

唾液中의 血液凝固에 미치는 影響*

서울대학교 大學院 口腔外科學 專攻

(指導 李 春 根 教授)

任 聖 均

THE ACTION OF SALIVA ON BLOOD COAGULATION

Seong Kyun Yim, D.D.S., M.S.D.

Dept. of Oral Surgery, Graduate School, S. N. U.

(Director: Prof. Choon Gun Rhee, D.D.S., Ph.D.)

.....> Abstract <.....

INTRODUCTION

The author has observed the effect of the saliva in blood coagulation and studied the salivary factors influencing the clotting of blood.

The observation that saliva decreases the clotting time of whole blood is not new, but the mechanism and mode of its action has not been well described.

The purpose of this study is to determine the effect of saliva in shortening blood coagulation time and to establish the nature of the accelerative factors present in human saliva.

MATERIAL & METHOD

For this study, fresh blood and saliva were collected from 30 healthy persons admitted in Dept. of Oral Surgery, Infirmary of School of Dentistry, S. N. U.

The following standard hematological tests were modified to demonstrate the presence of coagulation factors in saliva.

- 1) Determination of clotting time of whole blood.
- 2) One-stage prothrombin time test.
- 3) Partial thromboplastin time test. (P. T. T.)
- 4) Thromboplastin generation test. (T. G. T.)

CONCLUSION

- 1) It was found that saliva decreases blood-clotting time, and that the saliva-blood ratio was not significant in decreasing the clotting time.
- 2) It was observed that saliva has thromboplastin activity similar to that found in tissue-

* 本論文의 要旨는 1971年 11月 6日 第13回 大韓口腔外科學會에서 發表하였음.

thromboplastin.

3) Stable(VII), Antihaemophilic(VIII), Christmas(IX), Stuart(X), P. T. A., Hageman and platelet-like activity appeared to be present in human saliva.

4) No evidence is found for the presence of any prothrombin and labile(V) factor activity in human saliva.

—目 次—

第一章 緒 論
 第二章 研究材料 및 方法
 第三章 研究成績
 第四章 總括 및 考按
 第五章 結 論

第一章 緒 論

唾液이 恒常 存在하는 口腔內에서 拔牙手術을 爲始하여 外科의 施術 時에 唾液이 血液凝固에 미치는 影響은 우리 의 至大한 關心이 되어왔으며, 흔히 口腔內에서 形成된 血餅은 약간의 唾液을 含有하게 되므로써 唾液이 血液凝固에 미치는 影響은 우리 齒科臨床에서 特히 口腔外科 領域에서 重要한 意義를 갖는다 하겠다.

文獻的 考察을 하여 보면 지금까지 唾液속에 含有되어 있는 無機物이나 有機物의 濃度에 關係서는 Chauncey¹⁴⁾ (1954), Davie & Ratnoff¹⁶⁾ (1965), Buckley¹³⁾ (1950), Macmillan⁴⁰⁾ (1961), Maslowsky⁴¹⁾ (1960), Pigman^{51), 52)} (1957), Macfarlane³⁹⁾ (1956), Nagai & Tsuchiya⁴⁴⁾ (1966), Schneyer⁵⁶⁾ (1962), Shannon^{63), 64)} (1958), Zipkin⁷⁴⁾ (1947), West & Todd⁷³⁾ (1959) 등등의 많은 研究報告가 있었으며 또한 重浦^{76), 77), 78), 79)} (1939), Volker⁷¹⁾ (1939), Hunter³²⁾ (1928), Itow & Suzuki³⁵⁾ (1955), Ehlers²⁶⁾ (1956), Doku¹⁷⁾ (1960), Nour-Eldin & Wilkinson⁴⁵⁾ (1957), 押鍾⁷⁵⁾ (1964), Tocantins^{68), 69)} (1955), Taylor⁶⁷⁾ (1964), Megquier⁴²⁾ (1971), Kline³⁶⁾ (1965) 等等의 많은 研究報告로 唾液이 血液 凝固時間을 短縮시키준다는 事實은 이미 잘알려진 바이나, 唾液의 血液 凝固作用의 機轉과 樣狀에 關係서는 詳細하게 記述된 바가 없었다.

이같은 緣由로 本人은 血液 凝固를 促進시키는데 있어 唾液의 效果를 研究하고 나아가서는 唾液속에 存在하는 凝固因子의 本態를 究明키 爲하여 本研究를 하였던바 血液凝固에 影響을 미치는 唾液因子에 對하여 多

少 知見을 얻었기에 茲에 報告하는 바이다.

第二章 研究材料 및 方法

I. 研究材料

本研究에 使用된 研究材料는 서울大學校 齒科大學 附屬病院 口腔外科에 來院한 拔牙 患者中 唾液腺 疾患과 血液 疾患이 없고 口腔內 瘻孔이 없는 韓國人 30名을 對象으로 血液과 唾液을 採取하여 使用하였다.

血液은 靜脈血을 6~7cc 정도 採血하여 즉시 使用했으며 다음 實驗을 爲하여 아래와 같은 여러 試藥을 만들 어 썼다.

1) 蔞酸血漿 : 15cc 遠沈管에 0.1M 蔞酸나트륨 0.5 ml을 精確하게 加하고 방금 採血한 血液 4.5ml을 加하여 볼크마개로 막은 다음 試驗管을 거꾸로 새우는 動作을 8-10회 되풀이 하여 完全히 混和되어 凝固가 일어나지 않도록 해준다. 15分 以內에 이 血液을 2000R. P. M. 으로 10分間 遠沈시키 다음 血漿을 얻는다. 이때 赤血球가 섞이지 않도록 注意를 要한다.

2) 枸橼酸血漿 : 0.1M 蔞酸나트륨 代身에 0.024M 或은 0.46% 枸橼酸나트륨을 써서 蔞酸血漿과 同一한 方法으로 枸橼酸血漿을 만든다.

3) 血清 : 遠沈管에 血液을 採取한 即時 約 5cc가량 넣어서 室溫에서 15分 以上 放置해 두었다가 2500R. P. M. 으로 10分間 遠沈시켜 맑은 血清을 얻는다. 이때 沈澱이 일지 않도록 가만히 옮긴다.

4) 血小板이 많은 枸橼酸 血漿 : 0.024M 枸橼酸 나트륨 0.5ml를 넣은 遠沈管에 血液 4.5ml을(1:9 比率로) 採血하여 즉시 加하고 15分 以內에 1500 R. P. M. 으로 5分間 遠沈시켜 血小板이 많이 含有되어 있는 血漿을 얻는다.

