

# 保存血大量輸血に伴う血管因子障害とその対策

後 編

治 療 に 関 す る 研 究

岡山大学医学部砂田外科教室 (主任: 砂田輝武教授)

大学 院 生 平 尾 喜 茂

[昭和 35 年 3 月 18 日 受稿]

後 編 目 次

## 第 1 章 緒 言

### 第 2 章 実験的研究

#### 第 1 節 測定方法

#### 第 2 節 実験方法および成績

##### 第 1 項 Cortisone

##### 第 2 項 ACTH

##### 第 3 項 Adrenochrome 剤

##### 第 4 項 $\epsilon$ -Aminocaproic acid

## 第 5 項 新鮮血輸血

## 第 6 項 血小板輸血

## 第 7 項 組織トロンボプラスチン製剤

## 第 8 項 Serotonin

### 第 3 節 小 括

## 第 3 章 総括と考按

## 第 4 章 結 語

## 第 1 章 緒 言

体液量、循環血流量および血液蛋白の減少に対して輸血が著しい治療効果をもつことは臨床的によく知られ、また最高の治療法の一つとなっている。しかし近年発展した胸部外科や交通災害などによる急速大出血の場合に、その循環血流量を維持するために保存血が大量輸注される時、かえつてはなほだしい出血傾向を招きついには止血不能となつて死の帰転をとる場合の少なからぬことがここ数年来注目されるようになった。この出血傾向の発現は臨床的には手術創面から異常な実質性出血をとるのに気付くことが多いが、皮膚、皮下の点状、斑状出血、粘膜出血、胃腸管出血、血尿、胸腹腔内出血としても現われ、血圧も著明に下降してはなほだしいものはショックを呈し、さらに輸血を行なつても輸血による効果が現われず死に至るものである。したがつて日常輸血にたづさわる我々外科医にとつて出血傾向とその治療対策は重大関心事といわねばならない。

一般に出血性疾患の治療に際してはまずこれらの疾患の診断を確実に行わねばならぬように、輸血による出血傾向が発現した場合必ずしも大量の輸血量を必要としないで、不適合輸血<sup>50)</sup>や細菌汚染輸血<sup>51)</sup>

を除外したうえで治療対策を立てねばならないことはいうまでもない。

Artz et al<sup>4)</sup>は12000cc輸血した頃から出血傾向が現われた外傷患者に23350ccの大量輸血を行なつてさいわい救助しえた症例をあげているが、Krevans & Jackson<sup>6)</sup>は4500cc以下の輸血を受けた13人中には出血傾向なく2人が死亡したのみであつたが、48時間以内に5500cc以上の大量輸血を行なつた14人中11人に異常出血を来しその9人が死亡したと述べている。

砂田外科教室でも昭和31年より34年6月まで7例の出血傾向発現例が経験されその中3人は死亡している。このように大量輸血による出血傾向は非常に予後の悪いものである。したがつて出血傾向に対する治療対策の解決は我々にとつて一大緊急事である。

輸血自体によつてもたらされる出血傾向成立機序の解明の一端として毛細血管抵抗の変動を中心にして実験的臨床的に追求した結果、血管変調障害が血小板の効的質的低下とともに出血傾向発現のための主要原因になりうることはすでに前編で述べたが、本編では出血傾向に対して如何なる処置をとるべきかを、実験的に保存血大量輸血を行ないながら各種処置薬剤によつて血管系に及ぼす影響を観察し比較

検討してみた。

第2章 実験的研究

輸血実施については前編と同様の実験材料および実験方法を行なった。しかし治療あるいは予防に関しては処置や薬剤投与の方法がそれぞれ異なるので各項で述べる。

第1節 測定方法

1) 腸間膜毛細血管抵抗, 出血時間, 血小板数は前編に従った。

2) ヒアルロニダーゼ拡散率

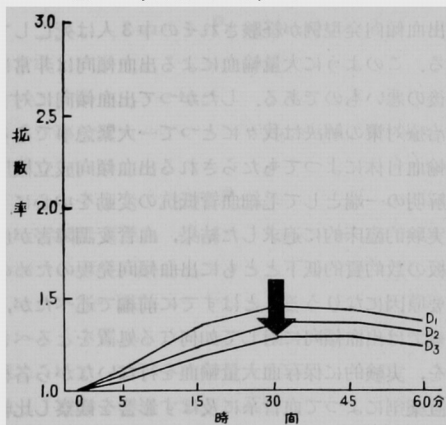
哺乳動物の正常血清中にはヒアルロニダーゼの作用を抑制する因子が存在し, ヒアルロニダーゼを皮内に注射すると抑制因子が増量して次回に注射されたヒアルロニダーゼの酵素作用を抑制して, これを反復するときは次第にその拡散が減少されていく<sup>62)</sup>。手術侵襲のみによつても拡散が制禦される<sup>63)</sup>。したがつて組織, 血管の拡散透過性の一指標ともなり, 大量輸血時に Trypan blue のヒアルロニダーゼによる拡散が各薬剤によつていかに影響されるかを観察した。

あらかじめ剃毛しておいた胸壁に生理食塩水 0.1 cc と 1% Trypan blue 溶液 0.1cc を皮内に注射し, 同时对側にも 500 単位のヒアルロニダーゼを含む水溶液 0.1cc と 1% Trypan blue 液 0.1cc を注射する。注射後直ちに着色帯の面積を測定し以後 5, 15, 30, 45, 60分の 5回に計測して輸血の経過を追つて調査する。面積測定には一つの楕円とみなし計算した。このようにするとき

$$\text{拡散率} = \frac{\text{ヒアルロニダーゼ拡散面積}}{\text{食塩水拡散面積}}$$

で表される。この拡散率を図表に画けば拡散率曲

図1 下降型(正常) (No. 4)



線ができる<sup>64)</sup>。なお治療効果判定のためには複雑となるので各30分値をもつてした。

実験に先立ち対照として保存血単独輸血によりいかに変動するかをみたが, 輸血前 (D1), 輸血中期

図2 上昇型 (No. 15)

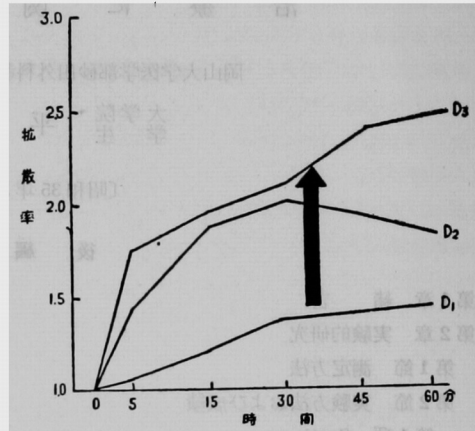


図3 下降→上昇型 (No. 16)

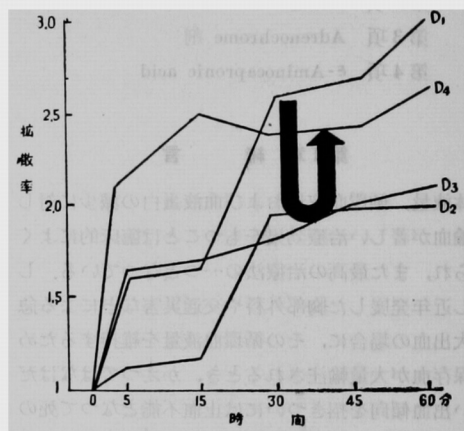
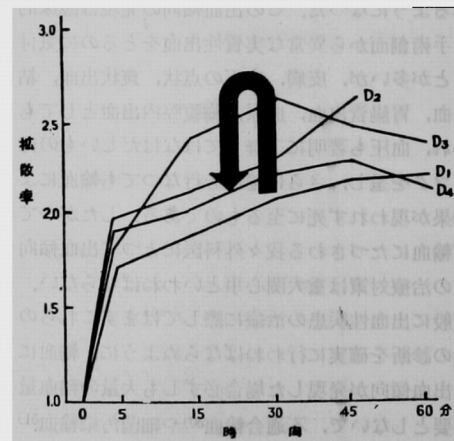


