原 著

くも膜下出血患者における髄腔内
凝固線溶動態と bradykinin の推移糟谷 英俊* 清水 隆* 岡田 隆晴*
高橋 研二* サマービル妙子* 喜多村孝一*Coagulation and fibrinolytic system and bradykinin
in the subarachnoid space after subarachnoid hemorrhageHidetoshi KASUYA*, Takashi SHIMIZU*, Takaharu OKADA*,
Kenji TAKAHASHI*, Taeko SUMMERVILLE* and Koichi KITAMURA*

Key words: subarachnoid hemorrhage, fibrinopeptide A,
fibrinopeptide B β -15-42, bradykinin, trabecula

The fibrinopeptide A (FPA) as a indicator of thrombin and the fibrinopeptide B β 15-42 (FPB β 115-42) as a indicator of plasmin of CSF in 55 patients with SAH were measured serially by RIA. FPA was extremely high on the day 0-1 (1230.0 ± 429.3 ng/ml) and decreased rapidly (control: 1.2 ± 0.9 ng/ml). FPB β 15-42 was high on the day 0-1 (13.4 ± 1.7 ng/ml) and decreased slowly (control: 0.88 ± 0.4 ng/ml). Bradykinin (BK) of CSF in 27 patients with SAH were also measured serially by RIA. BK levels were 122.7 ± 22.7 pg/ml on day 0, 38.6 ± 6.1 pg/ml on day 1, 22.7 ± 6.3 pg/ml on day 2, and decreased slowly (control: 8.0 ± 3.3 pg/ml).

BK is produced by the activation of Hageman factor that is considered to be activated by trabeculae as collagen bundles in the subarachnoid space. The coagulation system in the subarachnoid space might be activated by Hageman factor in the case of SAH. Trabecula could be considered to play a role to activate Hageman factor of the coagulation system in case of bleeding as well as support the central nervous system.

* 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科〔〒162 東京都新宿区河田町 8-1〕, Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan,

はじめに

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は突然の頭痛、嘔吐で発症し、破裂脳動脈瘤に近接する血管のみならず広く脳血管のれん縮をひきおこす。この脳血管れん縮の発現機序はまだ解明されておらず、これまで著者らはこの病態を生体の生理的反応としてとらえ、髄腔内の凝固線溶キニン補体系の相互反応の面から検討してきた¹⁾²⁾(図8)。

くも膜下出血の髄腔内凝固線溶動態を正しく把握することは、くも膜下出血の病態を解明する上で重要であると考え、髄腔内凝固線溶動態を髄液中 fibrinopeptide A (FPA), fibrinopeptide B β 15-42 (FPB β 15-42) を測定することにより検討した³⁻⁵⁾。また、bradykinin (BK) はくも膜下出血の頭痛、項部硬直と深く関係するといわれる。このBKの産生機序は、凝固第XII因子の活性化によるため、内因系活性化の指標としてもBKはとらえることが可能である。そこで髄液中BKを経時的に測定した⁶⁾。

今回本稿では、髄液中FPA, FPB β 15-42, BKの経時的測定結果をのべ、さらにくも膜下腔における凝固活性化機序とくも膜を構成するtrabeculaの役割を中心に考察を加えたい。

I. 方 法

1. FPA, FPB β 15-42

脳動脈瘤破裂によると考えられるくも膜下出血患者55例を対象とした。年齢は30歳から73歳、平均57.6歳である。男性27例、女性28例である。51例に脳動脈瘤が確認され、4例は確認できなかった。45例にクリッピング手術が行われ、37例は早期手術であった。髄膜炎を合併した症例では、それ以降の値は除いた。55例のうち31例に遅発性脳血管れん縮によると考えられる臨床症状を呈した。

これらの患者より髄液は126検体採取し、血液は27検体採取した。髄液は腰椎穿刺、術中脳槽より、あるいは脳室ドレナージより採取した。髄液および血液は抗凝固剤としてheparin 200 units と aprotinin 4000 units の入った容器に1.6 ml 直接採取した。髄液に関して、直

