

消化器外科手術前後の antithrombin III 測定の意義

九段坂病院外科

井上 晴洋 杉原 国扶 山下 哲男 桜沢 健一
竹村 克二 波多野 誠 毛受 松寿

同 中央検査部

飯 島 正 道

東京医科歯科大学第1外科

山 崎 繁 遠 藤 光 夫

CLINICAL EVALUATION OF ANTITHROMBIN III AT THE PERIOPERATIVE PERIOD OF GASTROENTEROLOGICAL SURGERY

Haruhiro INOUE, Kunio SUGIHARA, Tetsuo YAMASHITA,
Kenichi SAKURAZAWA, Katsuji TAKEMURA, Makoto HATANO
and Matsutoshi MENJO

Department of Surgery, Kudanzaka Hospital

Masamichi IIJIMA

Central Laboratory Unit, Kudanzaka Hospital

Shigeru YAMAZAKI and Mitsuo ENDO

The 1st. Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

消化器外科23症例について術前後におけるアンチトロンビンIII (以下 ATIII) を中心とする変動パターンを調べた。ATIII は1PODで術前値の約80%に低下し、4PODで改善傾向をしめし (術前の90%), 7PODでほぼ前値に復するという変動パターンをとった。他例に比べて低下傾向をしめす症例が5例認められたが、いずれも化膿性胆管炎をはじめとする重症感染症をもち術後の回復に難渋した症例であった。したがって ATIII の測定は DIC にまでいたらない症例においても他のマーカーにおとらず病態の把握に有用であった。とくに1POD から4PODにおける改善の有無が術後回復期のよい指標になると考えられた。

索引用語 : antithrombin III, antithrombin III の術後変動, DIC 準備状態

はじめに

消化器外科領域において術後 disseminated intravascular coagulation (以下 DIC) は時に遭遇する病態であり、われわれの施設においても過去数例の術後 DIC を経験した。DIC の診断基準についてはすでに明かにされているが、DIC にいたらない症例において術後病態を把握すること、ひいては DIC の早期診断に有用な指標をさぐる目的から、今回は手術前後にお

ける antithrombin III (以下 ATIII) を中心とした変動を調べ、他のパラメーターと比較検討して興味ある結果をえたので報告する。

対象および方法

症例は36歳から84歳までの23例で、肝胆道疾患9例・胃疾患8例・結腸疾患2例・脾疾患2例・食道疾患1例・乳腺疾患1例であった。術前、1postoperative day (以下 POD), 4POD, 7POD の4回採血し、ATIII・fibrin degeneration product (以下 FDP)・フィブリノーゲン・一般血液・コリンエステラーゼ (以下 ChE)・血沈などを測定した。対象とした23例の中には

図1 手術前後における ATIII 活性値の変動パターン

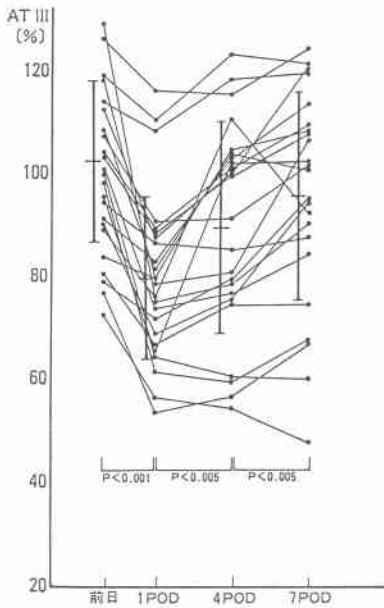
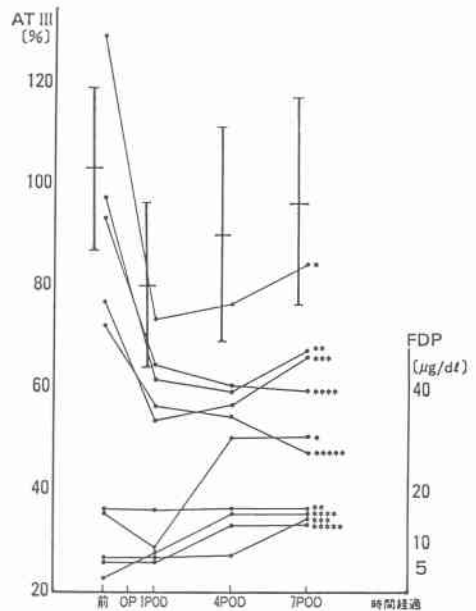


