
臨 床

血液凝固系に及ぼす影響から見た
人工心肺充填血の選択

京都大学医学部外科第2講座（指導：木村忠司教授）

竜田 憲和・伴 敏彦・城谷 均

Zur Frage des Perfusionsbluts. Mit besonderer Berücksichtigung
auf seinen Einfluss auf Blutgerinnungsstörungen während
und nach extrakorporealem Kreislauf.

Von

NORIKAZU TATSUTA, TOSHIHIKO BAN, HITOSHI SHIROTANI

Aus der II. Chirurgische Universitätsklinik Kyoto.
(Direktor ; Prof. Dr. CHUJI KIMURA)

1) An 50 Patienten, die an der II. chirurgischen Universitätsklinik Kyoto mit Hilfe des extrakorporealen Kreislaufes offene Herzoperationen durchgeführt wurden, untersuchten wir über Störungen der Blutgerinnungsvorgänge während und nach extrakorporealem Kreislauf.

2) Als Perfusionsblut benutzten wir bei normothermischer Perfusion im allgemeinen das Blut, das in folgender Weise gemischt war, nämlich Blut : P. V. R. + Ipsilon : 5% ige Traubenzuckerlösung = 10 : 1 : 1. (nicht verdünnte Gruppe). Beim extrakorporealen Kreislauf kombiniert mit mässiger Hypothermie oder bei jenen Fällen, längere Perfusionsdauer nötig waren, verdünnten wir aktiv Perfusionsblut mit Plasmaexpander, besonders mit Aminosäure-Lösung "Mixtamin", derart, dass das frisch entnommene heparinisierte Spenderblut in folgender Weise gemischt war, nämlich Blut : P. V. P. + Ipsilon : 5% ige Traubenzuckerlösung : Aminosäure-Lösung = 10 : 1 : 1 : 2.5. Bei Zyanosengruppe mit Polyzytämie wurde das Blut noch weiter verdünnt, so dass Hämatokritwert während der Perfusion 35~30% betrug.

3) Bezug auf allgemeine Tendenz der Blutgerinnungsstörungen zeigte es eine Hypokoagulabilität kurz nach Perfusion und eine Hyperkoagulabilität 6~12 Stunde nach extrakorporealem Kreislauf.

4) Der Grad von der Blutgerinnungsstörungen kurz nach dem extrakorporealen kreislauf hatte enge Beziehung auf den Grad der Bluttraumatization. Je höher der Plasmahämoglobinwert während des extrakorporealen Kreislaufs wurde, desto höher was die Plasminogen-Aktivator-Aktivität. Der Grad von der Hypokoagulabilität, gezeigt durch Verlängerung von rund $r+k$, Abnahme in ma . in Thromboelastogramm, was auch dem Plasmahämoglobinwert proportional.

5) Stellte man den Grad der Bluttraumatization von verdünnter Gruppe jenem von nicht verdünnter Gruppe gegenüber, so wurde es klar, dass bei der verdünnten Gruppe

der Plasmahämoglobinwert immer niedriger bliebte.

6) Bei der gewöhnlichen Verdünnungsweise, die wir im allgemeinen benutzten, star die Hypokoagulabilität wegen der Verdünnung der Gerinnungsfaktoren zwar ausser Frag Aber bei jenen Fällen wie Fallot'sche Tetralogie, bei denen das Blut noch stärker verdün worden waren, kam diese Hypokoagulabilität in Frage.

