膵炎におけるカリクレイン-キニン系の変動について

上原総一郎* 平山 亮夫* 坂本 亘**
西風 脩**

Studies on kallikrein-kinin systems in pancreatitis

Soichiro UEHARA*, Akio HIRAYAMA*, Wataru SAKAMOTO**
and Osamu NISHIKAZE**

Key words: pancreatitis, prekallikrein, HMW-kininogen,
LMW-kininogen, glandular kallikrein

We studied on the correlation between kallikrein-kinin systems and haemostasis in pancreatitis.

The results were as follows;

- 1) Plasma prekallikrein levels showed a significant decrease in acute pancreatitis but a significant increase in chronic pancreatitis.
- 2) Plasma total kininogen levels decreased significantly in acute pancreatitis.
- 3) The levels of plasma high molecular weight (HMW) kininogen and low molecular weight (LMW)-kininogen decreased in acute pancreatitis. However, LMW-kininogen level alone decreased in chronic pancreatitis.
- 4) Serum kininase II and trypsin levels increased in pancreatitis.
- 5) We attempted to study kinin releasing activities of pancreas juice and trypsin on LMW-kininogen and plasma. Kinin formation level which liberated from LMW-kininogen by pancreatic juice was 17 ng/BK eq./5 min.

From the above results, trypsin and pancreatic glandular kallikrein are released into blood in patients with pancreatitis. These enzymes activate kallikreinkin systems in patients with pancreatitis.

* 斗南病院内科〔〒060 札幌市中央区北一条西六丁目〕, Department of Internal Medicine, Tonan Hospital, Sapporo, Japan.

** 北海道大学歯学部生化学, Department of Biochemistry, School of Dentistry, Hokkaido University, Sapporo, Japan.

はじめに

膵炎は蛋白分解酵素の逸脱が想定される結果、血中の凝血系に影響を及ぼすと思われる。それを kallikrein-kinin (K-K) 系について検討を加えた。

I. 対象と方法

対象症例は急性、慢性膵炎をもってした。

検討方法；①Plasma prekallikrein (PPK)¹⁾, Kallikrein like activity²⁾を S-2302 (KABI) により、② Total kininogen を Diniz 法³⁾, High molecular weight (HMW), Low molecular weight (LMW) kininogen は Uchida らの bioassay⁴⁾, ③Kininase II を合成基質 (蛋白研) による Lieberman 変法⁵⁾によって測定した。④ *In vitro* で人新鮮血より Sakamoto らの方法⁶⁾により分離した LMW-kininogen, および血漿そのものを基質に S-2266 (KABI) でその存在を確認した腭液, および、対照として trypsin (Sigma), 生食を添加することで kinin 形成能を Diniz 法に準じて調整し測定した。⑤他に trypsin を radioimmunoassay (ヘキスト) により測定した。

II. 成 績

1) 膵炎におけるトリプシンの変動

血清 trypsin の測定結果は、表 1 のように健常群に比べ急性膵炎群では著増、慢性膵炎群で

も増加を認めた。

2) 血漿プレカリクレインの変動

膵炎での PPK の変動は表 1 のように健常群に比べ、急性膵炎群は有意の減少、慢性膵炎群では逆に増加するのを認めた。また、PPK と Kallikrein like activity との間には図 1 のように $r = -0.39$ ($n=32$) と負の相関を示した。

Fig. 1 Relationships between kallikrein-like activity and prekallikrein activity in plasma of pancreatitis.

Table 1 The levels of kallikrein-kinin systems in pancreatitis

	Normal Subjects	acute Pancreatitis	chronic Pancreatitis
Serum Trypsin (ng/ml)	244.4 ± 71.0 (n=40)	1028.0 ± 641.1 ** (n=21)	365.1 ± 255.9 * (n=43)
Plasma Pre kallikrein (%)	102.0 ± 5.6 (n=22)	52.5 ± 24.0 ** (n=12)	119.1 ± 41.5 * (n=45)
Plasma Total Kininogen (μg/ml)	6.68 ± 0.31 (n=8)	3.90 ± 1.06 ** (n=14)	5.74 ± 0.95 * (n=7)
Plasma HMW-Kininogen (μg/ml)	0.81 ± 0.05 (n=3)	0.52 ± 0.21 * (n=4)	0.87 ± 0.17 (n=6)
Plasma LMW-Kininogen (μg/ml)	2.46 ± 0.13 (n=3)	1.06 ± 0.21 ** (n=4)	1.64 ± 0.64 * (n=6)
Serum Kininase-II (IU/ml)	14.0 ± 3.8 (n=9)	18.6 ± 9.6 (n=17)	22.9 ± 10.1 ** (n=44)

* P<0.05

** P<0.01

A.A. acute Pancreatitis ♂. 62.