図2 ATIIIの改善の遅延した5症例の変動パターンとそのFDP値の変動(下段)



調査期間中に出血傾向などの臨床症状を呈した症例はなく、また明らかにDICと診断した症例もなかった。また肝硬変の有無については、術前の生化学検査のデータの標値では確診1例、疑わしいもの2例であり、その他の20例はほぼ正常であった。ATIIIは活性値を合成基質法により、FDPはラテックス凝集法を用いて当院中央検査部において測定した。

結 果

ATIIIは術前の平均値103%から1PODでは80%に全例が低下し低下率は23.1%であった(p<0.001)(図1)。疾患別でも肝胆道疾患24.1%、胃疾患21.5%、その他の疾患22.3%と疾患による明らかな差はなかった。また23例中17例(74%)の変動パターンは、1PODで一度低下するが(p<0.001)、4PODでは前値の90%まで改善し(p<0.005)、7PODではほぼ術前値に復する(p<0.005)というものであった。

23例中5例にATIIIの改善の遅延がみられた(図2)。1PODで60%以下まで低下したものの2例、1PODから4PODに改善傾向をしめさなかったものの2例、前値から1PODにおける低下率が56%と著しかったものの1例であった。以上5例について検討を加えると、肝胆道系疾患3例・胃疾患1例・食道癌1例であったが(表1)、肝胆道系疾患の3例はいずれも化膿性胆管炎をともない、また3例目の胃癌の症例も癌腫が肝十

二指腸靱帯に浸潤し総胆管を狭窄し化膿性胆管炎をおこしており、4例とも放置すればエンドトキシン血症からDICにいたることが予想される症例であった。第5例目の食道癌は胆道系に異常はみられないものの術中高度の肝硬変を認め、術後4日目より創感染をきたし頸部吻合部の縫合不全から高度の縦隔炎をおこした症例であった。以上のように重症感染症が全例にみとめられたが、ATIIIの産生が低下する肝硬変は術中所見および術前生化学検査では1例にみとめられるのみであった(表2)。また対象のうちATIIIの低下した5例を除いた18例の平均出血量は165gであり、多いものでも500g以下であった。一方ATIII低下5例の平均出血量は1,250gであり、低下しない症例に比べて明かに多かった。しかし低下した5例の中には出血量150gの症例もあり、そういった症例では出血量以外のfactorが影響したものと考えられた。

FDPは術前値に比較して1PODが23例中20例(87%)で上昇し(p<0.005)、4PODでも上昇し(p<0.025)、7PODでも平均10以上20以下μg/mlで改善せず高値を保ちつづけた(p>0.2)。この中でATIIIが低下した5例のFDP変動は破線でしめしたが、他の症例に比べて必ずしも高値をしめさなかった(図3)。このことはDIC以前の状態ではFDPの術後変動よりもATIIIの方が鋭敏に変化していると考えられた。逆に

