

閉塞性黄疸手術時の凝固線溶, Kallikrein-Kinin, Prostaglandin の動態とその意義

鹿児島大学第1外科
小代 正 隆
癌研究会附属病院外科
西 満 正

THE COAGULOFIBRINOSIS, KALLIKREIN-KININ AND PROSTAGLANDINS AFTER THE OPERATION OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE PATIENTS AS THE ETIOLOGY OF ACUTE GASTRIC MUCOSAL HEMORRHAGE

Masataka OJIRO

1st Dept. of Surgery, School of Medicine Kagoshima University

Mitsumasa NISHI

Dept. of Surgery, Cancer Institute Hospital

閉塞性黄疸術後に多い胃腸出血の成因に微小循環障害がある。これに密接に関与する凝固線溶, Kallikrein, Prostaglandin の各因子を手術23例につき, 術前より術後3日まで経時的に検討した。凝固系では activated partial thrombin time の短縮, fibrinogen, Factor VIII の増量, Anti-thrombin III の減少により特に術後凝固亢進を, 線溶系では euglobulin clot lysis time の術中短縮, 術後延長, α_2 -plasmin inhibitor の術中減少, α_1 -antitrypsin の増量, FDP の増量より術中一過性の亢進, 術後は逆に低線溶能となり, Kallikrein 系では Prekallikrein が有意に低下し, 手術により更に減少し Kinin の活性化を, Prostaglandin では Prostacyclin (PGI_2) の動きに比し, thromboxane A_2 (TXA_2) の増量という imbalance な状態が認められた。以上の結果より閉塞性黄疸は術前はもとより術後はより循環障害の起こることが示唆され, これが術後合併症の成因に関係すると考えられた。

索引用語: 閉塞性黄疸, 術後胃腸出血, 凝固線溶, Kallikrein-Kinin, Prostaglandin

はじめに

一般に閉塞性黄疸の手術には胃腸管出血, 腎障害, ショック, DIC, 創傷治癒障害などの術後合併症の多いことが指摘されている。なかでも急性胃腸出血が多く, その成因に関しては stress ulcer と同じ機序が考えられ, 胃酸, ペプシン, ガストリンなどの攻撃因子と, biliary diversion, 代謝, 粘液分泌, 胃粘膜関門, 胃粘膜血流などの防御因子の両面から検討されているが, いまだ不明な点が多い^{1)~3)}。

最近 Moncada 一派が非ステロイド系抗消炎鎮痛剤

による胃潰瘍の発生が Prostaglandin (PG) の関与によることを実験的に示した。すなわち in vitro で thromboxane A_2 (TXA_2) と HCl, あるいは胆汁中の taurocholate acid を組み合わせることで典型的な急性胃出血性びらんを作成, PGE 系 PG によりそれを予防できたことから, PG が急性胃腸出血の重要な因子であると主張した⁴⁾。TXA₂ の vasoconstrictor 及び血小板凝集惹起作用による循環障害と, PGE 系の Prostacycline 作用の不均衡が成因だと考察した。一方病理学的検討で, 胃粘膜, 粘膜下層の動脈脈短絡, Postcapillary venule の持続的収縮がみられ, 微小血栓がみられることが指摘されていた⁵⁾⁶⁾。

著者はこの微小循環障害に注目し, これに密接に関

与する凝固線容, Kallikrein-Kinin, PG系の因子を閉塞性黄疸患者の術前, 術後にわたり経時的に検討を行った。

I. 症例および研究方法

a. 症例

昭和57年1月より昭和58年1月までの1年間, London大学 King's college Medical School Hospitalへ入院した閉塞性黄疸手術症例23例につき検討した。内訳は, 悪性閉塞性黄疸15例(膵頭部癌12, 転移性癌2, 胃癌1), 良性閉塞性黄疸8例(総胆管, 胆のう結石), 年齢は40~90歳代, 平均年齢68.4歳, 性別は男子11例(悪性8), 女性12例(悪性8)であった。手術術式は, 悪性例は胆管空腸ないし胆のう空腸吻合, 2例は単開腹術で肝生検を行った。術前術後には特別な抗凝固剤, 止血剤などは使用していない。

b. 測定および方法

術前, 麻酔導入時, 術中, 術直後, 術後1日, 3日目に肘静脈血を3.8% citrate 1に対し静脈血9の割合に採取, 3,000rpm, 15分間遠沈, 上清を-20℃に凍結, 測定時まで保管した。採取された血漿は以下の因子の測定に供した。

Prothrombin time (PT), activated partial thrombin time (APTT), fibrinogen (Fbg: チロジン法), anti-thrombin III (AT III: Single radial immunodiffusion法 SRID), Plasminogen (Plg: SRID), antiplasmin activity (α_2 PI: chromogenic method), α_2 macroglobulin (α_2 M: SRID), α_1 antitrypsin (α_1 AT: SRID), FDP (Latex 凝集法), euglobulin clot lysis time (ECLT: strepto kinase 加変法), prekallikrein (PK: Coenzym PK®, Boehringer Mannheim CO.), コントロールとして正常人5人の血漿を混じたものを標準血漿として, その比で表示した。

Prostacycline (PGI_2)及び thromboxane A_2 (TXA_2)の測定は, 全血を indomethacin 150mol/l, EDTA 100mol/lに混じ水中で1,500rpm, 3分間遠沈後, plasmaを-20℃に測定時迄凍結保存し, ウサギ抗 TXB_2 血清 (Dr. J. Smith, USA)を用いて TXB_2 を⁷⁾, PGI_2 はヒツジ抗6-oxo-PGF_{1 α} 血清を (Dr. Layatt, Hammer Smith Hosp. UK)を用いて radio-immuno assayで測定した⁸⁾。なお測定因子によっては非黄疸胆石症の5例を対称とした。また Factor VII, VIIIは Factor VII, VIII 欠乏血漿を用いて活性を測定した。

