

賦活凝固時間におよぼす急性呼吸性 pH 変化の 影響に関する実験的研究

岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室 (指導: 小坂二度見教授)

瀬 戸 甲 蔵

(平成2年11月9日受稿)

Key words: ヘパリン, 賦活凝固時間, 呼吸性アシドーシス, 呼吸性アルカローシス

緒 言

ヘパリンは、心臓手術における人工心肺使用時の抗凝固剤として広く臨床で使われており、術中の体外循環に際しては、正確で迅速なヘパリン活性の把握が必要である。賦活凝固時間 (Activated coagulation time, 以下 ACT) の測定が、この体外循環時のヘパリン活性を知るうえで有用であり、Hattersley¹⁾による紹介以来、ACT の有用性が数多く報告されている²⁻⁴⁾。しかし、体外循環時のヘパリン活性は、体温低下、血液希釈により影響をうけ、それにとまって ACT が変動することから、体外循環時の ACT の信頼性に疑問をもつ報告もみられる^{5,6)}。

一方、体外循環下開心術においては、さまざまな原因で酸塩基平衡に異常をきたすが、ヘパリンは電氣的にきわめて陰性の、陰イオン電解質の混合物であることから、体外循環時の酸塩基平衡異常が、ヘパリン活性を変化させる可能性がある。しかし、この酸塩基平衡異常と、ヘパリン活性の変化に関する研究報告はない。

本研究では、急性呼吸性アシドーシスおよびアルカローシスにとまって、ヘパリン化前後における ACT がどう変化するかイヌを用いて調べ、ACT におよぼす酸塩基平衡異常の影響について検討した。

材 料 と 方 法

実験材料には、雑種成犬16頭(体重18~26kg)を用いた。サイアミラール10mg/kgにて麻酔導入

し、気管内挿管後、半閉鎖循環式麻酔器と接続した。換気は、100%酸素吸入下に、Ohio anesthesia ventilator を用いて調節呼吸を行い、血液ガス分析で pH 7.35~7.45, P_aCO_2 40±5 mmHg に維持した。麻酔維持はケタミンの間歇的静脈内投与 (1 mg/kg) により、筋弛緩剤としてはバンクロニウムを用いた。大腿動静脈にカテーテルを挿入し、それぞれ、血圧持続モニター、ACT および血液ガス測定用の動脈血採取、輸液、薬剤静脈内投与に供した。動脈ラインには、ヘパリンを含まない生理食塩水 (生食) を間歇注入し、ライン内の血液凝固を防止した。心電図は、双極誘導にて連続モニターし、体温は加温ブランケットを用いて、直腸温で36~38℃に維持した。血液ガス分析には Blood Micro System-3[®] (Radiometer Co.) を用い、ACT 測定には自動測定装置 Hemochron 400[®] (International Technidyne Co.) を使用した。なお、ACT 測定用の試料血液量は3 mlとしたが、試料注入前の測定用テストチューブ、CA (Celite activated) 510[®](International Technidyne Co.)は室温下に保存した。

以上の操作終了後、以下に述べる実験を行い、呼吸性 pH 変化が ACT におよぼす影響を調べた。

実験-1) ヘパリン・ACT 用量反応曲線の作成

今回の実験における、血液試料へのヘパリン添加量を決定するため、16頭から無作為に6頭を選び、以下の方法によりヘパリン・ACT 用量反応曲線を求めた。調節呼吸開始後、循環動態が安定したのち、ガラス注射器に試料用とし

て動脈血 3 ml を採取し、その中へ、あらかじめマイクロシリング (Hamilton Co.) で計測しておいたヘパリンを添加し、ただちに ACT 測定用テストチューブに注入した。注入と同時に Hemochron のタイマーをスタートさせ、4 ~ 5 回強くテストチューブを振盪してから、Hemochron のチャンバー内へ入れた。ヘパリン添加量は、血液 1 ml につき 0, 3.3, 10, 16.7 μg の 4 種類とし、それぞれのヘパリン濃度における ACT を測定した。用いたヘパリンは、牛肺抽出ヘパリン (1 ml = 10mg, Upjohn Co.) である。

