

消化器外科手術前後における慢性肝疾患併存と 凝固線溶系変化の検討

札幌医科大学第1外科

平田 公一 唐沢 学洋 相沢 誠 山田 毅
向谷 充宏 和田 好正 北川 一彦 白松 幸爾
戸塚 守夫 早坂 滉

CHANGES IN THE BLOOD COAGULATION SYSTEM BEFORE AND AFTER UPPER ABDOMINAL OPERATIONS IN THE PATIENTS WITH OR WITHOUT CHRONIC LIVER DISEASES

Koichi HIRATA, Gakuyo KARASAWA, Makoto AIZAWA,
Takeshi YAMADA, Mitsuhiro MUKAIYA, Yoshimasa WADA,
Kazuhiko KITAGAWA, Koji SHIRAMATSU, Morio TOTSUKA
and Hiroshi HAYASAKA

1st Department of Surgery, Sapporo Medical College

教室で一定期間内に施行した上腹部消化器外科手術109例を手術侵襲度および肝疾患併存（慢性肝炎・肝硬変）の有無から4群に分け、術前後の凝固線溶系変化を観察しこの変化と胆汁うっ滞あるいはエンドトキシン血症発生との関係を検討した。DICスコア有得点例は40例で5点以上の5例、3点以上の19例中18例（95%）は肝疾患併存例であった。術後胆汁うっ滞、エンドトキシン血症発生については、肝疾患併存例でそれぞれ24.2%、39.8%であるのに対し、非併存例で1.3%、3.0%と両者間に明らかな差を認めた。なお、術後Gabexate Mesilate 30~40mg/kg/日投与の凝固線溶系発生予防あるいは改善としての有用性を確認した。

索引用語：手術前後凝固線溶系変化、慢性肝疾患併存症、胆汁うっ滞、Endotoxin

緒 言

消化器外科領域で経験する汎発性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation: DIC）は、悪性腫瘍や感染症に伴う病態として発生することが多く、とくに手術などの外科的侵襲や消化管出血が加わるとその発生頻度は高い。DICあるいはその準備状態は、多臓器障害などの重篤な病態を招き、肝硬変や慢性肝炎（とくに活動期）などの肝疾患を併存すると不可逆的な肝不全を生ずることが少なくない^{1)~4)}。われわれは、肝硬変あるいは慢性肝炎を併存する上腹部手術症例における術後の凝固・線溶系異常発生過程とその予後を明らかにするため、手術前後の線溶・凝固系

動態を観察し、さらにその異常と胆汁うっ滞・エンドトキシン血症との関係についても検討を加えた。またDIC治療薬としてのGabexate Mesilate（以下GM）の抗凝固作用の効果を検討する目的で、手術直後よりGMを投与した症例における凝固・線溶系動能を非GM投与症例のそれと比較したのであわせて報告する。

検討対象および方法

検討対象症例は1983年7月から1988年6月までの5年間に当科および関連施設で経験した胆嚢結石症、胆嚢・肝外胆管結石症、胃癌、膵頭領域癌、肝細胞癌、転移性肝腫瘍症例で、目的とした検査日に十分な検索が成されているものに限った。手術時年齢は70歳未満である。なお胃癌症例はいずれも幽門側切除例に限った。総計109症例について侵襲と病態別の4群に大別し

<1989年6月7日受理>別刷請求先：平田 公一
〒060 札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学
第1外科

表1 対象症例

病 患	肝 硬 変・慢性肝炎合併	術 式	対 照 例	GM使用例
A	(-)	胆嚢摘出術	20 (0)	10 (0)
		胆嚢・総胆管結石症	5 (0)	5 (0)
		胃癌	10 (0)	10 (0)
B	(+))	胆嚢摘出術	4 (0)	3 (0)
		胆嚢・総胆管結石症	2 (0)	2 (0)
		胃癌	5 (0)	3 (0)
C	(-)	膵頭十二指腸切除術	3 (0)	5 (1)
		肝臓・区域切除術	3 (0)	5 (0)
D	(+))	膵頭十二指腸切除術	3 (0)	3 (1)
		肝区域・亜区域切除術	3 (1)	5 (1)

