
臨 床

体外循環下開心術における血漿プラスミノゲン及び
高分子キニノーゲンの変動と FOY 投与の効果

京都大学医学部外科学教室第2講座（主任：日笠頼則教授）

石原 浩, 松田 光彦, 龍田 憲和, 小西 裕
南 一明, 松田 捷彦, 山里 有男, 村田 雄彦
千葉 幸夫, 大仏 正隆, 村田 真司, 白石 義定
村口 和彦, 日笠 頼則

滋賀医科大学検査部

安 永 幸 二 郎

小野薬品中央研究所

桶 川 忠 夫, 大 野 博 之

〔原稿受付：昭和55年1月8日〕

The Effect of FOY on the Levels of Plasma Plasminogen
and High Molecular Weight Kininogen during
Extracorporeal Circulation with Use of
Heart-Lung Machine

HIROSHI ISHIHARA, MITSUHIKO MATSUDA, NORIKAZU TATSUTA, YUTAKA KONISHI,
KAZUAKI MINAMI, KATSUHIKO MATSUDA, ARIO YAMAZATO, KATSUHIKO MURATA,
YUKIO CHIBA, MASATAKA OSARAGI, SHINJI MURATA, YOSHISADA SHIRAISHI,
KAZUHIKO MURAGUCHI, YORINORI HIKASA

KOHJIRO YASUNAGA

Department of Clinical Inspection Shiga Medical College

TADAO OKEGAWA and HIROYUKI OHNO

Research Institute Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

Key words : Open heart surgery, Extracorporeal circulation, Plasma plasminogen, Plasma high molecular weight kininogen, FOY.

索引語：開心術，体外循環，血漿プラスミノゲン，血漿高分子キニノーゲン，FOY.

Present address: The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, 606, Kyoto, Japan.

The study was undertaken to investigate the effect of FOY on the levels of plasma plasminogen (measured by chromogenic substrate S-2251) and high molecular weight (HMW) kininogen (measured by the bioassay using the rat uterus) during extracorporeal circulation with use of heart-lung machine, as compared with the control untreated with FOY.

FOY 1,000mg (10 vials) was dissolved in 500ml of glucose solution and infused at the rate of 400mg/200ml/60minutes into the reservoir installed in the circuit of the heart-lung machine. Blood samples were collected from the radial artery before and after extracorporeal circulation and from the arterial line of the extracorporeal circuit during extracorporeal circulation.

The basic therapy such as heparin (3 mg/kg) and aprotinin (50,000-100,000U/person), which had been employed before the present trial, was continued without change.

The results are shown in the attached tables and figures. As compared with the values before initiating extracorporeal circulation, the both of plasminogen and HMW kininogen levels were remarkably reduced in the control group, whereas no significant change was observed in the FOY-treated group. FOY significantly inhibited the both levels during extracorporeal circulation ($p<0.01$).

I 緒 言

開心術の補助手段として体外循環法は不可欠のものであり、本法の改良、進歩によって手術成績の向上がもたらされたといっても過言ではない。しかしながら長時間体外循環については未だ解決されない点も多く、より高度の手術手技を実施するにあたり、さらに長時間の安全な体外循環を可能にする必要性が生じて来ている。血液成分の破壊によって引き起こされる出血傾向や Splanchnic pooling あるいは Sequestration と呼ばれる現象、そして Post-perfusion lung といわれる肺合併症などは長時間体外循環に頻発する重大な合併症であり、これらが心臓手術の予後に与える影響の大きい事は周知のことである。これら合併症に対する目的で体外循環にともなう血液凝固因子の変動に着目して多くの研究がなされてきた^{3),7),12)}。すなわち上述のような病態においては微小血管系の障害を必ずともない、これが合併症誘発の原因と考えられ、最近ではその因子として体外循環中に遊離されるヒスタミン、セロトニン、血漿キニン、プラスミンなどの chemical mediators^{3),12)} の消長が重要と考えられている。一方蛋白分解酵素阻害剤がこれら因子の遊離阻

害剤として注目され、体外循環後に発生する血液線溶能亢進やキニン生成の抑制効果が報告されている^{6),8),10)}。著者らは抗プラスミン効果を目的として従来よりトラジロールを開心術中および術後に用いているが、今回トラジロールよりも低分子でより抗原性が少いといわれる蛋白分解酵素阻害剤 FOY を体外循環中に投与し、経時的に血漿高分子 (HMW) キニノーゲンとプラスミンノーゲンを測定し、キニン系及び線溶系の変動について検討したので、その成績の概要を報告する。