5) 血小板이 적은 枸橼酸 血漿 : 위의 枸橼酸 血漿을 5000R. P. M. 으로 30分間 遠沈시켜 血小板이 極히 적게 들어있는 血漿을 얻는다.

6) 黃酸바리움을 吸着시킨 血漿 : 枸橼酸 血漿 1 ml에 黃酸바리움 粉末 100mg의 比率로 加하여 유리棒으로 짓은 다음 37°C에서 10分間 加溫한다. 그 다음에 3000 R. P. M. 으로 30分間 遠沈시켜 黃酸바리움을 完全히 沈澱시켜 버리면 「프로트롬빈」, VII, IV, X 因子는 黃酸바리움

속에 吸着되고 血漿內에는 V, VIII, XI因子 등이 남는다.

7) 血小板 浮游液 : 0.024M 枸橼酸나트륨액 0.5ml 를 注射器에 넣고 血液 4.5ml을 採取하여 轉倒混和시켜 凝固를 막고 遠沈管으로 옮겨서 1000 R.P.M. 30分間 遠沈시켜 血小板이 많은 血漿을 駒入「피펫트」로 다른 遠沈管에 옮겨 이것을 3000 R.P.M.으로 30分間 遠沈시켜 血小板이 적은 血漿을 採取하고 沈渣의 血小板에 生理的 食鹽水를 加하고 나무棒으로 攪어서 洗淨한 다음에 3000 R.P.M.으로 30分間 遠沈시킨다. 이 洗淨遠沈操作을 3회 되풀이 하여 마지막으로 生理的 食鹽水를 加하여(最初의 血漿量의 1/3 정도 的 量을 加한다) 1 mm³ 속에 100萬 前後의 血小板이 含有되도록 均等한 浮游液을 만든다.

唾液은 口腔內를 生理的 食鹽水로 2回 以上 씻어낸 다음 아무런 자극제 없이 20分~30分에 걸쳐 混合된 唾液을 消毒된 병속에 받았다.

II. 研究方法

唾液속에 存在하는 凝固因子를 究明하기 爲하여 다음과 같은 標準 血液檢査를 變法을 써서 試驗하였다.

1) 凝固時間測定

毛細管法(Seiverd⁶⁰)(1966)) 變法을 써서 試驗했다.

血液을 採取함과 同時에 미리 消毒된 병속에 받아들인 唾液과 混合시켜서(血液 : 唾液 比率을 1 : 1, 2 : 1, 4 : 1로 混合) 秒時計를 發動시켜 놓고 이 混合된 血液을 毛細管에 吸入하여 一定時間 間隙으로 毛細管을 잘라보아 섬유樣 物質이 늘려 나오는 時間을 限界點으로 잡아서 時間을 잴다.

※ 對照實驗 : 0.85% 生理的 食鹽水로 唾液을 代替했다.

2) 一段法「프로트루빈」時間 測定試驗

Quick^{54), 55)} (1948) 氏 一段法의 變法을 써서 試驗했다. 「組織트롬보플라스틴」에 血漿과 Ca⁺⁺을 同量씩 混合했을 때 短時間內에 凝固物質이 생긴다. 「심플라스틴」(「組織트롬보플라스틴」) 0.1ml에 0.01M CaCl₂ 0.1ml를 加하고 37°C로 加溫한 血漿 0.1ml에 混合시킨다. 즉시 秒時計를 發動시켜 凝固時間을 測定했다. 여기서 生理的 食鹽水로 血漿을 稀釋시킴으로써 「프로트루빈」 稀釋 曲線을 얻을수 있다(Fig.1 參照).

著者는 變法으로 唾液으로 「組織트롬보플라스틴」을 代替시켜 試驗하였다. 또한 血漿을 唾液으로 稀釋시켜 試驗하였다.

※ 對照實驗 : 「組織트롬보플라스틴」 代身에 生理的 食鹽水로 血漿을 稀釋시켰다.

3) 部分「트롬보플라스틴」時間 測定(P. T. T.)

Langdell³⁸⁾ (1953) 法 變法으로 試驗했다.

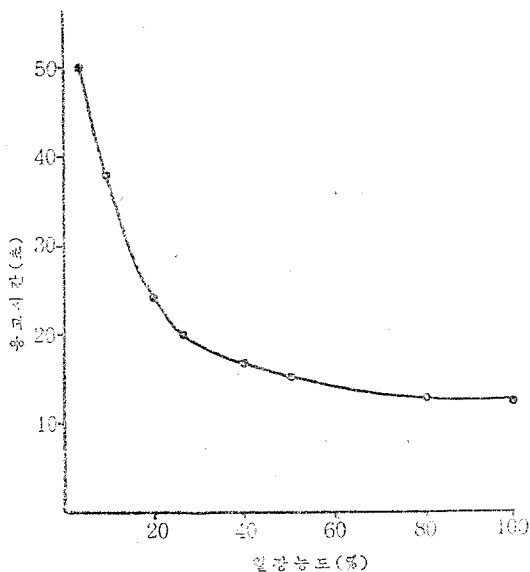


Fig. 1. 정상혈장의 1단계 「프로트루빈」 희석곡선 (「트롬보플라스틴」으로 「심플라스틴」을 사용)

血小板이 적은 枸橼酸 血漿과 P. T. T. 試藥(「組織트롬보플라스틴」)을 各各 0.1ml씩 混合하여 37°C에서 5分間 放置하여 두었다가 0.01M CaCl₂ 0.1ml를 加한 다음에 秒時計를 發動시켜 凝固時間을 測定한다(Fig. 5). 本法은 VII因子 缺乏 및 血小板異常에는 反應치않으나 다른 凝固因子 缺乏에는 거의 모두 反應함으로 만드시 Quick^{54), 55)} (1948) 氏 一段法과 同時에 實施하고 또한 必要에 따라 다른 補正試驗을 함으로써 凝固障害의 因子分析을 할수 있다.

唾液속의 凝固因子를 究明키 爲해 이 試驗을 變化시켜 P. T. T. 試藥 代身에 唾液으로 代替시켰다. 이때 唾液은 唾液內에 있는 Ca⁺⁺이 37°C에서 5分間 放置시켜 두는동안 미리 凝固가 일어나는 것을 막기 爲해서이다. 또한 血小板이 많은 枸橼酸血漿을 血小板이 적은 血漿과 比較 試驗했다.

