

播種性血管内凝固症候群 (DIC) の病理学的研究

I. エンドトキシン投与家兎実験的 DIC における フィブリン血栓の性状に関する研究

山 畠 功 司

札幌医科大学外科学第1講座 (主任 早坂 滉教授)

成 松 英 明

札幌医科大学中央検査部 (部長 黒川一郎教授)

A Pathological Study of the Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Syndrome

I. Experimental Studies on the Pathological Properties of Fibrin Thrombi in DIC of Rabbits Induced by Endotoxin

Kouji YAMAHATA

*Department of Surgery (Section 1), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. H. Hayasaka)*

Eimei NARIMATSU

*Central Clinical Laboratory, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. I. Kurokawa)*

Experimental DIC in rabbits induced by endotoxin was studied with special reference to the fibrin thrombi under light and electron microscope and histochemically. The results obtained were as follows:

- (1) The fibrin thrombi were classified into two distinct patterns, namely, uniform and fibrous patterns.
- (2) The thrombi of uniform pattern was subclassified into coating, bordering, spotty and massed types. These thrombi disappeared readily in the plasmin-treated preparations. In the electron microscopical findings, the structure of fibrin thrombi was significantly different from thrombi in general states. It was chiefly composed of materials of low density and showed a homogeneous appearance.
- (3) The fibrous pattern was subclassified into tangled, reticular and waste thread types which were digested only slightly by plasmin treatment.
- (4) The number of demonstrable fibrin thrombi in the present experiment decreased rapidly with the lapse of postmortem, especially the rate of decrease was more marked in cases left at room temperature as compared with cases kept in a refrigerator. In order to prove the presence of fibrin thrombi when DIC is suspected, it is necessary to autopsy and to fix the material immediately after death.
- (5) Up to 5 hours after injection there was no evidence of the detachment of the endothelium from the capillary walls. Therefore, for the formation of fibrin thrombus, the detachment of the endothelium from the capillary walls is not necessary in endotoxin induced DIC.

In conclusion, the authors assumed that in experimental DIC the fibrin was a soluble fibrin monomer complex or its resembled substances of the uniform pattern, and the fibrous pattern was produced partly by the action of fibrin stabilizing factor.

(Received December 11, 1979 and accepted February 4, 1980)

1 緒 言

播種性血管内凝固症候群 (Disseminated intravascular coagulation syndrome, DIC) においてはなんらかの原因

により最初異常な血液凝固亢進状態が出現して、全身の細小血管内に多数のフィブリン血栓が形成され、その結果として臓器の血流障害による機能不全、二次的におこる線溶によって種々の症状が惹起される¹⁾。すなわち DIC では

血小板数の減少ならびに諸種凝固因子活性の低下や二次線溶亢進による出血傾向、さらに血栓形成によって生じた臓器循環障害などの特徴的病態が注目されている。DIC は当初、産科、外科疾患領域のごく限られた分野において発症する稀な疾患とされていたが、そのメカニズムの研究が進められ、その本態、発生機序が次第に知られるに従い、諸種臓器の悪性腫瘍、感染症あるいは肝疾患などの基礎疾患が原因となり、その末期に発現する出血傾向そのものが DIC にもとづくものも多いことが知られ、DIC そのものは現在では決して稀ではない症候群と考えられるようになった。

DIC の病態は多発した血栓中に血小板やフィブリンが取り込まれ消費されるため、血中の血小板数、フィブリンノーゲンその他の凝固因子が消費され、同時に発現する二次線溶のために一方では血栓による、他方では逆に出血性素因を伴った病的状態が共存し、多彩な臨床像としてとらえられる。

このような病態に対しては、血小板、凝固因子の低下を重視した consumption coagulopathy²⁾、フィブリンノーゲンの低下を特徴づけた defibrination syndrome³⁾、多数の血管内血栓を表現した disseminated intravascular coagulation (DIC 症候群)^{4,5)}、凝固とともに線溶を強調した intravascular coagulation with fibrinolysis (ICF 症候群⁶⁾ などさまざまな名称が用いられているが、実際には血栓の多発とそれによる血小板数ならびに凝固因子の低下など、ほとんど同一の現象をさしている。

DIC を病理形態学的に証明するにはフィブリン血栓を確認する必要がある⁷⁾。しかし臨床的に明らかに DIC と診断された例の臓器を検索した成績でも、パラフィン切片標本からフィブリン血栓が必ずしも多数証明されるものではなく、なかには全く証明しえないことも日常しばしば経験される。そもそも DIC におけるフィブリン血栓は、従来から血栓症のさいにみられる血栓一般と同じような発生機序、病態であるとみなされる傾向が強かった。しかし、本症候群のフィブリン血栓が他の血栓一般と比べ線溶を受け易いという考えは DIC 研究の初期から一部に持たれていたが⁸⁾、これに対する詳細な研究はほとんどなされていない。

1927年 Shwartzman は兎に endotoxin の two spaced injection をほどこし、いわゆる局所 Shwartzman 現象を観察した⁹⁾。1935年になり Sanarelli¹⁰⁾、Apitz¹¹⁾ は全身に同様の所見を見出し generalized Shwartzman reaction と報告したが、この反応は消費性凝固障害と臓器の血管内血栓形成を特徴とし DIC の一つであることが確認された^{12,13)}。その後 endotoxin は、常在菌叢由来の endotoxin

で感作されている兎では比較的大量であれば single injection でも DIC を発症せしめることが判明し¹⁴⁾、それ以後今日では DIC の動物実験モデルとしてこの方法が広く使用されている。

今回、われわれは兎に endotoxin を注射して全身の臓器内血管にフィブリン血栓を生ぜしめ、その形態学的特徴を光顕的、電顕のおよび組織化学的に観察し、またその変化を経時的に観察し、それらの所見と従来の血栓一般についての所見との差異とを検討した。

DIC におけるフィブリン血栓の本態を究明することははなはだ興味あることで、DIC の病態解明に大きな手がかりを与えるものと思われる。

2 実験材料および方法

実験には体重 2~3 kg の健康な成熟家兎 23 羽を使用した。Endotoxin は lipopolysaccharide B. E. coli 0127: B8 (Difco Laboratories) を用い、生理的食塩水で 2 mg/ml になるように endotoxin 溶液を調製した。

2.1 Endotoxin 注射と検体処理: Endotoxin 溶液注入にさき立ち、nembutal sodium solution (Abbott Laboratories, 50 mg/ml) の 25 mg/kg を耳静脈から緩徐に注射した。麻酔後左股動脈にカニューレクションを行ったうえで endotoxin 3 mg/kg を耳静脈内に緩徐に注射し、一定時間後カニューレから急速に脱血することによって屠殺した。

家兎に 3 mg/kg の endotoxin を注射すると二相性の血圧低下が出現し、初回は注射後 30 秒前後よりはじまり約 5 分後に大部分が回復するが、2 回目は 5~9 時間後に現われ全例が死亡する¹⁵⁾。このような事実から本実験では endotoxin 注射 5 分後屠殺群 (A 群) 11 羽と 5 時間後屠殺群 (B 群) 12 羽とに分けて行い、両群について屠殺後全身臓器を観察したのち、ただちに脳、心、肺、胸腺、肝、脾、腎の一部を切り出した。残りの上述の臓器はその一部を兎体内に残し (室温放置群)、他方を冷室に保存し (冷室放置群) 両放置群ともに 2, 4, 6, 8, 12, 16 時間ごとにその一部を切り出し、光顕的ならびに透過電顕の検索を行った。

採取した諸臓器は光顕的検索のために 10% 等張ホルマリン液で固定し、臓器すべてについて HE 染色、PTAH 染色および PAS 染色を行った。電顕用には 2.5% glutaraldehyde で 3 時間固定後、2% osmic acid で後固定を行い、型のごとく脱水後エポキシ樹脂で包埋した。後染色は醋酸ウラニウム、クエン酸鉛二重染色法を行い、撮影には HUA 電子顕微鏡 (日立) を使用した。

2.2 臓器内のフィブリン血栓の計測方法: PTAH 染色標本中のフィブリン血栓の多寡を客観的に表現するため

に、つぎのような方法を用いた。すなわち染色標本をあらかじめ 1 cm^2 になるように枠で区切り、その中に見出されるフィブリン血栓をすべて count した。フィブリン血栓数が 1~2 個のものは (+), 3~4 個は (H), 5~10 個は (H), 11 個以上は (H) とし、1 臓器につき 3 区画を数え、その中で最高値を示す 1 区画をもってその臓器における血栓の出現数とした。出現頻度は目的により症例ごとあるいは臓器ごとに集計し、屠殺直後の対照のそれと比較した。ただ肝類洞、脾洞にみられた血栓は数の多少にかかわらず 1 洞 1 個として算定した。また腎糸球体内の血栓も同様で、陽性のものは 1 糸球体 1 個として算定した。

2.3 実験的フィブリン血栓のプラスミン処理実験：このようにして得た実験的フィブリン血栓が従来の血栓一般といかなる点で異なるかをみる一法として、プラスミン処理の影響を paraffin 切片について検索した。すなわち屠殺直後に取り出した肺、腎の paraffin ブロックから 30 枚の連続切片を作成し、脱バラ後標本をプラスミン溶液に 37°C で incubate した。次いで 15, 30, 45, 60, 90, 120 分後に水洗し、抗プラスミン溶液で反応を中断させ、PTAH 染色を施して鏡検した。プラスミン溶液は蒸留水にプラスミノゲンを溶解し、5 単位/ml に調製したものをを用いた。また対照として脱バラ切片に予めプラスミン溶液を作用させ、その後プラスミンで処理したものをを用いた。抗プラスミン溶液は 6,000 KIE/ml のものを使用した。