図4 上昇→下降型(正常) (No. 10)



(D<sub>2</sub>), 輸血後期 (D<sub>3</sub>), 輸血終了時 (D<sub>4</sub>) に分けると最初より下降するもの (正常, 図1), 上昇するもの (拡散増加, 図2), 下降後上昇するもの (拡散増加, 図3), 上昇後下降するもの (正常, 図4) の4型に分けられるが, その頻度は表1のように拡散度の増加するものは67%に見られた。

表1 ヒアルロニダーゼ拡散率の変動型 (実験例)

| 変 動 型       | 頻 度 |
|-------------|-----|
| 下 降 型       | 21% |
| 上 昇 型       | 38% |
| 下 降 → 上 昇 型 | 29% |
| 上 昇 → 下 降 型 | 12% |

第2節 実験方法および成績

第1項 Hydro-cortisone (No. 50~54)

方法: (表2, 図5, 6)

全例に効果を期待してUp-John社のSolu-Cortefを5%葡萄糖又は生理的食塩水に20~100倍に稀释して持続点滴静注を行なった。治療および予防という意味で輸血終了時に使用したものと輸血開始とともに使用したものに分けた。すなわち

1. 輸血終了直後投与 (No. 50)
2. 輸血後半部に輸血と併用投与 (No. 51)
3. 輸血全経過を通じて併用投与 (No. 52~54)

しかし No. 54は保存血200cc 瓶に10mg を注入し計40mg を投与した。

成績: 輸血後投与例では血管抵抗の増大がみられるが拡散率は増加してその効果は不確実である。輸血後半部投与例では検査事項全部に改善がみられ有

表2 ホルモン剤使用例 (実験例)

| 実験薬剤      | 犬番号 | 使用量      | 輸血量    | 検査事項                        | 輸血前                             | 薬剤使用前                            | 薬剤使用后                           |
|-----------|-----|----------|--------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Cortisone | 50  | 25 mg    | 1000cc | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 260<br>1.5<br>4'<br>168,000     | 220<br>2.1<br>16'30"<br>33,120   | 280<br>2.6<br>14'30"<br>45,300  |
|           | 51  | 50 mg    | 1200cc | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 250<br>1.24<br>2'30"<br>280,000 | 200<br>1.05<br>3'<br>126,700     | 260<br>1.03<br>2'30"<br>180,900 |
|           | 52  | 50 mg    | 800cc  | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 320<br>1.4<br>2'30"<br>177,100  | * 320<br>1.1<br>3'30"<br>90,820  | 360<br>1.03<br>4'30"<br>60,840  |
|           | 53  | 100 mg   | 900cc  | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 400<br>1.8<br>3'30"<br>172,250  | * 400<br>2.3<br>3'30"<br>114,720 | 400<br>1.05<br>4'30"<br>163,200 |
|           | 54  | 40 mg    | 800cc  | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 400<br>2.9<br>2'30"<br>195,200  | * 350<br>2.3<br>5'30"<br>44,640  | 370<br>1.6<br>6'<br>30,000      |
| ACTH      | 55  | 10 units | 1000cc | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 320<br>1.0<br>2'<br>246,600     | * 300<br>1.6<br>2'30"<br>116,000 | 280<br>1.3<br>2'<br>117,200     |

\*: 輸血中期の値

効であった。輸血全経過を通じ持続点滴した予防例は血管抵抗が上昇、不変、改善しヒアルロニダーゼ

図5 Cortisone 治療例

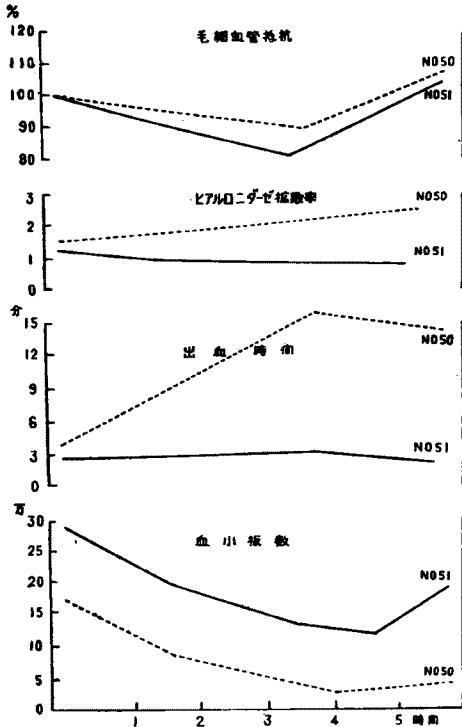
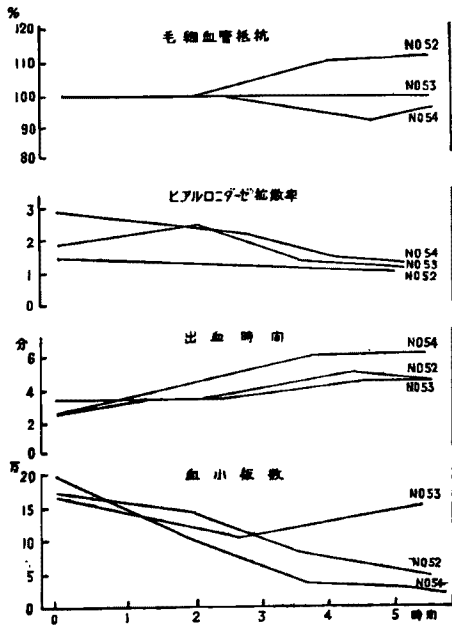


図6 Cortisone 持続点滴予防例

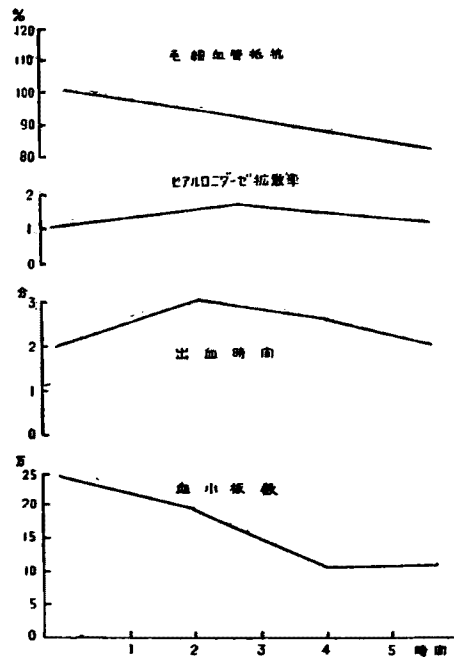


拡散率は著明に抑制され出血時間も短縮がみられて著効を奏した。とくに Hydrocortisone 100mg の大量投与例がいちじるしい。なおこの3例中2例には血小板の増加が認められなかった。Cortisone は止血機序を非特異的に亢進するがとくに血管系に対していちじるしい効果を認めた。投与方法によつても持続点滴で大量を予防的に輸血に併用したものが最も有効であった。