II 対象と方法

1. 対象：研究の対象としては京都大学第2外科において体外循環下に開心術を施行した32症例を無作為に選んだ。年齢は1才から60才、性別は男18例、女14例であり、疾患別では大別すると先天性心疾患22例、後天性心疾患10例でその詳細は表1のとおりである。32例を FOY を投与しない群16例と投与した群16例に分けた。

2. 投与方法：FOY 1000mg を5%ブドウ糖液500mlに溶解し、成人では全量を、幼小児においては250mlを体外循環開始と共に30分間に100mlの速度で人工心肺回路内貯血槽に点滴投与した。

Table. 1 Classification of Patients

congenital	22
VSD	6
ASD	7
TOF	9
acquired	10
Mitral valve disease	6
Aortic valve disease	2
Coronary disease	2
total	32

Table. 2 FOY-untreated group in which plasminogen was measured

case	name	sex	age	disease	e.c.c. time (min.)
1	T.T.	M	5	TOF	130
2	M.K.	F	31	MR	112
3	C.M.	F	2	TOF	118
4	M.Y.	M	4	TOF	97
5	M.O.	M	2	TOF	114
6	T.K.	M	5	VSD	74
7	F.K.	M	44	MS	65
8	Y.U.	F	6	ASD	36
9	M.N.	F	8	ASD	31
10	Y.K.	F	6	VSD, PDA	59
11	M.K.	F	6	ASD	47

e.c.c. : extracorporeal circulation

Table. 3 FOY-treated group in which plasminogen was measured

case	name	sex	age	disease	e.c.c. time (min.)	FOY total dose (mg)
1	F.F.	F	35	MS	121	800
2	T.K.	M	46	AR	130	800
3	H.Y.	M	27	VSD	81	800
4	Y.S.	M	60	MI	122	400
5	K.K.	M	7	ASD	34	200
6	M.T.	M	3	ASD, PS	38	200
7	Y.O.	F	3	TOF	135	400
8	Y.T.	F	27	TOF	102	800
9	Y.O.	F	2	VSD, PH	81	500
10	K.N.	M	2	TOF, ASD	119	800

e.c.c. : extracorporeal circulation

Table. 4 FOY-untreated group in which HMW kininogen was measured

case	name	sex	age	disease	e.c.c. time (min.)
1	T.M.	M	41	ASD	58
2	T.K.	M	3	VSD, MR	110
3	H.T.	F	31	MRS	110
4	K.W.	M	1	TOF	129
5	T.T.	M	5	TOF	130

e.c.c. : extracorporeal circulation

Table. 5 FOY-treated group in which HMW kininogen was measured

case	name	sex	age	disease	e.c.c. time (min.)	FOY total dose (mg)
1	Y.O.	F	38	MRS	131	800
2	M.Y.	M	42	ASD	32	800
3	T.S.	F	9	ASD	28	200
4	I.I.	M	50	ASR	176	800
5	C.T.	M	47	MI	110	800
6	Y.I.	F	34	MRS	55	800

e.c.c. : extracorporeal circulation

3. 測定方法：体外循環開始前及び終了後に生体の動脈穿刺カニューレから採血し，体外循環中には20分毎に人工心肺動脈回路の側口より採血を行った。採取した血液は直ちに遠沈器にて血漿分離を行い，血漿は測定時まで凍結保存した。FOY 非投与群，投与群とも採取した血漿中のプラスミノゲン及び高分子(HMW) キニノーゲンを測定し，体外循環前，体外循環中および体外循環後の測定値を比較した。プラスミノゲンの測定は FOY 非投与群の11例及び投与群の10例，計21例について行い，発色物質 S-2251 を用いてエンドポイント法により 405nm の吸光度から測定し，正常ヒト血漿におけるプラスミノゲン値を100として被検血漿プラスミノゲンの比率として表わした。高分子キニノーゲンの測定は FOY 非投与群の5例及び投与群の6例，計11例について行った。測定法は被検血漿をガラス面と十分接触後エタノール抽出を行い，ラット子宮を用いた Bioassay 法にて Bradykinin 相当量として測定したが，体外循環による血液稀釈を考慮して血漿蛋白 1g/dl あたりの高分子キニノーゲン量として表わした。対象となった症例の測定項目及び体外循環時間などの背景は表2～表5

