

閉塞性黄疸周術期の血液凝固障害

福島県立医科大学第1外科

薄場 彰 元木 良一 高原 光則 又吉 一仁
渡辺善二郎 竹重 俊幸 大石 明雄 三浦 純一
遠藤 幸男 井上 仁

胆道ドレナージによる減黄術後に根治的切除術を施行した閉塞性黄疸患者12例を対象として黄疸、手術侵襲、術後合併症による血液凝固系に対する影響について凝血学的に検討した。減黄前は全例過凝固状態を示し、総ビリルビン (TB) 20mg/dl 以上では prothrombin time activity, antithrombin III (AT III), fibrinogen が減少した。また TB が 20mg/dl 未満では分子マーカーレベルの減少が主体であった。減黄後には過凝固状態は消退したものの AT III は依然減少しており、血小板、線溶活性も亢進していた。根治手術直後は再度著明な過凝固状態を示し、術中出血量と血小板 (PLT) 減少率とが相関した。術直後に PLT や AT III が激減する症例ではその後多臓器障害 (MOF) や縫合不全を合併する症例がみられた。術直後の過凝固状態は経過良好例では速やかに回復したが MOF や縫合不全合併例では遷延傾向を示した。

Key word : perioperative period of obstructive jaundice

緒 言

生体に大きな侵襲が加わると血液凝固機転が亢進し、微小血栓が形成され、微小血栓は重要臓器の循環を障害して臓器は酸欠状態に陥り臓器不全になるとされる¹⁾²⁾。著者らは食道癌根治手術のような大きな侵襲を伴う手術の術直後や、汎発性腹膜炎や消化管大量出血のように術前すでに原疾患による侵襲が存在し、さらに手術による侵襲が加わると術直後に著明な凝固亢進状態すなわち過凝固状態が出現し、汎発性血管内凝固症候群 (DIC) や多臓器不全 (MOF) などの術後合併症と密接に関係するなど周術期の凝血動態の重要性について報告してきた³⁾。

閉塞性黄疸患者では肝予備能の回復と出血傾向回避を目的に術前に胆道ドレナージなどの減黄術を行ってから根治的切除術を行うのが一般的である。そこで閉塞性黄疸周術期の血液凝固動態を血小板系、凝固系、線溶系の3系を測定し、胆道ドレナージによる減黄効果、手術による影響、術後合併症との関係について検討した。

対象と方法

I. 対象

<1990年9月12日受理>別刷請求先: 薄場 彰
〒960-12 福島市光が丘1 福島県立医科大学第1外科

胆道ドレナージによる減黄術 (PTCD) 後に根治的切除術を施行した膵頭部癌8例、慢性膵炎1例、総胆管癌3例の計12例を研究対象とした (Table 1)。年齢44歳から72歳、平均62±8.3歳 (mean±SD)。男性8例、女性4例。手術術式は膵頭十二指腸切除術 (Child 変法) 9例、総胆管切除術 (Roux-en-Y 法) 3例で、手術時間は250分から717分、平均499±155.6分。術中出血量は285ml から6,690ml、平均1,898±1,677.6ml。術中輸血量は0から5,650ml、平均1,817±1,418.3ml。PTCD 施行より手術までの日数は8日から61日、平均34±17.4日であった。

対照として通常の胃切除術6例を用いた (Table 2)。年齢44歳から70歳、平均57±11.3歳。男性5例、女性1例。手術術式は胃全摘術2例、胃亜全摘術4例の計6例。手術時間は202分から300分、平均251±33.4分。術中出血量は335ml から645ml、平均458±124.0ml。術中輸血量は400ml が1例、300ml が1例で他は輸血をしなかった。

II. 方法

1. 測定項目と測定方法

測定項目と基準値を Table 3 に示す。platelet count (PLT, 自動血球計数器法), β -thromboglobulin (β -TG, RIA 硫酸塩析法), 血小板第4因子 (platelet factor 4: PF₄, RIA 硫酸塩析法), thromboxan B₂

Table 1 Obstructive jaundice cases due to pancreas head cancer, common bileduct (CBD) cancer and chronic pancreatitis. PD; pancreaticoduodenectomy, CBD resection; common bileduct resection.

#	ID	AGE. SEX	DISEASE	OPERATION	OPERATIVE TIME (MIN)	BLOOD LOSS (ML)	TRANSFUSION (ML)	POSTOPERATIVE COMPLICATION
10960	S.T.	51 F	Pancreas head cancer	PD	568	3010	3000	MOF leakage (+)
10980	T.O.	61 M	Pancreas head cancer	PD	429	1210	1450	MOF
205	K.I.	65 M	Pancreas head cancer	PD	250	1195	1400	—
284	F.W.	59 M	CBD cancer	CBD resection	260	1235	1200	—
888	S.S.	72 M	Chronic pancreatitis	PD	570	1230	1250	MOF. leakage(+)
890	J.W.	71 M	Pancreas head cancer	PD	570	1405	1400	leakage(+)
995	S.M.	68 F	CBD cancer	CBD resection	424	1310	1050	leakage(+)
1026	T.K.	44 M	Pancreas head cancer	PD	495	2890	2800	—
1097	K.T.	62 F	Pancreas head cancer	PD	717	1045	1200	—
1305	K.Y.	58 M	CBD cancer	CBD resection	373	285	0	—
1543	M.K.	70 F	Pancreas head cancer	PD	635	1395	1600	—
2322	T.S.	63 M	Pancreas head cancer	PD	699	2890	2800	—