※ 對照實驗 : P. T. T. 試藥대신 生理的 食鹽水를 使用했다.

4) 「트롬보플라스틴」形成試驗(T. G. T.)

Biggs & Douglas^{7), 8)} (1953) 法을 變化시켜 試驗했다. Biggs^{7), 8)} 등(1953)은 正常血液에서 만든 正常血清,

Table 1. 「트롬보플라스틴」 형성시험

A.	B.	C.	D.
정상혈청.....	타액	정상혈청	정상혈청
흡착된혈장.....	흡착된혈장	흡착된혈장	타액
혈소판.....	혈소판부유액	타액	혈소판부유액

* 대조실험 : 생리적식염수(타액)

黃酸바리움을 吸着시킨 血漿과 血小板을 Ca^{++} 의 存在 下에 相互作用시켜 強力한 「트롬보플라스틴」을 形成했다고 報告했다. 위에 말한 3가지 試藥은 「프로트롬빈」만을 除外하고는 凝固에 必要한 모든 因子들을 含有하고 있다. 凝固因子中의 어느 하나 만이라도 缺乏될 때는 非正常的인 「트롬보플라스틴」 形成으로 因한 凝固 缺陷

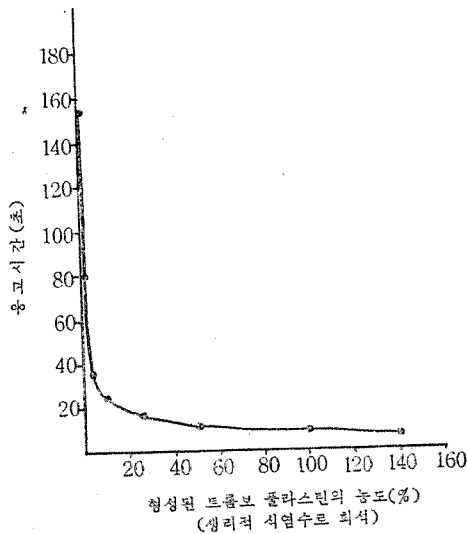


Fig. 2. 「트롬보플라스틴」 회석곡선(「트롬보플라스틴」 형성 시험에서)

을 일으킨다. 이 試驗은 매우 敏感해서 血漿, 血清, 血小板의 活性度の 不足때문에 생기는 血液凝固 不全症의 鑑別에 重要한 역할을 한다.

正常 血液에서 만든 3가지 試藥(即 正常血清(1:10), 黃酸바리움을 吸着시킨 血漿(1:5)과 血小板)과 鹽化칼슘을 同量씩 混合하여 3~5分間 孵化 시키면 Ca^{++} 의 存在下에 正常 代用血漿을 8~12秒에 凝固시킬 수 있는 強力한 「트롬보플라스틴」이 생긴다. 이때 이 混合 孵化液을 1:2, 1:4, 1:8 등으로 稀釋하여 正常血漿과 作用시켰을 때 「트롬보플라스틴」 濃도와 凝固時間과의 關係를 曲線으로 表示할 수 있다(Fig. 2).

本人은 이 試驗을 變化시켜 3가지 正常的인 試藥中 한번에 한가지씩 唾液으로 代替시켜서 唾液의 效果를 試驗하였다(Table 1).

※ 對照實驗: 唾液 代身에 生理的 食鹽水を 써서 試驗했다.

第三章 研究成績

1) 血液 凝固時間에 미치는 唾液의 效果(Fig. 3 參照)
唾液이 血液 凝固時間을 현저히 短縮시켜 주는 것은

Fig. 3에서 보는바와 같이 血液 對 唾液의 比率이 血液 凝固時間을 短縮시키는데 큰 差異는 없었으나 4:1로 稀釋한 實驗群이 平均 凝固時間 2分 10秒로 가장 效果的 이었다.

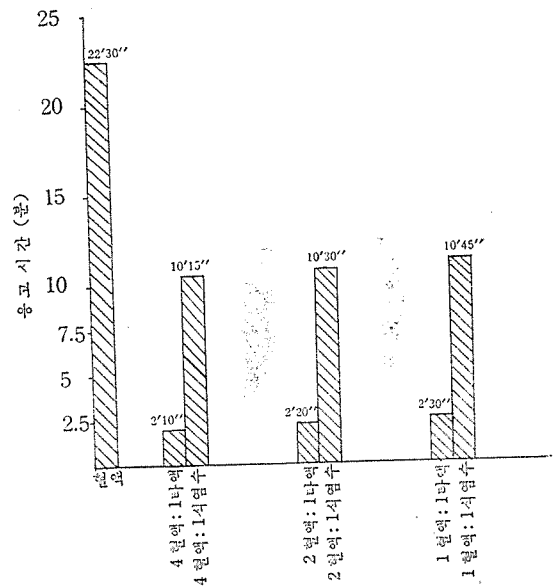


Fig. 3. 혈액응고시간에 대한 타액의 효과

對照實驗에서는 生理的 食鹽水에 依한 血液의 稀釋도 亦是 凝固時間을 短縮시켜 주었으며 이것도 4:1群이 10分 15秒로 가장 效果가 있었다. 結果의으로 生理的 食鹽水도 凝固時間을 短縮시켜주나 唾液은 生理的 食鹽水보다 4배 以上 凝固時間을 短縮시켜 줌을 觀察할 수 있었다(Fig. 3).

2) 一段法 「프로트롬빈」 時間 測定에서 「組織트롬보플라스틴」을 代替한 唾液의 效果(Fig. 4 參照).

一段法 「프로트롬빈」시간에서 唾液으로 「組織트롬보플라스틴」을 代替시켰을 때 平均 凝固時間은 15秒였으며(Fig. 4), 唾液은 完全히 「組織트롬보플라스틴」을 代身해 주었다. 「組織트롬보플라스틴」으로 「심플라스틴」을 使用했을 때 凝固時間은 平均 12秒였으며 生理的 食鹽水로 稀釋倍數를 늘릴수록 凝固時間은 길어졌다(Fig. 1).

唾液을 加하여 血漿을 20~50%로 만들었을 때가 「트롬보플라스틴」 活性도가 가장 強力해져서 凝固가 10~15秒 以內에 일어났다(Fig. 4).

唾液을 加하여 血漿이 20% 以下가 됐을 때 「프로트롬빈」과 「피부리노젠」이 不足해져서 凝固時間이 길어졌고, 50% 以上이 됐을 때는 唾液의 「트롬보플라스틴」 作用이

不足해진 탓으로 凝固時間이 길어졌다.

