

氏 名	さ さ き ま さ ひ こ 佐 々 木 正 彦
授 与 学 位	医 学 博 士
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 3 6 年 3 月 2 4 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	大 量 輸 血 後 の 出 血 傾 向 の 成 因 に 関 す る 臨 床 的 並 び に 実 験 的 研 究 特 に 大 量 輸 血 の 凝 血 機 構 に 及 ぼ す 影 響
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 鈴 木 千 賀 志

論文内容要旨

緒言 近年「適合保存血大量輸血に伴う出血傾向」なる1つの新しい症候が注目され、広く各方面からの検討が行なわれているが、成因に関しては従来、血小板減少、線維素溶解現象発現、多々の凝血因子障害、クエン酸中毒等があげられているが未だ充分の解明を見ていない。

著者は臨床例及び実験的に作製せる大量輸血犬に於いて、大量輸血後の凝固機転の変化を窺うと共に大量輸血症例では、手術侵襲、出血性ショック、酸素欠乏状態等の諸因子が、凝血因子障害を招来する事が考えられる事から、実験的に出血性ショック、酸素欠乏状態を作製して各凝血因子の変動を検討し、大量輸血に伴う出血傾向の成因を主として凝血因子の面より解明を試みた。

第一章 臨床的研究

最近2年間に桂外科に入院、手術を施行した各種疾患々者の中から、輸血量1000~3000cc 17例、3000~5000cc 6例、5000cc 以上3例の計26症例及び対称として輸血量1000cc 以下のもの9例を選び、麻酔施行前、手術終了後の2回に亘つて出血時間、凝固時間及び各凝血因子の変動を、出血時間：Duke氏法、凝固時間：Lee & White氏法、血小板数：Brecher & Cronkite氏法、血漿プロトロンピン活性度：Quickの一段測定法、不安定因子活性度：Stefanini氏法、線維素溶解現象：Macfarlane氏法、血漿フィブリノーゲン濃度：Cullen & Vanslyke氏法に依り観察した。

- 1 出血時間延長と輸血量の間には大体に於いて正の相関々係が認められたが、凝固時間と輸血量との関連性は明らかでなかつた。
- 2 血小板は著しい減少を来し、輸血量との間に高い負の相関々係があり、又血小板減少率と出血時間延長率との間にも関連性が認められた。
- 3 血漿プロトン活性度、不安定因子活性度は低下を示し、更に術前の肝障害が活性度低下に関与する事を認めた。しかし輸血量との間には相関々係は著明でなく、又出血時間、凝固時間延長との間にも関連性は認められなかつた。
- 4 輸血量5000cc 以上の症例ではプロトロンピン消費率は輸血量と可成りの関連性が認められ、高度の障害が認められた。
- 5 線維素溶解現象は輸血量2000cc 以上の症例で高い陽性率を示したが、又術中の血圧下降、手術侵襲との強い関連性が認められた。

第二章 実験的研究

体重5乃至25Kgの健全なる成熟雑犬36頭を使用し、臨床例と同様、出血時間、凝固時間及び各凝血因子の検査を施行した。

I 出血性ショックが凝血因子に及ぼす影響

可逆性ショック状態は約40cc/Kgの1回の脱血によつて動脈圧を40mmHg以下とし更に少量の脱血により、40mmHg以下を維持し、被検血液は30分ショック状態に維持後採血した。ショック前後の凝血因子の変動を7例について検討したが、出血時間、凝固時間共に有意の延

長は認められなかつたが個々の凝血因子についてみると血小板数は全例が減少率20~74%平均45%と著明な減少を示した。

血漿プロトロンビン活性度、不安定因子活性度に軽度の障害を認めたが単独で凝血不全を招来し得るものではなく、プロトロンビン消費率には全く障害は認められなかつた。

線維素溶解現象は7例中5例に発現し中2例は強陽性を示し出血性ショックと線維素溶解現象発現の間には明らかな相関々係を認めた。

此の様にショックの発来が大量輸血後の出血傾向の主因をなすとは考えられないが、著明な線維素溶解現象の発現、軽度ながら見られる凝固才二相の障害により出血傾向を増強するものと思われる。

II ヒポキシア、手術侵襲が凝血因子に及ぼす影響

持続的ヒポキシアに手術侵襲を加味する目的にて閉鎖循環式麻酔下、肺動脈左心耳間に短絡作製手術を7例に施行し、被検血液は短絡形成後1時間にて股静脈より採血した。

被検血液の酸素飽和度は溶血光電比色法によつて測定したが44~87%であつた。

出血時間、凝固時間は延長を示さず、プロトロンビン活性度は1例を除き全例が減少率32~65%平均43%と中等度の障害が認められたが血液酸素飽和度の低下率との間に相関々係は認められなかつた。不安定因子活性度は全例に軽度の低下を示しプロトロンビン消費率は軽度ながら障害の認められるものもあるが、ヒポキシア、手術侵襲も出血傾向発現に重要な役割は果していないと思われる。

