循環血漿中に戻るとされている¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。この間に、フィブリノーゲンは、フィブリンに転化し、線溶系で分解され、一方、フィブリノーゲンが直接に線溶系により分解される場合もあるとされている¹⁶⁾。生理的には、生成と分解が一定の homeostasis を保っているが¹⁷⁾、急激な血漿フィブリノーゲン濃度の減少に対し、肝は、6~8倍の生成量の増加を以つて応ずるとの観察もあり¹⁸⁾、フィブリノーゲンの血中レベルとその生成の間に、一種の feed back 機構を想定しているものもある¹⁹⁾。

異常なフィブリノーゲンの状態については、凝血学的に種々の解明が試みられているが、詳細については、不明の点が少なくなく、また、それに関する動的な観察にも乏しいようである。

最近、フィブリノーゲンに関し、動脈硬化症²⁰⁾²¹⁾、²²⁾、膠原病における fibrinoid degeneration²³⁾²⁴⁾、腎糸球体障害²⁵⁾²⁶⁾、リウマチ様関節炎等²⁷⁾²⁸⁾の病因論との関連から、幾つかの仮説が提唱され興味深い。

また、或る種の悪性腫瘍に対し、フィブリノーゲン²⁹⁾又は、抗フィブリノーゲン³⁰⁾³¹⁾、抗フィブリン²⁹⁾³²⁾、³³⁾がかなり特異的に集積すると観察があり、悪性腫瘍の診断、及び、その治療³³⁾に関して、興味ある知見

もある。

血漿蛋白代謝異常を解析する場合、放射性同位元素標識血漿蛋白による turnover study 法が新しい一つの approach として、1950年頃より開発され、血漿アルブミン³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾、 γ -グロブリン³⁵⁾³⁷⁾等での業績は少なくない。フィブリノーゲンについても、S³⁵-methionine, yeast³⁸⁾、cystein³⁹⁾の経口的摂取によるもの、¹⁴C-fibrinogen⁴⁰⁾、¹³¹I-fibrinogen^{15)16)40)~44)}を用い、若干の報告がある。しかし、多数例についての臨床的観察は乏しく、また、一定の疾患群の特徴に関する比較観察は、ほとんどみかけないように思われる。

フィブリノーゲンの代謝は複雑であり、turnover study がその全貌を明らかにする方法とは限らないが、凝血学的方法と観点を異にした観察方法は、フィブリノーゲン代謝を別の側面から解明する一つの手段ではなからうかと考えられる。

著者は、正常及び若干の疾患時におけるフィブリノーゲンの代謝の状態を、¹³¹I-fibrinogen を使用し、体内での動態として観察し、少しく知見をえたので報告する。

材 料 と 方 法

〔A〕観察対象:

金沢大学医学部第二内科入院患者より、悪性腫瘍4例、血液腫瘍疾患6例(白血病3、骨髄腫3)、肝硬変症6例、慢性腎炎・尿毒症6例、慢性感染症3例、膠原病4例、大動脈炎症候群5例、高血圧性脳血管障害12例、合併症を伴わない高血圧症4例、及びその対照として、肝・腎機能及び凝血学的に異常を認めないもの5例、計55例を観察対象とした。(表1)

〔B〕¹³¹I-fibrinogen の作成:

精製人フィブリノーゲン(みどり十字社、渡辺博士

Clinical Studies of Fibrinogen Metabolism with ¹³¹I-labelled Fibrinogen. Yasuaki Koshimura, Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. M. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University.

表 1: 観察対象及び成績

Patient No.	Name	Sex	Age (years)	Diagnosis	Body Weight (kg)	Plasma Fibrinogen Level (mg/dl)	Half-time, plasma T _{1/2} (Days)	Fibrinogen Pool			Intravascular Turnover Rate		Half-time, Body remaining T _{1/2} (Days)	Serial Thrombin Time		Prothrombin Time (sec)	Euglobulin Lysis Time (hr)		
								space (ml)	% of total	Intravascular fibrinogen (mg/kg)	total fibrinogen (mg/kg)	mg/dl/Day		mg/kg/Day	before incubation (sec)			incubation (sec)	
Control																			
1	K.M.	f	49	neurosis	50.5	234	3.3	2300	62	106	171	51.2	22.3	5.2	0.58	(-)	15.9	(-)	
2	N.K.	m	61	oligo-ponto-celleberal atrophy	58.0	252	3.6	2900	60	126	210	48.5	24.3	5.8	0.61	24	65	12	
3	S.S.	m	51	cervical-disk synd.	51.0	243	3.5	2600	60	122	204	52.8	26.4	5.5	0.75	20	39	10	
4	H.A.	m	22	neurosis	51.0	280	3.2	2700	56	140	259	60.8	30.3	5.0	0.56	21	40	12	
5	N.M.	m	28	neurosis	50.0	240	3.4	2550	62	110	206	48.0	25.6	5.5	0.58	22	54	12	
	Means					250	3.4	2250	60	121	210	53.3	25.9	5.4	0.58				
	S.D.						0.20					7.5		0.294	0.05				
Liver Cirrhosis																			
6	K.T.	m	43	liver cirrhosis	61.0	259	2.7	3000	76	121	170	48.5	24.2	3.2	0.19	(-)	15.4	(-)	
7	K.T.	m	56	"	56.5	133	1.7	2800	56	67	119	54.2	27.3	2.7	0.60	(-)	19.1	(-)	
8	Y.Y.	m	49	"	64.5	243	2.6	3200	44	121	275	64.8	32.1	3.5	0.35	28	76	20.5	6
9	N.S.	m	48	"	79.0	183	1.8	3900	60	92	158	70.5	35.4	2.9	0.61	(+)	16.8	(+)	
10	K.T.	f	52	"	58.5	181	2.5	2600	62	82	134	50.4	22.7	3.8	0.52	47	240	29.3	4
11	H.E.	m	56	"	60.0	267	3.0	3000	74	134	182	61.7	31.0	4.0	0.33	39.1	260	25.8	15
	Means					211	2.4	3080	62	103	173	58.5	28.8	3.35	0.43				
	S.D.						0.53					8.5		0.51	0.30				

Neoplastic Diseases of Blood																			
12	O. K.	f	40	acute leukemia	47	322	2.9	2100	90	161	179	77.2	349	4.3	0.48	(-)	16.2	(-)	
13	M. T.	m	21	chr. myel. leuk.	49	556	1.1	2500	78	284	364	35.2	175	2.3	1.09	(-)	17.2	(-)	
14	Y. S.	m	38	acute myel. leuk.	52.5	442	>1.4	2600	90	220	245	146	73	2.2	0.57	(-)	14.0	(-)	
15	N. G.	m	60	multiple myeloma	44	336	1.6	2200	70	241	344	146	73	2.1	0.31	32	107	24	
16	K. K.	m	37	multiple myeloma	55.5	314	2.1	2800	56	282	508	104	52.1	3.0	0.43	38	92	12	
17	R. R.	m	26	Myeloma	48.5	234	1.0	2400	68	172	252	162	81.2				74	10	
	Means					370	1.7	2440	75.4	227	315	164	81.5	2.78	0.58				
	S. D.						0.73					100	0.89	0.30					
Chronic Nephritis & Uremia																			
18	S. M.	m	32	nephrotic synd.	55	190	3.0	2800	54	97	176	43.0	22	4.8	0.60	(+)		(±)	
19	S. T.	m	19	uremia	56	291	2.0	2600	58	145	250	101.0	50.8	4.1	1.05	(±)	14.6	(-)	
20	M. M.	m	34	chr. nephritis	47.5	360	2.8	2400	62	182	291	89.1	44.4	4.8	0.48	(-)	14.6	(-)	
21	Y. A.	m	21	nephrotic synd.	57	384	2.1	2900	60	320	320	128	63.5	3.3	0.57	39	101	24	
22	F. A.	m	23	nephrotic synd.	70	440	2.1	3500	80	276	276	146	72.7	3.1	0.48	42	127	24	
23	M. K.	m	55	uremia	46	441	3.2	2300	20.5	90	228	146	73.2	4.9	0.53	(-)	13.5	(±)	
	Means					352	2.5	2750	56	185	258	113	56.5	4.2	0.65				
	S. D.						0.55					36.5		0.82	0.50				
Infectious Diseases																			
24	T. M.	m	41	exud. pleurisy	56.5	773	2.2	2800	60	482	804	244	121	4.7	1.13	37	75	18.7	12
25	S. K.	f	20	lung cyst	38.5	700	2.4	1700	60	525	875	20.2	91.1	3.9	0.62	31	48	16.7	18
26	Y. F.	f	18	meningitis tbc.	50.5	234	1.7	2300	81	106	131	96	43.3	3.5	1.06	(++)		14.7	(-)
	Means					570	2.1	2260	67	370	603	181	85.1	4.0	0.95				
	S. D.						0.34					63.4		0.58	0.26				

Collagen Diseases																				
27	K. E.	f	42		sclerodermia	52	411	2.6	2300	68	185	272	110	49.2	4.6	0.77	(+)	13.7	(+)	
28	S. M.	f	49		"	60	660	2.0	2700	76	297	391	228	101.2	3.0	0.50	28	140	17.0	12
29	K. M.	f	17		S. L. E.	45	450	2.1	2000	60	203	340	148.5	69.0	4.2	1.00	25	62	17.0	24
30	K. K.	f	24		S. L. E. (?)	46	688	2.8	2100	90	310	345	157	76.7	4.5	0.61	(-)	14.6	(-)	
31	K. K.	f	27		S. L. E. (?)	50	345	2.2	2200	94	155	165	104	48.4	5.1	1.32	24		14.7	24
	Means						510	2.34	2280	78	230	303	149.5	68.6	4.5	0.84				
	S. D.							0.294					63.8		0.76	0.28				
Aortitis Syndrome																				
32	Y. H.	f	40		aortitis synd.	44	480	1.7	2000	78	215	275	196	87.3	4.8	1.82	(-)	18.0	(-)	
33	F. K.	f	20		"	51	280	2.0	2100	80	126	158	96.8	43.6	5.2	1.60	18	68	18.4	36
34	N. K.	f	25		"	51	195	2.0	2200	88	88	100	65.8	39.3	5.3	1.65	25	120	15.6	6
35	T. M.	f	26		"	38	323	2.2	1700	90	146	162	104	46.0	5.0	1.27	20	122	15.2	24
36	S. M.	f	43		"	57	329	2.4	2600	85	148	174	95	48.0	5.4	1.25	20	44	15.6	12
	Means						321	2.1	2120	84	144	173	115.6	54.0	5.14	1.52				
	S. D.							0.266					45.6		0.234	0.25				
Cerebrovascular Diseases (C. V. D.)																				
37	S. H.	f	43		r-facialis paresis r-hemiplegia	62	563	2.0	2900	72	262	364	195	97.2	3.8	0.90	(+)	13.3	(+)	
38	G. T.	m	77		apoplexy r-retinal bleeding	45.5	436	2.3	2700	85	260	305	134	62.0	4.6	1.00	(±)	16.8	(±)	
39	T. C.	m	67		apoplexy (apoplexysynd.)	66	373	1.3	1800	90			199				(-)	15.8	(-)	
40	Y. T.	m	72		β-hemiplegia	59	448	2.8	3300	78	224	287	111	55.8	4.9	0.75	(-)	14.8	(-)	
41	M. Y.	m	21		β-hemiplegia	43	281	1.4	2900	appop 90	140	156	138	69.6	4.4	2.14	(-)	15.2	(-)	
42	W. S.	f	49		subarachnoidal bleeding	39	362	3.6	1900	56	290	517	69.7	31.2	5.3	0.47	18	70	18.5	12
43	T. K.	f	36		"	47.5	421	2.6	1800	68	281	414	112	51.0	4.8	0.84	19	40	15.4	24
44	K. Y.	f	43		β-hemiplegia	65	329	1.8	2100	appop 90	146	163	127.2	57.0	4.3	1.39	(-)			
45	H. G.	m	44		r-hemiplegia retinal bleeding	54	316	1.6	3700	80	180	225	183.0	105.0	4.3	1.68	(+)	13.9	(+)	
46	H. Y.	m	48		Wallenberg synd.	40	272	2.4	2700	56	243	435	78.6	39.4	4.0	0.67	19	149	15.9	4
47	H. Y.	m	50		diabetic vasc. dis. (parkinsonismus)	40	534	1.3	2000	60	268	446	282.5	141	3.7	1.85	(-)	15.8	(+)	

