

パス内服患者の尿中には主としてエステル型グルクロン酸が増加する。

稿を終るに臨み松岡教授、佐竹助教授の御校閲並びに長野通信病院草刈部長の御援助を深謝する。

文 献

- ①Embsden: Hofmeister Beitrage, 2, 1902.
 ②Fishman, W. H. et al.: J. Biol. Chem., 215: 527, 1955.
 ③Lehman: C. A. 41: 1334, 1947. ④Alin, K. and H. Dift: Nord. Med. Ark. 33: 151, 1947.
 ⑤小沢: 第6回日本薬学会口演, 1953. ⑥Venkatalaman, A.: J. Biol. Chem. 173: 641, 1948

Studies on the Metabolism of Glucuronic Acid (7)

Metabolism of glucuronic acid in patients taking 1-Bromo-Naphthol-2 and PAS

Masahiko Iuchi

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University.
(Director: Prof. M. Matsuoka)

- 1) Glucuronide of plasma increased on the second hour after the oral administration of 1-Bromo-Naphthol-2.
- 2) Glucuronide of plasma in the patients taking PAS proved normal.
- 3) Glucoside glucuronide in the urine increased after the oral administration of 1-Bromo-Naphthol-2.
- 4) Ester glucuronide in the urine increased after the oral administration of PAS.

手術侵襲と血液異常凝固並びにその防禦機転について

第1編 手術侵襲の血液凝固性に及ぼす影響

昭和32年4月18日 受付

信州大学医学部 丸田外科教室
中 村 康 雄

緒 言

手術侵襲により発生する血液異常凝固には、血栓々塞症と出血性傾向とがあつて、これらは時として手術死亡の原因となる事がある。このうち術後血栓々塞症は手術の進歩^{①②③④}、大量補液^{⑤⑥}、抗生剤の使用^{⑦~⑩}等により欧米でも本邦でも最近次第に増加の傾向にある^{⑪⑫⑬⑭}。余は手術侵襲と血液異常凝固との因果関係を追求すると共に、術後の血液異常凝固に対する生体の防禦機転を明らかにせんとして本実験を企図した。

本編に於ては主として手術侵襲により血液凝固性が如何に変動するか、又 Virchow^⑮以来血栓々塞症発生の有効な因子として考えられている血液凝固性がどの様に变化した場合に血栓々塞症が発生するかを追求した。

実 験 方 法

手術に際して行われる麻酔^{⑰⑱}、大量輸血^⑲、高張液輸液^⑳、抗生物質の投与^{㉑~㉒}、ACTH、Cortisone 等のホルモン剤使用^{㉓㉔㉕}等が血液凝固機転に著しい影響を及ぼすので、これ等の影響を除外す

る為に、0.5% 塩酸プロカイン（アドレナリンを添加しない）の局所麻酔のみにより手術を施行し、輸血、輸液を行わなかつた各種甲状腺疾患を実験材料として、入院時、手術前日、手術直前、術中、手術直後、術後7日迄毎日、及び術後10日に血液凝固時間、Heparin 加血液凝固時間、Heparin Sensitivity 及び血漿凝固時間等を追求し併せて流血中好酸球数の変動を観察して血液凝固時間と副腎皮質機能との関係を追求した。

血液凝固時間測定法には、Lee-White の方法^㉖、Lee-White の変法^㉗、De Takats の方法^㉘、Jaques の方法^㉙、Shea の方法^㉚等があるが、これらの方法を参考としてその長所を採用して血液凝固時間、Heparin 加血液凝固時間及び Heparin Sensitivity を次の如き方法で同時に測定した。即ち口径10mm、長さ100mm の清浄な乾燥試験管4本を用い、第3及び第4試験管には Heparin 1r 及び 2r を溶解した生理的食塩水を夫々0.1cc 宛注入しておき、各試験管は37°Cの恒温の有蓋磁法瓶に入れて直立しておく、次に正中静脈より1/1針を用いて採血を行う。この際、注射器及び針は生理的食塩水にてうるおした後に空気及び食塩

水を充分に除外しておく、又組織液の混入を防ぐために皮膚から成るべく短い距離で静脈に達する様に心掛けつゝ採血した。注射器内に血液が現われると同時に時間を測定し始め鬱血帯を除く、かくして得た血液4ccを先ず第4試験管に正確に1cc、次いで第3、第2、第1試験管の順序に夫々1cc宛を管壁に沿つて静かに注入して、ゴム栓をする。血液の泡沫は組織液を含み、凝固時間に影響を及ぼすので^④試験管内に入れない様に注意した。採血后3分30秒より第1試験管を傾けてその流動性を檢し以后30秒毎にこれを傾け、試験管を逆にしても血液が流動しない時間を第1試験管の最終時間とする。次にこの時間から30秒毎に第2試験管を傾け、同様にして第2試験管の最終時間を求め、更に順次第3、第4試験管の最終時間を求めて、第2試験管の最終時間を血液凝固時間とし、第3試験管の最終時間を Heparin 加血液凝固時間とした。Heparin Sensitivity は Jaques の方法^⑤に準じて次の式より求めた。

$$\text{Heparin Sensitivity} = \frac{\log T_2 - \log T_1}{C_2 - C_1} \times 100$$

T₂ = 第4試験管の最終時間

T₁ = 第3試験管の最終時間

C₂ = 第4試験管の Heparin 量

C₁ = 第3試験管の Heparin 量

血漿凝固時間の測定方法としては豊田^⑥の方法に従い、3.8%枸橼酸曹達溶液1/10容量を混じて正中静脈から5ccを採血して、直ちに1分間2000回転で15分間遠心沈殿を行い、これによつて得た血漿を Ferguson^⑦の硼酸緩衝液にて稀釈し、0.07% 塩化カルシウム溶液を加え、終局に於て1.5倍、2倍、4倍、8倍、16倍に稀釈した血漿の凝固時間を37°Cの恒温水槽内で測定した。

好酸球数は Randolph 氏染色法によつて1mm³中の数を直接算定し、血液凝固時間も同時に測定した。

実験成績

I. 血液凝固時間

健康人20例(男性10例、女性10例)の血液凝固時間は第1表に示す如く男性に於ては10分30秒乃至14分30秒、女性に於ては11分0秒乃至13分0秒で一般に10分30秒乃至14分30秒の間にある。

次に単純性甲状腺腫、悪性甲状腺腫及びバセドウ氏病等の各種甲状腺疾患42例の血液凝固時間を測定した成績は第2表に示す如く、8分0秒乃至11分30秒であつて、健康人にな

較して一般に短縮している傾向が認められるが、疾患の種類と血液凝固時間の長短との間には特に関係がないものと如くである。

又これらの甲状腺疾患42例の血液凝固時間の手術侵襲による変動を追求した成績はこれを3型に分ける事が出来る。

即ち血液凝固時間が手術前日より短縮し始め、手術中に最も短縮し、手術翌日からは反つて延長し始め術后2乃至3日目に最も延長し、然る後に元の値に戻るものが30例(71.4%)に見られ、これらの平均値を以つて図示すれば第1図の如くなる。これを第I型とした。

