

腹部領域選択的冷却時における凝血学的検討 ならびに本法による拡大膵切除実験

自治医科大学消化器外科

天目 純生 高橋 正年 笠原小五郎

若林 邦夫 柏井 昭良

同 血液学研究所止血血栓研究部門

松 田 道 生

東京大学第1外科

森 岡 恭 彦

BLOOD COAGULATION STUDIES AND EXTENDED PANCREATECTOMY DURING SELECTIVE PROFOUND HYPOTHERMIA OF THE ABDOMINAL VISCERAS

Sumio TENMOKU, Masatoshi TAKAHASHI, Kogoro KASAHARA,
Kunio WAKABAYASHI and Akiyoshi KASHII

Department of Gastroenterological Surgery, Jichi Medical School

Michio MATSUDA

Hemostasis and Thrombosis Research Division, Institute of Hematology, Jichi Medical School

Yasuhiko MORIOKA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo

雑種成犬15頭を用い、下行大動脈・下大静脈遮断後、補助循環装置による腹部の15~20℃、60分間の選択的冷却を行った。全例で選択的冷却は可能であり、12頭の2週間生存犬を得た。生存犬では肝障害は軽微で一過性であった。

腹部領域選択的冷却中、冷却後に凝固系の活性化と二次線溶の発現がみられたが、self limitingなものであり、遮断解除・プロタミン投与後比較的速やかに回復傾向を示した。

本法による拡大膵切除実験では、腹部が低温循環遮断下にあるため、門脈遮断・切除・再建中の出血とsplanchnic poolinは軽度であった。9頭中5頭の2週間生存犬を得、生存犬では肝・腎障害は軽度で一過性であった。

索引用語：低体温法、凝固・線溶系、補助循環装置、膵切除

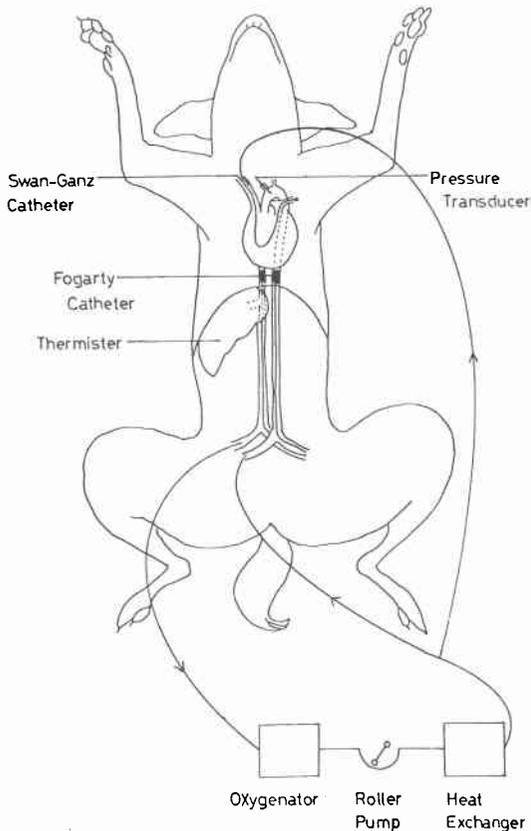
結 言

広範な肝腫瘍や、肝静脈、下大静脈、門脈の損傷を伴う肝外傷の手術、さらには腹腔動脈、上腸間膜動脈、門脈などの切除・再建を伴う regional pancreatotomy¹⁾²⁾に際しては、これら主要血管の一定時間の遮断が必要とされるが、この遮断は重要臓器の阻血性障害と全身の循環障害を惹起する可能性があり、これを最

小限におさえる必要がある。

この目的で著者らは、雑種成犬で下行大動脈・下大静脈遮断後、補助循環装置による腹部のみの60分間の選択的冷却法を開発し、種々の拡大手術に適用できる可能性について発表してきた³⁾⁴⁾。そして本法による拡大手術に際しては、ヘパリン使用による術後出血が隘路となり得ることを指摘した。そこで今回雑種成犬で

図1 腹部領域選択的冷却法



冷却中，冷却後の凝血学的検討をおこなうとともに，本法を用いて門脈切除を伴う脾切除のモデル実験をおこない臨床応用への基礎に資せんとした。

方 法

1) 腹部領域選択的冷却実験 (図1)

体重12.5~20.0kgの雑種成犬15頭を用い，Nembutalで麻酔し，気管内挿管し，人工呼吸器で調節呼吸をおこなった。他に補助循環装置充填用血液を得るため，1回の実験で各1頭を要した。

Swan-Ganz catheter 5Fを右外頸静脈より肺動脈まで挿入し，cardiac output (CO)，pulmonary arterial pressure (PAP)を測定した。また左総頸動脈よりcatheter pressure transducer (PC-350, Millar社)を挿入し，動脈圧を測定した。