Table 2 Control cases

#	ID	AGE. SEX	GASTRECTOMY	OPERATIVE TIME (MIN)	BLOOD LOSS (ML)	TRANSFUSION (ML)	POSTOPERATIVE COMPLICATION
905	H K	44 M	subtotal	202	350	0	—
915	C K	65 M	total	300	570	400	—
1117	Y I	44 F	total	268	420	0	—
1774	Y I	55 M	subtotal	230	425	0	—
1898	J F	70 M	subtotal	257	645	300	—
2324	M K	65 M	subtotal	248	335	0	—

Table 3 Objects of study and normal ranges

PLATELET

platelet count (PLT; $\times 10^4/\mu\text{L}$)
 β -thromboglobulin (β -TG; $< 50\text{ng/ml}$)
 platelet factor 4 (PF₄; $< 20\text{ng/ml}$)
 thromboxan B₂ (TXB₂; $14\text{--}50\text{pg/ml}$)

COAGURATION

prothrombin time activity (PT; 80-100%)
 activated partial thromboplastin time (APTT; 30-45sec)
 fibrinogen (FBG; 200-400mg/dl)
 antithrombin III (AT III; 79-121%)
 fibrinopeptide A (FPA; 0.5-2.0ng/ml)

FIBRINOLYSIS

fibrinogen and fibrin degradation products (FDP; $< 7\mu\text{g/ml}$)
 fibrinopeptide B β_{15-42} (B β ; 0.7-4.8ng/ml)
 plasminogen (PLG; 75-125%)
 antiplasmin (α_2 PI; 85-115%)
 tissue plasminogen activator (t-PA; $< 7.6\text{ng/ml}$)
 euglobulin lysis time (ELT; 6.0-12.0HR)

(TXB₂, RIA・PEG法). 凝固系として prothrombin time activity (PT, 凝血法), activated partial thromboplastin time (APTT, 凝血法), fibrinogen (FBG, トロピン凝固時間法), antithrombin III (AT III, 発色合成基質法), fibrinopeptide A (FPA, RIA・PEG法). 線溶系として, fibrinogen and fibrin degradation products (FDP, ラテックス凝集反応), fibrinopeptide

B β_{15-42} (B β , RIA・PEG法), plasminogen (PLG, 発色合成基質法), antiplasmin (α_2 PI, 発色合成基質法), tissue plasminogen activator (t-PA, ELISA), euglobulin lysis time (ELT) の計15項目について検討した. その他赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC), GOT, GPT, LDH, 血清総ビリルビン濃度 (TB), 血清尿素窒素 (BUN), 血清クレアチニン (CREA) を測定し検討した.

2. 採血方法

減黄前, 減黄後(手術前日), 術後第1, 3, 5, 7, 10病日に採血した. 採血には21G針を装着したディスプレイプルシリンジを用い, 可及的に太い末梢静脈を選択して吸引圧をできるだけかけぬように採血した. 末梢血管が細く採血困難が予想された症例に限り大腿静脈や中心静脈カテーテルより採血した. 採血後は所見の容器に分注し速やかに処理した.

3. 術中・術後の輸血・輸血漿

術中の輸血は原則として術中出量とほぼ等量とした. 術後はヘマトクリット値を指標に同値が35~45%になるよう適時追加した. 輸血は保存全血か赤血球濃

厚液を用い、微小血栓予防のためマイクロフィルターを使用した。輸血漿には主に新鮮凍結血漿 (FFP) を用い、術直後より1日3~10単位を最長16日間投与した。

4. ビタミン K 製剤, 肝庇護剤

PTCD 施行直後の数日間, および手術直後より約2週間ビタミン K 製剤を10~30mg/day 点滴内に混注し投与した。また肝庇護剤としてグルタチオン, 各種ビタミン B 製剤を適時投与した。

5. 止血剤

PTCD 施行直後より2~3日間, および手術直後より2~3日間, carbazochrome sodium sulfonate 75mg/day, conjugated estrogen 60mg/day, hemocoagulase 3u/day を経静脈的に投与した。

6. 蛋白分解酵素阻害剤

対照群を除き全例術直後より gabexate mesilate (FOY) 1,000~2,000mg/day を最長16日間持続投与した。

7. スワングアンツカテーテル, IVH カテーテル

術後の循環動態を把握し術後管理の指標とするため対照群6例を除く全例に術前日にスワングアンツカテーテルを挿入し, 第3から第4病日に抜去した。また術後の栄養補助を目的に対照群を除く全例に術直後に IVH カテーテルを挿入し第10病日以降に抜去した。

