

保存血大量輸血に伴う出血傾向に対する 線維素溶解現象の発現とその対策

第 1 編

保存血大量輸血時の線維素溶解現象発現機序に対する検討

岡山大学医学部第二外科教室 (主任：砂田輝武教授)

大学 院 生 小 野 晶 美

〔昭和 35 年 4 月 25 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言

第 2 章 実験材料並びに方法

第 3 章 臨床的観察

第 4 章 実験的観察

第 5 章 考按並びに総括

第 6 章 結 語

第 1 章 緒 言

抗凝固剤を使用しないで無菌的に採取された血液がひとたび凝固したのち再び流動性になるという事実は、既に一世紀前より知られていたが、当時はあまり医学者によつて注目されなかつた。

Dastre¹⁾ は大出血をおこした犬の血液について実験し、無菌的に採取された線維素が、生理的食塩水中において溶解する事実を認め、始めて線維素溶解現象 Fibrinolysis という言葉を使用した。

Nolf²⁾ は肝臓と線維素溶解作用との関係を研究し、肝切除犬にペプトン水を静注すると線維素溶解現象が発生する事、in vitro で血漿にクロロホルムを加えてよく振盪する事によつて同じ現象が発現する事を明らかにした。

1936年 Macfarlane³⁾ は胆嚢炎患者において、胆嚢摘出後患者より採取した血液より血清をえる為、37°C に一夜保存しておいた、翌朝採取された血液には、昨晚みられた凝血塊はみられず、血液は再び流動性を示しているのを発見した。数日後彼は Yudin により発表された論文を読み非常な興味を覚えた。その論文によれば、急死または不慮死をとげた人より採取された血液は凝固するが、1 ないし 2 時間後に再び流動性となり、も早凝固しない。この事を利用して、ロシアにおいては外傷死をとげた人の血液に抗凝固剤を使用しないで輸血に利用しているとい

う事である。

そこで Macfarlane は外傷死をとげた人は強烈な shock をともなつており、当然外科手術、外傷の患者においても或る程度の線維素溶解現象が発生するのではないかと考えてこれを調べた所、手術患者 29 例中 24 例において、術前線維素溶解現象陰性でしかも術後一過性に、線維素溶解現象が強く出現するのを認めたが、正常人においては殆んど線維素溶解現象を認めなかつた。当時 Macfarlane は臨床的意義よりも学問的興味よりこれを取り上げて発表したのであつた。

1941年 Reimann⁴⁾ は線維素原、血小板、出血時間正常で、凝固障害およびビタミン C 不足もない患者に発生した出血性紫斑病による一死亡例を報告した。患者の血餅は 36 時間後に完全に流動性を示し、線維素原、白血球、血小板は流動血中に発見されなかつた事より purpura thrombolytica と名附けた。

1946年 Tagnon⁵⁾ は火傷、出産時における出血性ショック、外傷性ショックにおいて線維素溶解作用を、1949年 Molony⁶⁾ は早期胎盤剝離例において、1952年 Tagnon⁷⁾ は転移を伴う前立腺疾患において線維素溶解現象による afibrinogenemia が原因と考えられる出血傾向の発現を観察した。このように線維素溶解現象に起因する出血傾向に対して線維素溶解性紫斑病⁸⁾ Fibrinolytic purpura という術語が提唱され今日迄諸種の疾患にともなつて発生した出血

傾向例が幾多報告され諸家の注目するところとなっている。

近年麻酔および血液銀行の発達にともなつて、大手術が容易に行なわれるようになった反面、大量輸血により発生する障害として新に出血傾向という問題に外科医は当面することになった。すなわち細菌汚染、溶血、型違いの輸血を行なわなくとも大量輸血が行なわれた場合に発生する出血傾向であり、この場合手術創面よりの瀰漫性出血のみでなく、皮膚および皮下の点状斑状出血、粘膜出血、胃腸管出血、血尿、胸腔および腹腔内出血として現われ、更に輸血を行なうも阻止しえず、かえつてこれを促進する結果となり、患者はこれが為に遂に死亡する場合がある。外国においては Stefanini (1952)⁹⁾ Bell (1953)¹⁰⁾ Krevans (1955)¹¹⁾ Kliffon¹²⁾ (1956) 等の報告にみられる。わが国においては砂田 (1956)¹³⁾ 渋谷 (1956)¹⁴⁾ 徳沢 (1956)¹⁵⁾ 等において報告されており、その際線維素溶解現象が一因となる事が示唆されている。又 Kliffon 等は出血傾向と輸血量とは関係があるという。

然し大量輸血の行なわれる場合は外科的侵襲、大出血、ショックその他生体に侵襲の加わっている場合である。われわれの経験した臨床例より考えてみても大量輸血による出血傾向に対して、線維素溶解現象が一因をしめるとしても、輸血自体によるものか、生体に加えられた侵襲により発現するかは疑問である。

著者は臨床的観察および動物実験において線維素溶解現象の発生機序、とくに輸血との関係、また線維素溶解現象が発現した場合の治療方針を追求する為に本研究を行なつた。

第2章 実験材料並びに方法

a) 実験材料

体重 10 kg 前後の健康成犬を使用して実験を行なつた。

b) 保存血作製法

犬の股動脈を露出しこれより脱血した。この血液を ACD 液を入れた日本血液銀行提供の血液保存瓶に入血と同じく血液 100 cc に対し ACD 液 25 cc の割合で採取し、ただちに 4°~6°C の冷蔵庫に入れ保存した。以上の装作は無菌的に行なつた。

c) 輸血方法

受血犬は気管内閉鎖循環麻酔を用いて実験を行なつた。まず一側の股静脈を露出し、クロスマッチ試

験に合格し、しかも溶血のない14日前後保存の血液を点滴注入した。輸血速度はクエン酸中毒で死亡しない範囲なるべく速く輸血し (1cc/分/kg 前後の速度)、輸血量に応じて脱血しつつ輸血した。

d) 検査事項および測定方法

1. 出血時間 Duke 氏法による。
2. 凝固時間 Lee-white 氏法による。
3. 血小板数 Fonio 氏法による。
4. 線維素原 Tyrosin 法による¹⁶⁾。
5. 線維素溶解作用の測定¹⁷⁾: 被検血液 9 容に 4 %クエン酸ソーダ 1 容を加えて採血し、直ちに 2000 r. p. m. 10 分間遠沈し、血漿を分離する。これを 2 本の試験管にとり、 7.5×10^{-3} M 塩化カルシウムで 1:25 に稀釈、おのおのにヴェロナール緩衝液を加え pH 7.4 とする。これを 37°C 孵卵器に入れ、45 分および 24 時間後の線維素を加水分解し、フェノール試薬で発色、光電比色計で測定する。

線維素溶解率 =

$$\frac{\text{最初の線維素量} - 24\text{時間後の線維素量}}{\text{最初の線維素量}} \times 100$$

0~15% 減少は正常範囲、16~35% 減少は中等度陽性、36~85% 減少は強度陽性、86~100% 減少は完全溶解を示す。

6. 抗線維素溶解作用の測定¹⁸⁾ 線維素溶解酵素液製作: 血漿にクロロホルムを加え 30 分よく振盪し、これを 24 時間ないし 96 時間 37°C 孵卵器に放置後、分液ロートでクロロホルムを除く。

次いで第 1 表に従い、線維素溶解酵素液を生食で稀釈し、稀釈列のそれぞれ 1 cc に被検血漿 0.05 cc 混和し、37°C 孵卵器中で 18 時間加温後、混合液にトロンビン液 (1000 u/cc) 0.1 cc を作用さし、凝固の有無をみる。

