アプロチニン投与による体外循環の出血量減少効果に関する基礎的ならびに臨床的研究

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 上山, 圭史
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8314

金沢大学十全医学会雑誌　第101巻　第2号　237－253 (1992)

アプロチニン投与による体外循環の出血量減少効果に関する基礎的ならびに臨床的研究

金沢大学医学部外科学第一講座（主任：渡辺洋宇教授）
上　山　圭　史

（平成4年1月24日受付）

体外循環にアプロチニンを投与することによって出血量減少効果がみられるが，その機序は明らかでなく，至適投与法，投与量も定まっていない．動物実験ならびに臨床的研究によって，アプロチニンの出血量減少機序を解明し，アプロチニンの至適投与量，投与法を検討した．雑種の成熟イヌ28頭を用い，4群に分け，アプロチニンを用いた体外循環を行い凝固系の変化を測定した．Ⅰ群（7頭）は，アプロチニンの体外循環開始前の点滴静注，体外循環充填液への投与および体外循環中の持続点滴静注のすべてを行なった．Ⅱ群（7頭）はアプロチニンの体外循環充填液への投与，持続点滴静注を行ない，体外循環開始前の静脈内への投与を省略した．Ⅲ群（7頭）はアプロチニンの体外循環前の静脈内への投与および持続点滴静注を行ない，体外循環充填液への投与を省略した．Ⅳ群（7頭）はアプロチニンを投与しなかった．結果はⅠ群とⅡ群の間に凝固機能に差はなく，Ⅰ群とⅢ群の間に体外循環中，体外循環後に有意な差が見られた．この実験結果から，体外循環前のアプロチニンの静脈内投与は凝固系には影響を与えないと結論された．以上の結果をうけて冠動脈バイパス術25例にⅡ群の投与量，投与法でアプロチニンを投与し，出血減少効果を同数の対照群と検討した．また術中，術後に採血を行ない凝固系，線溶系の指標を測定し出血量減少の機序を検討した．術中出血量，術後6時間の出血量，総輸血量，いずれもアプロチニン群が有意に少なかった．血小板数，活性化凝固時間，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間，フィブリノーゲン量，トロンビン－アンチトロンビンⅢ複合体は両群間に差はなく，アプロチニンは血小板，凝固系には影響を与えていないと考えられた．体外循環中，α_2プラスミンインヒビターはアプロチニン群が有意に高値となり，プラスミン－α2プラスミンインヒビター複合体，フィブリン/フィブリノーゲン分解産物，D－ダイマーはアプロチニン群で有意に低値となった．以上より，体外循環により凝固系が亢進するにもかかわらず，アプロチニン群では線溶系は抑制され，これが出血量減少に結びついていると結論した．

Key Words aprotinin, extracorporeal circulation, coagulation system, fibrinolysis system, protamin rebound

体外循環を用いる開心術では，ヘパリンを投与しているにもかかわらず体外循環中回路内に微小血液凝固が起こり，線溶系が亢進し，汎発性血管内凝固 (Disseminated intravascular coagulation, DIC) 類似の出血が認められ，術後の出血量が多くなる[1)~3)]．これに対して最近欧米を中心に蛋白分解酵素阻害剤であるアプロチニン (Trasylol®, Bayer, Leverkusen, Germany) を大量投与し，出血量減少効果を得ている報告がある[4)~18)]．しかし，アプロチニンの出血量減少の機序については種々の意見がありいまだに統一されておらず，現在行なわれている投与法，投与量にも明確な根拠がない．そこで著者は雑種の成熟イヌを用いた動物実験で，アプロチニン併用体外循環を行ない，投与法ならびに至適投与量の決定を試みた．同時に臨床例で開心術に併用し，その出血量減少効果を確認し，術中術後，経時的に凝固系，線溶系の変化を測定し，出血量減少機序の解明を試みた．

対象および方法

Ⅰ．実験的研究

1．対象

体重 15～35Kg の雑種の成熟イヌ28頭を用い4群に分け，約2時間の体外循環を行ない凝固系の変化を測定し，アプロチニンの投与法ならびに至適投与量を決定した．

2．体外循環法

ヘパリンナトリウム（ノボ・ヘパリン注 heparin sodium 小玉 Nobo. Nordics A/S 東京 Copenhagen, Denmark) 200IU (international units)/Kg を静脈内に注入し，100IU/Kg を体外循環充填液に注入し，体外循環を開始し，体外循環中は100IU/Kg/時で追加投与した．Ⅰ群（7頭）では体外循環開始前に 30,000KIU (kallikrein inactivator units)/Kg のアプロチニンを30分かけて点滴静注し，15,000 万 KIU/Kg を体外循環充填液

Abbreviations: ACT, activated clotting time; APTT, activated partial thromboplastin time; ATⅢ, antithrombin Ⅲ; CPB, cardiopulmonary bypass; DIC, disseminated intravascular coagulation; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FDP, fibrin/fibrinogen degradation products; FPA, fibrinopeptide A; FPB,

に注入し，かつ体外循環中は 7,500KIU/Kg/時を持続点滴静注した．Ⅱ群（7頭）では体外循環開始前のアプロチニン注入を省略し，30,000KIU/Kg を体外循環充塡液に注入し，持続点滴静注 7,500KIU/Kg/時も行なった．Ⅲ群（7頭）では体外循環充塡液への注入を行なわず，体外循環前の静脈内への注入 30,000KIU/Kg と持続点滴静注 7,500KIU/Kg/時を行なった．Ⅳ群（7頭）ではコンロールとしてアプロチニンの注入を行なわなかった（表1）。人工心肺装置は低拍動型ローラーポンプ (Sarns model 5000, Sarns Inc. Ann Arbor，米国）に，小児用気泡型人工肺 (William Harvey Blood Oxygenator H1300, Bentley, Santa Ana，米国）と小児用人工心肺回路(金沢大学式小児用，泉工医科工業株式会社，東京）を投与した．体外循環終了後にヘパリンは1.5倍の硫酸プロタミン（硫酸プロタミン「シミズ」，protamine sulfate，清水・武田，清水・大阪）で中和した．

3．測定項目および方法

凝固機能の評価は手術開始時，アプロチニン静脈内注入後，ヘパリン投与後，体外循環開始直後，60分後，体外循環終了ヘパリン中和後に活性化凝固時間 (activated clotting time, ACT)，プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した．

Ⅱ．臨床的研究

1．対象

冠動脈疾患患者25例に対する冠動脈バイパス術にアプロチニンを投与した（アプロチニン群）．対照は同様の手術を行なった25例とした（対照群）．人工心肺装置は低拍動ローラーポンプ (Sarns 5000, Sarns Inc.) に成人用人工心肺回路（金沢大学式人工心肺回路泉工医科工業株式会社），リザーバータンク (BMR-1500, Bentley)，膜型人工肺 (Sarns Membraneous Oxygenator Model 16310, Sarns Inc.)，血液フィルター (JMS LH-A40, Sarns Inc.) を使用した．年齢は対象群は42歳から71歳，平均59.7歳，アプロチニン群は34歳から76歳，平均59.4歳で両群に差はなく，性別は対象群は男性21例，女性4例，アプロチニン群は男性20例，女性5例で両群に差はなかった（表2）．

2．薬剤投与法

アプロチニンの投与法としては体外循環充塡液に 30,000

Table 1. Aprotinin dosage regimen for dogs

	Before ECC intravenous	During ECC intravenous	ECC priming volume
Group Ⅰ	30000KIU/Kg	7500KIU/KG/h	15000KIU/Kg
Group Ⅱ	————	7500KIU/KG/h	30000KIU/Kg
Group Ⅲ	30000KIU/Kg	7500KIU/KG/h	————
Group Ⅳ	————	————	————

Table 2. Patients and operation data

	Control group n=25	Aprotinin group n=25
Age	59.7±9.8	59.4±10.4
Sex M/F	21/4	20/5
Operation time (min)	298±77	288±58
ECC time (min)	109±31	119±28
Aorta clamp time (min)	52±17	58±21
Numbers of grafts	2.4±0.8	2.9±0.9

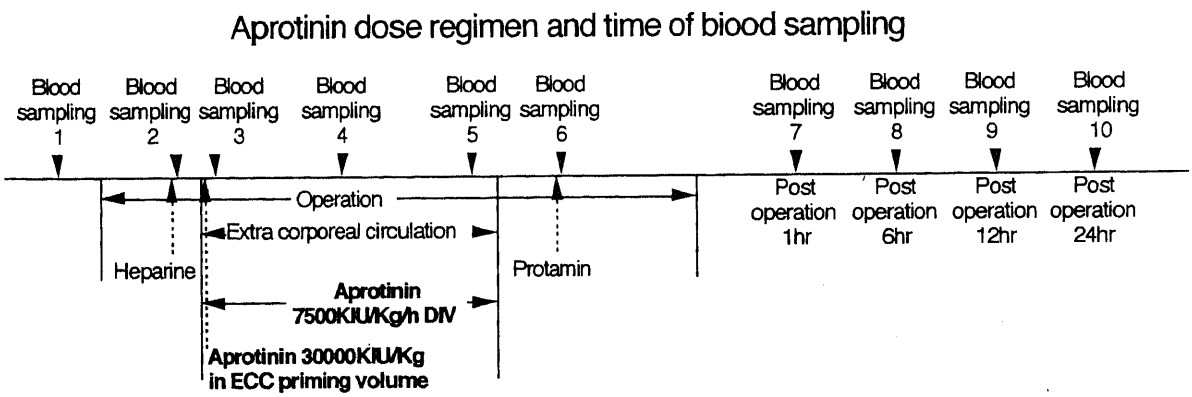

Fig. 1. Aprotinin dosage regimen for clinical study and time of blood sampling.

fibrinopeptide Bβ15-42; IU, international unit; KIU, kallikrein inactivator unit; Op, operation; PIC, plasmain α_2 plasmin inhibitor complex; PT, prothrombin time; RIA, radio immuno assay; TAT, thrombin antithrombinⅢ complex

KIU/Kg を注入し，体外循環開始時より終了まで 7,500KIU/Kg を持続点滴し，体外循環開始前の静脈投与は行なわなかった (図1).