8. 検討方法

1) 胆道ドレナージの効果: 減黄前値が TB 20mg/dl 以上の6例を高度黄疸群 (No. 10980, No. 888, No. 890, No. 995, No. 1026, No. 1305), TB20mg/dl 未満の6例を軽度黄疸群 (No. 10960, No. 205, No. 284, No. 1097, No. 1543, No. 2322) とし両群と対照群とを比較した (Table 1)。さらに減黄後の12例の値と対照群とを比較した。

2) 手術による影響: 手術時間, 出血量と手術直後の凝血パラメーターおよび術後合併症との関係を検討した。

3) 術後経過と合併症: 胃切群6例をI群, 術後合併症なく経過良好だった7例をII群, 術後縫合不全やMOFを合併した5例をIII群とし, 術後経過を比較した。

9. 統計学的処理

測定値は平均値±標準偏差 (mean±SD) で表し, 有意差の検定は Student's t-test を用いて p<0.05 を有意差ありと判定した。

成 績

I. 胆道ドレナージの効果

1. 減黄前値

高度黄疸群では対照群と比較して β-TG, PF₄, Bβ が有意に高値で, FPA, FDP, t-PA は有意差はないが高値傾向を示した。また PT, ATIII が有意に低値で, FBG, PLG, α₂PI は有意差はないが低値傾向を示し

Table 4 Results before choledochal drainage

PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	24.0±9.99 26.9±11.32 22.2±4.90	FDP ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	45±30.6 13±7.7 6±3.9	Ht (%)	35.6±6.07 34.4±5.47 37.3±6.36
βTG (ng/mL)	108±47.0 115±49.0 35±18.6	Bβ (ng/mL)	24.0±9.75 40.8±44.92 5.4±2.34	GOT (IU/L)	216±210.9 150±133.9 37±23.2
PF ₄ (pg/mL)	24±7.2 38±26.1 9±7.1	PLG (%)	67±29.1 81±39.6 85±12.7	GPT (IU/L)	154±243.5 68±69.2 26±20.4
PT (%)	76±17.9 90±22.1 102±12.2	α ₂ PI (%)	72±21.2 109±13.5 84±6.4	LDH (IU/L)	342±65.3 466±144.7 245±25.7
APTT (sec)	41.9±5.13 37.4±8.59 38.5±5.62	tPA (ng/mL)	6.0±2.11 9.4±1.20 3.5±3.39	TB (mg/dL)	32.7±5.95 8.8±5.05 0.7±0.24
FBG (mg/dL)	143±68.0 444±145.3 195±64.3	ELT (HR)	7.0±0.29 7.3±0.35 9.0±1.80	BUN (mg/dL)	20±4.6 27±27.7 15±2.8
AT III (%)	66±13.0 103±13.0 88±17.7	WBC ($\times 10^3$)	8750±1776.2 7683±4499.9 6733±1083.8	CREA (mg/dL)	1.7±0.72 1.9±2.36 0.8±0.26
FPA (ng/mL)	43.9±44.49 18.5±23.94 7.4±4.48	RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	390±60.3 381±74.5 443±26.3		

TB ≥ 20mg/dL (n=6): upper TB < 20mg/dL (n=6): middle Control (n=6): lower mean ± S.D. * p < 0.05 ** p < 0.01

た。PLT, APTT, ELT には変化はなかった。一方軽度黄疸群では β -TG, PF₄, FBG, AT III(基準値内), t-PA が有意に高値を示し, PF₄, FPA, FDP, APTT, PLG, α_2 PI には変化がみられなかった。さらに高度黄疸群と軽度黄疸群とで比較すると前者は FBG, AT III, α_2 PI, t-PA が有意に低値を示し, FDP は有意に高値であった (Table 4)。

術後合併症との関係では高度黄疸群 6 例中 4 例に術後合併症 (MOF 2 例, 縫合不全 3 例) がみられ, 軽度黄疸群 6 例中 1 例に術後合併症 (MOF 1 例, 縫合不全 1 例) がみられた。

2. 減黄後値 (術直前値)

胆道ドレナージ施行後の術直前値と対照群とを比較すると, PF₄, B β , α_2 PI が高値で AT III, ELT が低値であった (Table 5)。

II. 手術侵襲

手術時間と PLT, PT, APTT, FBG, AT III, FPA, B β との手術前後での変化率 (Δ %) には相関は見られなかったが, 術中出血量と PLT の変化率 (Δ %) との間に $n=12, r=0.6377, y=0.0068x+6.840, p<0.05$ で相関関係を認めた (Fig. 1)。しかし PT, APTT, FBG, FPA, B β との術前後での変化率との相関関係はみられなかった。また手術時間, 術中出血量と術後合併症との間に相関はみられず, また手術時間と術中出血量も $r=0.3682$ で相関しなかった。

