

高齢者の血管外科手術における 凝固線溶動態に関する研究

岡山大学医学部第二外科学教室 (指導: 寺本 滋教授)

杉 山 章

(平成 4 年 11 月 24 日受稿)

Key words: 高齢者, 血管外科手術, 凝固線溶動態, 分子マーカー, 腹部大動脈瘤

緒 言

今日, 世界一の長寿国である本邦では老年人口は全人口の 12.6% を占め¹⁾, 高齢化社会は深刻な問題となっている。一方で食生活の欧米化はますます進行して, 脂肪エネルギーの摂取率は適正比率の上限とされる 25% を越えるようになり²⁾, 脳血管障害や心疾患などを含めた血栓症が増加しつつある。それに伴って高齢者の慢性動脈閉塞症や動脈瘤などの血管外科領域の手術症例数も増加する傾向にある。一般に, 血液凝固能は加齢に伴って亢進するとされているが³⁾, 高齢者の血管外科手術に際し時に出血傾向が認められ, 止血に難渋することがある。この病態に関しては未だ明らかでない点が多く, 本論文では血管外科手術における分子マーカーを含めた凝固線溶に関連する諸因子の変動について, 一般外科手術と対比しながら検討した。さらに, 高齢者の血管外科手術における出血傾向について, 加齢と凝固線溶との関係から臨床的に検討

を加えた。

対 象 と 方 法

1. 対象 (Table 1)

動脈遮断に対する補助手段を必要としない 50 歳以上の血管外科手術症例 30 例 (以下 I 群) を対象とし, その平均年齢は 69.6 ± 7.8 歳, 男性 26 例, 女性 4 例であった。これらを 70 歳以上の群 16 例 (以下 I a 群, 平均年齢 75.4 ± 3.0 歳) と 70 歳未満の群 14 例 (以下 I b 群, 平均年齢 63.4 ± 6.1 歳) の 2 群に分類した。内訳は非破裂性の腹部大動脈瘤 (AAA) 22 例, 閉塞性動脈硬化症 (ASO) 8 例で, 肝障害を有するもの, DIC の確定しているもの, 術前に抗血栓療法を行っているものは対象から除外した。これに対し, 術中にヘパリンを用いない 50 歳以上の一般外科手術症例 18 例 (以下 II 群) を対照群としたが, その平均年齢は 67.0 ± 5.9 歳で I 群との間に有意差はなく, 男性 9 例, 女性 9 例であった。

Table 1 Patients characteristics

	No. of patients	Age (Yrs.)	Sex (M : F)
Group I (vascular surgery)	30	69.6 ± 7.8	26 : 4
I a (70yrs. $\leq$)	16	75.4 ± 3.0	15 : 1
I b (50yrs. $\leq$ < 70yrs.)	14	63.4 ± 6.1	11 : 3
Group II (general surgery)	18	67.0 ± 5.9	9 : 9
Total	48		

(December 1990~May 1992)
Mean $\pm$ SD

Second Department of Surgery
Okayama University Medical School

2. 方法 (Table 2)

1) 測定時期

I 群では術前・術後1日・2日・3日・7日目の早朝空腹時と、術中において麻酔導入後・ヘパリン投与直前・投与5分後・投与60分後・プロタミン投与直前・投与5分後・術直後に採血を行った。採血部位は術中はA-line, それ以外では肘静脈で行い、駆血帯はなるべく使用しないか、軽度で短時間の駆血にとどめた。II群での採血は術前・術直後・術後1日・2日・3日・7日目の6回のみで、術中の採血は行わなかった。

2) 測定項目と測定方法

採取した血液は3.8%クエン酸ナトリウム入り

試験管に9:1に混和し、4℃3000回転で10分間遠心して血漿を分離した後、-20℃で凍結保存を行った。測定時には室温で解凍し、下記の項目について測定を行った。なお、血小板数、賦活凝固時間(ACT)、血小板凝集能については別に採血を行って下記に示す方法で測定した。

(1) 血小板数

採取した血液をEDTA入り試験管に2cc注入した後、自動血球測定器で測定した。

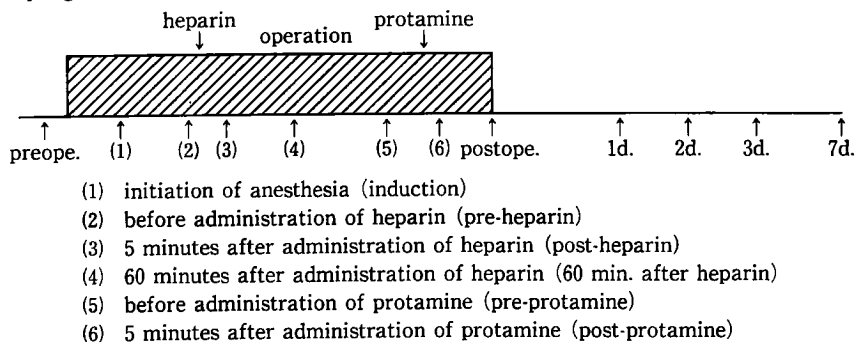
(2) プロトロンビン時間(PT)、部分活性化トロンボプラスチン時間(APTT)

発色性合成基質法による測定キットであるクロモクティック、パトクローム(ペーリングベルケ社)をそれぞれ用い、ペーリングクロ

Table 2 Materials and Methods

	Parameters	Assays	Normal range
Coagulation	platelet number	auto counter	15~40×10 ⁴ /μl
	prothrombin time (PT)	chromogenic substrate	75~130%
	activated partial thromboplastin time (APTT)	chromogenic substrate	90~120sec
	fibrinogen	chromogenic substrate	200~450mg/dl
	activated coagulation time (ACT)	Hemochron 400®	
	antithrombin III (ATIII)	chromogenic substrate	80~120%
	protein C	chromogenic substrate	70~140%
	thrombin ATIII complex (TAT)	two step sandwich EIA	3.0ng/ml ≥
Fibrinolysis	plasminogen	chromogenic substrate	75~140%
	α ₂ plasmin inhibitor (α ₂ PI)	chromogenic substrate	80~120%
	D-dimer	DIMERTEST-EIA	150ng/ml ≥
	plasmin α ₂ PI complex (PIC)	one step sandwich EIA	0.8μg/ml ≥
Platelet	platelet aggregation test	aggregometry	
	collagen : 2.0×10 ⁻⁵ g/ml ADP : 3.0×10 ⁻⁶ M		

