

# 体外循環時におけるキニン系の変動

## 特に線維素溶解現象との関連について

岡山大学 医学部第2外科教室 (主任：砂田輝武教授)

大学院学生 林 繁 樹

[昭和46年3月27日受稿]

### 内 容 目 次

第1章 緒 言	第3章 総括ならびに考按
第2章 研究方法と成績	第4章 結 論
第1節 対 象	
第2節 検査事項および測定方法	
第3節 検査成績	

### 第1章 緒 言

近年心臓外科の発展は著しいものがあるが、これは人工心肺装置の開発に負う所が多い。1937年 Gibbon<sup>1)</sup>により研究が始められてから約30年、幾多の改良が行なわれ、今日では数時間におよぶ灌流も可能となってきたが、本来体外循環は非生理的な状態であり、循環動態、血液凝固系などに与える影響も大きく、術後とめどもない異常出血を来した例もある。この異常出血が体外循環手術の予後に大きな影響を与えることは周知の事実であり、その一因はプラスミン系の活性化による線維素溶解現象(以後線溶と略す)の出現による。

線溶は1893年 Dastre<sup>2)</sup>が出血死した犬の凝固血液が再び溶けるのを fibrinolyse と呼んだことに始まり、1905年 Nolf<sup>3)</sup>がペプトン・ショックを起した犬に線溶が発現するのを見、1921年<sup>4) 5)</sup>彼は *in vitro*でも血漿をクロロホルムで処理することにより線溶を発現させた。1933年 Tillett & Garner<sup>6)</sup>は $\beta$ 溶血性連鎖球菌の培養濾液は人血漿フィブリンを溶かすことを見、フィブリンを溶かすものという意味で streptococcal fibrinolysin (現在 streptokinase SK と呼ばれている) と呼んだ。

1941年 Milstone<sup>7)</sup>は溶菌菌の線溶効果は人血漿グロブリン分画中のある要素を必要とすることを示

し、これを lytic factor と呼んだ。1944年 Kaplan<sup>8)</sup>翌年 Christensen<sup>9)</sup>はこの Milstone の lytic factor は血液中通常は不活性の酵素原(プラスミノゲン)であり、クロロホルムやSKの作用により活性型酵素(プラスミン)になると提唱した。1956年 Astrup<sup>10)</sup>はSKはプラスミノゲンを活性化するアクチベータをその前駆物質(プロアクチベータ)から活性化するものであると述べた。

一方臨床的には1937年 Mac Farlane<sup>11)</sup>が胆嚢摘出術後に線溶をみたことに始まり、精神的不安、肉体的過労<sup>12)</sup>、ショック、大量輸血、癌<sup>13)</sup>、産科疾患<sup>14)</sup>、薬物中毒、アレルギー疾患、肺、脾、前立腺手術、レントゲン照射<sup>15)</sup>によりその亢進が認められる。また線溶は体外循環における出血傾向でも大きな要因となる。これについてはすでに教室の重本<sup>16)</sup>その他の報告がある。

一方生体内には凝固系、線溶系と密接な関係を有するキニン系があるが、近年この系の生物学的作用が明らかにされ、炎症、ショック、アレルギーその他の様々な病的状態における役割が注目されるようになった。

キニン系の歴史は1928年 Frey<sup>17)</sup>がヒト尿中に血圧下降物質を発見したことに始まり、1930年 Frey & Kraut<sup>18)</sup>は犬に尿液または脾臓抽出液を静注すると血圧下降を起すことを示し、この降圧物質は脾よ

り分泌されるホルモンであり、非活性物質として血液中をまわり、尿中に排泄されると考えた。この時は豚が唯一の源と考えられたことに因んでギリシャ語で豚という意味の Kallikreas から語源をとり Kallikrein (カリクレイン) と命名された。1937年 Werle<sup>19)</sup>らはカリクレインを血液と作用させ平滑筋収縮物質を生成させた。カリクレイン自身には平滑筋収縮作用がないので Werle はカリクレインが血漿蛋白に働いて活性物質を生成すると考え、この活性物質をDK物質 (Darm kontrahierende Substanz) と呼び、カリクレインは一種の酵素であるとした。1950年 Werle<sup>20)</sup>はDK物質をカリジン (Kallidin=lysyl-bradykinin) と命名した。(第1図)

### 第1図 キニンのアミノ酸構成

1. ブラジキニン  
Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg
2. カリジン(リシルブラジキニン)  
Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg
3. メチオニルリシルブラジキニン  
Met-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

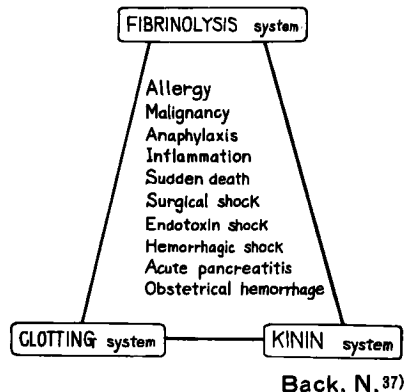
1949年炎症の起炎物質を研究していた Rocha e Silva<sup>21)</sup>はヒスタミン遊離物質としての蛇毒を研究中、蛇毒静注時の犬から採集した血液に平滑筋収縮、血管拡張作用を有する物質の存在をみた。ヒスタミンのモルモット摘出腸管に対する quick contraction に対し、この物質は slow contraction を起すのでブラジキニン (bradykinin, ギリシャ語の slow=bradys, move=kinein による) と命名された。(第1図)そして Rocha e Silva はブラジキニンは血漿中のプソイドグロブリン分画中の前駆物質 (ブラジキノーゲン) が蛇毒やトリプシンにより活性化され生成されるポリペプチド様物質であると述べた。このようにカリジン、ブラジキニンはまったく異なった方法で発見されたが、平滑筋収縮作用、血圧下降作用、蛋白分解酵素による分解などによりほぼ同一物質と考えられ、このように平滑筋収縮、血管拡張作用を有すポリペプチドで血漿蛋白より生成されるものをプラズマキニンと総称する<sup>22)</sup>。その後微量ペプチド取扱い法および合成法の進歩により、まず1960年 Elliott & Lewis<sup>23,24)</sup>がブラジキニンのアミノ酸構造を提示し、これを Boissonas<sup>25)</sup>らが合成した。しかし最初の合成ペプチドは生物学的活性を有せず、彼は類似したアミノ酸構造をもつペプチド

を種々合成し、ついに天然ブラジキニンと同じ活性をもつペプチドの合成に成功した。一方 Elliott<sup>26)</sup>も天然ブラジキニンのアミノ酸構造を詳細に検討し Boissonas と同じアミノ酸構造をつきとめた。ついで1961年 Piece & Webster<sup>27)</sup>によりカリジンの構造が決定され、Nicolaidis<sup>28)</sup>により合成された。その後 Elliott<sup>29,30)</sup>らは新しくメチル・リシル・ブラジキニンを抽出、分離した。(第1図)この3者が代表的なキニンである。

以上のごとくキニンの抽出、分離、合成が行なわれ、この分野の研究は一段と進歩し、その活性化が生体の生理、病態といかなる関連を有するか、ますます多くの研究がなされている。そしてこのキニン系が血液凝固系、プラスミン系と密接な関係を有することも多くの研究<sup>31-38)</sup>により判明してきた。

(第2図)

### 第2図 Backの三角



体外循環におけるプラスミン系の活性化による線溶の発現、人工心肺使用による循環動態の変化、接触因子の活性化、生体反応により開心手術時にキニン系の活性化が起る可能性が大きく、またこれがプラスミン系とも関連して体外循環に何らかの変動をもたらす可能性がある。

体外循環時のプラスミン系の変動についての報告は多数<sup>39)~48)</sup>あるが、キニン系についての報告は未だない。よって著者は体外循環時のキニン系の変動をキニンの前駆物質であるキニノーゲン量を測定することにより追求し、あわせてプラスミン系との関連、その活性化に対する予防、治療法について検討した。

第2章 研究方法と成績

第1節 対象

1. 対象および灌流方法

対象として選んだ症例は岡山大学砂田外科教室にて行なわれた人工心肺使用手術例より無選択に選んだ37例であり、先天性心疾患34例、後天性心疾患3例である。年齢は2~39才、性別は男20例、女17例、体重は11~64kgである。いずれも術前検査で一般生化学検査、血液凝固系に異常なしと認められたものを手術した。なお後述のごとく37例を3群にわけた。

使用した人工心肺はベンコ社製回転円板型と循環製膜型ディスポーサブル型を体重、灌流時間、手術侵襲の大小を考え使いわけて使用した。

装置充填血液量は約200~2400mlで、これは前日採血した新鮮ACD血200mlにつき使用直前へパリン5mgを加え使用している。また血漿代用剤、アミノ酸加低分子量デキストラン、ラクテートリンゲル液により血液量の15~20%に血液希釈を行っている。

$$\text{稀釈率} = \frac{\text{稀釈液量}}{\text{循環血液量(体重の8\%)+装置充填液}}$$

そして人工心肺を患者に装着する直前に患者に3mg/kgのヘパリンを投与した。灌流終了後にはヘパリン中和のため硫酸プロタミン5mg/kgを静注にて投与した。(第1~3表)

2. 抗線溶剤投与方法

Trans-amino-methyl-cyclohexane-carboxylic-acid (以下AMCHAと略す)を15例、トラジロールを22例に使用したが、これを3群にわけ第1群は従来砂田外科で使用していたAMCHAをヘパリン中和時50mg/kgを静注で投与、第II群はトラジロール使用例のうち5例で、一律に小児10万、大人20万単位を静注でヘパリン中和時投与、第III群はトラジロール使用例のうち残りの17例で体重kg当り1万単位を投与、なお投与方法としては半量は灌流開始後点滴で投与、残り半量はヘパリン中和時に静注で投与した。

3. 採血時期および方法

採血は術前、灌流前、灌流中、灌流後はヘパリン中和後30分、90分、180分と6回行った。(第3図)

採血は術前は肘静脈より行い、以後は鼠径部より大伏在静脈を通じて下大静脈へ挿入したカテーテルを利用した。

第1表 第I群 (体重:kg 血液量:ml)

症例	年齢	性	体重	病名	灌流時間	充填血液量	
1	K. A.	6	♂	15.0 <sup>kg</sup>	P. O. F.	110	2000
2	O. M.	6	♂	19.0	V. S. D.	35	2200
3	T. Y.	25	♂	51.0	M. S. I.	45	2200
4	S. Y.	20	♀	54.0	Ebstein's D.	75	2000
5	Y. K.	6	♂	19.6	V. S. D.	30	1200
6	K. K.	14	♂	44.0	A. S. D.	15	2200
7	O. M.	14	♂	62.0	A. S. D.	17	2200
8	T. K.	3	♂	18.5	T. O. F.	100	1800
9	S. N.	4	♀	13.1	V. S. D+P. H	70	2200
10	D. T.	27	♀	52.5	A. I. +M. I.	110	2400
11	I. M.	12	♀	40.5	V. S. D.	27	1000
12	Y. A.	16	♂	46.0	A. S. D.	27	800
13	O. T.	4	♂	18.0	V. S. D.	40	1600
14	Y. M.	15	♂	37.5	V. S. D.	50	2200
15	M. M.	4	♀	15.0	V. S. D.	60	2200