実験-2) 急性呼吸性アシドーシス実験

16頭のうち8頭のイヌ (アシドーシス群, 以下 A 群とする) を用いた。調節呼吸開始後、循環動態が安定したのち、ガラス注射器に動脈血を採取して、pH が、7.35~7.45 内にあることを確認し、同時に、注射器内の血液 3 ml を測定用テストチューブに注入して、ヘパリン添加前の ACT (以下 c-ACT とする) を測定した。さらに同じ血液から、ヘパリン濃度 10 μg/ml 血液の試料 3 ml をただちに作り、ヘパリン添加後の ACT (以下 h-ACT とする) を、別の Hemochron にて同時測定した。この一連の pH, c-ACT, h-ACT を 0 分値としたのち、1 回換気量 5 ml/kg, 呼吸数 5 ~ 6 回/分による低換気を連続 1 時間行い、急性呼吸性アシドーシス・モデルを作成した。この間、15分毎に血液を採取して pH, c-ACT, h-ACT を測り、それぞれ 15 分値、30 分値、45 分値、60 分値とし、低換気開始直前の 0 分値と比較検討した。

実験-3) 急性呼吸性アルカローシス実験

残り 8 頭 (アルカローシス群, 以下 B 群とする)

を用い、A 群と同様に、pH が、7.35~7.45 内における、最初の c-ACT, h-ACT を測定し 0 分値としたのち、1 回換気量 20ml/kg, 呼吸数 30~35 回/分による過換気を連続 1 時間行い、急性呼吸性アルカローシス・モデルを作成した。この間 15 分毎に pH, c-ACT, h-ACT を測定し、A 群同様に 0 分値と比較検討した。

なお、実験-2 および実験-3 の経過中に、血圧が著しく低下したり、心電図異常が頻回に認められた場合は、正常換気にもどし、それ以後の測定は中止した。また、実験-2 および実験-3 における血液採取量は、一頭につき計 50ml 以内にとどめ、生食による輸液速度は 2 ~ 3 ml/kg/hr に調節することで、実験経過中のヘマトクリ

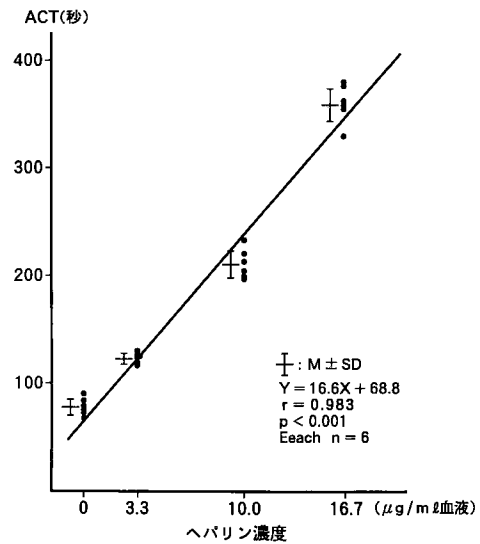


図1 ヘパリン・ACT 用量反応曲線

表1 ヘパリン濃度変化にともなう activated coagulation time (ACT) の変化

ヘパリン濃度 (μg/ml 血液)	6 頭における ACT 実測値							M ± SD (秒)
0	74	85	70	88	80	75	78.7 ± 6.3	* * *
3.3	122	119	125	128	117	123	122.3 ± 3.6	
10.0	234	213	198	206	201	221	212.2 ± 12.4	
16.7	356	331	357	379	358	375	359.3 ± 15.6	

* p < 0.001 (ヘパリン濃度別の比較で有意)