血液凝固時間が手術中は短縮するが、手術後は比較的速かに元の値に復し、その後殆んど変動しないものが7例(16.7%)に見られ、これらの平均値を以つて図示すれば第2図の如くである。これを第II型とした。

血液凝固時間が手術中は著明に短縮するが手術後急激に延長する事なく、極めて緩慢に元の値に復するものが5例(11.9%)に見られ、これらの平均値を以つて図示すれば第3図の如くである。これを第III型とした。

これら3型の相互関係を明らかにするために百分率変動を以つて図示すれば第4図の如くなる。この様な型の相違が如何なる理由で生じたかを追求するために各型と疾患の種類とを整理配列したところ第3表の如くである。即ち第III型に属する5例のうち4例は重篤なバセドウ氏病であり、1例は別出困難な悪性甲状腺腫であつた。又第II型に属する7例のうち4例がバセドウ氏病であつた。かゝる点からみると手術侵襲による血液凝固時間の変動は一般に第I型を示すもので

第1表 血液凝固時間(健康人)

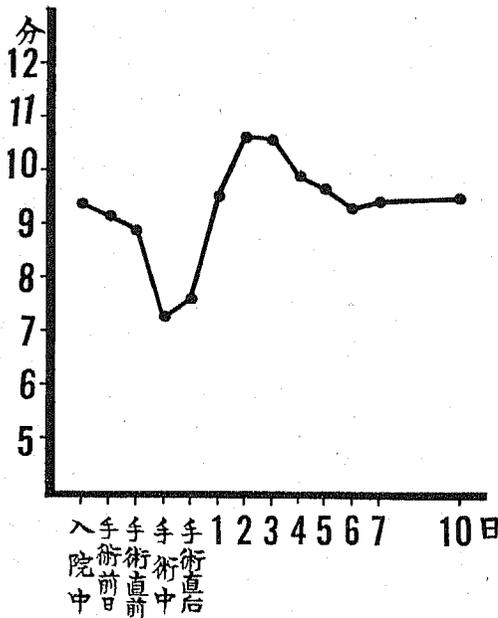
		男		性		女		性	
氏名	年齢	第I試験管	第II試験管	氏名	年齢	第I試験管	第II試験管	氏名	年齢
島田	26	7/30"	10/30"	柳沢	23	7/00"	11/00"	柳沢	23
生方	25	8/00"	11/30"	忠地	24	7/00"	11/00"	忠地	24
浦野	28	8/30"	12/00"	中村	22	7/30"	11/30"	中村	22
木内	29	8/00"	12/30"	田中	20	7/30"	11/30"	田中	20
前沢	29	8/30"	12/30"	小松	20	8/00"	11/30"	小松	20
寺島	26	8/30"	13/30"	吉沢	20	7/30"	12/00"	吉沢	20
佐野	29	9/00"	13/30"	山田	24	7/30"	12/00"	山田	24
武田	28	9/00"	13/30"	藤光寺	22	7/30"	12/30"	藤光寺	22
中村	27	9/00"	14/00"	中沢	27	8/00"	12/30"	中沢	27
矢島	29	9/30"	14/30"	山崎	22	8/00"	13/00"	山崎	22

第2表 各種甲状腺疾患の血液凝固時間

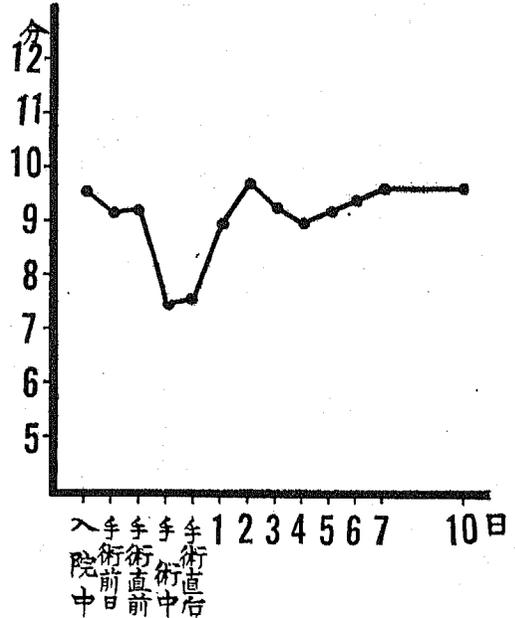
氏名	年令	性	診断	第 I 試験管	第 II 試験管	氏名	年令	性	診断	第 I 試験管	第 II 試験管
柳沢	23	♀	単	5'00"	8'00"	谷口	28	♀	バ	7'00"	9'30"
岩田	26	♀	単	5'00"	8'00"	宮沢	27	♂	単	7'00"	9'30"
降旗	38	♀	単	5'30"	8'00"	北原	35	♀	単	7'30"	9'30"
荒田	23	♀	バ	5'30"	8'00"	宮坂	42	♀	悪	7'30"	9'30"
水谷	46	♂	単	5'30"	8'30"	多田	45	♀	単	7'30"	9'30"
山本	54	♀	バ	6'00"	8'30"	五味	47	♀	単	7'30"	9'30"
林	45	♀	悪	5'30"	9'00"	西沢	26	♀	バ	7'30"	9'30"
那須野	43	♀	単	6'00"	9'00"	小島	33	♀	バ	6'30"	10'00"
遠藤	32	♀	単	6'00"	9'00"	五十嵐	62	♂	悪	6'30"	10'00"
那須村	59	♀	単	6'30"	9'00"	小林	23	♀	バ	6'30"	10'00"
松村	26	♂	バ	6'30"	9'00"	藤	68	♀	単	7'00"	10'00"
清水	42	♀	単	7'00"	9'00"	小笠原	40	♀	バ	7'00"	10'00"
関森	59	♀	単	6'30"	9'30"	金子	36	♂	バ	7'00"	10'00"
松田	42	♀	単	6'30"	9'30"	尾崎	33	♀	単	7'30"	10'00"
小林	22	♀	バ	6'30"	9'30"	星野	26	♀	バ	7'30"	10'00"
川上	35	♀	悪	7'00"	9'30"	松村	46	♀	バ	7'30"	10'30"
荻久保	19	♀	バ	7'00"	9'30"	小林	23	♀	バ	7'30"	10'30"
野口	52	♀	単	7'00"	9'30"	竹野	47	♀	単	7'30"	10'30"
小野沢	27	♀	単	7'00"	9'30"	青木	24	♀	バ	8'00"	10'30"
平栗	31	♀	バ	7'00"	9'30"	倉田	30	♀	バ	8'00"	11'00"
小沢	57	♀	単	7'00"	9'30"	城倉	59	♀	悪	8'00"	11'30"