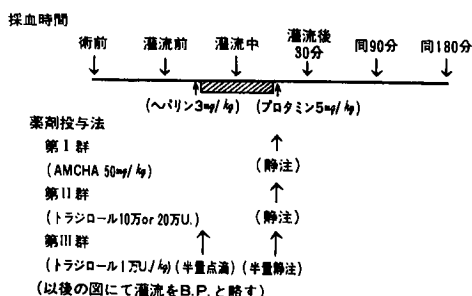
第2表 第II群

症例	年齢	性	体重	病名	灌流時間	充填血液量	
16	I. M.	11	♀	26.5 <sup>kg</sup>	A. S. D.	30	1200
17	S. S.	39	♀	56.0	V. S. D.	60	2000
18	I. H.	4	♂	16.0	V. S. D.	20	1200
19	O. J.	5	♀	18.5	V. S. D.	60	1000
20	K. K.	8	♀	23.5	V. S. D.	20	1400

第3表 第III群

症例	年齢	性	体重	病名	灌流時間	充填血液量	
21	A. Y.	13	♂	34.8 <sup>kg</sup>	A. S. D.	30	1000
22	S. K.	16	♀	44.0	A. S. D.	40	600
23	I. Y.	4	♀	17.6	V. S. D.	25	1200
24	H. L.	22	♀	40.5	V. S. D+P. H	80	2200
25	S. T.	17	♀	43.0	S. A+lt. S. V. C	140	2200
26	M. N.	2	♂	11.0	V. S. D+P. S	75	1800
27	I. H.	4	♂	16.0	V. S. D+A. S. D	100	200
28	N. I.	31	♂	55.0	M. S. I.	70	2400
29	K. M.	4	♂	13.0	V. S. D.	70	1600
30	M. M.	7	♀	22.0	V. S. D.+A. S. D	55	2200
31	K. H.	5	♂	15.5	A. S. D.	25	1200
32	K. M.	15	♂	42.0	T. O. F.	75	2200
33	K. N.	25	♀	48.5	P. S.	70	2000
34	S. N.	7	♀	29.0	A. S. D.	20	600
35	N. A.	4	♀	21.0	V. S. D.	23	200
36	I. H.	5	♂	21.0	V. S. D.	25	1000
37	N. N.	10	♂	37.0	A. S. D.	20	1000

### 第3図 採血時間および薬剤投与法



## 第2節 検査事項および測定方法

### 1. ヘマトクリット値

毛細管法により高速遠沈11,000回転5分行い測定した。

### 2. 血漿蛋白量

屈折率より測定する方法をとり、日立蛋白計を使用した。

### 3. Thrombelastography<sup>46)</sup> (以下TEGと略す)

ドイツ Hellige 社製 Thrombelastograph Hertert C type を使用した。シリコン処置注射器で3.8%クエン酸ソーダ1.0mlに血液4mlの割合で採血し、1,000回転5分間遠沈し、血漿分離後この血漿0.3mlを容器に入れ1.29%塩化カルシウムを加え30秒後に感光紙を始動した。なお正常人20人の各値の平均値および信頼係数95%の信頼限界は  $r : 9.1 \pm 1.6$  分、 $k : 4.8 \pm 0.7$  分、 $ma : 63.6 \pm 3.0$  mmである。

### 4. オイグロブリン溶解時間<sup>47)</sup>

2重碳酸0.4mlに対し血液3.6mlの割合に採血し、3,000回転4分間遠沈し血漿を分離する。つぎに50ml入りフラスコ中に10mlの蒸留水を入れ、この中に血漿1mlを入れ内容を泡立たせないよう振りながら炭酸ガスを4分間表面に流す。白濁した液を3,000回転3分間遠沈するとオイグロブリンは沈渣となり分離される。上清をすて試験管内壁をよくぬぐい、1mlの緩衝液、生理的食塩水混合液を加えて振ると約1分間で沈渣は溶解する。この溶液を2本の小試験管に各々0.3mlずつ入れ、これにトロンビを液0.02mlを加え混和すると数秒で凝固する。これを37℃恒温槽に入れ凝固してから完全に溶解するまでの時間を測定する。正常値は von Kaula によると135分以上である。

### 5. フィブリン平板法

#### 1) 標準フィブリン平板法<sup>48)</sup>

検体は血漿およびオイグロブリン分画を使用し、フィブリンノーゲン液1mlを直径4.5cmのシャーレに入れ、これにペロナール緩衝液2mlを加え、1滴のトロンビン液を加えて凝固させる。37℃30分後血漿またはオイグロブリン液を1滴々下し、37℃20時間経過後溶解面積を測定した。

#### 2) 加熱フィブリン平板法<sup>49)</sup>

上記同様の操作でつくった平板を85℃30分加熱した後、検体を滴下し37℃20時間後に判定した。なお溶解面積測定は1) 2)とも安部<sup>50)</sup>にしたがい直角に交わる直径を乗算した。

### 6. 出血量

灌流後胸腔内に挿入されたドレンよりの出血量を術後6時間、12時間、24時間、抜管時に測定した。

### 7. キニノーゲン量測定法

抽出、測定は Diniz<sup>51)</sup> 法によった。

#### a. 抽出法

#### 試薬

- 1) 0.2% (V/V) 酢酸
- 2) 1N-NaOH
- 3) 0.2M Tris buffer液 (pH7.8)
- 4) トリプシン Worthington 社製の2 X crystallized trypsin を生理的食塩水に溶解して用いた。
- 5) 無水アルコール

#### 器具

ガラス器具、注射針はすべてシリコン処理したものを使用し、その他の容器は polythene 製のものを使用した。

#### 抽出法

注射器を20単位のヘパリンで湿らせ、静脈血を採取し、直ちに3,000回転15分遠沈した。分離した血漿0.2mlを1.8mlの0.2%酢酸を入れた10ml試験管に加える。ついで30分間沸騰した湯につけて加熱し、その後流水にて冷やす。冷却後1N-NaOHでpH7.4 ~ 7.8に調節し、0.2M Tris buffer液0.5mlを加える。その後トリプシン 200 $\mu$ gを加え37℃30分培養する。これに5mlの沸騰した無水アルコールを加え10分間70℃水槽にて加熱する。それを100ml円形フラスコに移し減圧乾燥させる。この際温度は35℃以下にて行う。乾燥物は適量量の生理的食塩水(原法では4ml)に溶かして、ラット摘出子宮にて bioassay する。

#### b. 測定法

試薬および動物

- 1) ラット 150~200g の処女ラットを使用した。
- 2) 合成卵胞ホルモン 帝国臓器社製ヘキスロン 2.5mgを25mlの生理的食塩水に溶解して使用した。
- 3) ブラジキニン Sandoz 社製合成ブラジキニンを生理的食塩水で目的の濃度に希釈して用いた。
- 4) de Jalon液 NaCl 154mM, KCl 5.6mM, CaCl<sup>2</sup> 1.1mM, MgCl<sup>2</sup> 2mM, NaHCO<sup>3</sup> 2.4mM, glucose 3.9mM を蒸留水に溶かしpH 7.4 としたものを使用した。
- 5) アトロピン 0.2μg/mlをde Jalon液に加えて使用した。

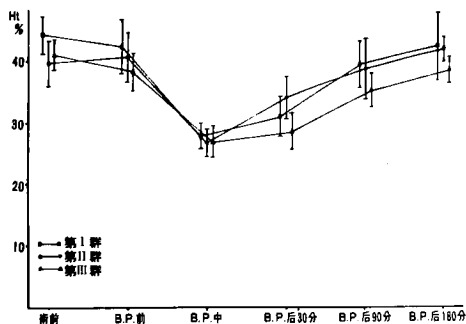
測定法

150~200g の処女ラットに測定前15~20時間にヘキスロン0.05mgを腹腔に注射した。ラットは撲殺後直ちに子宮の一角より2cmの長さを切り取り、両端を糸で結び、その一端をorgan bath底に固定し、他端をヘーベルにつなぎ、約1.5~2.0gの荷重をかけて懸垂した。ヘーベルを介して子宮の収縮高をキモグラフの煤紙に記録した。organ bath中にはde Jalon液10mlを入れ、29℃に保たせ、100%酸素泡を送りこんだ。被検体の作用時間は1分間とし、被検体作用後はde Jalon液で3回子宮を洗い、4分間休憩を与えた。なお被検体を作用させる前後には合成ブラジキニン2~10ngを使用し子宮の収縮高をみたが、両者の間にはその量と収縮高および潜伏時間の間に一定の関係を得ることができた。

第3節 検査成績

検査成績を表わす図表は信頼限界95%で上下限を定めた。成績の比較は危険率5%以内を有意差ありとした。

第4図 ヘマトクリット値



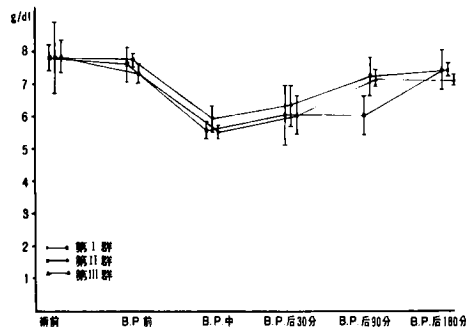
1. ヘマトクリット

3群ともほとんど同じ変化を示し、灌流中は術前に比し約60%に下るが徐々に回復し、灌流後180分ではほぼ術前値にもどる。(第4図)

2. 血漿蛋白量

術前は3群とも平均値は7.8g/dlであり、上下限も6.7~8.9g/dlである。灌流中は3群の平均値は各々5.5~5.9g/dlとなる。灌流後は徐々に回復し灌流後180分の平均値は7.1~7.4g/dlであり、個々の症例もほぼ7.0g/dl以上の値となる。第1群灌流後90分の値が低いが全体としては3群の間に差はない。(第5図)

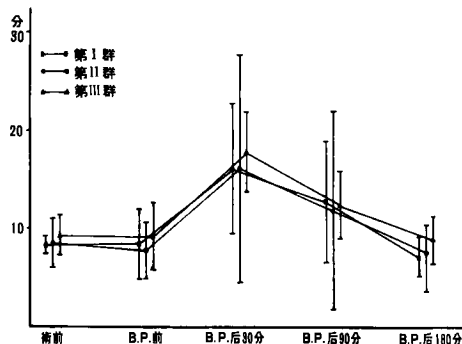
第5図 血漿蛋白量



3. TEG

r値：術前第I群8.3±0.9分、第II群8.5±2.5分、第III群9.3±2.0分であり、全例正常値であり3群の間に差はない。灌流前もほぼ同じ値であり3群の差はない。灌流中のTEGはヘパリン使用のため直線