Blood sampling times



モタイマー(ベーリングベルケ社, 波長405nm)で測定した。なお, この2項目に関しては, 血漿作成後2時間以内に行った。(3)~(7)についても同様に発色性合成基質法による測定キットを用いて測定した(ベーリングベルケ社)。以下に各測定キット名を示した。

- (3) フィブリノーゲン……CTS フィブリノーゲン
- (4) アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)……ベリクロームアンチトロンビンⅢ
- (5) プロテインC……ベリクロームプロテインC
- (6) プラスミノーゲン……ベリクロームプラスミノーゲン
- (7) α_2 プラスミンインヒビター(α_2 PI)……ベリクローム α_2 アンチプラスミン
- (8) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体(TAT)

エンザイグノスト TAT(ヘキストジャパン社)を用いて, 2ステップサンドイッチ EIA 法で測定した。

- (9) プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体(PIC)

PIC テスト帝人(帝人)を用いて, 1ステップサンドイッチ EIA 法で測定した。

- (10) D-ダイマー

DIMERTEST-EIA(富士レビオ)を用いて, ELISA 法で測定した。

- (11) 賦活凝固時間 (ACT)

celite 12mg入りのテストチューブに全血を正確に2cc注入した後に転倒混和し, Hemo-chron 400[®]を用いて測定した。ヘパリンの投与量は, ヘパリン投与直前の ACT 値を参考として血行遮断の直前に0.3~1.0mg/kgを経静脈性に投与し, 以後1時間ごとに再測定を行って ACT 値が200~240秒を保つようにヘパリンの追加投与を行った。

- (12) 血小板凝集能

採取した血液を3.8%クエン酸ナトリウム入り試験管に9:1に混和し, 1000回転で5分間遠心分離して上澄をプラスチック試験管に移してこれを多血小板血漿 (PRP) とし, 残りを3000回転で10分間遠心分離して乏血小板

血漿 (PPP) とした。コラーゲン試薬は Collagen Reagent Horm (1 mg/ml) を SKF Horm 緩衝液で10倍に希釈して作成した原液を冷蔵保存しておき, 使用時に pH 7.4 トリス緩衝液で5倍に希釈して 2×10^{-5} g/ml として測定に用いた。ADP 試薬は ADP (シグマ社) 43mgを生食100mlに溶解して作成した原液 (10^{-3} M) を凍結保存しておき, 使用時に希釈して 3×10^{-5} M としたものをを用いた。測定には Dual Sample Aggregation Meter および Recorder (CHRONOLOG 社) を用いて, 比濁法により最大凝集率を測定した。測定は採血から2時間以内に行った。

なお, 術前・術直後・術後1日・2日・3日・7日の6回については上記の全項目を, 術中は TAT, PIC, D-ダイマー, ACT のみを測定した。また, 血小板凝集能は術前と術後7日目の2回測定した。

3. 統計学的処理

データは平均値±標準偏差 (SD) で表した。各群間の検定には non paired-t test, 各項目における変動の検定には paired-t test を用い, $p < 0.05$ をもって統計学的有意差ありとした。

結 果

1. ヘパリンおよびプロタミン投与量と ACT の変動

I 群における術中のヘパリン初回投与量は $0.3 \sim 1.0$ mg/kg (0.82 ± 0.21 mg/kg) で, 追加分を加えるとヘパリン全投与量は $0.5 \sim 1.8$ mg/kg (1.0 ± 0.28 mg/kg) であった。術前の ACT は I 群で $96 \sim 157$ 秒 (127.4 ± 15.1 秒) で II 群との間に有意差を認めず, また Ia・Ib 群間でも同様であり, 加齢と ACT との間に相関関係は認められなかった。ヘパリン投与5分後の ACT は $178 \sim 335$ 秒 (252.6 ± 43.3 秒) と有意に延長した。プロタミンの投与量は $0.15 \sim 1.0$ mg/kg (0.59 ± 0.30 mg/kg) でプロタミン投与5分後の ACT は $105 \sim 163$ 秒 (131.2 ± 14.8 秒) とほぼ術前値に回復した。

2. I 群における凝固線溶動態 (II 群との比較)

1) 血小板数及び血小板凝集能の変動 (Fig. 1)

血小板数は術直後に有意に減少したが, 2日

目以降は増加して7日目では術前値を上回った。術前後を通じてI群はII群より有意に減少していた。血小板凝集能は、コラーゲン、ADP凝集ともに有意に低下していたが、術前後の変動は認められなかった。

2) PT 及び APTT の変動 (Fig. 2)

I群では術後2日目までは有意に低下あるいは延長し、以後は徐々に術前値に回復したが、II群では術前後を通じて有意な変動を示さなかった。

3) フィブリノーゲンの変動 (Fig. 3)

両群とも術直後に有意に低下した後、急激に増加して3日目でピークに達し、以後は徐々に低下した。

4) ATⅢ及びプロテインCの変動 (Fig. 4)

ともに術直後から有意に低下して2日目で最

低値を示した。ATⅢはその後の回復は遷延する傾向にあったが、プロテインCは7日目ではほぼ術前値に回復した。

5) α_2 PI 及びプラスミノーゲンの変動 (Fig. 5)

