

消化器外科手術前後における antithrombin III 測定の意義 —antithrombin III 低下例についての検討—

九段坂病院外科, 同 中央検査部*

東京医科歯科大学第1外科**

井上 晴洋 杉原 国扶 竹村 克二 桜沢 健一**
飯島 正道* 山崎 繁** 遠藤 光夫**

CLINICAL EVALUATION OF LOW SERUM LEVEL OF ANTITHROMBIN III IN BEFORE AND AFTER ABDOMINAL SURGERY

Haruhiro INOUE, Kunio SUGIHARA, Katsuji TAKEMURA,
Kenichi SAKURAZAWA**, Masamichi IJIMA*, Shigeru YAMAZAKI**
and Mitsuo ENDO**

Department of Surgery, Kudanzaka Hospital

Central Laboratory Unit, Kudanzaka Hospital*

The 1st. Department of Surgery, School of Medicine,

Tokyo Medical and Dental University**

Antithrombin III (ATIII) は消化器外科術後には通常第1病日(1POD)で術前の約80%に低下し徐々に改善するという変動をしめす。その正常変動より逸脱し低下した症例について特徴を検討した。対象とした53例中 ATIII が低下した11例は、52歳から81歳までの男8例、女3例であった。肝硬変は5例(45%)、化膿性胆管炎は5例(45%)に認められた。ATIII が経時的に低下傾向をしめし35%を下回った2例は術後2週および7週で死亡した。また ATIII は ChE や血小板と比較して早期から異常値をしめした。すなわち術後の ATIII 低下例は肝障害を有するものが多く、特に徐々に低下傾向をしめし35%を切ったものは多臓器不全に陥り死亡し予後が不良であった。

索引用語: antithrombin III, 凝固亢進状態, 多臓器不全, DIC, 消化器外科手術

はじめに

近年の手術手技の進歩や術前術後管理の発達にともない, poor risk の症例に対しても比較的侵襲の大きい手術が施行されるようになった。Poor risk の症例に大きい手術を施行した場合, 術後の合併症の発生率は有意に高くなり合併症が遷延すると主要臓器が障害され, 最悪の場合には多臓器不全(MOF)やDICにまで進展しかねない。われわれは術後の重大な合併症からMOFやDICにいたるまでの過程に少なからず血液凝固亢進状態が関与していると考え, MOFに陥る以前あるいはDIC準備状態の段階で病態の悪化を的確に

把握する指標をさがす目的から, 手術前後における凝固線溶系のマーカーの変動を中心に検討を加えてきた。とくに antithrombin III (ATIII) の変動は「その活性値が第1病日(1POD)では約80%に低下し, 4PODでは改善傾向をしめし7PODまでにはほぼ術前値に復するというパターンをしめし, 術後の病態を比較的よく反映する」ことを報告¹⁾したが, 今回はその低下例をあつめ, その臨床上的意義について検討した。

対象および方法

36歳から84歳までの消化器外科53症例のなかで ATIII 活性値が術後の正常変動より逸脱し低下した11例を対象とした。ATIII 活性値は発色性合成基質をもちいたテストチームキット®を使用し当院中央検査部において手術前, 1, 4, 7PODを中心に測定した。なお

<1987年12月9日受理>別刷請求先: 井上 晴洋

〒113 文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学第1外科

手術前後における ATIII 活性値の正常変動パターンは著者らが報告した23例についてのデータ¹⁾をもちいた。

結 果

ATIII 低下例は52歳から81歳までの男8人女3人であり(表1), 肝胆道疾患8例, 胃疾患1例, 食道疾患1例, 膵疾患1例であった。第1例と第2例は術前から術後にかけての低下率が著しかったため, ATIII 低下例として取り扱った。これら11例のうち手術の直接の影響の残っているうちに死亡したと考えられるもの2例, 手術後いったん回復しその後癌死したもの2例, 生存したものの7例であった。なおこれらの症例のなかに厚生省研究班の DIC の診断基準²⁾をみたしたものはなかった。死亡した2例の死因は1例(XI)は肝不全であり, もう1例(X)は橋梗塞(剖検で確認)であった。これら11例に共通する点を見ると, 1つは総胆管結石や癌の総胆管浸潤により化膿性胆管炎をおこしているものであり5例(45%)にみとめられた。ほかの共通点は肝硬変でありこれも5例(45%)にみとめられた。したがって胆管炎か肝硬変の少なくともいずれかを有する症例は11例中10例(90%)であり, ATIII 低下例には肝胆道系疾患を有するものが多かった。低下した11例の ATIII の変動パターンをみると