48	S. N.	m	44	Gerstman Synd.	59	480	2.3	3400	78	276	355	148.8	72.6	3.8	0.65	(+)	16.2	(±)	
	Means					402	2.08	2600	75	233	333	148.8	71.0	4.3	1.17				
	S. D.						0.74					66.3		0.56	0.62				
Essential Hypertension																			
49	I. S.	f	74	essential hypertension	42	341	2.5	1900	58	154	266	81.0	55.2	5.2	0.48	(-)	16.5	(±)	
50	H. K.	m	23	"	55	259	3.4	2800	60	132	220	65.0	35.3	5.5	0.56	(-)	14.8	(-)	
51	S. Y.	m	23	"	58	318	3.6	2900	62	158	255	60.5	40.2	5.8	0.61	(-)	15.2	12	
52	N. S.	m	24	"	67	300	3.4	3400	68	152	222	73.9	46.1	5.7	0.68	19	42	16.0	12
Essential Hyperlipemia																			
	Z. S.	f		essential hyperlipemia	53	398	1.2	2380	70	153	219	229	105.2	5.6	3.64	(-)	19.0	(-)	
Neoplastic Diseases																			
53	M. O.	f		cancer of breast, with metastasis			0.9		50					2.3	1.56			19.6	24
54	O. T.	m	43	Grawitz's tumor	45	1045	2.5	2800	78	645	845	290	179	3.7	0.48	39	71	21.6	24
55	N. K.	f	63	cancer of breast with metastaasis	60	316	2.0	2700	50	142	284	109.5	49.2	2.5	0.25	32	107	14.6	24
56	K. K.	m	57	cancer of liver with metastasis	50	465	2.0	2500	60	387	389	161	80.5	3.4	0.70	24			
	Means					610	1.85	2660	60	392	505	186.8	103	3.0	0.75				
	S. D.						0.64					78.0		0.67	0.54				
trans-AMCHA (投与前)																			
55	N. K.	f	63	cancer of breast with metastasis	60	316	2.0	2700	50	140	284	169.5	49.2	2.5	0.25	32	107	21.6	24
8	Y. Y.	m	49	liver cirrhosis	64.5	243	2.6	3200	44	121	275	64.8	32.1	3.5	0.35	28.5	176.0	20.5	6
trans-AMCHA (2,000mg/Day 投与中)																			
55	N. K.	f	63	cancer of breast with metastasis	60	354	2.7	2500	60	160	269	91.2	41.1	3.5	0.30	27.6	82.0		
8	Y. Y.	m	49	liver cirrhosis	64.5	337	2.7	3300	52	332	866	43.4	24.1	4.1	0.52	30.3	79.5	24.1	20

の御厚意による)に McFarlane の iodine mono-chloride 法⁴⁰⁾に従って標識を行なつた。

¹³¹I-標識人フィブリノーゲン(¹³¹I-fibrinogenと略)の標識率は、40~60%で、specific radioactivity は平均 50~80 μ Ci/mg であつた。

McFarlane に従つて作成した Icl は 0.0033M であり、フィブリノーゲン分子量約33万、標識率平均50%であるから、0.0033M Icl の 0.01 ml に対し、フィブリノーゲン 10 mg 以上を使用すれば、フィブリノーゲン 1 分子当りに 0.5 原子以下の ¹³¹I が標識されることになる。

作成した ¹³¹I-fibrinogen については、トロンビンによる凝固性、濾紙電気泳動及び抗フィブリノーゲン血清による免疫電気泳動により検定した。¹³¹I-fibrinogen の濾紙電気泳動図及び、免疫電気泳動図を図 1, 2 に示した。トロンビンに対する凝固性については、¹³¹I-fibrinogen の放射活性を r_1 、トロンビンにより clot した上清部分の放射活性を r_2 とし、

$$93.5\% < \frac{r_1 - r_2}{r_1} \times 100 < 95.5\%$$

を確かめた。静注時の滅菌操作は、細菌濾過用の millipore filter で加圧法で行なつた。

〔C〕¹³¹I-fibrinogen の体内動態観察:

① 甲状腺を block した対象に、100~150 μ Ci の ¹³¹I-fibrinogen を肘静脈より静注。N/10 蔞酸ソーダ 10%の割合で 5 ml 宛対側肘静脈より、静注後15分及び以後24時間毎10日間採血。3,000回、25分遠心、血漿を分離し、その血漿 1 ml にトロンビン 25 u. を加え、先端粗なガラス棒にフィブリンを clot させ、夫々につき、well type scintillator で、計測誤差 5% 以内の計数值で測定を行なつた。

また、¹³¹I-fibrinogen 静注後 24時間毎の全蓄尿量を正確に測定し、その各々 1 ml につき、上と同様に放射活性を測定した。

② 算出方法

Peason らの方法³⁹⁾に準じて、血中消失半減期 ($T^P \frac{1}{2}$)、交替率 (T.R.) 及び投与量より毎日の尿中

排泄量を差引いた体内残存放射活性の半減期 ($T^R \frac{1}{2}$) を算出した。なお、 $T^R \frac{1}{2}$ と $T^P \frac{1}{2}$ との差を表わすための指標として $(T^R \frac{1}{2} - T^P \frac{1}{2}) / T^P \frac{1}{2} = \Delta T \frac{1}{2}$ を使用した。

③ 体外計測

正常例及び若干の症例について、島津製 multiple universal human counter (MUHC) 3.5×2.5 inch NaI crystal 2 個宛身体の背腹方向に置き、¹³¹I-fibrinogen 静注直後及び 24時間毎の全身縦軸線スキャンニングを行なつた。スキャン速度 20 cm/min, 記録紙の送りスピード 15 cm/min., 検出器は、ほぼ 1 cm 幅で体横径の総放射活性を感受する条件に設定して観察した。

図 1: ¹³¹I-フィブリノーゲンの濾紙電気泳動及び放射活性の分布図

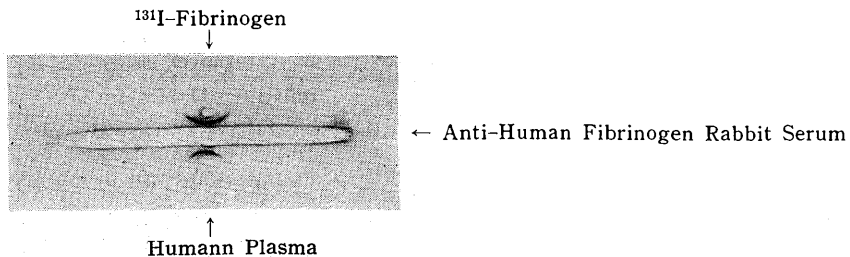
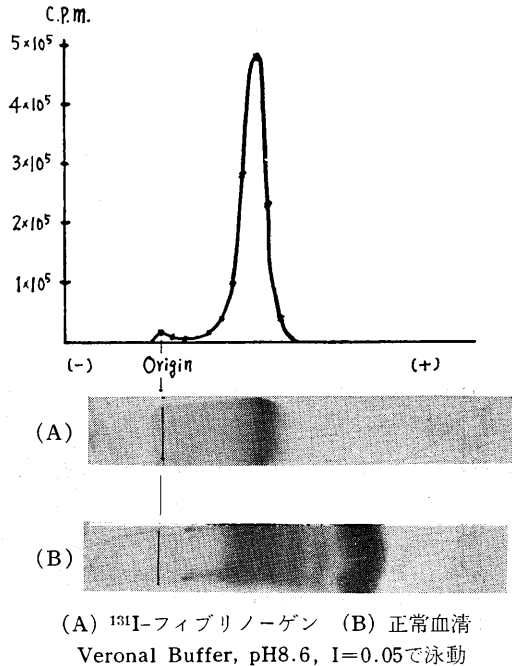


図 2: ¹³¹I-fibrinogen の免疫電気泳動による検討。(2%寒天, pH 8.6, I=0.05 ベロナル緩衝液, 20mvolt/cm. 30分泳動。アミドブラック染色.)

