

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 2 編

保存血大量輸血時の線維素溶解現象発現に対する対策

岡山大学医学部第二外科教室（主任：砂田輝武教授）

大学院 小 野 晶 美
学 生

〔昭和 35 年 4 月 25 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言
第 2 章 実験方法
第 3 章 実験成績

第 4 章 考按ならびに総括
第 5 章 結 語

第 1 章 緒 言

ここ数年血液採集保存技術の進歩と近代外科手術の大改革に関連して「大量輸血による出血傾向」と称せられる新しい徴候群が記載されるようになった。この症状は外科領域においてみられる稀な合併症の 1 つであるが特に大なる手術侵襲および大量輸血と関係が深い。大量輸血における出血傾向に対して Krevans¹⁾ は血小板減少に一原因をもとめ、Cliffon²⁾ は線維素溶解現象に一因をもとめた。最近では Zucker⁶⁾ によれば出血傾向は単一の凝固因子の欠除によるものでなく重複した凝固機序の欠陥によるものと考えている。出血傾向の一因として線維素溶解酵素の活性化が重要であるが、著者の例においても線維素溶解酵素の活性化が必ずしも出血傾向にまで発展するとは限らぬようで、多種の凝固因子の欠陥により始めて出血傾向が発現するものと考えられる。

さて出血傾向の原因を術前検査で予期する事はまず不可能であり、しかも術中突然に oozing の形式で出現する為、ただちに原因を探究し早急に治療を行わねばならないが、出血傾向の因子は重複した凝固機序の欠陥によるものである為、その検査、治療は極めて困難といわねばならない。色々治療を加えても止血しえず、失血あるいは循環不全によつて死亡する率は相当大である。

線維素溶解現象の治療として重要な事は早期の発

見であるが、これが為には、大なる手術侵襲、大量輸血に際しては出血傾向発現の可能性のある事、更に線維素溶解酵素活性化が重要な一因をしめる事等をつねに念頭においておく事である。なぜならこれが発見遅延する事は治療効果も少なく、しばしば重篤な結果になるからである。

線維素溶解現象に対する治療法であるが、現在多くの人により有効と思われているものに純化フィブリノーゲンの急速な補給、および肺、脾、前立腺、子宮等の原因臓器の早急な除去であり、局所止血剤も必要であるが、出血部が広範に亘る場合が多いのであまり期待しえない。新鮮輸血、血清アルブミン分画、soybean inhibitor、コーチゾン、性ホルモン、アンチプラスミン製剤、血小板輸血、各種止血剤が用いられる。然しながら Zucker⁶⁾ によれば線維素溶解酵素活性化による出血傾向が発生した時でも、一度出血が止つた場合にはもはや線維素溶解酵素活性はみられないといわれ、多く術後数時間以内に消失するようである。また線維素溶解酵素は時々刻々変化するものであり、治療を行なつた場合その効果を判定する事は極めて困難である。著者は線維素溶解現象に対する治療法確定の為、種々薬剤を使用し、予防方法、ならびに治療対策を実験例および臨床例について検討してみた。

第 2 章 実験方法

実験動物として体重 8~10 kg の成犬を使用し、

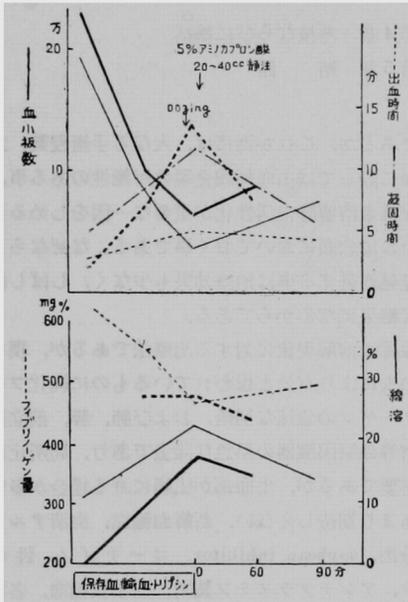
これに保存血輸血，または手術侵襲を加え，同時に種々薬剤を併用してその効果を判定した。各種測定法は第1編に記載したと同じである。

第3章 実験成績

第1節 イプシロン使用例

成犬に保存血輸血と同時にトリプシンを静注し，線維素溶解現象発現後，イプシロンを静注してみると第1図のように線維素溶解現象を阻止すると同時に，出血時間，凝固時間の短縮をみる事より，イプシロンは線維素溶解酵素活性化を阻止する作用があるものと考えられる。

第1図 イプシロン（アミノカプロン酸）の線維素溶解現象阻止効果

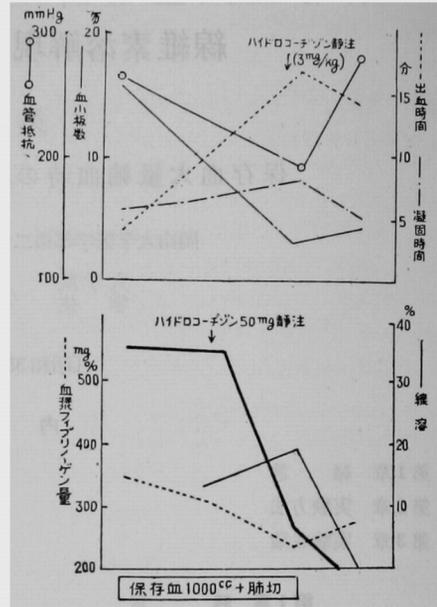


第2節 ACTH, コーチゾン使用例

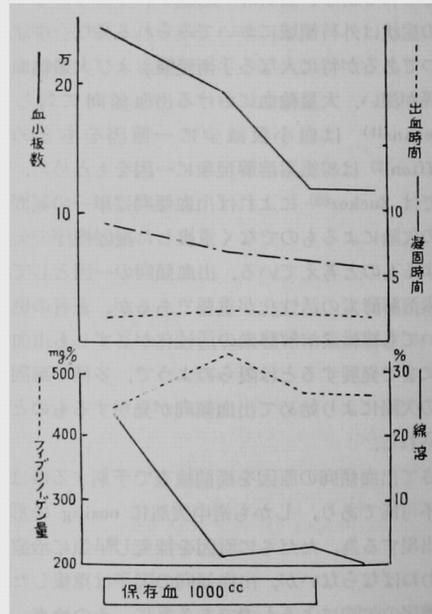
ACTH, コーチゾンは抗線維素溶解酵素値を高める作用があるといわれている。第2図のように保存血輸血と肺切を合併し，線維素溶解現象の発現後，ハイドロコーチゾンを静脈内点滴注入した所その効果は劇的であつた。出血時間，凝固時間の短縮，血管抵抗の増強をみる。

