低分子量デキストラン添加による体外循環時の 血液凝固能に関する研究 ——とくに Thrombelastogram を中心として——

宮 本 巍

(大阪大学医学部第1外科学教室 指導：武田義章前教授)

THE EFFECT OF LOW MOLECULAR WEIGHT DEXTRAN ON BLOOD COAGULATION IN OPEN HEART SURGERY USING EXTRACORPOREAL CIRCULATION, WITH SPECIAL REFERENCE TO THROMBELASTO- GRAPHIC FINDINGS

by

Takashi MIYAMOTO

(1st Surgical Department, Osaka University Medical School

Director: Emeritus Professor Yoshiaki Takeda)

Abstract

The effect of low molecular weight dextran (LMWD) on blood coagulation was studied in 66 patients who underwent normothermic open heart surgery using extracorporeal circulation with a disc oxygenator. These patients were divided into two groups. In one group, the LMWD group (53 patients), 10% LMWD solution (average molecular weight of LMWD was about 40,000) was added to the priming blood (the administration percentage of LMWD to whole blood was used solely as the priming blood.

Changes of blood coagulation in the course of surgery were observed, and differences of the changes were compared with in both groups.

The following results were obtained:

1) The changes of Thrombelastogram: In the whole blood group, r , k , and $r+k$ values were shortened and ma value was in-

creased; however, in the LMWD group, r , k , and $r+k$ values were prolonged and ma value was decreased.

2) In changes of blood platelet counts and prothrombin time, no significant difference was observed in both groups, but decrease of plasma fibrinogen level was greater in the LMWD group than in the whole blood group and the difference was statistically significant ($p<0.05$).

3) Fibrinolysis did not occur in both groups at all.

4) The correlation between the administration percentage of LMWD (from 7.4% to 14.7%) and prolongation of k value, $r+k$ value was recognized, and the correlation of administration percentage with the decreasing ratio of ma value was also recognized.

5) It was demonstrated that in cases more than 8.8% administration percentage of LMWD, hypocoagulability occurred.

I 緒言

人工心肺による体外循環を施行する場合、生体外でも血液の流動性を維持することが必要であり、体外循環終了後は極めて早急に生体内の血液凝固能の完全な回復が行なわれねばならぬ。このことは臨床的、経験的な方法でなく、血液凝固学的方法で十分な検討が行なわれていなければならない。体外循環終了後の血液凝固能の回復には、硫酸プロタミンまたはポリブレンによるヘパリンの中和が行なわれているが、中和剤が不足すればヘパリンが残存し、血液は凝固せず、また過量になれば、その毒性^{2,22,41)}が問題となる。更にこの時期は体外循環より固有循環へと復帰する時でもあり生体調節が必要であり、これを誤まると線維素溶解現象などを誘発することもある。この為の手段としてはヘパリン中和量を正確かつ早急に決定すること、およびこの間の循環動態を生体にとって合目的に反応させることである。前者に関しては、著者は Perkins の方法⁴²⁾を改良して、10分以内にその適量を求める方法を考案し、これを用いて臨床的に満足すべき結果をえた³⁴⁾。後者に関しては体外循環に伴う血液凝固因子の破壊、減少、あるいは接触因子の活性化などによる血液凝固能の変化など多くの研究が発表されている^{6,12,24,31,43)}。著者も先に1948年 Hartert¹⁷⁾の考案せる Thrombelastograph を用いて、気泡型人工肺と円盤型人工肺とを比較検討し、気泡型では術後 r , $r+k$ が延長し、 ma が減少する傾向を示すのに比して、円盤型では逆に術後 r , k , $r+k$ が短縮し、 ma が増加する傾向を示すことを報告した³³⁾。このことから長時間の体外循環では気泡型よりも円盤型人工肺の方が有利であることを知ったが、円盤型人工肺の症例で血液凝固能の亢進を示す症例がみられ末梢循環の点から考えると血栓形成などが問題となり、血液凝固能に関して検討を要する問題が残された。

末梢循環の立場より考えると、血管床の血管内赤血球集合 (sludging または aggregation) や、血管内血液凝固の意義の中で、血液凝固能の亢進は、血管床の循環を不利に導き、循環不全が加わ

ると血管床に不可逆性の変化をきたす可能性もある。このように末梢循環での血管床の態度は循環面の研究でも必要なことであり、体外循環における循環方法については教室の川嶋²⁵⁾ 藤田¹⁰⁾ らによって適正灌流量および適正操作量が決定されたが、灌流後の態度については循環不全に陥らないように管理することが強調され、特に血液の体内配分については今後の研究を要する問題であった。ここにおいて体外循環終了後ヘパリンの適正中和を行なった後に認められる血液凝固能の変動を検討することの必要性が生じた。

本研究は人工心肺による常温下体外循環を行なうに際して、血管床の血管内赤血球集合を防止し血管床の血流維持に有利に作用する低分子量デキストラン (以下 LMWD と略記) を体外循環時の充填血液に添加して、血液凝固能に及ぼす影響を検索し、もって体外循環時に添加する LMWD の添加量の限度を規正せんとして行なった。

II 検査対象

検査対象は昭和37年10月より昭和40年3月まで、Kay-Cross 型円盤型人工肺および Sigma-motor pump または De Bakey 型 Roller pump の人工心を使用し、常温下体外循環を施行した開心術症例66例である。この内装置充填血液に LMWD (5%ブドウ糖溶液中に 平均分子量約40,000 のLMWDを10%含有する) を5.5%ないし17.8%に至る種々の割合で添加した53例を添加群とし、装置充填血液として全血を使用した13例を全血群とした。ただし添加率はつぎの式で求めた。

$$\text{添加率}(\%) = \frac{\text{LMWD添加量}^*(\text{ml})}{\text{装置充填液量}^*(\text{ml}) + \text{生体血液量}^{**}(\text{ml})} \times 100$$

