

外科的疾患におけるヘパリン療法下の賦活凝固時間

京都大学医学部外科学教室第2講座（主任：日笠頼則教授）

松田光彦, 龍田憲和, 青嶋実
永井利博, 大頭信義, 山田公弥
松田捷彦, 竹中正文, 小西裕
横田通夫, 熊田馨, 日笠頼則

同 内科学教室第1講座

安永幸二郎

〔原稿受付：昭和52年1月10日〕

Activated Coagulation Time under Heparin Therapy in Surgical Diseases

by

MITSUHIKO MATSUDA, NORIKAZU TATSUTA, MINORU AOSHIMA
TOSHIHIRO NAGAI, NOBUYOSHI DAITOH, KINYA YAMADA
KATSUHIKO MATSUDA, MASAFUMI TAKENAKA, YUTAKA KONISHI
MICHIO YOKOTA, KAORU KUMADA, and YORINORI HIKASA

The 2nd Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine
(Director ; Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

KOHJIROH YASUNAGA

The 1st Department of Internal Medicine, Kyoto University, School of Medicine

Abstract

Heparin is widely used as anticoagulant for prophylaxis of thromboembolism, in extra-corporeal circulation, angiography etc. Since the measurement of heparin concentration in whole blood is difficult and its effect depends on individuals, determination of appropriate heparin dose during cardiopulmonary bypass is not easy. For solution of these problems, we introduced activated coagulation time (ACT) which is reported by Hattersley in 1966. ACT is measured after mixing diatomite with whole blood and is obtained more rapidly than Lee-White coagulation time. In this study, Hemochron 800, an automated instrument

Key words : Activated Coagulation Time, Heparin Therapy, Open Heart Surgery, Hemochron Time, Protamine

Present address : The 2nd Department of Sugery, Kyoto University, School of Medicine. Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

for detecting blood coagulation, was used. ACT obtained by Hemochron 800 is called Hemochron Time.

The study group consists of 30 patients who underwent open-heart surgery or received heparin therapy. Hemochron Time of non-heparinized blood ranged from 103 to 142 seconds and those of the heparinized blood ranged from 246 to 343 seconds. Before cardiopulmonary bypass, 3mg per kilogram body weight of heparin was administered intravenously, and 10mg per 200ml of ACD stored blood or 500ml of plasma expander was added in bypass circuit. Heparin was administered so as to control Hemochron Time between 300 and 400 seconds. At the end of bypass, Hemochron Time was also used as indicator for determining protamine dose.

Under heparin therapies which were performed after reconstructive surgery of peripheral arteries, Hemochron Time ranged from 130 to 182 seconds.

After introduction of this method, the amount of heparin and protamine used were decreased. We found Hemochron Time to be helpful for the management of heparinization and protamine administration. This method has further use for clinical applications.

はじめに

最近、人工心臓や人工血管をはじめとする人工臓器の研究開発がすすみ、医用生体高分子材料工学の発達と共に、抗凝固性を有する材質が入手できるようになってきたが、まだ完全とはいえず、人工心肺や人工腎などの体外循環装置を使用する場合には、ヘパリンを使用して血液凝固の防止をはかっている。ヘパリンは体外循環以外にも、閉塞性血管障害の血行再建術や血管造影などの検査時にも用いられている。しかしながら、ヘパリンの抗凝固能は個体差が大きく、また、血中濃度の測定も現状では困難であり¹⁾、その投与量コントロールには一般に Lee-White 法全血凝固時間が用いられ、ヘパリンを使用する医師の経験に基づいて投与量や追加量が決定されている。Lee-White 法はヘパリン使用時 20分から 30分、時には 40分以上に延長することもあるが、頻回に測定してその結果から至適投与量や至適投与時期を決定するには時間的損失が大きい。そこで我々は、1966年 Hattersley が発表した賦活凝固時間²⁾を用いて、人工心肺操作中のヘパリンの抗凝固能の変化をとらえ、この結果からヘパリンの投与量及び人工心肺操作終了時のプロタミン投与量の決定、並びに、末梢血管血行再建術後におけるヘパリン療法の効果の指標として、賦活凝固時間の検討を行った。