単……単純性甲状腺腫 バ……バセドウ氏病 悪……悪性甲状腺腫

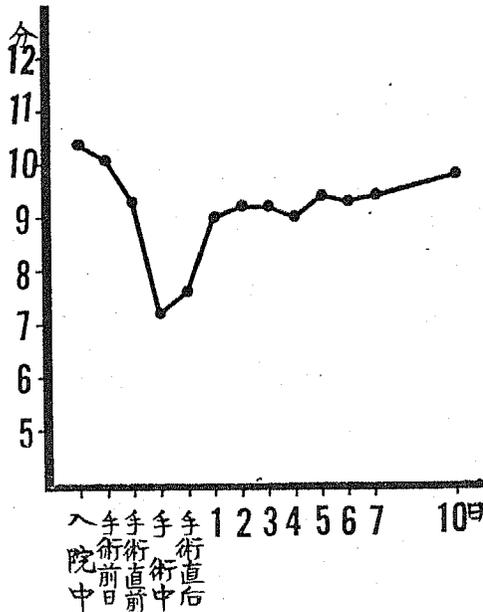
第1図 血液凝固時間 第I型



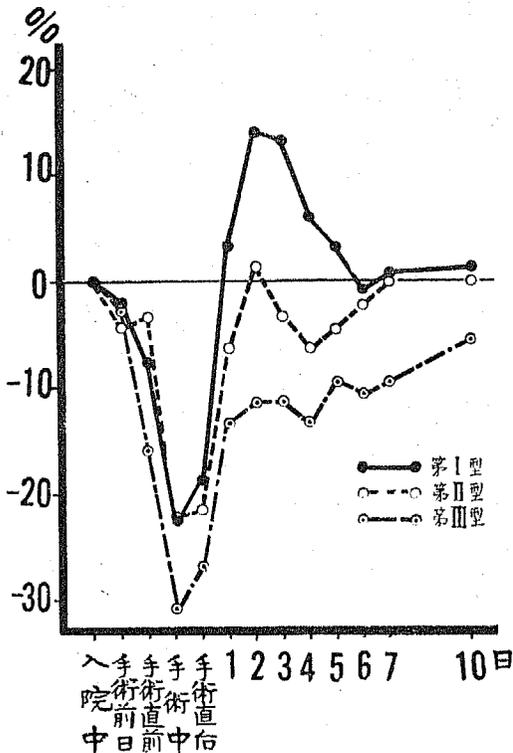
第2図 血液凝固時間 第II型



第3図 血液凝固時間 第Ⅲ型



第4図 血液凝固時間 百分率変動



あつて、手術侵襲の影響が極めて大きい場合には第Ⅲ型を示し、その中間の場合には第Ⅱ型を示すものゝ如くである。

II. Heparin 加血液凝固時間

Heparin は Howell^⑩ によつて発見され、Craford^⑪ によつて初めて臨牀的に使用されたもので、この作用は Howell によると Proantithrombin を活性化して Antithrombin を形成して Prothrombin に働いて Thrombin への活性化を妨げ、これによつて抗凝固作用を呈すると云われている。従つて Heparin は in vitro でも in vivo でも血液の凝固を延長させるので、血液凝固時間測定に際して微量の Heparin を添加すると、その変動を更に増幅して知る事が出来る。

健康人20例(男性10例, 女性10例)の成績は第4表に示す如く、Heparin 1r 加血液凝固時間は15分30秒乃至23分の間にあつて可成りの巾のある事を知つた。

次に各種甲状腺疾患42例について Heparin 加血液凝固時間を測定した成績は第5表に示す如く、13分0秒乃至19分0秒であつて、健康人に比較して一般に短縮している傾向が認められるが、疾患の種類と Heparin 加血液凝固時間の長短との間には特に関係はないものゝ如くである。

又これらの甲状腺疾患42例の Heparin 加血液凝固時間の手術侵襲による変動を追求するとやはり3型に分ける事が出来る。

即ち Heparin 加血液凝固時間が手術前日より短縮し始め、手術中に最も短縮し、手術翌日からは反つて延長し始め、術後2乃至3日目に最も延長し、然る後に元の値に戻るものが30例(71.4%)に見られ、これらの平均値を以つて図示すれば第5図の如くで、これを第Ⅰ型とした。

Heparin 加血液凝固時間が手術中は短縮するが、手術後は比較的速かに元の値に復し、その後殆んど変動しないものが7例(16.7%)に見られ、これらの平均値を以つて図示すれば第6図の如くであつて、これを第Ⅱ型とした。

Heparin 加血液凝固時間が手術中は著明に短縮するが、手術後急激に延長する事なく極めて緩慢に元の値に復するものが5例(11.9%)に見られ、これらの平均値を以つて図示すれば第7図の如くであつて、これを第Ⅲ型とした。

これら3型の相互関係を明らかにするために百分率変動を以つて図示すれば第8図の如くになり、又この様な型の相違が生ずる理由を追求するために各型と疾患の種類とを第6表の様に整理配列してみれば、前項において述べたと全く同様の事実が確認される。

第3表 各種甲状腺疾患の血液凝固時間
型による分類

第 I 型						第 II 型						
氏名	年令	性	診断	第 I 試験管	第 II 試験管	氏名	年令	性	診断	第 I 試験管	第 II 試験管	
柳岩	沢田	23	♀	単	5'00"	8'00"	那須野	43	♀	単	6'00"	9'00"
降	旗	26	♀	単	5'00"	8'00"	遠藤	32	♀	単	6'00"	9'00"
荒	田	38	♀	単	5'30"	8'00"	松田	42	♀	単	6'30"	9'30"
水	谷	23	♀	バ	5'30"	8'00"	小林	22	♀	バ	6'30"	9'30"
山	本	46	♂	単	5'30"	8'30"	小島	33	♀	バ	6'30"	10'00"
林		54	♀	バ	6'00"	8'30"	小林	23	♀	バ	6'30"	10'00"
那	須	45	♀	悪	5'30"	9'00"	星野	26	♀	バ	7'30"	10'00"
松	村	59	♀	単	6'30"	9'00"						
清	水	26	♂	バ	6'30"	9'00"						
関	森	42	♀	単	7'00"	9'00"						
川	上	59	♀	単	6'30"	9'30"						
久	保	35	♀	悪	7'00"	9'30"						
野	口	19	♀	バ	7'00"	9'30"						
小	沢	52	♀	単	7'00"	9'30"						
小	野	27	♀	単	7'00"	9'30"						
小	沢	57	♀	単	7'00"	9'30"						
谷	口	28	♀	バ	7'00"	9'30"						
宮	沢	27	♂	単	7'00"	9'30"						
北	原	35	♀	単	7'30"	9'30"						
宮	坂	42	♀	悪	7'30"	9'30"						
多	田	45	♀	単	7'30"	9'30"						
五	味	47	♀	単	7'30"	9'30"						
十	嵐	62	♂	悪	6'30"	10'00"						
藤		68	♀	単	7'00"	10'00"						
小	原	40	♀	バ	7'00"	10'00"						
金	子	36	♂	バ	7'00"	10'00"						
尾	崎	33	♀	単	7'30"	10'00"						
松	村	46	♀	バ	7'30"	10'30"						
竹	野	47	♀	単	7'30"	10'30"						
青	木	24	♀	バ	8'00"	10'30"						

第 III 型					
氏名	年令	性	診断	第 I 試験管	第 II 試験管
平栗	31	♀	バ	7'00"	9'30"
西沢	26	♀	バ	7'30"	9'30"
小林	22	♀	バ	7'30"	10'30"
小倉	30	♀	バ	8'00"	11'00"
城倉	59	♀	悪	8'00"	11'30"

単……単純性甲状腺腫
 バ……バセドウ氏病
 悪……悪性甲状腺腫

第4表 Heparin 加血液凝固時間 (健康人)

