

手術侵襲時における老人外科を中心とした血 中線維素溶解現象の変動に関する臨床的研究

東邦大学医学部第2外科学教室（指導：栗津三郎教授）

真 田 龍 興

〔原稿受付：昭和52年6月29日〕

A Clinical Study on the Changes in Fibrinolysis in Blood Mainly in the Gerontological Surgery at Operations

TATSUOKI SANADA

The 2nd Department of Surgery, Toho University, School of Medicine
(Director : Prof. Dr. SABURO AWAZU)

The changes in the blood coagulation and fibrinolytic system in gastric disease at operations were studied with classification into aged and younger patients.

- 1) Fibrinolytic system in healthy subjects : Each factor of the fibrinolytic system was lowered as aged advanced.
- 2) Pre-operational fibrinolytic system in the cases with gastric diseases :
Gastro-duodenal ulcers : Cases with trends of reductions in each factor of fibrinolytic system in comparison with those of healthy subjects of the similar age were noted very frequently, but there was no statistically significant difference between the two groups.
Gastric cancer : Significantly lower values were noted statistically in each factor of the fibrinolytic system than those of healthy subjects of similar ages.
- 3) Changes in fibrinolytic system at operation:
Fibrinolysis is promoted during the operations. Recovery was noted from the promoted fibrinolysis on the first day of illness in the patients with juvenile gastroduodenal ulcer, gastric cancer, and senile gastroduodenal ulcer. In the patients with senile gastric cancer, the recovery delayed getting almost complete recovery on the 7th day of illness. Determination of the plasminogen activator potency could not be made in any of the tested patients.
- 4) The bleeding time varied within the normal range during the operation or on the first day of illness irrespective of age. There was no clearcut trend noted in the variations. The values were restored to the preoperational values on the 7th day of illness.
- 5) No change was seen in the plasma prothrombin time or thromboplastin time of the

Key words : Fibrinolysis in blood, gerontological surgery, Gastric diseases

Present address : The 2nd Department of Surgery, Toho University, School of Medicine, Ota-ku, Tokyo, 143, Japan.

activated fraction irrespective of age.

- 6) The platelet count decreased during the operation, but returned to the original value on the first day of illness and tended to increase after the 7h day of illness irrespective of age.
- 7) The fibrinogen count decreased during the operation, and remarkably increased on the first day of illness. In the younger patients, the fibrinogen count was restored to the preoperational values, whereas in many of the senile patients the count still tended to increase.

I はじめに

線維素溶解現象(以下線溶)は手術、麻酔、ショック、熱傷、アノキシアなど外科領域に密接な関連性をもつ種々の状態を契機として発現することが知られている。そしてこの線溶自体は何んら異常な状態ではなく、生体の恒常性を維持するための生理的防御機構と解されている。外科的手術による線溶の発現は、1937年、Macfarlane¹⁾により初めて報告され、その後、手術侵襲による線溶の変化について、国外ではCliffon²⁾、Olow³⁾、Ygge⁴⁾、Scutter⁵⁾、国内では栗津⁶⁾⁷⁾、吉本⁸⁾、加藤⁹⁾、冠木¹⁰⁾、里見¹¹⁾、村上¹²⁾、神前¹³⁾、小代¹⁴⁾等の報告が相次ぎ、そのいずれもが侵襲により線溶は亢進するものと結論づけている。近年我が国においても、平均余命の延長にともない、老年者手術は増加傾向にある。単に老年者であるという理由で手術が拒否されるのは妥当ではなく、術前の全身状態の程度によって、手術の可否、侵襲の程度をきめるべきである。老年者の手術侵襲に対する生体反応については、循環器系、内分泌系、腎機能、代謝系等の観点から多くの研究がなされ、術中血圧変動の異常、循環血漿量の減少、異常心電図、肺におけるガス交換率の低下、副腎機能の低下、腎機能低下による術後水分体内貯溜、糖忍容力の低下、低蛋白血漿傾向など、老人の特殊性が解明されつつある。一方線溶系に於ける報告はほとんど見られない。最近我々は線溶系の分析的定量的測定法として、LysinesephарoseのAffinity Chromatographyを応用して各年齢に於ける健康人線溶系を測定したところ、乳児から成人、老人になるにつれて線溶各因子の低下を測定した。この事は先に述べた循環器系、その他の機能低下と同様に生理的予備力の低下を示している。かかる生理的環境において外科的侵襲によって受ける線溶系因子の変動について検討を行ったので報告する。

II 研究方法

A 研究対象

我々教室に於ける胃手術症例について研究を行った。何歳以上を老年者とするかについては問題があるが、本文では65才以上を老年者とし、胃十二指腸潰瘍症例19例、胃癌症例23例。又20~55才を対照群とし、胃十二指腸潰瘍症例25例、胃癌症例22例で行った。術前検査により肝臓機能が略々正常で、血液疾患、低蛋白血症等を認めず、かつまた大量輸血を受けた症例は除外した。なお術中術後の輸血は施行せず。各手術症例における麻酔法は気管内チューブ挿入による全身麻酔で行った。

B 研究材料

対象患者において、以下に示す各時点で採血した。

- 1) 術前(24時間以上前、早朝安静空腹時)
- 2) 術中(執刀後、30分、60分、120分)
- 3) 第1病日(手術終了後約24時間後)
- 4) 第7病日(早朝空腹時)

採血は肘静脈を用い、抗凝固剤として線溶に影響の少ない、0.1 M 蔞酸アンモン液¹⁵⁾を採血量の10分の1を目やすとして使用した。

C 測定法

i) 線溶系因子の測定

血中線溶系因子の解析法は、Deutsche とMerz¹⁶⁾によって考案された「リジンセファロースを用いるプラスミノーゲンの新精製法。」をもとに、浅田、五十嵐¹⁷⁾、¹⁸⁾等によって開発、発展せしめられ、その結果血中のPlasmin, Plasminogen, Activator, Plasmin inhibitor, をそれぞれ定量的に分別し、その力価をTNP¹⁹⁾²⁰⁾法にて測定出来る様になった。殊に本法は今まで生理的重要性が指摘されていながら解明の困難であった阻止系因子であるPlasmin inhibitorの測定が極めて容易に実施出来、線溶の変動を活性系と抑制系の両者の相関から観察出来る様になった。

1) 血漿中の線溶系関連因子の分別 (図1)

血液を 3,000rpm 10分間の遠心沈澱の後血漿を分離し、その 1.5ml をリジンアガロース 1ml を詰めたカラムを通過させる。次いでこのカラムに 0.85% NaCl

- (1) 血漿 1.5ml
- (2) 0.85% NaCl-0.005M リン酸緩衝液 (pH7.5) 4.5ml
- 1.0M NaCl-0.005M リン酸緩衝液 (pH7.5) 6ml
- (1) 0.1M 酢酸 3ml
- (2) 0.5M Na₂HPO₄ (pHが低い場合 1M NaOH で pH7.5 とする)