原理及び装置

血液は血管外に遊出すると凝固する性質を有するが、この性質はガラス粉末などの異物と接触すると促進される。このガラスアクチベーションと呼ばれる特徴を利用して測定される凝固時間が賦活凝固時間 Activated Coagulation Time である。我々はガラス微粒子及び珪藻土の混合物を用い、試験管内で全血と混和し、自動測定装置ヘモクロン 800 (インターナショナルテクニカイン社製, Fig. 1) を用いてこの賦活凝固時間を測定した。

これに使用する試験管は内径 11mm で、賦活物質として珪藻土 (diatomaceous earth, Celite-John-Manville, CAFA211) 20mg と、ガラス微粒子



Fig. 1.

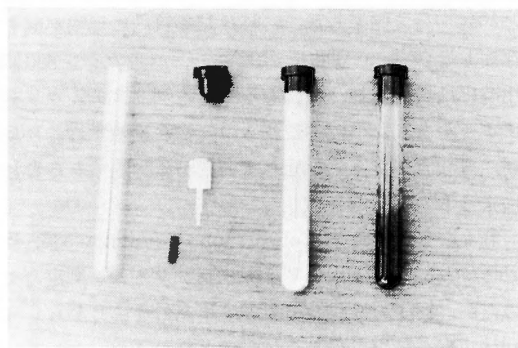


Fig. 2.

(Lime-Glass 150microns and finer) 100mg を有し、凝血塊発生感知のための細い棒磁石（長さ約1cm 円柱状）とそれを支持するプラスチックリティナーが封入されている（Fig. 2）。この試験管に約2.5～3.0mlの血液を注入し、静かに2，3度混和した後、ヘモクロン800のインキュベーションウェルに挿入する。

測定装置本体は、内部のヒーターで37℃に維持され、約50秒で一回転するインキュベーションウェル2個と、棒磁石感知のディテクター及びタイマーが組みこまれている。凝血塊発生により、それまで試験管の最も低い位置にあった棒磁石が、試験管の回転と共にその位置を移動し、磁場がこわされるためタイマーが自動的に停止する。

タイマーは、血液が試験管内に注入されはじめた時点でボタンを押すことにより始動し、デジタルで0から999秒まで表示される。この装置を用いて測定された賦活凝固時間を特にヘモクロンタイムと呼ぶ。

対象及び方法

当教室において行われた開心術25例，血行再建術

3例，抗凝固剤使用2例及び健康成人11例において延べ294回にわたり，ヘモクロンタイムを測定した。開心術をうけた症例においては，麻酔導入前，同導入後，ヘパリン全身投与前，同投与後，体外循環回路充填後，体外循環操作中，体外循環終了プロタミン投与後，更に必要に応じ帰室後にも測定した。血行再建術症例では術中及び術後ヘパリン療法施行中，健康人においては一部新鮮血輸血のための採血時に，後述する *in vitro* におけるヘパリンの抗凝固能の測定と併せ行った。

採血は5mlの乾燥注射器を用い，手術中は動脈圧測定用の留置カニューレ又は体外循環回路より行い，それ以外の時は，21ゲージの針を使用して静脈より採血した。

In vitro における抗凝固能測定は，*in vivo* の血中ヘパリン濃度を推定するために，新鮮静脈血及びACD保存血を用い，プラスチック試験管内で，血液4mlあたり0.05～0.15mgのヘパリンと，ACD血には充分量のカルチコールを加えて，同様にヘモクロンタイムを測定し，*in vivo* の値と比較した。0.05～0.15mgのヘパリンは，ヒトの全血液を体重の8%とした時，体重1kgあたり1～3mgのヘパリンを全身性に静脈内投与した時の計算上の血中濃度に相当する。