〔D〕 凝血因子及び凝血能の測定

① 血漿フィブリノーゲン量:

前述の〔C〕-①により採血した血漿の一部につき、Ratnoff & Mengie の方法⁴⁵⁾に準じて測定。

② Prothrombin Time: Quick の One-stage method⁴⁶⁾に準じて測定。

③ Serial Thrombin Time: Reid らの方法⁴⁷⁾に準じた。

④ Euglobulin Lysis Time: Buckell らの方法⁴⁸⁾に準じた。

成 績

〔A〕 正常者における ¹³¹I-fibrinogen の動的観察:

① 全身縦軸線スキャン: (図3)

¹³¹I-fibrinogen の静注直後のものは、心臓部に最

も高い peak を認め、ほぼ血液量に応じて分布するものと観察される。24時間後には、peak はやや足方に移動し、身体の厚さに比例した分布状態と考えられ、この相違は、血管内外での ¹³¹I-fibrinogen の分配が均衡したためと理解する。経日的に、peak の下降が観察される。¹³¹I-fibrinogen が一定の局所に集積する状態は観察されなかつた。

② Turnover Study

片対数グラフ上にプロットした ¹³¹I-fibrinogen の血中消失曲線は、(図4)48時間までの比較的急峻な下降を示す component と、以後のほぼ直線的な下降を示す component よりなることが観察される。初期の下降は、血管外 space へのフィブリノーゲンの diffusion によるもので、直線的な部分は、血管内外のフィブリノーゲンが、平衡状態に達し、一定の割合

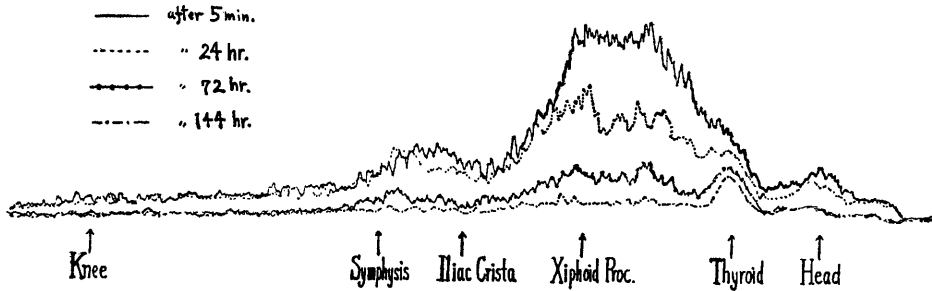


図3: ¹³¹I-fibrinogen の体内分布の経時変化。全身縦軸線スキャンによる体外よりの観察。

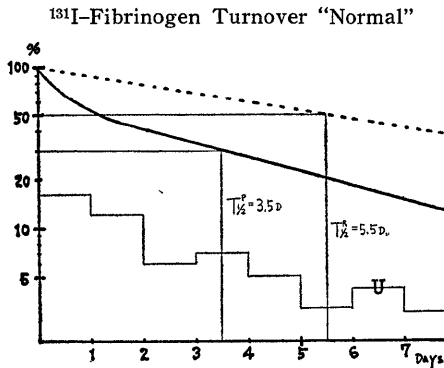


図4: 正常例における ¹³¹I-fibrinogen の turnover study 法による観察。

Half-life { plasma (T^P ½): 3.5 Days
 Remaining in Body (T^R ½) = 5.5 Days
 F.R.T.: 20%
 Total Fibrinogen: 12.4g
 Turnover Rate: 26.4mg/kg/Day
 ----- 体内残存量
 ——— 血漿トロンビン凝固分割
 —U— 尿中排泄率

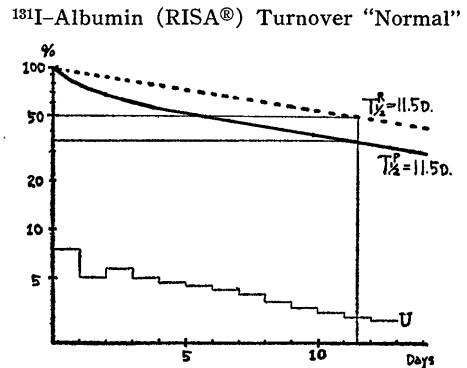


図5: 正常例における ¹³¹I-血清アルブミンの turnover study 法による観察。

Half-life: 11.5 Days (T^P ½ = T^R ½)
 F.R.T.: 6%
 Total Albumin: 192g
 Turnover Rate: 220mg/kg/Day
 ----- 体内残存量
 ——— 血漿三塩化酢酸沈澱分割
 —U— 尿中排泄率

で代謝するためと一般に理解されている。

Peason 等³⁶⁾は、RISA での初期の component を distribution phase, 直線的な componet を metabolic phase と呼んでいる。¹³¹I-albumin (RISA[®]) のそれを図 5. に示したが、血中消失曲線の構成成分については、フィブリノーゲンと大きな相違はみられないが、直線部分を zero time に expolate した点が、血管内外の ¹³¹I-fibrinogen の distribution の比率を表すものとすれば、血管内外の分配比は、それぞれ 60:40 となり、アルブミンでは 70:30 で、ややフィブリノーゲンの場合血管外プールが大といえる。¹³¹I-fibrinogen の血中消失曲線の半減期 (T^P ½) は、約3.5日で、RISA の11.5日に比し著しく短い。

交替率 (F.T.R.) については、アルブミンが6%であるのに比し、フィブリノーゲンのそれは、約20%であり、交替率は著しく高い。

体内で ¹³¹I-fibrinogen の分解により遊離状態となった ¹³¹I が、短時間で尿中に排泄されるものとすれば、総投与量より尿中排泄量を差引いた部分が体内残存量 T^R ½ と仮定できる。

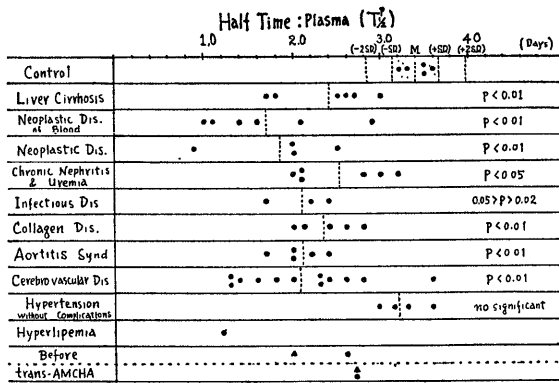


図 6: 疾患別血中消失半減期 (T^P ½)。

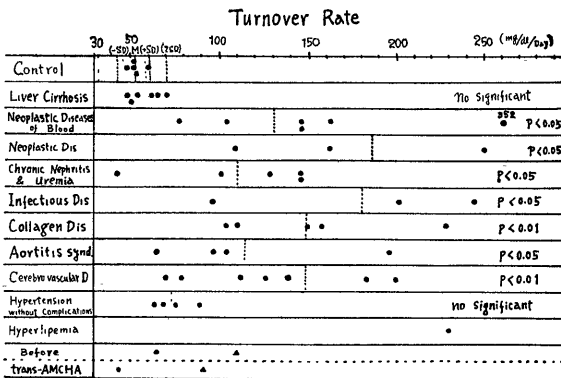


図 7: 疾患別フィブリノーゲン交替率。

¹³¹I-albumin の T^P ½ と T^R ½ とがほぼ同一の11.5日であるのに対し、¹³¹I-fibrinogen の場合は、T^R ½ は5.5日で、T^P ½ と2日の差を認め特異な現象と考えられる。

〔B〕疾患時における ¹³¹I-fibrinogen の動態:

① 全身縦軸線スキャン: ネフローゼ症候群 (症例 No. 22), 汎発性皰皮症 (No. 28), S.L.E. (No. 29), 大動脈炎症候群 (No. 35, 36), 肝癌 (転移性) (No. 56) の6例について、その分布状態の経日的変化を観察したが、正常例と顕著な差と認めなかつたので省略する。

② Turnover Study:

成績を一括して表 1. に示した。

(i) 血中消失半減期 (T^P ½) について: (図 6), 正常例で3.2~3.6日で、平均3.4日。

T^P ½ が、推計学的に有意 (P < 0.05) な短縮を認めたものは、肝硬変症、慢性腎炎・尿毒症、白血病・骨髓腫、及び悪性腫瘍、大動脈炎症候群、膠原病、感染症であり、高血圧性脳血管障害例でも、ばらつきは大きかつたが、その平均値では、同様有意な短縮を認めた。合併症を有しない若年者高血圧症では、短縮を認めなかつた。

観察例中、正常以上に、T^P ½ の延長をみた症例はなかつた。

また、肝硬変症及び、悪性腫瘍の転移により再発した2例について、trans-AMCHA の効果は、前者では0.1日延長、後者では、0.7日の延長をみた。

(ii) 交替率 (turnover rate) について: (図 7)

血管内フィブリノーゲンの交替率は、正常例 48.0~60.8 mg/dl/Day, 又は、22.3~30.3 mg/kg/Day であり、平均 53.3 mg/dl/Day 又は、25.9 mg/kg/Day であつた。血管内フィブリノーゲン1日当り約20%が交替するものと観察された。有意差 (P < 0.05) で、平均値の交替率に亢進を認めた疾患は、慢性腎炎・尿毒症、膠原病、高血圧性脳血管障害、悪性腫瘍 (造血組織 及び その他)、大動脈炎症候群及び感染症で、肝硬変症のみ、T^P ½ の短縮に拘わらず交替率の亢進は認められなかつた。合併症のない若年者高血圧症では、正常例との差を認めなかつた。

(iii) 体内残存量半減期 (T^R ½) について: (図 8)

正常例は、5.0~5.8日で、平均5.4日。有

意 ($P < 0.05$) な短縮を認めたのは、肝硬変症、白血病・骨髄腫、及び悪性腫瘍、慢性腎炎・尿毒症、感染症、膠原病、高血圧性脳血管障害、合併症を有しない若年者高血圧症の平均値では、短縮を認めず、大動脈炎症候群でも $T^P \frac{1}{2}$ の短縮に拘わらず、 $T^R \frac{1}{2}$ では、有意な短縮を認めなかつた。

(iv) $(T^R \frac{1}{2} - T^P \frac{1}{2}) / T^P \frac{1}{2} = \Delta T \frac{1}{2}$ について: (図 9)

正常例は、0.56~0.61 で、平均 0.58. つまり、 $T^P \frac{1}{2}$ に比し $T^R \frac{1}{2}$ は 58% 延長していることになる。 $P < 0.05$ の有意で正常者より延長を認めたものは、大動脈炎症候群 及び、脳血管障害群のみで、肝硬変症、造血組織 及び その他の悪性腫瘍群では、短縮傾向、感染症及び合併症を有しない高血圧症等では、延長を認めるものもあつたが、夫々の平均値では、有意な差とは認め難かつた。

(v) 疾患時の特徴:

肝硬変症では、 $T^P \frac{1}{2}$ 及び $T^R \frac{1}{2}$ の短縮を認め、 $\Delta T \frac{1}{2}$ の短縮傾向も認めたが、その平均値では有意性を認めず、交替率が正常範囲である点が特徴であつ

た。悪性腫瘍では、 $T^P \frac{1}{2}$ 、 $T^R \frac{1}{2}$ の短縮、交替率の亢進が認められた。これに類した pattern が観察されたものは、慢性腎炎・尿毒症、感染症及び膠原病であつた。大動脈炎症候群では、 $T^P \frac{1}{2}$ の短縮、交替率亢進、 $T^R \frac{1}{2}$ はほぼ正常で $\Delta T \frac{1}{2}$ の延長が特徴的であつた。高血圧症では正常と著変をみなかつたが、脳血管障害を伴うものでは、大動脈炎症候群類似の pattern が概して観察された。

[C] Turnover Study と凝血能との関係について:

① ^{125}I -fibrinogen の血中消失半減期 ($T^P \frac{1}{2}$) 及び体内残存量半減期 ($T^R \frac{1}{2}$) に対し、血漿フィブリノーゲン濃度、プロトロンビン時間、Euglobulin Lysis Time (E.L.T.), Serial Thrombin Time (S.T.T.) 等と全体については、一定の相関関係を見出しえなかつたので、その成績については省略する。

② 交替率と血漿フィブリノーゲン濃度、プロトロンビン時間、E.L.T., S.T.T. とも全体については一定の相関を認めなかつたので成績については省略する。

③ 次に $T^P \frac{1}{2}$ 、 $T^R \frac{1}{2}$ 、 $\Delta T \frac{1}{2}$ 及び S.T.T. との関係より次の如く分類して観察した。(図 11, 11. 表 2)

対象は、同一採血血漿についてのみに限定した。

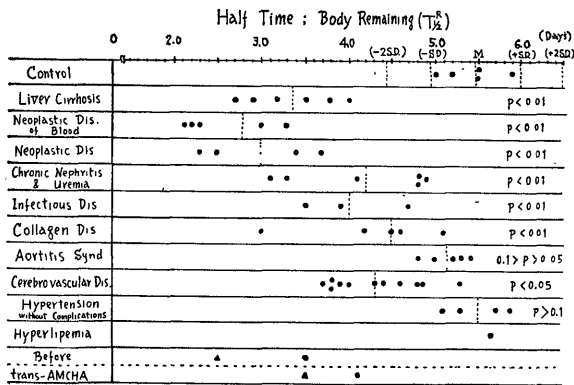


図 8: 疾患別体内残存量半減期 ($T^R \frac{1}{2}$)

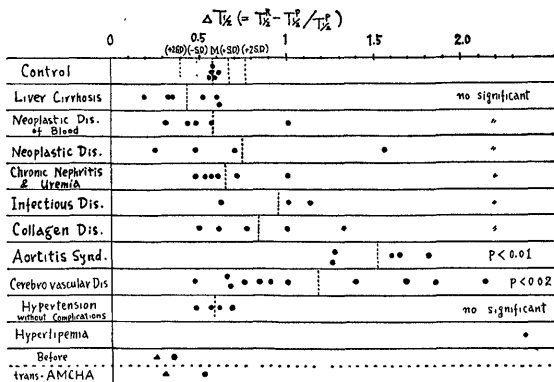


図 9: 疾患別 $\Delta T \frac{1}{2}$

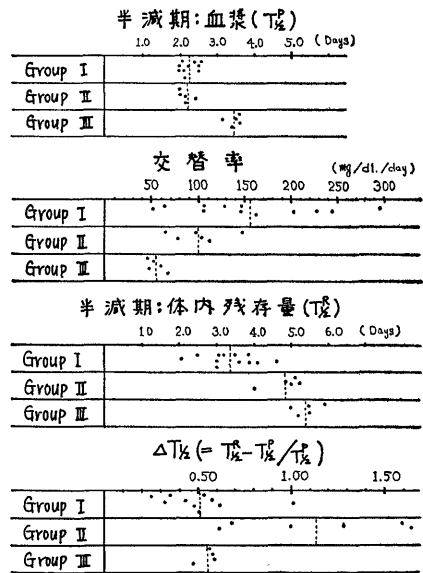


図 10: turnover study と凝血能 (その I) $T^P \frac{1}{2}$ 及び S.T.T. を基準として 3 群に類別しての観察. turnover study の成績.

I 群: T^P ½ 短縮, non-incubated thrombin time 延長, incubated thrombin time 延長,
 II 群: T^P ½ 短縮, " 正常, " 延長,
 III 群: T^P ½ 正常, " 正常, " 正常.

(図11)

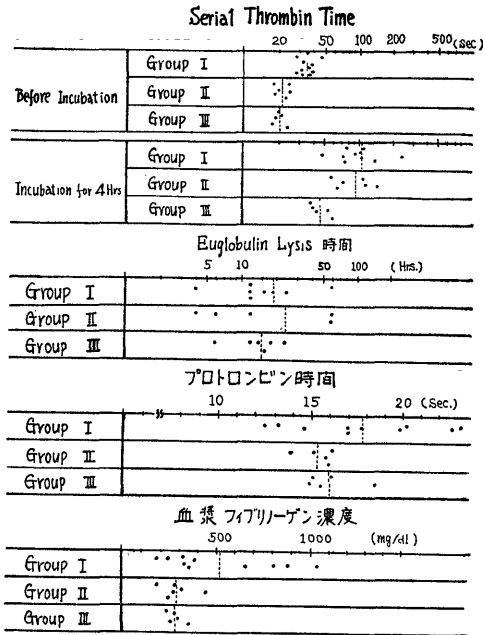


図11: turnover study と凝血能。(そのII)
 T^P ½ 及び S.T.T. を基準として3群に類別しての観察。凝血能の成績。

体内残存量半減期 (T^R ½) はIII群が最も長く, II, I 群の順であつた。(図10)

ΔT^P ½ と各群との関係は, III群に比し, 概してI群は短く, II群は, 延長が認められた。(図10)

交替率に関しては, その平均値では, I群, II群の順で亢進が認められたが, I群のばらつきは大で, 50~290 mg/dl/Day の幅があつた。(図10)

フィブリノーゲン濃度に関しては, II, III群では差を認めず, I群は, 平均値では最も高濃度であつたが, 低, 高の2峰の分布を示すようであつた。低い方は肝硬変等, 高い方は, 慢性炎症, 腎癌等が属した。(図11)

プロトロンビン時間, E. L. T. では, 一定の所見が認められなかつた。(図11)

各群に分類した対象を表2. に一括して示した。I群に属するものは, 肝硬変症, 慢性腎炎・尿毒症, 膠原病, 感染症, 悪性腫瘍等で, II群に属するものは, 大動脈炎症候群, 脳血管障害, III群には, 正常例及び合併症の有しない若年者高血圧症, 脳血管障害の一部

であつた。

(D) 症例: 特徴ある変化を認めた若干の症例を示す。

症例 10, K.T., 52歳, 女。(図12)

臨床診断: 肝硬変症。肝機能検査はγ-グロブリンの上昇, アルブミンの低下のほか, 高度の肝機能障害の所見。腹水 (+) であつたが, ステロイド剤投与により利尿があつた時期に測定した。検査期間中の腎機能は, ほぼ正常。凝血学的には, contact activity の低下, プロトロンビン時間, S. T. T. の延長, フィブリノーゲンの減少等, 肝硬変症の pattern がみられる。

¹³¹I-fibrinogen の T^P ½ は2.5日と短縮を認めたが, 交替率は, 22.7 mg/kg/Day とほぼ正常値であつた。T^R ½は, 3.7日と短縮。

Case No. 10, K.T, f. 52 yrs "Liver Cirrhosis"

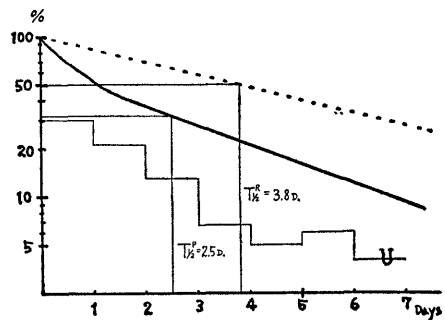


図12: 肝硬変症での ¹³¹I-fibrinogen の turnover study.

点線: 体内残存量, 太実線: 血漿トロンビン凝固分劃, 細実線: 尿中排泄率, を表わす。

症例22歳, F.A., 23男。(図13, 14)

臨床診断: ネフローゼ症候群。尿蛋白強陽性, 低蛋白血症, 血清コレステロール値の上昇, 浮腫を有する。腎機能, RBF の軽度低下。PSP test は, ほぼ正常範囲内。肝機能検査はほぼ正常範囲内。凝血学的には, フィブリノーゲン濃度の上昇, S. T. T. の延長の他は著変はない。

¹³¹I-fibrinogen の T^P ½ は2.1日と著明に短縮。交替率は, 72.7 mg/kg/Day と著しく亢進。本例では, 尿中排泄率の亢進が認められ, T^R ½は3.1日と短縮していた。なお, 図14. の如く免疫学的検査で尿中に fibrinogen を検出した。

表 2: turnover study と凝血能 (そのⅢ)
 $T^P \frac{1}{2}$, $\Delta T \frac{1}{2}$ 及び S.T.T. の関係

Group	$T^P \frac{1}{2}$	$\Delta T \frac{1}{2}$	S. T. T.		Patient		Diagnosis
			before	incub	No.	Name	
I	2.6	0.35	28	76	8	Y. Y.	Liver cirrhosis
	2.5	0.52	47	240	10	K. T.	"
	2.0	0.25	32	107	55	N. K.	metastatic cancer
	2.1	0.57	39	101	21	Y. A.	Nephrotic Syndrome
	2.1	0.48	42	127	22	F. A.	"
	2.1	0.43	38	92	16	K. Y.	β -Myeloma
	1.6	0.31	32	107	15	N. G.	γ -Myeloma
	2.5	0.48	39	71	54	O. T.	Grawitz's tumor
	2.4	0.64	31	48	25	S. K.	Lung Cyst
	2.2	1.13	37	75	24	T. M.	Exudative Pleurisy
2.0	0.50	28	140	28	S. M.	Sclerodermia	
Means	2.2	0.51	35.6	107	—	—	
II	2.1	1.00	25	62	29	K. M.	S. L. E.
	2.0	1.60	18	68	33	F. K.	Aortitis Syndrome
	2.0	1.65	25	120	34	N. K.	"
	2.2	1.27	20	122	35	T. M.	"
	2.4	0.67	19	149	46	H. Y.	C. V. D.
	2.6	0.84	19	40	43	T. K.	"
Means	2.2	1.17	21	93		—	—
III	3.6	0.61	24	65	2	N. K.	Control
	3.5	0.57	20	39	3	S. K.	"
	3.2	0.56	21	40	4	H. A.	"
	3.6	0.58	19	42	52	N. S.	Essential Hypertension
	3.4	0.47	18	70	42	W. S.	Subarachinoidal Bleeding
Means	3.5	0.56	20	51		—	—

Case No. 22, F.A., m, 23yrs.
 "Nephrotic Syndrome"

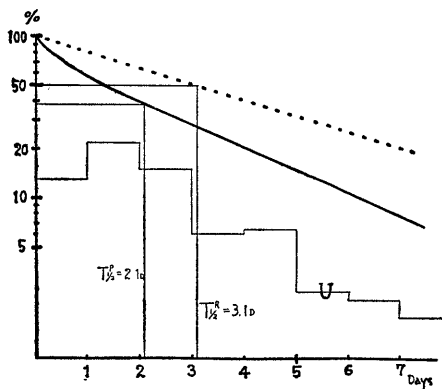


図13: ネフローゼ症候群での ^{131}I -fibrinogen の turnover study.