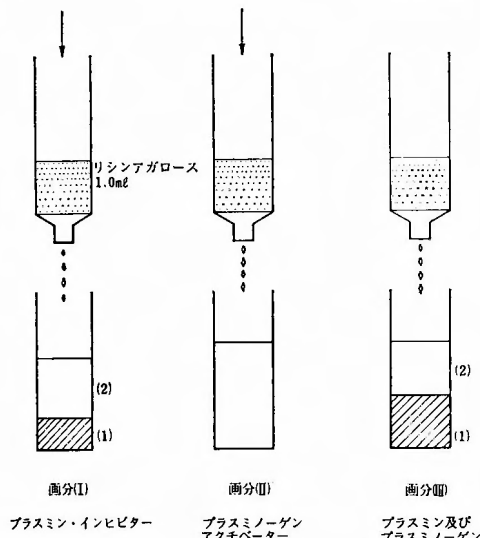


図1 血漿中の線溶系因子の分別

表1 プラスミノーゲン、プラスミン、インヒビター力価測定法

プラスミノーゲン (画分III)		プラスミンインヒビター (画分I)	
(1) 活性化			
画分III	0.9 ml	画分 I	0.1 ml
UK 5 u/ml	0.1 ml	UR 5u/ml	0.1 ml
		プラスミノーゲン	5u/ml 0.3ml

38°C 25分間インキュベート

(3) フィブリノーゲン分解

2% ウシフィブリノーゲン 1% ウシフィブリノーゲン
 1.0ml を(1)の資料に入れて 1.0ml を(1)の資料に入れて
 38°C60分酵素反応を行う。 38°C60分酵素反応を行う。

10% TCA 1.5ml を加え反応を停止させ濾過し、濾液を同量のエーテルと混和静置しエーテル層を除去 (TCA) この操作を3回繰り返す。

(3) 測定 (TNP 法)

水層	1.0 ml	} 38°C90分間インキュベート 16% Hcl 1.0ml を加え 340 nm で測定する
0.5M リン酸緩衝液 (pH 7.5)	2.0 ml	
0.12% トリントロベンゼン	1.0 ml	
スルホン酸ナトリウム		

0.005M リン酸緩衝液 (pH7.5) 4.5ml を加え、カラム中の血漿を洗い出し、これを分画 I とする。この中には血漿蛋白の大部分を含み、Plasmin inhibitor がほぼ完全に溶出される。次いで、カラムに 1M NaCl 0.05M リン酸緩衝液 (pH7.5) 6 ml で溶出し、これを分画 II とする。Plasminogen activator が存在する時はこの分画に溶出して来る。最後に 0.1M 酢酸 3 ml を、続いて 0.5 M リン酸緩衝液 (pH7.5) 3 ml をカラムに通し、両溶液を合せて分画 III とするが、この中には血漿中の Plasmin, Plasminogen が完全に集められている。

2) 力価測定法 (表1)

TNP 法にて測定した。

なお、分画 III に関しては、理論的には Whole Plasmin と記載すべきであるが、本研究を通して、free plasmin の activity を認める事はなかったため、本測定法における分画 III の fibrinolytic activity はほぼ全部が末梢血中の Plasminogen に由来すると考え、plasminogen と記載した。

ii) 凝固系因子の測定

1) 血小板数

自動測定器により測定した。

2) 出血時間

Duke²¹⁾法にて測定した。

3) 血漿プロトロビン時間 (以下 PT)

Quick 1 段法²²⁾にて測定した。

4) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下 APTT)

5) フィブリノーゲン量
 硫酸アンモニア比濁法²³⁾にて測定した。

III 研究成績

i) 正常者の血液線溶系因子の測定成績 (表2)

種々の病態での検討に先立って、正常者を幼児、成年、老年に区分し、各々 20人、50人、20人について Plasminogen, Plasmin inhibitor, について検討を行った。

幼児: Plasminogen 値は最高 8.0cu/ml, 最低 4.2cu/ml, 平均値及び標準偏差は 5.89 ± 1.02. Plasmin inhibitor 値は最高 53.4cu/ml, 最低 40.0cu/ml,

表2 健康人年齢別線溶系因子測定値 (cu/ml)

	幼 年	成 年	老 年
Plasminogen	5.89±1.02	5.10±1.13	4.67±0.36
Plasmin Inhibitor	46.04±5.04	42.50±5.07	33.50±4.02

表3 術前の線溶系因子測定値 (cu/ml)

	老 年 者 群		対 照 群	
	胃十二指腸潰瘍	胃 癌	胃十二指腸潰瘍	胃 癌
Plasminogen	4.44±0.82	3.56±0.32	4.83±1.01	4.66±1.10
Plasmin Inhibitor	30.16±3.77	28.16±4.51	35.80±3.09	33.45±3.26

(P<0.05)

平均値及び標準偏差は46.04±5.04.

成年: Plasminogen 値は最高 7.6cu/ml, 最低 3.48cu/ml, 平均値及び標準偏差は 5.10±1.13/. Plasmin inhibitor 値は最高 49.6cu/ml, 最低 31.2cu/ml, 平均値及び標準偏差は 42.5±5.07.

老年: Plasminogen 値は最高 5.27 cu/ml, 最低 3.52 cu/ml, 平均値及び標準偏差は 4.67±0.36. Plasmin inhibitor 値は最高 39.0cu/ml, 最低 20.0cu/ml, 平均値及び標準偏差は 33.5±4.02.

ii) 胃疾患における術前の線溶系因子ならびに凝固系因子の測定値

1) 術前の線溶系因子 (表3)

(1) Plasminogen

対照群胃十二指腸潰瘍症例

最高 6.4cu/ml, 最低 3.8cu/ml, 平均値及び標準偏差は 4.83±1.01.

対照群胃癌症例

最高 6.0cu/ml, 最低 2.8cu/ml, 平均値及び標準偏差は 4.66±1.10.

老年者群胃十二指腸潰瘍症例

最高 5.8cu/ml, 最低 3.7cu/ml, 平均値及び標準偏差は 4.44±0.82.

老年者群胃癌症例

最高 4.2cu/ml, 最低 2.6cu/ml, 平均値及び標準偏差は 3.56±0.32.

(2) Plasmin inhibitor

対照群胃十二指腸潰瘍症例

最高 49.9cu/ml, 最低 36cu/ml, 平均値及び標準偏差は35.8±3.1.

対照群胃癌症例

最高 38.8cu/ml, 最低 29.8cu/ml, 平均値及び標準偏差は 33.5±3.3.

老年者群胃十二指腸潰瘍症例

最高 37.6cu/ml, 最低 26.6cu/ml, 平均値及び標準偏差は30.2±3.8.

老年者群胃癌症例

最高 33.2cu/ml, 最低 22.2cu/ml, 平均値及び標準偏差は28.2±4.5.

2) 術前の凝固系因子測定値 (表4)

血小板数, 出血時間, PT, APTT, においては疾患による特徴は認めなかったため, 老年者群, 対照群の区分のみとした.

(1) 血小板数

対照群: 20~30万/cmm, 平均値及び標準偏差は25.5±4.6.

老年者群; 16~29万/cmm, 平均値及び標準偏差は 23.8±3.9.