3 実験成績

3.1 フィブリン血栓の経時的変化と温度による影響

フィブリン血栓の証明率は A 群、B 群ともに死後ただちに減少がはじまるが、本実験は B 群についてのみ行った (Fig. 1)。室温保存例では死後 2 時間を経ると直後の場合の 32.3% となり 1/3 以下に減少した。さらに 4 時間で 18.2%、6 時間で 6.3%、8 時間で 2.1% と、時間とともに減少率はややなだらかとなるが、ほぼ直線的減少を示した。8 時間以降については、16 時間を経過したものでほぼ同程度の残存率を示し、減少率が横ばい状態を示したことは興味がある。

一方、冷室保存例では死後 4 時間で 72.4% を示し、室温例の 18.2% に比べかなり高い証明率を示した。しかしその後は急速な減少を示し、8 時間の 24% までほぼ直線的に減少した。8 時間以降はなだらかな減少を示し、その減少率は室温放置例と非常に類似した pattern であった (Fig. 1)。

3.2 フィブリン血栓の病理形態学的特徴とその分類

3.2.1 光顕所見

PTAH 染色標本で認められたフィブリン血栓は多様性を示すが、大別して均質型 uniform pattern および線維

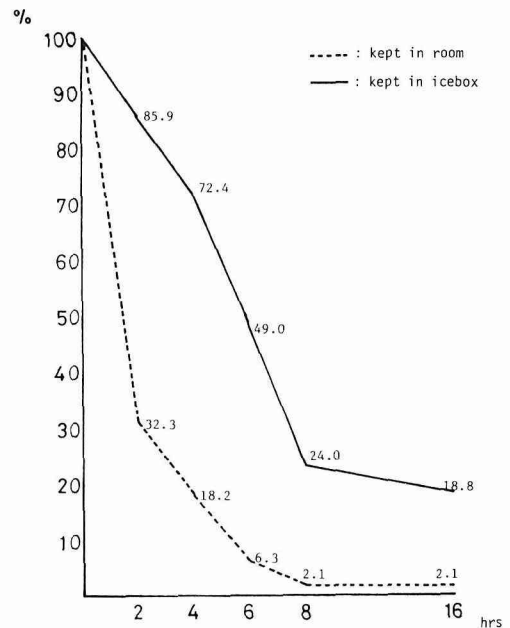


Fig. 1 Time settling and changes in the rate of demonstrable fibrin thrombi.

型 fibrous pattern の二型に分けることができる (Fig. 2)。均質型は析出したフィブリンが血栓内に均質一様に認められるもので、これらは ④ 血球被覆型 coating type, ⑤ 縁取り型 bordering type, ⑥ 虎斑型 spotty type, ⑦ 集塊型 massed type の 4 型に分類できる。つぎに線維型のフィブリンは濃厚な染色性を示す密な束状ないし網状のものからなり、フィブリン strand にはしばしば血球や血小板が認められる。これは、さらに ⑧ 束絡型 tangled type, ⑨ 網状型 reticular type, ⑩ 糸屑型 waste thread type の 3 型に細分できる。以下上述の諸タイプの詳細について述べる。

④ 血球被覆型 (Fig. 4)

血小板を取り込みながら単球、好中球、赤血球のまわりを覆うようにフィブリンが付着し、血管を塞ぐようにして形成される。肺、脳の小血管に高率に認められる。

⑤ 縁取り型 (Fig. 5)

フィブリンが血管内面を縁取るようにして付着してみられるもので、多くは均質一様であり、ときに内層の一部が淡染色であることがある (Fig. 5)。この血栓は腎、肺、心の細小血管に多く認められる。

⑥ 虎斑型

フィブリンは血管壁に付着する小塊と内腔に散在する小斑状のものからなり、均質不定形で一部に PTAH 染色で染まらない屑様物をまじえることがある。肺、腎、心に多

いが、なかでも死後時間を経たものにしてしばしば認められる。

④ 集塊型 (Figs. 6, 7)

血管腔のほぼ全体を塞ぐ塊状の血栓で、均質なものとあ
るが多くの多彩な染色性を示す分塊からなっている。この
型の血栓は本実験では最もしばしば認められ、A 群、B 群
ともに肺では大部分がこの型で占められていた (Figs. 6, 7)。

⑤ 束絡型 (Fig. 8)

太いフィブリン束が不規則に絡った状態で認められる。
腎糸球体は大部分この型のものからなり、他臓器では細小
血管よりやや太い血管にみられることがある。本実験では
集塊型について多くみられた。

⑥ 網状型

糸様の細いフィブリンが全体として細網状を示すもの
で肝類洞に多く、他臓器では比較的大きな血管にしばしば
みられる。

⑦ 糸屑型

糸屑のような細いフィブリンからなり、束状、網状構造は
示さない。このフィブリン体は HE 染色標本ではほとんど
見逃がされ、PTAH 染色でも意図的に検索してかろう
じて見出されることが多い。網状型と同様に肝類洞、大き
な血管にみられることが多い。

⑧ 不定型、小球状型

均質小塊状で不規則な型を示し、血管を塞ぐような大き
なものはない。虎斑型と似ているが染色性が弱く、均質性
を欠くものが多い。

3.2.2 電顕所見

均質型と思われるフィブリン血栓を電顕的に観察する
と、多くのフィブリン体はフィブリンの構造に特有の周期
性を欠き、中等度の density をもつ均質ないし微細顆粒状
物質からなっている (Fig. 9)。しかしこの種のフィブリン
はすべて同一の電子密度をもつものではなく、血栓によっ

て強弱の差が認められ、なかには小部分であるが一段と強
い density を伴った束状 (Fig. 10)、ないし塊状 (Fig. 11)
のフィブリン集合体が混在し、少数ではあるが明らかな周
期性を有するものや周期性構造が不明瞭なものなど、多様
性がみられる。均質一様な density を有するフィブリン
体は A 群に多く、なかでも肺、腎に多くみられたことは光
顕所見と一致する。

一方、線維型と思われる血栓は電子密度の高い微細な線
維の集合体からなり、不規則な蛇行あるいは塊状を示すも
の (Fig. 12) から直線的な束状構造を示すもの (Fig. 13) ま
で、多様性がみられる。特有な周期は多くの場合認めるこ
とができないが、一部認められたものはすべて直線的な束
状構造からなっていた (Fig. 14)。B 群では先に述べた均
質一様なフィブリン体よりもこの型のフィブリン体が多く
認められ、ときには対となった微細線維からなる構造物
が交錯配列しているものもある (Fig. 15)。これらフィブ
リン体のなかにはしばしば血球由来と思われる小器官や
lysosome 様の dense な物質が混在していることがある
(Figs. 12, 15)。これらフィブリン体は従来明らかにされて
いるフィブリン重合体¹⁶⁾とは全く趣を異にするもので
ある。

3.3 フィブリン血栓における形態と線溶との相関性

フィブリン血栓はプラスミンによって溶解をうけるが、な
かでも均質型は線維型に比べてはるかに溶解され易い。均
質型ではプラスミン溶液浸漬 15 分で著しい線溶をうけ、
87% が消失し、さらに 30 分を経るとその大部分が消失し
た (Fig. 3)。均質型のうち血球被覆型、縁取り型は最もす

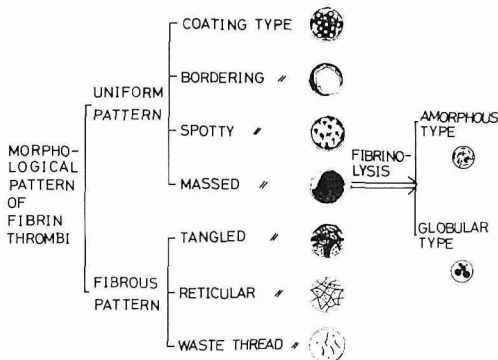


Fig. 2 The morphological classification of fibrin thrombi in DIC demonstrated by light microscopy.

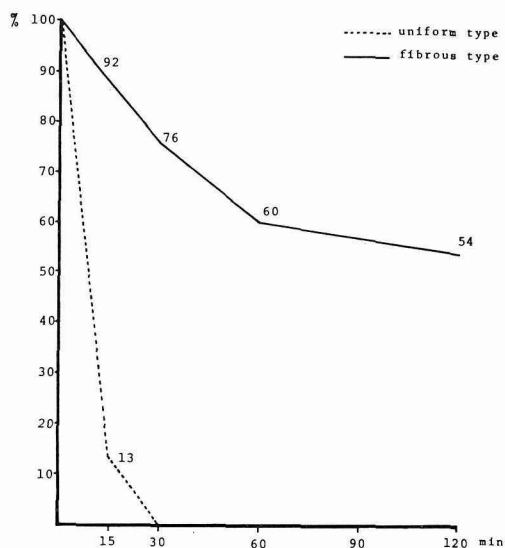


Fig. 3 The rate of demonstrable fibrin thrombi after plasmin treatment in paraffin sections.

