

---

 臨 床
 

---

## 手術前後の線溶系と凝固系の態度について

岐阜大学医学部第二外科教室（主任：竹友隆雄教授）

 三 島 敏 雄, 鈴 木 晴 雄, 小 林 清  
 山 田 弘, 渡 辺 尚, 田 中 千 凱

〔原稿受付 昭和40年10月26日〕

 Observations on fibrinolytic and coagulating activities  
 in pre- and postoperative patients

by

 TOSHIO MISHIMA, HARUO SUZUKI, KIYOSHI KOBAYASHI,  
 HIROMU YAMADA, TAKASHI WATANABE and SENGAI TANAKA

From the Second Surgical Division, Gifu University Medical School

Varidase Oral Tablets (Lederle) were administered to pre- and postoperative patients and the effects on the blood fibrinolytic system and on the coagulating system were investigated.

- 1) The blood fibrinolytic activity was found to be activated by Varidase Oral in the majority of the patients before operation and on the 10th to 14th postoperative day, whereas it was activated only in about half of the patients on the 3rd postoperative day.
- 2) This fact was confirmed irrespectively of magnitude of the operative insults.
- 3) It was inferred that the observed transient reduction in liability to the fibrinolytic activation was a factor contributing to postoperative venous thrombosis.
- 4) Varidase Oral was found to have no definite effect on the coagulating system.

## 緒 言

Dastre (1893) の報告に始まった線維素溶解現象は MacFarlane (1937)<sup>15)</sup>, (1946)<sup>16)</sup>, Tagnon (1946)<sup>23)</sup>, Kaulla (1947)<sup>13)</sup>, Walker (1956)<sup>29)</sup>, Ende (1963)<sup>6)</sup> 等より手術侵襲に起因した線溶現象発現が報告され、このことは時には致命的ともなるので、外科領域にも強い関心を招くに到つた。

この線溶現象は生体が侵襲を受けた際に起る生体反応の一つとしても考えられ、Truelove (1951)<sup>26)</sup>, Clif-

fton (1956)<sup>4)</sup>, 粟津 (1959)<sup>3)</sup>, Frantz (1961)<sup>7)</sup>, 加藤 (1962)<sup>14)</sup>, 佐藤 (1962)<sup>21)</sup>, Olow (1963)<sup>19)</sup>, Gormsen (1963)<sup>8)</sup> 等が手術前後の線溶動態について観察し報告している。一方治療の目的で線溶現象を惹起せしめる方法が導入されて、各分野で広く使用され、Tillet (1955)<sup>25)</sup> に始る Streptokinase (S. K.) に依る賦活もその一つで、最近 Varidase oral (V. O.) がこの目的の為に市販されたので、我々はこれを手術患者に投与して、その術前後の血中線溶系に及ぼす影響を検討し、併せて若干の凝固系についても測定したので報告す

る。

### 検査対象及び方法

図1に示した患者18名の手術前、術後第3病日、第10～14病日の早朝空腹時にV.O.2錠(20,000単位)を投与し、その投与前、投与後1時間目、3時間目に二重蔞酸塩を抗凝固剤として肘静脈より採血し、次に示す項目及び方法で検査した。尚対照として正常人4名についても同様の検査を行なった。

図 1

#### 疾患及び麻酔別分類

A (1) 胃 疾 患	7例
i) 胃 癌	4
ii) 胃 潰 瘍	3
(胃全剔出)	1)
(胃亜全剔出)	6)
(2) 他の腹部疾患	6例
i) 直 腸 癌	2
ii) 膀 臓 癌	2
iii) 胆 囊 結 石	1
iv) 虫 垂 炎	1
(3) 腹部以外の疾患	5例
i) パーキンソン氏病	1
ii) 大後頭神経痛	1
iii) 乳 癌	1
iv) ビールゲル氏病	1
v) 腓骨神経麻痺	1
B (a) 気管内麻酔	13例
(b) 腰椎麻酔	2例
(c) 局所麻酔	3例