ット(Hct)値に変化をきたさぬようにした。

本研究で得られた、ACT の測定値は、平均値 (Mean, 以下 M) ± 標準偏差(SD) で示した。ヘパリン濃度別の ACT の比較は、Student's t-test により検定し、ACT と pH の相関は、Pearson の相関係数を用いて検定し、それぞれ $p < 0.05$ を有意差有りとした。

結 果

1) ヘパリン・ACT 用量反応曲線 (表 1, 図 1)

6 頭のイヌにおける、ヘパリン濃度別の ACT を表 1 にまとめた。表 1 の結果から求めた、イヌのヘパリン・ACT 用量反応曲線は、図 1 に示すごとく、極めてよい直線性を示し、ヘパリン濃度と ACT の間に、有意な正の相関 ($r = 0.983$, $p < 0.001$) を認めた。また c-ACT を約 3 倍の 200 秒以上に延長させるヘパリン量 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 血液) の添加によっても、h-ACT のばらつきは少なく (変異係数 = 5.8%), 以上の結果から、以後の実験における血液試料へのヘパリン添加量を、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 血液と決定した。

2) 急性呼吸性アシドーシス (A 群) における c-ACT および h-ACT の変動 (表 2, 図 2)

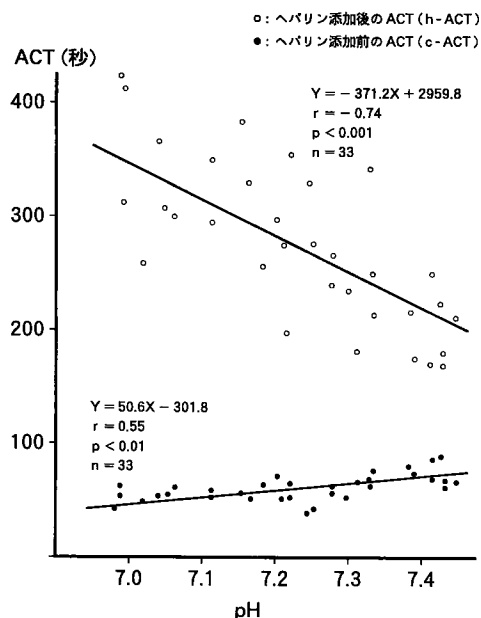


図 2 アシドーシス群 (A 群) における pH 変化にともなうヘパリン添加前後の ACT 変動

表 2 急性呼吸性アシドーシス (A 群) における c-ACT および h-ACT の変動

		pH, c-ACT, h-ACT の各 n=33								
0 分値	pH	7.39	7.38	7.44	7.43	7.41	7.41	7.43	7.42	
	c-ACT	77	83	71	68	73	91	70	94	
	h-ACT	183	213	207	179	244	179	183	221	
15 分値	pH	7.22	7.28	7.32	7.30	7.24	7.33	7.31	7.32	
	c-ACT	68	59	64	56	40	79	71	72	
	h-ACT	202	268	353	235	339	213	187	249	
30 分値	pH	7.20	7.15	7.22	7.21	7.11	7.28	7.18	7.25	
	c-ACT	73	58	54	53	53	65	65	46	
	h-ACT	302	387	363	282	354	241	260	277	
45 分値	pH	7.01		6.99	7.07	7.04	7.11	7.06	7.16	
	c-ACT	51	※	62	63	52	61	55	51	
	h-ACT	253		416	301	371	298	304	334	
60 分値	pH				6.98	6.99				
	c-ACT	※	※	※	43	56	※	※	※	
	h-ACT				317	406				

0 分値 = 低換気開始直前の値, c-ACT = ヘパリン添加前の ACT, h-ACT = ヘパリン添加後の ACT (ACT の単位: 秒)