みやかに分解された (Fig. 17). これに対し線維型は 15 分例で 92%, 30 分で 76%, 1 時間で 60% の残存が認められ, 1 時間以降 2 時間まではあまり目立った減少を示さなかった。

3・4 血管の病変

A 群では血圧低下を伴う強いショック症状のためか, 血管内皮細胞はボタン状の立ち上がりを見せ, いわゆる毛羽立ち現象がしばしばみられる。フィブリン血栓はこの時期においてすでに多数形成されており, その大部分は均質型からなっている。電顕的には内皮は保たれているが, 内皮下層が浮腫状に膨化して基底膜と解離し, 膠原線維や弾性線維とも分離しているところが稀に認められた。

B 群ではフィブリン血栓は均質型, 線維型とも多数認められる。内皮細胞と基底膜との間にはしばしば空胞形成がみられ, 膠原線維や弾性線維の膨化を伴うことが多い。内皮細胞は顆粒や小器官に乏しく, 変性を示すものが多いが, 細胞破壊やこれに伴う細胞膜の断裂などは認められなかった (Fig. 18). 血管内には血液細胞の崩壊によって生じたと思われる小器官や種々の多彩な顆粒などが単独 (Fig. 19) あるいはフィブリン血栓に取りかこまれるようにして散在性に存在することに肺では観察したかぎり最も多い頻度で認めることができた。血管のなかにはフィブリン血栓によってほぼ完全に塞がれているものもあるが, A 群, B 群ともに血管内皮は保たれており, フィブリン血栓が血管壁の内皮下組織と直接連絡している所見は認めることができなかった。

4 考 察

4・1 DIC の病態

血液は元来流動性を保つが, ある条件下では凝固しやすいという性質がある。またもし血管内で凝固亢進状態が生じた生体は線溶因子によってそれに反応防御し, 凝固-線溶系の平衡関係が作働し, 血流は流動性が維持される。DIC が発現すると異常な凝固亢進について線溶亢進がときには同時に出現する。

この二相的現象は発病の強さや速度, 血小板数, 凝固因子活性の変化, さらに生体防御機構の障害などによってさまざまな臨床像を呈し, 血栓症一般とは本質的に異なり, 特異な病態を呈するようになる。DIC は実験的に endotoxin によって発現可能である。Endotoxin を用いた実験的 generalized Shwartzman reaction (以下 GSR) は播種性血管内血栓形成を特徴とし¹⁷⁾, さらに GSR の病態の根底には血液凝固系の異常亢進があり¹²⁾, その結果生ずる微小血栓形成はヒト症例における DIC と多くの点で類似することが明らかにされた¹³⁾。また比較的大量の endotoxin

を用いた場合, 一回投与による endotoxin shock でも DIC をおこしうることが確認され, その病態は本質的には GSR とは変わるところがない¹⁴⁾。

DIC が発現するにはその“ひきがね”となる因子 (trigger factor) が必要であり, その関与は必ずしも単一ではなく, いくつかが合併しておこることもある。これら trigger factor が形成ないし活性化されるためには, その背景に必ず基礎疾患の存在が必要である。基礎疾患がひきおこした DIC は, 下垂体出血による Sheehan 症候群や肝静脈閉塞による Budd-Chiari 症候群など, 血液, 血流, 血管異常が原因となる多くの疾患をもたらすが, その詳細は第二編にゆずる。

4・2 DIC におけるフィブリン血栓の形態と性状の特徴

血栓は従来から赤色血栓, 白色血栓, それらが混在する混合血栓およびフィブリン血栓に分類され, それぞれ異った病態生理学的意義をもっている。フィブリン血栓と, 赤色血栓や白色血栓など血栓一般との間には, 血栓の形成機序や発生部位については明らかな相違が指摘されているが¹⁸⁾, DIC におけるフィブリン血栓そのものの性状については詳細な研究はほとんどなされていない¹⁹⁾。

われわれは DIC におけるフィブリン血栓を形態的に 2 型に大別した (Fig. 2). 均質型フィブリン血栓は DIC 時のその主体をなすものと考えられ, なかでも集塊型は最も出現頻度が高い。均質型は光顕的には血栓一般よりはやや淡染する均質物質として認められ (Figs. 4, 5, 6, 7, 16), 死後時間の経過とともに急速に減少し, ことに温度による影響を強く受ける (Fig. 1). またパラフィン切片のプラスミン処理実験でも線維型よりも容易に分解されることが証明された (Figs. 3, 16, 17). 生理的範囲でおこる凝固機序でフィブリンが形成される場合はトロンビンの作用によってフィブリノーゲンが fibrinopeptide A を放出しフィブリンモノマーとなり, これが互いに重合して fibrinopeptide B を放出し速やかにポリマーを形成する。この段階のフィブリン体は nonstabilized fibrin ともいわれ, 化学構造的にも物理的にも不安定である。第 XIII 因子と Ca^{++} とが作用することによってフィブリン体間に cross link をつくり, フィブリンは安定フィブリンになる。第 XIII 因子が関与していない非安定性フィブリンは安定化フィブリンに比べ線溶をうけ易いという事実は, これまでいくつか示されている。先天性第 XIII 因子欠損血症にトロンビン, Ca^{++} を加えてできたフィブリン塊は正常者よりも線溶をうけ易い²⁰⁾ といわれ, また Tyler²¹⁾ は組織から抽出したトランスグルタミナーゼ (XIII 因子) と精製フィブリノーゲンをうけた実験から, 非安定性フィブリンはプラスミンによって分解をうけ易いと述べている。また第 XIII 因子

阻止物質を加えた実験²²⁾で血中のフィブリン溶解は比較的容易であり、かつこの傾向は線溶活性が弱いほど著しくなるといふ。また Alami *et al.*²³⁾は第 XIII 因子欠乏患者にみられる後出血は、形成されたフィブリンの線溶抵抗性が低いことも関係していると述べている。

これらのことから DIC にみられるフィブリンことに均質型フィブリンは第 XIII 因子の関与のない、あるいは関与のうすいフィブリンモノマー複合体またはその類似物質ということが考えられる。第 XIII 因子は血中には充分量存在しているが²⁴⁾、DIC ではその活性が低下し、あるいは消費によりしばしば減少することがあるといわれ^{23,25)}、また第 XIII 因子抑制因子の存在を示唆するものもある²⁵⁾。また仮に第 XIII 因子が血漿中に充分あっても、FDP や SFMC (soluble fibrin monomer complex) がもつフィブリン重合阻止作用のために本来の機能が果たせないことも考えられる²⁶⁾。FDP はフィブリンあるいはフィブリンノーゲンがプラスミンによって分解されて産生された物質 fibrin (nogen) degradation products で、抗トロンビン作用、血小板凝集阻止作用、フィブリンモノマー重合阻止作用、血管透過性充進作用などがあり^{27,28)}、DIC における出血症状の主たる原因とされている。FDP には early FDP (X, Y 分画)、late FDP (D, E 分画) があり、そのうち early FDP はフィブリンモノマーと結合して可溶性フィブリンモノマー複合体 SMFC を形成する²⁹⁾。一方 late FDP は SFMC を作らないがフィブリンモノマーの重合を阻止する作用が知られている³⁰⁾。また SFMC には強い抗トロンビン作用があるため、フィブリンモノマーに吸着したトロンビンを阻害し、さらにフィブリンモノマー重合を阻止すると考えられる³¹⁾。このような重合不完全あるいは第 XIII 因子の関与がうすいということは、いずれにせよフィブリン塊そのものの強度を弱くし、同時に線溶に対する抵抗性や止血機能を弱めるため、結局重大な出血傾向の原因になるものと考えられる。

さて電顕で観察された均質型フィブリンは均等なびまん性物質からなり (Fig. 9)、多くはフィブリン一般にみられるような周期性はみられない。この物質は hyaline mass とよばれているものとはなはだ類似した性状を示し、主として中等度の電子密度からなっている。均質型フィブリンはしばしば lysis におちいりあるいは debris となった赤血球と血管内に閉塞状に認めることがあるが、高い電子密度を示すものでは両者の形態学的鑑別が困難なことがある。均質型フィブリンのなかには強い電子密度をもった束状あるいはコイル状のフィブリン糸が島嶼状あるいは塊となって混在することがある (Figs. 10, 11)。このようなフィブリン体は稀に周期性を示すものがあるが、多くは不鮮明

である。

線維型フィブリンは光顕的に血栓一般とほぼ同程度に染まり、比較的大きな血管にもみることがある。この型のフィブリンは束絡型が主体をなし、フィブリン束は太く、濃染性で、均質型に比べ緻密である (Fig. 8)。電顕的にはフィブリンは細線維、束状で不均等な電子密度を示しながら直線あるいはコイル状に配列し (Figs. 12, 13)、なかには明らかな周期性を示すものがある (Fig. 14)。またときには繊細な線維様構造物が束状あるいは網状となって認められ (Fig. 15)、均質型とは異った構造を示す。血栓一般と比較するとこのフィブリン体は緻密さを失ない、density も低く、周期性構造の多くは不鮮明である。これらのことから線維型フィブリンはフィブリン重合ないし安定化因子の関与が不十分なフィブリン体であることが考えられる。Still and Boulton³²⁾は病的フィブリン体の詳細を電顕的に観察し、その多くは必ずしも 230 Å 前後の周期性をもつものではなく、縦に走る細い線維状構造からなる束であると述べている。このフィブリン体はわれわれが分類した線維型フィブリンにほぼ匹敵するものと考えられる。線維型フィブリン血栓は、臨床的に長期間 DIC がつづいた症例や死後長時間を経た症例において多く見出されていることや本実験で室温保存 8 時間以上経た例 (Fig. 1) に少数ながら認められたという事実は、このものが線溶をうけにくい血栓であることを示唆するものであろう。このようなことからフィブリン血栓数の count を束絡型が多い腎糸球体に限定して行えば、大凡の病態を把握できることが期待される (Fig. 8)。この場合時間的因子を考慮することによって、その意義はより増すものと思われる。

DIC のフィブリン血栓はその時点ですでに線溶がおこっていると考えなければならない。Fig. 2 で分類されたフィブリン血栓のなかにはすでに線溶過程の途上にあるものも含まれている可能性がある。虎斑型は死後時間を経た症例にも多く認められ、染色性も不安定である。これはおそらく集塊型あるいは縁取り型フィブリンの線溶過程を示すものであろう。不定型や小球状型フィブリンは死直後例にはほとんどみることがなく、安定不十分なフィブリンが線溶過程にあるものと考えられる。網状型や糸屑型は類洞、静脈洞その他大きな血管にほぼ特異的にみられるが、これらは束絡型が分解し物質的に最も安定なフィブリンのみが糸状に残ったものと解釈できる。

DIC のフィブリン血栓はいくつかの臓器的特異性をのぞけば、集塊型および束絡型が主体をなしている。この両者は DIC の程度の強さや治療効果に影響されて複雑な様相を呈し、経過が遷延するとともに微小血管から小—中等大血管へと次第に拡大してゆく傾向がある。要するに DIC