III. 術後経過

1. PLT

I 群でほとんど基準値内で推移したが, II 群では術直後に激減し第 3 病日には $11.1 \pm 1.47 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と最低値を示したが, 第 5 病日には $14.3 \pm 3.71 \times 10^4 / \mu\text{l}$ とほぼ基準値まで回復した。III 群では術直後 II 群よりさらに著明に減少し, 第 3 病日には $8.4 \pm 1.58 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と最低値を示し, その後も回復が遷延し, ようやく第 10 病日に $19.3 \pm 6.37 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と基準値まで回復した (Fig. 2)。

Fig. 1 Correlation of blood loss and decreasing ratio of the platelet count (PLT) during operation

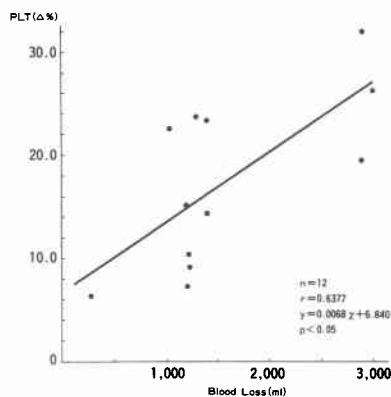
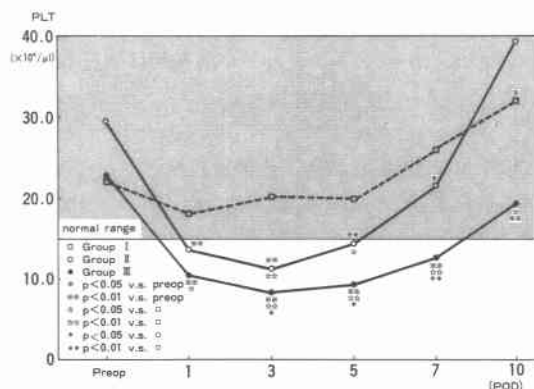


Fig. 2 Changes in platelet count (PLT)



2. β -TG, PF₄, TXB₂

ばらつきが多く一定の傾向は得られなかった。

3. PT

I 群では術直後に著減し第 3 病日には回復した。II 群, III 群もほぼ同様に経過し 3 群間に有意差はみられなかった (Fig. 3)。

4. APTT

Table 5 Results after choledochal drainage

	PLT ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	β TG (ng/ml)	PF ₄ (ng/ml)	PT (%)	APTT (sec)	FBG (mg/dl)	AT III (%)
preop (n=12)	26.5 \pm 8.09	86 \pm 94.8	34 \pm 10.2 \downarrow	98 \pm 4.0	34.8 \pm 3.44	191 \pm 47.6	68 \pm 14.5 \downarrow
control (n=6)	22.2 \pm 4.90	35 \pm 18.6	9 \pm 7.1 \downarrow	102 \pm 12.2	38.5 \pm 5.62	195 \pm 64.8	88 \pm 17.7 \downarrow
	FPA (ng/ml)	FDP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	B β (ng/ml)	PLG (%)	α_2 PI (%)	t-PA (ng/ml)	ELT (HR)
preop (n=12)	6.6 \pm 2.64	7 \pm 3.4	10.6 \pm 3.94 \downarrow	88 \pm 20.6	100 \pm 14.9 \downarrow	4.4 \pm 2.69	5.2 \pm 2.47 \downarrow
control (n=6)	7.4 \pm 4.48	6 \pm 3.9	5.4 \pm 2.34 \downarrow	85 \pm 12.7	87 \pm 6.4 \downarrow	3.5 \pm 3.39	9.0 \pm 1.80 \downarrow

mean \pm S.D. * $p<0.05$ ** $p<0.01$

Fig. 3 Changes in prothrombin time activity (PT)

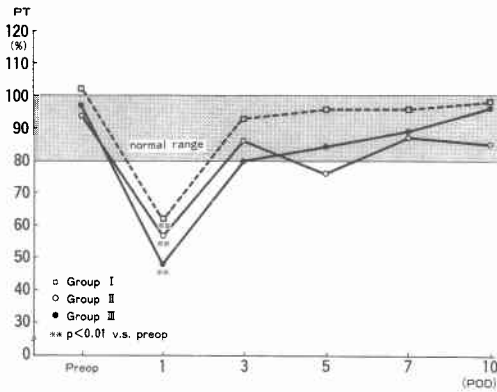


Fig. 4 Changes in activated partial thromboplastin time (APTT)

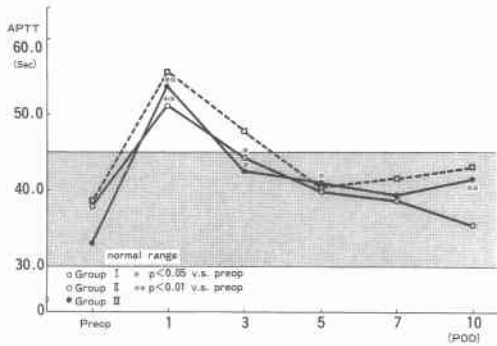


Fig. 5 Changes in fibrinogen (FBG)

