

低体温麻酔及び普通全麻手術時の Plasmin 系に関する 臨床的, 実験的研究

東邦大学医学部第2 外科教室 (指導: 栗津三郎教授)

杉 山 卓 哉

〔原稿受付 昭和40年11月6日〕

Clinical and Experimental Studies of Plasmin System in Hypothermia and General Anesthesia During Surgical Operation

by

TAKUYA SUGIYAMA

From 2nd Clinic of Surgery, School of Medicine, Toho University
(Director: Prof. Dr. SABURO AWAZU)

The purpose of this investigation is to establish the relationship between hypothermia and general anesthesia in fibrinogen, fibrinolytic activity and fibrinogenolytic activity, and fibrinolytic activity and fibrinogenolytic activity were studied with, in vitro system, human purified plasmin under various temperatures and various incubation times.

They were estimated by the KONDO's dry weight method in euglobulin.

1) In both fibrinolytic activity and fibrinogenolytic activity before pre and during operation, generally anesthetized patients are stronger than patients in hypothermia, but both activities in patients anesthetized with hypothermia were tendency to increase at rewarming.

2) Fibrinogen has tendency to decrease during surgical operation under both anesthesia, but decrease of that in hypothermia was not so remarkable.

3) In dog's fibrinolytic activity and fibrinogenolytic activity, both of these activities showed similar changing rate to that of human, but change of fibrinogenolytic activity was not so remarkable at rewarming, also both activities increase under general anesthesia after transfusion.

4) In human purified plasmin, fibrinolytic activity and fibrinogenolytic activity were to established into about 6 hours incubation in this method, and in higher temperature during incubation that showed higher activities at 25°C-37°C.

目 次

第1章 緒 言

第2章 実験方法

I 実験材料及び麻酔方法

- a) 臨 床 群
- b) 動 物 群

c) 実験材料

II 測定方法

- a) 血中 Fibrinogen の測定法
- b) 血中 Fibrinolytic activity の測定法
- c) 血中 Fibrinogenolytic activity の測定法

第3章 実験成績

I 臨床群

- a) 人の正常値
- b) 低体温麻酔手術時
- c) 普通全麻手術時

II 動物群

- a) 低体温
- b) 低体温加温
- c) 低体温脱血
- d) 低体温脱血還血加温
- e) 低体温脱血還血EACA

f) 低体温脱血還血AMCHA

g) 普通全麻脱血

h) 普通全麻脱血還血

i) 普通全麻脱血還血EACA

j) 普通全麻脱血還血AMCHA

III 人精製 Plasmin の Fibrinolytic activity と Fibrinogenolytic activity

a) 時間と溶解量

b) 温度と溶解量

第4章 考案

第5章 結論

第1章 緒言

低体温研究の歴史はかなり古く、1940年 Temple Fay¹⁾により初めて悪性腫瘍の治療に関する発表があったが、悪性腫瘍の転移が温度の低い四肢に少ないことから寒冷が腫瘍の転移、増殖を抑えると云う考えからであった。

次いで1941年には Talbott が精神病患者の治療に低体温を行なつたが不成功であった。

1949年 Mc Quistan は心疾患に初めて手術中低体温麻酔を施行したが、これは発熱を抑える為に行なつたもので現在の様な低体温の概念ではなかつた。現在の如く新陳代謝の低下、組織の酸素消費の低下等により疾病の予防、治療を主目的とする実験的観察は、1950年 Bigelow²⁾³⁾⁴⁾により初めて心臓外科に應用され、現在までに10数年の歳月が経過したが、時には流行的に蔓延した時代さえあつた低体温麻酔が、方法、循環動態及び組織呼吸等幾多の研究がなされ、やつと着落すべき所に着落きつつあると云うのが現状であろう。

一方外科的処置も拡大され、それに伴つて各種の人工臓器の発達も急速に進歩し、又、最近では臓器移植、四肢接合などが行なわれる様になり、それに伴い大量の輸血、輸液、抗凝固剤の使用がなされているが、その副作用として出血傾向が認められ、その対策についても研究がなされている。その一つとして Fibrinolysis がある。Fibrinolysis の起る事はかなり古く 1887年 Green が発見し、1893年 Dastre⁵⁾が実験的に証明した。その後幾多の研究がなされ、1936年 Mac Farlane により外科手術後、また外傷後一過性に Fibrinolysis が起る事を臨床上認め Mac Farlane & Biggs⁶⁾ は手術患者について、術前、術後の Fibrinolysis の変化を研究し術後一過性に高度の Fibrinolysis を認めた。

尚術前の恐怖感、前麻酔¹⁰⁾、麻酔の影響も Fibrinolysis に関係し、Alarm reaction の一部として血中の Proteolytic System の活性化が起ると述べている。又 Tag-non⁷⁾は犬に出血性 shock を起して、Fibrinolysis を認めている。Bidwell⁸⁾ Müllertz⁹⁾ は Plasmin は Fibrin のみでなく Fibrinogen にも作用し共に溶解さすが、Fibrin により強く作用する事を認めている。Pison et al¹⁰⁾ は Fibrinolysis の増加は一時的現象であり術中突然出現し消失する事がしばしば有り Fibrinolysis, Fibrinogen, Inhibitor は個々には関連がないと述べている。F. Nour-Elin¹¹⁾ は Thrombin と Fibrin の相互作用及び Plasma thromboplastin の作用は、温度変化に非常に敏感であり Plasminogen は低温では抑制されるが、すでに形成された Plasmin は Fibrinolytic activity を保持する事を述べている。低体温時に Fibrinolysis と Fibrinogenolysis を比較して行なつた研究はあまりない。よつて著者は臨床上に比較的侵襲の大きな手術の低体温麻酔時及び普通全麻時の Fibrinogen, Fibrinolytic activity, Fibrinogenolytic activity を比較し、あわせて、犬の実験で両麻酔時に脱血、還血、加温を行なつた際のそれらについても検討を行なつた。又人精製 Plasmin を使用し Incubation 時間と溶解度及び Incubation 温度と溶解度について in vitro の実験を行ない、若干の知見を得たので報告する。

第2章 実験方法

I 実験材料及び麻酔方法

a) 臨床群

低体温法の冷却法にも種々の方法がある。主として次の様な方法が一般に用いられている。I) 表面冷却法¹²⁾、その中には (a) 氷嚢法 (Application of Ice bags), (b) 浸水法 (Immersion method), (c) 空気冷

却法 (Air-cooling), II) 吸気冷却法 (Inhalation method), III) 体腔内冷却法 (Body-cavity cooling), (a) 胃内冷却法 (Intragastric cooling), (b) 食道内冷却法 (Intraesophageal cooling), IV) 全身血液直接冷却法 (Direct blood stream-cooling), V) 部分的冷却法又は選択的冷却法 (Differential or Selective cooling), (a) 頸動脈内冷水注入法, (b) 無名動脈内冷水注入法等であるが著者は表面冷却法の一つであるブランケット法 (Blankets method)^{26) 28) 29) 30) 31)} を用いた。この方法は Blanket の中に液体を循環させる道を内蔵しており、循環する液体の温度によって冷却又は加温も調節出来る装置で、患者の下に Blanket を敷いて冷却するのであるが、水中ポンプを使用し碎氷水 4℃ をバケツに入れて吸上げ、Blanket 内に注入、体の前面は両側より Blanket を被い使用する。この Blanket 法の利点は冷却をよりよく調節する事が可能であり、必要あれば容易に加温に切り換えることが出来る。又患者と実施者達が水に接触する事なく実施出来る。更に手術台上で出来るので手術中でも冷却、加温が可能である利点を備えている。然しその不利の点は冷却の速さは浸水法、灌注法に比して著しく遅い点である。

著者は普通全身麻酔群の対称患者は手術侵襲の大きなものの中から選んだ。尚低体温麻酔の対称例も同様で手術侵襲度の大きなものが選ばれているので、それ等の麻酔前処置に特に注意が肝要である。表 2. 3. 4. の「前」の血液は手術前日肘静脈より採血した。精神的影響が Plasmin 系に影響されているものも有ると思われるし、又その疾患により、例えば著者の低体温麻酔手術例は脳腫瘍が大半で腫瘍それ自体が Plasmin 系に及ぼす影響及び術前日迄の処置、例えば貧血に対して輸血等、種々の factor を考慮する必要があるが、臨床例としては一応術前日の血液を「前」として術経過を観察した。前処置として術前日ラボナ錠 1~2 mg/kg, ビレチアジン錠 1 mg/kg 等を内服させ、患者の不安焦燥を除き、安静、鎮静になる様努めた。術前基礎麻酔としては Pethidine (オピスタン) 70mg~105mg 及び硫アトを術前 1 時間に分割筋肉注射する。更に術前脱水状態にあるもの、低蛋白血症、貧血等のあるものに輸血、補液、電解質等の投与を行ない可及的に一般状態の改善を計った。「前処置」の血液はこれらがすべて完了し、麻酔に移行せんとする際に採血した。導入麻酔にはラボナール 300mg~400mg, S・C・C 成人 40~60mg の静注で、カフ付 tube の Intubation を行ない、循環麻酔器と接続し、維持麻酔にはエーテル、又は笑気、