3．測定項目

それぞれの症例で術中，術後の出血量および輸血量を測定した．またこのうち各群15例ずつで経時的に採血を行ない，凝固系，線溶系の指標を測定した．すなわち手術開始前，ヘパリン投与後体外循環開始前，体外循環開始直後体外循環開始1時間後，体外循環終了直前，プロタミン中和後，手術終了1時間後，6時間後，12時間後，および24時間後に採血を行ない (図1)，血色素量，血小板数，活性化凝固時間，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間，フィブリノーゲン量，フィブリン/フィブリノーゲン分解産物，D－ダイマー，アンチトロンビンⅢ，α2－プラスミンインヒビター，プロテインC，トロンビン－アンチトロンビンⅢ複合体およびプラスミン－α2プラスミンインヒビター複合体を測定した．またアプロチニン群ではフィブリノペプタイドAおよびフィブリノペプタイドBβ 15-42 を測定した．これらの結果よりアプロチニンの出血抑制の機序を検討した．

Ⅲ．測定方法

1．出血量

術中出血量はガーゼ出血量，吸引出血量の合計とした．また術後出血量は術後6時間のドレーン出血量とした．

2．輸血量

輸血量は体外循環充填液に使用した濃厚赤血球を含め，術中術後に行なった濃厚赤血球および新鮮保存血を総輸血量とし，単位で示した．また使用した新鮮保存血も示した．

3．血色素量 (ヘモグロビン量)

シアンメトヘモグロビン法で測定した．

4．血小板数

カーブ・フィット法で測定した．

5．活性化凝固時間 (ACT)

活性化凝固時間は内因系凝固活性を表しており，全血凝固時間，カルシウム再加時間，活性化部分トロンボプラスチン時間と相関する検査項目である[19]. Haemocrone Coagulation Timer Model 800 (International Technidyne Corporation, Metuchen, 米国) を用い測定した．

6．活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastine time, APTT)

主に内因系凝固活性を総合的に評価する検査項目である[20]．動物実験では 512 Coagulation monitor (Ciba Corning, Philadelphia，米国) を用い測定した．臨床的研究では3.8％クエン酸溶液を採血後素早く混和したのち遠心分離し，とりだした血漿に十分量の燐脂質と異物面様作用をもつ物質を添加した後，塩化カルシウム液を加え凝固までの時間を測定し求めた．

7．プロトロンビン時間 (prothrombin time, PT)

活性化部分トロンボプラスチン時間とは異なり，第XⅡ，第XⅠ，第Ⅸ，第Ⅷ因子，プレカリクレイン，高分子キニノーゲンの各凝固因子は反映されず，外因系凝固活性を総合的に評価する検査項目である[20]．動物実験では，512 Coagulation monitor を用い測定した．臨床的研究では，あらかじめ37℃で加温した被検血漿に高濃度の組織トロンボプラスチンを加えた後，塩化カルシウムを加え活性化トロンボプラスチン時間と同様に凝固までの時間を測定し求めた．

8．フィブリノーゲン量

フィブリンの前駆物質である[20]．被検血漿にトロンビンを加えフィブリンクロットの生成時間を測定することによって求めた．ヘパリン投与中は，血漿中のアンチトロンビンⅢの一部がヘパリンと複合体を作ることにより，トロンビンとの反応性が亢進するため測定値が10％程度低値を示すことがある．しかし今回は測定値の補正は行なわなかった[20]．

9．フィブリン/フィブリノーゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products, FDP)

凝集によって生じたフィブリン塊またはフィブリノーゲンがプラスミンにより分解された産物の量であり，線溶系亢進を表す[20][21]．被検血漿に抗プラスミン剤 (アプロチニンを投与している)，塩化カルシウム，トロンビン溶液を加え，完全に凝固させフィブリンを除いた後，フィブリノーゲン様の抗原性をもつ物質をラテックス凝集法で求めた．

10．D－ダイマー

フィブリン分解産物に特異的に反応し，フィブリノーゲン分解産物は反映しない[21]．単クローン抗体で被覆したラテックスによる凝集法により測定した．

11．アンチトロンビンⅢ (antithrombin Ⅲ, ATⅢ)

ヘパリンの抗凝固効果の本質はアンチトロンビンⅢにあり，この低値で凝固系の亢進が起こり DIC となる[20]．被検血漿に大量にヘパリンを加え，検体中のすべてのアンチトロンビンⅢをヘパリンと結合させ，これに一定過剰量のトロンビンを加えヘパリン－アンチトロンビンⅢ複合体によりトロンビンを不活性化させた後，トロンビンに特異的な発色性合成基質を加え残存トロンビンの量を測定することによりアンチトロンビンⅢ量を逆算した．

12．α_2プラスミンインヒビター (抗プラスミン量)

α_2プラスミンインヒビターは血液中の最も強力な抗プラスミン物質である．被検血漿にメチルアミンを加えα2－マクログロブリンの作用を中和し，発色合成基質を加え一定過剰量のプラスミンを加える．α_2プラスミンインヒビターはただちにプラスミンの一部を中和する．残存するプラスミンの量により発色合成基質は呈色するため逆算によりα_2プラスミンインヒビターの量を求めることができる．アプロチニン投与中は，アプロチニンによりプラスミンも阻害されるためα_2プラスミンインヒビターのみの量としては求められず血中の抗プラスミン量を現す[21]．

14．トロンビン－アンチトロンビンⅢ複合体 (thrombin antithrombin Ⅲ complex, TAT)

凝固系に活性に伴って活性化されたプロトロンビンは，アンチトロンビンⅢにより即座に中和されるめトロンビンを直接測定することは不可能である．そこでトロンビン－アンチトロンビンⅢ複合体を測定することにより，生じたトロンビンを間接的に知ることができる．そのためトロンビン－アンチトロンビンⅢ複合体は凝固系の亢進を直接反映していると考えられる[22]．酵素標識免疫吸着測定法 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) により測定した．

15．プラスミン－α_2プラスミンインヒビター複合体 (plasmin α_2 plasmin inhibitor complex, PIC)

線溶系の本体であるプラスミンインヒビター (活性化プラスミノーゲン) はα_2プラスミンインヒビターにより即座に中和される．そのためプラスミン量を直接測定することは不可能であ

る．そこでプラスミン－α_2プラスミンインヒビター複合体は線溶系の亢進を直接示していると考えられる[21]．被検血漿に酵素標識抗体を加えさらに抗プラスミン抗体をつけたポリエチレンビーズを加え反応させ発色合成基質を加え呈色反応させ測定した．

16．フィブリンペプタイド A (fibrinopeptide A, FPA)

フィブリノペプタイド Bβ 15-42 (fibrinopeptide Bβ 15-42, FPB)

トロンビンの反応によりフィブリノーゲンから遊離して生ずるペプタイドがフィブリノペプタイド A であり，プラスミンがフィブリンを分解して生ずるものがフィブリノペプタイド Bβ 15-42 である．両者を測定することにより凝固系，線溶系のいずれが強力に働いているかを知ることができる．すなわちフィブリノペプタイド A は凝固系を，フィブリノペプタイド Bβ 15-42 は線溶系の活性化の指標となる[23]．放射性同位元素標識免疫測定法 (Radio immuno assay, RIA) で測定した．

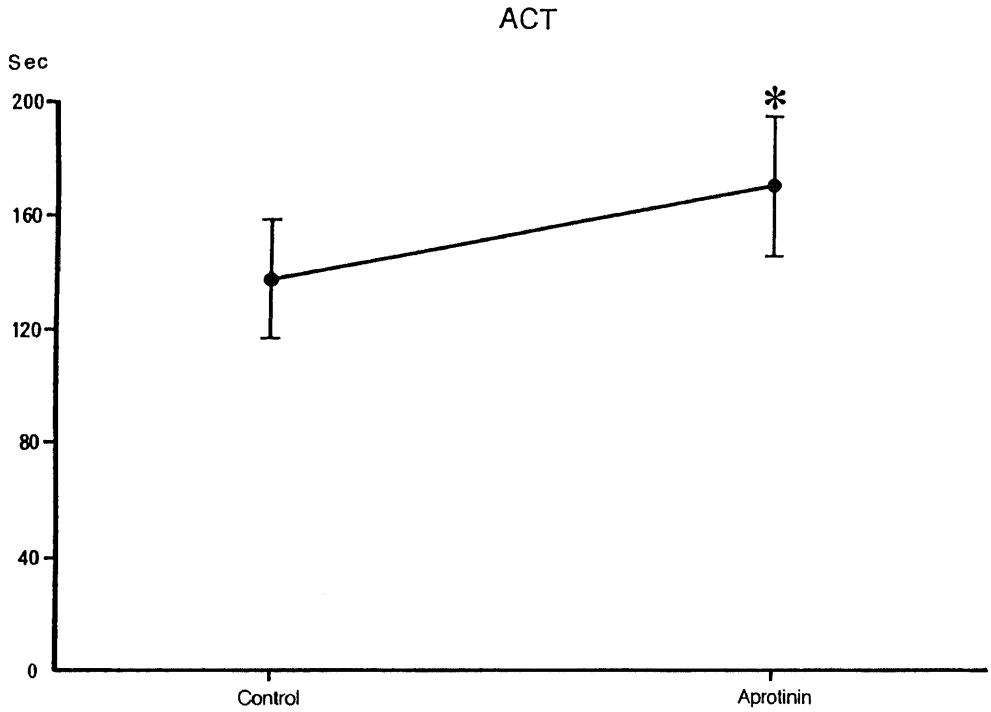

Fig. 2. Activated clotting time change by aprotinin (n=14). *p<0.05

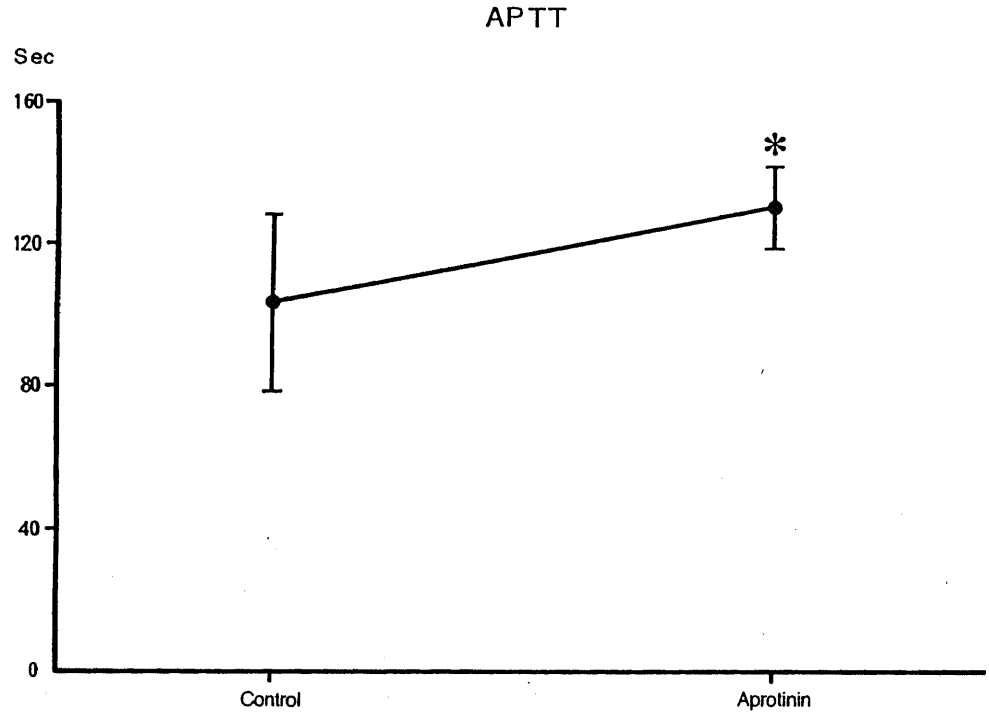

Fig. 3. Activated partial thromboplastin time change by aprotinin in Group Ⅰ and Group Ⅲ (n=14). *p<0.01

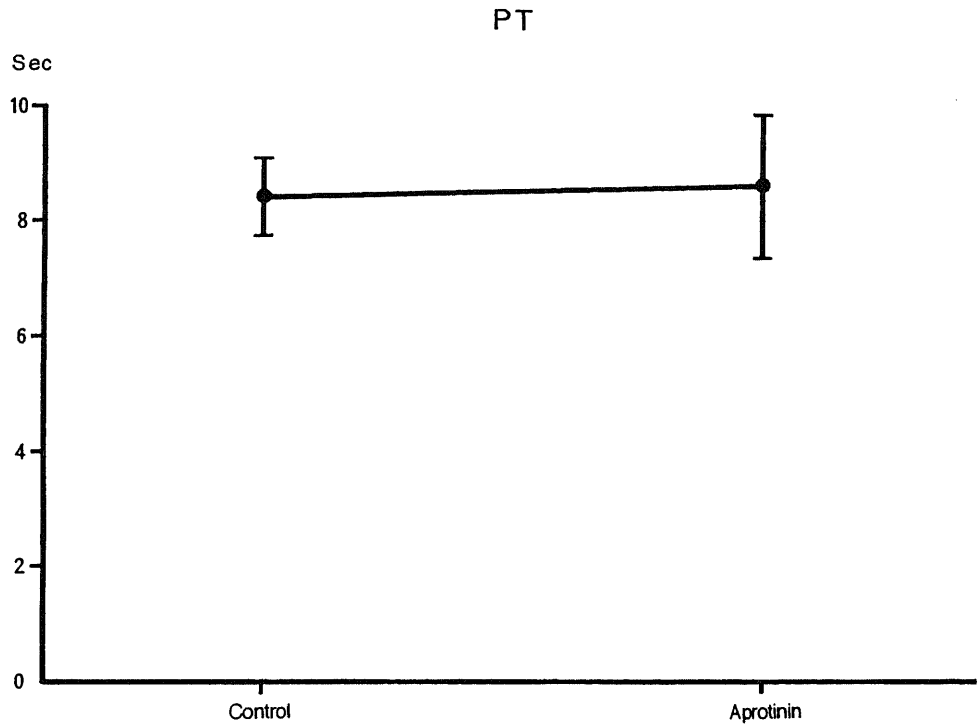

Fig. 4. prothrombin time change by aprotinin in Group I and Group Ⅲ (n=14).