男				女			
氏名	年令	1 r	2 r	氏名	年令	1 r	2 r
前沢	29	16'30"	21'30"	小松	20	15'30"	22'30"
生方	25	16'30"	24'30"	中村	22	15'30"	22'30"
木内	29	17'00"	24'00"	中沢	27	15'30"	23'30"
島田	26	17'00"	31'00"	田中	20	15'30"	23'30"
寺島	26	17'30"	26'30"	忠地	24	16'00"	22'00"
佐野	29	18'30"	31'30"	柳沢	23	16'00"	22'30"
武田	28	19'00"	31'30"	山崎	22	16'30"	23'30"
矢島	29	20'00"	28'00"	座光寺	22	16'30"	24'30"
浦野	28	20'30"	29'30"	吉沢	20	18'00"	25'00"
中村	27	23'00"	39'00"	山田	24	19'00"	27'00"

即ち手術侵襲による Heparin 加血液凝固時間の変動は一般に第 I 型を示すもので、手術侵襲の影響が極めて大きい場合には第 III 型を示し、その中間の場合には第 II 型を示すものである。

この様に Heparin 加血液凝固時間は血液凝固時間を増幅して示すから手術侵襲による血液凝固性の変動を知るには便利な方法である。

III. Heparin Sensitivity

Heparin に対する感性は健康人でも個人差があり、De Takats²⁹

は Heparin 10mg 静注前及び10分後に血液凝固時間を測定して Heparin tolerance test を行い, Hyperreactor, Normoreactor, Hyporeactor, の3群を分け, 一般に手術後及び血栓々塞症発生時には Heparin に対し著しい抵抗性を示す(Hyporeactor)と述べている。Heparin は in vitro でも in vivo でも血液凝固を阻止するので, これを利用して Jaques⁽²⁾は試験管内で Heparin を添加して個体の Heparin に対する感性即ち Heparin Sensitivity を検査する方法を発表した。

健康人20例(男性10例, 女性10例)について Heparin Sensitivity を測定した成績は第7表に示す如く11.49乃至26.10の間にあつて14乃至23の間にあるものが最も多い。

次に各種甲状腺疾患15例の Heparin Sensitivity は第8表に示す如く, 14.13乃至27.62の間にあつて大半は18乃至22の間であり, 健康人に比して高い値を示すものが多い。

これら15例の Heparin Sensitivity が手術侵襲によつて如何に変動するかを追求したところ, 略々3つの型に分けることが出来た。即ち第I型は第9図に示す如く手術中は Heparin Sensitivity が低下し, 術後は反対に却つて上昇し, 術後4乃至5日で術前の値に復するもので, 9例(60%)に認められた。第II型は第10図に示す如く, Heparin Sensitivity は手術前日より低下し始め, 術後5乃至6日目頃から次第に上昇して術前の値に復さんとするもので, 4例(26.7%)にみられた。第III型は第11図に示す如く, 手術侵襲によつて Heparin Sensitivity は殆んど影響をうけないもので, 2例(13.3%)に認められた。

即ち Heparin Sensitivity は一般に手術中に低下し, 手術後には反つて上昇し, 後次第に術前の値に復するものであるが, 少数例に於ては手術前日より既に低下しはじめ, 術後数日の後に次第に上昇して術前の値に復する。手術侵襲によつて Heparin Sensitivity が変動しない例も稀に見られる。

第5表 各種甲状腺疾患の Heparin 加血液凝固時間

氏名	年令	性	診断	Heparin 加血液凝固時間	氏名	年令	性	診断	Heparin 加血液凝固時間
柳沢	23	♀	単	13/00"	山本	54	♀	バ	15/30"
水谷	46	♀	単	13/00"	松村	26	♂	バ	15/30"
林	45	♀	悪	13/30"	清水	42	♀	単	15/30"
関森	59	♀	単	13/30"	谷口	28	♀	バ	15/30"
松田	42	♀	単	13/30"	宮沢	27	♂	単	15/30"
那須野	43	♀	単	14/00"	小笠原	40	♀	バ	15/30"
遠藤	32	♀	単	14/00"	小森	68	♀	単	15/30"
小林	22	♀	バ	14/00"	松村	46	♀	バ	15/30"
岩田	26	♀	単	14/30"	多田	45	♀	単	16/00"
川上	35	♀	悪	14/30"	北原	35	♀	単	16/00"
野口	52	♀	単	14/30"	宮坂	42	♀	悪	16/00"
小野沢	27	♀	単	14/30"	金子	36	♂	バ	16/00"
荻久保	19	♀	バ	14/30"	尾崎	33	♀	単	16/00"
小島	33	♀	バ	14/30"	星野	26	♀	バ	16/00"
荒田	23	♀	バ	15/00"	小林	22	♀	バ	16/30"
降旗	38	♀	単	15/00"	五味	47	♀	単	17/00"
那須	59	♀	単	15/00"	竹野	47	♀	単	17/00"
小沢	57	♀	単	15/00"	青木	24	♀	バ	17/00"
小平	31	♀	バ	15/00"	西沢	26	♀	バ	18/00"
五十嵐	62	♀	悪	15/00"	倉田	30	♀	バ	18/00"
小林	23	♀	バ	15/00"	坂倉	59	♀	単	19/00"

単……単純性甲状腺腫
 バ……バセドウ氏病
 悪……悪性甲状腺腫

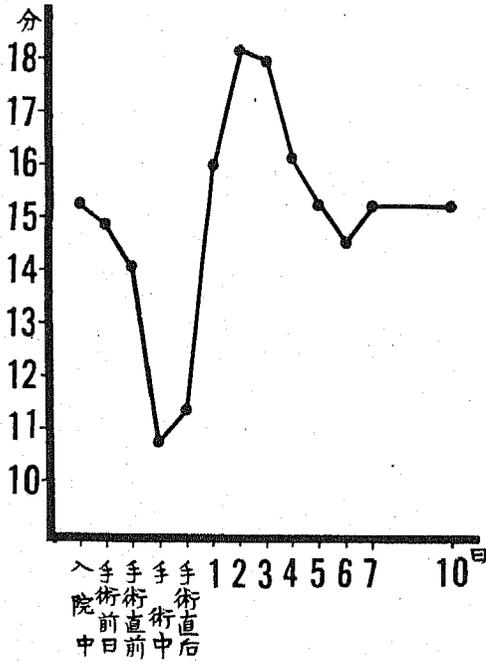
IV. 血漿凝固時間

以上の諸実験により手術中には血液凝固性が亢進していることが明らかになった。血液凝固時間と血漿凝固時間との関係については未だ一定の見解はない。こゝに於て更に血漿凝固時間が手術侵襲により如何に変動するかを追求した。