フローセンをを用い麻酔深度を第三期 2~3 相として麻酔状態が安定した所で、表 2, 3, 4. の「麻酔」の採血を行なう。普通全身麻酔群では、次で手術に移行し手術終了迄 30 分間隔で主として肘静脈で採血を行なう。一方低体温麻酔は一般全身麻酔が完了した所で冷却に移行する。温度は直腸温で電気自動温度計を使用し、冷却は Afterdrop を加味して直腸温平均 31~32℃ まで行ない冷却度は平均 20 分で 1℃ の割合で行なう。冷却中止後の Afterdrop は平均 2~3℃ である。冷却に要する時間は 90 分~120 分で、加温は手術創閉鎖後及び手術の進行を観察しながら術中より行なつた。と云うのは加温開始しても背部のみでは開始後 30 分間位は温度の変動を来さない。加温には 40~45℃ 前後の温水を用い、直腸温 34~35℃ で中止し自然体温の上昇を待たつた。加温速度は冷却より長時間を要し 120~150 分であり、採血中冷却開始から加温終了迄の間 30 分間隔で、主として頸静脈又は大腿静脈で行なつたが、時にそれら動脈で行なつた事もある。

b) 動物群

実験に用いた雑犬は 66 頭で、体重 7~15kg のもので雄雌の別なく、ラボナール 200~250mg を静注し直ちに股動脈より「前」を採血、カフ付 tube を挿管し、循環麻酔器にてエーテル、O₂ 半閉鎖にて麻酔を維持した。血圧は股動脈圧にて測定した。低体温麻酔はブランケット法 (大きさ 1.5×0.8m のゴム性袋を作り) に氷枕及び氷嚢を追加し直腸温 30℃ を標準に行ない、冷却時間 60~90 分を要した。加温は 45~47℃ の温水で、36℃ 迄完全に加温を行ない所要時間約 2 時間を要した。脱血は 25cc/kg を所要時間約 30~40 分間に行ない、股動脈圧 30~40mmHg を維持し、脱血状態を 30 分間維持し動脈血を股動脈より採血検査を行ない、還血は脱血血液を使用し 10% クエン酸ソーダー 1/10 量を抗凝固剤として使用し、還血速度は静脈輸血 50cc/10 min を基準として行なつた。

c) 実験材料

Fibrinolysis, Fibrinogenolysis の抑制剤として Epsilon (EACA) 300mg/kg, その誘導体 Trans-4-Aminomethylcyclohexanecarboxylic Acid (Trans 型 AMCHA) 30mg/kg を還血血の中に入れ還血終了後 30 分で採血を行なつた。

Thrombin: 持田製薬会社のものを使用した。

牛 Fibrinogen: 東邦大学生化学教室製のものを使用した (製法: 第 24 回日本血液学会総会発表)

II 測定方法

a) 血中 Fibrinogen の測定法²¹⁾²⁵⁾

抗凝固剤として酢酸カリ塩を血液 1 ccにつき 2 mg の割合に添加する。血液 5 cc を採血し溶血を起させぬ様に遠沈し、血漿を分離し次で生食水 30 cc を精洗せる試験管にとり、それに新鮮血漿 1 cc を加え、これに Thrombin 液一定量 (10 mg) を添加しよく混和して、トルオール少量加え 37°C 1 時間放置する。その後、乾燥濾紙で濾過し約 20~30 cc の生食水で洗滌、濾紙上に残存せる Fibrin を他の乾燥濾紙で母液を充分吸収させ、得られた Fibrin 塊を予め秤量せるカバーガラスにのせ、95~100°C に調節せる乾燥器にて 24 時間乾燥させ、その後デシケーター中にて冷える迄放置し、トーションバランスにて正確に定量する。即ち Fibrinogen 量を Fibrin として定量した。著者は実験初期 Micro-kjeldahl 法²⁴⁾にて定量したが乾燥重量法と差を認めぬ為簡便な本法を用いた。

b) 血中 Fibrinolytic activity の測定法¹⁴⁾²¹⁾²²⁾

23)

Plasmin activity の測定法には元来種々の方法が記載されている。即ち、Mac Farlane の法、その変法¹²⁾、Unger の法、Loomis の法¹³⁾、Lewis の法¹⁴⁾、Euglobulinolysis time¹⁵⁾¹⁶⁾による法、Viscosimetry¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾による法、Heated fibrin plate による法²⁰⁾²¹⁾²²⁾等であるが、それ等測定法に一長一短あり、例えば Loomis 及び Lewis の方法は Plasmin 単位が高単位でないと利用出来ないし、又 Viscosimetry の方法は基質に Casein を使用しており、Caseinolytic Plasmin を測定する事に成り、Heated plate method は牛 Fibrinogen より Fibrin plate を作り、heat する事により含有される Plasmin 系の Enzyme を inactive にする為優れているが、計測にあたり溶解面積を求めるのに困難である。そこで著者は近藤²³⁾が考案せる方法を用いた。この方法は Fibrin が Plasmin に溶解されて、溶解性の蛋白様物質或は Polypeptide に分解され、これ等の物質は濾紙にて濾過可能で Fibrin は濾紙上に残存する事よりヒントを得て考案されたもので、この方法によれば Fibrinogenolysis も測定出来る利点を持つている。

測定方法は血液 3 cc を凝固後 3000 回転 15 分間遠沈し、血清 1 cc を取り 19 cc の蒸溜水にて希釈し 0.5% 醋酸で pH メーターにて検体を pH 5.2 とする。それを遠沈し inhibitor と分離し沈査を生食水 1 cc にて溶解し (Euglobulin) 被検液を作る。被検液 0.2 cc と Heparin 液 (1000/cc 単位) 1 滴 (0.04 cc) 牛 Fibrinogen 液 10 mg を添加しよく混和後に Thrombin 液 (100/cc 単位) を 0.4

cc 添加し、よく混和後 37°C、24 時間放置、残存せる Fibrin を濾紙にて慮過し、20~30 cc の生食水にて洗滌し、濾紙上の Fibrin 塊を別の乾燥濾液にて母液を充分吸収し、前記乾燥重量法にて測定する。その際被検液を入れない standard を必ず数本作りそれを基質の量とする。

c) 血中 Fibrinolytic activity の測定法¹⁴⁾

21)22)23)

前述した Fibrinolytic activity と同様に行なうが前者に於いては被検液、Fibrinogen を混和すると直ちに Thrombin を加えて Fibrin を折出せしめたが、Fibrinogenolytic activity の測定は被検液 0.2 cc と Fibrinogen 液を混和後、37°C 24 時間放置後に Thrombin を前者同様に混和し、更に 37°C 1 時間放置後に折出せる Fibrin を前者同様に定量する。

第3章 実験成績

I 臨床群

a) 正常人測定値

乾燥重量法による正常人の Plasmin 系は表 1 の様に Fibrinogen 最低 340 mg/dl、最高 450 mg/dl で平均 378 mg/dl であった。又 Fibrinolysis は被検液 0.2 cc の Fibrin 溶解量の絶対値で 0.1~0.4 mg の間にあり平均 0.23 mg、Fibrinogenolysis は 0.1~0.3 mg で平均 0.17 mg で Fibrinolysis の方が、ほんのわずかであるが Activity が強い。

表 1 正常人測定値

No.	Fibrinogen	Fibrinolysis	Fibrinogenolysis
1	410 mg/dl	0.3 mg	0.2 mg
2	450	0.1	0.1
3	360	0.2	0.1
4	360	0.4	0.3
5	350	0.1	0.2
6	340	0.1	0.1
7	380	0.4	0.2
平均	378	0.23	0.17

b) 低体温麻酔手術時

表 2 の様に 15 例中脳腫瘍は 11 例で、その大半をなし他は心疾患、門脈疾患、縦隔洞腫瘍、外傷による視束管骨折が各 1 例づつで上段の数字は絶対値 (溶解量) を表わし、下段は $\left(\frac{N}{V} - 1\right) \times 100$ (V = 「前」, N = 前処置及び麻酔、術中経過各時間値) 変動率を示す。

表 2 低体温麻酔手術時 Fibrinogen の変動

(上段=実測値 mg/dl)
 下段= $\left(\frac{N}{V}-1\right) \times 100$
 (加)=加温開始

No.	病 名 性	前	前処置	麻酔	30分	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
1	脳腫瘍 早	410 0	370 -10	360 -12	360 -12	350 -15	400 -2	400 -2	380 -2	320 -21	(加) 370 -10	370 -10	340 -17	310 -24	310 -24
2	" 早	600 0	400 -33	400 -33	450 -25	490 -18	440 -10	360 -40	(加) 320 -46	320 -46	420 -30	360 -46			
3	門脈高血圧 早	380 0	410 +8	420 +10	390 +3	370 -3	310 -18	290 -23	(加) 300 -21	290 -23	280 -26	360 -5	300 -21	290 -23	
4	ファロー氏 四徴 早	340 0	320 -6	360 +6	340 0	330 -3	(加) 340 0	310 -9	280 -18	340 0					
5	脳腫瘍 合	610 0	520 -15	530 -13	510 -16	460 -25	390 -34	(加) 420 -31	380 -38	380 -38	380 -38	370 -39	340 -44		
6	" 合	380 0	360 -5	310 -18	310 -18	320 -16	290 -24	300 -21	280 -26	230 -39	390 +3	230 -39	(加) 180 -52	210 -45	200 -47
7	" 合	220 0	200 -9	220 0	180 -18	240 +9	260 +18	300 +36	240 +9	200 -9	240 +9	(加) 200 9	220 0	220 0	280 +28
8	" 合	210 0	180 -14	210 0	200 -5	190 -10	170 -19	170 -19	210 0	180 -14	200 -5	(加) 160 -24	210 0	140 -33	140 -33
9	縦隔洞腫瘍 早	290 0	180 -38	200 -31	220 -24	280 -4	150 -46	260 -10	(加) 230 -21	290 0	190 -33	300 +4	330 +14		
10	視束管骨掛 合	350 0	420 +20	480 +36	440 +26	390 +11	420 +20	360 +3	330 -6	400 +14	(加) 380 +9	390 +11	350 0	220 -37	240 -31
11	脳腫瘍 合	650 0	500 -23	550 -15	580 -11	410 -37	590 -9	510 -22	(加) 580 -11	530 -19	550 -15	550 -15			
12	" 早	350 0	290 -17	270 -23	220 -37	300 -14	300 -14	290 -17	(加) 270 -23	210 -40	260 -26	300 -14			
13	" 合	290 0	260 -11	230 -21	210 -28	180 -38	270 -9	230 -21	(加) 230 -21	210 -28	180 -38	260 -11	290 0	400 +38	
14	" 早	380 0	300 -21	350 -8	340 -10	250 -34	250 -34	260 -31	(加) 230 -39	300 -21	340 -10	350 -8	300 -21		
15	" 早	350 0	300 -14	350 0	320 -8	320 -8	300 -14	350 0	(加) 300 -14	280 -20	320 -8	280 -20	300 -14		