次に ACTH 6単位を輸血6時間前に筋注した例でも同様の所見を示すが，この例では輸血前より線維素溶解現象が認められ，輸血により線維素溶解現象が消失したのか，ACTH の効果によるものかは断定しえない。

第2図 ハイドロコーチゾン使用による線維素溶解現象阻止効果



第3図 ACTH 使用（術前6時間に6単位使用）による線維素溶解現象阻止効果

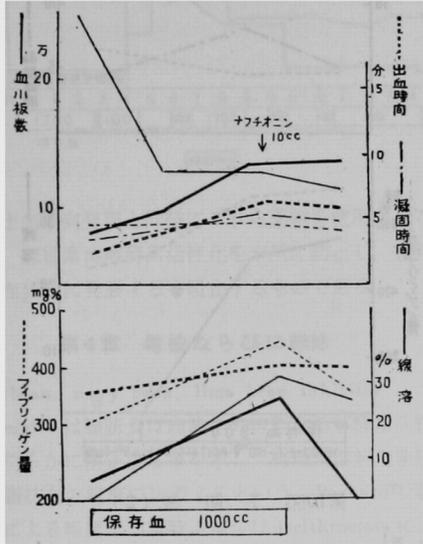


第3節 ナフチオニン使用例

ナフチオニンは，出血時間，および凝固時間の短縮，網内系刺戟による血中フィブリノーゲン増加作用があるといわれている。著者の使用例においては，

血中フィブリノーゲンの増加を認めなかつたが、出血時間、凝固時間の軽度短縮をみる。一方線維素溶解現象をも抑制する作用が認められる(第4図)。

第4図 ナフチオン使用による線維素溶解現象阻止効果

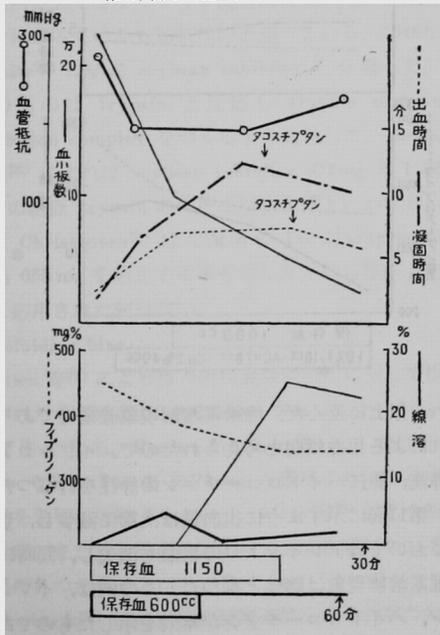


第4節 トロンボプラスチン製剤の使用例

第1項 タコステプタン使用例

タコステプタンは牛脳よりのアルコール抽出物で

第5図 タコステプタン使用による線維素溶解現象阻止効果

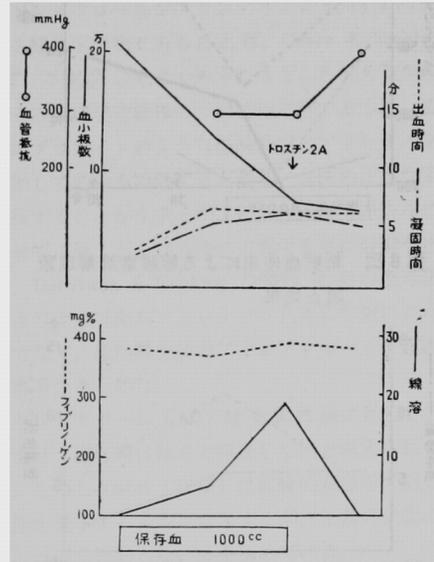


あり、血小板因子を代用する作用があるといわれる。著者の実験例では第5図に示すように、出血時間、凝固時間の短縮、線維素溶解現象に対しては、これを軽度ながら抑制するようである。もつとも no clot の例においては凝固時間の短縮をみなかつた。又特異な作用としては、血管抵抗を増強さす事であるがその作用機序は不明である。

第2項 トロスチン使用例

トロスチンは牛脳よりのエーテル抽出物であり、その作用機序は第6図に示すように大体においてタコステプタンに類似するがその効果は更に強力のようである。

第6図 トロスチン使用による線維素溶解現象阻止効果



第3項 マネートル使用例

出血時間、凝固時間は他のトロンボプラスチン製剤に類似するが、第7図に示すように線維素溶解現象に対しての効果はみられなかつた。

第5節 新鮮血使用例

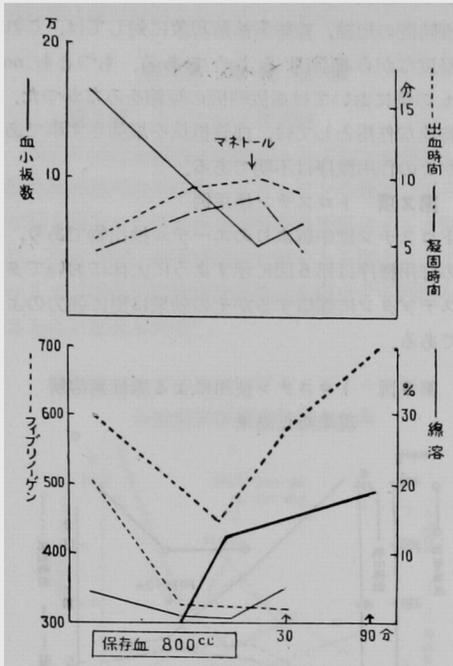
保存血中に、これを新鮮血にきりかえてみると、一度発現せる線維素溶解現象は次第に消失し、出血時間、凝固時間も著しく短縮する(第8図)。