(2) 出血時間

対照群: 1分30秒~4分30秒, 平均値 2分49秒

表4 術前の凝固系因子測定値

	老年者群	対 照 群
出 血 時 間 (分)	2分47秒	2分49秒
活性化部分トロンボプラスチン時間 (秒)	26.5±3.9	27.0±2.3
プロトロビン時間(秒)	11.9±0.8	12.2±0.9
血 小 板 数 (万/cmm)	23.8±3.9	25.5±4.6

老年者群：1分30秒～5分，平均値2分47秒

(3) PT

対照群：11.3～13.4秒，平均値及び標準偏差は12.2±0.9. 老年者群：11.0～13.2秒，平均値及び標準偏差は11.9±0.8.

(4) APTT

対照群：23.8～31.2秒，平均値及び標準偏差は27±2.3. 老年者群：22.7～32.8秒，平均値及び標準偏差は26.5±3.9.

(5) フィブリノーゲン量 (表5)

対照群胃十二指腸潰瘍症例：210～344 mg/dl，平均値及び標準偏差254±53.8.

対照群胃癌症例：275～486 mg/dl，平均値及び標準偏差310±88.8.

老年者群胃十二指腸潰瘍症例：230～420 mg/dl，平均値及び標準偏差298±80.

老年者群胃癌症例：290～428 mg/dl，平均値及び標準偏差347±91.6.

小 括

Plasminogen, Plasmin inhibitor 両者とも，各年代の正常者値と比較すると良性疾患では低値を示す症例が多く認められたが，推計学的には有意の差異を認めなかった. 一方悪性疾患では推計学的に有意の差異を認めた. 血小板数，出血時間，PT，及びAPTTには，疾患，年齢による差異は認められず，いずれも正

常域値内に含まれていた. フィブリノーゲン量は両群とも胃癌症例に増加傾向を示していた.

iii) 経過中に於ける線溶系因子ならびに凝固系因子の変動

1) 線溶系因子

Plasminogen (表6, 図2, 3)

対照群胃十二指腸潰瘍症例では，術中30分では最高4.9cu/ml から最低2.1cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は3.25±1.06. 術中60分では最高5.8cu/ml から最低2.4cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は4.02±1.20. 術中120分では最高5.7cu/ml から最低2.8cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は4.37±0.77. 第1病日では最高6.2cu/ml から最低3.3cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は4.79±1.08. 第7病日では最高6.0cu/ml から最低3.4cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は4.99±1.03. 対照群胃癌症例では，術中30分では最高4.9cu/ml から最低2.4cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は3.71±1.07. 術中60分では最高5.2cu/ml から最低2.5cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は3.83±1.04. 術中120分では最高4.7cu/ml から最低3.2cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は4.03±0.38. 第1病日では最高5.8cu/ml から最低3.8cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は4.64±1.01. 第7病日では最高6.2cu/ml から最低3.3cu/ml を示し，平均値及び標準偏差は4.57±1.15. 老年者群胃十二指腸潰瘍症例では，術中30分では最高

表5 術前フィブリノーゲン測定値

	老年者群		対照群	
	胃十二指腸潰瘍	胃癌	胃十二指腸潰瘍	胃癌
フィブリノーゲン (mg/dl)	298±80	347±91.6	254±53.8	310±88.8

表6 経過中に於ける Plasminogen (cu/ml) の変動

	老年者群		対照群	
	胃十二指腸潰瘍	胃癌	胃十二指腸潰瘍	胃癌
術前	4.44±0.82	3.56±0.32	4.83±1.01	4.66±1.10
術中30分	3.87±0.71	2.98±0.48	3.25±1.06	3.71±1.07
60分	3.79±0.88	3.04±0.49	4.02±1.20	3.83±1.04
120分	4.03±0.78	3.06±0.73	4.37±0.77	4.03±0.38
第1病日	4.17±0.83	3.15±0.62	4.79±1.08	4.64±1.01
第7病日	4.23±0.69	3.42±0.78	4.99±1.03	4.57±1.15

(P<0.05)