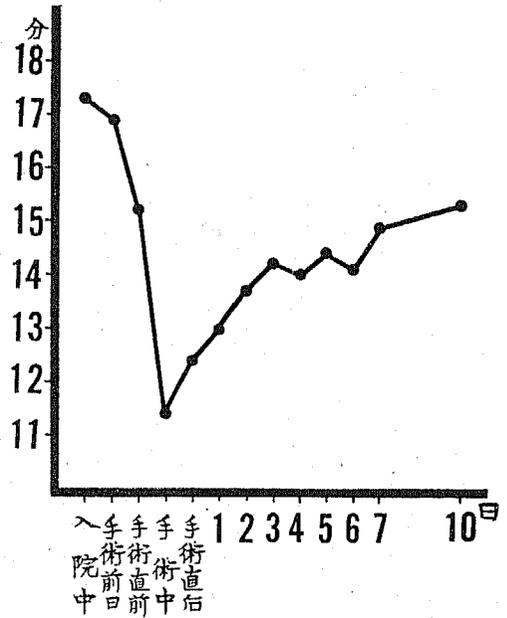
各種甲状腺疾患30例について測定した成績は第9表の如くである。この成績を図示すると第12図の如くであつて, 手術中の曲線は他の曲線に比して最下位にあつて, 血液凝固時間及び Heparin 加血液凝固時間と同様に, 血漿凝固時間も亦手術中には短縮することがわかつた。

Tocantis等⁽³⁾は順次稀釈された血漿の凝固時間は血漿中に共存する凝固促進因子と凝固抑制因子の作用により, 必ずしも稀釈度に平行して延長するものではなく, 凝固促進因子と凝固抑制因子との均衡が保たれている場合には一度短縮して後延長する二相性の曲線を示し, 凝固促進因子が著しく増加した場合はこの二相性は消失して稀釈度に平行して延長する一相性の曲線

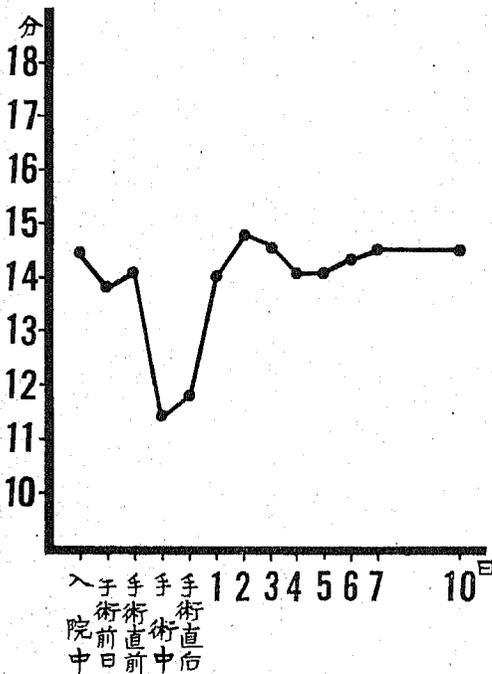
第5图 Heparin 加血液凝固時間
第I型



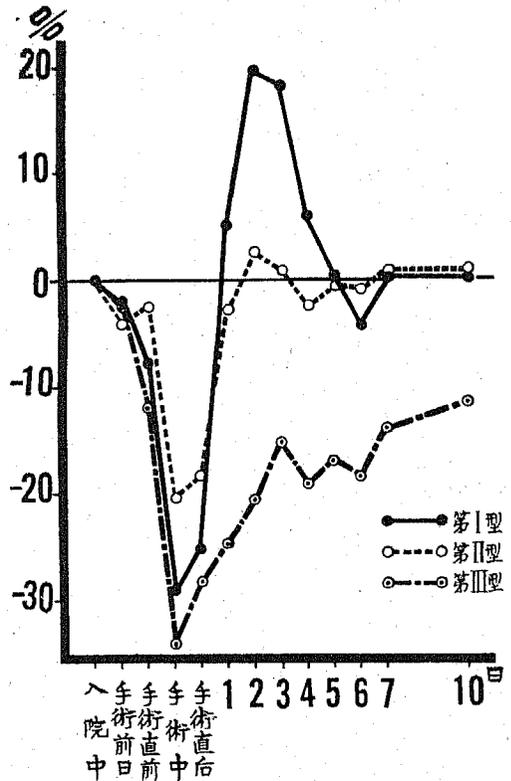
第7图 Heparin 加血液凝固時間
第III型



第6图 Heparin 加血液凝固時間
第II型



第8图 Heparin 加血液凝固時間
百分率變動



第6表 各種甲状腺疾患の Heparin 加血液凝固時間 型による分類

第 I 型					第 II 型				
氏名	年令	性	診断	Heparin 加血液凝固時間	氏名	年令	性	診断	Heparin 加血液凝固時間
柳沢	23	♀	単	13/00"	松田	42	♀	単	13/30"
水谷	46	♀	単	13/00"	那須	43	♀	単	14/00"
林	45	♀	悪	13/30"	遠藤	32	♀	単	14/00"
関森	57	♀	単	13/30"	小林	22	♀	単	14/30"
岩田	26	♀	単	14/30"	小島	33	♀	バ	14/30"
川上	35	♀	悪	14/30"	小林	23	♀	バ	15/00"
野口	52	♀	単	14/30"	星野	26	♀	バ	16/00"
小野	17	♀	単	14/30"					
久保	29	♀	バ	15/00"					
荻野	23	♀	バ	15/00"					
降旗	38	♀	単	15/00"					
那須	59	♀	単	15/00"					
小沢	57	♀	単	15/00"					
五十嵐	62	♀	悪	15/00"					
山本	54	♀	バ	15/30"					
松村	26	♂	バ	15/30"					
清谷	42	♀	バ	15/30"					
谷水	28	♀	バ	15/30"					
口	68	♀	単	15/30"					
藤原	40	♀	バ	15/30"					
笠原	46	♀	バ	15/30"					
小松	27	♂	単	15/30"					
宮田	45	♀	単	16/00"					
多田	35	♀	単	16/00"					
北原	42	♀	悪	16/00"					
宮坂	36	♂	バ	16/00"					
金子	33	♀	単	16/00"					
尾崎	47	♀	単	17/00"					
五味	47	♀	単	17/00"					
竹野	24	♀	バ	17/00"					
青木									

第 III 型				
氏名	年令	性	診断	Heparin 加血液凝固時間
平栗	31	♀	バ	15/00"
小林	22	♀	バ	16/30"
西沢	26	♀	バ	18/00"
倉田	30	♀	バ	18/00"
城倉	59	♀	悪	19/00"

単…… 単純性甲状腺腫
 バ…… バセドウ氏病
 悪…… 悪性甲状腺腫

となると述べている。余の成績に於ても手術中の曲線に於ては1.5倍、2倍の稀釈血漿凝固時間は8倍、16倍のそれに比して明らかに下位にあつて二相性が減弱し、稀釈に平行して延長する一相性の曲線に近づかんとする傾向があることは手術中に於ける血漿中の凝固促進因子の増加を示していると云う可きである。

V. 血液凝固時間と副腎皮質機能

流血中好酸球数の変動を指標として副腎皮質機能を推測した12例は第13図の如く、手術侵襲により著明に減少した好酸球数は、術後4乃至5日目には術前の値に回復する。この好酸球数の著明な減少の時期、換言すれば副腎皮質機能の亢進せる時期は血液凝固時間の延長せる時期と一致し、好酸球数が術前の値に回復する4乃至5日目は、血液凝固時間が術後の延長から術前の値に復する時期に一致することを知つた。