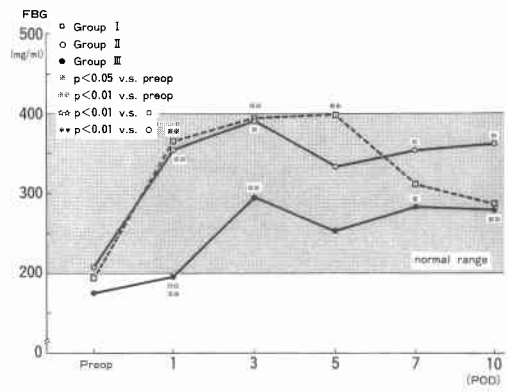
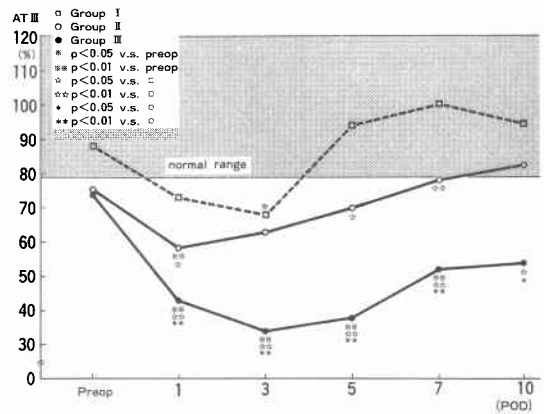


Fig. 6 Changes in antithrombin III (AT III)



I群では術直後に 55.7 ± 18.27 secと著明に延長し、第5病日 40.4 ± 6.61 secと基準値内に回復した。II群、III群もI群とほぼ同様に推移し、3群間に有意差はみられなかった (Fig. 4)。

5. FBG

3群ともほぼ基準値内の推移であったが、I群では術直後 355 ± 71.0 mg/dlに著増、以後高値に推移し、第7病日に術前値まで回復した。II群でも術直後に著増し以後高値に推移し、第10病日も依然高値を示し術前値には復さなかった。一方III群では術直後は 195 ± 45.0 mg/dlと増加せず ($p < 0.01$ 対I群, $p < 0.01$ 対II群), その後やや増加するも他群と比較して低値傾向を示した (Fig. 5)。

6. AT III

I群では第3病日に $68 \pm 8.5\%$ と最低値を示したが第5病日には基準値へ復帰した。II群では術前より低値を示し、術直後 $58 \pm 7.5\%$ とさらに低下 ($p < 0.05$ 対I群)したが以後徐々に回復し、第7病日には $78 \pm$

10.2% とほぼ基準値まで回復した。III群も術前より低値を示したが、術直後さらに低下、 $43 \pm 7.6\%$ となった ($p < 0.01$ 対I群, $p < 0.01$ 対II群)。さらに第3病日には $34 \pm 8.6\%$ と最低値を示したが以後も回復せず、第10病日に至るも $54 \pm 21.2\%$ と著明に低値であった (Fig. 6)。

7. FPA

I群では術直後著増し以後漸減し、第7病日に術前まで回復した。II群、III群ではI群より回復が遅延する傾向を示したが、ばらつきが多く3群間に有意差はみられなかった (Fig. 7)。

8. B β

I群では術直後 24.5 ± 11.8 ng/mlと著増し、以後高値を推移し、第10病日も術前値へは復帰しなかった。II群、III群ともI群とほぼ同様に推移し、3群間に有意差を認めなかった (Fig. 8)。

9. PLG

Fig. 7 Changes in fibrinopeptide A (FPA)

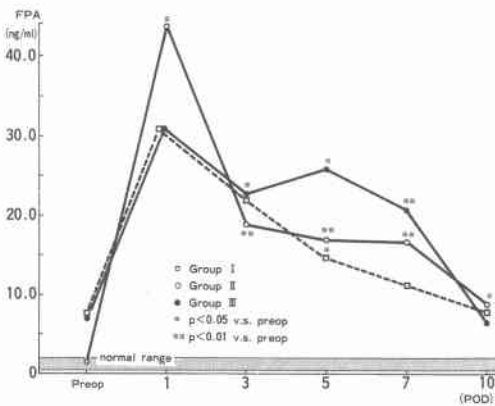
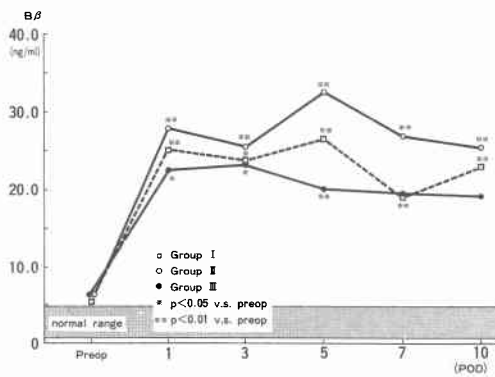


Fig. 8 Changes in fibrinopeptide Bβ₁₅₋₄₂ (BB)



I 群はほぼ基準値内で推移し著明な変化はみられなかった。II 群では術直後55±16.0%に著減したが、第5病日には基準値まで回復、III群もII群とほぼ同様に推移した。