#### (A) 線 溶 系

##### (I) 血漿ユーグロブリン溶解時間法<sup>21)</sup>

Milston の法<sup>17)</sup>で血漿よりユーグロブリン分画をとり、血漿と同量の蔞酸緩衝液に溶解してこの液0.5ccにトロンビン液(1cc中2.5単位)0.5ccを加え、直ちに37°C恒温槽に入れて凝固せしめ、この凝塊の完全に溶解するまでの時間を求めた。5時間以内を亢進例とした。

##### (II) フィブリン平板法<sup>2)</sup>

標準フィブリン平板は0.15%牛フィブリノーゲン液9ccをシャーレに入れトロンビン(1cc中20単位)0.5ccを加えて作成した。

加熱平板はこれを85°C30分間加熱して作成した。こ

れらに次の検体0.03ccをのせ、37°Cで18時間保温しその溶解面積(短径×長径)を求めた。

##### (i) 標準平板

(1) 血漿

(2) ユーグロブリン

##### (ii) 加熱平板

(1) 血漿+S.K.

血漿0.1ccにS.K.30単位を加え、37°Cに5分間保ち、この混合液の溶解面積を求めた。

#### (B) 凝 固 系

(I) 出血時間

(II) カルシウム再加凝固時間

(III) 毛細血管抵抗

(IV) フィブリノーゲン<sup>20)</sup>

### 実 験 結 果

正常人でのV.O.の血中線溶系に及ぼす影響は、図IIに示した如く、血漿ユーグロブリン溶解時間法では4例中3例がV.O.投与で溶解時間の短縮を示し、フィブリン平板法ではユーグロブリンは程度の差こそあれ全例に溶解面積の増大を示し、1時間目より3時間目の方が強く認められた。血漿は溶解を示さず、血漿+S.K.値には一定の変動を認めなかつた。

凝固系は図IIIの様にV.O.投与で著変を認めなかつた。

手術患者でのV.O.の血中線溶系に及ぼす影響は、図IVの如く血漿ユーグロブリン溶解時間法では術前既に12例中6例に線溶亢進を認め、V.O.投与で8例が溶解時間の短縮を示したが、術前亢進を示していた6例中2例はV.O.投与で軽度延長を示した。

術後第3病日では11例総ては投与前線溶亢進がなかつたが、そのうち6例がV.O.投与で溶解時間の短縮を示したのみであつた。

術後第10～14病日では、投与前9例中2例に線溶亢進を認め、V.O.投与で全例に溶解時間の短縮を認めた。

フィブリン平板での血漿の線溶能は、術前の12例中1例に投与前既に溶解を示し、投与後他の2例が溶解を示したが、術後第3病日の11例は投与前後のいずれにも溶解を示さず、術後第10～14病日の9例中1例がV.O.投与後溶解を示した。