測定成績及び考按

1) 健康成人のヘモクロンタイムは平均118.9秒，全症例を含めたヘパリン非投与時のヘモクロンタイムは83～153秒，平均 120.9 ± 13.80 秒であり両者に有意の差はなかった。当施設におけるLee-White法の正常範囲は6～12分であり，ヘモクロンタイムはそれに比べ約 $\frac{1}{3}$ ～ $\frac{1}{2}$ の時間で測定を終了することができた

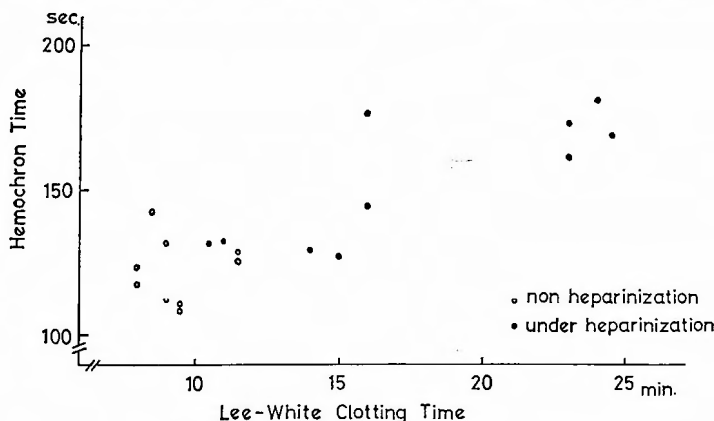


Fig. 3. Hemochron Time vs Lee-White clotting time

(Fig. 3 ○印). 採血時の気泡混入, 採血速度, 賦活物質との混和の程度により若干の短縮ないし延長をみたが, 60秒以下となることはないといわれ, 異常に短縮する場合は, 採血法の不良や病的凝固亢進状態を考えねばならない. 我々の経験では, 手技に誤りがあったと思われるのは数回しかなく, 誰でも容易に測定しうるものであった.

欧米人における正常値は73~105秒, 平均89秒とされており³⁾, 我々の得た値と異なるが, 欧米人の場合には開心術後の止血が容易なことや, 術後臥床により静脈血栓症を惹起しやすいことなどに関連があるのではないかと思われる.

欧米人から得られたデータより計算によってヘモクロンタイムと Lee-White 法の値との間の関係式を求める場合, ヘモクロンタイム(秒)を3で割り, 20を減じたものが Lee-White 法の値(分)と近似するといわれているが, 我々の結果からは, ヘパリン非投与時において, ヘモクロンタイム(秒)を4で割り, 20を減ざると Lee-White 法の値(分)に近似した. 例えば, ヘモクロンタイム126秒の場合, $126(\text{秒}) \div 4 - 20 = 11.5(\text{分})$ の如きである.

次に, 賦活物質の入っていない試験管を用い, ヘモクロン800により測定した凝固時間は平均259秒であり, ガラス微粒子などによって賦活された凝固時間の約2倍を要したが (Fig. 4), Lee-White 法に比べる

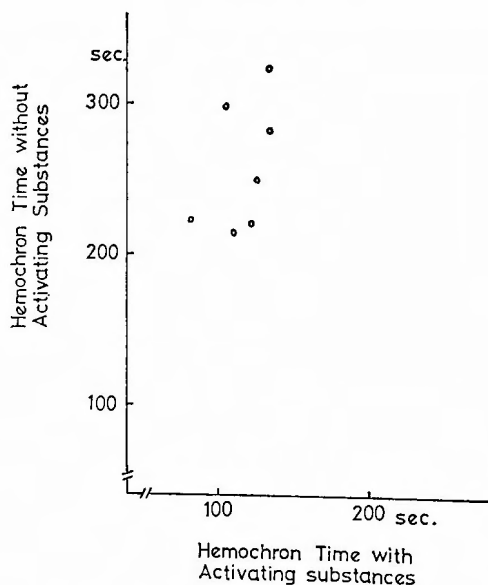


Fig. 4. Effect of activating substances

と約 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ で完了した. これは試験管内に異物が何も存在しない Lee-White 法に対し, ヘモクロン800使用時には棒磁石と, それを支持するプラスチックリテーナーがあり, 血液がこれらの異物と接触すること及び, 試験管がたえず回転して血液が流動的であることによるものであろう.