添加群および全血群の年齢、性別、疾患名を表1に示す。

添加群の年齢は3才ないし38才で、男30例、女23例である。全血群の年齢は2才ないし26才で、男8例、女5例である。疾患別にみると、その主なるものは、添加群ではフロー四ならびに五徴症32例 (64.0%)、心室中隔欠損症 (合併奇型を含む) 12例 (22.6%)、であり、全血群ではフロー四ならびに五徴症5例 (38.5%)、心室中隔欠損症 (合併奇型を含む) 4例 (30.8%)、である。体

* 体外循環中に追加投与した量を含む。

**生体血液量は体重の $1/13$ とする。

外循環時間は添加群15分ないし 222分，全血群24分ないし 137分である。

灌流量は体表面積当り2.0ないし 2.4 l/分を用いた²⁵⁾。

ヘパリンは体外循環中の圧測定用カニューレを挿入する直前に 3 mg/kg を生体に投与し，体外循環中は60分ごとに 1 mg/kg の追加投与を行なった。装置充填血液には全血 400 ml に対して，ヘパリン20 mg を含有する。

ヘパリン中和剤としては，硫酸プロタミンまたはポリブレンを著者らの Perkins の簡便法を改良した方法を用いて，その投与量を決定して，5%ブドウ糖溶液（以下5%Gと略記）約 100 ml に希釈して，体外循環終了直後より約10分間にその半量を，残りの半量はその後約20分間に亘って，緩徐に点滴静脈注射により投与した。投与量は約 3.8ないし 7.0 mg/kg となる²⁴⁾。

III 検査方法

以下記す検査の測定時期として，術前は気管内挿管を行なった後皮切までの時期，灌流前は体外循環開始直前，灌流後は体外循環終了直後，および術後は体外循環終了後ヘパリンの完全中和を行なってから更に約1時間後，すなわち体外循環終了後1時間半以上経過してからの時期を指す。

1) Thrombelastogram
Hellige 社製の2601D型 Thrombelastograph を用いた。
術前および術後に患者の末梢静脈，主に肘静脈を経皮的に穿刺して採血し，全血法により測定した。測定に要する器具は全てシリコン塗布を行なっている。

測定時間に関して添加群と全血群との間に差はない。
Thrombelastogram (以下TEGと略記)の各数値は，図1に示す如く Hartert の基準^{18,28)}に従い，r, k, r+k, ma の4つの値を計測するとともに，線維素溶解現象を便宜上橋本²¹⁾による1時間後の ma の減少率，すなわち仮に f_1' とするについて計測した。r, k, r+kは分 (min.) 単位で，ma はmm単位で， f_1' は%で示す。

著者のTEGの正常値を表2に示す。性別には有意の差はない。標準誤差も小さく，安定した値を示す。

- 2) その他の検査項目
括弧内に正常値を示す。
i) 血小板数
Rees-Ecker 液による直接法⁴⁷⁾により算定した。
($15-35 \times 10^4/\text{mm}^3$)
ii) プロトロンビン時間
Quick 1段法⁴⁵⁾により測定し，標準曲線により%で表

表1 検査対象

		添加群	全血群
例数		53	13
項目			
年齢	0-4	2	1
	5-9	19	8
	10-14	16	2
	15-19	8	0
	20-	8	2
性別	男	30	8
	女	23	5
疾患名	ファローの四・五徴症	32	5
	心室中隔欠損*	12	4
	心房中隔欠損*	5	3
	肺動脈狭窄	1	0
	大動脈狭窄	1	0
	両大血管右室起始*	1	0
	僧帽弁閉鎖不全	1	1

* 他の合併奇型を含む

図1 TEG 各数値の測定基準

表2 健康成人30例のTEGの各数値
(全血法による自験例)

数値	平均値	標準誤差	測定範囲
r (分)	16.1	±0.37	12.0-19.8
k (分)	7.1	±0.27	5.0-9.8
r+k (分)	23.2	±0.45	18.0-29.0
ma (mm)	49.3	±0.84	42.5-61.0
f1' (%)	11.2	±0.70	3.4-18.7

- わした。
(80-120%)
iii) 血漿フィブリノーゲン量
Gram 変法^{16,27)}による重量法を用いた。

(200-400 mg/dl)

iv) 線維素溶解酵素活性度

Astrup 標準フィブリン平板法³⁾を用い、溶解した部分の長径×短径の積で表わした。

(0 mm²)

v) 血漿ヘモグロビン量

シアンメトヘモグロビン法 (Wong の方法⁵¹⁾) により測定した。

(0 mg/dl)

以上の5項目について、プロトロンビン時間は術前および術後に、血漿フィブリンノーゲン量、血小板数、線維素溶解酵素活性度は術前および術後以外に灌流前の生体血液および装置充填血液 (LMWD添加を含む)、体外循

環開始後5分、30分、90分の各時期、更に灌流後の装置内血液について、生体血液は静脈カニューレより、他は装置の静脈側より採血して測定した。血漿ヘモグロビン量は灌流前生体および装置のそれを測定し、更に灌流後装置のそれを測定して、後者の値より、前者の平均値を減じた値を体外循環時の血漿ヘモグロビン増加量とした。

IV 検査成績

以下成績の記載は平均値±標準誤差で、括弧内に変動範囲を示す。

1) TEG

添加群20例と全血群8例について、術前値には

表3 体外循環前後のTEGの変化

		r (分)	k (分)	r+k (分)	ma (mm)	f ₁ ' (%)
添加群 20例	術前	15.8±0.55 (12.5~21.0)	7.0±0.34 (4.8~10.5)	22.8±0.71 (18.5~30.0)	48.9±0.98 (40.5~59.0)	10.5±0.82* (5.8~18.2)
	術後	19.5±1.16 (7.0~29.5)	11.4±0.99 (3.0~23.5)	30.9±2.14 (14.5~50.5)	40.3±1.29 (30.0~57.0)	4.3±0.56* (1.3~12.5)
	変化量	+3.7±1.21 (-7.8~+11.8)	+4.4±1.15 (-3.3~+16.3)	+8.1±2.28 (-11.0~+28.8)	-8.6±1.36 (-21.5~+1.5)	-6.2±1.06* (-16.9~+5.4)
全血群 8例	術前	14.6±0.68 (12.8~17.5)	6.2±0.39 (4.8~8.3)	20.8±0.80 (18.0~24.5)	52.5±1.42 (46.0~56.5)	11.5±1.73 (1.0~16.4)
	術後	12.4±0.84 (8.3~16.0)	4.2±0.41 (3.0~6.5)	16.5±0.95 (12.8~20.5)	56.7±1.73 (51.0~63.5)	3.4±0.73 (0.1~7.1)
	変化量	-2.2±0.84 (-5.5~+1.0)	-2.0±0.34 (-2.8~+0.3)	-4.2±0.90 (-8.0~-0.8)	+4.2±1.76 (-3.0~+10.0)	-8.1±1.73 (-16.4~+0.9)

