

# 保存血大量輸血に伴う血液凝固障害に関する研究

## 第 1 編

### 血液凝固障害発現の成因に関する実験的研究

岡山大学医学部砂田外科教室 (主任・砂田輝武教授)

副 手 志 水 浩

[昭和34年11月4日受稿]

#### 内 容 目 次

第1章 緒 言  
第2章 実験的研究  
第1項 実験方法

第2項 実験成績  
第3章 総括並に考按  
第4章 結 語

#### 第 1 章 緒 言

近年外科手術の進歩、侵襲の増大と戦傷、交通災害の頻発などによる輸血需要量の増加と、血液銀行の発達による血液供給の容易化によつて、輸血は一度に数千ときには1万cc以上というきわめて大量が行われるようになったが、最近になつてかかる大量の輸血とくに保存血輸血を行つた際、適合輸血で手術操作に欠陥はないのに出血傾向を来す例のあることが注目をあびるにいたつた。かかる経験例は、Bell (1953)<sup>1)</sup>、Stefanini (1954)<sup>2)</sup>、Crosby & Howard (1954)<sup>3)</sup>、Krevans & Jackson (1955)<sup>4)</sup>、Howland (1955)<sup>5)</sup>、Cliffton (1956)<sup>6)</sup>、Zucker (1957)<sup>7)</sup>、Ulin (1958)<sup>8)</sup>、Gollub (1959)<sup>9)</sup> など、本邦では砂田 (1956)<sup>10)40)</sup>、東 (1956)<sup>11)</sup>、渋谷 (1956)<sup>12)</sup>、徳沢 (1956)<sup>13)</sup>、長尾 (1957)<sup>14)</sup> らにより次々と報告されている。

保存血大量輸血に伴う出血傾向の発現する際には、手術や輸血の終る頃から、手術創、損傷部位、胸腹腔あるいは全身に異常出血がおこり、血圧は著明に下降しついには出血ショックに陥り、さらに輸血を行つても輸血による止血効果はあらわれず、ときには死の転帰をとることがあるので本邦においても大量輸血例の多くなりつつある現状において、この重篤な輸血副作用は日常輸血にたづさわるものにとつて重大関心事となつてきた。これらの出血傾向発現の原因は諸家によつて種々論議されているが、Krevans (1955)<sup>4)</sup> は血小板減少に起因すると考え、Cliffton (1956)<sup>6)</sup> はその徴候をフィブリノリジンに

よるものとし、Zucker (1957)<sup>7)</sup> は重複した凝固機能の欠陥によるものと考えている。本邦においても砂田 (1957)<sup>15)</sup> は、1)凝固能の低下した保存血の注入、2)血小板数減少、3)クエン酸塩蓄積による低カルシウム血症、4)線維素溶解現象、5)血管因子の障害などをあげているが現在なお未解明の点が多い。これに対して Ulin (1958)<sup>8)</sup>、Gollub (1959)<sup>9)</sup> は心臓外科手術時大量輸血をうけた38人の患者について血液凝固機序を研究し、直視下心臓手術をうけた30人中19人の患者は3,000乃至11,500ccの輸血によつても出血をみず、30人中8人の患者は4,000乃至21,000ccの輸血で実際に出血をみた所からこれを比較検討し、血小板数減少はそれだけで出血を起すほど高度でなく、フィブリノーゲン減少、フィブリノリジン増量は著明でなく、出血の共通原因はすべての場合に明かでない事から、出血を起す原因は大量輸血によるものではなく、出血の結果大量輸血が行われたとまで極言している。

しかし、出血傾向の発現は事実みられるのであつて、これは輸血の量が増すにしたがい漸増する一方、輸血の速度が問題になつてくる。出血傾向のおこるのは比較的短時間のうちに大量輸血が行われる際で、長期間にわたつて毎日少量宛反復輸血を繰返して全量が大量に達しても、出血性素因を有しない限り出血傾向はあらわれないのが普通である。しからばどの程度に輸血を行うと出血傾向が招来されるかという限界量は明確でないが、循環血液量の半を上廻るほど、すなわち成人で約3,000cc以上の輸血が比較的短時間のうちに行われると、多少ともあきらか

な血液凝固障害をおこしてくるようである<sup>16)</sup>。しかし時にはこれより少量の輸血でも凝血異常を来す場合があり、輸血以外の因子に原因を求むべきものと考えられる場合もある。

そこで著者は、このような凝血障害が保存血輸血のみにて招来されるものか、全身的要因すなわち強大な手術侵襲、肝障害、ショック、アノキシアなど輸血以外に原因を求むべきかをうかがう意味で、保存血大量輸血に伴う血液凝固障害の成因に関し実験的研究をおこない次のべるごとき成績をえた。

## 第2章 実験的研究

### 第1項 実験方法

輸血中より起る血液凝固異常が保存血輸血自体によつて発現するものか、あるいは手術侵襲、肝障害、ショックアノキシアなどの輸血以外の要因が加わつて発現するものか、これらの影響を検討するため次の如き実験を行った。

1) 体重 8~12 kg の成犬を用い、すべてラボナールを静注麻醉し、挿管後充分酸素を吸入せしめ、かつラボナールを少量あて追加して麻醉深度を可及的一定ならしむるよう努めた。

2) 使用した保存血は、成犬より無菌的に脱血し、4~6°C の氷室に2~3週間静置保存したもので、抗凝固剤として全血 100 cc につき ACD 液 25 cc が添加してある。ACD 液の処方は、

クエン酸ナトリウム (日局)	0.33 g
クエン酸 (日局)	0.12 g
ブドウ糖 (日局)	0.33 g
注射用蒸留水	25.0 cc

である。この保存血を使用し先立ち実験犬血液と交叉試験を行い、完全に適合せる事を確認の後実験に用いた。

3) 以上のべた条件で実験犬循環血液量の約 0.8~2倍の適合保存血を股静脈より輸血した。

i) 保存血輸血群では手術侵襲その他の影響を加えることなく反対側の股静脈より輸血量と等量の脱血をくり返しつつ輸血した。

ii) 手術侵襲群では同様の方法で保存血輸血を行いつつ第3表に示すごとく肺切、脗切を施行した。

iii) ショック群では股静脈より急速脱血により血圧を 80 mmHg 以下に下降せしめ、ショック状態に30分以上保つた後保存血輸血を行い正常に復せしめた。

iv) 肝障害群では滅菌オリーブ油に10% (容量

%) に四塩化炭素 (C Cl<sub>4</sub>) の稀釈を行い、その新鮮なものを使用前充分振盪混和し成犬 pro kg 0.3~0.45 cc (四塩化炭素量 0.03~0.045 cc) を腎筋内に連日5日間筋注し<sup>17)</sup>、肝機能検査<sup>18)</sup>として高田反応、塩化コバルト反応、カドミウム反応、ルゴール反応、昇汞反応及びヘパトサルファレイン法 (B. S. P. と略す、30分値) を行い、肝機能障害を起させた後保存血輸血を行った。

v) アノキシア群では、麻醉後笑気ガスを高濃度とし、麻醉前動脈血中酸素量 15.0~17.0 vol % (Oxymeter により測定) を最高 7.0 vol % 程度に低下せしめ、この状態を30~45分維持して保存血輸血を行った。

vi) 対照群として生食水注入及び新鮮血輸血を同様の方法で行つた。

#### 〔測定方法〕

1. 出血時間 Duke 法
2. 全血凝固時間 Lee-White 法<sup>19)</sup>
3. 血小板数 Fonio 法
4. 血餅退縮試験 Macfarlane 法
5. カルシウム再加凝固時間 被検蔘酸血漿 0.1cc に 1/40M 塩化カルシウム液 0.1cc を加えて 37°C 恒温水槽中に保ち、液体中に白色のフィブリン膜のあらわれるまでの時間を測定する。正常値は 1分30秒~2分。
6. トロンボプラスチン生成試験<sup>20)76)</sup> 3.8% クエン酸ソーダ 1cc を抗凝固剤として 9cc の血液を採つて 1,000回転 10分間の遠沈で血漿を分離する。分離した血漿を更に 3,000回転 30分遠沈し血小板を沈澱させる。この血小板を生食水で洗滌後再び遠沈し (この操作を2度行う) 得られた血小板をもとの血漿の 1/2量の生食水に浮遊せしめる。血小板を除いた血漿 1cc に硫酸バリウム 100 mg を加え、37°C 恒温水槽中で 15~20分振りながら吸着後 3,000回転 30分遠沈し上清を生食水で 5倍に稀釈してバリウム処置血漿とする。この中には抗血友病性グロブリン (AHG)、第V因子 (不安定因子)、フィブリノーゲンなどが含まれる。別に抗凝固剤を加えずに採つた血液 3cc を 37°C 2時間放置し、トロンピン、プロトロンピン、トロンボプラスチン及び抗凝血素を除いた血清を分離し、これを生食水で 10倍に稀釈する。この血清は第IX因子 (PTC) 及び第VII因子 (安定因子) を含む。検査は 37°C 恒温水槽中に数本の小試験管を入れ、1本を残して他の試験管に夫々 0.1cc 宛の血小板を除いた血漿を入れる。残つた1本の試

験管に血小板浮游液 0.3cc, バリウム処置血漿 0.3cc, 稀釈血清 0.3cc を入れ, 最後に M/40 塩化カルシウム液 0.3cc を入れその瞬間にストップウォッチを発動さす. 1分毎にこの混合液 0.1cc を M/40塩化カルシウム 0.1cc と共に, 同時に, さきに用意した血漿を入れた試験管の 1本に加えて白色フィブリン析出までに要する時間(凝固時間)を測定する. 正常の場合, 凝固時間は4分目辺りが最短で10秒前後となる. これを予め作ったトロンボプラスチン稀釈曲線より算出してトロンボプラスチンの生成された濃度を求める.