表 1 AT III の低下した 5 症例

症例	年齢性別	診 断	手 術	術前 黄疸	肝硬変	トラジロール® FOY®	そ の 他	子後
*	81歳 男	#1 胆のう炎 胆石症 #2 化膿性胆管炎	・胆摘 ・総胆管切開 T tube ドレナージ	(-)	(-)	なし	術前 胆道系酵素 上昇持続	生存
**	76歳 女	#1 肝内、総胆管 結石症 #2 化膿性胆管炎	・総胆管空腸 吻合 (Roux-Y)	(-)	(-)	なし	20年前 乳頭形成術	生存
***	67歳 男	#1 胃癌 (PoH ₀ S ₃ T ₃ st IV) #2 閉塞性黄疸	・胃全摘 ・胆管U型ドレナージ 内・外瘻	(+)	(-)	トラジロール 計600万U	術前2ヶ月 より閉塞性黄疸 術前 PTCD	4ヶ月後 癌死
****	54歳 男	#1 肝内結石症 (肝左葉外側区域) #2 慢性胆管炎	・肝左葉外側区域切除 ・総胆管切開 T tube 挿入	(-)	(-)	トラジロール 計400万U	8年前 肝内結石症の ため総胆管 空腸吻合術	生存
*****	70歳 女	#1 食道癌 lu lm A ₃ n ₀ M ₀ P ₀	・開胸開腹食道亜全摘 頸部食道胃管吻合	(-)	(+)	なし	(-)	2週後 死亡

表 2 AT III の低下した 5 症例の術前生化学検査データ

	第 1 例	第 2 例	第 3 例	第 4 例	第 5 例	
TP	6.3	7.0	5.9	9.0	6.0	[g/dl]
アルブミン	3.2	3.6	3.5	4.2	3.4	[g/dl]
A/G 比	1.03	1.05	1.45	0.87	1.30	
TTT	4.6	7.4	1.8	11.6	4.6	[U]
ZTT	11.4	8.6	5.9	16.5	11.6	[U]
総ビリルビン	0.4	1.0	0.7	1.2	0.5	[mg/dl]
直接ビリルビン	0.2	0.6	0.4	0.8	0.2	[mg/dl]
GOT	31	11	13	90	14	[mU/ml]
GPT	32	11	14	81	7	[mU/ml]
LDH	85	85	48	98	64	[mU/ml]
Al-P	157	119	48	222	40	[mU/ml]
LAP	88	139	63	217	39	[mU/ml]
γ-GTP	140	117	36	246	14	[mU/ml]
Ch-E	0.53	0.83	0.65	0.92	0.41	[ΔpH]
総コレステロール	113	205	150	228	121	[mg/dl]

ATIII が低値をしめさないにもかかわらず FDP のみ高値であった症例が 3 例みられた(表 3)。とくに一例目は FDP が著明に高く血沈も遅延しており DIC 準備状態であったと考えられた、したがって ATIII の値の変動のみではチェックしてない凝固線溶系の異常があることも明らかになった。

血小板の変動は従来より術後 DIC 診断の重要な指標であるが、その術後変動パターンは術前から 1POD

にかけて 30 万から 24 万 5 千に低下し ($p < 0.005$)、4 POD も 25 万と低下したままで ($p > 0.10$)、7POD で 30 万に改善する ($p < 0.005$) というものであった(図 4)。しかし他の因子に比べると非常に分散が大きく、個々の症例における判定はかなり難しいと思われた。ATIII の低下した 5 例は全例が低値をしめし、とくに経過中 10 万を切った症例はいずれも死亡例であった。したがって血小板が 10 万を切る症例は非常に重症であ

表3 AT III が正常変動を示しながら FDP が異常高値を示した3例

症例	診断	手術	術前 黄疸	術前 ChE	肝硬変	トラジロール® FOY®	その他	予後
43歳 女	脾頭部癌 肝転移	胆摘、総胆管- 空腸吻合、胃- 空腸吻合。	(+)	0.82	(-)	トラジロール計80万U FOY(-)		60日後 死亡
68歳 女	胃癌 P ₃ H ₀ NxS ₃ stage IV	胃亜全摘、横行 結腸合併切除、 B-II。	(-)	0.71	(-)	トラジロール計200万U FOY(-)	7POD までに癌性 リンパ管症が著明に 進展	33日後 死亡
53歳 男	重症肺炎	脾授動術、ドレ ナージ術	(-)	1.17 [ΔpH]	(-)	トラジロール計1200万U以上 FOY 30000mg 以上		生存