平均値±標準誤差(測定範囲)

変化量は術前値を基準とし、r, k, r+k は (+) は延長, (-) は短縮, ma, f₁' は (+) は増加, (-) は減少を示す

* は19例について測定

図2 体外循環前後のrの変化

両者の間に統計学上有意の差はない。

検査成績は術前値を基準として、術後の値を、術前値からの変化量をもって示す。すなわち、r, k, r+k は (+) は術後延長を、(-) は短縮を、ma, f₁' は (+) は術後増加を、(-) は減少を示し、それぞれ実数値で表わす。検査成績の一覧を表3に示す。

i) r (分) (図2)

添加群は +3.7±1.21 (-7.8~+11.8) で、20例中16例が延長、4例が短縮を示す。

P<0.01で術後延長する傾向がある。

全血群は -2.2±0.84 (-5.5~+1.0) で、8例中7例が短縮、1例が延長を示す。

$P < 0.05$ で術後短縮する傾向がある。

添加群と全血群との間に $P < 0.01$ で有意の差がある。すなわち添加群は全血群に比し術後延長する傾向がある。

ii) k (分) (図3)

添加群は $+4.4 \pm 1.15$ ($-3.3 \sim +16.3$) で、

図3 体外循環前後の k の変化

図4 体外循環前後の $r+k$ の変化

20例中15例が延長，5例が短縮を示す。

$P < 0.005$ で術後延長する傾向がある。

全血群は -2.0 ± 0.34 ($-2.8 \sim -0.3$) で、8例全例短縮を示す。

$P < 0.001$ で術後短縮する傾向がある。

添加群と全血群との間に $P < 0.01$ で有意の差がある。すなわち添加群は全血群に比し術後延長する傾向がある。

iii) $r+k$ (分) (図4)

添加群は $+8.1 \pm 2.28$ ($-11.0 \sim +28.8$) で、20例中17例が延長，3例が短縮を示す。

$P < 0.005$ で術後延長する傾向がある。

全血群は -4.2 ± 0.90 ($-8.0 \sim -0.8$) で、8例全例短縮を示す。 $P < 0.005$ で術後短縮する傾向がある。

添加群と全血群との間に $P < 0.01$ で有意の差がある。即ち r, k と同様，添加群は全血群に比し，術後延長する傾向がある。

iv) ma (mm) (図5)

図5 体外循環前後の ma の変化

添加群は -8.6 ± 1.36 ($-21.5 \sim +1.5$) で、20例中18例が減少，1例が増加，1例が同値を示す。

$P < 0.001$ で術後減少する傾向がある。

全血群は $+4.2 \pm 1.76$ ($-3.0 \sim +10.0$) で、8例中6例が増加，2例が減少を示す。

$P < 0.005$ で術後増加する傾向がある。

添加群と全血群との間に $P < 0.001$ で有意の差がある。すなわち添加群は全血群に比し，術後減少する傾向がある。

v) f_1' (%) (図6)

図6 体外循環前後の f_1' の変化

$P < 0.001$ で術後減少する傾向がある。
全血群は -8.1 ± 1.73 ($-16.4 \sim +0.9$) で、
8例中7例が減少、1例が増加を示す。
 $P < 0.005$ で術後減少する傾向がある。
添加群と全血群との間に有意の差はない。典型的な線維素溶解現象、すなわち Hartert¹⁸⁾ ののべる SE, fE の著明な減少は出現しない。

2) その他の変化

i) 血小板数の変化 (表4, 図7).

術前値を 100%として、各時期の測定値はそれぞれ術前値に対する割合(%)で示す。ただし術前値を測定していない例は灌流前生体の値をもって代用する。

添加群は体外循環 5 分後に激減し、術前値の

表4 体外循環時の血小板数の変化

測定時間	術前	灌流前 生体	灌流前 装置	体外循環				灌流後 装置	術後
				5'	30'	60'	90'		
例数 (単位)	28 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	50 (%)	42 (%)	8 (%)	42 (%)	28 (%)	22 (%)	42 (%)	23 (%)
添加群	21.6 ± 1.33 (10.8 ~ 35.8)	95.4 ± 1.98 (59.4 ~ 148)	74.5 ± 4.31 (29.9 ~ 142)	55.9 ± 3.05 (46.4 ~ 67.2)	68.0 ± 3.07 (23.0 ~ 97.8)	58.8 ± 3.00 (28.7 ~ 105)	56.5 ± 3.45 (34.4 ~ 96.6)	57.0 ± 2.97 (24.4 ~ 104)	88.6 ± 6.32 (40.5 ~ 170)
例数 (単位)	5 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	5 (%)	5 (%)		3 (%)	3 (%)		4 (%)	4 (%)
全血群	27.2 ± 2.11 (20.6 ~ 31.6)	87.7 ± 8.02 (59.6 ~ 100.0)	86.0 ± 14.6 (36.8 ~ 119)		58.6 ± 6.82 (46.6 ~ 70.2)	58.5 ± 10.0 (47.2 ~ 78.5)		53.6 ± 7.25 (36.8 ~ 70.2)	89.2 ± 3.70 (81.2 ~ 97.5)

平均値±標準誤差(測定範囲)

図7 体外循環時の血小板数の変化(平均値)

添加群は -6.2 ± 1.06 ($-16.9 \sim +5.4$) で、
 f_1' を測定した19例中18例が減少、1例が増加を示す。

55.9 ± 3.05 ($46.4 \sim 67.2$) となり、以後有意の差の変動はなく、灌流後は 57.0 ± 2.97 ($24.4 \sim 104$) を示す。術後は 88.6 ± 6.32 ($40.5 \sim 170$) に回復している。