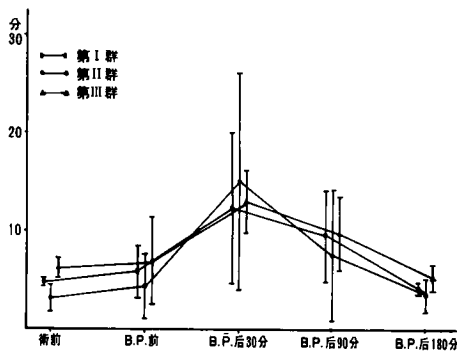
第6図 TEG (r値)



を示す。灌流後30分では3群とも延長するが、90分後には短縮の傾向を示し、180分後には正常値となる。なお3群の間には有意の差はない。(第6図)

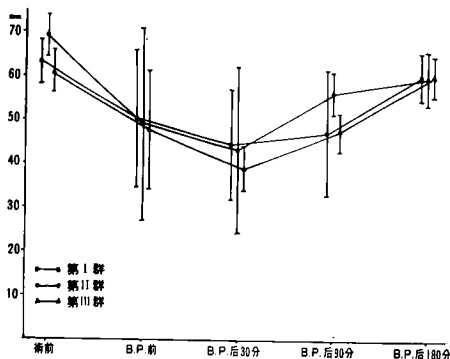
k値：術前は3群ともほぼ正常値である。灌流前はほとんど延長を示さない。灌流後30分では3群とも延長を示すが第2群で延長が一番著しい。しかし3群の間に有意の差はない。90分後には3群ともやや短縮の傾向を示し、180分後には全例正常値となる。(第7図)

第7図 TEG (k値)



ma値：術前57.0~73.5cmであるが灌流前に軽度で減少する。灌流後30分でもっとも減少が著しく、術前に比較し3群とも有意の差がある。90分、180分後では徐々に回復し、180分後には3群ともほぼ正常値となる。なお灌流後90分で第III群が第II群にくらべ有意の差をもって減少しているが、その他には有意の差はない。(第8図)

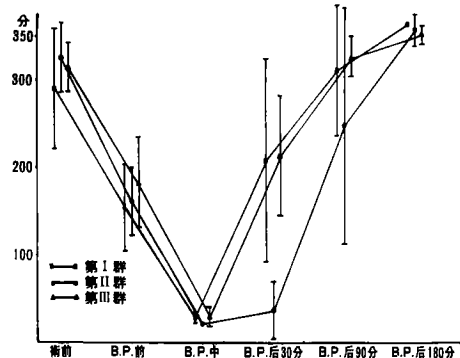
第8図 TEG (ma値)



#### 4. オイグロブリン溶解時間

術前は3群とも正常値で、ほとんど差はない。灌流前にはすでに3群ともかなりの減少を示し、この時第III群は他の2群より溶解時間の短縮が軽度であるが少ない。しかし灌流中の溶解時間は3群ともほぼ等しく20~30分に集中している。灌流後30分では第I、III群はかなりの回復を示すが、第II群は他の2群に比し有意の差をもって回復がおそい。90分後には第I、III群はほとんど正常値に回復しているが、第II群では回復のおくれがある。そして第II群と第III群の回復には有意の差が認められる。灌流後180分では3群ともすべて正常値に回復し、3群の間に有意の差はない。(第9図)

第9図 オイグロブリン溶解時間



#### 5. フィブリン平板法

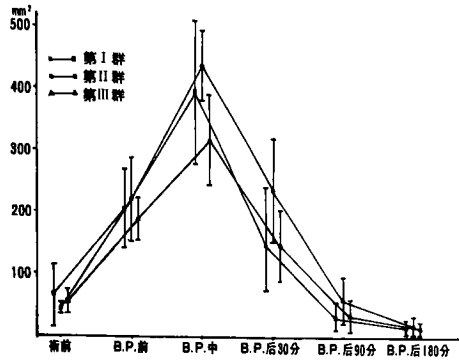
1) 標準フィブリン平板法 (オイグロブリン分画使用)

術前第I群は $67.0 \pm 46.2 \text{mm}^2$ 、第II群 $44.6 \pm 9.8 \text{mm}^2$ 、第III群 $55.4 \pm 19.6 \text{mm}^2$ の溶解面積を示したが、3群の間に差はない。灌流前には軽度に溶解面積の拡大が認められる。なお第III群の溶解面積が他の2群よりやや小さいが有意の差はない。灌流中の溶解面積は各群とも最大であり、術前とは非常な有意の差を示す。また3群を比較すると第III群の溶解面積がもっとも小さい。灌流後30分では灌流中のほぼ半分の溶解面積に回復するが、第II群は他の2群よりやや溶解面積が大きい。灌流後90分、180分では全例すでに術前値に回復し、3群の間に差もない。(第10図)

2) 加熱フィブリン平板法 (オイグロブリン分画使用)

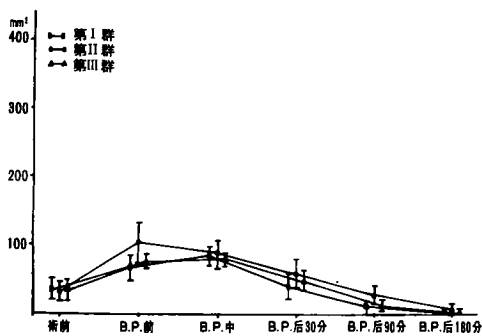
標準平板法における成績とほぼ同じ傾向を示し、

第10図 標準平板法(オイグロブリン分画使用)

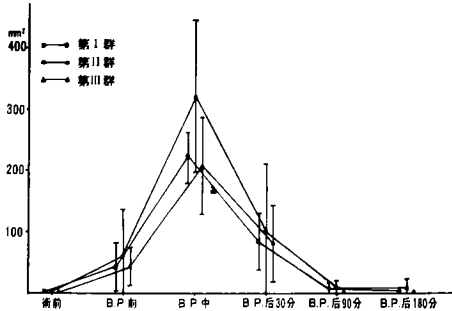


灌流前より灌流後30分までの溶解面積が術前値より大となった。ただし加熱平板を使用すると溶解面積が小さく3群の間に有意の差は認められなかった。しかし灌流後において第II群の回復がやゝおくれ、第I, III群は差がないという結果を示した。(第11図)

第11図 加熱平板法(オイグロブリン分画使用)



第12図 標準平板法(血漿使用)



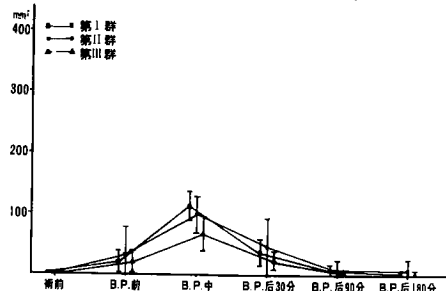
3) 標準フィブリン平板法(血漿使用)

血漿中には anti-plasmin が共存しているのでオイグロブリン分画を使用した平板に比し溶解面積は小さいが、その成績はほぼ同じ傾向を示した。灌流前軽度に溶解面積拡大し、灌流中がもっとも溶解が著しい。なお第II群の拡大がもっとも大きく、ついで第I群、第III群の順になっているが、3群の間に有意の差はない。灌流後は30分後では第II群にやゝ回復のおくれている症例があるが、90分、180分後には3群ともほとんど溶解しなくなる。(第12図)

4) 加熱フィブリン平板法(血漿使用)

溶解面積の変化が非常に小さくなってはいるが他の平板法と同様の成績である。灌流中、灌流後30分で第III群の溶解面積が他の2群よりやゝ小さいが、3群の間に有意の差はない。また灌流後30分で第II群に回復のおそい症例がある。(第13図)

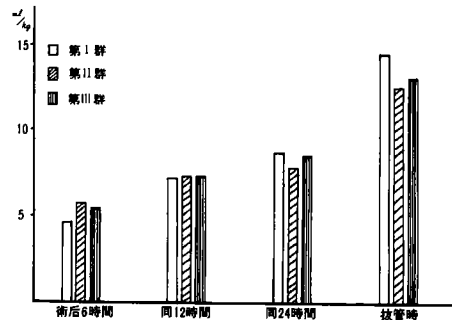
第13図 加熱平板法(血漿使用)



6. 術後出血量

胸腔に入れたドレンよりの出血量を術後6, 12, 24時間、抜管時に測定した。術後6時間では第I群

第14図 術後出血量



平均4.6ml/kg, 第Ⅱ群5.7ml/kg, 第Ⅲ群5.4ml/kgであり, 各群とも抗線溶物質を用いているので有意の差はない. その後も3群の間に差は認められなかった. (第14図)

7. キニノーゲン量

術前は第Ⅰ群 5.7±0.6μg/ml, 第Ⅱ群 5.9±1.6 μg/ml, 第Ⅲ群 5.9±0.6μg/mlで3群に差はない. 灌流前は3群とも軽度に減少する. 術前値を100%とすると平均で86~87%になり, 3群の間に差はない. 灌流中は術前値に比し第Ⅰ群の平均値44.8%, 第Ⅱ群44.9%とほとんど同じ減少率であり, 実測値もほとんど2 μg/ml台である. 第Ⅲ群は術前値に比し平均54.6%であり, 実測値も3 μg/ml台が多い. よって第Ⅰ, Ⅱ群と第Ⅲ群の間には明らかな有意差がある.