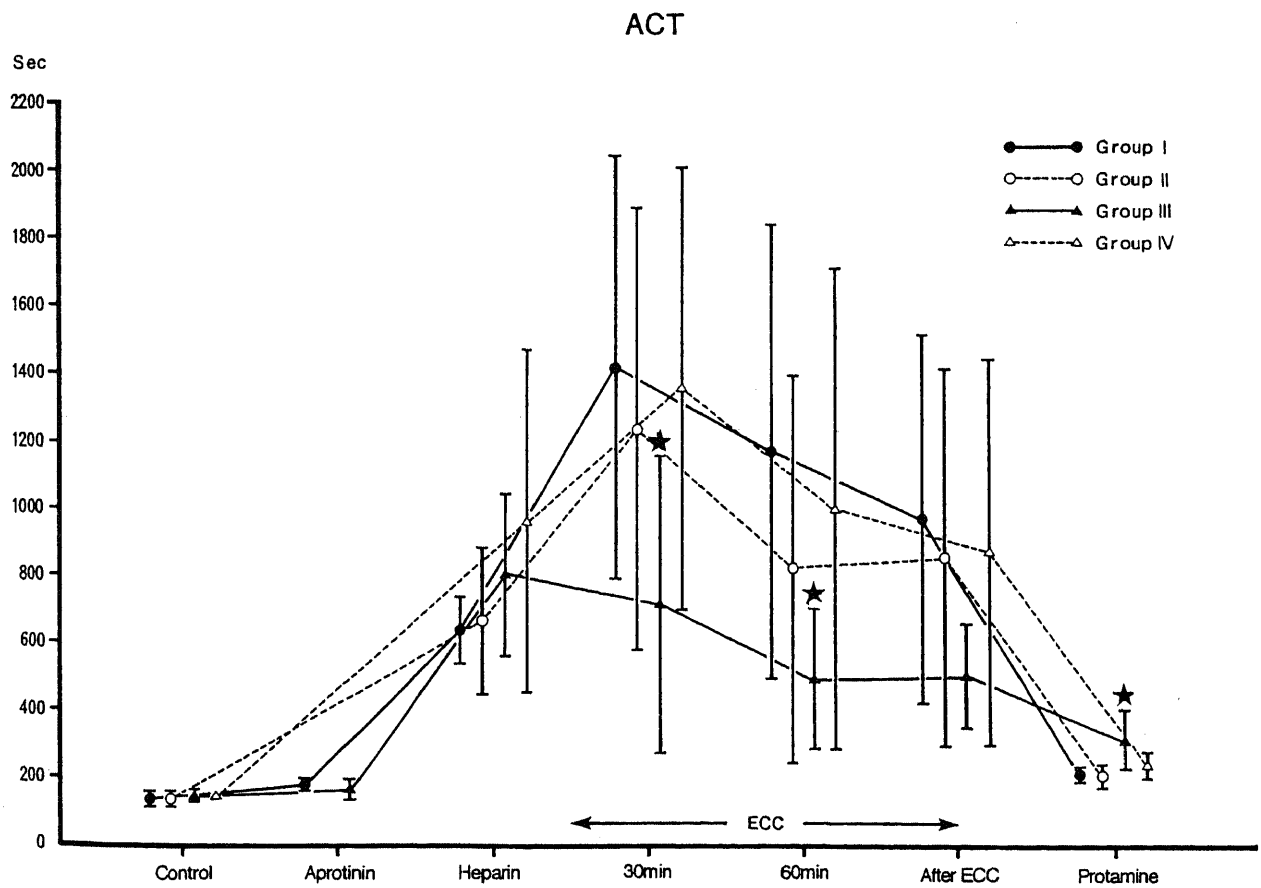

Fig. 5. Activated clotting time before and during CPB. Closed circle Group I (n=7). Open circle Group Ⅱ (n=7). Closed triangle Group Ⅲ (n=7). Open triangle Group Ⅳ (n=7). ★ $p<0.05$ compare Group Ⅲ with Group I and Group Ⅱ.

Ⅳ．統計処理

得られた成績はすべて平均値±標準偏差で示した．測定項目は Wilcoxon 検定および Kruscal-Wallis 検定を用いて検討し，危険率 $p<0.05$を有意差ありとして判定した．

成　　績

Ⅰ．実験的研究

体外循環前にアプロチニンを投与したⅠ群およびⅢ群では活性化凝固時間はアプロチニン投与によって137.4±19.6秒から170.5±24.4秒へ有意に ($p<0.05$) 延長した (図２)．活性化部分トロンボプラスチン時間はアプロチニン投与によって103.4±24.5秒から129.3±11.3秒へ有意に ($p<0.05$) 延長した (図３)．プロトロンビン時間はアプロチニン投与前は8.34±0.37秒で，投与後は8.55±1.21秒と変化しなかった (図４)．ヘパリン投与後は全群で活性化凝固時間は500秒を越えていたが，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ群ではヘパリン投与60分後より ACT が400秒を下回る症例が

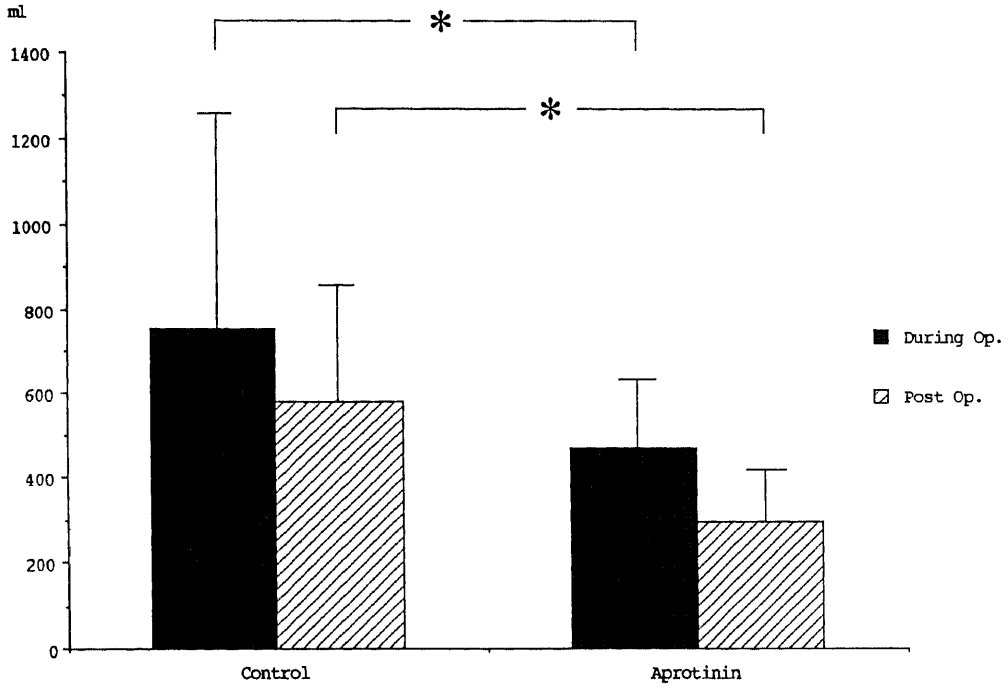

Fig. 6. Blood loss during operation and 6 hr post operation (n=25). Black colums during operation. Hatched colums 6 hr during operation. Hatched colums 6 hr post operation. *$p<0.01$.

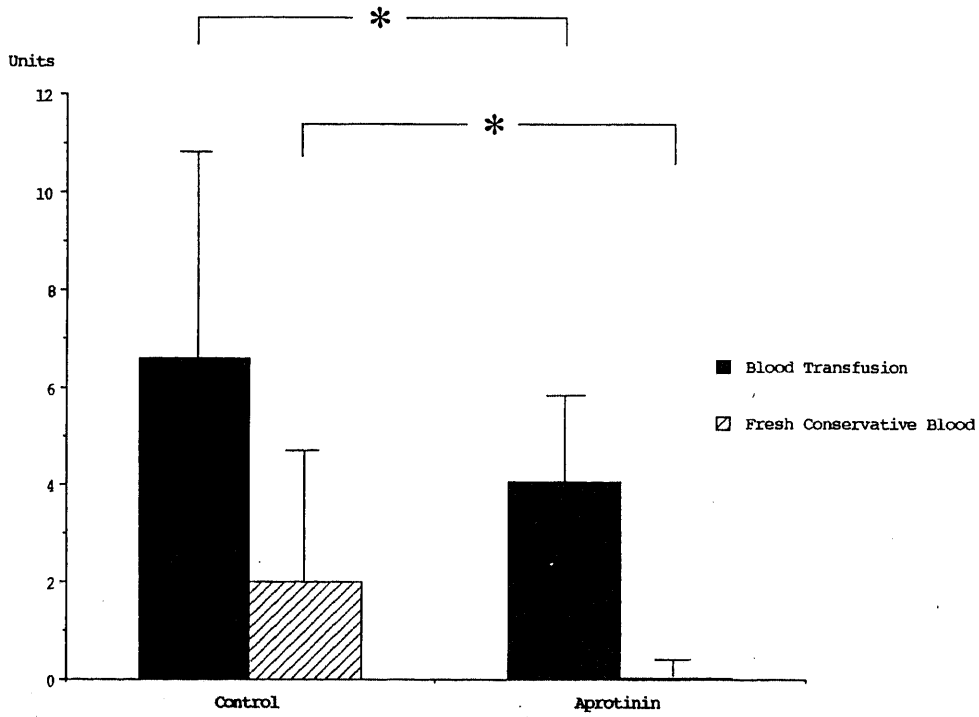

Fig. 7. Total blood transfusion and fresh blood transfusin (n=25). Black colums total blood transfusion. Hatched colums fresh conservative blood transfusion. *$p<0.01$.

