

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3篇〕保存血大量輸血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 実験対象

第2章 実験方法

第1節 保存血輸血実験

第2節 枸橼酸注入実験

第3章 実験成績

第1節 保存血大量輸血が止血機構に及ぼす 影響

第1項 出血時間

第2項 凝血時間

第3項 血小板数

第4項 プロトロンビン値

第5項 血餅収縮

第6項 赤血球抵抗

第7項 骨髓穿刺像

第2節 枸橼酸大量輸注が凝血機序に及ぼす 影響

第1項 枸橼酸毎分 2mg/kg 注入実験の成 績

第2項 枸橼酸毎分 6mg/kg 注入実験の成 績

第4章 綜括並びに考按

結 論

緒 言

前篇及び前々篇に述べたように、肺結核手術に際して発現する止血機構障碍の原因に関しては、長期化学療法及び肺に対する手術侵襲自体が止血機構に及ぼす影響とともに、手術時に行われる保存血輸血の影響に就いても考慮を払わねばならない。近時外科領域に於ける技術的進歩に伴い、手術侵襲が漸次その強大の度を増す

につれて、手術に際して屢々大量の輸血を要するようになった。殊に肺結核手術に際しては輸血量も大量に上ることが稀ではなく、且つ輸血々液の殆んどを ACD 加保存血に依存しているのが現状である。

1916年 Rous 及び Turner⁵⁾²⁾ による血液保存の研究に始まり、その後幾多の業績が重ねられて現在の血液銀行にまで発展し、大量輸血が日常極めて容易に行い得るようになったのであるが、その結果逆に保存血輸血の副作用と見做し得る現象が漸次増大してきた。

血液の保存によりその有形成分並びに血漿成分に種々の変化を招来する事実は今日広く知られており⁸⁾¹⁰⁾³⁰⁾⁴⁹⁾⁵⁵⁾、かような保存血を生体に大量に輸注した場合には、手術侵襲の大小に拘らず、少なからざる影響を生体に与えるであろうことが当然予想される。止血機構にも亦何らかの変動が惹起されることは容易に考え得る処であり、近年この問題をめぐって諸家の間に種々論議が交わされるようになったが、猶細部に関しては見解の一致をみるに至っていない。

保存血輸血が止血機構に対して何らかの障碍を加えるとすれば、その原因となる因子は大別して次のように分つことが出来る。即ち、1)保存血によつて惹起される血液有形成分並びに血漿成分の数的質的变化、2)抗凝固剤として加えられた枸橼酸の存在の二つであつて、保存血輸血を受けた個体の止血機構は、これらの要因により多少とも障碍を受けるものと考えられる。

著者は実験的に保存血大量輸血を行い、その際に於ける止血機構諸因子の変化を追及観察す

るとともに、実験的枸橼酸中毒症が凝血機序に及ぼす影響を検討し、若干の知見を得たので以下に報告する。

第1章 実験対象

体重7乃至24kgの健康な成犬15頭を対象とし、別に犬の保存血作製のために健康な成犬30頭を使用した。

犬の保存血作製の際の血液採取は無菌的に股動脈を剝離露出し、日本ブラッドバンク提供の採血壺に軽い陰圧を加えて採血するようにし、これを人の保存血の場合と同様の条件、即ち保存血250cc中ACD液32.6ccを含有させるようにし、4°Cに2週間保存した後保存血として実験に使用した。

猶、之等の操作は凡て無菌的に行うべく極度に注意を払ったが、使用に際しては実験前日に保存血の少量を採つて細菌培養を行い、汚染のないことを確認した後実験に供した。

第2章 実験方法

第1節 保存血輸血実験

上記15頭の成犬の中9頭を対象として、Pentobarbital 静脈麻酔の下に脱血と同時に同量の保存血輸血を行った。即ち、輸血前に保存血と実験犬の血液が同型であることを交叉試験によつて確認した後、股静脈から点滴注入によつて保存血を輸血し、同時に股動脈から同量の脱血を行った。猶、実験の全経過を通じて股動脈圧を測定し、これを可及的一定に保たせるように努めた。輸血並びに脱血量は実験犬循環血液量の40乃至230%であり、これをほぼ1時間30分で終了するようにした。

以上のような要領によつて交換輸血を行いながら、止血機構に就いて次の諸検査を輸血前並びに輸血中4回乃至7回にわたつて実施し、その変動を観察した。

1) 出血時間測定

Duke 氏法により、Franke 穿刺針を用いて耳翼内側を穿刺して測定した。

2) 凝血時間測定

股動脈から採血し、Lee & White 氏法によ

つて測定した。

3) 血小板数算定

Rees-Ecker 氏直接法によつた。又同時に赤血球数を算定した。

4) プロトロンビン時間測定

家兔脳髓より作製せるトロンボプラスチンを用い、Quick 氏一段法によつて、循環血液量の80%以上の保存血輸血を行つた実験例8例に就いて測定した。

5) 血餅収縮度並びに血餅液量百分比測定

血餅収縮度を Mac Farlane 氏法によつて測定し、同時にヘマトクリットを測定して血餅液量百分比を計算した。

6) 赤血球抵抗測定

Todd and Sanford 氏の低張食塩水法により、輸血直前に於ける保存血の赤血球抵抗並びに実験犬の赤血球抵抗の推移を観察した。

7) 骨髓穿刺

保存血輸血の開始後血小板数の増加した例2例に就いて骨髓穿刺を行い、Giemsa 染色による塗沫標本を作つて検鏡した。

第2節 枸橼酸注入実験

保存血中に抗凝固剤として含まれている枸橼酸は生体内に大量に輸注された場合、血中のCaイオンと結合してその濃度を低下せしめ、結果として凝血機序に障害を及ぼすことが予期される。この点を解明する為、成犬6頭を対象として枸橼酸注入実験を行った。前節と同様にPentobarbital 静脈麻酔下に枸橼酸を4例に於て毎分2mg/kg、2例に於ては6mg/kgの速度で1時間に亘つて点滴注入し、輸液の前後に於て経時間的に血清Caイオン濃度の変化を追求し、同時に凝血時間を測定して、その關聯を検討した。