図3 FDPの変動。破線(---)はATIIIの低下した5例を示し、点線(---)はFDPが経過中高値を示した3例を示す。

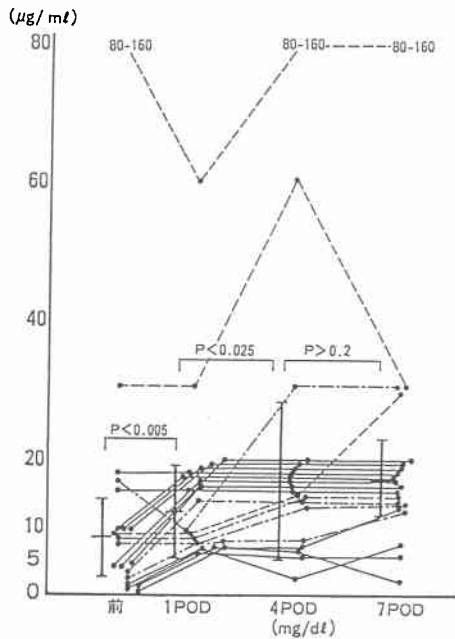
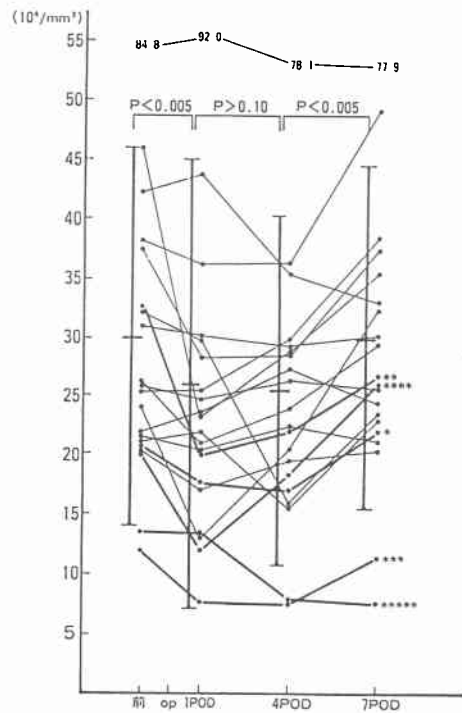


図4 血小板の変動。*印はATIIIの低下例



ると予測しうるが、2例目の症例の場合はほぼ正常域を変動しており、血小板測定のみからは重症であることを指摘しえなかった。

フィブリノーゲンは前値から1PODでは変動はなく、1PODから4PODにかけて295mg/dlから420mg/dlまで上昇し(p<0.005)、7PODで前値に近づくといい変動をしめした(図5)。ATIIIの低下した5例は*印でしめしたがいずれも正常域内で変動しており、このことは術後においてはpre DIC状態ではフィブリノーゲンの減少はいまだおこっていないものと考えられた。

ChEは本来凝固線溶系の指標ではないが肝におけるタンパク合成能をよく表すので比較検討のためにその変動を調べた(図6)。術前は0.86ΔpHであったものが1PODでは0.74ΔpHに低下し(p<0.001)、4PODでもさらに0.55ΔpHまで低下し(p<0.001)、7PODで0.65ΔpHへと改善した(p<0.001)。この変動の中でATIIIの遅延した5例は全例がChEも低値をしめしたが、とくに7PODではいずれも0.50ΔpH以下であった。したがってChEもとくに7PODでは重症例を反映したよい指標であると考えられた。

