

大量輸血に伴う血小板数減少に関する臨床的 並びに実験的研究 とくに血小板塊形成因子について

岡山大学医学部第二外科教室（主任：砂田輝武教授）

北 村 齋

〔昭和39年12月24日受稿〕

目 次

第1章 緒 言

第2章 実験的並びに臨床的研究

第1節 観察材料および検査方法

第2節 検査成績

第3章 総括並びに考按

第4章 結 論

第1章 緒 言

近年麻酔学の進歩、化学療法の発達、さらには術中術後の患者管理の進歩などにより、手術適応の範囲が著しく拡大され、手術侵襲も非常に大きくなり、輸血需要性が増大したが、これに加えて血液銀行の発達に伴う血液供給の容易化と相まって、輸血は容易にかつまた大量に行い得るようになった。しかし、それに伴って大量輸血、とくに保存血大量輸血を行った際の副作用としての出血傾向が、あらたに問題となるに到った¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

保存血大量輸血を行った際にみられる出血傾向は、適合した血液を用いた際にも、比較的短時間のうちに大量の輸血を行った場合に発生をみる。そして手術創面のみならず、皮膚、皮下、胸腔内、腹腔内など全身に異常出血をみ、血圧は低下し、さらに輸血を行つても回復のきざしがみられず、時には輸血をすればするほど出血を来し、輸血が出血を呼ぶようになることがあり、しばしば致命的な結果を招く重大な副作用となる。

これら出血傾向の発現の原因については諸家により種々論じられているが³⁾⁶⁾⁸⁾、砂田⁹⁾ (1957) は、1) 血小板数減少、2) 凝固能力の低下せる保存血の注入、3) クエン酸塩蓄積による低カルシウム血症、4) 線維素溶解現象、5) 血管因子障害などをあげている。しかし保存血大量輸血を行った際に認められる血小板の急激な減少が、この成因の1つとなることについては今日異論のないところであろう。

著者は、保存血大量輸血時の血小板数減少の成因

について、さらに追求のため実験中、1958年、保存血大量輸血受血者の血漿中に血小板塊が頻回に現われることを発見し、この血小板塊形成因子の本態について、種々の検討を行つた結果、一応の結論を得たので、以下その成績をのべる。

第2章 実験的並びに臨床的研究

第1節 観察材料および検査方法

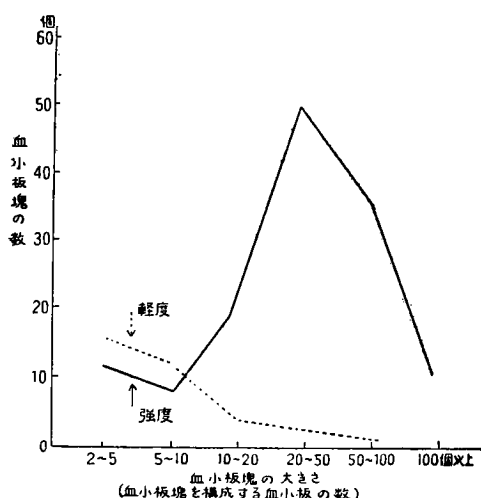
第1項 実験方法および実験材料

1. 血小板分離方法 使用器具はすべてシリコン（東芝 TS904 撥水シリコン）にて non-wettable としたものを使用した。採血には静脈より、抗凝固剤として1% Sequesterene-Na₂ (EDTA) 液を使用し、抗凝固剤と血液との比1:9の割合にて採血したのち、1000回転10分間遠沈し、その上清を採取し、さらに1000回転10分間遠沈し、赤血球をほぼ完全に除去したのち、2000~2500回転15分間遠沈し、血小板を得る。これに1% EDTA 生理的食塩水を加え、血小板数 $2 \sim 5 \times 10^5 / \text{mm}^3$ に稀釈し、血小板の1% EDTA 生理的食塩水浮游液を作製した。この血小板浮游液は使用に先立ち鏡検し、血小板凝集を認めないことを確認したのち使用した。

2. 血小板塊形成の観察およびその表現方法 血小板の1% EDTA 生理的食塩水浮游液と各種被検血漿とを、シリコンにて処置した小試験管内にて1:10の割合に混じ、37°C 恒温水槽中にて60分間放置したのち、500回転2分間遠沈し、軽く振盪し、その一滴をシリコン 処置スライドグラス上にとり、

位相差顕微鏡にて観察した。いま保存血大量輸血受血者血漿を採取し、これにこれまで輸血を受けた経験のない受血者より輸血前に、またはこれと赤血球同型の健康男子より採取作製した血小板の1% EDTA 生理的食塩水浮游液を incubate したのち、位相差顕微鏡で観察すると、単在する血小板に混つて大きな血小板塊を高率に認める(写真1, 写真2)。かかる血小板塊形成の表現方法として、著者は縦軸に血小板塊の数を、横軸に血小板塊を構成している血小板数ととり、血小板塊の大きさと数との相関関係をもつて比較表現した(第1図)。観察には位相

第1図 血小板塊形成の評価方法



差顕微鏡 200 倍にて、シリコン処置スライドガラス上 $18 \times 18 \text{ mm}^2$ 中の血小板塊の数を測定した。またシリコン処置スライドガラス上 $18 \times 18 \text{ mm}^2$ 中の全血小板数を 100 とし、血小板塊を形成している血小板数との割合を計算し、血小板塊形成率とした。

3. 保存血作製並びに輸血方法、実験動物として 8~15 kg の成犬を使用した。保存血は成犬より無菌的に採血し、4~6°C 氷室に保存せるものを使用した。抗凝固剤として全血 100 cc につき ACD 液 25 cc を添加した。これの使用に先立ち、実験犬と交叉試験を行ない、完全に適合せることを確認ののち実験に使用した。なお使用した抗凝固剤としての ACD 液の処方、下記の通りである。

クエン酸ナトリウム (日局)	0.33 g
クエン酸 (日局)	0.12 g
ブドウ糖 (日局)	0.33 g
注射用蒸留水	25.0 cc

実験犬はすべてラボナールにて静注麻酔したのち

気管内挿管を行ない、充分酸素を吸入せしめ、途中ラボナールを少量あて追加して麻酔深度を可及的一定ならしむるようにした。これらの犬に循環血液量の約 0.8~2 倍の適合保存血を股静脈より輸血し、同時に反対側の股静脈より輸血量と同量の脱血を行なった。

4. プロトロンビン液 血漿 1 cc 毎に 100 mg ずつの硫酸バリウムを加え遠沈し、沈渣に原血漿の約 1/20 量の生理的食塩水を添加し遠沈す。ついで沈渣に原血漿の 1/5 量の生理的食塩水を加え遠沈し、沈渣に原血漿の 1/5 量の蒸溜水を加え遠沈後、えた沈渣に 0.2M クエン酸ソーダを原血漿量の 1/10 加えて、25°C 温浴中で 5~10 分間攪拌し遠沈、上清をうる。さらにこの沈渣に原血漿の 1/5 量の 0.2M クエン酸ソーダを加え遠沈を行ない、上清をうる。こうしてえた上清を透析膜につつま、pH 8.0 の磷酸緩衝液に 24 時間 4°C で透析後、1% 醋酸を加えて pH 5.1 に調整、遠沈し沈渣に pH 7.3 の生理的食塩水を少量加えて溶解し、これと同量の飽和硫酸アンモニウム液を加え 1 時間後に遠沈し、上清を生理的食塩水に対し 4°C で 24 時間透析して作製した¹⁷⁾。

5. フィブリノーゲン液 バリウム血漿に飽和食塩水を加え遠沈。沈渣をもとのバリウム血漿の 1/5 量の 0.1% 蔞酸カリ溶液に溶解させ、5% 蔞酸カリ液 1: 生理的食塩水 9 の混合液に対して 24 時間透析し作製した¹⁷⁾。

6. トロンボプラスチン液 家兎の脳にアセトンを加えて作製したトロンボプラスチン粉末¹⁷⁾ 500 mg に生理的食塩水 5 ml を加え、56°C 10 分間放置したのち、2500 回転 20 分遠沈し上清を採取して作製した。

7. 線維素溶解現象 元来線維素溶解酵素を活性化するストレプトキナーゼは、人の線維素溶解酵素を活性化するが、犬の線維素溶解酵素を活性化する作用は非常に弱い。しかしあらかじめ人血清を注入された犬においては、ストレプトキナーゼに対する反応性が著明に増加する²⁰⁾。そこで健康人より約 100 cc の血液を採取し、血清を分離し、これに成犬より得た犬赤血球約 25 cc を加え 2 時間攪拌し、4°C 24 時間静置後遠沈し、血清をうる。こうして得た抗犬赤血球人凝集素を吸収除去された人血清を、犬の静脈内に体重 Kg 当り 5 cc の割合で注入する。ついでストレプトキナーゼ 3~6 万単位を静注し、犬において線維素溶解酵素を活性化せしめた。また抗プラスミン剤として、5 W/V% ε-アミノカプロン酸

(以後 EACA と略す) を使用した。

8. 血小板体内分布状態測定法 血液 100cc より得た血小板浮游液に、放射性 P^{32} 150~200 μ c を混じ、37°C 恒温水槽中で 15 分ごとに攪拌しつつ 2 時間放置後、これを遠沈し、上清をすて、上清に放射能がみとめられなくなるまで生理的食塩水にて洗滌し、これに生理的食塩水を加えて P^{32} 標識血小板浮游液 11cc を作製した¹⁴⁾。この血小板浮游液には、鏡検するも血小板凝集は認められなかつた。この P^{32} 血小板浮游液を、対照群、保存血輸血群および線維素溶解現象発現群の 3 群に分つて術前注入し、実験を行ない、それぞれの群の血液 1.0cc、肺、脾、肝、腎および骨髓をそれぞれ 1.0g 宛採取し、血小板の体内分布状態を観察した。 P^{32} 測定法として、Hevesy²⁹⁾ の方法にならい、各被検物 1.0g につき各々硫酸、硝酸 1.0cc を加え、加熱湿性灰化し、これに 0.2mol 第 1 磷酸カリ溶液 3.0cc を加えたのち、蒸留水 10cc にて希釈し、フェノールフタレイン溶液を 2~3 滴指示薬として滴下したのち、マグネシヤ混液 2.0cc を加える。ついで 20% アンモニヤ溶液を全体が微紅色を呈するまで加え、磷酸マグネシウムアンモンを沈澱させ、さらに全量の 1/4 までアンモニヤ水を追加し、暫時放置したのち濾紙を二重にして測定皿に吸引濾過し、乾燥後、ガイガー・ミューラー計数管(神戸工業製)にて測定した。 P^{32} 濃度は次の式により算出した。

$$P^{32} \text{ 濃度} = \frac{P^{32} \text{ counts per min. per g}}{\text{全投与 } P^{32} \text{ counts per min.}}$$

第 2 項 検査方法

1. 出血時間 Duke 法

2. 全血凝固時間 Lee-White 法

3. 血小板数 Rees-Ecker 直接法 試薬として Rees-Ecker 液を用い、その使用に先立ち数回濾過して用いた。その処方¹⁷⁾ は下記の通り。

クエン酸ソーダ	3.8g
40% フォルマリン液	0.2cc
ブリリアントクレシルブラウ	0.05g
水	100cc

4. プロトンピン活性 Quick 1 段法変法 (トロンボキナーゼ Geigy 使用)

5. フィブリノーゲン量 チロジン法¹⁸⁾

6. 線維素溶解現象測定法 血塊溶解時間 Lee-White 法により一度凝固した血液を 37°C 恒温槽中に放置し、血液が溶解し再び流動性となる時間を測定する。

7. ヘパリン量 ヘパリンーポリブレン滴定法 LeRoy, Halpern & Dolkart¹⁹⁾ の記載する方法にならい、プロタミンの代りにポリブレンを使用してヘパリン量測定を行なつた。すなわち、まず 0.1cc 中にそれぞれポリブレン 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50, 60 γ を含む希釈液列を作る。ついで被検血漿 0.1cc 宛小試験管に入れ、それに 0.1mg/cc ヘパリン液 0.1cc, ポリブレン希釈液 0.1cc, 最後にカルシウム・トロンボプラスチン液を添加して、37°C 恒温槽中で凝固時間を測定し、最短の凝固時間を示した試験管のポリブレン量より被検血漿中のヘパリン量を算出した。

8. 血小板粘着能 佐藤¹⁴⁾ にならい、直径 1mm, 長さ 60cm のポリエチレンチューブを使用し、この中をあらかじめ血小板数を測定してある被検血小板浮游液を通過せしめたのち、ふたたび血小板数を測定し、その前後の血小板数の差をもつて比較した。

$$\text{血小板減少率} = \frac{\text{前値} - \text{後値}}{\text{前値}} \times 100\%$$

9. 血小板の形態学的観察

A. 位相差顕微鏡 被検血小板浮游液をシリコン処置スライドガラス上に一滴とり、200~600 倍の倍率で観察した。

B. 電子顕微鏡 Haydon 氏法²⁰⁾ により固定観察した。すなわちコロジオン膜をはつたメッシュを、被検血小板浮游液中に浸し、血小板を附着せしめたのち、生理的食塩水にて軽く洗滌し、これをオスミウム酸にて固定、乾燥後、蒸留水にて軽く洗い食塩を除去したのち、電子顕微鏡にて鏡検、撮影した。電子顕微鏡は日立 HU-11 型を用い、50KV 2000 倍および 5000 倍にて撮影した。正常血小板の

第 1 表 血小板電子顕微鏡学的形態の分類

型	正常血小板	血小板塊形成時
I	3	10
II	10	24
III	83	56
IV	2	12
V	2	0

I 型: 円型乃至卵円形をなし偽足及び膜状伸展のないもの

II 型: 偽足の形成はあるが偽足に膜状伸展のみられないもの

III 型: 偽足に膜状伸展のみられるもの

IV 型: III 型の高度のもの

V 型: 膜状に伸展せるもの

形態学的分類は五十嵐²¹⁾にならい、撮影された乾板について無撰択に100個の血小板を算え、これらを5型に分類した(第1表)。

第2節 検査成績

第1項 血小板の形態学的変化

1. 位相差顕微鏡 正常血小板は分離直後には、2.5~5 μ の大きさを有しており、各々は球形をなし、その一部のものには短い突起がみられる。ところでこの血小板の形態は、時間の経過とともに、また環境の変化により種々変化するものであるが、保存血大量輸血前後の血小板の形態的变化を観察すると、輸血前には比較的小型の血小板が多くみられ、大型の血小板は少ない。これに反し保存血大量輸血直後の血小板数減少時期には、小型の血小板はかえって減少し、大型のものおよび超小型のものが増加する傾向をみた(第2表)。