7. プロトロンビン活性 Quick 一段法変法
8. プロトロンビン転化時間及びフィブリノーゲン凝固時間 プロトロンビン二段法 (Ware & Seegers)<sup>21)</sup>
9. 血漿フィブリノーゲン量 チロジン法<sup>22)</sup>
10. 線維素溶解現象 Macfarlane 変法<sup>23)</sup>
11. Thrombelastogram<sup>24)</sup> Hartert の考案になるドイツ Hellige 社製の Thrombelastograph を用いた. r (reaction time) は採血時から振巾 (a, amplitude) が 1mm に達するまでの時間で, 凝固開始までの時間をあらわす. k (coagulation time) は a が 20mm に達する時間で凝固完了時間をあらわしている. ma (maximal amplitude) は振巾の最大をあらわし mε (maximal elasticity of throm-

bus) は a が最大すなわち ma に達した時の thrombus の弾性度をあらわしている. これは ma から次の式により計算される.

$$m\varepsilon = \frac{100 \times ma}{100 - ma}$$

正常値: 正常犬では r = 8 ± 2分, k = 5 ± 4分, ma = 70 ± 8mm である (7例平均).

正常人では r = 15 ± 4分, k = 10 ± 2分, ma = 52 ± 4mm である (10例平均).

12. ヘパリン量

13. アンチトロンビン Quick 氏法

血液凝固検査法は時に明かに検査法の欠陥にもとづく例外的な数値を示すことがある. この解釈は, 被検者側の条件にもとづくよりはむしろ検査法の側にその原因を求むべきであると考えられ, これを除外した方がむしろ正しい評価を下しうると考えられる. よつて以下の数値は95%の危険率をもととして推計学的に棄却限界を求め例外的な測定値は除外して discuss した.

第2項 実験成績

出血時間は対照として行つた新鮮血輸血 (第7表), 生食水注入 (第9表) の際にはその延長が軽度であるが, 保存血輸血 (第1表) を行つた際には No. 83 を除き全例に中等度の延長を認める. No. 58 の如く予め作った胸壁の創面より oozing を起した

第1表 保存血輸血群

実験犬番号	輸血量 cc	出血時間	凝固時間	血小板数	カルシウム再加凝固時間	プロトロ活 %	プロトロンビン転化時間	フィブリノーゲン凝固時間	血餅退縮度 %	フィブリノーゲン量 mg %	線溶	出血傾向
No. 43	輸血前	2'	7'	246,300	1'57"	85	29"	7.5"	29.0	550	(—)	(—)
	600	4'	5'	176,500	2'21"	85	30"	8"	20.0	460		
	1200	4'30"	4'	88,500	3'30"	41	32"	8.2"	16.0	470		
No. 52	輸血前	3'30"	6'	125,800	2'06"	100			22.2	615	(—)	(—)
	400	4'	5'30"	96,900	/	/	/	/	44.2	445		
	800	6'	8'30"	44,500	1'34"	45			7.6	610		
No. 54	輸血前	2'30"	5'30"	155,160	1'38"	100	28"	8"	38.4	375	(—)	(—)
	600	3'30"	6'30"	101,600	1'50"	36	35"	10.5"	15.4	/		
	1200	6'	7'30"	66,720	3'09"	36	42"	12.1"	18.2	432		
No. 57	輸血前	2'	4'	184,800	3'23'	100			27.2	338	(—)	(—)
	800	3'30"	6'	108,360	2'15"	100	/	/	11.1	425		
	1100	4'30"	8'	67,870	3'48"	88			23.5	495		
No. 58	輸血前	2'	4'30"	230,420	1'47"	120	25"	9.2"	32.0	275	(—)	(—)
	600	7'	5'30"	102,600	2'06"	85	/	/	3.6	475		
	1000	14'	7'	64,030	2'27"	58	31"	17.0"	3.4	475		

No. 63	輸血前	2'30"	4'	157,480	1'13"	140				360		
	500	/	5'30"	/	1'44"	/	/	/	/	412	(-)	(-)
	1000	7'	9'	70,950	1'53"	58				400		
No. 71	輸血前	5'	6'	196,100	1'51"	140				317		
	400	4'	/	/	55"	95	/	/	/	370	(-)	(-)
	700	11'30"	6'	70,000	42"	105				317		
No. 75	輸血前	2'	7'	240,000	1'58"	130	28"	9.1"		300		
	400	3'30"	6'	/	/	/	/	/	/	265	(-)	(-)
	1100	5'	5'30"	50,240	1'48"	95	27"	17.1"		330		
No. 83	輸血前	4'30"	3'30"	253,340	2'25"	130	30"	8.4"		330		
	600	4'30"	/	135,660	/	/	/	/	/	/	(-)	(-)
	1000	4'30"	5'	135,660	2'47"	158	38"	9.2"		440		

り、No. 71 の如く出血性ショックのため輸血後1時間で死亡した例ではかなり高度の延長を示す。保

第2表 トロンボプラスチン生成試験 (保存血輸血群)

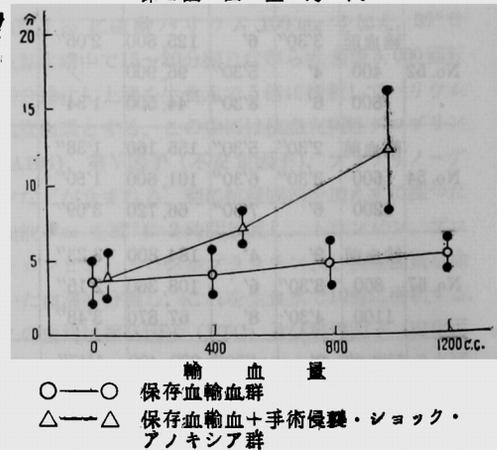
		血清因子	血漿因子	栓球因子
No. 52	前	生成時間 4'	4'	4'
		生成濃度% 100	100	100
後	生成時間 6'	3'	4'	
	生成濃度% 63	100	60	
No. 58	前	生成時間 5'	4'	4'
		生成濃度% 36	100	100
後	生成時間 6'	6'	6'	
	生成濃度% 34	42	40	
No. 63	前	生成時間 2'	3'	2'
		生成濃度% 100	100	100
後	生成時間 4'	4'	5'	
	生成濃度% 100	100	100	
No. 71	前	生成時間 3'	2'	4'
		生成濃度% 100	100	100
後	生成時間 3'	4'	4'	
	生成濃度% 100	100	75	
No. 75	前	生成時間 2'	4'	3'
		生成濃度% 100	100	100
後	生成時間 2'	4'	5'	
	生成濃度% 100	100	48	
No. 83	前	生成時間 2'	2'	3'
		生成濃度% 100	100	100
後	生成時間 4'	2'	6'	
	生成濃度% 100	100	70	

存血輸血に手術侵襲(第3表)、ショック、アノキシア(第5表)が加わると出血時間は更に延長し、肝障害(第11表)の存する時も高度の延長を示す。出血時間は血小板、血管収縮力、凝固過程により規正されるが、なかんづく血小板との関係は重要で、血小板数が減少すると出血時間は延長してくるのである(第3図)。

全血凝固時間の変動は軽度で、保存血輸血群、ショック群、手術侵襲群では延長は示すが殆んど正常範囲内での変動で、これら各群の間に有意の差を認めない(第2図)。これに反して肝障害群では全例に高度の延長を認め、凝固能の低下を物語っている。

カルシウム再加凝固時間は、全血凝固時間の著しく延長した肝障害群では延長を示すが、他の各群では著明な延長を認めない(第4図)。カルシウム再加凝固時間は凝血因子減少の場合は殆んど延長を示さず、抗凝血因子の増加をみる場合に著明な延長を示すことが、Toocantinsら<sup>79)</sup>によつて指摘され