我々が入手した Celite (John-Manville 535, 45 glas/sq.ft/hr) を用いてヘモクロンタイムを測定してみたが, 粒子の性状及び混和の不充分なことから, 今回は良好な結果を得ることができなかった.

以下の成績は, インターナショナルテクニダイン社製のヘモクロンテストチューブ (CGA) を用いて行ったものである.

2) 開心術症例において, ヘパリン投与によりヘモクロンタイムは延長し, ヘパリン1mg/kg投与で平均 206.8 ± 21.45 秒, 2mg/kg, 3mg/kg 投与でそれぞれ 255.3 ± 19.19 秒, 289.2 ± 32.23 秒に変化した (Fig. 5, Fig. 6 ○—○).

ヘパリン投与前及び投与後の各投与量とヘモクロンタイムとの間には統計学的に有意の差 ($P < 0.05$) を認めているが, 全身性のヘパリン投与後のヘモクロンタイムの延長には個人により差があり, ヘパリン

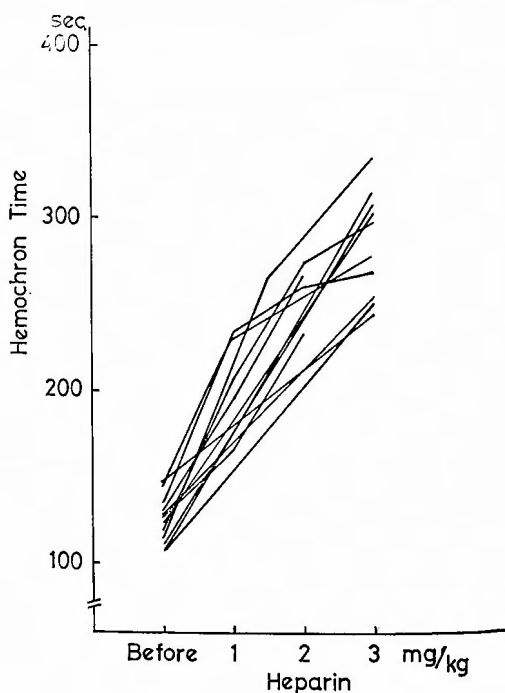


Fig. 5. Effect of heparin

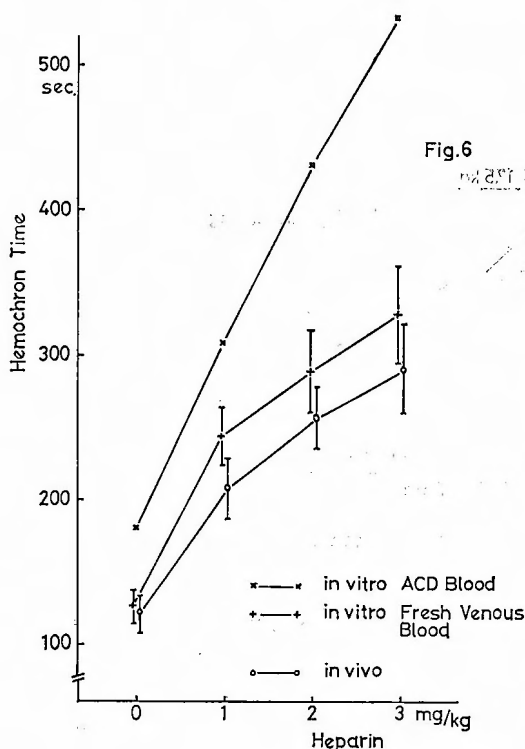


Fig. 6. Effect of heparin on Hemochron Time

1mg/kg 投与で 166~233 秒, 2mg/kg 投与で 223~273 秒, 3mg/kg 投与で 246~343 秒というように分布がみられた。

末梢血管血行再建術症例において, 術中及び術後ヘパリン療法を行なった時のヘモクロンタイムはヘパリン投与量にバラツキがあるため統計的に処理することはむずかしいが, 図に示す様に (Fig. 3 ●印) Lee-White 法の値との間にかかなりの相関を認めた。この間のヘパリンは, 200~300mg/24hrs の持続点滴投与であった。また一例のみではあるが, 術中 0.5mg/kg のヘパリン投与をうけた末梢血管血行再建術症例におけるヘモクロンタイムの経時変化は, 投与 5 分後 191 秒, 60 分後 165 秒, 120 分後 128 秒を示し, ヘパリン一回投与の場合には約 2 時間でヘパリンの作用が失われた。文献によれば 90 分がヘパリン活性の半減期ともいわれているが⁴⁾, 術中のヘパリン活性は, 出血や代謝状態の異常なども関連し, 一定の変化をみることはむずかしい。

in vitro におけるヘモクロンタイムは, 新鮮静脈血の場合, ヘパリン非添加時 122.7 秒で, in vivo の値と差はなかったが, 血液 4ml あたり 0.05mg, 0.10mg,