緒 言

われわれが試験の生存を目標として体外循環実験を開始した当初に於ては、体外循環による血液破壊に起因する一連の現象、殊に凝血因子の減少及びプラスミン活性の上昇により惹起された術中術後の出血傾向、あるいは循環障害による低血圧ショックのため、僅か10分間の体外循環によつても試験はすべて斃死するという全くさんたんなる状態であつた。

これに対して、血液の破壊を可及的に減少せしめるために採血瓶を含めた人工心肺装置及び回路をシリコン化し、更に回路中に於ける漏洩発生を少なくすることに注意を払うと共に、血液の全般的破壊に基づく一連の現象を防止する意味で低分子ポリビニールピロリドン、又プラスミン活性上昇を抑制するために抗プラスミン剤であるイブシロンを人工心肺充填血に予め加えることにより、血液破壊の程度を著しく減少せしめ、更に出血傾向の発現を抑制して試験を長期生存せしめることに成功した。以上は阿部等が既に発表した所であり、第1、2図は我々の改良によつて回路内で

の血液破壊が減少したことを示すものである。即ち体を通さずに改良前の人工心肺回路に未処置血を充して環流した場合と、改良した人工心肺回路中を処血を環流した場合の比較を示すもので、溶血度及びィブリノゲン減少度に著明な差異が認められる。

以上の如くわれわれの人工心肺充填血に関する研は、その当初から血液の節減という立場からでなく、あくまでも試験の生存率を上昇せしめる目的で、そ重大な死亡原因であつた血液破壊に基く一連の現象殊に出血傾向の抑制という見地から行われたものである。

このような実験成績に基づき、われわれは臨床例に於いては原則として手術当日にシリコン化した採血に採血した5%ブドウ糖加ヘパリン血10に対して低子ポリビニールピロリドンを1の割合に加え、更にブシロン2~3gm、を加えたものを充填血として使している。一方血流冷却法による環流実験を行つたに積極的に血液稀釈を行つた例の方が低温環流時の脈還流が良好に保たれ、且つ血液破壊も最小限に止たという成績から、臨床例に於いても低体温を併用

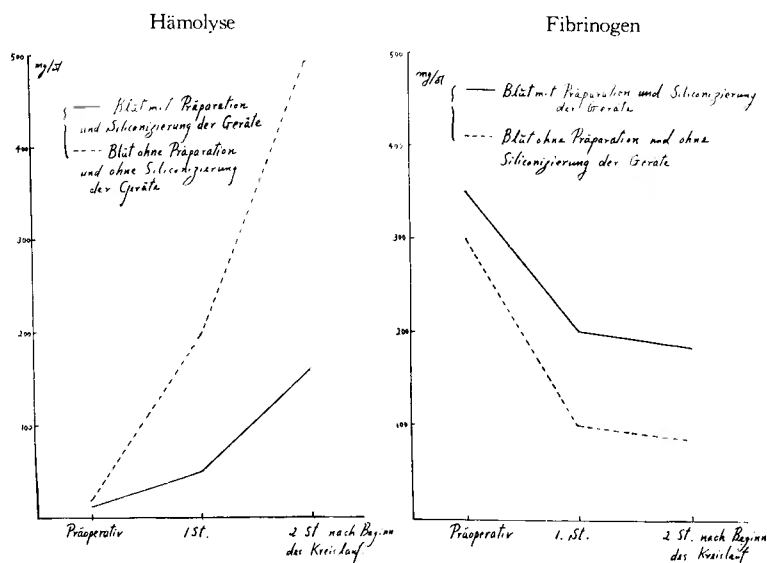


図 1

図 2

る場合、若しくは著しく長時間に及ぶ体外循環を必要とする場合には積極的に血液稀釈を行うこととし、この際には、5%ブドウ糖加ヘパリン血対低分子ポリビニルピロリドン対イブシロン+アミノ酸溶液を10対1対2.5の割合に混合したものを充填血として使用している。この際循環中の血液のヘマトクリットは30~35%の間にある。更にチアノーゼ、多血症を有する患者ではヘマトクリットを30~35%に下げるために稀釈

度を更に強くした充填血を使用している。(尚この際用いるアミノ酸溶液としてはイブシロンを配合した第一製薬提供のミキスタミンを使用した)