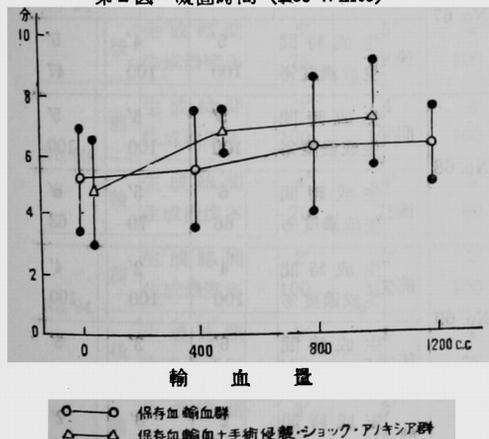
第1図 出血時間



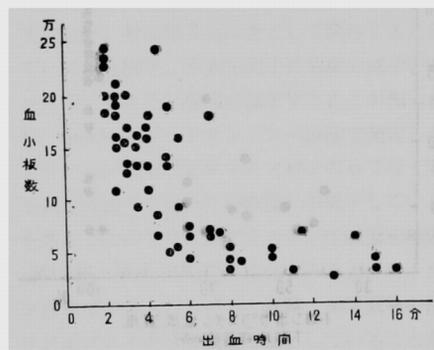
第 3 表 保存血輸血+手術侵襲群

実験大 番号	輸血量 cc	出血 時間	凝固 時間	血小板数	カルシウム再 加凝固時間	プロトロン ビン活性 %	プロトロン 転化時間	フィブリ ノーゲン 凝固時間	血餅 退縮度 %	フィブリ ノーゲン 量 mg%	線溶	出血 傾向	備考
No. 59	輸血前	2'30"	4'30"	169,740	2'08"	80			64.0	360			
	600	3'30"	6'	96,720	3'32"	60	/	/	57.5	380	(-)	(-)	肺切
	1000	8'	6'	42,930	3'24"	45			5.5	380			
No. 60	輸血前	4'	3'	194,970	4'36"	100	27"	7"	33.2	510			
	600	5'30"	6'30"	91,800	5'43"	38	30"	10"	14.0	440	(-)	(-)	肺切
	1000	8'	5'30"	55,380	6'16"	28	37"	11"	7.4	440			
No. 61	輸血前	2'30"	3'30"	209,880	2'03"	90			29.2	380			
	600	5'	6'	137,800	/	35	/	/	21.3	380	(-)	(-)	隣切
	1000	6'	5'	74,340	1'13"	38			25.8	400			
No. 66	輸血前	3'	6'30"	171,900	52"	90	28"	8"	/	440			
	400	15'30"	6'30"	46,200	/	/	/	/	/	390	(-)	(-)	肺切
	1000	15'	7'	34,520	1'08"	30	38"	12"	/	320			
No. 67	輸血前	4'	6'	160,800	1'11"	100	27"	7"	/	355			
	400	/	6'30"	/	/	/	/	/	/	318	(-)	(+)	肺切
	1000	16'30"	8'	33,120	1'36"	35	40"	13"	/	235			
No. 68	輸血前	5'30"	4'30"	169,600	1'21"	110	29"	9"	/	522			
	400	9'30"	7'30"	/	/	81	29"	10"	/	318	(-)	(-)	肺切
	800	10'	9'	49,900	2'10"	95	35"	11"	/	265			隣切
No. 69	輸血前	4'	4'	164,920	1'34"	90	27"	7"	26.0	530			
	500	4'	6'	63,900	/	/	/	/	23.0	455	(-)	(-)	肺切
	1000	8'30"	4'30"	42,770	1'12"	42	38"	25"	16.0	338			
No. 70	輸血前	7'	4'30"	187,740	1'33"	100	24"	7"	32.0	550			
	1000	8'	6'30"	33,180	1'17"	52	29"	26"	3.6	520	(-)	(+)	肺切

第 2 図 凝固時間 (Lee-White)



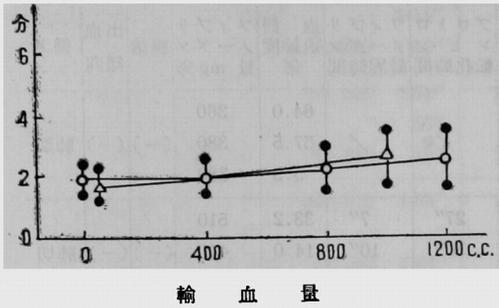
第 3 図



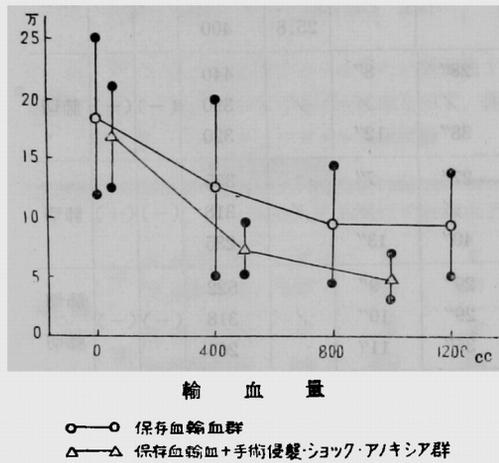
ているが、実験例でも No. 94 の如く線維素溶解現象の発現した例において全血凝固時間の延長と共にカルシウム再加凝固時間も延長している。

血小板数の検索は同時に教室佐藤によつて行われたが、その減少は必発かつ高度で全例に認められ、保存血輸血群では平均36%にまで、手術侵襲群、ショック群では平均27%にまで著明に減少を示している(第5図)。

第4図 カルシウム再加凝固時間

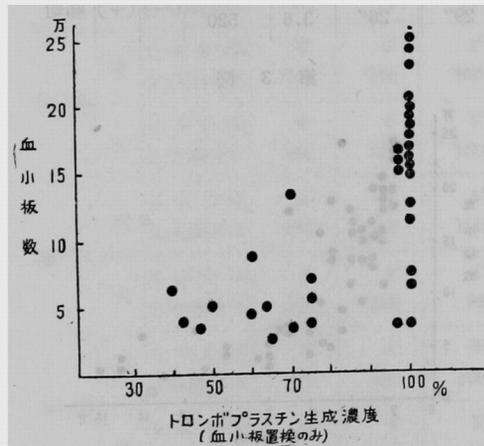


第5図 血小板数



○—○ 保存血輸血群  
△—△ 保存血輸血+手術侵襲・ショック・アキシア群

第6図



凝血第1相の障害検索のため、Biggs らのトロンボプラスチン生成試験を行った。これによると、保存血大量輸血後には血小板数の減少にともないトロンボプラスチン生成能の低下がみられる(第6図)。

しかし同一血小板数においてもあるものは100%のトロンボプラスチン生成がみられ、これに反して70%以下にしか生成されぬ場合もある。このことは血小板数がトロンボプラスチン生成に充分な数だけありながら、その質において低下せることがうかがえる。血小板数減少にともなうトロンボプラスチン生成能の低下は、保存血輸血群では6例中5例に25~60%、手術侵襲群では6例中5例に25~58%、ショック群では5例中3例に25~35%で(第2, 4, 6表)手術侵襲、ショックが加わつてもさほど低下するものではなく、これらの要因よりはむしろ保存血輸血にともなう血小板数減少にその原因を求むべきものと思われる。また、No. 52 (第10図), No. 66, No. 84, No. 95 では血清置換の際にも、保存血大量

第4表 トロンボプラスチン生成試験  
保存血輸血+手術侵襲群

		血清因子	血浆因子	栓球因子
No. 60	前	生成時間 4'	4'	3'
	後	生成濃度% 100	100	100
No. 66	前	生成時間 2'	2'	2'
	後	生成濃度% 100	100	100
No. 67	前	生成時間 5'	5'	5'
	後	生成濃度% 100	100	47
No. 68	前	生成時間 5'	5'	5'
	後	生成濃度% 100	100	100
No. 69	前	生成時間 6'	5'	6'
	後	生成濃度% 66	70	63
No. 69	前	生成時間 4'	2'	4'
	後	生成濃度% 100	100	100
No. 70	前	生成時間 6'	3'	5'
	後	生成濃度% 100	100	42
No. 70	前	生成時間 2'	3'	2'
	後	生成濃度% 100	100	100
No. 70	前	生成時間 2'	4'	4'
	後	生成濃度% 100	100	68