第6節 予防例

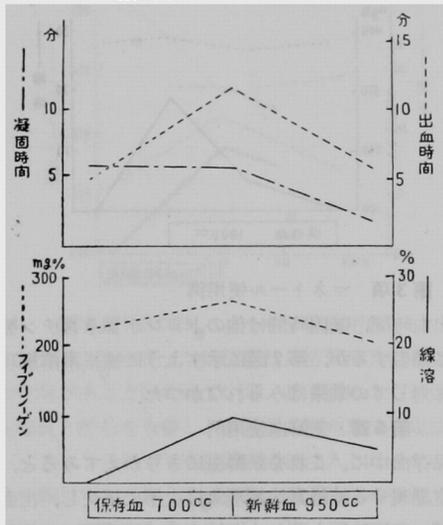
保存血輸血と共に、ハイドロコチゾン AC-17、マネートル、カルシウム剤を併用してみると、線維素溶解現象は著明に減少する。その効果は、第9図に示すようである。

しかしトロスチン、AC-17、カルシウム剤の投与

第7図 マネトール使用による線維素溶解現象阻止効果



第8図 新鮮血使用による線維素溶解現象阻止効果

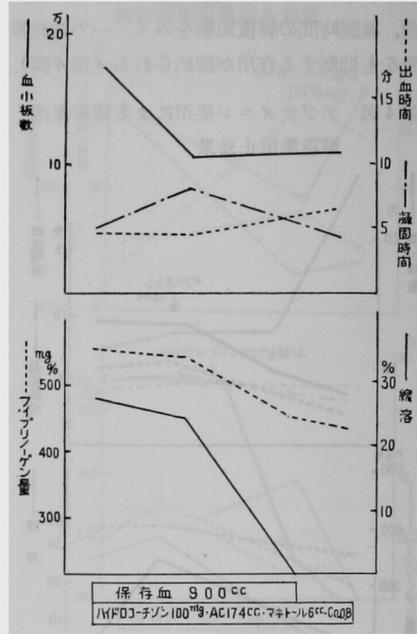


では、第10図に示すように効果は少ないようである。この事よりみると、特にヒドロコチゾンが線維素溶解現象抑制に効果があるものと考えられる。

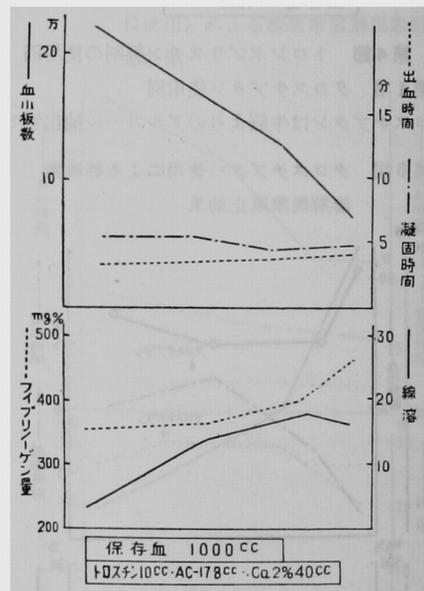
第7節 臨床例

患者は胃癌の為胃全剝および脾剝をうけた例であるが、術後腹腔ドレインよりの出血強く、1時間に

第9図 予防例(1)

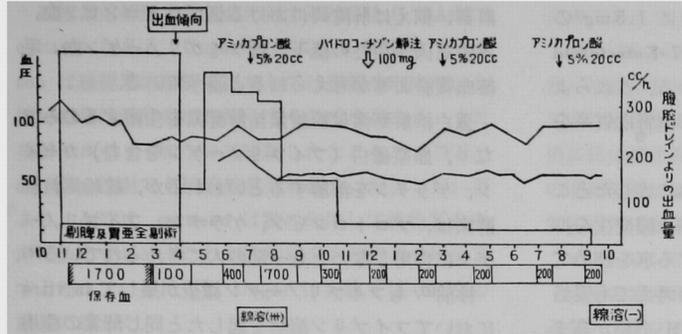


第10図 予防例(2)



300cc以上に及んだ。線維素溶解現象強陽性であり、これによる出血傾向と考えられたので、イプシロンの静注、更にヒドロコチゾンの静注を行なった所、第11図に示すように出血量は次第に減少し、翌朝においてはドレインよりの出血も消失し、同時に線維素溶解現象は陰性となつた。この例は、イプシロン、ヒドロコチゾンが卓効を示したものであ

第 11 図 臨 床 例



る。出血傾向発現と同時にこれら薬剤を使用することは、線維素溶解酵素活性化を未然に防止し、重篤な出血傾向に発展するを阻止するものである。

第4章 考按ならびに総括

soybean, navy bean, lima bean inhibitor

Greig⁷¹⁾ は脂肪食は血清中の線維素溶解酵素活性化を明らかに阻止する事を示し、線維素溶解現象阻止は脂肪血の程度に比例するという。Barnard⁷²⁾ 脂肪食による線維素溶解酵素減少は lecithinemia によるのかも知れぬ。また天然の大豆油または soybean lecithin の溶液により in vitro において線維素溶解現象が阻止される事を示した。Astrup⁷³⁾ によれば線維素溶解酵素活性は年令と共に減少し、これは動脈硬化とも関係があるものであり、年令と共に血管内皮内におこるフィブリン沈着は線維素溶解酵素の減少によるのかも知れないと述べている。1946年 Kunitz⁷⁴⁾ は結晶 soybean inhibitor を分離した。このものは trypsin と反応し trypsin soybean inhibition complex をつくる事を発見した。Yacobsson⁷⁵⁾ によれば soybean inhibitor の 1mg は 1.85 mg の結晶 trypsin の作用を阻止するといわれる。また Christensen⁷⁶⁾ は人血清の 1cc は trypsin の結晶 655 mg を阻止する事を示した。然し臨床に実際に応用された例はない。