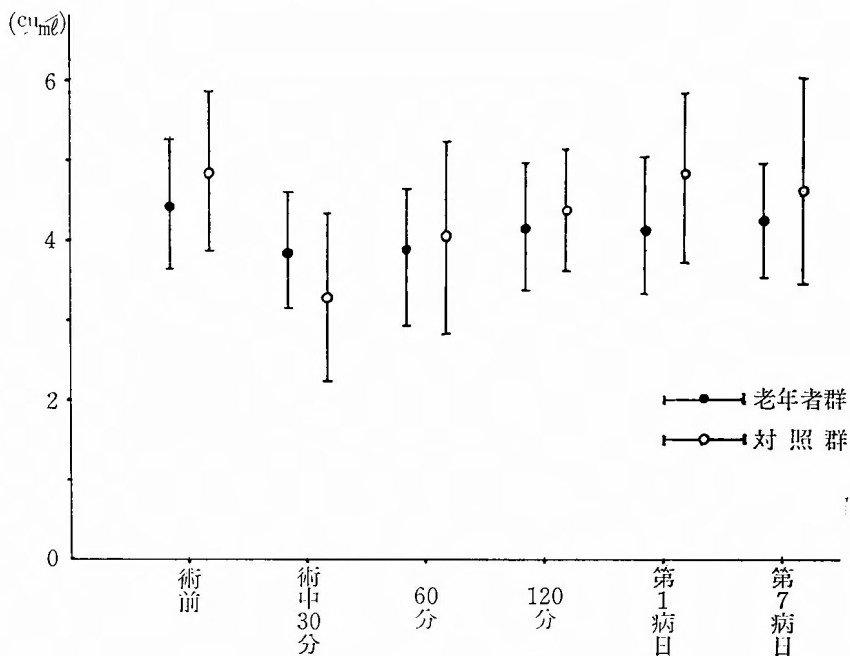


図2 胃十二指腸潰瘍症例の手術侵襲時における Plasminogen (cu/ml) の変動

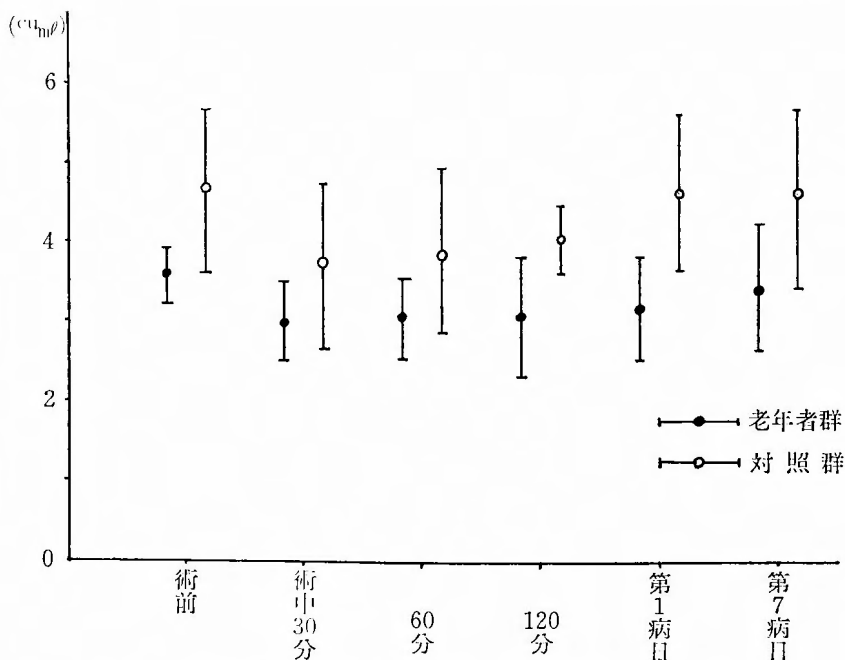


図3 胃癌症例の手術侵襲時における Plasminogen (cu/ml) の変動

4.2cu/ml から最低2.2cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 3.87 ± 0.71 。術中60分では最高 4.8cu/ml から最低 2.3cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 3.79 ± 0.88 。術中120分では最高5.1cu/ml から最低 2.9cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 4.03 ± 0.78 。第1病日では最高 5.5cu/ml から最低 3.8cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 4.17 ± 0.83 。第7病日では最高5.5cu/ml から最低3.1cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 4.23 ± 0.69 。老年者群胃癌症例では、術中30分では最高 3.9cu/ml から最低 2.2cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 2.98 ± 0.48 。術中60分では最高3.8cu/ml から最低 2.0cu/ml を示し、平均値及び

標準偏差は 3.04 ± 0.49 。術中120分では最高4.0cu/ml から最低2.0cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 3.06 ± 0.73 。第1病日では最高4.2cu/ml から最低2.1cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 3.15 ± 0.62 。第7病日では最高4.2cu/ml から最低2.3cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 3.42 ± 0.78 。

Plasmin inhibitor (表7, 図4, 5)

対照群胃十二指腸潰瘍症例では、術中30分では最高37.1cu/ml から最低22.1cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 29.1 ± 5.31 。術中60分では最高39.2cu/ml から最低27.6cu/ml を示し、平均値及び標準偏差は 30.3 ± 3.80 。術中120分では最高38.5cu/mlから最低24.0cu

表7 経過中に於ける Plasmin Inhibitor (cu/ml) の変動

	老年者群		対照群	
	胃十二指腸潰瘍	胃癌	胃十二指腸潰瘍	胃癌
術前	30.16 ± 3.77	28.16 ± 4.51	35.80 ± 3.09	33.45 ± 3.26
術中30分	28.38 ± 8.41	22.57 ± 4.92	29.10 ± 5.31	28.21 ± 5.58
60分	25.84 ± 7.37	24.58 ± 3.45	30.30 ± 3.80	27.11 ± 5.17
120分	28.53 ± 7.44	25.70 ± 6.87	31.42 ± 3.92	30.10 ± 0.78
第1病日	30.27 ± 7.59	25.30 ± 3.23	33.10 ± 4.24	32.68 ± 4.23
第7病日	30.46 ± 5.54	27.93 ± 3.69	35.45 ± 6.79	33.75 ± 6.73

($P < 0.05$)

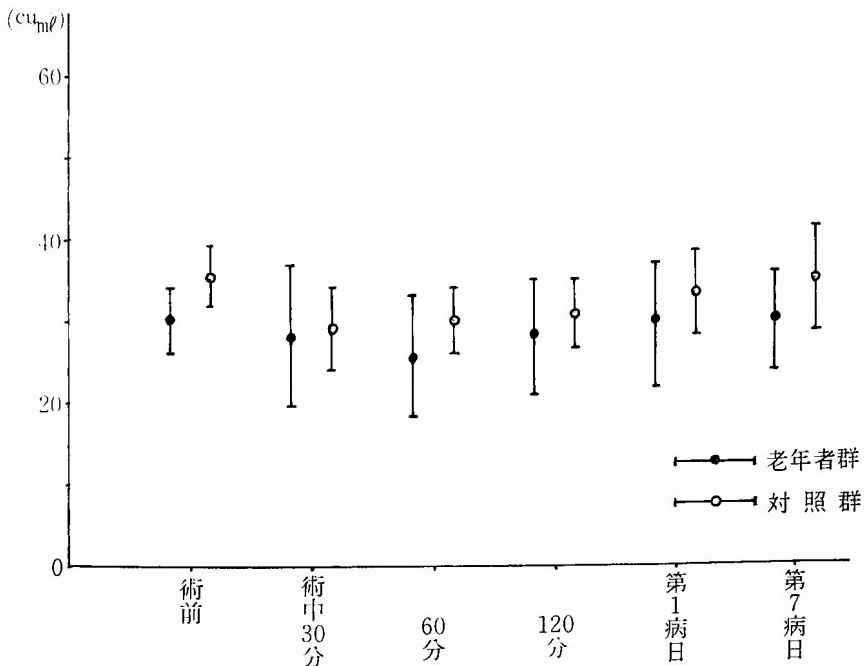


図4 胃十二指腸潰瘍症例の手術侵襲時における Plasmin Inhibitor (cu/ml) の変動

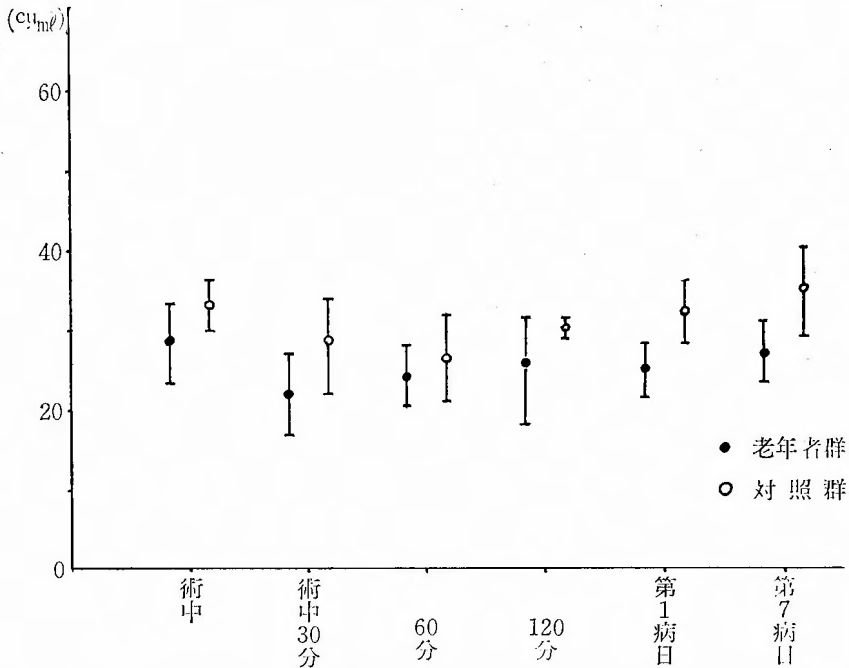


図5 胃癌症例の手術侵襲時における Plasmin Inhibitor (cu/ml) の変動

/ml を示し、平均値及び標準偏差は 31.4 ± 3.92 。第1病日では最高40.5cu/mlから最低28.7cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 33.1 ± 4.2 。第7病日では最高44.6cu/mlから最低24.4cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 35.5 ± 6.8 。対照群胃癌症例では、術中30分では最高34.2cu/mlから最低20.2cu/mlを示し、平均値及び標準偏差 28.2 ± 5.6 。術中60分では最高35.6cu/mlから最低17.8cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 27.1 ± 5.2 。術中120分では最高32.7cu/mlから最低23.6cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 30.1 ± 0.8 。第1病日では最高39.2cu/mlから最低25.4cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 32.7 ± 4.2 。第7病日では最高45.5cu/mlから最低24.6cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 33.8 ± 6.7 。老年者群胃十二指腸潰瘍症例では、術中30分では最高39.7cu/mlから最低17.3cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 28.4 ± 8.4 。術中60分では最高36.0cu/mlから最低16.1cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 25.8 ± 7.4 。術中120分では最高38.1cu/mlから最低19.8cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 28.5 ± 7.4 。第1病日では最高39.5cu/mlから最低21.5cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 30.3 ± 7.6 。第7病日では最高42.3cu/mlから最低23.8cu/mlを示し、平均値及び