灌流後3群ともキニノーゲン量は徐々に増加していくが第Ⅰ, Ⅱ群と第Ⅲ群の間にはすべて有意の差が認められる. 第Ⅰ群と第Ⅱ群の比較では第Ⅱ群の値が分散しているもので有意の差はないが, 第Ⅰ群の減少率が少ない. 灌流後180分の値は3群とも未だ術前値に回復していないが, 術後24時間のキニノーゲン量を少数例で測定した成績ではほぼ術前値に回復している. (第15, 16図, 第4~6表)

8. 人工心肺充填用保存血液中のキニノーゲン量

体外循環時に人工心肺充填に使用する血液は前日採血した新鮮ACD血である. この血液のキニノーゲン量を使用直前人工心肺内に充填した時採血し測定した. 前述のごとく使用血液は症例により200~

第4表 第Ⅰ群キニノーゲン量 μg/ml

症例	術前	灌流前	灌流中	灌流後30分	灌流後90分	灌流後180分	24時間後	充填血	理論値
1	7.5	7.0	2.8	2.2	3.5	5.3	7.1	3.15	3.68
2	4.7	4.5	2.7	3.3	3.8	3.7		3.55	3.16
3	5.0	4.7	2.4	2.7	3.0	3.2		3.70	3.48
4	6.5	6.0	2.8	3.4	4.0	4.2	6.4	3.45	4.15
5	5.0	4.0	2.0	3.5	3.6	3.9		3.75	3.11
6	4.3	3.4	3.1	3.1	3.0	3.2		4.70	3.12
7	5.0	3.4	2.1	3.8	4.3	4.3		4.15	2.90
8	8.0	7.1	2.3	2.4	3.1	4.0		3.75	4.21
9	5.4	4.6	2.4	2.8	3.2	3.6		4.20	3.46
10	5.8	5.2	2.0	2.5	3.1	3.5		3.50	3.62
11	7.0	6.0	3.2	3.5	4.2	4.5		4.35	4.49
12	5.1	4.6	2.4	3.0	3.3	3.4	4.7	4.05	3.60
13	6.5	5.6	2.7	3.4	4.4	4.8		4.15	3.87
14	5.2	4.2	2.1	2.6	3.3	3.7	5.5	3.60	3.16
15	4.8	4.3	2.4	2.6	3.1	3.4	4.6	4.45	3.52

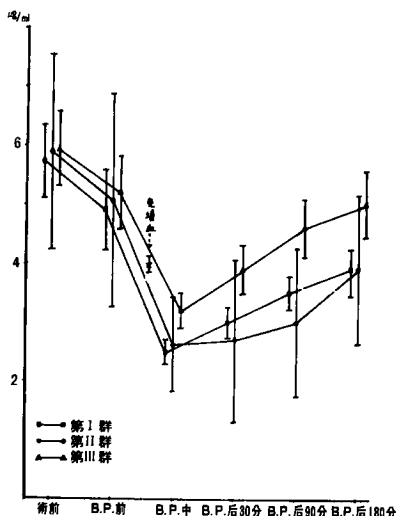
第5表 第Ⅱ群キニノーゲン量 μg/ml

症例	術前	灌流前	灌流中	灌流後30分	灌流後90分	灌流後180分	24時間後	充填血	理論値
16	6.7	6.1	3.6	3.8	4.6	5.4		4.55	4.37
17	7.8	7.0	2.7	1.8	1.9	2.6		3.25	4.67
18	4.9	4.0	2.2		2.5	4.0		3.30	3.05
19	4.7	3.5	1.9	2.4	2.9	3.9		3.60	2.83
20	5.3	4.7	2.7	2.9	3.1	3.5	5.0	4.30	3.62

第6表 第Ⅲ群キニノーゲン量 μg/ml

症例	術前	灌流前	灌流中	灌流後30分	灌流後90分	灌流後180分	24時間後	充填血	理論値
21	3.2	2.4	2.0	2.4	2.6	2.7		3.30	2.11
22	4.5	3.7	2.6	2.7	3.0	3.1		4.15	3.01
23	5.6	5.0	3.3	3.5	4.7	4.5		4.45	3.80
24	6.2	5.5	3.5	4.2	5.0	5.3		4.20	3.24
25	6.1	4.1	2.8	3.8	3.8	4.3		3.60	3.15
26	4.6	4.1	2.6	3.2	4.5	5.7		4.35	3.40
27	6.6	6.1	3.5	3.7	4.8	6.7		3.85	4.64
28	7.0	6.2	3.6	4.2	4.5	5.8		3.95	4.33
29	5.8	4.9	3.1	3.8	4.4	4.6	6.0	4.15	3.56
30	6.1	5.6	3.7	5.2		5.0		4.35	3.92
31	7.0	6.1	3.8	4.2	5.9	6.7	7.2	3.90	4.01
32	7.0	5.8	3.1	4.5		4.6	6.3	4.30	4.17
33	6.3	5.6	2.9	3.4	4.4	4.8		4.30	4.13
34	4.2	3.9	2.6	3.5	3.9	4.3		4.05	3.14
35	6.9	6.3	3.4	4.3	5.3	5.5	6.8	4.20	4.86
36	8.0	7.5	4.5	5.0	6.1	5.3		4.65	5.19
37	6.0	5.6	3.6	5.3	5.4	5.9		3.90	4.14

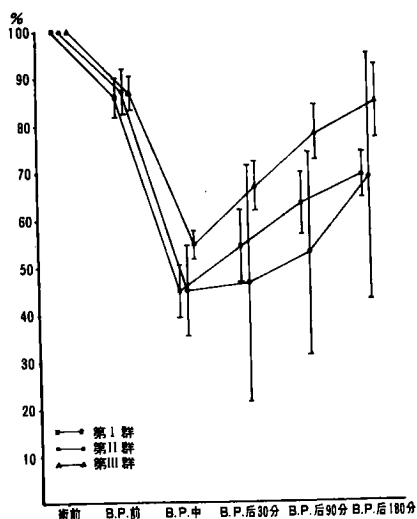
第15図 キニノーゲン量



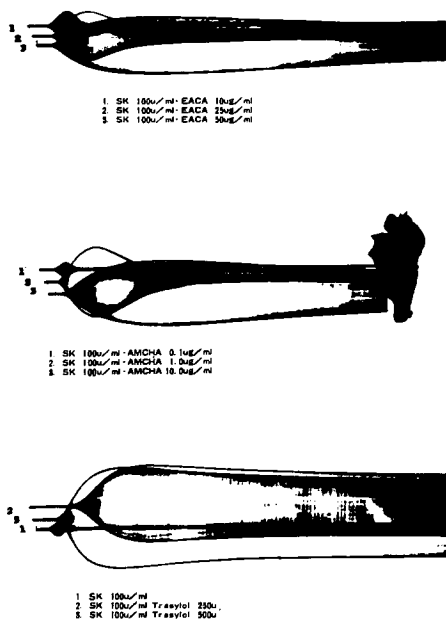


2,400mlであり,採血時は何本かの血液が混合した状態である. 平均は $3.98 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$ であり,最低 $3.15 \mu\text{g/ml}$ , 最高 $4.65 \mu\text{g/ml}$ であった. これらは当然3群間に差はない. (第15図, 第4~6表)

第16図 キニノーゲン量(%)



第17図 抗プラスミン剤の線溶阻止効果 (TEG)



9. トラジロールの抗プラスミン作用

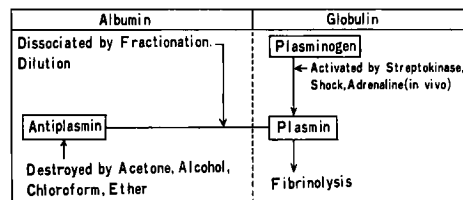
in vitro で人血液にSK100 u/mlを加え線溶を起し,これをTEGで記録した. なおこの線溶を抑制するため E-aminocaproic acid (EACAと略す) 10, 25, 50 $\mu\text{g/ml}$ , AMCHA 0.1, 1.0, 10.0 $\mu\text{g/ml}$  トラジロール 250, 500 u/mlを使用した. EACA 50 $\mu\text{g/ml}$ , AMCHA 10.0 $\mu\text{g/ml}$ で線溶抑制力を示したが,トラジロールは250 u/mlで良くこれらに比適する. (第17図)

第3章 総括ならびに考按

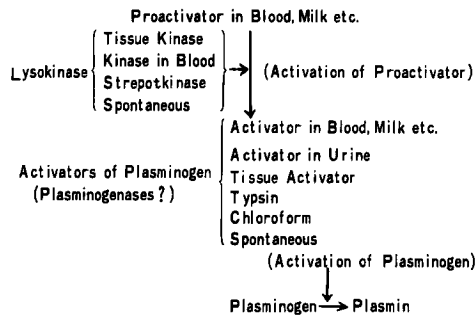
線溶の発現機序に関しては1948年 Mac Farlane & Biggs<sup>12</sup> が血漿中のプラスミノゲンが活性化しプラスミンになると発表し (第18図) について Mulletz & Lassen<sup>52</sup> がプラスミノゲン活性化物質, (アクチベータ), さらにはその前駆物質 (プロアクチベータ) の存在を指摘し, SKの作用でプロアクチベータがアクチベータに活性化されることを確認し, 1956年 Astrup<sup>10</sup> がその模式図を発表した.

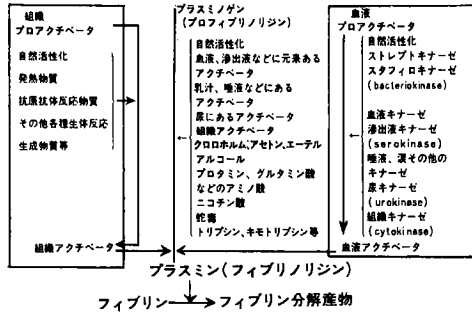
(第19図) これに安部<sup>16</sup> が組織由来, 血液由来その他のプロアクチベータを追加した. (第20図)

第18図 Mac Farlane & Biggsの説(1948年) Plasma



第19図 Astrupの説(1956年)





一方体外循環後の出血傾向の原因としてはヘパリン中和の不完全, および Rebound 現象,<sup>53-55</sup> 血小板因子障害<sup>53 56-59</sup>, 凝固因子障害<sup>53 54 60 61</sup>, 血管因子障害<sup>59 62</sup> などと共に線溶が大きな要因と考えられる。

体外循環における線溶については1958年 von Kaula<sup>39</sup> がヘパリン中和のためのプロタミン投与60分後にTEGで線溶を認めたことに始まり, Wurzel<sup>63</sup> Ollendorff<sup>42</sup> らが体外循環後に線溶が発現した例を報告している。重本<sup>40</sup> は一般外科手術3218例中8例(0.25%)に比し, 体外循環手術ではTEGで29例中7例(24.1%)の高率で線溶を認め, 同時に女性に多く, 先天性心疾患より後天性心疾患に多いと報告している。その後も体外循環手術による線溶の発現を認めた論文が多数発表されている。線溶発現の原因はいろいろあるが, Gans<sup>41</sup> は循環時間が長い時線溶が激しいと述べている。しかし重本は否定的である。また灌流量の低下や低体温法が線溶を誘発するという報告もある。その他にも臨床使用量にあたる30μg/ml前後のヘパリンがプラスミノゲン・アクチベータの活性化をきたす報告があり, ヘパリン中和剤であるプロタミン, ポリブレンもプラスミノゲン・アクチベータの活性化をおこす。また血管内凝固による凝固因子の消耗に対する生体防禦反応<sup>39 53 60 61</sup>, 血小板減少による血小板が有するというantifibrinolysinの減少<sup>64</sup>, 機械的操作<sup>39 60</sup>等も原因の一つと考えられ, ショック<sup>65</sup>, アチドージス<sup>60 66</sup> 麻酔<sup>67</sup>なども誘因と考えられる。その他胸線, 肺にプラスミノゲン・アクチベータが多量に存在することをAbrechtsen<sup>68</sup>が指摘しているが, これは心臓手術の線溶にも関与すると考えられる。最近では接触因子の活性化が線溶をも亢進するという説<sup>42 64</sup>が

あるがまだ確認されていない。しかし体外循環では接触因子の活性化が大きいだけに興味深く, キニンが接触因子で活性化されることも関連する。

線溶の測定法については von Kaula<sup>40</sup> が種々の方法についてその得失を述べているが, TEGとオイプロブリン溶解時間の併用を推奨している。これは比較的短時間で結果が判明すること, 記録性のあること, 鋭敏であることによる。著者はこの2検査法にフィブリン平板法を併用して行なった。