「前」の値では最低値210mg/dl、最高値650mg/dlで、著明に減少した症例9の様に「前」の値290mg/dlのものが150mg/dlに減少し、変動率で-48%である。逆に増加したものは症例13の様に+38%である。手術中、出血量を出来るだけ頻回に測定し補正しているが、急激の

出血の際には時間的に多少のずれが有る為、例えば症例7, 10, 13等の様に一つの手術経過中にも「前」の値に対して減少(-), 増加(+)の変動を示す事から、Fibrinogen は手術、麻酔、輸血、冷却、加温等の Stress に対し敏感に反応し、短時間に反応を示す事が

表3 低体温麻酔手術時 Fibrinolysis の変動

$\left(\begin{array}{l} \text{上段=実測値mg} \\ \text{下段} = -\frac{N}{V} \\ \text{(加)} = \text{加温開始} \end{array} \right)$

No.	病 名	性	前	前処置	麻酔	30分	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
1	脳腫瘍	♀	0.5 1.0	0.9 1.8	0.1 0.2	0.7 1.4	0.2 0.4	0.9 1.8	1.7 3.4	0.4 0.8	1.0 2.0	(加) 0.5 1.0	1.3 2.6	0.2 0.4	1.3 2.6	0.3 0.6
2	〃	♀	0.6 1.0	0.5 0.8	0.5 0.8	1.6 1.0	0.7 1.1	0.7 1.1	0.9 1.5	(加) 0.9 1.5	2.4 4.0	2.4 4.0	2.1 3.5			
3	門脈高血圧	♀	0.6 1.0	0.9 1.5	1.6 2.7	0.9 1.5	1.2 2.0	1.2 2.0	0.8 1.3	(加) 1.3 2.1	1.8 3.0	3.2 5.3	1.4 2.3	1.2 2.0	1.2 2.0	
4	ファロー氏 四徴	♀	0.5 1.0	1.6 3.2	0.9 1.8	0.4 0.8	0.3 0.6	(加) 1.5 3.0	1.0 2.0	0.4 0.8	1.3 2.6					
5	脳腫瘍	♂	0.1 1.0	1.4 14.0	0.1 1.0	0.1 1.0	0.4 4.0	0.6 6.0	(加) 0.6 6.0	0.6 6.0	0.6 6.0	1.9 19.0	1.3 13.0	2.4 24.0		
6	〃	♂	0.3 1.0	1.2 4.0	3.1 10.3	0.8 2.7	0.8 2.7	0.7 2.3	0.8 2.7	0.1 0.3	0.8 2.7	0.3 1.0	0.8 2.7	(加) 0.7 2.3	0.2 0.6	0.2 0.6
7	〃	♂	0.7 1.0	1.4 2.0	0.4 0.6	1.0 1.0	0.2 0.3	0.6 0.9	1.7 2.4	1.6 2.3	1.8 2.5	0.2 0.3	(加) 0.4 0.6	0.6 0.9	2.4 3.5	0.8 1.1
8	〃	♂	1.2 1.0	0.5 0.4	0.3 0.3	0.8 0.7	1.2 1.0	0.8 0.7	1.4 1.2	1.4 1.2	1.0 0.9	1.0 0.9	(加) 1.1 1.0	1.1 1.0	2.3 2.0	2.0 1.8
9	縦隔洞腫瘍	♀	1.2 1.0	1.2 1.0	0.5 0.4	1.6 1.3	1.8 1.5	1.6 1.3	3.0 2.5	(加) 3.0 2.5	2.5 2.1	4.8 4.0	5.9 4.9	2.9 2.4		
10	視束管骨折	♂	1.6 1.0	0.6 0.3	0.1 0.1	0.5 0.3	0.7 0.4	0.6 0.4	0.3 0.2	0.3 0.2	0.7 0.4	(加) 0.1 0.1	0.3 0.2	0.6 0.3	0.5 0.3	0.5 0.3
11	脳腫瘍	♂	0.7 1.0	0.1 0.1	0.1 0.0	0.5 0.6	0.7 1.0	0.7 1.0	1.2 1.6	(加) 1.2 1.6	0.7 1.0	2.1 3.0	1.7 2.4			
12	〃	♀	0.1 1.0	0.4 4.0	0.4 4.0	0.3 3.0	0.3 3.0	0.4 4.0	0.5 5.0	(加) 0.5 5.0	0.6 6.0	0.5 5.0	0.6 6.0			
13	〃	♂	1.4 1.0	0.6 0.4	1.2 0.8	1.2 0.8	0.9 0.6	0.8 0.6	0.9 0.6	(加) 1.2 0.8	2.8 2.0	4.2 3.0	2.8 2.0	1.2 0.8	1.4 1.0	
14	〃	♂	1.2 1.0	1.2 1.0	1.6 1.3	1.8 1.5	1.0 0.8	1.8 1.5	1.0 0.8	(加) 1.8 1.5	2.0 1.6	3.0 2.5	3.0 2.5	3.2 2.7		
15	〃	♂	0.6 1.0	0.7 1.2	0.2 0.3	0.6 1.0	0.6 1.0	0.6 1.0	0.7 1.2	(加) 1.6 2.6	1.6 2.6	3.1 5.2	2.5 4.2	1.6 2.6		

判る。疾患の程度により手術進行が違ふ為、即ち手術開始時間及び加温開始時間が一樣でない為、表3, 1, でも同じ事が云えるので全体の平均値を求める事は出来ないが、15例中加温時間が一定のもの症例2, 3, 9, 11, 12, 13, 14, 15の8例の平均を求めると図1の様に、加

温開始前はほぼ-20%以下で経過するが、加温開始後は平均値-25%前後で持続する。

表3, 1, はその際の Fibrinolytic activity 及び Fibrinogenolytic activity で上段に溶解量の絶対値を示し、下段に $\left(\frac{N}{V}\right)$ 比をもつて表わした。

表 4 低体温麻酔手術時 Fibrinogenolysis の変動

$$\left(\begin{array}{l} \text{上段=実測値mg} \\ \text{下段} = -\frac{N}{V} \\ \text{(加)=加温開始} \end{array} \right)$$

No.	病 名	性	前	前処置	麻酔	30分	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
1	脳 腫 瘍	早	0.3 1.0	0.4 1.3	0.5 1.7	0.7 2.3	0.4 1.3	0.5 1.7	0.6 2.0	0.7 2.3	0.6 2.0	(加) 0.5 1.7	0.5 1.7	0.1 0.3	0.5 1.7	0.7 2.3
2	"	早	0.6 1.0	0.7 1.2	0.4 0.7	0.5 0.8	0.3 0.5	0.5 0.8	0.3 0.5	(加) 0.5 0.8	0.3 0.5	0.4 0.7	0.7 1.2			
3	門脈高血圧	早	1.2 1.0	0.7 0.6	0.8 0.7	0.5 0.4	0.7 0.6	0.9 0.8	1.0 0.9	(加) 0.1 0.1	2.2 1.8	1.7 1.4	0.9 0.8	0.3 0.3	0.2 0.2	
4	ファロー氏 四 徴	早	0.5 1.0	0.2 0.4	1.0 2.0	0.8 1.6	0.1 0.2	(加) 0.1 0.2	0.4 0.8	0.1 0.2	0.6 1.2					
5	脳 腫 瘍	合	0.2 1.0	0.9 4.5	2.4 12.0	1.4 7.0	2.4 12.0	1.0 5.0	(加) 1.6 8.0	2.0 10.0	2.8 14.0	1.6 8.0	1.6 8.0	2.8 14.0		
6	"	合	0.2 1.0	1.0 5.0	0.8 4.0	0 0	0 0	0.2 1.0	0.2 1.0	0.5 2.5	0.2 1.0	0.1 0.5	0.4 2.0	(加) 0.8 1.0	0.4 2.0	0.1 0.5
7	"	合	0.4 1.0	1.2 3.0	0 0	1.2 3.0	0.6 1.5	1.4 3.5	1.2 3.0	1.2 3.0	0.6 1.5	0.4 1.0	(加) 0.8 2.0	1.2 3.0	0.4 1.0	0.2 0.5
8	"	合	1.7 1.0	0.1 0.1	2.4 1.4	0.8 0.5	1.0 0.6	1.6 0.9	1.2 0.8	1.5 0.9	1.2 0.8	2.3 1.4	(加) 1.6 0.9	1.6 0.4	1.2 0.8	1.2 0.8
9	縦隔洞腫瘍	早	1.0 1.0	1.1 1.1	0.9 0.9	1.7 1.7	0.9 0.9	0.9 0.9	1.8 1.8	(加) 1.2 1.2	1.2 1.2	1.0 1.0	1.2 1.2	0.6 0.6		
10	視束管骨折	合	0.8 1.0	1.2 1.5	0.4 0.5	1.0 1.3	1.0 1.3	2.0 2.5	0.4 0.5	0.5 0.6	0.7 0.9	(加) 1.0 1.3	1.0 1.3	0.8 1.0	0.7 0.9	1.1 1.4
11	脳 腫 瘍	合	0.9 1.0	0.9 1.0	0.7 0.8	0.7 0.8	1.6 1.8	0.7 0.8	0.7 0.8	(加) 2.1 2.3	2.3 2.5	1.5 1.4	1.6 1.8			
12	"	早	0.1 1.0	0.1 1.0	0.2 2.0	0.2 2.0	0.1 1.0	0.2 2.0	0.2 2.0	(加) 0.3 3.0	0.4 4.0	0.3 3.0	0.3 3.0			
13	"	合	0.6 1.0	1.0 1.5	0.4 0.6	1.0 1.5	0.5 0.9	0.3 0.5	0.9 1.5	(加) 1.0 1.5	1.3 2.1	1.0 1.5	1.2 2.0	0.7 1.2	1.0 1.5	
14	"	合	1.0 1.0	0.4 0.4	0.7 0.7	0.2 0.2	1.0 1.0	0.7 0.7	0.8 0.8	(加) 1.4 1.4	2.0 2.0	3.2 3.2	2.0 2.0	1.4 1.4		
15	"	合	0.4 1.0	0.4 1.0	1.2 3.0	1.0 2.5	1.6 4.0	1.4 3.5	1.7 4.2	(加) 1.7 4.2	1.8 4.5	0.8 2.0	0.6 1.5	0.6 1.5		

