

## 腹部大動脈瘤手術前後における血液凝固線溶能および 血小板機能の検討

佐藤 洋一

**要 旨**：腹部大動脈瘤手術前後の凝固線溶能，血小板機能について検討した。非破裂例 31 例では術前より凝固線溶能および血小板機能の亢進を認め，最大瘤径，瘤内血栓量と血小板系パラメータ ( $\beta$ -TG, PF 4, PATI) が有意の相関を示した。また手術時間，術中出血量と術前線溶系パラメータ (FDP, D-Dimer,  $\alpha_2$ PI) が有意の相関を示し，術前 DIC score の高い症例ほど術中出血量が多い傾向を示した。また術後の凝固線溶能，血小板機能に対する手術因子の影響は大であり，AT III,  $\alpha_2$ PI が手術に敏感に反応した。

破裂例 7 例では非破裂例に比し術前より有意に凝固線溶能，血小板機能の亢進を認め，術後も常により高度の亢進を認めた。凝固能，血小板機能の頂点は術前に，線溶能の頂点は術後 7 日に認めた。また APTT, フィブリノーゲン, AT III, プラスミノーゲン，血小板数の正常域への回復期間が非破壊例に比し遅延していた。鋭敏な FPA, TAT, FDP, D-Dimer, FPB $\beta_{15-42}$ , PIC,  $\beta$ -TG, PF 4 は術後 1 年でも，破裂例，非破裂例とも高値を示し血小板凝集能は亢進しており，移植人工血管が原因と考えられた。

(日血外会誌 4: 59-70, 1995)

**索引用語**：腹部大動脈瘤手術，凝固線溶能，血小板機能，人工血管移植

### はじめに

腹部大動脈瘤においては瘤内の乱血流や瘤内血栓に起因する血液凝固線溶能，血小板機能の異常をきたすことが指摘されている<sup>1,2)</sup>が，動脈瘤最大径や瘤内血栓量が血液凝固線溶能，血小板機能に及ぼす影響については詳細な検討はなされておらず，著者は非破裂例について検討を加えた。また破裂例の血液凝固線溶能および血小板機能については未だ明らかでなく，非破裂例との差異についても詳細な検討はなされていない。著者は，術前より術後 1 年に亘る血液凝固線溶能およ

び血小板機能を測定し，非破裂例と破裂例で比較検討したので報告する。

### 目 的

腹部大動脈瘤非破裂例における動脈瘤形態，手術と凝固線溶能，血小板機能の関係を究明する。非破裂例と破裂例の凝固線溶能，血小板機能を術前，術後に亘り比較検討し，その差異を究明する。

### 対象および研究方法

1989 年 10 月 20 日から 1992 年 9 月 17 日までに当教室で腹膜外到達法にて人工血管置換術を行った腹部大動脈瘤症例は 62 例であり，これら症例中多発性動脈瘤，悪性腫瘍，虚血性心疾患，肝疾患，閉塞性動脈硬化症合併例および術後明らかな肝障害を合併した症例

福島県立医科大学心臓血管外科 (Tel: 0245-48-2111)

