

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

酸球数の測定方法は既に第一編に於て述べた。

実験成績

I. 線維素溶解現象

血液が一旦凝固して折出した線維素が溶解して血液が再び流動性となる現象を線維素溶解現象と云い、近年この現象は血液凝固機序の第4相と考えられているが^①、古くから観察されて居り、Daster^②はこれを線維素溶解 (Fibrinolysis) と命名した。この現象が線維素溶解酵素 (Fibrinolysin, Plasmin, plasma proteolytic enzyme 等と呼ばれている) によつて起ることは以前から知られて居り、現在では線維素溶解酵素は単に線維素を溶解するのみでなく、他の蛋白質をも消化し得るものであり、Plasmin と云う言葉がより多く使用されている。この現象は実験的にはアドレナリン^③~^⑥、チフスワクチン^⑦、トリプシン^⑧等の注射、アナフィラキシー、ペプトンショック^⑨~^⑫により、又クロロホルムで処理された血漿^⑬~^⑱、Streptokinase^⑲~^⑳、尿^㉑、人精液^㉒添加血漿に認められている。健康人には殆んど常に陰性である。

臨牀的には過労^㉓、精神的動揺^㉔、急死^㉕~^㉗、肝疾患^㉘、火傷^㉙、炎症^㉚、各種中毒症^㉛、麻酔及び手術^㉜~^㉞に際して素溶解線維素現象が認められている。本現象と最も密接な関係にあるのはショック^㉟であり、Selye^㊱の所謂 "Alarm reaction" の一部をなすものである^㊲と考えられている。又本現象は血液凝固とも密接な関係があると云われている^㊳。

輸血、輸液及びアドレナリン注射は線維素溶解現象を発現せしめると云われているので、これらの影響を除く為に輸血、輸液を行わず0.5% 塩酸プロカイン (アドレナリンを含まず) の局所麻酔で手術を行つた各種甲状腺疾患 (単純性甲状腺腫、悪性甲状腺腫、甲状腺中毒症、バセドウ氏病) 162例について、入院時、手術前日、手術直前、手術中、手術翌日、手術後2日に測定した線維素溶解現象は第1表に示す如く、手術前日から陽性率が上昇し始める。これは Macfarlane^㊴等、宮崎^㊵の既に報告している如く、手術に対する不安、恐怯等の精神的動揺に原因するものと考えられる。手術中には更に高い陽性率を認め、且陽性度も強く現われる。術後は次第に減少して手術翌日以後は殆んど全く陰性となる。

II. 線維素溶解現象と血液凝固時間

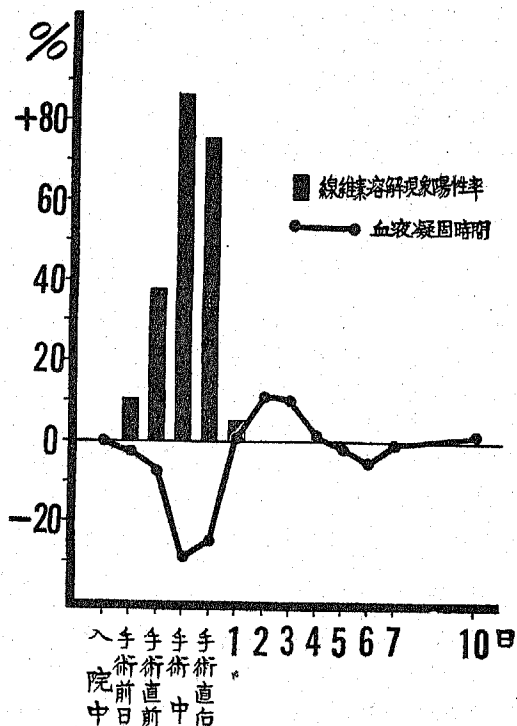
血液凝固時間は Heparin を加えることによつて更に増幅して知ることが出来ることは既に第1編で述べた。又血液凝固時間は一般に手術中著しく短縮し、手術後は反つて延長し、後次第に術前の値に恢復するこ

第1表 線維素溶解現象 (各種甲状腺疾患 162例)

時間	判定	陰性	陽性	陽性度		
				+	++	+++
入院中		159	3	3	0	0
手術前日		131	31	30	1	0
手術直前		108	54	40	14	0
手術中		29	133	29	59	45
手術直後		43	119	38	57	24
手術翌日		156	6	6	0	0
手術翌々日		162	0	0	0	0

とは第1編で述べたが、この際同時に線維素溶解現象を測定した42例の成績は第1図に示す如く、血液凝固時間と本現象との間には極めて密接な関係がある。即ち血液凝固性が亢進している時期には本現象が著明に現われ、血液凝固性が低下すると共に本現象も陰性となる。

第1図 線維素溶解現象と血液凝固時間



III. 線維素溶解現象と血漿凝固時間

De Takats等^㊶、Ware等^㊷は Plasmin (線維素溶解酵素) を抗凝固物質の中に入れて、Loomis等^㊸、Guest等^㊹は Plasmin は Prothrombin を不活性に