Fibrinolysis の「前」の平均値は0.78mgで、Fibrinogenolysis は0.66mgでこれ等の疾患では、術前日すでに多少の Activity が増加している事が判り Fibrinogenolysisの方が Activity が弱い、Fibrinogen と同様加温開始時間が一定の8例について $\left(\frac{N}{V}\right)$ の平均値を求め

ると図1の様に此等の変化は同じ傾向を示すが、加温によって正常体温に戻る際に、Fibrinolysisは増強の傾向を示し、Fibrinogenolysisは減少を示す。僅かであるが Fibrinolysis に比して Fibrinogenolysisの方が Activity は弱い、即ち Fibrinolysis, Fibrinogenolysis は必

表5 普通全麻手術時 Fibrinogen の変動 $\left(\begin{array}{l} \text{上段} = \text{実測値 mg/dl} \\ \text{下段} = \left(\frac{N}{V} - 1 \right) \times 100 \end{array} \right)$

No.	病	名	性	前	前処置	麻 酔	30分	60	90	120	150
1	腸	管 癌 着	早	260 0	250 - 4	250 - 4	230 -12	180 -31			
2	胃	潰 瘍	早	260 0	180 -31	160 -38	150 -42	180 -31	180 -31	150 -42	
3	乳	癌	早	300 0	220 -27	190 -37	200 -33	200 -33	160 -47	230 -23	230 -23
4	胃	潰 瘍	合	240 0	170 -30	260 + 8	240 0	220 - 8	220 - 8	240 0	200 -17
5		〃	合	400 0	300 -25	280 -30	240 -40	300 -25	420 + 5	320 -20	
6	肝	硬 変	合	500 0	400 -20	230 -54	280 -44				
7	胆	石 症	早	400 0	410 + 3	400 0	380 - 5	290 -28	280 -30	300 -25	340 -15
8	胃	潰 瘍	合	560 0	240 -57	250 -55	240 -57	250 -55	280 -50		
9		〃	合	650 0			430 -34	520 -20	560 -13		
10	胆	石 症	合	240 0			140 -42	280 +16	320 +33	280 +16	300 +25
11	胃	癌	合	560 0			560 0	160 -71	200 -64	340 -39	390 -30
12		〃	早	780 0			710 - 9	600 -23	580 -26		

表6 普通全麻手術時 Fibrinolysis の変動 $\left(\begin{array}{l} \text{上段} = \text{実測値mg} \\ \text{下段} = \frac{N}{V} \end{array} \right)$

No.	病	名	性	前	前処置	麻 酔	30分	60	90	120	150
1	腸	管 癌 着	早	0.2 1.0	0.2 1.0	0.8 1.0	0.4 2.0	1.2 6.0			
2	胃	潰 瘍	早	0.4 1.0	0.9 2.2	0.9 2.2	1.6 1.0	1.6 4.0	1.4 3.5	1.2 3.0	
3	乳	癌	早	0.4 1.0	0.6 1.5	0.6 1.5	0.9 2.2	1.4 3.5	1.2 3.0	1.2 3.0	0.9 2.2
4	胃	潰 瘍	合	0.6 1.0	0.9 1.5	0.7 1.2	0.7 1.2	1.2 2.0	1.6 2.7	1.4 2.3	1.4 2.3

5	〃	合	0.4 1.0	0.4 1.0	1.2 3.0	1.8 4.5	1.6 4.0	3.0 7.5	1.6 4.0	
6	肝 硬 変	合	0.2 1.0	0.4 2.0	1.2 6.0	1.5 7.5				
7	胆 石 症	早	0.8 1.0	1.2 1.5	2.3 2.9	3.6 4.5	2.6 3.3	3.2 4.0	3.2 4.0	2.0 2.5
8	胃 潰 瘍	合	0.2 1.0	0.2 1.0	0.8 4.0	0.6 3.0	0.4 2.0	0.4 2.0		
9	〃	合	0.8 1.0			1.8 2.3	0.9 1.1	1.8 2.3		
10	胆 石 症	合	0.3 1.0			1.0 3.3	0.8 2.6	0.8 2.6	1.8 6.0	1.0 3.3
11	胃 癌	合	0.3 1.0			1.0 3.3	1.6 5.3	1.0 3.3	1.0 3.3	0.8 2.6
12	〃	早	1.0 1.0			0.3 0.3	0.3 0.3	1.2 1.2		

表 7 普通全麻手術時 Fibrinogenolysis の変動 (上段=実測値mg)
下段= $\frac{N}{V}$)

No.	病 名	性	前	前処置	麻 酔	30分	60	90	120	150
1	腸 管 癒 着	早	1.4 1.0	1.4 1.0	1.6 1.2	2.4 1.7	2.5 1.8			
2	胃 潰 瘍	早	1.2 1.0	1.6 1.3	2.0 1.7	2.2 1.8	2.8 2.3	2.6 2.2	2.4 2.0	
3	乳 癌	早	1.6 1.0	1.8 1.1	2.2 1.4	2.4 1.5	2.4 1.5	2.8 1.8	2.8 1.8	2.9 1.9
4	胃 潰 瘍	合	2.2 1.0	2.4 1.1	2.2 1.0	2.2 1.0	3.0 1.4	2.5 1.1	3.0 1.4	2.8 1.3
5	〃	合	0.2 1.0	0.2 1.0	0.2 1.0	0.6 3.0	1.2 6.0	1.2 6.0	1.7 8.5	
6	肝 硬 変	合	0.6 1.0	0.6 1.0	1.0 1.7	1.6 2.7				
7	胆 石 症	早	1.0 1.0	1.6 1.6	3.0 3.0	3.2 3.2	2.2 2.2	2.8 2.8	1.5 1.5	1.2 1.2
8	胃 潰 瘍	合	0.4 1.0	0.4 1.0	1.2 3.0	1.0 2.5	1.0 2.5	0.2 0.5		
9	〃	合	1.7 1.0			0.9 0.5	0.6 0.4	1.6 0.9		

10	胆石症	合	0.5 1.0			1.9 3.8	1.2 2.4	0.7 1.4	0.7 1.4	1.3 2.6
11	胃癌	合	0.7 1.0			1.9 2.7	3.3 4.7	2.8 4.0	0.7 1.0	1.0 1.5
12	"	早	0.1 1.0			0.3 3.0	0.3 3.0	0.7 7.0		

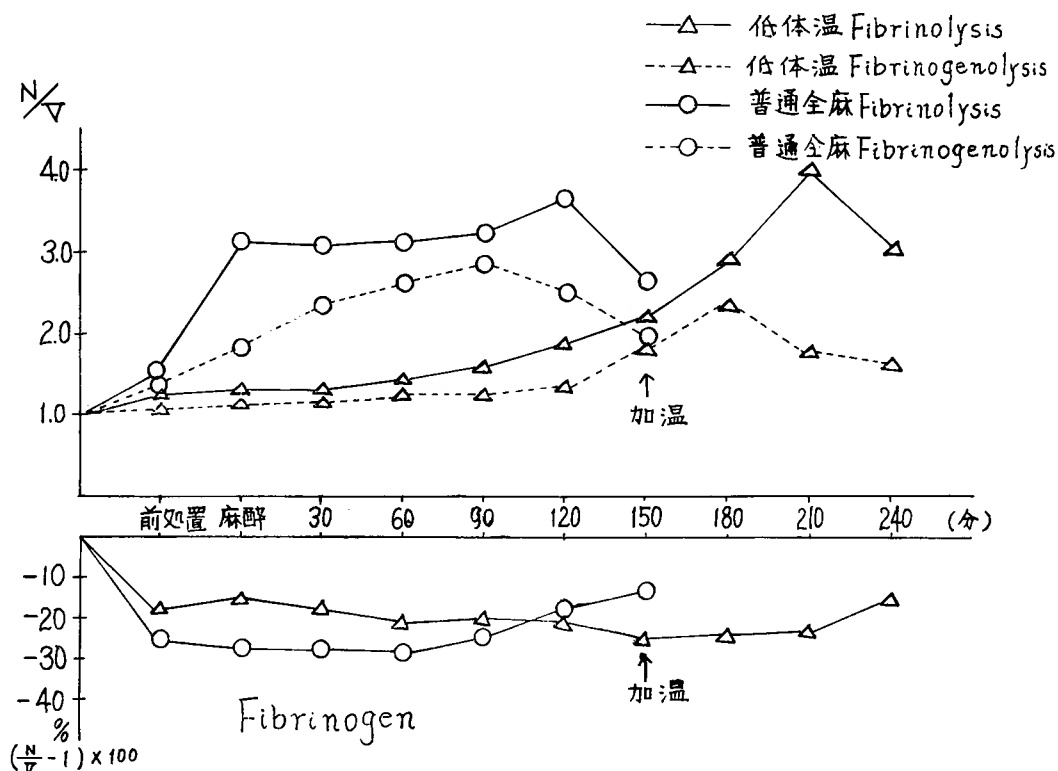


図 1 低体温と普通全麻

ずしも同じ傾向を示さない。症例 5 は Fibrinogen の減少も著明で、Fibrinolysis、Fibrinogenolysis 共に異常に増強した。尚この症例は術中著明な出血を起し術後意識の回復なく死亡した。

c) 普通全麻手術時

表 5, 6, 7 の様に対称例は良性疾患、悪性疾患で有るが、Fibrinogen は術前全例正常範囲内に有り術中変動著明のもの多く、全例の変動率は、図 1 の様に平均最高 -28% の減少を示した。低体温時同様、術経過中短時間に変動し術終了時はほぼ正常に復す。表 9 の様に Fibrinolysis の増加比は平均値最高 3.6mg, Fibrinogenolysis 2.8mg で Fibrinolysis の方が強力で、図 1 の様に

