原 著

Catecholamineの血液凝固線溶能に及ぼす 効果にかんする研究

札幌医科大学内科学第二講座（主任 宮原光夫教授）

羽田 靖子

札幌医科大学中央検査部，内科学第二講座

黒川 一郎

STUDIES ON THE EFFECT OF CATECHOLAMINE UPON BLOOD COAGULATION AND FIBRINOLYSIS

Yasuko HANEDA

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. M. Miyahara)

Ichiro KUROKAWA

Central Clinical Laboratory, The Second Department of Internal
Medicine, Sapporo Medical College

概要 虚血性心疾患の発生もしくは促進因子としてのcatecholamine (CA) の作用を，その血液凝固線溶能に及ぼす影響から検討すべく，生理的微量のnoradrenalineおよびadrenaline負荷，ならびに運動負荷における血液凝固線溶能につき系統的に検討した。またCAの血液凝固線溶亢進作用に対する機序の一部を解明する目的で，交感神経受容体遮断薬を用いてCAへの影響をin vivo, in vitroで検討した。その結果，CAにより血液凝固能は亢進し，線溶能も同様に亢進をみた。しかしてCAは主として栓球と第Ⅻ因子への直接作用を介して凝固亢進作用をもたらすものであることが結論づけられた。そして α ならびに β 遮断薬はいずれもCAのかかる作用を抑制することを明らかにした。

I. 緒 言

狭心症，心筋硬塞発作時にcatecholamine（以下CA）の分泌が増加することはよく知られているが，逆に生理的な分泌亢進が発作誘発の一因子である可能性は強い¹⁾。他方，虚血性心疾患患者では血液凝固能の亢進している場合が多いといわれ，さらにCAによつて栓球数，凝集粘着能の増加，全血凝固時間，prothrombin時間の短縮，第V，Ⅷ因子の活性の増加，あるいは線溶能の亢進

をみる等の報告に接する。しかしながら，これ等の報告はいずれもCAと虚血性心疾患の発生因との関連の有無を検討したものではない。そのためあつて，実験に用いたCA量も多くは生体内のCA濃度を考慮したものとは言い難く，投与方法もまちまちである。さらにまたCAの作用を同時に多数の凝固線溶因子については検索した報告には殆ど接しない。

そこで著者らはCAの分泌—血液凝固能亢進の一連の過程と狭心症や心筋硬塞発作の成因との関連をみるべく，運動時や狭心症発作時にみられた

【昭和48年5月4日受稿】

昭和48年8月10日

(27)

のとほぼ等しいC A血中レベル²⁾になるようにC Aを負荷して、凝固線溶因子への影響をみた。さらにMaster二階段二重運動負荷を施行し、その前後で同様の検討を行なった。他方、これらin vivoの実験では、C Aの凝固線溶因子に対する直接作用の他に、血行動態や代謝面への影響を介する間接作用も同時に含まれる可能性も否定できない。そこでC Aの直接効果をみるべく、in vitroで血液にC Aを添加し同様の実験を行なった。さらに、栓球数の増加がC Aの α 作用による³⁾、また第Ⅷ因子、線溶能が β 作用に依存する^{4)~6)}などの報告がみられる。このようにC Aの作用機序を分析するのに、受容体との関連を検討することは有用と思われるので、in vivo, in vitroで交感神経受容体遮断薬（以下遮断薬）を用いてC Aの作用への影響をみた。以上の実験において若干の知見を得たので、その成績を述べ考察を加えたい。

II. 対象および方法

1) C A負荷による血液凝固線溶能の影響.

当科入院. 一部は外来患者のうち、血液凝固学的異常のない、男59, 女10, 計69例（年令20~76才）を対象とした。まず臥位安静を30分保たせた後、在来当教室で行なわれている方法²⁾に従ってC A負荷を行なった。すなわち、運動負荷あるいは狭心症発作時のC A血中レベルにほぼ等しくなるように、noradrenaline（以下NA）、adrenaline（以下A）をそれぞれ別に0.2, 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 10分間点滴静注し、点滴前と終了直前で採血した。

2) 運動負荷の血液凝固線溶能に及ぼす影響.

1)と同様に患者を選定し、男20, 女7, 計27例（年令30~70才）を対象として、Masterの二階段二重運動負荷を行ない、その直前および終了直後に採血した。

以上in vivoでのC Aおよび運動負荷実験で採血後検討した凝固線溶因子および測定法は、① 栓球数；Brecher-Cronkite変法（1968）、② 栓球粘着率；田中法（1957）、③ prothrombin time (PT)；Quick一段法、④ partial thrombopl-

astin time (PTT)、⑤ 第Ⅱ因子；Owren法（1951）、⑥ 第Ⅴ因子；萩原法（1957）、⑦ 第（Ⅶ+Ⅹ）因子；Hougie法（1959）、⑧ 第Ⅷ因子；松岡法（1961）、⑨ 第（Ⅺ+Ⅻ）因子；松岡法（1962）、⑩ 血漿因子；Biggs and Douglas法（1953）、⑪ 血清因子；Biggs and Douglas法（1953）、⑫ Euglobulin溶解時間（ELT）；風間法（1966）、⑬ Fibrinogen量；Tyrosine法（1965）である。なおこれらのうち、血漿および血清因子はそれぞれ吸着血漿を20倍、血清を40倍希釈にして用いた。

3) C Aならびにこれに対する遮断薬の影響.