Toluidine blue

Allen 等⁷⁷⁾ により種々の出血傾向阻止に対して提唱されたものである。toluidine blue は抗ヘパリン様作用をもち、Mendes Fagundes⁷⁸⁾ によれば in vitro で血液 1cc 中 0.04 mg の濃度において凝固時間を著明に短縮するという。Allen 等⁷⁷⁾ は血小板減少症、また放射線療法における出血状態に対して効果のあつた事をのべている。

Lombardo⁷⁹⁾ は前立腺の経尿道的切除を行なつた

30例の患者において、toluidin blue で線維素溶解現象を阻止しえた事を認めている。体重 1 kg 当り 2 ないし 4 mg の toluidin blue を経口的または静注し、出血状態が続く間毎日使用している。Bicker⁸⁰⁾ はこの toluidin blue は嘔吐、嘔気、眩暈、眼球振盪、異常感覚、発汗過多、神経亢奮、しばしば尿路へ排出ささる時膀胱刺激がある

等の副作用があるといわれ、今日ではこれら副作用のためあまり使用されない。

アドレノクローム製剤

アドレノクロームがアドレナリンの動物体内における酸化生成物であることは、Green & Richter (1937) の発見以来よく知られるところであるが最近迄その薬理学的意義については不明であつた。臨床的にプロカインのような局所酔薬にアドレナリンを添加して効力を持続すると共に、局所の止血作用を期待することが出来るが、その作用は注射直後に発現せず、早くとも15分後に出現する事に疑問を抱いた。Derouaux & Rookam (1937) はその後の研究により止血効果がアドレナリン自身の作用によるものでなく、体内酸化体のアドレノクロームに起因する事をつきとめた。

アドレノクローム (AC) は交感神経に対してアドレナリン様作用は殆んど存在しないと考えられている。しかし Oster (1943) は実験的高血圧に対して血圧を低下するように作用するが、正常の動物の血圧には何ら影響しない事を認めている。

AC は臨床的にはアドレノクロームセミカルバゾンという比較的安定の形で使用されている。Cortezosa (1951) によれば AC はある場合には血液凝固時間を短縮するというが、多数の研究者は凝血因子に関係せず専ら血管因子に作用して止血効果を現わすものと考えられている。Ungar (1945) は毛細血管の抵抗性増強作用と止血作用とがはつきり平行することを証明し、また Herve (1946) Derouaux (1949) Parrot (1949) は AC が毛細血管の抵抗性を強めることを証明した。しかしいかなる血管因子に作用するが確実でない⁸¹⁾。

AC について更に興味あることは下垂体前葉を刺激して ACTH 分泌を促進し間接的に副腎皮質から corticoid を促すことである。Gabe⁸²⁾ は雄ラッテに

AC-17 を 2 mg/kg の割合で投与し好酸球とリンパ球減少を、また Srinivan⁸³⁾ はヒトに 1.5 mg の AC-17 を 5 時間毎 4 回与えると尿中 17-Ketosteroid は 2~3 倍に上昇することを認めている。これらよりみられるように AC は ACTH 同様副腎皮質系を刺激するものと考えられている。

脇坂⁸⁴⁾ は犬に実験的肺水腫をおこしたところ線維素溶解作用を認めたが、AC は肺水腫発生を抑制し、線維素溶解酵素活性化を阻止する事を認めている。この事は AC の作用機序より考えても妥当である。すなわち AC により ACTH 分泌が高まり抗線維素溶解酵素が増加したものであろう。しかし柳原⁸⁵⁾ は犬の実験において ACTH 25 mg を静注では好酸球減少をみたが、AC-17 5~20 mg/kg 静注では好酸球と白血球に著変をみず、副腎皮質刺激作用は確認しえなかつた。

滝原⁸⁶⁾ はアドレゾン使用により術中術後の滲出性出血の減少をみ、匂坂⁸⁷⁾ もアドゾン V 使用により同様の所見をみている。教室の例における大量輸血では先づ血小板減少と血管因子障害がみられ、凝血障害は遅れて発現するものであり、大量輸血における出血傾向予防の為に早期よりアドレノクローム製剤を使用する事により出血傾向を防止出来るのである。

フィブリノーゲンの使用

臨床的に血漿フィブリノーゲン量は血漿蛋白溶解酵素活性化の程度を示すといわれる。血漿フィブリノーゲン量が 125~150 mg% 以下となると凝固時間の延長、血餅退縮の減退がみられ、手術創面には oozing をみるとされている。このような状態が続くと遂には shock へと発展するのであり、治療の為に、血漿フィブリノーゲンの投与、線維素溶解酵素活性化の阻止、shock の予防にむけられねばならぬがそれにままして重要なことは線維素溶解現象の早急なる診断である。

臨床的に線維素溶解現象の簡単な確定には Lee-white 凝固時間により観察される。凝固しない時は 60 mg% 以下のフィブリノーゲン量であり、30 分以内に lysis なく一過性につくられる凝血は 80~120 mg% のフィブリノーゲン量を示し、30~60 分の観察後 lysis なく正常の凝血塊をつくる時は正常のフィブリノーゲン値を示すといわれる⁸⁸⁾。

Stefanini⁸⁹⁾ によれば Lee-white 法により一度凝固する血液が 30 分ないし 1 時間以内に再び溶解する場合は強い線維素溶解現象による出血と考えられ、