図5 フィブリノーゲンの変動, *印はATIII低下例

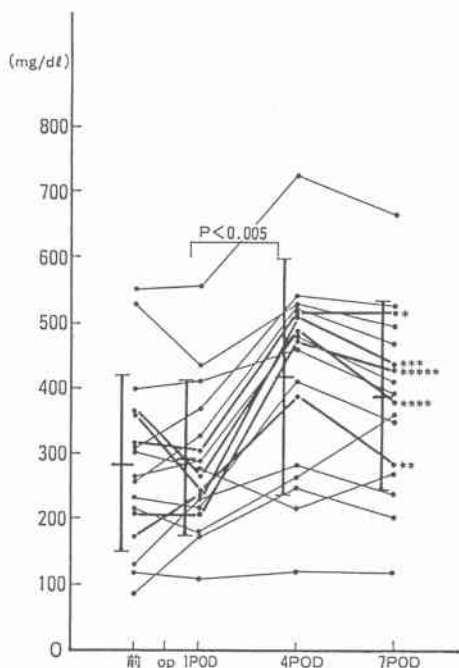
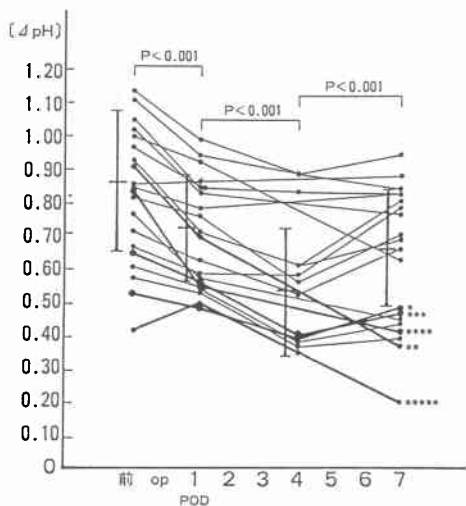
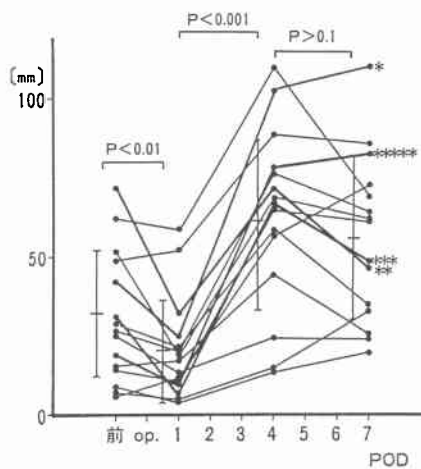


図6 ChEの変動, *印はATIII低下例



最も基本的な検査項目である血沈は1PODで13%低下し ($p < 0.01$), 4PODで術前の約2倍に亢進し ($p < 0.001$), 7PODでは変わらない ($p > 0.1$)というパターンをとった(図7). ATIII低下例を*印でしめたがとくに一定の変動パターンは示さなかった. 完成されたDICでは血沈の遅延は明らかにみとめられるが

図7 血沈1時間値の変動, *印はATIII低下例



DICにいたらない症例では一定の特徴である変化は認めなかった.

考 察

ATIIIは $\alpha 2$ グロブリン分画に属する分子量約60,000の糖タンパクであり, 血漿中抗トロンビン作用の75%を有し過剰な血栓形成を抑制して流血のホメオスタシスを保っている²⁾. ATIIIは肝で合成されるため肝硬変をはじめとする肝実質障害で低下する一方, 手術後の止血機転にともない消費され低下すること³⁾が知られている.

われわれは厚生省の診断基準⁴⁾や神前らの診断基準¹⁾ではDICと診断しえない症例について術後変動を測定し, 正常変動パターンから逸脱する症例に関してその臨床上的特徴を検討した. ATIIIの術後変動についてA.M. Nilsson⁵⁾が30例の結腸癌について初めて報告し「術前と1PODでは変化なく ($p > 0.10$), 2POD, 3PODでは約17%の低下をみて ($p < 0.001$), 7PODまでに徐々に改善する ($p < 0.20$).」と述べている. その後K.A. Jørgensen⁶⁾が股関節全置換21例と胆摘10例について活性値の変動を測定し「手術前日に比較して1POD~3PODで10~20%の低下をしめし ($p < 0.001$), 7PODまでに前値に復する ($p > 0.1$).」という結果をえた. しかしわれわれの結果では前値から1PODにかけて前値の80%に低下し ($p < 0.001$), その後4PODまでに前値の90%までに改善すること ($p < 0.005$) が明らかとなった.