10. α₂PI, t-PA, ELT

I 群, II 群, III群とも著変なく、また3群間に有意差はみられなかった。

11. 血算, 生化学検査所見

術後WBC, GOT, LDHの上昇をみた。LDHではI群とIII群間に有意差を認めたが、他は一定の傾向はみられなかった (Table 6)。

考 察

閉塞性黄疸と血液凝固障害との密接な関係を示す報告は多数みられる^{4)~9)}。本稿では若干視点を異とし、侵襲に対する生体反応としての血小板、凝固、線溶系との観点より閉塞性黄疸に対し、術前減黄がどのような効果があるか、そして手術侵襲が加わった場合術後はどのように変化するか、さらに術後合併症との関係について詳細に検討した。

武田ら¹⁶⁾によると閉塞性黄疸では、1) ビリルビンおよび胆汁酸の直接作用、2) ビタミン K 吸収障害、3) 胆道感染、4) 脂質代謝異常、5) 肝細胞障害による凝固因子産生障害などにより血液凝固系が障害を受けるとされる。従来より閉塞性黄疸では腸管への胆汁流入が途絶するので、腸管内胆汁酸欠如によりビタミン K の吸収が障害され、ビタミン K 依存性凝固因子(第II,

Table 6 Laboratory findings

	preop	1	3	5	7	10
WBC (×10 ³)	5860±1424.1	11000±1662.8**	11577±4385.1*	10840±1939.8**	10350±3337.2*	13550±7654.8
	6271±1747.1	13143±7187.2*	11533±5938.9	10620±4659.6*	8967±3613.7	9929±3821.3
	6733±1083.8	15040±5948.8*	11217±5395.7	7100±2176.0	5920±3225.2	6400±1389.2
RBC (×10 ⁴ /ml)	440±74.7	421±63.9	453±81.0	464±57.9	465±61.0	437±41.7
	402±48.3	437±53.0	382±35.2	428±67.5	417±42.2	395±63.1
	443±26.3	441±62.7	397±50.4	401±51.9	428±63.2	396±53.8
GOT (IU/L)	28±7.1	81±29.9*	78±57.6	55±15.9*	39±15.9	54±35.8
	60±19.3	99±31.3*	64±22.5	43±22.5	41±20.4	54±19.9
	37±23.2	114±116.6	72±62.0	54±11.6	64±31.8	53±12.5
GPT (IU/L)	17±4.0	29±9.8	18±5.7	24±13.0	19±9.5	28±19.7
	36±15.5	35±8.8	28±17.6	34±33.2	26±19.9	32±25.5
	26±20.4	59±49.4	39±32.1	37±15.1	62±28.4*	58±26.6*
LDH (IU/L)	276±43.9	480±92.8**	500±109.5**	565±164.3*	446±82.6**	421±83.5*
	303±65.5	545±121.1**	439±105.2*	437±159.3	376±78.3	373±122.9
	245±25.7	386±59.4**	341±67.1*	307±72.8	355±61.4**	302±37.7*
TB (mg/dl)	3.6±3.20	4.9±3.09	6.4±5.17	8.7±8.10	7.9±7.95	11.6±13.0
	3.7±1.55	4.8±2.07	3.7±1.69	2.2±0.98	2.2±1.34	1.7±0.89*
	0.7±0.24	1.7±0.86*	2.5±1.56	3.1±2.53	1.6±0.99	1.2±0.61
BUN (mg/dl)	12±3.9	18±9.7	18±6.4	17±4.1	15±5.4	22±8.7
	15±5.0	14±5.2	10±4.2	14±6.4	13±5.3	12±6.6
	15±2.8	11±4.0	13±5.3	11±4.9	10±4.8	14±2.3
CREA (mg/dl)	0.9±0.22	1.1±0.64	1.2±1.07	0.8±0.24	0.7±0.28	0.8±0.28
	0.8±0.28	1.0±0.12	0.8±0.18	0.6±0.30	0.7±0.13	0.7±0.20
	0.8±0.26	0.9±0.31	0.9±0.12	0.7±0.21	0.8±0.21	0.7±0.25

Group III : upper, Group II : middle, Group I : lower mean±SD.

*p<0.05 vs preop **p<0.01 vs preop

VII, IX, X因子), および凝固阻止因子 (protein C および S) が欠乏して致命的な出血傾向が出現することが知られていた¹⁰⁾¹¹⁾。しかしこの問題は現在ではビタミン K 製剤投与によりほぼ解決したとされている。

さらに閉塞性黄疸では脂質代謝が障害され、大量の脂質が血中に増加し¹²⁾、とくにリン脂質の一部は強い凝固活性を示すとされる。またアラキドン酸はトロンボキサン A₂の素材となり、トロンボキサン A₂は強力な血小板凝集作用を示す¹³⁾。そして閉塞性黄疸により肝細胞が高度に障害されると肝での凝固因子産生が障害され、とくに半減期の短いビタミン K 依存因子を中心に第 V 因子、第 VII 因子¹⁴⁾、AT III, FBG, PLG, α_2 PI などが減少するとされている¹⁵⁾。そこでまず術前胆道ドレナージによる減黄の効果について検討した。