補助循環装置として，シート型人工肺 (MU-L, 循研)，2ローラーポンプ (2R-M, 循研)，heat exchanger (5M0337, Travenol社)を用い，装置充填液は脱血犬より採取したACD血300gに，乳酸加リンゲル液300ml，7%重炭酸ナトリウム液40ml，hydrocortisone

400mg，Cephalosporin 2g，ヘパリン30mgを加えて作成した。

カニューレーションに先立ち，ヘパリン1mg/kgを全身投与し，ついで右大腿動脈より下半身送血用カニューレを，右大腿静脈より脱血用カニューレを，さらに右外頸静脈に上半身送血用カニューレを挿入した。食道温測定のためサーミスターを中部食道に留置した。次に左大腿動・静脈よりそれぞれFogarty catheterを挿入後，開腹し，肝左中心葉に針型サーミスターを刺入し，肝温モニターとした。

Fogarty catheterを膨張させ，指で横隔膜の通過を確認後，胸腔内で下行大動脈，下大静脈の遮断をおこなった。とくに，下大静脈遮断は，肝静脈合流部より頭側，右心房流入部より尾側の胸腔内でおこなわれるよう留意した。同時に下半身送血用カニューレ，脱血用カニューレを用いて，腹部領域の選択的冷却を開始した。送血量は400~600ml/minで，肝温の下降程度により適宜ベスプリンを使用し，肝温が15~20℃に下降した時点で冷却を止め，以後腹部領域を60分間の低温循環遮断状態においた。この間上半身より下半身への側副血行路により腹部に貯留してくる血液を補助循環装置に脱血し，これをCO，PAP，動脈圧をモニターしながら，上半身送血用カニューレにより送血し，上半身の血行動態を安定させた。60分後に下半身送血用，脱血用カニューレを用いて，下半身の加温を開始し，肝温が30℃以上に戻った時点で，下行大動脈，下大静脈遮断を解除し，1.5倍量のプロタミンでヘパリンを中和した。

肝機能を測定するため，遮断前，遮断解除後3時間，以後経日的に7日まで採血し，GOT，GPTを測定した。また2週間後剖検し，肝組織片をHematoxylin-Eosin染色で検鏡した。

2) 腹部領域選択的冷却時における凝血学的検討

1)の実験の2週間生存犬のうち7頭において，凝血学的変化を検討するため，遮断前，選択的冷却中 (冷却完了後30分)，プロタミン投与10分後，同90分後，同6時間後，以後経日的に7日まで採血し，血小板数，prothrombin time (PT)，partial thromboplastin time (PTT)を測定した。またその内の2頭より採血した血液において更に詳細に凝血学的変化を検討するため，fibrinogen，prothrombin，fibrin/fibrinogen degradation products (FDP)，plasminogen，anti-thrombin III (AT-III)，cold insoluble globulin (CIG)を測定した。

血小板は Coulter counter を用いて、PT, PTT は通常のフィブrometerによる方法で、fibrinogen は Ratnoff & Menzie の方法⁵⁾で測定した。prothrombin, plasminogen, AT-III, CIG は、あらかじめイヌ血漿よりこれらをそれぞれ精製後、家兎に免疫して得られた各物質に対する特異抗血清を用いる一元放射免疫拡散法(Mancini 法⁶⁾)、また FDP はイヌ血漿より精製したフィブリノーゲンを用い、上と同様の手技で家兎で作成した特異抗血清を用いる対応免疫電気泳動法⁷⁾で定量した。

3) 腹部領域選択的冷却法による拡大脾切除実験(図2)

1)に述べた方法で、体重13.5kg~19.5kgの9頭の雑種成犬にて、腹部を15~20℃、60分の低温循環遮断下におき、この間に脾摘、門脈合併切除を伴う脾部分切除をおこない、門脈は自家外頸静脈で再建した。再建後、1)と同様に復温、生存せしめ、遮断前、遮断解除後3時間、以後経日的に7日まで採血し、GOT, GPT, creatinine を測定した。

結果

1)腹部領域選択的冷却時における生存率、肝温・食道温、肝機能の変化ならびに肝組織学的所見

15頭中12頭の2週間生存犬を得た。死亡原因はすべて腹腔内出血によるものであった。

生存犬の肝温の変化は、冷却による下降はすみやかで、1例を除き全例が30分以内に15~20℃に達した。また肝温の復温速度はゆるやかで60分後に肝温が30℃以上を示したのは1例のみだった。また食道温はゆるやかに下降し、ゆるやかに復温し、25℃以下に下降したのは1例のみであり、全例で腹部領域のみの分離的冷却が可能であった(図3)。