II. 結果

A. 凝固系因子の動態

1. PT

閉塞性黄疸症例ではPTは有意な差ではないが, 若干延長する例が多かった。しかし術後は正常値に復した。このPTの延長及び悪性と良性との間に有意な差は認められなかった。PTを左右する外因系凝固因子の一つである Factor VIIの活性を測定したのが図1であるが, 約80%台で, 術前, 術後ともに変動は少なかった。

2. APTT

APTTは閉塞性黄疸症例では図2に示したごとく短縮する傾向がみられ, 手術によってもこの短縮傾向は変化しなかった。悪性と良性とでは有意な差ではないが悪性群の方がより短縮する傾向がみられた。測定症例は少ないが, この内因系凝固を反映する Factor VIIIの活性は術前, 術後も高く, 特に術後は200%以上の値を示した。

3. Fibrinogen (Factor I, Fbg)

Fbg量は, 閉塞性黄疸では術前より高い傾向を示し, 術中有意ではないが, 一時減少し, 術後3日目には術前より更に高値となった。悪性と良性とでは有意差ではないが, 一時減少し, 術後3日目には術前より更に高値となった。

悪性と良性とでは有意差ではないが, 悪性群が高値を示した(図3)。

図1 Factor VIIの動態

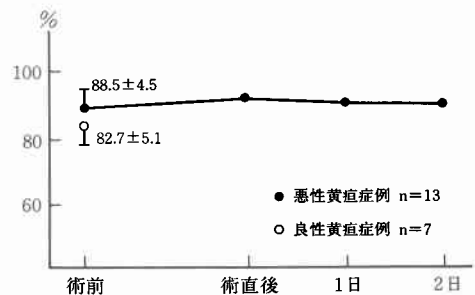


図2 APTTの変動

患者APTT/標準血漿APTT

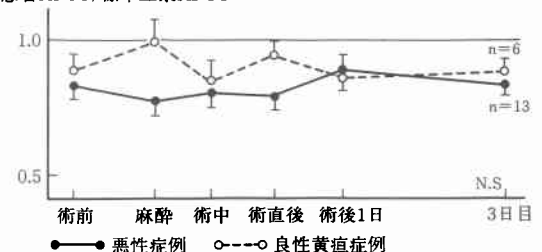


図3 Fibrinogenの動態

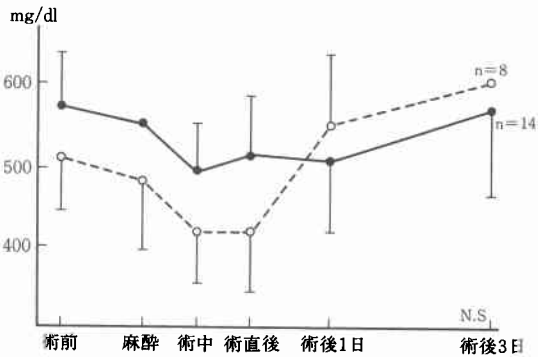


図4 Antithrombin-IIIの変動

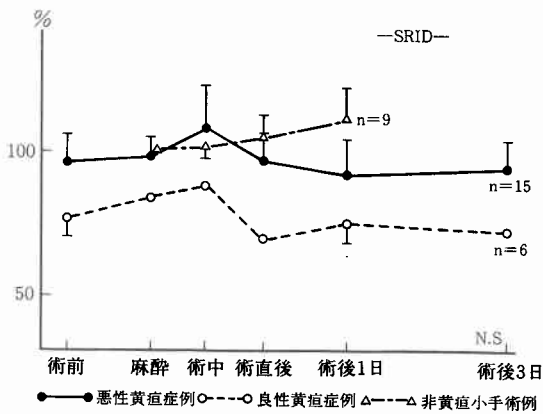
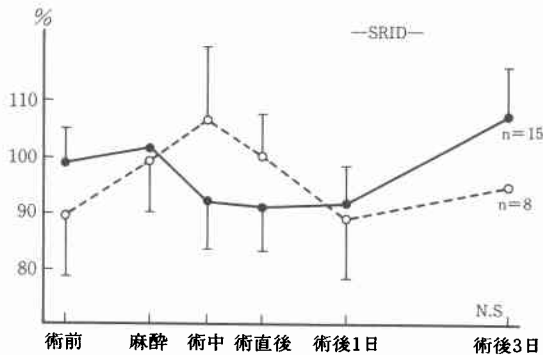


図5 Plasminogenの変動



4. Anti-thrombin III (AT III)

AT IIIは、閉塞性黄疸というだけでは低値を示さなかったが、軽い減少がみられた。手術によってAT IIIは減少する傾向を示した。この変動及び悪性、良性群との間には有意差が認められなかった(図4)。

B. 線溶系因子の動態

1. Plasminogen (Plg)

Plgは術前はほぼ正常値内であったが、良性閉塞性黄疸症例に減少する傾向がみられた。手術によりPlgは減少し、術後3日目には正常に復した。これらの動きは悪性群に強かった(図5)。

2. FDP

FDPは、閉塞性黄疸では術前より高いものが多かった。手術によりFDPは増量し、術後3日まで、高値の例が多く、良性群ではその後正常になったが、悪性群には高値がみられた。

3. Modified euglobulin clot lysis time (ECLT)

ECLTは、閉塞性黄疸ではすべてに延長しており、良性群の方が有意ではないがECLTの延長がみられた。術中、直後はECLTが短縮し、線溶の亢進の傾向を示したが、術後は術前よりも延長し、線溶能の低下をみた(図6)。