接採取が不可能な場合、採取後直ちにこれらに加えた。なお、ガラス器具はいっさい用いていない。次に、4°C 3000 rpm 5分間遠心し、上清を測定まで-20°Cにて凍結保存した。ethanolにてfibrinogenを除いた後、測定はBF分離にpolyethylenglycol (PEG)を用いたRIA法にて実施した⁷⁾。

対照値としては、髄液に関しては以前著者らの報告した値を用いた⁸⁾。血漿中FPAはNoselらに⁴⁾、血漿中FPB β 15-42はOhnoらの報告によった⁷⁾。

2. BK

脳動脈瘤破裂によると考えられるくも膜下出血患者27例を対象とした。年齢は30歳から85歳、平均60.3歳である。男性13例、女性14例であった。脳血管撮影にて、23例が動脈瘤を確認され、4例は見出し得なかった。クリッピング手術は18例に行われ、うちに12例は早期手術であった。遅発性脳血管れん縮によると考えられる臨床症状を呈した症例は16例であり、うち10例はこのため予後は不良であった。なおFPA, FPB β 15-42が測定され、同時にBKも測定された症例は16例である。髄液については全例2回以上経時的に採取し、27例中7例に関して、血液中BKを経時的に測定した。

採取方法は1と同様であり、髄液1 ml、血液7 mlを、kallikrein inhibitorsとしてTrasylo[®] 6000 units, SBTI (soybean trypsin inhibitor) 0.5 mgならびにkininase inhibitorsとしてEDTA (ethylenediamine tetraacetic acid) 20 mg protamin 5 mgの入った(計2 ml)容器に採取した。髄液において、直接採取が不可能であった場合は、直ちにこれらに加えた。1と同様ガラス容器は使用していない。また、1と同様、遠心ののち凍結保存した。isopropyl alcohol, petroleum etherを用いて除蛋白と脱脂を行った後、測定はBF分離にPEGを用いたRIA法にて実施した⁶⁾。

髄液中BKの対照として、炎症症状がなく、髄液所見も正常な患者10例の腰椎穿刺により採取した髄液を用いた。血漿中BKの対照値は健康成人20例の安静時血液を用いた。

また、同じ血性髄液として、脳室穿破を伴う

Fig. 1 Transition of FPA in CSF (mean ± SE)

* Note logarithmic scale on vertical axis.

高血圧性脳出血患者で、脳室ドレナージを行った症例 5 例 (48~68 歳, 男性 4 例, 女性 1 例) において、経時的に髄液中 BK を測定し、くも膜下出血と比較した。

II. 結 果

1. FPA, FPB β 15-42

髄液は 126 検体, 血液は 37 検体採取したがこれらを採取時期によって次の 6 期に分類した。くも膜下出血発症日 (day 0 とする) とその翌日 day 1 (CSF : n=28, Plasma : n=7, 以下 C, P と略す) day 2~day 4 (C : n=32, P : n=7) day 5~day 7 (C : n=21, P : n=8), day 8~day 14 (C : n=23, P : n=6), day 15~day 28 (C : n=17, P : n=5) および day 29 以降 (C : n=5, P : n=4) である。

髄液中 FPA の推移を示したのが 図 1 である。縦軸は対数で示した。day 0~day 1 の髄液中 FPA はきわめて高値を示した (1230.0 ± 429.3 ng/ml, mean ± SE)。day 2~day 4 には 91.7 ± 58.9 ng/ml と急激に減少する。day 8~day 14 にやや上昇するが統計学的有意ではなく、それ以降徐々に減少し、対照値 (1.2 ± 0.9 ng/ml mean ± SD) に近づく⁸⁾。