キニンの発見より合成に至る過程は緒言ですでに述べたが, その生理的作用, 病態生理的役割についても1950年頃より多くの研究がなされ, その主たる生理作用は

- 1) 平滑筋収縮または弛緩作用
- 2) 血管拡張および血圧下降作用
- 3) 毛細血管透過性亢進作用
- 4) 白血球血管外遊走作用
- 5) 疼痛発現作用

の5つである。これらの作用により生体の機能維持の mediator として重要な役割を果していると考えられる。とくにその遊離機構は血液の恒常性を保つための緩衝系にのり, 血液凝固系や線溶系と密接に関連している。またショック<sup>61 67-70</sup>, 炎症<sup>71-77</sup>, アレルギー<sup>78</sup>などの病因因子として関与していることが推測され, 気管支喘息<sup>79</sup>, angioneurotic edema<sup>80</sup>, 肝硬変, ダンピング症候群<sup>81</sup>, カルチノイド<sup>81-85</sup>において血中キニン量の増加が指摘されている。しかしなお mediator としての地位が確固としていない理由はキニンが超微量活性物質であり, 生成, 分解系の複雑なこと, その作用が局所的なこと, 遊離キニン検出の困難なことによる。

以上のごとくキニンの生理作用は一定の見解に達していないが, Hilton<sup>84-86</sup>らによる腺組織の機能的血管拡張作用が妥当なものと考えられている。すなわち猫の唾液腺の灌流を行い, その時腺に刺激を与えるとカリクレインが分泌され組織間隙に出, 組織液内のプソイドグロブリンと反応しキニンを産生し, このキニンが唾液腺の機能的充血における局所血流の調節を行うと述べた。その後同様な作用をヒト汗腺その他の腺組織に認めている。

一方病態生理的役割の主要な領域はショック, 炎症, アレルギーである。

炎症の作用物質としてはヒスタミン, セロトニンが良く知られているが, これのみで炎症のすべてを解決できず, 血管透過性亢進, 白血球凝集, 疼痛発

現作用を有するキニンが起炎物質と考えられた。そして炎症局所におけるキニンの証明は Rocha e Silva<sup>79, 80</sup> がラット後肢で45℃の温熱浮腫の滲液液中に遊離キニンを証明した。Lewis<sup>71, 80</sup> は85℃15秒の温熱処理した犬の後肢のリンパ液をキニノーゲンと反応させ、傷害前のリンパ液に比し2～9倍の、キニン活性をみている。

ショック時におけるキニン系の関与については1950年 Beraldo<sup>31</sup> がペプトンショック時血中に遊離ブラジキニンを見いだしたことに始まり、1961年鈴木<sup>80</sup> も犬のアナフィラキシーショック時ブラジキニンの増量をみているが、症状の強さとは一致しなかったと述べている。ついで Brocklehurst<sup>90</sup> は感作モルモット、ラットおよびウサギに抗原を静注し、2～5分以内に血中ブラジキニンの増加をみ、ショック時の肺滲液液中にキニン自身はみられないが犬のプロイドグロブリンと培養するとキニン生成がおこることをみた。またショック時血中のキニン前駆物質であるキニノーゲンが30～50%減少することを報告した。1963年 Diniz<sup>51</sup> はブラジキニノーゲンがウサギのアナフィラキシーショックで非常に減少することを述べ、キニノーゲンの変動をキニン系の動態をみる1つの測定法として提唱した、その後も Thal<sup>91</sup> Corrado<sup>92</sup>、Nies<sup>93</sup>、Erdös<sup>94</sup> らがエンドトキシンショック時のサル、犬などで血中に遊離キニンの増加すること、血中キニノーゲン量の消耗のあることよりキニン遊離を推測し、ゼブティックショックの血行動態と動物へキニンを注入した時の血行動態の類似からショックにおけるキニンの重要性を指摘しているが、いまだその確たる根拠は判明していない。

以上のごとくキニンの関与する様々な病態が指摘されるが、ショック時におけるのごとく血行動態の変動に密接に関連しているように考えられる。

ついでキニンの活性化をおこすその遊離機構としては下記のもの知られている。

- 1) ハーゲマン因子によって活性化されるキニン遊離系
- 2) プラスミンによるキニン遊離系
- 3) トリプシンによるキニン遊離系
- 4) 組織のキニン遊離系

以上の4系に大別されるが 1) はプラズマカリクレインとキニノーゲン、2) はプラスミンとキニノーゲンの組合せによるキニン遊離であり、3) は Rocha e Silva が始めてブラジキニンの存在を指摘した時からキニン遊離物質として知られているトリプシン

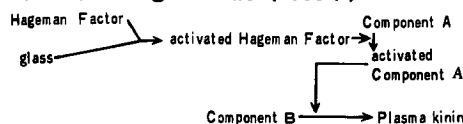
が急性肺炎において活性化され血中に入りキニンを遊離すると考えられる。4) は腺、臓器中のカリクレインとキニノーゲンの組合せによるキニン遊離である。なおカリクレインは血液、脾<sup>10</sup>、唾液腺<sup>95</sup>、汗<sup>96</sup>尿<sup>10</sup>などに非活性の前駆物質(カリクレイノーゲン)として存在し、トリプシンの作用<sup>96</sup>、ガラス面との接触<sup>96</sup>、PH酸性化<sup>96</sup>などにより活性カリクレインとなるが、上記のごとく血液中に存在するプラズマカリクレインと腺、臓器に存在する組織カリクレインの2種類がある。

ついで各系について詳しく検討する。

#### 1) ハーゲマン因子により活性化される系

ハーゲマン因子は血液凝固系の第Ⅷ因子として発見され、ガラス表面との接触、カオリン吸着により活性化される。1958年 Margolis<sup>95</sup> は血液とガラスを接触させると血液凝固系の活性化と同時にカリクレインも活性化されることを報告した。不活性な接触因子(Component A)がガラス接触で活性化し、active Component A となり、キニン基質である Component B に作用しキニン遊離を起し、このComponent A がハーゲマン因子であり凝固系、キニン系両者に作用すると述べた。しかし1960年彼<sup>97</sup> はハーゲマン因子と Component A は別の物で、Component A はカリクレイノーゲンであると言った。(第21図)

第21図 Margolisの説(1960年)



1963年 Margolis<sup>98</sup> はガラス接触で遊離するキニン量はアセトン処理した時の1/2であることを発見した。これに注目した Jacobsen<sup>99</sup> はキニノーゲンは2種類あることに気づきキニノーゲンⅠ、Ⅱと命名した。すなわちキニノーゲンⅠはプラズマカリクレイン、組織カリクレイン両者により活性化されるが、キニノーゲンⅡは組織カリクレインのみによって活性化される。そしてハーゲマン因子が活性化するのはプラズマカリクレインであり、キニノーゲンⅠからのみキニン遊離を行う。これは鈴木<sup>101</sup>により証明されている。(第21図)

2) プラスミンによる系

プラスミンがショック性血圧下降をおこすことやガラス接触により血液中にプラスミン活性とキニン遊離が同時におこることよりプラスミン系とキニン系の関連が注目されたが、プラスミンのキニン遊離作用については1950年 Beraldo<sup>31)</sup> がウシプラスミンを血清グロブリンに作用させブラジキニン類似物質が生成されることを報告したのが最初であり、1956年 Schachter<sup>101)</sup> も同様の結果を報告している。1957年 Lewis<sup>32)</sup> もヒトプラスミンがキニン様物質を生成し、プラスミノーゲンのみではキニン生成はおこらず、SKを加えて始めてキニン生成がおこることを示した。これはプラスミンそのものがキニン生成をおこすことを示している。しかしその後プラスミンにはキニン生成能はないという報告がつきつぎに発表された。

1960年 Bhoola<sup>102)</sup> はヒトプラスミンをグロブリンと反応させてもキニン生成能はないことを示した。1963年 Eisen<sup>103)</sup> はヒト血漿にガラス接触、アセトン、酸処理、SK附加と様々な処理を加え線溶能とキニン生成能は平行しないことを示した。1964年 Vogt<sup>34)</sup> はSK活性化プラスミンは直接キニンを生成するのではなく、カリクレインの活性化をおこし、これがキニノーゲンに作用しキニン生成がおこると報告した。

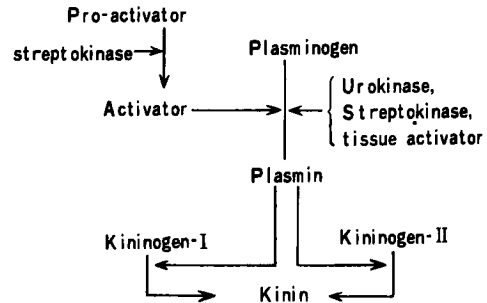
一方 Back は in vivo にてプラスミン投与時や線溶出現時に血管作動物質の生成を報告<sup>35)</sup> していたが、1965年<sup>36)</sup> 純化プラスミノーゲンをウロキナーゼで活性化したプラスミンと純化ウシキニノーゲンを反応させキニン生成を認めた。藤井<sup>38)</sup> も精製プラスミノー

ーゲン、キニノーゲンを使用しキニン生成をみた。そして森口<sup>106)</sup> はプラスミノーゲンを活性化するSKが少量ではキニン生成能がないが、SK多量ではキニン生成能がでてくると報告している。(第22図)

3) トリプシンによる系

トリプシンは正常の血液中にはほとんど存在しないが、肺炎の時組織の炎症破壊により自己触媒的にトリプシノーゲンより生成される。肺炎のショック症状はトリプシンで活性化されたキニン遊離によると考えられている。この時はキニノーゲンI、IIともに活性化される。(第23図)