以上の方法で行った開心術症例50例について血液凝固学的な面からの検討を加えると共に、更には人工心肺充填血の問題についても検討を加えて見た。

体外循環による血液凝固系の変動

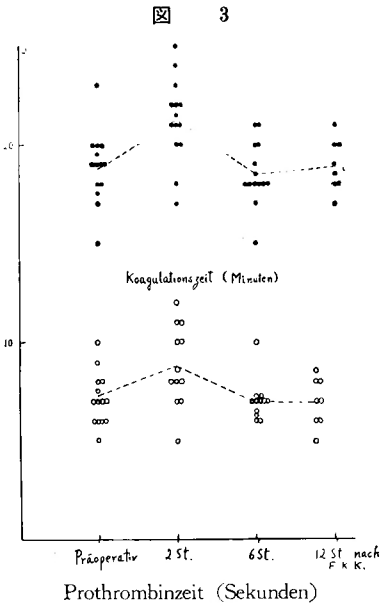
まず全般的な傾向としては術直後には血小板数およびフィブリノーゲン値は正常範囲の下限近くまで減少し、プロトロンビン時間、凝固時間は術後2時間で延長、6乃至12時間ではほぼ術前の値に復している。

(第3図)

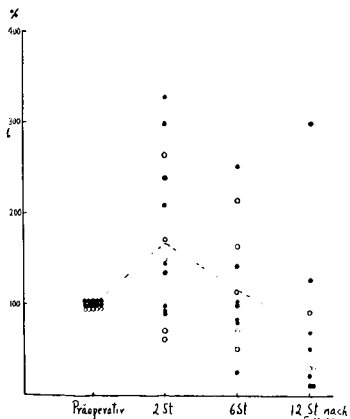
トロンボエラストグラム(以下T.E.G.と略記)でr, r+kは術後2時間で延長するが6乃至12時間ではむしろ短縮し、maは術後2時間で減少、6乃至12時間で増大する傾向を示す(第4, 5, 6図)。云いかえれば術直後はHypocoagulabilityの傾向を示し、術後6乃至12時間に至るとHypercoagulabilityの傾向が認められるのである。

次に線維素溶解系の態度についてみるに、まずストレプトキナーゼ賦活によるT.E.G.では、術後2時間では充填血に加えたイブシロンにより線維素溶解現象の発現が充分抑制されていることが明らかである。(第7図)

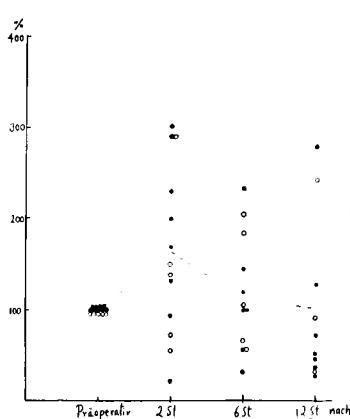
Plasminogen activator activityをeuglobulin lysis



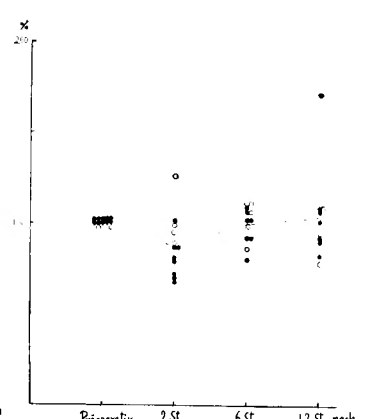
Thromboelastogramm (r)
Prozent des präoperativen Werts
◆ verdünnte Gruppe
○ nicht verdünnte Gruppe