認められた．体外循環中の活性化凝固時間はⅢ群でⅠ群，Ⅱ群に比べて有意に低値であった ($p<0.05$)．体外循環終了後アプロチニン点滴静注を停止，ヘパリンを中和し活性化凝固時間を測定したところ，Ⅰ群は205.6±19.6秒，Ⅱ群は210.3±32.2秒，Ⅲ群は303.6±87.2秒，Ⅳ群は238.6±39.7秒であり，Ⅲ群はⅠ群，Ⅱ群に比べて有意に高値であった ($p<0.05$) (図5)．

Ⅱ．臨床的研究

対照群とアプロチニン群の間に手術時間，体外循環時間時間，大動脈遮断時間，バイパス数に有意差はなかった (表2)．またアプロチニンに対する明らかなアレルギー症状を起こした症例はなかった．

1．出血量

術中出血量は対照群 866ml，アプロチニン群 449ml．術後6時間のドレーンよりの出血量は対照群 397ml，アプロチニン群 215ml といずれも有意にアプロチニン群が少なかった．各症例の出血量を見るとアプロチニン群で最も出血した症例は 660ml で対照群の 2030ml を大きく下回り，とくに大量出血を起こす症例に効果が大きかった．また体外循環終了より手術終

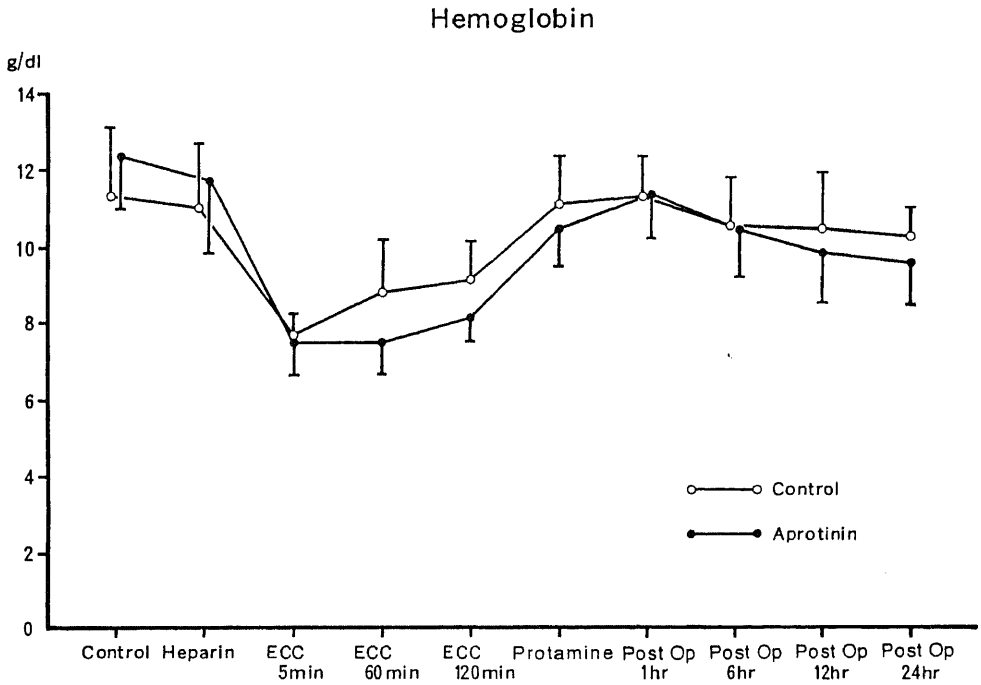

Fig. 8. Hemoglobin blood concentration before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15).

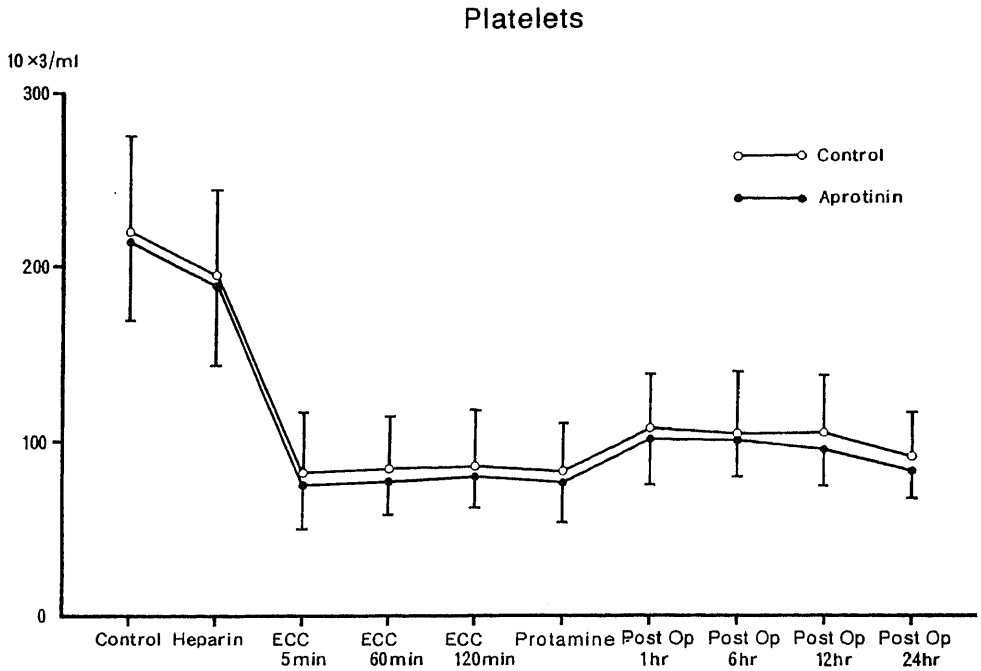

Fig. 9. Platelet blood concentration before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15).

了までの時間は対照群99分，アプロチニン群73分と有意差があった．これは止血操作にかかる時間の違いと考えられた（図6）．また下肢静脈採取部位よりの出血は対照群ではほとんど全例で手術終了時までに創部のガーゼ出血が多かったのに対し，アプロチニン群ではほとんど出血は見られなかった．

2．輸血量

総輸血量は対照群7.4単位，アプロチニン群3.8単位とアプロチニン群が有意に少なかった．また新鮮保存血輸血は対照群で12例に平均4.8単位（全体で平均2.3単位）投与したが，アプロチニン群は大動脈内バルーンパンピング（intra-aortic balloon pumping, IABP）を使用した1例の1単位（全体で平均0.04単位）の投与にとどまった（図7）．

3．血色素量

血色素量は両群とも体外循環中は希釈の影響で減少するが，体外循環後は次第に回復した．また術中，術後を通じ両群間に有意な差はなかった（図8）．

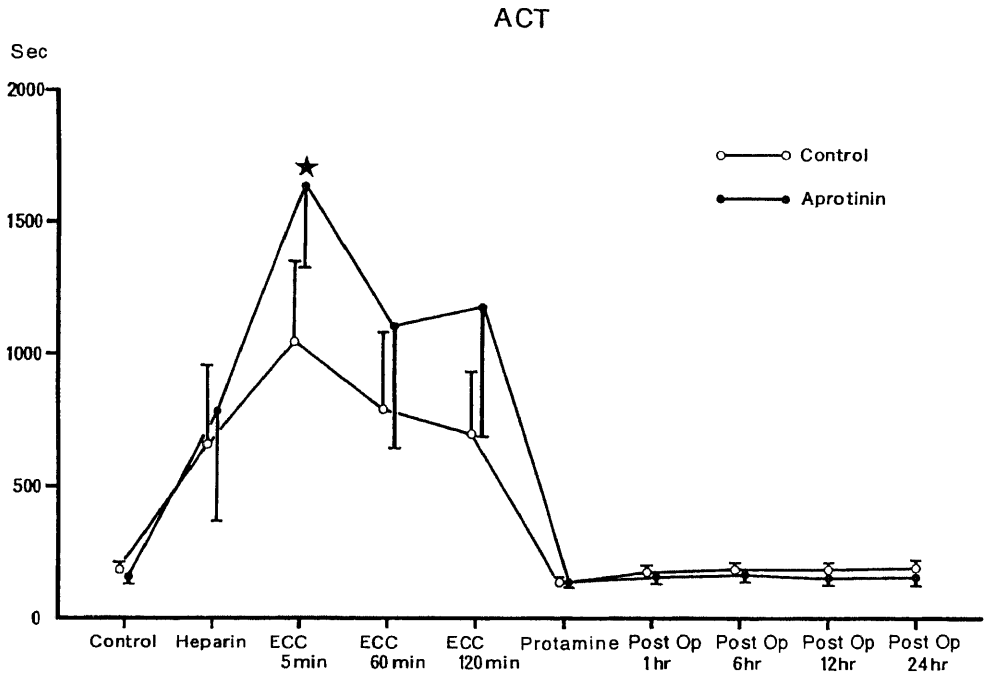

Fig.10. Activated clotting time before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15). ★ $p<0.05$ between control group and aprotinin group.

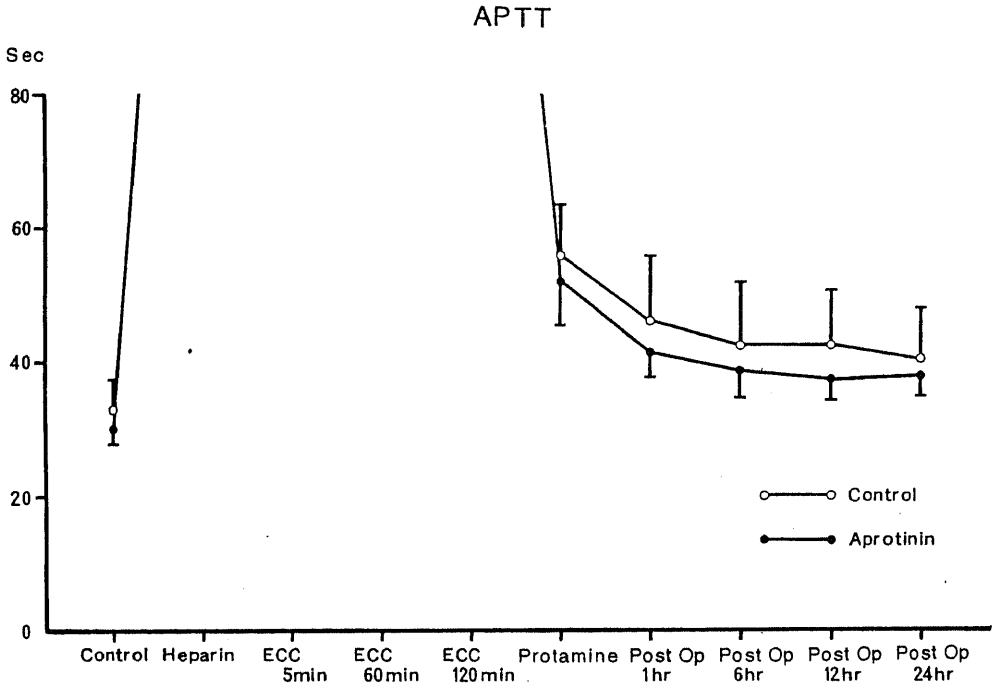

Fig.11. Activated partial thromboplastin time before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15).