III 大量輸血が凝血因子に及ぼす影響

A C D液加保存血瓶に採血、4℃に2週間保存した適合血100 cc/kgを約2週間で点滴静注すると同時に、同側或いは他側股動脈にポリエチレン管を挿入、血圧変動を来さない様同速度にて脱血する交換輸血を22例に行つた。

1. 臨床例と同様、輸血量と出血時間延長との間に正の相関々係が認められたが、凝固時間と輸血量との関連性は明らかでなかつた。
2. 血小板減少率と輸血量及び出血時間延長率の間にも相関々係が見られ、更にトロンボプラスチン生成不全の原因として血小板才三因子機能の低下が主因をなしている事を認めた。
3. プロトロンビン活性度、不安定因子活性度は輸血量の増加と共に障害が増強する傾向が認められたが、凝血不全発生の限界値以下に低下する事はなかつた。
4. 線維素溶解現象発現は一般状態の悪くなつて翌日死亡した1例を含む2例に発現をみた以外は全て陰性であつた。
5. 骨髄巨核細胞の血小板生成は流血中血小板の減少著明な輸血後には低下の傾向を示した。
6. 大量輸血による肝、腎、脾の組織化学的变化を交換輸血後の肝、腎、脾にHE染色、PAS染色、Sudan III染色、Gomori氏改良法にてアルカリフオスファターゼ染色、Bramstein氏変法にて非特異性エステラーゼ染色を施行し観察した。

主要なる変化は肝、糸球体毛細管、脾髓の鬱血、肝に於ける血管壁の浮腫膨化、血管周囲の出血、肝、腎、脾の血管系を中心としたアルカリフオスファターゼ活性度の低下、肝細胞に於けるPAS陽性物質の著明な減少で肝障害の発現を示すものと思われる。

第三章 考 按

出血時間延長と出血傾向発現の間には相関々係が認められており、出血時間は出血傾向の程度

を一応客観的に示すものと考えられる。従つて出血性ショック、ヒポキシア犬に出血時間延長を招来しないのに対し、大量輸血犬及び臨床例に於いて輸血量に比例して出血時間の延長を認めた事はやはり輸血自体に依る生体の変化が出血傾向を発現せしめる主因である事を示すものと思われる。

近年の知見に依れば血液凝固の過程は極めて複雑であるが、大量輸血例では前述の如くこの過程の各相に多少共障礙が認められた。

枸橼酸塩の血液凝固系に及ぼす影響を考察するに、大量輸血後には血中総Ca量はむしろ上昇し、Caイオンも必ずしも低下していない。又著者等は動物にACD液を交換輸血実験の場合と同比率で点滴静注しても出血時間及び凝固時間はむしろ短縮し、凝血因子では血漿プロトロンビン活性度の軽度の低下のみを認めた。又100 cc/kg交換輸血実験ではCa再加時間も延長し、出現した出血傾向にCa剤が殆んど効果を示さない。

以上の実験成績より高枸橼酸血症に伴う凝固因子二相障礙は存在するとしても、出血傾向の原因として大きな役割は果していないと思われる。

次にプロトロンビン、不安定因子、抗血友病グロブリンは著者の検討では夫々の凝血不全発生の限界値以下に低下した例は殆んど見られなかつた。しかし他方凝固時間の延長がない症例でも凝血因子には可成り高度の障礙が認められる場合もあり、単独では凝血不全を来さない程度の変化でも他の因子の変化と合併する時は凝血不全の発生に或る程度の役割を演ずる事は当然考えられる。

此等諸因子は保存に依り急速に減少する故凝固能の低下した保存血輸血による稀釈によつて此等因子の減少が發来するであろう事が窺われる。

更に肝障礙時にこれらの凝血因子障礙の現われる事は周知の所である。著者は臨床的觀察で術前肝機能障礙例に輸血後の血漿プロトロンビン、不安定因子障礙が強い事を認めた。

又肝の組織化学的検索に於て、大量輸血後に肝機能障礙が發来する事から術前の肝障礙、大量輸血自体に伴う肝障礙の発生も此等諸因子障礙發来の重要な原因となり得るものと考えられる。

次に線維素溶解現象の発現であるが、比較的少量輸血例に於いても大なる手術侵襲例や、術中著明な血圧下降を来した症例では陽性を示し、更に出血性ショック犬で強度の線維素溶解現象発現を認めたが、これに反し血圧変動を防いだ交換輸血犬ではその発現は低率であつた。

これらの成績から本現象の発生機転としては、勿論輸血自体がストレスとして作用し間接に止血機転に影響を与える事も考えられるが、出血性ショック、手術侵襲のストレスが主因をなすものとする。