におけるフィブリン血栓の主体は集塊型、束絡型の両者であり、他は一過性の不安定なフィブリン体あるいは線溶過程にあるフィブリン体ということが考えられる。

4.3 フィブリン血栓の発現頻度

DIC が発症すると血漿中のフィブリノーゲンが減少することが多い。これはフィブリノーゲンが凝固因子の活性化によってフィブリンに転化するため、その分のフィブリンは当然臓器組織内に血栓として存在するはずである。しかし DIC ではフィブリン血栓は形成と同時に線溶をうけて溶解しはじめ、ことに量的に最も多い均質型が容易に分解される傾向にある。したがってヒト例でフィブリノーゲン値の低下とフィブリン血栓数とが平行しない症例が少なくないのは、このようなことが大きな原因の一つと考えられる。フィブリン血栓の発現頻度は生体内で複雑な諸因子により強い影響を受けるが、血栓数を問題にする場合は、線溶の程度とともに死後の時間的因子を重視しなければならない (Fig. 1)。これを人体で考えてみると剖検終了までには通常最少限 2 時間は要するので、われわれの実験結果から判断すると、死後直ちに解剖をはじめたとしても証明率はすでに本来あったフィブリン血栓の 32% 前後に減少していることになる。したがってフィブリン血栓の証明や発現頻度の確認のためには、死後可及的早急に剖検し臓器を固定検索することが最も重要なことである。

さてフィブリン血栓は全身の微小血管内に形成されると考えられているが、その分布は一様ではない。肺、肝、心、腎、脳では臓器の辺縁、ことに臓器表面直下に多く認められ、この原因として terminal microcirculation による血流の遅滞、終末動脈、不完全吻合など物理的ならびに解剖学的要素が考えられる。しかし同一臓器でも部位によって局所線溶能に違いがあることも予想される。

フィブリン血栓の臓器別出現頻度の順位は報告者によって一定しない^{7,33,34)}。このように血栓の出現頻度は死後時間、温度、標本の切り出し部位によって大きく異なるため、順位に関する詳細な文献的考察はあまり必要ではないと思われるが、ただいずれの報告者でも肺、腎が高位であると述べていることは、両臓器が高率にフィブリン血栓を作りうることを示唆するものであろう。

4.4 Endotoxin のフィブリン血栓形成への関与

Endotoxin によるフィブリン血栓形成機序についてはまだ不明な点が多いが、① 内因性凝固機序の活性化、② 血液血球成分の障害、③ 血管内皮細胞、RES 系細胞の障害などがあげられ、それらが複雑に絡み合って成立していると考えられる。

まず内因性凝固機序としては endotoxin は血管内皮を損傷することによって第 XII 因子の活性化をひきおこし、

一方プラスミノーゲンアクチベータをも活性化して線溶系の亢進をうながすと考えられている³⁵⁾。急速かつ過剰に作られたトロンビンは本来のフィブリン転化作用のほかに、それがもつ蛋白分解作用によって凝固因子を障害し、negative-feedback の機構³⁶⁾が働いて凝固機構をますます複雑にしている。

血液血球成分に対する作用、ことに血小板については比較的詳細な研究がみられる。In vitro でみると血小板は endotoxin によって直接的作用を受け凝集あるいは破壊される。血小板に対する endotoxin 作用は、これまで補体系あるいは免疫複合体^{37,38)}を介して行われるという可能性が示されているが、いずれにしても遊離した ADP は血小板凝集をさらに促進し、viscous metamorphosis をおこし、DIC を増悪させる因子であることには異論はない。

血小板以外の血液細胞についてはいまだ不明な点が多いが、これらが血栓形成に果たしている役割は予想外に大きいものを感じさせる。本実験の光顕、電顕所見で、フィブリンが多数の赤血球、白血球間に介在しながら一塊の血栓を形成し、血管を塞ぐ所見が随所に認められた (Figs. 4, 6, 7)。血栓塊に関与している細胞は血小板が最も多く、ついで赤血球、好中球、単球の順を示し、好酸球はほとんどみることができなかった。

血栓が形成される場合、血栓症の血栓や壁に血栓では血小板以外の血液細胞の関与は少ない³⁹⁾といわれている。しかし endotoxin による DIC では他の細胞の関与が示唆されている⁴⁰⁾。

まず顆粒球であるが、これが血栓形成に果たす役割は少しづつ明らかにされている。顆粒球内に含まれている azurophilic 顆粒には強い凝固活性が認められ^{41~43)}ことに clot promoting factor としての血栓形成能が明らかにされ、これはさらに endotoxin によって強められるという⁴⁴⁾。またこの物質は外因性凝固機序をも活性化することを示す成績も報告されている⁴⁵⁾。電顕的にみると血管内腔あるいはフィブリン体内にさまざまな小器官あるいは顆粒状物質をみることがあるが、これらは物質の性状や量的関係から顆粒球および血小板由来が最も考えられる。好中球は一方、血栓融解や抗線溶にも重要な働きをすることが知られている⁴⁶⁾。好酸球はプラスミノーゲンを含み、動物における実験的 DIC において急激に減少することが指摘されている⁴⁷⁾。本実験でも同様の所見がえられ、好酸球は形態学的にほとんど見出すことができなかった。顆粒球は血栓の形成、融解に協役に関与していると考えられる。

単球には組織トロンボプラスチン様作用があり、endotoxin によってひきおこされる凝固にはまっ先に反応するといわれる⁴⁸⁾。また白血球の中で単球の凝固因子活性が最

も高く、好中球、リンパ球には単球の1%以下の活性しか見出されていない⁴⁸⁾。したがって endotoxin による DIC 発現には単球の存在が重要と考えられる。

赤血球には弱いトロンボプラスチン作用, platelet factor 3 作用があるため, 多量の崩解や溶血があると, DIC の成因の一つになりうる。赤血球は血栓形成に積極的に関与する⁴⁹⁾と主張するものもいるが, 機械的溶血の場合には DIC 発現の引き金となるというよりはむしろ凝固反応を促進させる働きをもつと考えた方がよいであろう。赤血球に対する作用はまだよく分っていないが, 赤血球の lysis あるいは debris の存在は endotoxin による直接影響を示唆するものであろう。

このように endotoxin によって引き起こされる DIC には種々の血液細胞の関与が考えられ, あるものは凝固の誘因, 引き金, 促進因子として働き, またあるものは線溶にも一役かっているということが考えられる。

血管壁の異常が血栓形成にもたらす影響については内皮および内皮下組織に分けて考えなければならない。正常血管内皮は nonthrombogenic であるといわれ⁵⁰⁾, ある程度の障害をうけても内皮自身には血小板は粘着しないと考える人が多い⁵¹⁻⁵³⁾。Ashford and Freimann⁵¹⁾ は内皮細胞膜が障害されなかり血小板の粘着はおこらず, 血小板は障害された内皮細胞上に形成されたフィブリンに粘着しようと述べている。本実験の A 群, B 群ともに毛細血管内に多数のフィブリン血栓が認められるにもかかわらず, 内皮細胞は正常に保たれており, フィブリン血栓が内皮下組織と直接連続している所見を見出すことはできなかった。このことはフィブリン血栓が作られるためには必ずしも内皮の脱落が条件ではないことを物語っている。Endotoxin による内皮障害について McKay *et al.*⁵⁴⁾ は少なくとも初期では目立った変化を示さないと述べている。内皮下組織については従来から thrombogenic activity が考えられており, 膠原線維, 基底膜, microfibrils の順で強い活性を示すことが知られている。血管壁にはフィブリン安定化因子が含まれており, これが血管内皮に付着した可溶性フィブリンを重合せしめ安定化フィブリンに変換させるといわれている⁵⁵⁾。したがって内皮細胞が保持されながら形成されるフィブリンと内皮下組織の露出の結果生ずる血栓とは形成機序および性状の面で大きな差異が生ずるのは当然であろう。

Endotoxin 注入によって発現された DIC のフィブリン血栓にはつぎのような機序が予想される。まず小血管はフィブリン塊や凝固に関与していると思われるいろいろな血液細胞を伴ったフィブリン血栓によって閉塞される。これら血栓はあるものは速やかに線溶をうけ, またあるもの

は残存して閉塞状態をつづける。また凝固因子の活性化が持続すれば溶解された部分でも再び閉塞される。このようなことが反復持続すると, 内皮は anoxia および栄養障害によって結局壊死をおこし脱落する。ここではじめて血小板とフィブリンノーゲンによる安定度の高い血栓が形成されるものと考えられる。このように考えると慢性 DIC や治療によって遷延した DIC 例において微小血管から太い血管に至るまで線溶をうけにくい血栓が多発していることが理解される。

5 結 論

Endotoxin を用いた家兎の実験的 DIC においてフィブリン血栓の形態および性状を光顕的, 電顕的に観察し, つぎのように結論した。

1) フィブリン血栓は均質型と線維型とに大別され, 前者は血球被覆型, 縁取り型, 虎斑型, 集塊型の4型に, 後者は束絡型, 網状型, 糸屑型の3型に分類された。さらに前者は後者に比べ線溶をうけ易かった。

2) フィブリン血栓は死後, 時間とともに急速に減少し, 室温保存例は冷所保存例に比べてその減少は著しい。

3) DIC 時のフィブリン血栓は血栓一般のそれとは形態的物質的に明らかな差がみられ, 線溶をうけ易い。したがって血栓を証明するためには死後可及的早急に臓器を固定する必要がある。

4) フィブリン血栓が形成されるためには必ずしも内皮脱落を条件とするものではなく, endotoxin 注入5時間例までの血管では内皮の脱落を認めることはできなかった。

稿を終えるにあたり, 御校閲を賜りました本学病理学第二講座, 小野江為則教授に深く謝意を表します。また御協力いただきました本学癌研究所病理学部門, 望月洋一助教授に感謝します。

なお本論文の要旨は第67回日本病理学会総会, 第79, 80回日本外科学会総会, 第24, 25回日本臨床病理学会総会, 第19回日本臨床血液学会総会, 第6回血栓と止血に関する討議会, 第19回日本臨床外科医学会総会で発表した。

文 献

1. McKay, D. G.: Progress in disseminated intravascular coagulation. *California Medicine* **111**, 186-199 (1969).
2. Lasch, H. G., Krecke, H. J., Rodriguez-Erdmann, F., Sessner, H. H. und Schütterle, G.: Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese und Therapie). *Folia Haemat. (Frankfurt)* **6**, 325-330 (1961).
3. Merskey, C., Johnson, A. J., Kleiner, G. J. and