※: 心拍数減少または不整脈のため測定しなかった箇所

表3 急性呼吸性アルカローシス (B群) における c-ACT および h-ACT の変動
pH, c-ACT, h-ACT の各 n = 31

0分値	pH	7.36	7.43	7.41	7.37	7.43	7.45	7.43	7.42
	c-ACT	76	93	91	69	78	93	75	98
	h-ACT	201	231	196	215	181	195	178	213
15分値	pH	7.48	7.51	7.57	7.51	7.61	7.57	7.53	7.58
	c-ACT	71	81	55	58	66	57	66	93
	h-ACT	223	268	225	221	193	230	203	209
30分値	pH	7.55	7.68	7.64	7.63	7.70	7.65	7.62	7.68
	c-ACT	77	77	54	71	82	91	78	91
	h-ACT	247	266	262	246	227	211	196	240
45分値	pH	7.60	7.76	7.70			7.79	7.70	7.72
	c-ACT	62	69	77	※	※	54	88	67
	h-ACT	227	313	269			247	230	308
60分値	pH	7.67							
	c-ACT	71	※	※	※	※	※	※	※
	h-ACT	222							

0分値=過換気開始直前の値, c-ACT =ヘパリン添加前の ACT, h-ACT =ヘパリン添加後の ACT
(ACTの単位: 秒)

※: 血圧低下または不整脈のため測定しなかった箇所

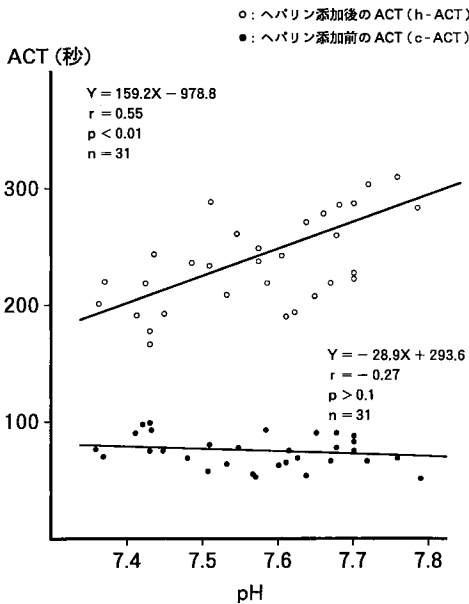


図3 アルカローシス群 (B群) における pH 変化
にともなうヘパリン添加前後の ACT 変動

A 群の8頭における, pH, c-ACT, およ
び h-ACT の15分毎の値を, 表2にまとめた。
表-2の結果から, pH 変化にともなう c-ACT,

および h-ACT の変動を図2に示したが, A 群
では, アシドーシスが進行するにしたがい, ヘ
パリン添加前の c-ACT と pH の間に, 有意な
正の相関 ($r=0.55, p<0.01$) が認められた。
また, A 群ではアシドーシスが進行するにした
がい, h-ACT は延長傾向を示し, ヘパリン添
加後の h-ACT と pH 間に, 有意な負の相関
($r=-0.74, p<0.001$) が認められた。

なお, A 群の8頭のうち, 15分毎の ACT 測
定が1時間以内に5回できたのは2頭のみで,
残り6頭は, 急性呼吸性アシドーシスの進行に
ともなって, 実験途中に心拍数の減少, または
不整脈を認めたため, その時点で正常換気にも
どし, 以後の測定は行わなかった。各イヌにお
いて, 測定しなかった箇所は, 表-2内の※印で
示した。

3) 急性呼吸性アルカローシス (B 群) にお ける c-ACT および h-ACT の変動 (表3, 図3)

B 群の8頭における pH 変化と, それにとも
なう c-ACT, および h-ACT の15分毎の変動を
表3にまとめた。表3の結果から, pH 変化に
ともなう c-ACT, および h-ACT の変動を図3
に示したが, B 群では, アルカローシスが進行

しても、c-ACT と pH の間に、有意な相関は認められなかった ($r = -0.27$, $p > 0.1$)。一方、B 群における h-ACT は、アルカローシスの進行にともなって延長し、h-ACT と pH の間に、有意な正の相関 ($= 0.55$, $p < 0.01$) が認められた。