次に髄液中 FPB β 15-42 の推移を 図 2 に示す。day 0~day 1 に有意に高値を示し ($13.4 \pm$

Fig. 2 Transition of FPB β 15-42 in CSF (mean ± SE)

Fig. 3 Transition of FPA and FPB β 15-42 in plasma (mean ± SE)

Fig. 4 BK concentration in CSF after SAH (mean ± SE)

Fig. 5 BK concentration (mean $\pm$ SE) in plasma after SAH

1.7 ng/ml mean $\pm$ SE) その後徐々に減少し、対照値 (0.88 ± 0.4 ng/ml mean $\pm$ SD) に近づく⁸⁾。

図3には血漿中 FPA, FPB β 15-42 のくも膜下出血後の推移と対照値^{4,7)}を示した。全例対照値よりも高値を示す。day 0~day 1 に FPA, FPB β 15-42 ともに高値の傾向にあるが、統計学的に有意差は得られなかった。

2. BK

くも膜下出血患者各症例の髄液中 BK の経時的な測定結果では、day 0, day 1 に高値を示す症例が多く、day 3 以降に 30 pg/ml 以上の値をとる例はなかった。図4には発症後の髄液中 BK 値の推移を日ごとに day 7 まで示した。検体数は day 0 n=17, day 1 n=21, day 2 n=13, day 3 n=11, day 4 n=10, day 5 n=5, day 6 n=6, day 7 n=6 である。発症日は 122.7 ± 22.7 pg/ml (mean $\pm$ SE), day 1 は 38.6 ± 6.9 pg/ml, day 2 は 22.7 ± 6.3 pg/ml でそれ以降は 17.1 ± 3.0 pg/ml 以下であった。対照値は、 8.0 ± 3.3 pg/ml (mean $\pm$ SD) であった。

次に、くも膜下出血後の血漿中 BK の日ごと

Fig. 6 BK concentration in CSF after both intracerebral hemorrhage and ventricular hemorrhage (5 patients)

Fig. 7 Two cases of SAH transition of BK, FPA and FPB β 15-42 of CSF

の変化を day 6 まで図5に示す。検体数は day 0 n=5, day 1 n=7, day 2 n=5, day 3 n=4, day 4 n=4, day 5 n=3, day 6 n=2 である。有意な変動はみとめない。なお、血漿中 BK の正常対照値は 19.0 ± 6.0 pg/ml (mean $\pm$ SD) であった。

なお、同じ血性髄液として、脳室穿破を伴う高圧血性脳出血患者で脳室ドレナージを行った症例5例において、経時的に髄液中 BK を測定した値を図6に示す。day 0, day 1 にさほど

Fig. 8 Relationship between Kallikrein-kinin system, coagulation system, fibrinolytic system, and other systems

FPA : Fibrinopeptide A FPB β 15-42 : Fibrinopeptide B β 15-42

高値を示すことなく経過している。

図7には、くも膜下出血後、髄液中 FPA, FPB β 15-14 および BK を経時的に測定しえた2症例を呈示する。

III. 考 察

FPA は fibrinogen の A alpha chain の NH₂ 末端の16個のアミノ酸からなる polypeptide である。FPA は thrombin が A alpha chain の 16-17で切断し (Arg-Gly) fibrin I となる時にできる。thrombin はまた B beta chain の 14-15 (Arg-Gly) をも切断し、fibrin II となる。このとき FPB は産生される。一方 plasmin は B beta chain の NH₂ 末端より 42-43 (Arg-Ala) の peptide 結合を切断し、28個のアミノ酸からなる B β 15-42 などの B β peptide が産生される⁹⁾。以上より、FPA および FPB β 15-42 (plasmin divided B β 15-42 peptide) を測定することで thrombin と plasmin の作用を知ることができるといわれている (図8)⁵⁾¹⁰⁾。