- Wohl, H.: The defibrination syndrome: clinical features and laboratory diagnosis. *Brit. J. Haemat.* **13**, 528-549 (1967).
4. Mckay, D. G.: Disseminated intravascular coagulation—An intermediary mechanism of disease. 335-471, Harper & Row, New York (1965).
 5. Hardaway, R. M.: Syndromes of disseminated intravascular coagulation with special reference to shock and haemorrhage. 5-20, Charles C Thomas, Springfield (1966).
 6. Owen, C. A. Jr., Oels, H. C., Bowie, E. J. W., Didisheim, P. and Thompson, J. H. Jr.: Chronic intravascular coagulation (ICF) syndrome. *Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl.* **36**, 197-213 (1969).
 7. Kim, H-S., Suzuki, M., Lie, J. T. and Titus, J. L.: Clinically unsuspected disseminated intravascular coagulation (DIC). An autopsy survey. *Am. J. Clin. Path.* **66**, 31-39 (1976).
 8. Pechet, L.: Fibrinolysis. *New Engl. J. Med.* **273**, 966-973 (1965).
 9. Shwartzman, G.: Phenomenon of local skin reactivity to culture filtrates of various microorganisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **26**, 207-208 (1928).
 10. Sanarelli, G.: Les allergies hémorragique en pathologie humaine et expérimentale. *Schweiz. Med. Wschr.* **65**, 904-905 (1935).
 11. Apitz, K.: A Study of the generalized Shwartzman phenomenon. *J. Immunol.* **29**, 255-266 (1953).
 12. Mckay, D. G. and Shapiro, S. S.: Alterations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin. *J. Exp. Med.* **107**, 353-367 (1958).
 13. Mckay, D. G.: The blood coagulation system and the Shwartzman reaction. *Clin. Obst. Gynec.* **7**, 310-324 (1964).
 14. Beller, F. K.: The role of endotoxin in disseminated intravascular coagulation. In: Mammen, E. F., Anderson, G. F. and Barnhart, M. I.: Disseminated intravascular coagulation. 125-149, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1969).
 15. 江端俊彰: エンドトキシンショックの病態に関する研究—chemical mediator からみたアルドステロン, デキサメサゾンの効果— *札幌医誌* **47**, 186-203 (1978).
 16. Hall, C. E.: Electron microscopy of the fibrinogen molecule and the fibrin clot. *Lab. Invest.* **12**, 998-1001 (1963).
 17. Mckay, D. G., Gitlin, D. and Craig, J. M.: Immunochemical demonstration of fibrin in the generalized Shwartzman reaction. *A. M. A. Arch. Path.* **67**, 270-273 (1959).
 18. 田中健蔵: 血栓症の病理. 田中健蔵編集: 血栓症, 3-20 文光堂, 東京 (1977).
 19. Lendrum, A. C, Fraser, D. S., Slidders, W. and Henderson, R.: Studies on the character and staining of fibrin. *J. Clin. Path.* **15**, 401-413 (1962).
 20. McDonagh, R. P. Jr., McDonagh, J. and Duckert, F.: The influence of fibrin crosslinking on the kinetics of urokinase-induced clot lysis. *Brit. J. Haemat.* **21**, 323-332 (1971).
 21. Tyler, H. M.: Tissue transamidases, fibrin stabilization and clot lysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **202**, 273-285 (1972).
 22. Nilsson, J. L. G., Stenberg, P., Ljunggren, C. and Hoffman, K.: Fibrin-stabilizing factor inhibitors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **202**, 286-296 (1972).
 23. Alami, S. Y., Hampton, J. W., Race, G. J. and Speer, R. J.: Fbrin stabilizing factor (Factor XIII). *Am. J. Med.* **44**, 1-7 (1968).
 24. Duckert, F.: The fibrin stabilizing factor, factor XIII. *Blut* **26**, 177-179 (1973).
 25. Nussbaum, M. and Mores, B. S.: Plasma fibrin stabilizing factor activity in various diseases. *Blood* **23**, 669-678 (1964).
 26. 成松英明, 黒川一郎, 室谷光三, 山本英彬, 伊沢明子, 木村寿之, 山島功司: DIC 症例における病理学的検討 (続報) 剖検を中心に. *臨床病理* **25** (補冊), 543 (1977).
 27. Merskey, C.: Defibrination syndrome. In: Biggs, R.: Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. 497, Blackwell Sci. Pub., London (1976).
 28. 松田 保: DIC 症候群. 118-119, 中外医学社, 東京 (1976).
 29. Marder, V. J. and Shulman, N. R.: High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin. *J. Biol. Chem.* **244**, 2120-2124 (1969).
 30. Smith, G. F. and Bang, N. U.: Formation of soluble fibrin polymers. Fibrinogen degradation fragments D and E fail to form soluble complexes with fibrin monomer. *Biochemistry* **11**, 2958-2966 (1972).
 31. Lipinski, B., Wegrzynowicz, Z., Budzynski, A. Z., Kopeć, M., Latallo, Z. S. and Kowalski, E.: Soluble unclottable complexes formed in the presence of fibrinogen degradation products (FDP) during the fibrinogen-fibrin conversion and the their potential significance in pathology. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **17**, 65-77 (1967).

32. Still, W. J. S. and Boulton, E. H.: Electron microscopic appearance of fibrin in thin sections. *Nature* **179**, 868-869 (1957).
33. 松田 保: DIC 症候群. 216-218, 中外医学社, 東京
34. Minna, J. D., Robboy, S. T. and Colman, R. W.: Disseminated intravascular coagulation in man. 91-127, Charles C Thomas, Springfield (1974).
35. McKay, D. G.: Vessel wall and thrombogenesis—endotoxin. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **29**, 11-26 (1973).
36. 桜川信男, 高橋 薫, 渡辺 透, 小池和夫, 中村忠夫, 柏葉光利, 松岡松三, 小出武比古: Thrombin, Trypsin および Plasmin の凝固・線溶因子との相関. 血液と脈管 **4**, 1286 (1973).
37. Fong, J. S. C., White, J. G. and Good, R. A.: Inhibition of endotoxic lipopolysaccharide-mediated platelet aggregation by cobra venom anticomplementary factor. *Blood* **44**, 399-409 (1974).
38. Pfueller, S. L. and Lüscher, E. F.: Studies of the mechanisms of the human platelet release reaction induced by immunologic stimuli. *J. Immunol.* **112**, 1201-1210 (1974).
39. 住吉昭信: 血栓症の病理. 脈管学 **14**, 559-562 (1974).
40. Müller-Berghaus, G., Bohn, E. and Höbel, W.: Activation of intravascular coagulation by endotoxin: the significance of granulocytes and platelets. *Brit. J. Haemat.* **33**, 213-220 (1976).
41. Horn, R. G. and Spicer, S. S.: Sulfated mucopolysaccharide and basic protein in certain granules of rabbit leukocytes. *Lab. Invest.* **13**, 1-15 (1964).
42. Horn, R. G. and Spicer, S. S.: Sulfated mucopolysaccharide in fibrinoid glomerular occlusions of the generalized Schwartzman reaction. *Am. J. Path.* **46**, 197-213 (1965).
43. Kociba, G. J. and Griesemer, R. A.: Disseminated intravascular coagulation induced with leukocyte pre-coagulant. *Am. J. Path.* **69**, 407-416 (1972).
44. Lerner, R. G., Goldstein, R. and Cummings, G.: Stimulation of human leukocytes thromboplastic activity by endotoxin. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* **138**, 145-148 (1971).
45. Saba, H. I., Herion, J. C., Walker, R. I. and Roberts, H. R.: The procoagulant activity of granulocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **142**, 614-620 (1973).
46. Henry R. L.: Leukocytes and thrombosis. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **13**, 35-46 (1965).
47. Riddle, J. M. and Barnhart, M. I.: Eosinophil mobilization during disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Diath. Haemorrh. Supple.* **36**, 99-123 (1969).
48. Rivers, R. P. A., Hathaway, W. E. and Weston, W. L.: The endotoxin-induced coagulant activity of human monocytes. *Brit. J. Haemat.* **30**, 311-316 (1975).
49. Baumgartner, H. R.: The role of blood flow in platelet adhesion, fibrin deposition and formation mural thrombi. *Microvasc. Res.* **5**, 167-179 (1973).
50. Sherry, S., Brinkhous, K. M. and Genton, E.: Thrombosis. 416, National Academy Science, Washington, D. C. (1969).
51. Ashford, T. P. and Freimann, D. G.: The role of the endothelium in the initial phases of thrombosis. *Am. J. Path.* **50**, 257-273 (1967).
52. Ts'ao, C-H.: Graded endothelial injury of the rabbit aorta. *Arch. Path.* **90**, 222-229 (1970).
53. Warren, B. A. and Bono, A. H. B.: The ultrastructure of initial stages of platelet aggregation and adhesion to damaged walls *in vivo*. *Brit. J. Exp. Path.* **51**, 415-422 (1970).
54. McKay, D. G., Margaretten, W. and Csavossy, I.: An electron microscope study of the effects of bacterial endotoxin on the blood-vascular system. *Lab. Invest.* **15**, 1815-1829 (1966).
55. Bleyl, U.: Fibrin stabilisierender Faktor in der menschlichen Aorta. *Virchows. Arch. Path. Anat.* **342**, 199-209 (1967).