第 2 表

線維素溶解現象と稀釈血漿凝固時間

陰性例 10例平均
陽性例 20例平均 単位: 秒

稀 釈 度 線 溶 現 象 時 期	1.5 倍		2 倍		4 倍		8 倍		16 倍	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
	入院中	133.9	138.0	114.4	119.4	97.5	97.9	113.8	115.8	134.0
手術前日	124.9	126.9	108.3	111.8	94.4	93.9	108.1	108.5	125.3	126.8
手術直前	111.5	113.0	98.6	101.8	87.7	85.9	101.5	94.8	119.4	108.4
手術中	97.3	80.6	90.4	77.2	83.0	76.2	93.6	82.9	105.3	91.4
手術直后	106.2	95.5	96.0	87.4	86.6	81.3	98.3	92.0	111.3	104.5
手術翌日	123.9	118.0	106.3	104.8	93.0	88.6	104.9	101.0	104.9	117.6

することを実験的に試明している。これらとは反対に Macfarlane 等^⑨は活性化された Plasmin は血液凝固性を亢進すると述べ、豊田^⑩は線維素溶解現象陽性時には血漿の凝固性が亢進することが多いと述べているが、Plasmin 血液凝固促進因子であるか、又は抑制因子であるかは明らかでない。血漿の凝固性の変動が全血の凝固性の変動と必ずしも一致するものではないが、全血凝固性の著しい亢進或は低下の場合には血漿凝固性も亢進或は低下を示す。余は線維素溶解現象と血漿凝固性との関係を知る為、手術により線維素溶解現象が陽性に現われた20例と陰性であった10例の血漿凝固時間を比較した。その成績は第2表の如く、一般に線維素溶解現象陽性例に於ける血漿凝固性は陰性例の血漿凝固性に比して亢進していることが認められ、線維素溶解現象発現時には血漿凝固性が亢進する傾向のあることが判明した。

Ⅳ. Streptokinase 加血漿の線維素溶解現象と血液凝固時間

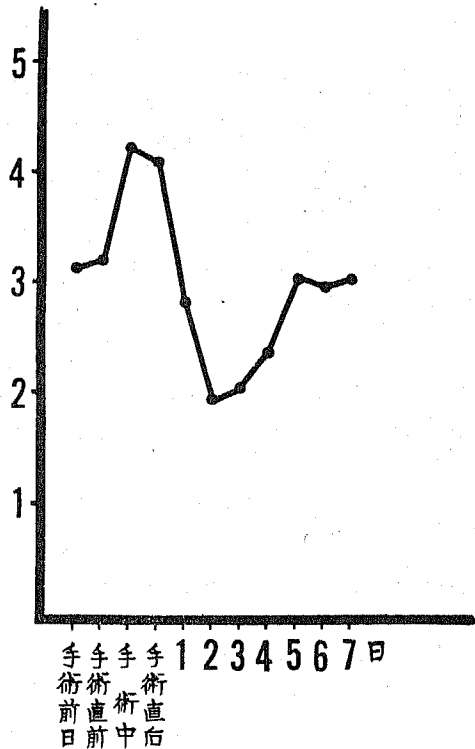
1933年 Tillett & Garner^⑪は溶血性連鎖球菌の培養濾液は線維素溶解現象を起させる作用があることを発見し、Christensen^⑫はこの濾液自体が線維素に直接作用するのではなく、Plasmin の前段階物質 Plasminogen を活性化するものであると考え、これを Streptokinase と命名した。

宮崎^⑬は Streptokinase の微量を血漿に加えて線維素溶解現象の発現を容易ならしめる方法を考案した。本法によれば手術后血液凝固性が低下し、一方線維素溶解現象が陰性を示している時期の線維素溶解力の消長を更に詳細に追求することが出来る。即ち従来の方法では30分で全然溶解しないときはこれを単に線維素溶解現象陰性と表現したのであるが、本法によれば30分の間に、全然溶解しないか、1管だけ溶解するか或は2管溶解するか等によって線維素溶解現象の陰性度

を知ることが出来る。

各種甲状腺疾患20例について手術を中心として Streptokinase 加血漿線維素溶解力を追求した成績は、略々2型に分けることが出来る。即ち第Ⅰ型は手術中は線維素溶解力は増強し、手術翌日より4乃至5日に

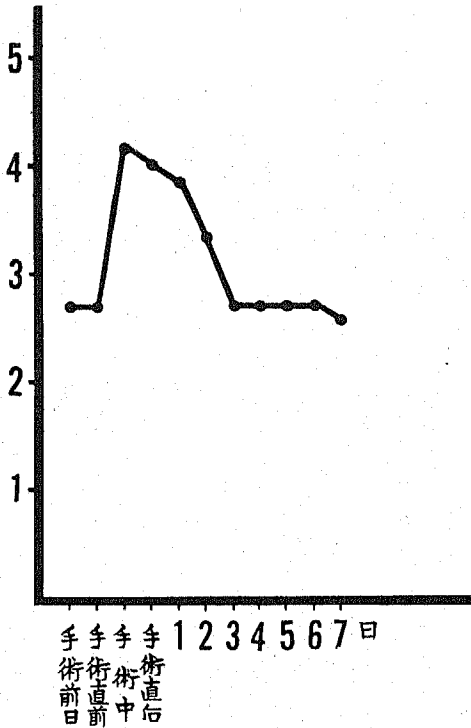
第2図 Streptokinase 加血漿線維素溶解力 第Ⅰ型



直つては反対に却つて、低下してその後次第に術前の値に恢復するものであつて、この型は20例中14例に見られた。第Ⅱ型は手術中は第Ⅰ型と同様に線維素溶解力が増強し、手術后2乃至3日で術前の値に恢復する