第2表 保存血輸血前後の血小板の形態的变化の比較(臨床例)

	血小板数 $\times 10^4$	血小板の大きさ μ			
		2—3 μ	3—4 μ	4—5 μ	5 μ 以上
輸血前	26.5	225 20.2%	466 41.2%	319 27.8%	102 9.8%
輸血後 (6000cc)	6.8	520 24.0%	604 27.9%	722 33.4%	412 19.0%

2. 電子顕微鏡 血小板は一般にその中心部は暗く、chromomere または granulomere と呼ばれるものよりなり、その外側は中心部に比して明るく、hyalomere と呼ばれるものよりなっているのが認められる(写真3)。保存血大量輸血直後には、血小板は膨化、膜様伸展、空胞形成など血小板の形態的变化を示すものの増加をみた。かかる血小板の形態的变化を五十嵐²¹⁾にならい5型に分類し、正常血小板と比較すると、第1表に示すごとく、正常血小板は偽足を有するものが多くみられるのに反し、保存血大量輸血直後の受血者血小板は、一般に偽足に乏しく、I、IIおよびIV型が多数認められ、両者の間に差を認め、保存血大量輸血直後の受血者血小板には、数の減少のみならず、形態的にも変化があらわれることを示している。

さて第1節にのべたごとく、保存血大量輸血直後の受血者血漿に、正常血小板浮游液を incubate せしめると、単在する血小板に混つて、血小板塊を頻

回に認める。しかし血小板はその凝固過程において、viscous metamorphosis²²⁾と呼ばれる塊を形成することが古くから知られており、これとの区別を明らかにする必要がある。そこで正常血小板浮游液を、乾燥せるスライドガラス上にとり、0.02Mの塩化カルシウム液を正常血小板浮游液と同量添加したのち、位相差顕微鏡にて観察すると、血小板の中心にある暗くみえる chromomere は、血小板の周囲に向って動きはじめ、顆粒状となり、血小板の周辺に集合して、いわゆる“Signet-ring”状を呈する。かかる血小板が、その chromomere の部にて集合し、周辺は明るい hyalomere よりなる塊を形成するのがみられ、ついでフィブリンの形成をみる。かくして生じた viscous metamorphosis は、明るい塊となつて輝き、個々の血小板はその形態を明瞭に区別しえない(写真4)。

しかし前記のごとく、保存血大量輸血直後の受血者血漿に、正常血小板浮游液を incubate した際に認められる血小板塊は、個々の血小板の形態を明らかに保ち、chromomere はその中心部に存在している。しかも血小板塊は、hyalomere より続く pseudopod 様のもので互に疎に連結しているのが観察され、明らかに viscous metamorphosis と区別しえ、可逆性の変化であることが容易に推察できる。さらにかかる血小板を電子顕微鏡により観察すると、少数の血小板には膨化、膜様伸展を示すものがあるが、血小板塊を形成している個々の血小板は、位相差顕微鏡で観察したと同様に明らかにその形態を保っており、中心部は暗い chromomere より、その外側は明るい hyalomere よりなっているのがみられ、それより延びる偽足により互いに連結している(写真5、写真6)。これに反し viscous metamorphosis の場合は、個々の血小板は chromomere、hyalomere の区別は明らかでなく、血小板は互いに融合しており、その形態を明瞭に区別しえない(写真7)。

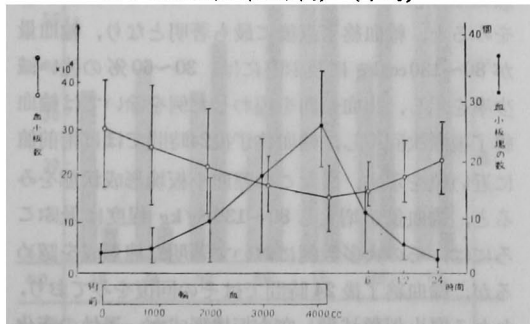
第2項 血小板数の変動と血小板塊形成

1. 臨床例 保存血大量輸血を行なった際の血小板数の変動状態を観察すると、第3表、第2図のごとく血小板数減少は必発の現象であることが認められる。またこの減少状態をみると、輸血200cc頃よりすでに減少しはじめ、輸血終了直後に最も強く、大部分の症例では輸血終了後12~24時間でほぼ術前値に近くまで回復しているのがみられる。この血小板数減少は、急速に輸血を行なった場合に著明に認められる。出血時間は、約4000ccまでの輸血で

第3表 保存血輸血による血小板数の変動と血小板塊形成（臨床例）

No.	氏名	病 名	手 術 名	輸血量 cc		術 前	中間値	輸 血 終了時	輸血後 24時間	備考
1	T. T.	下行大動脈瘤	代用血管移植術	16,800	出 血 時 間 凝 固 時 間 血小板数(万) 血小板塊形状	3'00" 7'30" 12.04 (-)	6'00" 8'30" 8.75 (+)	8'30" 8'30" 4.37 (+)		急速 輸血
2	S. T.	異型大動脈 縮窄症	代用血管移植術	3,400	出 血 時 間 凝 固 時 間 血小板数(万) 血小板塊形成	3'30" 8'30" 25.4 (-)	3'30" 7'30" 6.57 (+)	3'30" 8'00" 5.07 (+)	5'00" 7'00" 10.33 (-)	急速 輸血
3	S. U.	直 腸 癌	直腸切断術	3,600	出 血 時 間 凝 固 時 間 血小板数(万) 血小板塊形成	2'30" 6'30" 12.1 (-)		3'00" 7'30" 6.2 (-)	3'30" 8'30" 9.1 (-)	
4	S. A.	縦隔洞腫瘍	摘 出 術	6,000	出 血 時 間 凝 固 時 間 血小板数(万) 血小板塊形成	3'30" 7'30" 26.5 (-)		5'30" 7'30" 6.8 (+)		
5	U. M.	食 道 癌	根治手術	10,300	出 血 時 間 凝 固 時 間 血小板数(万) 血小板塊形成	2'30" 8'00" 13.0 (-)		4'30" 8'00" 5.8 (+)	5'30" 10'00" 11.8 (-)	
6	S. Y.	食 道 癌	根治手術	6,900	出 血 時 間 凝 固 時 間 血小板数(万) 血小板塊形成	3'30" 8'00" 20.65 (-)		5'30" 7'30" 4.25 (+)		
7	S. O.	直 腸 癌	直腸切断術	3,800	出 血 時 間 凝 固 時 間 血小板数(万) 血小板塊形成	3'00" 8'30" 25.6 (-)		4'00" 7'30" 17.6 (-)		

第2図 保存血大量輸血による血小板数変動および血小板塊形成（臨床例）（平均）



はわずかの延長をみたにすぎないが、それ以上の量を輸血するとさらに延長の傾向を示してくる。凝固

時間の変動は軽微である。血小板塊形成は、5000cc以上の保存血輸血例では、輸血終了時には全例において塊形成が認められた。しかもその強さは第1例のごとく、大量かつ急速に輸血された場合、血小板数は術前値の36%にまで減少し、その際著明な血小板数減少と塊形成を認めた。また第2例のごとく、たとえ3400ccの輸血でも急速に輸血した際には、同様の結果をえており、血小板数減少、血小板塊形成と輸血量および輸血速度との間に濃厚な関連性が存在することを示している。

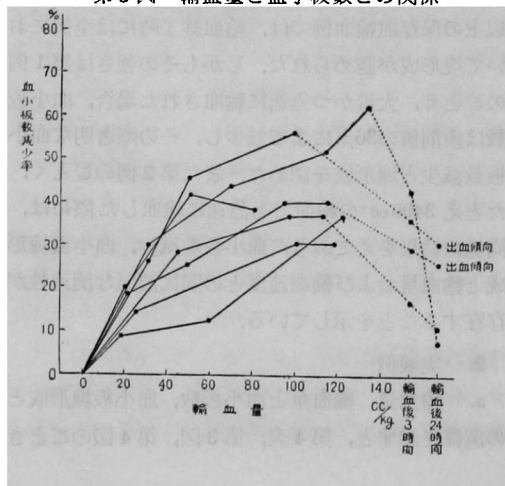
2. 実験例

a. 輸血量 輸血量と血小板数、血小板塊形成との関係を示すと、第4表、第3図、第4図のごとき

第4表 保存血大量輸血時の血小板数変動および血小板塊形成(実験例)

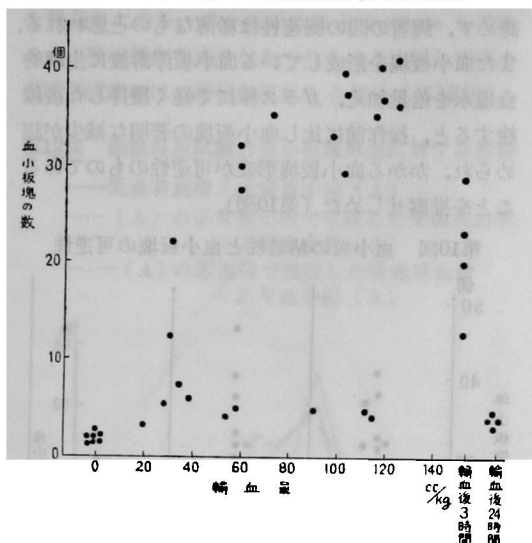
犬 No.	Kg 体重	総輸 血量 cc	輸血速度 cc/Kg/m		術前	200cc	400~ 600cc	800~ 1000cc	輸血 終了時	輸血後 3時間	12時間	24時間	備考
12	8	1000	1.60	出血時間	2'00"	2'30"	3'00"	3'30"	3'30"	2'30"		3'30"	
				凝固時間	6'00"	6'30"	7'30"	8'30"	6'30"	7'30"		8'00"	
				血小板数(万)	20.4	15.2	12.2	10.8	8.0	9.6		18.6	
				血小板塊形成	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)		(-)	
13	12	1100	1.73	出血時間	2'00"	2'30"	3'00"		5'00"	5'00"		5'00"	出血
				凝固時間	8'30"	8'30"	8'00"		12'00"	11'00"		12'00"	傾向
				血小板数(万)	21.6	18.9	12.0		9.8	11.2		13.6	
				血小板塊形成	(-)	(+)	(+)		(+)	(+)		(-)	
14	10	800	1.05	出血時間	2'00"	2'30"	2'30"		3'00"				
				凝固時間	8'00"	8'30"	8'00"		7'30"				
				血小板数(万)	22.0	17.6	13.2		13.6				
				血小板塊形成	(-)	(-)	(-)		(-)				
19	8	1000	0.92	出血時間	3'00"	5'30"	5'00"	6'00"					
				凝固時間	7'00"	8'00"	7'30"	8'30"					
				血小板数(万)	19.2	18.2	16.6	12.6					
				血小板塊形成	(-)	(-)	(-)	(-)					
28	10	1000	1.62	出血時間	3'00"	4'30"	4'00"	5'30"	5'30"	7'00"		10'00"	出血
				凝固時間	6'30"	7'30"	9'30"	8'30"	8'30"	11'00"		11'30"	傾向
				血小板数(万)	24.6	20.0	17.6	14.8	14.8	14.6		16.2	
				血小板塊形成	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)		(-)	
52	11	1200	1.05	出血時間	2'30"		4'30"	6'30"	6'30"			4'30"	
				凝固時間	12'30"		13'00"	10'30"	10'30"			12'00"	
				血小板数(万)	18.6		14.3	12.2	12.2			16.2	
				血小板塊形成	(-)		(+)	(+)	(+)			(-)	
66	9	1000	1.27	出血時間	7'30"	7'00"		8'00"	8'00"		7'30"		
				凝固時間	11'00"	8'00"		7'00"	7'00"		7'30"		
				血小板数(万)	19.4	17.6		14.2	14.2		17.2		
				血小板塊形成	(-)	(-)		(+)	(+)		(-)		

第3図 輸血量と血小板数との関係



結果をえる。これによれば、血小板数減少は保存血大量輸血後に必発する現象であつて、その減少状態をみると、輸血終了直後に最も著明となり、輸血量が80~130cc/kgに及ぶ際には、30~60%の強い減少率を示し、出血傾向を現わした例を除いては輸血終了後漸次回復し、輸血終了後24時間ではほぼ術前値に近い値を示す。またこの際血小板塊形成状態をみると、輸血量が増大し80~130cc/kg程度に及ぶころには、その大多数例において著明な塊形成を認めるが、輸血終了後24時間ではその回復をみており、かかる血小板数減少、血小板塊形成が一過性的変化であることを推察せしめる。しかし20~60cc/kg程度の少量の輸血の際にも、すでに著明な血小板塊形

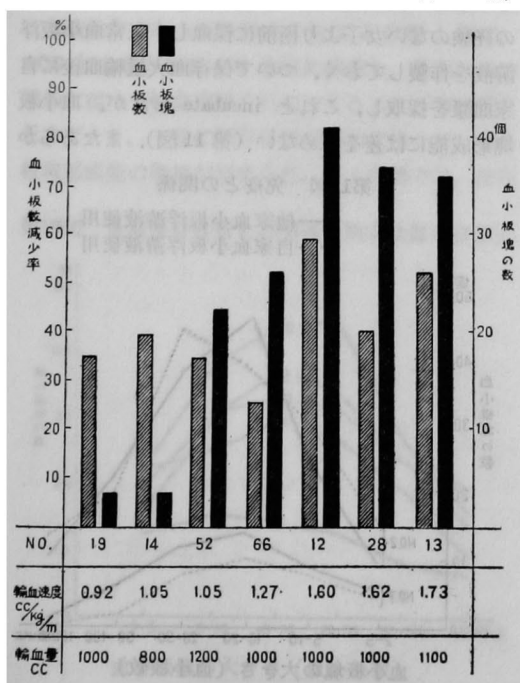
第4図 輸血量と血小板塊形成との関係



成, 血小板数減少を来す例もあり, また 80~130cc/kg 程度の輸血でも血小板塊形成をわずかに認めるにすぎぬ例も観察される。

b. 輸血速度 輸血速度もまた大きく影響する。すなわち第4表, 第5図に示すごとく, No. 12, No. 13, No. 28 のように短時間に急速に輸血した場合には, 40~60%におよぶ血小板数減少率を示し, その際の血小板塊形成も強いが, No. 14, No. 19, No. 52,

第5図 輸血速度との関係 (実験例 輸血終了直後)