ただし、RIA 法において B β 15-42 のみを特異的に測定することはできず、他の B β pe-

ptide をも測定している可能性がある。そのため正確な線溶動態の把握は難しいが、大まかには線溶系を示すといえる。

これまでくも膜下出血における髄液中の線溶動態は、脳動脈瘤の再出血とのかねあいから数多く研究されてきた¹⁰⁻¹³⁾。髄液中 FDP に関する研究が多く、髄液中 FDP が高値を示す症例に再出血が多いという¹⁴⁾。これに反対する意見もある^{12,13)}。また血中の線溶動態に関しても再出血との関係が問題とされてきた。凝固系については、数は少ないが、その亢進が認められている⁸⁾¹⁰⁾¹⁵⁾。

本研究においては症例の半数以上が早期手術であるため、再出血に関する検討は行っていない。また、血漿中 FPA, FPB β 15-42 に関しては、経過中正常対照値より高値を示すものの有意な変動は認めなかった。

さて、髄液中 FPA は、くも膜下出血初期にきわめて高値を示し、急激に減少することが判った。髄液中 FPB β 15-42 は初期に高値を示し徐々に減少する。これらのことから、くも膜下出血に伴い、髄液中に著明な凝固系の活性化

がおこり、それとともに線溶系の活性化がおきていると理解される。

BK は1949年 Rocha e Silva¹⁶⁾ らによって発見され1960年 Elliott¹⁷⁾ らによって同定されたアミノ酸9個からなる peptide である。BK は毛細血管の拡張、血管透過性の亢進および発痛作用を有し、急性発症のいわゆる rubor, calor, tumor dolor に関与し、炎症反応をつかさどる重要な chemical mediator である¹⁸⁾。

BK の産生機序は、凝固第XII因子 (Hageman factor) が prekallikrein および高分子 kininogen を cofactor として、陰性に帯電した物質で活性化されることによって始まり (contact activation) prekallikrein が kallikrein となり、kininogen から BK が遊離してくる¹⁹⁾。産生された BK は生体に広く存在する各種 kininase によってすみやかに分解される (図8)²⁰⁾。

BK は炎症において、それ自体の作用のほか、他の酵素反応系との相互反応をもつことが明らかにされてきた。BK はその産生機序から明かなように常に凝固線溶系とともに働き、炎症局所における作用のほとんどは prostaglandin との相互作用といわれる。その他、renin-angiotensin 系, catecholamin. 補体系などとも密接な関連性をもつ (図8)²¹⁾。

さて、中枢神経系における kallikrein kinin 系の役割に関してはじめて論じたのは1970年, Sicuteri らである²²⁾。彼らは BK を vasoneuroactive substance のひとつとしてとらえた。ヒト髄腔内に腰椎穿刺により BK を投与し、項部硬直、ひき続く頭痛を惹起させ、BK をくも膜下出血における頭痛と項部硬直の原因物質であると考えた。また、出血後の脳浮腫にも関与するとした。その後、脳浮腫と kallikrein kinin 系について述べた報告もあるが²³⁾²⁴⁾、研究はあまり進展していない。BK の各種動物の脳室への直接投与で、鎮静作用、血圧上昇、高体温、vasopressin 遊離など複雑な効果が報告されている²⁵⁾。

これまで血漿中 BK の測定は困難をきわめてきた。RIA 法を用いても検体の採取、処理、測定までの保存などが各施設で異なることから測定値も大きく異なってきた。最近、BK の産

生および分解を抑止させるために kallikrein および kininase の inhibitor を検体採取と同時に作用させ、RIA 法にて測定することにより、血漿中 BK の採取時の値をかなり正確に測定することが可能となった⁶⁾。