全血群は体外循環 30 分で 58.6 ± 6.82 ($46.6 \sim 70.2$)、灌流後は 53.6 ± 7.25 ($36.8 \sim 70.2$) を示す。術後は 89.2 ± 3.70 ($81.2 \sim 97.5$) に回復している。

すなわち添加群と全血群との間に有意の差はない。

ii) プロトロンビン時間の変化(%) (図8)

術前値は両群とも正常範囲内にある。

添加群は術後 73.5 ± 6.90 ($80 \sim 114$) で、全血群は術後 73.9 ± 3.05 ($63 \sim 93$) である。両群とも

術後軽度の減少がある。添加群の1例が30%という低値を示すが、残りは63%以上の活性を有している。添加群と全血群との間に有意の差はない。

iii) 血漿フィブリノーゲン量の変化(表5, 図9)

術前値を100%として、各時期の測定値はそれぞれ術前値に対する割合(%)で示す。

添加群は体外循環5分で、 75.6 ± 4.78 (57.8~110), 30分で 67.6 ± 6.02 (34.1~110), 60分で、 60.2 ± 3.73 (37.5~72.7) と体外循環時間の増大とともに漸減する。灌流後は 67.6 ± 6.24 (29.3~105) で、術後も 71.6 ± 8.38 (24.4~116) となお低値を示す。

全血群は体外循環30分で、 82.5 ± 2.77 (72.1~

図8 体外循環前後のプロトロンビン時間の変化

表5 体外循環時の血漿フィブリノーゲン量の変化

測定時間	術前	灌流前 生体	灌流前 装置	体外循環			灌流後 装置	術後
				5'	30'	60'		
例数 (単位)	13 (mg/dl)	12 (%)	12 (%)	5 (%)	11 (%)	5 (%)	13 (%)	10 (%)
添加群	292 ± 20.4 (190~450)	95.5 ± 4.82 (66.6~125)	86.3 ± 9.08 (41.6~184)	75.6 ± 4.78 (57.8~110)	67.6 ± 6.02 (34.1~110)	60.2 ± 3.73 (37.5~72.7)	67.6 ± 6.24 (29.3~105)	71.6 ± 8.38 (24.4~116)
例数 (単位)	9 (mg/dl)	9 (%)	9 (%)		6 (%)	6 (%)	9 (%)	9 (%)
全血群	248 ± 9.25 (200~290)	92.8 ± 4.02 (75.0~115)	85.1 ± 5.06 (55.2~108)		82.5 ± 2.77 (72.1~92.3)	83.8 ± 2.18 (75.0~91.3)	81.6 ± 4.90 (62.1~104)	90.0 ± 2.18 (84.6~100)

92.3), 60分で 83.8 ± 2.18 (75.0~91.3) で、灌流後は 81.6 ± 4.96 (62.1~104) である。体外循環中の減少は、添加群に比し軽度である。術後は 90.0 ± 2.18 (84.6~100) とやや回復している。

添加群と全血群との間に術後 $P < 0.05$ で有意の差がある。すなわち添加群では全血群に比して術後の血漿フィブリノーゲン量の減少が大である。

iv) 線維素溶解酵素活性度(mm²)

添加群10例について測定しているが、全例溶解は認められない。

3) 添加群におけるTEGの変化と体外循環因子との関係。

ここで記す体外循環因子とは体外循環により術後の血液凝固能に大きな影響を与えと考えられ

図9 体外循環時の血漿フィブリノーゲン量の変化(平均値)

る体外循環時間、赤血球破壊の指標となる血漿ヘモグロビン増加量、LMWD添加率、体重1kg当りのLMWD使用量を指す。これらの諸因子が添

加群における術後の r , k の延長, ma の減少といかなる関係を有するかについて, 特に LMWD 添加率については, k の変化との間に相関関係を認めるので, $r+k$ の変化との関係をも検討する. また r , k , $r+k$ については変化量を, ma は術前値に対する術後の変化率で示す. 変化率は次式で示される.

変化率 (%) =

$$\frac{\text{術前 } ma \text{ 値(mm)} - \text{術後 } ma \text{ 値(mm)}}{\text{術前 } ma \text{ 値(mm)}} \times 100$$

ただし ma の増加, および著明な $r+k$ の短縮

図10 r の変化と体外循環時間との関係

図11 k の変化と体外循環時間との関係

を示した2例は本検討より除外してある.

i) 体外循環時間

体外循環時間と, r の変化との関係を図10に, k の変化との関係を図11に, ma の変化率との関係を図12に示す.

3者とも一定の関係はみられない. すなわちこの範囲での体外循環時間では, r , k , ma の変化に一定の影響を与えていない.

ii) 血漿ヘモグロビン増加量

血漿ヘモグロビン増加量と, r の変化との関係

を図13に, k の変化との関係を図14に, ma の変化率との関係を図15に示す.

3者とも一定の関係はみられない. すなわちこの範囲の血漿ヘモグロビン増加量では, r , k , ma

図12 ma の変化率と体外循環時間との関係

図13 r の変化と血漿ヘモグロビン増加量との関係

図14 k の変化と血漿ヘモグロビン増加量との関係

の変化に一定の影響を与えていない.

iii) LMWD添加率

i) r の変化と LMWD 添加率との関係を図16

に示す。両者の間に相関関係は認められない。

ロ) k の変化と LMWD 添加率との関係は図17で両者の間に正の相関関係 $r=+0.68$ ($P<0.01$)

図15 maの変化率と血漿ヘモグロビン増加量との関係

図16 rの変化と LMWD 添加率との関係

図17 kの変化と LMWD 添加率との関係

がある。すなわち 7.4% - 14.7% の範囲での添加率の増加は k の延長を増強せしめる。従って術後の実測値が正常値および検査対象の術前値の測定範囲をこえて延長したもの、即ち k (分) >10.5