(図1), 死亡した2例は図中に太線でしめした第10例目と第11例目の症例であり, 11例中でも低値をしめしており, それぞれ術後4日目と12日目までにその活性値が30%以下に低下した。一方, 生存例中もっとも低い値をしめした症例は第9例で肝硬変および食道静脈瘤のため経腹的食道離断術を施行した症例であり, 術前より ATIII 活性値は56%と低く術後は3PODで39%に低下したがそれ以下には低下することなく, 術後の全身状態も徐々に改善した。したがって ATIII が35%を下回った場合は予後が不良であった。

次に術後には ATIII と比較的良好に相関するファクター¹⁾であるコリンエステラーゼ(ChE)と血小板についてそれぞれの変動を比較検討した。ChE は死亡した2例ではやはり徐々に低下傾向をしめし最終的には0.2ΔpH以下にまで低下したが(図2), 経過中には生存例よりも高値を示し重症度を反映せず, ATIII の方がより早期から異常を示していた。一方血小板については, 死亡例でも死亡直前まで10万/mm³以上であり

表1 ATIII の低下した11例

症例	年齢性別	診 断	手 術	肝硬変	予後
I	81歳男	#1.急性胆のう炎 胆石症 #2.化膿性胆管炎	●胆摘 総胆管切開	(-)	生 存
II	52歳男	#1.グルココノーマ	●PD	(-)	生 存
III	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	(-)	生 存
IV	54歳男	#1.肝内結石症 #2.化膿性胆管炎	●肝左葉外側区域 切除 ●総胆管切開	(-)	生 存
V	66歳男	#1.胆のう癌 #2.肝硬変	●肝門部胆管 空腸吻合	(+)	生 存
VI	67歳男	#1.胃癌 (P ₀ H ₀ S ₃ N ₃ St IV) #2.化膿性胆管炎	●胃全摘 ●胆管U型ドレナージ	(-)	4ヵ月後 癌 死
VII	73歳女	#1.総胆管結石症 #2.化膿性胆管炎	●胆摘 総胆管切開	(-)	生 存
VIII	52歳男	#1.肝癌 #2.肝硬変	●肝動脈 カニューレージョン	(+)	5ヵ月後 癌 死
IX	53歳男	#1.食道静脈瘤 #2.肝硬変	●経腹的食道 離断術	(+)	生 存
X	70歳女	#1.食道癌 Iu+Im (A ₃ N ₀ M ₀ P ₀)	●開胸開腹食道 亜全摘, 胃管再 建	(+)	2週間後 死 亡
XI	56歳男	#1.肝癌 #2.肝硬変	●肝右葉切除	(+)	35日後 死 亡