血清Caイオンの定量法としては比色法⁷⁴⁾、透析法及び生物学的検査法³³⁾等があるが、これらの諸法はいずれも臨床的応用が困難である。そこで私は血清総Ca、血中総枸橼酸濃度を夫々柳沢法⁷⁴⁾及びNatelson, Pincus⁴¹⁾法によつて測定し、それらの測定値及びその際の血清蛋白量をMcLean, Hastings⁹⁾³²⁾の方程式に独自の

理論的展開を加えて作成した Nomogram に当嵌めて血清 Ca イオン濃度を算出した。猶これらの諸法に就いては別著²¹⁾及び協同研究者井上の原著に詳細報告している。

凝血時間の測定は前節同様 Lee, White 法によつた。

第3章 実験成績

第1節 保存血大量輸血が止血機構に及ぼす影響

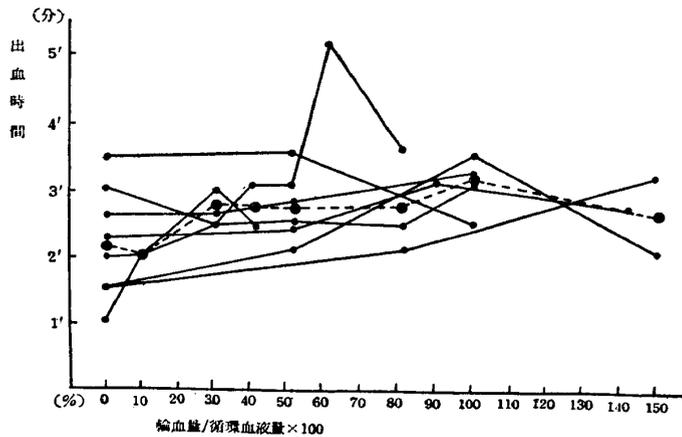
第1項 出血時間 (第1表, 第1図)

輸血前には3分以上の延長を示したものは1

第1表 出血時間の変動

実験例	循環血液量に対する輸血量の割合 (%)									
	0	10	30	40	50	60	80	100	150	230
1	2'00"	2,00"	3'00"	2'30"						
2	1'30"	3'00"	2'30"	3'00"	3 00	5'00"	3'30"			
4	1'30"						2'00"		3'00"	3'30"
5	3'00"		2'30"		2'30"		2'30"	3'00"		
6	1'30"				2'00"			3'30"	2'00"	
7	2'40"		2'40"		2'50"			3'10"		
8	3'30"				3'30"			2'30"		
9	2'00"			2'40"				3'00"	2'30"	

第1図 保存血大量輸血時の出血時間の変動



例のみで、その他は凡て正常範囲内の値を示した。

輸血の経過とともに出血時間が5分まで延長したものが1例(実験例2)認められるが、極めて一過性で直に短縮を示しており、又この例

に於ける凝血時間、その他の成績の推移には著変は認められない。

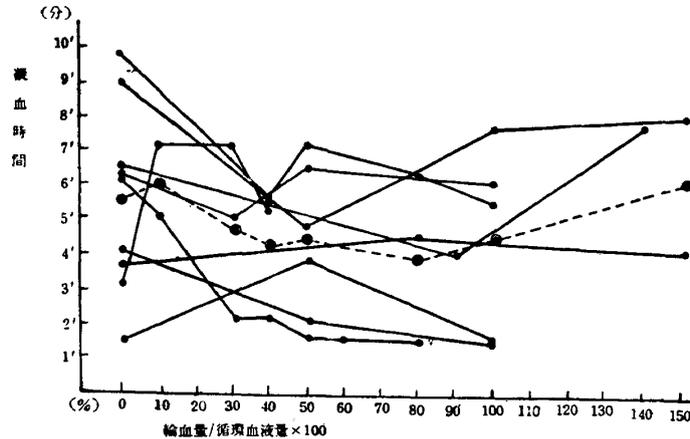
出血時間の全体の傾向としては実験の全経過を通じて著明及変動は認められなかつた。

第2項 凝血時間 (第2表, 第2図)

第2表 凝血時間の変動

実験例	循環血液量に対する輸血量の割合 (%)									
	0	10	30	40	50	60	80	100	150	230
1	3'08"	7'10"	6'52"	5'10"						
2	6'00"	5'02"	2'02"	2'03"	1'33"	1'30"	1'31"			
3	1'36"				3'48"			1'32'		
4	3'36"						4'19"		4'04"	5'05"
5	9'43"		5'24"		6'51"		5'56"	5'13"		
6	8'54"				4'47"			7'43"	8'06"	
7	6'04"		4'40"		6'30"			5'50"		
8	4'05"				1'53"			1'27"		
9	6'19			5'29"				4'02"	7'44"	

第2図 保存血大量輸血時の凝血時間の変動



凝血時間の変動は大別して、輸血の経過とともに最初短縮して後に延長する形をとるものが3例（実験例6, 7, 9）、漸次短縮を示すものが3例（実験例2, 5, 8）、最初に延長して後に短縮を示すものが2例（実験例1, 3）軽度ながら漸次延長を示すものが1例（実験例4）認められる。

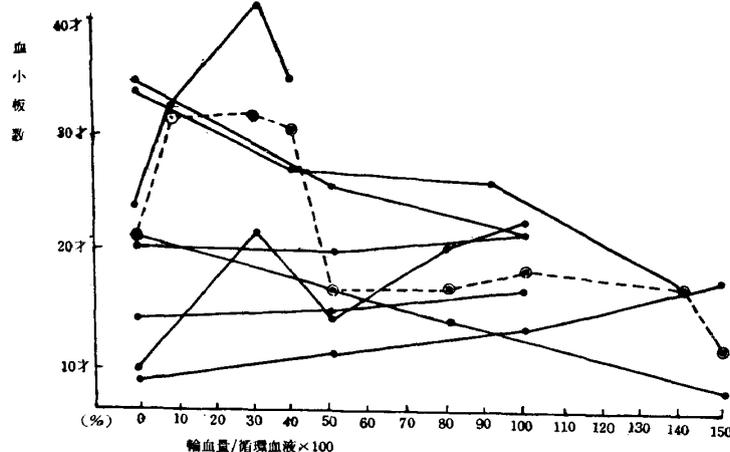
凝血時間の変動は全体としてみれば、循環血液量の40乃至80%の輸血量でその軽度短縮をきたし、輸血量をそれ以上に増加すれば再び延長を示して、循環血液量の約15%の輸血量に達する量で略々輸血前値に近い値を示す。