の延長を示したものをみると、その全例が添加率 9% 以上のものである。

ハ) $r+k$ の変化と LMWD 添加率との関係を図18に示す。両者の間に正の相関関係 $r=+0.59$ ($P<0.01$) がある。すなわちこの範囲での添加率の増加は $r+k$ の延長を増強せしめる。従って k の変化と同じく、術後の実測値が正常値および検査対象の術前値の測定範囲をこえて延長したもの、すなわち $r+k$ (分) >30.0 の延長を示したも

図18 $r+k$ の変化と LMWD 添加率との関係

図19 ma の変化率と LMWD 添加率との関係

のをみると、その全例が添加率 8.8% 以上のものである。

ニ) ma の変化率と LMWD 添加率との関係を図19に示す。両者の間に負の相関関係 $r=-0.68$ ($P<0.01$) がある。すなわちこの範囲での添加率の増加は ma の変化率を大ならしめる。従って k , $r+k$ の変化と同じく、術後の実測値が正常値および検査対象の術前値の測定範囲をこえて減少したもの、すなわち ma (mm) <40.5 の減少

を示したものをみると、その全例が添加率 8.8% 以上のものである。

以上の LMWD 添加率と、 k , $r+k$, ma との関

図20 r の変化と体重 1 kg 当りの LMWD 使用量との関係

図21 k の変化と体重 1 kg 当りの LMWD 使用量との関係

図22 ma の変化率と体重 1 kg 当りの LMWD 使用量との関係

係から、LMWD を 8.8% または 9% 以上に添加することは、 $r+k$, ma または k の術後の各実測値が正常範囲をこえて延長または減少をきたす危険性がある。

iv) 体重 1 kg 当りの LMWD 使用量

体重 1 kg 当りの LMWD 使用量と、 r の変化との関係を図20に、 k の変化との関係を図21に、 ma の変化率との関係を図22に示す。

3 者とも一定の関係はみられない。すなわち、この LMWD 使用量の範囲 (15.8~41.1 ml/kg) では、 r , k , ma の変化に一定の影響を与えるまでには到っていない。

V 考察

1) TEG の意義

従来の血液凝固能の検査方法は、いずれも凝塊形成または溶解に要する時間的な経過を観察する方法で、血液凝固因子の総てを取り上げて、その各々について測定して血液凝固能を判定することは非常に複雑であり、かつ熟練を要する。TEG は血液凝固過程および生じた凝血塊の溶解過程を一定かつ比較的生理的な条件下で、連続的にその全貌を photokymographic に再現することができる。すなわち複雑な血液凝固反応の結果として生成されたトロンビンがフィブリノーゲンに働き、かつ血小板その他の因子の関与の下に血液がその流動性を失う過程ならびにそれ以後の血餅強固性の発展、更に線維素溶解現象を最も忠実に描記するものである。かつこの TEG による血液凝固検査は誤差が小さく、客観的な成績をうる利点がある。

LMWD を添加した体外循環時の血液凝固能に関する従来の研究では、血液凝固因子の個々の検討や、術後出血量の比較によって血液凝固能の障害はないとする報告^{1,23,30,32,46,49,50)}が多い。複雑な血液凝固能の研究で、その個々の因子についてその総てを測定し、検討することの必要性はいうまでもないが、外科手術後には各因子の障害が複雑に積み重なりあい、総括的な表現となって出血傾向の発現をみることが多いから、血液凝固能を

客観的に、計量的に、総合的にその全貌を把握することはより必要なことといえる。また術後出血量は手術操作や、患者の一般状態(血圧, anoxia)などによって左右されるから、正しく血液凝固能を反映するとはいえない。以上の理由から著者はTEGを用いてLMWD添加による体外循環時の血液凝固能の変化を検討した。

2) LMWD添加による血液凝固能に及ぼす影響

		全血基準		LMWD (5%Gとの比較)
		5%G	LMWD	
10%希釈 (8例)	r	↓	↓	→
	k	→	→	↑
	r+k	↓	↓	→
	ma	↓	↓	↓
20%希釈 (6例)	r	↓	↓	→
	k	→	↑	↑
	r+k	↓	→	↑
	ma	↓	↓	↓

10%希釈と20%希釈との比較

	5%G	LMWD
r	→	→
k	→	↑
r+k	→	↑
ma	↓	↓

r, k, r+k は短縮すれば ↓ 延長すれば ↑
ma は減少すれば ↓ 増加すれば ↑
有意差なし → (P<0.05)

図23 *In vitro* におけるLMWDによる血液希釈がTEGに及ぼす影響

i) *in vitro* におけるLMWD希釈がTEGに及ぼす影響

著者はLMWDによる血液希釈により*in vitro*でTEGがいかなる影響を受けるかについて、神前らのクエン酸血法²⁸⁾を用いて検討した。全血法および5%Gによる希釈——LMWDが5%G溶液中に溶解していて、しかも5%Gが血液と等張であるから——を対照とした。LMWDおよび5%Gによる10%希釈、および20%希釈、各々8例に

ついて施行した検査成績の一覧を模式的に図23に示す。

5%Gおよび、LMWDによる10%希釈、20%希釈とも、rの短縮、maの減少する傾向があり、特にLMWDでmaの減少がより大である。LMWDによる20%希釈8例中の2例にmaが14.5mmおよび17.0mmという異常な減少を認めた。(この2例は、推計学的処理から除外した)kは5%Gでは変化なく、LMWDで延長する傾向を示す。r+kは5%Gによる10%希釈、20%希釈とも短縮する傾向があるが、LMWDによる10%希釈では短縮、20%希釈では、rの短縮とkの延長が相殺されて、全血群に比して有意の差はない。以上の*in vitro*の成績から、LMWDによる希釈は特異的にkの延長、maの減少をきたし、かつ20%以上の希釈は異常な血液凝固能障害をきたす危険性があることを明らかにした。*in vitro*におけるLMWDによる希釈の影響としてPerkinsら⁴⁴⁾は15%LMWDの50%希釈で全血凝固時間が異常に延長し更に血漿フィブリノーゲン量の減少を報告している。また、Krøllら²⁹⁾は、LMWDの希釈により、血漿フィブリノーゲンの沈降を生ずると報告している。これらの*in vitro*の成績は、著者のTEGの成績と関連性があるものと考えられる。

ii) 体外循環におけるLMWD添加による影響

体外循環症例について対照とした全血群では、術後r, k, r+kが短縮及びmaが増加する傾向がある。これは体外循環における接触因子の活性化、血球破壊に伴うprothrombin activatorの形成による血液凝固能の亢進^{7,13,26,38,40)}によるものと考えられる。