ユーグロブリンの線溶能は、図Vの様に術前12例中8例に投与前既に溶解を示し、V.O.投与で10例が溶解面積の増大を示した。

術後第3病日には投与前11例中4例が溶解を示し、

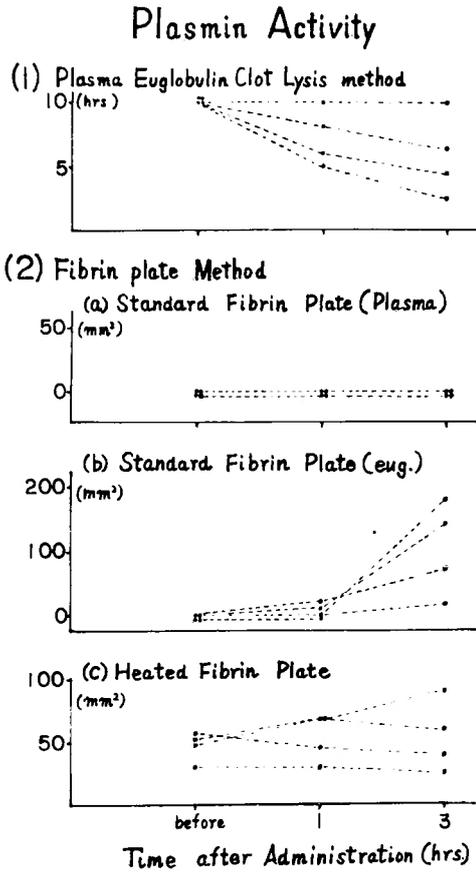


図 II

V. O. 投与で6例が溶解面積の増大を示したに過ぎず、第10~14病日では10例中4例が投与前溶解を示すに過ぎないのが、V. O. 投与で9例までが溶解面積の増大を示した。

図VIは血漿+S. K. 値を示したものであるが、術前V. O. 投与前の平均が44mm<sup>2</sup>、投与後49mm<sup>2</sup>、44mm<sup>2</sup>で、術後第3病日のそれは42mm<sup>2</sup>、37mm<sup>2</sup>、38mm<sup>2</sup>であり、術後第10~14病日になると46mm<sup>2</sup>、50mm<sup>2</sup>、49mm<sup>2</sup>となつて、術後第3病日には軽度の減少を示したのであるが、V. O. それ自身に対しては一定の変動を示さなかつた。

図VIIには腰局麻による手術患者の線溶変動を血漿ユーグロブリン溶解時間法で見たものであるが、全麻に依る手術とはほぼ同様の傾向を示し、術前及び術後第10~14病日にはV. O. にて線溶活性が惹起されるが、術後第3病日では3例中1例に、しかも軽度の活性が

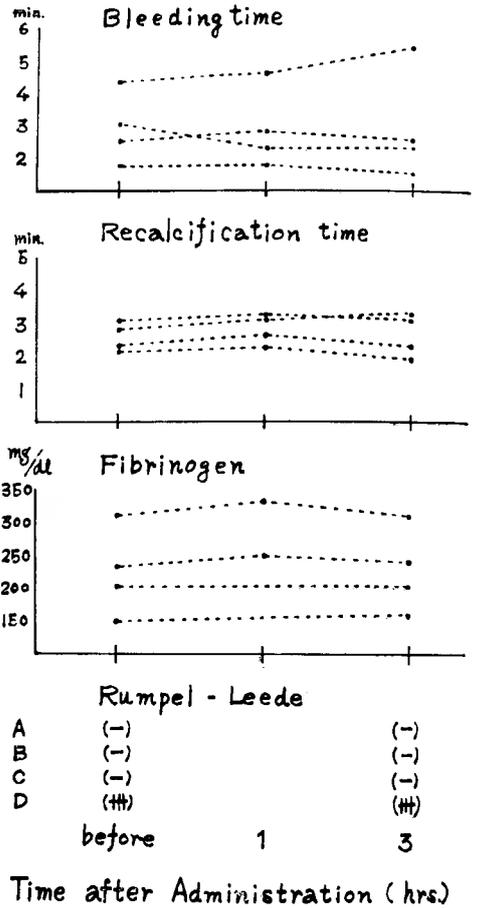


図 III

見られたのみである。

凝固系については、図VIIIの如く、出血時間はV. O. 投与前の平均値を示すと術前3分41秒、第3病日2分33秒、第10~14病日2分となり、術後軽度の短縮は見られるが、V. O. 投与後いずれも軽度の変動はあるけれども一定の傾向は認められなかつた。

カルシウム再加凝固時間は、図IXに記したが、V. O. 投与前の平均値は術前2分30秒、術後第3病日2分30秒、第10~14病日2分34秒と著変なく、V. O. 投与でも一定の変動を示さなかつた。毛細血管抵抗はV. O. 投与で変化が認められなかつた。

フィブリノーゲンは図Xに示す如く、投与前の平均値が術前182mgであるのが、術後第3病日及び第10~14病日共に250mgと著明に増量したが、V. O. にはほとんど影響されなかつた。