α_2 PIは術前値 $69.0 \pm 11.7\%$ と低下しており、術直後はさらに有意に低下したが、II群との間

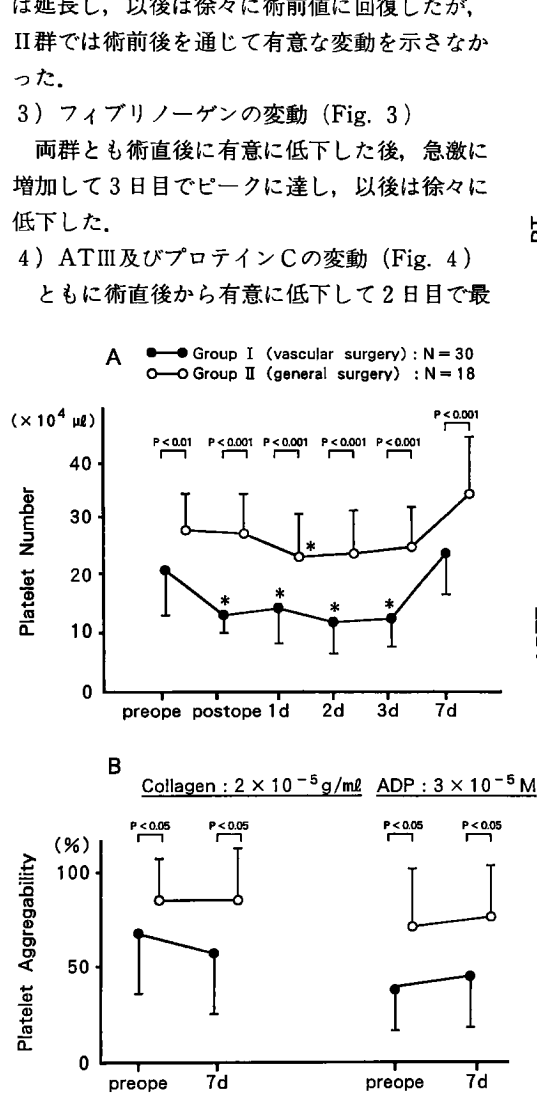


Fig. 1 A: Changes of platelet number
B: Changes of platelet aggregability
* Asterisks indicate p-values below 0.05 compared to the values preoperatively.

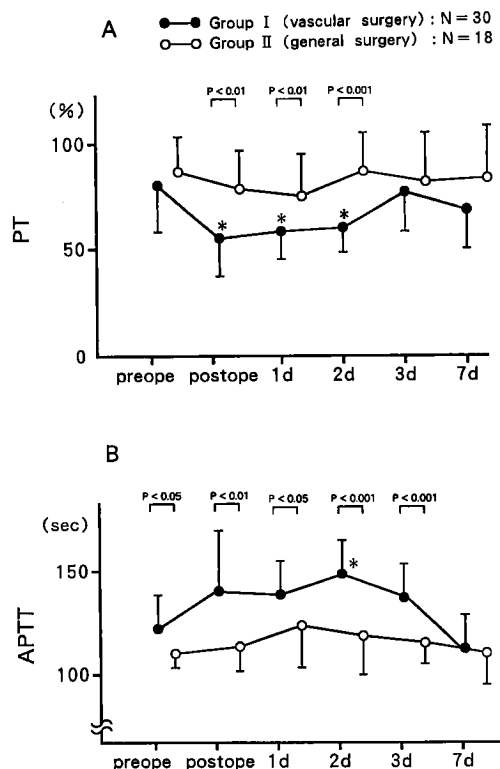


Fig. 2 A: Changes of PT
B: Changes of APTT

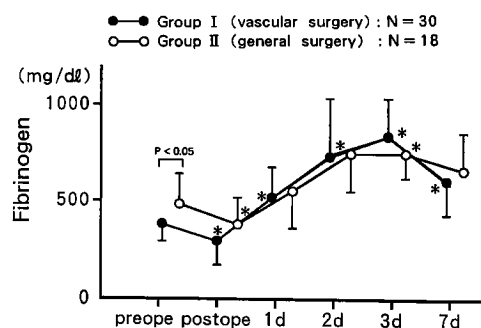


Fig. 3 Changes of fibrinogen

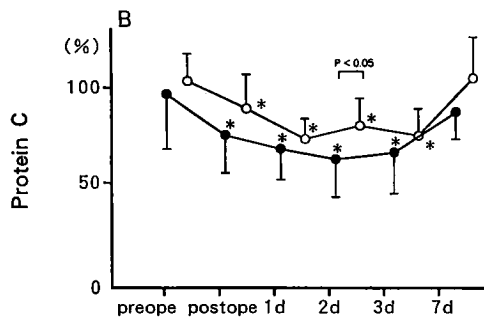
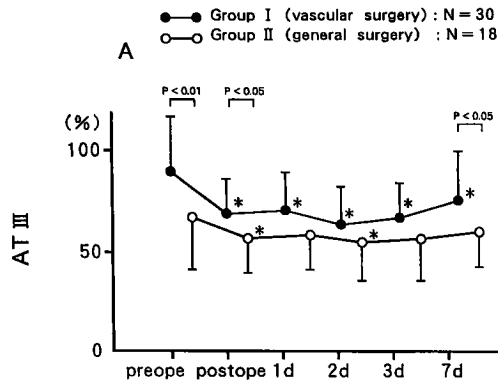