第2項 ACTH (No. 55) (表2, 図7)

方法：実験前6時間に ACTH 10単位を筋注した。  
成績：毛細血管抵抗はむしろ減弱した(13%)。ヒアルロニダーゼ拡散率、出血時間は軽度に改善され血小板の変動は少なかった。すなわち血管系に対してある程度の効果は見られたが Cortisone に於けるほど確定的でなかつた。

図7 ACTH 使用例



第3項 Adrenochrome (AC-17) (No. 56, 57)

(表3, 図8)

方法：20mg および40mg の AC-17 を5%葡萄糖 200cc に希釈後輸血に併行して持続点滴静注を行ない予防効果のみた。

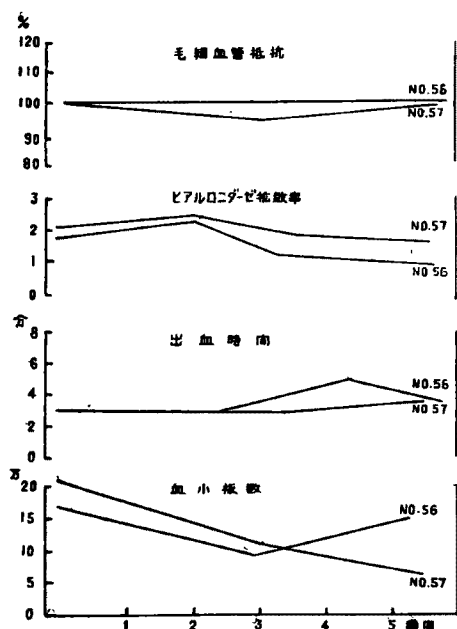
成績：血管抵抗は不変か減弱例も軽微で後に改善がみられヒアルロニダーゼ拡散性は著明に抑制されている。出血時間は1例で僅かに延長しているが血小板の変動は少なく No. 56 は投与後に著しく増加

表 3 Adrenochrome,  $\epsilon$ -Aminocaproic acid 使用例 (実験例)

| 実験薬剤                                       | 犬番号 | 使用量    | 輸血量         | 検査事項                        | 輸血前                             | 薬剤使用前                         | 薬剤使用后                            |
|--|-----|--------|-------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Adrenochrome<br>(Adona AC-17)              | 56  | 20mg   | 900cc       | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 400<br>1.8<br>3'<br>174,350     | * 400<br>1.5<br>3'<br>95,720  | 400<br>1.05<br>3'30''<br>153,420 |
|  | 57  | 40mg   | 1000cc      | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 380<br>2.2<br>3'<br>235,520     | * 360<br>2.1<br>3'<br>131,040 | 370<br>1.8<br>3'30''<br>76,830   |
| $\epsilon$ -Aminocaproic acid<br>(Ipsilon) | 58  | 0.5 g  | 血漿<br>400cc | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 180<br>1.2<br>2'30''<br>201,240 | 160<br>1.3<br>3'<br>155,480   | 80<br>2.3<br>5'30''<br>160,660   |
|  | 59  | 0.75 g | 600cc       | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 280<br>1.1<br>5'<br>194,040     | 240<br>1.3<br>12'<br>39,520   | 280<br>1.6<br>6'<br>78,600       |
|  | 60  | 1.0 g  | 1000cc      | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 400<br>1.4<br>2'<br>230,420     | 340<br>1.6<br>14'<br>64,020   | 360<br>1.4<br>7'30''<br>89,400   |

\*: 輸血中期の値

図 8 Adrenochrome 予防例



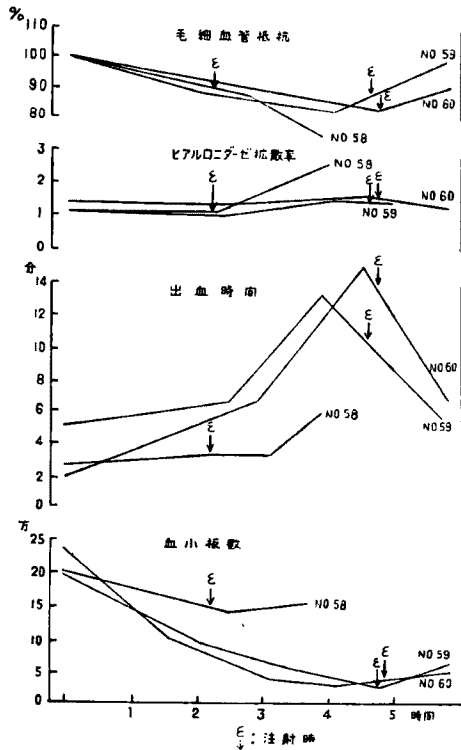
した。Adrenochrome を輸血に併用していけば Cortisone に劣るとはいえ血管系に予防的効果が認められた。

第 4 項  $\epsilon$ -Aminocaproic acid (Ipsilon)  
(No. 58, 59, 60) (表 3, 図 9)

方法：線維溶解現象を起させるよう No. 58 にはエーテル処置血漿<sup>31)</sup> 400cc を注入し、No. 59 では保存血 600cc とともに Trypsilin<sup>32)</sup> 5 万単位を含有する生理食塩水 400cc を併行点注した後に  $\epsilon$ -Aminocaproic acid を静注した。No. 60 は 1000cc の保存血輸血で Fibrin 溶解が 43% の線維素溶解現象を発現し血管抵抗減弱し出血時間も 14 分に延長して出血傾向を起したので 5%  $\epsilon$ -Aminocaproic acid 20cc を注射して効果を見た。

成績：No. 58 は血漿輸注とともに次第に血管障害を来たしショック状態を呈して死亡した。No. 59 では低下した血管抵抗が改善され 12 分に延長していた出血時間が 6 分に短縮されて有効であった。No. 60 は検査事項すべてに改善が見られ卓効を奏した。すなわち線維素溶解現象による血管壁障害ないし出血

図9 ε-Aminocapronic acid 例



傾向には ε-Aminocapron 酸が著効を呈することを認めた。

第5項 新鮮血輸血 (No. 61, 62, 63)

(表4, 図10)

方法: 交叉適合した供血犬の股動脈より ACD 液加に無菌的に採血したものを1時間以内に使用し, 輸血は点滴静注によつた。輸血方法により次の3つに分けた。

1. 保存血輸血後新鮮血置換輸血例 (No. 61)
2. 新鮮血単独大量輸血例 (No. 62)
3. 保存血新鮮血交互輸血例 (No. 63)

保存血300cc 輸血後ひき続いて新鮮血100cc に置換しこれを連続的に3回くり返した。

成績: 全例が有効であつた。すなわち置換輸血例では僅かの改善がみられるに過ぎないが, 後二者は最初より血管抵抗が上昇, 拡散が抑制され血小板減少も軽度で保存血輸血をはるかに凌駕している。交互輸血例が単独輸血例よりも変動が少なくむしろ良好な結果をえた。

第6項 血小板輸血 (No. 64, 65) (表4, 図11)

