

# 肺結核手術時合併症としての出血傾向に関する 臨床的並びに実験的研究

## 〔第1篇〕 結核化学療法が止血機構に及ぼす影響

関西医科大学胸部外科学教室（主任 教授 香川 輝正）

京都大学結核研究所第5部（主任 教授 辻 周介）

池 上 達 也

（昭和34年6月30日受付）

### 目 次

緒 言

第1章 研究方法

第1節 検査対象

第2節 検査方法

第2章 研究成績

第1節 毛細血管抵抗

第2節 出血時間

第3節 凝血時間

第4節 血小板数

第5節 プロトロンビン時間

第6節 血餅液量百分比

第7節 トロンボプラスチン生成試験

第8節 血漿蛋白分劃

第9節 骨髓像

第10節 肝機能検査成績

第11節 その他の検査成績

第3章 綜括並びに考按

結 論

### 緒 言

手術時合併症としての出血傾向の発現は単に肺外科領域に於ける問題たるに止まらず、広範な手術侵襲を伴う他の総ゆる外科領域に於て当面の緊急課題の一つとされている処であるが、その成因に関しては次の3項目に大別して検討されるべきであろう。即ち、1)患者個体の諸条件、2)手術侵襲の大小と之に対する患者の反応、3)保存血大量輸血の3者に就いて先づ個別に考慮を要すると思われる。肺手術時に際しての出血傾向発現に就いても全く同様であつて、それ等個々の成因を解明して初めて適確な対策

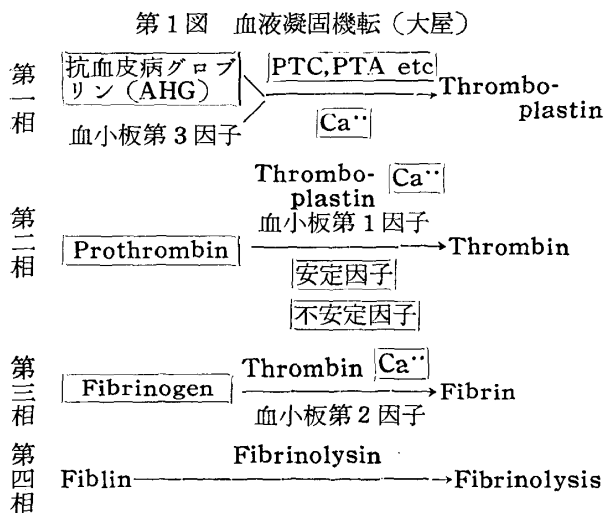
の立案も可能となる。

儲、肺結核外科の領域では行われる手術が侵襲として極めて大なる場合が多く、手術時輸血量にしても大量に上る例が尠なくない。又、胸腔内操作に際して、多量の持続性実質性出血を招来することが多いといつた関係上術中術後の出血傾向に関しては近時多数の研究業績が公けにされつつあるが、上述3項目の第一、結核症自体に於ける止血機構の問題に就いては猶充分に解明されたとは考え難い。著者は先づ、外科手術の対象となる肺結核患者に於ける止血機構障碍に就いて検討するとともに、術中術後にわたる止血機構障碍発現の有無並びに経過を追求し、併せて保存血大量輸血に併うとされる出血傾向に関して実験的研究を行つたので以下に報告する。

儲、我々が実地臨床上取扱う肺結核患者は既に多少に拘らず化学療法剤の投与を受けているのが常であり、従つて今日肺結核症を対象として止血機構を検討するには化学療法剤が之に及ぼす影響を除外して考えることは出来ない。現在化学療法剤として最も普遍的に用いられているのはSM、PAS及びINHであり、これ等はいづれも長期且大量の投与によつて止血機構に何等かの影響を及ぼし得るものと考えられている<sup>42) 47) 48) 65)</sup>。その中特にINHに就いてはこの薬剤の出現当初より出血傾向との関連が種々論議されているが<sup>1) 20) 44) 45) 47) 48)</sup>、現在猶見解の一致をみるに至つていない。

一方止血機構、就中凝血機転に関してはMo-

rawitz の古典的血液凝固学説<sup>38)</sup>に始まり、幾多の変遷を経た後、最近 Stefanini,<sup>62)</sup> Damshak<sup>65)</sup> によつて漸く統一された感がある。我国では大屋等が Stefanini 等の学説に更に若干改変を加えて提唱した血液凝固学説を以つて一応の定説とされているようである。本研究に於ても凝血機転に関しては大屋の説(第1図)に準拠することとした。



## 第1章 研究方法

### 第1節 検査対象

当教室へ入院中の肺結核症例の中 INH 投与を含む諸種化学療法、即ち SM, PAS, INH 3者併用, INH, PAS 併用, INH 単独投与を1カ年以上にわたつて施行したもの及び後述の INH 気管内注入を6カ月以上にわたつて継続したものの総計43例を検査対象とした。

教室では茲数年来重症肺結核患者に対する術前化学療法の一つの試みとして, INH 40mg/cc 生理食塩水溶液を作り, その 10cc 即ち INH 400mg を毎週2回経皮的に輪状軟骨上方で穿刺を加え気管内に直接注入して臨床的に好成績を得ている。かような方法を用いた場合, INH の局所効果もさること乍ら, 血中濃度の上昇も経口投与に比して急速且大であろうとことが当然予想される。全症例43例の中16例にかかる投与方法を行つたので, この16例(以下気管内注入群とする)と他の通常の経口投与方法による27例(以下経口投与群とする)とを比較対照して検