くも膜下出血患者の血漿中 BK の値は、安静時健康成人の対照値よりも全体的に高かったが、経過中有意な変動は示していない。

一方、くも膜下出血患者の髄液中 BK の変動は非常に興味深いものであった。髄液中 BK は発症初期にきわめて高値を示し、2, 3 日で急激に減少していくことが分った。この経過はまた、髄液中 FPA の変動と類似した。髄液中 BK は、くも膜下出血により病変部位であるくも膜下腔で産生されたと考えるのが妥当である。発症時に出血局所においては採取髄液での測定値よりさらに高値をとることが推測される。動脈瘤の出血部位が止血されたのちは、ほとんど産生されていない可能性が強い。

くも膜下出血において初期大量に産生された BK は、2, 3 日で急激に減少する。これは髄液循環による wash out²⁶⁾、髄液中および出血した血液の血漿成分中 kininase によって分解されるのであろう²³⁾。FPA に関しても同様の機序が働くものと思われる。

血漿中 BK の半減期は非常にはやいといわれ¹⁸⁾、たとえくも膜下出血において頭蓋内血管床で産生されても、すみやかに分解され、血漿中 BK 値に反映するとは考えにくい。対照値より高値であるのは、むしろくも膜下出血による全身状態の変化によるのではなからうか。

さて、くも膜下出血において髄液中 FPA および BK の経過から、発症時に凝固内因系が高度に活性化されたことが示唆される。これは髄腔内で凝固第XII因子の活性化、つまりは、contact activation がおこっているためであらう¹⁹⁾。ところで、この contact activation は生体内では collagen²⁷⁾、血小板、尿酸 Na, chondroitin 硫酸などによって活性化されるといわれている。

collagen に関しては否定的な意見もあるが、くも膜下腔に contact activation をおこさせる物質を求めるならば、collagen bundles であるくも膜下腔の trabecula が最も考えやすい²⁸⁾。く

も膜下出血では動脈血がくも膜下腔に瞬時に広がり、網目状に走行する trabecula に接触し、血漿中凝固第Ⅻ因子が prekallikrein, kininogen とともに活性化されることにより、大量の BK が産生され、同時に凝固系も活性化され、大量の FPA が産生されるものと思われる。

これに対し、脳室穿破を伴い脳室ドレナージを行った高血圧性脳内出血の患者の血性髄液中 BK は発症初期においてもさほど高値を示すことなく、明らかにくも膜下出血とは異なる動態を示した。髄液中 FPA, FBPβ 15-42 は測定していないが、手術所見、CT などより凝血塊がみられることから凝固系の活性化があることは明らかである。この違いはどこからくるのであろうか。高血圧性脳内出血で脳室へ穿破した場合、破壊された脳組織に多く含まれる組織 thromboplastin が外因系より凝固系を活性化することが考えられる。この際、Hageman factor からの凝固系の活性化は仮にあるとしてもわずかであるため、BK はくも膜下出血の場合と異なり、髄液中に大量には産生されないものと考えられる。

以上、くも膜下出血と脳室内出血の解剖学的相違から、くも膜下腔での contact activation による BK の産生機序を述べたが、髄腔内ではもうひとつの系、低分子 kininogen 腺 kallikrein 系によって Lys-bradykinin が産生されている可能性もある。今回の測定法においても、もし存在するとすれば、BK とともに Lys-bradykinin を測定している。目的論的には、髄腔内に腺性 kallikrein が存在するとは考えにくいですが、髄液中に kallikrein が含まれるとすれば、どのような性質であるかは、著者らの調べ得た範囲では不明であり、今回詳述はさしひかえる。

くも膜を構成している trabecula の役割は、脳表くも膜間の物理的な support ばかりではなく、脳表の血管をとりまき、Ⅻ因子の活性化物質として出血時に重要な働きをしているとも考えられる。

結 語

くも膜下出血患者の髄腔内凝固系は th-

rombin 活性を示す FPA を指標とすれば、発症初期にきわめて亢進しており (1230.0 ± 429.3 ng/ml) 急激に減少し、その後徐々に減少し対照値 (1.2 ± 0.9 ng/ml) に近づく。

