熱傷患者に対するヘパリン療法の意義

小野 一郎* 宮崎 誠一* 小椋 哲実*
梅田 整* 大浦 武彦*

Clinical significance of heparin therapy to Burned patients

Ichiro ONO*, Seiichi MIYAZAKI*, Tetsumi OGURA*,
Tadashi UMEDA* and Takehiko OHURA*

Key words : burn injury, disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC), heparin therapy, anti-thrombin III, concentrated antithrombin III

Burn injuries cause dynamic alterations of the coagulative and fibrinolytic activities of the blood. Up to the present, there has been little research on the anti-coagulative therapies for burned patients. Herein we discuss the clinical significance of heparin therapy as viewed from the results of animal experiments and clinical experiences.

For our animal experiments we induced deep burns covering 40 % of the total body surface of rabbits by soaking their backs in 80°C water for 20 seconds, and we followed the hematological alterations. Examinations of the rabbits without therapy revealed that the platelet counts, fibrinogen, and the plasminogen decreased gradually after injury, and the FDP increased soon after injury. Examinations of the rabbits administered only the infusion therapy revealed that almost the same alterations took place as in the rabbits without therapy. On the other hand, in the rabbits administered 1,000 U/kg/6hr. heparin in addition to the infusion therapy, there were significant alterations: no decrease in the platelet count at all; a slight decrease of fibrinogen; and no increase in FDP.

Our clinical administration of heparin in doses of 10,000—20,000 U/day prevented DIC and was proved to be safe. In the severely burned patients, however, the therapeutic effect of heparin was underestimated because of the decrease in antithrombin III concentration; therefore, we recommended that concentrated antithrombin III and heparin be administered synchronously in severely burned patients.

* 北海道大学医学部形成外科 (〒060 札幌市北区北14条西5丁目), Department of Plastic Surgery, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan.

目 的

重症熱傷患者において血液凝固線溶系が多大の影響を受けるであろうことは想像に難しくなく、実際に日常経験する重症熱傷患者においても、いわゆる DIC に至る症例は予想されるより多く認められる¹⁾。しかしながら、凝血学的立場から熱傷患者に対する治療をみると、その対策は必ずしも十分とはいえない状態であった。私達はこれまで、熱傷患者における血液凝固線溶系の変動につき報告してきたが²⁾³⁾、今回は熱傷患者に対するヘパリン療法の臨床的意義につき、動物実験と臨床例により検討を加えたので報告する。

I. 方 法

1) 家兎を用いた動物実験

家兎の背部を80℃の熱傷に20秒間ひたして体表の40%に第3度熱傷を作製し、その後の血小

板 (B-C 法), Fibrinogen (Fbg; トロンビン法), Plasminogen (Plg; フィブリン平板法), フィブリン体分解産物 (FDP; Latex 法) の変動につき検討した。その際、家兎18羽を以下の3群に分け比較検討した。第Ⅰ群; 熱傷作製後一切の治療を行なわない群, 第Ⅱ群; 乳酸加リンゲル液 100ml/kg を6時間で投与した群, 第Ⅲ群; 乳酸加リンゲル液 100ml/kg とヘパリン 1,000U/kg を6時間で投与した群。

2) 臨床例

私達は、重症熱傷患者に対し一連の血液凝固線溶系検査を施行するとともに、10,000~20,000U/日のヘパリンを投与してきた。今回はそのうちから代表的4例につき報告する。

II. 結 果

1) 家兎を用いた動物実験

第Ⅰ群では、血小板, Fbg, Plg はともに受傷後次第に減少, 受傷後6時間目にはそれぞれ

Fig. 1 Results of animal experiments

Fig. 2 Hematological alterations of burned patients who were treated with heparin

前値の約 60% となった。一方、受傷前に平均 $2.7\mu\text{g/ml}$ と低値であった FDP は受傷後 1 時間目には平均 $34.6\mu\text{g/ml}$ と上昇し、その後も高値を持続した。第 II 群でも、第 I 群と同様、血小板、Fbg、Plg は次第に減少したが FDP は受傷後 1 時間目には平均 $13.3\mu\text{g/ml}$ と上昇し、その後漸減したが、その上昇は第 I 群より軽度であった。一方、第 III 群のヘパリン治療群では、血小板の減少は全く認められず、Fbg の減少も軽度であり、FDP は上昇せず他群と明らかに異なる変化をみせた (図 1)。