標準偏差は 30.5 ± 5.5 。老年者群胃癌症例では、術中30分では最高28.2cu/mlから最低14.8cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 22.6 ± 4.9 。術中60分では最高32.7cu/mlから最低19.2cu/mlを示し、平均値及び標準偏差 24.6 ± 3.5 。術中120分では最高33.5cu/mlから最低16.8cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 25.7 ± 6.9 。第1病日では最高30.7cu/mlから最低20.9cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 25.3 ± 3.2 。第7病日では最高34cu/mlから最低21.4cu/mlを示し、平均値及び標準偏差は 27.9 ± 3.7 。

2) 凝固系因子

全症例について、術中60分、第1病日、および第7病日に測定した。

出血時間 (図6)

術中及び第1病日で正常域値内での変動が激しく、一定の傾向を認めなかった。第7病日には略々術前値に回復していた。平均値で表示すると、術中及び第1病日で認めた一定傾向のない変動が確認出来なくなるため対照群、老年者群より無作為に5症例ずつ図示した。

血小板数 (表8)

対照群では、術中27~18万/cmm、平均値及び標準

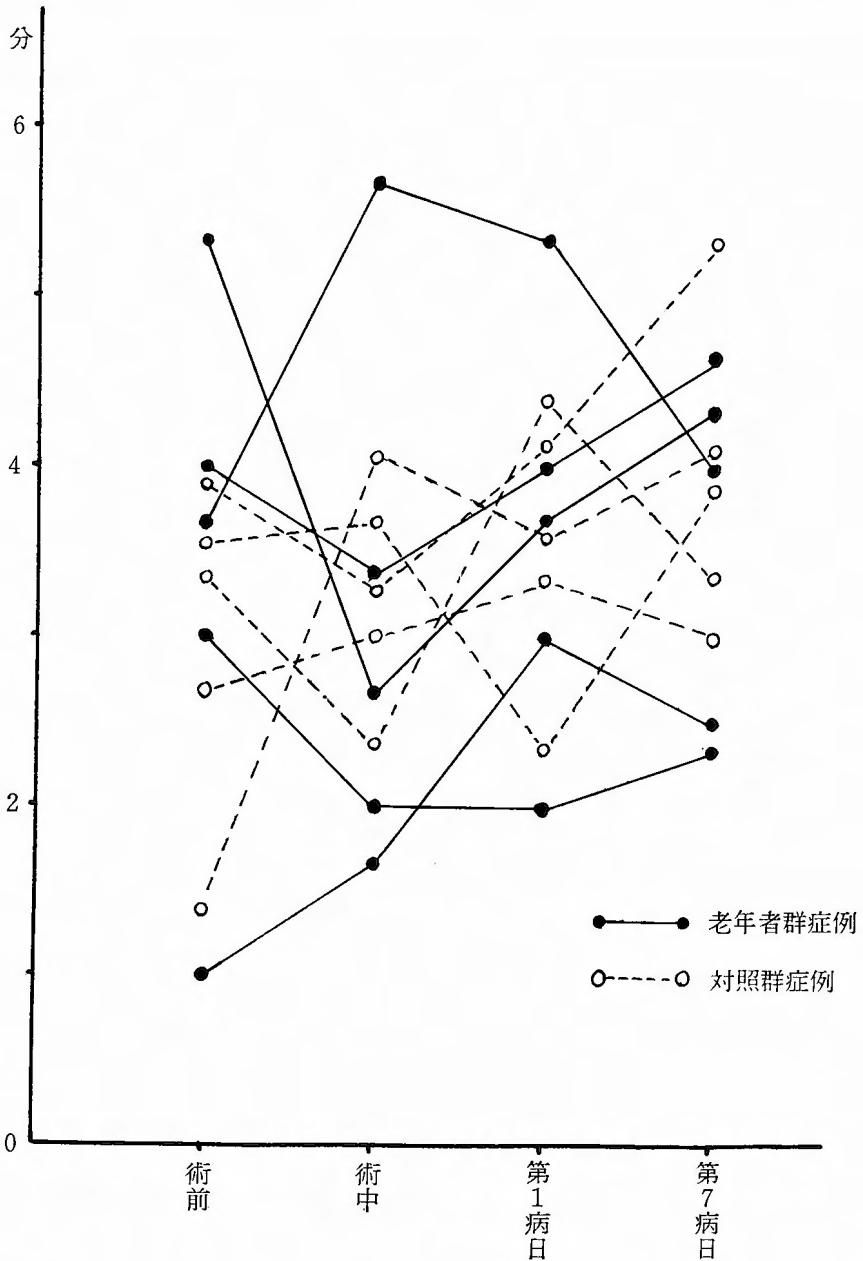


図6 出血時間

偏差は 21.2 ± 3.2 。第1病日 $29.5 \sim 20$ 万/cmm, 平均値及び標準偏差は 25.1 ± 3.5 。第7病日 $35 \sim 25$ 万/cmm 平均値及び標準偏差は 29.0 ± 3.9 。老年者群では, 術中 $24 \sim 15$ 万/cmm, 平均値及び標準偏差は 19.9 ± 3.5 。第1病日 $25 \sim 17.3$ 万/cmm, 平均値及び標準偏差は 20.8 ± 3.9 。第7病日 $34 \sim 20$ 万/cmm, 平均値及び標準偏差は 28.6 ± 4.5 。

APTT (表9)

対照群では, 術中 $27.4 \sim 22.4$ 秒, 平均値及び標準偏差は 24.7 ± 1.7 。第1病日 $34.9 \sim 24.5$ 秒, 平均値及び標準偏差は 27.8 ± 3.5 。第7病日 $31.2 \sim 27.2$ 秒, 平均値及び標準偏差は 28.7 ± 2.6 。老年者群では, 術中 $29.6 \sim 20.5$ 秒, 平均値及び標準偏差は 24.9 ± 4.1 。第1病日 $30.8 \sim 23.2$ 秒, 平均値及び標準偏差は 25.5 ± 3.1 。第7

表8 血小板数(万/cmm)

	老年者群	対照群
術前	23.8±3.6	25.5±4.6
術中	19.9±3.5	21.2±3.2
第1病日	20.8±3.9	25.1±3.5
第7病日	28.6±4.5	29.0±3.9

(P<0.05)

表9 活性化部分トロンボプラスチン時間(秒)

	老年者群	対照群
術前	26.5±3.7	27.0±2.3
術中	24.9±4.1	24.7±1.7
第1病日	25.5±3.1	27.8±3.5
第7病日	25.9±3.8	28.7±2.6

(P<0.05)

表10 プロトロンビン時間(秒)

	老年者群	対照群
術前	11.9±0.8	12.1±0.9
術中	11.9±0.7	12.0±0.9
第1病日	12.1±0.9	12.1±1.1
第7病日	12.0±0.9	12.7±0.6

(P<0.05)

病日 31.4~21.6秒, 平均値及び標準偏差は 25.9±3.8.