に両 Activity 共にほぼ同じ傾向を示した。b) c) を比較すると図 1 で判る様に低体温麻酔の場合、普通全麻に比して両 Activity 共に変化の程度は弱い。しかしながら加温によつて正常体温に戻る際に、Fibrinogen、Fibrinogenolysis は余り変化しないが、Fibrinolysis は増強する傾向が見られる。即ち Fibrinolysis、Fibrinogenolysis は必ずしも同じ傾向を示さない事が判る。

II 動物群

a) 低体温時

表 8 の様に Fibrinogen の麻酔前の最高値は、420 mg/dl、最低値 220mg/dl で人間の値と同じ範囲にあり直

腸温30°Cの低体温麻酔時、最高420mg/dl、最低値120mg/dlであるが、平均を比較すると「前」320mg/dlに対し「後」220mg/dlでやや減少しているが正常範囲内の変動である。Fibrinolysisは麻酔前平均1.3mgに対し麻酔後の平均1.2mgで、0.1mg減少であるが変動が殆どない。又 Fibrinogenolysis は逆の傾向であるが、やはり殆ど変動ないと云える。

表 8 犬の低体温時 Fibrinogen, Fibrinolysis, 及び Fibrinogenolysis の変動

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	280 mg/dl	160 mg/dl	1.0mg	1.2mg	0.3mg	1.1mg
2	300	240	0.8	0.5	0.4	0.2
3	380	160	1.6	1.0	0.3	1.0
4	420	420	2.1	1.4	0.6	1.4
5	360	230	1.3	0.8	0.3	1.1
6	220	140	2.1	2.1	1.5	1.1
7	300	240	2.1	1.7	1.3	0.9
8	350	380	0.2	0.7	0.2	0.4
9	280	120	1.8	0.8	1.7	1.1
10	300	140	1.0	1.3	0.3	0.1
11	300	140	1.3	1.2	0.5	0.3
12	390	330	0.6	0.4	0.1	0.3
13	330	270	0.9	1.0	0.2	0.3
14	290	180	1.6	1.8	1.5	1.4
15	260	140	0.8	1.2	0.2	0.4
16	410	310	0.8	1.8	0.4	0.7
平均	320	220	1.3	1.2	0.6	0.7

b) 低体温加温

前述の低体温麻酔の状態を30分間から1時間維持し、次いで直腸温36°C迄加温した際の値は表9(a)の様に Fibrinogen は平均で僅かに増加しているが、正常範囲内であり、Fibrinolysis は平均0.4mg増強して、Fibrinogenolysis は逆に0.3mg減少している。即ち人の場合と同様両者が平行しない事が判る。

c) 低体温脱血

低体温の状態で脱血すると、表9(b)の様に Fibrinogen は平均で220mg/dl、50%の著明な減少で、Fibrinolysis 平均0.5mg、Fibrinogenolysis 平均0.2mgの減少である。

d) 低体温脱血還血加温

c) を更に還血、加温の処置を行なうと表10(a)の様に Fibrinogen は平均で190mg/dlの減少で、両 Activity

表 9

(a) 犬の低体温加温時 Fibrinogen, Fibrinolysis, 及び Fibrinogenolysis の変動

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis'		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	220 mg/dl	340 mg/dl	2.1mg	2.6mg	1.5mg	1.5mg
2	390	410	2.1	2.2	1.3	0.8
3	300	250	1.6	1.9	1.5	1.0
4	520	580	0.8	1.5	0.2	0.4
5	350	330	1.5	1.9	0.2	0.4
6	580	590	0.8	1.7	0.4	0.7
平均	390	420	1.5	1.9	0.9	0.6

(b) 犬の低体温脱血時 Fibrinogen, Fibrinolysis, 及び Fibrinogenolysis の変動

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	480 mg/dl	210 mg/dl	2.0mg	1.3mg	2.3mg	1.3mg
2	400	120	1.4	0.6	1.6	1.0
3	500	260	2.1	0.6	1.0	1.2
4	420	200	1.4	1.2	1.4	0.6
5	450	280	1.2	0.8	2.2	1.6
6	370	270	1.3	1.2	1.3	0.4
7	400	370	1.7	1.4	1.3	0.6
8	370	100	0.8	1.2	0.7	1.9
9	560	180	1.3	1.1	0.2	1.0
平均	440	220	1.5	1.0	1.3	1.1

は共に平均2倍増強を示した。此等 a) b) c) d) の平均を図示したものが図2である。

e) 低体温脱血還血EACA

Plasmin の抑制剤 Epsilon (EACA) を使用すると表10(b)の様に Fibrinogen は平均値110mg/dlの減少であるが、Fibrinolysis は Activity の抑制効果あり、平均値で0.1mgの減少であるが、一方 Fibrinogenolysis は逆に平均値0.3mgが1.4mgとなり著明の増強を示す。

f) 低体温脱血還血AMCHA

Epsilon の誘導体AMCHA を使用した場合表10(c)の様に Fibrinogen は前者と逆に増強し、Fibrinolysis は変動なく Epsilon と同様であるが、Fibrinogenolysis は Epsilon と異なり抑制効果が見られた。此等 e), f) の平均を図示したものが図3である。

g) 普通全麻脱血

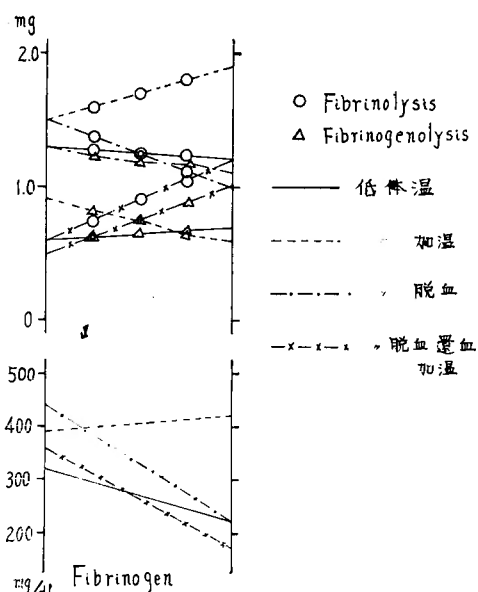


図 2

表 10

(a) 犬の低体温脱血還血加温時の Fibrinogen, Fibrinolysis, 及び Fibrinogenolysis の変動

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	370	100	0.6mg	1.2mg	0.7mg	1.3mg
2	560	180	0	1.2	0.2	1.0
3	280	240	1.0	0.8	0.9	1.1
4	300	180	1.0	1.3	0.3	0.5
5	300	110	0.5	1.1	0.5	1.1
平均	360	170	0.6	1.2	0.5	1.0

(b) 犬の低体温脱血還血 EACA 時

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	360	310	1.0mg	0.1mg	0.3mg	1.3mg
2	410	280	1.5	0.1	0.5	1.3
3	420	170	0.4	1.4	0.1	0.4
4	250	100	0.6	1.8	0.4	2.0
5	200	250	0.8	0.7	0.1	2.0
平均	340	230	0.9	0.8	0.3	1.4

(c) 犬の低体温脱血還血 AMCHA 時

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	260	380	2.0mg	1.6mg	2.1mg	1.2mg
2	290	420	1.4	2.0	2.0	1.8
3	280	400	2.0	1.4	1.2	0.8
平均	280	400	1.8	1.7	1.8	1.2

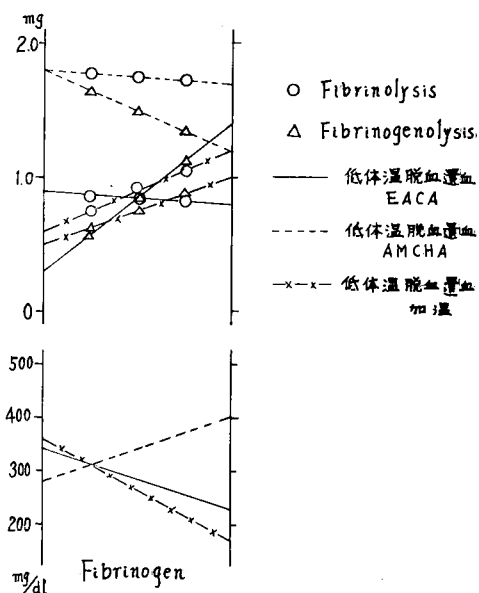


図 3

表11 (a) の様に Fibrinogen は平均130mg/dlの減少を示し, Fibrinolysis, Fibrinogenolysis 共にそのActivity増強は見られなかった。

h) 普通全麻脱血還血

表11 (b) の様に Fibrinogen では変動なく, Fibrinolysis では平均値0.9mgから1.4mgと増強を示し, Fibrinogenolysis も平均値1.0mgから1.4mgと増強を示した。即ち脱血では両 Activity の変動はなかったが還血と云う処置により, 両 Activity は増強した。此等 g), h) の平均を図示したものが図4である。

i) 普通全麻脱血還血EACA

前述 h) の両 Activity の増強を抑制剤 Epsilon がどの程度作用するかを検査した。表12 (a) の様に, Fibrinogen は減少したが, Fibrinolysis では平均値1.6mgが1.3mgとなり, そのActivityが抑制され, Fibrinogenolysis では平均値1.7mgが0.7mgとなり著明に減少し