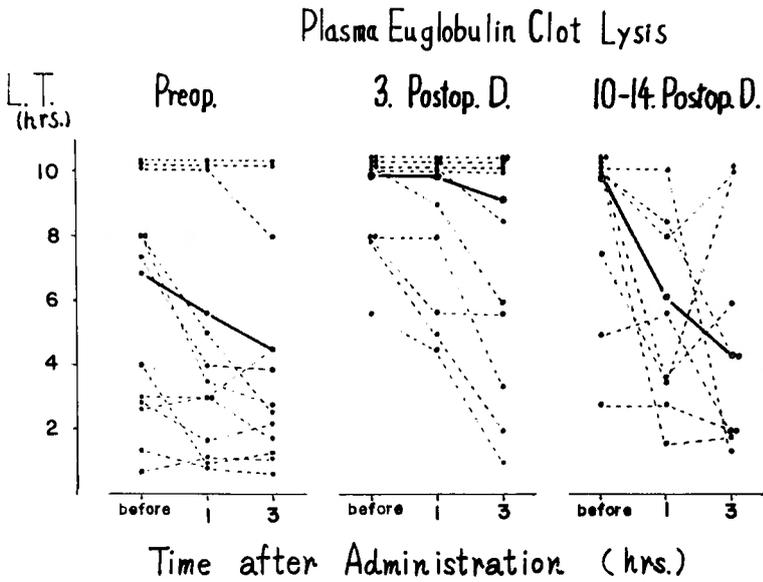


図 IV (実線は平均値を示す。図IV~図Vまで同じ)