PT (表10)

対照群では, 術中 13.4~11.0秒, 平均及び標準偏差は 12.0±0.9. 第1病日 13.4~10.8秒, 平均値及び標準偏差は 12.1±1.1. 第7病日 14.3~11.5秒, 平均値及び標準偏差は 12.7±0.6. 老年者群では, 術中 13.4~11.2秒, 平均値及び標準偏差は 11.9±0.4. 第1病日 13.0~10.7秒, 平均値及び標準偏差は 12.1±0.9. 第7病日 12.8~11.2秒, 平均値及び標準偏差は 12.0±0.9.

フィブリノーゲン量 (表11)

表11 フィブリノーゲン量 (mg/dl)

	老年者群		対照群	
	胃十二指腸潰瘍	胃癌	胃十二指腸潰瘍	胃癌
術前	298±70	347±92	254±53	310±88
術中	245±64	284±87	208±17	265±50
第1病日	435±90	472±80	391±79	504±80
第7病日	356±85	376±70	286±38	330±80

(P<0.05)

対照群胃十二指腸潰瘍症例では, 術中 240~196mg/dl, 平均値及び標準偏差は 208±17. 第1病日 542~320mg/dl, 平均値及び標準偏差は 391±79. 第7病日 338~200mg/dl, 平均値及び標準偏差は 286±38. 対照群胃癌症例では, 術中 340~220mg/dl, 平均値及び標準偏差は 265±50. 第1病日 688~340mg/dl, 平均値及び標準偏差は 504±80. 第7病日 414~248mg/dl, 平均値及び標準偏差は 330±80. 老年者群胃十二指腸潰瘍症例では, 術中 360~190mg/dl, 平均値及び標準偏差は 245±64. 第1病日 582~290mg/dl, 平均値及び標準偏差は 435±90. 第7病日 550~210mg/dl, 平均値及び標準偏差は 356±85. 老年者群胃癌症例では, 術中 390~180mg/dl, 平均値及び標準偏差は 284±87. 第1病日 638~354mg/dl, 平均値及び標準偏差は 472±80. 第7病日 540~270mg/dl, 平均値及び標準偏差は 376±70.

小 括

Plasminogen

対照群胃十二指腸潰瘍症例では, 術前値に比して術中値はいずれも有意の低値を示している. 術中値各々の間には有意の差異はない. 術前値と第1病日値, 第7病日値との間には有意の差異は認めなかった. 対照群胃癌症例も同傾向を認めた. 一方老年者群では, 術前値と術中 30分, 60分, 120分値とでは, いずれも有意の低値にあり, 術中値各々には差異は認めなかった. 術前値と第1病日値, 第7病日値との間には有意の差異は認めなかったが減少の傾向にあった.

Plasmin inhibitor

対照群では, 術前値と術中 30分, 60分, 120分値との比較では術中値に有意の低値を認めた. 術前値と第1病日値, 第7病日値とでは有意の差異は認めなかった. 老年者群胃十二指腸潰瘍症例では, 術前値と術中値の比較で, 60分値との間に有意の差異, 30分値, 120分値とでは低下の傾向を認めた. 老年者群胃癌症例で

は、術前値と術中値、第1病日値、第7病日値を比較すると、術前値は有意の低下、第1病日値は低下の傾向、第7病日値とでは差異を認めなかった。

APTT, PT,

両群とも手術侵襲による変動は認められなかった。

血小板数

両群ともに術中の減少傾向、第1病日には回復し、第7病日には増加傾向にあった。

フィブリノーゲン量

両群ともに術中は術前に比し、有意に減少するが、第1病日では著明では著明に増、対照群では第7病日で略々術前値に回復しているが、老年者群ではまだ増加傾向を認めた。

以上の結果から、外科的侵襲によって、Plasminogen, Plasmin inhibitor 両者共低下する。この事は両因子が線溶亢進が発現した結果消費されたと考えられる。出血時間、APTT, PT, 血小板数及びフィブリノーゲン量には年齢及び疾患による特徴的な変化はなく、各々に一定の侵襲による変化を認めた。

総 括

1) 年齢による線溶系因子の変化<健康人>

加齢によって、Plasminogen, Plasmin inhibitor 共に減少の傾向にあった。通常の場合前値に比して、その後の経過中の値の変動(減少)は線溶亢進の結果と考えられる。しかし著者の成績は線溶亢進の結果とは考えられず、老齢化に伴う線溶因子の合成能の低下と考えられる。

2) 胃疾患と線溶

胃十二指腸潰瘍では、岡本ら²⁴⁾、及び長谷川ら²⁵⁾、はそれぞれ8例中7例、14例中10例に線溶亢進を認め、その他³²⁾⁵³⁾、も線溶亢進を認めたと報告している。冠木¹⁰⁾は activator 活性の亢進。里見¹¹⁾は whole plasmin 値の亢進を20例中5例、Euglobulin 溶解時間亢進20例中4例に認め、術前よりの Activator 活性の増加、線溶活性準備状態の存存を示唆している。又山本²⁶⁾、鈴木²⁷⁾、山田²⁸⁾、らは Euglobulin 溶解時間、平板法にては \leq 正常値内にあるとしている。岡本²⁴⁾、長谷川²⁵⁾、里見¹¹⁾、Cohen²⁹⁾、山下³⁰⁾、斎藤³¹⁾などは胃癌では線溶亢進を認めているが、一方、服部³²⁾、山本³³⁾、鈴木²⁷⁾、阿部³⁴⁾らは線溶能の低下を認めたと報告している。著者の検索では胃十二指腸潰瘍症例の Plasminogen, Plasmin inhibitor 値は同年代の健康人

値に比して低下の傾向。胃癌症例では推計学的に有意の低値を認めた。この結果健康人に比較して胃十二指腸潰瘍、胃癌ともに低線溶能傾向の状態にあると考えられた。

3) 胃疾患と凝固系因子

出血時間、APTT, PT, 及び血小板数には年齢的差異、疾患による差異は認めなかった。フィブリノーゲン量について、悪性腫瘍におけるフィブリノーゲン量の増加は古くから知られており³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾、凝固能亢進の結果癌患者に血栓症が多く認められるという報告³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾も多い。胃癌では進行程度及び組織型分類とフィブリノーゲン量との関係についての報告⁴¹⁾がある。著者の検索では、胃十二指腸潰瘍に比して胃癌に推計学的に有意の増加を認めた。