第3項 血小板数（第3表、第3図）

第3表 血小板数の変動（単位、万）

実験例	循環血液量に対する輸血量の割合 (%)									
	0	10	30	40	50	80	100	150	230	
1	23.2									
3	34.4	31.4								
4	20.8									
5	18.4		21.8							
6	9.4									
7	20.2									
8	14.6									
9	32.8			27.2						

第3図 保存血大量輸血時の血小板数変動



血小板数の変動を8例に於て観察した。輸血に伴って血小板数が最初増加して後に減

少するものが1例（実験例1）、漸次減少するものが3例（実験例3, 4, 9）、漸次増加す

るものが2例(実験例6, 8), 及び著変のないものが2例(実験例5, 7)であった。

血小板数の変動の全体的な傾向としては, 循環血液量の10乃至50%の輸血量で一過性に増加をきたし, その後は漸次減少して行く。

血小板数の推移と凝血時間の変動との間に

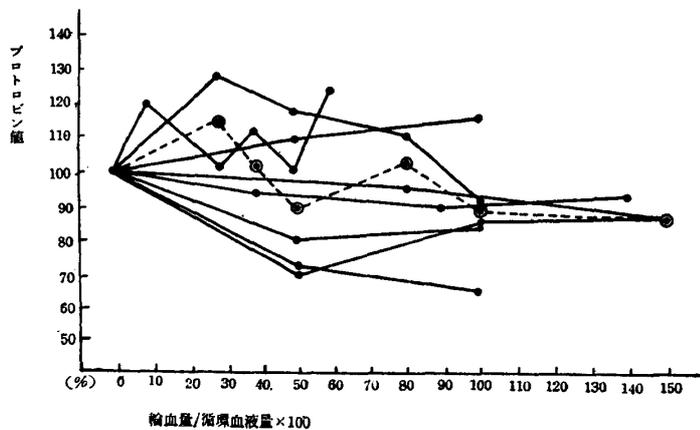
は, 実験例8に於て血小板数の増加に伴つて凝血時間の短縮が認められた他には, 全体的な傾向としても, 亦個々の例に就いても明確な相関々係は認められなかつた。

第4項 プロトロンビン値 (第4表, 第4図)

第4表 いわゆるプロトロンビン値の変動(%)

実験例	循環血液量に対する輸血量の割合(%)									
	0	10	30	40	50	60	80	100	150	230
2	100	120	100	110	97	120				
3	100				107			115		
4	100								87	
5	100		125		115		93	91		
6	100				70		110	86	87	
7	100				72			64		
8	100				80			84		
9	100			94				88	91	

第4図 保存血大量輸血時のプロトロンビン値の変動



8例に於て Quick 氏一段法によるプロトロンビン時間を測定していわゆるプロトロンビン値を求め, それぞれの実験例に於ける輸血前の値を100%とし, 輸血経過に伴うプロトロンビン値の変動を観察した。

プロトロンビン値が漸次減少を示すもの4例(実験例4, 7, 8, 9), 漸次増加を示すもの1例(実験例3), 最初増加して後に減少を示すものが1例(実験例5), 最初減少して後に恢復するもの1例(実験例6), 及び著明な変動を示さないものが1例(実験例2)であった。

全体的な傾向としては, 輸血量の増加に伴つてプロトロンビン値は漸次減少して行くが, 80%以下に迄低下したものはなかつた。

又, 個々の例に於ても, 亦全体的な傾向としても, プロトロンビン値の変動と血小板数の推移並びに凝血時間の変動との間には明瞭な相関々係は認められなかつた。

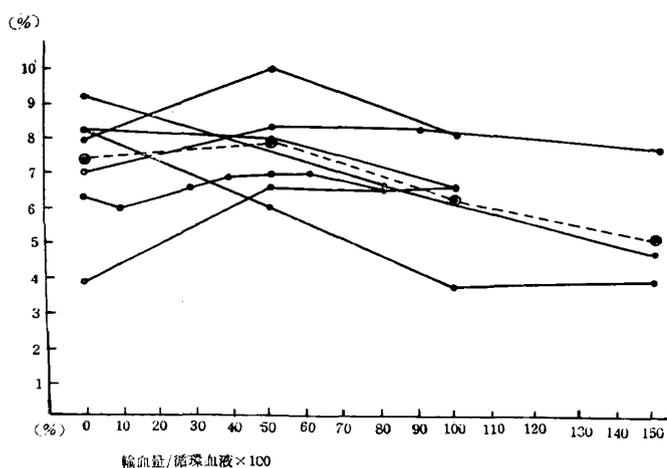
第5項 血餅収縮 (第5表, 第5図)

輸血量が循環血液量の50%を越える量になれば, 血小板数が漸減する傾向にあることから考えて, 活性血小板数の減少に伴う血餅収縮の障碍, 即ち血餅液量百分比の増大が当然予期されたのであるが, 実際には血餅液量百分比は輸血量が増加するにつれて, むしろ逆に軽度ながら減少していくようである。このような傾向は個々の例に於ても同様で, 血小板数の増減と血餅収縮の推移との間には全く相関々係は認められなかつた。

第5表 血餅液量百分比の変動 %

実験例	循環血液量に対する輸血量の割合 (%)									
	0	10	30	40	50	60	80	100	150	
2	6.2	6.0	6.6	6.8	7.0	7.0	6.5			
3	3.9				6.2			6.3		
4	9.2						6.6			5.2
6	8.2				6.1			3.9		4.0
7	8.0				10.0			8.0		
8	8.2				7.5			6.5		
9	7.1			8.2				8.2		7.5