2) 臨床例

<症例 1> T.S., 30歳, 女性, 80%熱傷

この症例では、入院直後より $10,000\text{U/日}$ 前後のヘパリンを 3 日間投与し、第 5 病日には $5,000\text{U}$ に減量し翌日に中止した。その結果、通常熱傷患者において認められるフィブリノーゲンの上昇は順調であり、FDP の上昇も軽度で、重症例であったにもかかわらず経過は極め

て順調であった (図 2)。

<症例 2> S.S., 55歳, 男性, 95%熱傷

この症例でも、入院直後よりヘパリン療法を開始した。当初、経過は良好であったが、第 8 病日頃よりヘパリン療法を施行していたにもかかわらず FDP の上昇が認められた。これは、ヘパリンの投与量を減量したことが直接的な原因と考えられるが、この症例では、Antithrombin-III (AT-III) が 15mg/dl 前後と持続的に低値であり、そのためにヘパリンの効果が減弱していたためと考えられた (図 2)。

<症例 3> M.M., 30歳, 女性, 50%熱傷

この症例では、入院直後よりヘパリン療法を開始するとともに AT-III 濃縮製剤を入院当日と第 4 病日の 2 回、それぞれ $1,000\text{U}$ 輸注した。その結果、AT-III は投与前に 16mg/dl へと低下していたが、投与後 36mg/dl へと上昇するとともに、PT, PTT は延長した。この症例では、全経過を通じて FDP は上昇せず、第 12 病

Fig. 3 Hematological alterations of burned patients who were treated with heparin and concentrated antithrombin III synchronously

日にヘパリン療法を中止した(図3)。

<症例4> T.A., 29歳, 男性, 90%熱傷

この症例は, 受傷後34時間を経て当科へ転入院した。前医にて十分な輸液療法を受けていたにもかかわらず, 入院時すでに血小板は $15,000/\text{mm}^3$ へと減少しており, FDPは $40\mu\text{g}/\text{ml}$ へと上昇, AT-IIIは $11\text{mg}/\text{dl}$ へと低下していた。そこで, 入院直後よりヘパリン療法を開始すると同時に AT-III濃縮製剤 $1,000\text{U}$ を輸注した。その結果, AT-IIIは輸注後 $26\text{mg}/\text{dl}$ へと上昇し, 直後より PT, PTTは延長するとともに, FDPは投与開始後6時間目には陰性化した(図3)。

III. 考 按

動物実験の結果から, 熱傷受傷後には DICに準じた血液学的変化が発生し, これは輸液療法のみでは完全には阻止できないことが明らかとなった。この点, ヘパリン投与群では DIC様の変化は認められず, 熱傷患者に対するヘパ

リン療法は DICの予防に効果的と考えられる結果であった。臨床的にも, $10,000\sim 20,000\text{U}/\text{日}$ の low doseのヘパリン療法は安全で効果的であるが⁴⁾, 極度の重症例では AT-IIIが消費され低値となり, ヘパリンの治療効果が低下する⁵⁾⁶⁾。そのため, 重症例に対しては, AT-III濃縮製剤とヘパリンを同時投与することが望ましいと考えられる。

結 論

熱傷患者では, 受傷直後に DICが発生する危険性が高く, 予防的ヘパリン療法はきわめて有効で安全な治療法である。なお, 重症例では AT-IIIの低下が高度となるので, ヘパリンと AT-III濃縮製剤の併用が必要である。

文 献

- 1) 小野一郎, 他: 重症熱傷患者に発生した DICの一例. 熱傷, 2; 87, 1976.
- 2) 小野一郎, 他: 熱傷患者における凝固線溶系

- の変動について. 災害医学, **21**; 115, 1978.
- 3) 小野一郎, 他: 熱傷患者における血液凝固線溶系の変動. 熱傷, **4**; 136, 1979.
- 4) Kakkar, V.V.: Efficacy of low-dose heparin prophylaxis. Curr. Ther. Res., **18**; 6, 1975.
- 5) Seegers, W.H.: Antithrombin III. Theory and Clinical Applications. Am. J. Clin. Pathol., **69**; 367, 1978.
- 6) 小河原緑, 他: 血中アンチトロンビン低下時のヘパリンの効果について. 臨床血液, **20**(補冊 I); 269, 1978.
- 7) 吉田信彦, 他: アンチトロンビン濃縮分画の使用経験. 臨床血液, **20**(補冊 I); 269, 1978.

●代謝と酵素の異常を総まとめ!

赤血球酵素の基礎と臨床

編集 東京大学内科教授 三輪史郎 専門医38氏分担執筆
A 5 判 411頁 図147 表97 定価8,800円(〒200円)

☎101 東京都千代田区神田 多町2-11

科学評論社

振替口座東京 7-102026
電話 03-252-7768