C Aの血液凝固線溶能に及ぼす変化とこれに遮断薬が如何なる影響を及ぼすかを検討すべく、年令19~23才の健康男子8例を対象として次の如き実験を行なった。なおC AとしてはAを、遮断薬は α 遮断薬のphenolamine（以下P A）と β 遮断薬のpropranolol（以下Prop）を用いた。

まずin vivoの実験では、8例について以下の順で検索した。すなわち対照としてのA単独負荷実験は、臥位安静30分後第1回、ついで生食1 ml/min10分間点滴後に第2回、生食に加えてA 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 点滴10分後に第3回目の採血を行なった。遮断薬の効果についての検討は、第1回は無処置採血、a) P A 1.5mg/min10~15分間点滴後に第2回、ついでP Aに加えてA 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 点滴10分後に第3回目の、またb) Prop 1 mg/min10分間静注後に第2回、ついでA 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 点滴10分後に第3回目の採血を行なった。なおこの同一人についての3回の実験は少なくとも1週間の間隔をおいて実施した。負荷したP AおよびPropは、従来より当教室で使用している量で、Aに十分拮抗することが明らかにされている量にほぼ一致する。

In vitroの実験では5例につき、37°Cの温度下でまず抗凝固薬添加全血、栓球欠乏血漿（以下P P P）もしくは栓球豊富血漿（以下P R P）に、Aを5または10 $\mu\text{g/ml}$ 添加して凝固線溶因子を測定した。つぎにA 10 $\mu\text{g/ml}$ とともにP A 0.1また

は 0.5mg/ml, Prop 0.1または0.5mg/ml添加時, さらに別個に P A あるいは Prop 0.5mg/mlそれぞれ単独添加時について同様の検討を行なった. 血液は 3.8%クエン酸ソーダ 1 : 血液 9 の割合にシリコン注射器で採血したものをを用い, P P P は採血後 3,000rpm で 5 分間, P R P は 1,000rpm で 10 分間遠心しその上清を採取し, A と遮断薬はベロナール生食緩衝液に溶解したもの (pH 約 7.4) をを用い, 添加 10 分後に諸因子を測定した.

以上の遮断薬の実験で検討した凝固線溶因子および測定法は, ① 栓球数; Brecher-Cronkite 変法 (1968), ② 栓球粘着率; 田中法 (1957), ③ 栓球第 3 因子; Hardisty and Hutton 法 (1966), ④ 第 VIII 因子; 松岡法 (1961), ⑤ 第 (XII+XI) 因子; 松岡法 (1962), ⑥ 線溶能; Fibrin 加熱平板法 (1966) である. これらのうち栓球数, 栓球粘着率は抗凝固薬添加全血, 栓球第 3 因子は P R P, 第 VIII, (XII+XI) 因子, 線溶能は P P P を用いた.

III. 成績

1) In vivo での C A 負荷による影響 (Table 1)

① N A 負荷: 栓球数, 栓球粘着率の増加, P T, P T T, 第 II, V, VIII 因子, 血漿ならびに血清因子, E L T おおのの活性上昇または時間短縮はすべて 5%, 1% または 0.1% 以下の危険率で有意であった. これに対して第 (VII+X), (XII+XI) 因子, fibrinogen 量はいずれも明らかな変化を示さなかつた.

② A 負荷: 栓球数, 栓球粘着率の増加, P T T, 第 II, VIII, (XII+XI) 因子, 血漿因子, E L T の活性上昇または時間短縮はすべて 5%, 1% または 0.1% 以下の危険率で有意であり, P T, 第 V 因子, 血清因子はすべて活性上昇傾向を示したが有意ではない. また第 (VII+X) 因子と fibrinogen 量は著変なかつた.

2) 運動負荷による影響 (Table 2)

栓球数, 栓球粘着率の増加, P T T, 第 V, VIII, (XII+XI) 因子, 血漿因子, E L T おおのの

Table 1. Changes in blood coagulation and fibrinolysis following catecholamines administration. (Mean±S.E.)

noradrenaline; 0.2μg/kg/min. adrenaline; 0.1μg/kg/min.

	Noradrenaline		Adrenaline	
	before	after	before	after
Platelet Count $\times 10^9/\text{cmm}$	19.7±0.98	24.7±1.54 **	19.1±1.13	22.9±0.87 ***
Platelet Adhesiveness %	10.5±1.63	17.6±1.94 **	14.7±1.09	20.8±2.12 **
P T	113.7±5.96	122.2±6.45 *	134.7±7.33	141.6±6.06 **
P T T	60.9±3.44	55.6±2.92 **	64.2±4.24	59.1±3.44 **
Factor II	143.1±14.25	161.4±17.48 *	133.7±10.34	161.8±11.54 **
Factor V	125.7±9.51	147.3±12.84 **	107.7±11.08	122.9±10.94 **
Factor (VII+X)	101.8±7.15	105.2±7.92 **	96.7±7.39	96.8±8.76 **
Factor VIII	103.7±8.19	131.3±12.71 **	115.7±8.60	156.9±11.31 ***
Factor (XII+XI)	108.9±11.19	110.8±7.40 **	132.3±13.28	186.2±17.14 ***
Plasma Factor	141.7±13.89	202.7±19.45 **	117.3±10.46	138.3±10.06 **
Serum Factor	103.1±8.84	143.5±17.51 **	108.4±12.61	115.3±8.24 **
Euglobulin Lysis Time min	413.6±54.07	324.5±66.14 **	372.9±34.17	298.6±43.68 **
Fibrinogen mg/dl	396.4±34.65	390.4±29.38 **	385.1±14.32	387.4±19.37 **

***P<0.001 **P<0.01 *P<0.05 ( ) Cases

の活性上昇または時間短縮はすべて 5%, 1% または 0.1% 以下の危険率で有意であった. 他方, 第 II, (VII+X) 因子, 血清因子は軽度の上昇を示したが, P T, fibrinogen 量は殆ど変化しなかつた.