なお B 群の 8 頭のうち、15分毎の ACT 測定が 1 時間以内に 5 回できたのは 1 頭のみで、残り 7 頭は、アルカローシスの進行にともなって、実験途中に血圧低下、または不整脈を認めため、その時点で正常換気にもどし、以後の測定は行わなかった。各イヌにおいて、測定しなかった箇所は、表 3 内の※印で示した。

考 察

体外循環では、フィブリノーゲンの人工回路内面付着、血小板の活性化、凝固活性因子の賦活化、溶血による赤血球からの ADP 放出などにより、急速に血栓形成がおきる。その結果、人工心肺酸素化器の機能低下や、動脈系の播種性微小血栓形成が生じるため、体外循環時には、凝固系の活性化を積極的に抑制する必要がある。強力な抗凝固作用をもつヘパリンの適切な使用は、プロタミンによるヘパリンの中和とともに、体外循環下開心術における凝固系の管理に重要である。

ヘパリンは α -2 グロブリンであるアンチトロンビン III (以下 AT-III) との複合体を、非可逆的に形成することで急速に抗凝固作用を発現する。この AT-III に対する親和性は、ヘパリンの分子量が小さいほど大きく、抗凝固作用も強くなるとされている⁷⁾。さらにヘパリンは、血中消失率⁸⁾、反応の個体差⁹⁾、投与前の凝固能⁴⁾により、その活性度が変化するといわれている。体外循環時には、血中のヘパリン活性度を頻りに測定し、抗凝固能を経時的に把握する必要がある。

ACT は、非常に変動しやすい全血凝固時間を、珪藻土に血液を接触させることにより安定化させたもので、ACT の測定は、ヘパリン活性のモニターとして、再現性のあるもっとも簡便な方法である。最近では、自動 ACT 測定装置 Hemochron の有用性が、開心術をふくめ臨床の各方面で報告されている⁹⁾。しかし、一方、

Dauchot ら⁴⁾は体外循環中の低体温により、また谷口ら⁵⁾は血液希釈により、それぞれ ACT と実際の血中ヘパリン濃度との間に、相関が失われると報告した。

今回の実験結果は、ACT が急性呼吸性 pH 変化によっても影響されることを示した。

1) 急性呼吸性アシドーシスにともなう c-ACT 短縮

今回の実験では、pH が低下するにしたがい、ヘパリン添加前の c-ACT は正常 pH における c-ACT に比べ有意に短縮した。このアシドーシスによる c-ACT 短縮の原因は不明であるが、下記の 3 点が推定される。

第 1 点は、アシドーシスによって Hct が上昇し、血液粘稠度が高まったことによる凝固時間の短縮である。アシドーシスによる Hct の上昇に関して、粕田ら¹⁰⁾は、Hct と pH 間に有意な負の相関があることを報告し、アシドーシスによる Hct 上昇の原因として、血漿から赤血球内への水分移動による赤血球の膨化を推定した。

また Shigemi¹¹⁾は、イヌの実験で、呼吸性アシドーシスが容量血管系の収縮をもたらす、毛細血管領域の血液量減少が、血液粘稠度を高めると報告している。

第 2 点は、アシドーシスによって、内因性カテコラミンの血中濃度が増加したことによる、血液凝固能の亢進である。今回の実験中にみられた不整脈の原因のひとつに、アシドーシスによる血中カテコラミン濃度の上昇が考えられる。カテコラミンによる血液凝固能の亢進に関して、Hardaway ら¹²⁾は、出血性ショックにおけるノルエピネフリンの役割を論じた報告のなかで、内因性カテコラミンの上昇が、肝からの凝固因子放出を増加させることを指摘した。