0.15mg のヘパリン添加でそれぞれ 241.3 秒, 290.8 秒, 327.0 秒となり, in vivo に比べてやや延長を示した (Fig. 6 +--+). これは, 生体に投与されたヘパリンが代謝されると共に, 血液外にも移行し, 実際の血中濃度が低くなるため, この様な差が出るものと思われる。しかし, グラフの変化は両者間で近似しており, 逆にこのグラフからヘモクロンタイムの値により, 生体内ヘパリン濃度を推定することも可能である。

ACD 保存血を用いて行った in vitro の測定では, カルチコール添加, ヘパリン非添加時 181.0 秒, ヘパリン 0.05mg, 0.10mg, 0.15mg を保存血 4ml に添加すると, それぞれ 309.0 秒, 431.0 秒, 530.0 秒といずれも大巾に延長した (Fig. 6 ×-×). これは, 保存血であるが故に生ずる凝固機能の低下に起因しているものと考えている。

3) 人工心肺を使用する場合に我々は, 当初生体にヘパリン 2~3mg/kg を静脈内投与し, 体外循環回路充填液として用いる ACD 保存血 (採血後 3~4 日経過) 200ml につきヘパリン 10mg とカルチコール 5ml を加え, 血漿増量剤 (サビオゾール等) 500ml につき 10mg のヘパリンを用いている。体外循環が 1 時間を超える時は, 体重 1kg あたり 1mg のヘパリン追加投与を人工心肺回路内に行なってきた。

人工心肺回路充填血液のヘモクロンタイムはすべて 999 秒以上を示し, 凝固能は著しく低下していた。体外循環操作中は, 300 秒から時には 999 秒以上という広い範囲にわたり, 特に幼小児の体外循環中において延長する傾向がみられた。図は成人例と小児例における体外循環施行時のヘモクロンタイムの変化を示したものである (Fig. 7)。

ヘパリン活性は, 生体内での代謝の速度や尿量の多少などにより変化するが, 前述のヘパリン投与方法に従って施行された成人のヘモクロンタイムが 327 秒から 378 秒の間に維持され, かつ安全に体外循環が行なわれたこと及び, in vivo におけるヘモクロンタイムがヘパリン 3mg/kg 投与時平均 289.2 秒であったことより考慮して, 本方法導入以後は体外循環中のヘモクロンタイムを 300 秒以上 400 秒以下に維持する様に, ヘパリン追加投与時期を決定し, 何ら障害なく体外循環を行なっている。