3) C A ならびにこれに対する遮断薬の影響.

① In vivo の実験 (Table 3)

A 単独負荷を行なった実験 (Table 3-1) では, いずれも栓球第 3 因子を除いては生食負荷後に大きな変化はみられなかつたが, A 負荷後に第 (XII+XI) 因子, 線溶能が 0.1%, 栓球数, 栓球粘着率, 第 VIII 因子が 1% 以下の危険率でいずれも有

Table 2. Changes in blood coagulation and fibrinolysis immediately after Master's double two step exercise. (Mean±S.E.)

		before	after
Platelet Count	$\times 10^4/\text{cmm}$	19.3±0.98	23.0±1.19 *** (23)
Platelet Adhesiveness	%	17.8±1.74	23.9±2.21 * (20)
P T	%	138.5±6.09	141.5±6.65 (13)
P T T	sec	68.0±3.49	63.6±3.28 * (19)
Factor II	%	119.9±8.49	126.2±12.00 (19)
Factor V	%	129.4±18.68	158.6±26.18 * (19)
Factor (VII+X)	%	113.8±13.23	122.1±15.92 (19)
Factor VIII	%	129.4±12.55	148.6±14.28 * (16)
Factor (XII+XI)	%	149.4±16.17	183.6±23.81 * (17)
Plasma Factor	%	137.4±9.45	154.1±18.05 ** (16)
Serum Factor	%	123.4±10.27	132.1±11.36 (14)
Euglobulin Lysis Time	min	419.5±47.88	369.3±41.35 * (16)
Fibrinogen	mg/dl	488.9±43.27	474.4±41.05 (20)

***P<0.001

**P<0.01

*P<0.05

( ) Cases

意に増加，栓球第3因子は有意ではないが前値に比し平均41.4%上昇した。

P A 負荷後 P A と共に A を投与した実験 (Table 3-2) では，P A 単独投与後に栓球第3因子のみは有意 ($P<0.001$) に低下したが他の因子には著変がなかった。つぎに P A + A 投与では，A

単独で有意に増加した栓球数，栓球粘着率，および有意ではないが強い上昇を示した栓球第3因子はいずれも増加せず，平均値ではむしろ減少した。他方第VIII因子の活性上昇も明らかな抑制傾向を示し，また前値に比して第 (XII+XI) 因子は逆に有意 ($P<0.05$) に，線溶能は有意ではないが低下した。

Prop投与後 A 投与を行なった実験 (Table 3-3) では，まずProp前投与後，栓球数の増加，栓球粘着率と栓球第3因子の低下がともに有意 ($P<0.05$) であるが，他は大差なかった。つぎに A による変化では，栓球数は A 単独時と同様で有意 ($P<0.05$) の増加を示した。他方 A 単独で有意に増加した栓球粘着率，第 (XII+XI) 因子，線溶能はともに逆に有意 ($P<0.05$) に低下した。また栓球第3因子も有意ではないが低下し，第VIII因子は軽度上昇するも A 単独時にみられたような有意な上昇は示さなかった。

② In vitroの実験 (Table 4 および 5)

Table 4 に示す如く，A 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 添加では栓球数の減少，栓球粘着率，栓球第3因子，第VIII，(XII+XI) 因子の上昇はともに軽度で，線溶能のみが有意 ($P<0.01$) に亢進した。A 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では，栓球数の減少，栓球粘着率，第 (XII+XI) 因子の上昇が5%，栓球第3因子，線溶能の上昇が1%以下の危険率でそれぞれ有意であり，第VIII因子は有意ではないが，平均27.8%の上昇を示した。すなわち A 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の方が5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ よりその効果が顕著なので，以下の実験では10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を用いた。

つぎに A 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と P A 0.1 mg/ml を同時に添加すると，A 単独時に比し栓球数は有意 ($P<0.05$) に増加し，栓球粘着率，第 (XII+XI) 因子は1%，第VIII因子は5%以下の危険率で有意に低下した。一方栓球第3因子，線溶能は有意ではないが，いずれも低下した。P A を0.5 mg/ml に増量すると，A 単独時に比し栓球数の増加，他の諸因子の低下はいずれも5%または1%以下の危険率で有意であった。

A 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，Prop 0.1 mg/ml 添加では，A 単独

Table 3. Influence of phentolamine and propranolol upon effect of adrenaline on blood coagulation and fibrinolysis in vivo. (Mean±S.E.)

adrenaline; 0.1μg/kg/min. phentolamine; 1.5mg/min. propranolol; 1mg/min.