体外循環後におけるこのような血液凝固能の亢進状態は、止血という面からのみ見た場合には好ましいことであるが、逆に手術侵襲による血管内赤血球集合が起っている場合には、更に血管内血液凝固に発展し、血管床に不可逆性の変化をきたす危険性を有し、更にまた血管内血液凝固により血液凝固因子が消費され、逆に血液凝固能障害をきたす可能性をも有している。従って体外循環

後には、このような血管内赤血球集合を予防することが必要であり、また血管床の循環を良好に保つためには、出血傾向をきたさない程度で、血液凝固能を正常よりやや低値で維持する必要さえあると考えられる。LMWDは flow improver^{5,15)}としての働きもあり、また *in vitro* で明らかにしたごとく、抗血液凝固性を有することから適量を使用すれば、この目的にかなった薬剤といえることができる。そこで著者はこの LMWD を体外循環に添加した際の血液凝固能への影響を検討した。

LMWD 添加群の術後の TEG の変化として、 r , k , $r+k$ の延長, ma の減少がみられる。特にこの内 k , $r+k$ の変化量および ma の変化率は LMWD 添加率と正および負の相関関係を示した。この成績は、*in vitro* の成績とあわせ考える時、体外循環においても、LMWD は k の延長と ma の減少をきたす作用があることを示唆している。

Hartert¹⁸⁾ によれば、 k は凝血塊が一定の強固さをうるまでの時間で、凝血塊の形成される速度を示すとし、また ma は血餅の強固さ、すなわち凝血塊の最大の弾性度を示すとしている。従って k は著明な血小板の減少^{11,22,28,35)}や、低フィブリノーゲン血症^{21,35)}の場合にも延長することが知られている。 ma は血小板の数^{11,20,28,36,39)}および機能、フィブリノーゲン量^{19,28,35,39)}および第 XIII 因子^{28,39)} (フィブリン安定化因子) に関与することが明らかにされている。

体外循環症例について、全血群と LMWD 添加群とを、血液凝固に関与する因子について比較すると、血小板数、プロトロンビン時間に関しては両群の間に、有意の差はみられなかったが、血漿フィブリノーゲン量の減少が添加群で術後有意の差をもって全血群より大であった。この血漿フィブリノーゲン量の減少は前記した添加群における k の延長, ma の減少の一因と推察できる。

LMWD を添加した体外循環時の血液凝固能の変化に関して諸家の報告をみると、Long ら³⁰⁾, Dybkjaer ら⁹⁾, Perkins ら⁴⁴⁾ は術後出血量に関しては大差ないが、血漿フィブリノーゲン量の減少

を認めている。またイヌを用いた *in vivo* の実験で、Bergentz ら⁴⁾, Nilsson ら³⁷⁾ は LMWD 投与により全く血液凝固能に影響はないと報告しているが他方 Garzon ら¹⁴⁾ は 20 ml/kg 以上の LMWD を投与した際には、出血量の増加をきたし、希釈した以上に、血漿フィブリノーゲン量が減少したと報告している。著者の成績でも LMWD 添加と血漿フィブリノーゲン量の減少との関連性を認めている。

TEG による線維素溶解現象の観察で、 ma の 1 時間後の減少率を仮に f_1' としたが、添加群、全血群とも、1 例も著明な f_1' の増加は認められなかった。むしろ術後有意の差で減少する傾向を示した。この f_1' は Hartert¹⁸⁾ によれば、彼の述べる SE (採血より 2 時間後の凝血塊の弾性度) にほぼ相当し、血餅収縮の程度をも示すものと考えられ、この点も考慮する必要がある。しかし添加群 10 例について標準フィブリン平板法を用いて線維素溶解酵素活性度を測定した結果では全例活性化は認められなかった。この成績は重本⁴⁹⁾のそれと全く相反するが、恐らく体外循環操作法の相違によるものであろう。著者らの施行している常温下で円盤型人工肺を用いて、灌流理論^{10,25)}にもとづいた適切な体外循環操作法を用いるならば、線維素溶解現象の発現はないものと考えられる。またこの成績は添加群における血漿フィブリノーゲン量の減少, ma の減少が線維素溶解現象の発現の結果として生じたものではないことを示している。

3) LMWD 添加に関する基準と臨床応用

人工心肺による体外循環に関して、LMWD の使用は充填血液の節約という点に注目して希釈液として使用しようとしている人^{1,46,48)}もあるが、常温下体外循環に用いる場合は、血管床における血流維持という積極的な使用を目的としたもので、LMWD の使用は循環液体の性状を生体反応にとり合目的にするという点で、著者は希釈という語を用いないで、敢えて充填血液に対する添加の語を用いた。

LMWD の使用量の限度については、一致した

意見はないが、20 ml/kg が限度であるとしている人⁹⁾もある。著者の場合は全血群を対照として血液凝固学的検討を加え、添加量を推定し、臨床応用を行ない、その成績をまとめると以下述べる基準量を設定することができた。

著者のLMWD添加群における k , $r+k$ の延長, ma の減少は体重 1 kg 当りの LMWD 使用量とは一定の関係は示さず, LMWD 添加群と相関関係を示した。このことから LMWD の使用限度は, LMWD 使用量より決定することは困難で, LMWD 添加率により決定されなければならない。すなわち LMWD 添加率の増加は k , $r+k$ の延長, ma の減少を大ならしめ, 一定範囲をこえれば当然血液凝固能の障害をきたす危険性を有しているといえる。ここで著者は術後の k , $r+k$, ma の実測値について検討し, この値が正常値および検査対象の術前値の測定範囲を逸脱して延長あるいは減少することは, 血液凝固能の面からみた場合, 決して好ましいことではない。従って k は 10.5 分以内, $r+k$ は 30 分以内, ma は 40.5 mm 以上に維持することが望ましい。これらの値は一般に血液凝固能の障害の有無を判定する基準ともなっている。この観点から添加率に関して著者は k は 9%, $r+k$, ma は 8.8% をこえないことが必要であることを認めた。従って体外循環における LMWD 添加率としては 8.8% 以上では血液凝固能が低下をきたすことを知り, 著者らの施行している体外循環に際し, 血管内赤血球集合を防止し末梢血管の血流維持に有利に作用する LMWD を添加する際の添加限度を明かにした。