Thromboelastogramm (r+k)
Prozent des präoperativen Werts



Thromboelastogramm (ma)
Prozent des präoperativen Werts



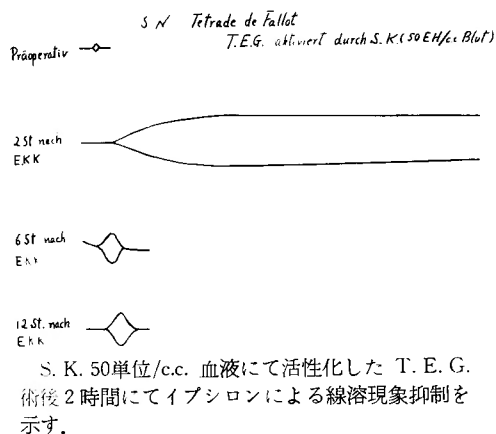


図 7

time で測定すると血液破壊の軽度なものでは殆んど変化が認められないが、血液破壊が強いもの、即ち溶血度が70mg/dlを越えたものでは環流終了時に euglobulin lysis time の著明な短縮が認められる。(第8, 9図)

斯くの如く溶血度の大きい時 plasminogen activator activity が環流終了時に著明な上昇を示すことは注目すべき事実である。この様な場合、環流終了直前にイブシロンを追加投与することが極めて有効且つ適切な処置となつて来る。

次いで血液破壊と血液凝固系の関連を追求するために血液破壊の尺度としての溶血度と T. E. G. の成績及び plasminogen activator activity との関係について検討を加えた。その結果、術直後の T. E. G. に於ける r , $r+k$ の術前値よりの延長度即ち $(r_E - r_P)$, 及び ma の減少度 $(ma_P - ma_E)$ と溶血度の間には、夫々正の相

関関係があることが明らかとなり、溶血の非常に少ない症例では r , $r+k$ の短縮, ma の増大などむしろ H_2 percoagulability の傾向を示すものさえ認められた。(第10, 11, 12図)

更に Plasminogen activator activity の最も上昇する環流終了時の sugloulin lysis time の値と溶血度との間にも同様正の相関関係を認めることができる。(第13図)

血液稀釈が血液凝固系に及ぼす影響

以上の如く、われわれは術中、術後の血液凝固系の変動が環流中の血液破壊の程度に関係するという事実を明らかとし得たわけであるが、環流中の血液破壊の最大の原因は心腔内吸引操作であり、われわれの測定では心腔内吸引血の溶血度は全体のその約2倍の値を示している。従つて吸引血が非常に多い場合、吸引圧の強すぎる場合、気泡吸引の多い場合には当然溶血度の上昇と共に血液凝固系の障害が招来されることを予想すべきである。

この対策としては左心系よりの挿管落差吸引法、低圧吸引法の応用、注意深い吸引操作等があげられる。しかしながら現存する人工心肺装置では、或る程度以上の血液破壊は避けられないものであり、殊に循環時間が延長するに従つて血液に対する atraumatic perfusion を行うためには回路の改善と共に人工心肺充填血に何等かの操作を加えることにより、可及的に血液破壊の程度を減少させることが当然考えられねばならない。このような見地から血液稀釈の問題について検討

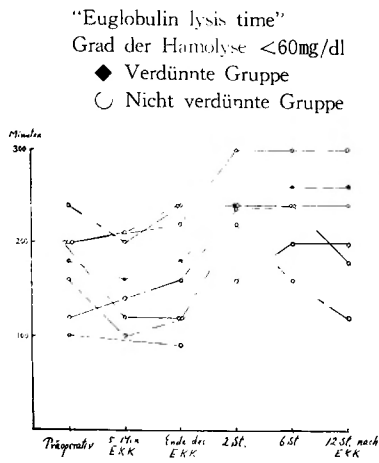


図 8

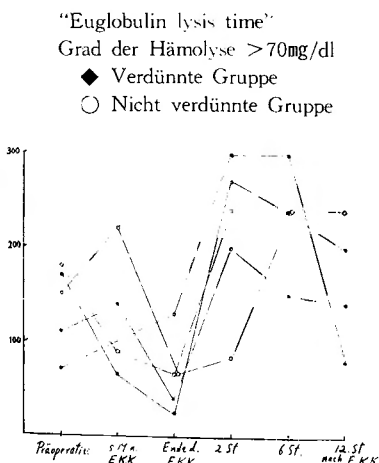


図 9

Korrelation zwischen Hämolyse und Grad der Verlängerung von r -Wert nach E.K.K.