その中でATIIIの改善が遅延した5例はいずれも化膿性胆管炎をはじめとする重症感染症を有してお

り、ATIII 以外のパラメーターにはまだ変化がでていない状態であったが、放置すれば「重症感染症→敗血症→DIC」という病態の進行が予想される症例であった。しかも肝硬変症例が1例しかなかったことは術後のATIIIの減少は単に生産能低下のみによるものではなくこのような病態ですでに消費の亢進がおこっていると考えられた。またATIII低下例では術中平均出血量がATIIIの低下しない群より明らかに多く、術後早期のATIII変動に大きく影響していると考えられた。

なおATIII遅延5例の中で厚生省研究班や神前らの診断基準でDICと診断されたものはなく疑診例1例のみであった。

今回の検索でATIII以外のパラメーターの変動をみるとFDP、フィブリノーゲン、血沈は、DICにいたらない症例ではたとえATIIIが低下していてもその変動に異常をしめさず、早期におけるスクリーニングのマーカーとしては不適当であると考えられた。一方血小板やChEの変動はATIII低下ではATIIIの低下とよく相関し低値をしめし良い指標になりうると思われた。しかし血小板はその値の分散が大きすぎることに、また改善傾向があらわれるのが4PODから7PODにかけてであること、一方ChEも改善傾向をしめすが4PODから7PODにかけてであるため正常変動からの脱落のチェックがATIIIをマーカーにした場合に比べて約3日間遅れる傾向にあるなどの問題点を有していた。

以上よりATIIIの術後変動のチェックはDICにいたらない症例においても凝固線溶系の立場からとくに4PODで重症例を把握しうる指標として有用であると考えられた。

ただしATIIIが正常変動をしめしFDPが高値をしめした重症例3例が存在したこと(表3)は、凝固線溶系のルーチン検査としてATIIIの測定に加えてFDP測定も重ねて施行することが望ましいと考えられた。

結 語

(1) ATIIIは術後経過が順調であった症例では1PODで術前値の80%に低下し、4PODでは90%に改善し、7PODで術前値に復するという変動パターンをしめした。

(2) ATIIIが、1) 1PODで正常平均値の60%以下に低下したり、2) 4PODや7PODで改善のみられない症例はいずれも臨床上重症例であった。

(3) ATIII低下例は化膿性胆管炎をはじめとする重症感染症を有していた。

(4) ATIII低下例は術中出血量が比較的多かった。

(5) ATIIIの改善が遅延した症例の血沈、フィブリノーゲン、FDPの変動パターンは正常変動例と区別しえなかった。しかし血小板、ChEは低下傾向をしめしATIIIの低下とよく相関した。

(6) ATIIIは4PODですでに改善傾向をしめすが、血小板やChEは正常経過例でもその時期には低下しているため術後早期の異変のチェックにはATIIIの方が有効であった。

この論文の要旨は昭和61年2月28日第27回日本消化器外科学会総会(米子)において発表した。

文 献

- 1) 神前五郎：DICとその治療。外科治療 49：398—407, 1983
- 2) 橋原伸裕, 前川 正：アンチトロンビンIII。日臨 43：673—675, 1985
- 3) 前田 保：凝固インヒビターの測定(2)アンチトロンビンIII。検と技 13：995—999, 1985
- 4) 前川 正：厚生省DIC研究班の診断基準とその問題点。神前五郎, 前川 正, 真木正博編。DICの診断と治療。東京, 現代医療社, 1984, p43—45
- 5) Nilsson AM, Hedner U: Antithrombin III after operation. Lancet 8: 1337, 1973
- 6) Jøregensen KA, Stoffersen E, Sørensen PJ: Alterations in plasma antithrombin III following total hip replacement and elective cholecystectomy. Scand J Haematol 24: 101—104, 1980