図表示方法は図 4, 13と同様.

症例14, Y. H., 38歳, 男. (図15)

臨床診断: 急性骨髄性白血病. 高度貧血, 白血球 (骨髓芽球) の増加のほか, 出血傾向著明. 肝機能検査は, 膠質反応のみ異常であつた. 腎機能ほぼ正常. 凝血学的には, フィブリノーゲン濃度軽度上昇の他は, プロトロンビン時間などの著変を認めなかつたが出血時間は11分と延長. ^{131}I -fibrinogen turnover study 第3日目に, 鼻, 歯肉, 眼底等に著しい出血の episode を認めた.

^{131}I -fibrinogen の $T^P \frac{1}{2}$ は1.4日, $T^R \frac{1}{2}$ は2.3日といずれも著明に短縮. 交替率も 146 mg/kg/Day と著しく亢進. 本例で特異な点は, 出血傾向が著しくなつた第3日目より, ^{131}I -fibrinogen 血中消失曲線の急激な下降が認められた点である.

症例28, S.M., 49歳, 女. (図16)

臨床診断: 汎発性皰皮症. 四肢などに, 臨床的組

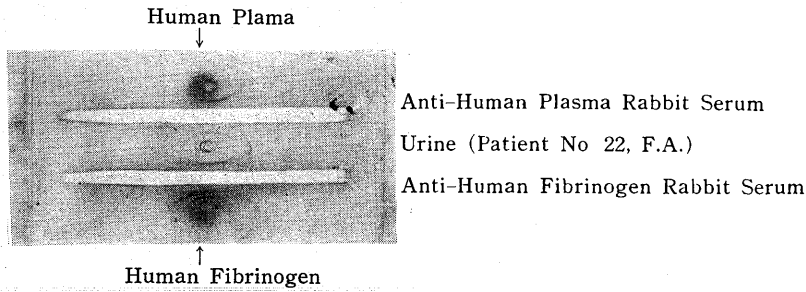


図14: ネフローゼ症候群の尿中フィブリノーゲンの免疫電気泳動による検出。
中央well下の沈降線がフィブリノーゲンに相当する。(2%寒天, pH 8.6, I=0.05 ベロナール緩衝液, 20mvolt/cm, 30分泳動. アミドブラック染色)

Case No. 14, Y.S., m. 38 yrs.
"Akute Leukemia"

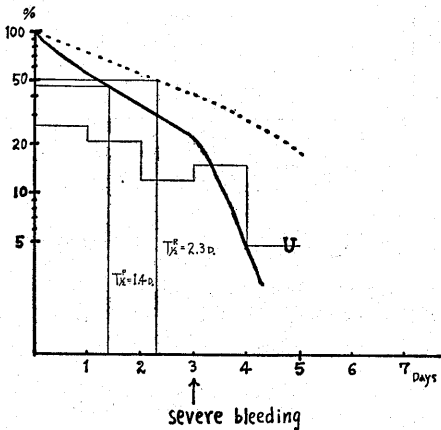


図15: 急性白血病での ^{131}I -fibrinogen の turnover study. 観察3日目に鼻, 歯肉, 眼底等に顕著な出血の episode があつた。

Case No. 28, S.M., f. 49 yrs
"Sclerodermia"

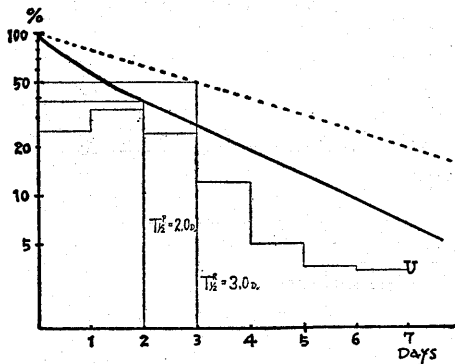


図16: 汎発性硬皮症での ^{131}I -fibrinogen の turnover study.

織学的にほぼ典型的な鞏皮症の所見を認めた。RA-test, CRP (+)。赤沈高度促進, 軽度貧血のほか, 肝・腎機能障害は顕著でなかつた。凝血学的には, フィブリノーゲン濃度の中等度の上昇と, S. T. T. の中等度の延長を認めた他は, 著変がなかつた。

^{131}I -fibrinogen の $\text{T}^{\text{P}}_{1/2}$ 2.0日, $\text{T}^{\text{R}}_{1/2}$ 3.0日と, 共に著しく短縮。交替率も 228mg/kg/Day と著しい亢進を認めた。

症例24, T.I., 41歳, 男。(図17)

臨床診断: 左滲出性肋膜炎。左IV肋間以下に滲出液の貯溜を認め, 赤沈中等度促進, γ -グロブリン軽度上昇のほか, 貧血, 肝・腎機能障害を認めず, 凝血学的には, フィブリノーゲン濃度が 500~600mg/dl と高値を示したほか, 著変はなかつた。

^{131}I -fibrinogen の $\text{T}^{\text{P}}_{1/2}$ は2.2日と短縮。交替率は 244 mg/kg/Day と著しく亢進していたが, $\text{T}^{\text{R}}_{1/2}$ は4.7日とほぼ正常であつた。[肋膜滲出液中の放射活性

Case No. 24, T.I., m. 41 yrs
"Exudative Pleurisy"

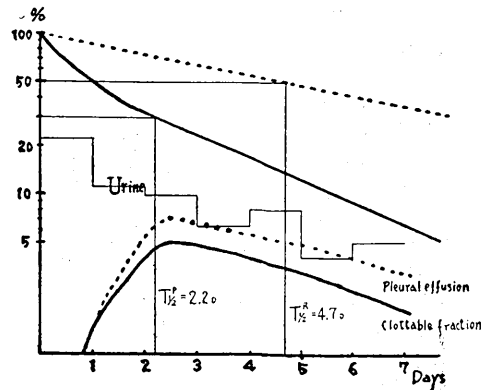


図17: 左滲出性肋膜炎での ^{131}I -fibrinogen の turnover study. 滲出液中の放射活性を图中下部の点線及び実線で示す。比率は, 血漿 1ml に対する同じ量の滲出液の放射活性とした。

を穿刺液により同時に観察したところ、滲出液中への¹³¹I-fibrinogenの移行と、その比較的長期の貯溜が観察された。

症例34, N.K. 23歳, 女. (図18, 写真1)

臨床診断: 大動脈炎症候群. 大動脈造影像で, 腹部大動脈の高度の狭窄, 蛇行が認められた. (写1) 高血圧と高コレステロール血症を認めたほか, 肝・腎機能に著変なく, 貧血もなかつた. 凝血学的には, contact activityの高度上昇, S.T.T.の軽度延長, フィブリノーゲン濃度のやや低下を認めた.

¹³¹I-fibrinogenのT^{1/2}は2.0日と著明に短縮. 交替率 65.8 mg/kg/Day と軽度の亢進が認められた.

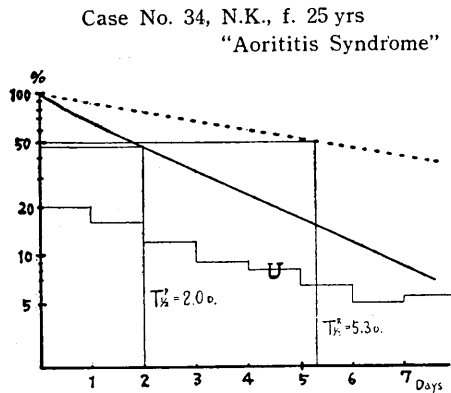


図18: 大動脈炎症候群での¹³¹I-fibrinogenの turnover study.

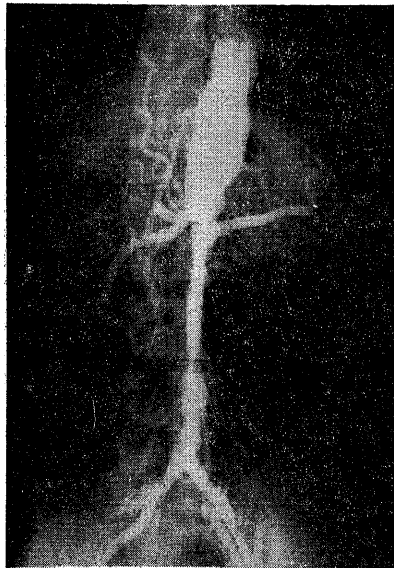


写真1: 症例 No. 34 の大動脈造影像. 腹部大動脈の著しい狭窄, 右外腸骨動脈の閉塞, 左腎動脈など所見が多い.

特徴的なのは, T^R 1/2が5.3日で, ΔT 1/2が1.7と延長している点を観察した.

脳血管障害を伴う症例でも, この種の pattern を認めたものがあつた.

症例55, N.K., 60歳, 女. (図19, 20)

Case No. 55, N.K., f. 63 yrs
"Cancer of Breast, with Metastasis"

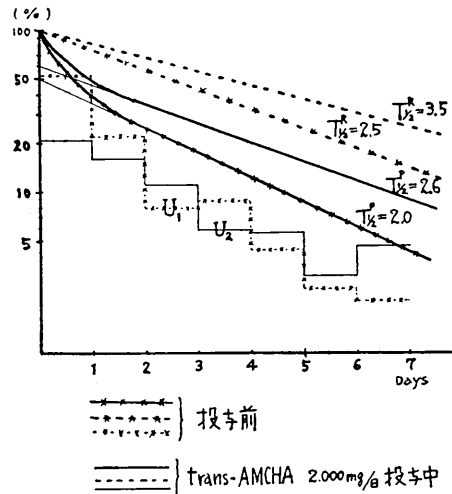


図19: 乳癌前胸部転移性再発に対し⁶⁰Co照射中及び trans-AMCHA 投与時の¹³¹I-fibrinogenの turnover study を対比して示す.

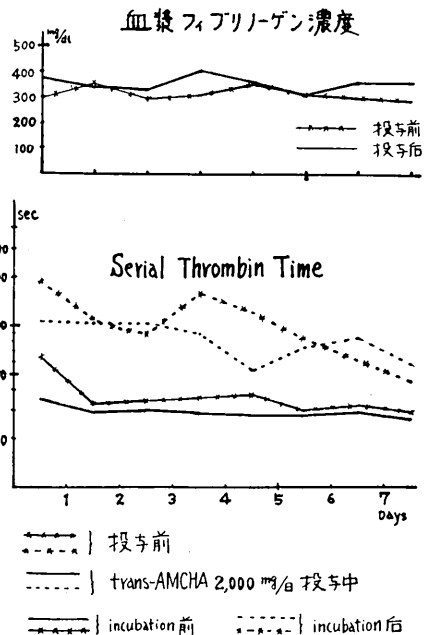


図20: 症例 No.55 の⁶⁰Co照射中及び trans-AMCHA 投与中の血漿フィブリノーゲン及び S.T.T. 変化を対比して示す.