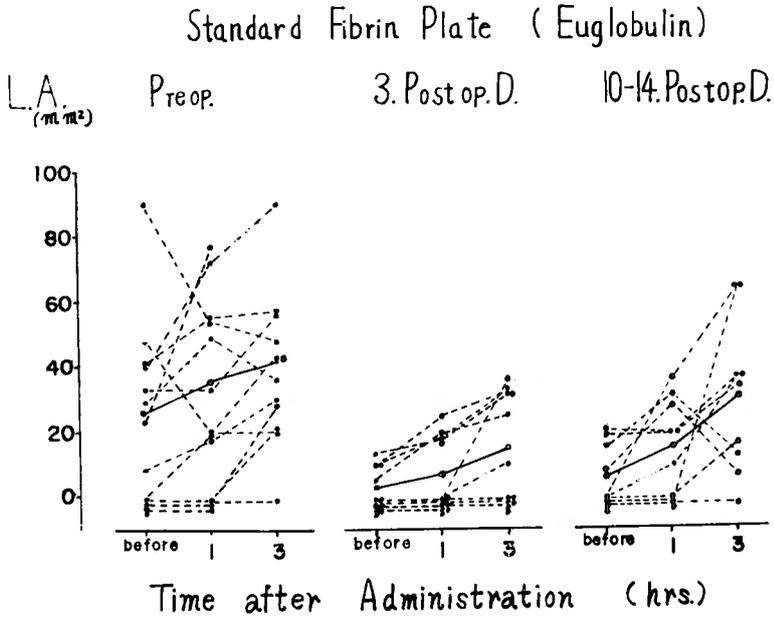


図 V

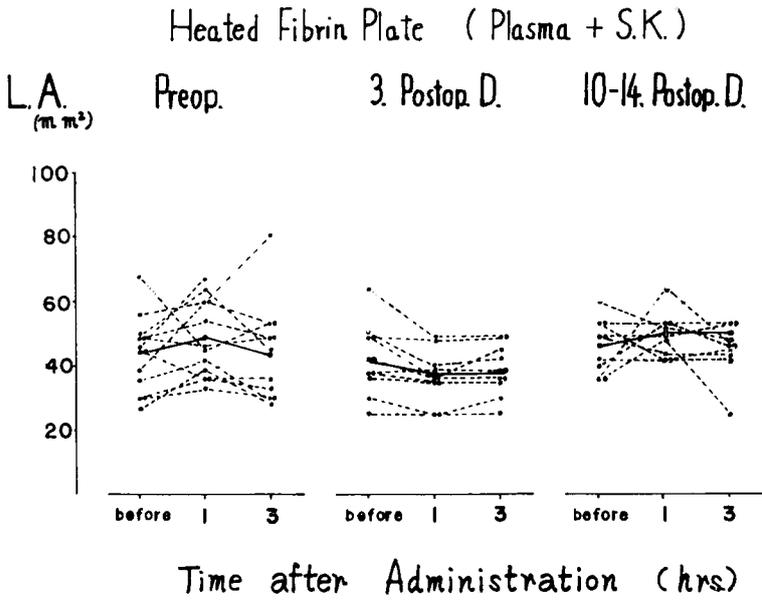


图 VI

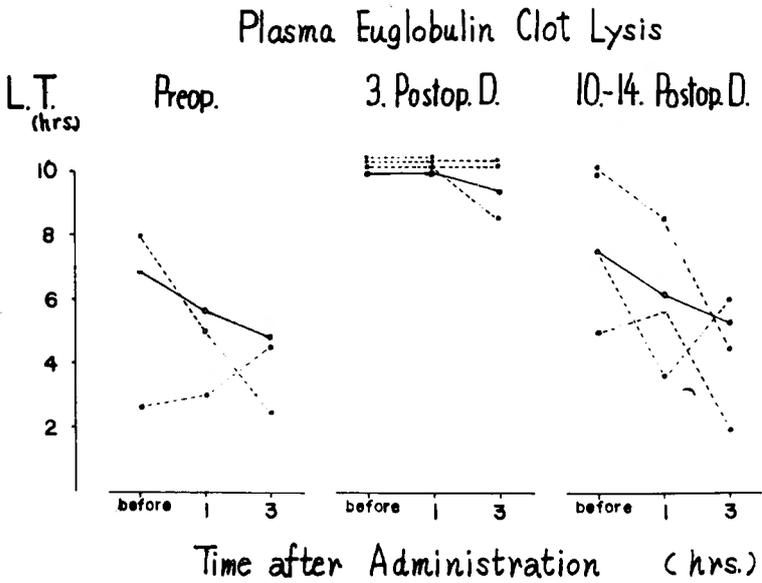
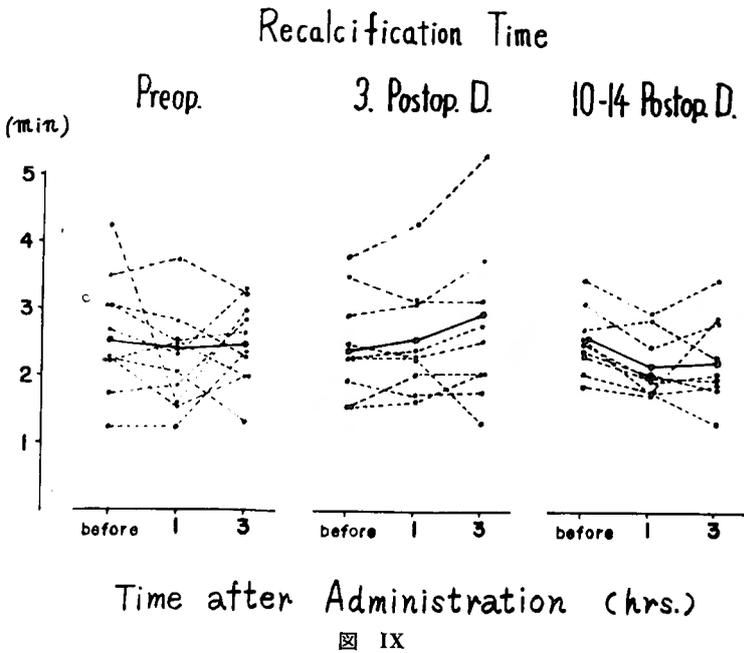
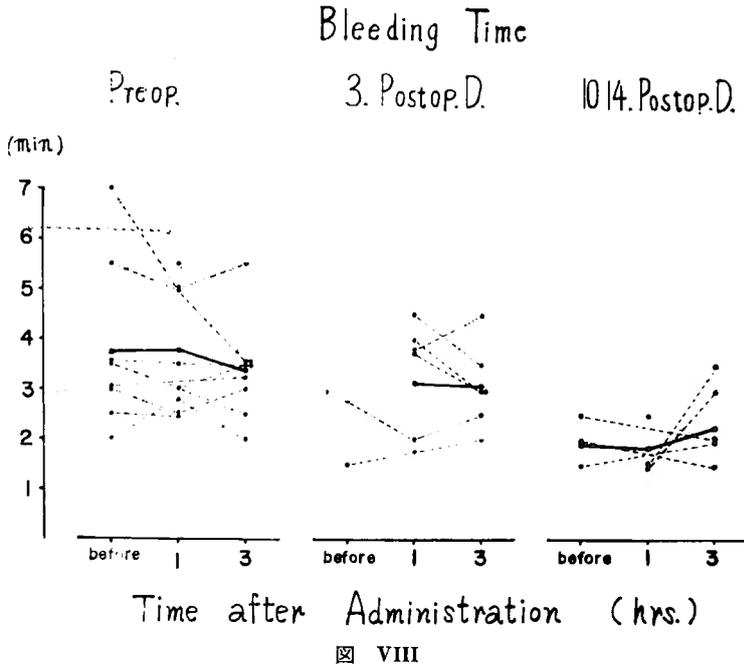