	- 1 - Saline			- 2 - Phentolamine(PA)			- 3 - Propranolol(Prop)		
	before	Saline	Saline + Adrenaline	before	PA	PA + Adrenaline	before	Prop	Prop + Adrenaline
Platelet Count $\times 10^4/\text{cmm}$	20.5±1.55	22.0±1.40	26.4±1.62 ^{***} (7)	22.0±1.02	22.7±1.21	20.7±1.47 [*] (7)	23.6±1.77	25.2±1.66 [*]	25.8±1.96 [*] (7)
Platelet Adhesiveness %	15.1±1.94	13.4±1.20	24.4±1.73 ^{***} (8)	15.4±0.99	13.9±1.98	12.7±2.72 [*] (8)	20.3±1.77	15.3±1.70 [*]	10.5±2.69 [*] (8)
Platelet Factor 3 %	100.0±0	70.3±7.39	141.4±26.75 ^{***} (8)	100.0±0	63.9±4.64 ^{***}	91.0±6.34 [*] (7)	100.0±0	73.2±9.10 [*]	77.1±10.12 [*] (6)
Factor VIII %	100.0±0	113.5±6.04	149.6±10.28 ^{***} (8)	100.0±0	95.4±3.21	110.6±9.77 [*] (7)	100.0±0	107.7±8.94	121.4±15.47 [*] (7)
Factor (XII + XI) %	100.0±0	111.5±7.42	155.3±8.94 ^{***} (8)	100.0±0	95.4±8.04	80.0±7.51 [*] (7)	100.0±0	99.6±8.30	74.6±10.08 [*] (7)
Heated Fibrin Plate mm^2	82.9±6.86	86.1±7.21	101.0±7.49 ^{***} (8)	87.0±8.48	92.4±5.76	79.0±8.35 [*] (5)	89.8±11.59	85.0±11.84	73.9±8.59 [*] (8)

*** p<0.001   ** p<0.01   * p<0.05   ( ) Cases

Table 4. Effect of adrenaline upon blood coagulation and fibrinolysis in vitro. (Mean±S.E.)

	Adrenaline (μg/ml)		
	0	5	10
Platelet Count $\times 10^4/\text{cmm}$	22.4±2.32	20.4±1.52	19.4±1.65 [*]
Platelet Adhesiveness %	19.4±3.17	22.6±1.96	26.1±1.61 [*]
Platelet Factor 3 %	100.0±0	124.2±9.96	188.4±25.45 ^{***}
Factor VIII %	100.0±0	115.0±11.52	127.8±11.65
Factor (XII + XI) %	100.0±0	171.0±28.53	200.0±25.38 [*]
Heated Fibrin Plate mm^2	95.4±14.73	111.8±17.28 ^{**}	130.0±21.43 ^{***}

** P<0.01   * P<0.05   5 Cases

Table 5. Influence of phentolamine and propranolol upon effect of adrenaline on blood coagulation and fibrinolysis in vitro. (5 cases, Mean $\pm$ S.E.)

	Adrenaline 10 μ g/ml	Adrenaline 10 μ g/ml			
		Phentolamine(mg/ml)		Propranolol(mg/ml)	
		0.1	0.5	0.1	0.5
$\times 10^4$ /cmm					
Platelet Count	19.4 $\pm$ 1.65	25.9 $\pm$ 3.21 *	29.5 $\pm$ 2.86 **	21.9 $\pm$ 2.63	28.5 $\pm$ 4.06 *
Platelet Adhesiveness %	26.1 $\pm$ 1.61	15.5 $\pm$ 2.23 **	7.9 $\pm$ 1.70 **	13.9 $\pm$ 2.28 **	8.0 $\pm$ 1.52 **
Platelet Factor 3 %	188.4 $\pm$ 25.45	143.6 $\pm$ 21.56	113.8 $\pm$ 24.42 **	158.8 $\pm$ 39.46	163.8 $\pm$ 45.98
Factor VIII %	127.8 $\pm$ 11.65	106.2 $\pm$ 9.69 *	89.2 $\pm$ 10.22 *	116.2 $\pm$ 10.71	95.2 $\pm$ 11.74 *
Factor (XIII + XI) %	200.0 $\pm$ 25.38	145.4 $\pm$ 25.94 **	117.8 $\pm$ 17.50 **	159.6 $\pm$ 32.10 *	135.4 $\pm$ 22.95 **
Heated Fibrin Plate mm ²	130.0 $\pm$ 21.43	98.0 $\pm$ 13.84	71.4 $\pm$ 5.85 *	98.0 $\pm$ 13.88 *	83.8 $\pm$ 12.19 *

** p<0.01 * p<0.05

Table 6. Effect of phentolamine and propranolol upon blood coagulation and fibrinolysis in vitro.

phentolamine; 0.5mg/ml. propranolol; 0.5mg/ml.

		Phentolamine		Propranolol	
		before	after	before	after
$\times 10^4$ /cmm					
Platelet Count		19.7 $\pm$ 3.5	23.4 $\pm$ 5.1 (5)	19.7 $\pm$ 3.5	21.8 $\pm$ 3.8 (5) *
Platelet Adhesiveness %		12.6 $\pm$ 3.0	6.2 $\pm$ 2.1 (5) *	12.6 $\pm$ 3.0	11.6 $\pm$ 1.9 (5)
Platelet Factor 3 %		100.0 $\pm$ 0	98.7 $\pm$ 6.6 (6)	100.0 $\pm$ 0	117.3 $\pm$ 10.1 (6)
Factor VIII %		100.0 $\pm$ 0	92.7 $\pm$ 10.6 (6)	100.0 $\pm$ 0	93.0 $\pm$ 8.1 (5)
Factor. (XIII + XI) %		100.0 $\pm$ 0	103.8 $\pm$ 7.9 (6)	100.0 $\pm$ 0	110.0 $\pm$ 9.4 (5)
Heated Fibrin Plate mm ²		72.0 $\pm$ 7.0	57.8 $\pm$ 3.7 (6)	76.8 $\pm$ 6.6	71.0 $\pm$ 4.1 (5)