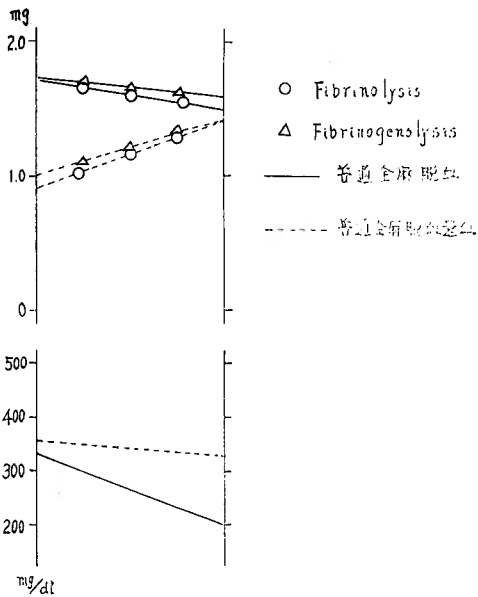


図 4

表 11

(a) 犬の普通全麻脱血時 Fibrinogen, Fibrinolysis, 及び Fibrinogenolysis の変動

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	380	220	1.4mg	2.0mg	1.7mg	1.6mg
2	310	220	2.4	1.2	1.9	2.7
3	360	300	1.7	1.4	1.7	2.5
4	400	210	2.4	2.4	1.5	1.3
5	320	120	1.8	1.2	1.6	1.4
6	330	200	1.0	2.0	1.4	0.2
7	330	110	0.8	0.4	2.0	1.7
平均	330	200	1.7	1.5	1.7	1.6

(b) 犬の普通全麻脱血還血時

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	440	440	0.2mg	0.4mg	0.9mg	1.3mg
2	200	220	1.2	1.2	1.5	1.3
3	360	330	1.2	2.2	1.0	1.5
4	400	360	1.0	1.4	1.2	1.6
5	380	260	0.8	1.4	0.8	1.6
6	400	360	1.0	1.6	0.6	1.2
平均	360	330	0.9	1.4	1.0	1.4

表 12

(a) 犬の普通全麻脱血還血 EACA 時 Fibrinogen, Fibrinolysis, 及び Fibrinogenolysis の変動

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	440	130	2.0mg	0.6mg	2.0mg	0.4mg
2	420	130	2.1	1.6	1.8	1.5
3	580	220	2.0	1.4	1.6	0.4
4	320	110	1.8	2.0	1.6	1.4
5	220	100	1.0	0.4	1.4	0.2
6	330	100	0.8	1.6	2.0	0.1
平均	390	190	1.6	1.3	1.7	0.7

(b) 犬の普通全麻脱血還血 AMCHA 時

No.	Fibrinogen		Fibrinolysis		Fibrinogenolysis	
	前	後	前	後	前	後
1	220	190	2.0mg	1.6mg	1.8mg	2.0mg
2	280	180	2.0	1.2	2.0	1.4
3	520	250	1.5	2.0	2.0	1.6
平均	340	200	1.8	1.6	1.9	1.6

その抑制効果が見られた。

j) 普通全麻脱血還血 AMCHA

Epsilon の変りに AMCHA を使用して見ると、表 12 (b) の様に Fibrinogen の減少は Epsilon と同様であるが、余り著明でなく、Fibrinolysis は Epsilon 使用時と同程度に減少し、Fibrinogenolysis は Epsilon 程ではないがある程度の減少を示した。即ち Epsilon, AMCHA 共に両 Activity に対し抑制効果が有る事が判る。此等 i), j) の平均値を図示したものが図 5 である。

以上動物実験群を見ると、低体温群の場合と常温群の場合、特に加温する場合の変化が異なる。即ち加温に際し Fibrinolytic activity は増強するが、Fibrinogenolytic activity は余り変化が著明でない。又 Epsilon は常温群の場合に、AMCHA は低体温群の場合に Fibrinogenolysis を強く抑制するが、共に Fibrinolysis に対する抑制作用が弱い事が判る。

III 人精製 Plasmin の Fibrinolytic activity と Fibrinogenolytic activity

a) 時間と溶解量

牛 Fibrinogen 液を基質として実験方法 b), c) により測定した。人 Plasmin は持田製薬研究室で作られた

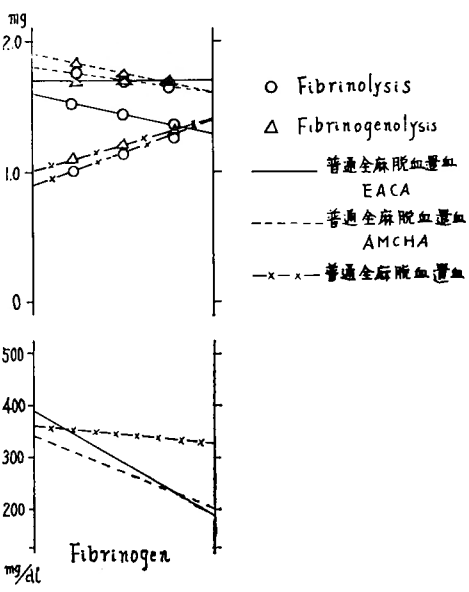


図 5

表 13

人精製 Plasmin の Fibrinolysis と Fibrinogenolysis
(a) Plasmin 0.05 unit (Loomis) 6 時間 Incubation
Incubation 温度と溶解量

温度 C	Fibrinolysis	Fibrinogenolysis
25	0.9mg	0.1mg
28	1.4	0.7
31	1.6	1.1
34	1.9	1.4
37	2.1	1.7

(b) Plasmin 0.01 unit (Loomis) 37 C Incubation
Incubation 時間と溶解量

時 間	Fibrinolysis	Fibrinogenolysis
1	0.9mg	0.7mg
3	5.0	4.4
6	5.4	5.2
12	5.4	5.2
24	5.4	5.2

もので、Loomis の変法により、クロロホルム処理を行わず、活性化に Varidase を使用、特に Varidase 除去を行わず混入せる Varidase 量で Loomis の法により、Plasmin 単位定量を行ない、全く活性度を示さないものであつた。この Plasmin を使用し近藤²³⁾が Plasmin 各濃度による Fibrinolytic activity 及び Fibrinogenolytic activity を測定したが、著者は表13 (a)、

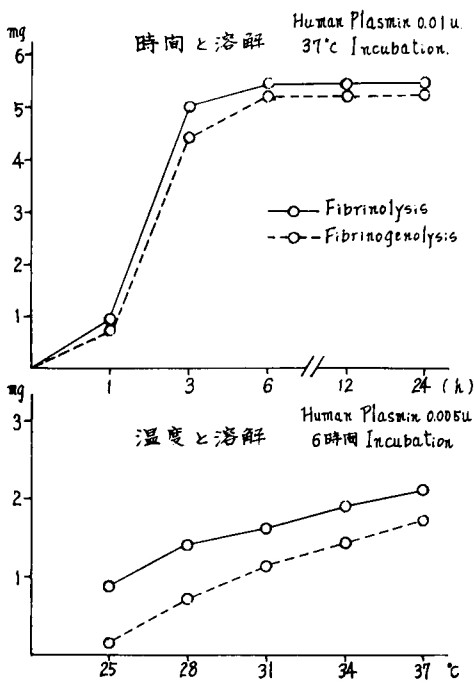


図 6

図6 (a) に示す様に、Human plasmin 0.01unit 使用し、37°Cに incubate した場合の Incubation 1時間で約 1/6 量、3時間で約 5/6 量溶解し、6時間で完全に溶解が完成される事が判る。次に Incubation 温度と溶解量について見ると、Plasmin 0.005 unit 使用し、前実験結果より、6時間 incubate した場合の値は表13 (b)、図6 (b) の様に温度の上昇と共に溶解を増し、両者はほぼ平行する事が判る。又時間と溶解量の場合と同様 Fibrinolytic activity の方が Fibrinogenolytic activity より、より強力である。

第4章 考 案

手術侵襲によつて血液中の Plasmin の増加する事は今迄教室の高木³²⁾は Mac Farlane の変法により、近藤²³⁾は乾燥重量法により、Gormsen³³⁾及び Pison¹⁰⁾は Euglobulinolysis time により、Olow³¹⁾は Standard fibrin plates 法により、報告しているが、又その他内外諸家の数多くの報告があり最近では Drapanas et al³⁶⁾、村上³⁶⁾等は同一検体について 3~4 種の方法で測定し、その Activity の増強を証明している。実際問題としては手術に際してその疾患の種類によりすでに術前に Acti-

vity の増強を認めるものもあり、又術前日などの患者の精神的作用即ち、不安、緊張等により認められる事もあり、術前、術中の輸血³⁴⁾、輸液等も関与する。又前麻酔及び麻酔の種類により更に使用される薬剤の影響等により、又手術に際して各組織の破壊、出血等各種の現象が総合的に作用し、Plasmin の Activity を増強させたり或は抑制的に働いて、その総合的結果として表われたのが著者及びその他多数諸家の報告している臨床症例の結果であると考えられる。