に示すとおりである。

Ⅲ 検査成績

1. 血漿プラスミノゲン

測定対象例のうち FOY 非投与群と投与群において年令, 体外循環時間に差はなかった (表 6)。プラスミノゲン値は FOY 非投与群については体外循環前値の 87.36 ± 13.44 が体外循環中は 73.70 ± 14.66 と減少し, 循環後は 102.00 ± 19.01 と再び増加する傾向を示した。これに対し FOY 投与群においては体外循環前値 87.46 ± 16.23 が体外循環中は 80.50 ± 13.83 と非投与

群に比較しその減少は軽度にとどまっている ($P < 0.05$)。これを FOY 非投与群, 投与群間で正確に対照させるために両群共体外循環前値を 100 % として対比してみると投与群は非投与群に比し体外循環中におけるプラスミノゲン値の減少が軽度であることが一層の有意性をもって確認された ($P < 0.01$) (図 1)。

2. 血漿高分子 (HMW) キニノーゲン

測定対象例を年令, 体外循環時間などの背景では FOY 投与群が非投与群よりも高令者が多いが ($P < 0.05$) , 体外循環時間においては両者間に有意差はみられなかった (表 7)。血漿高分子キニノーゲン値は

Table. 6 Plasminogen measured group

	FOY-treated group mean $\pm$ sd (n)	FOY-untreated group mean $\pm$ sd (n)	p
Age	21.2 $\pm$ 21.0 (10)	10.8 $\pm$ 13.6 (11)	ns
e.c.c. time (min.)	96.3 $\pm$ 36.8 (10)	80.3 $\pm$ 35.4 (11)	ns
Plasminogen values			
Pre-e.c.c.	87.46 $\pm$ 16.23 (11) [100%]	87.36 $\pm$ 13.44 (11) [100%]	ns
During e.c.c.	80.50 $\pm$ 13.83 (43) [97.05 $\pm$ 17.22%]	73.70 $\pm$ 14.66 (40) [86.13 $\pm$ 17.67%]	p < 0.05 [p < 0.01]
Post-e.c.c.	85.50 $\pm$ 4.80 (4) [86.25 $\pm$ 5.73%]	102.00 $\pm$ 19.01 (7) [95.86 $\pm$ 18.72%]	ns [ns]

[] : Parenthesized figures are % of pre-e.c.c. values.
e.c.c. : extracorporeal circulation

Table. 7 HMW kininogen measured group

	FOY-treated group mean sd (n)	FOY-untreated group mean sd (n)	p
Age	36.7 $\pm$ 14.8 (6)	16.2 $\pm$ 18.5 (5)	p < 0.05
e.c.c. time (min.)	88.7 $\pm$ 59.8 (6)	107.4 $\pm$ 29.3 (5)	ns
HMW Kininogen values			
Pre-e.c.c.	4.98 $\pm$ 1.57 (6) [100%]	4.06 $\pm$ 1.99 (5) [100%]	ns
During e.c.c.	4.18 $\pm$ 2.04 (23) [94.86 $\pm$ 48.04%]	2.40 $\pm$ 1.97 (24) [61.08 $\pm$ 38.39%]	p < 0.01 [p < 0.01]
Post-e.c.c.	4.14 $\pm$ 1.11 (7) [89.29 $\pm$ 27.29%]	3.18 $\pm$ 2.51 (4) [68.5 $\pm$ 21.67%]	ns [ns]

[] : Parenthesized figures are % of pre-e.c.c. values.
e.c.c. : extracorporeal circulation

