

実験的急性膵炎の血液凝固線溶系の検討 —特に蛋白分解酵素阻害剤の投与効果について—

大阪市立大学第1外科

河 新洙 佐竹 克介 日裏 彰人
西脇 英樹 梅山 馨

トリプシン加自家胆汁を主膵管内に高圧注入にて実験的急性膵炎犬を作成し、血液凝固線溶能について検討した。また protease inhibitor である FUT-175 (フサン, 鳥居薬品 KK) と E-3123 (PATM, エーザイ薬品 KK) を投与しその影響を検討した。対照群 (n=14) では血小板の減少, PTT の延長, fibrinogen, 高分子キノーゲン, AT-III, α_2 -PI の減少, FDP, FPA, B β 15-42 の増加など, DIC 類似の凝血的異常が認められた。FUT-175 投与群 (n=12) では, 血小板数, fibrinogen, 高分子キノーゲン, AT-III, α_2 -PI の減少抑制, PTT の延長抑制, FDP, FPA, B β 15-42 の増加抑制がみられ, 凝固線溶能に対する強い抑制作用がみられた。また, E-3123 投与群 (n=10) では, FUT-175 に比して, 抗凝固能亢進作用は弱く, 線溶亢進の抑制はみられなかった。しかし, 高分子キノーゲンの強い減少抑制と明らかな血圧と脈圧の回復がみられ, kinin-kallikrein 系を強く抑制するものと思われた。

Key words: experimental acute pancreatitis, coagulo-hemolytic abnormalities, protease inhibitors

はじめに

重症急性膵炎の死因としては、発症早期にはショックや急性腎不全があり、中期以降では呼吸不全、肝不全、敗血症、disseminated intravascular coagulation (DIC) や multiple organ failure (MOF) が知られている¹⁾。特に DIC の合併は、全身の微小循環障害を招き、多臓器不全に関与し、一方で、MOF の根底には血液凝固線溶能異常の合併がしばしばみられている²⁾³⁾。

これら凝固、線溶、kinin 産生に関与する酵素は、trypsin 同様、多くは serin protease と呼ばれるものであり、血液凝固線溶能異常とはこれら酵素の異常反応の亢進および結果といえることができる。従来より、急性膵炎に血液凝固線溶能異常の合併が報告され⁴⁾、特に、重症膵炎における DIC の合併は MOF にいたる重要な因子と考えられている⁵⁾。近年、DIC に対しても、急性膵炎同様、protease inhibitor が使用され、有効とされる報告が多い⁵⁾⁶⁾⁹⁾。また最近多くの protease inhibitor が開発されているが、in vitro においては種々の serin protease を強く阻害するものの、in vivo では

不明な点が多い。

今回われわれは雑種成犬を用いて実験的急性膵炎を作成し、血液凝固線溶能を中心に検索した。併せて、protease inhibitor である 6-amidino-2-naphthyl-4-guanidinobenzoate dimethane sulfonate (nafamostat methylate, FUT-175) と 4-(2-succinimidoethylthio) 4-guanidinobenzoate methanesulfonate (E-3123) を投与し、急性膵炎における血液凝固線溶能への影響について比較検討した。

実験材料および方法

実験的急性膵炎の作成は、Gabryelewicz の方法⁹⁾に従い、雑種成犬 (体重 10~15kg, 36頭) を sodium pentobarbital 麻酔下にて開腹、主膵管にカテーテルを挿入し、trypsin (10,000Unit) 加自家胆汁 (1.0ml/kg) を用手高圧下で膵管内に注入後主膵管を結紮し作成した。

対照群は14頭に施行し、膵炎作成前1時間より乳酸加リンゲル液 (10ml/kg/hr) の持続点滴静注を開始し、大腿静脈より膵炎作成前、30分後、1時間、その後1時間毎に5時間まで採血した。血圧、脈拍は大腿動脈にカテーテルを挿入し、同じく経時的に測定した。次に nafamostat methylate (3 μ g/kg/min) (以下 FUT 群, 12頭) と、E-3123 (3 μ g/kg/min) (以下 E-3123 群,