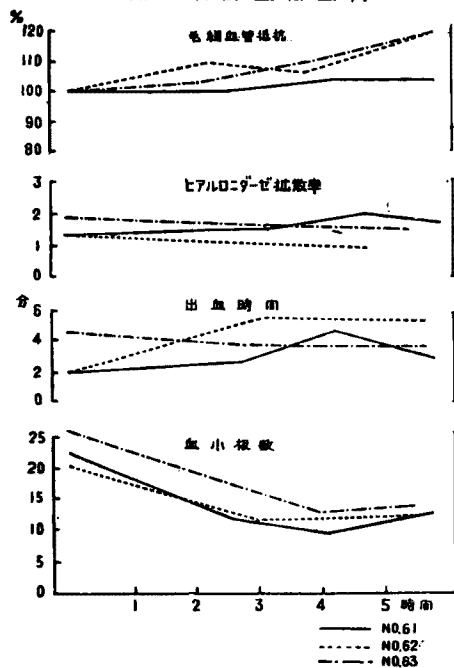
方法: 使用器具はすべて Silicone を加工した non-

表4 新鮮血, 血小板輸血例 (実験例)

| 実験材料  | 犬番号 | 使用量                    | 輸血量    | 検査事項                        | 輸血前                             | 使用前                              | 使用后                             |
|-------|-----|------------------------|--------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 新鮮血輸血 | 61  | 400cc                  | 700cc  | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 250<br>1.4<br>2'<br>227,000     | 250<br>1.5<br>2'30''<br>120,300  | 260<br>2.0<br>3'<br>97,900      |
|       | 62  | 950cc                  | —      | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 340<br>1.4<br>2'<br>204,270     | *360<br>1.3<br>5'30''<br>120,300 | 400<br>1.2<br>5'30''<br>128,750 |
|       | 63  | 300cc                  | 900cc  | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 350<br>2.0<br>4'30''<br>255,360 | *360<br>1.7<br>4'<br>188,160     | 380<br>1.5<br>4'<br>135,780     |
| 血小板輸血 | 64  | 全血700ccの血小板生食水200cc浮游液 | 1200cc | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 320<br>1.2<br>2'30''<br>155,160 | 280<br>1.5<br>6'<br>66,720       | 360<br>1.1<br>5'<br>113,800     |
|       | 65  | 全血600ccの血小板生食水200cc浮游液 | 1100cc | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 360<br>1.6<br>2'<br>240,000     | 300<br>2.0<br>5'<br>50,240       | 380<br>1.9<br>4'<br>50,240      |

\*: 輸血中期の値

図10 新鮮血輸血例



wettable container を用いた。血小板の分離には交叉適合した給血犬より無菌的に Sequesterene-Na<sub>2</sub> 液加に採血し直ちに数回遠心分離していわゆる platelet rich plasma とし、これを生理的食塩水 200cc に稀釈して血小板浮游液を作製した。保存血輸血終了後

にこの血小板浮游液を点滴静注して効果を観察した。

成績：2例とも血管抵抗，ヒアルロニダーゼ拡散性の改善が著しく卓効がみられた。No. 64 では血小板が輸血前の74%まで回復して血小板の増加が著明であるが他の No. 65ではむしろ減少した。

図11 血小板輸血例

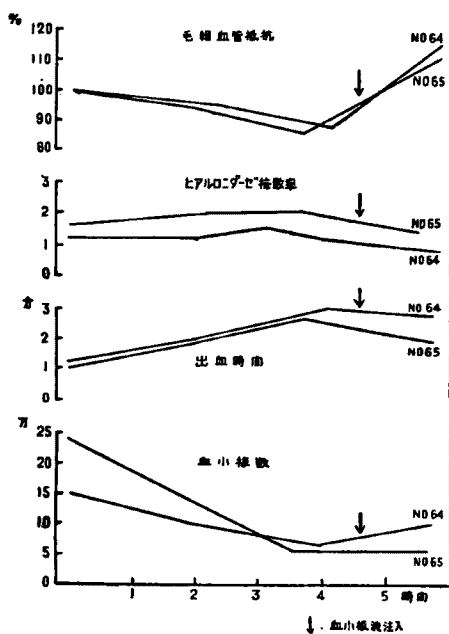


表 5 組織トロンボプラスチン製剤使用例 (実験例)

| 実験薬剤         | 犬番号 | 使用量   | 輸血量    | 検査事項                        | 輸血前                             | 薬剤使用前                          | 薬剤使用后                       |
|--------------|-----|-------|--------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Manetol      | 66  | 2 cc  | 800cc  | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 300<br>1.0<br>6'<br>125,810     | 260<br>2.0<br>6'<br>44,500     | 400<br>1.0<br>5'<br>57,200  |
|              | 67  | 3 cc  | 800cc  | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 350<br>2.0<br>4'30''<br>169,600 | 340<br>2.5<br>9'<br>49,900     | 350<br>1.5<br>7'<br>72,160  |
| Tachostyptan | 68  | 10 cc | 600cc  | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 220<br>1.2<br>2'30''<br>117,040 | 200<br>1.0<br>13'<br>26,220    | 230<br>1.5<br>10'<br>30,100 |
|              | 69  | 10 cc | 1150cc | 血管抵抗<br>透過率<br>出血時間<br>血小板数 | 280<br>2.6<br>2'30''<br>224,280 | 260<br>1.4<br>7'30''<br>49,590 | 250<br>2.8<br>6'<br>25,980  |

|                                      |    |       |        |      |         |         |         |
|--------------------------------------|----|-------|--------|------|---------|---------|---------|
| Trostin                              | 70 | 10 cc | 1000cc | 血管抵抗 | 280     | 200     | 340     |
|                                      |    |       |        | 透過率  | 1.5     | 2.0     | 1.3     |
|                                      |    |       |        | 出血時間 | 2'30"   | 5'      | 4'30"   |
|                                      |    |       |        | 血小板数 | 209,880 | 137,800 | 41,880  |
|                                      | 71 | 10 cc | 1000cc | 血管抵抗 | 380     | * 360   | 370     |
|                                      |    |       |        | 透過率  | 2.2     | 2.5     | 2.2     |
|                                      |    |       |        | 出血時間 | 3'      | 3'      | 3'30"   |
|                                      |    |       |        | 血小板数 | 234,120 | 123,600 | 70,630  |
| Na-Naphthionic acid<br>(Naphthionin) | 72 | 1.0 g | 1000cc | 血管抵抗 | 300     | 280     | 360     |
|                                      |    |       |        | 透過率  | 1.5     | 2.2     | 1.7     |
|                                      |    |       |        | 出血時間 | 2'30"   | 7'      | 6'30"   |
|                                      |    |       |        | 血小板数 | 157,400 | 70,950  | 52,640  |
|                                      | 73 | 3.0 g | 1000cc | 血管抵抗 | 400     | 380     | 400     |
|                                      |    |       |        | 透過率  | 2.0     | 2.5     | 2.2     |
|                                      |    |       |        | 出血時間 | 4'30"   | 4'30"   | 4'      |
|                                      |    |       |        | 血小板数 | 253,340 | 135,660 | 117,000 |

\*: 輸血中期の値

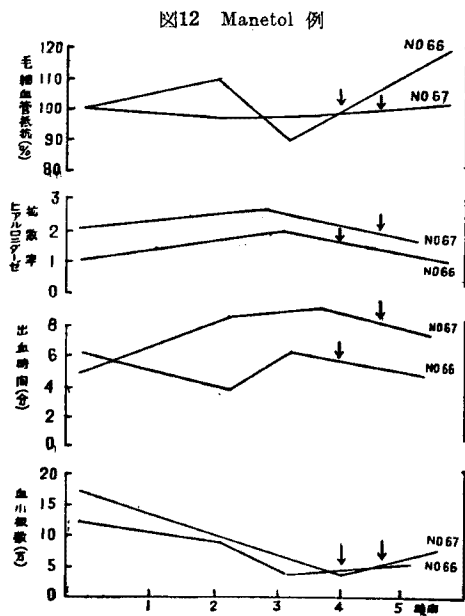
第7項 Thromboplastin 製剤 (表5)

