

氏名	こぼやしとしほる 小林利晴
授与学位	医学博士
学位授与年月日	昭和36年3月24日
学位授与の根拠法規	学位規則才5条才1項
研究科，専攻の名称	東北大学大学院医学研究科 外科学系
学位論文題目	低体温に伴う出血傾向の成因に関する 研究
指導教官	東北大学教授 桂 重 次
論文審査委員	東北大学教授 桂 重 次 東北大学教授 武 藤 完 雄 東北大学教授 岩 月 賢 一

論文内容要旨

第一章 緒 言

低体温時の病態生理に関する研究は近年極めて多数報告され次々に解明されつゝある。著者の教室に於ても過去7年間に亘り研究を続けて来たが更に臨床応用の面でも既に300例を数えるに至つた。然るに此の研究経過中屢々原因不明の出血傾向に遭遇しその対策に窮した。著者は此の点に注目し従来報告された文献を渉猟したが本問題に関する研究は少く原因究明の必要性を痛感した。そこで著者は6時間持続低体温の実験を行い術前術后と共にその間の血液凝固機能を系統的に追求し、更に維持体温を軽度、中等度、深低体温の三段階として比較検討した。又臨床に於ても術中出血輸血の少い症例を選択し28~30℃低体温を施行して実験同様の検討を行つた。

第二章 実験的研究

第一節 実験方法 : 雑犬30頭を用い維持体温別に31~29℃群(以下 T_{30} 群と記す)、26~25℃群(T_{25} 群)、22~20℃群(T_{20} 群)の三群とし更に採血量及び検査手技の關係上各群を二分し各々5例に就いて同一検査を施行した。麻酔方法はAtropin及びOpistan 或はPacatalを前麻酔とし閉鎖往復式麻酔器に依りEther麻酔を行つた。冷却は麻酔深度が3期2~3相となつてから氷水槽全身浸漬法で行い2~3℃のafterdropを見越して中止した。その後6時間略同一温度に維持した。加温は40~45℃の温水槽にビニールを張る間接法を用い直腸温37℃で中止し覚醒后抜管して室温に放置した。検査資料は1)冷却前を対象とし、2)冷却后、3)6時間維持后、4)加温后、5)術后24時間、6)術后48時間の都合6回に股静脈より採血して用いた。

第二節 検査方法 : 最近の血液凝固に関する文献に就いて考察した結果検査は次の10項目に行つたが便宜上その方法を略述すると、1)出血時間、舌下面を用いDuke氏法に従つた。2)凝固時間、Lee & White氏法。3)血小板数、Brecher & Cronkite氏法に従う直接法を用いた。4)Ca再加凝固時間、5)Prothrombin消費率、血清及び血漿Prothrombin時間を測定し別に測定した標準曲線より量を換算し次の式から算出した。(血漿Prothrombin - 血清Prothrombin) × 100 / 血漿Prothrombin = 消費率。6)血漿A.H.G、硫酸バリウム処置血漿法。7)血小板才三因子、血小板浮遊液法。8)Prothrombin時間、スイスJ.R. Geigy社のThrombokinasを使用し加藤氏法に従つた。9)血漿Fibrinogen、Cullen and Von Slyke氏法に依りMicro-Kjeldahlを使用して測定した。10)循環抗凝血素、Graddock & Lawrence氏法、尚Fibrinogenを除いて各検査は全て採血直後に37℃恒温槽中で行つた。

第三節 検査成績 : (I)出血時間の変動—各群共に冷却に伴つて延長し6時間低温持続中更に若干延長するが加温後は著明に恢復し略冷却前に復して居た。冷却直後の値を測定値と比較すると T_{30} 群は平均2分30秒、 T_{25} 群は5分、 T_{20} 群は6分30秒の延長で維持体温の低い程著明であつたが加温後の恢復状態を見ると T_{30} 群は1分、 T_{25} 群は1分30秒、 T_{20} 群は2分30秒尚延長し温度の低い程若干遅れる傾向であつたが殆んど恢復する事が伺われた。(II)凝固時間の変動—出血時間と略同様の変動で冷却に依り延長し維持中更に若干延長するが復温と共に略冷却前値に恢復した。各群を延長の最も著しい冷却后6時間値と比較すると T_{30} 群は3分30