第 1 表

稀釈率	cc	被検血液 1000 u/cc トロンビン液	cc	線維素溶解	
				正常人	患者
1:1	1.0	0.05	0.1	不凝固	不凝固
1:2	1.0	0.05	0.1	凝固	"
1:4	1.0	0.05	0.1	"	凝固
1:8	1.0	0.05	0.1	"	"
1:16	1.0	0.05	0.1	"	"
1:32	1.0	0.05	0.5	"	"
1:64	1.0	0.05	0.5	"	"

7. アドレナリンの測定¹⁹⁾ 試薬

i) 砒酸モリブデン試薬: 120gの結晶モリブデン酸ソーダと、20gの結晶砒酸ソーダとを500ccの温水にとかりて濾過し、冷却して1000ccとする。更にこれに10ccのブローム水と、80ccの濃硫酸を加え着色瓶に保存する。この液は不安定で次第に悪くなり有効期間は約2週間である。

ii) 硫酸: a) 0.4N 硫酸および b) 1:1の濃硫酸と水との混合液を用意。

iii) 亜硫酸ソーダ: 粉末亜硫酸ソーダ 10g を 25ccの熱湯中に入れ、よく振盪して冷却し、飽和溶液とす。これは毎日作製する。

iv) 1N の苛性ソーダ液を作り、懸濁物を含まぬように注意する。

v) almuim hydrate: 100gのカリウム明礬を 800ccの温水にとかりて濾過、20°C迄に冷却す。一方 20g の苛性ソーダを80ccの水にとかりておき、これを前者内に静かに添加し、その混合液をよく振盪し、水酸化物の構成を確かにする。更にこの液を Buchner 氏漏斗を用いて硬質濾紙で濾過し、沈澱物は800ccの蒸留水にとかりて使用する。なおこの溶液は pH 5.3 であることが望ましい。

vi) フェノールフタレイン液: フェノールフタレイン 100mg を 0.01N 苛性ソーダ 100cc 液中に溶かしてつくり毎週新しく作りかえる。

vii) acid digestion mixture: 5ccの冷飽和亜硫酸ソーダを 200ccの Florence 氏フラスコにとり 25ccの 1:1 硫酸を加え注意深くよく混和させる。なおこの液は実験毎に作る。

実施: i) 静脈血5ccを採血し、あらかじめ50ccの遠沈試験管にとつた20ccの10%三塩化醋酸中に入れ、充分に振盪し、除蛋白を施す。約1分間1000回転で5分間遠沈し、生じた上澄液を濾過し、その濾過液1ccを更に別の10cc遠沈管にとる。

ii) この1ccに等量の0.4N 硫酸とフェノールフタレイン液2滴を添加し、その混合液が微かにピンク色になる迄 1N 苛性ソーダ液を滴下す。

iii) ついでよく混和された almuim hydrate 2ccを加え更によく混和し、再び 1N 苛性ソーダ液で微かなピンク色に着色さす。

iv) これをよく振盪し、5分間放置後1分間2000回転遠心器に更に5分かけ、その上澄液をすて、試験管内の周囲の液を濾紙により完全にふきとる。

v) これに砒酸モリブデン試薬2ccを加え、沈澱物とよく混和する。

vi) かくしてえた混合液を熱湯中で5分間温め、その液が透明になつた後、acid digestion mixture 3ccを加え、更に熱湯中に10分間温め、その後15分

水中で冷却し、これを 40cc に希釈する。

上液 10cc について光電比色計を用い比色し、その目盛により adrenalin 量の多少を測定す。

第3章 臨床的観察

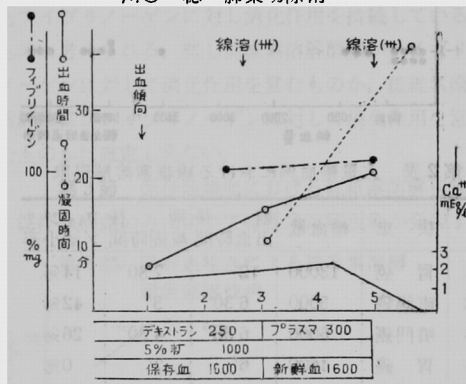
第1節 出血傾向例における線維素溶解現象

臨床例 川○ 稔 気管支拡張症

患者は肺葉切除終了し、閉胸し始めた頃より出血傾向が現われたものである。閉胸の時は手術創に軽度の瀰漫性出血が認められた。手術終了の頃より胸腔ドレインよりの出血が強く、血圧は140より80に下つたので、直ちにデキストラン 250cc、更に保存血の輸血を続けたが、依然として胸腔ドレインよりの出血が持続する為、カルシウム剤、トロンボゲン、ナフチオニン、マネトール、アドナ等の止血剤を強力に使用すると共に、プラズマ 300cc 新鮮血 1600cc を追加使用するも効果なく遂に死亡した例である。輸血輸液総計5500cc、胸腔ドレインよりの出血量は 5153cc に及んだ。

本例の検査成績を見るに、第1図に示すように出血傾向発現時に出血時間6分と軽度延長、2時間後には15分に延長すると共に、フィブリノーゲン

第1図 出血傾向例における線維素溶解現象
川○ 稔 肺葉切除術



100mg%, カルシウム再加凝固時間4分に延長、然し凝固時間11分であつた。死亡前においては出血時間20分、凝固時間40分に延長した。フィブリノーゲン量は出血傾向発現時と大差なかつたが、血清カルシウムイオンは0に迄下り、カルシウム再加凝固時間は8分であつた。線維素溶解現象は出血傾向発現と共に強度陽性であり、採血した血液を翌日再び検査したところ、一度凝血していた血餅が完全に流動性を示していた。本例は著者らが経験した線維素溶解現象にもとづく出血傾向例中最も強度のものであ

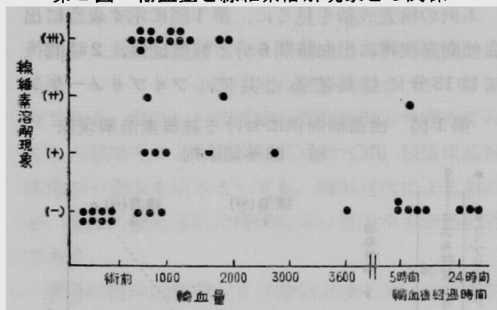
つた。この患者では術前において出血素質は認められず、また手術終了迄に使用した輸血量は800ccである。このように輸血量が比較的少量であるにもかかわらず、強度の線維素溶解現象を発現したという事実は、線維素溶解現象が輸血自体に第一の原因を求むべきか、あるいは生体に加えられた侵襲に求むべきかの疑問を投げかけるものである。

第2節 輸血量と線維素溶解現象の関係

最近大量輸血による出血傾向が注目されるに至り、線維素溶解現象がその一因をなすものと考えられている。渋沢³⁰⁾は線維素溶解現象は大量輸血においていずれも発現し、これは保存血中の線維素溶解酵素および輸血自体による stress によるものであると考えている。

そこで臨床例について教室の阪田により測定された線維素溶解現象について検当してみると、第2図のように必ずしも輸血量に比例して線維素溶解現象は発現しない。更に大量輸血の数例を選び検査して

第2図 輸血量と線維素溶解現象との関係



第2表 大量輸血例における線維素溶解現象

	疾患	輸血量	術後出血時間	術後凝固時間	フィブリノーゲン減小率
1	胃癌	13000	12'	7'30"	14%
2	直腸癌	5000	6'30"	5'	42%
3	噴門癌	6000	6'30"	4'30"	26%
4	胃癌	4600	6'	7'	0%
5	Banti	2500	3'	3'	0%

みるも第2表に示すように輸血量に比例しない。胃癌手術後出血があり、再開腹手術を行なった例において、輸血量は術中のみで13000ccに及んだが線維素溶解現象は正常域であつた。然しこの例では手術創よりかなりの瀰漫性出血が認められ、出血時間12分に延長している。フィブリノーゲン量はいずれも正常値であつた。第2表に示すように大量輸血に際しては出血時間は延長するが凝固時間は正常か軽度延長するのみである。凝固時間の延長する時は凝