討した。

### 第2節 検査方法

上述の症例を対象として, 止血機構一般に就いて次の諸検査を行つた。

#### 1) 毛細血管抵抗測定

加藤・上林氏陰圧法<sup>17)</sup>に従つた。即ち, 20cc 注射器の先端に短いゴム管を介して小型漏斗を連絡し, この漏斗を胸壁前面に密着させ, 注射筒を一気に 10cc の目盛まで引き, 1分間陰圧を加えた後, その部分の溢血斑数を算え, その多少によつて成績を判定した。正常値は20以下で, それ以上を病的(21乃至40コのを軽度の抵抗減弱, 41以上無数に至るものを高度の抵抗減弱とした。)と見做した。

#### 2) 出血時間測定

Duke 氏法により, Franke 穿刺針を用いて全例にわたつて検査した。正常値は3分以下で, それ以上を病的と見做した。

#### 3) 凝血時間測定

臨床的には Fonio 氏法が一般に行われているようであるが, 実験条件を可及的一定にするために Lea & White 氏法を採用した。本法による正常値を定める為に健康人10名を対照として検査した。健康人の本法による凝血時間は5分28秒乃至12分54秒, 平均7分40秒であり, 13分を越えるものを病的と見做した。

#### 4) 血小板数算定

Rees-Ecker 氏直接法によつて測定した。猶, 本法による正常閾値を定める為に健康人10名を対照として検査し, 正常値として20.6万乃至29.8万, 平均22.4万の値を得た。

#### 5) プロトロンビン時間測定

Quick 氏一段法<sup>51)</sup>によつて検査し, 標準稀釈曲線より, いわゆるプロトロンビン値を算定した。

測定に使用したトロンボプラスチンは家兔の脳髓から作製したものであるが, その製造過程は福武の方法<sup>17)</sup>に従い, アセトンによつて精製したトロンボプラスチン末の乾燥は室温に於て行つた。

又, プロトロンビン時間の標準稀釈曲線の作

製にあつては、健康人5名の蔞酸塩加血漿の混合液を稀釈して標準稀釈系列とした。

6) ヘマトクリット並びに血餅収縮

Wintrobe氏ヘマトクリット管を用いてヘマトクリットを測定した。同時に5ccの目盛附スピッツグラスを用い、Mac Farlane氏法によつて血餅収縮度を測定、血餅液量百分比を算定した。

7) トロンボプラスチン生成試験

全症例の中特に血小板数の著しい減少を示した症例10例に就いて、Biggs及びDouglas<sup>4)</sup>によつて提唱されたトロンボプラスチン生成試験を行つた。試験管数は各例について6本を用いた。即ち、BaSO<sub>4</sub>血漿、血小板浮遊液、並びに血清を加え、これに0.025M CaCl<sub>2</sub>を加えた瞬間から1分置きに各試験管のプロトロンビン時間を6分後まで測定した。

8) 血漿蛋白分割の測定

全例の中プロトロンビン値の低下を示した症例計4例についてTiselius氏電気泳動法により、血漿蛋白分割を観察した。

9) 骨髓像検査

全症例中より血小板数の減少を示した患者5例に就いて骨髓穿刺を行い、Giemsa染色による塗沫標本を作製し検鏡した。

10) 肝機能検査

INH 気管内注入群より8例、INH 経口投与群より16例を全く任意に撰び、モイレングラハト、ルゴール反応、Gross氏反応、コバルト

反応並びにブロムサルファレイン試験を行つた。

11) その他の検査

血小板数算定と同時に全例について赤血球数を算定した。

それ以外に通常の投与方法による化学療法施行例の中、しばしば咯血を反覆した症例4例(症例30, 32, 33, 35)について、Mac Farlane法の畔柳氏変法<sup>29)</sup>によつて線維素溶解現象の有無を検査した。

猶、INH気管内注入群中毛細血管抵値の著明な減弱の認められた症例10例について、INH気管内注入を中止した後3カ月を経て、毛細血管抵抗、出血時間、血小板数、プロトロンビン時間を測定した。

第2章 研究成績 (第1表)

第1節 毛細血管抵抗 (第2表)

毛細血管抵抗はINH 気管内注入群では正常値を示したもの2例(12.5%)、軽度の抵抗減弱を示したもの4例(25%)、高度の抵抗減弱を示したものは10例(62.5%)であつた。之に対して経口投与群では正常値を示したもの9例(33.3%)、軽度の抵抗減弱を示したもの13例(48.2%)、高度の抵抗減弱を示したものが5例(18.5%)であつて、明らかに( $\alpha < 0.01$ )気管内注入群に於て毛細血管抵抗減弱の発現頻度が高くなつている。経口投与群で高度の血管抵