第 3 点は、pH 低下にともなって、血漿カルシウムイオン (Ca^{++}) 濃度が増加したことによる、凝固反応の亢進である。中村ら¹³⁾は、ヒトの血液を用いた *in vitro* の実験で、呼吸性 pH 変化時の血漿 Ca^{++} 濃度と pH 間に、有意な負の相関があると報告しており、アシドーシスによる血漿 Ca^{++} 濃度の上昇が、A 群における c-ACT 短縮の原因のひとつと考えられた。

以上、今回の実験結果は、呼吸性アシドーシ

スが存在すれば、ヘパリン投与前の実測 ACT が、正常 pH 時の ACT に比べ、短縮していることを指摘した。体外循環時において、ヘパリン投与前の ACT を評価する際に、呼吸性 pH 変化の存在に注意する必要がある。

2) 急性呼吸性アシドーシスにともなう h-ACT 延長

今回の実験では、アシドーシスが進行するにしたいがい、ヘパリン添加後の h-ACT は、正常 pH 時の h-ACT に比べ有意に延長した。この原因も不明であるが、次の2点が推定される。

第1点は、アシドーシスによって、ヘパリンと AT-III の親和性が増加したことによる、h-ACT の延長である。体外循環によって減少する AT-III を、新鮮凍結血漿の投与によって補ってやれば、ヘパリン活性が上昇し ACT が延長したという報告¹⁴⁾があるが、今回の実験中に、血液試料の AT-III が増加したことは考えられない。AT-III に対する親和性には、ヘパリンの分子量、分子構造などが影響し、なかでもヘパリンがもつ陰性荷電が大きいほど、強い新和性を示すことがいわれている⁹⁾。低換気による血中水素イオン濃度の上昇にともなって、ヘパリンの陰性荷電の強さが大きくなり、AT-III との新和性が増し、その結果 h-ACT が延長した可能性が考えられる。

第2点は、血中フィブリノーゲン分解産物(以下 FDP)の増加による、h-ACT の延長である。実験中にみられた A 群における心拍数減少の原因として、アシドーシスの急激な進行による心機能抑制が考えられた。この心機能抑制が心拍出量低下をきたし、微小循環系の血流障害を招いた可能性がある。この微小循環系の血流障害により、微小血栓が形成され、その結果、A 群における FDP の血中濃度が、時間経過とともに漸増した可能性が考えられた。FDP には、凝固系第 X 因子とトロンビンに対する阻害作用があり、ヘパリンの抗トロンビン作用を相加的に増強させ、A 群における h-ACT を延長させたかもしれない。

3) 急性呼吸性アルカローシスにともなう h-ACT 延長

今回の実験では、アルカローシスが進行する

にしたがい、正常 pH 時に比べ、h-ACT が有意に延長した。原因は不明であるが、次の2点が推定される。

第1点は、心拍出量低下による血中 FDP の増加である。B 群において、過換気を中止したおもな原因は、血圧低下であったことから、B 群においても A 群同様、心拍出量の低下をきたしたと考えられる。ただし、B 群における心拍出量低下の原因としては、低炭酸ガス血症による心機能抑制とともに、実験で用いた過換気自体による、機械的循環抑制も考えられた。

第2点は、血漿 Ca^{++} 濃度の漸減によって、血液凝固反応が抑制されたことである。中村ら¹³⁾が指摘したように、アルカローシスの進行にともなって、血漿 Ca^{++} 濃度は減少する。しかし、その減少程度が、c-ACT を延長させるものではないことは、図-3 に示した B 群の結果から明らかである。このアルカローシスによる血漿 Ca^{++} 濃度の減少が、ヘパリンを添加することによって相加的に増強され、h-ACT を延長させた可能性がある。このヘパリン添加による Ca^{++} 濃度減少に関して、Goto ら¹⁵⁾は犬を用いた *in vitro* の実験を行い、10単位/ml 血漿のヘパリン添加で血漿 Ca^{++} 濃度は約 7% 減少したと報告し、このヘパリン添加による Ca^{++} 濃度低下の機序として、ヘパリンと血漿中の Ca^{++} 間で、静電結合がおきることを推定している。