手術操作それ自体では組織中の Plasminogen activator が増加し、これが血液中に流入し、それにより Plasminogen が Plasmin に活性化することはすでに、Astrup³⁷⁾、栗津³⁸⁾等により報告されている。この様に組織と血液の間には常に密接な関係があり、Plasminogen には組織 activator は勿論その他、血液、滲出液、濾出液、他の体液中の Activator、乳汁、尿中(Urokinase)の Activator、その他クロロホルム、アセトン、エーテル、プロタミン、トリプシン、キモトリプシン、蛇毒などが活性化物質としての役割を演じている。蛇毒には種類により止血的に作用するものもあり、又逆に Plasminogen activator として作用する種々の蛇毒³⁹⁾に至る迄研究されている。又 Activator の前駆物質 Proactivator の活性化物質についても、組織 Proactivator には発熱物質、起炎物質、Adrenalin 等の種々の薬剤について、又血液の Proactivator の活性化物質、Bacteriokinase, Serokinase 等について広く内外で研究されているが、その測定には標準となる方法は定まっておらず、各々の方法にその欠点を知りながらも、研究者がそれぞれ自分の考えで施行しているのが現在の状況である。

測定方法には全血又は血漿を用いる方法に Ratnff, Hartert, Eichenberg, Halse, Elsner, Dausset, Phillips, 栗津, Mac Farlane, Coon, 畔柳, 真木, 岡本, 福武等の方法あり、Euglobulin 分層を用いる方法には Starnm, Von Kaulla, Copley, Lassen, 早川, Phillips, 真木, Hoerder, Ferguson, 安部, Elsen, Dowine, Remmert, Troll, Herstin 等の方法があるが、各測定方法共にそれぞれ一長一短あり、それ等について、すでに多くの研究者により検討されているので著者は敢えて、ここで検討を加えたいと思わないが、近藤の方法を採用した理由は Fibrinolysis と Fibrinogenolysis が測定可能で、乾燥重量法によれば臨床上比較的簡単であるからである。

1) 麻酔について

麻酔薬と Plasmin 系の関連について古く 1889 年 Deny & Marbarix により正常時には殆ど起らない Fibrinolysis がクロロフォルム、エーテルなどを血清に添加すると血清中に蛋白溶解が起つて来ることを発見した。以来これらの薬物による Plasmin 系への影響について数多くの報告がある。Mac Farlane & Pilling (1946) はクロロフォルム処置による Fibrinolysis の発現機序を詳細に研究した。

麻酔導入の際、一般に行なわれている Pentothal は加藤⁴¹⁾によれば麻酔導入前に多く軽度の上昇を示した Plasmin 系は Pentothal Sodium (250~500mg) の静脈麻酔により 28 例中、2 例を除いてすべて下降したと報告し、その作用を Pentothal の中枢抑制作用によると説明している。

前麻酔としてアトロピン、モルヒネについては Mac Farlane & Biggs により、Chlorpromazine については高木³⁴⁾、加藤⁴⁰⁾等の報告があり、局麻、腰麻、全麻の比較研究には赤沢⁴¹⁾は腰麻に最も強く Fibrinolysis が起り、次いで全麻、局麻の順に減少することを報告しているが、一方加藤⁴⁰⁾は腰麻時は Fibrinolysis の活性化を抑制すると報告している。低体温麻酔の麻酔剤の選定については渡辺⁴²⁾はエーテルが良く、ネンブタールは良くないと述べ、豊島⁴³⁾、新島⁴⁴⁾はエーテルを推奨し、Bigelow²⁾はビニールエーテルが最良であると述べている。著者の行なつた方法では前処置、麻酔剤が Plasmin 系に及ぼす影響については手術対称が腫瘍を主体としており、術前かなり Plasmin の増強が見られたものが有る為、又エーテル、笑気、フローセン等混合による麻酔である為にその差を求められなかつたが、低体温と普通全麻では麻酔及び手術の段階に於いては、普通全麻の方が Fibrinolysis, Fibrinogenolysis 共に低体温に比して増強があるが、加温開始以後の段階には、両 Activity 共に増強はかなり強い。

加温については小山田⁴⁵⁾は低体温及び加温時の病理組織学的研究に於いて、肝、腎、副腎の変化を重要視し、代謝、内分泌等の混乱によつて二次的に生じた所謂復温後クリーゼと云われる現象が臓器の変化となつて現われたものと推察している。又 Klocker⁴⁶⁾はリポイド増加の所見を重視し、Selye の所謂抵抗期を示すものとしている。Plasmin 系に於いて Adrenalin が生体内に於いて組織 Proactivator の活性化物質となる事は多くの研究が有るが著者の実験に於いて、加温の段階に入り Plasmin 系の増加に内分泌系が関与している事は加温による血圧の上昇などから当然考えられる

事で加温速度に十分注意出来るだけゆつくり加温する必要が有る様に思われる。

2) 脱血性ショックについて

ショック時に血液中の Plasmin 系が増加する事は、Tagnon⁷⁾, Mac Farlane⁶⁾, 高木³²⁾, 竹内⁵³⁾等の報告により明らかであるが、ショック抑制に Chlorpromazine が下垂体を抑制し、~~侵襲~~に対する生体の過剰反応を阻止して生体に有利に作用する事についても勝俣⁴⁷⁾等の報告がある。又低体温麻酔とショックの相関関係については枝村⁴⁸⁾が火傷ショックと低体温麻酔を比較し、組織酸素消費が冷却後脱血群に変化が軽度であつた事を報告し、Overton⁴⁹⁾は出血性ショックに冷却及び Chlorpromazine を組合せ、Chlorpromazine の量とショックの予防について報告し、ショック予防に冷却のみによるより、Chlorpromazine を使用した方が有利である事を証明している。Hardaway⁵⁰⁾⁵¹⁾ は不可逆性出血ショックによる Intravascular coagulation を Fibrinolysin 2000/MSDU/kg 投与により有効であつたと述べている。著者の成績でも低体温脱血の際 Fibrinogen の減少は著明であつたが、Fibrinolysis, Fibrinogenolysis 共に減少しており普通全麻の場合に比して両 Activity 共にその抑制効果は認められた。

3) 人精製 Plasmin による Fibrinolytic activity 及び Fibrinogenolytic activity

近藤²³⁾が in vitro の実験に於いて持田製薬研究室の作製せる人精製 Plasmin を 0.1 単位～0.001 単位を稀釈 8 区分し測定し、Fibrinolytic activity, Fibrinogenolytic activity が比較的 Plasmin の濃度に比例する事を証明した。Blix⁵²⁾ は種々の条件に於ける Plasma clots の Fibrinolysis を研究し、検査前の Plasma について Fibrin plate 法にて 37°C では Incubation time が 4 時間で lysed area は 0 に、20°C では 24 時間で lysed area は 0 に、4°C で 6 日目に lysed area 0 に、-20°C で不変である事を証明し、更に clot lysis time で Fibrinolytic plasma は 45°C で 175 min, 37°C で 215 min, 20°C で 720 min, 4°C no lysis と云う結果を得、温度が低下すると Plasmin activity は減弱する事を証明している。著者は近藤²³⁾と同じ人精製 Plasmin を使用し、25°C～37°C の間の Incubation 温度に対する溶解量を測定し、Blix と同様低温程 Activity が減弱する事を見た、近藤も指摘している様に Fibrinolytic activity は Fibrinogenolytic activity より強力であるので同一酵素による反応である点に疑問を持っている。著者の成績に於いて Fibrinolytic activity が強力であつたが、Bidwell⁴⁸⁾, Müll-

lert⁴⁹⁾は Plasmin は Fibrin のみでなく Fibrinogen にも作用し、共に溶解するが Fibrin により強く作用する事を認めているが、この様な考え方から最近、山村等によりプラスミンと云う単一の名前で呼ばれている、Plasma 中の蛋白分解酵素、これは単一の蛋白分解酵素ではなく、少なくとも 2 つ以上の酵素に対して与えられた名前で、プラスミンズと呼んだ方が良いと云う考えが出ており、著者の成績からもその様な考え方に賛成である。又岡本は基質親和性から Fibrinolysin type plasmin と Non fibrinolysin type plasmin と云う分類を提唱されている。又真木はそれぞれ基質により Fibrinolytic plasmin, Fibrinogenolytic plasmin, Caseinolytic plasmin と云う分類を考え条件下で互変性のものであると述べている。

Plasmin 系の今後の課題の一つは測定法にあると思われる、例えば一つの方法では余り有意の差が認められなかつた検体も、他の方法では明らかな変化をつきとめ得る場合もある。又肝硬変症の場合の様に長年の間多くの学者により Plasmin 系の増強が報告されていたが、ある測定法では全く逆の傾向を示し問題を残した。この様な現状では数種の測定を同一検体に行なつて決定し、血液の Plasmin 系の測定にも出来るだけ組織系統との関連を考え検査対称を広く、深く求めて行かねばならない。実際問題として临床上に於いては、検体の量、検体の採集、測定時間等幾多の障害はあるが出来るだけ早く標準となる測定方法を確立しなくてはならない。

第5章 結 論

1) 人の低体温麻酔及び普通全麻手術時の Fibrinogen, Fibrinolytic activity 及び Fibrinogenolytic activity について、術前、術中の経過を時間を追つて乾燥重量法にて検査した。

犬の血中 Plasmin 系に対する低体温、加温、脱血、還血、EACA, AMCHA の影響について、及び普通全麻、脱血、還血、EACA, AMCHA の影響について検査した。

2) 手術患者は術前に若干の Fibrinolytic activity 及び Fibrinogenolytic activity の増強を見た。又低体温麻酔の方が普通全麻手術に比べて手術中は両 Activity 共に増強しないが、加温により増強を示した。Fibrinogen は低体温麻酔手術の方が、普通全麻手術に比して減少度少であつたが、加温により減少度が強く持続した。