GOT, GPT の変化をみると(図4)、1例が術後2日

図2 腹部領域選択的冷却法による拡大脾切除実験

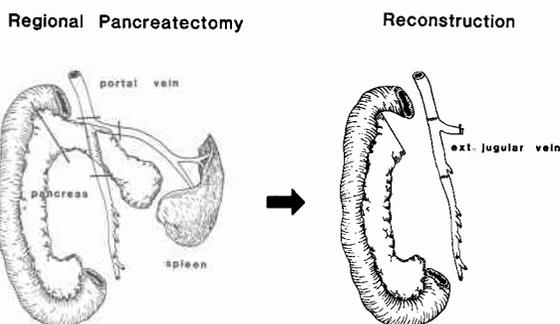
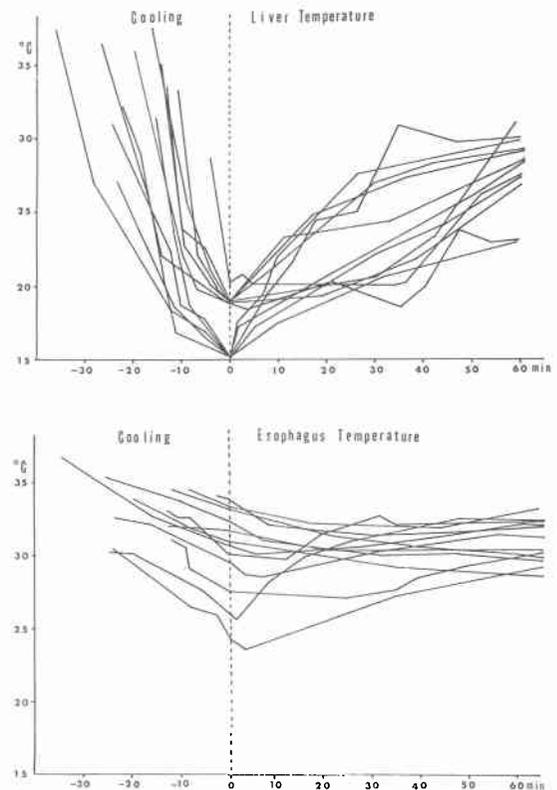


図3 腹部領域選択的冷却時における肝温、食道温の変化



目に高値を示したが、他は術後1日あるいは2日目に peak を有する中等度の上昇を示したのみで、しかも術後7日目にはほぼ前値に復した。

2週間後剖検時の肝の組織学的所見は(図5)、肝細胞は胞体が豊かで核の変化も認められず、胞体内グリコーゲンの減少もみられなかった。ただ、門脈周囲に軽度の線維化が認められた。

2) 腹部領域選択的冷却時における凝血学的変化

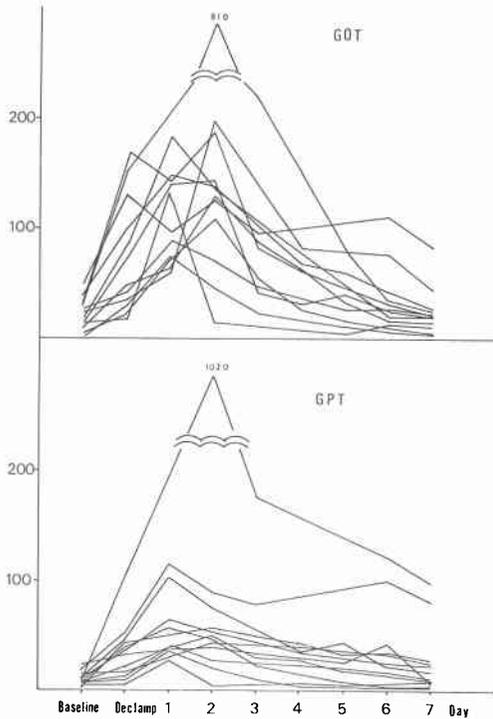
PTは、冷却中延長するが、プロタミンによる中和後すみやかに前値に復し、以後7日目までほぼ前値を示した(図6)。

PTTも冷却中は著明に延長するが、プロタミン投与後すみやかに前値に復した(図7)。

血小板数は、冷却中著明に減少し、以後徐々に回復に向かうが、術後7日目においても前値までの回復はみられなかった(図8)。

また、fibrinogen, prothrombin はともに冷却中よりプロタミン投与後6時間まで低値を示し、その後回復し、術後2~3日目には前値に達した(図9)。

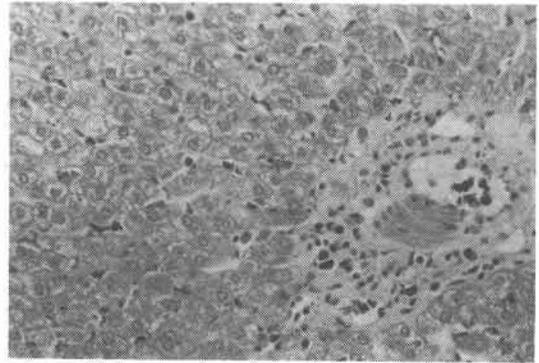
図4 腹部領域選択的冷却時における GOT, GPT の変化



FDP は冷却中高値を示したが、一過性で、プロタミン投与後すみやかに減少した (図9)。

plasminogen は、冷却中より減少し、プロタミン投与後90分あるいは6時間後に最低値を示し、AT-IIIは冷却中より6時間後まで低値を示し、また CIG は、冷