臨床診断：乳癌前胸部転移性再発。⁶⁰Co 300r/日照射中。carcinomatous neuromyopathy 合併。貧血(-)，栄養状態良。赤沈軽度促進のほか、肝・腎機能に著変認めず。凝血学的には、trypsin inhibitor の上昇、S. T. T. の延長を認めたほか、フィブリノーゲン濃度など正常範囲内。¹³¹I-fibrinogen の T^P ½ は 2.0日と短縮。交替率 109.5 mg/kg/Day と亢進、T^R ½ は 2.5日と短縮。また、¹³¹I-fibrinogen の血管内・外の分布比も 50 : 50 と増大していた。

本例に対し、trans-AMCHA 2,000 mg/日の投与を持続した時の turnover study を同時に観察した。凝血学的には、フィブリノーゲン濃度の若干の上昇、及び S. T. T. の若干の改善をみた。turnover study では、T^P ½ は 2.6日、T^R ½ は 3.5日、交替率 41.1 mg/kg/Day とかなりの改善をみた。¹³¹I-fibrinogen の分布比も、それぞれ 63 : 37 と正常に近づいた。

考 察

フィブリノーゲンの¹³¹I 標識操作による変性の問題については、McFarlane らの詳細な検討があり、フィブリノーゲン 1 分子当り¹³¹I 0.5 原子以下の標識では、ほとんど変性はみられなく native fibrinogen と同一の生物学的態度を示すことを観察している¹⁶⁾。Charlwood らは、¹³¹I 標識により、フィブリノーゲンの重合が若干障害されるのではないかとしているが⁴⁰⁾、McFarlane は、生合成した¹⁴C-fibrinogen と上記の¹³¹I-fibrinogen では、生体内の distribution, catabolism の態度に差はないことを確かめている⁴⁰⁾。また、Atencio 等もこれを支持している¹⁶⁾。著者の¹³¹I-fibrinogen についても、電気泳動の移動度、抗フィブリノーゲン血清での沈降線、thrombin clottability 共に、¹³¹I 標識操作による変性をほとんど認めなかつた。

血中消失半減期については、¹³¹I-fibrinogen では、Hammond らは平均 5.1日⁴²⁾、Lewis 4.0日⁵⁰⁾、Christensen 4.3日⁴¹⁾、Amris らは 4日⁴⁴⁾、McFarlane 51~90時間と報告している。経口的に、³⁵S-yeast, ³⁵S-methionin, ³⁵S-cystein など投与し生合成した³⁵S-fibrinogen については、Madden らは健康人で 5.6日³⁸⁾、Volwieler らは、3.5日³⁰⁾であつたとしている。³⁵S-fibrinogen の半減期は、³⁵S-アミノ酸の再利用の影響を除外できない欠点があり、若干長くなる可能性がある。

afibrinogenemia については、免疫学的に trace した場合約 4日⁵¹⁾であつたとの報告もあるが、この場合、正常者とかなり異なつたフィブリノーゲンの代謝

過程が考えられる。

著者の成績は、正常者で平均 78時間、McFarlane らの成績と一致する。フィブリノーゲンの血中消失半減期については、種差も存在するようで、Lewis らは犬で 2~4日⁵²⁾、Cohn らは家兔で 65時間³²⁾、Shaber らはラットで 1.5日⁵³⁾であつたとしている。人種及び性別による差に関する観察はない。

RISA と¹³¹I-fibrinogen との turnover study において観察された相違は、①血管内・外のフィブリノーゲン・プールの mixing, distribution, 平衡に達する時間が約 48時間と、RISA より 1日以上早いこと②交替率が著しく大きいこと、③血漿半減期 (T^P ½) と体内残存半減期 (T^R ½) に正常者で約 2日、病的状態においては、これより短縮又は延長が認められることなどである。③に関しては、RISA ではほとんど差を認めず、¹³¹I-fibrinogen に関してのみ認められる点興味深く、Amris⁴⁴⁾、Atencio¹⁶⁾ らは、これを¹³¹I-fibrinogen と¹³¹I-fibrin の catabolism の速度の差によるためではないかとみている。

滲出性肋膜炎の症例で、滲出液中へかなりの¹³¹I-fibrinogen の移行を確かめたが、フィブリノーゲンが、血管外組織へ移行し、そこでも代謝をうけることは、充分に推定できる。この症例で、血中と滲出液中との¹³¹I-fibrinogen の消失の程度の差を観察したが、これは、血管内と組織でのフィブリノーゲンの catabolism の差とも理解され、ΔT½ を¹³¹I-fibrinogen と¹³¹I-fibrin 及び血管内と組織での分解速度の総合的な差と理解するのが厳密と考えられ、本例の如く特殊な場合には、Amris らの理解は、やや単純化のきらいがないとはいえない。

血清アルブミンの catabolism に関して、不詳の点が多いが⁷²⁾、フィブリノーゲンの場合、凝固過程を経ての catabolism と、フィブリノーゲンへ直接作用する線溶過程の両者が考えられ、より複雑である。fibrinogenolysis については、一般に病的な場合に認められるとされているが、生理的状态については、測定方法の改良と共に、将来、明らかにされるものと思われる。

凝血学は緻密な研究から、procagulant と circulating anticogulant と合わせ、20個以上の因子を発見し、その理論体系を確立しつつあるが、その測定方法のほとんどが流血中の因子につき、in vitro での測定である点、一つの限界かと考えられる。凝血学の目的が、血液の血管外への出血防禦機構の研究にあるため、流血中の凝血能の状態を知ること、その目的は、ほぼ達成されるかも知れないが、血管側の因子の

関与をも否定しえず、一方、疾患とフィブリノーゲン代謝との見地からは、制限された視界のものといえよう。

^{131}I -fibrinogen による turnover study は、in vivo で、血管内及び血管外でのフィブリノーゲンの代謝過程を総合的、動的に観察しうる点、秀れているが、 ^{131}I -fibrinogen の交替率亢進が、凝血過程の亢進によるものか、 ^{131}I -fibrinogen に直接作用する線溶過程に関係するものかの区別は、充分ではない。

trans-AMCHA の持続投与による線溶能の抑制が、 ^{131}I -fibrinogen の交替率の亢進を抑制することを観察した症例もあるが、 ^{131}I -fibrinogen の状態と凝血能との間には、一般的な関連を見出すことは困難であった。Amris らも、一般的な関係を認めていない⁴⁴⁾。Lewis らは、トロンボプラスチン、トロンボリジンのいずれでも著明な ^{131}I -fibrinogen の血中レベルの低下を観察⁴⁵⁾しており、 ^{131}I -fibrinogen の血中レベルのみからは、両者の区別は困難である。

著者は、S. T. T. を血中線溶能の指標として、 ^{131}I -fibrinogen の catabolism の過程を、少しく分析的に考察してみた。

I 群: S. T. T. の incubate 前後共に延長, II 群, incubate 前正常, incubate 後延長及び III 群, 正常とすると,

I 群に属するものは、 $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ の短縮, $\Delta \text{T} \frac{1}{2}$ の短縮,
II 群に属するものは、 $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ の短縮, $\Delta \text{T} \frac{1}{2}$ の延長,
III 群に属するものは、 $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ の正常, $\Delta \text{T} \frac{1}{2}$ の正常となつた。

線溶能の指標としての S. T. T. は、フィブリノーゲン breakdown products に antithrombin 作用のあることを利用した測定方法であり、antiplasmin 作用を含めて全体の線溶能の表現であること、迅速で、簡便な点で有用とされている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。

上の成績を総合的に解釈すると、I 群では線溶過程が主に、II 群では、線溶以外の過程が主に関係していると、大体看做しうるのではないと思われる、これらの成績より $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ 、交替率、 $\Delta \text{T} \frac{1}{2}$ と指標とすれば、フィブリノーゲンの catabolism の概観は可能の如く思われる。

^{131}I -fibrinogen の代謝動態を、これらを指標として疾患別に、少しく観察した。これらの解釈は、必しも単純ではないが、一応、次の如く考察を加えてみた。

肝硬変症では、 $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ 及び $\text{T}^{\text{R}} \frac{1}{2}$ の短縮が平均的に観察され、また概して、S. T. T. の延長も認められることから、線溶過程の影響がかなり強いものと理解

される。肝硬変症では、肝組織の傷害により、凝血因子の産生低下⁵⁶⁾、tissue plasminogen activator の流出、アルブミンの低下、 γ -グロブリン上昇により、antiplasmin の低下と plasmin 様物質の増加⁵⁷⁾等により線溶能が亢進し、またプロトロンビン時間の延長も認められるとされている。一方、交替率では、正常者と差を認めなかつた点に興味があつた。

慢性腎炎・尿毒症では、 $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ 及び $\text{T}^{\text{R}} \frac{1}{2}$ の短縮が認められ、同時に、S. T. T. の延長も認められ、この点肝硬変と類似の pattern であるが、代謝率の亢進が認められる点に相違がある。腎障害の段階により相違があるが、出血傾向の原因として、血小板の異常⁵⁸⁾⁵⁹⁾、血管壁の異常⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾に基づくほか、過窒素血症により、フィブリノーゲンを始めとする凝血因子の分解⁶¹⁾⁶²⁾⁶³⁾、低アルブミン血症による antiplasmin の低下等で、凝固能の低下、線溶能亢進等が認められるとされている。観察例中 1 例に、フィブリノーゲン尿を認めたものがあり、 $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ の短縮の理由として、尿中へのフィブリノーゲンの漏出をも考慮する必要がある。最近、糸球体の fibrinoid 変性に糸球体へのフィブリン沈着が関係する²⁵⁾²⁶⁾との興味ある実験成績を報告しているものもあるが、体外計測による profile scan では、腎部への放射活性の集積を特に認めるほどでなかつた。

白血病・骨髄腫などでは、骨髄の破壊による血小板の量的・質的障害⁶⁴⁾⁶⁵⁾、感染合併、肝、R. E. S. への癌浸潤による凝血因子産生の低下⁵⁶⁾⁶⁵⁾など、出血傾向の原因とされている。S. T. T. の延長と $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ 、 $\Delta \text{T} \frac{1}{2}$ の短縮を認めた症例もあるが、供覧した症例の如く、出血時間延長のほか、凝血因子に著変を認めず、観察期間中大量出血をきたした時に、 ^{131}I -fibrinogen の血中レベルの著しい急下降を認め、血管外へのフィブリノーゲン喪失の反映と思われる。

悪性腫瘍では、 $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ 、 $\Delta \text{T} \frac{1}{2}$ の短縮、S. T. T. の延長等が多く認められ、線溶能の亢進が主な過程ではないかと推定される。

