原 著

悪性腫瘍患者の血液凝固線溶系に及ぼす 手術の影響について*

間 島 是 武** 山 村 学** 津 田 毅**
大 原 敬太郎** 山 本 政 勝**

Key words : coagulation, fibrinolysis, operation, cancer

はじめに

担癌体にみられる種々の異常のうち注目されているものの一つに血液凝固線溶系の異常がある。一般に悪性腫瘍患者における凝固線溶系は過凝固低線溶能で特徴づけられ、そのため血栓形成ないしは出血傾向の頻度が高いとされている。教室でも腫瘍宿主相関の立場から担癌体の血液凝固線溶動態について実験的ならびに臨床的検討を加えてきた結果、担癌体の凝固線溶異常は癌の発育進展と密接な関連を有することを報告してきた。一方、外科手術後においては手術に伴う組織の挫滅や組織液の血管内流入、出血や血行動能の変化などが原因となって血液凝固線溶系も著しく変動することが知られている。そこで今回は術前より何らかの凝固線溶能の異常がみられる癌患者においてその凝固線溶系におよぼす手術侵襲の影響について、術中術後にわたって凝固線溶関連因子の測定を行なった成績について述べる。

I. 対象および方法

当科に入院の上手術を行なった悪性腫瘍患者20例（胃癌10例、大腸癌3例、乳癌5例、膵臓癌および悪性リンパ腫各1例）、良性疾患として胆石症3例、計23例について検討を行なった。なお悪性疾患のうち手術不能で単開腹に終

った3例を除く他の全例では切除術が施行された。以上の23例の患者について入院時、手術開始30分後、麻酔終了60分後の各時点および術後第2、7、14、21日目の早朝空腹時にそれぞれ採血の上、Fibrinogen（以下Fbgと略）、Plasminogen (plmg), α_2 -Macroglobulin (α_2 -M), α_1 -Antitrypsin (α_1 AT), Antithrombin III (AT-III)などをM-partigenを用いてsingle-radialimmunodiffusion methodで測定を行なった。さらにhemagglutination inhibition tititer (HIT)による血清FDP値および血小板数の測定も併せて行なった。

II. 成 績

各項目毎の検査成績は、Ⅰ：開腹術を行なった悪性疾患、Ⅱ：非開腹の悪性疾患（乳癌）およびⅢ：開腹術を行なった良性疾患（胆石症）の3群にわけてそれぞれの測定値をプロットの上平均値として一括図示した。

1. 血漿 Fibrinogen 値 (図1)

悪性腫瘍患者では一般に高Fbg血症を示すものが多く、しかも臨床病期の進行に伴いこの傾向が著明となる。開腹術を施行した悪性腫瘍患者の術前Fbg値は図1に示したように平均415mg/dlと一般に高値を示していた。一方、乳癌患者および胆石症患者においてはそれぞれ306±47mg/b/l, 308±72mg/dlであった。つき

* Influence of Operation on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Cancer Patiens. (The Fifth Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 19, 1976).

** 関西医科大学外科〔〒570 大阪府守口市文園町〕, Koretake MAJIMA, Manabu YAMAMURA, Tsuyoshi TSUDA, Keitaro OHARA, Masakatsu YAMAMOTO: Department of Surgery, Kansai Medical University, Osaka, Japan.

PLASMA FIBRINOGEN

Fig. 1

PLATELET COUNT

I ; Malignant disease with laparotomy.
II ; Malignant disease without laparotomy.
III ; Benign disease with laparotomy.

Fig. 2

に手術侵襲に伴う血漿 Fbg 値の術中ないしは術後の変動についてみると、各群とも術後2日目ではやや増加しはじめ、ほぼ術後1週目をピークとして2～3週間で術前値に復する傾向が認められた。しかしながら手術不能の進行癌症例では術後3週目においてもなお高値が持続していた。

2. 血小板数 (図2)

悪性腫瘍患者における術前の血小板数は臨床病期の進行に伴って増加する傾向がみられるが

末期に至るとむしろ逆に急激に減少する傾向が認められた。手術侵襲の影響についてみると、術後2日目では血小板数の著明な低下をきたす症例が多いが、術後1週目に至ると増加を示しさらにこの傾向は2週目でも継続してみられた。

3. 血清 FDP 値 (図2)