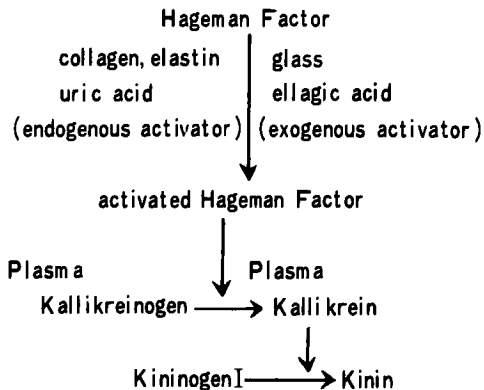
第23図 プラスミンによるキニン遊離



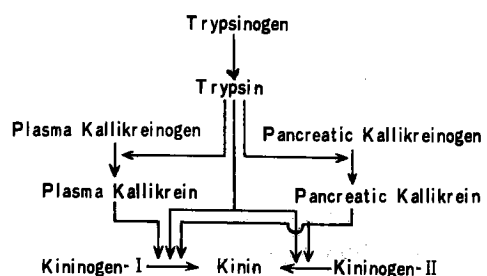
4) 組織のキニン遊離系

血液以外にも脾、唾液腺、汗腺、尿などにもカリクレインが存在し、これらはキニノーゲンI、IIともに作用し、キニン遊離をおこすことが知られている。

第22図 ハーゲマン因子によるキニン遊離



第24図 トリプシンによるキニン遊離



以上線溶系、キニン系の遊離機構、病態生理について考察した。

ついでその抑制剤について検討する。抗線溶剤としてはすでにEACA, AMCHA製剤が市販され体外循環の線溶防止にも使用されている。キニン系については蛋白分解酵素阻害剤であるトラジロールが抗キニン剤として知られる。この蛋白分解酵素阻害剤は1930年 Kraut<sup>107)</sup>らが牛の耳下腺、脾臓、肝臓で見つけたカリクレイン阻害剤が最初のもので、1936年には Kunitz<sup>108)</sup>が牛の脾臓よりトプシン阻害剤を分離した。この両者はともに抗トリプシン、抗カリクレイン作用を有することが判明し<sup>109)</sup>、また牛肺臓よりも抗トリプシン、抗カリクレイン作用を有する物質が分離<sup>110)</sup>された。そしてこれらの阻害剤はすべて抗線溶作用<sup>111)</sup>をも有することも判明した。そしてこの牛肺臓、耳下腺より得られた阻害剤をトラジロールと命名し市販されるに至った。最初臨床的には肺炎の予防、治療<sup>112)</sup><sup>113)</sup>に使用されたが、抗線溶作用を有することが判明してからは体外循環<sup>114)</sup><sup>115)</sup>にも使用されるようになった。しかし体外循環に使用した成績は少数で、使用量、使用方法も一定のものがない。Tice<sup>114)</sup><sup>115)</sup>らはトラジロールを1万~2万単位使用して術後異常出血を軽減させたと報告している。Mammen<sup>116)</sup>はトラジロールを20万、30万単位投与しTEGで線溶の減少をみている。なおオイグロブリン溶解時間にはトラジロールはあまり影響を与えないと述べている。

さて砂田外科では体外循環時の線溶防止にはAMCHAを使用していたが、今回著者はトラジロールを使用し、両者の効果を比較した。また互に深い関連を有する線溶系、キニン系を同時に抑制するトラジロールと、線溶のみに抑制効果を有するAMCHAと比較し、線溶系、キニン系に何らかの変化が現われるか否かを追求した。

AMCHAについては砂田<sup>119)</sup>らにより投与方法が確立されているのでそれに従いヘパリン中和時50mg/kgを静注で投与した。トラジロールの投与方法は1群はやはりヘパリン中和時一律に小児10万、大人20万単位を静注で投与した。他の1群は1万u/kgを半量を灌流中点滴で、半量をヘパリン中和時静注で投与した。

線溶系の変動はTEG、オイグロブリン溶解時間フィブリン平板法で追求した。結果は3法ともほぼ同様の傾向を示した。術前は正常範囲内にあり、灌流前はやゝ線溶能の亢進を示した。なお灌流前の採血時期は体外循環開始直前であり、胸腺、その他胸部への手術侵襲より考え、軽度の線溶能亢進はうな

づける。

灌流中は全例線溶亢進を認めるがその原因と考えられるものについてはすでに述べた。なお灌流中第Ⅲ群のみはトラジロールが投与されているが、オイグロブリン溶解時間では3群の間にまったく差はない。これはMammen<sup>118)</sup>もすでに同様の結果を報告している。フィブリン平板法では3群中第Ⅲ群の平均値が一番低く、オイグロブリン分画使用の標準平板、血漿使用の加熱平板ではとくに平均値が他の2群より小さい。有意の差ではないので断言は出来ないがトラジロールの線溶抑制が考えられる。

灌流後30分はヘパリン中和に使用したプロタミンの影響で線溶能亢進をおこしやすい時期であるが、ほぼ全例灌流中より線溶は抑制されている。この時期は3群とも抗線溶剤が使用されているためであろう。なおこの時期では第Ⅰ、Ⅲ群にはほとんど検査成績に差が認められず、第Ⅱ群においてオイグロブリン溶解時間、フィブリン平板法に回復の遅れが目立つ。これはトラロールの投与量がやゝ不充分であったことによると考えられる。

灌流後90分では検査成績は正常値に回復しているものが多く、第Ⅱ群の回復の遅れもあまりなくなっている。すなわちフィブリン平板法はほとんど全例正常値、オイグロブリン溶解時間では第Ⅰ、Ⅲ群は正常値、第Ⅱ群で半数の回復がやゝ遅く、TEGは3群とも正常に近い値を示している。

灌流後180分では3群とも全例正常値に回復し、第Ⅱ群にも回復の遅れはない。

以上のごとき結果を示し灌流中は3群とも線溶亢進を示す。第Ⅲ群のみはトラジロールを投与しているがオイグロブリン溶解時間では効果は表われていない。フィブリン平板法では第Ⅲ群の溶解面積が小さくトラジロールの効果を考えさせる。

灌流後は第Ⅰ、Ⅲ群の線溶抑制力はほとんど差がない。すなわちトラジロールの充分量を投与すればAMCHAの線溶抑制能と同程度の効果が期待できるといえる。第Ⅱ群は他2群に比し灌流後30分、90分で線溶抑制力にやゝ弱さを示している。しかし第Ⅱ群に与えた量でもかなりの線溶抑制力を示しており、臨床的には何ら不都合はなく、術後の出血量も3群の間にはほとんど差は認められなかった。以上体外循環中、ヘパリン中和後30分ではかなりの線溶能亢進がおこるが、これはAMCHA 50mg/kg、トラジロール1万u/kgにより充分に抑制され、中和後90分、180分とたつ間に完全に正常に復する。トラジ

ロールの投与量の少ない第Ⅱ群では術後30分の成績が劣るが、180分では完全に正常に復する。そして今回の症例では各群とも臨床的な線溶発現、異常出血を示した例はなく術後出血量も正常域であった。

ヘトマクリット値、血漿蛋白量は3群の間に差はなく、体外循環中血液に15~20%の稀釈液を加えるため灌流中減少をみせ、その後は徐々に回復する。

キニンの正常血中濃度はわずか数ng/mlであり、しかも遊離と同時に分解酵素(キナーゼ)により破壊され、その半減期は20~30秒である。このように超微量ペプチドであるキニンの測定法は種々研究されつつあるが実用に供し難く一定した値を得ることができず、著者は前駆物質であるキノノーゲン量の変動を追求しその増減によりキニンの変動を推測した。キノノーゲン量は第4~6表、第14、15図に示すごとく灌流時かなりの減少をみ、これはキニンの遊離を物語るものと考えられるが、見かけのキノノーゲン量の減少を否定する心要があり、体外循環時充填血として使用する多量の保存血、15~20%に使われる稀釈液の影響を考慮してみた。充填血は前日採血したACD血であるが、血中キノノーゲン量は平均 $3.98 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$ であり、最小値 $3.15 \mu\text{g/ml}$ 、最大値 $4.65 \mu\text{g/ml}$ であった。正常値(術前値)に比し軽度の減少を示すが、この減少はガラス接触によりハーゲマン因子の活性化がおこりキノニン遊離がおこったと考えられる。(第21図)また減少が軽度であるのはMargolisも述べているごとくComponent Aが消耗され一定以上のキノニン遊離がおこらないためと考えられる。

以上のごとく灌流中使用される保存血、稀釈液によるキノノーゲン量の減少を考慮すると、灌流中のキノノーゲン量は理論的には次式で計算される。

キノノーゲン量 (ug/ml) =

$$\frac{\text{患者血液量} \times \text{灌流前キノノーゲン量 (ug/ml)} + \text{充填血量} \times \text{同キノノーゲン量 (ug/ml)}}{\text{患者血液量 (ml)} + \text{充填血液量 (ml)} + \text{稀釈液量 (ml)}}$$

この理論値を灌流中の実測値と比較すると第4~6表にみるごとく実測値が低くキノニン遊離のあったことを示している。そして3群を比較すると灌流前まではほとんど同じ変化を示したが、灌流中からは第Ⅲ群の減少率が低くなる。よって灌流中のキノニン遊離がトラジロールの抗カリクレイン作用により抑制されたと考えられる。灌流後では第ⅠⅡ群と、第Ⅲ群の間には常に有意差が存在する。第Ⅰ群と第Ⅱ群の比較では有意差はないが、第Ⅰ群の減少率が低

い。灌流中の両群にはほとんど差がないことを考えると、灌流後の両群の条件の違いを考えるべきであろう。すなわち第Ⅰ群はAMCHA使用群であり、第Ⅱ群はトラロール10万、20万単位使用群であることである。トラジロール使用の第Ⅱ群の減少率が低ければトラジロールのキニン系抑制力によると云えるが逆の結果である。よって両群の間の違いとして灌流後の線溶系に対し第Ⅰ群の方が抑制力に勝るところがあったことが指摘される。すなわち第Ⅱ群が第Ⅰ群より線溶系が亢進していることである。この点より灌流後の線溶能亢進がキニン系の活性化に関与していると考えられる。第Ⅲ群が第Ⅰ、Ⅱ群に有意差をもつのは線溶、キニン両系にたいしトラジロールが充分な抑制力を発揮したためと考えられる。

以上線溶、キニン両系が体外循環手術において著明に活性化され、キニン系の活性化に線溶系も関与すると考えられる。なおキニン系の活性化には線溶系のみでなくハーゲマン因子その他が重大な影響を与えることは充分考えられる。

また体外循環中に活性化されたキニン系物質が血管拡張、血圧下降、血管透過性亢進作用により生体に大きな影響を与えることも考えられる。しかし線溶系、血液凝固系とも関連し複雑な機構のキニン系とこれまた複雑な生体反応を示す体外循環手術であるだけに未だ多くが疑問のままであり今後の解明が待たれる。

#### 第4章 結 論

体外循環手術症例37例に対しAMCHAおよびトラジロールを投与し、その線溶系、キニン系に与える影響を比較検討し、キノノーゲン量の変動を測定しキニン系の動きを推測した。その結果次の結論を得た。

1. 灌流中および灌流後30分では線溶亢進著しいが、AMCHA 50mg/kgで抑制される。

トラジロール1万u/kgを投与した時、AMCHA 50mg/kgに匹敵する線溶抑制効果を示した。トラジロール一律小児10万、大人20万単位投与ではやゝ線溶抑制力がAMCHA 50mg/kgに劣る症例があるしかし臨床的には不都合はなかった。

2. 体外循環手術においてキノノーゲン量の減少が起った。これによりキノニン遊離が推測される。またキノニン遊離には線溶系の亢進も関与する。

3. トラジロールはキニン系に対してもその活性化を抑制する効果があった。

4. トラジロールのキニン系抑制による体外循環手術への影響は未だ不明であり、今後の説明が必要である。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師砂田輝武教授に深甚の謝意を捧げるとともに、直接