$\{ r_E : 2\text{st. nach E.K.K.}$
 $r_P : \text{präoperativer } r\text{-Wert}$
 ◆ Verdünnte Gruppe.
 ○ Nicht verdünnte Gruppe

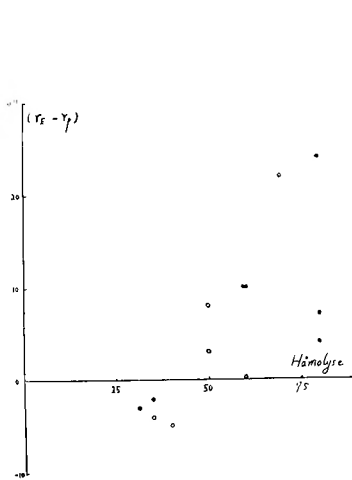


図 10

Korrelation zwischen Hämolyse und Grad der Verlängerung von $(r+k)$ -Wert nach E.K.K.

$\{ (r+k)_P : \text{Präoperativer } (r+k)$
 $(r+k)_E : (r+k) \text{ 2 St. nach Ende des E.K.K.}$

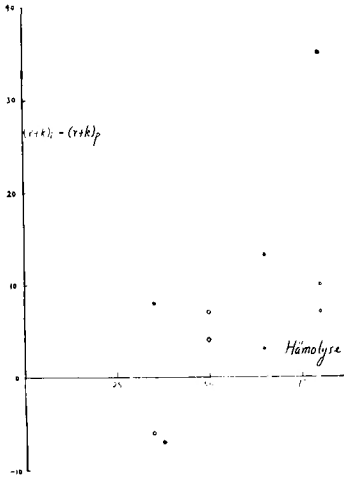


図 11

Korrelation zwischen Hämolyse und Grad der Abnahme von ma -Wert nach extrakorporealem Kreislauf.

$\{ ma_P : \text{präoperativer } ma\text{-Wert.}$
 $ma_E : ma \text{ 2 St. nach Ende des E.K.K.}$
 ◆ Verdünnte Gruppe
 ○ Nicht verdünnte Gruppe

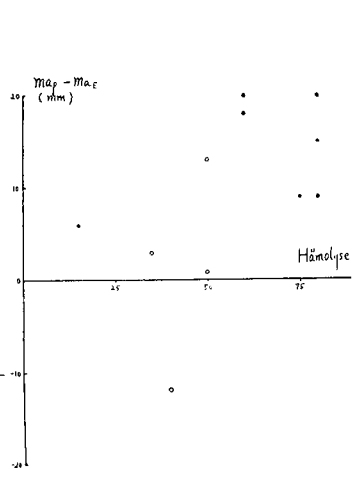


図 12

第10～12図：術後 T. E. G. に於ける r , $r+k$ の術前値よりの延長度 ma の減少度と溶血度との関係。

第10図： r 術後値 - r 術前値 (mm)

第11図： $(r+k)$ 術後値 - $(r+k)$ 術前値 (mm)

第12図： ma 術前値 - ma 術後値 (mm) なお溶血度は (mg/dl).

Korrelation zwischen Grade der Hämolyse und "Euglobulin lysis time"