総ビリルビン濃度20mg/dl 以上の高度黄疸群では血小板系では血小板数減少こそ示さなかったが β -TG, PF₄が上昇して血小板凝集放出反応の亢進を示していた。凝固系では FPA の上昇, PT および AT III の低下, FBG はむしろ低下と外因系凝固機転活性化によるトロンビン作用の亢進、すなわち過凝固状態を示していた。線溶系では FDP, B β が上昇し, PLG, α_2 PI が低下したが t-PA は変化しなかった。t-PA の上昇は 1 次線溶亢進を意味するが t-PA は正常で α_2 PI が低下していたので過凝固状態の結果形成された微小血栓を溶解する 2 次線溶が亢進して PLG が消費減少したのと思われた。

一方、総ビリルビン濃度20mg/dl 未満の軽度黄疸群では血小板系では β -TG, PF₄が上昇し高度黄疸群と著差はないが、凝固系では FPA の上昇はみられるものの PT, AT III は正常で, FBG はむしろ上昇していた。分子マーカーレベルの軽度の過凝固状態と思われた。線溶系では FDP, B β の上昇がみられたが PLG の低下はなく、軽度の線溶亢進を示していた。

以上より減黄前はビタミン K 投与にもかかわらず過凝固状態を示していたが、TB が20mg/dl 以上の高度黄疸例では PT, AT III, FBG の低下を伴う高度の変化がみられたのに対して、TB が20mg/dl 未満では分子マーカーレベルの軽度の変化を示したにすぎなかった。

次に胆道ドレナージによる減黄の効果について検討した。減黄に 8 日から 61 日、平均 34 ± 17.4 日を要し、手術直前の TB 値は 3.8 ± 2.41 mg/ml を示した。しかし血小板系では β -TG, PF₄が高値を示し血小板凝集能が依然亢進状態にあることを示していた。凝固系で

は過凝固状態は鎮静化していたが、AT III は依然低値を示していた。線溶系では B β が依然高値で線溶も依然亢進状態にあると思われた。

一般に閉塞性黄疸症例では胆道ドレナージを行い減黄してから根治的切除術を施行するのが安全とされている^{16)~19)}。しかし閉塞性黄疸の大多数を占める悪性疾患では減黄期間中にも腫瘍が発育し、減黄期間中に腫瘍が根治手術が不可能なほど増大してしまった症例もみられ、問題が多い。根治性の面からは早期に手術することが望ましいが、手術時期については一定の見解が無いのが現状である。一応教室では総ビリルビン値が 5mg/dl 未満に低下した時期を手術の時期と考えている。しかし減黄後といえども過凝固状態こそ改善を示してはいるものの血小板、線溶系は依然活性状態にあり、AT III も低値で、対照と比較して、risk の多い術前状態が依然継続していることを示していた。この状態に根治手術が施行された結果、術直後は PLT, PT, AT III, PLG が著減し、APTT, FBG, FPA, B β が著増して高度の過凝固状態を示した。また術中出血量と血小板減少率とが相関関係を示した。

著者らの食道癌根治的切除例での検討によれば食道癌の手術のような high risk 手術の術後は過凝固状態が出現し、手術時間と PLG 減少率、術中出血量と PLT 減少率および PT 減少率とが相関関係を示した⁹⁾。閉塞性黄疸の手術では食道癌の手術と若干結果が異なったが、両者とも手術時間、出血量ともほぼ同様であったこと、また術後の過凝固状態は手術術式と無関係である⁹⁾ので、両者の差は術前の状態、すなわち肝予備力の差が影響したのと考えられた。

術後の過凝固状態は対照の胃癌症例でも極く軽度であるが観察された。しかし II 群, III 群ではとくに PLT, AT III が I 群と比較して有意に低値を示し、また II 群と III 群とを比較すると III 群の方が PLT, AT III とも有意に低値であった。III 群は術後 MOF や縫合不全を合併した症例であり、術直後に PLT や AT III が著減したことと術後合併症発生との間に何らかの関係が示唆された。MOF はともかく縫合不全の発生には手術手技的な要因が大きいと思われるが、手術手技以外の全体的要因の反映として過凝固状態の関与も考えられた。逆に、縫合不全発生例では endotoxin や chemical mediator の影響で凝固系が活性化されるので、過凝固状態は縫合不全の原因および結果の双方に深く関係していると思われた。いずれにせよ術直後に PLT や AT III の著減例では MOF や縫合不全および DIC 合

併の危険性があるので注意が必要と思われた。

さて術後の過凝固状態の回復はII群ではPTやAPTTでは第3病日、PLT、PLGは第5病日に基準値まで復帰し、AT IIIも術後10日に基準値まで回復したが、FPAやB β は第10病日に至るも回復せず、分子マーカーのレベルでの過凝固状態は依然継続していた。