第 5 表 保存血輸血+ショック・アノキシア群

実験犬 番号	輸血量 cc	出血 時間	凝固 時間	血小板数	カルシウム 再加 凝固時間	プロトロン ビン活 性 %	プロトロン ビン 転化時間	フィブリ ノーゲン 凝固時間	血餅 縮度 %	フィブリ ノーゲン 量 mg %	線溶	出血 傾向
No. 53	輸血前	2'30"	4'	117,040	1'38"	75	25"	7.1"	19.0	485	(—)	(—)
	400	5'30"	7'30"	51,620	/	/	/	/	7.3	475		
	600	13'	10'30"	26,220	2'24"	51	40"	15.2"	18.2	550		
No. 84	輸血前	3'30"	4'30"	154,800	1'33"	88	25"	7"	26.8	/	(—)	(—)
	ショック 時	5'30"	5'30"	55,350	2'15"	45	36"	10"	36.3			
	600	11'	7'	32,040	2'58"	30	41"	14.4"	0			
No. 93	輸血前	3'	4'	207,720	1'13"	100	/	/	/	/	(—)	(—)
	900 1時 間後	/	/	/	1'29"	85						
		28'	10'	88,900	1'53"	40						
No. 94	輸血前	2'30"	4'	196,520	1'37"	100	25"	7"	/	435	(—)	(—)
	1000	15'	/	41,430	3'50"	70	25"	8.3"				
	30分後	25'	30'	33,200	6'56"	35	32"	10"				
No. 95	輸血後	2'30"	3'30"	188,400	1'40"	100	24"	10"	/	/	(—)	(—)
	700	4'	6'30"	108,000	1'14"	71	31"	12"				
	1時 間後	7'	7'30"	68,700	2'07"	39	35"	10.5"				

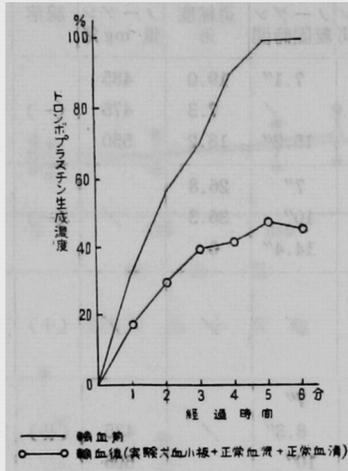
第 6 表 保存血輸血+ショック・アノキシア群

		血清因子		
		生成時間	生成濃度 %	血漿因子
No. 53	前	4'	100	100
	後	6'	15	45
No. 84	前	5'	100	100
	後	5'	75	100
No. 93	前	3'	100	100
	後	4'	70	75
No. 94	前	2'	100	100
	後	3'	100	100
No. 95	前	3'	100	100
	後	4'	75	75

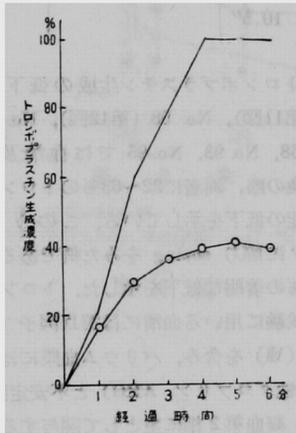
輸血後にトロンボプラスチン生成の低下を示し、No. 53 (第11図), No. 58 (第12図), No. 60 (第13図), No. 68, No. 93, No. 95 では血清及びバリウム血漿置換の際、両者に22~63%のトロンボプラスチン生成能の低下を示している。このうち No. 53 はショックに陥り oozing をみた例であるが、この例では85%の著明な低下を示した。トロンボプラスチン生成試験に用いる血清には第IX因子 (PTC) と安定因子 (VII) を含み、バリウム血漿には第VIII因子 (抗血友病性グロブリン, AHG) と不安定因子 (V) を含むが、凝血第2相に主として関与するとみられている安定因子、不安定因子の高度の減少の際、トロンボプラスチン生成の低下することが知られており、Quick のプロトロンビン一段法で測定したプロトロンビン活性 (プロトロンビンのみでなく安定、不安定両因子も含めた活性度) の低下している5例を選んでそのトロンボプラスチン生成能を検索した (第12表, 第14, 15図)。これで見るとプロトロンビン活性度の低下した例に、血清、血漿置換の際、トロンボプラスチン生成能の低下していることがわかる。これらに対して生食水注入例ではトロンボプラスチン生成に異常を認めない (第10表)。

凝固第2相の検索において、プロトロンビン活性は、保存血輸血群で殆んど全例に低下を認め、平均47%、最高64%の低下を示した。保存血輸血に手術

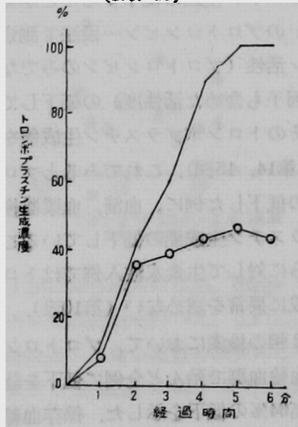
第7図 トロンボプラステン生成試験  
(No. 67)



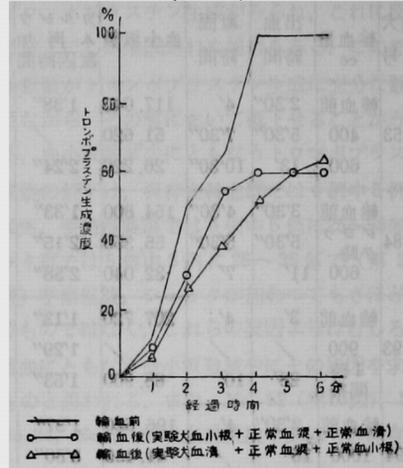
第8図 トロンボプラステン生成試験  
(No. 69)



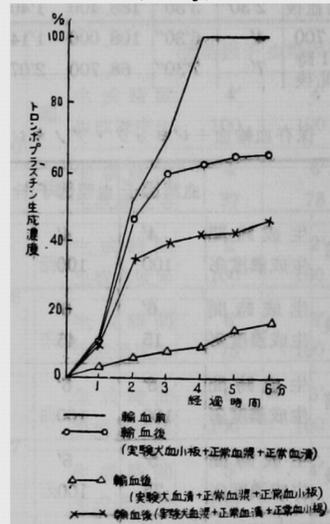
第9図 トロンボプラステン生成試験  
(No. 75)



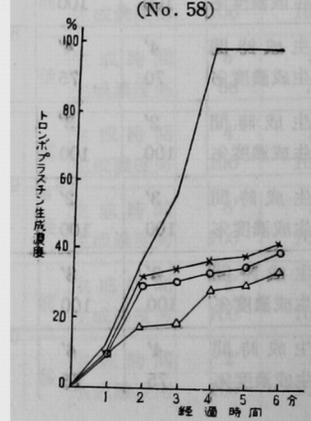
第10図 トロンボプラステン生成試験  
(No. 52)



第11図 トロンボプラステン生成試験  
(No. 53)



第12図 トロンボプラステン生成試験  
(No. 58)



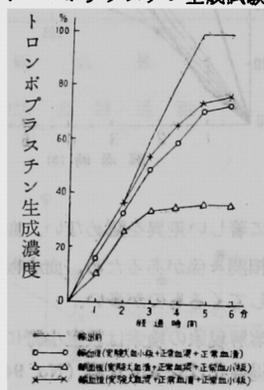
第7表 新鮮血輸血群

実験犬 番号	輸血量 cc	出血 時間	凝固 時間	血小板数	カルシウム 再加 凝固時間	プロトロン ビン 活性 %	プロトロン ビン 転化時間	フィブリ ノーゲン 凝固時間	血餅 退縮度 %	フィブリ ノーゲン 量 mg %	線溶	出血 傾向
No. 73	輸血前	2'	3'30"	204, 270	1'06"	120	27"	8"	32.0	390	(-)	(-)
	600	4'30"	6'30"	/	1'19"	100	/	/	54.0	330		
	1000	5'30"	5'	122, 160	1'16"	95	27"	12"	37.2	320		
No. 74	輸血前	3'	7'	172, 200	1'14"	140	28"	8.6"	44.0	425	(-)	(-)
	500	4'	6'	104, 310	1'34"	152	33"	7.6"	48.0	460		
	1000	4'30"	6'	85, 860	1'04"	145	30"	12.2"	44.0	460		

第8表 トロンボプラスチン生成試験  
(新鮮血輸血群)

実験犬 番号	前 後	血清因子			血漿因子			栓球因子		
		生成時間	生成濃度%		生成時間	生成濃度%		生成時間	生成濃度%	
No. 73	前	3'	100		4'	100		3'	100	
	後	6'	65		3'	100		5'	75	
No. 74	前	2'	100		2'	100		2'	100	
	後	3'	100		2'	100		2'	100	

第13図 トロンボプラスチン生成試験 (No. 60)



第10表 トロンボプラスチン生成試験  
(生食水注入群)

実験犬 番号	前 後	血清因子			血漿因子			栓球因子		
		生成時間	生成濃度%		生成時間	生成濃度%		生成時間	生成濃度%	
No. 72	前	3'	100		4'	100		3'	100	
	後	3'	100		4'	100		4'	100	
No. 76	前	2'	100		2'	100		2'	100	
	後	4'	100		5'	100		4'	100	