4. 阻止物質 (inhibitor)

i) α_2 plasmin inhibitor (α_2 PI)

α_2 PIは、術前、閉塞性黄疸においてはほぼ正常値に

図6 Modified ECLTの変動

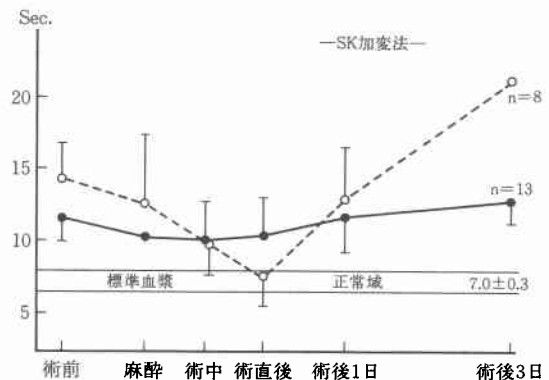
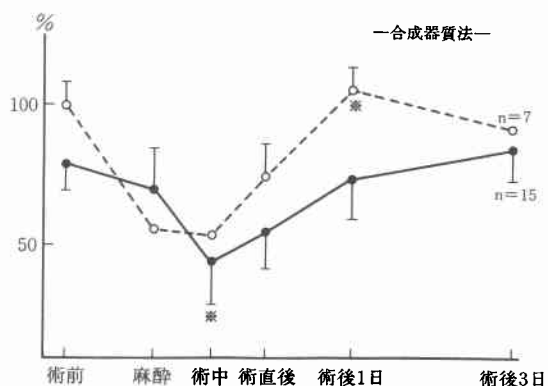


図7 α_2 Plasmin inhibitorの変動



* p < 0.05

あるが、手術により有意に減少し、術後は早期に正常に復した。良性と悪性との間には有意な変化はみられなかった(図7)。

ii) α_2 macroglobulin (α_2M)

α_2M には、大きな変動はないが、術後軽度減少する傾向を示した。悪性群にはその動きが強かった。しかし非黄疸症例では術後増加する傾向を示した(図8)。

iii) α_1 antitrypsin (α_1AT)

閉塞性黄疸症例では術前より著明な高値を示しており、手術により良性、悪性群共に急激な増量を認めた。なかでも悪性群が有意に高値を示し、術後3日目も依然高値であった(図9)。

C. Kallikrein-Kinin

1. Prekallikrein (PK)

PKは、閉塞性黄疸症例では術前より有意に減少を示した。悪性と良性とでは悪性群が有意に低値であった。手術によりPKは更に減少し、この減少傾向は術

後3日まで続き、約50%代の低値となった(図10)。

2. Prekallikrein 低値の問題

このPKの低値は、真にPKの消費によるものか否かは不明な点がある。すなわちこの測定法はDextran Sulfate (DS)によりPrekallikrein (PK)をKallikrein (KK)に活性化して、KKの活性をchromogenic substrateで測定している。このPK→KKの転化には阻害物質の影響が指摘されているため、このPK低値が不十分なPK→KKの転化に起因する懸念がある。そこでDSの濃度と活性化時間(incubation time)を変えて検討した。図11はその結果であるが、正常血漿では、活性化時間が8分でPK-KK転化が頂点に達するのに対し、閉塞性黄疸症例ではDSの同濃度下では14分あたりが最高になる。つまり活性化の遅延がみ