Fig. 4 A : Changes of ATIII
B : Changes of protein C

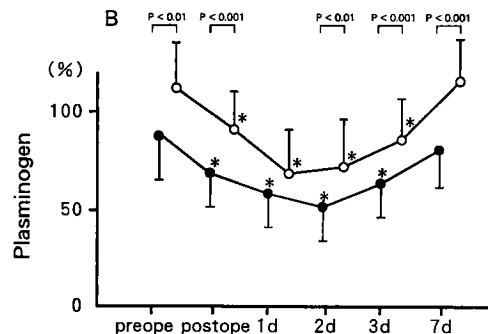
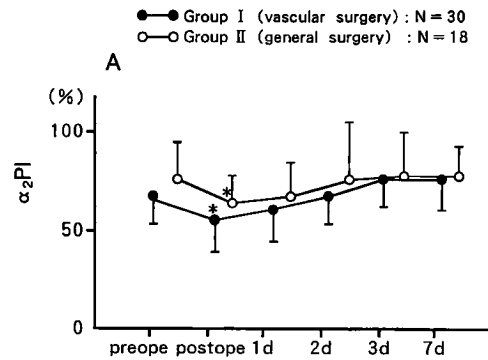


Fig. 5 A : Changes of α_2 PI
B : Changes of plasminogen

Table 3 Correlation coefficient between parameters and age

	Platelet Number	Platelet Aggregability		TAT	PIC	α_2 PI	Fibrinogen
		collagen	ADP				
Age (Group I)	0.01 ↓	-0.37	-0.07	0.36	0.31	-0.24	-0.33
Age (Group II)	0.45	0.62*	0.78*	0.29	0.05	-0.22	-0.21

*p<0.05

に有意差を認めず、以後は徐々に回復した。プラスミノーゲンは2日目に最低値をとり7日目では術前値に回復したが、術前後を通じてI群はII群より有意に低下していた。

6) TAT, PIC, D-ダイマーの変動 (Fig. 6)

3項目ともに術前値は高値を示し、特にTAT, D-ダイマーはII群と比較して有意に高かった。TATはヘパリン投与60分後に最低値をとり、その後は徐々に増加したが、術直後をピークに急激に低下し、7日目までにはほぼ術前値に回復し

た。PICは1日目に一時低下傾向を示したが、術中術後を通じて高値が持続した。

D-ダイマーはばらつきが多かったが、術後は著明に増加してII群との間に有意差を認めた。

7) 腹部大動脈瘤と術中出血量 (Fig. 7)

I群に含まれる非破裂性腹部大動脈瘤22例について、術中出血量と各パラメーターとの相関を調べたところ、 α_2 PIとの間には負の相関関係が($r=-0.50$, $p<0.05$)、PICとの間には正の相関関係が認められた ($r=0.60$, $p<0.05$)。

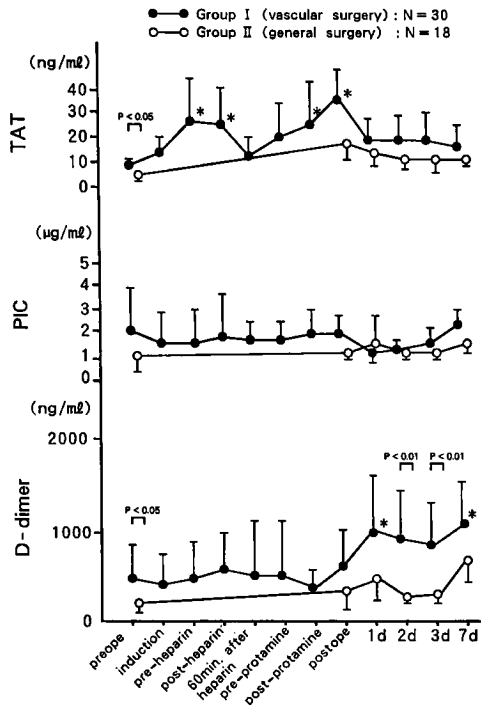


Fig. 6 Changes of TAT, PIC and D-dimer

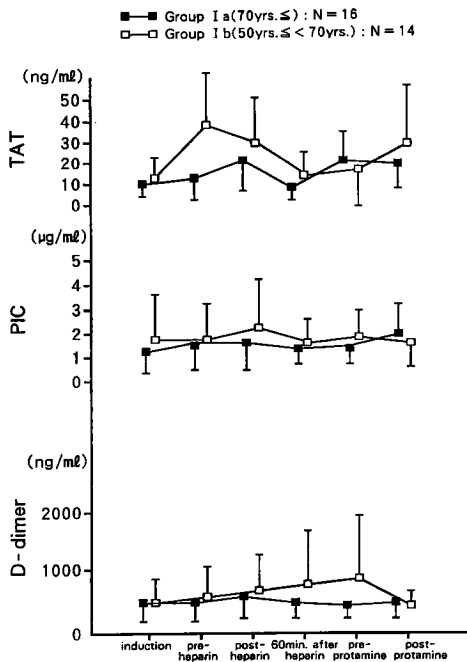


Fig. 8 Changes of TAT, PIC and D-dimer (during operation)

3. Ia 群における凝固線溶動態 (Ib 群との比較)

1) 術中における変動 (Fig. 8)

TAT は、ヘパリン投与前までは Ia 群は Ib 群より低下傾向にあり、ヘパリン投与60分後に最低値を示したが、両群間に有意差は認められなかった。PIC と D-ダイマーは両群ともに高値のままほとんど変動を認めず、同様に有意差は認められなかった。

2) 術前後における変動 (Fig. 9)

フィブリノーゲンは術後に増加したが、Ia 群は Ib 群より有意に低値を示した。また血小板凝集能は、術前後を通じてコラーゲン、ADP ともに Ib 群より低下傾向にあり、特に ADP の術後7日目では有意差を認めた。しかし、他の諸因子においてはいずれも両群間に有意差は認められなかった。

4. 年齢と諸因子との関係 (Table 3)