第5図 保存血大量輸血時の血餅液量百分比の変動



第6項 赤血球抵抗

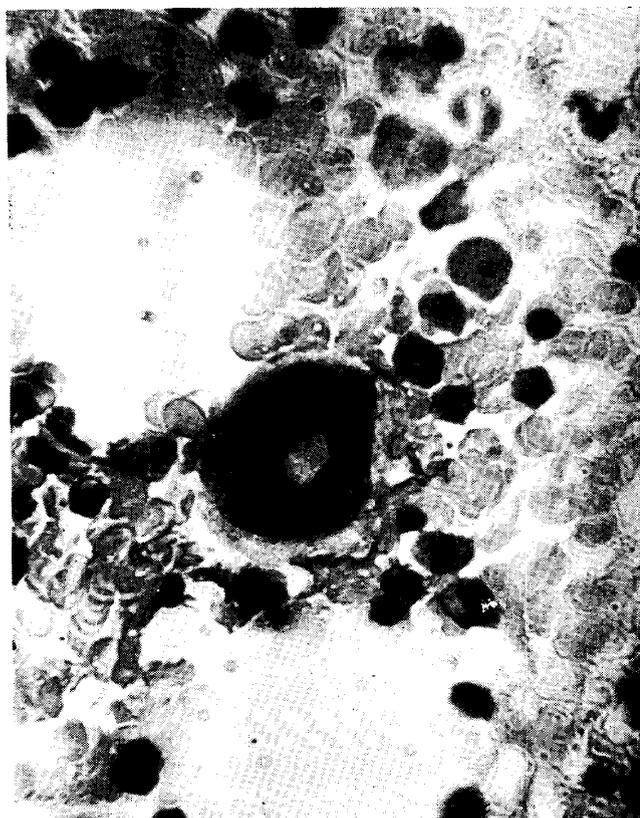
血管外溶血に起因する全身性諸反応のために起る副作用として止血機構が何等かの影響を受け、その為実験成績に誤りを生ずることを除外するため、輸血に伴う赤血球抵抗の変化を観察し、実験終了後、遡つてこのような因子を除外した。

即ち、輸血前保存血の低張食塩水に対する赤血球抵抗は、最小抵抗0.54乃至0.5%、最大抵抗0.46乃至0.44%であり、実験犬の赤血球抵抗も輸血中全例を通じて、最小、最大抵抗ともに上記の値より低下した例は認められなかつた。

第6図 実験例8の巨大核細胞

a) 輸血前

b) 輸血後



即ち、輸血によつて赤血球抵抗に新らたな低下が招来されていないことと共に、溶血の起つていないことを実験終了後に確認し得た。

第7項 骨髓穿刺像 (第6図)

輸血に伴つて血小板数が漸次増加を来たした2例(実験例6, 8)に於て骨髓穿刺を行い、輸血の前後に於ける骨髓像を比較した結果、輸血後の標本では、血小板の放出を活発に行いつつあるものと考えられる巨大核細胞を多数認め

ることが出来た。

この現象は、急激な末梢血血小板減少に対する一種の代償作用の現われであると考えられる。

第2節 枸橼酸大量輸注が凝血機序に及ぼす影響

第1項 枸橼酸毎分 2mg/kg 注入実験の成績 (第6, 7, 8表, 第7図)

第6表 血清総枸橼酸濃度の推移 (r/cc)

実験例	句様酸輸液量	輸液開始後の経過時間 (分)						
		0	30	60	90	120	150	210
10	2mg/kg/min.×60分	20.1	44.2	102.0	55.7		55.4	
11	2mg/kg/min.×60分	30.0	106.4	102.0	90.0		11.4	50.05
12	2mg/kg/min.×60分	1.7	88.2	169.0	42.8			7.7
13	2mg/kg/min.×60分	16.0	219.0	260.0	170.0		103.0	77.0
14	6mg/kg/min.×60分	28.0	95.0	342.0	167.0	79.0		46.0
15	6mg/kg/min.×60分	26.0	500.0	248.0	192.0		76.0	

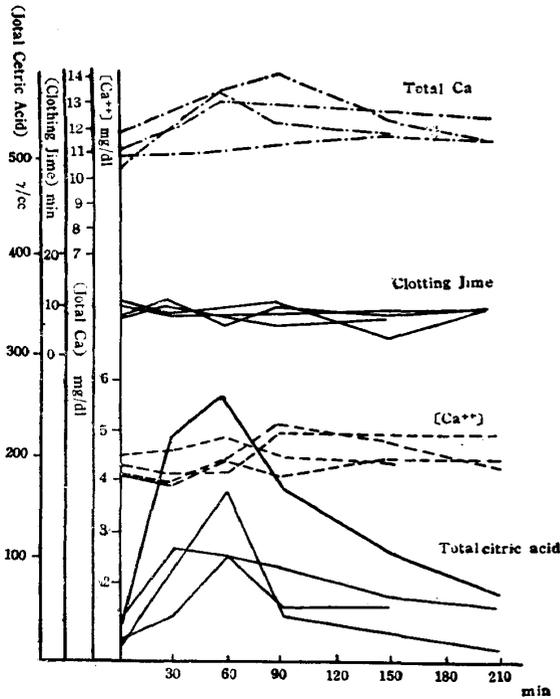
第7表 血清総 Ca の推移 (mg/dl)

実験例	輸液開始後の経過時間 (分)								
	0	15	30	45	60	90	120	150	210
10	11.6		12.5		13.3	12.0		11.5	
11	10.7		10.8		11.0	11.0		11.3	11.1
12	11.0		11.8		12.9	12.8			11.9
13	10.1		12.0		13.3	13.9		12.1	11.1
14	11.1		11.1		12.8	12.4	12.9		12.2
15	10.0	10.5	11.8	12.5	13.8	13.5		12.6	