幼小児において, 体外循環初期にヘモクロンタイムが著しく延長するのは, 生体内血液量に比べて回路充填血液量が大きく, 従って生体内に投与されるヘパリ

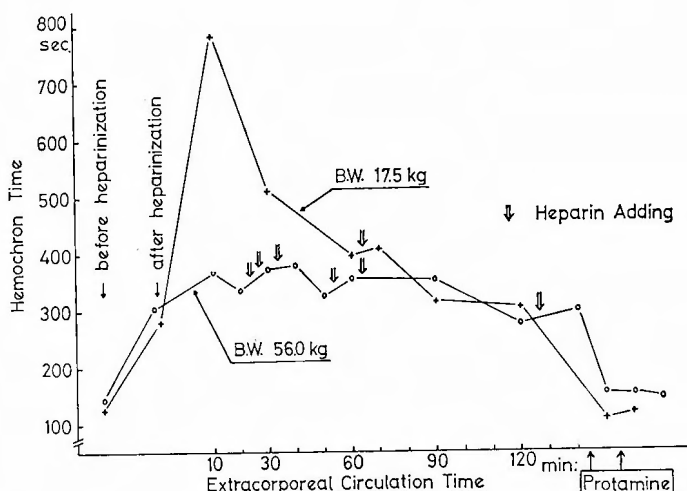


Fig. 7. Comparison of Hemochron Time between adult and child in open-heart surgery

ン量に比して回路内ヘパリン量が多くなるためであり、幼小児の場合は充填液中のヘパリン量を減ずることも考えている。しかし、体外循環回路内で血液凝固が生ずることは絶対に許されず、初回投与量は現状のままで、追加投与を考慮するのが長時間体外循環時の出血傾向防止も兼ねて無難なところであろう。また回路充填血液のヘモクロンタイムの延長は、ヘマトクリットが低いこと（約8～20%）や、蛋白濃度の低下などによるものと考えている。

Hill⁵⁾らは、同じく体外循環に際し、ヘモクロンタイムを180～240秒の間に維持する様にヘパリンを投与しており、我々の値とかなりの開きをみとめるが、これは前述の如き人種の違いが関与するのであろう。体外循環中の追加投与量に関しても Hill らは 0.10～0.18 mg/kg/hr が必要であったとしており、本方法導入以前、1mg/kg/hr を追加投与量としていた我々も、以後その使用量を約半分に減らすことが可能となった。それでもなお Hill らの報告に比べて多量であり、安全な範囲でヘパリン量を減らすことを検討中である。

体外循環中のヘパリン投与の指標としては、活性化部分トロンボプラスチン時間や、Bull ら⁶⁾⁷⁾の賦活凝固時間原法、Jaberi ら⁸⁾の Blood Activated Recalcification Time を用いた報告などがみられるが、経過及び内容に関しては相似しており、本方法は、ヘパリン投与により測定完了に長い時間を必要とする Lee-White 法に比べ、臨床的に有効な方法であった。

4) 血行再建術後ヘパリン療法をうけた症例のヘモ

クロンタイムは平均153.3秒で、その間の Lee-White 法による凝固時間の平均は、17.7分であった。153.3秒を Fig. 6 のグラフから逆算すると、約 0.4mg/kg のヘパリン濃度に相当し、ヘパリン 200～300mg/24hrs の持続点滴投与時の2時間あたりの投与量にほぼ等しい。血行再建術や静脈血栓症などのヘパリン療法のコントロールとして、Ray ら⁹⁾は、Activated Recalcification Test を用いた報告を行なっているが、手技としては本方法が容易で、採血量も少なくメリットが大きいと思われる。