凝固線溶に関連した諸因子の術前値と年齢と

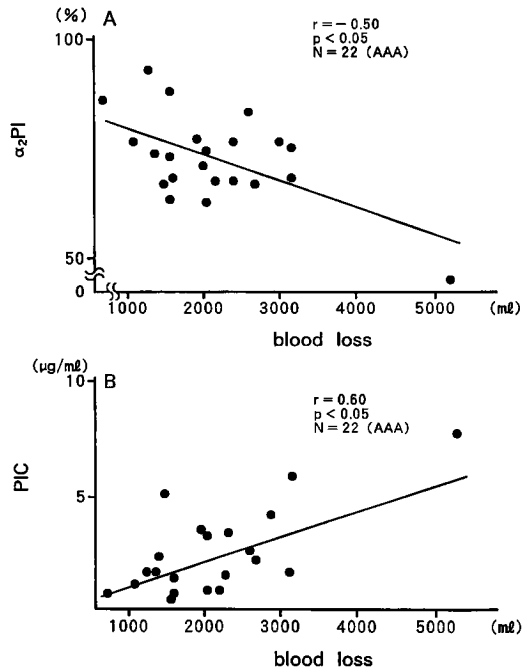


Fig. 7 A : Relationship between preoperative α_2 PI and intraoperative blood loss
 B : Relationship between preoperative PIC and intraoperative blood loss
 AAA : abdominal aortic aneurysm

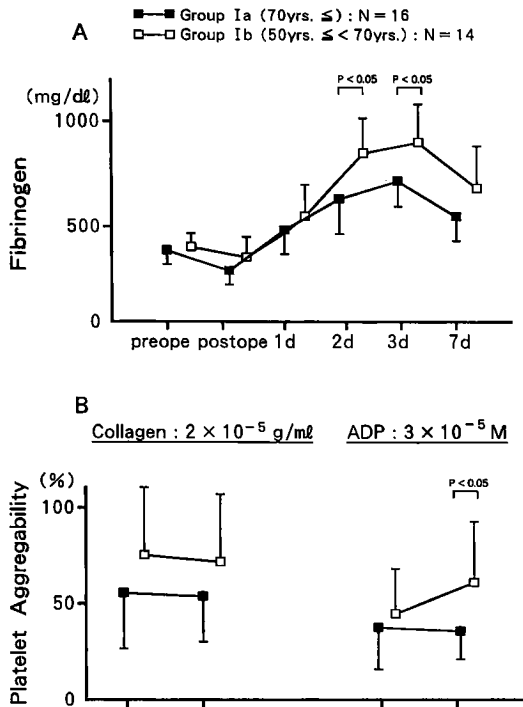


Fig. 9 A : Changes of fibrinogen
B : Changes of platelet aggregability

の関係について検討した。血小板数は、有意な相関は認められなかったがII群で加齢とともに増加する傾向にあった。血小板凝集能は、I群ではコラーゲン凝集において加齢とともに低下する傾向にあったが($r = -0.37$)、II群ではコラーゲン、ADP凝集ともに正の相関関係にあり、加齢とともに亢進していた(Fig. 10)。その他の諸因子ではいずれも有意な相関関係は得られなかったが、I群でTAT ($r = 0.36$)、PIC ($r = 0.31$)は加齢とともに増加する傾向が、 α_2 PI ($r = -0.24$)、フィブリノーゲン ($r = -0.34$)は加齢とともに減少する傾向が認められた。

考 察

1856年に Virchow がフィブリノーゲンの存在を推定して以来⁴⁾、今世紀に入ってから血液凝固線溶の研究はめざましい発展を遂げ、1905年の Moravitz の学説⁵⁾を経て次々に凝固因子が発見され、カスケード理論が成立した。最近では分子レベルでの病態の解明が進み、凝固系、線溶系及びそれぞれの制御系、キニン・カリクレイン系、補体系、血小板、顆粒球などが複雑に絡み合って恒常性を維持している仕組みが究

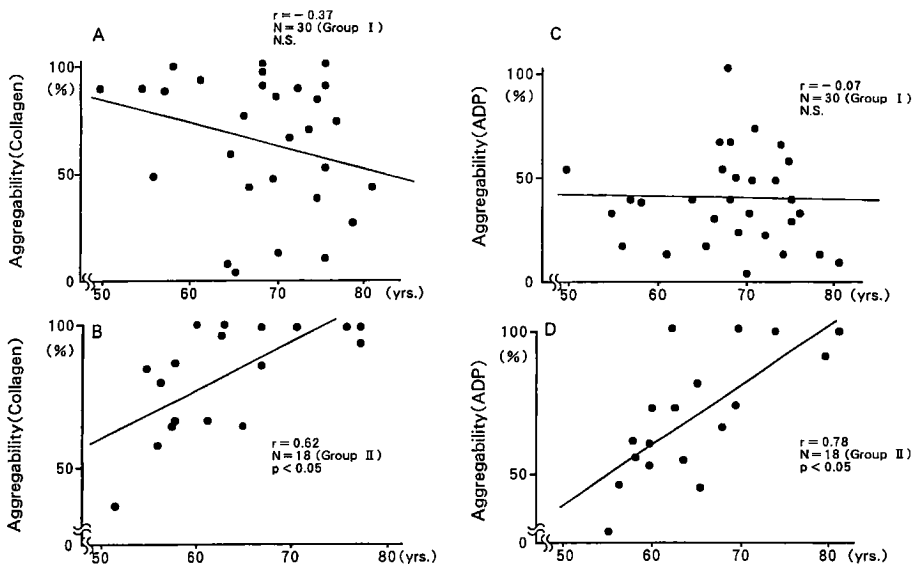


Fig. 10 Relationship between platelet aggregability and age
A and B : Collagen (2×10^{-5} g/mL) C and D : ADP (3×10^{-5} M)

明されつつある。また、ラジオイムノアッセイやエンザイムイムノアッセイなどの免疫学的手法を応用して、種々の分子マーカーが測定できるようになり^{6,7)}、血栓症の診断や治療効果の判定など⁸⁾に応用されている。TAT は、凝固系の最終の活性化因子であるトロンビンとその阻止因子である ATIII との複合体であり、これを測定することにより凝固亢進の有無や程度を知ることができる。また、PIC も同様に活性化因子であるプラスミンとその阻止因子である α_2 PI との複合体で、線溶活性の指標となる。D-ダイマーは安定化フィブリンの分解産物の一つで、フィブリン塊のプラスミンによる分解すなわち二次線溶の指標となる。