4．血小板数

血小板数は両群とも体外循環中は希釈の影響で減少するが体外循環後は次第に回復した．また術中，術後を通じ両群間に有意な差はなかった（図99．

5．活性化凝固時間（ACT）

活性化凝固時間は体外循環中はアプロチニン群で有意に長かった．またプロタミン中和後では有意な差は認められなかった（図10）．

6．活性化部分トロンボプラスチン時間

活性化部分トロンボプラスチン時間は体外循環中は両群とも全例で測定範囲を越えて延長していたが，プロタミン中和後より次第に回復していった．体外循環後にはややアプロチニン群が短かったが術中，術後を通じ有意差はなかった（図11）．また対照群の中には術後6時間，12時間に延長するものが見られ，これはプロタミンリバウンドによるものと思われ，それにつれ出血量が増加するものが4例見られたがアプロチニン群ではなかった．これらの出血にはプロタミンの追加投与が有効であった．

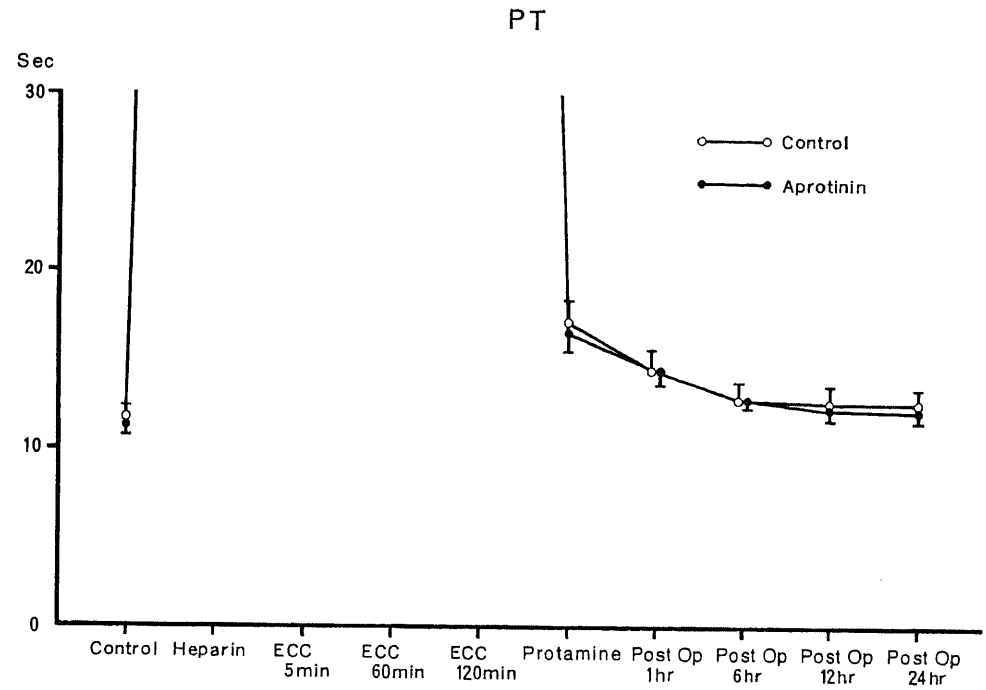

Fig.12. Prothrombin time before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15).

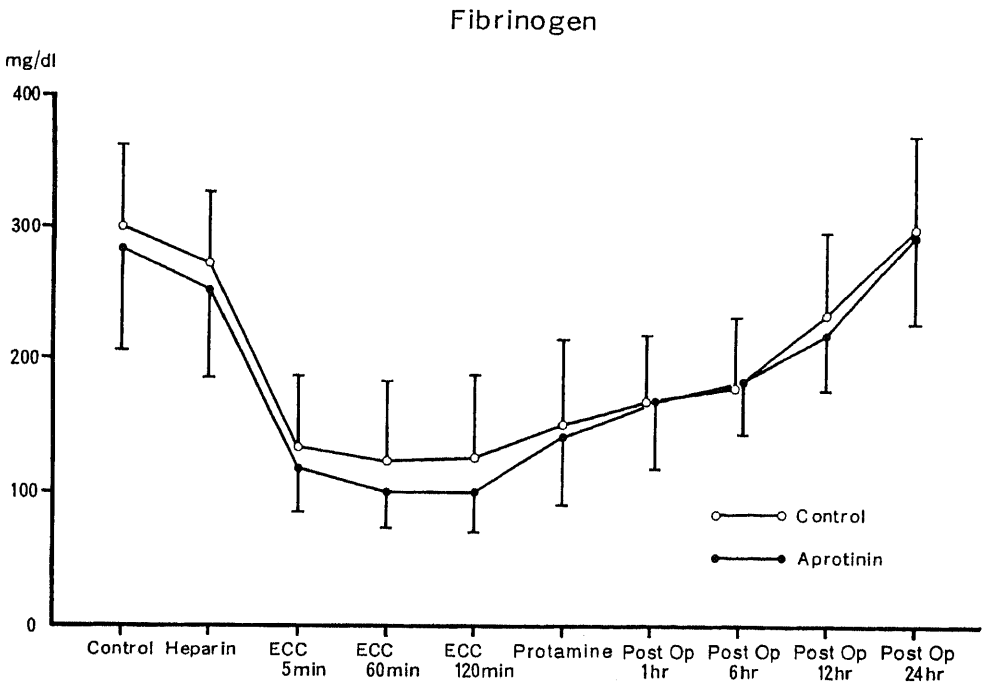

Fig.13. Fibrinogen plasma concentration before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15).

7．プロトロンビン時間

プロトロンビン時間は体外循環中は両群とも全例で測定範囲を越えていたがプロタミン中和後より次第に回復していった．また術中，術後を通じ両群間に差は無かった（図12）．

8．フィブリノーゲン量

フィブリノーゲン量は両群とも体外循環中は希釈の影響で減少するが，体外循環後は次第に回復した．また術中，術後を通じ両群間に差はなかった（図13）．

9．フィブリン/フィブリノーゲン分解産物

フィブリン/フィブリノーゲン分解産物は対照群では体外循環中より増加し，術後6時間まで高値であったが，アプロチニン群ではその増加は少なく，体外循環開始120分後より術後6時間まで対照群に比し有意に低値であった（図14）．

10．D－ダイマー

D－ダイマーも対照群では体外循環中より増加し，術後6時間まで高値であったが，アプロチニン群ではその増加は少な

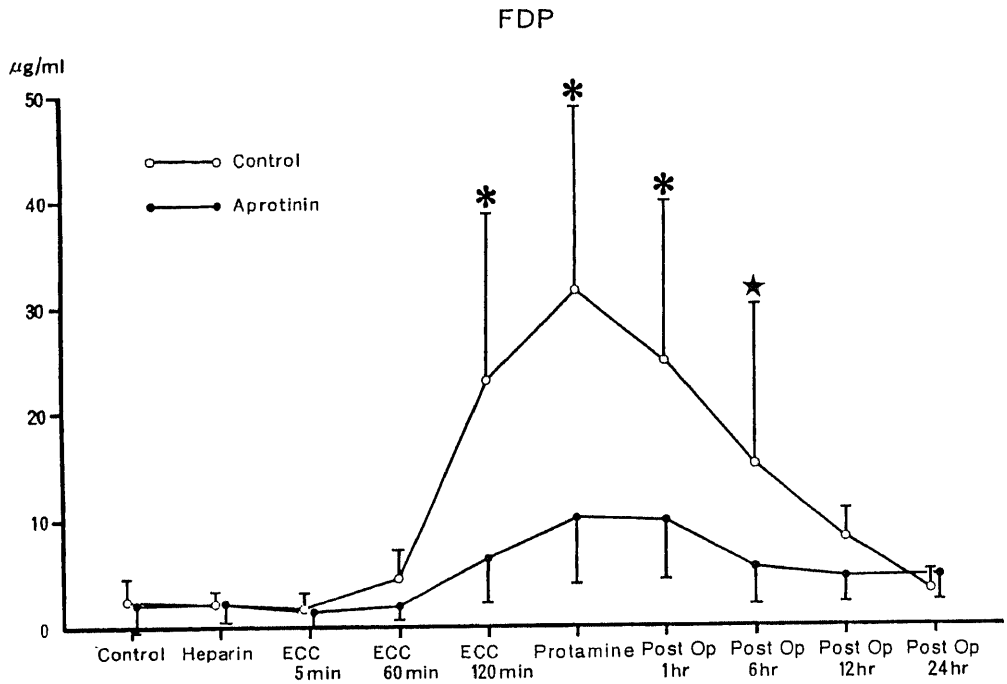

Fig.14. Fibrin degradation products plasma concentration before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotining group (n=15). ＊p<0.01, ★ p<0.05 between control group and aprotinin group.

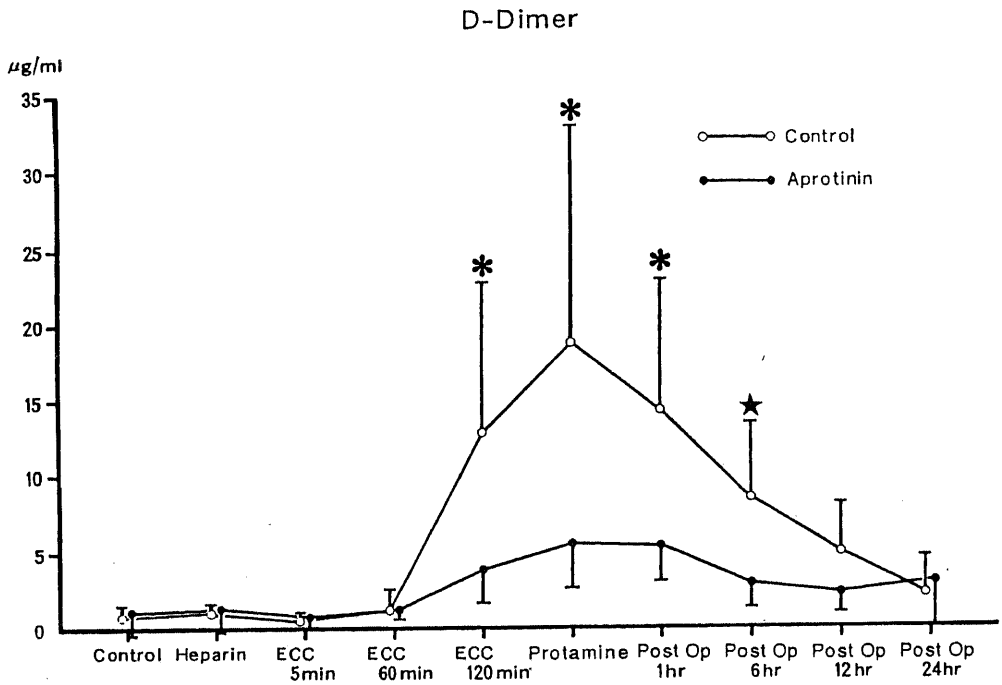

Fig.15. D-Dimer plasma concentration before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15). ＊p<0.01. ★ p<0.05 between control group and aprotinin group.

く，体外循環開始120分後より術後6時間まで有意の低値を示し，ほぼフィブリン/フィブリノーゲン分解産物と同様の変化を示した (図15).

11. アンチトロンビンⅢ

アンチトロンビンⅢは両群とも体外循環中は希釈の影響で減少するが，体外循環後は次第に回復した．また術中，術後を通じ両群間に有意な差はみられなかった (図16).

12. α_2プラスミンインヒビター

α_2プラスミンインヒビターは対照群では体外循環中は希釈の影響で減少するが体外循環後は次第に回復した．これに対しアプロチニン群では体外循環中に著明に上昇した．これはアプロチニンの抗プラスミン効果が測定されたためである．つまりアプロチニン分と対照群の差はアプロチニンの抗プラスミン作用の現われである (図17).

14. トロンビン－アンチトロンビンⅢ複合体

トロンビン－アンチトロンビンⅢ複合体は両群とも体外循環

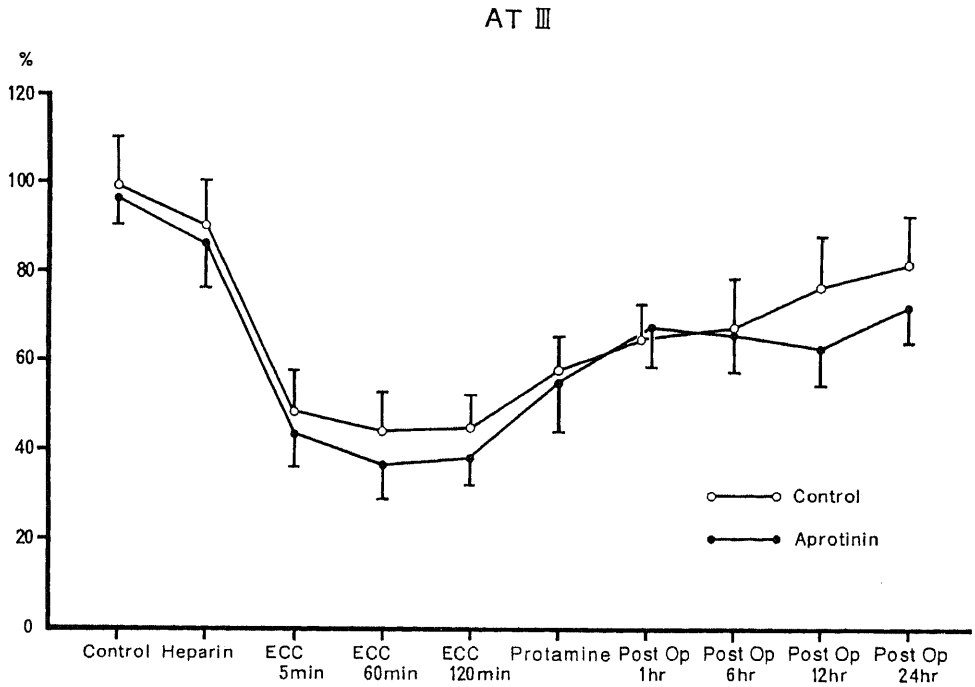

Fig.16. Antithrombin Ⅲ plasma concentration before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15).