図1 ATIII の低下した11例の変動

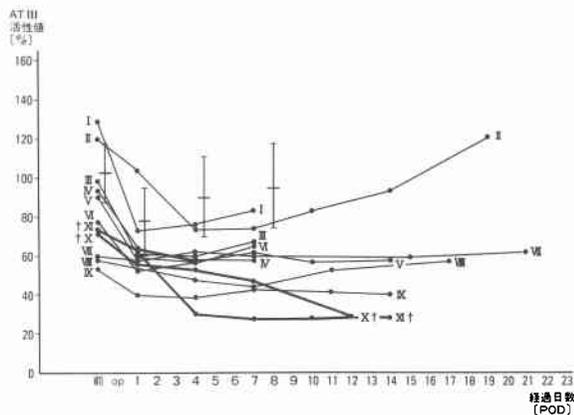


図2 ATIII の低下した11例の ChE の変動

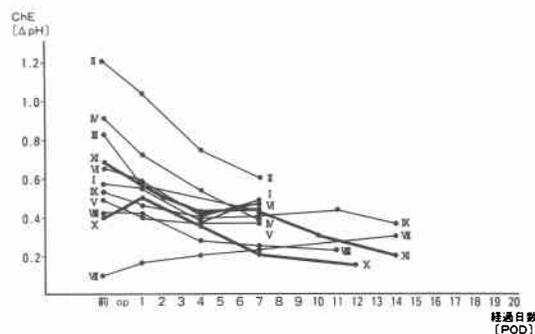


図3 ATIIIの低下した11例の血小板の変動

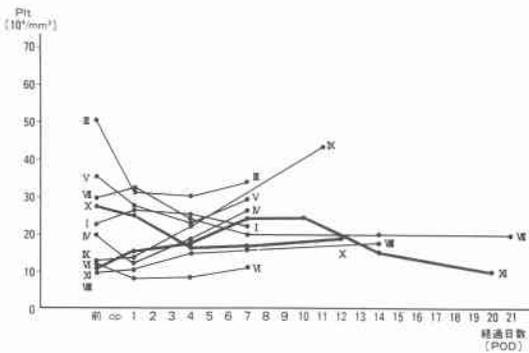
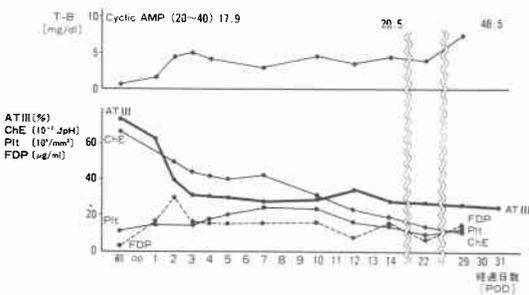


図4 肝右葉切除例の各種マーカーの変動

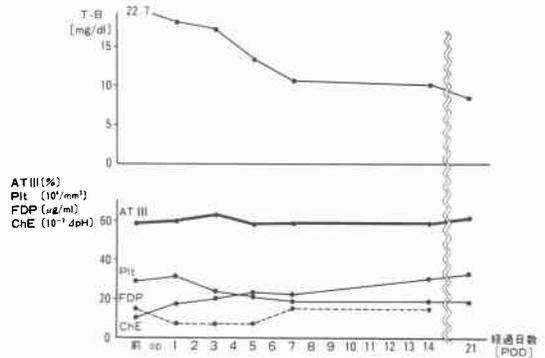


低値を示さずまた急激な変動もなく(図3), 経過中にはその値からは生存例9例と区別しえず, 重症度を反映しなかった。

具体例をあげ ATIII の測定意義について検討する。まず死亡例を示す。第1例目は56歳男性で(図4), 肝硬変合併肝癌のため肝右葉切除術を施行した。術中出血量は900gであった。術後は出血もなく順調に経過し食事も5PODより開始したが, ATIIIのみはほかのマーカーや臨床所見で異常のない3PODの時点ですでに30%に低下しており, その後も改善はみとめなかった。遅れて ChE も徐々に低下をきたし, やがてビリルビンも上昇し肝不全状態におちいった。種々の肝庇護を施行したが効果なく死亡した。この症例は術後の一般状態が比較的良好であったにもかかわらず, ATIII が術後早期から35%以下の低値をしめし不幸な転帰をたどった。

次に生存例を示す。第2例目は73歳女性(図5)。総胆管結石による閉塞性黄疸で来院時ビリルビン 22.7 [mg/dl], ChE 0.1 [ΔpH] と肝障害が高度であり化膿性胆管炎を併発していたために, 緊急に胆嚢摘出および総胆管切開戴石術を施行した。ATIII は術前

図5 総胆管結石による閉塞性黄疸例の各種マーカーの変動



より60%と低値をしめたが術後はそれ以上には低下することなく徐々に改善し, ChE も ATIII において改善した。2カ月後までにビリルビンも正常化し元気に退院した。