侵襲、ショック、アノキシアが加わると平均57%、最高72%と減少の度を増すが(第16図)、肝機能障害の存する場合は更に高度で No. 11 (第11表) においては14%にまで低下している。

プロトロンビン転化時間は、いづれの群においてもプロトロンビン活性度と平行して、著明な延長を認め、転化促進因子の減少を物語っている(第17図)。

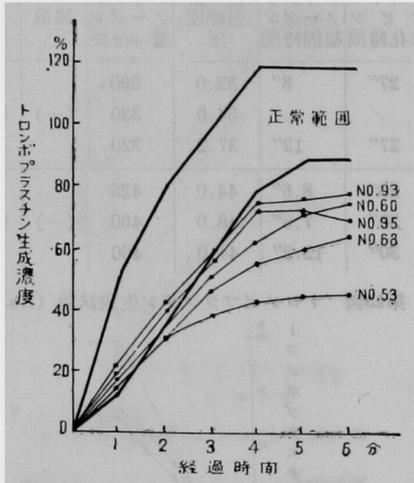
フィブリノーゲン凝固時間は延長は示すが軽度で各群の間に差は認められない(第18図)。

血餅退縮度は輸血後に低下してくるものが多い(第20図)が、保存血輸血群、手術侵襲群、ショッ

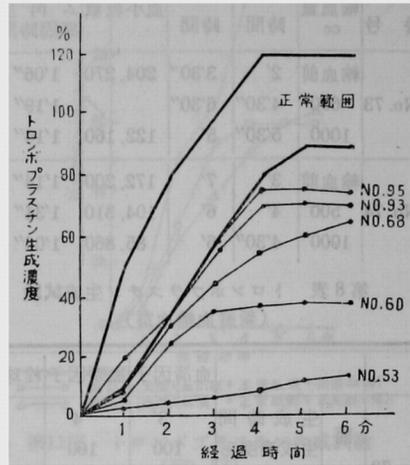
第9表 生食水注入群

実験犬 番号	輸血量 cc	出血 時間	凝固 時間	血小板数	カルシウム 再加 凝固時間	プロトロン ビン 活性 %	プロトロン ビン 転化時間	フィブリ ノーゲン 凝固時間	血餅 退縮度 %	フィブリ ノーゲン 量 mg %	線溶	出血 傾向
No. 72	注入前	3'	5'	133, 660	1'16"	100	28"	8"	/	412	(-)	(-)
	400	/	6'30"	/	/	/	/	/	/	/		
	800	6'	8'30"	100, 480	42"	95	32"	10"	/	275		
No. 76	注入前	2'30"	3'	203, 400	1'12"	130	30"	8.8"	/	/	(-)	(-)
	500	3'30"	2'	167, 700	39"	/	/	/	/	/		
	1000	3'	2'30"	148, 000	37"	110	35"	9.3"	/	/		

第14図 トロンボプラスチン生成試験  
(血漿置換)



第15図 トロンボプラスチン生成試験  
(血清置換)



ク群の間に著しい差異を認めない。血餅退縮力は血小板数と相関々係があるため、血小板数の減少とともに低下してくるものが多い。

線維素溶解現象の検索は教室小野により行われたが、その陽性化はショック群 (No. 94) にみられたが犬実験例ではさほど頻回にみられるものではないようである。

血漿フィブリノーゲン量は正常域内の変動で著減を示さず、保存血輸血群、手術侵襲群、ショック群の間に有意の差を認めない (第19図)。

第 12 表

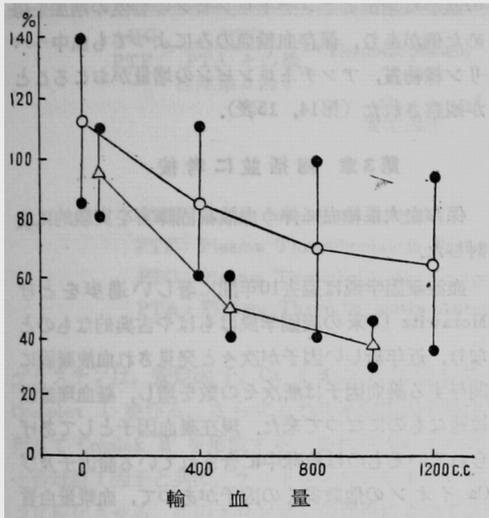
No.	53	60	68	93	95
ブ活性 %	51	28	35	40	39

トロンベラストグラム (Thrombelastogram) は血液凝固の模様を動的にしかも経時的に観察するが、保存血大量輸血後の全血凝固時間延長にとともに r, k の延長がみられ、血小板数減少と平行して ma の減少をみる (第13表, 第21図)。また線溶の強くあらわれ凝血因子障害の高度であつた No. 94

第 11 表 保存血輸血+肝障害群

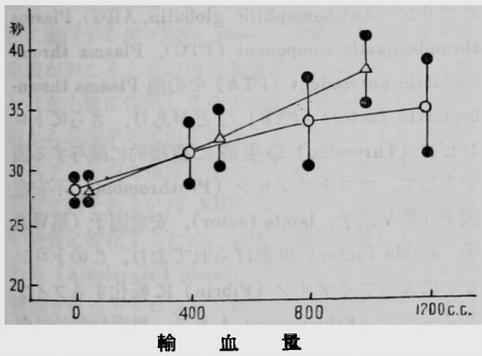
実験犬 番号	輸血量 cc	出血 時間	凝固 時間	血小板数	カルシウム再 加凝固 時間	プロト ロンビ ン活性 %	プロト ロンビ ン転化 時間	フィブ リノー ゲン凝 固時間	肝 機 能					
									高田	コバ ルト	カド ウム	ミ ル ール	昇赤	B.S.P. %
No. 11	処置前	3'30"	6'30"	386,600	1'30"	100	/	/	(-)	R <sub>0</sub> (4)	(-)	(-)	(+)	0
	輸血前	3'	10'30"	328,600	1'45"	80	30"	10"	(-)	R <sub>0</sub> (6)	(+)	(+)	(+)	10
	500	4'30"	9'	190,400	1'20"	34	42"	13"	/	R <sub>0</sub> (6)	(+)	(+)	/	/
	3時間後	40'	19'	146,600	4'40"	14	45"	18"	(+)	R <sub>4</sub> (6)	(+)	(+)	(+)	45
No. 14	処置前	2'30"	7'	325,000	1'56"	100	28"	9"	(-)	R <sub>0</sub> (3)	(±)	(±)	(+)	4
	輸血前	3'30"	16'	243,600	3'33"	38	32"	16"	(-)	R <sub>0</sub> (5)	(±)	(+)	(+)	27
	1400	6'30"	13'	95,000	3'47"	50	35"	21"	(-)	/	(+)	(+)	(+)	/
	3時間後	6'	19'	151,400	3'34"	24	42"	24"	(+)	R <sub>0</sub> (8)	(±)	(+)	(+)	35
No. 18	処置前	4'	5'30"	241,000	1'43"	100	28"	12"	(-)	R <sub>0</sub>	(-)	(-)	(-)	0
	輸血前	4'	5'	177,200	1'10"	65	25"	8"	(+)	R <sub>5</sub>	(+)	(+)	(+)	10
	1200	7'30"	7'	/	No clot	55	∞	No clot	/	/	/	/	/	/
	3時間後	3'30"	10'30"	65,040	1'52"	65	24"	15"	(+)	R <sub>5</sub>	(+)	(+)	(+)	25

第16図 プロトロンビン活性

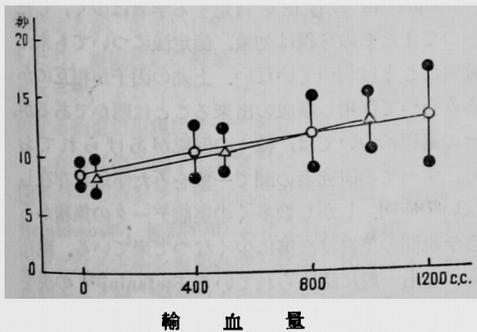


○—○ 保存血輸血群  
△—△ 保存血輸血+手術侵襲・ショック・アノキシア群

第17図 プロトロンビン転化時間



第18図 フィブリノーゲン凝固時間

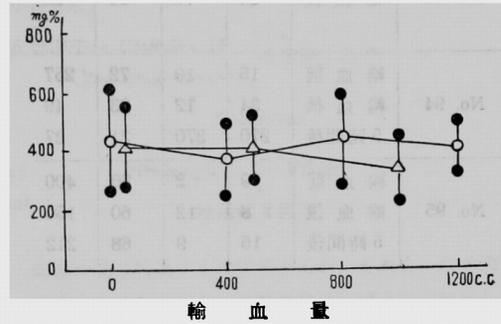


○—○ 保存血輸血群  
△—△ 保存血輸血+手術侵襲・ショック・アノキシア群

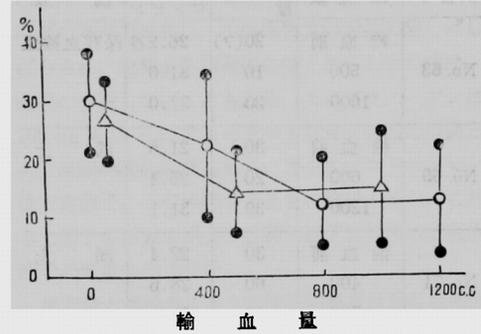
においては、r 270, k 370, ma 21, mε 27 という極めて特異な形を示した。