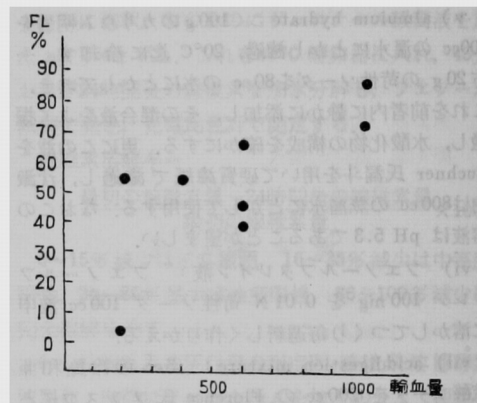
固系の極めて強く障害された場合であり、前記臨床例のように重篤の結果を生じ、強力な治療もしばしば無効の事がある。

第3節 手術侵襲と線維素溶解現象

第1項 胸部手術と線維素溶解現象

胸部手術においては線維素溶解現象による出血傾向がこりうる事は諸家の認めるところであり、胸部手術中に発生した出血傾向報告例も増加している。そこで著者は胸部手術における線維素溶解現象を測定したところ、術前において陰性であつたものに術後一過性にかなり強く陽性となる事は第3図より明

第3図 胸部手術における線維素溶解現象

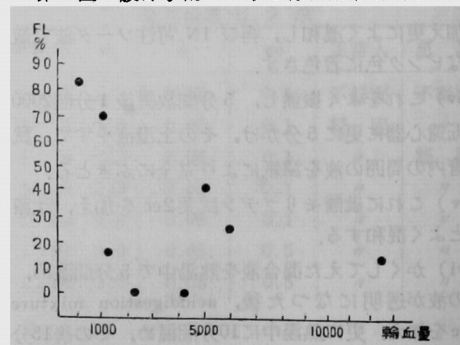


らかである。然しながらこれらの例においては輸血量との関係は明らかでなく、また線維素溶解現象陽性であつても出血傾向は認められなかつた。故に線維素溶解現象が発現しても必ずしも出血傾向に迄発展するとは限らないようである。フィブリノーゲン量はいずれも正常範囲であつた。

第2項 腹部手術と線維素溶解現象

腹部手術においては、肝、脾、前立腺の手術において線維素溶解現象により出血傾向が発現する。ま

第4図 腹部手術における線維素溶解現象

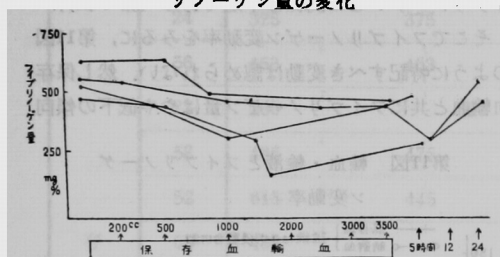


た癌末期においても同様の現象がみられる。それら以外の手術においては、一般に線維素溶解現象は軽度であり、第4図に示すように輸血量との関係は認め難い。しかも試験開腹に終った噴門癌患者において、術前より線維素溶解現象強度陽性例もある。これらの例より線維素溶解現象にもとづく出血傾向は、侵襲の部位、および患者の状態により大いに左右されるものである。

第4節 保存血輸血とフィブリノーゲン量

臨床例で観察するところでは教室阪田によれば第5図においてみるように特に著変を認めない。然し

第5図 保存血輸血例におけるフィブリノーゲン量の変化



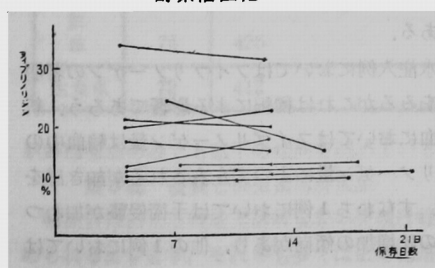
一般には輸血量とともに軽度ながら低下の傾向を示す。手術終了前後に最低値を示すが、術後5時間、更に24時間後においては、術前値またはそれ以上の値を示している。フィブリノーゲンに関しては出血傾向を示す程の低下を認めがたい。またフィブリノーゲンの回復は手術侵襲の終了と共に極めて早くおこるものと考えられる。

第4章 実験的観察

第1節 保存血中における線維素溶解酵素の消長

保存血中においては保存日数と共に線維素溶解酵素が増加し、その為に保存血輸血により線維素溶解現象が発現するのではないかと考えられていた²⁰⁾。

第6図 保存血中における線維素溶解酵素活性化

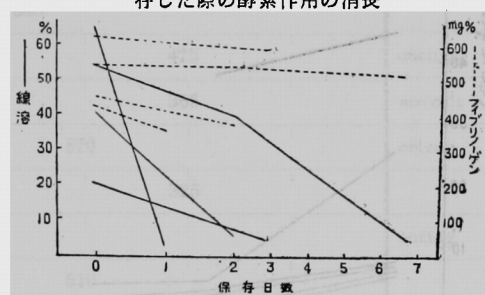


そこで著者は保存血中の線維素溶解酵素活性化の程度を観察してみたが、第6図のように多くの例においてその活性化は認められなかつた。フィブリノーゲンも保存により量的変化はみられなかつた。

第2節 線維素溶解現象陽性患者血漿保存による線維素溶解酵素の消長

線維素溶解現象陽性患者血漿を無菌的に4°ないし6°Cに保存しておき、保存日数と共に酵素作用が増加するかどうか調べてみると第7図のように酵素作

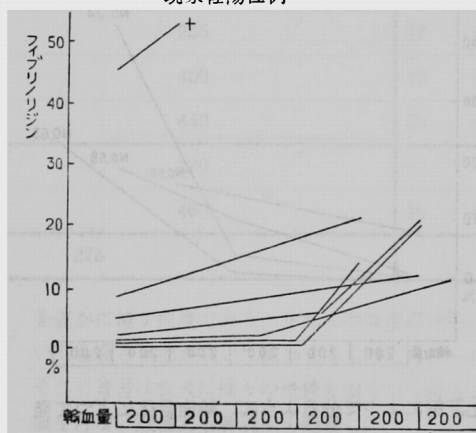
第7図 線維素溶解現象陽性患者血漿を保存した際の酵素作用の消長



用は増加しない、むしろ保存と共に減少している。恐らく低温にあつて酵素作用は次第に消失してゆくものであろう。フィブリノーゲンは軽度ながら減少してゆくところより、線維素溶解酵素は弱いながらもフィブリノーゲンに対し消化作用を持続しているものと考えられる。然し線維素溶解酵素がフィブリノーゲンに対して消化作用を営むものか、線維素原溶解酵素がフィブリノーゲンに対して消化作用を営むものかは確定しえない。

第3節 保存血輸血における線維素溶解現象 保存血輸血のみによつて線維素溶解現象が発現す

第8図 保存血輸血による線維素溶解現象軽陽性例

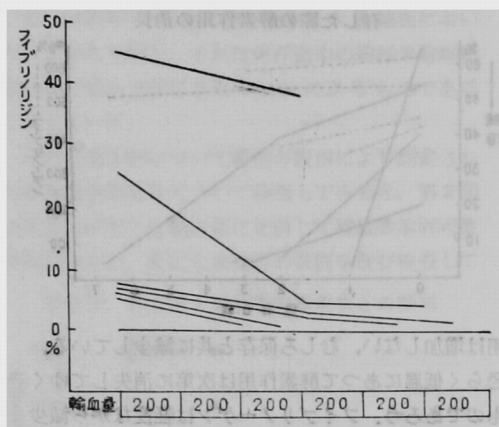


るかどうかを観察する為に成犬を用い、これに2週間前後保存の同型保存血を輸血した。

第8図に示すように輸血と共に陽性例がみられるが、多くは軽度陽性であり、出血傾向は認めえなかつた。

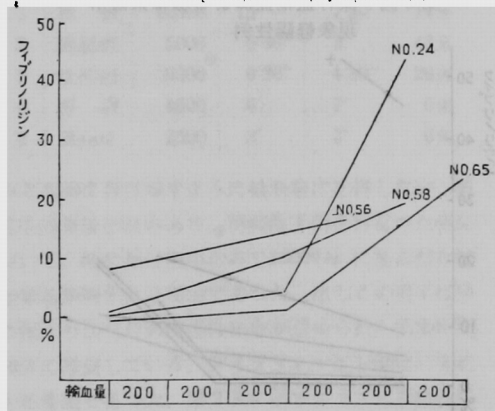
反対に第9図に示すように輸血と共に、輸血前に線維素溶解現象を認めたものが次第に陰性化の傾向を辿つた例もある。