( ) Cases * P<0.05

時に比し栓球粘着率は1%,第(XII+XI)因子、線溶能は5%以下の危険率で有意に低下した。他方、栓球数は増加、栓球第3因子と第VIII因子は低下するも軽度であつた。Propを0.5mg/mlに増量すると栓球数は有意($P<0.05$)に増加した。栓球粘着率、第(XII+XI)因子は1%,第VIII因子、線溶能は5%以下の危険率ですべて有意に低下したが、栓球第3因子は変化しなかつた。

PA, Propおのおの0.5mg/ml単独添加時の成績(Table 6)では、PAにより栓球数の増加、栓球粘着率、線溶能の低下が、Propにより栓球数の増加、栓球第3因子、第(XII+XI)因子の上昇が示された。しかしこれらの変化はPAによる栓球粘着率、Propによる栓球数以外有意差がなかつた。

以上、*in vitro*においてもAにより栓球数増加を除いては凝固線溶能が亢進するという成績を得た。そしてPA 0.5mg/mlはすべての因子においてかかるAの作用を抑制し、またProp 0.5mg/mlはAの栓球第3因子活性のみは抑制できなかったが、他の因子に対しては明らかに抑制した。

IV. 総括ならびに考案

CAの血液凝固能に及ぼす影響については、動物実験でVosburgh (1903), Cannon (1914), Wakim (1946) らがAによる凝固時間またはPTの短縮をみたと報告している。またヒトではForwell ら(1957)がAによる凝固時間の短縮と第V因子活性の上昇を確かめた。さらに1961年Ingram⁷⁾がヒトにA 10~16 μ g/minを10分静注して第VIII因子は上昇し、同量のNAおよびisopropylnoradrenaline 20~40 μ g/min10分後ではその上昇はみられなかつたと述べている。また栓球にかんしてはMcClure (1965), Rowsell (1966) らがいずれも動物実験でAによる栓球数増加を報告したが、1967年Mills, Schwartzらは*in vitro*でヒトの血液にA, NAを添加しAで栓球凝集能が著明に上昇し、NAではその上昇は軽度であると述べた。またKral⁹⁾らはA 0.1 μ g/kg/min静注15, 30分後に第VIII因子と栓球数の増加がみられたという。ひるがえって本

邦では、島本教授とその共同研究者が⁵⁾⁸⁾、ヒトにA, NAともに0.1 μ g/kg静注し5分後にAによるCa再加凝固時間、PTの短縮および栓球数の減少を報告しているにすぎない。

以上の実験では、CAによる凝固能の亢進傾向は示されているが、多くはCA投与量が比較的大量で、著者らの如き虚血性心疾患発生との関連の有無を検討したものではない。また同時に各種凝固因子を系統的に検索したものはきわめて少ない。

著者らは緒言で述べた如く、CAが凝固亢進を介して虚血性心疾患の発生に関与し、あるいは発作の引き金としての一つの役割を果す可能性を検討すべく、生理的微量のCAを投与するとともに、別に標準運動負荷を行なつて、多数の凝固因子を同時に測定した。

その結果、NA投与で栓球数、栓球粘着率、第II, V, VIII因子、A投与で栓球数、栓球粘着率、第II, VIII, (XII+XI)因子の活性上昇が著明であり、また第V因子も上昇傾向を示した。このうち栓球数にかんしては前述のKral⁹⁾、第VIII因子にかんしてはKral⁹⁾, Ingram⁷⁾らがAで同じ成績を述べているが、Ingram⁷⁾はNAでは第VIII因子活性の上昇はみられないという。著者らの成績では、第VIII因子のみならず測定した因子活性の多くがNA, Aのいずれによつても共通して上昇することを明らかにしたものといえる。

運動負荷による凝固能の変化についての報告は著者らの知る限りではきわめて少ない。このうちIatridis⁹⁾らは傾斜したトレッドミルを時速7マイルで6分間負荷した実験で、第VIII, XII因子の上昇は明らかで、第II, V, VII, X因子の上昇は明らかでなかつたと述べている。またFinkel¹⁰⁾が18分間のサイクリングで栓球粘着率の上昇を、Cohenら(1968)は疲労するまでトレッドミルを負荷した後に第VIII因子の上昇をみたと報告している。著者らはCA投与時に上昇したと同程度のCA血中濃度を認めるMaster二階段二重運動負荷を行なつたが、栓球数、栓球粘着率の増加、第V,

VIII, (XII+XI) 因子の上昇が著明であり, 第II, (VII+X) 因子はわずかに上昇傾向を示すことが明らかとなった. このうち栓球粘着率についてはFinkel¹⁰⁾の, 第VIII因子についてはIatridis⁹⁾, Cohenらの成績と一致しているが, 第II, V因子についてはIatridisのそれと異なる. その理由は明らかではないが, 一つは運動量の相違によるものと思われる. ともあれ著者らの運動条件での血中レベルはC A投与時のそれとほぼ同じであり, 両実験での成績がほとんど一致したことはきわめて興味深いものがある.

つぎに, PTT, 血漿因子はNA, A運動負荷いずれにおいても前者の短縮, 後者の活性上昇が著明であつた. これに対してPT, 血清因子の変化はNAのみで有意であつたがA, 運動負荷では明らかでない.