ヘパリン量, アンチトロンビンなど循環抗凝血素

第19図 フィブリノーゲン

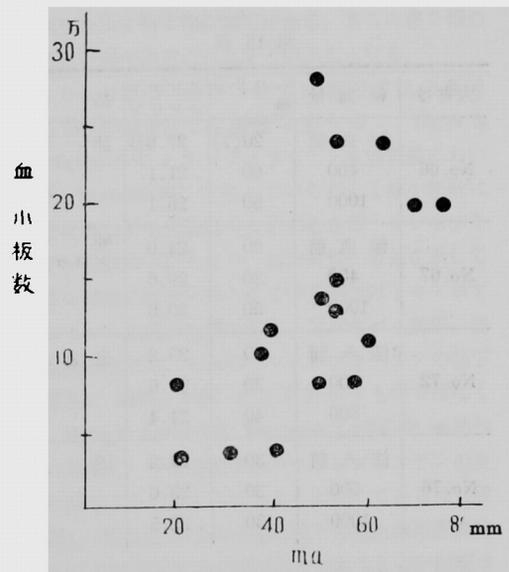


第20図 血餅退縮



○—○ 保存血輸血群  
△—△ 保存血輸血+手術侵襲・ショック・アノキシア群

第21図



第13表 Thrombelastragram

実験犬番号		$\gamma$	k	ma	$\epsilon$
No. 93	輸血前	4	6	78	355
	輸血後	33	72	20	25
No. 94	輸血前	15	10	72	257
	輸血後	34	12	33	49
	5時間後	270	370	21	27
No. 95	輸血前	9	2	80	400
	輸血後	8	12	60	150
	5時間後	16	9	68	212

第14表

犬番号	輸血量	ヘパリン量	アンチトロンビン	摘 要
No. 63	輸血前	20( $\gamma$ )	26.2秒	保存血輸血
	500	10	31.0	
	1000	20	37.0	
No. 65	輸血前	30	21.5	同 上
	600	20	25.4	
	1200	30	31.1	
No. 71	輸血前	30	22.4	同 上
	400	60	28.6	
	700	40	25.5	
No. 73	輸血前	30	26.0	新鮮血輸血
	600	30	28.2	
	1000	30	31.4	

第15表

犬番号	輸血量	ヘパリン量	アンチトロンビン	摘 要
No. 66	輸血前	20( $\gamma$ )	27.8秒	肺 切
	400	60	21.1	
	1000	50	28.1	
No. 67	輸血前	20	24.9	肺 ショック
	400	30	29.6	
	1000	50	30.0	
No. 72	注入前	30	25.2	生 食 水
	400	30	24.6	
	800	40	24.4	
No. 76	注入前	30	22.2	同 上
	500	30	23.0	
	1000	30	22.5	

の測定<sup>26)</sup>も行つたが、保存血輸血後にヘパリン量の僅かな増量とアンチトロンビンの軽度の増加を認めた例があり、保存血輸血のみによつても血中ヘパリン様物質、アンチトロンビンの増量がおこることが観察された(第14, 15表)。

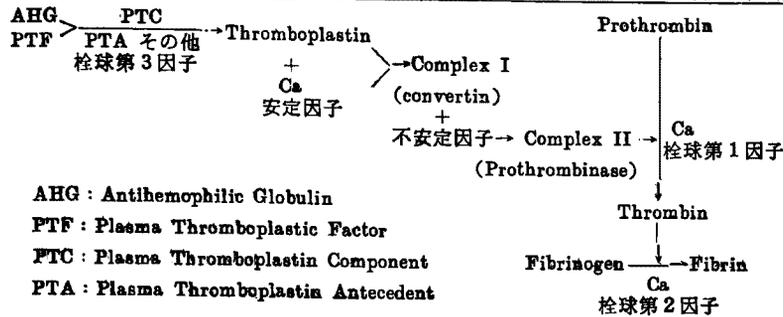
### 第3章 総括並に考按

保存血大量輸血に伴う血液凝固障害を実験的に検討した。

血液凝固学説は過去10年間に著しい進歩をとげ Morawitz 以来の凝固学説はもはや古典的なものとなり、近年新しい因子が次々と発見され血液凝固に関与する凝血因子は漸次その数を増し、凝血理論は複雑なものになつて来た。現在凝血因子としてあげられているものは栓球中に含まれている諸因子及び Ca イオンの他数多くの因子があつて、血漿蛋白質の一部として存在している。これらの因子を凝固促進的に作用するものと、凝固抑制的に作用するものに二大別すると、前者にはトロンボプラスチン(Thromboplastin)の形成にあづかる抗血友病性グロブリン(Antihemophilic globulin, AHG), Plasma thromboplastic component (PTC), Plasma thromboplastic antecedent (PTA) その他 Plasma thromboplastin factors (PTF) などがあり、さらにトロンビン(Thrombin)の生成に直接的に関与する因子として、プロトロンビン(Prothrombin), 不安定因子(第V因子, labile factor), 安定因子(第VII因子, stable factor)があげられており、このトロンビンによりフィブリン(Fibrin)に転化するフィブリノーゲン(Fibrinogen)もある。凝固抑制的に作用する因子として Antithromboplastin, Antithrombin, Fibrinolysin などが知られているが Antithromboplastin の存在を肯定する学者は少く、したがつてまたその意義は勿論、測定法についても未だ確実なことは判つていない。上述の因子が相互にかみ合つて作用し凝血の出来ることは明かであるが、その過程については、種々の仮説があげられており、すべての研究者の間で一致をみた学説は存在しない<sup>27)45)76)</sup>。しかし数多くの実験データの集積から各学説間の差異は次第に少くなつて来ている。現在もつとも一般に認められている Stefanini<sup>27)</sup>の説を引用すると、凝固過程は次の如くである(第22図)。

栓球中の Thromboplastic factor (栓球第3因子), AHG, PTC, PTA その他の Plasma thromboplastic factors の interaction により生成されたトロンボ

第 22 図 Stefanini の凝固説



プラスチンは、安定因子、Ca イオンと反応して Complex I を作る。さらにこれに不安定因子が作用して Complex II を形成する。これが Ca イオンと栓球第 1 因子と共に、プロトロンビンをトロンビンに転化させる。このトロンビンの作用によつてフィブリノーゲンはフィブリンとなる。この際 Ca イオンと栓球第 2 因子がこの反応に関与する。しかし血液凝固は上述の経路を規則正しく一定の速度で進んでゆくのではなく、凝固の初めの時期はむしろ緩徐に進行するが (Slow phase)、少量のトロンビンの生成がおくとその自己触媒反応によつてトロンビンは血小板に作用してその崩壊を容易ならしめ血小板から各因子の放出を促進する。そしてトロンボプラスチン形成の速度を増大せしめると共に安定因子、不安定因子あるいは AHG などが一層活性度の高い物質に変化するため、凝固の進行は著しく加速される (Accelerated phase)。かくしてフィブリンが形成されるとトロンビンはそれに吸着されて反応は減速され凝固は完了する。

保存血大量輸血に伴う血液凝固障害は以上述べた凝血因子の何れかあるいは数種のもの量的質的欠陥によるか、あるいは特定の凝固反応の進行を阻害したり、凝固反応の結果発生した物質 (トロンボプラスチン、トロンビン、フィブリン) に拮抗的に作用する物質の出現によつて惹起されるものである。

しかれば他の因子に異常がなく、先にのべた凝血因子の一つが欠乏して出血を来す限界は、Quick<sup>28)</sup>、Brinkhaus<sup>29)</sup>、松岡<sup>30)31)</sup> らによれば、AHG は 20% 以下になると全血凝固時間が延長し 10% 以下で出血を起させるが、30% 以上に存在すれば凝固時間は正常である (AHG の欠乏による血友病では 0~15%)。また PTC、PTA の欠乏では凝固時間の延長は軽度である<sup>32)</sup>。前述の緩徐な相で生成されたトロンビンは自己触媒反応を行うため、3 者何れが欠乏しても