图 VII



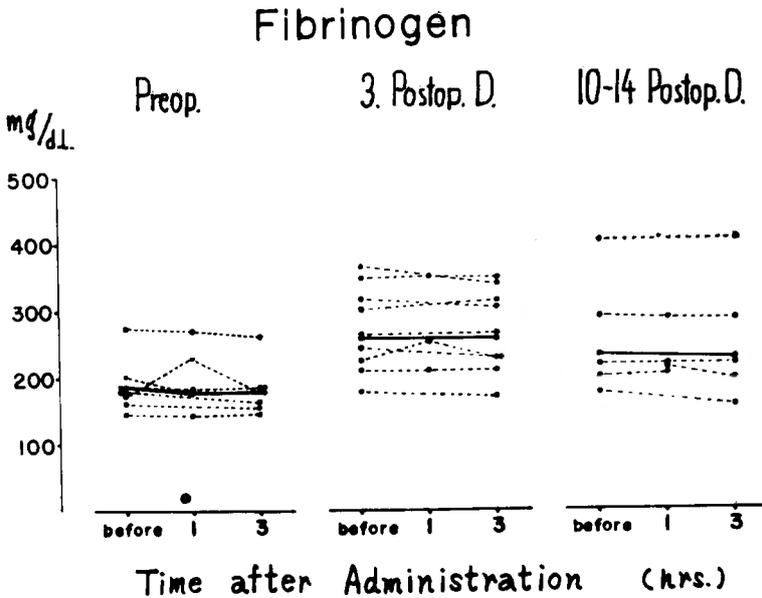


図 X

### 考 按

MacFarlane & Biggs (1946)<sup>16)</sup> が希釈法を用いて手術前後の線溶現象を追求し、術前、症例の50%に線溶亢進を認めて、その原因については精神的不安をその第一としてあげ、これは Clifton (1958)<sup>5)</sup>に依つても確かめられた。同様に我々も手術例半数に線溶亢進を認めたが、その内の2例は V. O. 投与後かえつて活性の低下を示したことは、これ等の症例は共に検査に対して強く精神的不安を訴えていた事実からして精神的因子が線溶系に対して、V. O. より更に大きい影響を持つ場合もあり得ることを示唆するものとする。

術前脾臓癌に依る閉塞性黄疸の一例のみは血中線溶能が V. O. に全然反応を示さなかつたが、この線溶活性化低下が Thompson (1952)<sup>24)</sup>の報告した脾臓癌と血栓症の合併に関与しているかもしれない。

従来手術後の静脈血栓の成因については、血管壁の状態、血流速度、栓球粘着能、各凝固因子の変動とその turnover rate の問題等の血管、血液凝固系より追求されていることが多い。ところが Frantz (1961)<sup>7)</sup>が術後血栓症の発生頻度について、アフリカ人及びインド人と白人とで比較したところ前者より後者に著しく高いところから、両者の術前後の線溶動態をユーグロブリン溶解時間法で比較したが、両者共に術後48時間目の線溶活性は低下していたことから、この線溶系方

面からの精査の必要性を強調した。

Olow (1963)<sup>19)</sup> は術後の高フィブリノーゲン血漿と線溶系の抑制因子の増強を認め、又 Gormsen (1963)<sup>8)</sup> は同様術後の血中プラスミノゲン抑制因子の増大を見、これは血栓症を合併した患者では特に著明であつたことを報告し、いづれも術後の線溶低下が血栓症発現に大きな役割を演ずると述べている。