図5 冷却後2週検時の肝組織学的所見



却中より90分あるいは6時間後まで低値を示した。以後、3者とも徐々に回復し、術後7日目までには前値に復した (図10)。

3) 腹部領域選択的冷却法による拡大臍切除実験
腹部が低温循環遮断状態にあるため、出血はほとんどなく、門脈遮断・切除・再建中の splanchnic pooling は軽度であった。

9頭中5頭の2週間生存犬を得たが、死亡例は主に門脈・外頸静脈吻合部の出血による腹腔内出血によるものであった。

生存例5頭の GOT, GPT の変化は、1)の結果とほぼ同じく、一過性の上昇はあるものの軽度であり、術後7日目には前値に復した (図11)。

また creatinine の上昇も軽度で一過性であり、7日目には前値に復した (図11)。

図6 腹部領域選択的冷却時における prothrombin time (PT) の変化 (mean)

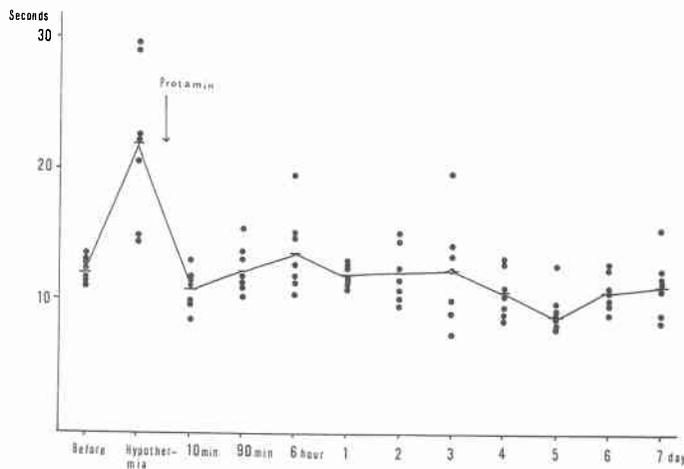


図7 腹部領域選択的冷却時における partial thromboplastin time (PTT) の変化 (mean)

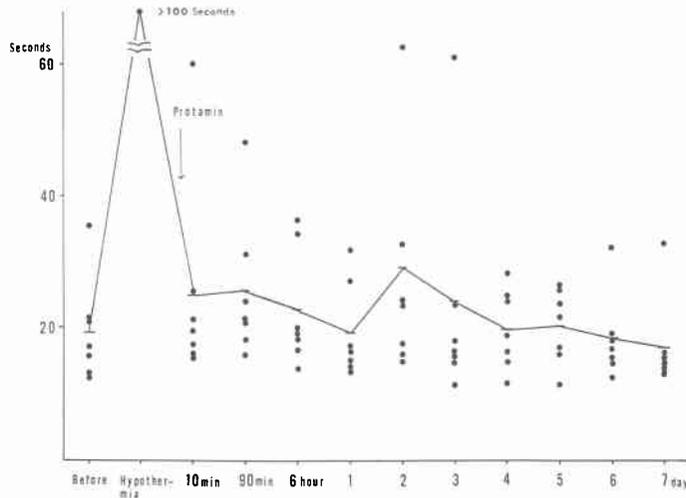
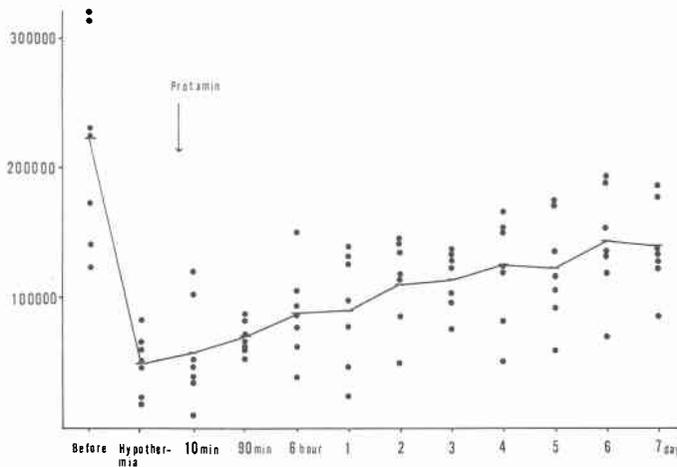


図8 腹部領域選択的冷却時における血小板数の変化 (mean)