凝固時間は延長するはずであるが、これら一つの因子減少ではその減少が高度でなければさほど延長しない。血小板に関しても血小板の高度の減少により出血時間は延長するが凝固時間は延長しない。凝固時間の高度の延長は、抗凝固物質の増加の際しばしばみられ、線維素溶解現象の強くあらわれた時は、血液の凝固しないこともある。フィブリノーゲンは 100 mg % 以下になるとプロトロンビン時間の延長と共に凝固時間の延長を示す。さらにプロトロンビンは安定因子、不安定因子とともに増減するが、これらの因子各単独の減少では 20% 以下にならぬと凝固時間の延長を示さない。

保存血大量輸血に伴う血液凝固障害は保存血輸血自体によつて起る血小板数減少とそれに伴うトロンボプラスチン生成の低下及び手術侵襲、ショック、アノキシアによつて増強される AHG、PTC の減少など第 1 相の障害とプロトロンビン及び転化促進因子減少を示す第 2 相の障害がある。さらに第 2 相の障害は肝機能障害の存在する時高度となる。

しかし凝血因子障害の追求は凝固学説の複雑さと現存の検査法では困難な事も多く、Biggs & Macfarlane のトロンボプラスチン生成試験においても、Stefanini<sup>27)</sup> の述べているごとく血小板数は充分にあつても質的低下を示すときはトロンボプラスチン生成は不良となり、血小板数が著減を示してもその機能の比較的保たれている場合はトロンボプラスチンの生成が良好である。又バリウム血漿、血清置換の際でも、夫々のトロンボプラスチンの低下が直ちに AHG、PTC の低下を示すものではなくて、Hougie (1957)<sup>33)</sup>、Ferguson (1958)<sup>34)</sup> の述べている如く、不安定因子がトロンボプラスチンの生成に関与すると考えられるようになってからは (第 23 図)、不安定因子の高度の低下の際も血漿置換時のトロンボプラスチン生成が不良であることが証明さ

第 23 図

- ① PTC+AHG+Stuart factor+Ca→Intermediate Product I
- ② Intermediate Product I+Platelets→Intermediate Product II
- ③ Intermediate Product II+factor V→Blood thromboplastin or final prothrombin converting substance

Hougie (1957)

れた。またこれに関して Hördler<sup>36)</sup> も充分な活性  
 トロンボプラスチン生成は不安定因子の存在下のみ  
 で可能なことを明かにし、不安定因子の全く欠乏す  
 る時はトロンボプラスチン生成は5%以下で、不安

定因子が30%以上存在して始めて80%以上のトロン  
 ボプラスチン生成が起ることを実験的に立証してい  
 る。この関係は第16表のごとくである。また松岡<sup>30)</sup>  
 は、不安定因子以外に安定因子もトロンボプラスチ

第 16 表

	トロンボプラスチン因子		諸 種 出 血 型					
			AHG 欠 乏	PTC 欠 乏	血小板 異 常	PTA 欠 乏	安定因子 欠 乏	不安定因 子 欠 乏
プロトロンビン一段法			正 常	正 常	正 常	正 常	延 長	延 長
トロンボプラスチン 生成試験	バリウム 血 漿	血 清						
	患 者	正 常	正 常	異 常	正 常	正 常	異 常	正 常
	正 常	患 者	正 常	正 常	異 常	正 常	異 常	異 常
	正 常	正 常	患 者	正 常	正 常	異 常	正 常	正 常

ン生成に関与すると予測している。Lewis ら<sup>36)</sup> は  
 安定因子の減少は単独にくことは稀でプロトロン  
 ビン、不安定因子の3者が程度の差こそあれ共に減  
 少するとのべ、Lewis<sup>36)</sup>、Lasch<sup>37)</sup> らは安定因子の  
 減少には大部分の例で PTC が減少していることを  
 指摘している。それ故、安定因子の減少する時は、  
 プロトロンビン一段法で測定されたプロトロンビン  
 活性度の低下するのは勿論であるが、PTC も運命  
 を共にして減少するところから、トロンボプラスチ  
 ン生成試験においても血清置換時にその障害がみら  
 れる。このことからプロトロンビン活性の低下がな  
 く血清因子置換によるトロンボプラスチン生成障害  
 のみられる時には、PTCの減少が考えられ、同時  
 にプロトロンビン活性の低下を示す時にはPTCと共  
 に安定因子も減少していることが判る。また、Quick  
 の変法によるプロトロンビン一段法で測定したプロ  
 トロンビン活性はプロトロンビンのみでなく、同時  
 に安定因子、不安定因子能の総和を測ることになり、  
 転化促進因子の増減など詳細な分析を必要とする時  
 は、プロトロンビン二段法で評価することが必要で  
 ある。

かくして行われた実験成績を次に考察する。出血  
 時間は血小板の機能、毛細血管の収縮力により規正

されるが、特に血小板の機能に重要な役割があり、  
 凝血因子は副次的なものと考えられ、松岡<sup>32)</sup> によ  
 つても実際に出血時間の延長と凝固時間の延長は平  
 行しないといわれるが、著者の成績でも出血時間の  
 延長と凝固時間の延長は平行せず、保存血輸血例で  
 は出血時間の高度の延長を示す例はないが、これに  
 手術侵襲、ショック、アノキシア、肝障害が加わ  
 ると出血時間は明かに延長してくる。しかし血小板数  
 減少は保存血輸血のみでも平均64%の減少を示す。  
 Williams ら<sup>38)</sup> は手術侵襲による血小板数減少は30  
 %程度というが、著者の成績では保存血大量輸血を  
 行うと平均64%の減少、これに手術侵襲、ショック、  
 アノキシアが加わると平均73%の減少が観察された。  
 しかし両群の間の差はさほど高度でなく、血小板数  
 減少はむしろ保存血輸血自体に起因するようで砂  
 田<sup>39)</sup>はこれが出血傾向発現の要因ではなからうかと  
 のべている。肝障害時の血小板数減少は Berman<sup>41)</sup>、  
 Morlock<sup>42)</sup>、Whitesell<sup>43)</sup> によると約20%といわれ  
 るが著者の成績でも20%前後の値を示し、保存血輸  
 血を行つてもその減少度に有意の差を認めない。

凝固時間は前述の如く、凝血因子障害がさほど高  
 度でないので保存血輸血のみ、あるいは手術侵襲が  
 加つても延長を示すまでに至らないが、ショック、

肝障害が加わると凝血因子の低下と平行して著明に延長してくる場合がある。

カルシウム再加凝固時間については、実験成績の項にのべたが、肝障害の存在して凝固時間の著明に延長した例、線溶発現例以外は著変を認めない。

次に個々の凝血因子障害についての観察であるが、保存血大量輸血の場合、輸注する保存血自体に凝血因子の欠乏があることについては、Bell<sup>1)</sup>、榎武<sup>4)</sup>らの述べているように血小板は保存3日目で殆んど破壊されてしまう。また著しいトロンボプラスチンの減少すなわち保存7日目で約50%、2週間でその大半を失う。トロンボプラスチンの減少は主として血小板因子の thromboplastinogenase の減少の結果として起るが、AHG の高度の減少にも起因する。この外、プロトロンビン転化促進因子ことに不安定因子の減少が高度である。しかし著者の成績では、第1相に関しては保存血輸血、新鮮血輸血時もトロンボプラスチン生成の障害される場合があり、手術侵襲、ショック時でもトロンボプラスチン生成の障害されぬ場合もあり、これらの侵襲、ストレスと特に一定の関係は見出せないようであるが、AHG の減少は保存血輸血自体に、PTC の減少は保存血輸血によつても起る場合があるが手術侵襲、ショックなどにより増強されるような傾向がある。すなわち、AHG の減少は保存血輸血群に1例、ショック群に1例をみるが、共にプロトロンビン活性の低下、プロトロンビン転化時間の高度延長を認め、AHG と共に不安定因子の著減を物語るが、AHG の減少は手術侵襲、ショックなどの影響を蒙らず保存血輸血自体に原因を求むべきであろう。PTC の減少は保存血輸血群に1例、手術侵襲群に2例、ショック群に1例をみるが、25~30%の軽度減少は手術侵襲群に1例、ショック群に3例をみるし、保存血中にPTC は余り減少していないことから考えても、PTC の減少は手術侵襲、ショック、アノキシアにより増強されるようである。ところが血小板因子置換の際のトロンボプラスチン生成の低下は各群で頻りに観察され、血小板数の低下とともに起るが、血小板はトロンボプラスチン生成に必要なだけ存在しても生成濃度の低い場合があり、血小板の質的低下を物語るものといえよう。血小板第3因子の低下は新鮮血輸血の際にも軽度に認められるが、生食水注入例ではみられないところから、血小板第3因子(thromboplastinogenase)の欠乏した保存血輸注による稀釈の影響とは考えられず、保存血輸血に伴う