もので、この型は20例中5例に見られた。以上の成績を、この際同時に測定した血液凝固時間の消長と併せ考察すれば3型に分類することが出来る。

第3図 Streptokinase 加血漿線維素溶解力 第Ⅱ型

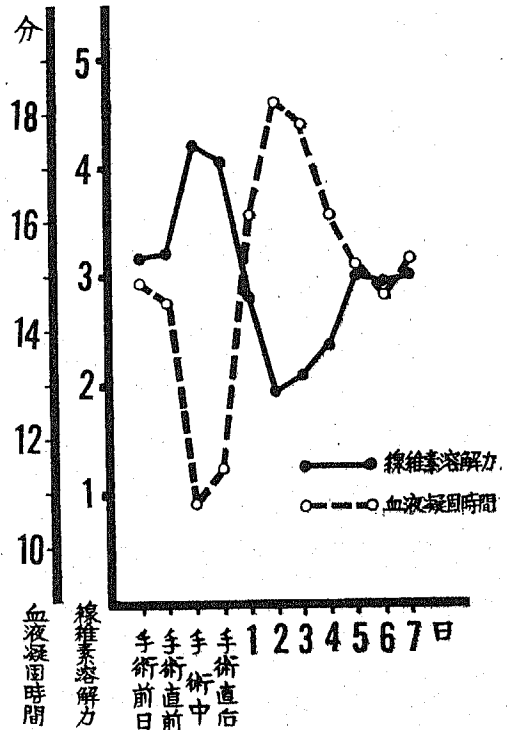


第Ⅰ型は、手術中は線維素溶解力は増強し、手術翌日から4乃至5日に亘つて反対に低下して、その後次第に術前の値に恢復し、同時に第Ⅰ型の血液凝固時間を示すものである。この関係を14例の平均値で図示すれば第4図の様になる。

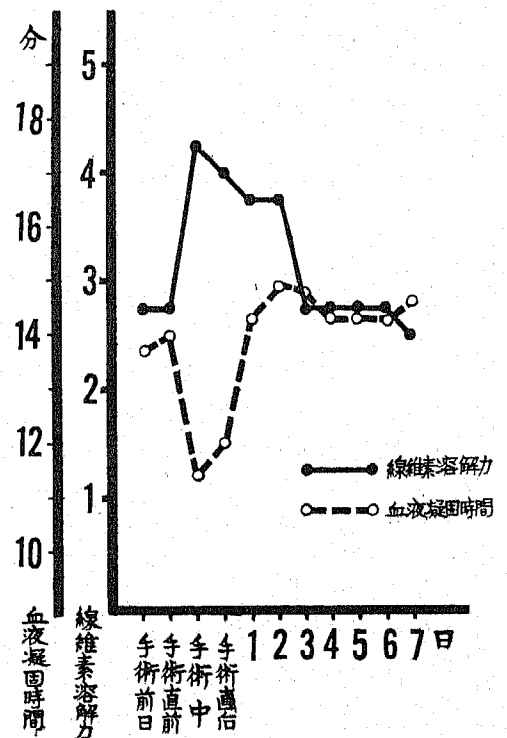
第Ⅱ型は、手術中は第Ⅰ型と同様に線維素溶解力が増強するが、手術後2乃至3日には術前の値に戻り、その後は著しい変動を示さないもので、同時に第Ⅱ型の血液凝固時間を示すものである。この型を示すものは3例であつて、この関係を平均値で図示すれば第5図の様になる。

以上の第Ⅰ型及び第Ⅱ型に於ては線維素溶解力の増強と血液凝固性の亢進との間には負の平衡関係が見られたが、第Ⅲ型は特殊な型である。即ち第6図の様に、線維素溶解力は第Ⅱ型でその際の血液凝固時間が第Ⅲ型を示すもの(2例)、又第7図の様に血液凝固時間は第Ⅱ型であつて、手術翌日より元の値に復しているが、線維素溶解力は術後2乃至3日より著しく低下するもの(1例)等がこれに属し、手術後の経過に