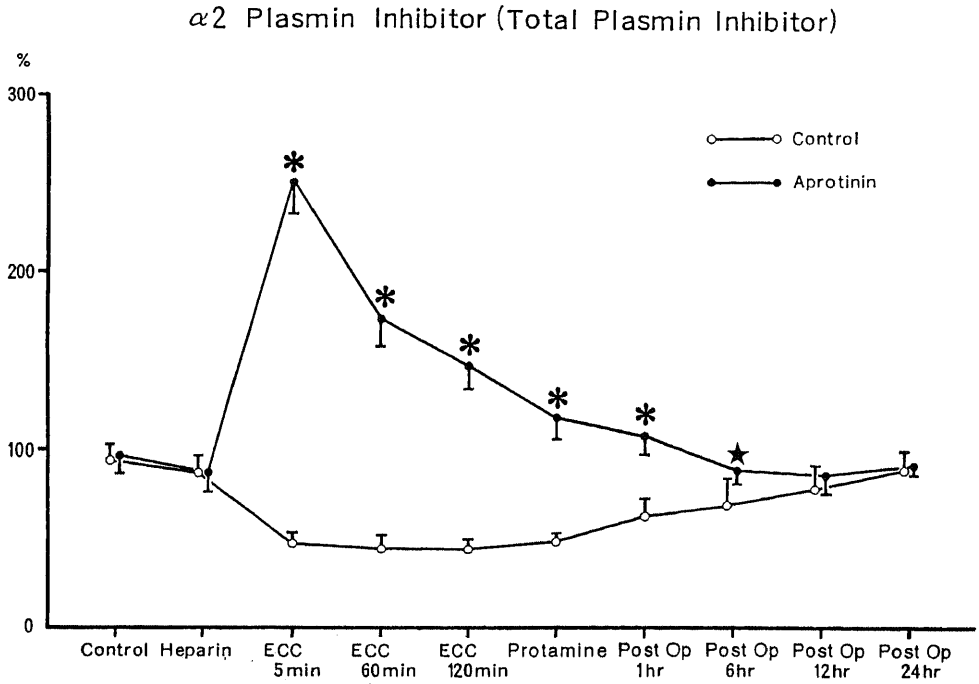

Fig.17. α_2 plasmin inhibitor plasma concentration before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15). ＊$p<0.01$. ★ $p<0.05$ between control group and aprotinin group.

中に著明に上昇し，術後は次第に減少した．しかし術中，術後を通じ両群間に有意な差はなかった (図18).

15．プラスミン－α_2プラスミンインヒビター複合体

プラスミン－α_2プラスミンインヒビター複合体は，対照群では体外循環中著明な上昇をみせ，プロタミン中和後に最高値を示したが，アプロチニン群はほとんど上昇せず体外循環後に上昇し，術後1時間で最高値を示し，体外循環開始60分後，120分後，及びプロタミン中和後で有意に低値となった (図19). またフィブリン/フィブリノーゲン分解産物，D－ダイマーに比べその回復は早かった．これはプラスミン－α_2プラスミンインヒビター複合体は線溶系の亢進を直接表しているのに，フィブリン/フィブリノーゲン分解産物，D－ダイマーはその分解産物を表しているため遅れるものと考えられた．

16．フィブリノペプタイドA，フィブリノペプタイドBβ 15-42

アプロチニン群のみで測定を行なった．フィブリノペプタイ

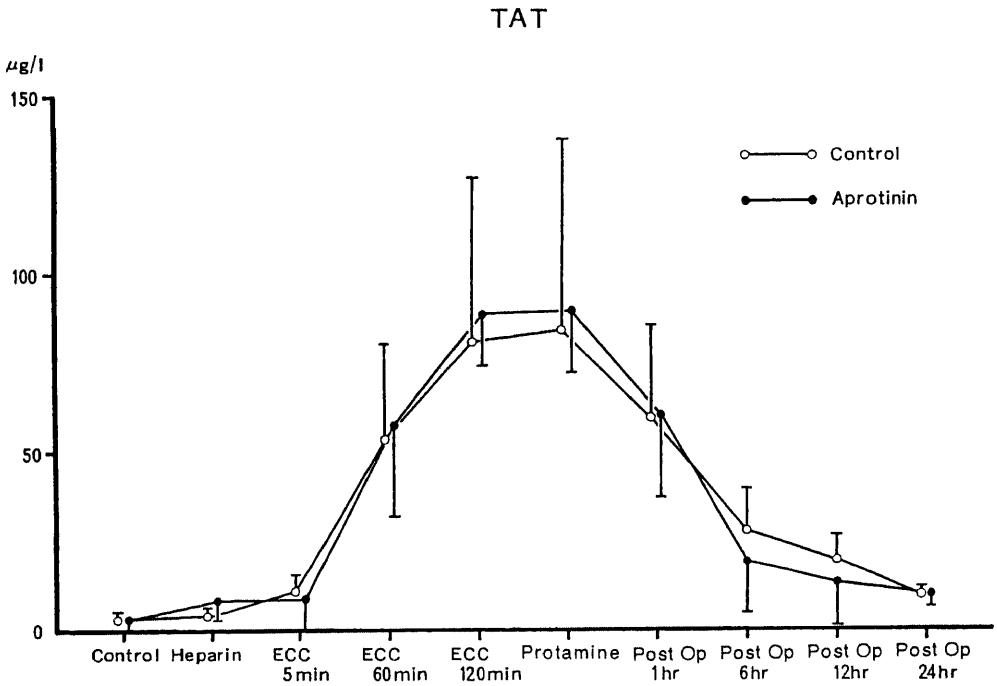

Fig.18. Thrombin antithrombin Ⅲ complex plasma concentration before, during, and after operation. Open circles control. group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15).

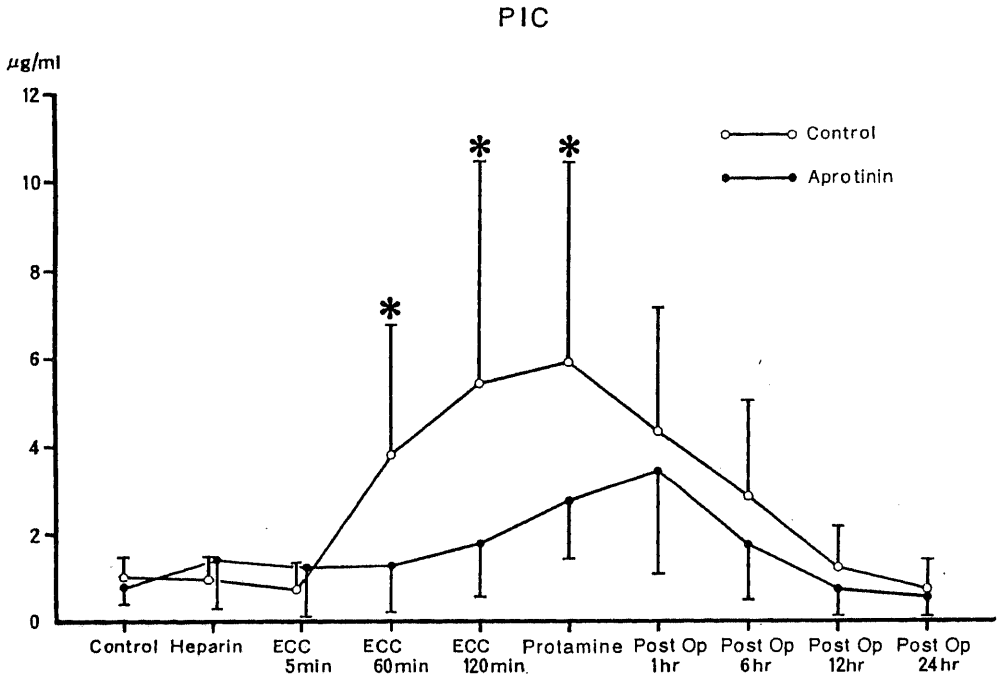

Fig.19. Plasmin－α_2 plasmin inhibitor complex plasma concentration before, during, and after operation. Open circles control group (n=15). Closed circles aprotinin group (n=15). *$p<0.01$ between control group and aprotinin group.

ドAは体外循環中著明に上昇するのに対し，フィブリノペプタイドBβ 15-42はほとんど上昇せず体外循環中凝固系の亢進のみが生じていることがうかがわれた（図20）.

考　　察

体外循環をする開心術では，回路内血液凝固を押さえるためにヘパリンが投与される．その目的はアンチトロンビンⅢを活性化させ，トロンビン，活性第Ⅸ因子，活性第Ⅹ因子，カリクレインなどを阻害し回路内凝血の発現を抑制するものである[24]．そのためヘパリン投与中は出血が止りづらく，通常は止血操作の不要な微小血管からの出血も止らなくなる．体外循環中は活性化凝固時間を400秒以上にするようにヘパリンをコントロールしているが[19)25)]，体外循環回路と血液の接触により凝固系活性化され，回路内に微小血液凝固が生じ，線溶系が亢進し，そのため体外循環後にDIC類似の出血が起こることが知られている[1)~3)]．この出血は人工心肺の改良が進んだ今日も，今だ充分に改善されておらず，非開心術に比し出血量が多い．

体外循環中の線溶系を抑制する目的で，蛋白分解酵素阻害薬であるアプロチニンを投与する試みは1964年より始まり[1)]，以後いくつかの報告がある[26)~29)]．しかし初期の試みでは十分な出血量減少効果をあげることなく衰退した．1987年になりアプロチニンの大量投与の出血量減少効果が，Royston ら[4)] や van Oeveren ら[5)] によって報告されると，欧米を中心にその追試が行なわれ成果を挙げている．しかしアプロチニンの出血量減少原理には，抗線溶効果[12)30)31)]，抗凝固効果[4)5)32)]，血小板保護作用[10)11)14)]など諸説があり現在まだ一致した見解はなく，またその投与量にも明らかな根拠がない．

これを解明するために行なった動物実験で，アプロチニンの体外循環前の投与を行なわなかったⅡ群は，すべての投与を行なったⅠ群と比べ体外循環中および体外循環後の活性化凝固時間に差がなかったことより，アプロチニンの体外循環前の投与は，凝固系には影響を与えていないと考えられた．またアプロチニンの体外循環充塡液への注入を除いたⅢ群では，すべての投与を行なったⅠ群と比べ体外循環中の活性化凝固時間は低値となり，ヘパリン中和後の活性化凝固時間は高値となった．このことよりアプロチニンの体外循環充塡液への注入は凝固系への影響が大きいと考えられた．活性化凝固時間と，活性化部分トロンボプラスチン時間の延長で示されるごとく，アプロチニンは内因系凝固にわずかに影響を与えるが，プロトロンビン時間が不変であったことで示されるごとく，外因系凝固には影響を与えなかったため，体外循環中は，ヘパリン投与が必要であると考えられた．またヘパリンの追加投与なしでは体外循環中活性化凝固時間が400秒以下になるものがみられることより，ヘパリンは通常量が必要と思われた．ヘパリン中和後の活性化凝固時間については，アプロチニンを投与したⅠ，Ⅱ群は投与しなかったⅣ群と差はなかった．