A.A. acute Pancreatitis (62. ♂)

Fig. 2 The course of kallikrein-kinin systems in acute pancreatitis.

3) キニン系の変動

Total kininogen, HMW, LMW-kininogen の膵炎での変動は、同様に表 1 に示すような結果をえた。すなわち、健常群に比較し、膵炎群は total kininogen, HMW, LMW-kininogen の 3 者ともに減少するのを認めた。しかし、慢性膵炎群では、Total kininogen は有意の減少を認めるものの、HMW-kininogen は減少を示さず LMW-kininogen のみの減少を示した。

一方、Kininase II 活性を測定したところ、全体としては膵炎群で増加を示すが、急性膵炎群は健常群に比べて、僅かに増加するにとどまったが (表 1)、慢性膵炎群では健常群に比較し有意の増加が認められた。

4) 急性膵炎例の K—K 系の経過について

急性膵炎例の経過につき K—K 系を測定すると、図 2 のように shock 発来とともに凝固系での fibrinogen の増加、trypsin の増加とともに、Antithrombin III、血小板数の減少、さらには β-Thromboglobulin の増加を示した。一方、K—K 系では PPK の減少、Total kininogen の減少、および Kininase II の減少を認めたも

のが、経過とともに、増加してゆく傾向を明らかに認めた。

また前述の K—K 系とともに α₁-antitrypsin の変動も図のように認められた。

5) 膵液によるキニン形成

膵液によるキニン形成を *in vitro* で検討した。

標品 LMW-kininogen と血漿を基質として、LMW-kininogen (10 μg protein) を基質にした場合、trypsin (0.57 μg protein) 添加で 67 ng bradykinin (BK) eq./5 min, 膵液 (3.6 μg protein) 添加時には 17 ng (BK) eq./5 min の kinin 生成を認めた。

さらに血漿 (13.6 mg protein) を基質とすると trypsin 添加で 840 ng BK eq./10 min, 膵液添加で 112 ng BK eq./10 min の kinin 形成を認め時間とともに増加した。

III. 考 察

膵炎では、膵に大量に含まれる膵 kallikrein, trypsin が血中に逸脱される結果、凝固系に大きな影響を及ぼすものと推定されていた⁷⁾。

われわれの K—K 系の成績では PPK の急性腭炎での減少, および Kallikrein like activity の増加をみることに加え, Total kininogen, HMW-kininogen, LMW-kininogen の減少をも急性腭炎で認める. これらは, trypsin の著増を認めることから, これによる PPK の活性, Kallikrein による kininogen の活性化, すなわちキニンの生成が推定されうる. 一方, 慢性腭炎では PPK の増加を認めるも Total kininogen は減少し, LMW-kininogen の減少を示すことから, PPK とⅫ因子の関係より過凝固状態を示唆する. さらに LMW-kininogen のみの減少は白血球等由来の non specific kininogenase の影響も考慮する要があらう.

一方, 腭液による *in vitro* でのキニン形成は急性腭炎が HMW, LMW-kininogen 双方の減少を認める裏付けとして, trypsin, および Glandular kallikrein の両者の血中逸脱を推定せしめる. また Kininase II の増加傾向は K—K 系活性の代償反応かもしれぬが, 今後ホルモン系との関係も検討する要があらう.

以上, 腭炎では従来, その shock 症状発来などの原因として臓器由来の trypsin, glandular kallikrein が主因となって K—K 系を活性化させ, ひいては凝固, 線溶系の亢進, 血小板減少を招く血管内血液凝固症候群の発来と密接

に関与しているものと考えられた.

文 献

- 1) Friberger, P., et al.: Determination of prekallikrein in plasma kallikrein. Kinin II. (Fujii, S., et al. Ed.) Pleum. New York, 67~82, 1979.
- 2) Determination of kallikrein-like activity in plasma. (preliminary) Kabi Diagnostica, S-112, 1980.
- 3) Diniz, C.R., et al.: Micromethod for determination of bradykinogen in blood plasma. Nature (London), **192**; 1194~1198, 1961.
- 4) Uchida, Y., Katori, M.: Differential assay method for high molecular weight and low molecular weight kininogen. Thromb. Res., **15**; 127~134, 1979.
- 5) Lieberman, J.: A new confirmatory test for sarcoidosis. Am. Rev. Respir. Dis., **109**; 743~749, 1974.
- 6) Sakamoto, W., et al.: Purification and immunochemical properties of human low molecular weight kininogen. J. Biochem., **86**; 1549~1557, 1979.
- 7) Ryan, J.W., et al.: Role of bradykinin system in acute haemorrhagic pancreatic. Arch. Surg., **91**; 14~24, 1965.