ヘパリンは、1916年に McLean が犬の肝臓の抽出液中の強力な抗凝固物質として発見して以来⁹⁾、強力な抗凝固剤として血栓症の予防や心血管手術、血液透析などに用いられてきた。他にも血小板に対するさまざまな作用や lipoprotein lipase 活性の誘導作用などが認められる。時に過剰投与により出血傾向を来すことがあり、APTT や全血凝固時間がモニタリングに用いられていたが、1969年に Hattersley¹⁰⁾が Activated Coagulation Time (ACT) の有用性を提唱してから、これを用いたヘパリン投与量のコントロールが行われるようになり^{11,12)}、短時間で測定できることから術中のモニタリングにも使用され、術中出血量は減少傾向を示した。

ヘパリンの中和にはプロタミンが用いられるが、過剰に投与すると血圧低下や出血傾向などの副作用が出現することが知られており、プロタミン使用後に有意に血小板数の減少と血小板凝集能の低下が起こったとの報告も見られる¹³⁾。プロタミンの投与量はできるだけ少なくすべきであり、Bull ら¹⁴⁾の方法は、体外循環施行時においてヘパリン使用量と ACT 値から dose-response curve を描いてプロタミンの適正投与量を求めるもので、過剰投与を防いでいる。

本研究は、血管外科手術において分子マーカーを含めた凝固線溶因子の変動を加齢との関連から検討するのが目的であり、これらを含めてヘパリン及びプロタミンの投与量の問題と止血異常のメカニズムについても、以下に項目別に

考察を加える。

1. 血小板数および血小板機能

血小板の活性化は、トロンビン・アラキドン酸代謝産物などの凝集誘発剤、コラーゲンなどの内皮下組織成分の露出、人工血管などの人工材料との接触によって起こるが、腹部大動脈瘤や慢性動脈閉塞症では、血管壁の変化によるずり応力の影響や種々の原因による内皮細胞の障害などによって、活性化された血小板が消費され、症例により差異はあるものの血小板数が減少傾向にあるものと考えられる。血小板の活性化は、 α 顆粒から放出される血小板第 4 因子、 β トロンボグロブリンの増加や血小板数の減少で知ることができる。一方、血小板機能低下の最も代表的な検査は凝集能であり、自験例の I 群では術前の血小板数の減少と凝集能の有意な低下が見られた。これは血小板の活性化と機能低下が起こっていることを示し、一見相反する現象と考えられるが、機能亢進状態にある血小板のみが消費されて、血中に残存した血小板は機能低下状態にあることも考えられ、凝固亢進状態にある一方で何らかの誘因があれば出血傾向を引き起こす可能性があることが示唆された。また、凝集能は血管外科手術群では加齢とともに低下傾向にあり、正常人における諸家の報告¹⁵⁾とは異なっており、正常人と比較して疲弊血小板が増加している可能性が考えられた。

加齢による血小板数の変動については、I 群で加齢による変動はほとんど認められなかったのに対し、II 群では増加傾向を示した ($r=0.44$)。諸家の報告では、正常人においては増加しているもの¹⁶⁾、有意差を認めないとするもの¹⁷⁾など一定の傾向は認められないが、一般外科手術群で増加傾向にあったことから考えると、血管外科手術群では見かけ以上に血小板が消費されているものと考えられる。

2. 凝固線溶機能

手術侵襲に対する凝固線溶動態の変動^{18,19)}や開心術後の出血の問題^{13,20,21)}に関しては諸家の報告がみられる。最近では TAT、PIC などの分子マーカーの出現によって、凝固線溶機能の変動がより明確にとらえられるようになってきた²²⁾。

外科的侵襲によって血管の損傷が起こると、内皮下組織の露出により von Willebrand 因子を介して血小板の粘着が起こり、活性化された血小板は濃染顆粒から ADP などを放出し、フィブリノーゲンを介して凝集が始まる。さらにⅫ因子は、表面の性状が変化した内皮細胞や内皮下組織と接触することによって活性化されて内因性凝固が始まる。また組織トロンボプラスチンが血管内に流入することにより、外因系凝固も開始される。一方、生じたフィブリンに対しては血管壁からプラスミノゲンアクチベーターが放出され、フィブリンに結合することにより線溶が開始される。血管外科手術においても同様の機転によって凝固は活性化されと考えられるが、血管に対する種々の操作や血流の遮断などによってさらに凝固能は亢進し、これに対してヘパリンが用いられる。今回の検討では、血流遮断前の過凝固状態はヘパリンによって抑制されるが、プロタミン投与後は再度凝固は亢進し、二次線溶を示す D-ダイマーは術中は常に高値を呈していた。術後は TAT は比較的早期に低下傾向を示したのに対し、D-ダイマーは 7 日目まで高値を持続した。一方、PIC は術中はほとんど変動しなかったが、術後には一過性に低下した後、再上昇をきたした。TAT は先に述べたようにトロンビン生成の指標であると言われており、手術によりトロンビンが過剰に生産されて TAT が増加し、最終的に生成されたフィブリンがプラスミンによって分解され、D-ダイマーが増加したものと考えられる。PIC はプラスミン生成の指標となるが、これが術後に再上昇をきたしたのは、フィブリンの生成が術後にも持続していると考えられ、二次線溶の指標である D-ダイマーが比較的長期にわたって増加したのであろうと推測される。これらの因子は Ia 群と Ib 群の間に有意差を認めず、高齢者に特異的な所見は見いだせなかった。

ヘパリンはコファクターである ATⅢと複合体を形成し、トロンビンのほかに活性化第Ⅸ・Ⅹ・Ⅺ因子を阻害する。手術に際しては以前は一律に 1 mg/kg を投与し、一定時間おきに一定量を追加投与することが多かったが、ACT を測定するようになってから総投与量を減少させ