() : 死亡例, *GABEXATE MESILATE

た。すなわち胆石症・胃癌の比較的軽侵襲群と膵頭領域癌・肝腫瘍の比較的大きな侵襲群の2群に分け、さらにそれらを肝硬変あるいは慢性肝炎併存の有無で分け、計4群とした(表1)。すなわち、肝疾患非併存胆石・胃癌群60例、肝疾患併存胆石・胃癌群19例、肝疾患非併存膵頭領域癌・肝腫瘍群16例、肝疾患併存膵頭領域癌・肝細胞癌群14例である。

対象検査日を手術前、手術後1, 2, 5ないし7病日とし、検査項目としては血小板数(Platelet; Plat)、フィブリノーゲン(fibrinogen; Fbg)値、フィブリン体分解産物(fibrin or fibrinogen degradation product; FDP)値、総ビリルビン値、プロトロンビン時間(prothrombin time; PT)、アンチトロンビンIII(antithrombin-III; AT-III)値、フィブロネクチン(fibronectin; FN)値とした。DICを診断するにあたり、スコア化のためにFOY臨床試験判定小委員会の診断基準⁹⁾を用いた(表2)。これらを基礎にして、(1) 既述の4群について手術前後の凝固・線溶系変化とGM投与の効果と比較した。なおGM投与量については、肝疾患非合併胆石症・胃癌群では他の3群と比較し少なくとも13~20mg/kg体重/日、他の3群では20~40mg/kg体重/日とした。(2) 凝固・線溶系および術後胆汁うっ滞に及ぼす術中出血量の影響を併存肝疾患の有無から比較した。(3) 膵頭十二指腸切除前・後における凝固・線溶に及ぼす胆管炎の影響を併存肝疾患の有無から比較した。(4) 肝切除術の凝固・線溶に及ぼすエンドトキシン血症の影響を併存肝疾患の有無から比較した。(5) DICスコア別に凝固・線溶系検査異常、エンドトキシン血症、手術死亡率の発生頻度を比較した。

結 果

1. 肝疾患非併存胆石症・胃癌症例における手術前後のFDP, Fbg, Plat値変化。FDP値は胃癌症例に高い

表2 重症感染症を基礎疾患としたDIC診断基準⁹⁾

- I. 臨床症状
 - 1) 出血症状(別表1)
 - あり 1
 - なし 0
 - 2) 臓器症状(別表2)
 - あり 1
 - なし 0
- II. 検査成績
 - 1) 血小板数($\times 10^3/\mu\text{l}$)
 - 50 \geq 3
 - 80 \geq >50 2
 - 120 \leq >80 1
 - 120 < 0
 - 2) 血清FDP($\mu\text{g/ml}$)
 - 40 \leq 2
 - 10 \leq <40 1
 - 10 > 0
 - 3) フィブリノゲン(mg/dl)
 - 200 \geq 2
 - 300 \leq >200 1
 - 300 < 0
- III. 判 定
 - 1) 4点以上 DIC
 - 2) 3点 DIC 準備状態
- IV. 診断のための補助的検査成績、所見(1~4のうち2項目以上満たせば1点とする)
 - 1) AT-IIIの減少(18mg/dl以下または正常値に比し30%以上の減少)
 - 2) プラスミノゲンの減少(6mg/dl以上または正常値に比し30%以上の減少)
 - 3) FM test 又は硫酸プロタミンテスト陽性
 - 4) α_2 プラスミンインヒビターの減少(正常値に比し30%以上の減少)
- V. 註1: 肝硬変症では総得点より3点減じた値で評価する。

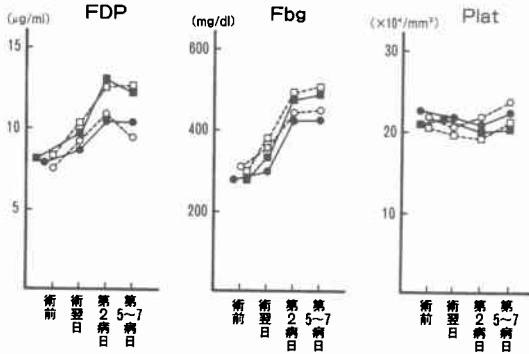
【別表1】

- A. 紫斑・注射部位よりの異常出血・性器出血
- B. 血尿・創傷面よりの異常出血、鼻出血、血痰
- C. その他の出血
- D. 基礎疾患と直結する出血は0点とする。