對照實驗에서 生理的 食鹽水로 「組織트롬보플라스틴」을 代替했을 때는 血漿은 大우 느리게 凝固가 일어났다.

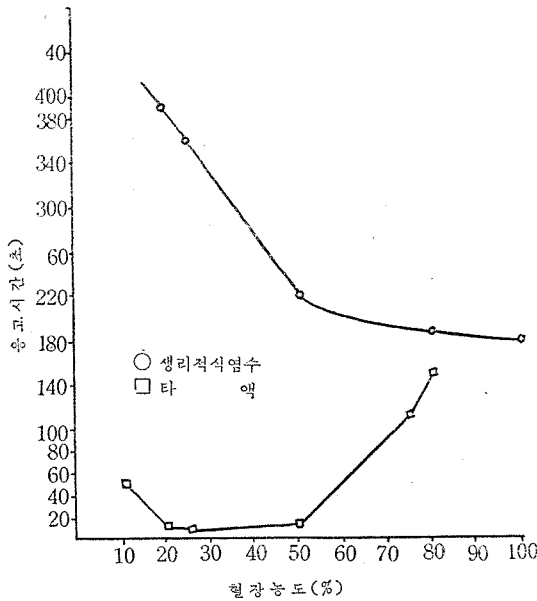


Fig. 4. 타액의 「트롬보플라스틴」작용에 있어서 일단계 「프로트롬빈」시간 회색곡선(혈장을 타액으로 희석)

이때 平均凝固時間은 185秒로서 이것은 所謂 血漿의 粘度 凝固時間에 해당하는 것이다(Fig. 4). 또한 生理的 食鹽水로 血漿을 稀釋하는 倍數를 늘릴수록 凝固時間은 더욱더 延長되었다.

3) 部分「트롬보플라스틴」時間 試驗에서 P. T. T. 試藥을 代替한 唾液의 効果(Fig. 5 參照).

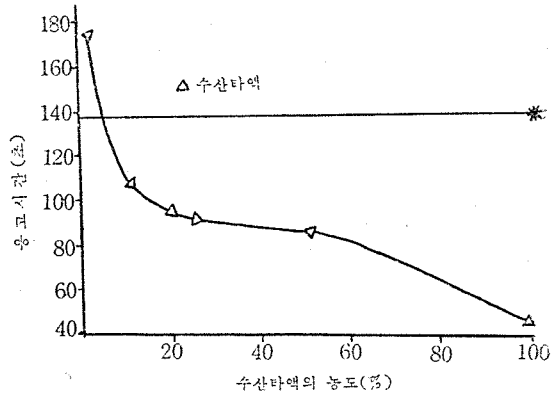
部分「트롬보플라스틴」時間 試驗에서 P. T. T. 試藥으로 「심플라스틴」(組織트롬보플라스틴)을 使用했을때 平均 凝固時間은 138秒였으나 P. T. T. 試藥을 尿酸唾液으로 代替시켰을때는 平均 凝固時間이 50秒였다(Fig. 5).

唾液은 「組織트롬보플라스틴」보다 部分「트롬보플라스틴」時間이 2.5倍以上 빨랐으며 生理的 食鹽水로 稀釋할수록 凝固時間은 唾液濃도에 反比例했다(Fig. 5).

血小板이 많은 血漿을 使用했을 때는 唾液은 더욱 強力하게 作用하여 凝固時間이 平均 41秒로 短縮되었다. 對照實驗에서 生理的 食鹽水는 아무런 作用도 없었다.

4) 「트롬보플라스틴」形成試驗에서 正常血清, 正常吸着된 血漿, 血小板을 各各 代替한 唾液의 効果(Table 2 參照).

「트롬보플라스틴」形式試驗에서 唾液으로 正常血清을 代替시켰을때 唾液은 正常血清內에 있는 因子들을 完全



* 혈소판이 적은혈장과 함께 37°C에서 5분간 부화시킨 후의 100% 「조직트롬보플라스틴」활성도

Fig. 5. 部分「트롬보플라스틴」시험에서 수산화나트륨과 「조직 트롬보플라스틴」과의 비교

히 代身해 주었는데 正常尿酸血漿을 平均 12秒에 凝固시켰다(Table 2).

唾液으로 血小板을 代替시켰을 때는 唾液은 血小板과 비슷한 作用을 갖고 있음을 觀察할수 있었는데 이때 平均 凝固時間은 23秒였다(Table 2).

唾液이 吸着된 血漿을 代替했을 때에도 吸着된 血漿과 거의 비슷한 作用을 했는데 平均 凝固時間은 25秒였다(Table 2).

對照實驗에서 生理的 食鹽水는 아무런 作用이 없었다.

Table 2. 「트롬보플라스틴」형성시험에서 타액의 역할

혼합물 번호	0.01M CaCl ₂ 와 함께 부화한 시약	타액으로 대체된인자	혈장응고시간(초)
A	정상혈청(1:10); BaSO ₄ 로 흡착시킨 정상혈장(1:5); 혈소판부유액	없음	10
B	BaSO ₄ 로 흡착시킨 정상혈장(1:5); 혈소판부유액; 타액	혈청	12
C	* 생리적식염수(대조실험) BaSO ₄ 로 흡착된 정상혈장(1:5); 정상혈청(1:10); 타액	혈소판	23
D	* 생리적식염수(대조실험) 정상혈청(1:10); 혈소판부유액; 타액	흡착된혈장	25
	* 생리적식염수(대조실험)		—

第四章 總括 및 考按

口腔內에서 出血로 생기는 血餅은 唾液을 含有하게 되는것이 보통인데 이 경우 唾液이 어떠한 影響을 미치느냐? 하는 生覺때문에 本人은 人唾液內에 있는 血液凝固因자의 性質과 凝固機轉에 關한 唾液의 效果를 研究하게 되었다.

血液 凝固에 關한 最新學說에 依하면(Biggs & Macfarlane^{9), 12}(1962), Seegers⁵⁰(1967), Tocantins^{68), 69}(1964), Owen^{47), 48}(1955), Miale⁴³(1956), Surgenor⁶⁰(1953)등) 血液 凝固에는 三段階가 있는데 첫段階는 「트롬보플라스틴」形成段階이고 그다음이 이「트롬보플라스틴」에 依해 「프로트롬빈」이 「트롬빈」으로 되며 마지막 段階는 「트롬빈」의 作用에 依하여 「피부리노겐」이 「피부린」으로 轉換되는 段階라고 한다(Fig. 6參照).