第 1 表

症 例	溢 血 斑 数	出血時間	凝血時間	血小板数 ( $\times 10^4$ )	Ht (%)	血餅収縮度 (%)	血餅液 量百分 比	プロト ロンビン 値 (%)	赤血球数 ( $\times 10^4$ )	線維素 溶 解	
気管内注入群	1	無 数	2'30"	7'40"	15.0	55	36	9	100	441	
	2	無 数	3'00"	8'40"	17.2	50	38	12	95	462	
	3	無 数	6'30"	6'45"	19.2	54	38	8	100	551	
	4	無 数	5'00"	7'20"	18.8	46	44	10	90	540	
	5	無 数	4'00"	14'50"	10.2	44	42	14	80	390	
	6	無 数	3'30"	13'20"	12.4	45	42	13	83	402	
	7	2	2'30"	7'10"	20.0	52	40	8	100	528	
	8	4	2'00"	8'23"	21.2	44	44	12	95	510	
	9	22	4'00"	11'33"	20.0	54	40	8	95	535	
	10	26	3'30"	10'40"	19.6	46	36	18	90	522	
	11	35	3'00"	9'59"	28.2	50	36	14	100	447	
	12	30	2'30"	9'31"	26.4	42	44	14	98	438	
	13	無 数	3'00"	15'09"	22.8	58	32	10	82	448	
	14	無 数	3'00"	14'38"	21.6	52	38	10	80	429	
	15	無 数	2'00"	5'29"	10.0	57	40	3	95	550	
	16	無 数	2'30"	8'24"	13.2	48	38	14	95	526	

	17	38	2'30"	14'01"	22.0	47	42	11	93	389
	18	23	3'00"	11'40"	18.0	46	38	14	100	435
	19	33	2'30"	8'10"	19.2	55	44	1	100	516
	20	27	5'00"	11'29"	13.0	48	42	10	100	460
	21	無数	2'30"	13'25"	19.6	54	40	6	90	570
	22	2	2'30"	13'10"	19.4	41			100	320
	23	25	2'30"	14'22"	18.8	48	40	12	100	421
	24	12	3'00"	10'04"	23.4	50	42	8	92	580
経	25	40	4'00"	11'46"	22.4	52	36	12	92	460
	26	2	1'30"	7'32"	32.0	49	44	7	100	541
	27	17	2'30"	14'45"	13.4	47	44	9	100	496
口	28	34	3'00"	6'22"	24.2	46	42	12	110	490
	29	50	2'00"	12'04"	15.4	48	40	12	100	405
投	30	36	2'30"	10'02"	14.6	50	42	8	83	531
	31	23	2'30"	5'10"	55.0	45	40	15	88	364
	32	26	2'30"	11'08"	30.0	40	44	16	81	314
	33	17	3'00"	12'30"	14.4	53			75	502
与	34	22	2'00"	14'42"	19.4	51			90	530
	35	16	3'00"	9'50"	20.2	49	50	1	90	474
	36	25	2'00"	14'26"	16.0	45	40	15	90	505
群	37	30	4'30"	9'34"	17.0	41	44	15	108	365
	38	15	2'30"	6'59"	23.0	40	40	20	100	405
	39	無数	3'00"	10'32"	13.0	41	42	15	90	505
	40	3	1'30"	5'06"	16.0	46	50	4	82	495
	41	無数	2'30"	12'11"	23.0	44	40	16	100	430
	42	無数	1'30"	9'33"	17.0	42	44	14	106	482
	43	3	2'00"	9'46"	19.2	50	46	4	108	520

第2表 溢血斑測定数 (加藤・上林氏法)

対象	溢血斑数			計
	0~20	21~40	41~無数	
INH気管内注入群	2	4	10	16
経口投与群	9	13	5	27

抗減弱の認められた5例 (症例21, 29, 39, 41, 42) に就いての INH 投与総量は40g乃至60gであり, 毎日 200mg 投与1例, 他は週2回法であつて, 投与量並びに投与方法に関しては他の症例に較べて大差がない。

又, 之等の5例中4例 (症例29, 39, 41, 42) に肝機能検査を行つたが, その中3例に軽微な障害が認められた。

猶, INH気管内注入群で高度の毛細血管抵抗

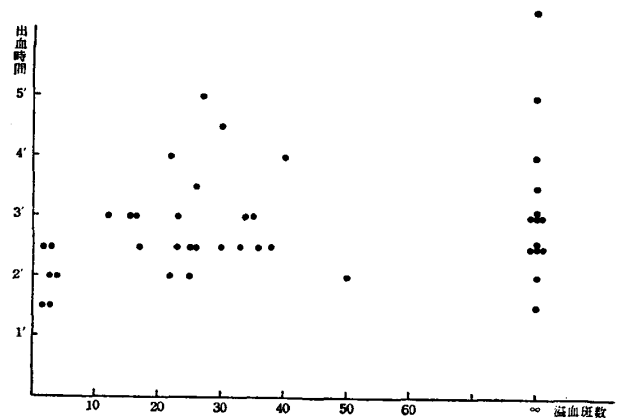
第3表 INH 気管内注入中止後3カ月を経た検査成績

症例	溢血斑数	出血時間	凝血時間	血小板数 (万)	プロトロンビン値
1	6ヶ	2'00"	8'27"	16.2	100%
2	4ヶ	2'30"	8'02"	17.0	90%
3	2ヶ	2'30"	8'20"	20.2	95%
4	8ヶ	3'00"	7'40"	18.0	96%
5	無数	3'00"	9'26"	13.4	95%
6	無数	3'00"	10'32"	12.2	85%
13	無数	3'00"	12'09"	20.6	86%
14	10ヶ	2'30"	11'43"	19.8	84%
15	15ヶ	2'00"	8'56"	14.0	90%