【別表2】(基礎疾患の臓器症状は0点とする。)

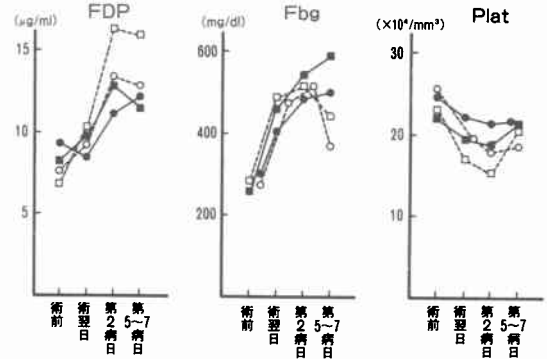
- A. 肺: 人工呼吸器による補助を要する。
- B. 血清総ビリルビン >3mg/dl or s-GOT >100U or s-GPT >100U
- C. 腎: BUN >50mg/dl or 血清クレアチニン >3mg/dl
- D. 心: 心筋梗塞 or 心停止 or CVP >20cmH₂O or block など
- E. 中枢神経系: 3, 3, 9度方式による意識レベルで2桁以上

図1 肝疾患非合併胆石症・胃癌手術前後の FDP, Fbg, Plat 値変化



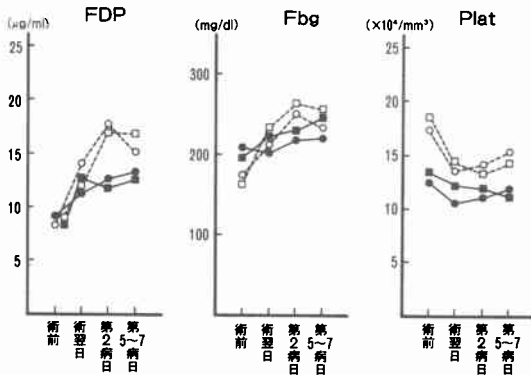
circle ; 胆石症, square ; 胃癌, open ; 非 GM 剤使用, closed ; GM 剤使用

図3 肝疾患非合併膵頭領域癌・肝腫瘍手術前後の FDP, Fbg, Plat 値変化



circle ; 膵頭十二指腸切除, square ; 肝切除, open ; 非 GM 剤使用, closed ; GM 剤使用

図2 肝疾患合併胆石症・胃癌手術前後の FDP, Fbg, Plat 値変化



circle ; 胆石症, square ; 胃癌, open ; 非 GM 剤使用, closed ; GM 剤使用

傾向を示した(図1)。胆石症例はほぼ正常値(≤10μg/ml)範囲で推移した。GM 剤投与群と非投与群との比較では差がなかった。Fbg 値も同様に胃癌症例で高い傾向を示すが、胆石症例と大差はなく、また GM 剤投与による影響はなかった。血小板数は、両疾患および GM 剤投与の有無のいずれにおいても差がなくほぼ同一範囲で推移した。

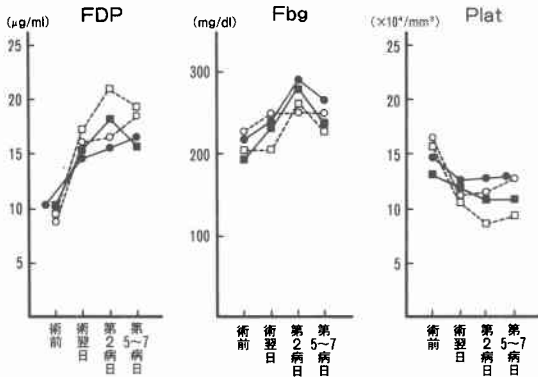
2. 肝疾患併存胆石症・胃癌症例における手術前後の FDP, Fbg, Plat 値変化。FDP は両疾患間に差がなく GM 剤非投与群ですでに第1病日で有意に異常高値を示した(図2)。投与群も著明ではないが第1病日より正常値上限を上回っており、これも両疾患間で差はなかった。Fbg 値は術後より上昇傾向を示すが非併存群