VI 結語

円盤型人工心肺による常温下体外循環が行なわれた開心術症例は 66 例で, この内 LMWD 添加群 53 例, 全血群 13 例を対象とした。検査は TEG を中心に LMWD 添加による体外循環症例の血液凝固能に及ぼす影響について検索し, つぎの成績をえた。

1) TEG の変化は全血群では術後 r , k , $r+k$ が短縮し, ma が増加するのに対して, 添加群では r , k , $r+k$ が延長し, ma が減少した。

2) 血小板数, プロトロンビン時間は添加群と全血群との間に有意の差はなく, 血漿フィブリノーゲン量は添加群では全血群に比し術後有意の差で減少した。

3) 線維素溶解現象は両群とも 1 例も起らなかった。

4) LMWD 添加率, 7.4% から 14.8% の範囲内では, 添加率と k , $r+k$ の延長との間には正の相関を, ma の減少との間には負の相関を認めた。

5) 体外循環における LMWD 添加率としては 8.8% 以上では血液凝固能の低下をきたす。

懇篤なるご指導とご校閲を賜った 恩師武田義章教授に深甚なる謝意を表するとともに, 終始直接ご指導いただいた 曲直部寿夫助教授, 藤本淳講師, 西崎宏講師, 陣内外科村上文夫講師, ならびにご協力くださった教室員諸氏に感謝の意を表する。

文献

- 1) Ablaza, S.G.G., Raber, G.T., Blanco, G., Morse, D.P., Adam, A. & Nichols, H.T.: Intensional hemodilution. *Arch. Surg.*, 87: 548—553, 1963.
- 2) Andersen, M.N., Mendelow, M. & Alfano, G.A.: Experimental studies of heparin-protamine activity with especial reference to protamine inhibition of clotting, *Surg.*, 46: 1060—1068, 1959.
- 3) Astrup, T. & Müllertz, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem. and Biophysics*, 40: 346—351, 1952.
- 4) Bergentz, S.E., Eiken, O. & Nilsson, I.M.: The effect of dextran of various molecular weight on the coagulation in dogs. *Thromb. Diath. haem.*, 6: 15—24, 1961.
- 5) Bergentz, S.E., Gelin, L.E., Rundenstam, C. M. & Zederfeldt, B.: Indications for the use of low viscous dextran in surgery. *Acta Chir. Scand.*, 122: 343—357, 1961.
- 6) Blombäck, M., Norén, I. & Senning, Å.: Coagulation disturbances during extracorporeal circulation and the postoperative period. *Acta Chir. Scand.*, 127: 433—445, 1964.
- 7) Bloom, A.L.: Activation of coagulation and fibrinogen loss after using an extracorporeal circulation. *J. Clin. Path.*, 16: 558—568, 1963.

- 8) Breckenridge, I.M. & Walker, W.F.: Blood-loss in open heart surgery with low molecular weight dextran. *Lancet*, **I**: 1190—1191, 1963.
- 9) Dybkjaer, E., Berg, E. & Kissmeyer-nielsen, F.: Coagulation studies in extracorporeal circulation. *Acta Chir. Scand.*, **128**: 350—361, 1964.
- 10) 藤田毅: 気泡型人工肺を用いた体外循環のガス動態に関する研究. 日胸外会誌, **12**: 250—265, 昭39
- 11) 福井定光: Thrombelastograph. 最新医学, **13**: 502—510, 昭33.
- 12) Gans, H., Krivit, W., Runyan, A., MacAuley, M. & Gans, M.A.: Problems in hemostasis during open-heart surgery. IV: on the changes in the blood clotting mechanism during cardiopulmonary bypass procedures. *Ann. Surg.*, **155**: 353—359, 1962.
- 13) Gans, H., Siegal, D.L., Lillehei, C.W., Krivit, W., Runyan, A., MacAuley, M. & Gans, M.A.: Problems in hemostasis during open-heart surgery. II: on the hyper coagulability of blood during cardiac bypass. *Ann. Surg.*, **156**: 19—23, 1962.
- 14) Garzon, A.A., Fink, L.H., Shaftan, G.W. & Karlson, K.E.: Blood loss associated with administration of low molecular weight dextran. *J. Thorac. and Cardiovasc. Surg.*, **48**: 873—880, 1964.
- 15) Gelin, L.E. & Ingelman, B.: Rheomacrodex—a new dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow. *Acta Chir. Scand.*, **122**: 294—302, 1961.
- 16) Gram, H.C.: A new method for the determination of the fibrin percentage in blood and plasma. *J. Biol. Chem.*, **49**: 279—295, 1921.
- 17) Hartert, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin. Wschr.*, **26**: 577—583, 1948.
- 18) Hartert, H.: Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorganges. *Z. exper. Med.*, **117**: 189—203, 1951.
- 19) Hartert, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. I: Physiologische und methodische Grundlagen der Thrombelastographie. *Dtsches. Arch. Klin. Med.*, **199**: 284—292, 1952.
- 20) Hartert, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. II: Die Thrombocytopathien. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, **199**: 293—311, 1952.
- 21) 橋本義雄: 末梢血管疾患と抗凝固剤療法. 内科, **9**: 251—259, 昭37.
- 22) Jaques, L.B.: A study of the toxicity of the protamine, salmine. *Brit. J. Pharm.*, **4**: 135—144, 1949.
- 23) Kahn, D.R., Hidalgo, H.F., Steude, G.M., Ericsson, J.A., Lee, R.W.S. & Sloan, H.: Hemodilution studies in extracorporeal circulation with the use of a rotating disc oxygenator. *J. Thorac. and Cardiovasc. Surg.*, **46**: 765—771, 1963.
- 24) von Kaula, K.N. & Swan, H.: Clotting deviations in man during cardiac bypass: fibrinolysis and circulating anticoagulant. *J. Thorac. Surg.*, **36**: 519—530, 1958.
- 25) 川嶋康生: 体外循環の血行動態に関する研究, とくに人工心肺装置を用いた時の適正灌流量の決定について. 胸部外科, **14**: 865—878, 昭36.
- 26) Kendall, A.G. & Lowenstein, L.: Alterations in blood coagulation and hemostasis during extracorporeal circulation. Part I. *Canad. Med. Ass. J.*, **87**: 786—790, 1962.
- 27) 神前五郎, 寺沢敏夫, 田中健一: 止血機構検査法の実際. 総合臨牀, **12**: 565—575, 昭38.
- 28) 神前五郎, 田中健一: トロンベラストグラム. 総合臨牀, **12**: 1058—1063, 昭38.
- 29) Krøll, J. & Dybkaer, R.: In vitro-Precipitations in plasma by low molecular weight dextran. *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.*, **16**: 31—38, 1964.
- 30) Long, D.M., Sanches, L., Varco, R.L. & Lillehei, C.W.: The use of low molecular weight dextran and serum albumin as plasma expanders in extracorporeal circulation. *Surg.*, **50**: 12—28, 1961.
- 31) Marggraf, W., Poliwoda, H., Fürstenberg, H.S. und Schmidt, I.: Die Überwachung der Blutgerinnung bei extrakorporalem Kreislauf mit der Herz-Lungenmaschine (Melrose-System). *Langenbeckes, Arch. Klin. Chir.*, **299**: 614—629, 1962.
- 32) Martinovic, N. & Melrose, D.: The use of low molecular weight dextran in extracorporeal circulation. *J. Cardiovasc. Surg.*, **4**: 610—616, 1963.
- 33) 宮本巍, 山本善護, 近森淳二, 中田健, 上田武, 藤田毅, 藤野俊夫, 川嶋康生, 宮崎正夫, 西崎宏, 奥信夫, 藤本淳, 曲直部寿夫: 体外循環時の凝血機能の研究—Thrombelastogram からみた気泡型, 円盤型人工肺の比較検討. 第6回日