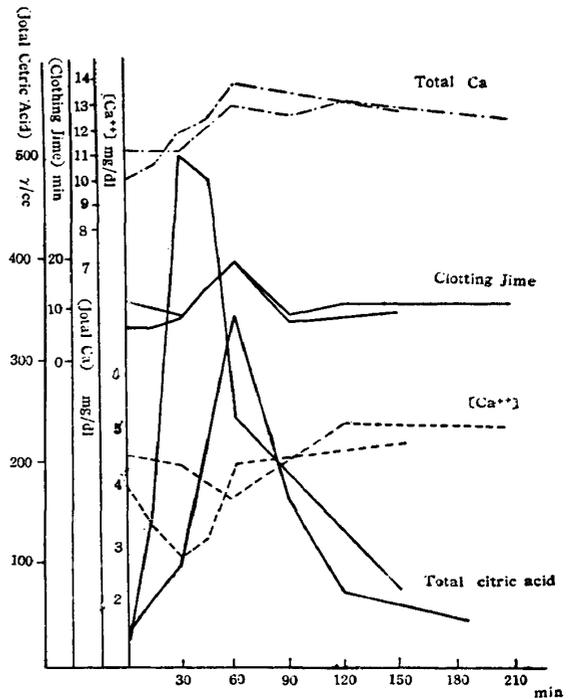
第8表 血清 Ca イオン濃度 (mg/dl) と凝血時間 (分) の推移

実験例	実験成績	輸液開始後の経過時間 (分)								
		0	15	30	45	60	90	120	150	210
10	Ca ⁺⁺	4.5		4.6		4.8	4.5		4.3	
	凝血時間	7'23"		9'40"		7'31"	5'11"		6'31"	
11	Ca ⁺⁺	4.2		3.9		4.3	4.1		4.4	4.4
	凝血時間	10'31"		7'20"		8'23"	9'50"		3'10"	8'52"
12	Ca ⁺⁺	4.3		4.1		4.2	4.9			4.9
	凝血時間	8'02"		10'52"		6'50"	9'10"			9'06"
13	Ca ⁺⁺	4.2		4.0		4.4	5.1		4.8	4.3
	凝血時間	10'21"		8'32"		8'22"	8'15"		8'49"	9'32"
14	Ca ⁺⁺	4.6		4.4		3.7	4.5	5.2		5.1
	凝血時間	10'37"		8'46"		18'49"	8'13"	10'28"		10'01"
15	Ca ⁺⁺	4.1	3.4	2.7	3.0	4.4	4.6		4.9	
	凝血時間	6'30"	6'07"	8'03"	13'50"	9'16"	7'39"		9'07"	

第7図 枸橼酸 2mg/kg/min. 1時間点滴注入例



第8図 枸橼酸 6mg/kg/min. 1時間点滴注入例



枸橼酸点滴前に於ける全例の血清 Ca イオン濃度は 4.1~4.6 mg/dl 平均 4.3 mg/dl であり、凝血時間も全例が正常範囲内の値を示した。

血清 Ca イオンは枸橼酸毎分 2mg/kg の注入を開始した後も有意の変化を示さず、注入終了後には注入前に較べて却つて高値を維持する傾向を認めた。

凝血時間の変動にも著変が認められない。

猶、これらの例に於ける血中総枸橼酸濃度は注入開始後急速に上昇し注入半ば或は終了時を頂点とする Pyramid を形成して、その後再び速やかに下降する。総 Ca 濃度も総枸橼酸濃度の曲線に平行してそれよりも緩やかな勾配を描いて上昇し、注入終了後 150分頃に再び前値に近く下降を示した。

第2項 枸橼酸毎分 6 mg/kg 注入実験の成績 (第6, 7, 8表, 第8図)

血清 Ca イオン濃度は枸橼酸注入後漸次下降し、1例(実験例15)では注入開始後30分に、他の1例(実験例16)では注入終了時に最低値を示すが、2例ともその後再び上昇して30分以内に前値に迄回復し、その後は更に高濃度を維持する。

凝血時間は注入開始とともに次第に延長し、Ca イオン濃度の最低値点に一致して延長の頂点を示すが、以後再び急速に短縮して、30分以内に前値に回復し、その後は若干の動揺を示すが略正常値内に止まる。

この2例に於ても血中総枸橼酸濃度は注入開始後急峻な傾斜を辿つて上昇し、前項実験の場合の2倍以上の最高濃度に達するが、注入終了後は再び急速に下降する。総 Ca 濃度も総枸橼酸の曲線に平行し、それよりも緩やかな勾配を以つて上昇下降を示す。

第4章 総括並びに考按

Stefanini⁶⁶⁾, Scott⁵⁹⁾, Krevans²⁷⁾ 並びに Howland¹⁵⁾ 等は ACD 液加保存血の大量輸血によつて発現したとみなし得る出血傾向の症例を報告しており、我国に於ても近年保存血大量輸血の副作用としての出血傾向に関して数多くの業績に接するようになった。その成因に就いては血小板、不安定因子等の凝血因子減少によるもの²⁷⁾⁵⁹⁾、線維素溶解現象を主因子とするもの⁷⁾⁵⁰⁾⁵⁸⁾⁶⁰⁾ 或いは枸橼酸中毒によるもの⁵⁾ 等種々に考察されているが、その反面大量輸血のみによつては出血傾向を発現し難い

と考えている論者⁶⁶⁾もあつて今日猶見解の完全な一致をみていないようである。著者は前篇に於て肺結核手術例を対象として臨床的に、本篇に於ては実験的に大量輸血が止血機構に及ぼす影響に就いて検討したのであるが、その成績を総括すると以下の如くなる。

動物実験の成績では保存血大量輸血を行つても出血時間並びに凝血時間に著明な変動は認められない。即ち、著者の行つた程度の輸血量（循環血液量の150%）では全体としての止血機構に著明な障害は招来されないものと考えられる。しかし乍ら止血機構の個々の相をみれば、輸血量が循環血液量の50%を越えると血小板数が漸次減少して行く点、プロトロンビン値の低下を認める点等から軽度乍ら障害を受けていることが判る。

臨床例に於ても術後出血時間、凝血時間の延長等により明らかに止血機構に障害を来したと確認し得た例の頻度は比較的低いが、唯輸血量が5000ccを越えるような症例では出血傾向の発現を明らかに認めることが出来た。