考 察

外科手術を施行すれば創面でかならず止血機転がはたらくため術後しばらくの間は生体は過凝固状態に傾いている。そして術後順調に経過する症例では過凝固状態からすみやかにもとの安定した状態に回復すると考えられる。しかし術後にたとえば縫合不全や創感染などの重大な合併症をきたした場合には, 炎症の局所からの組織トロンボプラスチンの流入による外因系凝固の活性化やまた炎症による血管内皮細胞の障害にともない内因系凝固の活性化などが起こり凝固亢進状態が継続する。さらに合併症が遷延し過凝固状態が継続すると, 凝集した血小板の放出反応, またキニン系の活性化, さらに補体の活性化などにもない多数の chemical mediator が放出され, 各臓器の実質細胞を障害し, 進行すれば複数の臓器の機能が低下し最終的には MOF の状態におちいると考えられる。そこで凝固線溶系の指標の中に合併症が遷延した場合 pre DIC の時点ですでに異常を示すものがあると考えた。

アンチトロンビン III (ATIII)²⁾は分子量約60,000の糖蛋白であり, α₂グロブリン分画に属する。血漿中の抗トロンビン作用の70%を有し, 血液の流動性を維持するのに有用な因子である。その値は種々のマーカーの中でも個体による差が少なく健常者では比較的一定³⁾しており, いったん病的状態におちいると有意に低下⁴⁾する。現在 ATIII 測定は外科臨床では, (1) DIC 診断の補助的検査項目⁵⁾として, また, (2) DIC にヘパ

リン療法をおこなう場合のチェック項目の1つ⁹⁾として用いられている。すなわちDICを疑ったときの測定意義が重視されてきた。

一方手術前後にはATIIIの変動がみられることが報告者⁷⁾⁸⁾による若干の違いはあるものの報告されている。しかしその活性値による変動のまとまった報告は少なく、非DIC症例においてその低下例をみつめ検討した報告はみられていない。著者らはATIIIの術後の一般的変動について報告¹⁾したが今回はその典型的変動より著しく逸脱し低下した症例について手術前後のATIII活性の低下の意義を検討し、次の3つの特徴を得た。(1)術後のATIII低下例には肝硬変症例が45%と多い、(2)胆管炎の症例が45%と多い、(3)死亡した2例ではDICに到らないにもかかわらずATIIIの術後の低下がとくに著しかったことである。それぞれの原因について考察すると、(1)については肝でのATIIIの産生能の低下がその主因として考えられ、(2)については従来より指摘されているように胆管炎のため血中に放出されたエンドトキシンにより凝固系の活性化⁹⁾¹⁰⁾がおこりATIIIが低下したと考えられた。そして今回の検討でのもっとも重要な結果は、(3)の死亡した2例のATIIIの変動であり、2例とも他のマーカーが低下しない時期よりATIIIは低下をきたしており、低下しつづけ35%以下になり最終的に死亡した。このようにATIIIの著しい低下例で予後が不良であった理由として以下のように考えている。(1)ATIIIの産生の面からはATIIIが35%以下まで低下するほど肝のタンパク合成能のおちたものでは、肝機能低下そのものがかなり重症であり予後に影響し、また(2)消費の面からみると凝固亢進にともないATIIIの消費が亢進しており、35%以下までに低下するほどの過凝固状態をひきおこす基礎疾患は高度の感染症や進行した悪性腫瘍など基礎疾患自体の予後が厳しく、(3)そしてATIIIの35%以下への低下それ自身が凝固亢進状態をつくり微小血栓を形成し微小循環が障害され、生じたトロンピンに拮抗するためATIIIが消費され連続的に活性値が低下しさらに血栓形成傾向が助長されるという悪循環におちいり、その過程で放出された各種のchemical mediatorにより主要臓器が障害されMOF状態におちいり予後が悪化すると考えられた。

ATIII以外のパラメーターについては、各種マーカーのうち血小板とChEの変動がとくに凝固線溶系と密接にかかわり変動すること¹⁾を指摘した。まず

ChEについては死亡例において図2のように最終的には低値を示したが、経過中ではかならずしも低値はしめさなかった。一方、血小板の場合は10万/mm³以下に落ちた場合や前日の30%以上低下した場合などは術前らの消化器外科における重症感染症のDICの診断基準⁹⁾にもあるように重要な意味をもつが、それ以上の値を保つ状態ではその変動について格別の意義は見いだせなかった。以上より「DICに陥る以前の段階で術後の重症度をよく反映する凝固線溶系のマーカーは？」という意味では、ATIIIがもっとも優れていると考えられた。