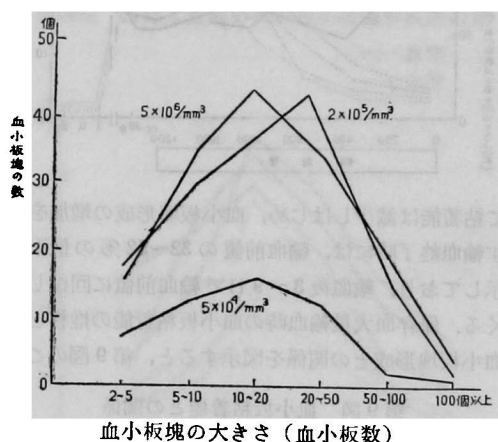


No. 66 のように比較的緩徐に輸血を行なったものでは, 血小板数減少率は27~38%と低くとどまり, また血小板塊形成も著明でなく, 輸血速度と血小板数減少, 血小板塊形成との間に密接な関係のあることを示している。

第3項 血小板浮游液濃度および保存の影響

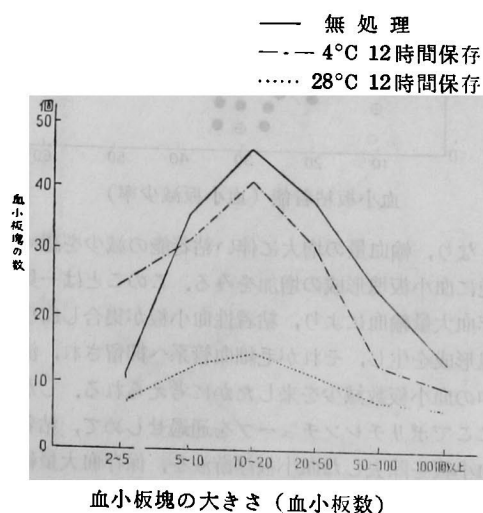
血小板塊形成作用の検査に使用する血小板浮游液濃度の影響をみると, $2 \times 10^6/\text{mm}^3$ 以上の血小板濃度の場合には, よく血小板塊形成を示し, それ以下の濃度では血小板塊形成は激減する (第6図), ま

第6図 血小板浮游液濃度の影響



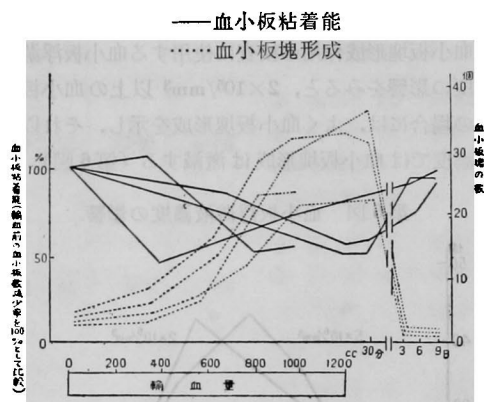
た血小板浮游液を, 28°C 12時間保存し被検血漿と incubate せしめた際には, 血小板塊形成は漸次減少を示し, ついには血小板破壊の増加を認める。しかし4°C 12時間保存せる際には, 血小板塊形成能には著変をみなかった (第7図)。

第7図 血小板浮游液保存の影響



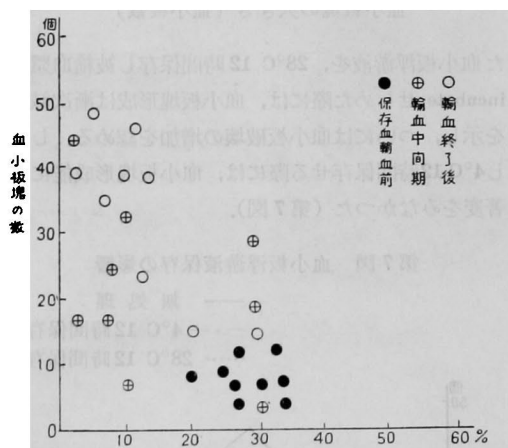
第4項 血小板粘着能の変化と血小板塊の可逆性
保存血大量輸血時の血小板粘着能の変化をみると(第8図), 輸血開始とともに, ほとんど全例におい

第8図 輸血量・血小板粘着能・血小板塊形成との関係



て粘着能は減少しはじめ, 血小板塊形成の増加を示す輸血終了時には, 輸血前値の32~52%の低下を示しており, 輸血後3~9日で輸血前値に回復してくる。保存血大量輸血時の血小板粘着能の推移と, 血小板塊形成との関係を図示すると, 第9図のごと

第9図 血小板粘着能との関係

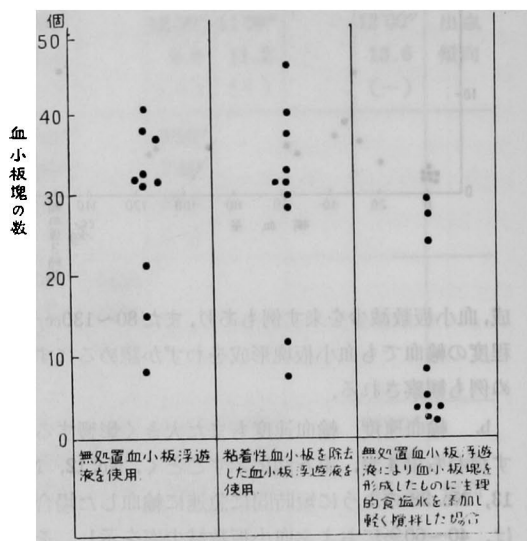


血小板粘着能(血小板減少率)

くなり, 輸血量の増大に伴い粘着能の減少を認め, 逆に血小板塊形成の増加をみる。このことは一見保存血大量輸血により, 粘着性血小板が集合し血小板塊形成を生じ, それが毛細血管系へ抑留され, 流血中の血小板数減少を来したかに考えられる。しかしここでポリチレンチューブを通過せしめて, 粘着性血小板を除去した血小板浮游液を, 保存血大量輸血受血者の血漿に incubate し, 血小板塊形成能を検

討すると, 無処置群に比し血小板塊形成能には差を認めず, 両者の間の関連性は稀薄なものと思われる。また血小板塊を形成している血小板浮游液に生理的食塩水を倍量加え, ガラス棒にて軽く攪拌した後鏡検すると, 操作前に比し血小板塊の著明な減少が認められ, かかる血小板塊形成が可逆性のものであることを推察せしめた(第10図)。

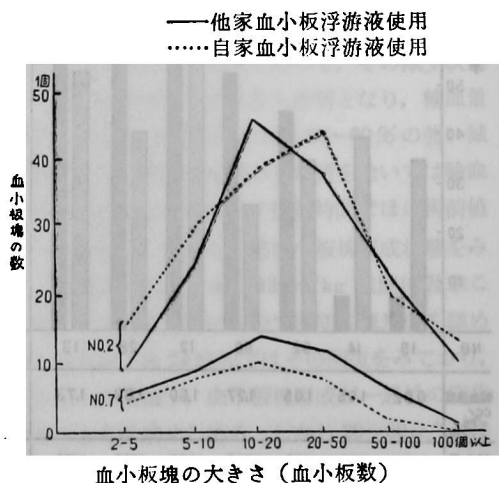
第10図 血小板の粘着性と血小板塊の可逆性



第5項 血小板免疫

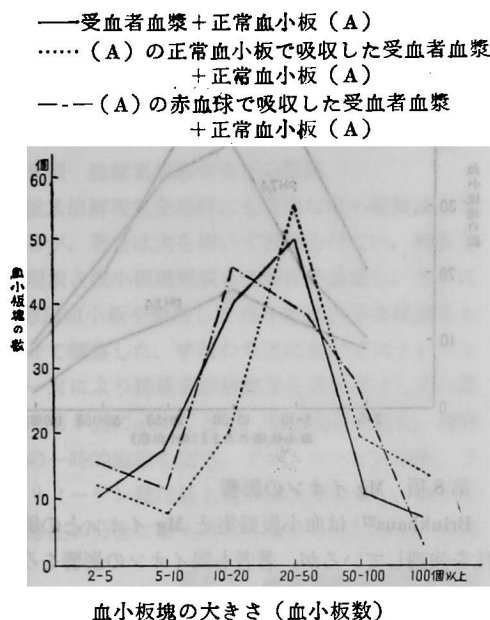
血小板免疫は最も問題となる点であるが, あらかじめ既応に輸血を受けた経験のない男子, また妊娠の経験のない女子より術前に採血し, 正常血小板浮游液を作製しておく。ついで保存血大量輸血後に自家血漿を採取し, これと incubate したが, 血小板塊形成能には差を認めない(第11図)。またあらか

第11図 免疫との関係



じめ同じ血小板またはその赤血球をもつて被検血漿を吸収したのち、血小板浮游液と incubate してみると、吸収操作を施さなかつたものと比較して血小板塊形成能には、著明な変化をみない（第12図）。

第12図 細胞吸収試験の血小板塊形成に対する影響

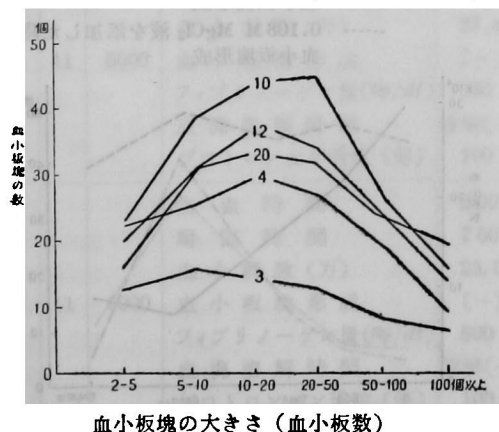


また使用した血小板に対し Coombs 試験²⁴⁾²⁵⁾を行なつたがいずれも陰性であつた。

第6項 血液保存の影響

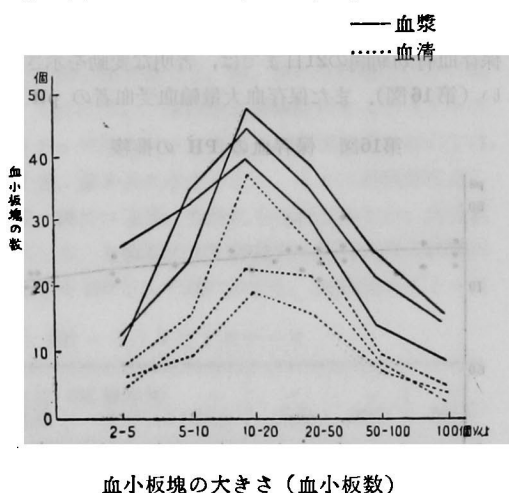
血液保存の血小板塊形成に対する影響として、ACD 加血を作製後 4°C 氷室に保存し、保存日数の増加に従つて輸血実験を行なつてみると、第13図に示すごとく、一般に保存日数の増加に伴つて、血小板塊形成能の増加が認められ、多くの例では、保存

第13図 血液保存日数との関係（数字は保存日数）



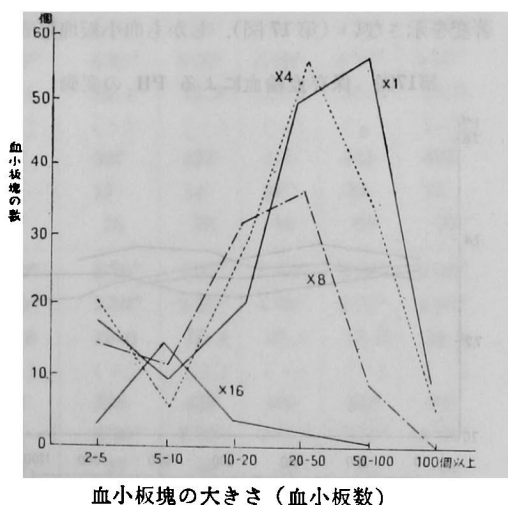
10日目頃をピークとして漸次漸減する傾向を示したが、特異的なものではない。さらにかかる ACD 加保存血（保存日数 1~34日）よりえた保存血漿と、血小板浮游液とを incubate し、血小板塊形成能を検討したが、数例において例外的にわずかに血小板塊形成を認めたにすぎない。また保存血大量輸血時の受血者の血漿と、その際同時に抗凝固剤を使用せず採取した血液よりえた血清との間で、血小板塊形成能を比較すると、血漿の場合に比し、血清の場合には、少数例をのぞき血小板塊形成能にかなりの低下を認める（第14図）。ここで血小板塊形成を著明

第14図 血漿と血清の間の血小板塊形成能の差



に認める保存血大量輸血後の血漿を、あらかじめ輸血前に採取せる自家血漿にて稀釈すると、血小板塊形成能は著明に低下し、この血小板塊形成は保存血

第15図 被検血漿を自家血漿にて稀釈した場合



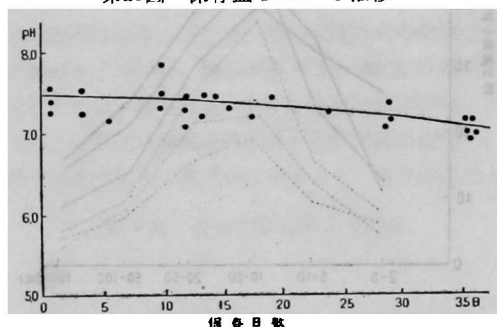
大量輸血受血者の血漿において特異的に現われ、受血者の輸血前の血漿では例外的にしか現われない(第15図)。

第7項 血清電解質、血漿 pH

保存血大量輸血時の血清電解質の変動は、教室須藤²⁶⁾により行なわれたが、有意の変動を示さず、血小板塊形成との間には有意の関連性は認められない。

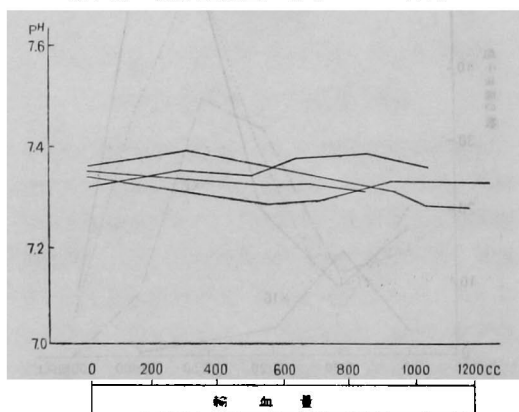
ACD 加保存血の保存による血漿 pH の推移をみると、保存日数の増加とともに pH 37°C で 7.3~7.7 の間にあり著変を示さず、20日目を過ぎるころより漸次軽度酸性側に傾くのが認められた。また保存34日では pH 7.1~7.5 を示し、通常使用される保存血有効期間の21日までは、著明な変動を示さない(第16図)。また保存血大量輸血受血者の pH の