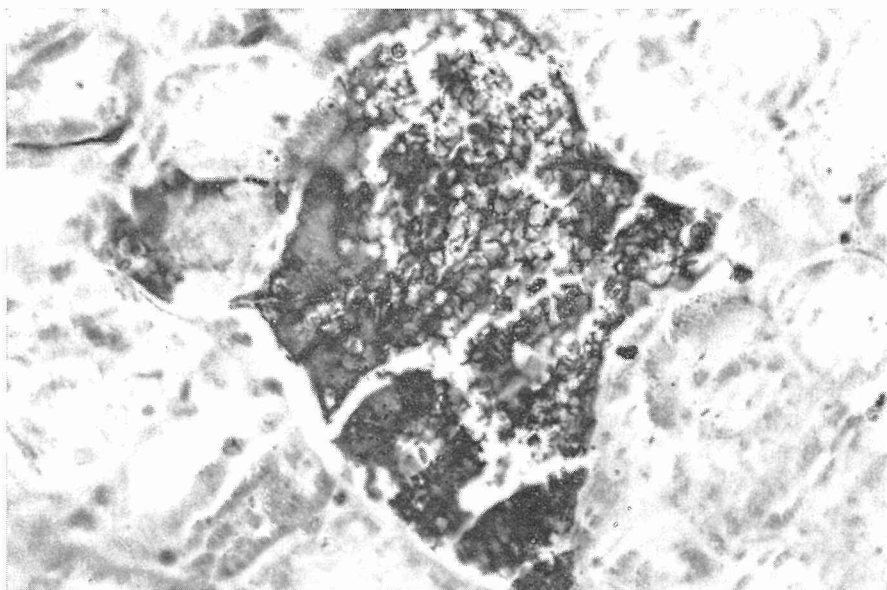


Fig. 4 Five minutes after the endotoxin injection (A group). Fibrin thrombi: coating type (kidney). PTAH stain, 435 \times .

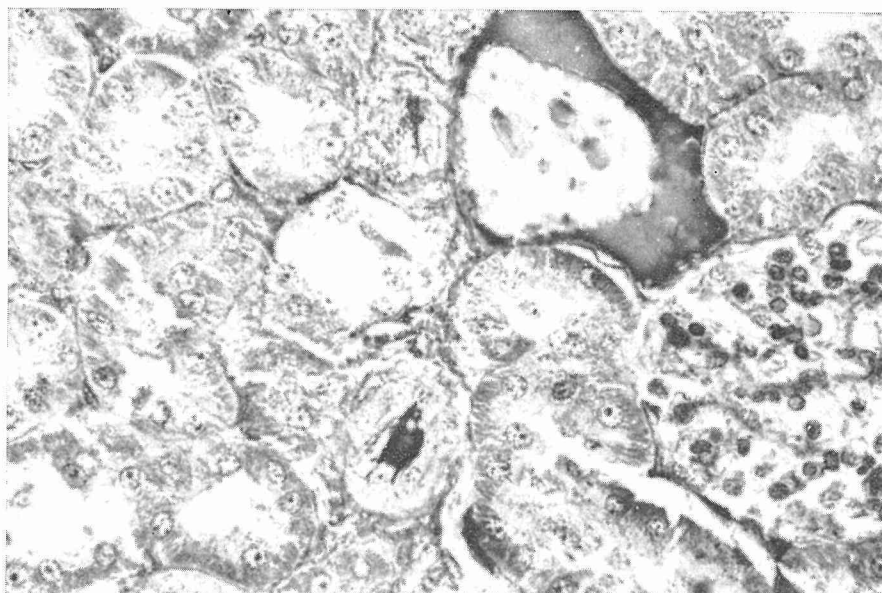


Fig. 5 A group. Fibrin thrombi: bordering type (kidney). PTAH stain, 435 \times .

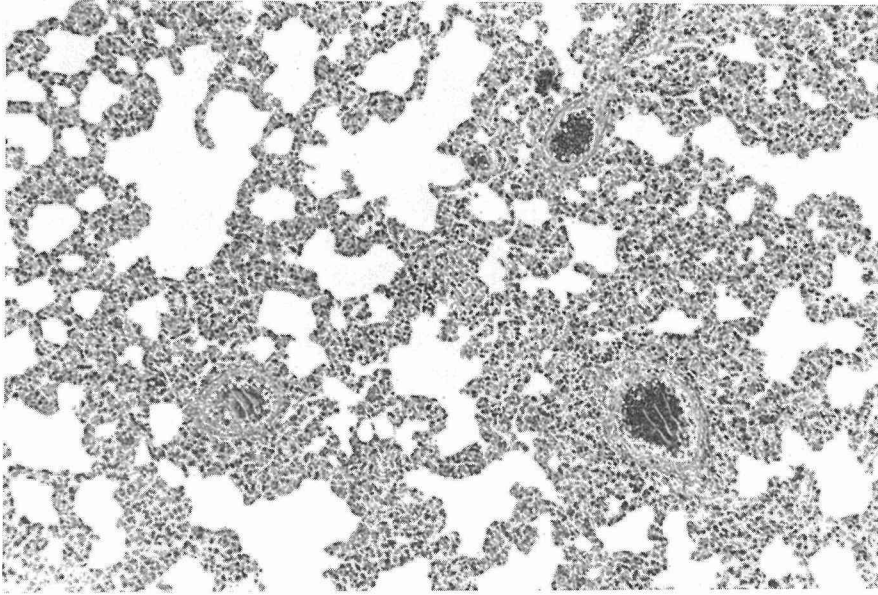


Fig. 6 A group. Fibrin thrombi: massed type (lung). PTAH stain, 109 \times .

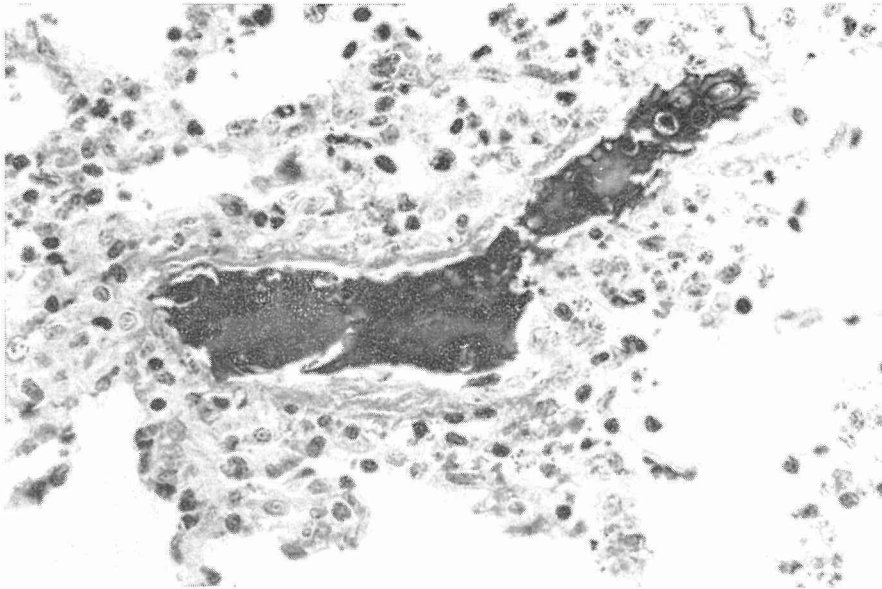


Fig. 7 A group. Fibrin thrombi: massed type (lung). PTAH stain, 292 \times .

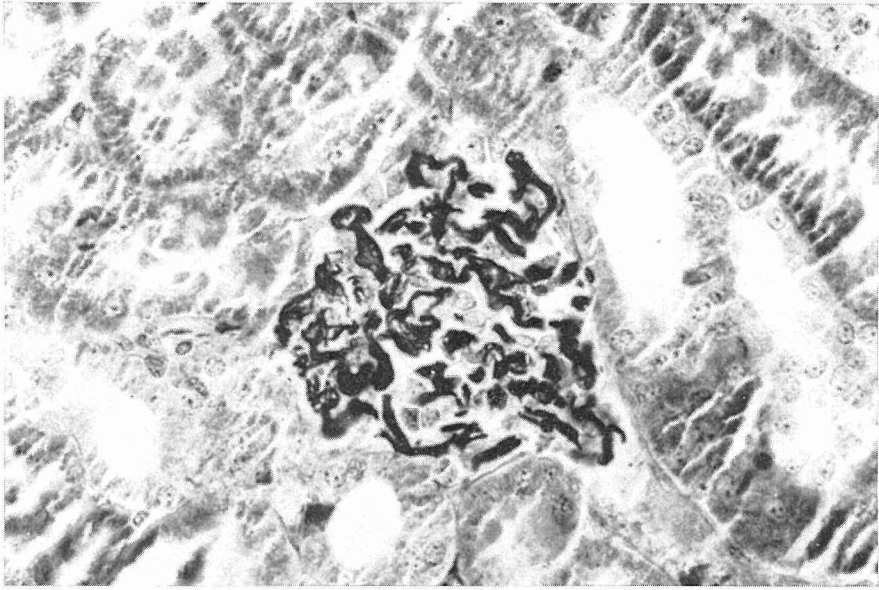


Fig. 8 Five hours after the endotoxin injection (B group). Fibrin thrombi: tangled type (glomerulus of kidney). PTAH stain, 435 \times .

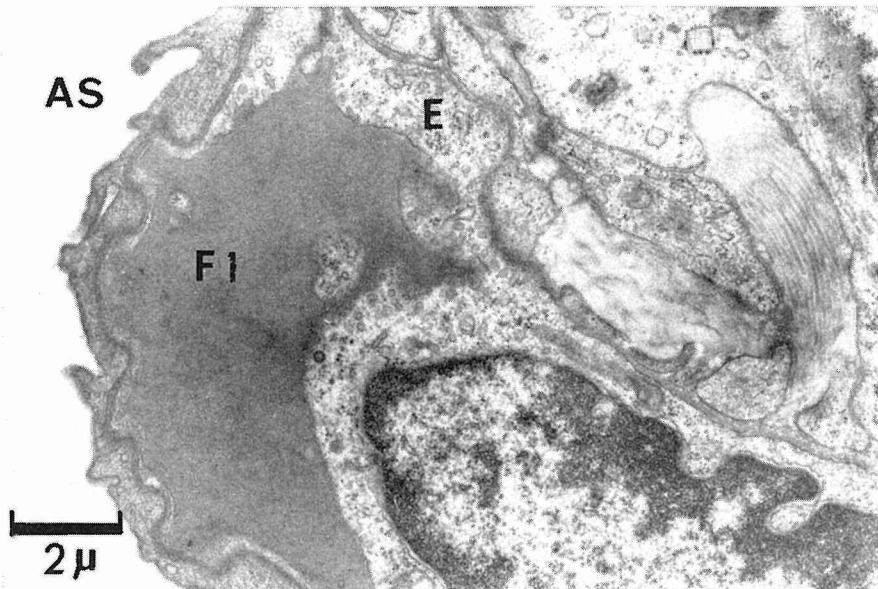


Fig. 9 A group, lung. 7,200 \times . Homogeneous substances with moderate density completely occlude the lumen of vessel. It appears to be the fibrin thrombi of uniform pattern. AS: alveolar space. F1: unstabilized fibrin. E: endothelial cell.