5) 体外循環終了後、ヘパリン中和のために用いられる硫酸プロタミンは、生体内に残存せるヘパリン量に適合した量を投与するのが理想的である。ヘパリン中和のためのプロタミンは全く必要としないというものから、投与ヘパリン量の75～300%量を投与するというものまで諸家の報告は種々なものがある¹⁰⁾。従来我々は、体外循環中使用ヘパリン総量と同量又は7mg/kgのプロタミンを投与して中和をはかっていたが、体外循環終了時のヘモクロンタイムを測定し、これからプロタミン量を決定できないか検討してみた。体外循環終了時のヘモクロンタイムは平均 320.0 ± 80.07 秒であり、プロタミン 1mg/kg 投与により 150.8 ± 17.80 秒に短縮した。1.5mg/kg, 2mg/kg, 4mg/kg のプロタミン投与でそれぞれ、 127.3 ± 1.89 秒, 122.7 ± 12.21 秒, 119.0 ± 9.90 秒に変化した (Fig. 8)。2mg/kg 以下のプロタミン投与で、手術野に凝血塊の形成をみとめることができ、ヘモクロンタイムも術前値に復帰し

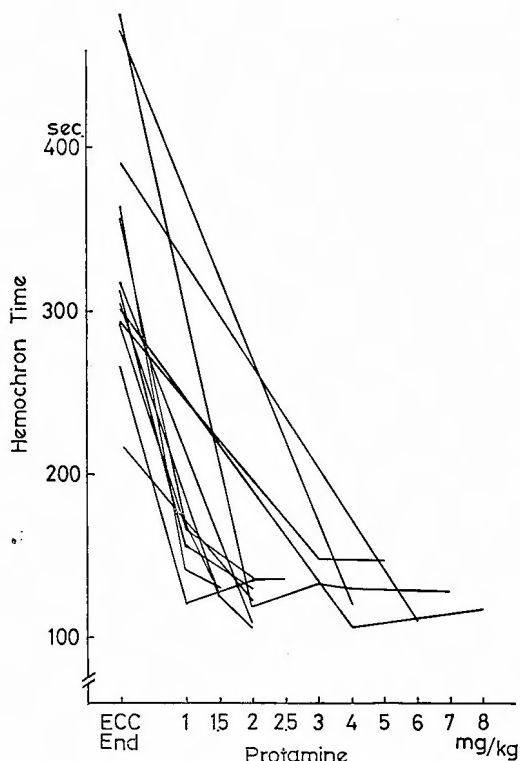
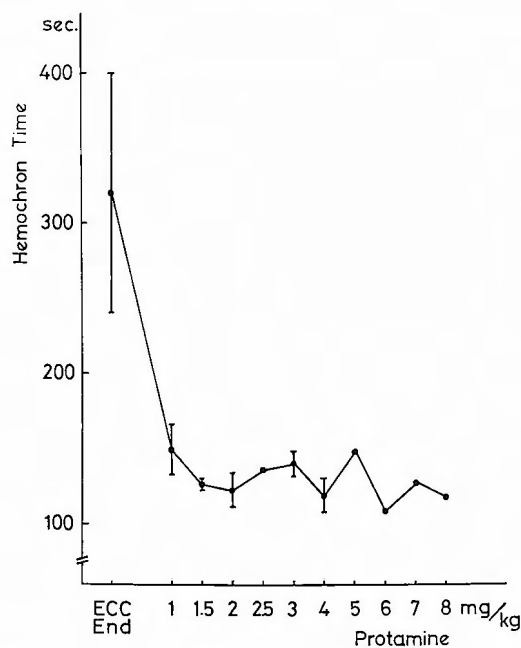


Fig. 8. Effect of protamine



ECC : Extracorporeal Circulation

Fig. 9. Effect of protamine on Hemochron Time

た. 統計学的に, プロタミン1mg/kg 投与と2mg/kg 投与との間には有意の差をみとめている (Fig. 9). 以上の結果より, 体外循環終了時のヘモクロンタイムが320秒前後にあるならば, 1.5~2.0mg/kg のプロタミンでヘパリン中和が一応達成できたものと考えた. 術後出血量は外科的手技と大きく関与するが, 投与プロタミン量と術後ドレーン出血量とを比較してみると, 2mg/kg 以下のプロタミン投与の場合でも, 3mg/kg 以上の場合と差はみとめなかった (Fig. 10). プ