線溶能にかんしてはC A, 運動負荷で線溶能が亢進することは, 1947年Biggs¹¹⁾によるELTの短縮の報告にはじまる. その後Sherry¹²⁾, Genton¹³⁾, 松村¹⁴⁾, Cash¹⁵⁾その他は, C A負荷後のELT短縮, Kral⁶⁾は線溶fibrin溶解能の亢進を報告し, またIatridis⁹⁾, Sherry¹²⁾, Cash¹⁵⁾¹⁶⁾, Mennon¹⁷⁾その他は運動負荷後のELT短縮を報告している. 著者らの成績では, NA, A, 運動負荷いずれにおいてもELT短縮は明らかであり, 諸家の成績と一致するものである. またfibrinogen量に変化をみながつた点もIatridis⁹⁾, Cash¹⁶⁾らの成績と一致する.

以上の成績を総括すると, NA負荷による凝固能亢進はPTTの短縮, 血漿因子と第VIII因子活性の上昇, A, 運動負荷ではこれに加えて第(XII+XI)因子活性上昇も著明であることから, C Aによる凝固能亢進は内因性凝固因子の亢進と栓球の関与が大であることが結論づけられる. また線溶能ではELTが短縮しfibrinogen量は著変なかつた. すなわち線溶活性がC A, 運動負荷によって明らかに亢進することを認めたといえよう. fibrinogen量が著変なかつたのは, 採血時間に問題があるか, あるいは線溶活性度の増加が相対的

に低く, fibrinogen量に著明な影響を与えることが少なかつた故かも知れない.

C Aの血行動態および代謝面に対する効果を考える場合, 交感神経受容体の面を無視することはできない. 同じ観点からC Aの凝固線溶能に及ぼす影響についても遮断薬を用いて受容体の面から解明しようとした研究は後に述べる如く少なくない. 著者らもC Aによる凝固線溶能亢進の機序の一部を解明する目的で, 前述の実験でとくに亢進の著しかつた凝固因子を選び, C Aのこの作用に対する遮断薬の影響についてまずin vivoで検討した. しかしin vivoでは栓球凝集能の亢進と第VIII, XII因子が相互に関連しあつて凝固亢進をもたらすこと, 同時にC Aによる血行動態, ならびに脂質や糖質の代謝等への影響が血液凝固に反映することが考えられるので, in vitroの実験もあわせ施行した.

まずin vivoでは, 対照として行なつたA単独負荷でいずれの因子も上昇あるいは増加し, それは栓球第3因子を除いてはすべて有意であり, 前実験成績と同じく凝固線溶能の明らかな亢進が示された. これに対してPAは, Aによるこれら諸因子の亢進をすべて明らかに抑制し, 第VIII因子を除きすべて逆に前値より低下せしめた. このうち栓球粘着率, 栓球第3因子, 第(XII+XI)因子の低下はPA単独負荷ですでに出現し, これも影響したと考えられるが, 少なくともAの作用は認められない. またPropはAによる栓球粘着率, 栓球第3因子, 第VIII, (XII+XI)因子, 線溶能の亢進を明らかに抑制し, 第VIII因子を除きすべて逆に前値より低下せしめた. これら諸因子の低下はProp単独負荷ですでに出現し, これも影響したと考えられる.

つぎにin vitroでは, A 10 μ g添加時, 栓球数の減少, 栓球粘着率, 栓球第3因子, 第(XII+XI)因子, 線溶能活性の著明な増加, 第VIII因子の増加傾向がみられた. これに対してPA 0.5mgは栓球数をむしろ増加させ, 他の因子はすべてAによる活性上昇を抑制して, 栓球数を除いてはin vivoの

成績とはほぼ一致した。さらにProp 0.5mgも栓球第3因子を除きP Aと同様の成績を示した。栓球数の増加はPA, Prop 0.5mg単独添加時にすでにみられたが、栓球が薬物を加える以前にすでにわずかながらの凝集がみられ、これは栓球内のC A等の放出によることは容易に想像される。これがPA, Prop添加で解離し結果として栓球数の増加となったものと思われる。

さて、さきにin vivoにおけるC Aの凝固能亢進作用は栓球および第Ⅷ, (Ⅻ+Ⅺ)因子を介するのではないかと述べた。in vitroにおいても、栓球粘着率、第Ⅷ, (Ⅻ+Ⅺ)因子および線溶能亢進が示されたことは、第Ⅷ, (Ⅻ+Ⅺ)因子、線溶能測定に用いた血漿がP P Pであり、栓球の関与を受けていないと想定されるので、C Aがこれら凝固因子に直接作用していると考えられ興味深い。ところで第Ⅻ因子は異物面、カオリン、セライト等により活性化されることはよく知られているが、Ratnoffら¹⁸⁾は、o-dihydroxyl化合物が第Ⅻ因子を直接活性化することから、この活性化はo-dihydroxyl基によるものであらうと推定した。この推定に従えば、C Aも同様にo-dihydroxyl化合物であるから、C Aが直接第Ⅻ因子に作用して活性化をもたらす可能性は十分考えられよう。