保存血大量輸血が止血機構諸因子に及ぼす影響に関して著者の得た知見並びに従来までの諸業績は次のように要約される。

血小板数は Krevans²⁷⁾を始め諸家の報告¹⁴⁾ ³⁵⁾ ⁴³⁾ ⁷⁰⁾にみられるのと同様に臨床例に於ても亦実験例に於ても輸血後減少の傾向を認める。その原因に就いて Stefanini⁶³⁾ ⁶⁴⁾は単なる稀釈によるもの他に血小板に対する抗原抗体反応の存在を指摘しているが、要するに輸血量と血小板の減少率とは必ずしも相関しない。著者の実験では輸血後の骨髓像に巨大核細胞が血小板を活発に放出してその減少を代償しつつある像を認め得たのであるが、この事から保存血輸血が或限界以上に達して巨大核細胞の代償能力の限度を越えた場合に末梢血中の血小板数の低下が招来されるものと考えられる。

一段法によるプロトロンビン値は輸血の経過に伴つて、臨床例では7例(46.7%)が減少を示し、動物実験に於ても軽度乍ら減少の傾向を認めた。

上記プロトロンビン値の減少を示した臨床例

7例に於て不安定因子を測定したが、全例にその減少を認め且つその経過はプロトロンビン値の変動に略々平行するものであつた。

犬に於ては元来血漿不安定因子が多量に存在している³¹⁾、プロトロンビン値の変動も軽微に止まるのであろう。臨床例では Scott⁵⁷⁾を始め2, 3の報告¹⁴⁾にもあるように、不安定因子並びに血小板第1因子の減少に基づいてプロトロンビン時間の延長を招来するものと考えられる。

血餅液量百分比は実験例に於ては軽度乍ら減少を示すが、臨床例に於ては逆にその増減は血小板数の減増と略平行している。血餅収縮は森田³⁷⁾によれば必ずしも完全な血小板のみによつて左右されるものではなく、血餅は血小板の破片をも核として作られるものであるとされており、その凝血機序検査方法としての意義に就いては猶論議の余地が多いようである。

線維素溶解現象に就いては前篇に於て考察したが、大量輸血の影響のみによつて招来されるものとは考え難い。唯、大量輸血を要するような症例では手術時間も通常長時間にわたり、のみならずショック、Hypoxia等を伴うのがむしろ常であるので、結果としては、大量輸血例に於て線維素溶解現象陽性の頻度が高くなるものと思われる。又線維素溶解酵素は線維素のみならず、他の凝血蛋白をも溶解させるといわれており⁶¹⁾、本現象が陽性を示した症例ではそれによつて更に凝血機能の抑制を受けると考えられる。

次に、抗凝固剤たる枸橼酸の大量注入が凝血機序に及ぼす影響に就いてであるが、著者の実験成績では枸橼酸を毎分6 mg/kgと大量に負荷した場合に初めて明らかな血清Caイオン低下とそれに伴う凝血時間の延長を認めることが出来た。しかし乍らこの速度と量は体重50kgの成人に対するACD加保存血輸血全量として毎時約5000ccの輸血に相当するものであり、臨床的に行い得る限度を遙に越えている。毎分2mg/kgの投与量でも日常の臨床的輸血の最大値に近いが、この場合には血清Caイオン濃度にも亦凝血時間にも認むるべき変化を招来しな

かつた。この事は血中枸橼酸濃度の上昇と共に骨 Ca の移動によつて血清総 Ca 濃度が上昇し、Ca イオンの低下を代償するものと解釈されるのであるが、臨床的にはショック等によつて骨血流が減少する場合も考えられ、矢張りあまりに急速な保存血輸血は諸他の止血機構因子障碍とも相加わつて、或程度の凝血遅延を招き得るものであろう。

以上を要約すれば、保存血の大量輸血に際しては出血時間及び凝血時間の延長という外面的な出血傾向の発現頻度は比較的低い、たとえそれ等の成績が正常範囲内に止どまつていても、止血機構の個々の因子に就いて追及すれば、いずれかに障碍を認めることが多く、潜在的な出血傾向準備状態が招来されているものと考えられる。肺結核手術に際して遭遇し得る出血傾向は以上のような大量輸血による潜在的出血傾向準備状態に加うるに、長期 INH 投与等による患者自体の止血機構障碍並びに肺に対する手術侵襲、局所筋膜癒着等の解剖学的変化の影響が加わつて招来されるものであろう。

結 論

保存血大量輸血が止血機構諸因子に及ぼす影響を実験的に検索して以下の結論を得た。

- 1) 出血時間及び凝血時間は著明な変動を示さない。
- 2) 血小板数は輸血の初期に於て一過性に増加し、その後漸次減少する。
- 3) プロトロンビン値は輸血量の増加に伴つて漸次減少を示すが、80%以下にまで低下したものは無かつた。
- 4) 血餅液量 百分比は輸血量の増加につれて、逆に軽度乍ら減少を示した。
- 5) 輸血の初期に血小板数の増加を来たした例に於て骨髓穿刺を行つた結果、血小板の放出を活発に行いつつあるものと考えられる巨大核細胞を多数認めることが出来た。
- 6) 抗凝固剤としての枸橼酸を通常の輸血速度で注入しても血清 Ca イオン濃度並びに凝血時間に著変を認めないが、注入速度を毎分 6mg/kg までに促進すれば一過性ながら Ca イ

オン濃度の低下と凝血時間の延長を招来し得る。

7) 以上の所見並びに前篇に於て検討した臨床例の成績を概括すれば、保存血大量輸血に際しては外面的な出血傾向の発現は比較的低い、止血機構の個々の因子を検討すればそのいずれかに障碍を認めることが多く、潜在的な出血傾向準備状態が招来されているものと考えられる。

肺結核手術に際して遭遇し得る出血傾向は以上のような大量輸血による潜在的出血傾向の発現に加うるに、長期 INH 投与等による患者自体の止血機構障碍並びに肺に対する手術侵襲、局所の解剖学的変化等の影響が加わつて招来されるものであろう。

猶、検査方法に関して御教示を戴いた本学第 3 内科守屋邦男助教授及び研究に際して種々御協力を戴いた教室同僚諸兄に深謝の意を表する。

(本研究の要旨は第23回結核外科研究会、日本輸血学会第 1 回近畿地方会、並びに日本輸血学会第 7 回総会に於て発表した。)