図8 α_2 Macroglobulin の変動

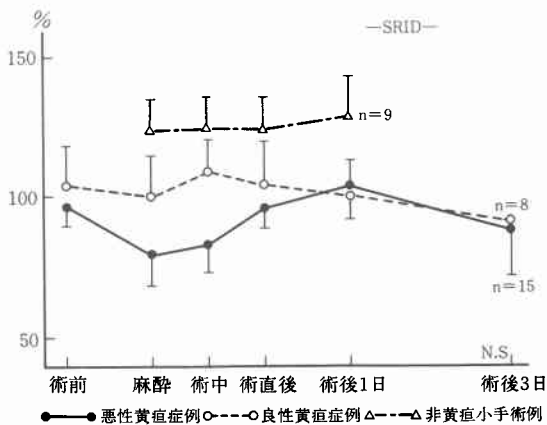


図9 α_1 antitrypsin の変動

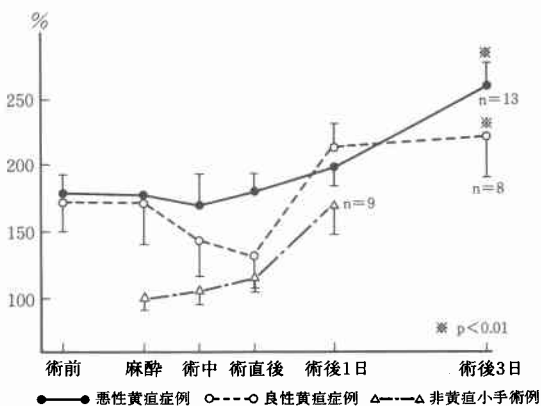


図10 Prekallikrein の変動

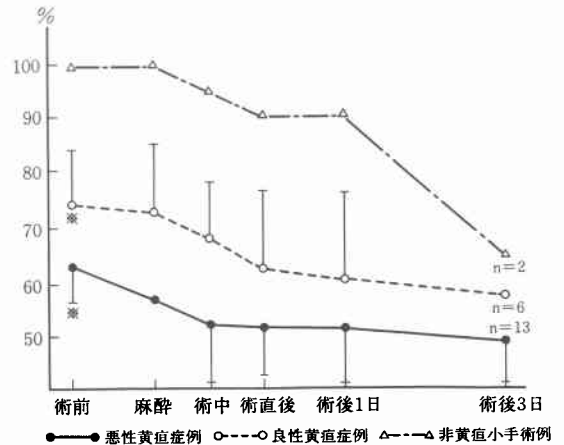


図11 黄疸患者血漿のプレカリクレインの活性, DSの濃度による活性化の違い

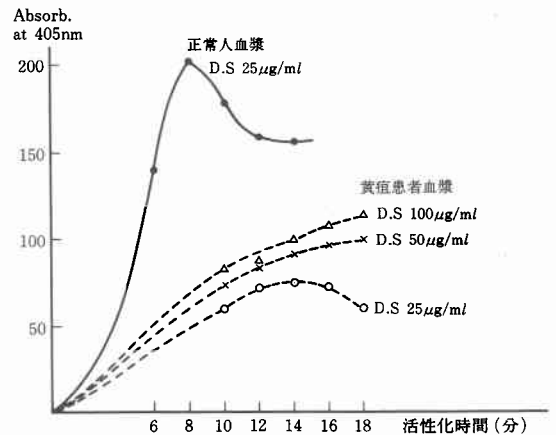


図12 Thromboxan B₂の変動

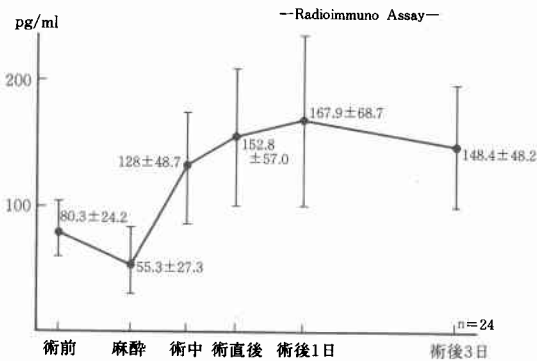
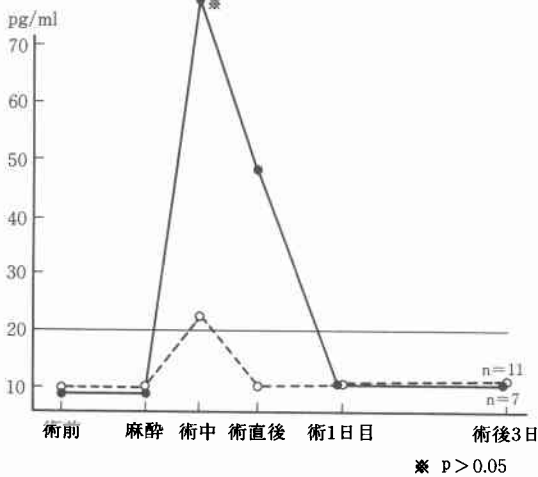


図13 6-keto-PGF_{1α}の変動



られた。しかし肺炎患者の PK も低値を示すが、これと比べてみると、活性化時間は延長するものの、最高値には閉塞性黄疸血漿は差を認めなかった。

D. Prostaglandin 系因子の動態

1. thromboxane A₂ (TAX₂: TXB₂)

TXB₂は閉塞性黄疸症例と正常人とを比べその値に有意な差はみられなかった。しかし手術により増量し、悪性群と良性群とでは悪性群7例中5例、良性群は8例中1例に術後高値を示し、総体的には術後 TXB₂は増量し漸次減少した。しかも悪性群は術後3日まで高値で、その減少は緩慢であった(図12)。

2. Prostacycline (PGI₂: 6-oxo-PGF_{1α})

PGI₂は、術中一過性に急峻な増量をみたが術後は再び急速に正常に復した。この高値は悪性群に多くみられ、良性群はほとんど正常値内の変動であった(図14)。

考 察

閉塞性黄疸の術後合併症については1930年 Heyd が Liver Deathとして、術後高熱、昏睡、感染症、急性腎不全などを注目したように、術後胃腸管出血、腎障害、ショック、DIC と合併症が多いことが知られている。中でも胃腸出血に関しては、金山ら⁹⁾は術後急性胃腸出血症例の66%に黄疸を認めたと報告、新井ら¹⁰⁾は16%、東大1外の閉塞性黄疸288例中70例の出血合併症があったと報告されている¹⁾。

また、急性腎障害も6~12%にみられたとの文献をみる¹¹⁾。これらの成因について個々に検討されているが単一な成因論では説明不可能なのが実情である。しかしこれら合併症の成因論に共通する点がある。すなわち微小循環障害である。病理学的にもそれは裏づけられており、中でも Margaretten ら⁶⁾は剖検例の2/3に微小血栓を認めている。急性腎障害の成因論においても Williams ら¹²⁾は腎皮質の血流減少、Bailey ら¹³⁾は腎血管の Fibrin 沈着を認め循環障害を疑っている。

この微小血管の循環障害は病態にとって、原因とも結果ともなり、悪循環する。そこでこの微小循環に参与する血液の凝固、線溶、Kallikrein-Kinin, Prostaglandin について検討を行った。