第16図 保存血の PH の推移



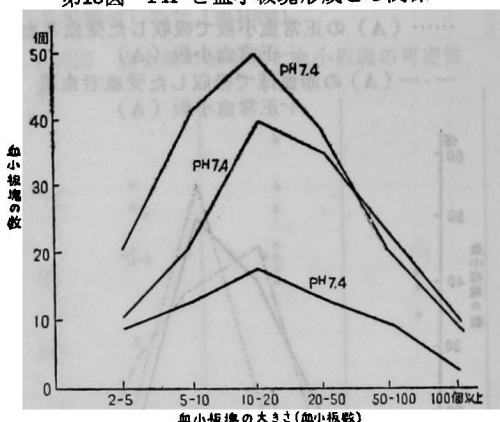
推移をみると、輸血前には 7.38 を示すが、酸性側に傾いている保存血を輸血するにもかかわらず、保存血大量輸血受血者の血漿は pH 37°C 7.32~7.42 の値を示しており、輸血量の増大に伴って血漿 pH は多少の変動を示すものもあるが、大部分のものは著変を示さない(第17図)。しかも血小板塊形成の

第17図 保存血輸血による PH の変動



認められた保存血大量輸血の各血漿 pH は不定であつて、一定の傾向を示さず、また同じ pH の被検血漿の間でも血小板塊形成にかなりの差異が認められ、pH と血小板塊形成との間には直接的関係はみられなかつた(第18図)。

第18図 PH と血小板塊形成との関係

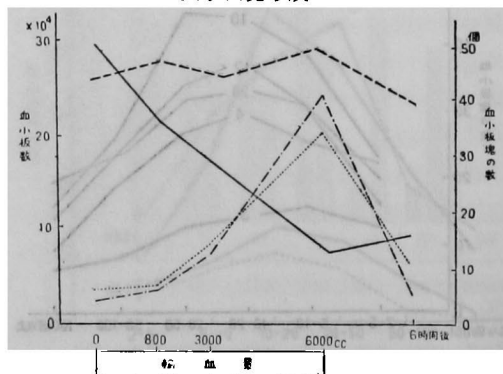


第8項 Mg イオンの影響

Brinkhaus²⁷⁾ は血小板凝集と Mg イオンとの関連性を強調しているが、著者も陽イオンの影響をみるべく、Brinkhaus²⁷⁾ にならい実験を行なつた。すなわち $MgCl_2$, $MnCl_2$ を 0.108 M に稀釈し、保存血大量輸血受血者血漿 1.0cc に、これら溶液 0.25cc を混じ、28°C 30~40分 incubate したのち血小板浮游液 0.5cc を加える。いま 0.108 M $MnCl_2$ を添加した場合には、血小板塊形成は非添加例との間に差を認めない。しかし 0.108 M $MgCl_2$ を添加した場

第19図 陽イオンとの関係

- 血小板数
- - - 無処理例の血小板塊形成
- 0.108 M $MnCl_2$ 液を添加した時の血小板塊形成
- 0.108 M $MgCl_2$ 液を添加した時の血小板塊形成



合には、保存血大量輸血受血者血漿に血小板浮游液を incubate し、血小板塊形成を認めた例のみならず、血小板塊形成を認めなかつた例においても、また輸血を行なわぬ血漿においても、すみやかに血小板塊を形成し、その出現率は非常に高い(第19図)。しかも肉眼的にそれを観察しうる。しかしこの際生じた血小板塊を、位相差顕微鏡にて観察したが、明らかに個々の血小板は破壊を来しているのが認められ、著者のいう血小板塊とは、根本的に異なるものであつた。

第9項 線維素溶解現象との関係

線維素溶解現象発現時にも著明な血小板数減少を認めるが、著者は犬を用いて実験を行ない、線維素溶解現象と血小板塊形成との関係を追求し、さらに P³² 標識血小板を使用して血小板体内分布状態をもあわせて観察した。すなわち犬においてストレプトキナーゼにより線維素溶解酵素を活性化せしめた際には、第5表に示すごとく、出血時間の延長、凝固時間の一時的短縮を認め、プロトロンビン活性、フィブリノーゲン量は最も強い減少度を示し、血小板数は静注10分後に最も著しく減少しているが、線維

素溶解現象の回復とともに血小板数、フィブリノーゲン量も、漸次回復していくのが認められた。

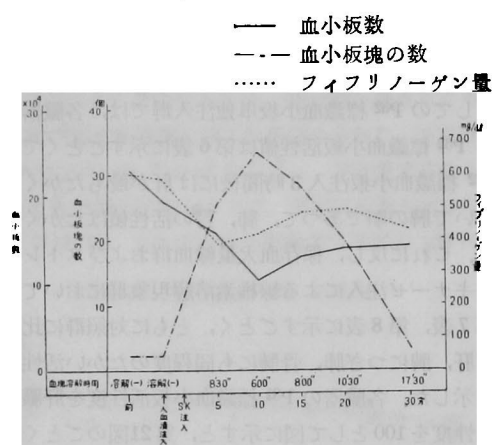
線維素溶解現象発現時の各時期血漿を採取し、正常血小板浮游液と incubate すると、血小板塊形成は、最も強い血小板数減少を認めたストレプトキナーゼ注入10分後に、著明に認められ、その強さは線維素溶解現象の強度と平行関係を有しており、さらに線維素溶解現象の回復とともに、漸次血小板塊形成も減少するのがみられた(第20図)。P³² 標識血小板を使用して、保存血大量輸血時並びに線維素溶解現象発現時の血小板動態を比較観察すると、対照群としての P³² 標識血小板単独注入群では、各臓器への P³² 標識血小板活性値は第6表に示すごとくで、P³² 標識血小板注入3時間後には肝が最もたかく、ついで脾の順であつて、肺、腎の活性値はたかくない。これに反し、保存血大量輸血群およびストレプトキナーゼ注入による線維素溶解現象群においては、第7表、第8表に示すごとく、ともに対照群に比して肝、脾につき肺、骨髓にも同程度のたかい活性値を示した。各臓器の P³² 標識血小板活性度を肝臓の活性度を100として図に示すと、第21図のごとくな

第5表 線維素溶解現象発現群(実験例) SK = ストレプトキナーゼ

犬 No.	体重 Kg	SK U/Kg		麻酔後	人血清静注後	SK 静注後 5分	10分	15分	20分	30分
1	11	3000	出血時間	2'30"	4'30"	5'00"	4'00"	4'30"	6'30"	4'00"
			凝固時間	9'00"	6'00"	10'30"	8'00"	10'00"	5'00"	6'00"
			血小板数(万)	19.8	15.6	13.4	12.9	14.0	13.0	9.6
			血小板塊形成	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
			フィブリノーゲン量(mg/dl)	630	490	360	310	460	590	580
			血塊溶解時間	溶解(-)	溶解(-)	20'	30'	59'	87'	236'
			プロトロンビン活性(%)	100	82	91	95	100	95	100
2	11	5000	出血時間	1'30"	1'00"	2'00"	2'30"	1'30"	2'30"	3'00"
			凝固時間	8'30"	6'30"	6'30"	3'00"	5'30"	5'30"	5'00"
			血小板数(万)	27.4	19.4	18.1	12.0	13.4	15.6	13.0
			血小板塊形成	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
			フィブリノーゲン量(mg/dl)	560	490	357	422	415	400	455
			血塊溶解時間	溶解(-)	溶解(-)	17'	14'	28'	30'	35'
			プロトロンビン活性(%)	100	97	25	38	56	69	70
3	11	6000	出血時間	2'00"	1'30"	2'30"	5'00"	3'30"	3'30"	2'30"
			凝固時間	7'00"	7'30"	5'30"	2'30"	4'00"	3'00"	2'00"
			血小板数(万)	23.0	19.8	16.0	10.4	12.8	13.8	14.2
			血小板塊形成	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
			フィブリノーゲン量(mg/dl)	600	582	398	420	489	492	429
			血塊溶解時間	溶解(-)	溶解(-)	8'30"	6'00"	8'00"	10'30"	17'30"
			プロトロンビン活性(%)	100	100	27	49	49	41	56

り、保存血輸血および線維素溶解現象発現時には、
ともに対照に比し、主として肺、骨髓、脾に著しい
活性値の増加を示し、注入された P^{32} 標識血小板
が、体内分布異常を来していることが観察された。
かかる線維素溶解現象発現時に、最も著明な血小板
数減少および血小板塊形成をみたストレプトキナー

第20図 線維素溶解現象と血小板塊形成
(実験例 No. 3)



第6表 P^{32} 標識血小板単独注入群 (対照)

No. 11		
	活性値 C/M/g	P^{32} 濃度
注入1時間後 血液	173	201×10^{-4}
注入3時間後 肝	1038	1216×10^{-4}
脾	320	370×10^{-4}
肺	199	230×10^{-4}
骨髓	142	160×10^{-4}
腎	184	210×10^{-4}
血液	102	119×10^{-4}

第7表 保存血輸血群

No. 13		
	活性値 C/M/g	P^{32} 濃度
注入1時間後 血液	390	257×10^{-4}
輸 血 600 cc		
肝	1524	1014×10^{-4}
脾	1394	919×10^{-4}
肺	1242	812×10^{-4}
骨髓	954	630×10^{-4}
腎	381	251×10^{-4}
血液	248	163×10^{-4}

No. 14

	活性値 C/M/g	P^{32} 濃度
注入1時間後 血液	820	420×10^{-4}
輸 血 800 cc		
肝	1952	1055×10^{-4}
脾	1643	861×10^{-4}
肺	2088	1095×10^{-4}
骨髓	1362	702×10^{-4}
腎	380	194×10^{-4}
血液	97	48×10^{-4}

第8表 線維素溶解現象群

No. 21

	活性値 C/M/g	P^{32} 濃度
注入1時間後 血液	1012	821×10^{-4}
SK 注入 3000 U/Kg		
肝	3292	2428×10^{-4}
脾	3630	2566×10^{-4}
肺	1497	1099×10^{-4}
骨髓	1213	893×10^{-4}
腎	1186	871×10^{-4}
血液	672	494×10^{-4}

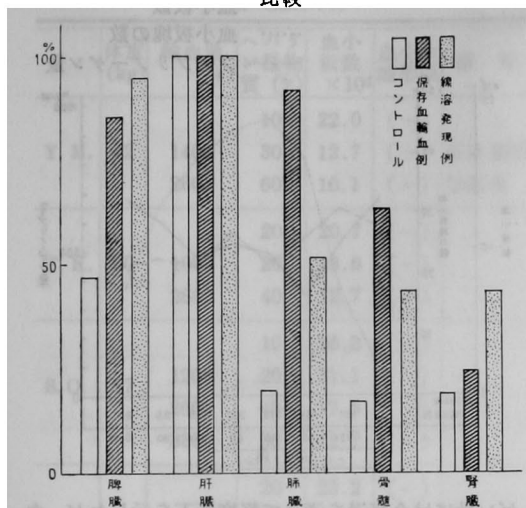
No. 22

	活性値 C/M/g	P^{32} 濃度
注入1時間後 血液	403	520×10^{-4}
SK 注入 5000 U/Kg		
肝	1460	1854×10^{-4}
脾	1231	1625×10^{-4}
肺	807	1016×10^{-4}
骨髓	615	814×10^{-4}
腎	738	940×10^{-4}
血液	192	259×10^{-4}

No. 23

	活性値 C/M/g	P^{32} 濃度
注入1時間後 血液	90	62×10^{-4}
SK 注入 6000 U/Kg		
肝	342	230×10^{-4}
脾	216	142×10^{-4}
肺	312	217×10^{-4}
骨髓	194	128×10^{-4}
腎	126	81×10^{-4}
血液	57	33×10^{-4}

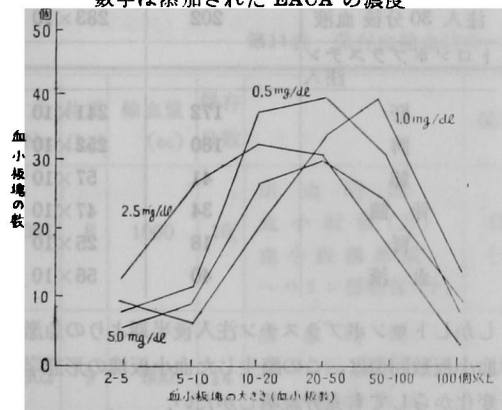
第21図 肝臓の P^{32} 活性度を 100 とした各臓器の比較



ゼ注入 10 分後の血漿 1.0cc に、5W/V % EACA 0.01cc (血漿中 0.5mg/dl), 0.02cc (1.0mg/dl), 0.05cc (2.5mg/dl), 0.1cc (5.0mg/dl) をそれぞれ添加し、線維素溶解現象発現時の血小板塊形成に対する EACA の効果をみたが、有意の影響をみなかった (第22図)。

第22図 EACA の血小板塊形成におよぼす影響

数字は添加された EACA の濃度



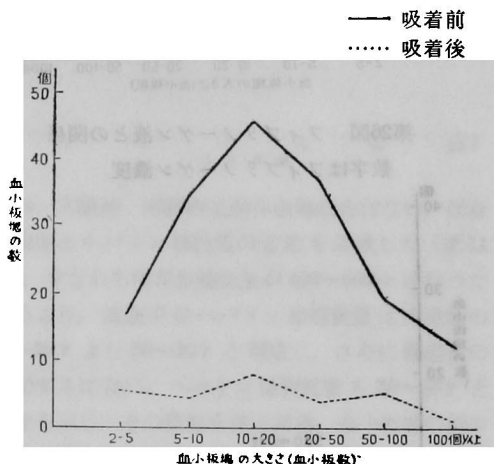
第10項 血液凝固因子との関係

保存血大量輸血時の血液凝固因子の変動をみると、輸注される保存血自体にすでに凝固因子の欠乏があり、教室志水⁽⁴⁾によれば、保存血輸血後には血小板数の減少、著しいトロンボプラスチン生成能の低下、AHG、不安定因子、安定因子、プロトロンビンの減小などがみられるが、フィブリノーゲン量には認めべき変化を来さない。