以上の実験成績を要約すれば、一般に手術侵襲に際しては先づ血液凝固性が亢進し、

術後は反対に抗凝固性となるが、恰もこの時期に一致して好酸球数の減少則ち副腎皮質機能の亢進が認められた。

考 按

手術は決して単一な侵襲ではなく、精神的動揺、麻酔、輸血及び輸液、食餌制限、抗生物質の使用、組織傷害等の總計であり、これらの因子の個々についても、それぞれ血液の凝固性に大きな影響を及ぼすので、血液の凝固性に影響を及ぼす因子を出来るだけ除去して観察するために局所麻酔のみで手術した各種甲状腺疾患について、手術侵襲により血液凝固性が如何に変動するかを追求した。

手術前日並びに直前に於てすでに血液は凝固性を増すが、これは精神的動揺によるものと考えられる。精神的動揺の血液凝固性に及ぼす影響については、古く

第7表 Heparin Sensitivity (健康人)

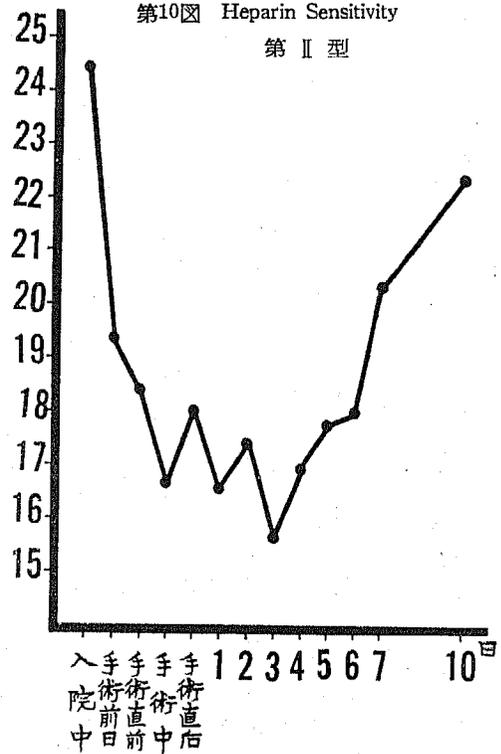
男 性			女 性		
氏名	年令	Heparin Sensitivity	氏名	年令	Heparin Sensitivity
前沢	29	11.49	吉沢	20	14.26
矢島	29	14.62	柳沢	23	14.81
木内	29	14.98	忠地	24	14.83
浦野	28	15.80	山田	24	15.26
生方	25	17.17	山崎	22	15.36
寺島	26	18.02	小松	20	16.19
武田	28	21.95	中村	22	16.19
中村	27	22.94	中沢	27	17.14
佐野	29	23.11	座光寺	22	17.17
島田	26	26.10	田中	20	18.08

第8表 Heparin Sensitivity
(各種甲状腺疾患)

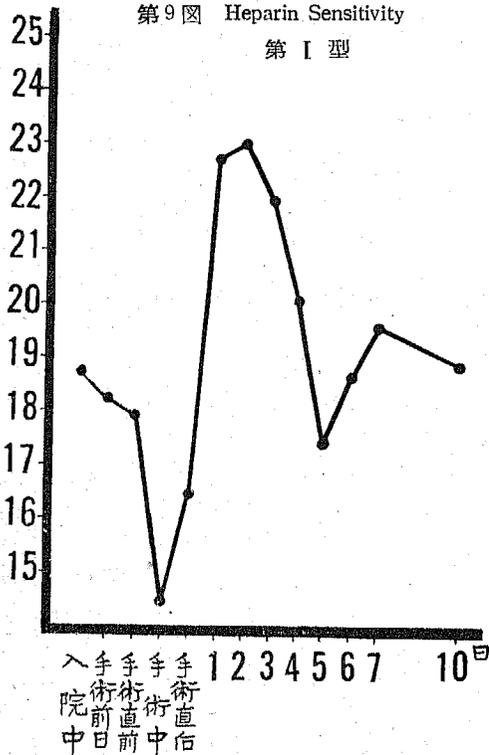
氏名	年齢	性	診断	Heparin Sensitivity
水谷	46	♂	単	14.13
松村	46	♀	バ	18.07
小野	27	♀	単	18.11
尾崎	33	♀	単	18.11
野口	52	♀	単	18.11
関森	59	♀	単	19.19
林	45	♀	悪	19.19
多田	45	♀	単	19.38
滑水	42	♀	単	20.76
宮坂	42	♀	悪	21.09
小林(せ)	23	♀	バ	21.39
小林(和)	22	♀	バ	21.56
青木	24	♀	バ	21.67
谷口	28	♀	バ	27.21
西沢	26	♀	バ	27.62

単……単純性甲状腺腫
バ……バセドウ氏病
悪……悪性甲状腺腫

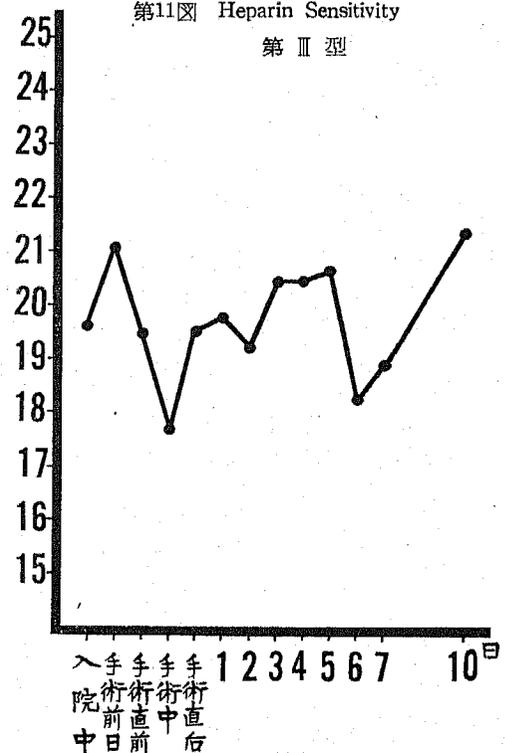
第10図 Heparin Sensitivity
第II型



第9図 Heparin Sensitivity
第I型



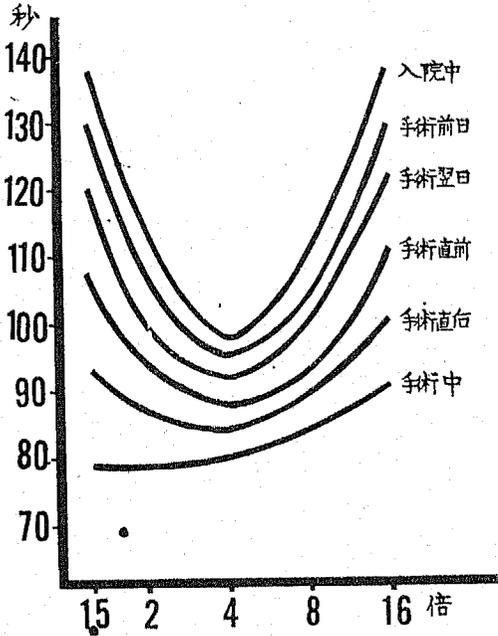
第11図 Heparin Sensitivity
第III型



第9表 稀釈血漿凝固時間
(30例平均 単位: 秒)