悪性腫瘍患者においては術前よりすでに血清 FDP が高値を示す症例がみられしかも血清 FDP が高値を示す患者ではその大部分が末期の手術不能例で

あった。手術に伴う血清 FDP 値の変動は Fbg 値とはほぼ同様の推移をなし術後2, 7日目では漸次増加する傾向がみられた。しかしながら開腹を行なわなかった乳癌症例では7日目にすでに FDP 値の低下傾向が認められたのに反して悪性腫瘍の開腹例では一般に術後2週目においても大多数が10μg/ml以上の値を示していた。

4. Plasminogen 値 (図3)

plmg 値は術前において各群間でほとんど大差は認められなかった。しかるに術中および術後早期から一般に低下を示し、1～2週目にはほぼ術前のレベルにまで回復する傾向がみられた。ただ悪性疾患開腹例では術後2日目に著明に低下する例がみられた。乳癌切断術施行群での plmg 値の術後の低下傾向は開腹群ほど著明には認められず、術後2日目ですでに回復傾向を示す症例が多かった。一方、胆石症患者では術後の plmg 値には一定の傾向は認められなかった。

5. α_2 Macroglobulin 値 (図4)

乳癌患者の α_2 -M 値は消化器系の悪性腫瘍患者に比してやや高値を示したが、手術による変動についてみると術中から術後2日目にかけては軽度の低下傾向がみられるが、これも術後1～2週目で術前値に復する傾向がみられた。とくに症例数は少なかったが胆石症における α_2 -M の変動は明らかにこの傾向が認められた。しかも α_2 -M の術後の変動状況は plmg の変動とほぼ平行の推移関係を示した。

6. α_1 Antitrypsin 値 (図4)

α_1 -AT の変動状況は開腹を行なった悪性腫瘍患者では術前より異常値を示す症例が多かったが、術前より術後2日目にかけての変動はそれほど著明でなく、術後1週目をピークに上昇し始めその後次第に低下をきたし3週目で術前値に復する傾向が認められた。一方、乳癌患者での変動はそれほど著明ではなく、術後2日目にピークに達し、2週目には術前値に復する傾向がみられた。胆石症では術中および術直後に低下傾向が認められるが、術後2日目にはすでに術前値に復帰し、さらにはその後は1週2週と上昇を続ける傾向がみられた。

7. Antithrombin III 値 (図5)

AT-III は悪性疾患群では術前に低値を示す症例が認められた。手術侵襲による変動状況を見ると術中および術直後には低下する傾向が多いが、2~7日目には術前値に復する傾向が認められた。良性疾患群では術中、術直後で低下傾向を示すが術後2日目ではほぼ術前値に復して7日目ではやや術前値を上廻りそれ以降は徐々に低下傾向がみられた。

III. 考 按

生体に手術侵襲が加えられると血管壁の損傷、血流の変動、血小板や血液凝固線溶系上の各因子の複雑な作用によって止血と組織の修復とがなされるが、これらのうちいずれかに異常が存在すると術後においても出血や血栓形成などの合併症が発現する。したがって外科領域においては手術に伴うこれらの変動を明らかにすることは非常に重要な問題であるため今日まで多くの研究者によって詳細な検討がなされてきた。一方、悪性腫瘍患者においては血栓形成の傾向があることが古くから指摘されてきたし、さらに今日では血管内凝固症候群の一原因疾患としても重視されるようになり、この方面に関

PLASMINOGEN

Fig. 3

Fig. 4

する多くの業績が報告されている。教室では悪性腫瘍患者の Fibrinogen 代謝について種々の検討を加えてきたが、その結果担癌宿主においては一般的に Fibrinogen の代謝回転率は亢進状態にあり同時に Catabolism も亢進していることが明らかとなった。このように担癌体にお

Fig. 5

いては術前より凝固線溶動態に異常をきたしているものが多く、とくに過凝固性と潜在線溶能の低下とをもって特徴づけられている。そこでわれわれは今回20例の各種悪性腫瘍患者について凝固線溶動態上の術中術後にわたる変動状況を知るために免疫学的方法によって各因子の測定を行なった。手術に伴う循環血液量の変動や術中術後の輸液量に関して各患者の条件は異なり、また蛋白量としての測定がそのまま生物学的活性を表現しえるかなどといったいくつかの問題点はあるが、全体としての傾向を把握するべく検討を加えた。