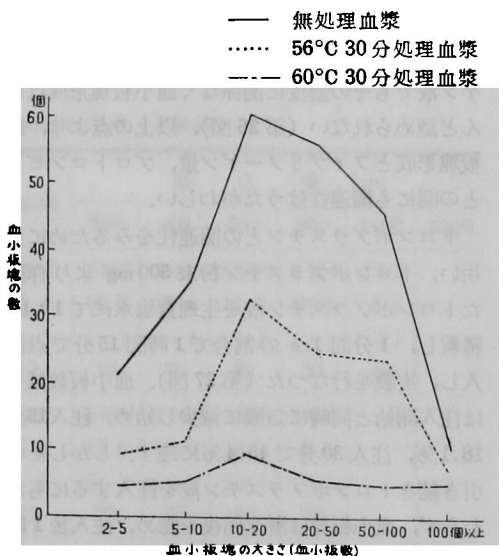
さらに AHG、プロトロンビン、フィブリノーゲ

ン、トロンボプラスチンと血小板塊形成との関係を検討した。血小板塊形成を著明に認めた保存血大量輸血受血者血漿を硫酸バリウムで吸着してみると、血小板塊形成は著明に減弱する (第23図)。また受血者血漿を 56°C 30 分加熱すると、血小板塊形成は減少し、60°C 30 分ではほとんど失われる (第24図)。

第23図 硫酸バリウム吸着の影響

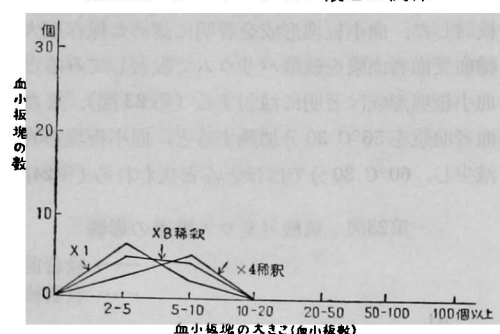


第24図 血小板塊形成に対する温度処理の影響



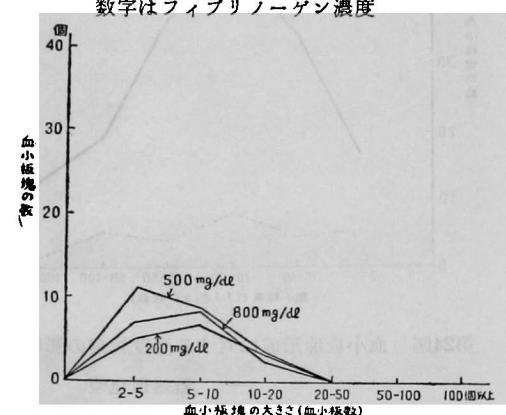
したがってプロトロンビン、フィブリノーゲンなどと血小板塊形成との関連性が疑われるわけである。プロトロンビン、フィブリノーゲンの個々の溶液と、血小板浮游液を incubate してみると、プロトロンビン液では、その濃度にかかわらず血小板塊形成は一定の程度にあらわれるものもあるが、その形成は微々たるものである (第25図)。またフィブリノー

第25図 プロトロンビン液との関係



第26図 フィブリノーゲン液との関係

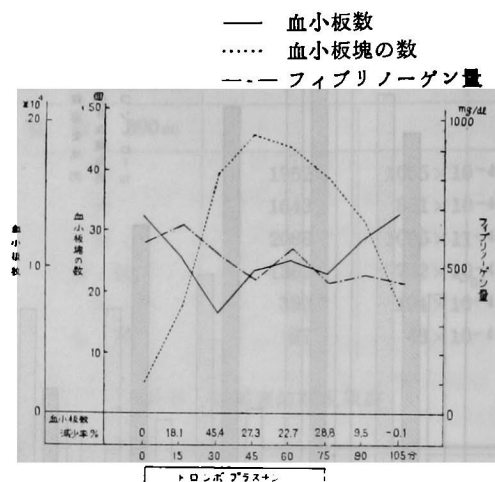
数字はフィブリノーゲン濃度



ゲン液でもその濃度に関係なく血小板塊形成はほとんど認められない(第26図), 以上の点より, 血小板塊形成とフィブリノーゲン量, プロトロンビン量との間にも関連性はうたがわしい。

トロンボプラスチンとの関連性をみるために犬を用い, トロンボプラスチン粉末 500 mg より作製したトロンボプラスチン液を生理食塩水にて 1:16 に稀し, 1 分間 1cc の割合で 1 時間 15 分で点滴注入し, 実験を行なった(第27図)。血小板数減少率は注入開始と同時に急激に減少し始め, 注入 15 分で 18.1%, 注入 30 分で 45.4% に達す。しかしその後引き続きトロンボプラスチン液を注入するにもかかわらず, 血小板数は漸次回復を認め, 注入後 1 時間 30 分では 9.5% と, 1 時間 45 分では注入前に回復するのを見た。血小板塊形成は, 最初血小板数の減少に平行して増加を示し, 注入後 45 分で最高に達する。その後, 漸次回復を見た。しかしこの際みられる血小板塊は電子顕微鏡にて観察すると, 写真 7 のごとく, 血小板は互いに融合し 1 塊となり, もはや個々の血小板を形態的に区別しえず, 著者のいう血小板塊とは明らかに異なるものである。フィブリー

第27図 トロンボプラスチンの影響(実験例)



ゲン量には全経過を通じて軽度低下を示したが, 血小板塊形成とは直接的な関連性は認められない。さらに P32 標識血小板を用いて, トロンボプラスチン液注入時の血小板動態を観察すると, 注入後 60 分では肝, 脾につき肺, 骨髄に高い活性値を示し, 血小板の肺, 骨髄への抑留が推察される(第9表)。

第9表 トロンボプラスチン注入例

	活性値 C/M/g	P32 濃度
注入 30 分後 血液	202	283×10
トロンボプラスチン 注入		
肝	172	241×10
脾	180	252×10
肺	41	57×10
骨 髄	34	47×10
腎	18	25×10
血 液	40	56×10

しかしトロンボプラスチン注入後半期よりの急激な血小板数回復は, この際生じた血小板塊の形態学的変化からしても充分説明しがたい。

第11項 抗凝固物質

1. ヘパリン様物質

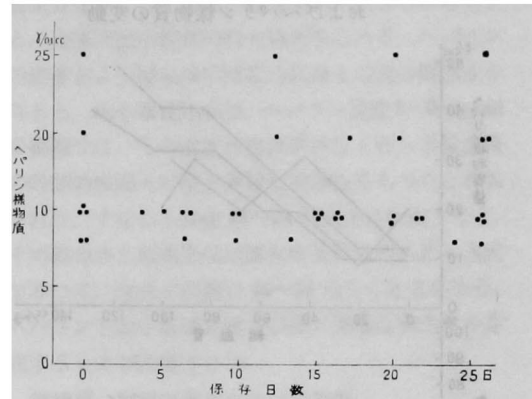
a. 臨床例 流血中の循環抗凝血素としてのヘパリン様物質の変動を, 保存血大量輸血を行なった臨床例において検討すると, 輸血量の増加に伴い, ヘパリン様物質の増加を示した(第10表)。このうちでも特に低体温麻酔例, および術中ショックを来した例など, 生体への侵襲の大なものでは, 著明なヘパリン様物質の増加が認められ, その際それに伴な

第10表 保存血輸血時のヘパリン様物質の変動（臨床例）

	体重 (kg)	輸血量 (cc)	ヘパリン 様物質 (γ)	血小板数 ×10 ⁴	血小板 塊形成	摘 要
Y. M.	42	1400	10	22.0	(-)	低体温時 加温後
		2600	30	12.7	(+)	
			60	10.1	(+)	
T. K.	50	1000	20	20.7	(-)	
		2800	20	18.6	(-)	
			40	12.7	(+)	
S. O.	57	1200	10	26.2	(-)	
		2600	20	21.1	(-)	
		3800	40	17.6	(-)	
			30	12.7	(+)	
H. M.	55	1000	20	23.2	(-)	ショック
		2800	20	18.6	(-)	
		4200	60	8.2	(+)	
			60	8.0	(+)	

い、血小板数の著明な減少、血小板塊形成の著明な増加を示し、これら3者の間に密接な相関関係を認めた。血液の保存日数によるヘパリン様物質の変動をみると、保存日数の増加に伴って、ヘパリン様物質量は不定の変動を示し、両者の間には有意の関連性を認めない（第28図）。

第28図 保存血中のヘパリン様物質の変動

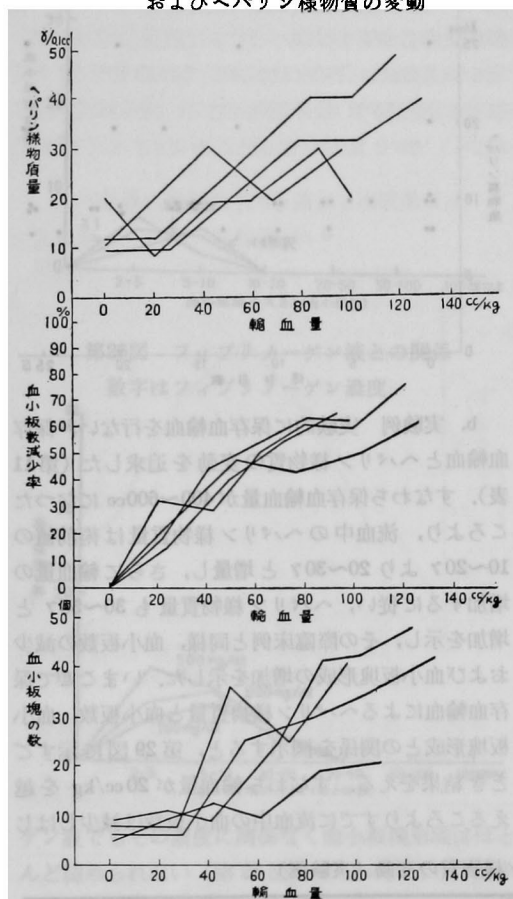


b. 実験例 実験的に保存血輸血を行ない、保存血輸血とヘパリン様物質の変動を追求した（第11表）。すなわち保存血輸血量が400~600ccになつたころより、流血中のヘパリン様物質量は術前値の10~20γより20~30γと増量し、さらに輸血量の増加するに従い、ヘパリン様物質量も30~50γと増加を示し、その際臨床例と同様、血小板数の減少および血小板塊形成の増加を示した。いまここで保存血輸血によるヘパリン様物質量と血小板数、血小板塊形成との関係を図示すると、第29図に示すとき結果をえる。すなわち輸血量が20cc/kgを越えるころよりすでに流血中の血小板数は減少しはじ

第11表 保存血輸血時のヘパリン様物質の変動（実験例）

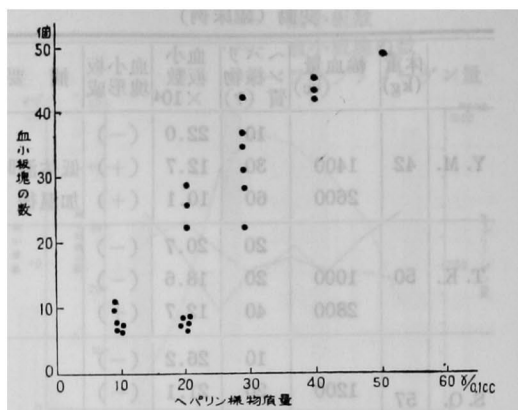
犬 No.	体重 (kg)	輸血量 (cc)	保存 日数		保存血	輸血前	輸 血 量 (cc)					
							200	400	600	800	1000	1200
301	8	1000	10	出 血 時 間		2'00"	2'30"	3'00"	3'00"	3'30"	3'30"	
				血 小 板 数 (万)	15.4	20.4	15.2	10.4	12.2	10.8	8.0	
				血 小 板 塊 形 成	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	
				ヘパリン様物質 (γ)	7	10	10	20	30	30	40	
302	9	800	14	出 血 時 間		3'00"	2'30"	3'00"	3'30"	3'30"		
				血 小 板 数 (万)	12.8	20.8	17.8	12.0	10.0	8.0		
				血 小 板 塊 形 成	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)		
				ヘパリン様物質 (γ)	20	10	20	30	20	30		
303	10	1200	18	出 血 時 間		2'30"	2'30"	3'00"	3'00"	3'30"	3'30"	4'30"
				血 小 板 数 (万)	11.6	23.2	16.0	16.8	11.8	10.0	10.4	5.8
				血 小 板 塊 形 成	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
				ヘパリン様物質 (γ)	10	10	10	20	30	40	40	50
304	10	1000	21	出 血 時 間		3'00"	3'30"	4'00"	3'00"	3'00"	3'30"	
				血 小 板 数 (万)	10.2	26.2	21.0	16.2	13.2	11.2	10.2	
				血 小 板 塊 形 成	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	
				ヘパリン様物質 (γ)	10	20	10	20	20	30	20	

第29図 保存血輸血時の血小板数・血小板塊
およびヘパリン様物質の変動

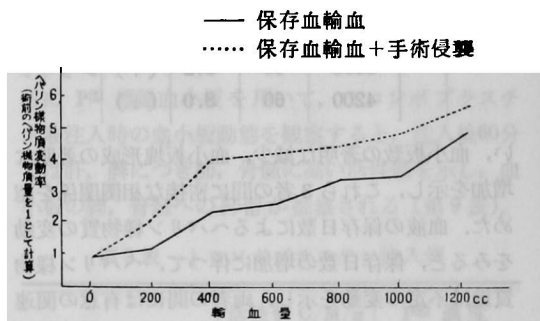


め、輸血量が40~80cc/kgにおよぶところには術前値の28~62%の減少を示している。この時流血中のヘパリン様物質量は、術前値の10~20γに比し20~40γとその増量を認め、血小板塊は10~38個と増加している。さらに引き続いて輸血量が増加し、80~120cc/kgにおよぶ時には、血小板数は術前値の45~75%にもおよぶ強い減少率を示し、この際流血中のヘパリン様物質量も、30~50γと増加を示しており、それに平行して、血小板塊も20~48個と強度な増加を認めた。ヘパリン様物質量と血小板塊形成との関係は、第30図に示すごとく、ヘパリン様物質量が30γをこえるところより血小板塊形成は急激に増加する傾向を示している。かくのごとく保存血大量輸血によるヘパリン様物質の増加と血小板塊形成、血小板数変動との間には、ほぼ平行関係が認められる。しかし輸血された血液の保存日数との間には、有意の関連性を示さない。保存血輸血実験例に手術侵襲を合併すると、ヘパリン様物質の増加を