10頭)を膵炎作成30分後より投与開始し,作成後5時間まで持続投与し,同様に検索した。血液凝固線溶能検査としては,血小板, partial thromboplastin time (以下PTT), prothrombin time (以下PT), fibrinogen, high molecular weight kininogen (以下HMWK), antithrombin-III (以下AT-III), fibrinogen degradation products (以下FDP), fibrinopeptide-A (以下FPA), fibrinopeptide B β 15-42 (以下B β 15-42), antiplasmin (α_2 -plasmin inhibitor, 以下 α_2 -PI)をそれぞれ測定した。またPTTとPTは各標準値との関係から,百分率に換算した。血小板はCoulter counter(日化機), PTTはQuick一段法(傾斜法), PTはLang Dell法(傾斜法), fibrinogenはthrombin凝固時間法(散乱光度法), HMWKは発色性APTT法, AT-IIIは発色性合成基質法, FDPはLatex凝集反応法, FPAとB β 15-42はradioimmunoassay PEG法, α_2 -PIはelectronic immunoassay法で測定した。有意差判定はstudent's t testでおこない, mean \pm S.D. で表した。

結 果

Trypsin 加自家胆汁性急性膵炎により, 全例肉眼的に壊死性出血性膵炎を呈し, 血性腹水の貯留がみられた。しかし対照群, FUT群, E-3123の3群間に, 肉眼的にも病理組織学的にも, 差はみられなかった。

1) 血小板の変動

急性膵炎作成後, 対照群では, 作成前値 $227.00 \pm 84.00 \times 10^3/\text{mm}^3$ であったが, 膵炎作成後より減少し, 一時回復の傾向がみられるが, 全体的に軽度な減少を示し, 作成5時間後では $194.05 \pm 48.00 \times 10^3/\text{mm}^3$ と作成前値に比較すると14.5%の減少がみられた。一方, FUT群ならびにE-3123群では, おおの作成前値 $277.00 \pm 86.37 \times 10^3/\text{mm}^3$, $231.86 \pm 96.86 \times 10^3/\text{mm}^3$ が作成5時間後には $238.29 \pm 76.34 \times 10^3/\text{mm}^3$, $237.29 \pm 83.01 \times 10^3/\text{mm}^3$ と大きな変動はみられなかった (Fig. 1)。

2) partial thromboplastin time (PTT) および prothrombin time (PT) の変動—百分率

PTTは, 対照群では, 作成前値 $63.5 \pm 21.5\%$ が膵炎作成後漸次延長し, 5時間値では $140.4 \pm 42.8\%$ と有意($p < 0.01$)な延長がみられた。一方, FUT群とE-3123群ともに, おおの作成前値が $65.8 \pm 14.6\%$, $62.6 \pm 9.2\%$ で, 5時間値が $64.18 \pm 17.03\%$, $63.18 \pm 12.74\%$ とほとんど変化がみられなかった (Fig. 2)。PTは, 対照群, FUT群, E-3123群では, おおの作成前値が

Fig. 1 Platelet counts in acute pancreatitis induced by an autologous bile and trypsin mixture. -----: control group (n=14), - - - - : FUT-175 group (n=12), —: E-3123 group (n=10). Each point represents mean \pm SD. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

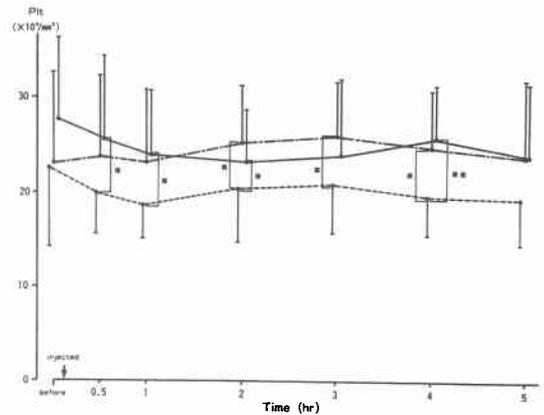
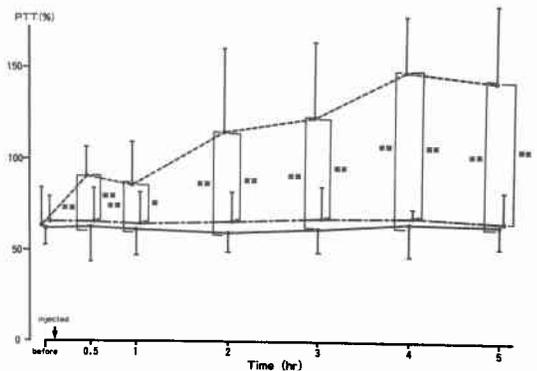


Fig. 2 Partial thromboplastin time (PTT) in acute pancreatitis dogs. -----: control group (n=14), - - - - : FUT-175 group (n=12), —: E-3123 group (n=10). Each point represents mean \pm SD. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.