(図1)に比較しその上昇度は低く、GM 投与群は緩徐であった。血小板数は、両疾患群ともに GM 剤投与群と非投与群で術前値に差はあるが、術後の変化は疾患群間で差はないが、投与・非投与間で特徴的な差があった。すなわち非投与群では第1病日で明らかに低下し以後はほぼ同値であったのに対し、投与群では全経過で有意な変化はなかった。

3. 肝疾患非併存膵頭領域癌・肝腫瘍症例における手術前後の FDP, Fbg, Plat 値変化。FDP 値は第1病日では両疾患群および GM 剤投与・非投与群間でともに術前値と差を認めず10μg/ml 以下であるが、第2病日には有意に増加し特に肝切除・GM 剤非投与群で高値であった(図3)。第2病日および第5ないし7病日ともに正常値上限を上回るものの GM 剤投与群および膵頭領域癌・GM 剤非投与群ではいずれも15μg/ml 未満であった。疾患別では膵頭領域癌で著差はないが、肝腫瘍症例では第2病日以後投与群で明らかに低値傾向を示した。Fbg 値は第2病日までは疾患別、GM 剤投与・非投与別では差はなかったが、第5ないし7病日では両疾患ともに低下傾向を示した。肝疾患で高値であった。

4. 肝疾患併存膵頭領域癌・肝細胞症例における手術前後の FDP, Fbg, Plat 値の変化。FDP 値は第1病日から明らかに高値となり、その値は疾患別、GM 剤投与・非投与に関係なくいずれも15~17.5μg/ml であった。肝切除例では第2病日でさらに上昇を生じ、第5ないし7病日では低下傾向を示した(図4)。膵頭十二指腸切除例では第5ないし7病日まで緩徐な上昇傾向を示した。両疾患群ともに GM 剤投与群に低値であっ

図4 肝疾患合併膵頭領域癌・肝細胞癌手術前後の FDP, Fbg, Plat 値変化



circle; 膵頭十二指腸切除, square; 肝切除, open; 非 GM 剤使用, closed; GM 剤使用

表3 術中出血および併存肝疾患と術後経過

術中出血量 (ml)	併存肝疾患	症例数	術後2日目DICスコア**	術後胆汁うっ滞*** (%)	死亡率 (%)
-1000	-	55	0	0	0
	+	13	1.2±0.9	15	0
1000-3000	-	13	0.5±0.3	0	18+
	+	9	1.4±0.7	22	11+
3000-	-	8	0.6±0.4	13	0
	+	11	2.1±1.3	45	18

*肝硬変, 慢性肝炎, 胆管炎, **FOY 臨床試験判定小委員会診断基準⁹⁾, ***総ビリルビン値>5mg/dl, +縫合不全死

た. Fbg 値は, 肝疾患非併存の同一疾患群の値(図3)に比べ術後の上昇程度は低かった. その推移は疾患別, GM 剤投与・非投与に関係なく各測定期日ではほぼ同値であった. 血小板数は術後の全経過で一般に膵頭十二指腸切除に比べ肝切除後で低値傾向を示した. GM 剤投与群は血小板数に大きな変動はなく, したがって術後の値は非投与群のそれよりも高値傾向であった.

5. 術後凝固・線溶異常および胆汁うっ滞へ及ぼす術中出血量の影響. 術中出血量を1,000ml と3,000ml を境にして3段階に分け, それぞれ肝疾患併存の有無から6グループとし検討した(表3). 検討対象期日としては既述の4群における術後FDP, Fbg, Plat 平均値の推移から, 術後第2病日の成績が顕著でまた第5ないし7病日の成績を反映しており第2病日のDICスコアを選択した. 胆汁うっ滞の定義としては, 胆管胆汁流出障害は全くないが, 血清総ビリルビン値5mg/dl 以上を生じた場合とした. DICスコアは, 肝疾患非併