文 献

- 1) 雨宮四郎；肺結核患者の皮膚毛細血管抵抗について., 医療, Vol. 10, 892, 1956
- 2) 青山進午；肺結核に於ける消化器障碍., 日本臨床結核, Vol. 11, 155, 1952.
- 3) Astrup, T. ; Fibrinolysis in the organism., Blood, Vol. 11, 781, 1956
- 4) Biggs, R. G. & Douglas, A. S. ; The thromboplastin generation test., J. Clin. Pathol., Vol. 6, 23, 1953.
- 5) Bunker, J. P. ; Citric Acid Intoxication., J.A.M.A., Vol. 157, 1361, 1955.
- 6) Clifton, E. E., Grossi, C., and Siegel, M. ; Hemorrhage During and After Operation Secondary to Changes in the Clotting Mechanism. ; Physiology and Methods of Control., Surgery, Vol. 40, 37, 1956.
- 7) Coon, W. W. and Hodgson, P. E. : Fibrinolysis in Surgery Patients. Possible Relationship to Hemorrhagic Dia-

- thesis., S.G.O., Vol. 95, 717, 1952.
- 8) Flemming, F. ; Beitrag zur Hämolyse von Blutkonserven., Zentral blatt f. Chirurgie., 78 Jahrg., Heft 22, 1953.
 - 9) Hastings, A. B. et al. ; The Ionization of Calcium, Magnesium, and Strontium Citrates., J. Biol. Chem., Vol. 107, 351, 1934.
 - 10) 浜口栄祐他 : 血液保存期間に関する考察., 臨床外科, Vol. 8, 389, 1953.
 - 11) 浜口栄祐他 : 輸血の一般副作用., 外科研究の進歩, Vol. 5, 60, 1955.
 - 12) 橋本義雄他 : 大量瀉血輸血に関する実験的研究., 血液と輸血, Vol. 3, 220, 1956.
 - 13) 日比野進他 : 血液学的諸検査について, 特に肺結核症をめぐる., 日本臨床結核, Vol. 15, 255, 1956.
 - 14) 彦坂泰治 : 肺切除に於ける出血対策並びに術後血胸の防止., 日胸外会誌., Vol. 6, 846, 1958.
 - 15) Howland, W. S., Schweizer, O., Boyan, C. P., and Dotto, A.C. ; Physiologic Alterations With Massive Blood Replacement., S.G.O., Vol. 101, 478, 1955.
 - 16) Howland, W. S., Bellrille, J. W., Zucker, M. B., Boyan, C. P., and Clifton, E. E. : Massive Blood Replacement. V. Failure to Observe Citrate Intoxication., S. G. O. Vol. 105, 529, 1957.
 - 17) 福武勝博, 菅野浩和 : 血液凝固検査法., 臨床病理, 特集第1号, 66, 1955
 - 18) 福武勝博他 : 臨床検査技術講座, 第1輯, 151, 金原出版株式会社, 1958
 - 19) 福武勝博他 : Ibid., 161.
 - 20) 福崎政勝 : INAH 使用時の血液像の変化について., 日本臨床結核, Vol. 13, 346, 1954.
 - 21) 池上達也他 : クエン酸中毒症に関する実験的研究 (第1報) ., (日本輸血学会雑誌第6巻, 第3号に掲載予定)
 - 22) Ivy, A. C., Shapiro, P. R. and Melnick, P. : The Bleeding Tendency in Jaundice., S. G. O., Vol. 60, 781, 1935.
 - 23) 岩瀬敬治 : 抗結核剤の気道内注入療法に関する実験的並びに臨床的研究特に放射性同位元素 P^{32} 及び C^{14} 標識 IHMS を追跡子とする検討., 京大結研紀要, Vol. 7, No. 2, 146, 1959.
 - 24) 加藤勝治, 菅野浩和 : 血液銀行について., 総合臨床, Vol. 11, 981, 1954.
 - 25) 甲斐太郎他 : 胸廓成形術の手術時出血量とその出血性素因に関する研究., 医療, Vol. 6, 173, 1952.
 - 26) 古城雄二他 : 超大量保存血輸血の4症例., 血液と輸血, Vol. 3, 227, 1956.
 - 27) Krevans, J. R. and Jackson, D. P. : Hemorrhagic Disorder Following Massive Whole Blood Transfusions., J. A. M. A. Vol. 159, 171, 1955.
 - 28) 熊谷岱蔵, 海老名敏明 : 肺結核の Pyrazinamide, INH 併用療法の経験., 日本臨床結核 Vol. 14, 839, 19, 1955.
 - 29) 畔柳武雄 : 線維素溶解酵素., 医学書院, 1954
 - 30) 倉重宍郎 : 体外保存血小板の退行変性に関する形態学的観察., 日血会誌, Vol. 12, 176, 1949.
 - 31) 松岡松三 : プロトロンビンに関する最近の知見., 総合医学, Vol. 12, 1063, 1955.
 - 32) McLean, F. C. and Hastings, A. B. : The State of Calcium in the Fluids of the Body : I. The Conditions Affecting the Ionization of Calcium., J. Biol. Chem., Vol. 108, 285, 1935.
 - 33) McLean, F. C. and Hastings, A. B. : A Biological Method for the Estimation of Calcium Ion Concentration., Ibid., Vol. 107, 337, 1934.
 - 34) Macfarlane, R. G. and Biggs, R. : Fibrinolysis : Its Mechanism and Significance., Blood, Vol. 3, 1167, 1948.
 - 35) 直次康雄他 : 大量輸血時の出血傾向に就いて., 血液と輸血, Vol. 3, 217, 1956.
 - 36) 光井庄太郎他 : イソニコチン酸ヒドラゼッドと肝機能., 臨床と研究,
 - 37) 森田久雄他 : 血小板に関する研究の二, 三., 総合臨床, Vol. 5, 1125, 1956.
 - 38) Morawitz, P. : Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung., Beitr. Chem. Physiol. u. Pathol., Vol. 5, 133, 1904.
 - 39) 森田光丸 : 大量輸血の量的意義及びその影響について., 血液と輸血, Vol. 3, 222, 1956.
 - 40) 中光元近他 : 肺切除術に於ける出血及び輸血に就いての考察., 胸部外科, Vol. 11, 431,