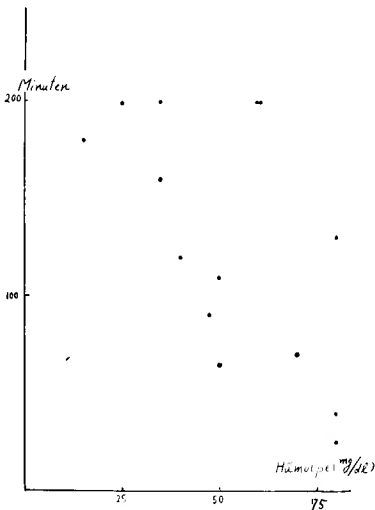


図 13

Korrelation zwischen Hämolyse und Perfusionsdauer

○ Nicht verdünnte Gruppe
 ◆ Verdünnte Gruppe

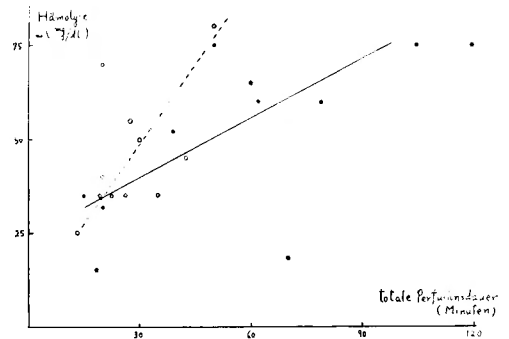


図 14

を加えてみた。まず、完全体外循環時間と溶血度との関係を稀釈群と非稀釈群とについて比較すると(第14図)に示す如く、稀釈群の方が血液破壊の程度が少ないことが明らかである。この点から術中、術後に於ける血液凝固系の変動という意味では血液稀釈群の方が有利であるといえる。しかし一方では血液稀釈による凝血因子の稀釈減少が当然予想されるので、二つの群につ

いて血小板数、フィブリノーゲン値について比較検討を加えたが殆んど差異を認めなかつた。(第15、16図)又 T. E. G. に於いても同様著明な変化はみられない。

従つてわれわれが通常行つている程度の血液稀釈法では凝血因子の稀釈による障害は問題とする必要がないことが判明した。

Polycytemia を有する患者で、ヘマトクリット値 30

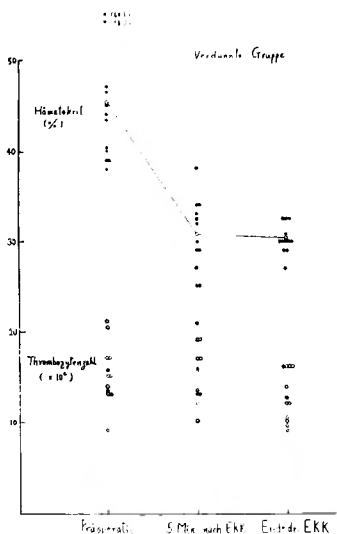
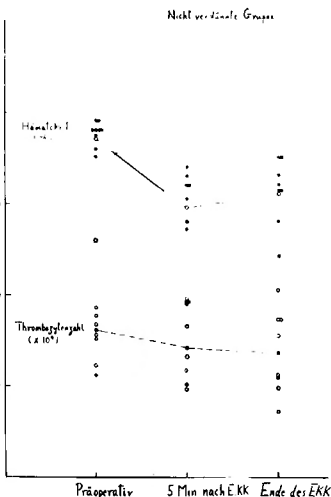


図 15 (a)



(b)

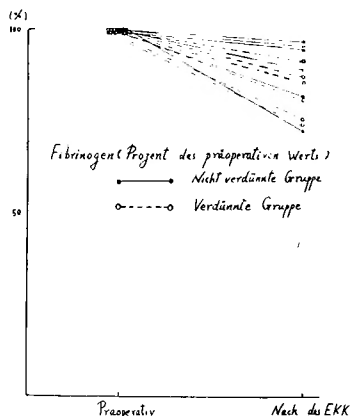
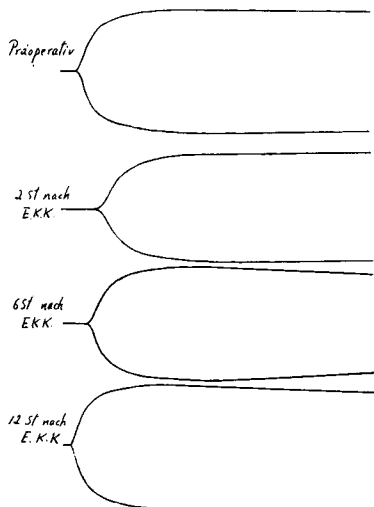