考 察

肝切除に際して出血を軽減する目的で、肝流入血行遮断の研究は数多くなされて来たが、肝静脈、下大静脈、門脈に浸潤した肝腫瘍や、同血管の損傷を伴う肝外傷の手術に際しては、出血や空気塞栓の防止のため、肝流出血行も含めた肝の完全血行遮断が必要である。Heaney ら⁸⁾⁹⁾は、常温下で横隔膜下の大動脈、肝十二指腸靱帯、肝上部下大静脈、肝下部下大静脈を遮断し、また Schrock ら¹⁰⁾は、下大静脈内に内シャントをおくことにより、肝血行を遮断する方法を発表し、それぞれ臨床応用をおこなっている。しかし、前者の方法は

肝・腎不全による死亡例があり¹¹⁾、また後者の方法は、副腎静脈、横隔膜静脈よりの血行のため無血野が得にくいといわれている¹²⁾。このように常温下での肝血行完全遮断法は、阻血性障害をはじめとした種々の障害が起こり得、これを避けるには遮断時間の制限を余儀なくされ、広範な臨床応用を妨げているといえる。

このため低体温法導入の種々の試みがなされた。小暮¹³⁾は雑種成犬を用いて、肝十二指腸靱帯、肝上部下大静脈、肝下部下大静脈遮断による肝血行遮断後、冷却乳酸加リンゲル液による局所的肝冷却法を考案した。門脈、下大静脈遮断による splanchnic pooling 防止に

図9 腹部領域選択的冷却時における fibrinogen, prothrombin, FDP の変化

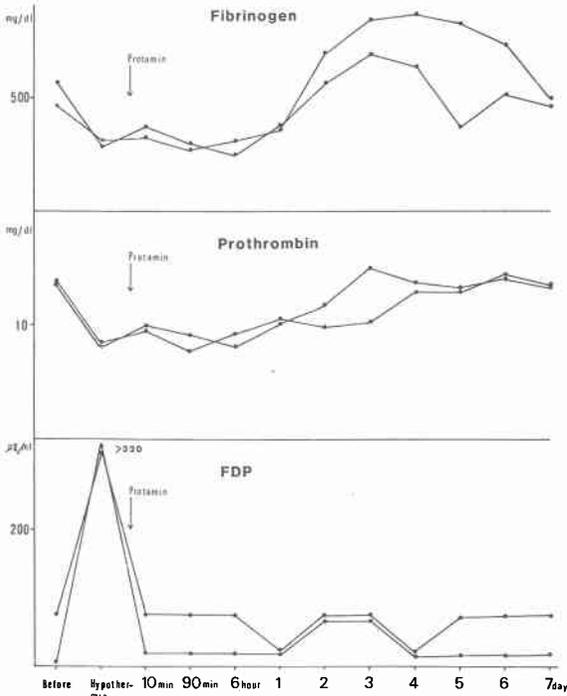


図10 腹部領域選択的冷却時における plasminogen, anti-thrombin III (AT-III), cold insoluble globulin (CIG) の変化

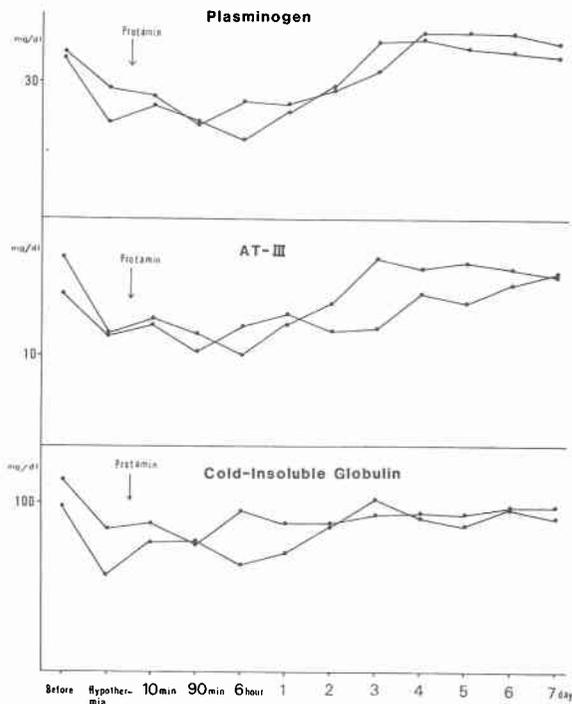
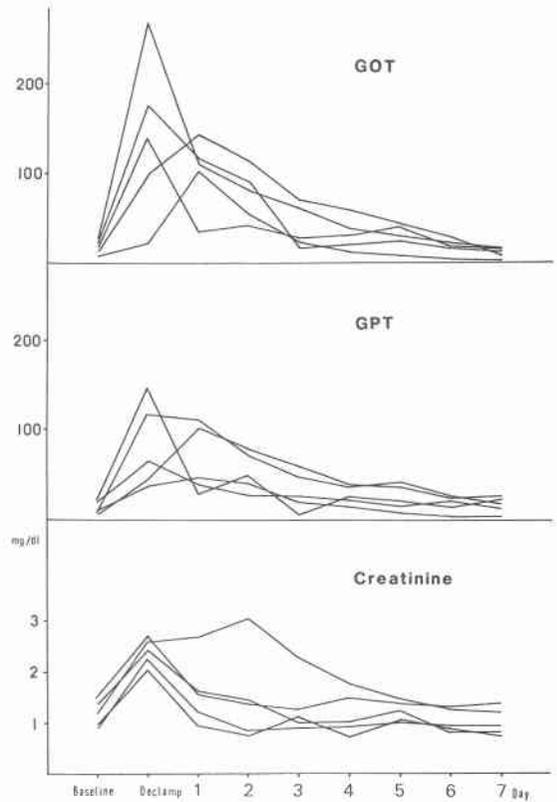