2. 線溶系は、plasmin 活性を示す FBPβ 15-42 を指標とすれば、発症初期に亢進しており、(13.4 ± 1.7 ng/ml) 徐々に減少し、対照値 (0.88 ± 0.4 ng/ml) に近づく。

3. 髄液中 BK は、発症初期にきわめて高値を示し (122.7 ± 22.7 pg/ml) 急激に減少し、その後徐々に対照値 (18.0 ± 3.3 pg/ml) に近づく。FPA の推移と類似した。

4. BK の産生機序は、くも膜下出血に際して血漿成分が trabecula に触れ、凝固第Ⅻ因子の活性化がおこることによると思われる。この contact activation の結果、BK が大量に産生され、同時に凝固系も亢進し、引き続き線溶系が亢進するものと考えられる。

稿を終えるにあたって、実際の検体の測定をお願いした SRL 臨床化学大野安男氏に深く感謝致します。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助金によって行われた。

文 献

- 1) Hoshi, T., Shimizu, T., Kito, K., Yamasaki, N., Takahashi, K., Takahashi, M., Okada, T., Kasuya, H., Kitamura, K.: Immunological study of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **24**; 647~654, 1984. (in Japanese)
- 2) Shimizu, T., Kito, K., Hoshi, T., Yamasaki, N., Takahashi, K., Takahashi, M., Yamane, K., Sim, C., Kitamura, K., Sendo, S.: Immunological study of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **22**; 613~619, 1982. (in Japanese)
- 3) Murakoshi, T.: Significance of fibrinopeptide A as an indicator for coagulative analysis in thrombotic disease. *Hokkaido. J. Med. Sci.*, **57**; 351~363,

1982. (in Japanese)
- 4) Nossel, H.L., Ti, M., Kaplan, K.L., Spanondis, K., Soland, T., Butler, V.P.: The generation of fibrinopeptide A in clinical blood samples, evidence for thrombin activity. *J. Clin. Invest.*, **58**; 1136~1144, 1976.
 - 5) Tomura, S., Oono, Y., Kuriyama, R., Takeuchi, J.: Plasma concentrations of fibrinopeptide A and fibrinopeptide BB15-42 in glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch. Intern. Med.*, **145**; 1033~1035, 1985.
 - 6) Takanashi, N., Ohno, Y., Aoyama, M., Maruyama, I., Okada, A., Shinmyozu, K., Igata, A.: Plasma kinin measurement by sensitive kinin radioimmunoassay and its clinical application: *Thromb. Haemost.*, **50**; 230, 1983.
 - 7) Ohno, Y., Itabashi, M., Honma, H., Igata, A.: Simple and sensitive radioimmunoassay of fibrinopeptide BB15-42. *Thromb. Haemost.*, **50**; 953, 1983.
 - 8) Okada, T., Shimizu, T., Yamasaki, N., Takahashi, K., Hoshi, T., Kasuya, H., Kitamura, K.: A study on coagulation and fibrinolysis of subarachnoid hemorrhage by measurement of fibrinopeptide A and fibrinopeptide BB15-42 in blood and cerebrospinal fluid. *Igaku No Ayumi*, **134**; 581~582, 1985. (in Japanese)
 - 9) Nossel, H.L., Jensen, A.H., Liu, C.Y., Koehn, J.A., Canfield, R.E.: Molecular biology of fibrinogen and fibrin: Fibrinopeptide release from fibrinogen. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **408**; 269~278, 1983.
 - 10) Touho, H., Hino, A., Suzuki, K., Kubo, T., Hirakawa, K.: Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute stage of subarachnoid hemorrhage: *Brain and Nerve*, **36**; 1009~1014, 1984. (in Japanese)
 - 11) Anderson, M., Matthews, K.B., Stuart, J.: Coagulation and fibrinolytic activity of cerebrospinal fluid. *J. Clin. Path.*, **31**; 488~492, 1978.
 - 12) Sawaya, R., Sonnino, V., McLaurin, R.L., Perrotta, G.: Monitoring of anti-fibrinolytic therapy following subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, **58**; 699~707, 1983.
 - 13) Vermeule, M., van Vliet, H.H.D.M., Lindsay, K.W., Hijdra, A., Gijn, J.V.: Source of fibrin/fibrinogen degradation products in the CSF after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, **63**; 573~577, 1985.
 - 14) Watanabe, H., Ito, M., Chigasaki, H., Ishii, S.: Antifibrinolytic therapy in ruptured intracranial aneurysm through repeated monitoring of fibrinolytic activity of blood. *Neurol. Med. Chir.*, **16**; 91~96, 1976. (in Japanese)
 - 15) Takemoto, Y., Fukuda, T., Tanaka, S., Tanabe, J., Ikeda, H., Fujii, C., Kohama, A.: Correlation between coagulation and fibrinolysis in patient with cerebrovascular accident at acute stage. *Brain and Nerve*, **34**; 1007~1010, 1982. (in Japanese)
 - 16) Rocha e Silva, M., Beraldo, W.T., Rosenfeld, G.: Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am. J. Physiol.*, **156**; 261~273, 1949.
 - 17) Elliotto, D.F., Lews, G.P., Horton, E.W.: The structure of bradykinin-a plasma kinin from ox blood. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **3**; 87~91, 1960.
 - 18) Regoli, D., Barabe, J.: Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol. Rev.*, **32**; 1~46, 1980.
 - 19) Nakahara, M.: Binding and dissociation of Hageman factor, prekallikrein and high molecular weight kininogen in human plasma during contact activation. *Biochem. Pharmacol.*, **29**; 1247~1254, 1980.