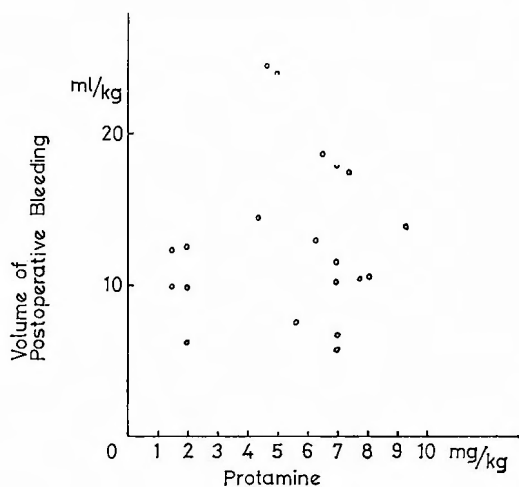


Fig. 10.

ロタミンの循環系に及ぼす影響や過剰投与による凝固系への Rebound を考慮するなら, プロタミンはできるだけ少ない方が良く考え, 320 秒前後のヘモクロンタイムを示す血液のヘパリン濃度を Fig. 6 のグラフより約 3.2mg/kg と計算すれば, 至適中和プロタミン量はヘパリンの約60%量と結論しうる. しかし, 手術による出血や, 体外循環など非生理的な状態におかれた凝固系が, ヘモクロンタイムの正常値復帰で完全に回復したと断言するのは問題がある.

結 語

- 1) ヘモクロン800を用い, 開心術及び末梢血管血行再建術後ヘパリン療法をうけた症例に Activated Coagulation Time (ヘモクロンタイム) を測定し, ヘパリン及びプロタミン投与の指標とした.
- 2) ヘモクロンタイムの正常値は103~142秒, 平均118.9秒であり, ヘパリン投与により有意の差をもって延長した.
- 3) 体外循環中はヘモクロンタイムを300秒から400

秒に維持する様に、ヘパリン投与のコントロールを行い、使用ヘパリン総量を減らすことができた。

4) プロタミン投与量の指標としてヘモクロンタイムを用い、その効果を認めた。

5) 血行再建術後のヘパリン療法に際し、ヘモクロンタイム測定が有効であった。

6) 本方法は、Lee-White 法に比べ短時間で、しかもベッドサイドでも容易に行いうる方法であり臨床的に使用範囲も広いと思われた。

文 献

- 1) Estes J. W. The Laboratory Control of Heparin Therapy. Current Therapeutic Research, 18 : 58-65, 1975.
- 2) Hattersley P. G. : Activated Coagulation Time of Whole Blood. JAMA, 196 : 150-154, 1966.
- 3) International Technidyne Corporation : Hemochron System for in vitro Determination of Blood Coagulation Time.
- 4) Estes J. W. : The Fate of Heparin in the Body. Current Therapeutic Research, 18 : 45-57, 1975.
- 5) Hill J. D. et al. : A Simple Method of Heparin Management During Prolonged Extracorporeal Circulation. Ann. Thorac. Surg., 17 : 129-134, 1974.
- 6) Bull M. H. et al. : Evaluation of Tests Used to Monitor Heparin Therapy during Extracorporeal Circulation. Anesthesiology, 43 : 346-353, 1975.
- 7) Bull B. S. et al. : Heparin Therapy During Extracorporeal Circulation. I & II. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 69 : 674-689, 1975.
- 8) Jaber M. et al. : Control of Heparin Therapy in Open-Heart Surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 67 : 133-141, 1974.
- 9) Ray P. K. et al. : Comparison of Activated Recalcification and Thromboplastin Test as Controls of Heparin Therapy. J. Lab. Clin. Med., 77 : 901-907, 1971.
- 10) Ellison N. et al. : Is Protamine a Clinically Important Anticoagulant? Anesthesiology, 35 : 621-629, 1971.