$70.2 \pm 4.3\%$, $73.3 \pm 12.2\%$, $72.5 \pm 4.7\%$ で, 作成5時間値では $75.8 \pm 5.7\%$, $73.3 \pm 12.2\%$, $72.5 \pm 4.7\%$ と3群ともに軽度延長がみられたのみで, 3群間に明かな差はみられなかった (Fig. 3)。

3) 血中fibrinogen量の変動

対照群は作成前値が $234.17 \pm 46.45 \text{mg/dl}$ で, 膵炎作成後は漸次減少し, 作成5時間後は $149.80 \pm 27.40 \text{mg/dl}$ と有意($p < 0.01$)な減少がみられた。一方, FUT群, E-3123群は作成前値がそれぞれ $236.75 \pm 54.25 \text{mg/dl}$

Fig. 3 Prothrombin time (PT) in acute pancreatitis dogs.

..... : control group (n=14), - - - : FUT-175 group (n=12), — : E-3123 group (n=10). Each point represents mean±SD. * : p<0.05, ** : p<0.01.

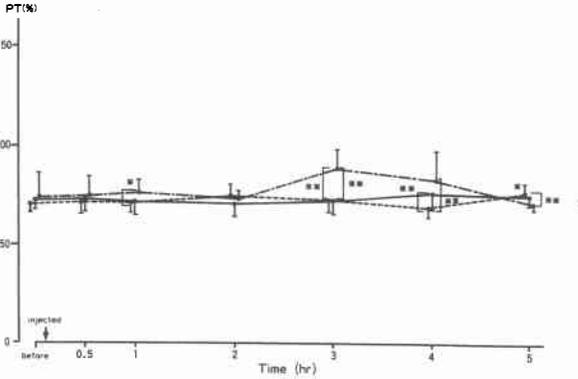
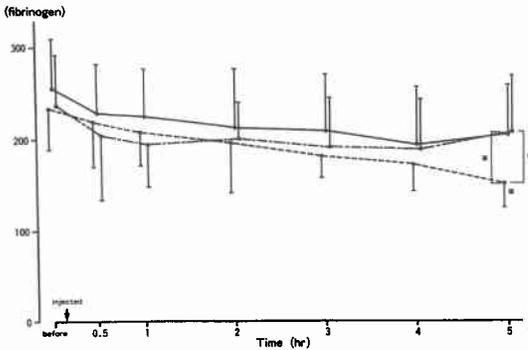


Fig. 4 Changes of serum fibrinogen in acute pancreatitis dogs.

..... : control group (n=14), - - - : FUT-175 group (n=12), — : E-3123 group (n=10). Each point represents mean±SD. * : p<0.05, ** : p<0.01.



dl, 257.8±54.35mg/dlであったが、作成5時間値は204.80±63.13mg/dl, 202.75±54.23mg/dlで、その減少は軽度であった。作成5時間値で対照群とFUT群およびE-3123群との間に有意(p<0.01)な差がみられた (Fig. 4)。

4) 血中 high molecular weight kininogen (HMWK) の変動

対照群, FUT 群, E-3123群は作成前値がそれぞれ 141.38±27.80%, 140.75±14.45%, 147.50±26.20% で作成後漸次減少傾向がみられ、作成5時間値では

Fig. 5 Changes of serum high molecular weight kininogen (HMWK) in acute pancreatitis dogs.

..... : control group (n=14), - - - : FUT-175 group (n=12), — : E-3123 group (n=10). Each point represents mean±SD. * : p<0.05, ** : p<0.01.

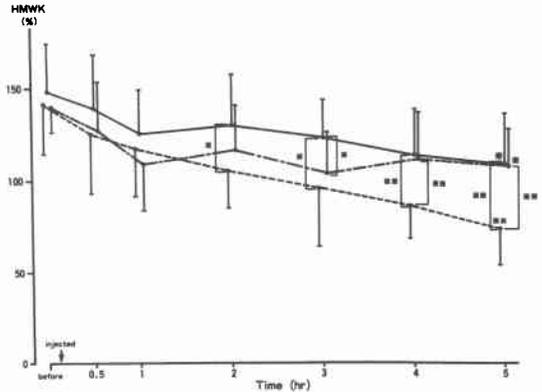
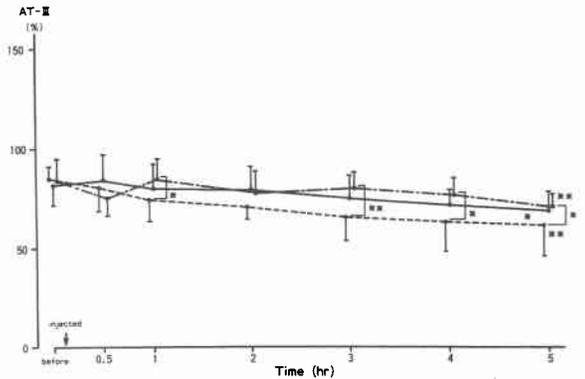


Fig. 6 Changes of serum antithrombin-III (AT-III) in acute pancreatitis dogs.