- 1958.
- 41) Natelson, S. Pincus, J. B., and Lugovoy, J. K. : Microestimation of Citric Acid : A New Colorimetric Reaction for Pentabromoacetone., *J. Biol. Chem.*, Vol. 175, 745, 1948.
- 42) 中谷朝之他 : 各種条件下に於ける肺結核症の血液理化学的病状変化., *医療*, Vol. 5, 157, 1951.
- 43) 長尾房大 ; 保存血輸血による出血性傾向に関する実験的並びに臨床的研究., *血液と輸血*, Vol. 3. 215, 1956.
- 44) 長井盛至他 : 国産 INAH の臨床的研究., *日本臨床結核*, Vol. 11, 413, 1952.
- 45) 長村重之 : INAH の血液諸性状に及ぼす影響について., *日本臨床結核*, Vol. 11, 469, 1952.
- 46) 野口茂樹 : 結核症の Prothrombin 値, *医療*, Vol. 5, 119, 1951.
- 47) 織田敬信他 ; INAH 服用後の早期出血傾向について., *結核*, Vol. 28, 718, 1953.
- 48) 岡田敏男他 : 抗結核化学療法剤と出血性素因に関する研究 (第2報) ., *日大医学雑誌*, Vol. 16, 1686, 1956.
- 49) 大村泰男 ; 保存血球の臨床., *総合医学*, Vol. 11, 973, 1954.
- 50) Penn, S. R., and Walker, J. H. Defective Blood Coagulation Following Pulmonary Surgery., *New England J. Med.*, Vol. 250, 764, 1954.
- 51) Quick, A. J. : The Physiology and Pathology of Hemostasis, Lea & Febiger, Philadelphia, 1951.
- 52) Rous and Turner, J. R.; The preservation of living red blood cells in vitro., *J. Exper. Med.*, Vol. 23, 219, 1916.
- 53) Robitzek, E. H. and Selivoff, I.J. : Hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the treatment of active progressive caseouspneumonic tuberculosis. *Am. Rev. Tberc.*, Vol. 65, 402, 1951.
- 54) 三辺謙他 ; 結核性疾患の肝機能., *日本臨床結核*, Vol. 15, 267, 1956.
- 55) 佐藤功 : 保存血液の変化について., *日外会誌*, Vol. 56, 1070, 1955.
- 56) 榑原任 ; 大量輸血にもなう出血傾向., 第15回日本医学会総会, 1959
- 57) Scott, R. Tr., and Closby, W.H. : Changes in the Coagulation Mechanism Following Wounding and Resuscitation with Stored Blood., *Blood*, Vol. 9, 609, 1954.
- 58) 柴崎晃 : 肺切除に於ける線維素溶解現象を中心とした術後血胸の検討., *日胸外会誌*, Vol. 7, 1, 1959.
- 59) 渋谷喜守雄 : 大量輸血にもなう出血傾向., *外科研究の進歩*, Vol. 5, 103, 1957.
- 60) 渋谷喜守雄 : 輸血輸液と出血傾向., *麻醉*, Vol. 7, 66, 1958.
- 61) Soulier, J.P., Alagille, D., and Larrieu, M.J. : In vivo and in vitro Proteolysis of Coagulation Factors Other than Fibrinogen., VI Congress of the International Society of Hematology, Boston, Aug.27to Sept. 1., 1956.
- 62) Stefanini, M., Mechanism of blood coagulation in normal and pathologic condition., *Am. J. Med.*, Vol. 14, 64, 1958.
- 63) Stefanini, M., Pritman, G. I., Dameshek, W., Chatterjea, I. B. and Mednicoff, L.B. : Studies on Platelets. XI. Antigenicity of platelets and evidence for platelet groups and typus in man., *J. Lab. & Clin.Med.*, Vol. 42,728, 1958.
- 64) Stefanini, M.and Chatterjea, J. B. : Studies on Platelets. IV. A thrombocytopenic factor in normal human blood, plasma or serum., *Proc. Soc. Exp. Bio, & Med.*, Vol 79, 628, 1952.
- 65) Stefanini, M. and Dameshek, W. : Ahe Hemorrhagic Disorders., Grune & Stratton New York, 1955.
- 66) Stefanini, M., Mednicoff, I.B., Salomon, L., and Campbell, E. W. : Thrombocytopenia of Replacement Transfusion: A Cause of Surgical Bleeding, *Clin. Res. Proc.*, Vol. 2, 61, 1954.
- 67) Tagnon, H. J., Levenson, S.M., Davidson, C. S. and Taylor, F. H. L. : Occurrence of Fibrinolysis in Shock ; with Observations on Prothrombin Time and Plasma Fibrinogen During Hemorrhagic

- Shock., Am. J. Med. Sc., Vol. 211, 1946.
- 68) 高橋忠雄他；INAH と出血性素質因子との関係., 結核, Vol. 718, 1958.
- 69) 徳沢邦輔他；肺手術にともなう出血性傾向, 呼吸器診療, Vol. 12, 185,
- 70) 徳沢邦輔他；保存血大量輸血に伴う出血傾向の諸因子, 第3報血小板減少とその機能., 血液と輸血, Vol. 8, 211, 1956.
- 71) 遠山昭平他；保存血輸血による出血傾向に関する考察., 血液と輸血, Vol. 8, 218, 1956.
- 72) 葛西森夫他；保存血輸血の副作用., 日本医事新報, Vol. 1719, 21,
- 73) 植草実他；出血に対する大量輸液と大量輸血., 血液と輸血, Vol. 3, 225, 1956.
- 74) 柳沢文正；カルシウム及びマグネシウムの新定量法と代謝., 文光堂, 1955.
- 75) 吉村輝仁；INAH 療法が肺結核患者の肝機能に及ぼす影響., 日本臨床結核, Vol. 11, 465, 1952.
- 76) Zucker, M.B., Seigel, M., Clifton, E. E., Bellville, J. W., Howland, W. S. and Grossi, C.E.: Generalized excessive oozing in patients undergoing major surgery and receiving multiple blood transfusion., I. Lab. & Clin. Med. Vol. 50, 859, 1957.