方法: 凝固系に作用する純組織トロンボプラスチン製剤 Manetol, Tachostypton, Trostin と合成剤 Na-Naphthionic acid を用い血管系にいかなる影響を及ぼすか観察した。

No. 71の Trostin 例は輸血と併行持続点滴したほかは全部輸血終了後に静注した。

成績:

1. Manetol (No. 66, 67) (図12)

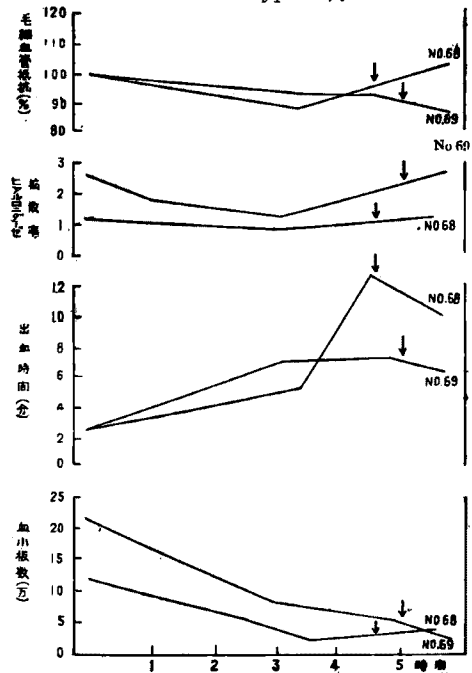


血管抵抗, ヒアルロニダーゼ拡散, 出血時間と血小板いづれも改善が著しく, 想像に反して血管系にも有効であった。

2. Tachostypton (No. 68, 69) (図13)

出血時間は短縮がみられるが拡散性は増加し血管抵抗も減弱するものがあり, あまり効果は認められなかった。

図13 Tachostypton 例

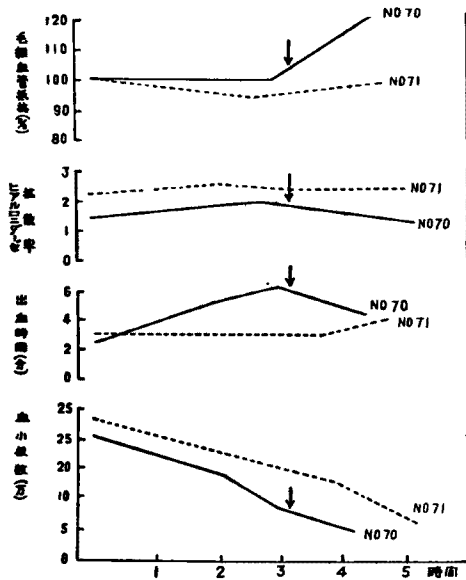




3. Trostin (No. 70, 71) (図14)

血管抵抗は改善されるが拡散性, 出血時間は増悪するものがあり効果は不確実である。

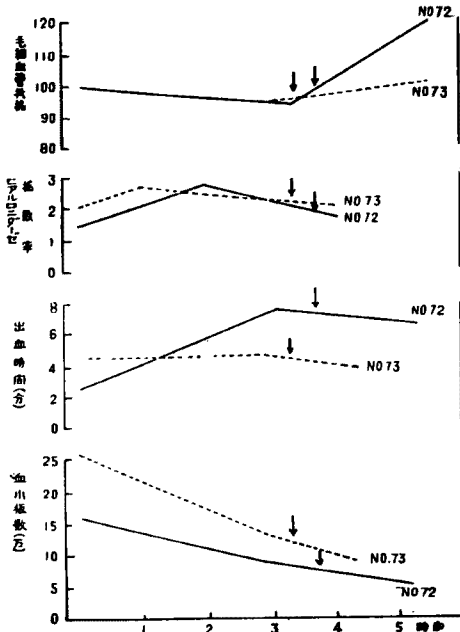
図14 Trostin 例



4. Na-Naphthionic acid (Naphthionin) (No. 72, 73) (図15)

血管抵抗, ヒアルロニダーゼ拡散性, 出血時間は

図15 Na-Naphthionic acid 例



すべて著しい改善がみられ血管系に対しても有効であった。

第8項 Serotonin (図16, 17)

方法: 家兔に Serotonin 0.25, 1.5, 3mg/kg を静注して出血時間と毛細血管抵抗を測定した。

成績: 出血時間は量を増すごとに短縮され血管抵抗は 3mg/kg 投与で最高で70%の増加がみられた。

図16 セロトニン静注後の出血時間

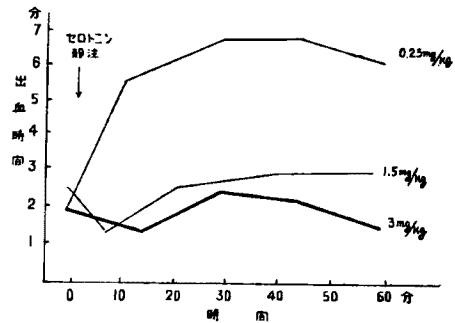
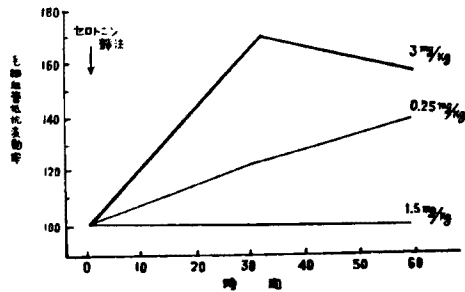


図17 セロトニン静注後の毛細血管抵抗 (実験例・家兔)



第3節 小括

以上種々実験の結果 Cortisone, Adrenochrome, 新鮮血および血小板輸血は, 保存血輸血時の血管障害に対しても有効であり, 線維素溶解現象による血管系の障害には  $\epsilon$ -Aminocapron 酸が確実に奏効した。また凝固系に作用する Thromboplastin 製剤でも Naphthionin, Manetol などは血管系にも有効である。したがってこれらを作すればより効果をあげうと思われる。

これら薬剤を投与する場合, 治療的に輸血終了後ないし出血傾向発現後に使用するよりは輸血前よりあるいは輸血と併行して持続的に使用の方が望ましくまた確実である。

Serotonin 投与により著明な血管抵抗増加と出血

時間の短縮がみられ、血管機能改善治療の一つの暗示を与えられた。

### 第3章 総括および考按

大量輸血に伴う出血傾向の発現には血管系、血小板系、凝固系の因子が多数関与し各々の場合にも個体差が大きくて、一般の外傷、手術などの出血とは根本的に異なりその処置もまたはるかに複雑であり困難である。一度出血が発現すれば適当に早急な治療を行わないと死に至らしめることも珍しくなく、出血傾向の治療に当つてもその原因がいかなる因子の障害によるかを正確に診断して周到な予防策と合理的な治療体系を確立しなければならない。砂田外科教室では予防治療対策の確立されなかつた以前には3例の死亡例があつたが、最近では事前にこれを予防し出血傾向が発現すれば強力な治療処置を講じて1例の死亡例も見えていない。