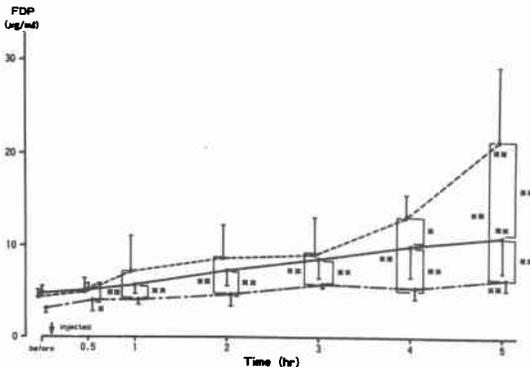
..... : control group (n=14), - - - : FUT-175 group (n=12), — : E-3123 group (n=10). Each point represents mean±SD. * : p<0.05, ** : p<0.01.



73.80±19.34% (p<0.01), 107.50±20.24% (p<0.05), 107.60±27.88% (p<0.05)と、3群とも作成前に比して有意な減少がみられた。しかし対照群では直線的な減少がみられるのに反して、E-3123群とFUT群の減少は軽度であった。また対照群はE-3123群とは作成2時間後より、FUT群とは作成4時間後よりそれぞれ有意(p<0.01)な差がみられ、E-3123群ではFUT群よりも早期よりHMWKの減少の抑制がみられた (Fig. 5)。

Fig. 7 Changes of serum fibrin(noge)n degradation products (FDP) in acute pancreatitis dogs.

..... : control group (n=14), -.-.- : FUT-175 group (n=12), — : E-3123 group (n=10). Each point represents mean±SD. * : p<0.05, ** : p<0.01.



5) antithrombin-III (AT-III) の変動

対照群, FUT 群, E-3123群の作成前値はそれぞれ $84.80 \pm 6.71\%$, $84.63 \pm 10.23\%$, $81.90 \pm 10.45\%$ であったが, 膵炎作成後漸次減少傾向を示し, 作成5時間値は $60.50 \pm 15.28\%$, $69.71 \pm 6.78\%$, $67.64 \pm 9.91\%$ と3群ともに有意 ($p < 0.01$) な減少がみられた。しかし対照群の減少は著しく, 特にFUT群との間で作成3時間以降に明かな差 ($p < 0.05$) がみられた (Fig. 6)。

6) fibrin(noge)n degradation products (FDP) の変動

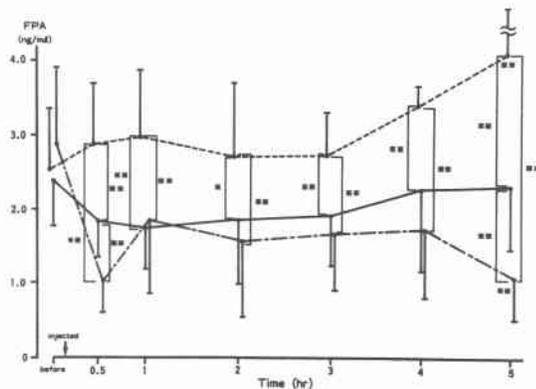
対照群では作成前値が $4.34 \pm 0.83 \mu\text{g/ml}$ で作成1時間後より著明な増加がみられ, 特に, 作成4時間以降で急激に増加し, 作成5時間値では $21.50 \pm 8.75 \mu\text{g/ml}$ と有意 ($p < 0.01$) な増加がみられた。またFUT群とE-3123群ではそれぞれ作成前値が $3.20 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$, $4.67 \pm 0.82 \mu\text{g/ml}$ で膵炎作成後は軽度増加傾向がみられ, 作成5時間値では $6.33 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$, $10.88 \pm 3.82 \mu\text{g/ml}$ と作成前値に比較して有意 ($p < 0.01$) な増加がみられた。また3群間には, それぞれ, 作成5時間値で有意な差 ($p < 0.01$) がみられ, FUT群でFDPの増加は最も強く抑制された (Fig. 7)。

7) fibrinopeptide-A (FPA) の変動

対照群では作成前値 $2.54 \pm 0.81 \text{ng/ml}$ で, 膵炎作成後増加し, 一時回復したが, 4時間目以降より再び著しく増加し, 5時間値が $4.13 \pm 1.42 \text{ng/ml}$ と有意 ($p < 0.01$) な増加がみられた。FUT群とE-3123群は作成前値が $2.89 \pm 1.18 \text{ng/ml}$, $2.41 \pm 0.65 \text{ng/ml}$ で, 膵炎作成

Fig. 8 Changes of serum fibrinopeptide-A (FPA) in acute pancreatitis dogs.