그런데 이 完全「트롬보플라스틴」의 形成은 다음과 같이 形成된다(Fig. 7 參照).

- 1) 血漿內에서는 칼슘과 血小板의 存在下에 血漿因子들이 相互作用하여 完全「트롬보플라스틴」을 形成한다.
- 2) 組織에서 나온 「트롬보플라스틴」은 不完全「트롬보플라스틴」으로 作用하며 다른 血漿因子들(即 V, VIII, X 因子)과 칼슘이 함께 作用하여 完全한 「트롬보플라스틴」으로 된다.
- 3) Russel's Viper Venom도 또한 不完全「트롬보플라스틴」으로 作用하여 V 因子와 X 因子, phospholipid 와 칼슘의 作用으로 완전「트롬보플라스틴」으로 된다고 알려져 있다.

한편 血液 凝固를 促進시키는 條件으로는 溫度의 上昇, 칼슘鹽, 젤라친, 食鹽, 臟器액기스의 添加, 急性 失血

後, 敗血症등이 있다고 알려져 왔다. 3), 5), 13), 29), 31), 36), 53), 65), 71), 72), 73), 80)

또 어떤 酵素들 특히 「트립신」은 血液 凝固를 惹起시킬 能力이 있는 것으로 알려져 있다(Douglas & Colebrook²¹(1916), Heard³³(1917), Alexander²(1955), Edsall²⁵(1947) 등).

또한 Ferguson & Erikson^{27), 28}(1939)은 「트립신」이 어떤 不活性 先行物質로부터 強力한 「트롬보플라스틴」을 形成했다고 報告했으나, Eagle & Harris²⁴(1937)는 純粹한 「아미라제」는 모든 血液 凝固物質을 妨害하며 또 唾液은 Ca^{++} 이 없는에서는 不活性이며 遊離되어 있는 「피부리노겐」에 對해서는 凝固效果를 갖지 못한다고 主張했다.

이러한 結果들은 唾液의 血液 凝固作用은 「아미라제」에 起因하지 않으며 또한 蛋白質 分解酵素에 起因하지도 않는다는 事實을 立證해 주는 것이다(1), 4), 25), 29).

重浦^{76), 79}(1939)등은 唾液腺內에 血液 凝固物質이 있는데 이 物質은 Globulin屬의 蛋白質의 一系이며 이 物質은 抽出할 수가 없고 唾液의 pH가 6.8~7.0에서 가장 強力한 作用을 하며 Ca^{++} 의 存在下에서만 作用을 갖는다고 했다.

Doku^{17), 18), 19}(1962), Nour-Eldin⁴⁵(1957), Itow & Suzuki³⁵(1955), Pascuzzi⁵⁰(1961), Schulte^{57), 58}(1964), Taylor⁶⁷(1964), Tullis⁷⁰(1953), Gelwalt³⁰(1962)等 여러 學者의 報告에 依하면 唾液이 血液 凝固 時間을 短縮시키는 效果는 實로 놀랄만한 것이라고 했으나 그作用 機轉에 對해서는 言及하지 않았다. Doku^{19), 20}(1964), Biggs, Douglas & Macfarlane^{10), 11}(1953), Owen⁴⁰(1951), Walter⁷²(1951), Bell & Alton⁵(1954), Bidwell⁶(1955), Macfarlane³⁹(1956)等에 依하면 唾液의 血液 凝固作用은 dilute acetone-dried brain extract의 凝固作用과 비슷하며 이 腦抽出物은 「크리스마스」因子, VIII 因子(AHG)와 血小板因子의 結合體와 같다고 報告했다.

本人은 血液 凝固時間 測定으로 唾液內 含有하고 있는 內的因子에 對해 仔細한 所見을 나타내 주지는 못하였지만 다만 唾液이 血液 凝固時間을 현저히 短縮시켜 주는 어떤 因子들을 含有하고 있음을 立證했다.

一段法 「프로트롬빈」試驗과 部分「트롬보플라스틴」試驗에서 著者는 唾液이 「組織트롬보플라스틴」과 똑같은 作用이 있음을 알았는데 이는 Doku^{19), 20}(1964) 등의 意見과 一致했으며 本研究에 있어서 唾液의 「트롬보플라스틴」作用은 「組織트롬보플라스틴」보다도 훨씬 더 強力하다는 것을 試驗結果로 알게됐다.