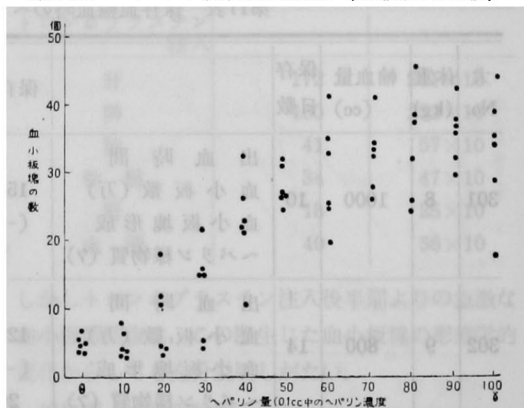
第30図 ヘパリン様物質量との関係（実験例）



第31図 ヘパリン様物質の変動に対する
手術侵襲の影響（実験例 平均）



第32図 ヘパリン濃度との関係（試験管内実験）

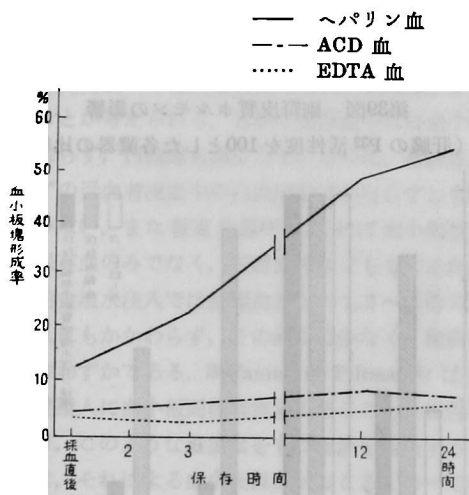


促進する傾向がみられ、それが凝血障害の一因となる可能性が考えられる（第31図）。試験管内にて生理的食塩水にヘパリンナトリウム液を希釈添加し、血小板浮游液を incubate すると、第32図のごとく、0.1cc 中ヘパリン濃度 30γ 添加したものより血小板塊形成の増加を認め、さらにヘパリン濃度の増加に伴って、血小板塊形成も漸次増加の傾向をたどる。かくのごとくショック、手術侵襲、低体温麻酔

などの生体への侵襲が大なる場合のみでなく、手術に関係のない保存血輸血のみによつても、流血中にヘパリン様物質の増量を認め、これの増加と血小板数減少、血小板塊形成との間に密接な関連性のあることを知った。

2. 抗凝固剤 被検血漿採取に際し、抗凝固剤として3.8%クエン酸ソーダ液、ACD液、1% EDTA液およびヘパリンを使用して採血、血小板塊におよぼす影響を検討した。抗凝固剤として3.8%クエン酸ソーダ液、ACD液、1% EDTA液を使用したものでは、3者の間に血小板塊形成能の差を認めず、直接的関連性はない。しかし血液100ccに対して、ヘパリン2~6mg/mlの割合にて採血した場合には、血小板塊形成をかなり著明に認めた(第33図、第34

第33図 抗凝固剤との関係



第34図 ヘパリン濃度と保存時間の影響

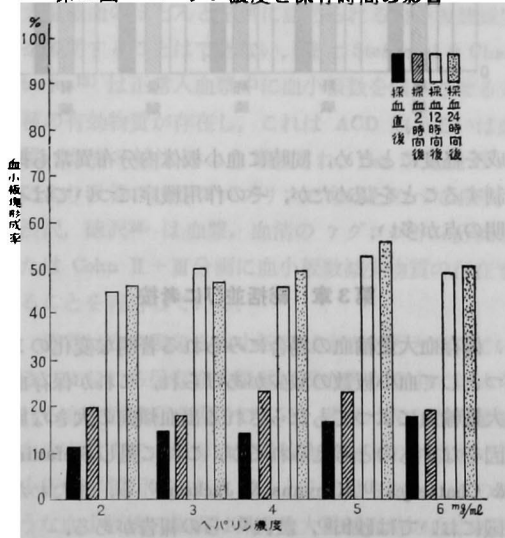
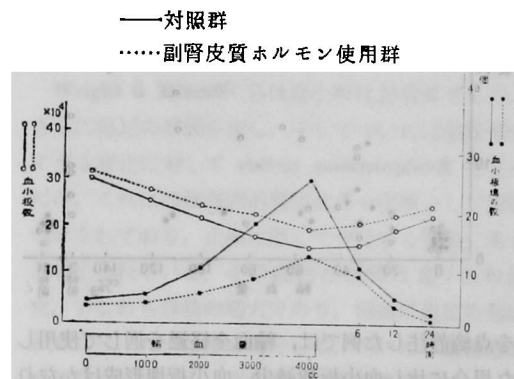


図)。すなわち血小板塊は主として4~10個の血小板よりなり、これを血小板塊形成率によりあらわすと、全体の血小板数の12~18%をしめる。ヘパリンの濃度および採血後の時間的経過との間の関連性をみると、血小板塊形成は、ヘパリン濃度2~6mg/mlの範囲では、その濃度に直接関係なくむしろ採血後の時間的経過との間に密接な関連性をもつことが知られた。すなわち採血12~24時間後に検討すると、その際の血小板塊形成は採血直後のものに比し強度であつて、全血小板数の44~56%をしめるのをみ、ヘパリンと血小板塊形成との間に濃厚な関連性の存在することが推察された。

第12項 副腎皮質ホルモンの影響

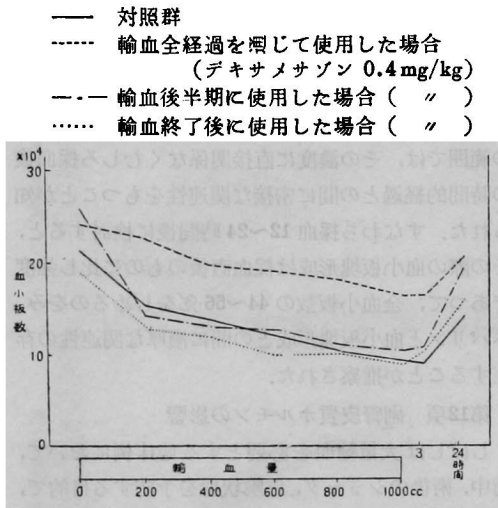
しばしば大量輸血を必要とする臨床例において、術中、術後のショック、危険状態を予防する目的で、手術開始と同時に副腎皮質ホルモン(デキサメサゾン 0.08~0.5mg/kg)の点滴静注を行なつた際には、大量輸血時に必発の現象であつてしかも出血傾向の一因となると考えられる血小板数減少が、副腎皮質ホルモン非使用例に比し軽度にとどまり、しかもこの際同時に血小板塊形成も抑制されることを認めた(第35図)。

第35図 副腎皮質ホルモンの影響(臨床例)

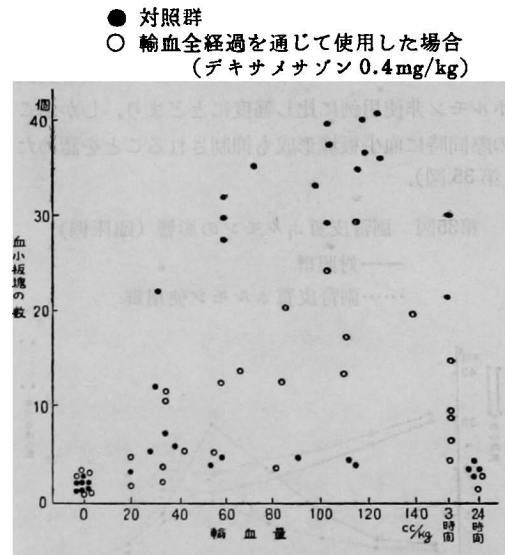


実験的に8~10kgの犬を使用して、80~120cc/kgの保存血輸血を行ない、その際副腎皮質ホルモンを使用して血小板数、血小板塊形成に対する影響を追求した(第36図、第37図、第38図)。副腎皮質ホルモン(デキサメサゾン 0.4mg/kg)を生理的食塩水にて50~100倍に稀釈し、輸血開始と同時に輸血全経過を通じて点滴静注を行なつた際には、対照群に比し、たとえ循環血液量を上廻る輸血であつても、血小板数減少、血小板塊形成はともに軽度に認められたにすぎない。しかし輸血後半期より、また治療の目的で輸血終了直後よりデキサメサゾン0.4mg/kg

第36図 副腎皮質ホルモンの影響 (実験例)

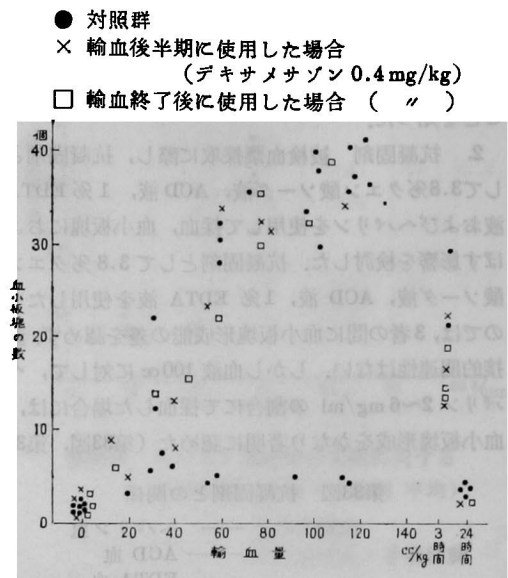
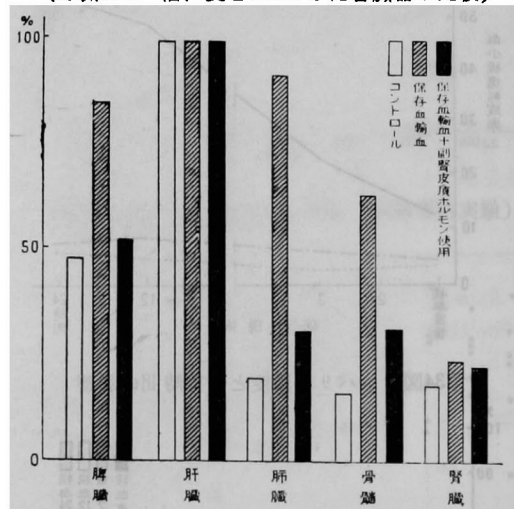


第37図 副腎皮質ホルモンの影響 (実験例)



を点滴静注した例では、輸血全経過を通じて使用した場合に比し血小板数減少、血小板塊形成はかなり著明に認められ、副腎皮質ホルモンのそれらに対する効果は明らかに認めたいが、輸血終了後の血小板数の回復が非使用例に比し若干遅くなるのがみられた。また P^{32} 標識血小板を使用して血小板の体内分布状態を追求すると、いま副腎皮質ホルモンを輸血全経過を通じて使用した際には、注入された P^{32} 標識血小板は、非使用例に比し肺、骨髄における活性度の低下を示し、体内分布異常が軽度にとどまることを認めた (第39図)。かくのごとく保存血大量輸血時に、副腎皮質ホルモンを輸血全経過を通じて使用する場合には、血小板数減少、血小板塊形

第38図 副腎皮質ホルモンの影響 (実験例)

第39図 副腎皮質ホルモンの影響
(肝臓の P^{32} 活性度を100とした各臓器の比較)

成を軽度にとどめ、同時に血小板体内分布異常も抑制することを認めたが、その作用機序については不明の点が多い。

第3章 総括並びに考察

保存血大量輸血の場合にみられる著明な変化の1つとして血小板数の減少があげられ、これが保存血大量輸血によつてもたらされる出血傾向の大きな原因をなすものと考えられるが、これに関し Stefanini & Chatterjea¹³⁾ Krevans & Jackson⁹⁾ ら、またわが国においては砂田⁶⁾、渋沢³⁶⁾ らの報告がある。

本研究においても、保存血大量輸血全実験例に著明な血小板数の減少を認め、これが出血傾向発現の重要な因子であると考えられる。しかしもちろん保存血大量輸血を行なった全例に出血傾向が出現するわけではないが、輸血量、輸血速度の増加に従い血小板数の著明な減少を認め、出血傾向の出現頻度が高くなることは、Krevans & Jackson⁹⁾, Clifton et al⁶⁾ Crosby & Howard²⁾, 佐藤¹⁴⁾らにより報告されている。

保存血大量輸血の際認められ、時としてはそれが重篤な出血傾向を招来するこのような高度な血小板数減少機序については、未だ明確な説はないが、1) 保存により血小板数の減少した血液を輸血したための稀釈、2) 血小板抗体の出現、3) 血小板数減少因子の輸注あるいは発生などが考えられている³⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾³⁰⁾³²⁾³⁵⁾。保存血液中の血小板は、保存中時間の経過とともに破壊され減少するから、大量輸血後には当然稀釈による血小板数減少がおこることが考えられる。しかし保存血中には血小板のみならず、白血球も減少しているのに、稀釈されたはずの受血者流血中の白血球数はかならずしも減少をみない。また教室佐藤¹⁴⁾によれば血小板数減少は保存血のみでなく、新鮮血輸血でもおこるが、生理的食塩水注入では循環血液量の1.2～2倍の大量注入にもかかわらず、その減少は少なく、稀釈の影響はわずかである。Stefanini & Plitman¹⁵⁾は少数の健康人に血小板同種凝集素のあることを報告しており、このような凝集素をもつ血液を輸血するときには、それによる血小板凝集がおこるとのべているが、その検出頻度は低いものとされており、保存血大量輸血のほとんど全例に認められる血小板数減少を説明することはできない。またStefanini & Chatterjee¹³⁾は正常人血漿中に血小板数を減少させる1種の有効物質が存在し、これはACD血あるいは血漿、血清の輸注により増生され、Ca₃(PO₄)₂ゲルにより吸着されるグロブリンであるとのべており、渋沢、徳沢²³⁾は血漿、血清のγグロブリン分画またはCohn II+III分画に血小板数減少物質の存在することを報告している。

著者は次の現象を血小板数減少の主因と考えている。すなわち保存血大量輸血受血者血漿中に認められる血小板塊形成因子である。著者は保存血大量輸血の実験中に、保存血大量輸血受血者の血漿中に血小板塊が頻回に現われることを発見したが、このような血小板塊の出現は保存血大量輸血時の血小板の

体内分布異常の発生およびそれに伴う血小板数の減少を説明づけることができる。すなわち保存血大量輸血受血者の血漿に正常血小板浮游液をincubateすると、単在する血小板に混つて大きな血小板塊が形成されるのを認めた。この際正常血小板浮游液の代りに、あらかじめ作製しておいた輸血前の自家血小板浮游液を用いてもまた同様に認められる。この現象は保存血大量輸血受血者の血漿において特異的にあらわれ、輸血前の受血者の血漿を用いた際には、例外的にしか認められない。また保存血輸血時にP³²標識血小板を注入すると、血小板は、肝、脾、肺、骨髓などに抑留され、体内分布異常を来しているのが認められた。