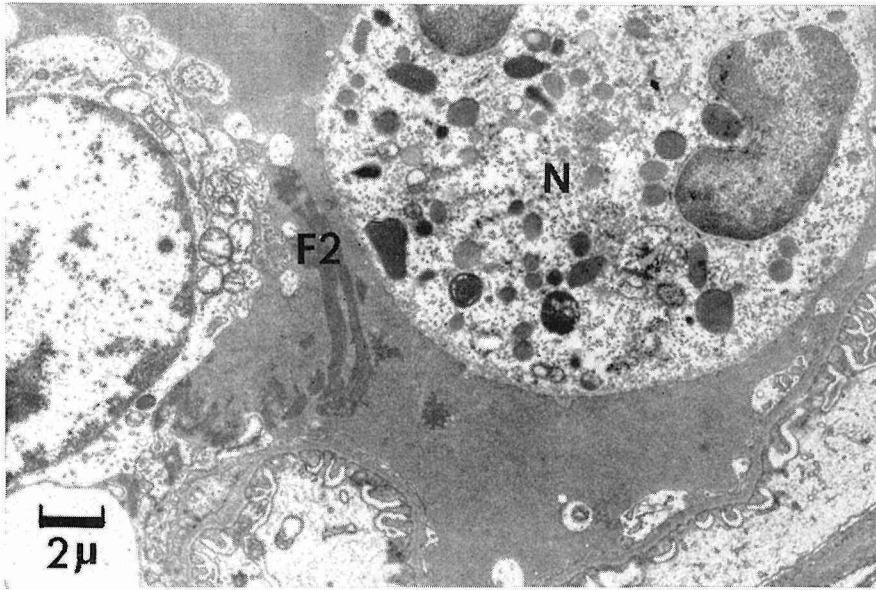


Fig. 10 Renal glomerulus (A group, kidney). 4,000 \times . Homogeneous substances, partially with bundles of fibrin strands consisting with more density, obstruct the lumen of vessel. F2: stabilizing fibrin. N: neutrophilic leucocyte.

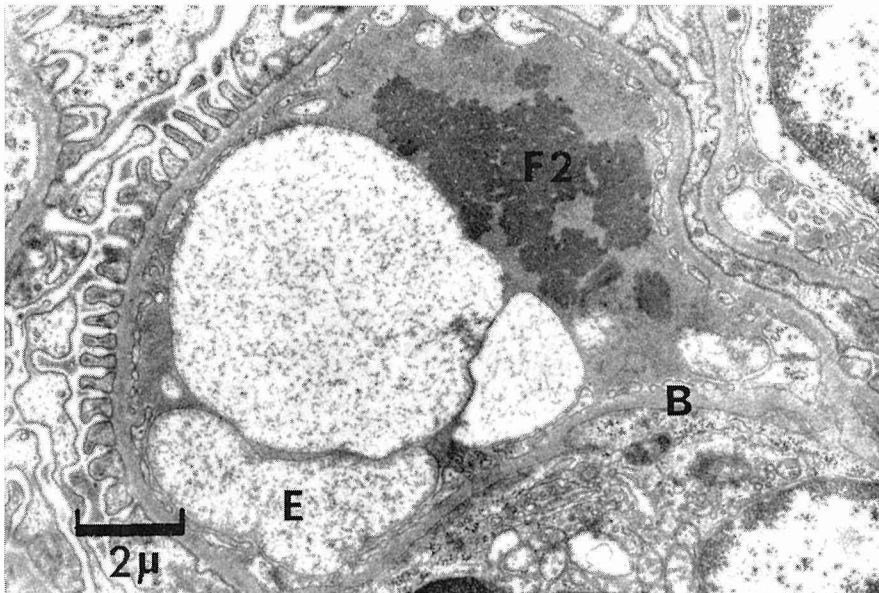


Fig. 11 Renal glomerulus (A group, kidney). 7,000 \times . The fibrin strands (F2) which show the shape like coil or islet are seen in the homogeneous substances with low density. F2: stabilizing fibrin. E: endothelial cell. B: basement membrane.

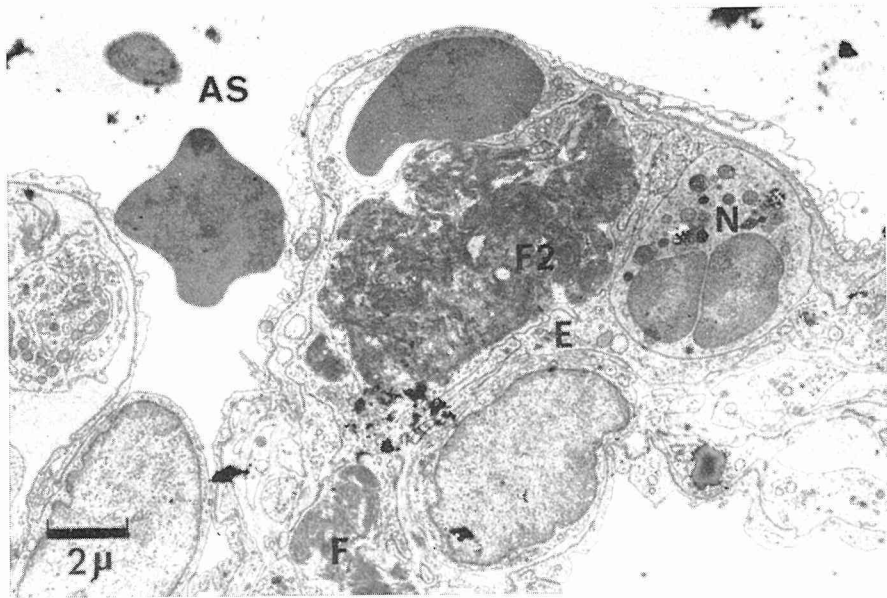


Fig. 12 B group, lung. 6,000 \times . The fibrin strands exhibit the variety in their shapes and electron densities. In fibrin masses many organelles are included. The subendothelial vesicles are seen by separation of endothelial cells from basement membrane.

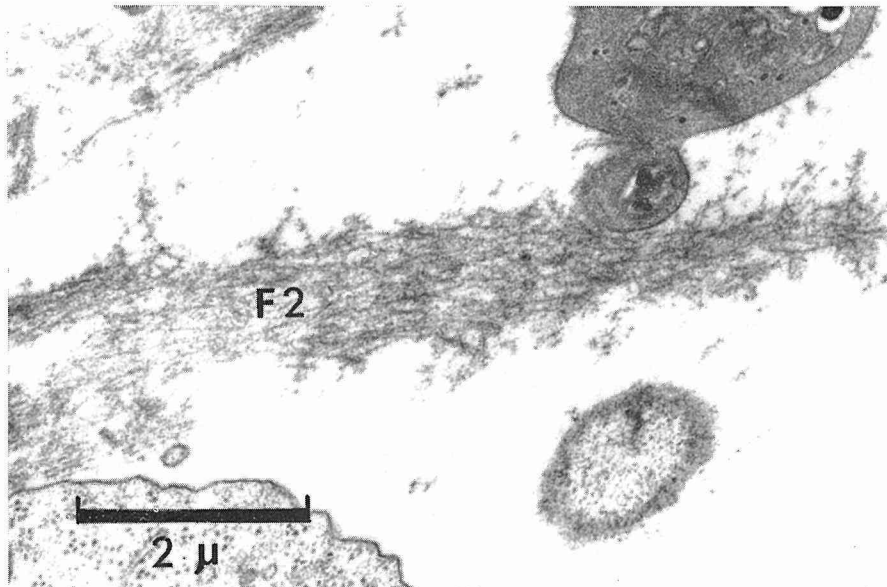


Fig. 13 B group, lung. 14,900 \times . The fibrin strands consist of fine fibrinous elements, and show the irregular bundled structure.

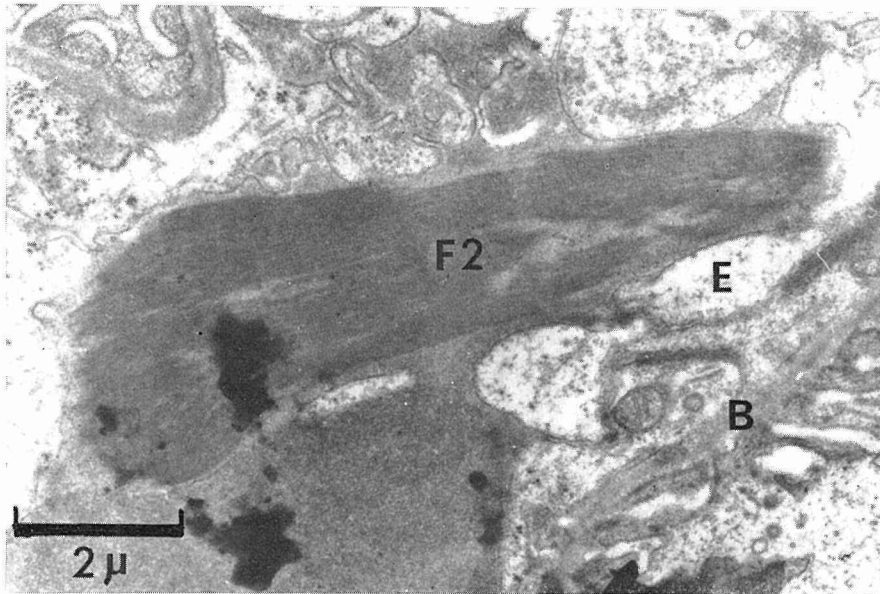


Fig. 14 B group, kidney. 11,000 \times . Renal glomerulus. The straight bundled fibrins are found accompanied with structures of characteristic periodicity.