血小板数減少に原因を求むべきものと考えられる。トロンボプラスチン生成低下について Gollub ら<sup>9)</sup>は出血患者と非出血患者を比較し何れも同程度である所から、これが出血の原因にはならぬと述べているが著者のえた成績でも同様のことがいえる。

凝固第2相においては、保存血輸血群と手術侵襲、ショック、肝障害群の間に明かな差がある。すなわち保存血輸血後には殆んど全例にプロトロンビン活性の低下を認め平均47%の減少を示し、プロトロンビン転化時間の延長を認める。Zucker<sup>7)</sup>、Stefanini<sup>27)</sup>、Williams<sup>38)</sup>は手術侵襲が強大であるとプロトロンビン活性低下と共に安定、不安定因子が減少するというが著者の成績でも手術侵襲、ショック、アノキシアが加わるとプロトロンビン活性は平均57%低下し高度のプロトロンビン転化時間延長を観察した。プロトロンビン、安定、不安定因子、フィブリノーゲンなどは肝で生成される<sup>45)46)</sup>ので肝障害時にプロトロンビン生成障害のおこることは古くから知られているが<sup>47)</sup>、著者の成績でもプロトロンビン活性の著しい低下、プロトロンビン転化時間、フィブリノーゲン凝固時間の著しい延長を示し、これに伴う全血凝固時間、カルシウム再加凝固時間の延長が観察された。肝障害時はプロトロンビン生成低下の外にフィブリノーゲン減少<sup>48)</sup>、線維素溶解現象亢進(Goodpasture)<sup>49)</sup>、血漿アンチトロンビン増量(Barlik)<sup>50)</sup>、毛細血管脆弱性亢進(Stefanini)<sup>51)</sup>が存し、保存血大量輸血を行うと強い凝血障害が起り、保存血輸血によりさらに肝機能が低下し、これが凝血障害を促進するという悪循環が成立してくる。しかし Stefanini<sup>45)</sup>も述べているごとく重篤な肝障害時にみられる出血はプロトロンビン、安定因子、不安定因子の複合した減少にもよるが、毛細血管抵抗の正常である限り、プロトロンビンは20%以下、フィブリノーゲンは80mg%以下にならぬと出血は起らず、もつと高い値で出血する時は毛細血管抵抗減弱を同時に伴う場合である。実際には肝障害時、毛細血管抵抗の減弱することが諸家<sup>51)43)45)52)53)54)55)</sup>により認められており、プロトロンビン活性が20~30%以上でも出血がおこってくるのが著者の実験でも観察された。

凝固第3相は教室小野により検索されたが、フィブリノーゲン量は有意の変動を示さず、著減を示した例は認められなかつた。線維素溶解現象が保存血大量輸血時の出血傾向発現の要因となることについては、Cliffton<sup>6)</sup>、砂田<sup>39)40)</sup>、渋沢<sup>56)</sup>、阪田<sup>57)</sup>らも

近來注目しており、手術侵襲、手術部位により発現しやすくなることについても Macfarlane<sup>53)</sup>、Scott<sup>54)</sup>らがのべているが、著者の実験でも出血ショックの15分間持続した1例に強度の線溶が発現し、この際凝血因子、とくにプロトロンビン、不安定因子の著減と血小板数低下を示した。

この他、流血中にヘパリン様物質の増量を観察した。ヘパリン様物質は肝、肺、腸、毛細血管近傍の結合織に存在する脂肪細胞中に存在し、ここで生成されると考えられている。流血中にヘパリンの増量する過ヘパリン血症はペプトン注射、アナフィキシーショック時にみられるが、最近直視下心臓手術に際してヘパリンを直接注入するため同じような状態を呈してくる。ヘパリンはプロトロンビンと結合してプロトロンビンのトロンビンへの転化を阻止する強力な組織性抗凝固剤としての作用を有するが、これが流血中に異常に増量し出血を来すことが考えられる。しかし著者の成績では保存血大量輸血後のヘパリン増量はさほど高度ではなく、凝血障害発現の副次的因子と考えられる。

またアンチトロンピンはトロンピンを中和または非活性化する易熱性の物質であり、アルブミン分画中にあるのでアルブミンXともいわれる。このものはトロンピンと結合して非活性となり凝固抑制的に働く。保存血大量輸血後僅かな増量が認められるが、アンチトロンピンもこれ自体出血を起させるほどの増量は示さず、出血持続の副次的因子と考えるのが妥当であろう。

次に凝血障害を起すと説明されている Ca イオンの低下は、保存血中のクエン酸ソーダの脱カルシウム作用により起ることは Bunker<sup>60)</sup> が指摘しているが、教室伊達<sup>61)</sup>、Willans<sup>62)</sup>、渋沢<sup>63)</sup>らはむしろ増加するとのべている。しかし凝固時間の高度延長を示す肝障害群では、クエン酸の蓄積が考えられるが、教室伊達<sup>61)</sup>の実験でも、第17表のごとく保存血輸血後クエン酸量の増量のみとめている。

第17表 タン酸量 (肝障害群)

No. 11	クエン酸量	No. 14	クエン酸量
処置前	7.57	処置前	8.57
輸血前	7.5	輸血前	12.4
500 cc	98.0	1400 cc	84.0
3時間後	46.0	3時間後	38.2

保存血大量輸血に伴う血液凝固障害は、単一の凝固因子低下で出血を起すほど高度なものは観察され

ず、結局以上のべた凝固因子が症例毎に程度は異なるが複雑に組合さつて起つてくるものと思われる。そして保存血輸血に手術侵襲、ショック、アノキシアが加わると凝血障害が増強されるが、この場合でも慢性の出血性疾患における凝血因子欠乏ほど高度なものとはみられない。しかし種々の凝血因子減少が軽度乃至中等度であれ組合さつて招来されるので、同時に血小板数減少、血管因子障害が存在すれば容易に出血が起り、一度起つた出血を持続せしめるようである。

#### 第4章 結 語

保存血大量輸血に伴う血液凝固障害発現の成因について実験的に研究し、次の結論を得た。

1. 保存血大量輸血に伴い、単一の凝血因子障害が出血をおこさせる程高度に起ることは稀で、種々の凝血因子障害が複雑に結合しておこる。これに手術侵襲、ショック、アノキシア、肝障害が加わると凝血障害は一層高度になり、特にショック、肝障害の存する時は生体の凝血機構に悪影響を及ぼす。
2. 血小板数減少並びにその質的低下、これに伴うトロンボプラスチン生成の低下、AEGの減少は保存血輸血自体に起因する所が大であると思われる。
3. プロトロンビン、安定因子、不安定因子、恐らくは PTC の減少も保存血輸血自体によつておこるが、手術侵襲、ショック、アノキシアが加わると増強される。
4. 肝障害が存在すると、保存血大量輸血によりプロトロンビン、不安定因子が著減し、保存血輸血自体が更に高度の肝障害を惹起し、これが凝血障害を増強するという悪循環が成立する。また血中クエン酸濃度が高まり、出血傾向発現をうながす。
5. フィブリノーゲン量は認むべき変動を示さない。
6. 線維素溶解現象が発現すると、血漿蛋白融解により凝血因子を減少せしめ、出血を持続せしめる要因となるようである。血漿アンチトロンピン、ヘパリン量の増量が観察されたがこれ自体出血をおこさせるほど高度でない。

稿を終るにあたり、多年御指導をたまわつた恩師津田誠次名譽教授に深甚の謝意を捧げると共に終始直接御指導御校閲をいただいた恩師砂田輝武教授に衷心より感謝の意を表します。又常に御指導御教示をいただいた杉原博士、御援助をいただいた佐藤、

伊達, 阪田諸博士をはじめ, 輸血研究班の諸学士に  
謝意を表します。

(本論文の要旨は, 第15回日本医学会総会学術集

会において, 砂田教授により発表された)

(本研究は文部省科学研究費の援助によつた)

(主要文献は第2編に一括掲載する)

---

**Studies on the Disturbance in Blood Clotting Following  
Massive Transfusion of Preserved Blood**

**Part I. Experimental Investigation on the Mechanism of Disturbed  
Blood Clotting Following Massive Transfusion of Preserved Blood**

By

**Hiroshi SHIMIZU**

From the Second Surgical Dept., Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Terutake SUNADA, M. D.)

Influences of operative stress, shock, anoxia and/or liver damage upon the disturbances in blood clotting following massive transfusion of preserved blood were investigated experimentally.

None of coagulation factors were so disturbed to invite a hemorrhagic tendency only by one of them.

Qualitative and quantitative decrease in platelets and decrease in AHG level were thought to be caused by massive preserved blood transfusion itself.

Decreases in prothrombin and labile factor following preserved blood transfusion were much intensive in case of accompanying with operative stress, shock, anoxia or liver damage.

It was surmized that the occurrence of fibrinolysis had an important part to cause the decrease in clotting factors.

---