ここでC Aの凝固能亢進を交感神経受容体の面からみるに、栓球については、C Aは栓球内のadenylcyclaseを抑制してATPase活性を上昇させるように働くSalzmanら²⁰⁾は述べており、もしそうであるならばβよりもαの方が優位であるように思われる。事実McClureら⁹⁾はAによる栓球数増加、Mills (1967)、Schwartz (1967)らは同じくAによる栓球凝集能亢進がP Aで抑制されたと述べ、Kralら⁶⁾は栓球数の増加はβ遮断薬で抑制されなかつたと述べている。著者らのin vivoの実験でも栓球数の増加はP Aで抑制されたがPropでは抑制されないという成績を得た。以上より少くとも栓球数の増加はα作用にもとづく面が多いことが推定される。ただMcClureら⁹⁾は粘着栓球数の増加はPropにより抑制されると述べており、

また著者らの成績で、栓球粘着率および第3因子活性の上昇が両遮断薬で完全に抑制されたので、これらがα作用によるというにはまだ問題が残るのであらう。ただこの栓球粘着率、第3因子活性は少なくともin vivoの実験ではPA, Prop単独投与ですでに低下したことから、果して両遮断薬のC A拮抗作用をみているか否か疑問であるといえよう。

つぎに第Ⅷ因子について、Ingramら⁴⁾はAの第Ⅷ因子上昇はP Aでは阻止されず、Propおよびpronethalolで阻止されることから、Aの作用はβ作用によるものであるとし、他方Özgeら¹⁹⁾はAの第Ⅷ因子活性上昇はphenoxybenzamineで阻止されたと報告しており、α,β受容体のいずれが関与するか今日まで結論は得られないようである。著者らの成績では、他の多くの因子とともにα,β両遮断薬がC Aの作用を阻害することを明らかにした。Ingramは著者らとほぼ同量のP Aを用いてその阻害作用を否定しているが、これは彼の実験ではAの量が著者らのその約1.5倍と大量であること、つまりこのA量に対してP A量が比較的になかつた故ではあるまいか。

次に第(Ⅻ+Ⅺ)因子は前述のRatnoffの成績のようにC Aの直接作用を受ける可能性が大で、したがって他の因子以上に交感神経受容体と結びつけた研究は興味がある。しかし調査し得た限りではこの因子を検討した報告はみられない。著者らの成績ではAによる第(Ⅻ+Ⅺ)因子の活性上昇が両遮断薬で阻害されており、α,β受容体に特異的にAが作用するか否か問題であらう。

Aの線溶能亢進が種々のβ遮断薬で阻止されることはすでに山崎ら⁵⁾、Kralら⁶⁾、松村¹⁴⁾が報告している。一方、著者らの成績ではβのみならずα遮断薬によつてもその亢進は抑制された。その違いの理由の一つとして、山崎、松村らが使用したAの量およびα遮断薬の使用量とその量的相異によるものであらう。なおKralはα遮断薬の影響については検討していない。

最後に本実験の成績に基づきP AとPropとの作

用を比較すると、PAによる抑制効果は栓球数および栓球第3因子に対してはPropによるそれよりも一層強力であつた。また栓球粘着率と線溶能に対してはPropの方が逆にPAより強く、第Ⅷ、(Ⅻ+Ⅺ)因子に対しては同程度であつた。以上の如く因子によつてはPA、Propの効果はまちまちでありいずれがより強力であるとは断言し難いが、ともにCAの凝固線溶能亢進作用を抑制することは確実といえよう。

以上CAの凝固能亢進は栓球、第Ⅻ因子に対し直接的に作用するもので、しかもこの作用は生理的微量のCAでも認められることを明らかにした。

動脈硬化症における血栓症の成立には、凝固能亢進がその一因として関与していると考えられるが、ストレスによりCAの体内放出がみられること、また虚血性心疾患と各種ストレスないしは近代生活様式との深い関連性を考える時、CAを介する凝固能亢進を本症の発生もしくは促進因子の一つと考えることは、必ずしも論理の飛躍とはいへまい。とくに狭心症発作時にみられるとほぼ同じ血中CA増量によつて凝固能の亢進することは、いわゆるimpending myocardial infarctionの成立機序の一つと考えることが可能であろう。他方CAは冠動脈硬化症において、その血行動態への影響によつて心筋が虚血状態に傾むくことが明らかにされており¹⁾、このCAの作用を抑制するαならびにβ遮断薬が、いずれもCAの血液凝固能亢進効果を抑制することはきわめて興味深い。

V. 結 論

虚血性心疾患の発生もしくは促進因子としてのCAの作用を、血液凝固線溶能に及ぼす影響から検討すべく、NA 0.2, A 0.1μg/kg/minの10分間点滴ならびにMaster II二階段二重運動負荷を行ない、その前後の凝固線溶能について検討した。さらにCAの凝固線溶能に対する作用へのα,β遮断薬の影響をin vivo, in vitroで検討した。その成績は次の如くである。

1) CA負荷

①NA負荷：栓球数、栓球粘着率の増加、PT, PTT, 第Ⅱ, V, Ⅷ因子、血漿および血清因子、ELTの上昇または時間短縮は有意であり、他方第(Ⅶ+Ⅹ), (Ⅻ+Ⅺ)因子、fibrinogen量は不変であつた。

②A負荷：栓球数、栓球粘着率の増加、PTT, 第Ⅱ, Ⅷ, (Ⅻ+Ⅺ)因子、血漿因子、ELTの上昇または時間短縮は有意であり、第V因子、PT, 血清因子は有意ではないが上昇または時間短縮を示したが、第(Ⅶ+Ⅹ)因子、fibrinogen量は不変であつた。

2) 運動負荷：栓球数、栓球粘着率の増加、PTT, 第V, Ⅷ(Ⅻ+Ⅺ)因子、血漿因子、ELTの上昇または時間短縮は有意であり、第Ⅱ, (Ⅶ+Ⅹ)因子、血清因子は軽度ながら上昇した。他方PT, fibrinogen量は不変であつた。