A. 凝固系の検討

1. 閉塞性黄疸と凝固系因子

閉塞性黄疸では PT の軽い延長と、APTT は逆に短縮する傾向を認めた。ともに有意の変化ではないが、肝細胞由来の外因系凝固因子 Factor II, VII, IX, X が PT にあらわれている。Factor VII は約80%代であることが軽い PT の延長に影響している。しかしこの程度の減少では臨床的な凝固障害はみられない。一方、内因子の内 Factor VIII はむしろ増量しており、すでに Donati らも Factor V, VIII が閉塞性黄疸で増量を認めるとの報告と一致する¹⁴⁾。このことが APTT の短縮にみられる。また Factor I (Fbg) は増量しており炎症機序によるものと考える。Factor XIII については著者が報告しているが、閉塞性黄疸だけでは減少していなかった。Factor XIII は肝硬変や激症肝炎で減少する¹⁵⁾。また Factor XIII は Fibronectin (CIG) とともに創傷治癒障害に参与するが、黄疸症例に創傷治癒の障害がみられるとの報告と興味ある点である。いずれにしても単純な閉塞性黄疸では凝固障害は起こらなく、肝細胞の障害を起こして初めて凝固系の破綻が起こる。閉塞性黄疸では Factor I, Factor V, VIII の増量や AT III の減少傾向などによりむしろ凝固亢進の傾

向を示すといえる。

2. 悪性腫瘍との関係

悪性疾患の場合、凝固因子 Factor I, V, IX, X, XIの増量, AT IIIの減少, 血小板数の増多, 機能, 代謝の亢進, PF₃の増量が言われており, 著者も報告した¹⁶⁾。癌細胞自体も Procoagulant substance を持っている点¹⁷⁾, あるいは癌患者に血栓症が多いという臨床的事実からも hypercoagulability にあるといえる¹⁸⁾¹⁹⁾。その直接的な証明として FPA の増量が報告されている²⁰⁾。今回の閉塞性黄疸における悪性と良性群の間に著明な差は認められなかったが, 若干その傾向がみられた。この有意差がみられなかった原因は, 閉塞性黄疸という病態が一種の炎症機序がからんでいるためであろう。

3. 手術との関係

手術操作により AT III の減少, Fbg の増量, Factor VIII の増量を認めた。これらの点は著者が報告した悪性疾患の手術時の動態と同様な結果である¹⁶⁾。術中, Fbg の一時的減少をみた点は, 著者は以前, 出血などによる消費を考えたが, 今回のような小手術では, 出血量とは相関しない。原因として術中に endotoxin などの異物の血中流入による一過性の DIC 状態を考える。J.M. Holmanらは経皮的胆管造影, Biopsy, drainage 術といった小操作により閉塞性黄疸では 16~33%が endotoxemia となり, 手術により72%と著明に増加することを報告している²¹⁾ことから, 術中 Fbg の減量は, 一過性の DIC と考えられる。

4. 凝固系と急性胃腸出血

これらの凝固因子の変動が急性胃出血, 急性腎不全といかに関係するかの問題は, 微小血管内に血栓, あるいは糸球体に Fibrin の沈着を認める報告から, この凝固亢進, とりわけ術後はより凝固亢進の状態になることと関係がありそうである。また, 血小板機能の亢進, 術後の endotoxemia は, 臓器の微小循環を障害し, 微小血栓をつくりやすい。児玉²²⁾, Sharnoff²³⁾あるいは Bryan Brown²⁴⁾らの実験でヘパリンを投与することで潰瘍の発生頻度を減少させたとの報告は, その証左であろう。

5. 血小板との関係

血小板に関しては今回直接検討はしていないが, 手術により血小板数増量, 凝集能, 粘着能の亢進, β TG の増量などから, 術後は血小板機能亢進が言われている。この閉塞性黄疸手術症例において, TXB₂の増量がみられたのは, この血小板機能亢進の結果, 血小板内

の TXB₂の放出反応によるものと示唆される。

B. 線溶系の検討

1. 閉塞性黄疸と線溶

閉塞性黄疸の患者は術前より FDP の増量, Plg の軽度減少, α_2 PI の軽度低下と, 逆に ECLT の延長, α_1 AT の増量を認めた。このことは全身線溶の低下にもかかわらず線溶が働いていることを示す。通常, 肝疾患では肝硬変, 激症肝炎, 肝外傷, 肝移植で線溶能は亢進し, FDP は増量する (Coccheris 1973)²⁵⁾。すなわち Plasmin は肝細胞により不活性化され, Plasmin inhibitor は肝細胞により産生されることから, 肝細胞の障害, 線維化は線溶能を亢進させる結果となる。しかし閉塞性黄疸で肝障害がなければ Plg, α_2 PI の減少傾向は有意なものではなく, ECLT の延長, すなわち全身線溶能は低下状態にある。この点は N. Marsh も Plg activator が減少し Fbg が増量し, その変化は胆汁のうっ滞の程度に依存し, 脂質代謝の異常によると報告している²⁶⁾。

また, 胆汁中の activator である bilikinase が最近問題となりつつあるが, この activator も閉塞性黄疸時には何らかの影響を与えるかも知れない。

2. 悪性腫瘍との関係

悪性腫瘍患者の線溶系は antiactivator の増量, α_1 AT の増量など線溶能の低下と, 逆に FDP の増量などが指摘されており, 全身線溶と局所線溶, 特に癌細胞由来の activator と複雑である。しかし一般には全身線溶能は低下する。閉塞性黄疸における良性と悪性との間には線溶系では有意の差を認めなかった。これは癌の進行状況と, 閉塞性黄疸の病態が重複するのが原因であろう。

3. 手術との関係

手術による Plg の減少, FDP の増量, ECLT の術中短縮, 術後延長, α_2 PI の術中減少, α_1 AT の増量の結果は他の手術でもみられる動態である。すなわち手術により Factor XII, tissue activator, etc により Plg が活性化され plasmin となり Fibrin ないし Fbg を分解, それぞれ FDP, FgDP となり血中 FDP が増量, その結果 Plg は減少し, 同時に即時型阻止物質である α_2 PI が消費される。その結果 ECLT は短縮する。しかし手術の終了とともに trigger の減少により α_2 PI, Plg が回復, α_1 AT, α_2 M の阻止物質により全身線溶能は再び低下する。ECLT の結果はそれを如実に示している。この点は Brouse²⁷⁾, J.E. O'Brien²⁸⁾をはじめ著者を含めて多くの同じ結果の報告をみる¹⁶⁾。また A.J.