Fig. 1 Plasminogen levels before, during and after extracorporeal circulation

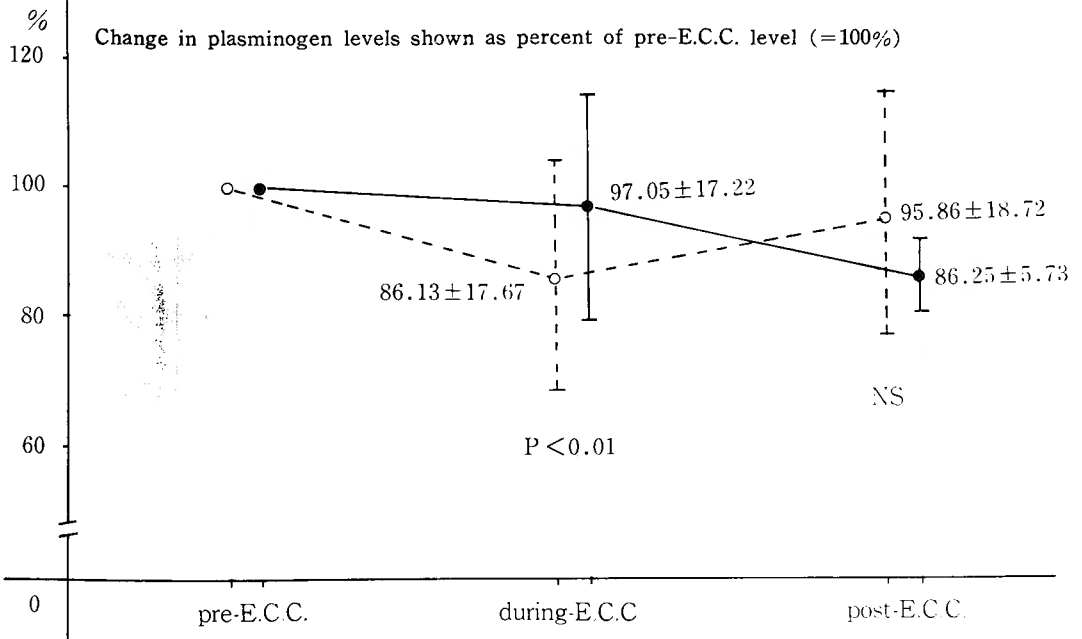