3) CAと遮断薬にかんする影響

①In vivo: (i) A単独負荷：栓球数、栓球粘着率の増加、第Ⅷ(Ⅻ+Ⅺ)因子、線溶能の上昇は有意であり、栓球第3因子も有意ではないが強い上昇を示した。(ii) PAの影響：PA単独では栓球第3因子の減少以外は著変なく、PAをAと同時に投与すると、Aによる上昇をPAはすべて抑制した。(iii) Propの影響：Prop単独で栓球粘着率、栓球第3因子活性の低下および栓球数の増加がみられた。Aによる栓球数の増加はpropにより抑制されなかつたが他の因子はすべて抑制された。

②In vitro: (i) A 5 μg/ml添加時、線溶能は有意に上昇した。栓球数は減少傾向、他の因子は上昇傾向を示すも有意ではなかつた。A 10 μg添加では、栓球数の減少、栓球粘着率、栓球第3因子、第(Ⅻ+Ⅺ)因子、線溶能の上昇はすべて有意であり、第Ⅷ因子も有意ではないが上昇した。

(ii) A 10 μg, PA 0.5mg/ml添加時、すべての因子に対するAの変化が抑制された。(iii) A 10 μg, Prop 0.5mg/ml添加時、Aによる栓球第3因子のみは変化を受けなかつたが他の諸因子は抑制された。

文 献

- 1) 宮原光夫, 飯村 攻: カテコール アミン, 第 1 版, 医学書院, 東京, 1968. —2) 小柳 崇: 狭心症発作とカテコラミンに関する研究, 札幌医誌, 38: 122~136, 1970. —3) McClure, P.D., Ingram, G. I.C. and Vaughan Jones, R.: Platelet changes after adrenaline infusions with and without adrenaline blockers. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 13: 136~139, 1965. —4) Ingram, G.I.C. and Vaughan Jones, R.: The rise in clotting factor VIII induced in man by adrenaline: Effect of α - and β -blockers. *J. Physiol.* 187: 447~454, 1966. —5) Yamazaki, H., Sano, T., Odakura, T., Takeuchi, K., Matsumura, T., Hosaki, S. and Shimamoto, T.: Appearance of thrombogenic tendency induced by adrenaline and its prevention by β -adrenergic blocking agent, nialamide and pyridinolcarbamate. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 26: 251~263, 1971. —6) Kral, J.G., Ablad, B., Johansson, G. and Korsan-Bengtson, K.: Effects of adrenaline and alprenolol (aptin) on blood coagulation and fibrinolysis in man. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 3: 144~147, 1971. —7) Ingram, G. I.C.: Increase in antihaemophilic globulin activity following infusion of adrenaline. *J. Physiol.* 156: 217~224, 1961. —8) 竹内邦夫: 血栓予防に関する研究—ヒトにおける adrenaline 負荷, 動物脂肪負荷時における血液凝固性の亢進, および pyridinolcarbamate の予防効果について—, お茶の水医誌, 13: 225~232, 1965. —9) Iatridis, S. G. and Ferguson, J.H.: Effect of physical exercise on blood clotting and fibrinolysis. *J. Appl. Physiol.* 18: 337~344, 1963. —10) Finkel, A. and Cumming, G.R.: Effects of exercise in the cold and blood clotting and platelets. *J. Appl. Physiol.* 20: 423~424, 1965. —11) Biggs, R., Macfarlane, R.G. and Pilling, J.: Observations of fibrinolysis —Experimental activity produced by exercise or adrenaline—. *Lancet* 1: 402~405, 1947. —12) Sherry, S., Lindemeyer, R.I., Fletcher, A.P. and Alkjaersig, N.: Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. *J. clin. Invest.* 38: 810~822, 1959. —13) Genton, E., Kern, F. and von Kaulla, K.: Fibrinolysis induced by pressor amines. *Amer. J. Med.* 31: 564~571, 1961. —14) 松村鈞男: 微量 adrenaline 静注時の線維素溶解現象亢進とこれに対する adrenergic blocking agent, および pyridinolcarbamate 前処置の効果に関する研究—線維素溶解現象に関する研究第 1 報—お茶の水医誌, 13: 233~240, 1965. —15) Cash, J.D. and Allan, A.G.E.: The fibrinolytic response to moderate exercise and intravenous adrenaline in the same subjects. *Brit. J. Haemat.* 13: 376~383, 1967. —16) Cash, J.D. and Woodfield, D.G.: Fibrinolytic response to moderate, exhaustive and prolonged exercise in normal subjects. *Nature* 215: 628~629, 1967. —17) Menon, I.S., Burke, F.D., Smith, P.A., Newell, D.J. and Dewar, H.A.: A study of possible causes of increased fibrinolytic activity during exercise. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 21: 287~292, 1969. —18) Ratnoff, O.D. and Crum, J.D.: Activation of Hageman factor by solutions of ellagic acid. *J. Lab. clin. Med.* 63: 359~377, 1964. —19) Özge, A.H., Rowsell, H.C., Downie, H.G. and Mustard, J.F.: The effect of adrenaline infusions on blood coagulation in normal and haemophilia B dogs. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 15: 349~364, 1966. —20) Salzman, E.W. and Neri, L.L.: Cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in human blood platelets. *Nature* 224: 609~610, 1969.