20例の悪性腫瘍患者における術前値のバラツキはその臨床病期の進行度上の差異を反映しているものと考えられた。悪性腫瘍群を侵襲の大きい開腹術と比較的侵襲の少ないと考えられる乳房切断術とに分け、さらに開腹術を行なった胆石症を対照として検討した。これら3群の手術後の凝固線溶動態上の大差は認められなかったが、術中術直後における凝固線溶系に関与する蛋白の消費は出血による喪失のみでなくつぎのような可能性が示唆された。すなわちそれぞれ Thrombin および Plasmin の inhibitor である AT-III および α_2 -M の変動状況からみて、手術に伴う Prothrombin, Plasminogen の活性化およびその消費が起こっていることは明らかであり、一般に術後1週までは凝固線溶系酵素相互間およびそれらと阻害物質間の balan

スが不安定となっていることなどが示唆された。また手術後の回復や rebound 的な上昇も悪性疾患ではみられること、さらには進行癌で切除不能のまま終わった患者では術後2週目に至っても異常値が持続する傾向が認められることなどから、担癌体とくに進行癌では血液凝固線溶能上の異常をきたしていることが多く、このような患者では術中はもとより、術後においても合併症の予防ないしは治療のために血液凝固線溶動態上の把握が重要と考えられる。

文 献

- 1) Anderson, L. et al.: Fibrinolytic activity in man during surgery. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 7; 391, 1962.
- 2) Davis, R.B. et al.: Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and non-malignant diseases. *Ann. Int. Med.*, 71 (1); 67, 1969.
- 3) 市丸道人, 他: 癌と止血障害. *臨床と研究*, 53(4); 59, 1976.
- 4) 神前五郎, 今岡真義: 術後止血障害. *臨床と研究*, 53(4); 63, 1976.
- 5) Miller, S.P. et al.: Coagulation disorders in cancer. *Cancer*, 20(9); 1152, 1967.
- 6) Olow, B.: Pre-and post operative changes in the fibrinolytic activity and coagulation of the blood. *Acta. Chir. Scand.*, 125(6); 440, 1963.
- 7) Pech, S.D. et al.: Disseminated intravascular coagulation in cancer patients: supportive evidence. *Cancer*, 31(5); 1114, 1973.
- 8) Shinohara, Y.: Experimental studies on the fibrinogen metabolism in tumor bearer. *J. Kansai Med. Uni. supplement*, 25; 1, 1973.
- 9) 山本政勝: 癌治療と凝固線溶系. *最新医学*, 26; 365, 1971.
- 10) 山本政勝: 癌患者のフィブリノーゲン代謝に

ついて. 外科, 35(5); 503, 1973.

<ABSTRACT>

Influence of Operation on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Cancer Patient.

by

Koretake MAJIMA, Manabu YAMAMURA,
Tsuyoshi TSUDA, Keitaro OHARA and
Masakatsu YAMAMOTO.

from

Department of Surgery, Kansai Medical University, Osaka, Japan.

Patients with malignant disease are often complicated by bleeding or thrombosis. In recent years, altered blood coagulation and fibrinolytic system in malignancy has been reported by many investigators. In this study, the changes of coagulation and fibrinolytic system in patient with malignant tumors were followed up during and after operation.

Material and method: The series consisted of twenty-three patients in the following diagnostic categories: malignant lymphoma (1); carcinoma of the stomach (10), breast (5), large intestine (3) and pancreas (1); and cholelithiasis (3). Plasma fibrinogen, plasminogen, α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin and antithrombin III were determined by single radial immunodiffusion method. Fibrin and fibrinogen degradation product in serum was determined by hemagglutination inhibition titer. Platelets were counted by automatic counter.

Result and Discussion: The patients were divided in three groups; the first group (15

cases) was malignant disease with laparotomy, the second group (5 cases) was malignant disease without laparotomy and the third group (3 cases) was non-malignant disease. In many cases with tumors, plasma fibrinogen levels were elevated pre-operatively. It was observed that the concentration of fibrinogen was decreased during the first post-operative day and greatly increased until one or two weeks after operation. In most cases, the number of platelets was decreased for a few days and thereafter it was increased over the pre-operative value in two weeks after operation. The elevated concentration of FDP in serum was found in three of the twenty patients with tumors pre-operatively. After operation, serum FDP was elevated for two or three weeks in most cases of malignancy and especially in the cases of inoperable tumors, the elevated concentrations of FDP and fibrinogen were found at third week after operation.

The concentrations of plasminogen, α_2 -macroglobulin and antithrombin III were decreased during operation and returned to pre-operative value until to seven days after operation. Although individual variations were observed pre-operatively, α_1 -antitrypsin concentrations in patients with tumors were increased during and after operation and returned to pre-operative value in about third week post-operatively.

From these data, it is suggested that cancer patients have a delicately balanced coagulo-fibrinolytic system and its disorder may be induced by surgical treatment.