ヘパリンに関する研究は、生体内での抗凝固能に関連したものは多いが、ヘパリンの薬力学的性状におよぼす pH の影響を調べた報告はなく、以上述べた今回の実験結果の原因は、推定の域を出ない。A 群と B 群における、pH 変化にともなう ACT 変動の原因を、一元的に説明するのは困難と思われた。

体外循環下開心術においては、人工心肺灌流液への重炭酸ナトリウム添加、人工心肺回路内への炭酸ガス混入、循環動態の急激な変化による末梢循環不全、灌流液による血液希釈などの影響で、呼吸性にも代謝性にも、酸塩基平衡の異常をきたす。今回の研究結果は、ヘパリン投与後の ACT を評価するとき、pH 異常が存在すれば、その時点の実測 ACT は、実際の血中ヘパリン濃度に相当する ACT より、延長して

いることを指摘した。

このことは、体外循環終了時、プロタミンでヘパリンの中和を行う際に、とくに注意しなければならない。ヘパリン中和法としては、中和直前の ACT を測定し、患者個々のヘパリン・ACT 用量反応曲線から、血中のヘパリン残存量を推定して、プロタミン投与量を決める Bullら¹⁶⁾の方法が、一般に行われている。しかし今回の研究結果は、pH 異常が存在する場合、この方法で求めたヘパリン残存量の推定値が、実際の血中ヘパリン量より過剰に評価されることを示した。プロタミンの副作用として、循環抑制と術後出血が報告されている^{17,18)}が、ヘパリン残存量の過剰評価は、プロタミンの過剰投与をまねき、これら副作用の発現が増える。ヘパリンを中和する際には、ACT とともに、血中ヘパリン濃度を測定して、プロタミン投与量を決める必要があると思われた。

結 論

本研究では、急性呼吸性アシドーシスおよび

アルカローシスにともなう ACT の変動を、イヌの血液を用いて検討した。

急性呼吸性アシドーシスにおいて、ヘパリン添加前の ACT は、正常 pH 時の ACT に比べ有意に短縮した。一方、ヘパリン添加後の ACT は、アシドーシスの進行にともなって有意に延長した。急性呼吸性アルカローシスにおいては、正常 pH 時の ACT に比べ、ヘパリン添加前の ACT に、有意な変動を認めなかったが、ヘパリン添加後の ACT は、有意に延長した。

急性呼吸性 pH 変化にともなう、ACT の変動に関する機序としては、いろいろな要因が考えられたが、体外循環に際して、ACT を評価するとき、酸塩基平衡異常の影響を考慮する必要がある。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室小坂二度見教授に謹んで感謝の意を表します。また多大なご協力をいただいた同教室山田輝夫先生、小坂 誠先生ならびに教室員各位の皆様には深甚な謝意を表します。

文 献

- 1) Hattersley PG : Activated coagulation time of whole blood. JAMA (1966) **196**, 436—440.
- 2) Hill JD, Dontigny L, Leval M and Mielke CH : A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation. Ann Thorac Surg (1974) **17**, 129—134.
- 3) 弓削一郎, 藤井尚文, 山田 学, 安西信行 : ヘパリンおよびプロタミンの適正投与量に関する検討。胸部外科 (1979) **32**, 337—340.
- 4) Dauchot PJ, Moettus LB, Ravinovitch A and Ankeney JL : Activated coagulation and activated partial thromboplastin times in assessment and reversal of heparin-induced anticoagulation for cardiopulmonary bypass. Anesth Analg (1983) **62**, 710—719.
- 5) 谷口一男, 氏原良和, 宮本光郎, 都 正彦, 早野良生, 野口隆之, 本田夏生, 葉玉哲生, 調 亟治 : 体外循環下開心術の血漿ヘパリン濃度測定とその意義。麻酔 (1986) **35**, 616—622.
- 6) Gravlee GP, Case LD, Angert KC, Rogers AT and Miller GS : Variability of the activated coagulation time. Anesth Analg (1988) **67**, 469—472.
- 7) O'Reilly RA : Anticoagulant, antithrombotic, and thrombolytic drugs ; in The Pharmacological Basis of Therapeutics, Gilman, Goodman and Gilman eds, Macmillan Publishing Co., New York (1980) pp 1348—1353.
- 8) Glass DD : Management of blood and coagulation ; in Cardiac Anesthesia, Kaplan ed, Grune & Stratton, Inc. Orlando, Florida (1983) pp 441—465.
- 9) 落合陽治, 若林隆信, 松田力哉, 香曾我部義則, 水川俊一, 阿部晋也, 時岡宏明, 小坂二度見 : ACT モニターと EVAL 膜使用による減量および無抗凝固剤透析。ICU と CCU (1983) **7**, 1223—1230.