我々は血栓形成が術後3~4病日頃より始まるのではないかと考え、この時期の線溶動態を V. O. を用いて観察したのであるが、V. O. に反応を示さなかつた例が半数にも達した。

この原因としては (1) Plasminogen Proactivator の減少、(2) V. O. 自身もしくは消化管で賦活された Plasminogen Activator の吸収減退、(3) 抑制因子の増強等が考えられる。

V. O. の血中線溶能に対する作用機序については、Innerfield (1962)<sup>11)</sup> が胃液中に存在する Plasminogen Proactivator が S. K. にて活性化されて Activator となり、これが血中に吸収されて線溶活性を惹起するのであつて、V. O. それ自身は吸収されないのであろうと云う。ところが安部 (1965)<sup>11)</sup>の実験に依れば、V. O. は直接血中に吸収されて線溶系に働くのであり、又小腸上部でも吸収と活性化が行なわれている事を立証しており、我々も胃全切除を行なつた症例に V. O. を投与して術後第3病日及び第10病日共に血中線溶活性が

見られた所からも Innerfield の考えには同意し難い。

術後第3病日の活性化低下の原因としては(1)を最も考えたいところであるが、更に血中及び消化管内の Proactivator の検討を必要とする。(2)の消化管吸収機能については、中村(1962)<sup>18)</sup>は術後早期には低下するというが、浜口(1955)<sup>9)</sup>は P<sup>32</sup> を使つて、稲生(1962)<sup>10)</sup>は門脈カテーテルを用いての実験で術翌日にはほぼ正常に近い消化吸収が営まれているという。又我々の症例でも胃切除後に活性化を来たしたのがあるかと思えば、虫垂切除後にも活性化が見られなかつたのもあって、吸収機能が大きな原因とは考え難いようである。

(3)については我々は抑制因子を測定しなかつたので推論の域を出ないが、Unger(1951)<sup>27)</sup>、(1952)<sup>28)</sup>は副腎皮質系と線溶との関係を追求して、副腎皮質ホルモンが Fibrinolysin と Antifibrinolysin との結合増強を来たして線溶低下を招くと述べ、Jürgens(1959)<sup>12)</sup>は Selye の適応症候群と線溶とを並べ考え、下垂体副腎皮質機能亢進が抑制因子の増強を伴うと報告している所からも、術後の線溶低下が生体防禦反応の一環とも考えられるが、Truelove(1952)<sup>29)</sup>は好酸球変動を下垂体副腎皮質機能の指標として Fibrinolysin との関連を追求したが一定の関係を認めなかつたとの報告もあるところから、このことについては更に追求検討したいと考えている。