御指導、御教示をいただいた志水浩博士に衷心より感謝の意を表します。また終始御援助をいただいた輸血研究班ならびに心臓研究班の諸氏に厚く感謝の意を表します。

(本論文の要旨は、第10回日本脈管学会総会において発表した。)

## 文 献

- 1) Gibbon, J. H.: Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery, *Arch Surg.*, **34**: 1105, 1937.
- 2) Dastre, A.: Fibrinolyse dans le sang, *Arch de Physiol. Norm. et Path.*, **6**: 464, 1893. 文献 Mac Farlane (12) より引用
- 3) Nolf, P.: Des modifications de la coagulation du sang chez le chien apres extirpation du foie, *Arch Internat. de Physiol.* **3**: 1, 1905. 文献 (12) より引用
- 4) Nolf, P.: L'action coagulante du chloroforme sur le plasma doideau, *Arch Internat de Physiol.*, **16**: 374, 1921. 文献(12) より引用
- 5) Nolf, P.: Action coagulante du chloroforme sur le plasma de chien, *Arch Internat. de Physiol.*, **18**: 549, 1921. 文献 (12) より引用
- 6) Tillett, W. S., & Garner, R. L.: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci, *J. Exper. Med.*, **58**: 485, 1933.
- 7) Milstone, H.: A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis, *J. Immunol.*, **42**: 109, 1941.
- 8) Kaplan, M. H.: Nature and role of the lytic factor in hemolytic streptococcal fibrinolysis, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **57**: 40, 1944,
- 9) Christensen, L. R.: Streptococcal fibrinolysis; A proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin, *J. Gen. Pphysiol.*, **28**: 363, 1945.
- 10) Astrup, T.: Fibrinolysis in the organism. *Blood*, **11**: 781, 1956.
- 11) Mac Farlane, R. G.: Fibrinolysis following operation, *Lancet*, **1**: 10, 1937.
- 12) Mac Farlane, R. G., & Biggs, R.: Fibrinolysis-Its mechanism and significance, - *Blood*, **3**: 1167, 1948.
- 13) Coon, W. W., & Hodgson, P. E.: Fibrinolysis in surgical patients. I. Possible relationship to a hemorrhagic diathesis, *Surg. Gynec. & Obst.*, **95**: 717, 1952.
- 14) 安部英: 線維素溶解現象, *日本医師会雑誌*, **46**: 435, 1961.
- 15) 松岡松三, 他: フィブリノリジスの研究…特にその測定法について, *日本臨床*, **16**: 1101, 1958.
- 16) 重本弘定: 外科領域における線維素溶解現象 *岡山医誌*, **74**: 869, 1962.
- 17) Frey, E. K., & Kraut, H.: Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung, *Arch expth. Pathol. Pharmakol.*, **133**: 1, 1928.
- 18) Frey, E. K., Kraut, H., & Schultz, F.: Über eine neue innersekretorische Funktion des Pankreas, *Arch expth. Pathol. Pharmakol.*, **158**: 334, 1930.
- 19) Werle, E., Götze, W., & Keppler, A.: Über die Wirkung des Kallikreins auf den isolierten Darm und uder eine neue darmkontrahierende Substanz, *Biochem. Z.*, **289**: 217, 1937.
- 20) Werle, E., & Berek, U.: Über Kallidin, *Biochem. Z.*, **320**: 136, 1950.
- 21) Rocha e Silva, M., Beraldo, W. T., & Rosenfeld, G.: Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin, *Am. J. Physiol.*, **156**: 261, 1949.

- 22) Lewis, G. P.: Active polypeptides derived from plasma proteins, *Physiol. Reviews* **40**: 647, 1960.
- 23) Elliott, D. F., Horton, E. W., & Lewis, G. P.: The isolation of bradykinin-a plasma kinin from ox blood, *Biochem. J.*, **74**: 15 p. 1960.
- 24) Elliott, D. F., Lewis, G. P., & Horton, E. W.: The structure of bradykinin, *Biochem. J.*, **76**: 16 p, 1960.
- 25) Boissonnas, R. A., Guttmann, St., & Jaquenoud, P. A.: Synthesis and biological activity of peptides related to bradykinin, *Experientia*, **16**: 326, 1960.
- 26) Elliott, D. F., Lewis, G. P., & Horton, E. W.: The structure of bradykinin-A plasma kinin from ox blood, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **3**: 87, 1960.
- 27) Pierce, J. V., & Webster, M. E.: Human plasma kallidins: isolation and chemical studies, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **5**: 353, 1961.
- 28) Nicolaides, E. D., De Wald, H. A., & Mac Carthy, D. A.: The synthesis of a biologically active decapeptide having structure proposed for kallidin II, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **6**: 210, 1961.
- 29) Elliott, D. F., Lewis, G. P., & Smyth, D. G.: A new kinin from ox blood, *Biochem. J.*, **87**: 21 p, 1963.
- 30) Elliott, D. F., & Lewis, G. P.: Methyl-lysyl-bradykinin, a new kinin from ox blood. *Biochem. J.*, **95**: 437, 1965.
- 31) Beraldo, W. T.: Formation of bradykinin in anaphylactic and peptone shock, *Am. J. Physiol.*, **163**: 283, 1950.
- 32) Lewis, G. P., & Work, T.: Formation of bradykinin or bradykinin-like substances by the action of plasmin on plasma proteins. *J. physiol.*, **135**: 7 p, 1957.
- 33) Lewis, G. P.: Formation of plasma kinins by plasmin. *J. Physiol.*, **140**: 285, 1958.
- 34) Vogt, W.: Kinin formation by plasmin, an indirect process mediated by activation of kallikrein. *J. Physiol.*, **170**: 153. 1964.
- 35) Back, N., Guth, P. S., & Munson, A. E.: On the relationship between plasmin and kinin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **104**: 53, 1963.
- 36) Back, N., & Steger, R.: Activation of bovine bradykininogen by human plasmin. *Life Science*, **4**: 153, 1965.
- 37) Back, N.: The fibrinolysis system and vasoactive kinins, *Fed. Proc.*, **25**: 42, 1966.
- 38) 藤井節郎, 提健: キニン系とプラスミン, *日本医師会雑誌***63**: 924, 1970.
- 39) von Kaulla, K. N., & Swan, H.: Clotting deviations in man during cardiac bypass; Fibrinolysis and circulating anticoagulant, *J. Thoracic Surg.*, **36**: 519, 1958.
- 40) Nilson, I. M., & Swedberg, J.: Coagulation studies in cardiac surgery with extracorporeal circulation using a bubble-oxygenator, *Acta Chir. Scand.*, **117**: 47, 1959.
- 41) Gans, H., & Krivit, W.: Problems in hemostasis during openheart surgery, I On the release of plasminogen activator, *Ann. Surg.*, **154**: 915, 1961.
- 42) Ollendorff, P., Storm, O., Rygg, I., & Arnfred, E.: Activation of the thromboplastic and the fibrinolytic system during extracorporeal circulation, *Acta Chir. Scand.*, **122**: 217, 1961.
- 43) Blomback, M., Noren, I., & Senning, A.: Coagulation disturbances during extracorporeal circulation and the postoperative period, *Acta Chir. Scand.*, **127**: 433, 1964.
- 44) Dybkjaer, E., Berg, E., & Nielsen, F.: Coagulation studies in extracorporeal circulation, *Acta Chir. Scand.*, **128**: 350, 1964.
- 45) 砂田輝武, 他: 体外循環における線維素溶解現象, *臨床外科*, **19**: 178, 1964.
- 46) DeNicola, P.: Thrombelastography, Charles C Thomas, U. S. A., 1957.
- 47) vonKaulla, K. N., & Schultz, R. L.: Methods for the evaluation of human fibrinolysis study with two combined technics



- Amer. J. Clin. Path., **29**:104, 1958.
- 48) Austrup, T., & Mullertz, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity, Arch Biochem. Biophys., **40**: 346, 1952.
- 49) Lassen, M.: Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method, Acta Physiol. Scand., **27**: 371, 1952.
- 50) 安部英: 線維素溶解酵素測定法の進歩, 日本臨床, **18**: 2534, 1960.
- 51) Diniz, C. R., & Carvalho, I. F.: A micro-method for determination of bradykininogen under several conditions, Ann. N. Y. Acad. Sci., **104**: 77, 1963.
- 52) Mullertz, S., & Lassen, M.: An activator system in blood indispensable for formation of plasmin by streptokinase, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **82**: 264, 1953.
- 53) Perkins, H. A., Osborn, J. J., & Gerbode, F.: The management of abnormal bleeding following extracorporeal circulation, Ann. Int. Med., **51**: 658, 1959.
- 54) Nilsson, I. M., & Swedeberg, J.: Coagulation studies in cardiac surgery with extracorporeal circulation using a bubble oxygenator, Acta Chir. Scand., **117**: 47, 1959.
- 55) Rothnie, N. G., & Kimmonth, J. B.: Bleeding after perfusion for open heart surgery; Importance of unneutralized heparin and its proper correction, Brit. Med. J., **5166**: 73, 1960.
- 56) Rothnie, N. G., Norman, A. G., Steele, M., & Kimmonth, J. B.: Changes in blood coagulation due to perfusion for cardiac surgery, Brit. J. Surg., **48**: 272, 1960.
- 57) Matzke, J., Jensen, R. S., & Rygg, I. H.: Blood clotting problems in extracorporeal circulation, Acta Chir. Scand., **122**: 208, 1961.
- 58) 津田弘純: 体外循環にともなう出血傾向…とくに血管因子障害に関する臨床的実験的研究…  
岡山医誌, **75**: 1037, 1963.
- 59) 河合進: 体外循環における血液凝固に関する研究, 岡山医誌, **80**: 223, 1968.
- 60) Gans, H., & Krivit, W.: Problems in hemostasis during open heart surgery; IV. on the changes in the mechanism during cardiopulmonary bypass procedures, Ann. Surg., **155**: 353, 1962.
- 61) Gans, H., & Krivit, W.: Problems in hemostasis during and after open heart surgery; over-all changes in blood coagulation mechanism, J. M. M. A., **179**: 145, 1962.
- 62) Brown, I. W., & Smith, W. W.: Hematologic problems associated with the use of extracorporeal circulation for cardiovascular surgery, Ann. Int. Med., **49**: 1035, 1958.
- 63) Wurzel, H. A., Kirby, C. K., & Molthan M.: Variation in coagulation factors associated with extracorporeal circulation, Proc. 7th Congr. Int. Soc. Blood Transf. p 32, 1959-
- 64) Phillips, L. L., Malm, J. R., & Deterling, R. A.: Coagulation defects following extracorporeal circulation, Ann. Surg., **157**: 317, 1963.
- 65) vonKaulla, K. N.: Clotting deviations in man associated with open heart surgery during hypothermia, J. Thoracic Surg., **36**: 857, 1960.
- 66) Abrechtsen, O. K.: The fibrinolytic activity of human tissues, Brit. J. Haemat., **3**: 284, 1957.
- 67) Back, N., Munson, A. E., & Guth, P. S.: Anaphylactic shock in dogs; role of fibrinolysin and vasoactive polypeptide systems, J. Amer. Med. Assoc., **183**: 128, 1963.
- 68) Erdos, E. G., & Miwa, I.: Effect of endotoxin shock on the plasma kallikrein-kinin system of the rabbit, Feder. Proc. **27**: 92, 1968.
- 69) Nies, A. S., Forsyth, R. P., Williams, H. E., & Melmon, K. L.: Contribution of kinins to endotoxin shock in unanesthetized Rhesus monkey, Circul. Research,