出血傾向発現時毛細血管抵抗の減弱と血小板の減少が必ず存在しており、出血傾向の第一素因と思われる血管系の予防治療がまず第一の緊急事であり、血管因子に影響を与える治療剤を実験的に使用しその治療効果のみられた薬剤について多少の考察検討を加える。

#### 1. ホルモン

Cortisone, ACTH の副腎皮質、脳下垂体ホルモンは止血機構を非特異的に著しく亢進させることはよく知られている。Robson & Duthiel<sup>13)</sup>はCortisone, ACTH を投与して毛細血管抵抗が著明に増加する事実を認め、これは非特異性Stressによりalarming Stimuliの結果副腎皮質が活性化しGlucocorticoid hormoneの上昇によつて起るもので、血管抵抗は刺戟に対する副腎皮質の反応指数であるといつている。またKramar<sup>55)</sup>は白ネズミに色々のStressを加えて血管抵抗を測定した結果、Stress後2~5日間抵抗の増加する初期増加があり次いで急激に下降して20~25日間異常低下を続けるcapillary crisisの後回復するといひ、毛細血管抵抗の初期増加はACTH分泌によりひき出されるCortisoneの増加に基因し、一方capillary crisisは前葉分泌に根本的に関係のない副腎皮質の低下の結果と考えている。したがつてこの考えから推せば手術侵襲自身ともなう血管性出血傾向は手術直後よりも2~5日おくれで現われやすい。渋谷<sup>32)</sup>は胃切除後第7病日に血管抵抗の激減とヒスタミン増量による血管性出血傾向の症例をあげている。しかしこの例では輸血量が800ccで

あり循環血液量を上廻るような大量になれば、輸血自体がStressとなり手術侵襲によるものも加わつて強大なStressとなつて脳下垂体副腎系の不全状態が発来するとも考えられる。

臨床的にはJacobson<sup>56)</sup>は18例のpseudohemophiliaの患者にcortisoneを投与し17例に出血時間の短縮をみ出血傾向を予防しまた消失させている。Stefanini<sup>10)</sup>もCortisoneは血小板に種々の変化を及ぼし凝固時間を短縮させて血管抵抗を増加させるとし、血管性紫斑や特発性血小板減少症に有効であるといつている。

Ungar<sup>57)</sup>はACTH, CortisoneはSplenin Aを介して毛細血管を増強せしめるとともにAntifibrinolysin作用をも増強せしめる、一方Splenin BはDOCAなど介して分泌され血管抵抗を減弱せしめるという。

このようにCortisone, ACTHの毛細血管抵抗を増大させることは多くの者に認められている所であるが、この他にも骨髓に作用して血小板産生を促進させ、抗原抗体反応を抑制する働きもあり、輸血による血小板の減少が一種の抗原抗体反応によつても起ると考えられる現在、血小板減少を制禦しまたアレルギー反応による血管壁脆弱化を防止する。

この他Cortisoneには抗ヒアルロニダーゼ作用もあつてこれはOpsah<sup>58)</sup>によつて証明されている。実験的に動物に脳下垂体、副腎皮質を摘除すれば血中のヒアルロニダーゼ抑制因子は減少してヒアルロニダーゼの拡散が増加する。

以上Cortisoneの血管系への効果は著者の保存血輸血時においても認められたことであり、保存血輸血による出血傾向に対して最も有力な治療剤であつて、急性の出血症状を阻止し病状を軽減してさらに完全な緩解を望むことができる。使用方法でも輸血前からまたは輸血とともに比較的少量を予防的に投与すればこれらの作用は一層確実である。

#### 2. Adrenochrome

Adrenalineが生体で酸化されて生ずる物質の1つにAdrenochromeがあり、これを安定化したものがsemicarbazoneで種々誘導体が市販されている。本物質の生体への影響は完全に究明されていないが、血管壁強化作用、血管壁透過性の抑制作用があり強烈な止血作用を持つていて、現在用いられている血管強化剤中優れたものの1つとしてあまねく使用されている。森田<sup>39)</sup>は臨床的に患者の半数に透過抑制作用のあることを報告し、宮尾<sup>54)</sup>は本剤を使用して

毛細血管抵抗透過度を測定し人体では Rutin の20倍の効果が有り、ビタミンC、ビタミンPをはるかに凌駕することを認めまた抗ヒアルロニダーゼ作用の存在することも確かしている。血管性紫斑や Pseudohemophilia に Adrenochrome を用いて一時的の改善を見たものもある<sup>10)</sup>。

この他 Adrenochrome には酵素的および血管強化作用からみて Corticoid に類似性があり Stress 緩和作用のあることが認められ血管系に一層の効果を現わす<sup>60)</sup>。

保存血輸血時にも大量を併用すれば血管抵抗の変動は少なくヒアルロニダーゼ拡散性も著明に抑制されて期待の持てる薬剤である。

### 3. $\epsilon$ -Aminocaproic acid

大量輸血時よく線維素溶解現象による出血傾向に遭遇するが、非発現例でも多くに線維素溶解酵素の活性化が認められ血清の毛細血管透過性亢進作用が増加して血管抵抗が減弱する。大量保存血輸血によつては輸血という Stress と保存血中に存在する線維素溶解酵素によつて一層つよく線溶現象が発現し、肺、脾、前立腺、子宮などの侵襲に伴う輸血では常にこの現象を防止しなければならない。 $\epsilon$ -Aminocaproic acid が線維素溶解現象に著効のあることを認めたが、Cortisone, ACTH もこれを助成するためには是非使用したい薬剤である。保存血を大量輸血する場合には、輸血前において患者にすでに線維素溶解現象が発現している場合が多いので、この点に留意して予防対策を怠つてはならない。

### 4. 新鮮血輸血

従来より新鮮血は保存血に比してはるかに副作用の少ないことはよく知られ、出血性素質のある患者には勤めて新鮮血が愛用されている。凝固因子の欠乏による出血傾向には最良の方法であるが、Hyman<sup>29)</sup>のいうように血液保存中に有形成分が崩壊され、血漿蛋白の変性ないし有害物質の形成も考えられ血管壁に対して障害をおこし抵抗を減弱するという可能性もあるので、実験的に新鮮血輸血を行ない血管反応を観察した。新鮮血を単独に大量輸血しても保存血輸血に比して極めて有効であり、たとえ大量の新鮮血が得られない場合であつても保存血と交互に輸注すれば良好な結果がえられる。

### 5. 血小板輸血

血小板減少によつて出血傾向を発現しやすくなるのは、特発性血小板減少症ばかりでなく他の血液疾患や大量保存血輸血などの二次的の血小板減少症に

もいえることである。Wright<sup>61)</sup>によれば抗凝固剤は血小板相互の粘着凝集を妨げるがガラス面に粘着するのを阻止しえないという。Stefanini<sup>62)</sup>からも non-wettable container を用いないと受血者血流に到着しない血小板は70~75%にまで及ぶといひ、保存血液中には血小板は皆無の状態といえる。このことは保存血輸血で血小板減少がいかに惹起されるかを物語るものである。

従来血小板減少の患者に血小板輸血が行なわれ出血症状の停止、出血時間の短縮、毛細血管抵抗の上昇、血餅収縮の増強、プロトロンビン消費の改善がみられ、血管系に対しても著効のあることが認められている。保存血輸血によりもたらされた血管抵抗減弱、血小板減少に血小板輸血を行ない、血小板の増加とともに血管抵抗の増加、拡散性の抑制、出血時間の短縮など血管系にも有効であることがわかつたが、血管系と血小板の間に密接な関係のあることを知つた。