減弱の認められた10例中9例に就いて, 気管内注入を中止した後3カ月を経て行つた検査成績 (第3表) では9例中6例に改善が認められた。

第2節 出血時間 (第2図)

出血時間が3分を越えて延長したものはINH気管内注入群中6例 (37.5%), 経口投与群中3例 (11.1%) であつたが, 出血時間の長短と



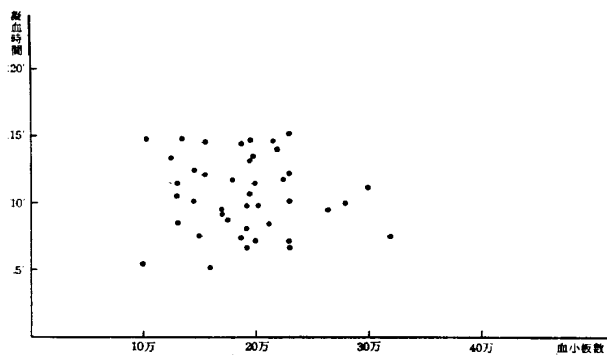
第2図 毛細血管抵抗と出血時間

毛細血管抵抗との間には明瞭な相関々係を認めなかつた。併しながら INH 気管内注入群で出血時間が3分以上の値を示した6例中4例では同時に毛細血管抵抗の著明な減弱を呈したが, 気管内注入中止後3カ月を経て行つた検査成績

では、この4例中の2例(症例3, 4)に於ては毛細血管抵抗の改善と共に出血時間の著しい改善をみた。又、経口投与群で出血時間の延長を認めた3症例に就いては、その中1例(症例25)に軽微の肝機能障害が認められた他にはINHの投与量、投与方法等の点に関しては他の症例と較べて著しい差異がなかつた。

### 第3節 凝血時間(第3図)

凝血時間が13分以上に延長したものは、INH気管内注入群中4例(25%)、経口投与群中6例(22.2%)であつた。



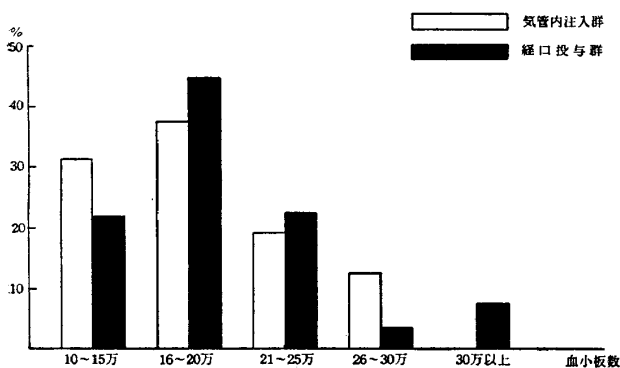
第3図 凝血時間と血小板数

凝血時間と血小板数との間には、病的な値を示した10例を含めて、明瞭な相関々係は認められなかつた。

猶、気管内注入中止後3カ月を経て行つた検査成績では4例ともに正常値への回復が認められた。

### 第4節 血小板数(第4図)

INH気管内注入群では最低10万、最高28万、平均18.5万、経口投与群では最低13万、最高55



第4図 血小板数

万、平均24.3万であり、気管内注入群に於ける血小板数の減少が顕著に認められた。

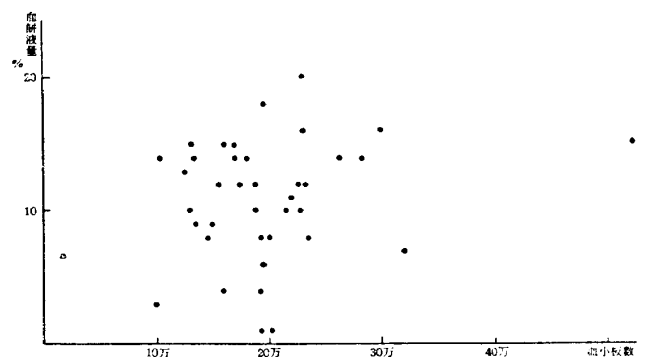
INH気管内注入群中9例に於て、注入中止後3カ月を経て行つた検査成績でも血小板数の認むべき増減をみなかつた。

### 第5節 プロトロンビン時間

いわゆるプロトロンビン値が85%以下の値を示した症例はINH気管内注入群中4例(25%)、経口投与群中4例(14.8%)で、有意の差とは認め難く、両群を通じてプロトロンビン値は略々正常範囲内にあるものといえよう。又、両群を通じて凝血時間が13分以上に延長した症例10例中、プロトロンビン値が85%以下に低下していた例は4例であり、凝血時間の長短とプロトロンビン値の間には明瞭な相関々係は認め難い。又、血小板数とプロトロンビン値との間にも一定の関連性は認められなかつた。