第9図 保存血輸血による線維素溶解現象陰性化例



ただ少数例において皮膚切開より輸血量の増加に伴い、瀰漫性出血を認めた。第10図はこれらの例を示す。No. 24は血餅退縮が認められなかつたが、線維素溶解現象によるフィブリン消化率は45%である。これも線維素溶解現象による出血傾向とは軽々しく断定しえない。というのはこの例では犬の全身状態が極めて不良であつた。

第10図 保存血輸血による出血傾向例



上記例によつて分るように、輸血自体によつて発

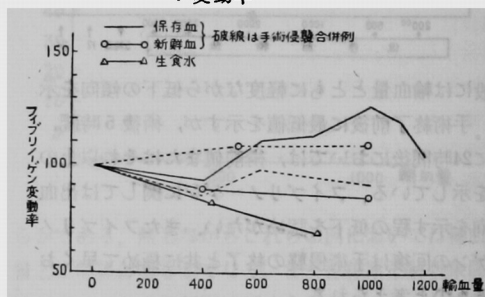
生する線維素溶解現象は極めて不定である。輸血により軽度ながら陽性例を示す例のある反面、輸血により陰性化の傾向例もある。また中等度陽性例においても、その時の全身状態が関係しているように思われる。輸血がある stress として作用し、このために線維素溶解現象発現の可能性は考えられるが、一方輸血以外の各種ショック、アノキシャ、いろいろの凝固因子障害が加わつて始めて出血傾向に発展するものであろう。

第4節 輸血とフィブリノーゲン量

保存血輸血においては、フィブリノーゲンの変動はあまり認められなかつた。出血傾向発現例においてもフィブリノーゲン増加例もあり、出血傾向とフィブリノーゲンとの関係は不定である(第3表)。

そこでフィブリノーゲン変動率をみるに、第11図のように特記すべき変動は認められない。然し保存血輸血と共にフィブリノーゲン量はやや低下の傾向

第11図 輸血・輸液とフィブリノーゲン変動率



にあり、更に輸血を続けてゆくにつれ増加の傾向すらみうけられる。手術侵襲が加わつた例においてはフィブリノーゲン量は次第に低下の傾向をみる。臨床例においてもフィブリノーゲン量は術直後において最低値を示し、実験例に類似する。

線維素溶解酵素はフィブリノーゲンに対しても消化作用があると考えられており、線維素溶解現象陽性例ではフィブリノーゲン値が低下してよいわけであるが必ずしも平行せず、両者はあまり関係はないようである。

生食水注入例においてはフィブリノーゲンの著明の低下をみるがこれは稀釈による影響であろう。新鮮血輸血においてはフィブリノーゲン量は輸血中のフィブリノーゲン量によつて左右されるが如き感を与える。すなわち1例においては手術侵襲が加わつているのに増加の傾向があり、他の1例においては

第 3 表 保存血輸血とフィブリノーゲン量

	犬	輸 注 量						
		200	400	500	800	1000	1200	
保 存 血	No. 43	550		460			470	
	45	470	435	425				
	57	338			425	495		
	54	375					432	
	46	370		360				
	44	1000		840				
	58	275		475		475		oozing
	24	325	375			365		no clot
	56	463	463		570			oozing
	25	260	325			325		
	53	485	475	550				oozing
	52	615	445		610			
	65	460		390			338	no clot
	64	413	413		475		440	
	75	300	265			330		
	71	317		370				
	62	272	260					
	63	360				412		
	59	360		380		380		肺 切
	70	550				520		肺 切
	68	525	318		265			肺・脾切
	64	440	390			320		肺 切
	67	355	318			235		肺 切
	61	380		380		400		脾 切
	60	510	510	440		440		肺 切
新 鮮 血	73	390	330			320		
	74	425		460		460		肺 切
生食水	72	412			275			

新鮮血輸血のみでも低下の傾向を認めている。

第5節 侵襲と線維素溶解現象

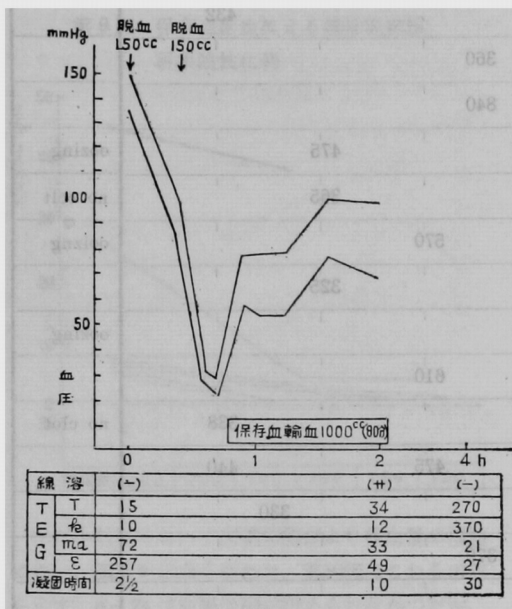
輸血自体による線維素溶解現象の発現は軽度に限られるにすぎず、それらも多くは正常範囲かそれ

を僅かに越す程度である。まれに中等度陽性例においても全身状態が大いに関係するものと考えられる。そこで著者は成犬に種々の侵襲を加えつつ同時に輸血を行ない線維素溶解現象を観察した。

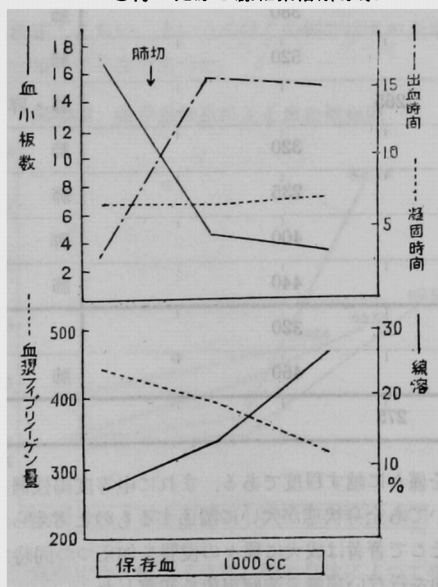
まず shock 例であるが、第12図に示すように脱血 shock をおこし、その後の輸血を行なつてみると線維素溶解現象が中等度に出現した。凝固時間の延長をみ、トロンボエラストグラムではトロンビン、フィブリンの形成延長、ma の短縮をみる。

また肺手術、脾手術を加えつつ保存血輸血を行な

第12図 脱血ショック後に保存血大量輸血を行つた際の線維素溶解現象の発現 (犬)