このように保存血大量輸血をうけた患者血漿中に、自家血小板をも塊状に凝集せしめる因子が出現することは、この血小板塊形成因子により血小板は塊を形成し、これら塊状になつた血小板は、当然血流の緩徐となる肝、脾、肺、骨髓などに停滞して、血小板の体内分布異常を来し、循環血中の血小板数の減少を生ずると考えられる。

血小板は血管外では凝集、吸着しやすく、容易に崩壊されるものであり、事実位相差顕微鏡、電子顕微鏡にて血小板を観察すると、時間の経過とともに、また環境の相違するとともに種々その形態を変じ、凝集崩壊を来すのを見る。

Wright & Minot²²⁾らは血小板は粘着性をもち、さらに偽足の形成を来し、そしてついには血栓形成に至る変化に対してviscous metamorphosisと呼んだが、これは血液凝固過程に起る一現象として意味づけられており、止血に際して先行する現象であると考えられている。その最初の徴候は血小板の膨化、すなわち容積の増大であり、側面に偽足の形成がおこり、互いに密に集合して、ついには血栓形成へと進行してゆく。その場合の形態的变化には、多くの要素が関係していることが考えられる。血小板のviscous metamorphosisの進行程度と血小板粘着能との間には、密接な関連性がある。血小板はその性質として、粘着能と凝集能を有しており、しばしば、この2つの性質は同一視されがちなものであるが、その間には関連性はないという³¹⁾。血小板粘着率の正常値は26～34%であるが、保存血大量輸血終了時にはかえって低下を示しており、術後3～9日目に上昇してくるのを見る。このことは、粘着性血小板が互に集合し塊を形成し、流血中の粘着性血小板の減少することにより血小板粘着率の低下をみ

たとも解釈できるが、著者の粘着性血小板を除いた血小板浮游液による検討でも、塊形成能には差を認めず、粘着能と塊形成との間の関連性は疑わしい。著者の観察では、血小板塊形成は輸血前には認められず、保存血大量輸血後にはほとんど全例に認められるが、もし著者のいう血小板塊と *viscous metamorphosis* との間に関連性があるとするならば、*viscous metamorphosis* とは、血小板の演ずる止血機構の第1段階と考えられているから *viscous metamorphosis* による血小板塊が、保存血大量輸血後に強く認められるということは、受血者の止血機構に対して有利な役割りをすると考えられる。しかし実際には保存血大量輸血後には凝固因子の障害、血管因子の低下、血小板機能低下¹⁴⁾⁴³⁾⁴⁴⁾ が認められ、著者のいう血小板塊の増加は、止血にはほとんど影響をもたないものと想像され、さらに位相差顕微鏡、電子顕微鏡による形態的な面から検討した結果からも、著者のいう血小板塊は凝固のはじまりと考えられる *viscous metamorphosis* とは明らかに異っており、一過性かつ可逆性の塊形成であつて、その原因を血小板自体でなく、あくまでも受血者の血漿中に求めるべきであると考えに至つた。

先にのべたごとく、保存血大量輸血による出血傾向の一因として、線維素溶解現象の発現が考えられている。洪沢³⁶⁾ らは、大量輸血により線維素溶解現象が発現するが、これは保存血輸血自体によるストレスおよび保存日数とともに増加した線維素溶解酵素の活性化により、出血傾向が発現すると考えている。しかし教室小野³⁴⁾ によれば、保存血中のフィブリノーゲン量は保存によつてほとんど変化を示さず、また線維素溶解酵素の活性化を認めていないで、保存血輸血の際の線維素溶解現象は、保存血自体に含まれる線維素溶解酵素によるものでなく、保存血輸血の生体に対するストレスにより発生するという。保存血大量輸血時において、線維素溶解現象が発現した時には、血小板は非発現時に比して一層強い減少を示すことが知られている³⁶⁾³⁷⁾。また山本³⁸⁾ はプラスミン注入実験において、著明な血小板数減少を招来し、かかる変化は、プラスミンが血小板に直接作用した結果であろうとの見解をのべ、この場合の血小板数減少機序として、血小板凝集、抑留（細血管栓塞）、破壊（主として脾）などを考え、保存血大量輸血時の出血傾向の一因を、血漿プラスミンの活性化による血小板数減少に基づく場合のあることを強調している。Villalobos et al¹⁶⁾ は、

低体温麻酔時の血小板数減少の原因を、P³² 標識血小板を使用しての追求により、門脈系に一時的に抑留され、血小板の体内分布異常を来すことを立証している。また大久保³⁹⁾ も、アナフィラキシーの際おこる血小板数減少に対して、凝集、抑留、破壊をその原因と考えている。著者は実験的に犬に線維素溶解現象を発現せしめ、P³² 標識血小板を用いて追求した結果、その際著明な血小板塊を認め、塊を形成した血小板は主として肺、骨髄へ抑留されるのを知り、この際の著明な血小板数減少の主原因を成すものとする。線維素溶解現象発現時には、フィブリノーゲン量は一般に減少を示すものが多いが、不定の変動を示すものもあり、著者の試験管内実験でも、フィブリノーゲン濃度と血小板塊形成との間には、有意の関連性は認めがたい。また保存血大量輸血時には、フィブリノーゲン量は正常域内の変動を示すのみで、その際はほとんど全例において認められる血小板塊形成との関係を、説明しつくすことは出来ない。

Adelson et al⁴⁰⁾ も著者と同様輸血時の血小板塊形成を認め、輸血時の血小板数減少機序として、血小板塊形成による血小板体内分布異常を考えており、その原因を、流血中に注入された少量のトロンボプラスチンにより、血小板周囲に可逆性または不可逆性の凝固過程がおこり、そのため血小板は塊を形成し、網内系に抑留されるためであるとのべている。そしてこのことを実験的に少量のトロンボプラスチンを静注することにより証明している。その際フィブリノーゲンが関係しているという。またHardaway et al⁴¹⁾ は、異種族血液を輸血し死亡した犬で、小血管内に血小板、フィブリンによる栓塞をみているが、異型血輸血の場合はまず赤血球、血小板が破壊され、トロンボプラスチンを多量産生し、凝固が開始され、トロンビンが作られ、フィブリノーゲンは消費されフィブリンとなり、血管内凝固がおこる。このため血小板、フィブリノーゲンは減少すると説明している。保存血大量輸血の際にも流血中にトロンボプラスチンが作られ、可逆性の軽度の血管内凝固がおこるという考えからすれば、保存血大量輸血時の血小板数減少機序としての血小板塊形成による体内分布異常を、好都合に説明することができかにみえる。しかし血管内凝固の出発点となる血小板の損傷、破壊、また輸血終了後の急速な血小板数の回復については充分説明できない。また著者の犬に少量のトロンボプラスチン静注を行なつた

実験では、注入後著しい血小板数減少、血小板塊形成および軽度のフィブリノーゲン量の減少を認め、同時に血小板の肺、骨髄への抑留が推察された。しかしこの際認められる血小板塊は、Bergsagel⁽⁴²⁾も報告しているように、viscous metamorphosis をきたしており、保存血大量輸血に認められた著者のいう血小板塊とは、形態的にも区別しえ、また血小板塊形成とフィブリノーゲンとの間にも、有意の関連性はないものと考えられる。

無酸素症や手術などの場合に、ヘパリン様物質が増加することはすでに知られているが、手術に関係のない保存血輸血においても、これが多少とも増量することを認めている⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁹⁾。ヘパリン様物質は、肝、肺、腸および毛細血管近傍の結合織中に存在する肥満細胞中に存在し、ここで生産されると考えられている。そしてプロトロンビン、トロンビン作用を抑制するほか、血小板因子の作用をも抑制するといわれ、血液の凝固性を阻止する強力な組織性の抗凝固物質である。このヘパリンは、ペプトン注射、アナフィラキシー・ショック、インシュリン・ショック時などにも増量していると考えられているが、このようなヘパリンの増量と血小板塊形成との関係については、1948年 Fidler & Jaques⁽⁴⁷⁾ が報告している。すなわち犬に 5mg/kg の割合でヘパリンを静注すると、血小板数は、5分以内に静注前の1/3に低下し、その際血小板塊を著明に認め、注入後140分で注入前の80%まで回復した。そしてその際の急速な血小板数の回復の原因は、塊を形成している個々の血小板の流血中への遊離によるものであつて、また注入前との血小板数の差は、血小板の毛細血管への抑留により生ずるものと推察している。

最近では、直視下心臓手術に際して、ヘパリンを直接注入することにより、このような状態を呈してくることが知られている。すなわち Rothnie⁽⁴⁵⁾ らは、直視下心臓手術に際し、人工心肺に必要なヘパリン血中に、血小板塊を著明に認め、この出現率は、ヘパリンの濃度よりも、ヘパリン血採血よりの保存時間に影響されることが大であるとのべている。すなわち全血 500cc 中ヘパリン 15~30mg の割合で採血すると、採血後2~3時間では血小板塊は、全血小板数の20%を占め、18~24時間後には、70%におよぶ。しかもこの著明な血小板塊は、体外循環後には認められないという。また Perkins, Osborn & Gerbode⁽⁴⁶⁾ も、ヘパリン血中の血小板数減少の原因を、ヘパリンによる血小板塊形成によるとのべ、

ともにヘパリンと血小板塊との関連性を強調している。島本ら⁽³⁰⁾ は各種感染症、組織崩壊を伴う各種病態において、流血中に血小板凝集物質の存在することを報告しているが、ヘパリン添加により、血中血小板凝集をおこしやすくするとのべている。

著者は保存血大量輸血時にヘパリン様物質の増加を来し、かくて生じたヘパリン様物質が、血小板塊を形成することを認めたが、この際のヘパリン様物質の増加は、輸血により注入されたものでなく、保存血輸血による生体へのストレスにより発生したものと考えられる。そして生じた血小板塊は、一過性かつ可逆性の、しかも抗原抗体反応と直接関係のないものであることを知った。

ヘパリン様物質は、輸血、手術侵襲、線維素溶解現象等、生体へのストレスにより増量を示すが、このように保存血大量輸血時にヘパリン様物質が増加し、しかもこのヘパリン様物質が、血小板塊を形成さすということは、保存血大量輸血時の血小板数減少、血小板体内分布異常の発生を、充分説明することができる。すなわち著者は、保存血大量輸血時、輸血量、輸血速度の増加に伴い、流血中のヘパリン様物質の増量を来し、これにより、流血中に一過性かつ可逆性の血小板塊を多数生ずる。そしてこれが血流の緩徐な肝、脾、肺、骨髄に抑留され、血小板の体内分布異常、流血中の血小板数減少を来すが、まもなくこの血小板塊は遊離し、流血中に入り比較的急速な血小板数の回復をみると考えている。

保存血輸血に伴う出血傾向に対して、副腎皮質ホルモンの投与が有効であることはすでに知られているが⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾、Stefanini & Dameshek⁽⁴⁸⁾ は、血小板減少症に ACTH、コーチゾンの投与をすすめており、出血傾向例に使用して効果があつた例を報告している。著者も、副腎皮質ホルモンを、保存血大量輸血時輸血全経過を通じて静脈点滴注射を行つた場合には、血小板数減少のみならず、血小板塊形成をも抑制しえた。

副腎皮質ホルモンは、輸血、手術侵襲等ストレスに対する反応に対して、抑制的に作用するといわれており、血管障害を修復し、線維素溶解現象をも抑制するものと考えられている⁽¹⁰⁾⁽³⁴⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾。そこで保存血大量輸血時に、副腎皮質ホルモンを使用すれば、血小板塊形成を抑制するということは、輸血によるストレスに対する生体反応を軽減せしめることにより、ヘパリン様物質の増加を抑制する。そしてその結果血小板塊形成、血小板数減少、ひいては出血傾

向をも軽減しうるといふ著者の考えを裏づけるものである。もちろん保存血大量輸血時の著明な血小板数減少、血小板塊形成のすべてを、ヘパリン様物質の増量のみで説明づけることは妥当ではない。しかし少なくとも、その1因をなすものであることは疑うべくもない。いずれにしても、保存血大量輸血時にこのような血小板塊を形成し、血小板の体内分布異常を来すということは、血小板の減少している血液の注入による希釈などと相まって、強い血小板数減少を来す。そしてさらには凝固因子障害、血管因子障害、線維素溶解現象発現などの合併により、临床上意義のある出血傾向の発生に至るものと考えられる。

第4章 結 論

保存血大量輸血時に認められた血小板塊形成因子について、臨床的、実験的に研究し、次のごとき結論をえた。

1. 保存血大量輸血受血者血漿中に血小板塊形成因子のあることを発見した。この因子は保存血大量輸血受血者の血漿中に特異的に現われ、血小板はこの因子により塊を形成し、保存血大量輸血時には血小板は肝、脾につき肺、骨髓に抑留され、血小板の体内分布異常を来す。

2. 血小板塊形成因子により生じた血小板塊は、凝固のはじまりと考えられる *viscous metamorphosis* とは形態的にも全く異なるものであつて、個々の血小板は、その形態を保ち、*pseudopod* により互に疎に連結している。

3. 血小板塊形成の強さは、輸血量の増加に伴い増強する傾向を有するが、輸血速度との間にも比例の関係を示す。しかし、血小板粘着能、血小板免疫とは何ら関連性を示さず、また保存血輸血時の血清電解質、pH、陽イオンとの関係もほとんどない。

4. 血液凝固因子として、フィブリノーゲン、AHG、プロトロンビン、トロンボプラスチンとの

間には関係を認めない。

5. 血小板塊形成は、線維素溶解現象発現時にも発生し、保存血大量輸血時と同様、血小板は肝、脾につき肺、骨髓に抑留され、血小板体内分布異常を来した。

6. 血小板塊形成因子は、輸注されたものではなく、輸血により受血者血漿中に発生したヘパリン様物質が主体であつて、抗原抗体反応と直接関係のない、一過性かつ可逆性の血小板塊を形成することを証明した。

7. 流血中のヘパリン様物質も、輸血量、輸血速度の増大とともに増加するのをみたが、さらに手術侵襲の合併により、その増量は促進され、ヘパリン様物質の増加に比例して血小板塊形成も増加するのをみた。