### 第6節 血餅液量百分比(第5図)

Mac Farlane氏法による血餅液量百分比の正常値を $7.9 \pm 6.0\%$ とすれば、大多数例にその軽度の増加、即ち血餅収縮の軽度の障害が認め



第5図 血餅液量百分比と血小板数

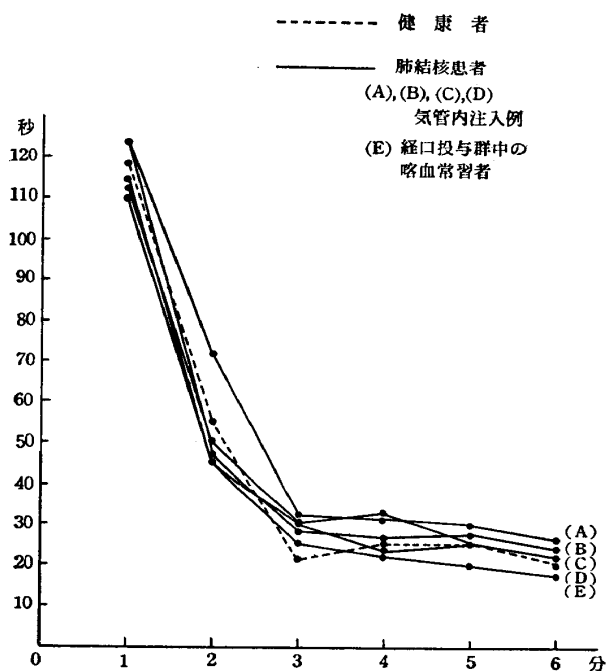
られるが、INH気管内注入群並びに経口投与群のいずれにも血餅収縮の特に著明な障害を認めなかつた。又、血餅液量百分比と血小板数の間には特定の関連性は認められなかつた。

### 第7節 トロンボプラスチン生成試験(第4表, 第6図)

特に気管内注入群に於て血小板数の減少が著明に認められる点より考えて、これ等の症例の

第4表 トロンボプラスチン生成試験(秒)

経過時間	1'	2'	3'	4'	5'	6'
健康人	118"	55"	21"	25"	25"	20"
症例 1	114"	45"	30"	23"	25"	22"
〃 2	121"	47"	33"	27"	25"	22"
〃 3	123"	47"	29"	26"	27"	24"
〃 4	120"	50"	27"	26"	26"	25"
〃 5	123"	72"	32"	31"	29"	26"
〃 6	116"	68"	29"	27"	26"	26"
〃 15	112"	50"	30"	32"	26"	22"
〃 16	118"	51"	28"	25"	27"	25"
〃 33	110"	36"	25"	22"	20"	17"
〃 40	115"	50"	26"	25"	25"	26"



第6図 トロンボプラスチン生成試験

中凝血時間に多少とも延長を認めるものには凝血機転の第1相、即ちトロンボプラスチンの生成過程に何等かの障害があるのではないかとの想定のもとに、INH気管内注入群中8例、経口投与群中2例に対してトロンボプラスチン生成試験を行つた。併しながら、結果は予期に反して各例とも対照健康人と略同一の曲線を描いた。第6図は之等の症例の中の5例(症例1, 3, 5, 15, 33)の曲線を示したものである。即ち、血小板に数的減少はみられるけれども、その影響はこれ等の症例に於ける凝血機転の第1相に格別の異常を招来する程には著明なものでないといえよう。

第8節 血漿蛋白分割(第7図)

全症例中よりプロトロンビン時間の軽度延長

を示した症例4例(症例5, 13, 33, 40)に対して、Tiselius氏電気泳動法による血漿蛋白分割の観察を行つたが、4例とも $\phi$ グロブリン分割の変動は極めて軽度で、いづれも著明な変動とは見做し難い。又、之等の症例の出血時間は1例(症例5)に於て3分以上の延長を認める他には総て正常である。凝血時間は2例(症例5, 13)に於て軽度の延長を認めた。血小板数は2例(症例5, 33)に於て15万以下の値まで減少を示した。

第9節 骨髓像(第8図)

血小板数の減少が認められた症例5例(症例5, 6, 20, 39, 40)に於て骨髓像を検査したが、5例とも骨髓巨大核細胞に質的乃至量的変化はなく、その他の骨髓像所見にも著変は認められなかつた。猶、之等の症例の中1例(症例40)を除く4例はいづれも毛細血管抵抗、出血時間、凝血時間の中の一つ以上に異常値を示している。

第10節 肝機能検査成績(第5表)

全例中より任意にえらんだ24例に対して行つ

第5表 肝機能検査

症例	モイレン グラハト	ルゴール 反応	グロスタ 氏反応	コバルト 反応	ブロムサ ルフアレ イン試験	
気管内 注入群	1	6	+	1.9	R <sub>3</sub>	5% <
	3	5	-	1.4	R <sub>3</sub>	5% >
	5	5	-	1.3	R <sub>5</sub>	5% >
	6	5	-	1.3	R <sub>4</sub>	5% >
	7	5	-	1.5	R <sub>3</sub>	5% >
	10	4	-	1.4	R <sub>4</sub>	
	12	5	-	1.4	R <sub>3</sub>	
	15	6	-	1.6	R <sub>4</sub>	
経口 投与 群	17	7	-	1.3		
	19	7	-	1.5		
	22	4	-	1.3	R <sub>4</sub>	
	25	6	-	1.3	R <sub>5</sub>	
	29	6	+	1.3	R <sub>5</sub>	5% >
	32	8	-	1.8	R <sub>5</sub>	5% >
	34	5	-	1.0		
	35	5	-	1.4	R <sub>4</sub>	
	36	5	-	1.2		
	37	4	-	2.0	R <sub>4</sub>	5% >
	38	5	-	1.4	R <sub>4</sub>	5% >
	39	7	-	1.8	R <sub>4</sub>	5% >
	40	2	-	1.8	R <sub>3</sub>	5% >
	41	3	-	2.1	R <sub>5</sub>	
	42	2	-	2.0	R <sub>5</sub>	5% >
	43	5	-	1.6	R <sub>4</sub>	5% >