ることができ、それに伴ってプロタミン投与量も減少した。ヘパリンの副作用としての出血は、一次止血機構が維持されていればそれほど問題とならないが、最近では抗トロンビン活性が低く抗 Xa 活性が強い低分子ヘパリン²³⁾がより出血の副作用の少ない製剤として臨床応用されている。また、抗トロンビン剤で抗凝固作用を示すアルガトロバンが最近開発されたが、ヘパリンと比較して凝固時間のコントロールが容易で APTT は速やかに延長してプラトーに達し、その延長率に個人差が少ないという点で²⁴⁾、慢性動脈閉塞症や血行再建術後の抗凝固療法に使用されている。

3. 加齢と凝固線溶

先に述べたように加齢によって凝固能は亢進すると言われており、凝固線溶の諸因子と加齢との関係について諸家の報告がみられる。フィブリノーゲンは血小板の凝集に必要な蛋白であるが、一般に加齢とともに増加するとされ²⁵⁾、Ⅷ因子も同様の傾向を示すことが報告されている³⁾。また、凝固阻止因子である ATⅢは加齢とともに低下し、高齢者では女性より男性のほうがより低下すると言われて³⁾、プロテイン C も同様に低下するとの報告がある²⁶⁾。線溶能に関しては一定の報告は見られず、線溶阻止因子である α_2 PI も増加しているもの³⁾、低下しているもの²⁷⁾ など一致した見解は得られていない。ただ、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター (PAI) は低下するとの報告がみられ²⁸⁾、凝固促進の傾向を示している。一方で、高齢者では V・Ⅷ因子は低下傾向にあるとの報告もあり³⁾、老化による凝固産生能の低下が最も考えられる。

血管外科手術群の術前の諸因子の検討では、加齢とともに TAT、PIC は増加し、フィブリノーゲン、 α_2 PI、プロテイン C は減少傾向を示したが、ATⅢ、プラスミノゲン、D-ダイマーは変動しなかった。TAT の増加は、加齢によって凝固能は亢進することを示しており、諸家の報告と一致するが、フィブリノーゲンと α_2 PI が減少したことは逆に凝固能の低下を意味する。先に述べたようにフィブリノーゲンは血小板凝集に必要な蛋白であり、血小板凝集能の低下は血小板機能の低下とともにフィブリノーゲンの

低下もある程度関与していると考えられた。また腹部大動脈瘤症例では、術中出血量と α_2 PI の間に負の相関が、PIC との間に正の相関が得られており、 α_2 PI の低下や PIC の増加は術中出血を予測する因子の一つと考えられた。

血管外科手術における出血傾向については、上記に述べた以外に輸血、血管の形態、人工血管の種類、免疫能などさまざまな要素が関与しているが、今回は高齢者を中心として凝固線溶能の面から検討を行った。高齢者では血栓形成傾向にある反面、凝固因子や線溶阻止因子の低下が見られ、手術によって出血傾向を来す可能性が示唆された。

結 論

血管外科手術における凝固線溶動態について高齢者を中心に検討した。

1. 血管外科手術群では、術前後を通じて血小板数、血小板凝集能、プラスミノーゲンが一般外科手術群と比べて有意に低下していた。

2. 術中は凝固・線溶能ともに亢進していたが、術後は一過性の凝固能の亢進が認められたのに対し、二次線溶の亢進は持続していた。

3. 術中の ACT の測定は、ヘパリンおよびプロタミンの使用量を減少させるのに有効であ

った。

4. 血小板凝集能は、一般外科手術群で加齢とともに有意に亢進したが、血管外科手術群では低下傾向を示し、また TAT と PIC は加齢とともに増加する傾向が、 α_2 PI とフィブリノーゲンは減少する傾向が認められた。

5. 腹部大動脈瘤症例の術中出血量と術前 α_2 PI との間には負の相関関係が、術前 PIC との間には正の相関関係が認められた。

6. 高齢者では凝固因子や線溶阻止因子産生能の低下があると考えられ、上記の諸因子も関連して手術などの侵襲が加われば容易に出血傾向を来す可能性が示唆された。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました寺本 滋教授に、深甚なる謝意を捧げます。また、直接ご指導いただきました内田發三講師に心から謝意を表します。また、測定に際し直接ご協力をいただきました端 聖子、難波しのぶの両女史に感謝いたします。なお、本論文の要旨の一部は第21回日本心臓血管外科学会学術総会（仙台）、16th WORLD CONGRESS OF THE INTERNATIONAL UNION OF ANGIOLOGY (Paris)、第33回日本脈管学会総会（岡山）、第15回日本血栓止血学会（奈良）で発表した。

文 献

- 1) 全国人口の動向。厚生省の指標（1992）39, 36.
- 2) 国民栄養の現状。厚生省の指標（1992）39, 94.
- 3) 松田 保：加齢、老化と血液。臨床血液（1987）28, 1085—1092.
- 4) 柴田 進：Cascade theory：図解/出血と凝固。柴田 進編、金芳堂、東京（1984）pp 41—46.
- 5) 柴田 進：血液凝固—Morawitz 学説（1905）：図解/出血と凝固。柴田 進編、金芳堂、東京（1984）pp 38—39.
- 6) Hermann P, Angela S and Norbert H：Determination of Human Thrombin-Antithrombin III Complex in Plasma with an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. Thromb Haemostasis（1988）59, 101—106.
- 7) 青木延雄、武永 強、長谷川淳、小熊 豊、小林紀夫、坂田洋一、藤巻道男、池松正次郎、縑莊和子、松田 保、伊藤恵子、藤原研司、富永智明、林 茂樹、中村克己、飯島憲司、鷺見芳彦、小池行也、鈴木英明、細田健治：EIA 法による α_2 PI (TD-80) 及び α_2 PI プラスミン複合体 (TD-80C) 測定キットの基礎的検討。臨床病理（1987）35, 1275—1281.
- 8) Wolfgang S, Reinhold M, Renate K, Andreas S, Stylianos K, Erich M, Herbert E and Klaus L：D-Dimer and TAT Measurement in Patients with Deep Vein Thrombosis：Utility in Diagnosis and