- 本胸部外科学会関西地方会にて発表。岡山市。昭38.
- 34) 宮本巍, 山本善護, 近森淳二, 中田健, 上田武, 藤田毅, 藤野俊夫, 川嶋康生, 西崎宏, 藤本淳, 曲直部寿夫: 体外循環時の凝血機能の研究. (そのⅡ) —適正プロタミン投与量の決定について—第7回日本胸部外科学会関西地方会にて発表。京都市。昭39.
- 35) de Nicola, P. & Mazzetti, G.M.: Evaluation of Thrombelastography. *Amer. J. Clin. Path.*, 25 : 447—452, 1955.
- 36) de Nicola, P. & Mazzetti, G.M.: Experimenteller und klinischer Beitrag zur Charakterisierung der thrombophilen Zustände. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 203 : 300—311, 1956.
- 37) Nilsson, I.M. & Eiken, O.: Further studies on the effect of dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism. *Throm. Diath. haem.*, 11 : 38—50, 1964.
- 38) Ollendorff, P., Storm, O., Rygg, I. & Arnfred, E.: Activation of the thromboplastic and the fibrinolytic system during extracorporeal circulation. *Acta Chir. Scand.*, 122 : 217—223, 1961.
- 39) 大羽悠香: Thrombelastography による血液凝固の研究。阪大医誌, 11 : 4957—4967, 昭34.
- 40) Osborn, J.J., Mac Kenzie, R., Shaw, A., Perkins, H., Hurt, R. & Gerbode, F.: Cause and prevention of hemorrhage following extracorporeal circulation, *Surg. Forum.*, 6 : 96—99, 1956.
- 41) Parkin, T.W. & Kvale, W.F.: Neutralization of the anticoagulant effects of heparin with protamine (Salmine). *Amer. Heart J.*, 37 : 333—342, 1949.
- 42) Perkins, H.A., Osborn, J.J., Hurt, R. & Gerbode, F.: Neutralization of heparin in vivo with protamine: A simple method of estimating the required dose. *J. Lab. and Clin. Med.*, 48 : 223—226, 1956.
- 43) Perkins, H.A., Osborn, J.J. & Gerbode, F.: The management of abnormal bleeding following extracorporeal circulation. *Ann. Int. Med.*, 51 : 658—667, 1959.
- 44) Perkins, H.A., Roles, M.R., Mc Brile, A. & Roe, B.: Low molecular weight dextran in open heart surgery: Effect on coagulation factors and on red cell antibody activity. *Transfusion*, 4 : 10—20, 1964.
- 45) Quick, A.J., Stanley-Brown, M. & Bancroft, F.W.: A study of the coagulation defect in hemophilia and jaundice. *Amer. J. Med. Sci.*, 190 : 501—511, 1935.
- 46) Raison, J.C.A.: A Clinical report of the use of low-molecular-weight dextran in a rotating oxygenator. *Thorax*, 17 : 338—341, 1962.
- 47) Rees, H.M. & Ecker, E.E.: An improved method for counting blood platelets. *J.A.M.A.*, 80 : 621—622, 1923.
- 48) Roe, B.B., Swenson, E.E., Heppps, S.A. & Bruns, D.L.: Total body perfusion in cardiac operation. Use of perfusate of balanced electrolytes and low molecular weight dextran. *Arch. Surg.*, 88 : 150—156, 1964.
- 49) 重本弘定: 外科領域における線維素溶解現象—主として Thrombelastogram による研究—。岡山医誌, 74 : 869—902, 昭37.
- 50) Smith, B., Omeri, M.A., Melrose, D.G. & Bentall, H.H.: Blood-loss. after cardiopulmonary bypass. *Lancet*, II : 273—277, 1964.
- 51) Wong, S.Y.: Colorimetric determination of iron and hemoglobin in whole blood, II. *J. Biochem.*, 77 : 409—412, 1928.