..... : control group (n=14), -.-.- : FUT-175 group (n=12), — : E-3123 group (n=10). Each point represents mean±SD. * : p<0.05, ** : p<0.01.



後は減少し, 5時間値ではそれぞれ $1.10 \pm 0.56 \text{ng/ml}$, $2.36 \pm 0.97 \text{ng/ml}$ と有意 ($p < 0.01$) な減少がみられた。特に対照群とFUT群と比較すると, 膵炎作成後は著明な差がみられた (Fig. 8)。

8) fibrinopeptide-B β 15-42 (B β 15-42) の変動

対照群, E-3123群は作成前値がそれぞれ $19.43 \pm 11.74 \text{ng/ml}$, $22.56 \pm 9.03 \text{ng/ml}$ で, 膵炎作成後増加傾向がみられ, 作成5時間値では $66.79 \pm 22.88 \text{ng/ml}$, $57.22 \pm 28.54 \text{ng/ml}$ と有意 ($p < 0.01$) な上昇がみられたが, 両群間に差はみられなかった。またFUT群は作成前値が $17.16 \pm 9.14 \text{ng/ml}$ で, 5時間値が 21.60 ± 10.69 とその上昇は軽度であった。上記2群とFUT群とでは作成1時間後より差がみられ, 3時間目より有意な差 ($p < 0.01$) がみられた (Fig. 9)。

9) antiplasmin (α_2 -PI) の変動

対照群, E-3123群はそれぞれ作成前値が $85.50 \pm 10.50\%$, $98.27 \pm 10.99\%$ で, 膵炎作成後減少傾向がみられ, 特に対照群においては作成4時間目以降より急激な減少がみられ, 5時間値で $20.00 \pm 3.00\%$, $75.82 \pm 13.89\%$ と有意 ($p < 0.01$) な差がみられた。一方, FUT群では作成前値が $102.83 \pm 12.06\%$ で膵炎作成後より増加し, 膵炎作成5時間値が $134.00 \pm 24.35\%$ と有意 ($p < 0.01$) な増加がみられた (Fig. 10)。

10) 血圧, 脈拍の変動

脈拍は, 対照群で直線的な減少がみられ回復しなかったが, FUT-175投与群では100/minから150/min

Fig. 9 Changes of serum fibrinopeptide-B β 15-42 (B β 15-42) in acute pancreatitis dogs.

..... : control group (n=14), -.-.- : FUT-175 group (n=12), — : E-3123 group (n=10). Each point represents mean \pm SD. * : p<0.05, ** : p<0.01.

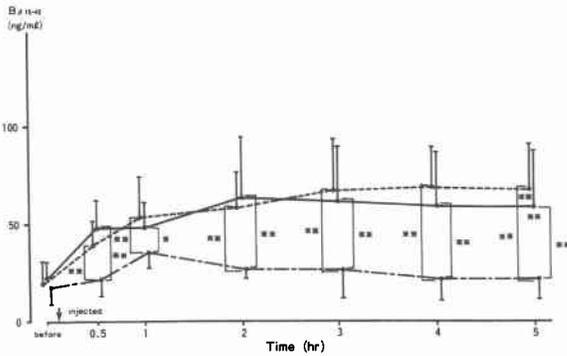
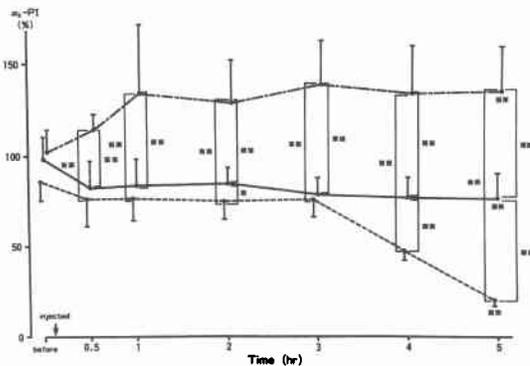


Fig. 10 Changes of serum antiplasmin (α_2 -PI) in acute pancreatitis dogs.