註 症例1は梅毒治療の為に砒素剤使用後の患者である。

た肝機能検査成績では、ルゴール反応陽性のも  
の2例(症例1, 29), グロス氏反応はいづれ  
も正常, コバルト反応は6例(症例5, 25,  
29, 32, 41, 42)に極めて軽度の障害が認めら  
れ, ブロムサルファレイン試験では1例(症例  
1)に軽度の障害が認められたのみであつて,  
これらの肝機能障害と止血機構障害との間に明  
からな相関を認め得なかつた。

### 第11節 その他の検査成績

研究対象とした症例の中には重症肺結核症も  
少なくなかつたが, 赤血球数が400万以下の値  
を示したものはINH気管内注入群中の1例  
(6.3%), 経口投与群中の5例(18.5%)に過  
ぎない。

4例に就いて行つた線維素溶解現象はいづれ  
も64倍まで陰性であつた。

## 第3章 総括並びに考按

胸部手術, 殊に肺結核の外科的手術に際して  
の手術野からの出血量の多少は局所の病理解剖  
学的状態或いは手術手技の如何によつて左右さ  
れることは勿論であるが, それ等について格別  
の異常を認めないにも拘らず思いがけない多量  
の持続性実質性出血に悩まされるような場合が  
しばしばある。

その要因の一つとして, 肺結核症それ自体に  
於て, 或いは寧ろ結核に対する化学療法剤の長  
期投与の結果として, 患者自身の止血機構に何  
等かの障害が存在し, 手術に際して出血傾向を  
発現することになるのではないかと考えられ  
る。

ある種薬剤の長期投与によつて, 止血機構に  
障害を来す場合のあることは既によく知られて  
いる処であるが<sup>65)</sup>, 特に近年結核化学療法剤と  
してのINHの効果が漸次大きく評価されるよ  
うになり, 種々の形で広く用いられるよにな  
つて以来, INHと出血性素質因子との関係が各  
方面に於いて論議されるよになつて来た。これ  
らの諸報告は併し乍ら, INH投与によつて止  
血機構因子の障害を来すとするもの, 或いは  
逆に障害の発現を認めずとするもの等意見は区

々であつて, 今日に至るも猶見解の一致をみる  
に至つていない。即ち, Robitzek 及び Seli-  
koff<sup>63)</sup> は44例の肺結核患者を対象として, INH  
療法の臨床実験を行い, 臨床症状の改善を得た  
ことと共に, INH投与患者の血液像には著変が  
無く, たとえ軽度の変動があつても極めて一過  
性のものであつたことを報告し, 又 Cephalin  
Flocculaton Test による肝機能検査成績によ  
つても肝障害は全く認められなかつたことを記  
載している。長井等<sup>44)</sup>も同様にINHの臨床的  
研究を行い, その中で血液像の変化は改善の方  
向に向い, 特に血小板数は本剤投与前に低値を  
示したものは漸次増加して正常値に移行し, 初  
めから高値を示していたものは投与後減少して  
正常値を示したことを報告している。福崎<sup>20)</sup>,  
長村等<sup>45)</sup>も肺結核患者を対象としてINH投与  
中の血液諸性状の推移を検討しているが, いづ  
れも著明な変化を認めていない。高橋<sup>68)</sup>は結核  
患者44名に4mg/kgのINHを継続投与し,  
凝血諸因子の測定並びに肝機能検査を行つた結  
果として, 毛細血管抵抗はINH投与後却つて  
軽快或いは不変を示し, 出血時間は短縮を示  
したものが多く, 凝血時間その他には著変を認  
めなかつたとしている。又, 雨宮<sup>1)</sup>は50例の肺  
結核患者の皮膚毛細血管抵抗を検査して, 肺結  
核患者は健康人に比較して一般に毛細血管抵抗  
は若干の減弱を示すが, INH使用例と非使用例  
との間には著明な差異をみないと報告してい  
る。

以上の諸報告に対して織田等<sup>47)</sup>は38例の結核  
患者に0.1g/日のINHを継続投与して, 止血  
機構一般に関する検索を行い, その実験成績の  
中で, 血小板数は15万乃至30万のものが90%  
を占め, 血小板数の減少はみられず, 出血時間も  
大多数例が正常範囲内に止まるが, 凝血時間  
は全般に若干延長し, 毛細血管抵抗は50%の症  
例に減弱を示したことを報告している。同様に  
岡田<sup>48)</sup>等は皮膚毛細血管抵抗の推移を追求し,  
INH投与例と非投与例との間には明らかな差  
異, 即ち前者の毛細血管抵抗の著明な減弱を認  
めたと云う。