- 22 : 155, 1968.
- 70) Shah, J. P., Shah, U. S., Appert, H. E., & Howard, J. M.: Studies on the release of bradykinin by the splanchnic circulation during endotoxin shock, *J. Trauma*, **10** : 255, 1970.
- 71) Lewis, G. P.: Plasma kinins and other vasoactive compounds in acute inflammation, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **116** : 847, 1964.
- 72) Rocha e Silva, M.: Chemical mediators of the acute inflammatory reaction, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **116** : 899, 1964.
- 73) Graham, R. C., Ebert, R. H., Ratnoff, O. D., & Moses, J. M.: Pathogenesis of inflammation, In vivo observations of the inflammatory effects of activated Hageman factor and bradykinin, *J. Exp. Med.*, **121** : 807, 1965.
- 74) Jacobsen, S., & Waaler, B. A.: The effect of scalding on the content of kininogen and kininase in limb lymph, *Brit. J. Pharmac. Chemother.*, **27** : 222, 1966.
- 75) Starr, M. S., & West, G. B.: Bradykinin and oedema formation in heated paws of rats, *Brit. J. Pharmac. Chemother.*, **31** : 178, 1967.
- 76) Zachariae, H., Malmquist, J., Oates, J. A., & Pettinger, W.: Studies on the mechanism of kinin formation in inflammation, *J. Physiol.*, **190** : 81, 1967.
- 77) 村岡三郎 : 血漿キニンを中心とした炎症時の作用物質, *臨床科学*, **2** : 385, 1966.
- 78) 宮永嘉隆 : Bradykinin の生物活性とアレルギー乃至炎症反応に於ける意義に関する研究, *アレルギー*, **13** : 655, 1964.
- 79) Abe, K., et al: Circulating kinin in patients with bronchial asthma, *Experientia*, **23** : 626, 1967.
- 80) Donaldson, V. H., Ratnoff, O. D., & Rasen, F. S.: Permeability properties of plasma in hereditary angioneurotic edema, *J. Lab. & Clin. Med.*, **66** : 867, 1965.
- 81) Smith, A. N., & Zeitlin, I. J.: The role of bradykinin in vasomotor aspect of the carcinoid and dumping syndromes, *Brit. J. Surg.*, **53** : 867, 1966.
- 82) Oates, J. A., & Pettinger, A. W.: Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome, *J. Clin. Invest.*, **45** : 173, 1966.
- 83) Oates, J. A., : Release of a kinin peptide in the carcinoid syndrome, *Lancet*, **1** : 514, 1964.
- 84) Hilton, S. M., & Lewis, G. P.: The cause of the vasodilatation accompanying activity in the submandibular salivary gland, *J. Physiol.*, **128** : 235, 1955.
- 85) Hilton, S. M., & Lewis, G. P.: The mechanism of the functional hyperaemia in the submandibular salivary gland, *J. Physiol.*, **129** : 253, 1955.
- 86) Fox, R. H., & Hilton, S. M.: Bradykinin formation in human skin as a factor in heat vasodilatation, *J. Physiol.*, **142** : 219, 1958.
- 87) Rocha e Silva, M., & Rosenthal, S. R.: Release of pharmacologically active substances from the rat skin in vivo following thermal injury, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **246** : 110, 1963.
- 88) Edery, H., & Lewis, G. P.: Kinin-forming activity and histamine in lymph after tissue injury, *J. Physiol.*, **169** : 568, 1963.
- 89) 鈴木広造 : アナフィラキシーにおける Bradykinin, SRS-A 及び Substance-P の意義について, *アレルギー*, **10** : 253, 1961.
- 90) Brocklehurst, W. E., & Lahiris, S. C.: The production of bradykinin in anaphylaxis, *J. Physiol.*, **160** : 15, 1962.
- 91) Thal, A. P., & Sardesai, V. M.: Shock and the circulating polypeptides, *Amer. J. Surg.*, **110** : 308, 1965.
- 92) Corrado, A. P., Reis, M. L., Carvalho I. F., & Diniz, C. R.: Bradykininogen and bradykinin in the cardiovascular shock produced by proteolytic enzymes, *Biochem Pharmacol.*, **15** : 959, 1966.

- 93) Werle, E., & von Roden, P.: Über das Vorkommen von Kallikrein in den Speicheldrüsen und im Mundspeichel, *Biochem. Z.*, **286**: 213, 1936.
- 94) Werle, E., Forrell, M. M., & Maier, L.: Zur Kenntnis der blutdrucksenkenden Wirkung des Trypsins, *Arch. Exp. Path. und Pharmak.*, **225**: 269, 1955.
- 95) Margolis, J.: Activation of plasma by contact with glass; Evidence for a common reaction which releases plasma kinin and initiates coagulation, *J. Physiol.*, **144**: 1, 1958.
- 96) Werle, E., Kehl, R., & Koebeke, K.: Über Bradykinin, Kallidin und Hypertensin *Biochem. Z.*, **320**: 372, 1950.
- 97) Margolis, J.: The mode of action of Hageman factor in the release of plasma kinin *J. Physiol.* **151**: 238, 1960.
- 98) Margolis, J.: The interrelationship of coagulation of plasma and release of peptides, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **104**: 123, 1963.
- 99) Jacobsen, S.: Substrates for plasma kinin-forming enzymes in human, dog and rabbit plasmas, *Brit. J. Pharmacol.*, **26**: 403, 1966.
- 100) 鈴木友二, 他: キニン遊離機構の酵素化学的研究, *日本医師会雑誌*, **63**: 913, 1970.
- 101) Schachter, M.: A delayed slow contracting effect of serum and plasma due to the release of a substance resembling kallidin and bradykinin, *Brit. J. Pharmacol.*, **11**: 111, 1956.
- 102) Bhoola, K. D., Calle, J. D., & Schachter, M.: The effect of bradykinin, serum kallikrein and other endogenous substances on capillary permeability in the guinea-pig, *J. Physiol.*, **152**: 75, 1960.
- 103) Eisen, V.: Observation on intrinsic kinin-forming factors in human plasma; The effect of acid, acetone, chloroform heat and euglobulin separation on kinin formation, *J. Physiol.*, **166**: 496, 1963.
- 104) Eisen, V.: Kinin-formation and fibrinolysis in human plasma, *J. Physiol.*, **116**: 514, 1963.
- 105) 森口尊文: 血液内キニン生成機作の分析, I 報 ストレプトキナーゼによるキニン生成の条件, *日本生理学雑誌*, **30**: 446, 1968.
- 106) 森口尊文: 血液内キニン生成機作の分析, II 報 大量ストレプトキナーゼによるキニン生成機作の分析, *日本生理学雑誌*, **30**: 457, 1968.
- 107) Kraut, H., Frey, E. K., & Werle, E.: Über die Inaktivierung des Kallikreins; über dieses Kreislaufhormon, *Z. physiol. Chem.*, **192**: 1, 1930.
- 108) Kunitz, M., & Northrop, J. H.: Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, trypsin inhibitor and inhibitor-trypsin compound, *J. gen. Physiol.* **19**: 991, 1936.
- 109) Trautschold, I., & Werle, E.: Spectrophotometric determination of kallikrein and its inactivators, *Z. physiol. Chem.*, **325**: 48, 1961.
- 110) Werle, E.: Über einen Hemmkörper für Kallikrein und Trypsin in der Rinderlunge *Z. physiol. Chem.*, **338**: 228, 1964.
- 111) Kraut, H., & Bhargava, N.: Des Verhalten des Kallikrein-Inaktivators aus Rinderparotis gegenüber Fermenten II, *Z. physiol. Chem.*, **334**: 236, 1963.
- 112) McCutcheon, A. D., & Race, D.: Experimental pancreatitis; Use of a new antiproteolytic substance, Trasylol, *Ann. Surg.*, **158**: 233, 1963.
- 113) Thal, A. P., Kobold, E. E., & Hollenberg, M. J.: The release of vasoactive substances in acute pancreatitis, *Am. J. Surg.*, **105**: 708, 1963.
- 114) Tice, D. A., Reed, G. E., Clauss, R. H., & Worth, M. H.: Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open-heart operations, *J. Thoracic. Cardiovasc. Surg.*, **46**: 673, 1963.
- 115) Tice, D. A., Worth, M. H., Clauss, R. H., & Reed, G. H.: The inhibition of Trasylol of fibrinolytic activity associated with cardiovascular operations, *Surg.*

- Gynec. & Obstet., 119:71, 1964.
- 116) Nordstrom, S.: Proteinase inhibitors in thoracic surgery, Acta Chir. Scand. Suppl. 378:71, 1968.
- 117) 田口善作, 他: 体外循環時の凝固機能と Trasylol の効果に関する研究, 外科診療, 11:1285, 1969.
- 118) Mammen, E. F.: 体外循環における Trasylol の応用, Neue Aspekte der Trasylol-Therapie (1966) (Bayer 社文献集)
- 119) 砂田輝武, 他: 止血剤と抗凝固剤, 外科診療, 12:18, 1970.

## Change of Kinin-System in Extracorporeal Circulation

By

Shigeki HAYASHI

The 2nd Department of Surgery, Okayama University Medical School.

(Director: prof. Terutake SUNADA, M. D.)

One of common factors of bleeding tendency during and after extracorporeal circulation is due to fibrinolysis. Moreover, it is a well known fact that kinin-system, which is activated by fibrinolysis, Hageman factor, trypsin and tissue activator, is responsible for pathological changes of hemodynamics in shock, inflammation, pancreatitis etc.

Therefore, it would readily be conceivable that kinin-system was also activated by extracorporeal circulation through the activation of fibrinolysis and Hageman factor, since extracorporeal circulation activates fibrinolysis and Hageman factor.

This study is to report activations of kinin-system in 37 patients who underwent open heart surgery by determining plasma kininogen (kinin precursor).

The results obtained were as follows:

1. Activation of fibrinolysis during and shortly after extracorporeal circulation was observed.
2. Plasma kininogen was markedly reduced during extracorporeal circulation and resumed to normal after extracorporeal circulation, which would be suggestive of release of kinin.
3. AMCHA (50mg/kg) inhibited fibrinolysis due to extracorporeal circulation and fibrinolysis returned to normal 180 min. post-operatively.
4. Trasylol of 10,000 units per kilogram was equivalent to AMCHA of 100,000 units for a child and 200,000 units for an adult were often suboptimal.
5. Trasylol was also effective in suppressing occurrence of kinin activation.