しかし血小板輸血の価値は受血者の病的状態のために体内生存期間が著しく短くなり(4~5日)<sup>62)</sup>、また臨床上治療の目的で大量が必要ということになると自ら制限がある。

### 6. 組織トロンボプラスチン製剤

一般に凝固障害のある出血性疾患に多くの場合血管障害が存在しており、血管系と凝固系の関連性も相像されている(Spaet)<sup>15)</sup>。したがつて純凝固剤が血管に対していかに影響するかは問題であるが、実験的に Manetol, Tachostyptan, Trostin, Naphthion 酸を使用した結果、効果が不確実であるとはいへ Naphthion 酸と Manetol は血管障害を改善させており比較的有効であつた。葛西<sup>63)</sup>も保存血輸血で血管性因子の障害を主とするときは、Naphthion 酸が有効であることを認めている。それ故大量の保存血輸血で凝固能の低下している場合、凝固系ばかりでなく血管系にも期待しうる薬剤である。

### 7. Serotonin

損傷を受けた細血管が広範囲に持続的収縮を行なうのは血小板の崩壊により放出された Serotonin によるもので、血管系、血圧に及ぼす Serotonin は常に変化に富むものである<sup>64)</sup>。保存血中および大量保存血輸血を受けた患者の血中には血小板と同様に Serotonin も減量しており、このことは出血傾向とくに止血機構の障害になりうることは想像できる。Serotonin 投与で毛細血管抵抗の増加と出血時間の短縮がみられ血管系に及ぼす影響が大で、保存血輸

血により急速に発現した出血傾向の治療の上にも意義あるものと思われるが、この照に関しては今後に残された課題であろう。

大量輸血による出血傾向の血管系の治療には、以上のほかに抗ヒスタミン剤がある。循環血量を上廻るほどの大量輸血では血小板の減少が著明でヒスタミン遊離が高度の場合があり、血管性出血傾向の一因にもなるので抗ヒスタミン剤により中和して、アレルギー性副反応をも抑制しなければならない。大量の輸血量でなくてもヒスタミンが潜在していることがあり、保存血輸血量が大になれば一応試みるべき薬剤である。

一般出血性疾患の治療にビタミン剤があげられるが、輸血による急性の出血傾向の治療には有効であるとはいえない、むしろ予防的効果を期待すべきである。ビタミンCは毛細血管を構成する上に重要不可欠のもので、この欠乏があれば毛細血管内皮細胞の結合異常を起し、毛細管の透過性の増加により出血を発現する。外科患者では不顕性のビタミンC欠乏が稀でなく低栄養の患者では術前より十分のビタミンCを投与して、内皮細胞の結合を緊密にし出血傾向を防止することが必要である。

Flavone系誘導体は現在ビタミンPと総括的に呼ばれ、Rutin, Hesperidin, Coumarin, Esculinがあるが毛細血管抵抗性を増強して透過を抑制するといわれる。しかし一般にその作用は弱く効果がみられても極めて徐々であり大量を与えねばならない。高血圧患者、糖尿病患者の外科手術に当つては前以つてFlavone剤を与えるのも一方法である。

カルシウムは毛細血管壁を緻密にし有形成分の漏出を防ぐが、大量輸血で問題になるのはクエン酸の蓄積により低カルシウム血症を起す場合で、血管自身に対するカルシウムの影響はない。ただ術前に低カルシウム血症を伴う特別な例ではカルシウムあるいはビタミンDを投与して血管を強化しておかねばならない。

大量輸血にもとづく出血傾向はその成立機序が決して一様ではなく、個々の例によつて異なつてはいるが、その発現時には血管因子の障害が存在しており血管抵抗減弱とともに血小板減少や凝固系の障害が加わつて著明な出血を急速に招いてくる。したがつて侵襲も大で大量の輸血が予相される場合にはあらかじめ予防対策を講ずるのが肝要である。それにはCortisone, ACTH, Adrenochrome, ビタミンCなどを投与して術前に血管抵抗を増強し、肺、脾、

前立腺、子宮などの手術では線維素溶解現象が現われやすく、 $\epsilon$ -Aminocapron 酸の術前投与のごとき特殊な事情を忘れてはならない。

輸血を開始すればこれと併行してCortisone, Adrenochrome, 血管にも作用するNaphthion 酸, Manetolの凝固剤も加えて持続的に投与し、できれば新鮮血輸血を行なう。新鮮血が多量入手できない場合なら保存血と新鮮血を交互に輸血するのも有効な一法である。大手術に際しては大量輸血によつて血小板が高度に減少するので、できればあらかじめ血小板輸血の準備も必要である。しかしながら実際的には困難でせいぜいnon-wettable containerを用いて新鮮血を採血輸血することで満足しなければならないであろう。輸血中 $\epsilon$ -Aminocapron 酸で線維素溶解現象を防止するのは勿論でヒスタミンの遊離に対して抗ヒスタミン剤を使用することも忘れてはならない。

不幸にして一度出血傾向が発現すれば上記の処置、薬剤を強力に併用あるいは重複して投与し酸素を十分に与え強心にもつとめてショックを防止しなければならない。

また基礎疾患による患者の状態も十分考慮に入れる必要があり、とくに肝障害ではクエン酸中毒を起しやすく血清蛋白の変性により毛細血管を障害して凝固障害とともに出血性素因を作るといわれ<sup>65)</sup>、その治療改善が先決問題である。その他血液性疾患、血管性疾患にも勿論留意されねばならないが、低栄養、高血圧、糖尿病、癌の患者でもビタミンC、およびP, Adrenochrome, 時にはCortisone, ACTHなどを与えて血管壁を強化しておく必要がある。また線維素溶解現象が不顕性ながら惹起されている場合もあり輸血のStressによつて促進されるので、この方の改善も忘つてはならない。

以上のごとく大量保存血輸血に伴う出血傾向に対して個々の事情に即応した個々の用意は当然必要であり、このように出血傾向に対して慎重に用意し予防対策を立てて臨めばこれを避けることができ、よく制御しうるものである。また治療においてもかなり有効であるように思われる。

#### 第4章 結 語

保存血大量輸血によつて起る血管因子障害に対して種々な薬剤を投与し処置を施して、毛細血管抵抗、ヒアルロニダーゼ拡散率、出血時間、血小板数よりその血管系に及ぼす影響を観察し、次のような結論

をえた。

1. Cortisone の静脈内持続点滴は血管性障害に著効がある。

2. Adrenochrome 剤も血管因子を改善し、その変動を少なくする。

3. 新鮮血、血小板輸血によつても血管因子障害が改善された。新鮮血の場合保存血と交互に輸血しても著効が認められた。

4. 線維素溶解現象による血管壁障害には  $\epsilon$ -Aminocapron 酸が有効である。

5. 凝固系に作用するtromboplastin 剤にも Naphthionin 酸, Manetol は血管系に効果を示す。

6. 以上各措置を治療としてよりも輸血前または輸血と併行して予防的に行なうとき一層の効果があつた。またこれらを併用すれば作用を増加する。

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。

稿を終るに臨み、多年ご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ともに終始直接ご指導、ご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。また常にご教示くださいました杉原博博士に深甚の謝意を表するとともにご援助をいただいた佐藤訓三、伊達和、須藤和夫、阪田光昭の諸博士および輸血研究班の諸学生のご厚意に感謝します。