図 16

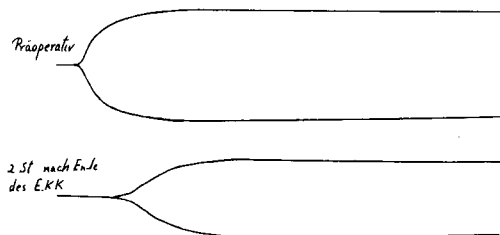
N. K. M. S. I. Perfusion mit verdünntem Blut.



MSI. 稀釈による Ht. 低下15% 溶血度 70mg/dl

図 17

S. N. Tetrade de Fallot



Fallot 四徴症、稀釈による Ht 低下30% 溶血度 70mg/dl 第17図の例と比較して ma の著明な減少が見られる。

図 18

～35%を目標として強く稀釈を行つた症例では、通常の稀釈法を行いしかも同程度の溶血度を示した症例と比較すると、T.E.G.に於て術直後のmaの減少度が著明に大となつており、これはやはり稀釈による影響と考えるべきであろう(第17, 18図)。従つてこのような症例に於ける血液稀釈の問題は尚十分な検討を要するものと思われる。

結 語

Kay-Cross型人工心肺装置による開心術症例50例について術中、術後の血液凝固系の変動について検討を加えた。これらの変動が環流中の血液破壊の程度に関係し、殊に血液破壊の程度の大なるものでは術後のHypocoagulability更にプラスミン活性上昇に基く出血傾向の発現を来す恐れのあることを明らかにすると共に、充填血の稀釈群と非稀釈群についても比較検討を加えた結果、血液凝固系の変動という見地からは、われわれの通常行つている血液稀釈法(5%ブドウ糖加ヘパリン血対低分子ポリビニールピロリドン対イブロン加アミノ酸溶液を10:1:25の割合で混合する)による方が非稀釈群よりも有利であることを明らかにした。なお、血液稀釈度が或る程度以上に大きくなれば、やはり血液凝固系も稀釈の影響を免れず、この点について考慮を払うべきものと考えられる。

(本論文の要旨は第3回アジア太平洋循環器学会、及び第7回日本胸部外科学会関西地方会に於て発表

した。)

References

- 1) Abe, K. : Experimentbl studies on bleeding diathesis not uncommonly accompanied with extracorporeal circulation. Arch. jap. Chirm. 31 : 431, 1962.
- 2) Hikasa, Y., et al. Experimentelle und klinische Erfahrungen über offene Herzchirurgie, Arch. jap. Chirur. 33 : 441, 1964.
- 3) Gans, H. et al. Problems in Hemostasis during Open-Heart-Surgery I, On the Release of Plasminogen activation. Ann. Surg. 154. 915. 1961.
- 4) Gans, H. et al. Problems in Hemostasis during Open-Heart-Surgery III. E. A. C. A. as an Inhibitor of Plasminogen. Ann. Surg. 155 : 268, 1962.
- 5) Gans H. et al. Problems in Hemostasis during Open-Heart-Surgery II. On the hypercoagulability of Blood during cardiac bypass. Ann. Surg. 156 : 19, 1952.
- 6) Gans, H. et al. Problems in Hemostasis during Open-Heart-Surgery. P. On the changes in the blood clotting mechanism during cardiopulmonary bypass procedures. Ann. Surg. 155 : 353, 1962.
- 7) Von Kaula, K. : Clotting Deviations in man during cardiac bypass. Fibrinolysis and circulating Anticoagulant. J. Thoracic Surg. 36 : 519, 1958.
- 8) Phillips, L. : Coagulation Defects following Extracorporeal circulation. Ann. Surg. 157 : 317, 1963.