Davies²⁹⁾らは術後 FPA や paracogulation test の陽性から術中 Fibrin の形成と線溶の働いたことを証明している。このように閉塞性黄疸手術においても、術中一過性の線溶亢進を認め、術後は逆に強い線溶能の低下がみられる。

4. 線溶系と急性胃腸出血

線溶系と急性胃出血の関係はすでにさまざまな報告がなされている。安部らはネズミの水漬潰瘍実験で、潰瘍形成期に血中線溶能の亢進を認め、梶田らは、潰瘍の活性期に線溶の亢進を見た。Cox³⁰⁾、Thomson ら³¹⁾は、消化性潰瘍の胃静脈血に plasmin 活性が高いと報告、近藤らは潰瘍形成期の局所胃粘膜に線溶が亢進したという³²⁾。また Nilsson ら³³⁾は、急性びまん性出血性胃炎、胃液に高い線溶活性を認めた。これらのことから近藤、Nilsson らは EACA、T-AMCHA、あるいは aprotinin や gabxate wesilate の投与が予防効果を認めたと報告した。また肝硬変の食道静脈瘤の出血には線溶亢進が大きく関与することが示されている³⁴⁾。しかし術後の胃出血の時期は、森藤らの統計によれば術後10日以内で、とりわけ術後4～5日に多いという⁵⁾。

この時期は線溶亢進はみられず、線溶能の低下時期にある点、線溶能低下などによる循環障害により微小血栓が先で、その結果、代償的に線溶が亢進したと考える。

C. Kallikrein-Kinin 系の検討

Kallikrein-Kinin 系は、凝固系、線溶系、補体、更に PG 点が Factor XII を介して互いに影響する。Factor XII の活性化は異物面、負荷電により起こり、PK → KK へ、この KK が Plg や kininogen、あるいは逆に XII 因子へ働きそれぞれ plasmin, bradykinin, XIIa となる。

この反応は C₁ inhibitor, AT III, α₂M, α₁AT, platelet-factor 4 などにより阻害される。閉塞性黄疸は術前より PK が有意に低下し、悪性黄疸では更に低値を示した。手術により PK は更に減少し、術後3日目ではいまだ低値の状態にあった。この PK の減少は kinin の賦活化の結果、血管透過性の亢進、血管収縮、浮腫、疼痛を起こし、結果として組織障害、循環障害を起こす。この作用は急性潰瘍の病理所見と一致する。しかし問題は他の臓器にも同じことが言える。なぜ胃だけに起こるのかに関しては、他の因子がなければ説明できない。しかもこの PK の低値がすべて kinin 活性に動員されたのかも疑問である。その一つの検討と

して測定法を変えてみたが、PK-KK の転化には阻止物質が関与し、すべてが動員されたのではなさそうである。ただ肺炎の PK 低値と比べ閉塞性黄疸の場合は PK の消費が大きいようである。この点阻止物質である C₁ inhibitor や PF₄ などの測定が必要である。少なくとも測定した AT III, α₂M は増量しておらず、α₁AT の増量がこの PK 低値へ何らかの影響を与えているであろう。また kinin の存在化で、PG 系の反応がより増強されるとの報告もあることから、kinin 系の発動は微小循環障害の大きな因子になっていることに違いない。

D. Prostaglandin 系の検討

古くからアスピリンに代表される非ステロイド系抗炎症剤の服用により、胃炎、胃潰瘍ができることが知られている。しかもこの胃病変は PGE 系の PG により予防できることも判明している。これら抗炎症剤は PG 合成を阻害することから、胃病変が adenylate cyclase, c-AMP を介し内因性 PG に関係していることが推定された。Moncada らは実験的にとり出した胃の循環に TXA₂ を加え、HCL や taurocholate acid を胃粘膜をさらすことで典型的な急性出血性びらんを作った。この実験系で PGE の投与により胃病変を予防できたことから、TXA₂ の vasoconstrictor、及び血小板凝集の惹起作用による微小循環不全と、PGE 系の Prostacycline 作用の異常が急性潰瘍の直接の原因と考えた⁴⁾。また R.I. Russel ら³⁵⁾は胆汁酸のみでは胃びらんはできず aspirin を加えることにより作成、荒川ら³⁶⁾は胃局所粘膜の c-AMP が indomethacin の投与で有意に低下し、PGE₂ 量の低下をみた。PGE は Robert らによれば、1) 胃粘膜分泌の亢進、2) Na ポンプの刺激、3) Cl イオン輸送の刺激、4) adenylate cyclase の活性化による c-AMP の上昇、5) 胃粘膜血流の促進、血小板機能抑制、血管拡張、6) 胃粘膜バリアーの保護などの cytoprotection 作用があるという³⁷⁾。PGI₂ は PGE より更にその作用は強く、TXA₂ は逆の作用をなす。閉塞性黄疸では TXA₂、PGI₂ は正常値内であったが、手術により TXA₂ は増量し、その正常化は緩徐であった。一方 PGI₂ は術中一過性に増量し再び急速に正常化した。著者は他の手術とこれらの動きを比較していないが、文献的には Ylikorkala ら³⁸⁾は人工心肺使用時、PGI₂ は上昇し術中は維持されるが、TXA₂ の反応は遅れておこった。Davies ら³⁹⁾は A-C bypass 中、TXA₂ の急上昇と血小板の減少をみ、弁置換術では TXA₂ の上昇はみられなかったと報告。Wat-

kinsら⁴⁰⁾は人工心肺の拍動性 Flow のあるものと、ないものでは、ない場合 TXA₂の上昇が高く、PGI₂は一過性の上昇をみたとの報告がみられ、手術により違った状況にある可能性がある。