以上の動物実験結果に基づき施行した臨床研究では，欧米での標準的な体重あたりの投与量の約3分の2の量を使用したが十分な出血量減少効果を示した．今回のアプロチニンの投与量では活性化凝固時間，活性化部分トロンボプラスチン時間で対照群と有意差がなかったことで示されるごとく，内因系凝固には影響を及ぼさなかった．プロトロンビン時間が対照群と差がなかったことで示されるごとく，外因系凝固にも影響を及ぼさなかった．またフィブリノーゲン量，アンチトロンビンⅢ，プロテインCは両群とも減少したが両群間に差がなかったこと，トロンビン－アンチトロンビンⅢ複合体は両群とも体外循環中および直後は高値となったが，両群間に差はなかったことより，血液凝固系の亢進は両群とも同様に起こっており，アプロチニンによる影響はみられなかった．血小板は両群とも術中および術後に減少したが，両群間に差はなく，アプロチニンの影響はみられなかった．α_2プラスミンインヒビター測定値は対照群で術中，術後に減少したが，アプロチニン群ではその効果

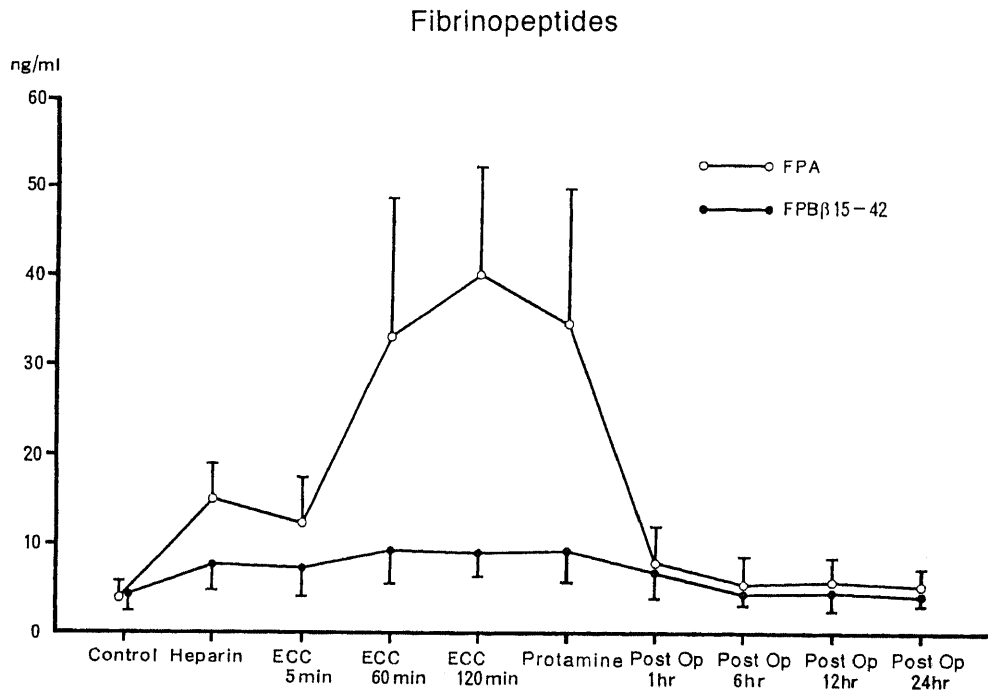

Fig.20. Fibrinopeptide A and fibrinopeptide Bβ15-42 plasma concentration before, during, and after operation on aprotinin group (n=15). Open circles Fibrinopeptide A. Closed circles Fibrinopeptide Bβ15-42.

により高値になったことから，アプロチニン群ではその線溶効果が発揮されていることが示された．またフィブリン/フィブリノーゲン分解産物，D－ダイマー，プラスミン－α_2プラスミンインヒビター複合体は対照群では体外循環中より，術後まで高値を示したが，アプロチニン群では体外循環中ほとんど上昇せず，体外循環中および直後は，対照群に比べて有意に低値となった．このことよりアプロチニンが体外循環中の線溶系の亢進を抑制していることが示された．以上のことよりアプロチニンによる出血量減少効果は主にその線溶系の抑制にあると考えられた．

体外循環中に回路内の凝血は見られず，凝固系亢進状態で線溶系を抑制することは臨床上問題ないと考えられた．しかし血液フィルターがやや詰まり易い傾向が見られ，たとえ活性化凝固時間が延長していても，ヘパリン追加投与は通常通り行なうべきであると考える．この線溶系の抑制は手術中だけに見られ，術後1時間ではプラスミン－α_2プラスミンインヒビター複合体は対照群と差がなくなった．しかし術後出血量にも差が見られ，この時間帯の出血は新たな出血が生じたのではなく，術中止血の不完全な部分からの出血がほとんどであると思われた．術後再出血を生じたためと思われる出血量の増加は特に対照群に認められ，この出血量増加に合わせて活性化凝固時間，活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた．これらの出血はプロタミンリバウンドによるものと考え，プロタミンの追加投与を行ないすべての症例で止血に成功した．この再出血は術後24時間を経過してからのものもあり，これまで報告されているプロタミンリバウンド[33]より長時間経過してから出現する事もあることが示された．つまりヘパリンの半減期1.5時間に対し，プロタミンは1時間で[34]，ヘパリン－プロタミン複合体はそのままの形ではほとんど排泄されないため，長時間たってからヘパリンの血中濃度が増加することがありうると考えられた．

欧米で通常行なわれているアプロチニンの投与法，投与量は，麻酔開始時より約20分かけて 200万KIU を静注し，投与終了時より手術終了まで 50万KIU/時を点滴静注し，体外循環充塡液に 200万KIU を投与し，1症例に合計 600万KIU 投与するものである．この投与量アプロチニンの抗カリクレイン効果を念頭において決定された用量である[4)5)]．しかしアプロチニンの出血量減少効果が抗プラスミン効果にあるとすると，この投与量は変わってくる．出血量減少効果はどの程度の投与量まで有効に働くのか．Fritz らはアプロチニンの投与量による血中濃度は 25万KIU/時の点滴静注により一定になった時点で，50KIU/ml (1 μ mol/l) となると報告している[35]．アプロチニン血中濃度によるプラスミンおよびカリクレインとの結合は

$$[E]\times[I]=K_i[EI]$$

E：蛋白分解酵素（プラスミン，カリクレインなど）

I：蛋白分解酵素阻害剤（アプロチニン）

で表わされる．アプロチニンとプラスミンの関係では K_i は 1.0×10^{-9} で表わされる．またカリクレインでは 3.0×10^{-8} で表わされる．これらを上記の式に当てはめると，50KIU/ml の血中濃度でプラスミンの99.5%，カリクレインの98%を抑制することになる[35]．初期の抗線溶効果を目的としたアプロチニンの投与は，この式によってプラスミンを抑制するため十分な量として求められ決定された量，すなわち 5000～1万KIU/Kg を投与していた．また Royston ら[4]の投与量はこの式によってカリクレインを抑制するため十分な量として求められ決定された．しかし今回行なった投与量でも血中濃度は上記の理論で約100KIU/ml となり，計算上はカリクレインはほぼ阻害されることになる．しかしカリクレインの阻害効果は有意なものではなく，生体内では上記の式に完全には合致していないと考えられた．これと同様に初期に行なわれたアプロチニン投与体外循環が十分な効果をあげえなかったのは，その投与量がプラスミンを完全に阻害していなかったためと思われる．今回の投与量は初期の投与量の約5倍であるが，それでも計算上のプラスミン阻害効果はあげていなかった．これ以上アプロチニンを減量するとさらにプラスミン阻害効果が減り十分な効果をあげないことも考えられた．

また初期のアプロチニン投与では体外循環終了後に初めてアプロチニンを投与したものが多かった[1)26)28)29)]．しかしこの方法では線溶系の亢進が生じる体外循環中は，その抑制は行なわれていないことになる．このことがアプロチニンの投与量が少ないことと共に，初期の投与ではそれほどの出血量減少効果がえられなかった理由であろう．

アプロチニン投与法については，大量投与時の血中半減期は0.7時間であり[36]欧米で行なわれているように，麻酔開始時より投与を開始すると，最も抗線溶効果が必要な体外循環開始前にその大部分が排泄されることになり，無駄に投与している部分が多くなる．また体外循環開始前に投与したとしても，その投与に30分近くかかり投与中に排泄される量も少なくはない．また投与速度が速すぎるとショックを招来する可能性があり，速い投与は避けるべきである．大量のアプロチニンを一度に安全に投与する方法としては，体外循環充塡液に注入する以外にはなく，体外循環開始前に投与する必要はないと思われた．Carrel らは体外循環充塡液への注入を省略したものは出血量減少効果がほとんどなかったのに対し，麻酔開始時に行う静注を省略したものは，それを行なったものと出血量減少効果はほとんど差がなかったと報告している[16]．また van Oeveren らは体外循環充塡液への200万 KIU の投与のみでも，同様の出血量減少効果があったと報告している[11]．これらのことからも，今回の投与量は出血量減少効果をえるには妥当な量であったと思われる．またアプロチニンの点滴静注の停止時期は今回は体外循環停止時としたが，プロタミン中和後および術後1時間の時点でプラスミンα_2プラスミンインヒビター複合体が高値になるなど，体外循環停止後にやや線溶系に亢進が現われた．これは点滴静注の停止時期を遅らせればさらに出血量を減らせる可能性があることを示唆しているが，体外循環離脱により DIC 類似の出血の原因は取り除かれるため，この時期の新たな出血はわずかであり，線溶を長時間抑制することにより血栓症等の危険性も否定できないことより今回は体外循環停止までとした．

アプロチニンによる出血量減少機序として，van Oeveren ら[11]はアプロチニンの血小板保護効果を挙げているが，今回の臨床経験では血小板保護効果を示す結果は得られなかった．またアプロチニンによるカリクレイン阻害効果と出血量減少効果を結び付けている報告も見られるが[4)5)32)]，今回の投与量ではカリクレインの阻害効果による内因系凝固の抑制に有意差を示す成績は見られないにもかかわらず，出血量減少効果は十分だったことから，これも出血量減少にあまり関係していないと思われた．従って，今回の研究結果からアプロチニンの出血量減少

機序としては，そのプラスミン抑制効果，つまり線溶系亢進の阻害がその唯一の原因であると結論づけることができた．

結　　論

体外循環手術におけるアプロチニンの投与法，投与量を確立し，その出血量減少機序を解明するため，雑種の成熟イヌ28頭を用い体外循環を行ない，さらに臨床例の25症例に対しアプロチニンを投与し，同数の対照群と比較検討を行ない以下の結論を得た．

1．実験的研究により，体外循環手術でのアプロチニンの投与法としては，体外循環開始前の静脈内投与は凝固系にあまり影響を与えないことから不必要である．

2．実験的研究により，アプロチニンの抗凝固効果はヘパリンの代わりとなるほどではなく，また外因系凝固阻害効果を欠くことより，通常量のヘパリン投与が必要である．

3．臨床的研究により，術中，術後の出血量を減少させるためには，アプロチニンは従来行なわれている投与量より少量の，体外循環充塡液に 30,000KIU/Kg を注入し，体外循環中は 7,500KIU/Kg/時で持続点滴を行なう用法で充分に有効であった．

4．臨床的研究により，アプロチニンの出血量減少機序としては，凝固系抑制効果，血小板保護効果の関連は否定的で，主としてプラスミン阻害効果による線溶抑制効果によるものである．

謝　　辞

稿を終えるに臨みご指導とご校閲を賜りました恩師渡辺洋宇教授ならびに研究開始にあたりご指導いただきました恩師岩　喬名誉教授に深甚なる謝意を現わします．さらに研究内容の御指導，御助言を賜りました金沢大学医学部第三講座，松田　保教授に心より感謝いたします．また終始御指導を賜りました川筋道雄講師をはじめ金沢大学医学部外科学第一講座の諸先生方に深く感謝いたします．

文　　献

1) **Tice, D. A., Reed, G. E., Clauss, R. H. & Worth, M. H.**: Hemorrhage due to fibrinolysis occuring with open heart operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **46**, 673-679 (1963).