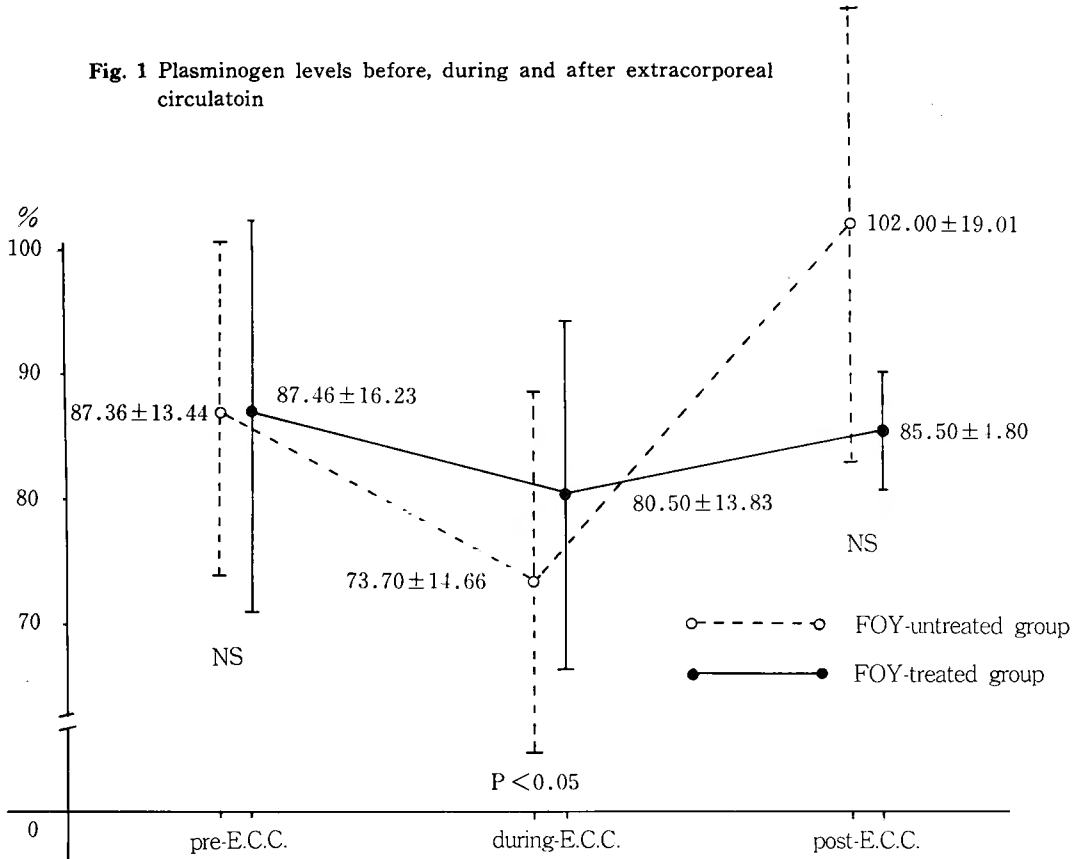
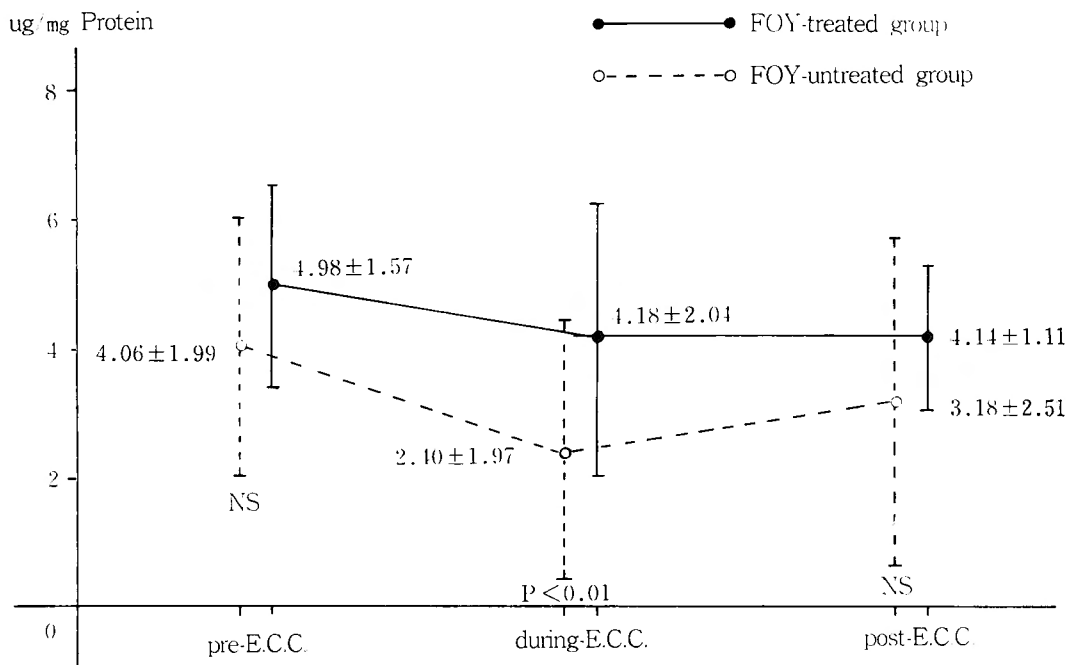
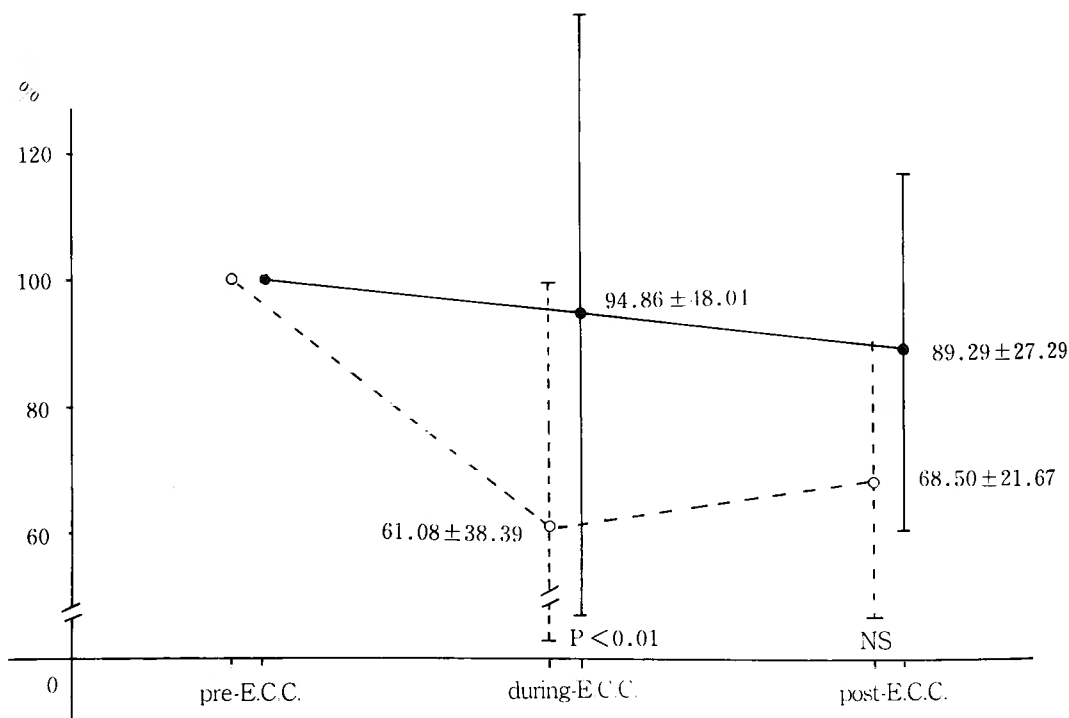