3) 犬の低体温群と普通全麻群では、加温に際し Fibrinolytic activity は増強するが、Fibrinogenolytic activity は余り変化が著明でない。EACA は普通全麻の場合に、AMCHA は低体温の場合に Fibrinogenolytic activity を強く抑制するが、共に Fibrinolytic activity に対する作用は弱い様である。

4) 人精製 Plasmin による Fibrinolytic activity と Fibrinogenolytic activity は Incubation 時間、37°C で 6 時間で完全に溶解は完成され、Incubation 温度の高い方が溶解力が強い。

5) Fibrinolytic activity と Fibrinogenolytic activity では in vitro 及び in vivo 共に Fibrinolytic activity の方が強力である。

本論文の要旨は第24回、第27回日本血液学会総会に於いて発表した。稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜わった恩師栗津教授、長山講師に感謝を捧げると共に教室員各位の御援助に深く感謝致します。

文 献

- 1) Smith, L. W. and Fay, T. : Observations on human beings with cancer maintained at reduced temperature of 75-90 Fahrenheit. *Am. J. Clin. Path.* **10** : 1, 1940.
- 2) Bigelow, W. G., Callaghan, J. C. and Hopps, J. A. : General hypothermia for experimental intracardiac surgery, use of electrophoretic respirations, artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Ann. Surg.* **132** : 531-539, 1950.
- 3) Bigelow, W. G., Lindsay, W. K., and Greenwood, W. F. : Hypothermia; possible role in cardiac surgery, investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature. *Ann. Surg.* **132** : 849-866, 1950.
- 4) Bigelow, W. G., Lindsay, W. K., Harrison, R. C., Gordon, R. A., and Greenwood, W. F. : Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *Am. J. Physiol.* **160** : 125-137, 1950.
- 5) Dastre, A. : Fibrinolyse dans le sang. *Arch. de physiol. norm. et Path.*, Par., **5** : 661-663, 1893.
- 6) Mac Farlane, K. G., and Biggs, R. : Observation on fibrinolysis; Spontane activity associated

with surgical operation, trauma. etc. *Lancet*, Lond., **2** : 862-864, 1946.

- 7) Tagnon, H. J., Levensen, S. M., Davidoon, C. S. and Tayler, H. L. : The occurrence of fibrinolysis in shock with observations on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. *Amer. J. Med. Sci.* **211** : 88-96, 1946.
- 8) Bidwell, E. : Fibrinolysis of human plasma. A comparison of fibrinolytic plasma from normal subjects and from cadaver blood with chloroform. *Bioch. J.* **55** : 497-506, 1953.
- 9) Müllertz, S. : Activation of plasminogen. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **68** : 38-51, 1957.
- 10) Pison, J., Boyan, P. and Clifton, E. E. : Fibrinolytic activity in patients during operation. *J.A.M.A.*, **191** : 1026-1028, 1965.
- 11) Nour-Eldin, F. : Hypothermia and blood coagulation. *Acta haemat.* **29** : 218-225, 1963.
- 12) 畔柳武雄, 林 圭雄, 柴田整一 : 線維素溶解酵素に関する研究. *日新医学*, **38** : 684-690, 昭26.
- 13) Loomis, E. C., George, C. and Ryder, A. : Fibrinolysin: Nomenclature, Unit, Assay, Preparation and Properties. *Arch. Biochem.* **20** : 444, 1948.
- 14) 畔柳武雄 : 線維素溶解酵素. 医学書院, 1954.
- 15) Buckell, M. : The effect of citrate on euglobulin methods of estimative fibrinolytic activity. *J. Clin. Path.* **11** : 403, 1958.
- 16) 黒田恭一, 他 : 前立腺疾患に対する経尿導的切除術と Fibrinolysis について. *手術* **14** : 921-927, 1960.
- 17) Christensen, L. R. and MacLeod, B. M. : Proteolytic enzyme of serum; Characterization, activation and reaction of with inhibitors. *J. Gen. Physiol.* **28** : 559, 1945.
- 18) Christensen, L. R. : The activation of plasminogen by chloroform. *J. Gen. Physiol.* **30** : 149, 1946.
- 19) Christensen, L. R. : Streptococcal Fibrinolysis : A proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. *J. Gen. Physiol.* **28** : 363-382, 1945.
- 20) Lassen, M. : Heat denaturation of plasmino-

- gen in the fibrin plate method. *Acta Physiol. Scand.* **27** : 371, 1952.
- 21) Astrup, T. and Müllertz, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem. and Biophys.* **40** : 346-351, 1952.
 - 22) 森田昌隆: Plasmin の意義に関する基礎的研究: アレルギー **5** : 341-349, 昭32.
 - 23) 近藤 孝: 外科的侵襲による血中 Fibrinogen 量の変動, 並に血清 Fibrinolytic activity, Fibrinogenolytic activity の変動及び人精製 Plasmin の Fibrinolytic activity と Fibrinogenolytic activity の差異についての臨床的研究. 日外宝, **30** : 2, 1-13, 昭36.
 - 24) 藤井暢三: 生化学実験法 定量篇. 南山堂, 昭31.
 - 25) Schneider, C. L.: Rapid estimation of plasma fibrinogen concentration and its use as a guide to therapy of intravascular defibrination. *Amer. J. Obstet & Gyne* **64** : 141-147, 1952.
 - 26) 山本英一: 脳神経外科領域に於ける低体温法. 日外会誌 **66** : 277-291, 昭40.
 - 27) Churchill-Darrridson, H. C., Mc Millan, I. K. R., Melrose, D. G. and Lynn, R. B.: Hypothermia, experimental study of surface cooling. *Lancet.* **2** : 1011-1013, 1953.
 - 28) Inglis, J. M., Biffen, W. H. and d'Abrew, A. L.: Convenient apparatus for providing controlled hypothermia. *Lancet* **1** : 549-550, 1954.
 - 29) Knowles, G. S. A.: Control of temperature in rewarming blanket during hypothermia. *Lancet.* **1** : 1231-1232, 1959.
 - 30) Lazorthes, G. and Campan, L.: Hypothermia in treatment of craniocerebral traumatism. *J. Neurosury.* **15** : 162-167, 1958.
 - 31) Lewis, F. J., Ring, D. M. and Alden, J. F.: Technique for total body cooling of febrile, gravely ill patient. *Surg.* **40** : 465-470, 1956.
 - 32) 長山 寛: 外科的侵襲によるプラスミン及抑制因子の変動についての臨床的研究. 日外宝, **28** : 2, 487-498, 昭31.
 - 33) Gotmsen, J.: Per-and Postoperative changes in coagulation and fibrinolysis. *Acta. Chir. Scand.* **125** (5) : 445-446, 1963.
 - 34) Olow, B.: Per-and Postoperative changes in the fibrinolytic activity and coagulation of the blood. *Acta. Chir. Scand.* **125** (5) : 440-441, 1963.
 - 35) Drapanas, T., et al: Studies of fibrinolytic activity after hepatectomy. *Arch. Surg.*, **87** : 64-70, 1963.
 - 36) 村上文夫: 第3回 プラスミン研究会. 報告集 Medical Digest, 1964.
 - 37) Astrup, T.: Fibrinolysis in the organism. *Blood* **11** : 780, 1956.
 - 38) 栗津三郎, 他: 手術侵襲と Plasmin, Plasminogen, Antiplasmin, Fibrinogenolysis の変動. 外科 **21** : 203, 昭34.
 - 39) Didisheim, P. and Lewis, J. H.: Fibrinolytic and coagulant activities of certain snake venoms and proteases. *Proc. Soc. Exp. Biol and Med.* **93** : 10-13, 1956.
 - 40) 加藤繁次: 外科侵襲と線維素溶解現象に関する臨床的, 実験的研究. 日外会誌 **63** : 491-506, 1962.
 - 41) 赤沢喜三郎: 麻酔と線維素溶解について. 手術 **9** : 62, 1955.
 - 42) 渡辺 晃: 日外会誌 **58** : 1675-1690, 1958.
 - 43) 豊島純三郎: 麻酔 **8** : 403-414, 1959.
 - 44) 新島昭二: 日外会誌 **62** : 102-119, 1961.
 - 45) 小山田 恵: 超低体温下心血流遮断犬に於ける主要臓器の病理組織学的研究. 日外会誌 **64** : 698-709, 1963.
 - 46) Knocker, P.: *Lancet* **64** : 698-709, 1963.
 - 47) 勝俣慶三: 外科的疾患, 特に手術と線維素溶解現象. 日外会誌 **65** : 1247-1267, 1964.
 - 48) 枝村道平: 低体温麻酔及び薬物冬眠の組織呼吸に及ぼす影響, 並びに低体温麻酔とショックとの相関関係に関する実験的研究. 日外会誌 **62** : 667-693, 1961.
 - 49) Overton, C. R., Michael, E. De Bakey: Experimental observations on the influence of hypothermia and autonomic blocking agents on hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* **143** : 439-447, 1956.
 - 50) Hardaway, M. R.: Mechanism of action of fibrinolysin in the prevention of irreversible hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* **157** : 305-309, 1963.
 - 51) Hardaway, M. R.: Prevention of "Irreversible" hemorrhagic shock with fibrinolysin. *Ann. Surg.* **157** : 39-47, 1963.
 - 52) Blix, S.: The fibrinolysis of plasma clots under various conditions. *Acta. Med. Scand.* **169** : 495-502, 1961.
 - 53) 竹内節夫: ショックの際血液及び臓器組織の Plasmin 系及び Activator 系, それらの Inhibitor に関する実験的研究. 日外宝 **32** : (6) 825-833, 昭38.