一段法 「프로트롬빈」時間 試驗에서 「組織트롬보플라

혈액 응고 작용

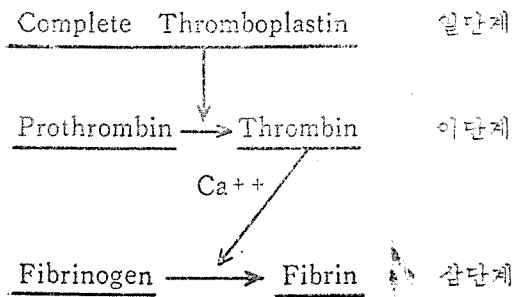


Fig. 6 혈액 응고 작용의 삼단계

Complete Thromboplastin의 형성

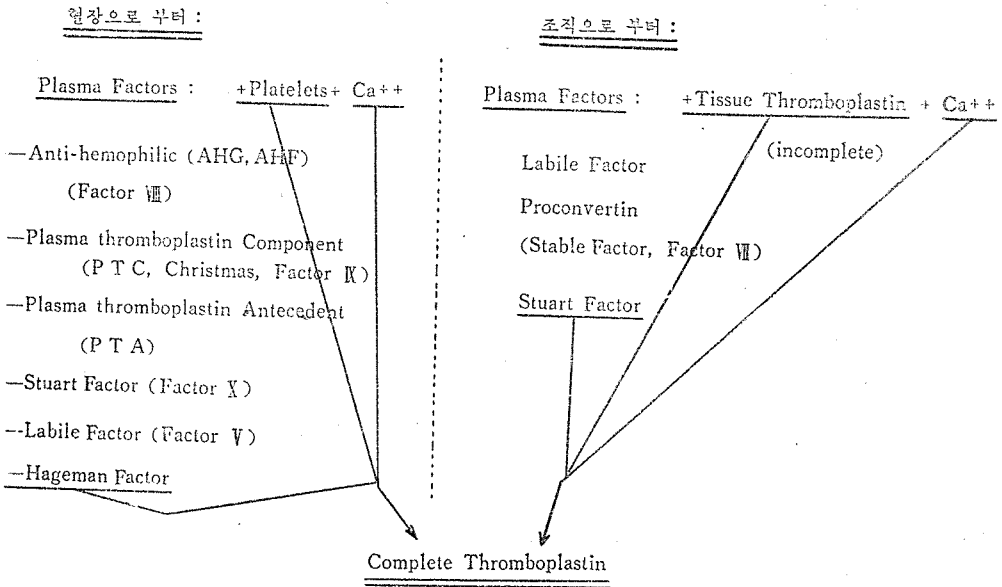


Fig. 7. 조직과 혈장으로 부터 Complete thromboplastin의 형성

스틴]을 唾液으로 代置시켰고 部分「트롬보플라스틴」試驗에서는 「심플라스틴」代身 唾液으로 代替시켰으며 「트롬보플라스틴」形成試驗에서는 血清, 吸着된 血漿, 血小板을 하나씩 차례로 唾液으로 代替시켜 凝固因자를 究明키 爲해 試驗했다. 唾液이 一定時間동안 「트롬보플라스틴」形成을 阻礙없이 증가시키고 나중에는 低下시키는 作用을 보여주었는데 이러한 事實은 X因子(P.T.C.)와 XI因子(Stuart) 같은 作用이 唾液內에 存在한다는 것을 證明해주는 것이라 하겠다. 또한 「트롬보플라스틴」形成試驗에서 唾液은 血清을 完全히 代身해 주었으므로 結果의으로 唾液속에 X因子, P.T.A., VIII因子, XI因子, Hageman因子 등의 作用이 있다는 것을 알려주는 것이라 하겠다(Table 3). Doku^{19),20)}(1964)는 일찌키 報告하기를 人唾液속에는 X, XI因자의 作用이 少量으로 存在하며 또한 뚜렷한 VIII因자의 作用이 있는데 이 VIII因子는 輕口投與한 抗凝血劑에 依하여 變化가 일어난다고 하였다.

一段法 「프로트롬빈」時間에서 唾液이 「組織트롬보플라스틴」과 같은 作用을 한것으로 미루어 보아 唾液은 VIII因子(A.H.F.), X因子(P.T.C.), P.T.A.因子, Hageman 因子들을 代身해준 것이라 생각된다(Table 3).

「트롬보플라스틴」形成試驗에서 吸着된 血漿을 代替한 唾液의 作用不足은 V因子가 缺如되어 있다는 것을 意味하는 것이라 생각된다(Table 3).

또 部分「트롬보플라스틴」試驗과 「트롬보플라스틴」形成試驗에서는 唾液은 血小板과 비슷한 作用을 나타냈으나 그 作用 不振은 「트롬보플라스틴」形成에 必要한 血小板因子가 唾液속에 不足한 때문인 것으로 생각되며 唾液은 血小板이 있으므로 그 作用이 더욱더 強해지는 것을 볼수 있었다. Nour-Eldin¹⁵⁾(1957)은 唾液의 血小板作用은 正常 血漿의 血小板이나 「組織트롬보플라스틴」의 血小板作用과는 다르다고 主張했고 血清의 血小板과 비슷한 作用이 있다고 했으며 Doku¹⁷⁾(1960)는 「트롬보플라스틴」試驗에서 唾液으로 血小板을 代替시켰더니 그 作用이 아주 微弱했으며 그原因은 「트롬보플라스틴」形成에 必要한 血小板因子가 唾液속에 不足하게 存在하기 때문이라고 主張했는데 이는 著者の 研究所見과 一致함을 觀察할수 있었으며 이事實은 興味있는 일이라 하겠다. 또한 本研究은 口腔內에서의 血液 凝固에 影響을 미치는 狀態를 理解하는데 多少라도 도움이 될것으로 思慮된다.

Table 3. Coagulation Factors in Plasma, Serum and Saliva

Coagulation Factors	Various Preparation of Plasma & Serum			
	Normal Plasma	Normal Serum	Absorbed Plasma	Saliva
AHC-AHF-Factor VIII	+	0	+	+
P. T. C. -Christmas-Factor IX	+	+	0	+
P. T. A.	+	+	+	+
Labile, Factor V	+	0	+	0
Proconvertin-Stable Factor VII	+	+	0	+
Stuart Factor X	+	+	0	+
Hageman Factor	+	+	+	+
Platelets	+	0	0	+
Prothrombin	+	0	0	0
Fibrinogen	+	0	+	0

第五章 結 論

著者は 健康人 30名을 對象으로 血液과 唾液을 採取하여 唾液이 血液 凝固時間에 미치는 影響을 試驗하였으며 또한 一段法「프로트롬빈」時間 試驗, 部分「트롬보플라스틴」時間 試驗, 「트롬보플라스틴」形成試驗을 한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 唾液은 血液 凝固時間을 顯著히 短縮시켜 주었으며 血液 : 唾液 比率은 凝固時間을 減少시키는데 큰 影響은 없었다.

2. 唾液은 「組織트롬보플라스틴」과 같은作用이 있었다.

3. 唾液은 血液凝固에 있어서 血小板과 비슷한作用이 있었다.

4. 唾液內에는 VII, VIII, IX, X, P. T. A., Hageman 因子 등의作用이 있었다.

5. 唾液內에는 V 因子와 「프로트롬빈」 등의作用은 없었다.

(本 論文을 完成함에 있어 始終 指導하여 주신 李春根 교수님과 金圭植 교수님, 그리고 金用階 교수님께 感謝드리며 口腔外科學敎室員 및 口腔生化學敎室 鄭泰英 先生님과 敎室員 여러분께 感謝드리는 바이다.)

參 考 文 獻

1) Adamis, D., Sise, H.S., and Kimball, D.M.: Proconvertin test simplified method and its application to study of anticoagulant processes, J. Lab. Clin. Med. 47 : 320-325, 1956.
 2) Alexander, B.: Estimation of plasma prothrombin by one-stage method, pp. 89-97, Grune & Stratton, 1955.