その他肝機能と止血機構が密接な関係を持つ

ていることは今日広く認められており<sup>22)65)</sup>、且つ肺結核症、殊に重症肺結核に於てはしばしば諸種の肝機能障害を随伴することが認められている<sup>2)</sup>。併し乍ら、熊谷、海老名等<sup>28)36)54)</sup>によれば、INHの投与によつて結核患者の肝機能が著明な変化を示すようなことはないという。

以上の文献的考察にもみられるように、肺結核に対するINH療法と出血性因子との関係に就いては従来も種々の論議が交わされているが、唯肺結核患者の血液像は、血小板の態度を含めて、INHの投与によつて著明な変動を示さないという点では諸家の意見の一致をみているようである。

併し乍ら、以上の諸報告はいづれも比較的少量且短期間のINH投与による影響を主として検討されたものであり、INHの大量長期投与が普遍化された現在、所見の上に稍異つたものを見出しても当然と思われる。

諸、著者の行つた実験成績では、止血機構に関して、出血時間の延長或いは毛細血管抵抗の減弱、即ち血管側の障害と凝血機構の障害の両者共に認められたものは経口投与群では27例中の1例(3.7%)であつたに對し、気管内注入群では16例中の4例(25%)であつた。即ち、同様にINHを投与しても、その投与方法の相違によつて、止血機構障害の発現率にも亦かなりの差を生ずるものの如くである。

INH投与と毛細血管抵抗の関係に就いては、前述の如く未だに定説が無いが、茲に興味ある点は、毛細血管抵抗の減弱が気管内注入群に特に著明に認められたことである。

最近、岩瀬<sup>23)</sup>はP<sup>32</sup>を追跡子として生理食塩水並びに諸種抗結核剤の気管内注入実験を行い、吸収速度と血中濃度の推移を観察して報告しているが、それによれば生理食塩水気管内注入時に於けるP<sup>32</sup>の血中濃度上昇速度は静脈注射時に準じて速やかであり、且つ比較的長時間にわたつて高濃度を維持するという。INH溶液の注入時も同様に速やかな血中濃度上昇がみられており、INH気管内注入によつて顕著な臨床的改善が招来されるのはその局所的効果もさることながら、かかる血中濃度の特異な推移によ

る処が大きいと思われる。INH気管内注入群に於て毛細血管抵抗減弱を示す例が多いという点も矢張り気管内注入時の血中濃度の急速な上昇に基づくものであろう。

血小板数は、INH気管内注入群を主とする多数の症例に於て、軽度或いは中等度の減少が認められたが、少数例ではあるけれども骨髓像に異常を認めなかつた点からして、この際の血小板減少はMegakaryocytic thrombocytopeniaに属するものと考えられる。

血小板数の中等度の減少を示した症例10例に於て実施したトロンボプラスチン生成試験はいずれも正常曲線を描いており、血小板は数的には減少を示しても、その影響は之等の症例に於ける凝血機転の第1相に格別の障害を招来し得る程には著明でないことを示している。

又、肝機能は大多数例に於て障害を示さず、且つ1例を除く全例に於ていわゆるプロトロンビン値は80%以上の値を示しており、血餅液量百分比も特に著明な異常値を示した症例のみられないことから、活性血小板の機能並びに凝血機転第Ⅱ、第Ⅲ相には著明な障害の無いことが示唆されている。

これ等の点からして、全症例を通じて、凝血時間の延長を示した症例では、凝血機転の一つの相の障害のみでなく、軽度ではあつても多くの相の障害が重なることによつて凝血時間の延長が招来されているものと考えられる。

以上の考察から、INHはその投与方法の如何によつては、又患者の状態如何によつては血管因子の障害を主とする出血傾向を惹起し得る如き化学療法剤であると云える。

経口投与群には出血傾向が認められた症例が極めて少ないことから、SM或いはPASによる出血傾向の発現は稀であると云える。併し乍ら、SM投与により血小板減少を来たす場合<sup>65)</sup>、或いはPASによるプロトロンビン値の低下を招来する場合<sup>46)</sup>もあるといわれており、且つ今日の結核患者に對しては何等かの形でINHが投与されているのが普通であるから、化学療法を長期間にわたつて受けた結核患者には、一応出血傾向の発現している可能性がある



ことを念頭に置き、之等の患者に手術侵襲を加えようとする場合には止血機構一般に関する術前検査を行つた上で手術方針を立てることが至当であると考え。

### 結 論

肺結核症に対し INH 気管内注入療法を行つたもの16例並びに INH を含む通常の長期化学療法を行つたもの27例、計43例を対象として止血機構一般を検索し、以下の結論を得た。