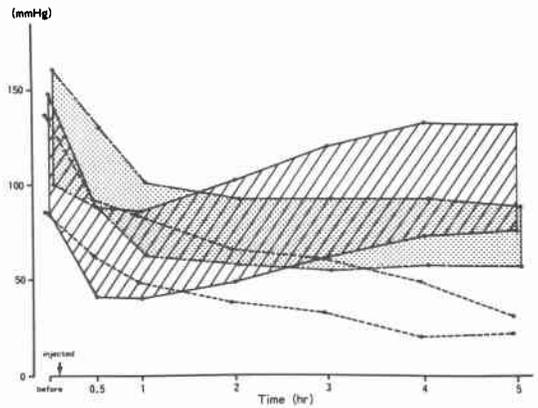
..... : control group (n=14), -.-.- : FUT-175 group (n=12), — : E-3123 group (n=10). Each point represents mean \pm SD. * : p<0.05, ** : p<0.01.



の間に比較的維持された。しかし E-3123 投与群では、一度減少した脈拍が再び増加し、膵炎作成 2 時間以降は作成前値にまで回復した。血圧は、対照群では、膵炎作成後急激に低下した後も漸次低下し、脈圧も減少し回復することはなかった。FUT 群では膵炎作成後は一時急激な低下がみられるが、作成 1, 2 時間目以降は、軽度低下傾向を示すが、ほぼ一定の水準に維持された。E-3123 群では、膵炎作成後の血圧の急激低下にもかかわらず、投与後は血圧の上昇ならびに脈圧の増加がみられ、作成 5 時間目ではほぼ作成前値にまで

Fig. 11 Changes of blood pressure in acute pancreatitis dogs.

..... : control group (n=14), -.-.- : FUT-175 group (n=12), — : E-3123 group (n=10).



回復がみられた (Fig. 11).

考 察

重症急性膵炎に合併する血液凝固線溶能異常については、古くから臨床報告⁴⁾⁷⁾⁸⁾がみられるほか、実験的急性膵炎での検討^{9)~10)}もなされ、全身的な酵素反応の結果と考えられている。一方、重症急性膵炎においては、しばしば、ショックや呼吸不全、肝不全、腎不全、敗血症などを合併し死亡する例も少なからずみられるが、その原因として血液凝固線溶能異常の関与も示唆されている¹¹⁾¹²⁾。

一般に急性膵炎における血液凝固線溶能異常は、その trigger として膵由来の trypsin や elastase, kallikrein などの serin protease が知られており、それらの酵素が複雑に絡みあって発生するものと考えられる。しかし血中には、生理的に、これら serin protease よりも遙かに多量の protease inhibitor が存在し、その過剰な反応を制御している。さらに、thrombin や protein C, 活性化第 X 因子によるフィードバックも存在し、生体機構を巧妙に司っている¹³⁾¹⁴⁾。しかし重症急性膵炎では、過量の逸脱酵素が血中に放出され血中の protease が活性化されると同時に、それを阻止する protease inhibitor が消耗される結果、最初は局所的であった酵素反応が全身へと波及し、DIC 類似の凝血学的異常を引き起こすものと考えられる。本実験では、fibrinogen や AT-3 の減少、FDP や FPA, B β 15-42 の増加、 α_2 -PI の減少などがみられ、凝固亢進状態とともに線溶亢進状態を表わしているものと思われた。

本実験において、対照群にみられた線溶亢進状態が

1次線溶によるものか、もしくは、2次線溶によるものかが問題であるが、ヒト急性膵炎では、D-dimerやSFMC (Soluble fibrin monomer complex) の増加がみられた報告¹⁸⁾からも、急性膵炎時にみられる線溶亢進は2次線溶が主体であると思われる。

本実験では、対照群で、血小板数は若干の減少がみられたにすぎなかったが、Lassonら⁶⁾のヒト急性膵炎では血小板数の増加をみており、血小板の変動に関しては一定した見解は得られていない。その原因として、同時に進行していると考えられる kinin-kallikrein 系や補体系の活性化のため、血管の透過性が亢進し血液濃縮を招来し血液の濃縮がおこり、みかけ上の血小板の増加をもたらしたとも考えられる。事実、本実験の対照群では、ヘモグロビン値は約20%の上昇がみられ、血液の濃縮¹⁵⁾¹⁶⁾がみられた。また kinin-kallikrein 系の活性化から血管透過性の亢進、さらには血圧下降に至るまでは数秒であり¹⁹⁾、内因系凝固から2次止血までは数分が必要とされている²⁰⁾。これらのことから、ショックを伴う重症急性膵炎の初期には、血小板が消費される前に、血液濃縮により血小板数は見かけ上増加する傾向にあると考えられる。そこで本実験の対照群において、実際には、血小板数は著しく減少していると思われる。

また一般にDICでは、tissue thromboplastinにより、外因系凝固障害がその主体をなすといわれているが、本実験ではPTに代表される外因系凝固の延長は明らかではなく、一方、PTTに代表される内因系凝固の延長がみられた。その原因として、急性膵炎では、膵より放出される酵素(主にtrypsin)が血液第XII因子—高分子キノーゲン複合体を活性化するため、その初期では、内因系の活性化が主体となると考えられる¹⁷⁾。