図5 術前胆管炎合併の有無からみた膵頭十二指腸切除前・後の変化

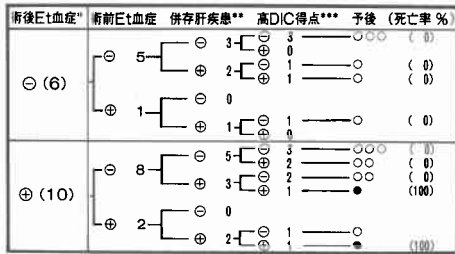
術前胆管炎	併存肝疾患*	症例数	血小板 (x10 ³ /mm ³)	Fbg (mg/dl)	PT (%)	AT-III (%)	T-Bi (mg/dl)	FN (µg/ml)
(-)	(-)	6	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart
	(+)	2	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart
(+))	(-)	2	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart
	(+)	4	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart	Bar chart

*肝硬変, 慢性肝炎

存症例で, 出血量1,000ml 未満時得点に加わる検査結果を生じていないが, 1,000ml 以上では低得点ながら得点化する症例を認めた. なお1,000ml 以上の出血例での比較では3,000ml を境界としても DICスコアには差はなかった. 肝疾患併存症例では出血量の有無にかかわらず有得点例が多く, その平均値は出血量の増加とともに高い得点化を示したが, 出血量別の3群間でスコアに有意差はなかった. 胆汁うっ滞発生率は, 肝疾患非併存症例で3,000ml 以上の1症例のみであるが, 肝疾患併存例では出血量の有無にかかわらず生じており, その発生頻度は出血量の増加とともに高くなった. なお, 術前のDICスコアは全例0で, 血清総ビリルビン値は4mg/dl 未満であった.

6. 胆管炎の凝固・線溶系への影響. 今回胆管炎とした対象は, 胆汁培養で細菌を証明でき, それによる末梢血中白血球数増多を認めたものとした. 手術直前になお胆管炎を併存していたか否かで2群に大別し, 凝固・線溶系変化を比較したため, 術前の胆道ドレナージの成された膵頭十二指腸切除例に限り検討対象とした. 術前胆管炎の有無についてそれぞれ肝疾患併存の有無でさらに2分し, 計4群とした(図5). 対象測定期日は術前および術後第2病日である. Plat 数は, 肝疾患併存の有無で異なるが, 胆管炎の有無では差がなかった. Fbg 値は, 肝疾患非併存例では胆管炎併存の有無で差はないが, 肝疾患併存例では胆管炎合併で術後の明らかな上昇を認めなかった. プロトロンビン時間は, Plat 数の変化と同様で胆管炎合併の有無で手術前後の変化に差はなかった. アンチトロンビンIII値は, 肝疾患非併存症例では胆管炎非合併例で術後若干の上昇傾向があるのに対し, 胆管炎合併例では下降傾向を

図6 肝切除術後成績に関する因子



*末梢血 Et 値 >10pg/ml, **肝硬変, 慢性肝炎, *** FOY 臨床試験判定小委員会診断基準, ○: 予後良好例, ●: 死亡例

示した。一方、肝疾患併存症例では胆管炎非合併例で術前後に差がないのに対し、胆管炎合併例では術後低下した。総ビリルビン値は、肝疾患非併存症例では胆管炎合併例で上昇傾向を生じた。肝疾患併存症例では胆管炎の有無にかかわらず上昇したが、胆管炎合併例で高値であった。ファイブプロネクチン値は、胆管炎合併例で術後の減少が明らかであった。

7. 術後エンドトキシン血症と DIC スコアおよび予後。肝切除症例に限り対象とした。16例中10例にエンドトキシン血症を認めた(図6)。なおエンドトキシン定量法はトキシンカラー比色法で10pg/ml 以上を陽性とした。術後エンドトキシン血症発生と術前エンドトキシン血症および肝疾患併存とは必ずしも一定の関係はない。DIC スコアが4点以上の症例は、術後エンドトキシン陰性6例中1例(17%)と少なかった。この症例は肝硬変を併存していた。これに対し術後エンドトキシン陽性の10症例では4例(40%)と多く、そのうち2例は肝硬変を併存しており、後者の2例は肝不全を招き死亡した。