2) **Bachmann, F. & Parise, P.**: fibrinolysis. *In* N. Friedel, R. Hetzer, & D. Royston (eds.), Blood Use in Cardiac Surgery, 1st ed., p3～9, Steinkopff Verlag Darmstadt Springer-Verlag, New York, 1990.

3) **Kluft, K.**: Pathomechanisms of defective hemostasis during and after extracorporeal circulation: Contact phase. *In* N. Friedel, R. Hetzer, & D. Royston (eds.), Blood Use in Cardiac Surgery, 1st ed., p10～15, Steinkopff Verlag Darmstadt Springer-Verlag, New York, 1990.

4) **Royston, D., Bidstrup, B. P., Taylor, K. M. & Sapsford, R. N.**: Effect of aprotinin on the need for blood transfusion after repeat open heart surgery. Lancet, **2**, 1289-1291 (1987).

5) **van Oeveren, W., Jansen, N. J. G., Bidstrup, B. P., Royston, D., Westaby, S., Neuhof, H. & Wildevuur, C. R. H.**: Effect of aprotinin on hemostastic mechanisms during cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg., **44**, 640-645 (1987).

6) **Alajmo, F., Caramai, G., Perna, A. M., Melissano, G., Pretelli, P., Palmarino, M. F., Carbonetto, F., Noferi, D., Boddi, V., Palminiello, A. & Vaccari, M.**: High-dose aprotinin: Hemostatic effects in open heart operation. Ann. Thorac. surg., **48**, 536-539 (1989).

7) **Dietrich, W., Barankay, A., Dilthey, G., Henze, R., Niekau, E., Sebening, F. & Richiter, J. A.**: Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application-Clinical experience in 152 cardiac surgical patients. Thorac. Cardiovasc. Surg., **37**, 92-98 (1989).

8) **Bidstrup, B. P., Royston, D., Sapsford, R. N. & Taylor, K. M.**: Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol). Thorac. Cardiovasc. Surg., **97**, 364-372 (1989).

9) **de Smet, A. A. E. A., Joen, M. C. N., van Oeveren, W., Roozendaal, K. J., Harder, M. P., Ejisman, L. & Wildevuur, C. R. H.**: Increased anticoagulation during cardio-pulmonary bypass by aprotinin. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **100**, 520-527 (1990).

10) **Wildevuur, C. R. H., Eijsman, L., Roozendaal, K. J., Harder, M. P., Chang, M. & van Oeveren, W.**: Platelet preservation during cardiopulmonary bypass with aprotinin. Eur. J. Cardiothorac. Surg., **3**, 533-538 (1989).

11) **van Oeveren, W., Harder, M. P., Roozendaal, K. J., Eijsman, L. & Wildevuur, C. R. H.**: Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **99**, 788-797 (1990).

12) **Fraedrich, G., Weber, C., Bernard, ., Hettwer, A. & Schlosser, V.**: Reduction of blood transfusion requirement in open heart surgery by administration of high doses of aprotinin-Preliminary results. Thorac. Cardiovasc. Surg., **37**, 89-91 (1989).

13) **Havel, M., Teufelsbauer, H., Knöbl, P., Dalmatiner, R., Jaksch, P., Zwölfer, W., Müller, M. & Vukovich, T.**: Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **101**, 968-972 (1991).

14) **Blauhut, B., Gloss, C., Necek, S., Doran, J. E., Spath, P. & Lundsgaard-Hansen, P.**: Effect of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **101**, 958-967 (1991).

15) **Harder, M. P., Eijsman, L., Roozendaal, K. J., van Oeveren, W. & Wildevuur, C. R. H.**: Aprotinin reduces Intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxigenator cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg., **51**, 936-941 (1991).

16) **Carrel, T., Bauer, E., Laske, A., von Segesser, L. & Turina, M.**: Low dose aprotinin for reduction of blood loss after cardiopulmonary bypass. Lancet, **337**, 637 (1991).

17) **Woodman, R. C. & Harker, L. A.**: Bleeding complic-

ation associated with cardiopulmonary bypass. Blood, **76**, 1680-1697 (1990).

18) **Royston, D.**: Aprotinin in open-heart surgery: back ground and results in patients having aortocoronary bypass grafts. Perfusion, **5**, 63-72 (1990).

19) **Esposito, R. A., Culliford, A. T., Colvin, S. B., Thomas, S. J., Lackner, H. & Spencer, F. C.**: The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **85**, 174-185 (1983).

20) **松田　保**：止血機能検査法．救急医学，特集出血と凝固，**8**, 1233-1240 (1984).

21) **井上信正，飯島憲司，中村克己，福田千佐子**：DIC の新しい指標－α_2－プラスミンインヒビター・プラスミン複合体および FDP D－ダイマー測定の意義－．臨床と研究，**64**, 173-180 (1987).

22) **長谷川淳**：DIC 症例におけるアンチトロンビンⅢ－トロンビン－複合体の測定成績，医学と薬学，**18**, 1553-1560 (1987).

23) **Bick, R. L.**: Clinical implications of molecular markers in hemostasis and thrombosis. Semin. Thromb. Hemost., **10**, 290-302 (1984).

24) **大久保進，安永幸二郎**：止血機構・救急医学，特集出血と凝固，**8**, 1233-1240 (1984).

25) **鹿野和久，新保秀人，那須通寛，森本　保，鈴木俊郎，矢田　公，草川　実**：賦活凝固時間(ACT)測定の体外循環への応用．胸部外科，**34**, 934-937 (1981).

26) **田口善作，湯川元資，長谷川正，金子正光，和田寿郎，黒川一郎，佐藤紀子，長井龍夫**：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**, 123-132 (1969).

27) **Urban, A. E. Popov-Cenic, S., Noë, G. & Kulzer, R.**: Aprotinin in open-heart surgery of infants and children using the heart-lung machine. Clin. ther., **6**, 425-433 (1984).

28) **田口善作**：体外循環に関連する血液凝固系線溶系機能の変動．日胸外会誌，**22**, 1095-1111 (1974).

29) **滝口雅博，岩淵　隆，百川　健，鯉江久昭，曽我賢治，真木正博**：開心術中，体外循環に aprotinin 投与によるキニン活性ならびに線溶抑制効果．ICU と CCU, **10**, 845-850 (1986).

30) **Fraedrich, G., Neukamm, K., Schneider, T., Haag-Weber, M., Schmidt, D., Weber, C. & Schlosser, V.**: Safety and risk/benefit assessment in primary CABG. *In* N. Friedel, R. Hetzer & D. Royston (eds.), Blood Use in Cardiac Surgery, 1st ed., p221-231, Steinkopff Verlag Darmstadt Springer-Verlag, New York, 1990.

31) **Dietrich, W., Barankay, A., Niekau, E., Sebening, F. & Richter, J. A.**: High-dose aprotinin in cardiacs surgery. Old drug-new aspects of homologous blood requirement. *In* D. E. Birnbau & H. E. Hoffmeister (eds.), Blood Saving in Open Heart Surgery, 1st ed., P76-82, Schattauer, Stuttgart-New York, 1990.

32) **Fuhrer, G., Heller, W., Gallimore, M. J., Engel, Z. & Hoffmeister, H. E.**: Aprotinin and its possible mode of action during extracorporeal circulation. *In* D. E. Birnbau & H. E. Hoffmeister (eds.), Blood Saving in Open Heart Surgery, 1st ed., p53-65, Schattauer, Stuttgart-New York, 1990,

33) **Kesteven, P. J., Ahmed, A., Aps, C., Williams, B. T. & Savidge, G. F.**: Protamine sulphate and heparin rebound following open-heart surgery. J. Cardiovasc. Surg., **27**, 600-603 (1986).

34) **Dutton, D. A., Hothersall, A. P., McLaren, A. D., Taylor, K. M. & Turner, M. A.**: Protamin titration after cardiopulmonary bypass. Anaesthesia, **38**, 264-268 (1983).

35) **Fritz, H. & Jochum, M.**: Aprotinin and its target enzymes in vitro and in vivo. *In* D. E. Birnbaum & H. E. Hoffmeister (eds.), Blood Saving in Open Heart Surgery, 1st ed., p42-52, Schattauer, Stuttgart-New York, 1990.

36) **Kaller, H.**: Pharmacokinetics of Trasilol. *In* L. Donatelli, A. Marino, G. L. Haberland & P. Matis (eds.), Proteases and Antiproteases in Cardiology, 1st ed., P9-15, Schattauer, Stuttgart-New York, 1969.

Experimental Study and Clinical Study about the Effect of Aprotinin on Reduction of Blood Loss during Extracorporeal Circulation

Keishi Ueyama, Department of Surgery (Ⅰ), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920

—J. Juzen Med Soc., **101**, 237—253 (1992)

Key words aprotinin, extracorporeal circulation, coagulation, fibrinolysis, protamin rebound

Abstract

It is reported that high-dose aprotinin can reduce blood loss during extracorporeal circulation (ECC). But the mechanism of the effect of aprotinin is still unclear. In addition, optimum timing of administration as well as the dosage of this drug has not yet been determined. Experimental and clinical studies were attempted to clarify these unresolved problems regarding aprotinin. Changes of the parameters concerning coagulation sytem were observed through various methods of administration of aprotinin during ECC. Experimental studies were done using 28 mongrel dogs which were divided into 4 groups (7 dogs in each groups). In Group Ⅰ, aprotinin, given intravenously before initiation of ECC, was mixed with the priming volume of ECC and given by continuous drip infusion during ECC. In Group Ⅱ, aprotinin was mixed with the priming volume of ECC and given intravenously by continuous drip infusion during ECC, without infusing aprotinin before ECC. In Group Ⅲ, in which aprotinin was given before starting ECC and during ECC, without being mixed into the priming volume. In Group Ⅳ, aprotinin was not given in any phase of the experiment. The results of these experimental studies, show that there was no difference in the parameters of the coagulation system between group Ⅰ and Ⅱ, while there was a significant difference between group Ⅰ and Ⅲ during and after operation. This suggests that intravenous administration of aprotinin before initiation of ECC does not affect the coagulation system. Following these experimental results, the usage of aprotinin in clinical study was done by the method applied in Group Ⅱ. Aprotinin was administered for ECC in 25 patients who underwent coronary bypass surgery (aprotinin group), and its blood loss reduction effect and hemostatic mechanism were compared with the same numbers of patients undergoing the same operation without administration of aprotinin for ECC (control group). Serial blood samples were collected during and after the operation in both groups of patients to examine various parameters of the coagulation and fibrinloytic systems. The volume of blood loss during and 6 hours after operating, and the volume of total blood transfusion were significantly lower in the aprotinin group. There was no difference between the two groups in terms of platelet count, activated clotting time, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, fibrinogen, and thrombin-antithrombin Ⅲ complex level. On the contrary, the aprotinin group showed a significantly enhanced level of α_2 plasmin inhibitor and also a significantly reduced level of plasmin-α_2 plasmin inhibitor, fibrin/fibrinogen degradation products, and D-dimer during ECC. From the result of the present study it is concluded that, although the coagulation system is accelerated during ECC, the fibrinolytic system is suppressed by administration of aprotinin which finally resulted in reduction of blood loss.