秒、 T_{25} 群は6分20秒、 T_{20} 群は7分10秒各々延長し明らかに高度冷却群がより著明であつた。又復温に伴う恢復も同様に低温群程若干遅れる傾向であつた。(III)血小板数の変動—冷却に伴う血小板の減少は極めて著しくその実測値を見ると T_{30} 群は平均12万、 T_{25} 群は13万4千、 T_{20} 群は16万夫々減少し、又これを冷却前に対する百分率で見ると各々34.5%、39.4%、48.5%で冷却の高度な程減少率も大であつた。維持中殆んど変化を見なかつたが加温後は各群共急速に冷却前に復し温度に依る恢復差は見られなかつた。(IV)Ca再加凝固時間の変動—本時間は凝固因子の何れか一つ以上に障害がある場合又血中にヘパリン様物質の増加する場合にそれに応じた延長を示すが、之れを冷却加温の各時期に施行した結果は出血並びに凝固時間の変動と略同様であつた。即ち冷却後は各群共に著明に延長し冷却前対照値と比較して T_{30} 群及び T_{25} 群は約20秒、 T_{20} 群は30秒延長して居た。6時間低温持続後に於ては T_{30} 群が平均5秒短縮したのに反し T_{25} 群及び T_{20} 群は更に若干延長を示して居た。併し再加温後は全て可逆的に恢復し冷却前値となつた。(V)Prothrombin消費率の変動—凝固才一段階に於けるThromboplastin生成状況を判定する目的で本試験を施行したがその結果冷却后消費率は著明に低下するのが認められた。即ち冷却前の消費率を100%とすると冷却後は各群共に70%前後の値を示し25~30%の減少であつたが、6時間低温持続後は T_{30} 群が次才に恢復するのに反し、 T_{25} 及び T_{20} 群は更に10~15%減少して居た。併し乍ら此の消費率の低下も復温に依る恢復は著明で平均95%に達し各群間に全く差を見なかつた。(VI)血漿A.H.G.量の変動—Thromboplastin生成障碍の原因を究明する為に才一段階に關係する因子中先ずA.H.G.に就いて検討して見たがその結果各群共同様に全経過を通じて全く変化を認めなかつた。(VII)血小板才三因子の変動—本因子も才一段階の重要な關係因子であるが、之れに就いて血小板浮遊液法で検討した結果を見ると次の如くである。即ち各群共に低温中のCa再加凝固時間は前述した如く延長したが此の維持体温に依る延長差にも拘らず血小板浮遊液添加後のそれは全て冷却前値に恢復し冷却加温の全経過に亘り60秒前後の一定値を示して居た。換言すれば血小板才三因子は低体温時の凝固時間延長を完全に代償し、ひいては出血傾向の重要な原因を成す事を意味するものである。(VIII)Prothrombin時間の変動—凝血才二段階に關する総合的な検査として本試験を応用したがその結果各群共に冷却加温の全経過を通じて1秒以内の延長に止まり有意な変化は認められなかつた。此の事は主として才二段階に關係するProthrombin及び不安定因子に低温に伴う変化のない事を示すものである。(IX)Fibrinogen量の変動—著者は各群3例に就いて測定を行つたがその結果では何れも正常範囲の値を示し出血傾向に關係する如き変化は全く見られなかつた。(X)循環抗凝血素の変動—凝血障碍を惹起す原因としては更に抗凝血素の問題がある。著者は循環血中の本物質の増減に就いて測定したがその結果冷却后増加し維持中更に著明となるのを認めた。又此の傾向は温度の低い程著しかつた。併し乍ら加温後は速やかに減少し冷却前の状態に復して行つた。此の様に所謂ヘパリン様物質も低温中一時増加を認めたが復温と共に可逆的に減少する事が判明した。

第四節 小 括：低体温時の出血傾向に關しその發生機転を究明する目的で雑犬30頭を用い凝血各段階に就いて系統的に検討を加えた結果、1)出血時間並びに凝固時間は略平行して冷却后延長し復温に依り速やかに恢復した。2)血小板も冷却后著明に減少したが復温と共に可逆的に恢復した。3)Ca再加凝固時間も出血並びに凝固時間と同様であつた。4)凝固才一段階に就いては冷却に伴つてProthrombin消費率の減少即ちThromboplastin生成障碍が認められたが、之に關係あるA.H.G.量には測定の結果殆んど異常なく血小板才三因子の障碍のみが著明