- 10) 粕田晴之, 米沢一也, 清水礼壽, 佐藤理一郎, 吉沢由利子, 井上荘一郎: 呼吸性アルカローシスおよびアシドーシスの血清電解質および Hct に及ぼす影響. ICU と CCU (1983) 臨時増刊, 143-144.
- 11) Shigemi K: Vascular responses to hypercapnea in anesthetized dogs. J Anesth (1988) 2, 1-7.
- 12) Hardaway RM, Neimes RE, Burns JW, Mock HP and Trenchak PT: Role of norepinephrine in irreversible hemorrhagic shock. Ann Surg (1962) 156, 57-60
- 13) 中村匡信, 福島和昭, 石川順子: 全カルシウム量および pH の変動の血中カルシウムイオン濃度に及ぼす影響. 麻酔 (1981) 15, 1374-1379
- 14) Burnette RE, Shupack RC, Poutius J and Rao KK: In vitro effect of fresh frozen plasma on the activated coagulation time in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Anesth Analg (1988) 67, 57-60.
- 15) Goto H, Kushihashi T, Benseu KT, Tato H, Fox DK and Arakawa K: Heparin, protamine and ionized calcium in vitro and in vivo. Anesth Analg (1985) 64, 1081-1084.
- 16) Bull BG, Huse WH and Brauer FS: Heparin therapy during extracorporeal circulation. The use of a dose reponse curve to individualize heparin and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg (1975) 69, 685-689.
- 17) Casthely PA, Abrams LM, Aaron D, Goodman K and Fyman PN: Hemodynamic changes after the administration of protamine. Anesth Analg (1986) 65, 78-80.
- 18) Ellison N, Edmunds LH and Colman RW: Platelet aggregation following heparin and protamine administration. Anesthesiology (1978) 48, 65-68.

**The effects of acute respiratory pH changes on the activated
coagulation time**

Kozo SETO

Department of Anesthesiology and Resuscitology,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. F. Kosaka)

The effects of acute respiratory acidosis and alkalosis on the activated coagulation time (ACT) of both pre-heparinized and post-heparinized blood samples were studied in adult mongrel dogs.

The ACT of pre-heparinized samples, compared with the ACT at a normal pH, was significantly shortened with the progression of acidosis. The correlation coefficient between the ACT of pre-heparinized samples and the pH values during acidosis was 0.55 ($p < 0.01$). During alkalosis, however, the ACT of pre-heparinized samples showed no significant changes. On the other hand, the ACT of post-heparinized samples, compared with the ACT at a normal pH, showed significant prolongation with the progression of both acidosis and alkalosis. The correlation coefficient between the ACT of post-heparinized samples and the pH values was -0.74 ($p < 0.001$) during acidosis, and was 0.55 ($p < 0.01$) during alkalosis.

These results indicate that, although the mechanism of the alteration of ACT due to the acute respiratory pH changes seemed to be multifactorial, the ACT in the presence of pH abnormality does not reflect the actual blood concentration of heparin correctly.