図11 拡大臍切除実験における GOT, GPT, creatinine の変化



は門脈・下大静脈間内瘻ならびに大腿静脈・頸静脈間外瘻を設置した。Fortner ら¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾は、内瘻、外瘻の設置を除いて、ほぼこの方法と同じ方法で臨床的応用を試みた。肝静脈、下大静脈、門脈などに浸潤した例を含む41例の肝腫瘍にこの肝局所冷却法を用い、通常の方法では切除不能のものも切除し得たとしている。しかし、より困難な症例に応用されることが多いためか、手術死亡率、手術時間、出血量のいずれも、通常の肝切除に比べて悪く、今後は適応症例を厳密にすべきと述べている。またこの方法は適応術式が肝手術のみに限られるうらみがあるといえる。一方、和田ら¹⁷⁾¹⁸⁾は、表面冷却による全身低体温下に Heaney ら⁸⁾⁹⁾の方法による肝血行遮断を加えて、小児肝腫瘍3例に肝切除をおこなっている。そのうち2例は肝破裂例であり、重篤な肝破裂例には有用としている。しかし、この方法は小児では低体温の導入が比較的すみやかであるが、成人では長時間を要し、また本法の採用が開腹後に決定されることも多いため、特殊例を除いて広範な

臨床的応用は難しいと思われる。このように局所冷却、全身冷却をとわず、肝・脾の拡大手術の安全性を高める比較的簡便な術式はいまだ完成されていないものと思われる。

そこで著者らは、雑種成犬にて、下行大動脈・下大静脈遮断による腹部領域循環遮断後、補助循環装置による腹部領域選択的冷却法の開発をはじめた³⁾⁴⁾。本法によれば、阻血性障害、splanchnic poolingは押えられるとともに、適応術式は肝切除に限らず、regional pancreatectomy¹⁾²⁾をはじめとした腹部の種々の拡大手術にわたるものと思われる。

本法は下行大動脈・下大静脈遮断という血行動態に著変を来たす操作を用いるため、冷却実験に先立ち、常温下で両血管遮断の血行動態に与える変化をSwan-Ganz catheterを用いて検討した³⁾⁴⁾。その結果、両血管同時遮断は、下行大動脈遮断によるafter loadの増加を下大静脈遮断によるvenous returnの減少が相殺し、比較的安定した血行動態を示すことが判明した。ただ両血管同時遮断が長時間にわたると、側副血行を介して上半身の血液の下半身へのstealがおこり、上半身の低灌流状態が出現するため、冷却実験に際しては下半身より上半身への送血回路の付加が必要で、少数例ながら選択的冷却法の成功を報じた³⁾⁴⁾。

本研究でさらに症例数を増して15頭にて60分間の選択的冷却をおこなったが、全例で腹部領域のみの選択的冷却が可能であり、またGOT、GPTでみた肝機能の変化も、比較的軽度で、一過性のものであり、形態学的にも変化は少なく、安全性は比較的高いものと考えられた。しかし、15頭中3頭の死亡例は初期の頃、Fogarty catheterのかわりに鉗子で両血管遮断した際の剝離面よりの出血によるものであった。このことから、補助循環装置使用による出血傾向の存在は否めず、また本法を用いて肝切除などの拡大手術をする際、この出血傾向が隘路となり得るため、凝血学的検討が必要と考えられた。

人工心肺を用いた胸部外科臨床においても術中、術後出血に悩まされることがあり、その病因究明に関する研究は数多くみられる^{19)~28)}。Bickは術中、術後出血傾向の原因として、血小板減少、血小板機能低下、低フィブリノーゲン血症をはじめとした凝固因子低下、DIC、一次線溶亢進、heparin reboundなどをあげているが¹⁹⁾、ヘパリンがプロタミンによって適正に中和されている場合は、主な原因としてDICを考えるものと²¹⁾²²⁾²⁶⁽²⁷⁾、一次線溶亢進を考えるもの²⁰⁾²³⁾²⁴⁾²⁸⁾に分か