第13図 手術侵襲(肺切)下に保存血輸血を行つた際の線維素溶解現象

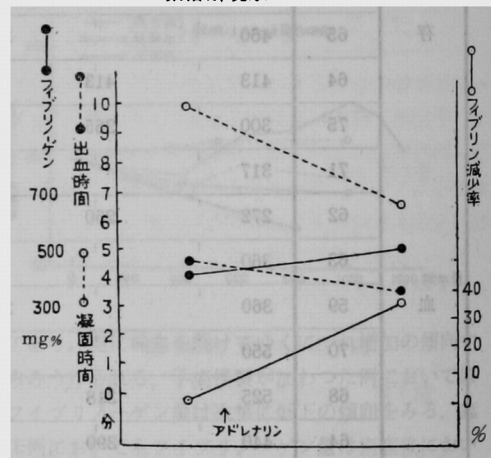


つた例においても線維素溶解現象が発現し易い、第13図はその1例であり、出血時間の延長、凝固時間の軽度延長、血小板数の著明の減少、線維素溶解現象の発現、フィブリノーゲン量の減少をみる。

以上の例が示すように侵襲が加わった場合は輸血のみを行なう時に比べ線維素溶解現象が発生し易いものである。

次にアドレナリン注射による線維素溶解現象を観察した。激しい肉体労働、過労が線維素溶解現象の誘因となる事が認められており、当然このアドレナリンの分泌が考えられる事より Bigg 等²¹⁾は正常人にアドレナリン注射を行なつた所、線維素溶解現象の発現をみた。そこで著者は犬にアドレナリン注射を行なつて線維素溶解現象を観察した。アドレナリン注射で、線維素溶解現象陽性となつたが、出血時間、凝固時間の著明の短縮をみ、フィブリノーゲン量は軽度増加した(第14図)。

第14図 アドレナリン注射による線維素溶解現象



第6節 保存血輸血とアドレナリン様物質

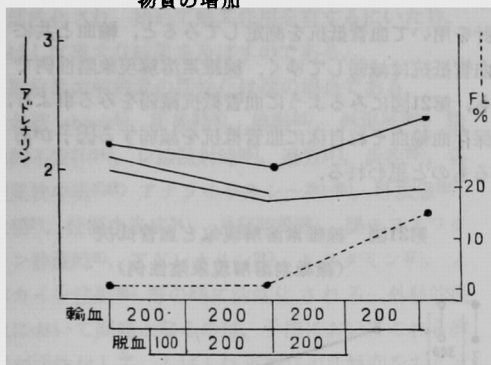
アドレナリン注射により線維素溶解現象が出現する事より、大量輸血時の線維素溶解現象の本体究明の為アドレナリン様物質を測定するに、輸血と共にアドレナリン様物質は一次低下する。更に輸血を続けてゆくと、輸血前、またはそれ以上の値を示す。そしてアドレナリン様物質が高い時は線維素溶解現象が陽性である。アドレナリン様物質が一次低下したのは循環血液量の増加によるものと考えられる。輸血による stress により線維素溶解現象の発現する可能性はあるが、保存血輸血においては輸血量がまずにつれ出血時間が延長する事、凝固時間も短縮

より次第に延長する事等はアドレナリン様物質のみでは説明しえず、明らかに凝固機構の障害が主因であろう。

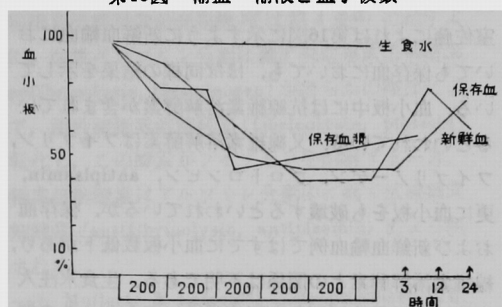
第7節 線維素溶解現象と血小板因子

保存血大量輸血により血小板数が減少し、出血傾向

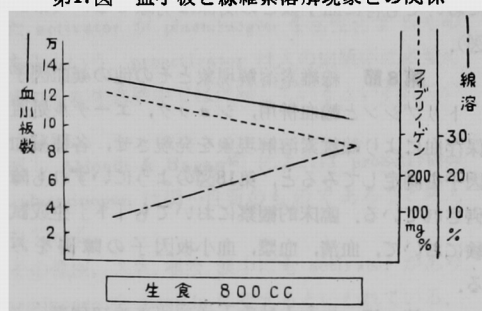
第15図 保存血輸血によるアドレナリン様物質の増加



第16図 輸血・輸液と血小板数

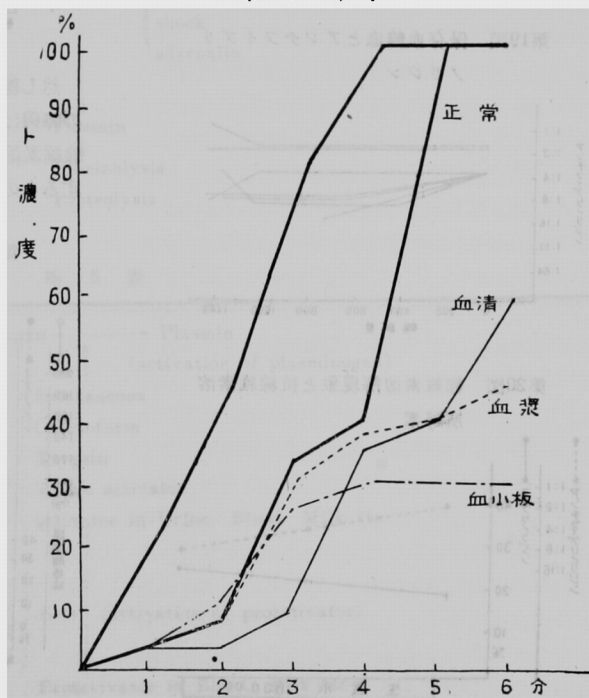


第17図 血小板と線維素溶解現象との関係



第18図 線維素溶解現象時における各種凝血因子

線溶発現時のTGT (塩床例 蜂谷)



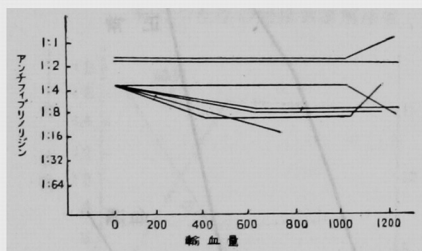
	実験例 (犬3例 平均)	
	輸血前	線溶発現時
血小板数	24.5万	10.5万
出血時間	4'	10'
凝固時間	5½'	10½'
血餅退縮	44.5%	3.7%
血小板粘着能	22.5%	5.9%
血小板因子	25"	1.21"
血小板抵抗	55"	24"
Ca再加凝固時間	1'45"	2'08"
プロトロンビン活性	100"	26%
トロンビン転化時間	25"	32"
フィブリノーゲン凝固時間	5.4	8.3
腸動脈毛細血管抵抗	-280 mmHg	-240 mmHg

向の一因となりうる事はすでに認められている。教室佐藤によれば第16図に示すように新鮮血輸血においても保存血においても、ほぼ同様の結果を示している。血小板中には抗線維素溶解酵素が含まれているといわれている。又線維素溶解酵素はフィブリン、フィブリノーゲン、プロトロンビン、antiplasmin、更に血小板をも破壊するといわれているが、保存血および新鮮血輸血例ではすでに血小板数低下があり、線維素溶解酵素との関係は不明である。生食水注入1例で線維素溶解原象が軽度陽性にでたが、この例においても特に血小板との関係は明瞭でない(第17図)。

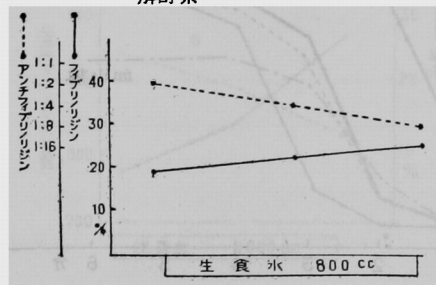
第8節 線維素溶解現象とその他の凝血因子
トリプシンと輸血併用、ショック、エーテル処置保存血により線維素溶解現象を発現させ、各種凝血因子を測定してみると、第18図のようにいずれも障碍されている。臨床的観察においても「ト」生成試験において、血清、血漿、血小板因子の障碍をみる。