稀釈度 時期	1.5倍	2倍	4倍	8倍	16倍
入院中	136.6	117.7	97.8	115.1	136.0
手術前日	126.2	110.6	94.0	108.4	126.3
手術直前	112.5	100.7	86.5	97.0	112.0
手術中	81.6	80.6	78.5	86.5	96.0
手術直后	99.0	90.3	83.0	94.1	106.8
翌日	113.0	105.3	90.1	102.3	120.4

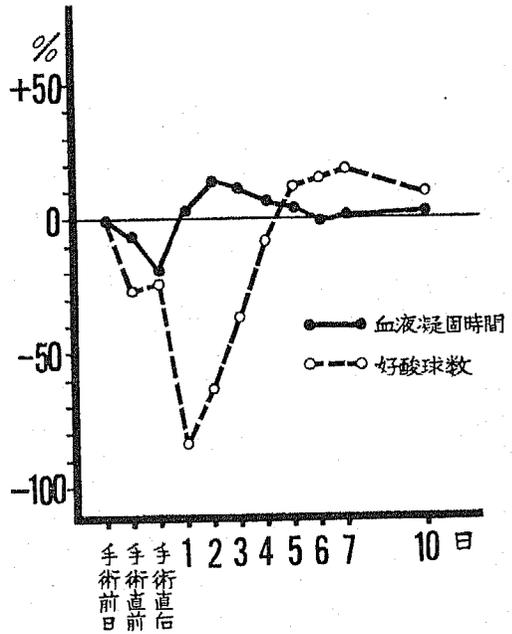
第12図 稀釈血漿凝固時間



は Canon[®]の研究がある。それによると、動物を怒らせると種々の変化と同時に、血液の凝固性も著しく亢進すると云う。又 Macht[®]は給血者を 1) 数回給血の経験ある冷静沈着型、2) 採血に対して不安を示す憔悴不安型、3) 著しく神経質で採血に対して恐怖を示す恐怖型とに分けて、それぞれの群の血液凝固時間を測定したところ、第1群は8~12分、第2群は4~5分、第3群は1~3分であつたと報告している。即ち健康者に於ける一過性の精神的動揺さえもこの様に大きい影響を及ぼすものであるから、手術前日より手術直前に見られる血液凝固性の亢進は精神的動揺によるものと考えられる。

手術中の血液凝固性の亢進に関しては折茂[®]の犬に於ける実験がある。犬に失血を起させると、先づ血液

第13図 血液凝固時間と流血中の好酸球数変動



凝固性は亢進し、可逆性のショックの間は一層亢進するが、非可逆性のショックとなれば血液凝固性は反対に低下し始め、終に死に到れば佐藤[®]の云う如き流動屍血となると報告している。余の実験例では非可逆性ショックは一例もなく、軽度のショック状態を示したものが数例あつたのみで、手術中は全例に血液凝固性の亢進を認めた。手術中の血液凝固性の亢進は出血に対する生体の防衛反応と考えられているが[®]、このことは一方に於ては血栓々塞症発生に好都合な条件を与えるものと考えられる。この様な場合に生体が如何にして血栓々塞症の発生を防禦しているかと云うことは興味ある問題であるが、これに関しては第二編に於て述べる。

手術後血液凝固性が亢進するか低下するかについては、栗津[®]は約70%に於て低下を認めたと述べ、又 De Takats[®]も術後2乃至3日は低下するものが大多数であると述べ、術後の血液凝固性の変化を Selye の学説で解釈し、術後の抗ショック相に於ては好酸球数の減少と共に血液凝固性の低下を認め、これを手術侵襲に対する生体の正常の反応と見做し手術後も血液凝固性が亢進している場合には術後血栓症が発生し易いと述べている。余の成績に於ても全く同様で、De Takats[®]により手術侵襲に対する生体の正常の反応と見做される第I型が大多数であつて、術後に於て血液凝固性が低下する時期に一致して好酸球数の減少を

認めた。

手術を中心として凝固促進因子及び凝固抑制因子を直接測定して術後血栓塞症の発生傾向を早期に知らんとする試みは多くの研究者^{⑩⑪⑫}によつて行われているが信頼すべき方法は未だない。De Takatsは術後も引きつゞいて血液凝固性の亢進を示した症例の第2回目の手術後に於ては、血栓塞症の予防の目的でHeparinを使用して、術後の正常反応である血液凝固性の低下を認めたと報告している。余の第Ⅲ型の如く術後も血液凝固性の亢進を示す場合には術後血栓塞症発生の危険があるので、かかる場合には予め抗凝固剤を使用すべきものと考えている。

総括

1) 健康人20例について血液凝固時間を測定し、10分30秒乃至14分30秒の間にあることを知つた。

2) 各種甲状腺疾患42例について測定したところ、8分0秒乃至11分30秒であつて健康人に比較して一般に短縮している傾向が認められたが、疾患の種類と血液凝固時間の長短との間には特に関係はない様である。

3) 又これらの甲状腺疾患24例の血液凝固時間の手術侵襲による変動は3型に分けることが出来た。第Ⅰ型は血液凝固時間が手術前日より短縮しはじめ、手術中に最も短縮し、術後は反つて延長し、3乃至4日で術前の値に戻るもので30例(71.4%)に見られ、第Ⅱ型は血液凝固時間が手術中は短縮するが、術後は比較的速かに術前の値に復するもので7例(16.7%)に見られ、第Ⅲ型は血液凝固時間は手術中は著しく短縮し術後は速かに延長することなく極めて緩慢に術前の値に復するもので5例(11.9%)に見られた。手術侵襲の影響が極めて大きい場合には第Ⅲ型を示し、その中間の場合には第Ⅱ型を示すものゝ如くである。

4) Heparin 加血液凝固時間は血液凝固時間を増幅して示すので手術侵襲による血液凝固性の変動を追求するに便利である。即ちHeparin 加血液凝固時間を以上と同一例について追求した結果、以上と全く同様の傾向を更に明らかに認めることが出来た。

5) Heparin Sensitivity を健康人20例及び各種甲状腺疾患15例について測定した結果、後者に於ては前者に比較して多少高い値を示すものが多い。

6) 各種甲状腺疾患15例のHeparin Sensitivity が手術侵襲によつて如何に変動するかを追求したところ、一般に手術中に低下し、手術後には反つて上昇し、後次第に術前の値に復することを知つた。然し少数例に於ては手術前日から既に低下しはじめ、術中も術後も引き続き低下し、術後数日の後に次第に上昇して術前

の値に復した。殆んど変動を示さない例も稀に見られた。

7) 各種甲状腺疾患30例について手術を中心として稀釈血漿凝固時間を測定した結果、血液凝固時間及びHeparin 加血液凝固時間と同様に、稀釈血漿凝固時間も亦手術中には短縮することが判明した。順次稀釈された血漿の凝固時間は、血漿中の凝固促進因子と凝固抑制因子との均衡が保たれている場合には、一度短縮して後再び延長する二相性の曲線を示し、凝固促進因子が著しく増加した場合は二相性は消失して稀釈度に平行して延長する一相性の曲線となると云うが、余の成績に於て入院時の稀釈血漿凝固時間の曲線は明白な二相性を示し、手術前日、手術翌日、手術直前、手術直後、手術中と凝固性が亢進するに伴つて次第に一相性の曲線に近づく傾向は、手術を中心として血漿中に凝固促進因子が増加することを示すものである。