閉塞性黄疸手術時における TXA₂の上昇と PGI₂のこのような不均衡な動態は、微小循環にとってきわめて危険な状況である。正常胃粘膜では Stress 負荷で c-AMP の上昇と、PGE₂の上昇がみられるとする報告からも⁴¹⁾、閉塞性黄疸手術時の TXA₂、PGI₂の不均衡な動きは、局所の PG 系へも影響し、破綻する可能性があり、重要な因子である。

E. 閉塞性黄疸術後の胃出血に関する各因子の相互関係の考察

閉塞性黄疸術後の胃出血の成因はおそらく単一の機序ではなからう。しかしすでに述べてきたごとく、その成因の一つに微小循環障害が大きな因子となっていることは否定できない。著者が得た結果と、文献的考察によりこの急性胃出血成因として一つの仮説が考えられる。

閉塞性黄疸ではその病態から凝固系の亢進、線溶能の低下、kinin 系の発動などによりすでに微小循環の障害があり、微小血栓の作られやすい状況下にある。これに対して線溶系も動き始めている。その直接の trigger は endotoxin が考えられるが、この背景のもとに胃粘膜はもとより各臓器の潜在的な障害が起こり、胆汁の血中流入などと併せて酵素系を乱している。そこへ手術という侵襲により更に攪乱され endotoxin をはじめとする諸活性化物質が急激に流入し、XII 因子などを活性化し、過凝固、すなわち一過性の DIC を起こしてくる。XII 因子を介し Kallikrein-Kinin 系、線溶、凝固、PG 系の混乱が起こる。endotoxin などは直接、血管内皮を損傷し、血小板凝集を惹起、凝固亢進をさらに加速する。Kinin 系は血管透過性、血管収縮などにより循環を阻害させ、TXA₂の増量による PGI₂との不均衡な状態により更に増悪させ、組織は hypovolemia, anoxia, ischemia となり血栓もでき、壊死、潰瘍を形成する。その結果出血は起こり、この潰瘍形成により代償的に局所線溶は亢進し、出血は止まりにくくなる。加えて黄疸という潜在的創傷治癒障害の要因も重なり、更に止血困難な出血となる。

従って閉塞性黄疸術後の胃腸管出血、ないし、合併症の予防としては、組織を愛護的に扱い、endotoxemia の予防に加え、術後微小循環障害を更に助長させるようなものを排除、具体的には粘度を上げないように補

液、温度、術前よりの抗生物質投与、あるいは heparin や抗血小板剤、PGE の投与、kinin 系のブロックなどが必要であろう。この点、著者が従来より主張しているごとく、術後いわゆる止血剤などの投与は無意味であるばかりでなく、有害でさえあると考える。

結 語

閉塞性黄疸の術後合併症、特に急性胃出血の成因の検討を、微小循環の障害の観点から、微小循環に関与する凝固、線溶、Kallikrein-Kinin, Prostaglandins から行い、以下の点を確認した。

1. 凝固系。閉塞性黄疸で凝固障害というよりむしろ凝固亢進の傾向を示し、術後は更に凝固亢進となった。
2. 線溶系。閉塞性黄疸は線溶の発動があるが、全身線溶能は低下している。手術により、術中、直後軽い線溶の亢進を認めるが、術後は更に線溶能は低下する。
3. Kallikrein-Kinin 系。閉塞性黄疸では PK が有意に低下し、手術により PK は更に低下した。この PK の低値は阻止物質の影響もあるが主は kinin へ転化消費されたものと考えられる。
4. Prostaglandin 系。閉塞性黄疸では、術前は血中 TXA₂、PGI₂は正常値内であったが、手術により TXA₂の増量がみられるのに対し、PGI₂は術中一過性に増量し、急速に正常化し、TXA₂と PGI₂の不均衡な動態がみられた。
5. 以上の変化は、良性と悪性疾患群と比較した場合、有意な差ではないが、悪性疾患に強く表れる傾向を認めた。

本研究はロンドン大学 King's College Medical School Hospital, Thrombosis Reserch Unit. prof. V.V. Kakkar ならびに Mr. J.S. Fletcher の援助で行われた。

文 献

- 1) 玉熊正悦, 金山知新, 斉藤英昭ほか: 急性胃粘膜病変, その背景因子, 成因, 予後を中心に, 消外 5: 141-146, 1982
- 2) 石川浩一: 黄疸と消化管出血, 外科 35: 1286-1292, 1973
- 3) 沖永功太: 閉塞性黄疸に併発する急性胃潰瘍の実験的研究, 日外会誌 77: 1325-1341, 1976
- 4) White BJR, Kauffman GL, Moncada S: Vasoconstriction with thromboxane A2 induces ulceration of the gastric mucosa. Nature 292: 472-474, 1981
- 5) 森藤通隆: 術後上部消化管大量出血症例の検討, 日外会誌 80: 211-225, 1979
- 6) Margaretten W, Mckay DG: Thrombotic ulceration of gastrointestinal tract. Arch Intern