病変部での tissue activator の放出、炎症による proteolysis の亢進⁷⁰⁾⁷¹⁾ など、線溶能の亢進の理由とされている。なお、Spar^{29)~33)} らの報告に反し、profile scan で、観察例中には、 ^{131}I -fibrinogen の放射活性が腫瘍部に特に集積したものはなかつた。

感染症では、炎症部位での血管透過性の亢進、癒着などによるフィブリノーゲンの消費による $\text{T}^{\text{P}} \frac{1}{2}$ の短縮、同時に、炎症部位での proteolysis の亢進^{64)~71)} による $\Delta \text{T} \frac{1}{2}$ の短縮も認められるのではないかと考えられるが、滲出性肋膜炎の如く、特定部位での ^{131}I -

fibrinogen の貯溜を認めたものもあつた。

膠原病では、 $T^P \frac{1}{2}$ の短縮、 $\Delta T \frac{1}{2}$ の正常又は延長（推計学的には有意差なし）、交替率の亢進が認められた。collagen の Hageman factor の吸着、活性化⁶⁷⁾をみたとの報告もあり、フィブリノーゲンの結合組織への沈着、そして fibrinoid 変性²⁵⁾²⁶⁾へと興味ある推理も可能であるが、 $\Delta T \frac{1}{2}$ に一部延長を認めたものもあるが、平均値では有意差を認めなかつたことより、collagen での凝固過程の促進と同時に、組織での proteolytic activity も活潑⁶⁹⁾なのではないかと理解する。

大動脈炎症候群では、 $T^P \frac{1}{2}$ の短縮と $\Delta T \frac{1}{2}$ の延長を認めた点特徴であつた。凝血能では、異常と認めないものが多く、局所での凝固過程により、 $T^P \frac{1}{2}$ の短縮が、最も推定されるところである。

脳血管障害では、ばらつきが大きい、平均値では、 $T^P \frac{1}{2}$ の短縮、 $\Delta T \frac{1}{2}$ の延長、交替率の亢進などが観察された。凝血因子には、ややフィブリノーゲン濃度が高いほか異常を認めないものが多く、血管壁、障害部位などで大動脈炎症候群と類似の過程が考えられるが、交替率の亢進はより著しかつた。フィブリノーゲンと動脈硬化症の成り立ちに関しては、Duguid の “encrustation” theory, Astrup の “thrombogenic” theory²²⁾ 等興味ある仮説が提唱されているが、本態の解明には、更に多くの研究が待たれるところであるが、著者の観察成績では、本疾患の一次的原因であるか、二次的な結果であるかは不明であるが、正常以上に多量のフィブリノーゲンの処理が要求される病態にあることは一つの事実といえよう。

著者は、今回、比較的多数の対象について観察したが、 $T^P \frac{1}{2}$ が正常者以上に延長を認める場合に遭遇しなかつたが、対象の種類不足なのか、否か、今後検討したいと思つている。

なお、turnover study 法的前提は、pool が constant であることであり、フィブリノーゲンの如く、著しく変動するものについては、合成率の数値は原理的には、妥当とはいえないので、検討を行なわなかつた。交替率についても、観察期間中の平均値という意味での数値である。

^{131}I -fibrinogen の代謝過程に、Atencio らは、数理的分析を試みているが¹⁶⁾、肝からの合成が一定であると仮定し、これを除外しても、少なくとも6個の compartement を有するモデルを想定しなければならず、その数式は、少なくとも5つの時間で変化する定数と、6個の方程式が必要となり、実用的なものとは遠い。血管内・外のフィブリノーゲン・プール間の

混合、平衡、交流及び夫々における catabolism, 一方、フィブリンへの転化・分解に関し、7個以上の parameter が必要となり、その解を与えるために、上の方程式が必要になるが、必しも完全ではない¹⁶⁾。一方、血清アルブミンは、比較的その濃度が一定に保たれ、“steady state model” の適用が可能である⁷³⁾のに比し、血漿フィブリノーゲン濃度の動態は、かなり急基であることも、その動態代謝の病理解析が複雑な一因となつている¹⁶⁾。著者の観察方法は、先述の Atencio らの動物で行なつた数理解析の方法に比し単純であるが、臨床的にフィブリノーゲン代謝の動態の特徴を観察する目的は、ほぼかなえられるものと考えたい。

総括及び結語

McFarlane の iodine monochloride 法に準じて、 ^{131}I -fibrinogen を作成し、56例を対象として、turnover study 法により、フィブリノーゲン代謝の臨床的観察を行なつたが、次の如く総括する。

(1) 作成した ^{131}I -fibrinogen は、濾紙電気泳動、免疫電気泳動及びトロンビン凝固性に異常を認めなかつた。

(2) 正常者では、 ^{131}I -fibrinogen 静注後、48時間前後で、血管内・外にそれぞれ 60:40 の分布比で平衡が完了し、血漿トロンビン凝固分割の半減期 ($T^P \frac{1}{2}$) 3.2~3.6日、平均 3.4±0.20日、体内残存量半減期 ($T^R \frac{1}{2}$) 5.0~5.8日、平均5.4日、交替率 48.0~60.8 mg/dl/Day、平均 53.3 mg/dl/Day で、血漿フィブリノーゲンは約20%が1日に交替されることになり、アルブミンの6%に比し著しく高い。 ^{131}I -fibrinogen の場合 $T^R \frac{1}{2}$ と $T^P \frac{1}{2}$ の間に 1.8~2.2日、平均2.0日の差が認められる点、 ^{131}I -アルブミンなどの他の血漿蛋白に比し特異であつた。この差を表わす指標として、 $\Delta T \frac{1}{2}$ ($=T^R \frac{1}{2}-T^P \frac{1}{2}/T^P \frac{1}{2}$) を使用したが、0.56~0.61、平均 0.58、つまり $T^P \frac{1}{2}$ に比し $T^R \frac{1}{2}$ は平均58%長い。

(3) ^{131}I -fibrinogen での turnover study 法は、血管内・外でのフィブリノーゲンの代謝を生体内の状態として総合的に観察しうる点に利点がある。しかし、 ^{131}I -fibrinogen の血中レベル ($T^P \frac{1}{2}$) は、凝固過程、線溶過程いずれの影響も受け、両者を区別しえない点に欠点がある。

このため、平行して同時に行なつた凝血能測定成績とを対比、検討した結果、 $T^P \frac{1}{2}$ 、 $\Delta T \frac{1}{2}$ 及び交替率の3つの指標を主に総合的に判定すれば、凝固過程と線溶過程のいずれが主要かを大体区別しうるのではな

いかとの成績をえた。線溶過程が主な定型的な場合は、 $TP \frac{1}{2}$ 短縮、 $\Delta T \frac{1}{2}$ 短縮又は正常、交替率は概して大。凝固過程が主要な場合は、 $TP \frac{1}{2}$ 短縮、 $\Delta T \frac{1}{2}$ 延長、交替率亢進の傾向と観察されるが、その中間の pattern のものも認められた。

(4) 肝硬変症では、 $TP \frac{1}{2}$ 短縮、 $\Delta T \frac{1}{2}$ 短縮傾向、交替率正常で、線溶過程の関与が大であるが、フィブリノーゲン自身の崩壊の亢進は認められなかつた。ネフローゼ型慢性腎炎では、 $TP \frac{1}{2}$ 短縮、 $\Delta T \frac{1}{2}$ 正常範囲、交替率亢進が認められ、線溶過程の関与が大と推定されるが、尿中フィブリノーゲン排泄をも考慮しなければならぬ。大動脈炎症候群では、 $TP \frac{1}{2}$ 短縮、 $\Delta T \frac{1}{2}$ 延長、交替率亢進が認められたことより凝固過程が主要なものではないかと推定された。悪性腫瘍及び感染症では、 $TP \frac{1}{2}$ 短縮、 $\Delta T \frac{1}{2}$ 正常、交替率亢進が観察され、膠原病も概してこの pattern であつた。高血圧症では、いずれも正常と著変を認めなかつたが、脳血管障害例では、概して大動脈炎症候群と類似の pattern が観察された。

(5) 糸球体のフィブリノイド変性とフィブリン沈着、悪性腫瘍部へのフィブリン沈着等の報告に関し体外 profile scan で観察したが、この方法で放射活性の集積を認めるほどの所見はえられなかつた。

(6) ^{125}I -fibrinogen による turnover study 法に関する問題点について、文献的考察にも若干触れた。

終りに臨み、終始適切な御指導及び御校閲を賜つた恩師村上元孝教授に、心からの感謝を捧げます。また、直接、御懇切な御指導、御鞭撻と、種々惜しまない御協力を下さつた黒田満彦博士に厚く感謝致します。

更に、凝血等に関する適切な御助言と測定に御協力下さつた恩地一彰先生及び有益な御資料の提供と御協力をえました血液凝固研究班の方々、また、第II研究室で御協力下さつた保志場一平学士、能登穂学士及びその他教室員の方々に深く感謝致します。

なお、本研究に使用した medical universal human counter は、文部省昭和39年度機関研究費第91214号によるものである。

文 献

1) Harboe, N. M. G. : Acta Haematol., 20, 27 (1958). 2) Pernis, B., Wuhrmann, F., & Wunderley, C. : Acta Haematol., 11, 309 (1954). 3) Phillips, L. L. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 75, 676 (1959). 4) Pritchard, J. A. & Wright, M. R. : New Eng. J. Med., 261, 218 (1959). 5) Tagnon, H. G., Whitmore, W. F., Jr., Schulman, P., & Kravity, S. C. : Cancer., 6, 63 (1953). 6) Bergstroem, K., Blombäck, B. & Kleen, G. : Acta Med. Scand., 168, 291 (1960).