- 20) Ryan, J.W., Roblero, J., Stewart, J.M.: Inactivation of bradykinin in the pulmonary circulation. *Biochem J.*, **110**; 795~797, 1968.
- 21) McGiff, J.C.: Interaction of prostaglandins with the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems. *Clin. Sci.*, **59**; 105s~116s, 1980.
- 22) Sicuteri, F., Fanciullacci, M., Bavazano, A., Franchi, G., Del. Bianco, P.L.: Kinins and intracranial hemorrhages. *Angiology*, **21**; 193~210, 1970.
- 23) Asai, T.: The effect of the intraventricular blood component on both the production and absorption rate of the cerebrospinal fluid in dog. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **17** (Part II); 493~498, 1977. (in Japanese)
- 24) Maier-Hauff, K., Baethmann, A.J., Lange, M., Schurer, L., Unterberg, A.: The kallikrein-kinin system as mediator in vasogenic brain edema. *J. Neurosurg.*, **61**; 97~106, 1984.
- 25) Kariya, K., Kawauchi, A., Chatani, Y.: Relationship between central actions of bradykinin and prostaglandins in the conscious rat. *Neuropharmacology*, **21**; 267~272, 1982.
- 26) Kariya, K., Yamauchi, A., Hattori, S., Tsuda, Y., Okada, Y.: The disappearance rate of intraventricular bradykinin in the brain of the conscious rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **107**; 1461~1466, 1982.
- 27) Harpel, P.C.: Studies on the interaction between collagen and a plasma kallikrein-like activity. *J. Clin. Invest.*, **51**; 1813~1822, 1972.
- 28) Lopes, C.A.S., Mair, W.G.P.: Ultrastructure of the arachnoid membrane in man. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, **28**; 167~173, 1974.

●血小板研究のトピック(PDGF)を集約する!

血小板1984—血小板放出反応—

血小板学ノ湖カンファレンス

編集 広島大学原医研内科教授 藏本 淳, ほか専門医31氏分担執筆
B5判 183頁 図73 表26 定価4,800円(配送料弊社負担)

〒101 東京都千代田区神田多町2-11

科学評論社

振替口座東京 7-102026
電話 03-252-7768