24 時間以内に緩やかに溶解する場合は同時に他の凝固障害、例えば肝障害における低プロトロンビン血、不安定因子活性の低下、低フィブリノーゲン血、毛細血管脆弱等が考えられると述べている。

蛋白溶解酵素は線維素溶解酵素を生産するのみでなく、血漿蛋白(フィブリノーゲンを含む)カゼイン、ゲラチンを溶解するといわれるが、線維素溶解酵素は、プロトロンビン、ゲラチン、フィブリノーゲンに作用しないとも一部の者に考えられている⁸⁹⁾。

神前⁹⁰⁾ もフィブリノーゲン減少が果して in vitro においてフィブリン溶解を起したと同じ酵素の作用によるものかどうかは疑問である。in vitro においてフィブリノーゲンの溶解はフィブリンの溶解に比べて非常におこり難いものである。しかしフィブリノーゲン溶解とフィブリン溶解とが高度に示される症例もある故、フィブリン溶解活性のみでなくフィブリノーゲン溶解活性をも検索すべきであり、それが為に次の方法により簡便に知りうるという。

すなわち血漿を採取倍数稀釈例を 2 通り作り、その 1 列には直ちにトロンビンを加え何倍稀釈までフィブリン形成をみる事が出来るかということによつて大凡の血漿フィブリノーゲン量を知る。(正常においては 128×~256×まで凝塊をみる)とともにこれを 37°C に加温してフィブリン溶解の程度を検し、他の 1 列は直ちに 37°C に加温、一定時間後にトロンビンを加えて線維素原溶解の強さを知るのである。

もしも線維素原溶解作用が強くフィブリノーゲン量が少ないならば 2~6 g のフィブリノーゲンを投与する事により卓効をみるものである。プラズマ、全血の投与ではフィブリノーゲン量は僅かであり、出血量回復の為に補助的手段としては有効であるが、大量輸血により同時に血小板減少を惹起する為これに対する処置をも考慮すべきである。血中フィブリノーゲン量が 80~100 mg% 以下になると更に大量のフィブリノーゲン投与が必要である。

Coon⁹¹⁾ は強い線維素溶解現象と低フィブリノーゲン量をもつた 2 例の shock 患者の出血傾向に対してフィブリノーゲン静注で効果をもとめ、他の 2 例においても同様に線維素溶解現象と低フィブリノーゲンがあり、うち 1 例は出血傾向を示したがフィブリノーゲンの投与で改善をみている事よりも一応試みてよい方法であろう。しかしフィブリノーゲン投与により血清肝炎の発生する場合があり欠点とされている。

ACTH, 副腎皮質ホルモンの使用

線維素溶解酵素活性化に対する治療として ACTH, cortison がある。Ungar⁹²⁾によれば ACTH, cortison は線維素溶解酵素に対しては影響を与えないが、抗線維素溶解酵素に作用してその値を高める。また摘脾モルモットについて実験したところ、ACTH, cortison 注射でも抗線維素溶解酵素は増加しない事より、ACTH, cortison は脾に作用して或物質を血中に放出せしめ、これが抗線維素溶解酵素を増加さすと述べている。更に Ungar は実験を続けて次の結論に達した。

ACTH は副腎皮質より cortison の分泌を促し、これが脾より splenin A なる物質を有離し、splenin A は血中未知物質に作用し抗線維素溶解酵素と線維素溶解酵素の結合を早める。また DOCA は下垂体を介して splenin B を分泌さし線維素溶解酵素と抗線維素溶解酵素の反応速度を遅延さす。甲状腺ホルモン、生長ホルモンも splenin B を介して両者の結合を遅延さす。splenin A は恐らくアスコルビン酸の透導体であり、splenin B は複合アルコールをもつ脂肪酸エステルであろうといわれる。正常脾では splenin B の産出は splenin A の $1/1000$ 量にすぎないが、甲状腺切除、壊血病でその比は逆になる。またビタミン C 不足でも splenin B がますといわれる。splenin A は血管透過性を低下さし、凝固時間を早め、splenin B はこれと拮抗する作用を有するという。

佐藤⁹³⁾によつても犬に実験的肋膜炎の滲出液について実験し、ACTH, cortison は滲出液中の線維素溶解酵素と抗線維素溶解酵素の結合速度がまし、また抗線維素溶解酵素量がまし、炎症は軽快の方向に促進する事を認めている。

Stefanini⁸⁹⁾は前立腺癌の出血傾向において、ACTH, cortison の有効であつた事を認めている。ACTH 80~120 u, cortison は 100~200 mg を出血傾向の消失まで毎日使用する。ACTH は特に有効で24時間以内に出血傾向は消失するという。

著者の例ではハイドロコチゾン 100 mg の点滴静注は特に有効であつた。ACTH は 20~40 u の投与が効果があるようである。また Stefanini⁸⁹⁾は前立腺癌の出血傾向に stibestrol が有効であつたという。

然し Kwaan³³⁾は肝硬変症の線維素溶解現象に corticotropin 120 mg を 5 日使用したところ、線維素溶解現象の消失をみたが、1例に門脈栓塞が発生

した。この例より考えるとその使用法に充分注意が必要であろう。

また Stefanini⁸⁹⁾によれば ACTH, cortison は血小板減少症による出血傾向にも作用し骨髓に対して血小板産生の増加、毛細管抵抗の増加、凝固促進、更に抗体産生機能抑制をみるといわれ、大量輸血時の毛細管抵抗減弱、血小板輸血による抗体産生を抑制する為にも併用する。

イブシロンの使用

線維素溶解酵素は種々な疾患において活性化されるが、アナフィラキシー、アレルギー疾患に際しても高度に活性化され蛋白質崩壊による polypeptid 様物質、すなわちヒスタミンないしアセチルコリン様物質、あるいは毛細管透過性亢進物質が生成される。このように線維素溶解酵素はアレルギー反応とこれらによつて起る種々の病的疾患と橋渡をする物質と考えられるようになった。