であつた。併し乍ら之れ等の変化も再加温に依り血小板才三因子の恢復と平行して正常に復歸した。5) 凝血才二段階では Prothrombin 時間に殆んど変化なく従つて低温に伴う本段階の障碍は無い事を意味する。6) 又才三段階に就いても Fibrinogen 量に異常を認めず此の段階の障碍も殆んど無い事が判明した。7) 循環抗凝血素は低温時に増加し温度が低い程その度合は大であるが加温に依る可逆性に就いては冷却温度に無関係であつた。8) T_{30} 群、 T_{25} 群、 T_{20} 群の各々に就いては温度が低くなる程変化が大であつたが興味ある事実として T_{30} 群では 6 時間低温を持續した場合、他の群とは反対に冷却後の値より若干恢復する傾向が觀察された事である。

第三章 臨床的研究

第一節 症例麻酔並びに検査方法：対称とした症例は 21 例でその選択に當つては低温以外の影響を出来る丈少くする為、術中出血輸血量の少い且つ一般状態良好なものを選んだ。又手抜の関係上全症例を二分して夫々 10 例に同一検査を施行した。麻酔方法は前麻酔として Op-istan 及び Atropin 或は Scopolamin を用い更に Ravona 或は Pacatal を併用した。Ravona 1 S. C. C. 導入に依り挿管、直ちに Ether 閉鎖循環麻酔に切換え麻酔深度が 3 期 2 ~ 3 相となつてから冷却を開始した。冷却には桂一渡辺式冷却加温装置を用い口腔温 30 ~ 32 °C で中止したが約 20 分后には更に 2 ~ 3 °C 下降して安定した。低温持續時間は手術時間の長短に依り 2 ~ 7 時間となつた。加温も同装置を用い同時に麻酔覚醒操作を行いつつ口腔温 35 ~ 35.5 °C で中止した。その後は十分覚醒を待つて抜管、恢復室に移した。以上の経過中検査は次の 7 回とし全て静脈血を用いた。1) 冷却前、2) 冷却后、3) 加温前、4) 加温后、5) 術后 2 4 時間、6) 4 8 時間、7) 5 日目、又検査方法及び検査施行上の注意は全て実験同様に行つた。

第二節 検査成績：(I) 出血時間の変動—冷却に伴つて延長し復温と共に速やかに恢復する変動で冷却後の延長は平均 4 分で術中更に約 1 分の延長を見たが加温後は殆んど冷却前値に復した。(II) 凝固時間の変動—出血時間と略平行し冷却后平均 5 分の延長を見たが加温と共に恢復し冷却前と比較して約 1 分の延長に過ぎなく術后 5 日目には完全に恢復した。(III) 血小板数の変動—実験で觀察された如く冷却加温に伴う血小板数の変動は極めて著しく冷却后は平均 17.6 万で 41.5 % の減少率であつた。低温中は有意の変動なく復温と共に速やかに恢復し冷却前の平均 30 万に対し 28.3 万に増加した。此の様な血小板の消長は全例同様の経過を辿つて居た。(IV) Ca 再加凝固時間の変動—冷却加温に伴う本時間の変動は出血並びに凝固時間と略同様であつた。即ち冷却后は平均 20 秒延長し維持中の変動は殆んど無かつたが加温後は著明に短縮し冷却前値の平均 111 秒に対し 102 秒で約 9 秒短縮して居た。(V) Prothrombin 消費率の変動—実験に見た如く冷却后著明に低下し冷却前対照値と比較して平均 79 % で 21 % の減少であつた。加温迄には更に若干低下し 74 % となつたが復温と共に 93.5 % に上昇し殆んど支障ない迄に恢復した。(VI) 血漿 A.H.G. 量の変動—バリウム血漿法に依り測定したがその結果では血漿 A.H.G. の低温に依る変化は全く認められなかつた。即ち低温時に延長した Ca 再加凝固時間は新に A.H.G. を追加しても全く短縮せず殆んど一致した値に止つた。(VII) 血小板才三因子の変動—A.H.G. の場合と異り測定した全症例に血小板液添加の効果が認められ Ca 再加凝固時間は著明に短縮した。即ち冷却前既に血小板浮遊液添加に依り約 10 秒の短縮が見られ平均 106 秒となつたが冷却后は Ca 再加凝固時間の著明な延長にも拘らず血小板液添加に依り完全に代償され冷却加温の全過程を通じ対称値と同じ 100 秒前後の値を示して居た。此の事は実験同様低温時の血液凝固障碍に本因子が重要な關係を有する事を意味するものである。(VIII) Prothrombin