Fig. 2 HMW kininogen levels before, during and after extracorporeal circulation



Change in HMW kininogen levels shown as percent of pre-E.C.C. level (=100%)



FOY 非投与群では体外循環前値 4.06 ± 1.99 が体外循環中は 2.40 ± 1.97 と著明に減少し、体外循環後は 3.18 ± 2.51 とわずかながら回復していた。FOY 投与群では体外循環前値 4.98 ± 1.57 が体外循環中は 4.18 ± 2.04 とその減少は軽度である。体外循環後は回復傾向がみられ高分子キニノーゲン量としてはよく保たれていた。プラスミノーゲンの場合と同様に FOY 投与群、非投与群共体外循環前値を 100% として対比してみると体外循環中の高分子キニノーゲン値は FOY 非投与群において投与群よりも有意に低値であった ($P < 0.01$) (図 2)。

なお、血液成分の破壊が少ないといわれる膜型人工肺を用いた体外循環におけるプラスミノーゲン、高分子キニノーゲン値の変動は気泡型人工肺を用いた場合との間に有意差を認めなかった。

IV 考 按

プラスミノーゲン¹⁾は動物血中に存在する蛋白質分解酵素プラスミンの前駆体でありプラスミノーゲンアクチベーターによって活性化されプラスミンとなる。活性化されたプラスミンは血中で凝固反応の結果生成されたフィブリンに働いてそれを溶解させ線溶現象をおこさせる。線溶能の亢進は開心術後の出血傾向につながり、術後状態をより重篤なものにする原因の 1 つである。従って著者らは開心術に伴う出血傾向発症の一因子としてのプラスミノーゲンに着目してその動向を検討した。体外循環にともなう出血傾向に関する報告は多く、灌流血液中の凝固因子の低下と線溶能の亢進が関与するとされている。このために生じる出血傾向は術後十数時間まで持続することが多く^{8), 10)}、この期間中における諸種凝固能の低下と線溶能の亢進の予防は術後管理上重要である。また体外循環時には異物面接触によるハーゲマン因子の活性化等が起り、凝固亢進状態を生来し、血栓症等の重篤な合併症につながることが知られている⁴⁾。線溶能抑制剤としてイプシロンアミノカプロン酸 (EACA) あるいは Trans-AMCHA (トランサミン) があり、プラスミノーゲンの活性化阻止物質として用いられ、われわれもその出血傾向発症の予防効果を認めている。しかし、上記製剤はプラスミンに対する作用は少ないとされている。従って凝固因子の消費に伴う、いわゆる 2 次線溶能亢進状態に対しては無効である場合が多い。最近トラジロールがプラスミンに作用して 1 次線溶、2 次線溶両者への抑制作用をもち、開心術にともなう出血傾向防

止に有効であったとする報告がみられる¹⁰⁾。しかしトラジロールは分子量の大きい生物製剤であるため生体に対する抗原性が強く、ショック発生例の報告もみられる。これに対し FOY はトラジロールと同様の作用をもつ蛋白分解酵素阻害剤であるが、化学合成物質で分子量が小さく抗原性が少ないとされ、より安全な製剤としての期待がもたれている。