4) 手術侵襲と凝固, 線溶

線溶系

外科手術による線溶の発現については、1937年、Macfarlane⁴⁾によって主張され、その後追試確認されたが、それは手術侵襲により線溶が亢進するという事実のみの報告であった。その後 Astrup⁴³⁾、Kaulla⁴⁴⁾、などによる新しい測定法の開発によって、線溶動態を分析的に測定する方向へ進んだ。粟津⁴⁵⁾は、術直後血中の Plasminogen 量は多少変化するが、Plasminogen が活性化され Plasmin が増加する。Activator は手術直後に増加している場合が多いと述べ、外科的侵襲による組織 Activator の流血中への流入によって血中 Plasminogen の Plasmin への転換を示唆している。又 inhibitor には一定の傾向がみられなかったと報告した。冠木¹⁰⁾は Proactivator, Plasminogen 両者にはほとんど変化がみられず、線溶の亢進は組織 activator の血中流入による血中 activator の増量によるとした。又亢進は一過性で、術中～術直後にみられ、手術の大小に比例すると述べている。里見¹¹⁾は、術直後では線溶亢進を認め、第1病日では正常範囲に復する。手術の大小に比例する傾向にあると述べている。村上¹²⁾は、線溶現象は術中から術直後にかけて陽性を呈し、24時間後には陰性化する症例が多い。Plasminogen 値には大きな変動なく、手術程度とはさほど関係なくおこっている。原因としては損傷組織からの Activator 逸出、手術創修復機序としての多発性血栓の影響、血中カテコールアミン上昇などの要因に、さらに未知の因子が加わった複雑なものと推定されるとした。Ygge⁴⁾は、Plasminogen 濃度は手術後、第1日目に種々の低下を認め、年齢、手術の大小

には関係ないと報告している。加藤⁹⁾、勝俣⁴⁶⁾は、手術の大小に比例する。橋本⁴⁷⁾は、術中の線溶亢進は一過性で、術後24時間ではむしろ線溶の低下を認め、胃潰瘍と胃癌では、相違を認めていない。その他⁴⁸⁾⁴⁹⁾、などの研究報告がある。著者の検索においては、対照群、老年者群とも疾患に関係なく、Plasminogen, Plasmin inhibitor, とも術中は有意の低値を示し、対照群では第1病日に術前値に回復しているが、老年者群では遅延して第7病日に回復を認めている。手術侵襲によって末梢血中の Plasminogen の減少は Plasminogen の消費、即ちの Plasmin への変換を増し、Plasmin inhibitor の減少は、生じた Plasmin を抑制するための消費的減少と考えられる。つまり手術侵襲により線溶は発現する。手術中の線溶の発現は手術操作による組織損傷部位より遊離された Activator の血流中への逸出、組織損傷に起因する凝固過程の進展にともなう線溶の亢進、又は stress による亢進、など諸因子が色々な程度に組合わさって発現してくるものと考えられる。

凝固系

多くの報告者⁴⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵²⁾によって、術後は凝固亢進状態にあると報告されている。それを要約すると、出血時間は術直後一過性の短縮又は一定の傾向が得られない。PT は軽度延長の傾向にある。血小板数は術中から術直後にかけて減少し、第1病日にはほぼ術前値に復し、以後2週位は術前値以上に高値を示す。フィブリノーゲン量は術直後減少するが、術後第1～2病日には急増、以後徐々に減少し、第1～2週で術前値に復する。著者の検索では、出血時間は術中から第1病日で正常域内で変動し、一定の傾向は認めなかったが第7病日には略々術前値に回復していた。

又 APTT, PT には変動を認めなかった。血小板数は術前に比し術中減少傾向、第1病日には回復、第7病日には増加傾向にあった。フィブリノーゲン量は術中減少、第1病日著明に増加、第7病日には略々術前値に回復していた。以上の様に手術侵襲と凝固、線溶の関係は術中線溶亢進状態、術後第1週目頃までは凝固亢進状態にあると解された。そして老年、成年をとわず血液凝固・線溶のうえからは、術中術後を通して、この様な不均衡な状態でかろうじて恒常性が維持されており、他の引き金の因子が加わると比較的容易に、出血、血栓症、血管内血液凝固症候群 (DIC) などが発現する可能性を持っていると考えられる。

5) 老人外科と線溶系

胃十二指腸潰瘍症例では、ほぼ若年者症例と同様な傾向にあり、術中に線溶亢進が発現するが、第1病日には回復を認めた。一方胃癌症例では第1病日に於ても亢進状態が続き、第7病日には略々回復しているが、まだ亢進状態が続いている症例が多く認められた。老年者胃癌症例では両因子の回復が遅延している。しかしながら術中、術後に病的出血、DIC、などの合併症は1例も発症をみなかった事から、この回復遅延の原因は加齢及び疾患の影響による合成能の低下と考えられる。

結 語

胃疾患における末梢血凝固線溶系因子の変動を手術侵襲を加えて、老年者と若年者に区分し検討を加えた。

1) 健康人における線溶系

健康人の線溶系因子を幼年、成年、老年に区分し測定した。その結果加齢とともに線溶各因子の低下を認めた。

2) 胃疾患症例の術前線溶系

胃十二指腸潰瘍

同年代の健康人値に比して線溶各因子の低下傾向を示す症例を多く認めたが推計学的には有意の差異を認めなかった。

胃癌

同年代の健康人値に比して線溶各因子は推計学的に差異を認めた。

3) 手術侵襲時における線溶系の変動

術中線溶亢進が発現する。そして若年者胃十二指腸潰瘍症例、胃癌症例、老年者胃十二指腸潰瘍症例では第1病日に回復を認めたが、老年者胃癌症例では回復が遅延し、第7病日にはほぼ回復していた。又全症例を通じて Plasminogen activator 活性を測定することは出来なかった。

4) 出血時間は年齢に関係なく、術中から第1病日には正常域内での変動を認めたが、一定の傾向なく、第7病日には術前値に回復していた。

5) APTT, PT は全群とも変動を認めなかった。

6) 血小板数は全群とも術中に減少し、第1病日には回復し、第7病日には増加傾向にあった。

7) フィブリノーゲン量は、第1病日では著明に増加した。若年者群では第7病日に術前値に回復していたが、老年者群では第7病日においても未だ増加傾向にあった。

8) 高齢者手術，ことに高齢者胃癌の手術に際しては，凝固，線溶の面から充分な配慮が望まれる。

稿を終るにあたり，御指導御校閲を頂いた栗津三郎教授，竹内節夫助教授，鈴木孝雄講師，本学生化学教室浅田敏雄教授，五十嵐紀子助手ならびに本学第2外科教室員各位に深謝致します。

なお本稿の一部は第75回日本外科学会総会，第17回日本臨床血液学会総会，第9回日本消化器外科総会および昭和49年度，50年度文部省総合研究老人外科（高齢者の手術侵襲と術後管理に関する総合的研究）にて発表した。