時間の変動—凝血才二段階に関する本試験の結果では冷却后約 1.5 秒以内の範囲で延長する症例が見られたが全体としてその変動は極めて少く問題にならなかつた。(X) Fibrinogen 量の変動—5 例について測定を行つたが見るべき変化は無く何れも正常範囲の値を示していた。

(X) 循環抗凝血素の変動—動物実験に見られた如き著明な増加は認められなかつたがやはり冷却后は若干増加する傾向にあつた。

第三節 小 括：最近教室で行われた低体温の症例中術中出血輸血の少い且つ一般状態良好な 2 1 例に就いて実験同様に血液凝固学的に出血傾向の原因を検討した結果、血小板数の減少、血小板才三因子の低下、Thromboplastin 生成障碍等一連の血小板性因子の障碍が著明であり実験と殆んど一致する結果であつた。併し乍ら臨床に於ては手術侵襲出血輸血等の影響の為か加温後の恢復が多少遅れる傾向であつた。

第四章 考 索

低体温時の出血傾向は諸家の一様に認める所であるがその発生機転に関する研究報告は少く未だ結論を見ない現状である。著者は本問題を究明する目的で主として血液凝固機轉を中心に検索した結果略その本態を明らかにする事が出来た。一般に出血傾向の原因には更に温度因子を考慮する必要がある。著者の文献的考察に依れば此の出血傾向は血管性因子には殆んど關係なく、血液凝固障碍に基づくとされて居た。同様に著者の実験成績に於ける出血、凝固並びに Ca 再加凝固時間の平行した延長と云う結果は一応凝固障碍を支持するものであつた。茲で温度因子に就いて見ると低温に依る凝固時間の延長が化学反応速度の低下に起因すると云う説である。著者の成績に依れば冷却された状態で採血しそのまま 37 °C に加温した血液の凝固時間及び Ca 再加凝固時間も尚著明な延長を示して居た。此の事は換言すれば低体温時には凝固因子に既に変化が起つて居る事を意味するものである。斯様に低体温時の出血傾向に關しては血液凝固障碍がその原因と考えられるが然らば凝固系の何処の障碍であるか、此の点に關する諸家の意見は必ずしも一致せず不明の点が多い。そこで著者は凝固の各段階に就いて關係因子と共に組織的に検査を行つた。先ず才一段階の Prothrombin 消費試験の結果では Thromboplastin 生成障碍が認められたが此の点に關しては、Willson, Villalobos, 遠藤等も同様の報告をして居る。著者は更に温度域を三段階に分け夫々に就いても検討した所、温度の低い程より著しい傾向を知つたが此の事は低体温の Thromboplastin 生成障碍をより確實に力証したものである。所で本障碍に關係する因子としては A.H.G. 及び血小板才三因子が重要であるが文献的に遠藤は A.H.G. の減少を報告して居るが著者は A.H.G. には全く変化を認めず血小板才三因子に著明な障碍を認めた。特に本検査成績に於ては実験臨床共維持体温の如何に拘らず血小板添加のみで何れも Ca 再加凝固時間は冷却前値に短縮して居た事である。此の事は Thromboplastin 生成障碍に關しその生因が血小板才三因子の低下にある事を示すものである。次に血小板数に就いて見ると全ての報告者が一致してその著しい減少を認めて居る如く著者の成績でも 50% に及ぶ著明な減少であつた。此の原因に關し Villalobos, 遠藤等は P_{32} 標識血小板を用いる検査の結果、血流速度の低下と循環血流の Centralisation の為流血の多い肝腎脾に Seguestration される事を認めて居る。併し再加温と共にその 80% が血流中に再び出現する事から低体温時の血小板減少が破壊に依るもので無い事が立証された。しかも血小板の斯様な消長は才一段階の障碍と完全に一致するものであつた。次に才二段階では Prothrombin 時間の測定を行つたが実験臨床共に僅かに 1 秒前後の延長で出血傾向に關係する如き変動は認められなかつた。文献的にも Villalobos, Willson, Fisher 等は本段階の障