れる傾向にあると思われる。

著者らの実験は上記臨床例に比べて、補助循環装置、ヘパリン使用という類似点と、腹部領域選択的冷却という相違点をもっているが、ヘパリン使用によるPTTの著明な延長と、プロタミン使用による急激な前値への回帰より考えると、ヘパリン、プロタミンとも使用量は適正と思われる。

また選択的冷却中よりfibrinogen, prothrombin, AT-III, 血小板の減少と、FDPの高値がみられ、plasminogenの変化は少し遅れ、プロタミン投与後90分から6時間後に最低値がみられた。これは、hemodilutionの影響に加えて、ヘパリン存在下でもなお、凝固系の亢進がみられ、その結果二次線溶亢進が惹起されたものと考えられる。しかし、この変化はself limitingなもので、重篤なDICには至らず、漸次回復傾向を示した。選択的冷却は肝機能の大幅な低下をもたらし可能性があり、上記の凝固系の変化もこの反映とも考えられるため、肝細胞に由来せず、線維芽細胞などの間葉系細胞で生成されて血中に分泌され、DICの際に低下するといわれる²⁹⁾CIGも合わせ測定した。この結果、CIGも肝由来の凝固関連物質と同様の変動を示すことが明らかとなったが、このことから凝固系の変化は単なる肝臓機能低下というよりも、血液凝固系の亢進によるものとの考えをつよめた。

以上のように、本法では凝固・線溶系の変動が見られるものの、比較的軽度で一過性であることがわかったため、次に本法を用いて門脈切除・再建を伴う拡大脾切除実験をおこなった。門脈遮断はsplanchnic poolingをもたらし、イヌでは60~90分で死亡するといわれているが³⁰⁾³¹⁾³²⁾、著者らの方法では、腹部が低温循環遮断状態におかれているため、門脈の遮断・切除・再建に際しても、出血、splanchnic poolingはおこらず、また全身の血行動態に与える影響も軽微で、再建後遮断解除により、shockに陥るものはみられなかった。また生存例では肝・腎機能の変化も軽微で一過性であった。しかし、9頭中4頭の術後腹腔内出血による死亡例をみている。これは、プロタミンによるヘパリン中和後も、門脈再建部よりの微少な出血が続き、これが凝固・線溶系の変化を加速、持続させ、ついにはDICに近い状態に陥り出血死したものと考えられる。本法は、凝固・線溶系の変動を上記のごとくもたらしすために、術中、術後出血量を少なくし、また出血量は適宜補ない。凝固・線溶系の正常化を妨げないことが望ましいが、イヌを用いての実験であるため、十

分な輸血がほとんど不可能で、このような出血による死亡例をみたものと思われ、今後凝固系の変動を最小限にする方法を検討するとともに、十分な輸血の準備下での実験操作が必要と思われる。

結 論

肝・脾の拡大切除を可能にするため、雑種成犬で下行大動脈・下大静脈遮断後、補助循環装置による腹部のみの60分間の選択的冷却法を開発し、冷却中、冷却後の凝血学的検討をおこなうとともに、本法を用いて門脈切除を伴う脾切除のモデル実験をおこない次の結論を得た。

1) 雑種成犬15頭を用い、腹部を肝温で15~20℃に選択的に冷却した。全例で肝温の下降は速やかであり、一方食道温の下降は軽微で、腹部のみの選択的冷却は可能であった。12頭の2週間生存犬を得、生存犬では肝障害は軽微で一過性であった。

2) 腹部領域選択的冷却中、冷却後に凝固系の活性化と二次線溶の発現がみられたが、self limitingなものであり、遮断解除・プロタミン投与後比較的速やかに回復傾向を示した。

3) 拡大脾切除実験では、腹部が低温循環遮断下にあるため、門脈遮断・切除・再建中の出血とsplanchnic poolingは軽度であった。9頭中5頭の2週間生存犬を得、生存犬では肝・腎機能障害は軽微で一過性であった。