第9節 保存血輸血と抗線維素溶解酵素
保存血輸血において、線維素溶解酵素に著変をみなかったと同様に抗線維素溶解酵素においても著変をみない。輸血前に比べ輸血と共に減少を示した例もあるが、第19図に示すように軽度である。

第19図 保存血輸血とアンチフィブリノリジン



第20図 線維素溶解現象と抗線維素溶解酵素

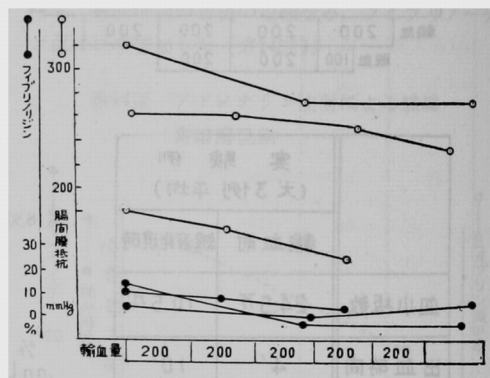


また抗線維素溶解酵素と線維素溶解酵素との関係を見ると、抗線維素溶解酵素減少例では第20図に示すように線維素溶解現象は陽性を示す場合があるが断定しえない。

第10節 線維素溶解酵素と血管抵抗

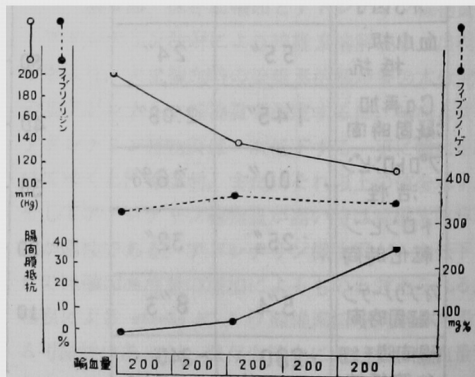
線維素溶解現象発現時には血管抵抗の減弱をみるといわれる。そこで保存血輸血時に大腸間膜に陰圧計を用いて血管抵抗を測定してみると、輸血と共に血管抵抗は減弱してゆく。線維素溶解現象陰性例でも、第21図にみるように血管抵抗減弱をみる事より、保存血輸血それ自体に血管抵抗を減弱する因子があるものと思われる。

第21図 線維素溶解現象と血管抵抗
(線維素溶解現象陰性例)



然し線維素溶解現象陽性例においては、血管抵抗の障碍は強く出現する事は第22図より明らかであり、線維素溶解酵素は血管因子にも関与し、これを減弱するものと考えられる。

第22図 線維素溶解現象と血管抵抗
(線維素溶解現象陽性例)



第5章 考按ならびに総括

線維素溶解酵素は種々なメカニズムにより活性化され、線維素のみならず血漿中の色々な蛋白成分をも分解する作用を有していると考えられている。然し正常の状態では非活性化のままで流血中に存在しているのであるが、或特種状態ないし或疾患において活性化され、始めて酵素作用を有するにいたり、しばしば重大な結果を及ぼすのである。

線維素溶解酵素の活性化は次の場合である。

各種 shock⁵⁾、手術時³⁾、麻酔²²⁾、外傷死²³⁾、精神的不安^{22/24)}、レ線照射時²⁵⁾、過労²¹⁾、炎症²⁶⁾、各種薬物中毒^{5/27)} アナフィラキシー²⁸⁾⁻³²⁾、肝疾患³³⁾、火傷⁵⁾、妊娠中毒症³⁴⁾、月経時^{35/36)}、腸チフスワクチン静注時⁵⁾、アドレナリン²¹⁾、ヒスタミン³⁷⁾、ノボカイン注射³⁸⁾等の時に活性化される。外科的疾患において問題となるのは、手術においてこれら酵素が活性化して、しばしば重篤な出血傾向をおこす場合である。すなわち、出産時に胎盤早期剥離³⁹⁾、肝⁴¹⁾、肺^{40/17)}、脾⁴²⁾の手術、諸臓器に発生した癌

腫とくに末期⁴²⁾に際してみられる。

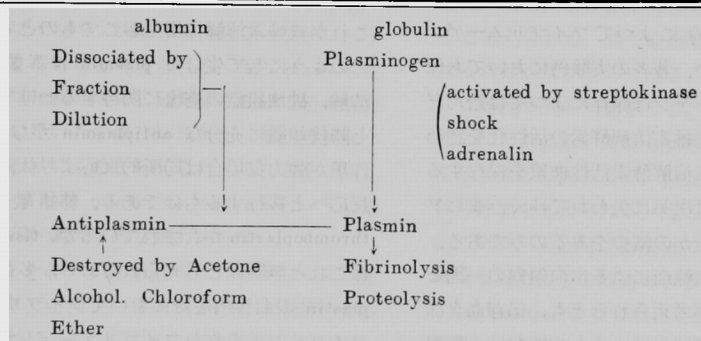
線維素溶解現象の発現機序は第4表⁴³⁾に示すように、血漿グロブリン分割に属す前線維素溶解酵素 (profibrinolysin, plasminogen) が何らかの機序によつて、活性線維素溶解酵素 (fibrinolysin, plasmin) に転化し、この酵素がフィブリンを溶解する一方、線維素溶解酵素はアルブミン分割中に属す抗線維素溶解酵素 (antifibrinolysin, antiplasmin) により阻止される。

一方 Mullertz & Lassen⁴⁴⁾ は streptokinase は正常人血漿中の proactivator を活性化し、かくて生じた activator が plasminogen を活性化するものであるという。proactivator は人の血漿中に多量に含まれるが牛血漿中では欠除しているといわれている。

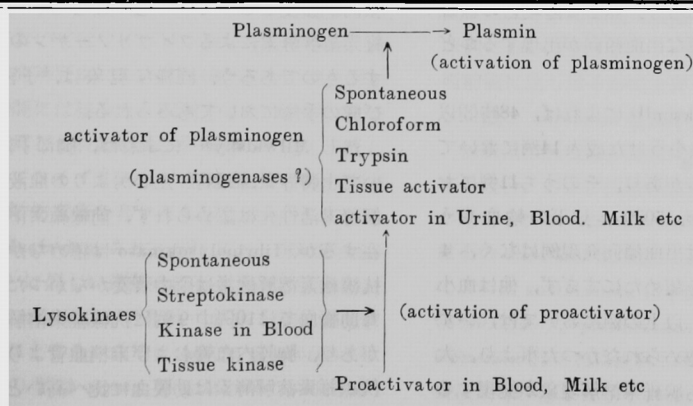
然し Ablondi & Hagan⁴⁶⁾ によれば proactivator と plasminogen は同一性質のものであらうと考えられている。

その他尿、人乳、唾液、涙中にも activator があり plasminogen を plasmin に変えるといわれている。

第4表



第5表



現在考えられている線維素溶解現象の発現機序は第5表に示すようなものである⁴⁵⁾。

最近大量輸血による出血傾向の発現例が相次いで報告されている。Stefanini⁹⁾ Bell¹⁰⁾ Krevans¹¹⁾ 等の報告例についてみても、大量輸血によつて出血傾向の発生しうことは正しいと考えられる。Kliffstone¹²⁾ によれば輸血しなかつた5例の手術例では出血傾向が発生しなかつたが、輸血量が増加するに比例して出血傾向が発生し、10ポイント以上の輸血をした3名には全員に出血傾向の発現をみている。渋沢によつても大量輸血により出血傾向が出現する事、また出血傾向の一因として線維素溶解現象も考えられている。