そこでこの線維素溶解酵素活性化を抑制すれば、これらの病的症状は消失するものと考えられ、抗線維素溶解酵素剤について研究された結果、本邦において岡本は長沢等との協力において、イブシロン・アミノカプロン酸 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$ という一種のオメガアミノ酸の合成に成功した。このイブシロン・アミノカプロン酸 (略称イブシロン) は 0.2×10^{-5} mol という低濃度で線維素溶解酵素活性化を強力に阻止抑制するといわれ、しかも毒性は認められぬ。イブシロンは無色星状結晶ないし白色結晶性粉末で僅かに苦味があり、融点 $202 \sim 204^\circ$ 水によくとけ、熱、アルコールに僅かにとけるがその他の有機溶媒には殆んど溶けない。本剤はレントゲン宿酔、また小児湿疹にも効果があるといわれる⁹⁶⁾。産婦人科領域での機能性子宮出血、および産科出血で血中プラスミンが著しく活性化されているものへの応用は従来のホルモン療法を凌駕するといわれ、内科領域でも白血病、再成不良性貧血にともなう出血にプラスミン値が高まりイブシロンが有効である事が五十嵐等⁹⁴⁾によつて判明し注目されている。外科領域において三上⁹⁷⁾は胸部手術時における線維素溶解現象に対して予防的に使用した所、効果のあつた事を認めており、脇坂⁸⁴⁾も犬に肺水腫を起さすと、線維素溶解現象を認めるが、イブシロンの使用によつて防止しうる事を、一方沢沢⁹⁵⁾は大量輸血時に発生する線維素溶解現象に対しても予防的に使用する事は適当であろうと述べている事よりイブシロンは線維素溶解現象を阻止する効果があるものと考え

られ、とくに予防的使用より酵素の活性化を防止出来うるものである。著者の例では線維素溶解現象発現時においてこれを使用し効果を認めている。

その他の止血剤

ナフチオニン

Wedekind¹⁰⁰⁾ らは、コンゴローートが網内系を刺戟する事により、フィブリノーゲンおよびグロブリン量を増加し、凝固時間および出血時間を短縮し、止血作用のある事を認めたが効果不確実であつた。Esteve, Langer¹⁰¹⁾ 等はコンゴローート類似構造の α -Naphthalen-azo- β -naphthol-6-8-disulfonic acid に止血作用を認めたが同時にヘパリン作用を認めた。その後両者はこの分子の一構成成分である、 α -naphthyl-amine-4-sulfonic acid にヘパリン作用もなく強力な止血作用を認め、その後西欧諸国において広く利用されるに至つた。

渡辺⁹⁸⁾によればナフチオニンは出血時間および凝固時間を短縮さし、その効果は6時間におよび、血小板数は僅かに増加するが、極めて軽微であり、プロトロンビン時間は極く軽度短縮するといわれる。然し岩瀬⁹⁹⁾は出血時間、プロトロンビン時間に影響をおよぼさず、また Pubois Ferrieie の述べるようなフィブリノーゲン量の増加を認めることが出来なかつた。

著者の実験例では、出血時間、凝固時間の軽度短縮をみるが、フィブリノーゲン量には効果を認めなかつた。然し線維素溶解現象に対しては、或程度これを抑制するように思える。

トロンボプラスチン製剤

タコステプタン：1950年 Schoch が牛脳髓をアルコール処理して作ったものであり、抗原性、血栓形成の副作用なく、静脈内注射も可能である。タコステプタンは凝固第1相に関係し、トロンビンの生成を促進する。江本¹⁰²⁾によれば Ca 再加凝固時間、凝固時間を短縮するが、プロトロンビン時間に影響せず、試験管内ではトロンボプラスチン生成試験で凝固時間を短縮するが、胸部外科手術例では、輸血の関係の為か、試験管内におけるような結果はなかつた。然し出血時間、凝固時間を短縮し、また血管壁にも作用して良好の結果を示すものと考えられている。

著者の例では、線維素溶解現象をも或程度抑制するように思われるが、例数が少ない為とその効果は不明である。

トロスチン：加藤等の創製になるトロスチンは、牛脳エーテル抽出物で、その主成分は磷脂質である。

活性トロンボプラスチン生成には、Ca の存在下において、血小板第3因子および血漿トロンボプラスチン因子群の協働が不可欠であり、磷脂質は血小板と同様の活性をもつものとされている¹⁰³⁾。

教室杉原¹⁰⁴⁾によればトロスチンの生体実験および臨床例においては、血餅退縮の改善、毛細血管抵抗の亢進がみられ、全血凝固時間を短縮せしめる。また血小板因子障害を伴う患者においてもトロンボプラスチン生成系に対する血小板因子作用をよく代用する。また副作用は認められないといわれる。それ故大量輸血における出血傾向の一主因である血小板減少に対して、或程度有効と考えられる。

一方線維素溶解酵素活性化に対しても多少これを抑制する傾向を示したが、その作用機序は不明である。

マネートル：林¹⁰⁵⁾によれば、出血時間を短縮し、手術例において、凝固時間、プロトロンビン時間の短縮を認め、毛細血管抵抗の増強を認めている。また非手術例においては血小板数の増加をみている。著者の例においても大体同様の結果を示しているが、線維素溶解現象に関しては特に関係があるように思われない。

新鮮血輸血

保存血は1週間以上も経過すると、血小板数が減少するのみでなく、血小板第1、第2、第3因子は著減し、不安定因子や抗血友病グロブリンも激減する。また比較的安定なプロトロンビン、安定因子も相当減少するといわれる。一方渋沢⁹⁵⁾によれば保存血中には、Profibrinolysin 価の高いものが相当あるといわれる故、大量輸血における出血傾向に対する治療としては新鮮血に切かえる事が望ましい。著者の例でも新鮮血輸血により、線維素溶解現象を軽度ながら抑制しえた。同時に血管抵抗の増強、出血時間の短縮をみている事より考えて、大量保存血輸血が考えられる時は、保存血、新鮮血の交互輸血を行なうべきである。