蛋白分解酵素であるカリクレイン・プラスミン・トリプシンなどはキニノーゲンに作用しキニンを生成遊離させる。特に高分子キニノーゲンは主として血漿カリクレインによって特異的にブラジキニンを遊離させる物質として知られている。キニン^{11), 9)}は末梢血管拡張・細静脈透過性亢進作用を持ち、体外循環時に微小血管において血球凝集・血流停滞などの変化をおこし、いわゆる Splanchnic pooling あるいは Sequestration などの原因となる⁵⁾。又肺の微小循環においても肺小血管および肺胞周囲の出血・浮腫・無気肺などショック肺に酷似した病変の原因となり、いわゆる Post-perfusion lung をひきおこすと考えられている¹¹⁾。キニンは肺循環を一回通過すると約 78% が血中から消失するといわれている²⁾が、肺循環を迂回する完全体外循環においては長時間キニンが循環血液中にとどまることが考えられ、微小血管系障害の主役となる可能性がある。現在では遊離キニンを直接検出することが困難なため、血漿蛋白質当りのキニノーゲン量を測定し、キニノーゲンの消費を推定することで代用するのが通常の方法であり、長岡⁹⁾は体外循環中におけるキニノーゲンの減少が遊離キニンの増加を示唆しているとしている。今回著者らは血漿中の不活性なハーゲマン因子をガラス接触により活性化し、この活性化されたハーゲマン因子がプレカリクレインをカリクレインに活性化し更にこのカリクレインが高分子キニノーゲンに作用して遊離するキニンを Bioassay して高分子キニノーゲン量として測定した。体外循環中における血液希釈の影響を除外した血漿蛋白質当りの高分子キニノーゲンの減少は FOY 投与によって有意差をもって抑制されており、この成績は体外循環中の異物接触によりハーゲマン因子、血漿カリクレイン、プラスミン等の活性化を FOY が抑制したためと考えられる。

V 結 論

体外循環中の血漿プラスミノーゲン及び高分子キニノーゲンの動態を検索し次の結果を得た。

1. 血漿プラスミノーゲンは体外循環中は循環開始前値に比し減少するが、循環後には比較的すみやかに回復する。FOY 投与により、体外循環中のプラスミノーゲンの減少は有意に制御され、プラスミノーゲンの消費抑制・線溶能亢進の阻止が示唆された。

2. 血漿高分子キニノーゲンは体外循環中は循環開始前値に比しかなり減少する。FOY 投与により体外循環中の減少は推計学的な検討によっても有意に軽度にとどまり体外循環後の回復もすみやかである。従って FOY 投与によりキニン生成が抑制され微小循環障害の発症を予防する効果があるものと考ええる。

文 献

- 1) 青木延雄, 岩永貞昭: 凝固・線溶・キニン, 中外医学社, 1979.
- 2) Ferreira SH, et al. Disappearance of bradykinin and eledoisin in the circulation and vascular beds of the cat. *Br J Pharmacol* 30 : 417-424, 1967.
- 3) Hollenberg M, et al : Vasoactive substances liberated by prolonged bubble oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 45 : 402-411, 1963.
- 4) Kaplan AP, et al : Activation and control mechanisms of Hageman factor-dependent pathways of coagulation, fibrinolysis, and kinin generation and their contribution to the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 56 : 491-506, 1975.
- 5) Long DM, et al : The use of low molecular weight dextran and serum albumin as plasma expanders in extracorporeal circulation. *Surgery* 50 : 12-28, 1961.
- 6) 長岡秀郎: 体外循環中の血漿キニン系の変動並びにそれに及ぼすトラジロールの効果, *日外会誌* 75 : 587-598, 1974.
- 7) Seidel G, et al : Liberation of kinins during extracorporeal circulation? *Experientia* 28 : 1193-1198, 1972.
- 8) 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 : 178-184, 1964.
- 9) 鈴木友二: 生物界におけるキニン系, *日本臨床* 36 : 2860-2864, 1978.
- 10) 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 : 1285-1294, 1969.
- 11) Veith FJ, et al : Pulmonary microcirculatory response to shock, transfusions, and pump-oxygenator procedures: A unified mechanism underlying pulmonary damage, *Surgery* 64 : 95-109, 1968.
- 12) Yong NK, et al : Increased pulmonary vascular resistance following prolonged pump oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49 : 580-587, 1965.