大量輸血によつて線維素溶解現象が発現する機序として、渋沢は²⁰⁾ 保存血は保存日数と共に線維素溶解酵素が増加するので、保存血輸血においては、保存血自体による stress と共に、その中に含まれている線維素溶解酵素の活性化により出血傾向が発現するとの見解を示している。然し有田⁴⁷⁾ によれば保存血血漿中においてはフィブリノーゲンは殆んど変化を示さず、活性線維素溶解酵素も認められず、また保存によつても活性化する事はないという。坂口⁴⁸⁾ も保存によつてフィブリノーゲンの減少を認めていない。著者の実験例においても保存血中のフィブリノーゲンは保存によつては殆んど量的変化を示さず、線維素溶解酵素の活性化を認めなかつた。逆に線維素溶解酵素活性血漿を保存する事により、酵素作用は次第に失われてゆく。またフィブリノーゲン量は僅かの減少をみるのみである。これらの事より保存血輸血による出血傾向の一因として線維素溶解現象が考えられるとも、保存血自体に含まれる線維素溶解酵素によるものでなく、保存血輸血が或 stress として生体に作用する為に発生する線維素溶解現象であろう。然しこの場合の線維素溶解現象によつて重篤な出血傾向が出現するかどうかは疑問である。

一方 Krevans & Jackson¹¹⁾ によれば、48時間以内に 5000cc 以上の輸血をうけた成人14例において全員に著明な血小板減少があり、そのうち11例において出血傾向を認めたが、5000cc 以下の輸血をうけた成人13例においては出血傾向発現例はなく、4例に著明の血小板減少を認めたにすぎず、他は血小板減少は軽度であつた。以上の例においては、いずれも線維素溶解現象は認められなかつた事より、大量輸血において必ずしも線維素溶解現象が発現する

とは限らぬようである。事実著者の経験でも13000ccの輸血例において線維素溶解現象は正常域であつた例がある。

然しながら手術侵襲、とくに胸部手術においては一般に線維素溶解現象発現率が高いようである。Arthur¹⁷⁾ 等は胸部外科患者110例および一般外科患者40例について、術前、術中、術後にわたつて線維素溶解現象を調べたところ、胸部外科患者13例は出血合併症をおこし、術中の oozing, 術後血胸の発現をみた。その中4例は中等度ないし強度の線維素溶解現象を示し、8例は術中術後において2時間以内に完全にフィブリンの溶解をみている。一般外科においては術後線維素溶解現象は軽度であつたが、胸部外科においては著明の増加を示した。著者の例でも胸部手術において少量の輸血にもかかわらず線維素溶解現象を発現し、このため出血傾向で死亡した例を経験している。出血傾向に迄発展しなくとも胸部手術における線維素溶解現象発現率は腹部手術に比し高い。

Astrup⁴⁵⁾ によれば肺には tissue activator が多量に含まれており、手術により tissue activator が遊離し plasminogen を活性化し plasmin に変え、これが線維素溶解作用をおこすものと考えている。このようにして生じた plasmin は不要な線維素の溶解、破壊組織の修復に関与するわけであるが、もし隣接組織に十分な antiplasmin がなく、plasmin 作用が強力な場合は局所的反応より体液性に全身の反応へと移行するものである。肺組織には十分な thromboplastin が含まれているが、tissue activator はこれと無関係と考えられており、多量の thromboplastin の血管内遊離においてフィブリンと反応し、フィブリン塊を作りフィブリノーゲンが多量に消費される結果、低フィブリノーゲン血となり更に出血傾向が強度となつてゆくものと考えられる。一方線維素溶解酵素によるフィブリノーゲンの消化も関与するものであろう。同様な現象は、子宮⁴⁹⁾ および脾の手術においてもみられる。

然し Milwidsky⁵¹⁾ によれば、胸部手術11例において上膊静脈、肺動脈、左心房よりの血液で線維素溶解酵素活性化は認められず、前線維素溶解酵素は存在するが、fibrinolysokinase は認めなかつた。また抗線維素溶解酵素は術中著変がなかつた。開胸でえた助膜血では10例中9例に抗線維素溶解酵素の減少があり、胸腔内血管および末梢血管よりの血液中の抗線維素溶解酵素は助膜血に比べ高いと述べている。

出血傾向の一因としては又フィブリノーゲンの減少が考えられる。一般に線維素溶解現象発現時にはフィブリノーゲンの減少をみる事が多いが、殆んど正常値に止まる場合もある。

Phillips⁵²⁾は125~175 mg%量のフィブリノーゲン量においても出血傾向を認め、この事は術中止血の為に高濃度のフィブリノーゲン量が必要かも知れぬと述べている。Cliffon & Cannamela⁵³⁾は犬に活性 plasminogen を投与したところ、蛋白溶解作用よりも線維素溶解作用が強く発現するのを観察したが、この時フィブリノーゲン溶解作用は著明でなかったと述べている。この事は線維素溶解酵素がフィブリノーゲンに対しても消化作用を持つか否かは疑問であり、線維素溶解現象発現といえどもフィブリノーゲン減少は軽度の場合がありうると思われる。事実著者の実験例においても線維素溶解現象発現時においてフィブリノーゲンは正常値を示す場合が殆んどであった。犬実験例では輸血によりフィブリノーゲンの変動率は逆に高くなる傾向さえ示しているが、手術侵襲を合併した例では次第に減少の傾向にあり、臨床例に類似している。この事は手術侵襲により遊離した thromboplastin がフィブリノーゲンと反応し、フィブリン塊を作る為にフィブリノーゲン値が減少したものと考えられる。現在 plasmin という名称は fibrinolysin と同意味において使用されているが、いろいろの蛋白溶解酵素はそれぞれ異った消化作用を示すものと考えられ、それらを一括して plasmin または proteolytic enzyme という言葉を使用する方が適当であるかも知れない。

フィブリノーゲンの生成器官としては古くより肝臓が考えられていたが、Morawitz⁵⁴⁾は骨髓がその器官であるとし、これに賛成している学者も多く、現在では網内系、肝実質細胞の関与が考えられている。臨床的には肝硬変症でフィブリン体は減少する。然し肝癌においてはフィブリン体の増加を認め、流行性肝炎、血清肝炎においては病初においては増加するが長期間には減少し、回復するにつれ再び正常値に戻る。然しこれの増減は肝障害の程度と平行しない。従つてフィブリノーゲンは疾患の予後判定上重要な生物学的意義を有するものと考えられている。

Haile⁵⁵⁾ Macfarlane & Biggs²²⁾, Biggs, Macfarlane & Pilling²¹⁾は烈しい運動後に線維素溶解現象のおこる事より、adrenalin 注射時における線維素溶解現象を調べたところ、血清は active proteolytic となつた。この事は stress 下における lysin は、

plasmin または plasmin 様のものである事を示すが、強健の人における運動後の lysin はフィブリンは溶解するがフィブリノーゲンの消化作用はなく、また antiplasmin に影響されぬといわれている。そしてこの lysin は、Mole⁵⁶⁾の死後に発生する lysin と類似しているものと考えられている。

一方 Vosburgh⁵⁷⁾は犬において adrenalin が血液凝固を促進する事を発見し、Mills⁵⁸⁾は stress 後の血小板の凝集について色々観察を行ない、adrenalin を作用した時も同様の結果をうると報告している。Grabfield⁵⁹⁾は猫において adrenalin 注射でプロトロンビン値の増加を認めている。

また Mandelbaum⁶⁰⁾は rat に adrenalin を注射したところフィブリノーゲンの増加する事を発見している。著者の例でも adrenalin 注射犬において、出血時間、凝固時間の短縮、フィブリノーゲンの軽度増加、線維素溶解現象の発現をみている。そこで保存血輸血による adrenalin 量を測定してみると、中等量輸血においては、adrenalin 量は軽度ながら増加しており、線維素溶解現象陽性例ではかなりの増加をみている事よりも、輸血自体が或 stress として作用し、線維素溶解現象発現の可能性はありうると考えられる。然し輸血のみで出血傾向に迄発展する例は少ないものである。また中等量輸血においては凝固時間の短縮する事、犬に保存血輸血のみを行なつた例においてフィブリノーゲンが増加の傾向を示す事の原因として、輸血による adrenalin 様物質の増加も考えられる。然し大量輸血においては、出血時間、凝固時間も次第に延長するものであり、複雑な凝血因子の障害によるものと思われる。