8. DIC スコア別検討。表4に示したようなスコア別で検討した。7点症例は2例でいずれも肝疾患を併存しており、凝固・線溶系検査異常、エンドトキシン血症陽性の頻度は高く1例が死亡した。5・6点症例は3例で、検査異常は7点症例とほぼ同じ傾向であった。3・4点は14例で、12例に肝疾患を併存し、全例にPlat 数低下を半数以上にFDP 値・Fbg 値の異常を6例にエンドトキシン血症を認めた。1・2点は21例で肝疾患併存を11例(52%)に、Plat 値減少を8例(38%)、FDP 高値を3例(14%)、Fbg 低値を2例(10%)、エンドトキシン血症を5例(24%)に認めた。死亡の2例は膵頭十二指腸切除術後の膵空腸縫合不全

表4 上部消化器手術後の凝血系変化と予後

DIC得点 術後最高値	症例数	肝疾患併存	血小板数 1×10 ⁹ /mm ³ 以下	FDP 40μg/ml以上	Fbg 150mg/dl以下	ET血症	手術死亡率
7	2	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	1/2 (50)
5,6	3	3/3 (100)	3/3 (100)	2/3 (67)	3/3 (100)	2/3 (67)	1/2 (50)
3,4	14	12/14 (86)	14/14(100)	7/14 (50)	9/14 (64)	6/14 (43)	0/14 (0)
1,2	21	11/21 (52)	3/21 (14)	1/21 (5)	2/21 (10)	5/21 (24)	2/21(10)
0	69	5/69 (7)	0/69 (0)	0/69 (0)	0/69 (0)	0/69 (0)	0/69 (0)

に起因した症例であった。

考 察

消化器外科手術後に生ずる凝固・線溶異常を経験することは少なくないが、その多くは大事に至らずに経過するため、いわゆるDICの早期病態に対応する必要時期について、必ずしも明確な基準・方法は決められていない。DIC 発生には必ず基礎疾患が存在し⁶⁾⁷⁾、悪性疾患と重症感染症がその大部分を占めている。したがってこのような基礎疾患を対象とするあるいは引き起こす可能性がある手術においては、術後短期間ながら厳重な注意観察が必要である。今回の成績でも明らかかなように、比較的侵襲の少ない肝外胆石症手術あるいは胃幽門側切除術後であっても凝固・線溶系検査に何らかの影響を与え、時に異常を招く。これは手術に伴う出血、機械的侵襲、感染などの刺激による生体防御反応の結果、フィブリノーゲンや細胞凝集に関わる凝固因子、血小板や好中球の消費を生じ、引き続いてこれらの消費を補うために諸因子や血球の産生の亢進をきたし、その後二次線溶が亢進するという一連の反応の結果である。基礎疾患のあるものはこれらの過程に何らかの影響を生じ凝固・線溶異常を来す頻度が高いと考えられている。この点に関し特に今回は基礎疾患としての慢性肝炎・肝硬変を重視しつつ、術式・出血量・胆管炎併存の有無・エンドトキシン血症の有無などの、凝固・線溶に与える影響を比較検討した。慢性肝炎・肝硬変では、肝で生成される凝固因子(I, II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII)や抗凝固因子のアンチトロンビンIII(AT-III)は明らかに低下しており⁸⁾、これに対し肝外で生成されるVIII因子は代償的に上昇する⁹⁾。一方線溶系因子の肝で生成されるα₂プラスミンインヒビターも低下し¹⁰⁾、ユーグロブリン時間の短縮、可能性フィブリンモノマー複合体、FDPの上昇や組織プラスミノゲンアクチベーターの上昇をみ

る⁹⁾。したがって、血液凝固能は低下し、線溶能は亢進した病態にある。しかしながら、今回対象とした症例のように非代償性肝硬変に至らぬ病態では止血機構が保持されており、血管系の破綻が生じた時初めて止血機構の障害が表面化する。今回の検討では、慢性肝疾患を併存した場合に、Plat, Fbg, PT, AT-III値は術前から低値を示し、術後ではFbgの上昇率が低く、PTあるいはAT-IIIの低下も著明である。したがって、術中大量出血や術後出血が加わる場合あるいは重症肝障害を生ずると容易にDIC状態が発現しやすいたことが理解される。