さて大量輸血においては、種々の凝固因子障害により、始めて出血傾向が発現するものであり、治療は極めて複雑である。線維素溶解現象発現に対する予防および治療としては、イブシロン投与により線維素溶解酵素活性化を抑制する事、同時に ACTH, cortison 投与により抗線維素溶解酵素値を高める事である。また種々の全身疾患のある時、例えば肝障害のある時は、プロトロンビン形成が障害されるし、またビタミンKを投与するとも利用され

ない、一方肝障害のある時は線維素溶解酵素活性化がおこり、不安定因子、プロトロンビンの破壊もおこすので、肝障害のある時は充分これを治療しておかねばならぬ、更に低フィブリノーゲンに対しては、フィブリノーゲン投与をしなくてはならぬ、線維素溶解酵素活性化の時は血管系をも障碍するものであり、これに対しては、アドレノクローム製剤、ビタミンC、ルチン、ACTH、cortison投与が必要である。

また線維素溶解現象発現時には、原因となる臓器、例えば、肺、脾、子宮等は出きるだけ早く摘出すべきであり、血小板減少、安定、不安定因子欠乏に対しては、新鮮血輸血、血小板輸血を行なうべきである。

更に輸血中は、高張糖液、各種ビタミン剤、肝疵護剤を与え、クエン酸血による障碍を防ぐ為カルシウム剤を投与しなくてはならない、同時にshock、anoxiaは線維素溶解現象発現の重要因子であり、充分に注意しなくてはならぬ事は勿論である。

文 献

- 1) Dastre, A. Arch. de physiol. Norm. et Path., Par., 5, 661, 1893.
- 2) Nolf, P.: Arch. Intern. de Physiol., 3, 1, 1905.
- 3) Macfarlane R. G.: Lancet, 1, 10, 1937.
- 4) Reimann, F.: Acta Med. Scandinav., 107, 95, 1941.
- 5) Tagnon, H. J. et al.: Am. J. Med. Sci., 211, 88, 1946.
- 6) Moloney, W. C. et al.: New. Engl. J. Med., 240, 596, 1946.
- 7) Tagnon, H. J. et al.: 91) より引用
- 8) Stefanini, M.: Blood, 7, 1044, 1952.
- 9) Stefanini, M. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 79, 623, 1952.
- 10) Bell, W. N.: Med. Clin. North. Am., 37, 1843, 1953.
- 11) Krevans, J. R.: J. A. M. A., 159, 171, 1955.
- 12) Kliffon, E. F. et al.: Surgery, 40, 37, 1955.
- 13) 砂田等: 血液と輸血, 2, 44, 1956.
- 14) 渋沢等: 血液と輸血, 2, 18, 1956.
- 15) 徳沢等: 血液と輸血, 2, 42, 1956.
- 16) 齊藤: 光電比色計による臨床化学検査, 南山堂, 昭27.
- 17) Arther, F. et al.: Surg. Gynec. & Obst., 105, 541, 1957.
- 18) 福武: 血液凝固検査法, 克誠堂, 昭32.
- 19) Bloor, W. R. et al.: J. Biol. Chem., 138, 727, 1941.
- 20) 渋沢: 外科研究の進歩(第5集), 103, 昭32.
- 21) Biggs, R. et al.: Lancet, 1, 402, 1947.
- 22) Macfarlane, R. G. et al.: Lancet, 2, 862, 1946.
- 23) Yudin, S. S.: Lancet, 2, 361, 1947.
- 24) Latner, A. L.: Lancet, 2, 862, 1947.
- 25) Colgan, J.: J. Exp. Med., 95, 531, 1952.
- 26) Ungar, G.: Lancet, 2, 742, 1952.
- 27) Whipple, G. H.: Am. J. Physiol., 23, 50, 1914.
- 28) Ungar, G. et al.: J. Exp. Med., 98, 291, 1953.
- 29) Ungar, G. et al.: J. Exp. Med., 90, 39, 1949.
- 30) Jemski, J. V. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 79, 439, 1953.

第5章 結 語

1. 保存血大量輸血に伴う線維素溶解現象においては、イブシロン、ACTH、cortisonの投与が抑制的に作用する。

2. とくにこれらの薬剤を早期より併用することは予防的に作用する。

3. 同時に各種トロンボプラスチン製剤、アドレノクローム製剤、新鮮血を併用することは線維素溶解現象抑制に対して多く期待しえないが、線維素溶解現象に伴って現われてくる他の止血機構障碍に対して阻止的に働くことが期待できる。

擧筆するに当り、終始直接御指導、御校閲の勞を賜つた恩師砂田輝武教授に深甚の謝意を表す。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、平尾喜茂両学士に謝意を表します。

(本論文の要旨は第15回日本医学会総会において砂田教授により発表された)