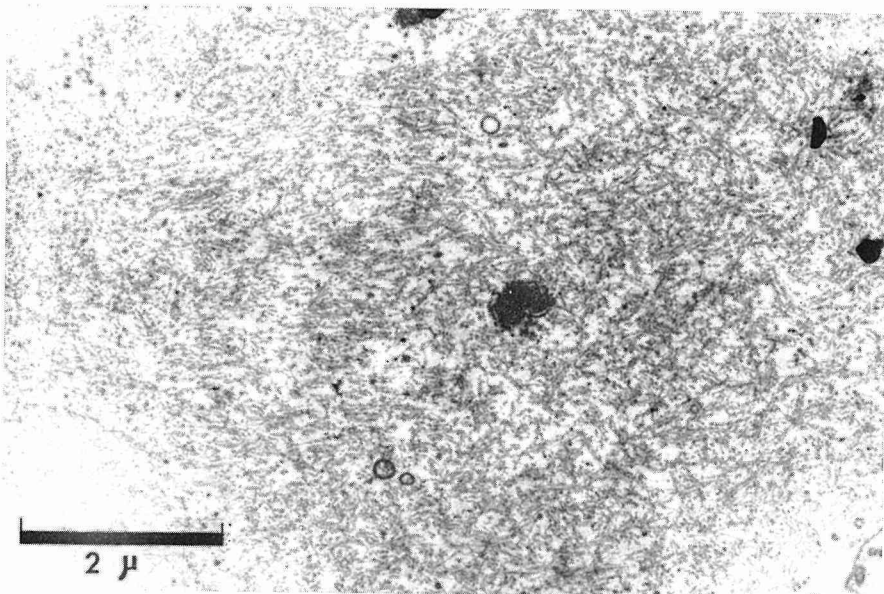


Fig 15 B group, lung. 13,500 \times . The fibrin thrombus consisted of a pair of fine fibrinous elements, most of which are torn. It appears that this fibrin have been exposed in a course of secondary fibrinolysis.

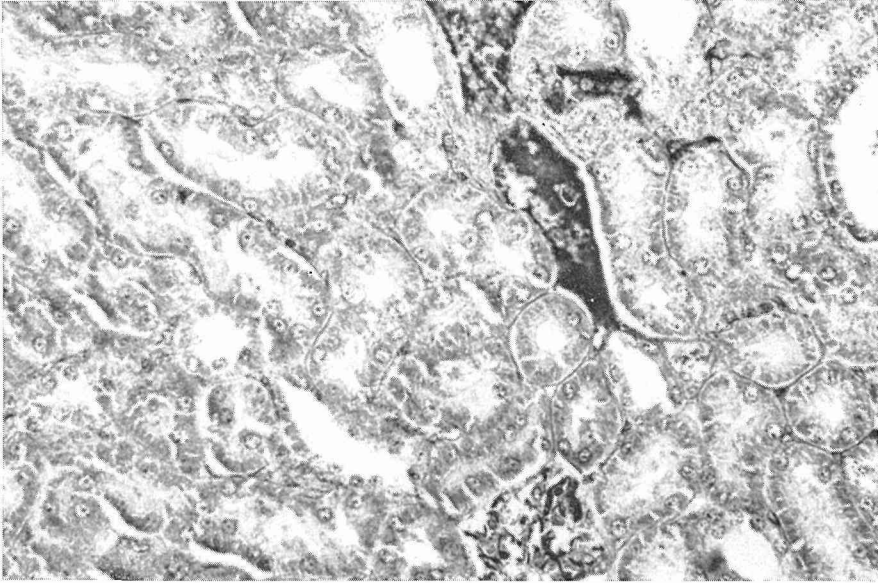


Fig. 16 Fibrin thrombi (kidney). The control preparation without plasmin treatment. PTAH stain, 272 \times .

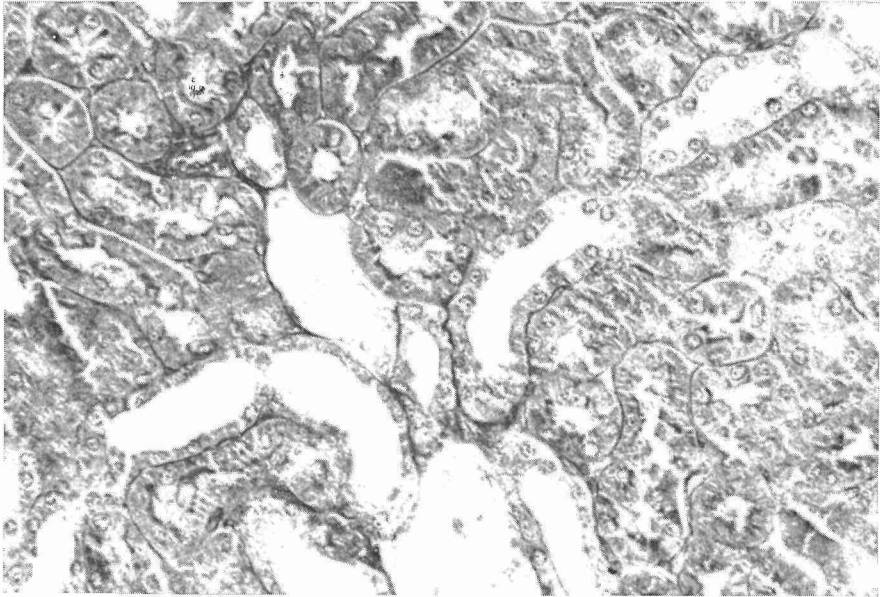


Fig. 17 Disappeared fibrin thrombi (kidney). Fifteen minutes after the treatment with plasmin solution. The fibrin thrombi are digested with plasmin and can not be stained with PTAH. Compare with Fig. 16. PTAH stain, 272 \times .

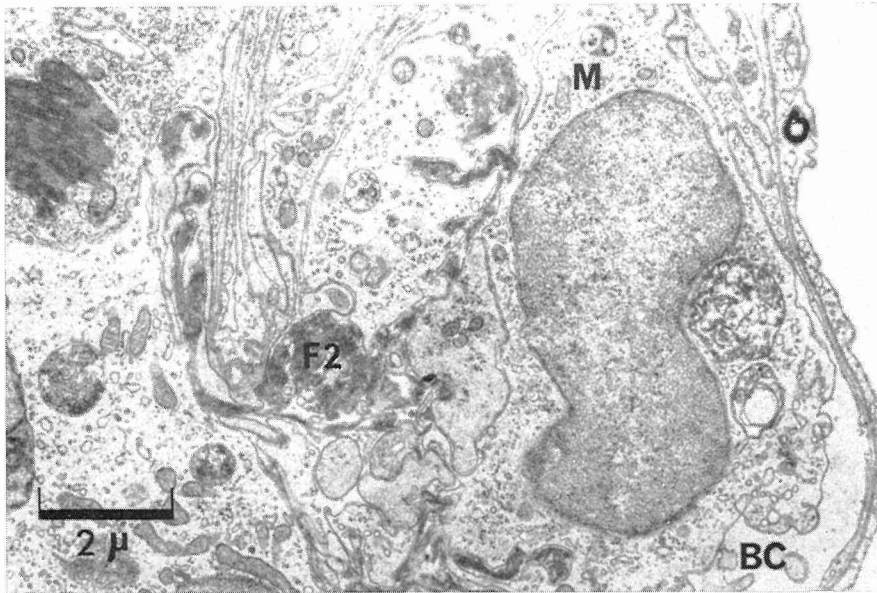


Fig. 18 B group, lung, 9,000 \times . The pulmonary capillary is completely occluded by thrombi which consist of fibrin and various blood corpuscles.

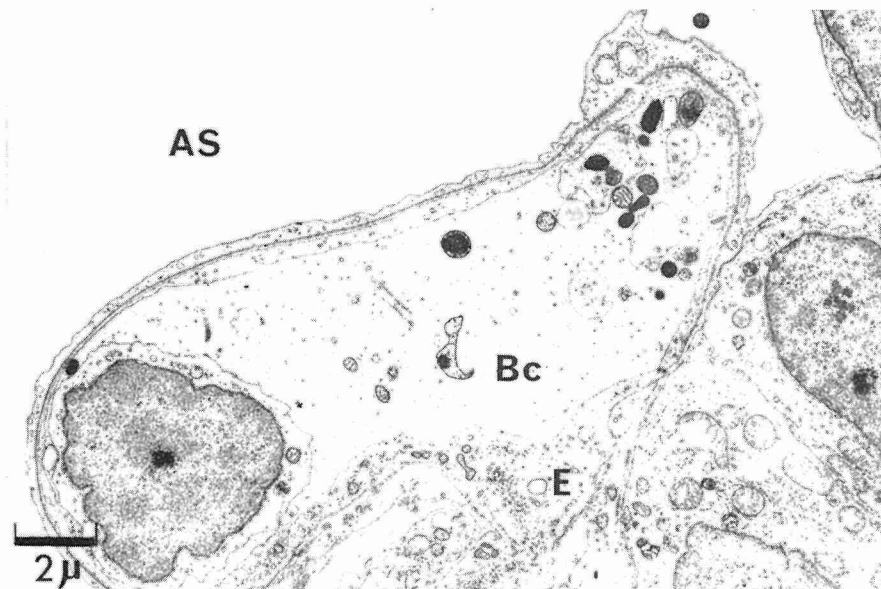


Fig. 19 B group, lung, 5,500 \times . The organelles and granules lie free in pulmonary capillary vessel. It is considered to originate from the disintegrating blood corpuscles.