碍を否定して居るが本邦に於ては遠藤、荒井等に依り本段階の障碍が報告され著者と見解を異にする点である。才三段階で低体温時の出血傾向と関係する因子としてはFibrinogen量のみであるが著者の測定した範囲では諸家の報告と同様有意な変化は認められなかつた。傾向としては冷却加温の経過中若干減少したが絶対量では正常範囲に留まつた。尚著者は低体温時所謂ヘパリン様物質が循環血中に増加すると云われて居るので測定を行つて見た所その結果明らかに増加して居る事が認められ、しかも温度域の低い程著明であつた。此の結果は或る程度出血傾向に関係すると思われるがどの程度関係するかは不明である。次いで著者の問題とした点は低体温を長時間持続した場合此の出血傾向が如何の様に变化するかと云う点である。検査成績で述べた如く維持体温に依り差が認められ30℃以上の軽度低体温では持続時間と共に或る程度改善されるが25℃以下では漸次悪化する傾向であつた。併し著者の行つた6時間程度の持続では加温後の恢復には特に異常を認めなかつた。更に臨床で問題と思われた点は加温後の恢復が若干遅延する事であるが之れに関しては手術侵襲、術中の輸血等が関係して居り出血傾向の原因として此れ迄論じた事がそのまま適用出来るものと思ふ。

第五章 総括並びに結論

低体温に伴う出血傾向の成因を究明する目的で著者は雑犬30頭並びに臨床21例を対象とし血液凝固理論に基いて系統的に凝血諸因子の追究を行つた結果、其の發生機転を明らかにする事が出来た。即ち、低体温時の出血傾向は血液凝固障碍に基くもので、その主因子は血小板性因子である事を明らかにした。又温度の低い程その傾向は強いが数時間に亘る低体温持続後も、復温と共に可逆的に恢復し何等生体に障碍を与えない事を立証した。

審 査 結 果 要 旨

低体温に伴う出血傾向に関し、その発生機転を究明する目的で、雑犬30頭を用いて実験を行った。特に低温に安定した状態及び数時間低温持続の影響を知る為6時間の低温維持時間を設け、術前術后と共にその間の血液凝固機構を各段階、各時期に亘り系統的に追究し、更に軽度、中等度、深低体温の三段階に就いても温度別に比較した。尚その結果の妥当性を立証する為、臨床21例に就いても同様検討を加えた。その結果低体温時には出血時間は延長するが同時に凝固時間及びCa再加凝固時間も平行して延長し、且つ維持体温の低い程より著明であつた。併し全て復温と共に可逆的に恢復する時間低温持続の障害は認められなかつた。之の事は低体温時の出血傾向が血液凝固障害に基く事を意味するものである。

そこで凝固過程の何処に障害があるかを究明する為各凝固段階に亘つて追究したが、先ず才一段階ではProthrombin消費試験を行つた所、低温時に明らかに障害され従つてThromboplastin生成障害が予想された。そこで更に主要因子たるAHG及び血小板才三因子に就いて検査した所、前者は全く異常なく後者に著明な障害を認めた。即ち低温となつて延長したCa再加凝固時間は血小板の添加に依り完全に恢復し、実験全経過を通じて一定値を示して居た。之れと興味し循環血中の血小板数を測定した所、50%にも及ぶ著明な減少が認められた。併し乍ら消費率及び才三因子と同様に加温後は冷却前に復帰して居た。次に才二段階ではProthrombin時間を測定したが全て1秒以内の変動であり本段階の障害は認められなかつた。又才三段階ではFibrinogenの定量を行つたが全て正常範囲の値を示し、出血傾向とは無関係であつた。

更に低温時には血中ヘパリン様物質が増加すると云われて居るが、之に就いて測定した結果明らかに増加を認めた。しかも維持体温の低い程著明であつた。併し出血傾向にどの程度関係するかは不明である。

以上低体温に伴う出血傾向の主要因は血小板減少に基く才三因子の障害であり、血液凝固学的にThromboplastin生成障害であると結論している。