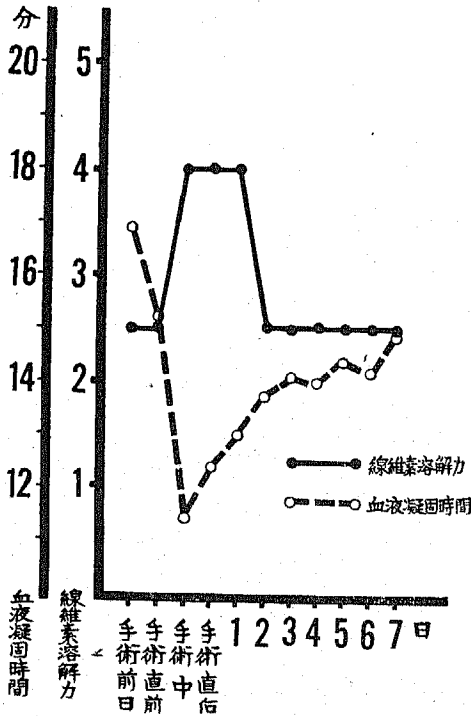
第4図 線維素溶解力と血液凝固時間 第Ⅰ型



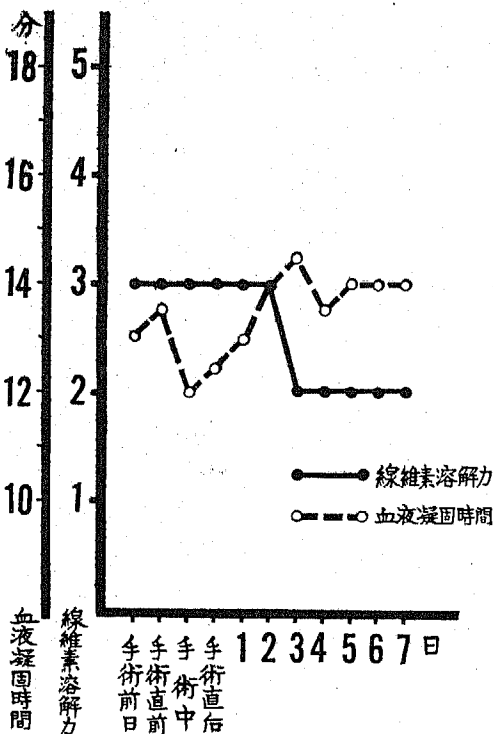
第5図 線維素溶解力と血液凝固時間 第Ⅱ型



第6図 線維素溶解力と血液凝固時間 特殊型I



第7図 線維素溶解力と血液凝固時間 特殊型II



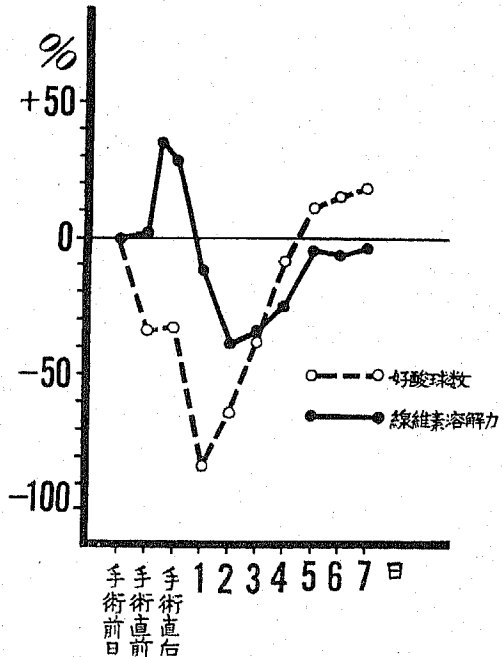
於て線維素溶解力の増強と血液凝固性の亢進との間に負の平衡関係の見られないものである。

一般に線維素溶解力の増強せる時期は血液凝固性は亢進し、線維素溶解力の低下せる時期に於ては血液凝固性も低下して、これらの間には“負の平衡関係”のあることが判つた。然し乍ら少数例に於てはこの負の平衡関係を認め得なかつた。

V. 線維素溶解力と副腎皮質機能

線維素溶解力と副腎皮質機能と如何なる関係があるかを検討する為に、第I型を示す12例について、流血中の好酸球数を算定すれば、第8図に示す如く、線維素溶解力の低下せる術後1乃至3日には著明な好酸球数の減少が認められた。即ち副腎皮質機能亢進の時期に於ては線維素溶解力は低下していることを示すものであつて、副腎皮質機能の亢進は Antiplasmin (抗線維素溶解酵素) の活動力を増加せしめると云う Ungar^⑧の説を併せ考えれば、術後の線維素溶解力の低下は、副腎皮質機能亢進による Antiplasmin の活動力の増強によるものであらうと推定される。

第8図 線維素溶解力と流血中の好酸球数変動



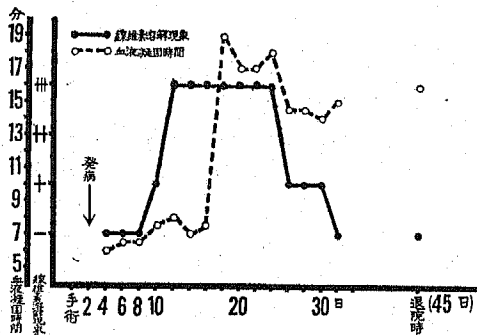
VI. 血栓性塞症の臨牀例について

症例は52才の男性で胃切除術後血栓性静脈炎である。胃癌のため胃切除術を施行後2日目に左上肢の疼痛及びシビレ感を訴え、腕関節から末梢部は浮腫性に腫脹し、表在静脈は硬く索状に触れた。白血球数14200

あり、霍法、マイシリン注射を行う。術後3日目に左上肢の不快感及び熱感を訴う、5日目に至り腫脹はやゝ軽減して来た。8日目に至り疼痛は消失したが腫脹は未だ消失せず、然し時日の経過に伴つて腫脹は次第に軽減し、28日目に至り瘻口に触れた表在静脈はやゝ軟かくなつて来た、更に29日目に至り腫脹は殆んど消失した。