凝固系ではフィブリノーゲン量が手術前後に著明な変動を示したが、個々の症例を見る時このことと線溶活性化能とに直接の平行関係は認められなかつた。

## 結 語

手術患者の術前後に V. O. を投与して、その血中線溶系及び凝固系に及ぼす影響を検討し、次の結果を得た。

(1) 手術前及び術後第10~14病日の血中線溶能は、V. O. にて大多数が活性化されるが、術後第3病日のそれは、約半数にしか活性化されなかつた。

(2) この事は手術侵襲の大小に無関係であつた。

(3) 術後の静脈血栓の発生に、この線溶活性化の低下が一因をなすと推定された。

(4) V. O. は凝固系には一定の変動を与えなかつた。

稿を終るにあたり御校閲を賜つた竹友隆雄教授に深甚の謝意を表し、又実験その他で御援助を賜つた寄生虫学教室並びに第二外科教室医局員各位に謝意を

呈す。

尚、本文の要旨は第132回東海外科学会で発表した。

## 参 考 文 献

- 1) 安部 英: 私信. 1965.
- 2) Astrup, T., and Müllertz, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Bioch. and Biophys., **40**: 346, 1952.
- 3) 粟津三郎, 他: 手術侵襲と Plasmin, Plasminogen, Antiplasmin, Fibrinogenolysis の変動. 外科, **21**: 203, 1959.
- 4) Cliffton, E. E., Grossi, C., and Siegel, M.: Hemorrhage during and after operation secondary to changes in the clotting mechanism: physiology and methods of control. Surg., **40**: 37, 1956.
- 5) Cliffton, E. E.: Physiological mechanisms of fibrinolysis. Acta Haemat., Basle. **20**: 76, 1958.
- 6) Ende, N., and Auditore, J. V.: Circulating fibrinolytic activator and hamorrhagic diathesis. Ann. Surg., **158**: 117, 1963.
- 7) Frantz, R. C., Kark, A. E., and Hathorn, M.: Postoperative thrombosis and plasma fibrinolytic activity. Lancet, **28**: 195, 1961.
- 8) Gormsen, J.: Postoperative changes in coagulation and fibrinolysis. Acta Chir. Scand., **125**: 445, 1963.
- 9) 浜口栄祐, 木村信良, 神田 清: 開腹術後の腸管吸収能力に関する研究. 日外会誌, **56**: 382, 1955.
- 10) 稲生綱政: 外科侵襲と代謝. 最新医学, **17**: 75, 1962.
- 11) Innerfield, I., and Hochberg, R.: Endogenous release of plasminogen activator from gastric juice by orally given streptokinase. Cur. Thera. Re., **4**: 524, 1962.
- 12) Jürgens, J.: Die Klinische Bedeutung fibrinolytischer Vorgänge. Deutsch. Med. Wschr., **84**: 2285, 1959.
- 13) Kaulla, K. N.: Betrachtungen zur postnarkotischen Fibrinolyse. Schweiz. Med. Wschr., **77**: 313, 1947.
- 14) 加藤繁次: 外科侵襲と線維素溶解現象に関する臨床的, 実験的研究. 日外会誌, **63**: 491, 1962.

- 15) MacFarlane, R. G. : Fibrinolysis following operation. *Lancet*, **1** : 10, 1937.
- 16) MacFarlane, R. G., and Biggs, R. : Observations on fibrinolysis. *Lancet*, **2** : 862, 1946.
- 17) Milstone, H. : Factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis. *J. Immunol.*, **42** : 109, 1941.
- 18) 中村 武, 他 : 吸収面よりみた術後食事療法. *外科治療*, **6** : 195, 1962.
- 19) Olow, B. : Pre- and postoperative changes in the fibrinolytic activity and coagulation of the blood. *Acta Chir. Scand.*, **125** : 440, 1963.
- 20) Ratnoff, O. D., and Menzie, C. : A new method for the determination of fibrinogen in small sample of plasma. *J. Lab. Clin. Med.*, **37** : 316, 1951.
- 21) 佐藤影一 : 婦人科開腹手術と線維素溶解酵素. *産婦人科の実際*, **11** : 759, 1962.
- 22) Sherry, S., Fletcher, A. P., and Alkaersig, N. : Studies on enhanced fibrinolytic activity in Man. *J. Clin. Invest.*, **38** : 810, 1959.
- 23) Tagnon, H. J., et al. : Occurrence of fibrinolysis in shock, with observations on prothrombin time and plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. *Am. J. M. Sc.*, **211** : 88, 1946.
- 24) Thompson, C. M., and Rodgers, L. R. : Analysis of autopsy records of 157 cases of carcinoma of pancreas with particular reference to incidence of thromboembolism. *Am. J. M. Sc.*, **223** : 469, 1952.
- 25) Tillett, W. S., Jahnsen, H. J., and Mc Carty, W. R. : Intravenous infusion of streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients. *J. Clin. Invest.*, **34** : 169, 1955.
- 26) Truelove, S. C. : Fibrinolysis and eosinopenia after surgical operations. *Clin. Sci.*, **11** : 101, 1952.
- 27) Unger, G., Damgaard, E., and Hummel, F. P. : The fibrinolysin-antifibrinolysin system in serum. *Endocrinology*, **49** : 805, 1951.
- 28) Unger, G. : Inflammation and its control. *Lancet*, **2** : 742, 1952.
- 29) Walker, W., and Laforet, E. G. : Hemorrhage from fibrinolysis in pulmonary surgery. *J. Thoracic Surg.*, **32** : 548, 1956.