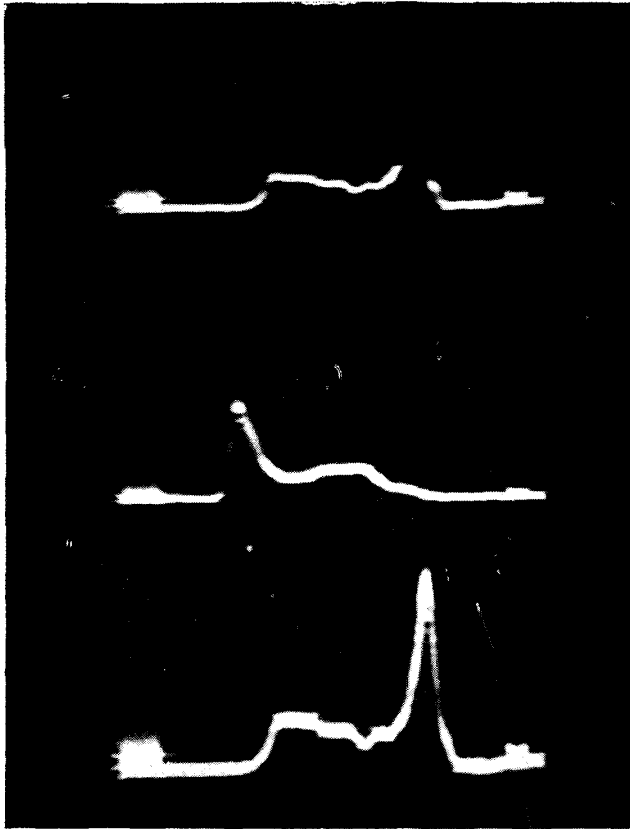
1) 主として INH 気管内注入療法例に於て血小板の中等度減少及び毛細血管抵抗減弱等の

2, 3の止血機構因子障碍の発現頻度の高いことを認めた。

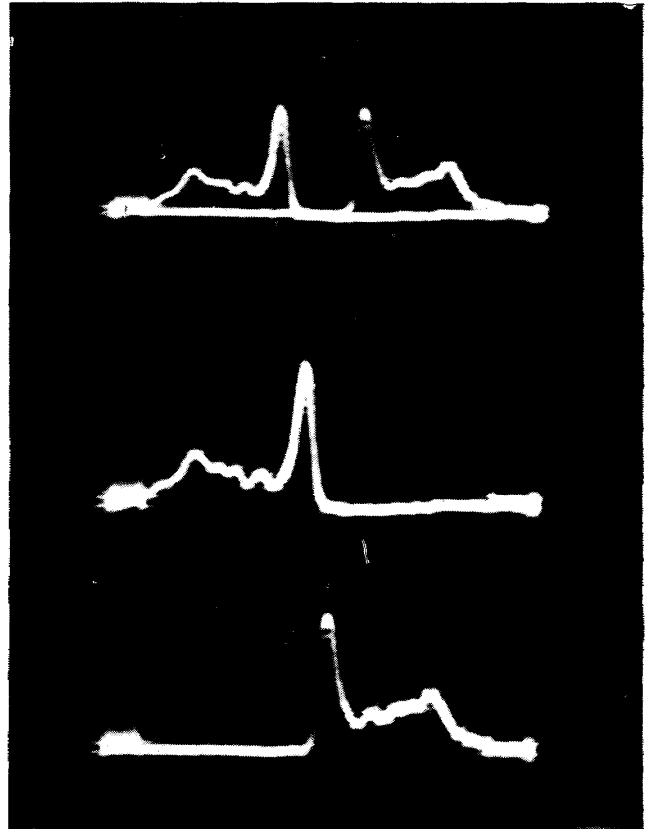
猶、通常の化学療法例に於ても、頻度は低いが若干例に同様の所見を認め得た。

2) かような障碍は出血、凝血時間の著明な延長をきたす程度のものではなく、いわば潜在的止血機構障碍ともいふべきものであるが、これ等の症例に肺切除術や保存血大量輸血等の侵襲が加わつた場合に出血傾向を招来する1因子となり得るものと考えられる。

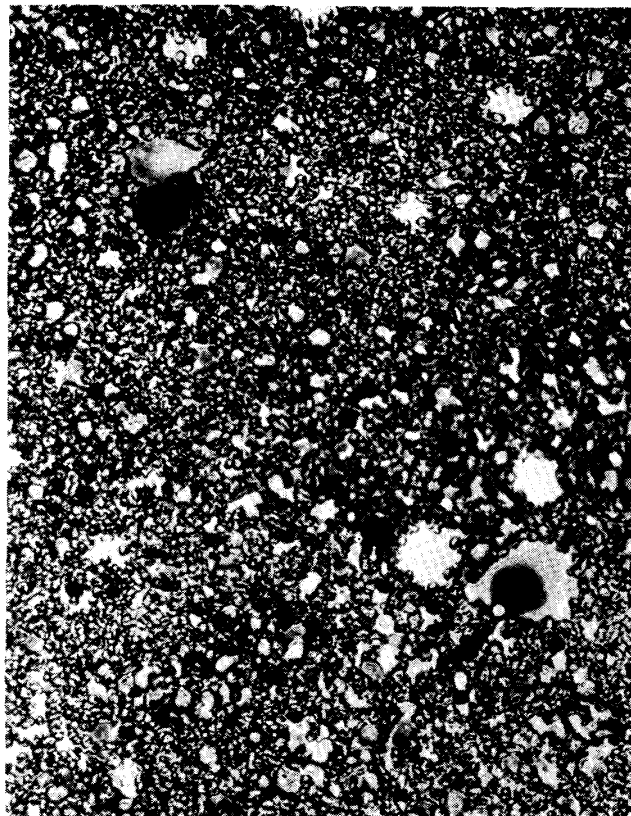
(文献は第3篇の末尾に纏めて掲載する)



第7図 a 症例5の電気泳動像



b 症例33の電気泳動像



第8図 症例20の骨髓像