以上の経過に従つて Heparin 加血液凝固時間並びに線維素溶解現象の変動を追求すれば第9図の如く、血液凝固性は発病当時は著しく亢進し、この時期に線維素溶解現象は陰性を示し、症状が軽快して血液凝固性

第9図 血栓々塞症臨牀例



が却つて低下する時期に線維素溶解現象は陽性となり、症状が安定するに従つて再び陰性となつた。本例の経過を分析すれば、血液凝固性が亢進して線維素溶解現象が陰性の場合には血栓々塞症を発生し易く、血液凝固性が低下して同時に線維素溶解現象が陽性の場合には却つて出血性に傾き、症状が安定して血液凝固性が正常値に復し線維素溶解現象も陰性となる場合、換言すればこれら両者の間に“負の平衡関係”が成立する場合は血液異常凝固に対する正常の防禦反応と云うべきである。即ち手術侵襲によつて生ずる血液異常凝固に対する防禦反応は、血液凝固性と線維素溶解力との間の“負の平衡関係”に於て認められることを示す適切な臨牀例である。

考 按

線維素溶解現象の発現機序の詳細については尙不明の点が多い。線維素溶解現象が Plasmin により発現することは既に述べた。正常血漿中には Plasmin の前段階物質 Plasminogen として存在し、これは Cohn の所謂 Fraction III-a に含まれ、血漿の Euglobulin⁽⁶⁾ ②⑦中に存在し、活性化されて Plasmin になると線維素溶解現象が発現する。Plasmin に拮抗する作用を有するものを Macfarlane⁽¹⁰⁾ は Antiplasmin と命名した。これは血漿 Albumin 中に存在し、正常血液に於

ては Plasmin-Antiplasmin は結合状態にあつて、この結合に不均衡を生じ、若し Plasmin 活動力の亢進或は Antiplasmin 活動力の低下があれば線維素溶解現象が発現し、反対に Antiplasmin 活動力の亢進があれば線維素溶解現象が抑制されると推測されている⁽⁶⁾⁽⁷⁾。

線維素溶解現象は出血性ショックと密接な関係がある⁽⁹⁾⁽³³⁾⁽³⁷⁾。出血性ショックの場合には線維素溶解現象は強く発現し、フィブリノーゲンの減少が現われ、血液の凝固性が著しく低下して出血性傾向が現われる。これは Plasmin が増加してフィブリノーゲンが消化されるために発生するものと考えられている⁽²⁹⁾⁽³³⁾⁽³⁷⁾。

線維素溶解現象の発現は内分泌系とも密接な関係があり、副腎皮質機能の亢進は線維素溶解現象の発現を抑制し、又 ACTH⁽⁴⁶⁾⁽⁵²⁾、Cortisone⁽⁴⁶⁾⁽⁵⁵⁾ は Antiplasmin 活動力を亢進して線維素溶解現象の発現を抑制することが実験的に証明されている。生長ホルモン⁽⁴⁶⁾⁽⁵⁵⁾、TSH (thyroid stimulating hormone)⁽⁴⁶⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁷²⁾、Thyroxine⁽⁴⁶⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁷²⁾ にも同様の作用があると云う。又脾は Splenin A 及び B を分泌し、Splenin A は ACTH、Cortisone と同様に線維素溶解現象の発現を抑制する Antiplasmin と同じ作用を有し、Splenin B は Plasmin と同様に線維素溶解現象の発現を促進すると云われている⁽⁴⁶⁾⁽⁵⁵⁾。Ungar⁽⁷³⁾ はこれらの内分泌因子の線維素溶解現象に対する作用はいずれも脳下垂体によつて統禦されていると述べている。

手術中高度に現われる線維素溶解現象の原因としては次の3つが考えられる。(1) 精神的動揺によつても線維素溶解現象が発現すると云われ⁽¹⁰⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾、手術前日、手術直前と手術侵襲をうける前から既に陽性率が上昇している余の成績をみてもこのことは明らかである。精神的動揺は手術中は更に著しいので、手術中に線維素溶解現象が最も高度に発現することは容易に首肯出来る。(2) 組織傷害により Plasminogen 賦活酵素 Cytofibrinokinase⁽⁴⁶⁾ が出現して Plasminogen に作用して Plasmin への転化を促進して線維素溶解現象の発現を促進すると考えられている。Ungar 等⁽⁶⁾ は脾から分泌される Splenin B が Plasmin と同じ作用を有し、これが甲状腺切除に際しては過剰に分泌されるために線維素溶解現象が発現し易いと述べて居り、宮崎⁽⁶⁾ は甲状腺の手術に於ては他の頸部手術の場合より線維素溶解現象を高率に認めて居る。余の成績に於ては手術中に線維素溶解現象が高度に現われているが、これは組織傷害による Cytofibrinokinase によるものと考えられるが、更に甲状腺の手術であることにもよるのであろう。(3) Macfarlane⁽³⁾⁽¹⁰⁾ は手術の際にアドレナリンが過剰に分泌されることが線維素溶解現象発現の