急性膵炎では血液凝固線溶能異常のtriggerとなる膵由来の逸脱酵素により血中のproteaseが活性化され、血中に生理的に存在する種々のprotease inhibitorが局所において消費され、このような反応を繰り返すうちにDIC類似の血液凝固線溶能の異常に至るものと考えられる。近年多くのprotease inhibitorが開発されているが、in vitroの実験では、これらのprotease inhibitorは、ほとんどのproteaseに共通するserin活性基を不活化するとされている。FUT-175⁶⁾は分子量539.59、一方、E-3123²¹⁾は分子量508.58と同程度の分子量であり、両者とも血中のSerin残基に強く作用する。またin vitroでは、trypsinに対してはinhibitory con-

centration 50% (IC₅₀) が前者が 2.7×10^{-8} 、後者が 3.9×10^{-8} と類似している。しかしthrombinに対しては前者が 5.0×10^{-7} 、後者が 1.9×10^{-6} 、同様にplasminは 1.4×10^{-7} と 9.5×10^{-7} と、E-3123に比べて、FUT-175の強い凝固線溶抑制作用が伺われる。また、kallikreinに対してはFUT-175が 1.2×10^{-5} 、E-3123が 9.5×10^{-7} と、E-3123はFUT-175に比べてより低濃度で有効であり、kinin-kallikrein系の活性化を強く抑制するとされている。しかしin vivo(特に急性膵炎)ではいまだ不明な点が多く、本実験ではFUT-175とE-3123をそれぞれ $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (240mg/成人/日に相当)を使用し、凝固線溶機能を中心に、比較検討した。FUT-175投与群ではfibrinogenやAT-3の減少を抑制し、FDPやFPA、B β 15-42の増加を抑制することから、強い凝固抑制、線溶抑制作用があるものと思われた。さらに、対照群では α_2 -PIの著しい減少がみられたが、反対にFUT-175投与群では膵炎作成後に明らかな増加がみられており、このことよりFUT-175の強力な線溶抑制作用が考えられた。一方E-3123投与群では、凝固抑制はみられるが線溶抑制がほとんどみられなかった。また、E-3123投与群では、明かな血圧と脈圧の回復がみられたが、FUT-175投与群に比べて、高分子キノーゲンの減少抑制に有意な差がみられなかった。このことはE-3123が、直接kallikreinを抑制すると思われるが、その他に血圧上昇の原因として、adrenagic stimulantの作用やrenin-angiotensin系の活性化、もしくは、心筋抑制物質(myocardial depressant factor-MDF)²²⁾やbradykinin²³⁾、prostaglandin²⁴⁾などの血管作動物質の抑制などの可能性も考えられた。

以上の成績より、急性膵炎には血液凝固線溶能異常が存在し、DICの合併も示唆された。また、急性膵炎における蛋白分解酵素阻害剤の使用に関して、FUT-175は血液凝固線溶能の異常に有効と思われ、一方、PATMは、血液凝固線溶能異常よりもむしろ、急性膵炎にしばしばみられるショックや血圧低下時において、血液循環の維持に有効と思われた。これらより、急性膵炎における蛋白分解酵素阻害剤の投与は、その物質の作用機序を理解し使用する必要があると思われた。