Constantini⁶¹⁾によれば手術後血中 adrenalin 量の増加する時ヘパリン作用が低下する事を認め、その効果は手術侵襲が大である程大であり、術後6時間が最大で27時間後に復帰するという。著者等の臨床例においてフィブリノーゲン量は術後24時間では術前値に比しはるかに上昇しており、フィブリノーゲン量と adrenalin 量は平行するものであろう。

線維素溶解現象の発現には線維素溶解酵素の増加する場合、および抗線維素溶解酵素の減少する場合が考えられる。Yamakawa⁶²⁾は線維素溶解酵素活性はその inhibitor の除去によるという。Cliffon⁶³⁾によれば antiplasmin は手術過程中非常に変動し易いものであり、plasminemia の発現と共に血清 antiplasmin はそれに比例して減少するようにみえる。術後1ないし3日して lytic factor の消失に続いて

antiplasmin が非常に増加するといわれている。一方 antiplasmin は Meyers, Burdon, Riley⁶⁴⁾ によれば術中著明の変動を認めなかったという。著者の例では線維素溶解現象発現時には、抗線維素溶解酵素は減少を示していたが、現在適当の量的測定方法がなく決論を下しえない。

線維素溶解現象発現時は、血管因子、その他の凝血因子にも障害を与え、出血傾向を助長するものである。

Stefanini & Murphy⁶⁵⁾ によれば血小板に antiplasmin 作用を認めている。血小板増加症には antiproteolytic titer の増加をみ、血小板減少症で plasmin 作用をみている。また血小板を幾回も洗滌することにより antiplasmin 作用は消失するという。Johnson & Schneider⁶⁶⁾ も牛血小板中に antiproteolytic activity を認めている。保存血輸血においては血小板減少症を認めるが、とくに血小板と線維素溶解酵素との関係は明らかでなかった。

畔柳⁶⁷⁾は血管抵抗の減弱している患者について線維素溶解現象を調べたところ、患者は陽性を示したが、毛細血管抵抗減弱のない正常人では線維素溶解現象を認めなかった。この事より線維素溶解酵素の毛細血管に対する障害ないし、線維素溶解酵素の蛋白分解産物の毛細血管に対する作用が重要な役割をめているものと考えている。著者等の実験例においても互いに関係があるように思われる。

大量輸血においては血管因子および血小板因子障害が重要な原因と考えられているが、線維素溶解酵素活性化により血管因子障害が強くなるものである。その他線維素溶解酵素は、プロトロンビン、第V、第VI因子、抗血友病性グロブリンをも破壊し⁶⁸⁾ 二次的にフィブリン形成を障害するといわれ、これら多数の凝血因子の障害で始めて出血傾向にまで発展するものであろう。

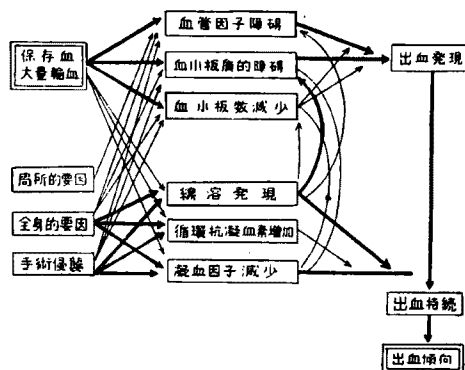
Zucker⁶⁹⁾ によれば、78人の手術患者について線維素溶解現象およびその他の凝固因子について研究したところによると、出血傾向は大量輸血に原因を求める事は出来なかった。また出血傾向と線維素溶解現象との関係、出血傾向とその他の凝固因子との関係についても、いずれも関連を認めなかった。ただ出血傾向と重複した凝固因子障害との間のみ満足すべき関連性を認めている。

Ulin⁷⁰⁾ によつても心臓手術時、大量輸血をうけた38名について血液凝固機序を研究したところでは、30名中8名は4000 cc ないし21000 cc の輸血では出

血傾向をみた。然し出血患者と非出血患者との血小板値に差異はなく、血漿凝固機序にも相異はなかった。またフィブリンノーゲン減少症は線維素溶解酵素と関連があるように思われなかったと述べている。

教室における大量輸血に関する実験成績より出血傾向発現機序は次のように要約出来る。すなわち保存血大量輸血により、血管因子障害、血小板の質的量的障害が起り出血傾向の素地をつくる。更にこれよりおこれて凝血因子障害が加わり出血傾向を促進する。一方手術侵襲、肝障害等の局所的要因、ショックアノキキシヤ等の全身的要因により出血傾向は一段と促進される。同時に輸血自体による stress や手術侵襲により線維素溶解酵素活性化がおこり、血管因子、凝血因子をも障害する。

このように多種多様の因子が互いに関係し、ついに出血傾向に発展するものである。これらの関係は表に示すごときものである。



以上のように保存血輸血に伴う出血傾向は、保存血輸血自体が主体をなすものであるが、これに關する輸血以外の因子もまた重要なものである。

第6章 結 語

1. 保存血中には線維素溶解酵素活性化はみられず、保存血輸血により発現する線維素溶解現象は、保存血自体が stress として作用する為に発生するものであるが、軽度である。一方手術侵襲、特に肺手術等では比較的強く発現する。然しいずれも出血傾向に迄発展するとは考えられない。

2. フィブリンノーゲンは大量輸血により著明の変動はないが、トロンボプラスチンに富む臓器の手術では減少し、出血傾向の一因をなす。

3. 線維素溶解現象強陽性例でも必ずしも出血傾向を示さず、血小板因子、血管因子障害、更には各種凝血因子障害、または患者の全身的、局所的要因、

手術侵襲が加わって初めて出血傾向に迄発展する。然し線維素溶解酵素は、血管因子、各種凝血因子を障碍し、出血傾向を助長するものである。

執筆するに当り、終始直接御指導、御校閲の労を賜った恩師砂田輝武教授に深甚の謝意を表します。

また常に御教示いただいた杉原博講師、御援助をいただいた伊達和、佐藤訓三、阪田光昭博士、ならびに志水浩、平尾喜茂学士に謝意を表します。

(本論文の要旨は第3回中四国輸血学会において報告した)

Studies on the Fibrinolysis Following Massive Transfusion of Preserved Blood, and on the Treatment

Part 1. Experimental and clinical studies on the mechanism of fibrinolysis

By

Masayosi ONO, graduate student

The Second of Surgery, Medical School, Okayama University
(Chief: Prof. T. Sunada)

The mechanism of fibrinolysis following massive transfusion of preserved blood was investigated, clinically and experimentally.

Results obtained were as follows:

1. Fibrinolytic activity was not seen in the preserved blood, and the fibrinolysis observed in the transfusion of preserved blood was derived from preserved blood itself which acted upon as a stress, but it was slight in the degree.

On the other hand, the fibrinolysis was relatively remarkable in the cases undertaking surgical procedures, especially a pulmonary operation, and etc.

However, it was not considered that either one of above cases would become to develop a hemorrhagic tendency.

2. Fibrinogen level did not show a remarkable change with a massive transfusion of preserved blood, but was decreased in the cases operated upon the organs being high in the thromboplastin level and became a cause of a hemorrhagic tendency.

3. A hemorrhagic tendency was not always observed even in the cases showing highly positive fibrinolysis, but it was thought to be caused by the defects in platelet, vascular and coagulation factors of many kinds, in conjunction with the changes in general and local conditions of patients, and with surgical procedures.

The fibrinolysin, however, promoted the development of hemorrhagic tendency following the disturbances in vascular and various kinds of coagulation factors.