なお本論文の要旨は第81回日本外科会総会で発表した。また本研究は昭和55、56年度文部省科学研究費により行った。

文 献

- 1) Fortner, J.G.: Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. *Surgery* 73: 307-320, 1973
- 2) Fortner, J.G., Kim, D.K., Cubilla, A., et al.: Regional pancreatectomy: En bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 186: 50, 1977
- 3) 森岡恭彦, 天目純生, 高橋正年: 腹部領域選択的冷却法の実験的研究. *外科治療* 42: 372, 1980
- 4) 天目純生, 高橋正年, 笠原小五郎ほか: 腹部領域選択的冷却法の実験的研究. *日外会誌* 81: 1559-1569, 1980
- 5) Ratnoff, O.D., Menzie, C.: New method for determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J Lab Clin Med* 37: 316-320, 1951
- 6) Mancini, G., Carbonara, A.O., and Heremans J. F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochem* 2: 235-254, 1965
- 7) Bussard A: Description d'une technique combinant simultanément l'électrophorèse et la précipitation immunologique dans un gel: électrosynérèse. *Biochim Biophys Acta* 34: 258-260, 1959
- 8) Heaney, J.P., Stanton, W.K., Halbert, D.S., et al: An improved technic for vascular isolation of the liver: Experimental study and case reports. *Ann Surg* 163: 237-241, 1966
- 9) Heaney J.P., and Jacobson A: Simplified control of upper abdominal hemorrhage from the vena cava. *Surgery* 78: 138-141, 1975
- 10) Schrock T, Blaisdell F.W. and Mathewson C: Management of blunt trauma to the liver and hepatic veins. *Arch Surg* 96: 698-704, 1968
- 11) Donovan A.J., Michaelian M.J. and Yellin A.E.: Anatomical hepatic lobectomy in trauma to the liver. *Surgery* 73: 833-847, 1973
- 12) Yellin A.E., Chaffee C.B. and Donovan A.J.: Vascular isolation in treatment of juxtahepatic venous injuries. *Arch Surg* 102: 566-573, 1976
- 13) 小暮洋暉: 肝保存に関する研究, 特に生体内選択的肝低温灌流法による肝機能の変動を中心として, *日外会誌* 71: 608-627, 1970
- 14) Fortner J.G., Shiu M.H., Howland, W.S., et al: A new concept for hepatic lobectomy. Experimental studies and clinical application. *Arch Surg* 102: 312-315, 1971
- 15) Fortner J.G., Shiu M.H., Kinne D.W., et al: Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 180: 644-652, 1975
- 16) Fortner J.G., Kim D.K., Maclean, B.J., et al: Major hepatic resection for neoplasia: Personal experience in 108 patients. *Ann Surg* 188: 363-371, 1978
- 17) 和田達雄, 五島英迪, 西寺 治ほか: 小児肝癌に対する低体温下拡大右葉切除術. *日小外会誌* 10: 55-59, 1974
- 18) 和田達雄, 五島英迪, 尾上正明ほか: 肝破裂に対する血流遮断下右葉切除術. *外科診療* 16: 805-810, 1974
- 19) Bick R.L.: Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: Pathophysiology, prevention, diagnosis, and management. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 3: 59-82, 1976
- 20) Tsuji H.K., Redington J.V., Kay J.H., et al: The study of fibrinolytic and coagulation factors during open heart surgery. *Ann NY Acad Sci* 146: 763-776, 1968

- 21) Kladezky R.G., Popov-Cenić S, Büttner, W., et al: Studies of fibrinolytic and coagulation factors during open heart surgery I. Fibrinolytic problems during open heart surgery with ECC. *Thrombosis Research* 7 : 579—588, 1975
 - 22) Müller N, Popov-Cenić S, Büttner W., et al: Studies of fibrinolytic and coagulation factors during open heart surgery. II. Postoperative bleeding tendency and changes in the coagulation system. *Thrombosis Research* 7 : 589—598, 1975
 - 23) Mammen E.F.: Natural proteinase inhibitors in extracorporeal circulation. *Ann N.Y. Acad Sci* 146 : 764—761, 1968
 - 24) Kevy H.V., Glickman R.M., Bernhard W.F., et al: The pathogenesis and control of the hemorrhagic defect in open heart surgery. *Surg Gynecol Obstet* 123 : 313—318, 1966
 - 25) Dieter R.A., Neville W.E., Pifarre R., et al: Preoperative coagulation profiles and posthemodilution cardiopulmonary bypass hemorrhage. *Am J Surg* 121 : 689—693, 1971
 - 26) Castaneda A.R., Gans H. Weber K.C., et al: Heparin neutralization: Experimental and clinical studies. *Surg* 62 ; 686—697, 1967
 - 27) Thurnherr N: Blood coagulation studies and extracorporeal circulation in man. *Thromb Diath Haemorrh* 18 : 634—646, 1967
 - 28) Bick R.L., Arbegast N, Crawford L., et al: Hemostatic defects induced by cardiopulmonary bypass. *Vasc Surg* 9 : 228—243, 1975
 - 29) Matsuda M., Yoshida N., Aoki N., et al: Distribution of cold-insoluble globulin in plasma and tissues. *Ann N.Y., Acad Sci* 312 : 74—92, 1978
 - 30) Johnstone M.B.: Acute ligation of the portal vein. *Surgery* 41 : 958—971, 1957
 - 31) Tanturi G, Mejia R.H., and Gomez O.T.: Electrocardiographic and humoral changes in transient occlusion of the portal vein in the dog. *Surg Gynecol Obstet* 110 : 537—540, 1960
 - 32) Beach P.M., Torres E. and Kundsins R.: Acute occlusion of the portal vein in dogs. *Surg Gynecol Obstet* 121 : 761—766, 1965
-