- Med 127 : 250, 1971
- 7) Ingerman-Wojenski C, Silver MJ, Smith JB: Bovine endothelial cell in culture produce thromboxane as well as prostacycline. J Clin Invest 67 : 1292-1296, 1981
 - 8) Hensly CN, Jogie M, Elder MJ et al: Comparison of the quantitative analysis of 6-oxo-PGFL α on biological fluids by gaschromatography, mass spectrometry and radioimmuno assay. Bio Med Mas Spectrom 8 : 111-117, 1981
 - 9) 金山知新: 閉塞性黄疸患者に出現する急性胃・十二指腸潰瘍の臨床ならびに実験的研究. 日外会誌 74 : 133, 1973
 - 10) 新井正義: 閉塞性黄疸における術後胃十二指腸潰瘍. 医のあゆみ 90 : 821, 1974
 - 11) Fletcher MS, Westwick J, Kakkar VV: Endotoxin, prostaglandins and renal fibrin deposition in obstructive jaundice. Br J Surg 681 : 625-629, 1982
 - 12) Williams RD, Elliot DW, Zollinger RW: The effect of hypotension in obstructive jaundice. Arch Surg 81 : 335-340, 1960
 - 13) Bailey ME: Endotoxin, bilesalts and renal function in obstructive jaundice. Br J Surg 63 : 774-778, 1976
 - 14) Maria Benedetta Donati: The laboratory diagnosis of acquired defect of haemostasis. Blood coagulation and Haemostasis. Second edition. editerd by Jean M Thomson. London, Churchill livingstone, 1980, p170-176
 - 15) 小代正隆, 西 満正: 手術侵襲における XIII 因子の動態とその臨床的意義. 臨と研究 55 : 543-550, 1978
 - 16) 小代正隆: 癌と凝固線溶. 血小板. 医研究 53 : 63-99, 1983
 - 17) 小代正隆, 西 満正: 腹水中の凝固促進物質, Leveen 手術による DIC 成因について. 医のあゆみ 114 : 296-297, 1980
 - 18) 田中健蔵: 血栓形成の機作. 代謝 10 : 108-117, 1973
 - 19) 小代正隆: 下肢静脈血栓症の線溶療法. 外科診療 22 : 121-127, 1980
 - 20) 漆崎一郎: 悪性腫瘍. Medicine 16 : 829-831, 1979
 - 21) John M Holman, Layton F Rikkers, Moody FG: Sepsis in management of complicated biliary disorders. Am J Surg 138 : 809-813, 1979
 - 22) 児玉好史, 松元輝夫, 井口 深: ストレス潰瘍発生に対する凝固線溶, キニン系柳制剤の予防効果に関する実験的研究. 日外会誌 82 : 368-376, 1981
 - 23) Sharnoff JG: Stress α and heparin prophylaxis. Br Med J 1 : 444, 1972
 - 24) Bryan-Brown CW, Adler DC: Low dose heparin and stress ulceration. Lancet 2 : 1319, 1974
 - 25) Coccheri S, Gasbarini G: The relevance of blood clotting tests in chronic aggressive hepatitis. Scand J Gastroenterol (Supple) 19 : 97-101, 1973
 - 26) Marsh N: Fibrinolysis. Willey, 1981, p130-131
 - 27) Brouse ML: Changes in blood fibrinolytic activity after surgery. Br J Surg 64 : 23-27, 1979
 - 28) Obrien JE: The effect of intermittent compression of of the calf on fibrinolytic reponses in blood during surgical operation. Surg Gyencol Obstet 149 : 380-384, 1979
 - 29) Davries AJ: Fibrinolytic aktivtky of tissue surfaces during surgery. J Chem path 32 : 822-825, 1979
 - 30) Cox HT, Poller L, Thomson JM: Gastric fibrinolysis: A possible aetiologic link with peptic ulcer. Lancet 1 : 1300, 1967
 - 31) Thomson JM: Fibrinolysis and the stomach, Biochemical identification of the plasmin-like enzume. Throm. Diath Haemorrh 31 : 291, 1973
 - 32) 近藤元治, 加藤治樹, 中西和夫ほか: 消化管粘膜における局所線溶. 1. 胃潰瘍. 日消病会誌 71 : 249-255, 1975
 - 33) Nilsson JM, Bergentz SE, Wiklander O et al: Erosive hemorrhagic gastroduodenitis with fibrinolysis and low factor XII. Ann Surg 162 : 677, 1975
 - 34) Oka K. Tanaka K: Local fibrinolysis of esophagus and stomach as a cause of hemorrhage in liver cirrhosis. Thormb Res 14 : 837-844, 1979
 - 35) Russell RI, Carmichael HA, Nelson LN et al: Aspirin and Bile acid induced gastric mucosal damage. Scand J Gastroenterol (Suppl) 67 : 215-217, 1981
 - 36) 荒川哲男, 中村 肇, 蝶野慎治ほか: ラット胃粘膜 prosta glandin E₂に関する研究(第1報). 日消病会誌 77 : 1052-1059, 1980
 - 37) Robert A: The cytoprotective property of prostaglandins. Gastroenterolgy 72 : 1121, 1977
 - 38) Ylikorkala O, Saavela E, Viinikka L: Increased prostacyclin and thromboxane production in man during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 82 : 245-247, 1981
 - 39) Davies GC, Sobel M, Salzman EV: Elavated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B2

- levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 61 : 808—814, 1980
- 40) Watkins WD, Peteson MB, Kong DL et al: Thromboxane and prostacycline changes during cardiopulmonary bypass with and without pulsative flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84 : 250—256, 1982
- 41) 荒川哲男, 中村 肇, 小林絢三: ラット胃粘膜 prostaglandin E_2 に関する研究(第2報)ストレスによる影響. *日消病会誌* 77 : 1711—1715, 1980
-