8) 流血中の好酸球数の変動を指標として副腎皮質機能を推測し、この際の血液凝固時間の変動を併せ考察した結果、一般に手術侵襲によつて先づ血液凝固性が亢進し、術後は反対に抗凝固性となるが、恰もこの時期に一致して副腎皮質機能の亢進が認められた。

参考文献

- ①坪井：臨牀外科，10，167，昭30。 ②戸田：日外会誌，53，631，昭27。 ③木本：日外会誌，53，654，昭27。 ④小平：治療，37，1275，昭30。 ⑤橋本：名古屋医学，68，711，昭29。 ⑥Mawer：Klin. Wschr.，31，602，1953。 ⑦Maldivsky：Science，102，38，1945。 ⑧Lewis：Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.，63，538，1949。 ⑨Hines et al：J. A. M. A.，128，794，1945。 ⑩Macht：J. A. M. A.，148，265，1952。 ⑪Macht：Science，110，305，1949。 ⑫Wright：Circulation，5，161，1952。 ⑬De Takats et al：Surg.，34，985，1953。 ⑭Ochsner et al：Ann. Surg.，134，405，1951。 ⑮橋本：日本医事新報，1579，3111，昭29。 ⑯Virchow：Arch. f. Path. Anat.，1，272，1847。 ⑰Mc Cleery et al：Surg.，31，28，1952。 ⑱Fowler et al：Surg.，36，650，1954。 ⑲古島：日外会誌，56，134，昭30。 ⑳徳沢・他：内分泌，2，391，昭30。 ㉑木本・他：日血会誌，19，450，昭31。 ㉒徳沢・他：日血会誌，19，281，昭31。 ㉓神前：日血会誌，19，470，昭31。 ㉔Jaques et al：Blood，3，1197，1948。 ㉕De Takats et al：Surg.，31，13，1952。 ㉖Lee & White：Am. J. Sci.，145，495，1913。 ㉗Laewe：Am. J. Med.，3，447，1947。 ㉘Shea et al：Surg.，35，698，1954。 ㉙戸田・他：抗凝固剤の使用法，

東京, 昭28. ③⑥Howell et al: Am. J. Physiol., 63, 434, 1922. ③⑦Crafoord: Acta Chir. Scand., 79, 407, 1937. ③⑧De Takats: Surg. Gyne. & Obst., 77, 31, 1943. ③⑨豊田・他: 臨牀外科, 5, 547, 昭25. ③⑩Ferguson et al: Blood., 3, 1130, 1948. ③⑪Tocantis et al: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 69, 431, 1948. ③⑫Canon: Am. J. Physiol., 34, 251, 1914. ③⑬折茂: 日外会誌., 52, 193, 昭26. ③⑭佐藤: 日新医学., 31, 267, 1942. ③⑮Cohn: Blood,

1, 3, 1946. ③⑯栗津: 外科., 15, 710, 昭28. ③⑰Ochsner et al: Ann. Surg., 131, 652, 1950. ③⑱Sandrock: Ann. Surg., 128, 521, 1948. ③⑲Sternberger: J. A. M. A. 日本版., 14, 158, 1953. ③⑳Mac Clure: Ann. Surg., 130, 439, 1949. ㉑Fowler et al: Surg., 36, 650, 1954.

The abstract of this paper is presented together in the summary of 2nd report.

手術侵襲と血液異常凝固並びにその防禦機転について

第2編 手術侵襲の線維素溶解現象に及ぼす影響

昭和32年4月18日受付

信州大学医学部 丸田外科教室
中村 康 雄

緒 言

第一編に於ては手術侵襲により血液凝固性が如何に變動するかを追求し, 手術中は全例に於て血液凝固性は先づ亢進し, 手術後は大多数は反対に抗凝固性となるが, 少数例は, 手術後も血液凝固性が亢進しているもの或は著しい變動を示さないものがあることを知つた。手術中或は手術後血液凝固性が亢進していることは血栓々塞症発生に好都合な条件となるが, 本編に於ては血栓如何なる機転のもとに血栓々塞症の発生が防禦されているかを知らんとし、線維素溶解現象及びStreptokinase 加血漿の線維素溶解現象を手術を中心として追求し, これと第一編に於ける成績と併せ考察して, 手術侵襲と血液異常凝固並びにその防禦機転に関する見解を明らかにした。

実験方法

線維素溶解現象は全血に於けるよりも稀釈血漿に於て発現し易いので^①, 余は Macfarlane^{②③}の方法に準じた宮崎氏変法^④で行つた。即ち正中静脈から3.8% 拘締酸曹達溶液 1/10 容量と混じて5cc 採血して, 直ちに1分間2000回転で15分間遠心沈澱を行い, これにより得た血漿を Ferguson 等^⑤の推奨する長期間細菌に対して安定な硼酸緩衝液 (PH 7.7) でワツセルマン試験管に2倍から32倍の5本の倍数稀釈系列を作り, 各々の管に0.07% 塩化カルシウム溶液 1cc を加えると, 終局の容量は各管いづれも2cc となり, 4倍から64倍の倍数稀釈系列が出来, 塩化カルシウム濃度は0.035% となる。この操作を37°Cの恒温水槽中で行い, 線

維素の折出したのを確認してから37°Cの孵卵器内に48時間静置した。

判定方法は凝固した線維素が完全に溶解したか否かを見るのであるが, 操作後24時間目に判定する方法^⑥⑦, 48時間目に判定する方法^{⑧⑨}, 数日間観察する方法^⑩等があるが, 余は24時間以内に全管溶解したものを卅, 4管以下1管以上溶解したものを卅, 48時間以内に1管以上溶解したものを+, 48時間経過しても溶解しないものを陰性とした。

尚線維素溶解現象観察中に細菌の混入により溶解が起つて陽性と誤られることがあるが, 硼酸緩衝液は長期間細菌に対して安定であり, 任意抽出例7例について, 操作後1週間孵卵器に放置したものを培養して何れも細菌の繁殖していないことを確認した。

Streptokinase 加血漿の線維素溶解現象は宮崎氏法^④で行つた。即ち1ccの血漿を PH 7.7の硼酸緩衝液で2倍から32倍迄の5本の倍数稀釈系列を作り, 各管に10単位の Streptokinase (Lederle 社製, 武田薬品工業発売の Varidase を使用した) を加え, 直ちに0.07% 塩化カルシウムを1cc各管に加えると, 4倍から64倍の倍数稀釈系列が出来。これらの操作はすべて37°Cの恒温水槽で行う。塩化カルシウムを添加してから30分間恒温水槽に静置する。

判定方法は塩化カルシウムを添加してから正確に30分後に凝固した線維素が完全に溶解したか否かを観察して, 完全に溶解した試験管数で陽性度を示した。

Heparin 加血液凝固時間, 稀釈血漿凝固時間及び好