抗凝固療法については、もし術後にATIIIが著しく低下することがあれば、ほかのマーカーの検査結果と組合せその低下の意義をみきわめ厳重に観察することが望ましく、その経過でATIIIの回復が遅延したり低下が進行するようであればたとえ非DIC状態であってもMOFへの移行を防ぐ意味から抗凝固療法が必要となると考えられた。DICの際の抗凝固療法としてはATIII cofactorであるheparinの投与や、FOYの持続投与¹¹⁾がある。もう1つは不足しているATIIIの補充療法であり、これについては現在のところDIC¹²⁾¹³⁾と先天性のATIII欠損症^{14)~16)}においてその有用性がみとめられているが、われわれは例えばX例やXI例のように術後の非DIC状態でのATIII低下例に対してもATIIIの補充療法を必要とする場合があると考えている。しかし十分な検討は行われておらず今後の問題になると思われる。

結 語

1) 術後においてATIII活性値が典型的変動より低下した症例はいずれも臨床上重症例であり、とくに肝硬変や化膿性胆管炎をとともうものが多かった(90%)。

2) 経過中にATIII活性値が35%を下まわったものは、たとえDICの診断基準をみたさなくてもMOFに陥り予後が不良であった。

3) 術後におけるATIII活性値の測定は重症例を凝固線溶系の面からDIC準備状態の時点で把握するのに非常にすぐれたマーカーであると考えられた。

この論文の要旨は第48回日本臨床外科学会総会(昭和61年11月7日、大阪)において発表した。

文 献

- 1) 井上晴洋, 杉原国夫, 竹村克二ほか: 消化器外科手術前後のantithrombin III測定の意義. 消外20: 2191-2196, 1987

- 2) Abildgaard U: Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Lab Invest* 21: 89-91, 1968
- 3) 小川和夫, 馬場節子, 船崎幸子ほか: 凝固線溶因子の性別, 年齢別変化. *臨病* 32: 679-682, 1984
- 4) Victor MN, Raymond K, David HV et al: Fluorometric assay of antithrombin III. *Am J Clin Pathol* 84: 173-179, 1985
- 5) 神崎五郎, 前川 正, 真木正博: DICの診断と治療. 現代医療社, 東京, 1984, p44-50
- 6) 青木延雄, 松木一雅, 坂田洋一: 内科領域におけるDICのアンチトロンビンIII濃縮製剤による補充療法. *臨血* 23: 804-810, 1982
- 7) 佐藤元通, 大越輝紀, 小野仁志ほか: 胃癌手術後の血漿 antithrombin III の推移. *外科と代謝・栄* 18: 59-65, 1984
- 8) Tikva H, Nicolaidis AN: The effect of operation and subcutaneous heparin on plasma levels of antithrombin III. *Throm Resear* 43: 657-662, 1986
- 9) Elin RJ, Wolff SM: Biology of endotoxin. *Annu Rev Med* 27: 127-141, 1976
- 10) Morrison DC, Cochrane CG: Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). *J Exp Med* 140: 797-811, 1974.
- 11) 神崎五郎, 上林純一, 平山亮夫ほか: DICに対するFOYの治療効果に関する研究. *医のあゆみ* 124: 144-154, 1983
- 12) 小林宏行, 河合 伸, 押谷 浩ほか: 感染症由来DICに対するアンチトロンビンIII濃縮製剤の治療効果に関する研究. *感染症誌* 59: 1121-1134, 1985
- 13) 小林紀夫, 前川 正, 青木延雄ほか: DICに対するアンチトロンビンIII濃縮製剤の治療効果に関する多施設臨床治療成績. *臨医薬* 1: 773-800, 1985
- 14) Miller N, Mae BH, Mohanambal G et al: Hereditary antithrombin III deficiency. *Am J Hemat* 21: 215-221, 1986
- 15) 高橋 薫, 桜川信男, 小出武比古: Antithrombin III異常症(Antithrombin III-Toyama)における血小板機能. *臨血* 24: 249-255, 1983
- 16) 久住静代, 小林 誠, 高田 昇ほか: 先天性ATIII欠乏症に対するATIII濃縮製剤輸注効果. *臨血* 25: 25-30, 1984