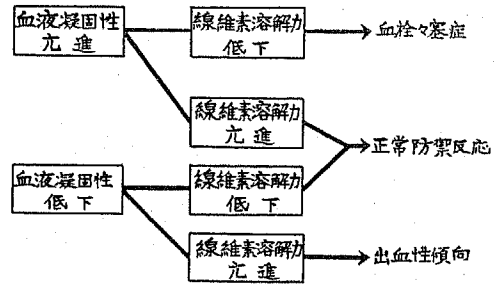
一因子と考えている。宮崎^⑧は手術中に高度に現われる線維素溶解現象は Canon の所謂緊急反応に於けるアドレナリンの過剰分泌により発現し、Selye^⑨の所謂シヨツク相の副腎皮質ホルモン減少の時期に強く現われると述べている。以上を要約すると手術中に高度に現われる線維素溶解現象は主として精神的動揺、組織傷害による Plasminogen 賦活酵素 Cytofibrinokinase の出現及び内分泌因子等に基くものと如くである。

手術後は線維素溶解現象は速かに陰性となるが、Streptokinase 加血漿でその経過を更に詳細に追求すると、手術翌日より4乃至5日に亘つて線維素溶解力が却つて低下することを知つたが、これは副腎皮質機能亢進の時期に一致している。即ちこれは副腎皮質機能亢進により Antiplasmin の活動力が亢進し、Plasmin の作用が抑制されるためと考えられる。

Mole^⑩によれば Plasmin は血管壁へ沈着するフィブリンを溶解して血管壁を正常に保つていと云う。即ち手術により血液の凝固性が亢進して血栓が生じ易くなり、たとえ血栓が生じ始めても、この際血液中に増加する Plasmin により短時間内に溶解されて血管壁は正常に保たれる。手術後は副腎皮質機能亢進により Antiplasmin の活動力が増強して Plasmin の作用が抑制されることが多く、もしこの様な場合に血栓が生ずるとこの血栓は短時間内に溶解することが困難で従つて血栓々塞症を発生し易いと考えられるが、幸にも術後 Plasmin の作用が抑制されている時期に於ては、既に第1編で述べた如く、血液凝固性が多くは低下して血栓々塞症の発生を未然に防いでいる。即ち血液凝固性が亢進せる場合には線維素溶解力も亢進し、血液凝固性が低下せる場合には線維素溶解力も低下するのが、手術を中心として発生する血栓々塞症に対する正常な防禦反応と考えられる。然るに血栓々塞症の臨牀例に於てはこの様な正常の防禦反応は認められず、初期には血液凝固性の著明な亢進と線維素溶解力の低下によつて血栓々塞症を発生し、次いで血液凝固性の低下と線維素溶解力の亢進によつて逆に出血性傾向を示し、症状が安定するに伴つて血液凝固性は正常に復し、線維素溶解現象は陰性となつた。本例は血栓々塞症の発生及びその治療経過に於ける血液凝固性の変動と線維素溶解力の動揺との関係を示す極めて適切な症例である。

以上の関係をわかり易く模式的に示せば第10図の如く、線維素溶解力の亢進せる場合には血液凝固性が亢進して出血性傾向となるのを防禦し、又線維素溶解力の低下せる場合には血液凝固性が低下して血栓々症の発生を防禦するのが正常な防禦反応であつて、線維素

第10図



溶解力の亢進と血液凝固性の低下との組合せは出血性傾向を、線維素溶解力の低下と血液凝固性の亢進との組合せは血栓々塞症を発生し易いものである。

総括

1) 線維素溶解現象を各種甲状腺疾患162例について、入院時、手術前日、手術直前、手術中、手術翌日、手術後2日に測定したところ、手術前日から陽性率が上昇しはじめ、手術中には最も高い陽性率を示し、且陽性度も強く現われ、術後は次第に減少して手術翌日以降は全例陰性となつた。

2) 線維素溶解現象と血液凝固時間との関係は、線維素溶解現象が著明に現われる時期には血液凝固時間は短縮し、本現象が陰性となる時期には反対に延長する。

3) 線維素溶解現象と血漿凝固時間との関係は、一般に線維素溶解現象陽性例に於ては陰性例に比較して血漿凝固時間が短縮し、線維素溶解現象陽性の時期には血漿凝固性が亢進する傾向が認められる。

4) Streptokinase 加血漿の線維素溶解力を手術を中心として追求した成績は略々2型に分けることが出来る。即ち第I型は手術中は線維素溶解力は増強し、手術翌日より4乃至5日に亘つて却つて低下して、その後次第に術前の値に恢復するもので、最も屢々みられる型である。第II型は手術中は線維素溶解力が増強し、手術後2乃至3日で術前の値に恢復するものである。

5) Streptokinase 加血漿の線維素溶解力を追求した成績と血液凝固時間の変動とを併せ考察すれば3型に分類することが出来る。第I型は線維素溶解力の第I型と血液凝固時間の第I型との組合せで最も多いもの、第II型は線維素溶解力の第II型と血液凝固時間の第II型との組合せであつて、以上は線維素溶解力の増強と血液凝固性の亢進との間には“負の平衡関係”を示すものである。第III型は特殊の型で線維素溶解力の第II型と血液凝固時間の第III型の組合せ、或は血液凝固時間は第II型を示し一方線維素溶解力は術後2乃至