3) Antoniadis, H.N.: "Hormones in human plasma" 1st ed. Little, Brown and Company, 1960.
 4) Astrup, T., and Darling, S.: Antithromin and heparin, Acta Physiol. Scand. 5 : 13, 1943.
 5) Bell, W.N., and Alton, H.C.: Brain extract as a substitute for platelets suspension in the thromboplastin generation test, Nature(Lond.), 174 : 880-81, 1954.
 6) Bidwell, E.: The purification of antihemophilic globulin from animal plasma, Brit. J. Haemat. 1 : 386-389, 1955.
 7) Biggs, R., and Douglas, A.S.: The thromboplastin generation test, J. Clin. Path. 6:23-29, 1953.
 8) Biggs, R., and Macfarlane, R.G.: Human blood coagulation and its disorders, Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1953.
 9) Biggs, R., and Macfarlane, R.G.: Human blood coagulation and its disorders, pp. 397-98, 3rd ed. Philadelphia, F.A. Davis Co. 1962.
 10) Biggs, R., Douglas, A.S., and Macfarlane, R.G.: The formation of thromboplastin in human blood, J. Physiol. 119:89-101, 1953.
 11) Biggs, R., Douglas, A.S., and Macfarlane, R.G.: The action of thromboplastic substances, J. Physiol. 122 : 554-569, 1953.
 12) Biggs, R., and Macfarlane, R.G.: Human blood coagulation and its disorders, 2nd ed. Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1957.
 13) Buckley, E.S., Jr., Gibson John G., II, and Walter, C.: The use of ion exchange resins to prevent the coagulation of whole blood. In Proc. Conf. on separation of formed element, Haward University, pp. 33, 1950.
 14) Chauncey, H.H., Lionetti, F., Winer, R.A., and Lisanti, V.F.: Enzyme of human saliva. I. Determination, distribution, and origin of whole saliva enzymes, J. dent. Res. 33(3): 321-334, 1954.
 15) Cheraskin, E.: The control of bleeding, J.A. D.A. 58 (4) : 17-28, 1959.
 16) Davie, E.W., and Ratnoff, O.D.: The proteins of blood coagulation, in H. Neurath, ed. "The

- Protein" 2d ed. Vol. II, pp. 359-443, Academic Press Inc. New York, 1965.
- 17) Doku, H.C.: The thromboplastic activity of human saliva, *J. dent. Res.* **39**:1210-21, 1960.
 - 18) Doku, H.C., and Taylor, R.G.: Thromboplastin generation by saliva, *Oral Surg., Oral Med., and Oral Path.* **15**:1295, 1962.
 - 19) Doku, H.C., Taylor, R.G., and Sise, H.S., and Becker, R.: Thromboplastic activity of human saliva in patients under prolonged anticoagulation therapy, *J. dent. Res.* **43**: 323-330, 1964.
 - 20) Doku, H.C., Shklar, G., and Bugbee, B.: The effect of epsilon aminocaproic acid on the healing of extraction wounds in hamsters, *Oral Surg., Oral Med., and Oral path* **22**: 569, Nov. 1966.
 - 21) Douglas, S.R., & Colebrook, L.: On the advantage of using a broth containing trypsin in making blood cultures, *Lancet*, **191**: 180-183, 1916.
 - 22) Downey, H.: *Handbook of hematology*, Hoeber, New York, 1938.
 - 23) Dukert, F., Flückiger, P., Isenschmid, H., Matter, M., Vogel-meng, J., and Koller, F.: A modification of the thromboplastin generation test: Role of calcium, factor V and VII in prothrombin conversion initiated by active blood thromboplastin, *Acta Haemat. (Basel)* **12**: 297, 1954.
 - 24) Eagle, H., and Harris, T.N.: Studies in blood coagulation, V. The coagulation of blood by proteolytic enzymes(Trypsin, Papain), *J. Gen. Physiol.* **20**: 543-560, 1937.
 - 25) Edsall, J.T.: "The plasma proteins and their fractionation," *Advances in Protein Chemistry*, **3**: 383, 1947.
 - 26) Ehlers, C.H.: "Die Wirkung des Speichels auf die Blutgerinnung" *Med. Diss., Hamburg*, 1956.
 - 27) Ferguson, J.H., & Erikson, B.N.: The coagulant action of crystalline trypsin, cephalin and lung extracts, *Amer. J. Physiol.* **126**: 661-668, 1939.
 - 28) Ferguson, J.H., & Erikson, B.N.: Calcium and cephalin in relation to clotting power of crystalline trypsin, *Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y.*, **40**: 625-626, 1939.
 - 29) Gabler, W.L., and Others: The effect of stress, streptokinase and iodine on the plasmin system as determined by clot lysis, *J. dent. Med.* **19**: 3 Jan. 1964.
 - 30) Gelwalt, A.: Experimentelle Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität des menschlichen Speichels, *Med. dent. Diss. Tübingen*, 1962.
 - 31) Gibson, John G., II.: Specifications for ion-exchange resins for use as anticoagulants, In conference and processing of human blood, *Haward University*, pp. 35, 1951.
 - 32) Hunter, J.B.: The action of saliva and gastric juice on the clotting of blood, *Brit. J. Surg.* **16**: 203, 1928.
 - 33) Heard, W.N.: The calcium and phosphorus of the blood and suggestion as to the nature of the act of coagulation, *J. Physiol.* **51**: 294-317, 1917.
 - 34) International committee on nomenclature of blood clotting factors, *J.A.M.A.* **170**: 325-28, 1959, and *Ann. Int. Med.* **51**: 841-44, 1959.
 - 35) Itow & Suzuki: Studies on the effect of saliva, on prothrombin time, *齒學報* **55**: 340-382, 1955.
 - 36) Kline, D.L.: Blood coagulation, "Reaction leading to prothrombin activation" *Ann. Rev. Physiol.* **27**: 285-306, 1965.
 - 37) Kruger, G. O.: *Textbook of Oral Surgery*, 2nd ed. The C.V. Mosby Co. 1964.
 - 38) Langdell, R.D., Wagner, R.H., and Brinkhouse, K.S.: Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting test, *J. Lab. Clin. Med.* **41**: 637, 1953.
 - 39) Macfarlane, R.G.: Blood coagulation with particular reference to the early stages, *Physiol. Rev.* **26**: 479, 1956.
 - 40) Macmillan, R.L., and Mustard, J.F.: International symposium anticoagulants and fibrinolysins, Philadelphia, Lea & Febiger, **55**: 77-85, 1961.
 - 41) Maslowsky: The effect of surgery on blood coagulation, *J. Oral Surg., Anesth., & Hosp. dent. Serv.* **18**: 97-107, 1960.
 - 42) Megquier, R.J.: Fibrinolytic activity in human dental sockets after extraction, *J. Oral Surg.*