- 31) Mc Intire, F.C. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **73**, 605, 1950.
- 32) Rocha e Silva, M. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **61**, 376, 1946.
- 33) Kwaan, H. C. et al.: Lancet, **21**, 132, 1956.
- 34) Willson, J. R. et al.: Proc. Soc. Exp. & Med., **62**, 277, 1946.
- 35) Smith, O. W. et al.: Science, **102**, 253, 1945.
- 36) Huggins, Cr. et al.: Am. J. Obst. & Gynec., **46**, 78, 1943.
- 37) 豊田: 東京医学雑誌, **60**, 50, 1952.
- 38) Kaulla, K. N.: Schweiz. Med. Wechschr., **77**, 313, 1947.
- 39) Weiner, A. E. et al.: Am. J. Obst. & Gynec., **60**, 379, 1950.
- 40) Walker, W. et al.: J. Thor. Surg., **32**, 684, 1956.
- 41) Ratnoff, D. D.: J. Clin. Invest., **31**, 521, 1952.
- 42) 畔柳等: 最新医学, **11**, 928, 1956.
- 43) Macfarlane, R. G. et al.: Blood, **3**, 1167, 1948.
- 44) Mullertz, S. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol., **82**, 264, 1953.
- 45) Astrup, T.: Blood, **11**, 781, 1956.
- 46) Ablondi, F. B. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. **95**, 195, 1957.
- 47) 有田: 血液と輸血, **3**, 152, 1957.
- 48) 坂口: 日本輸血学会雑誌, **5**, 172, 1958.
- 49) Schneider, C. L.: Surg. Gynec. & Obst., **92**, 27, 1951.
- 50) Christensen, L. R.: J. Gen. Physiol., **28**, 363, 1945.
- 51) H. Midwidsky, et al.: J. Thor. Surg., **29**, 604, 1955.
- 52) Phillips, L. L. et al.: Surg. Gynec. & Obst., **103**, 443, 1956.
- 53) Clifton, E. E. et al.: J. Appl. Physiol., **6**, 143, 1953.
- 54) Morawitz, P.: Handb. Biol. des Menschen, **4**, 96, 1925.
- 55) Halse, Th.: Fibrinolyse, Freiburg, 1948.
- 56) Mole, R. H.: J. Path. & Bact., **60**, 413, 1948.
- 57) Vosburgh, Ch. et al.: Am. J. Physiol., **9**, 39, 1903.
- 58) Mill, C. et al.: Clin. J. Physiol., **2**, 219, 1928.
- 59) Grabfield, G.: Am. J. Physiol., **42**, 46, 1917.
- 60) Mandelbaum, F. et al.: Nature, **178**, 363, 1956.
- 61) Constantini, A. et al.: 外科研究の進歩 (第一集), 昭32より引用
- 62) Yamakawa, S.: J. Exp. Med., **27**, 689, 1918.
- 63) Clifton, E. E.: J. Laborat. Clin. M., **39**, 105, 1952.
- 64) Meyers, W. M. et al.: J. Laborat. Clin. M., **49**, 377, 1957.
- 65) Stefanini, M. et al.: J. Clin. Invest., **35**, 355, 1956.
- 66) Johnson, S. A. et al.: Science, **117**, 229, 1953.
- 67) 畔柳: 線維素溶解酵素, 医学書院, 1954.
- 68) Jurgens, R. et al.: 20) より引用
- 69) Jucker, M. B. et al.: J. Laborat. Clin. M., **50**, 849, 1957.
- 70) Ulin, W. et al. J. A. M. A., **168**, 1971, 1958.
- 71) Greig, H. B. W.: 91) より引用
- 72) Barnard, R. D. et al.: Lancet, **271**, 516, 1956.
- 73) Astrup, T.: Lancet, **271**, 565, 1956.
- 74) Kunitz, M.: J. Gen. Physiol., **30**, 291, 1946.
- 75) Jacobsson, K.: 88) より引用
- 76) Christensen, L. R.: J. Clin. Invest., **28**, 163, 1949.
- 77) Allen, J. G. et al.: 88) より引用
- 78) Mendes Fagundes, J. J., 88) より引用
- 79) Lombardo, L. J.: 88) より引用
- 80) Bichers, W.: 88) より引用
- 81) 医学のあゆみ, **19**, 212, 昭30より引用
- 82) Gabe 85) より引用
- 83) Srinivan, V. M.: Lancet, **2**, 684, 1952.
- 84) 脇坂等: 外科, **20**, 1295, 昭33.
- 85) 柳原: 日新医学, **44**, 103, 昭32.
- 86) 滝原: 臨床外科, **13**, 1055, 昭33.
- 87) 勺坂: 臨床外科, **14**, 379, 昭34.
- 88) Cooper, J. F. Surg. Gynec. Obst., **103**, 417,

- 1959.
- 89) Stefanini, et al.: The Hemorrhagic Disorders. New York, 1955.
- 90) 出血傾向: 金原出版株式会社, 1957.
- 91) Coon, W. W. et al.: Surg. Gynec. & Obst., 95, 717, 1952.
- 92) Ungar, G. et al.: J. Exp. Med., 93, 89, 1951.
- 93) 佐藤: 日新医学, 44, 108, 昭32.
- 94) 五十嵐等日本血液学会総会, 昭34.
- 95) 渋谷: 麻酔, 7, 66, 昭33.
- 96) 伊崎等: 臨床皮膚泌尿器科, 9, 586, 昭30.
- 97) 三上等: 胸部外科, 11, 1, 昭33.
- 98) 渡辺等: 臨床外科, 12, 479, 昭32.
- 99) 岩瀬等: 臨床外科, 14, 641, 昭34.
- 100) Wedekind. 98) より引用
- 101) Esteve, Langer. 98) より引用
- 102) 江本等: 胸部外科, 9, 925, 昭31.
- 103) 村上等: 臨床外科, 14, 865, 昭34.
- 104) 杉原等: 臨床外科, 14, 755, 昭34.
- 105) 林等: 臨床外科, 13, 1149, 昭34.

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

Part II. Experimental Studies on the Treatment of Fibrinolysis Following Massive transfusion of Preserved blood.

By

Masayosi ONO, graduate student

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

Author's Abstract

Therapeutic and prophylactic measures against a fibrinolysis following massive transfusion of preserved blood was studied, and following results were obtained.

1. Administration of ϵ -aminocapronic acid, ACTH, and cortisone prevented a fibrinolysis following massive transfusion of preserved blood.

2. These therapeutics, especially, showed a marked preventive effect when they were applied together at early stage.

3. At the same time in the cases administered together with thromboplastin and adrenochrome preparations of every kinds as well as fresh blood, fibrinolysis was not completely prevented, but those were expected to inhibit other disturbance in coagulation mechanism accompanied with the above phenomenon.