文 献

- 1) Macfarlane, R. G.: Fibrinolysis following operation. *Lancet* 1: 10, 1937.
- 2) Clifton, E. E., et al.: Hemorrhage during and after operation secondary to changes in the clotting mechanism. *Surg* 40: 37, 1956.
- 3) Olow, B.: Pre- and postoperative changes in the fibrinolytic activity and coagulation of the blood. *Acta Chir Scand* 125: 440, 1963.
- 4) Ygge, J.: Changes in blood coaguration and fibrinolysis during the postoperative period. *Am J Surg* 119:225, 1970.
- 5) Scutter, R. D., et al.: Relationship of fibrinolytic system to postoperative thrombotic phenomena. *Arch Surg* 107: 292, 1973.
- 6) 栗津三郎，他：手術侵襲による Plasminogen activator および Fibrinolytic activity の変動。外科 21: 1161, 1959.
- 7) 栗津三郎：外科的侵襲時に於ける線溶現象。日本血液学会雑誌 28: 351, 1965.
- 8) 吉本弘政：手術侵襲の止血機構に及ぼす影響について。大阪大学医学部雑誌 11: 4879, 1959.
- 9) 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.
- 10) 冠木徹彦：手術前後の線維素溶解現象の動態に関する臨床的研究。日外会誌 72: 786, 1971.
- 11) 里見孝弘：手術侵襲による血液線溶現象に関する臨床的研究。日大医学雑誌 31:355, 1972.
- 12) 村上文夫：手術と線溶系。日本医師会雑誌 70: 1179, 1972.
- 13) 神前五郎：手術と出血血栓。血液と脈管 3: 1163, 1972.
- 14) 小代正隆，他：癌患者手術前後における凝固線溶系の動態。プラスミン研究会報告集14回：112, 1974.
- 15) 安部 英：線維素溶解測定における抗固剤，ことにクエン酸の影響。医学のあゆみ 28: 452, 1959.
- 16) Ltv, T. H. and Mertz, T. E.: Studies on plasminogen IX, purification of human plasminogen from Cohn fractionation III by affinity chromatography. *Canad J Biochem* 47: 1055 1971.
- 17) 五十嵐紀子，浅田敏雄，他：アフィニティクロマトグラフィーを用いる線溶能の検査。臨床検査 17: 713, 1973.
- 18) 五十嵐紀子，他：アフィニティクロマトの応用による新しい線溶系の測定法。東邦医学会雑誌 21: 478, 1974.
- 19) 松本光民：アフィニティクロマトグラフィーによる線溶系の測定。日本血液学会雑誌，37: 56, 1974.
- 20) 五十嵐紀子，他：プラスミン，プラスミノゲン，抗プラスミン測定法。臨床病理，24: 307, 1976.
- 21) 金井 泉，他：臨床検査提要。東京金原出版 1972.
- 22) 金井 泉，他：臨床検査提要。東京金原出版 1972.
- 23) 金井 泉，他：臨床検査提要。東京金原出版 1972.
- 24) 岡本歌子，他：ヒト血清の Whole Plasmin値測定法と測定値の動揺範囲。総合医学 17: 665, 1960.
- 25) 長谷川弥人：消化器疾患と線溶。線溶現象の基礎と臨床：234, 1966.
- 26) 山本裕夫：消化管と線溶系。日本医師会雑誌 70: 1167, 1972.
- 27) 鈴木孝雄：胃疾患における病理的生理的因子を考慮した組織——血管壁——血液の線溶系の変動に関する研究。日外室，42: 357, 1973.
- 28) 山田 欽，他：胃十二指腸潰瘍における線溶活性について。プラスミン研究会報告集第12回：31, 1972.
- 29) Cohen, S. N., et al.: Fibrinolysis. *New Eng J Med* 259: 1103, 1958.
- 30) Yamashita, H. et al.: On the changes of plasmin activity caused by radiation treatment in cancer patients and effects of antiplasmin administration. *Keio J Med* 10: 195, 1961.
- 31) 齊藤達雄，他：癌患者の線溶凝固系および制癌剤と Urokinase 併用の治療効果。医用酵素 1: 190, 1974.
- 32) 服部和彦，他：消化性潰瘍ならびに胃癌患者の血中プラスミン活性について。日本消化器病学会雑誌，63: 1141, 1966.
- 33) 山本政勝：癌治療と凝固線溶系。最新医学 26: 365, 1971.
- 34) 阿部恒男，他：癌の線溶系について。癌の臨床 15: 785, 1969.
- 35) Gram, M. C.: The results of a new method for determining the fibrin percentage in blood plasma. *Acta Med Scand* 56: 107, 1922.
- 36) Mider, G. B., et al.: The effect of neoplastic and allied diseases on the concentration of

- the plasma proteins. *Cancer* 3: 56, 1950.
- 37) 田崎勇三, 他: 癌と Fibrinogen. *癌* 47: 487, 1956.
- 38) Henderson, P. H. Jr. . Multiple migratory thrombophlebitis associated with ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynec* 70: 452, 1955.
- 39) Perlow, S and Daniels, J. L.: Venous thrombosis and obscure visceral carcinoma. *Arch Int Med* 97: 184, 1956.
- 40) Waterburg, L. S. and Hampton, J. W. : Hypercoagulability with malignancy. *Angiology* 18: 197, 1967.
- 41) 近田千尋: 癌の転移と血中フィリノーゲン値の動態について. *医用酵素* 1: 374, 1975.
- 42) Macfarlane, R. G. and Biggs, R. . Observations on fibrinolysis spontaneous activity associated with surgical operations, trauma. *Lancet* 2: 862, 1946.
- 43) Astrup, T., Mullertz, S. : The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity, *Arch Biochem Biophys* 40: 346, 1952.
- 44) Kaulla, K. N., Schultz, R. I. . Methods for the evaluation of human fibrinolysis. *Amer J Clin Path* 29: 104, 1958.
- 45) 粟津三郎: 手術による線維素溶解系の変動. *外科治療* 3: 395, 1960.
- 46) 勝俣慶三: 外科的疾患, 特に手術と線維素溶解現象. *日外会誌* 65: 1247, 1964.
- 47) 橋本 健: 手術時の環循血線溶活性の変動, とくに測定法の吟味と活性変動の意義について. *臨床血液* 10: 610, 1969.
- 48) 山田宗之, 他: 手術侵襲と線維素溶解現象(I) とくに手術侵襲と線血中線溶態の変動. *外科* 31: 1201, 1969.
- 49) 今岡真義: 外科手術と線溶現象. 出血と線溶 帝国臓器製薬株式会社 59, 1976.
- 50) Gardikas, C., et al. : Post-operative changes in the results of coagulation tests, *Acta Haemat* 21: 129, 1959.
- 51) Egan, E. : Effect of surgical operation on certain tests used to diagnose intravascular coagulation and fibrinolysis. *Mayo Clin Proc* 49: 658, 1974.
- 52) 美馬 昂, 他: 手術侵襲による酸塩基平衡および止血機構の変化. *日外会誌*, 69: 107, 1972.
- 53) 榊田一男, 他: 胃潰瘍患者の線溶能について プラスミン研究会報告集第12回: 15, 1972.