DIC診断においては種々の診断基準が呈示されている。代表的な診断基準には、厚生省DIC研究班の示した基準¹¹⁾、肝硬変症例ではMinnaの基準¹²⁾、松田の基準¹³⁾などが広く知られている。今回用いた診断基準は、FOY臨床試験判定小委員会が示した、重症感染症を基礎疾患とするDIC診断基準である⁵⁾。この基準は外科領域とくに重症感染症におけるDICおよびDIC準備状態の判定に定量性をもたせてあることから、重症度の判定にも役立つ基準と考えられている。厚生省DIC研究班の示した基準は、悪性腫瘍や白血病を中心とした内科的DICの診断に有用であるとされており、外科領域では頻用されているとはいえない。肝硬変症についてはこの診断基準から除外されているが、前川は¹⁴⁾肝硬変症例に対しては3点を減点しての利用を提案してきた。Minna¹²⁾の基準は簡易に表現されていることで広く利用されてきたが、肝硬変という特殊病態を対象とし、また重症度の定量化に限界があり、今日本邦ではそのまま使われることはない。松田¹³⁾の基準は、内科・外科の両領域で利用されている。

DICあるいはその準備状態の予後については今日なお成績が不良である。なかでもMOF症例に現れるDIC、DICとともに生ずる肝不全発症症例ではきわめて不良といわざるをえない¹⁴⁾¹⁵⁾。その多くはDICそれ自体の改善をみても、不可逆的な他臓器不全を招き死の転帰をたどる。今回検討対象とした症例中、4例が死の転帰を生じている。2例は臍頭十二指腸切除後に生じた臍空腸縫合不全に伴う腹腔内膿瘍形成(ドレナージ効果不十分)に続発した血小板減少・FDP陽性症例で、最終的には縫合不全発症部周辺の血管破綻による大出血で死亡している。残りの2例は肝硬変または活動性慢性肝炎に肝細胞癌を併存した症例で、いわゆる不可逆的肝不全を招いた症例である。前者については手術手技上の問題もかなり含まれており、最近2年

間に限るとこのような症例を経験していないが、後者については手術適応の拡大が今後一層進むと考えられることから、術式選択上適応境界域の症例においては術後胆汁うっ滞発生を経験する機会が多くなる可能性が大きい。術直後に発生する胆汁うっ滞については、過大侵襲・感染・薬物が誘因となることは知られているが、実際臨床ではウイルスも含めて種々の要素が複雑にからみあって発生していると考えられる¹¹⁾⁶⁾。解剖学的特徴としては、いわゆる肝細胞性胆汁うっ滞と大差はなく、電子顕微鏡的所見もそれに一致するが¹¹⁾⁷⁾、肝硬変症例になぜ高頻度に発生するかの詳細は不明であるのが現状である。われわれは従来より、肝におけるlocalized intravascular coagulation (LIC)とcytokineが肝細胞障害発生原因の一因と考え、Kupffer細胞とエンドトキシンの反応に注目してきた¹⁸⁾。胆汁うっ滞との関連性については明らかな結果を得ていないが、今後の研究課題と考えている。

DICあるいはLIC発生の予防対策として、われわれはGM剤投与を基本としてきた。GM剤は抗トロンビン作用、抗活性型第X因子作用を有し、AT-IIIを必要とするヘパリンに比べ、AT-IIIの少ない肝硬変例などには第1選択と考えている。本剤の投与にあたっては、半減期が短く他剤あるいは血漿・蛋白製剤との混注による薬理活性の低下を危惧し、本剤単独持続注入とし、投与量は30~40mg/kg/日を原則としている。今回の検討結果における本剤の効用としてあげられることは、(1)肝硬変・慢性肝炎併存例における術後凝固亢進の抑制ひいては術後線溶亢進の抑制、(2)比較的侵襲の大きい術後の凝固・線溶異常発生の防止、として要約される。ただし各種の補充療法による修飾をぬぐいきれぬ条件もあり臨床的検討の限界を痛感するが、薬剤効果の評価に関しては避けられぬ制約といえよう。われわれは上記のような臨床効果を得たと考えているが、その効果は決して強力とはいえず新たな薬物の開発も望まれる。先にも述べたようにDICは基礎疾患との関連性もあり、治療を薬剤のみに依存できず、薬剤と病態について今後なお一層の検討が必要であると考えられる。