一方III群ではAT IIIは第10病日でも基準値へは復帰せず、PLTも第10病日によりやく基準値へ達したものの、I、II群と比較して有意に低値であった。またFPAやB β も基準値へは復帰しなかった。FBGの推移は他のパラメーターと多少異なり、I群やII群では術後上昇したが、III群では術前より低値を示し、術直後も上昇せず他群より有意に低値であった。おそらく術前より消耗枯渇して上昇できなかったものと思われた。いずれにせよMOFや縫合不全合併例では過凝固状態の遷延傾向が観察された。

文 献

- 1) 神前五郎：DICとその治療。外科治療 49：398—407, 1983
- 2) 薄場 彰：消化器外科術後の血液凝固障害。消外 11：1864—1865, 1988
- 3) 薄場 彰, 元木良一, 渡辺正俊ほか：胸部食道癌開胸開腹切除術後のhypercoagulable state。日胸外会誌 38：401—411, 1990
- 4) Pain JA, Cahill CJ, Bailey ME： Perioperative complications in obstructive jaundice; therapeutic considerations. Br J Surg 72：942—945, 1985
- 5) Kambayashi J, Ohshiro T, Mori T et al： Hemostatic defects in experimental obstructive jaundice. Jpn J Surg 15：75—85, 1985
- 6) Gur I, Vinograd I, Dgani Y et al： Obstructive jaundice due to inspissated bile following disseminated intravascular coagulation. Isr Med

- Sci 22：448—450, 1986
- 7) Francis JL, Armstrong DJ： Acquired dysfibrinogenaemia in liver disease. J Clin Pathol 35：667—672, 1982
- 8) Rock WAJ： Laboratory assessment of coagulation disorders in liver disease. Clin Lab Med 4：419—442, 1984
- 9) 尾関恒雄, 森田 翼, 水野修一ほか：閉塞性黄疸の基礎と臨床。臨と研 62：2150—2156, 1985
- 10) 武田成彰, 大里敬一：黄疸と血液凝固。消外 10：1953—1962, 1987
- 11) Ratnoff OD： Hemostatic mechanism in liver disease. Med Clin North Am 47：721—736, 1963
- 12) Seidel D： Hyperlipoproteinemias and liver disease. Adv Exp Med Biol 38：143—153, 1973
- 13) MacFarlane RG： An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. Nature 202：498—499, 1964
- 14) Orlando M, Casalbore P, Camagna A et al： Factor VII in liver cirrhosis. Haemostasis 11：73—78, 1982
- 15) 阿部要一：閉塞性黄疸における凝固, 線溶, 補体系の変動, とくに胆道感染および手術侵襲の影響について。日外会誌 82：469—482, 1981
- 16) 吉村明文：閉塞性黄疸における網内系機能並びに凝固線溶系機能の変化, とくに黄疸軽減手術後の可逆性について。肝臓 28：1315—1325, 1987
- 17) 栗原英二, 植松義和, 高田育明ほか：閉塞性黄疸に対する減黄術と血液凝固線溶系機能の変動。腹部救急診療の進歩 7：69—74, 1987
- 18) 中川国利, 大和田康夫, 大内清昭ほか：閉塞性黄疸例の黄疸解除および手術前後における凝血学的検討。現代医療 18：2712—2715, 1986
- 19) 小代正隆, 西 満正：閉塞性黄疸手術時の凝固線溶, Kallikerin-Kinin, Prostaglandinの動態とその意義。日消外会誌 18：1677—1686, 1985

Blood Coagulatory Disturbance in Perioperative with Obstructive Jaundice

Akira Usuba, Ryoichi Motoki, Mitsunori Takahara, Kazuhito Matayoshi, Zenjiro Watanabe,
Toshiyuki Takeshige, Akio Ohishi, Junichi Miura,
Yukio Endoh and Hitoshi Inoue
First Department of Surgery, Fukushima Medical College

To determine the relationship between blood coagulatory disturbance and obstructive jaundice, we studied the hypercoagulable state in 12 patients with obstructive jaundice due to pancreas head cancer, common bile duct cancer or chronic pancreatitis who had undergone radical resection after choledochal drainage. Before the choledochal drainage, the hypercoagulability was higher in patients with more than 20 mg of total bilirubin (TB) per dl than in patients with less than 20 mg/dl. After the choledochal drainage, the hypercoagulable state

disappeared, while a low level of antithrombin III (AT III), slight platelet aggregation and fibrinolytic activity remained. The hypercoagulability increased markedly again immediately after the operation and a correlation between hemorrhage and the rate of decrease in platelet count (PLT) was noted. A marked decrease in PLT and/or AT III immediately after the operation often warned of multiple organ failure and/or insufficiency of anastomosis. The postoperative hypercoagulable state was reversed within a week in uneventful cases, while it was delayed in cases complicated by multiple organ failure and/or insufficiency of anastomosis.

Reprint requests: Akira Usuba First Department of Surgery, Fukushima Medical College
1 Hikarigaoka, Fukushima-city, 960-12 JAPAN