7) Ratnoff, O. O. : Bull. Johns. Hopsk. Hosp., 84, 29 (1949). 8) Soulier, J. P., Mathey, J., Le Bollock, A. G., Daunet, P., & Farget, H. : Rev. Hemat., 7, 30 (1952). 9) Von Kaula, K. N., & Swan, H. : J. Thrac. Surg., 36, 519 (1958). 10) Dillard, G. H. L., & Chanutin, A. : Cancer Res., 9, 665 (1949). 11) Miller, L. L. & Bale, W. F. : J. Exper. Med., 99, 125 (1954). 12) Barnhart, M. I., & Anderson, G. N. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 110, 734 (1962). 13) Forman, W. B. & Barnhart, M. I. : J. A.M.A., 187, 128 (1964). 14) Gitlin, D., Landing, B. H., Whipple, A. : J. Exper. Med., 97, 163 (1953). 15) Lewis, J. H., Ferguson, E. E., & Schoenfeld, C. S. : J. Lab. & Clin. Med., 58, 247 (1961). 16) Atencio, A. C., Bailey, H. R., & Reeve, E. B. : J. Lab. & Clin. Med., 66, 1 (1965). 17) Hjort, P. E. & Hasselback, R. : Throm. Diath. Haemorrh., 6, 580 (1961). 18) Miller, L. L. : Inter. Cong. Biochem., Moscow, 1961, (Laki, A., & Gladner, J. A. Physiol. Rev., 44, 127 (1964). より引用). 19) Laki, A. & Gladner, J. A. : Physiol. Rev., 44, 127 (1964). 20) Duguid, J. B. : J. Path. & Bact., 60, 57 (1948). 21) Duguid, J. B. : J. Path. & Bact., 64, 609 (1952). 22) Astrup, T. : Lancet, II, 565 (1956). 23) Klemperer, P., Pollack, A. D. & Baehr, G. : J. A. M. A., 119, 331 (1942). 24) Ehrlich, W. E. : Amer. Heart J., 43, 121 (1952). 25) Vassalli, P., Simmon, G., & Rouiller, C. : Amer. J. Path., 43, 579 (1963). 26) Farquhar, M. G., Vernier, R. L., & Good, R. A. : J. Exper. Med., 106, 649 (1957). 27) Banerjee, S. K. & Glynn, L. E. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 86, 1064 (1960). 28) Dumonde, D. C., & Glynn, L. E. : Brit. J. Exper. Path., 43, 373 (1962). 29) Day, E. D., Planinsek, J. A. & Pressman, D. : J. Nat. Cancer Instit., 22, 43 (1959). 30) Dichiro, G., Spar, I. L., Bale, W. F., Laskowski, E. T., Goodland, R. L. & Matthews, W. F. : Acta Radiologica., 1, 967 (1961). 31) Spar, I. L., Harper, P. V.,

- Bale, W. F., Mc Cardle, R. J. & Goodland, R. L. : *Cancer Res.*, 4, 65 (1963).
- 32) Spar, I. L., Goodland, R. L., & Bale, W. F. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 100, 259 (1959). 33) Bale, W. F., Spar, I. L., & Goodland, R. L. : *Cancer Res.*, 20, 1488 (1960). 34) Sterling, K. : *J. Clin. Invest.*, 30, 1228 (1951). 35) Berson, S. A., Yaïow, R. S., Schreiber, S. S., & Post, J. : *J. Clin. Invest.*, 32, 746 (1953).
- 36) Person, J. D., Veall, N. & Vetter, H. : *Strahlentherapie, Sonderbände.*, 38, 290 (1958).
- 37) Myant, N. B. : *Clin. Sci.*, 11, 191 (1952).
- 38) Madden, R. E., & Gould, R. G. : *J. Biol. Chem.*, 196, 641 (1955). 39) Volwieler, W., Goldworthy, P. A., Mackay, I. R. & Fermont-Smith, K. : *J. Clin. Invest.*, 34, 1126 (1955). 40) McFarlane, A. S. : *J. Clin. Invest.*, 42, 346 (1963).
- 41) Christensen, K. : *Acta Med. Scand.*, 162, 404 (1958). 42) Hammond, J. D. S., & Verel, D. : *Brit. J. Haematol.*, 5, 431 (1959).
- 43) McFarlane, A. S., Todd, D., & Cromwell, S. : *Clin. Sci.*, 26, 415 (1964).
- 44) Amris, A. & Amris, C. J. : *Thromb. Diath. haemorrh.*, 11, 404 (1964). 45) Tocantis, L. M. : *The Coagulation of Blood*, p. 136, N. Y., Grunne & Stratton Inc., 1955. 46) Quick, A. J. : *J. Biol. Chem.*, 109, 22 (1935). 47) Reid, W. O., Somlyo, A. V., Somlyo, A. P., & Custer, R. P. : *Amer. J. Clin. Path.*, 37, 561 (1962). 48) Buckell, M. : *J. Clin. Path.*, 11, 403 (1958).
- 49) Charlwood, P. : *Analyt. Biochem.*, 5, 186 (1963). 50) Lewis, J. H. & Ferguson, J. H. : *Amer. J. Dis. Child.*, 88, 711 (1954).
- 51) Gitlin, D., & Borges, W. M. : *Blood.*, 8, 679 (1953). 52) Cohn, E. T. : *Biochem. J.*, 63, 143 (1956). 53) Schaber, G. S., & Miller, L. L. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 113, 346 (1963). 54) Pechet, L. : *New Eng. J. Med.*, 273, 1024 (1965).
- 55) Brodsky, I., Ross, E. & Reid, W. O. : *Amer. J. Clin. Path.*, 41, 589 (1964). 56) Perry, S. : *J. Lab. & Clin. Med.*, 50, 229 (1957). 57) Sirridge, M. S., Bowman, K. S., & Garber, P. E. : *Arch. Int. Med.*, 101, 630 (1958). 58) Lewis, J. H., Zucker, M. B., & Ferguson, J. H. : *Blood.*, 11, 1067 (1956). 59) Altschuler, G., Maycus, A. J., & Ulman, H. L. : *Blood.*, 16, 1439 (1960).
- 60) Zelman, S. : *J. A. M. A.*, 154, 997 (1954).
- 61) Jaffe, R. H. & Laining, D. R. : *Arch. Int. Med.*, 53, 851 (1934). 62) Stefanini, M. & Damesheck, W. : *The Haemorrhagic Disorders: A Clinical and Therapeutic Approach*, p. 117-389, N. Y., Grunne & Stratton, (1962). 63) Larrain, C. & Adelson, E. : *Blood.*, 11, 1059 (1956). 64) Freeman, G. & Buckley, E. S. : *Blood.*, 7, 311 (1952).
- 65) Lewis, J. H. : *Amer. J. Clin. Path.*, 28, 433 (1957). 66) Unger, G. : *Lancet*, II, 742 (1952). 67) Niewiarowski, S., Bankowski, E., & Rogowicka, I. : *Thromb. Diath. haemorrh.*, 13, 387 (1965).
- 68) Astrup, T. & Permin, P. M. : *Nature (Lond.)*, 161, 539 (1948). 69) Lack, C. H. : *Brit. Med. Bull.*, 20, 217 (1964).
- 70) Mutschler, L. E. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 115, 1024 (1964). 71) 岡本彰祐・船原芳範 : *最初医学*, 21, 251 (1966).
- 72) Wetterfors, J., Gullberg, R., Liljedahl, S. O., Birke, G. & Olhagen, B. : *Acta Med. Scand.*, 168, 347 (1960). 73) Reeve, E. B. & Bajley, H. R. : *J. Lab. & Clin. Med.*, 60, 923 (1962).

Abstract

This investigation has been undertaken to study vivo the behavior of fibrinogen in health and various diseases with ¹³¹I-labelled human fibrinogen.

(A) 1) Materials were five normal subjects and fifty-one patients suffering from various diseases, which consisted of the following: neoplastic diseases of blood 6 (leukaemia 3, myeloma 3); malignant tumor with metastasis 3 (cancer of breast 2, cancer of liver 1); liver cirrhosis 6; chronic nephritis and/or uraemia

6; chronic infectious diseases 3; collagen diseases 4 (S. L. E. 2, scleroderma 2); aortitis syndrome 5; cerebrovascular disease 12; hypertension without complication 4; and essential hyperlipaemia 1.

2) ^{131}I -labelled fibrinogen was prepared by McFarlane's iodine monochloride method. This slight and gentle iodination did not change either the chemical or the biological behavior of protein.

3) Turnover study with ^{131}I -labelled fibrinogen was carried out, which was expressed and graphically analysed principally according to Person's et al. Calculation indexes were $T^P 1/2$, $T^R 1/2$, turnover rate and $\text{delta-}T 1/2$. $T^P 1/2$ indicates the half-time of plasma clottable fraction; $T^R 1/2$, that of radioactivity remaining in the body; $\text{delta-}T 1/2$ is the value of $(T^R 1/2 - T^P 1/2)$ divided by $T^P 1/2$.

4) Plasma fibrinogen level, serial thrombin time (S.T.T.), euglobulin lysis time, and prothrombin time were assayed.

5) The whole body longitudinal profile scan with ^{131}I -fibrinogen was recorded at an interval of a day.

(B) 1) Equilibrium between intra- and extravascular fibrinogen pool was established within 48 hours after intravenous injection of ^{131}I -labelled fibrinogen in normal subjects. Equilibrium ratio of intra- to extravascular pool was about 60:40. The average of $T^P 1/2$ was 3.4 ± 0.2 days, that of $T^R 1/2$ was 5.4 ± 0.4 days, that of $\text{delta-}T 1/2$ was 0.58 ± 0.20 , and turnover rate 53.3 ± 7.5 mg./dl./day. Fractional turnover rate of ^{131}I -labelled fibrinogen was about 20% per day, and higher than the rate of ^{131}I -labelled albumin, that is, 6% per day.

2) In liver cirrhosis, $T^P 1/2$ was short, $\text{delta-}T 1/2$ was short and/or normal, and turnover rate was within normal range. $T^P 1/2$ was short, turnover rate was elevated, and $\text{delta-}T 1/2$ was within normal range in chronic nephritis and/or uraemia. In aortitis syndrome, $\text{delta-}T 1/2$ was significantly increased, in spite of short $T^P 1/2$ and elevated turnover rate. Cerebrovascular disease was to this pattern, but hypertension without complication showed few significant differences from the normal. Malignant tumor with metastasis and chronic infectious disease showed shortened $T^P 1/2$, increased turnover rate but normal range of $\text{delta-}T 1/2$. In collagen disease the pattern of catabolism of ^{131}I -labelled fibrinogen was not so different from the above last two.

3) The whole body profile scan revealed little significant accumulation of radioactivity in particular regions of body in diseases as well as health, although accumulation of radioactivity in kidney region in nephritis and/or in tumor region in neoplastic diseases had been expected.

4) Few definite correlations were observed on the whole between $T^R 1/2$ and indexes of coagulability, and $T^R 1/2$, $\text{delta-}T 1/2$ and turnover rate, each, and those of coagulability. But it seemed reasonable to observe analytically. The materials were classified into three groups from the standpoint of S.T.T. and $T^P 1/2$. Group I: short $T^P 1/2$, longer S.T.T.; Group II: short $T^P 1/2$, normal non-incubated thrombin time and lengthened incubated thrombin time; Group III: normal $T^P 1/2$ and normal S.T.T. $\text{Delta-}T 1/2$ of Group II was significantly increased, which presented a contrast to Group I and Group III. From these observations, Group I seemed to be concerned mainly with fibrinolytic process and Group II concerned with other processes, probably coagulation process mainly, and Group III to have little to do with pathological processes.

(C) Some dynamic aspects about the fibrinogen metabolism in diseases were discussed from the above-mentioned observations.