3日より著しく低下するものなどがこれに属し、手術後の経過に於て線維素溶解力の増強と血液凝固性の亢進との間には負の平衡関係のみられないものである。

6) 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線維素溶解力の変化を追求したところ、副腎皮質機能亢進の時期においては線維素溶解力の低下していることを知った。

7) 血栓々塞症の臨牀例について血液凝固時間並びに線維素溶解力を追求した結果、血液凝固性の著しい亢進と線維素溶解力の低下とによつて血栓々塞症を発生し、次いで血液凝固性の低下と線維素溶解力の亢進とによつて逆に出血性傾向を示し、症状が安定するに伴つて血液凝固性は正常に復し、線維素溶解現象は陰性となつた。

全編の結論

血液の凝固機能が手術侵襲により如何なる影響をうけるか、その際如何にして血液の異常凝固が発生するか、又その異常凝固が生体に於て如何にして防禦されるかを知らんとして本研究を行い、次の結論に到達した。

手術を中心として血液凝固時間の変動を追求したところ、一般に手術侵襲により血液凝固性は先ず亢進して血栓々塞症の発生に好都合となり、手術侵襲後2乃至4日には血液凝固性は逆に著しく低下し、後次第に正常状態に復するものであつて、この際同時に線維素溶解力を追求すると手術侵襲により血液凝固性の亢進している時期には線維素溶解力が増強して血栓々塞症の発生を抑制し、手術侵襲後2乃至4日に於て血液凝固性が低下する時期には線維素溶解力も同時に低下して出血性傾向の発生を防ぐことを知った。この線維素溶解力の著しい低下は、副腎皮質機能の亢進に基く線維素溶解抑制酵素 Antiplasmin の増加によるものと推測される。

又少数例に於ては血液凝固時間は手術中は短縮し、術後間もなく術前の値に復してその後は大なる変動を示さず、一方線維素溶解力は手術中は増強し術後間もなく術前の値にかえる。

以上は何れも線維素溶解力の増強と血液凝固性の亢進との間に“負の平衡関係”を認めるもので、血栓々塞症或は出血性傾向に対する防禦態勢を示すものである。

これに反し手術後の経過において線維素溶解力の増強と血液凝固性の亢進との間に負の平衡関係の認められない場合も稀にはあつて、かかる状態は血栓々塞症或は出血性傾向に対する準平衡状態とも云うべきものである。

之を要するに手術侵襲に際して凝固促進因子及び凝固抑制因子、線維素溶解酵素 Plasmin 及び線維素溶解抑制酵素 Antiplasmin 等との間の均衡が破れる場合に血栓々塞症乃至出血性傾向が発生し易いものである。

(本研究に対して有益な御助言を頂いた教室の宮崎嘉雄講師に深謝する。)

参考文献

- ①加藤：第14回日本医学会總會誌，90，昭30。京都。
- ②Dastre：Arch. Physiol. norm. et path., 5, 661, 1893。
- ③Biggs et al：Lancet, i., 402, 1947。
- ④豊田：東京医学会雑誌，60，50，昭27。
- ⑤宮崎：信州医誌，2，235，昭28。
- ⑥波沢・他：日血会誌，17，284，昭29。
- ⑦奥：日血会誌，17，285，昭29。
- ⑧田坂・他：日血会誌，18，310，昭30。
- ⑨Tagnon et al：Am. J. Med. Sci., 211, 88, 1946。
- ⑩古島：日外会誌，56，123，昭30。
- ⑪Innerfield et al：J. Clin. Invest., 31, 1049, 1952。
- ⑫Rocha e Silva et al：Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 61, 376, 1946。
- ⑬Ungar et al：J. Exp. Med., 90, 39, 1949。
- ⑭Ungar et al：J. Exp. Med., 98, 291, 1953。
- ⑮山田・他：日血会誌，18，311，昭30。
- ⑯山田・他：日血会誌，19，280，昭31。
- ⑰Tagnon et al：J. Clin. Invest., 22, 127, 1943。
- ⑱Macfarlane et al：Lancet, ii., 562, 1946。
- ⑲Macfarlane et al：Blood, 3, 1167, 1948。
- ⑳Ratnoff：J. Exp. Med., 88, 401, 1948。
- ㉑Lewis et al：J. Clin. Invest., 29, 486, 1950。
- ㉒Ratnoff：J. Exp. Med., 87, 199, 1948。
- ㉓Tillett et al：J. Exp. Med., 58, 485, 1933。
- ㉔Christensen：J. Gen. Physiol., 28, 559, 1945。
- ㉕Downie：Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 71, 138, 1949。
- ㉖Ratnoff et al：J. Clin. Invest., 32, 473, 1953。
- ㉗福田・他：東京医事新誌，69，167，昭27。
- ㉘福田・他：医学と生物学，31，108，昭29。
- ㉙三宅：日血会誌，17，284，昭29。
- ㉚豊田：東京医学会雑誌，60，65，昭27。
- ㉛Higgins et al：J. Exp. Med., 76, 527, 1942。
- ㉜豊田・他：日新医学，37，263，昭25。
- ㉝Latner：Lancet, i, 194, 1947。
- ㉞Macfarlane et al：Lancet, ii, 862, 1946。
- ㉟Yudin：Lancet, ii, 360, 1937。
- ㊱Morawitz：Beitr. z. Chem. Physiol. u. Path., 8, 1, 1906。
- ㊲佐藤：日新医学，31，267，昭17。
- ㊳戸田：名古屋医学，66，177，昭27。
- ㊴Mole：J. Path & Bact., 60, 413, 1948。
- ㊵Good-pasture：Bull. Johns Hopkins Hosp., 25, 330, 1914。
- ㊶Ratnoff：Bull. Johns Hopkins Hosp., 84, 29, 1946。
- ㊷Scrogie：Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 66, 326, 1947。
- ㊸畔柳・他：日新医学，38，684，昭26。