結 語

上腹部消化器外科手術前後の凝固・線溶系の動態とその予後を検討し、以下のような成績を得た。

(1)慢性肝疾患非併存症例における胆石症および胃癌手術前後においては、Plat数に変化なく、FDP, Fbgは術後2日目以後胃癌手術例で弱干高値を呈し、この

傾向はGM剤投与の有無と関連性がなかった。これに比べ、慢性肝疾患併存症例では術前よりFDP, Fbg, Plat値のいずれもが低く、術後Plat値減少, FDP値上昇の幅は大きく、逆にFbg値上昇の幅は狭かった。GM剤投与により肝疾患併存症例で凝固・線溶抑制効果を得た。

(2) 臍頭領域癌・肝腫瘍症例においても胆石症・胃癌症例で観察された凝固・線溶系変化と相似したが、一般にその変動幅は大きく、GM剤投与でその抑制効果を認めた。

(3) 術後凝固・線溶系異常を生ずる背景因子として、肝硬変・慢性肝炎などの慢性肝疾患併存、重症感染症合併とくにエンドトキシン血症合併、肝直達手術上の過大侵襲、などが考えられた。

文 献

- 1) 平田公一, 早坂 澁: 感染に対する生体防御臓器としての肝臓. 消外 11: 1963-1971, 1988
- 2) Ariii S, Shibagaki M, Takahashi S et al: Different response of reticulo-endothelial system to endotoxin in obstructive-jaundiced and cirrhotic rats. Eur Surg Res 15: 107-108, 1981
- 3) 武田成彰, 大里敏一: 黄疸と血液凝固. 消外 10: 1953-1962, 1987
- 4) 山本正之, 河野哲夫, 井上慎吾ほか: 多臓器不全と肝障害. 外科治療 58: 69-74, 1988
- 5) 神前五郎, 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
- 6) 柴 忠明: DIC. 消外 10: 1326-1322, 1987
- 7) Corrigan J Jr, Ray WL, May N: Changes in

the blood coagulation system associated with septicemia. N Engl J Med 279: 851-855, 1968

- 8) Roberts HR, Cederbaum AI: The liver and blood coagulation. Physiology and pathology. Gastroenterology 63: 297-302, 1972
- 9) 岡部和彦, 加藤行雄: 肝硬変の病態と対策. 出血傾向. Medicina 24: 1544-1546, 1987
- 10) Aoki N, Yamanaka T: 2-plasmin inhibitor levels in liver diseases. Clin Chim Acta 84: 99-105, 1978
- 11) 前川 正, 小林紀夫, 権守日出海: DICの診断基準に対する検討. 厚生省特定疾患汎発性血管内血液凝固症調査研究班, 昭和55年度業績集報告, 1981, p4-16
- 12) Minna JD, Robboy SJ, Colman RW: Disseminated Intravascular Coagulation in Man. CC Thomas, Springfield, 1974
- 13) 松田 保: 血管内凝固症候群(DIC). 臨血 17: 1139-1156, 1976
- 14) 森岡恭彦, 石山 賢, 渡辺千之ほか: MOFとDIC. 外科治療 58: 75-82, 1988
- 15) 玉熊正悦: 外科的感染症とDIC, MOF. 酒井克治編. 外科領域感染症. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1986, p59-66
- 16) 山本正之, 青山英久, 飯村 譲ほか: 感染による黄疸. 消外 10: 1997-2005, 1987
- 17) 谷川久一: 黄疸の成因と病理. 消外 10: 1937-1943, 1987
- 18) 平田公一, 吉武英子, 松尾繁信ほか: 実験的エンドトキシン血症時の肝類洞内微小血栓形成におけるKupffer細胞の役割に関する基礎的研究. エンドトキシン臨床研究の新しい展開. 羊土社, 東京, 1987, p193-202