- 29 (5) : 321-328, 1971.
- 43) Miale, J.B., and Wilson, M. : Studies on the thromboplastin generation test, *Am. J. Clin. Pathol.* **26** : 969, 1956.
- 44) Nagai, K., and Tsuchiya, K. : An experimental physiological study on plasmin substance in saliva of rabbits, *J. Nihon Univ. Sch. Dent.* **8** : 98 June 1966.
- 45) Nour-Eldin, F., and Wilkinson, J.F. : The blood clotting factors in human saliva, *J. Physiol.* **136** : 324, 1957.
- 46) Oser, B.L. : Hawk's physiological chemistry, 14th ed. The Blackiston Division Mc GRAW-HILL Book Co. 1965.
- 47) Owen, C.A., and Bollman, J.L. : Prothrombin conversion factor in dicoumarol plasma, *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* **67** : 231-38, 1948.
- 48) Owen, C.A., Jr., Mann, F.D., Hurn, M.M., and Stickney, J.M. : Evaluation of disorders of blood coagulation in the clinical laboratory, *Amer. J. Clin. Path.* **25** : 1417, 1955.
- 49) Owren, P.A., and AAs, K. : Control of dicoumarol therapy and quantitative determination of prothrombin and proconvertin, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **3** : 201-8, 1951.
- 50) Pascuzzi, C.A., Spittel, J.A., Jr., Thompson, J. H., Jr., and Owen, C.A., Jr. : Thromboplastin generation accelerator, a newly recognized component of the blood coagulation mechanism present in excess in certain thrombotic state, *The Journal of Clinical Investigation* **40** (1) : 1006-1018, 1961.
- 51) Pigman, W. : Some recent developments in the composition and physiology of human saliva, *J. A.D.A.* **54**(4): 469-472, 1957.
- 52) Pigman, W., and Reid, A. J. : The organic compounds and enzymes of human saliva, *J. A.D.A.* **45**(3) : 325-338, 1952.
- 53) Proctor, R.R., and et al. : Kaolin activated partial thromboplastin time, *Am. J. Clin. Path.* **36** : 212, 1961.
- 54) Quick, A.J. : On the quantitative estimation of Prothrombin, *Amer. J. Clin. Path.* **15** : 560, 1945.
- 55) Quick, A.J. : The determination of Prothrombin. In *Blood Clotting and Allied Problems*, pp. 170-72, Josiah Macy, Jr., Foundation, 1948.
- 56) Schneyer, L.H., And Schneyer, C.A. (eds): "Secretory mechanisms of salivary glands", Academic Press, Inc. New York, 1962.
- 57) Schulte, W. : Speichel und Blutgerinnung; *Dtsch. Zahnärztl. Zsch.*, **19**(3): 193, 1964.
- 58) Schulte, W., und Gewalt, A. : Die fibrinolytische Aktivität des menschlichen Speichels unter Berücksichtigung des Speichel-PH-Werte, *Dtsch. Zahnärztl. Zsch.* **19** (7): 593, 1964.
- 59) Seegers, W.H. : (ed) "Blood clotting enzymology," Academic Press, Inc. New York, 1967.
- 60) Seiverd, C.E. : Hematology for medical technologist, 3rd ed. Lea & Febiger, 1966.
- 61) Shafer, W.G. : The effect of cortisone on the healing of extraction wounds in rats; *J. dent. Res.* **33** : 4-11, 1954.
- 62) Shafer, W.G., Hine, M.K., and Levy, B.M. : A textbook of oral pathology, 2nd ed. pp. 320-326, 1963.
- 63) Shannon, I.L. : Salivary sodium, potassium, chloride levels in subjects classified as to dental caries experience, *J. dent. Res.* **37** (3): 401-406, 1958.
- 64) Shannon, I.L., Prigmore, J.R., and Chauncey, H.H. : Modified Carlson-Crittenden Device for the collection of parotid fluid, *J. dent. Res.* **41** : 778-83, 1962.
- 65) Sise, H.S., Lavelle, S.M., and Becker, R. : A method for assay of stuart factor, *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, **96** : 662-64, 1957.
- 66) Surgenor, D.M. : The components of human plasma concerned with coagulation, In Tullis, J.L. (ed.) *Blood Cells and Plasma Proteins*, New York, Academic Press, pp. 66, 68, 1953
- 67) Taylor, R.G., and Doku, H.C. : Direct determination of fibrinolytic activity of human saliva, *J. dent. Res.* **43** : 86, 1964.
- 68) Tocantins, L.M. : The coagulation of blood; methods of study, New York, Grune & Stratton, 1955.
- 69) Tocantins, L.M., and Kazal, L.A. : Blood coagulation hemorrhage and thrombosis, New York, Grune & Stratton, 1964, pp. 249, 465.
- 70) Tullis, J.L. : The platelets of human plasma,

- In Tullis J.L. (ed) Blood Cell & Plasma Protein, New York, Academic Press, 1953.
- 71) Volker, J.F.: The effect of saliva on blood coagulation, Am. J. Orthodont. **25**: 277, 1939.
- 72) Walter, C.W., Murphy, W.P., Jessiman, A. G., and Ahara, R.M.: The retardation of clotting of whole blood on contact with stainless steel. In Surg. Forum. Proc. 37th Congr. Am. Coll. Surgeons, San Francisco, pp. 289, 1951.
- 73) West, E.S., and Todd, W.R.: Textbook of biochemistry, 2nd ed. The Macmillan Co. 1959.
- 74) Zipkin, I.: Citric acid in saliva, Science, **106**: 343, 1947.
- 75) 押鍾篤: 唾液の止血作用, 歯界展望, **24**: 641, 1964. [抄]
- 76) 重浦靖治: 血液凝固速度に及ぼす唾液の影響[Ⅳ]唾液腺内血液凝固促進物質の性状に関する研究, 大日歯醫會誌, **37**: 29~33, 1939.
- 77) 重浦靖治: 血液凝固速度に及ぼす唾液の影響, (第一報), 大日本齒科醫學會會誌, **88**, 昭和十三年.
- 78) 重浦靖治: 血液凝固速度に及ぼす唾液の影響, (第二報), 大日本齒科醫學會會誌, **90**, 昭和十五年.
- 79) 重浦靖治, 太田堅誠: 血液凝固速度に及ぼす唾液の影響, [Ⅲ]血液凝固促進物質の性状に関する研究, 臨床齒科 **11**: 317-321, 1939.
- 80) 上野, 岡, 金田, 坂村, 風間, 大河平: 口腔侵襲が血液凝固に及ぼす影響について[Ⅰ], 日口腔會誌, **12**: 173~174, 1963. [抄]
-