8. 副腎皮質ホルモンを、保存血大量輸血時の全経過を通じて点滴静注する際には、血小板数減少、血小板塊形成を抑制し、血小板体内分布異常をも軽度にとどめえた。

以上の結果から、保存血大量輸血時、輸血によるストレスに対する生体反応として、ヘパリン様物質の増加を来し、一過性かつ可逆性の、抗原抗体反応の介入しない血小板塊を形成し、これが肝、脾、肺、骨髓に抑留され、血小板の体内分布異常がおこり、末梢血中においては著明な血小板数減少が発生するに至るものと推察された。

本論文の要旨は第4回中国四国輸血学会、第8回、第9回、第10回日本輸血学会総会において発表した。

稿を終るに臨み、終始直接御指導御校閲をいただいた恩師砂田輝武教授に衷心より感謝の意を表します。また常に御指導御教示をいただいた、杉原博博士、志水浩博士、御援助をいただいた輸血班諸学士に謝意を表します。

(本研究は文部省科学研究費の援助によつた)。

主 要 文 献

- 1) Bell, W. N.; The clinical use of the coagulogram. *M, clin. North America*, 37: 1848, 1958
- 2) Crosby, W. H. & Howard, J. M.; The hematologic response to wounding and to resuscitation accomplished by large transfusion of stored blood. *Blood*, 9: 439, 1954.
- 3) Krevans, J. R. & Jackson, D. P.; Hemorrhagic disorder following massive whole blood transfusions. *J. A. M. A.*, 159: 171, 1955.
- 4) 阪田光昭, 砂田輝武; 保存血輸血と出血性素因 (第1報), 血液と輸血, 2 (5): 42, 昭31.
- 5) 砂田輝武, 阪田光昭, 須藤和夫; 保存血輸血と

- 出血性素因, 血液と輸血, 2 (6): 44, 昭31.
- 6) 砂田輝武他; 輸血の諸問題, 福岡医学会雑誌, 48: 457, 昭32.
- 7) 徳沢邦輔他; 大量輸血に伴う急性クエン酸中毒, 臨床外科, 11: 466, 昭32.
- 8) Clifton, E. E., Grossi, C. & Siegel, M.; Hemorrhage during and after operation secondary to changes in the clotting mechanism. Surg. 40: 37. 1956.
- 9) 津田誠次, 砂田輝武; 大量輸血に伴う出血傾向, 日本医事新報, 1733: 3, 昭32.
- 10) 砂田輝武; 大量保存血輸血にともなう出血傾向とその対策, 日本の医学の1959年, 4: 275, 昭34.
- 11) Mustard, J. F.; The effect of stored blood transfusion on the platelet levels in patients undergoing surgical procedures. Acta Hemat. 18: 80. 1957.
- 12) Crosby, W. H. & Stefanini, M.; Pathogenesis of the plasma transfusion reaction with especial reference to the blood coagulation system. J. Lab. Clin. Med. 40: 374, 1952
- 13) Stefanini, M. & Chatterjea, J. B.; Studies on platelets. IV, A thrombocytopenic factor in normal human blood, plasma or serum. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 79:
- 14) 佐藤訓三; 大量輸血に伴う血小板動態に関する臨床的並びに実験的研究, 岡山医学会雑誌, 71: 1205, 昭34.
- 15) Stefanini, M., Plitman, G. J., Dameshek, W., Chatterjea, J. B. & Mednicoff, J. B.; Studies on platelets, XL. Antigenicity of platelets and evidence of platelet groups and types in man. J. Lab. & Clin. Med., 42: 723, 1953.
- 16) Villalobos, J. J., Adelson, E., Riley, Jr., P. A. & Crosby, W. H.; A cause of the thrombocytopenia and leukopenia that occur in dogs during deep hypothermia. J. clin. Invest., 37: 1. 1958.
- 17) 福武勝博, 菅野浩和; 血液凝固検査法, 克誠堂 昭32.
- 18) 齊藤正行; 光電比色計による臨床化学検査, 南山堂, 1952.
- 19) LeRoy, G. V., Halpern, B. & Dolkart, R. E.; An indirect quantitative method for the estimation of heparin activity in Vitro; The Heparin-Protamin titration test. J. Lab. clin. Med., 35: 446, 1950.
- 20) Haydon, G. B.; Electron microscopic observations of blood platelets and fibrin formation. Arch. Path., 64: 393. 1957.
- 21) 五十嵐千代子; 血小板の電子顕微鏡的研究 (II), 東邦医学会雑誌, 4: 31, 昭32.
- 22) Wright, J. H. & Minot, G. R.; The Viscous Metamorphosis of the blood platelets. J. Exp. Med., 26: 345, 1917.
- 23) 渋谷喜守雄, 徳沢邦輔; 多量輸血について, 外科治療, 1: 354, 昭34.
- 24) Flueckiger, P., Haessig, A. & Koller, F.; The technique of the platelet-coombs test. Acta Haemat. 12: 339. 1954.
- 25) 松橋 直; Conmbs 試験法, 医学のあゆみ, 22: 231, 昭31.
- 26) 須藤和夫; 保存血と電解質代謝, 岡山医学会雑誌, 4: 31, 昭34.
- 27) Brinkhaus, K. M., LeRoy, E. C., Cornell, W. P., Brown, R. C., Hazlehurst, J. L. & Vennart, G. P.; Macroscopic studies of platelet agglutination; Nature of thrombocyte agglutinating activity of plasma. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 98: 376. 1958.
- 28) 岡本彰祐; 血液凝固と脈管系, 最新医学, 16: 1357, 昭36.
- 29) Hevesy, G.; Radioactive Indications. Interscience publishers, Inc. New York,
- 30) 徳沢邦輔; 保存血大量輸血に伴う出血傾向の成因に関する研究 (I), 最新医学, 14: 3349, 昭34.
- 31) 田中 隆; 血小板機能に関する研究, 特に血小板粘着能について, 日本血液学会雑誌, 20: 270, 昭32.
- 32) Stefanini, M., Dameshek, W., Chatterjea, J. B., Adelson, E. & Mednicoff, J. B.; Studies on platelets. Blood, 8: 26, 1953.
- 33) 島本多喜雄他; 日本血液学会総会講演要旨, 日本血液学会誌, 22 (2): 昭34.
- 34) 小野晶美; 保存血大量輸血に伴う出血傾向に対する線維素溶解現象の発見とその対策, 岡山医学会雑誌, 72: 1227, 昭35.
- 35) 渋谷喜守雄; 大量輸血にともなう出血傾向, 外

- 科研究の進歩, (第5集), 103, 昭32.
- 36) 重本弘定; 外科領域における線維素溶解現象, 岡山医学会雑誌, 74: 870, 昭37.
- 37) 岡田正司; 輸血後に発見する血液成分の変化と出血傾向, 日本輸血学会雑誌, 7: 233, 昭37.
- 38) 山本祐夫他; 蛋白溶解酵素 plasmin の血液構成成分におよぼす影響, 医学と生物学, 52: 258, 昭34.
- 39) 大久保滉; 免疫血液学の立場から見たアナフィラキシー, 日本臨床, 15 (2): 昭32.
- 40) Adelson, E., Rheingold, J. J. & Darker, O.; Platelet and fibrinogen sequestration, Blood, 15: 596, 1960.
- 41) Hardaway, R. M., McKay, D. G., Wahle, Jr., Tactock, D. E. & Edelstein, R.; Pathologic study of intravascular coagulation following incompatible blood transfusion in dogs. I. Intravenous injection of incompatible blood. Am. J. Surg. 91; 24, 1956.
- 42) Bergsagel, D. E.; Viscous Metamorphosis of platelets: Morphological platelet changes inducing by an intermediate product of blood thromboplastin formation, Brit. J. Haemat. 2: 130, 1956.
- 43) 阪田光昭; 保存血輸血に伴う出血傾向に関する研究, 岡山医学会雑誌, 370: 4181, 昭33.
- 44) 志水 浩; 保存血大量輸血に伴う凝固障害に関する研究, 岡山医学会雑誌, 372: 763, 昭34.
- 45) Rothnie, N. G., Norman, A. G., Steele, M. & Kinmouth, J. B.; Changes in blood coagulation due to perfusion for cardiac surgery, Brit. J. Surg. 48: 292, 1960.
- 46) Perkins, H. A., Osborn, J. J. & Gerbode, F.; The effect of Heparin on the platelet count in vitro. Am. J. clin. path, 30: 397, 1958.
- 47) Fidler, E. & Jaques, L. B.; The effect of commercial Heparin on the platelet count. J. Lab. Clin. Med., 33: 1410. 1948.
- 48) Stefanini, M. & Dameshek, W.; The hemorrhagic disorders. Grune & Stratton. New York. 1955.
- 49) 砂田輝武; 大量輸血に伴う出血傾向について, 臨床と研究, 34: 826, 昭32.
- 50) 砂田輝武; 大量輸血の諸問題, 外科診療, 3: 79, 昭36.

“Clinical and Experimental Studies on the Decrease of Platelets Count Following Massive Blood Transfusion with Special Reference to the Nature of Platelet Clump Formation.”

By

Hitoshi Kitamura

2nd Surgical Department, Okayama University Medical School.
(Director, Prof. Terutake SUNADA. M.D.)

The nature of platelet clump formation following massive preserved blood transfusion was studied clinically and experimentally.

A heparin-like substance was increased in the plasma of recipients following massive preserved blood transfusion, which seemed to be a nature of the platelet clump formation.

The platelet clump formation is a transient reversible change, and not due to antigen-anti-body reaction.

It was presumed that the decrease of platelet count in recipient's peripheral blood was caused by sequestration of platelet mostly in liver, spleen, lung and bone marrow.

北 村 論 文 附 図

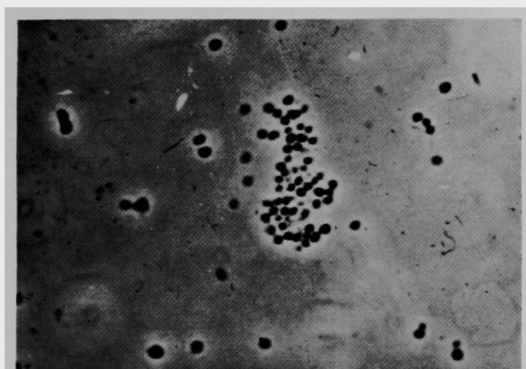


写真1 血小板塊：中央に数10個の血小板よりなる血小板塊をみる（臨床例，保存血4000cc 輸血後，位相差顕微鏡 600 倍）



写真2 血小板塊：中央に数10個の血小板よりなる血小板塊をみる（実験例，8kg の犬に保存血 1000cc 輸血後，位相差顕微鏡 200 倍）

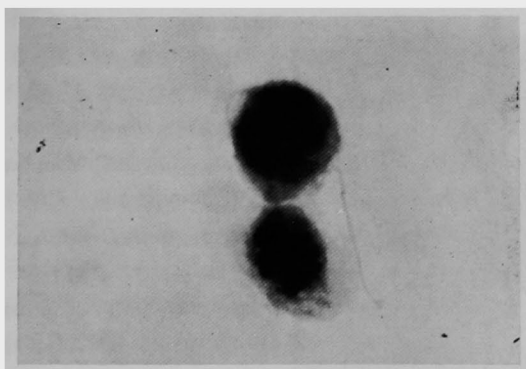


写真3 血小板：中央部の暗いところが Chromomere (Granulomere)，外側の明るいところが Hyalomere，(犬，電子顕微鏡50kv 5000 倍)

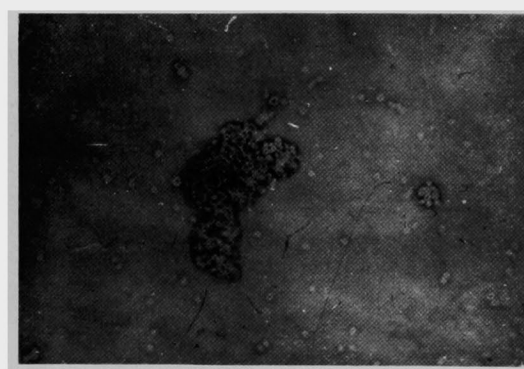


写真4 Viscous Metamorphosis：中央に1塊となつた Viscous Metamorphosis をみる（臨床例，位相差顕微鏡 600 倍）

北 村 論 文 附 図

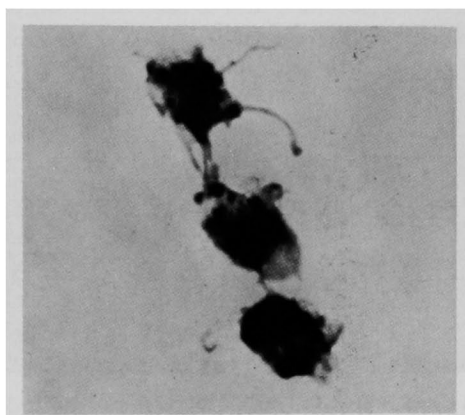


写真5 血小板塊：血小板は Hyalomere にて互につらなっている（臨床例，保存血 3800cc 輸血後，電子顕微鏡 50kv 2000倍）

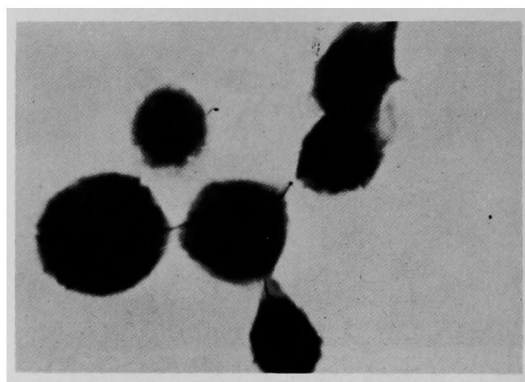


写真6 血小板塊：血小板は Hyalomere にて互につらなっている（実験例，10kg の犬に保存血 1100cc 輸血後，電子顕微鏡 50kv 5000倍）

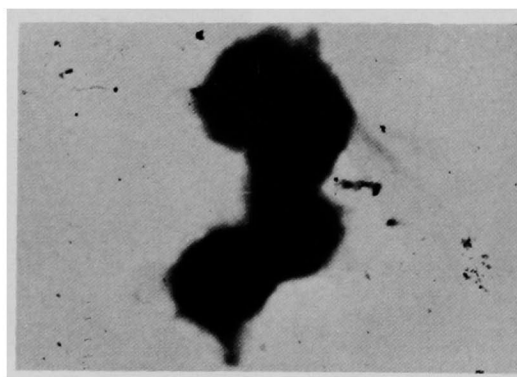


写真7 Viscous Metamorphosis：血小板は1塊となり Chromomere, Hyalomere を区別しえない（実験例，犬，電子顕微鏡 50kv 5000倍）