前述せる如く血小板減少率と出血時間延長率の間に有意の相關々係が認められ、血小板減少が出血傾向発現に重要な因子である事を示している。

著者は血小板の凝血性因子の検索を行つたが、血小板才三因子能検査、トロンボプラスチン生成試験の成績が示す如く血小板才三因子の明らかな障礙が認められた。

更に著明な出血傾向の発現した5000 cc以上輸血症例、及び100 cc/kg交換輸血犬でプロトロンビン消費率、更に実験例に於いてはトロンボプラスチン生成試験に障礙が認められた事は、高度な凝血障礙発現に於けるトロンボプラスチン生成不全の重要性を示すと考えられる。

従つてトロンボプラスチン生成障礙で血小板性因子障礙が主因をなす事は、大量輸血による凝血機転障礙の原因としても血小板は主因をなすものとする。

血小板減少の機序については乏血小板保存血輸血による稀釈以外に血小板抗体の出現、輸注血

液中の血小板減少因子等の諸説があるが、著者は骨髓巨核細胞機能との関連性を検討したが、大量輸血後には短時間内に骨髓における巨核細胞の血小板生成障害が認められ流血中血小板減少の一因をなすものと考えられる。

第四章 総括並びに結論

保存血輸血を施行せる臨床例、実験的に作製せる出血性ショック犬、ヒポキシア犬及び100 cc/kg 交換輸血犬に就いて、各凝血因子の変動を中心に保存血大量輸血に伴う出血傾向の成因を検討し次の如き結果を得た。

1. 凝血機転の中では、プロトロンビン生成機転が最も重要で、血漿プロトロンビン活性度、不安定因子活性度、フィブリノーゲン濃度の変化には単独で凝血不全を招来する程の障害を認めない。
2. 血小板減少率と出血時間延長率とは相関々係を示し、又トロンボプラスチン生成不全の重要な因子が血小板第三因子障害である事から、血小板は血管性因子、凝血因子何れの面に於ても大量輸血による出血傾向発現の主因をなすものと考えられる。
3. 線維素溶解現象発現は出血性ショック、手術侵襲等のストレスと密なる関連性を有する事から大量輸血による出血傾向に間接的に影響すると考えられる。
4. ヒポキシアは凝固第二相に或程度の障害を招来する事によつて出血傾向の発現を助長する。
5. 肝の組織化学的検査に依り、大量輸血自体による肝機能障害の発来が認められる。
6. 術前の肝機能障害、大量輸血自体に伴う肝障害の発来は凝固第二相の障害を助長する。
7. 保存血大量輸血は直接的、間接的影響によつて殆んど全ての凝血因子障害を招来するが、各凝血因子の変化は夫々の限界値以下に低下する事は少く、出血傾向は多数の凝血因子障害の同時乃至漸時的発生に依り発現するが、凝血因子の中でも血小板は最も重要な因子と考えられる。

審 査 結 果 要 旨

適合保存血大量輸血に伴う出血傾向の成因を解明する目的で、臨床例及び実験的に作製せる大量輸血犬に於いて、凝固機転の変化をうかがうと共に手術侵襲、出血性ショック、酸素欠乏状態等の諸因子が凝血因子障害を招来する事が考えられる事から、実験的に出血性ショック、酸素欠乏状態を作製して各凝血因子の変動を検討し大量輸血に伴う出血傾向の成因を主として凝血因子の面より観察し次の如き結果を得た。

1. 凝血機転の中ではプロトロンビン生成機転が最も重要で、血漿プロトロンビン活性度、不安定因子活性度、フィブリノーゲン濃度の変化には単独で凝血不全を招来する程の障害を認めない。
2. 血小板減少率と出血時間延長率とは相関関係を示し、又トロンボプラスチン生成不全の重要な因子が血小板オ三因子障害である事から血小板は血管性因子、凝血因子何れの面に於ても大量輸血による出血傾向発現の主因をなすものと考えられる。
3. 線維素溶解現象発現は出血性ショック手術侵襲等のストレスと密なる関連性を有する事から、大量輸血による出血傾向に間接的に影響すると考えられる。
4. ヒポキシアは凝固オ二相に或程度の障害を招来する事によつて出血傾向の発現を助長する。
5. 肝の組織化学的検索に依り大量輸血自体による肝機能障害の発来が認められる。
6. 術前の肝機能障害、大量輸血自体に伴う肝障害の発来は凝固オ二相の障害を助長する。
7. 保存血大量輸血は直接的、間接的影響によつて殆んど全ての凝血因子障害を招来するが、各凝血因子の変化は夫々の限界値以下に低下する事は少く、出血傾向は多数の凝血因子障害の同時乃至継時的発性に依り発現するが凝血因子の中でも血小板は最も重要な因子と考えられるというている。