- Judgement of Anticoagulant Treatment Effectiveness. *Thromb Haemostasis* (1990) **64**, 196—201.
- 9) 松田 保：ヘパリン。血液と脈管 (1981) **12**, 1—12.
- 10) Hattersley PG : Activated Coagulation Time of Whole Blood. *JAMA* (1966) **196**, 436—440.
- 11) Joseph JV : Control of Heparinization by Activated Clotting Time During Bypass with Improved Postoperative Hemostasis. *Ann Thorac Surg* (1977) **24**, 170—173.
- 12) Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H and Spencer FC : The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1983) **85**, 174—185.
- 13) Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP and Alexander JC : Decreased Platelet Number and Function and Increased Fibrinolysis Contribute to Postoperative Bleeding in Cardiopulmonary Bypass Patient. *Thromb Haemostasis* (1988) **59**, 62—67.
- 14) Bull BS, Huse WM, Brauer FS and Korpman RA : Heparin therapy during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1975) **69**, 685—689.
- 15) Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, Stirling Y, Haines AP and Miller GJ : Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *Br Med J* (1985) **290**, 428—432.
- 16) Banerjee AK and Etherington M : Platelet function in old age. *Age Aging* (1974) **3**, 29—35.
- 17) 前川 正：血小板と凝固線溶。 *Geriatr Med* (1978) **16**, 1049—1054.
- 18) 石丸 新, 山田 充, 劉 崇信, 古川 欽一, 高橋雅俊, 金子文子, 馬場百合子：外科手術にともなう血液凝固線溶系変化 — とくに FDP の変動を中心として —。 *臨床外科* (1977) **32**, 497—501.
- 19) 増岡孝之：手術侵襲による血液線溶系の変動に関する臨床的研究。 *日大医誌* (1977) **36**, 993—1005.
- 20) Lars B, Gunvor L, Sven-Olov N and Hans T : Coagulation, fibrinolysis and bleeding after open-heart surgery. *Scand J Cardiovasc Surg* (1986) **20**, 151—160.
- 21) Jørgen G, Thomas G, Jørgen J and Hans DB : Enhanced Effective Fibrinolysis following the Neutralization of Heparin in Open Heart Surgery Increases the Risk of Post-Surgical Bleeding. *Thromb Haemostasis* (1990) **63**, 241—245.
- 22) 大里敬一, 武田成彰, 岡本好司, 加藤秀典, 高木 輝：開腹術中の Thrombin・ATIII complex (TAT) および plasmin・ α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC) の推移。血液凝固異常症調査研究班 昭和63年度研究報告書 (1989) 95—98.
- 23) Thomas DP and Merton RE : A low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin. *Thromb Res* (1982) **28**, 343—350.
- 24) 福武勝幸, 立山雅己, 天野景裕, 植田基生, 藤巻道男：選択的抗トロンビン剤アルガトロバンの臨床薬理試験 — ヘパリンとの比較試験 —。 *循環器科* (1991) **29**, 190—196.
- 25) Hamilton PJ, Dawson AA, Ogston D and Douplas AS : The effect of age on the fibrinolytic enzyme system. *J Clin Pathol* (1974) **27**, 326—329.
- 26) Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, Vokonas PS and Rosenberg RD : Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans : normative aging study. *J Clin Invest* (1987) **80**, 1527—1534.
- 27) 相馬正幸, 前田義久, 村上昌弘, 笠倉新平, 島田逸人, 高島英世, 高田明和, 高田由美子：加齢にともなう線溶機能の生理的変動と血栓症発症におけるその役割。 *臨床血液* (1987) **28**, 1922—1927.
- 28) Aillaud MF, Pignol F, Alessi MC, Harle JR, Escande M, Mongin M and Juhan-Vague I : Increase in plasma concentration of plasminogen activator inhibitor, fibrinogen, von Willebrand factor, factor VIII : C and in erythrocyte sedimentation rate with age. *Thromb Haemostasis* (1986) **55**, 330—332.

**A clinical study of blood coagulation and fibrinolysis
in vascular surgery in elderly patients**

Akira SUGIYAMA

**Second Department of Surgery,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan**

(Director : Prof. S. Teramoto)

To evaluate the pathogenesis of bleeding tendency in vascular surgery in elderly patients, the serial changes in various parameters of coagulation and fibrinolysis were investigated perioperatively in 30 patients undergoing vascular surgery and in 18 patients undergoing general surgery (control).

The platelet count, platelet aggregability and plasminogen activity were lower in the group of vascular surgery than in the control group perioperatively. Thrombin-antithrombinIII complex(TAT) and plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex(PIC) levels were high during operation. Postoperatively, the TAT level gradually decreased but the D-dimer level was high postoperatively. Although platelet aggregability increased significantly with age in the group of general surgery, it tended to decrease in that of vascular surgery. TAT and PIC levels tended to increase but the α_2 plasmin inhibitor(α_2 PI) and fibrinogen levels tended to decrease with age. In 22 patients undergoing graft replacement with abdominal aortic aneurysm, a negative correlation was observed between preoperative α_2 PI and intraoperative blood loss. However, a positive correlation was evident between the preoperative PIC level and intraoperative blood loss.

These findings suggest that in vascular surgery, activities of coagulation and fibrinolysis increase and the postoperative hypercoagulable state is transient, although secondary fibrinolysis is stationary in a high level, and that in elderly patients with vascular disorders coagulating factor and anti-fibrinolytic factor tend to decrease.

Surgery may induce a bleeding tendency. Furthermore, α_2 PI and PIC might be main factors in intraoperative blood loss.