- ⑭古島: 日外会誌, 56, 123, 昭30. ⑮折茂: 日外会誌, 52, 193, 昭26. ⑯Ungar: Lancet, ii, 742, 1952. ⑰畔柳: 線維素溶解酵素, 東京, 昭29.
- ⑱宮崎・他: 日外会誌, 56, 585, 昭30. ⑲Ware et al: J. Biochem., 174, 565, 1948. ⑳佐藤・他: 日本産婦人科学会東京地方会々報, 2, 27, 昭28. ㉑豊田: 臨牀外科, 4, 37, 昭24. ㉒豊田・他: 臨牀外科, 5, 547, 昭25. ㉓宮崎: 信州医誌, 2, 241, 昭28. ㉔岐沢・他: 日血会誌, 17, 284, 昭29.
- ㉕赤沢・他: 手術, 9, 132, 昭30. ㉖赤沢・他: 麻醉, 4, 28, 昭30. ㉗木本・他: 日血会誌, 19, 450, 昭31. ㉘徳沢・他: 日血会誌, 19, 281, 昭31.
- ㉙Selye: J. Clin. Endocrinol., 6, 117, 1946. ㉚Selye: Textbook of Endocrinology, Montreal, 1950. ㉛Ferguson et al: Blood, 3, 1130, 1948. ㉜Coon et al: Surg. Gyne. & Obst., 95, 717, 1952. ㉝Scott et al: Surg. Gyne. & Obst., 99, 679, 1954. ㉞Paterson et al: Surg. Gyne. & Obst., 98, 96, 1954. ㉟Ungar et al: J. Exp. Med., 93, 89, 1951. ㊱De Takats et al: Surg., 31, 13, 1952. ㊲Loomis et al: Arch. Biochem., 12, 1, 1947. ㊳Guest et al: J. Clin. Invest., 27, 793, 1948. ㊴Cohn et al: J. Am. Chem. Sc., 68, 459, 1946. ㊵Cohn: Blood, 3, 471, 1948. ㊶田坂他: 日血会誌, 17, 286, 昭29. ㊷Gray et al: Endocrinology, 52, 228, 1953. ㊸Ungar et al: Endocrinology, 49, 805, 1951. ㊹Wright: Circulation, 5, 161, 1952. ㊺De Takats et al: Surg., 31, 13, 1952. ㊻De Takats et al: Surg., 34, 985, 1953. ㊼Cliffon et al: Surg., 40, 37, 1956.

On the relationship between surgical stress and abnormal blood coagulation, and its defense mechanism

Yasuo Nakamura

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. K. Maruta)

Studies were carried out in order to clarify the influence of surgical stress upon the mechanism of blood coagulation, with special reference to the occurrence of abnormal blood coagulation and to its defense mechanism, by determining the coagulation time and the fibrinolytic activity of blood following the operation. The results obtained were as follows.

In general, the coagulability of blood increased immediately after the surgical stress, favoring the occurrence of thromboembolism, then decreased to the lowest level around the 2nd to the 4th postoperative days and returned gradually to the normal level. On the other hand, the fibrinolytic activity increased in the first period of increased blood coagulability after surgical stresses, and it decreased around the 2nd to the 4th postoperative days. This fact may be significant in preventing the occurrence of thromboembolism or abnormal hemorrhage in the postoperative days.

The remarkable decrease of the fibrinolytic activity of blood may result from an increase of antifibrinolytic enzyme (antiplasmin) induced by the hyperfunction of adrenal cortex.

A few cases showed that the coagulability of blood increased during the operations and then returned to the preoperative level soon after the operation, without showing any marked changes hereafter. The changes of fibrinolytic activity showed a similar tendency.

These results suggest that there may exist an adequate balance between the coagulability and the fibrinolytic activity of blood, contributing to maintain a defense mechanism to prevent postoperative complications such as thromboembolism or abnormal hemorrhage.

On the other hand, there were some cases which showed an unbalance between blood coagulation and fibrinolytic activity. This condition may be regarded as a preparatory state toward the postoperative thromboembolism or hemorrhagic complications.

In short, postoperative thromboembolism or hemorrhagic complications may be apt to occur, if the balances between coagulant and anticoagulant factors, fibrinolytic enzyme (plasmin) and antifibrinolytic enzyme (antiplasmin) are lost by the surgical stress.