(本研究は文部省科学研究費の援助によつた。)

#### 参 考 文 献

- 1) Bell, W. N.: Med. Clin. North America, **37**, 1843, 1953.
- 2) Stefanini et al.: Clin. Res. Proc., **2**, 61, 1954.
- 3) Crosby, W. H. & Howard, J. M.: Blood, **9**, 439, 1954.
- 4) Artz, C. P. et al.: Surgery, **37**, 469, 1955.
- 5) Howland, W. S. et al.: Surg. Gyne. & Obst., **101**, 478, 1955.
- 6) Krevans, J. R. & Jackson, D. P.: J. A. M. A., **159**, 171, 1955.
- 7) Clifton, E. F. et al.: Surgery, **40**, 37, 1956.
- 8) 砂田ほか: 血液と輸血, **2**(5): 42; **2**(6): 44; **3**(1): 35, 1956; **3**(5): 131, 1957; 福岡医誌, **48**(4): 457, 1957; 日本医事新報, **1733**, 3, 1957.
- 9) 渋谷: 日医会誌, **36**(4): 199, 1956. 血液と輸血, **2**(5): 18, 1956.
- 10) Stefanini, M. & Dameshek, W.: The Hemorrhagic disorders, Grune & Stratton, New York, 1955.
- 11) 中沢: 日本医事新報, **1562**, 1950, 昭29.
- 12) 佐藤ほか: 診断と治療, **39**, 119, 昭26.
- 13) Robson, H. N. & Duthie, J. J. R.: Brit. Med. J., **2**, 971, 1950.
- 14) 松岡: 血液討議会報告, **4**, 123, 昭26. (永井書店)
- 15) Spaet, T. H.: Blood, **7**, 641, 1951.
- 16) Moolten, S. E. & Vorman, L.: Am. J. Clin. path., **19**, 701, 1949.
- 17) Zweifach, B. W.: Anat. Rec., **59**, 83, 1934.
- 18) Chen, T. I. & Tsai, C.: J. physiol., **107**, 280, 1948.
- 19) Cella, L. J. & Means, J. A.: Marquette Med. Rev. **13**, 67, 1948.
- 20) Krogh, A.: The Anat. & physiol. of capillaries, New Haven, Yale Univ. Press, 1936.
- 21) 西丸: 血液討議会報告, **3**, 111, 昭25.
- 22) Mac Farlane, R. G.: Quart. J. Med. **10**, 1, 1941.
- 23) Laborit, H.: Réaction organique a l'agression et choc, 1955. 山口訳, 最新医学社, 1956.
- 24) 桂, 葛西: 血液と輸血, **4**, 29, 昭32.
- 25) 徳沢ほか: 日本輸血学会雑誌, **5**, 240, 1959.
- 26) Chamber, R. & Zweifach, B. W.: Physiol. Rev., **27**, 436, 1947.
- 27) Zweifach, B. W.: Am. J. physiol., **130**, 512, 1940.
- 28) 安平, 山本: 血液学討議会報告, **3**, 175, 昭25. (永井書店)
- 29) Hyman, J. A. M. A., **159**, 1480, 1955.
- 30) 渋谷: 日本臨床, **15**, 59, 昭32.
- 31) 畔柳: 線維素溶解酵素, 1954, 医学書院.
- 32) 渋谷: 外科研究の進歩, **5**, 103, 昭32.
- 33) Elster, S. K.: Am. J. physiol. **156**, 429, 1949.

- 34) 林：東京医事新誌, 68(4), 4, 1951.
- 35) Zweifach, B. W. & Chamber, R.: *Ann. Surg.*, 120, 232, 1944.
- 36) Zweifach, B. W. et al.: *Ann. New York Acad. Sciences.*, 49, 553, 1947.
- 37) 波沢：ショックの臨床, 1956, 医学書院.
- 38) 松岡：最新医学, 9(10), 1461, 昭29.
- 39) Stefanini, M. & Chatterjea, J. B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 79, 623, 1952.
- 40) 神原：血液と輸血, 3(5), 13, 1957.
- 41) 佐藤：岡山医学会雑誌, 71, 1205, 昭34.
- 42) Stefanini, M. et al.: *Blood*, 7, 53, 1952.
- 43) 吉植：日本内科学会雑誌, 39, 222 & 281, 1951.
- 44) Ledingham, J. C. & Bedson, S. P.: *Lancet*, 1, 1674, 1914. *Lancet*, 2, 311, 1915.
- 45) Roskam, J.: *Sung*, 8, 129, 1934. *Sung*, 8, 605, 1934.
- 46) 桂：大阪医会誌, 22, 273, 716, 816, 1923. 23, 662, 727, 1924.
- 47) Clark & Jacobs.: *Blood*, 5, 320, 1950.
- 48) Dameshek, W.: *Blood*, 8, 382, 1953.
- 49) 天野：血液討議会報告, 4, 195, 1951. (永井書店)
- 50) Muirhead, E. E.: *Surg. Gyne. & Obst.*, 92, 734, 1951.
- 51) Colney, C. L.: *Maryland. Med. J.*, 1, 547, 1952.
- 52) 神原：ヒアルロニダーゼと臨床, 1953. (医学書院)
- 53) 大谷：日本外学会雑誌, 51(31), 192, 昭32.
- 54) 宮尾：治療, 37, 1114, 昭30.
- 55) Kramar, J.: *Am. J. physiol.* 175, 69, 1953. *J. Lab. Clin. Med.*, 43, 395, 1954.
- 56) Jacobson, B. M.: *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 92, 471, 1953.
- 57) Ungar, G., & Damgaard, E.: *J. exp. Med.* 93, 89, 1951.
- 58) Opsahl, J. C.: *Yale. J. Biol. Med.*, 21, 255, 1949. 22, 115, 1950.
- 59) 森田 アドナ文献集, 1, 13, 1957.
- 60) 田多井：日新医学, 45, 183, 昭33.
- 61) Wright, P.: *Lancet*. 6786, 605, 1953.
- 62) 加藤佐か：出血傾向, 195, 昭32. (金原出版株式会社)
- 63) 葛西…第15回日本医学会総会学術集会演説要旨, 主題55, 1959.
- 64) 岩崎：呼吸と循環, 6, 11, 1958.
- 65) 山中：最新医学, 13(3), 245, 昭33.

**Disorders in Vascular Factor and its Prevention in Reference  
to Hemorrhagic Tendency Following Massive  
Transfusions of Preserved Blood**

**Part II: Studies on the Prophylaxis and Therapy of Vascular Disorders**

By

**Yoshishige HIRAO**

The II<sup>nd</sup> Department of Surgery, Medical School Okayama University  
(Director: Prof. T. SUNADA M. D.)

Concerning the vascular disorders caused by massive transfusions of preserved blood, the influence of several treatments on the vascular system was estimated by the capillary resistance, hyaluronidase diffusion ratio, platelet count and bleeding time.

There was a striking effect on the improvement of the vascular disorders as continuous injection of intravenous hydrocortisone.

Fresh blood and platelet transfusions improved the vascular impairments, same as in adrenochrome. And an effectiveness was observed even in alternated transfusion of the fresh and the preserved blood.

*e*-Aminocaproic acid was useful for the correction of vascular disorder due to fibrinolysis.

Moreover thromboplastin preparations, such as Manetol, and Naphthionic acid were also effective.

It was proposed that those measures described above should be performed as prophylaxis before or during blood transfusions, rather than as a therapeutics after transfusions.

---