なお、本研究の一部は、厚生省特定疾患「難治性膵疾患調査研究班」の研究費によった。

文 献

- 1) 川原田嘉文, 伊佐地秀司, 水本龍二: 急性膵炎と多臓器障害(MOF). 日外会誌 48: 29-33, 1986

- 2) Baue AE: Multiple, progressive, or sequential system failure. *Arch Surg* 110: 779-781, 1975
- 3) Ranson JHC, Lackner H, Berman IR et al: The relationship of coagulation factors to clinical complication of acute pancreatitis. *Surg* 81: 502-511, 1977
- 4) Kwaan HC, Anderson MC, Gramatica L: A study of pancreatic enzymes as a factor in the pathogenesis of disseminated intravascular coagulation during acute pancreatitis. *Surgery* 69: 633-636, 1971
- 5) Trapnell JE, Talbot CH, Capper M et al: Trasylol in acute pancreatitis. *Am J Dig Dis* 12: 409-415, 1967
- 6) Fujii S, Hitomi Y: New synthetic inhibitors of Clr, C1 esterase, thrombin, plasmin, kallikrein and trypsin. *Biochim Biophys Acta* 661: 342-345, 1981
- 7) Shinowara GY, Stutman LJ, Walters ML et al: Hypercoagulability in acute pancreatitis. *Am J Surg* 105: 714-719, 1953
- 8) Gabryelewicz A, Niewiarowski S: Activation of blood clotting and inhibition of fibrinolysis in acute pancreatitis. *Thromb Diath Hemorrh* 20: 409-414, 1968
- 9) Izquierdo R, Sandberg L, Squillaci G et al: Effects of protease inhibitors on coagulation abnormalities in acute canine pancreatitis. *Am Surg* 50: 317-332, 1984
- 10) Agarwal MB, Kamdar MS, Bapat RD et al: Consumptive coagulopathy and fibrinolysis in experimental acute pancreatitis. *J Post-Grad Med* 28: 214-217, 1982
- 11) Lasson A, Ohlsson K: Consumptive coagulopathy, fibrinolysis protease-antiprotease interactions during acute human pancreatitis. *Thromb Res* 41: 167-183, 1986
- 12) Ojio M, Standfield NJ, Scully MF et al: Disorders of hemostasis in acute pancreatitis; with a special reference to changes in a coagulo-fibrinolysis, platelet and kallikrein-kinin system. *Acta Med Univ Kagoshima* 28: 127-141, 1986
- 13) Murano G: Plasma protein function in hemostasis. Edited by Murano G, Bick RL. Basic Concepts of Hemostasis and Thrombosis. CRC Press, Boca Raton, 1980, p44-78
- 14) Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH: Human protein C: Inactivation of Factors V and VIII in Plasma by the Activated Molecule. *Ann NY Acad Sci*, 1981, p303-310
- 15) 康市埴, 佐竹克介, 梅山馨: 重症膵炎の病態と治療. *日外会誌* 86: 1249-1252, 1985
- 16) Anderson MC, Schoenfeld F, Iams W et al: Circulatory changes in acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 47: 127-134, 1967
- 17) Griffin TH, Bouma BN: The contact phase of blood coagulation. Edited by Arthur LB, Duncan PT. Hemostasis and Thrombosis. Second edition. Churchill Livingstone. Edinburgh London Melbourne and New York, 1987, p101-115
- 18) 小代正隆: 急性膵炎による MOF. DIC 発生誘因としての凝固異常. *腹部救急診療の進歩* 6: 199-202, 1986
- 19) Jonasson O, Becker EL: Release of kallikrein from guinea pig lung during anaphylaxis. *J Exp Med* 123: 509-522, 1966
- 20) Phipper PJ, Vane JR: Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs. *Nature* 223: 29-35, 1969
- 21) 宮本要, 菱沼宇春, 永川純一ほか: 合成 protease inhibitor の実験的急性膵炎に対する効果. *日医薬誌* 00: 2-10, 1988
- 22) Lefer AM: Properties of cardioinhibitory factors produced in shock. *Fed Proc* 37: 2734-2740, 1978
- 23) Ryan JW, Moffat JG, Thompson AG: Role of bradykinin in the development of acute pancreatitis. *Nature* 19: 1212-1213, 1964
- 24) Glazer G, Bennett A: Prostaglandin release in canine acute hemorrhagic pancreatitis. *Gut* 17: 22-29, 1976

A Study of Blood Coagulation and Fibrinolysis System in Experimental Acute Pancreatitis —With Special Reference to the Effect of Antiprotease Inhibitor—

Sin-Soo Ha, Katsusuke Satake, Akihito Hiura, Hideki Nishiwaki and Kaoru Umeyama
First Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Dogs in which was experimental acute pancreatitis, induced by intraductal injection of an autologous bile and trypsin mixture were examined for changes in blood coagulation and the effect of new protease inhibitors (FUT-175 and E-3123) on blood coagulation in this condition were also investigated. The macroscopic finding in the pancreas

five hours after the induction of an autologous bile and trypsin mixture was hemorrhagic necrotizing pancreatitis in all three groups. During acute pancreatitis, decreased levels of platelet counts, fibrinogen, AT-III and α_2 -PI were observed and the prolongation of PTT, and increased FDP, FPA and B β 15-42 were also found. These results show that coagulation abnormalities during acute pancreatitis are similar to the findings of disseminated intravascular coagulation. Treatment with FUT-175 (3 μ g/kg/min) improved abnormalities considerably but no marked improvement in abnormalities was observed after treatment with E-3123 (3 μ g/kg/min). These results indicate that FUT-175 is to be of benefit in the treatment of coagulation abnormalities during acute pancreatitis of dogs.

Reprint requests: Sin-Soo Ha First Department of Surgery, Osaka University Medical School
1-5-7 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka, 545 JAPAN