〒960-12 福島市光が丘 1

受付：1994 年 3 月 28 日

受理：1994 年 10 月 4 日

表1 測定項目と測定方法

	検査項目	略記	測定方法	正常値
凝固系	プロトロンビン時間活性	PT	凝血法	80~100%
	活性化部分トロンボプラスチン時間	APTT	凝血法	31~45秒
	フィブリノーゲン	FBG	トロンビン凝固時間法	170~410mg/dl
	アンチトロンビンⅢ	ATⅢ	発色性合成基質法	79~121%
	フィブリノペプチドA	FPA	ELISA法	<2.0ng/ml
	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体	TAT	ELISA法	1.0~4.1ng/ml
線溶系	フィブリン体分解物	FDP	ラテックス凝集反応	≤5.0μg/ml
	Dダイマー	DD	ELISA法	<150ng/ml
	プラスミノーゲン	PLG	発色合成基質法	69~111%
	抗プラスミン	α <sub>2</sub> PI	発色合成基質法	80~125%
	フィブリノペプチドBβ <sub>15-42</sub>	Bβ	RIA・PEG法	0.7~4.8ng/ml
	プラスミン・抗プラスミン複合体	PIC	EIA法	<0.8μg/ml
血小板系	血小板数	PLT	自動血球計数器法	15×10 <sup>4</sup> ~34×10 <sup>4</sup> /μl
	β-トロンボグロブリン	β-TG	RIA硫酸塩析法	<50ng/ml
	血小板第4因子	PF4	RIA硫酸塩析法	<20ng/ml
	血小板凝集能	PATI	光透過法	1.1~3.0μM

は除外し、血液凝固線溶能、血小板機能を術前から術後1年まで測定し得た症例38例を対象とした。

38例の内訳は非破裂例(N群)31例、破裂例(R群)7例で、破裂例は全例Fitzgerald分類<sup>3)</sup>のIV型であり術前ショックを伴っていた。手術のアプローチは上半身のみ右半側臥位で左側腹部斜切開にて後腹膜腔に到る腹膜外到達法を用いた。手術に用いた人工血管はCooley Veri-Soft Wooven Dacron (CVSWD) 使用例18例、Gelatin被覆人工血管 Gelseal Triaxial (GT) 使用例20例であり、N群とR群ではCVSWD・GTはそれぞれ14例・17例および3例・4例であった。年齢は41~83歳(平均70.6±6.5歳)、N群70.9±6.5歳、R群70.0±13.8歳であった。N群とR群間では年齢、男女比(N群28:3、R群6:1)、最大瘤径(N群54.7±13.0mm、R群65.3±13.7mm)、瘤内血栓量(N群51.1±49.5cm<sup>3</sup>、R群68.3±36.2cm<sup>3</sup>)で有意差はなかった。最大瘤径、瘤内血栓量は術前CTから求めた値を用いた。CT上動脈瘤内のlow density部分はアテロームの可能性もあり必ずしも血栓とはいえないが本稿では血栓として表現し、瘤内血栓量はCT各スライスの血栓面積の総和にCTスライス間隔を乗じて求めた。

手術時間はN群283.3±85.3分、R群340.1±102.0分でありR群で長い傾向を示した。大動脈遮断時間、術中出血量、術後出血量はN群・R群で92.1±52.8

分・103.1±43.3分、1,614.9±1,150.0ml・6,895.0±2,791.5ml、353.1±279.2ml・1,408.1±929.6mlとR群で有意に高値であった(p<0.01)。術中出血量が400ml以下の症例では術中輸血は行わず、術中出血量2,500ml以上の症例に新鮮凍結血漿を術当日、術後1日で10単位を投与した。術直後の血小板数が5.0×10<sup>4</sup>/μl以下の場合に濃厚血小板を20単位×2日、メシル酸ガベキサート40mg/kg/日×7日投与した。新鮮凍結血漿投与例はN群4例(19.4%)、R群7例(100.0%)で、濃厚血小板、メシル酸ガベキサート投与例はR群のみ5例(71.4%)であった。

検査項目と測定方法および正常値を表1に示す。凝固系でプロトロンビン時間活性(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲン(FBG)、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)、フィブリノペプチドA(FPA)、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体(TAT)の6項目、線溶系でフィブリン体分解物(FDP)、D-Dimer(DD)、プラスミノーゲン(PLG)、抗プラスミン(α<sub>2</sub>PI)、フィブリノペプチドBβ<sub>15-42</sub>(Bβ)、プラスミン・抗プラスミン複合体(PIC)の6項目、血小板系で血小板数(PLT)、β-トロンボグロブリン(β-TG)、血小板第4因子(PF4)、血小板凝集能(PATI)の4項目を測定した。血小板凝集能はADP試薬を用い、2次凝集曲線を得る最低必要濃度

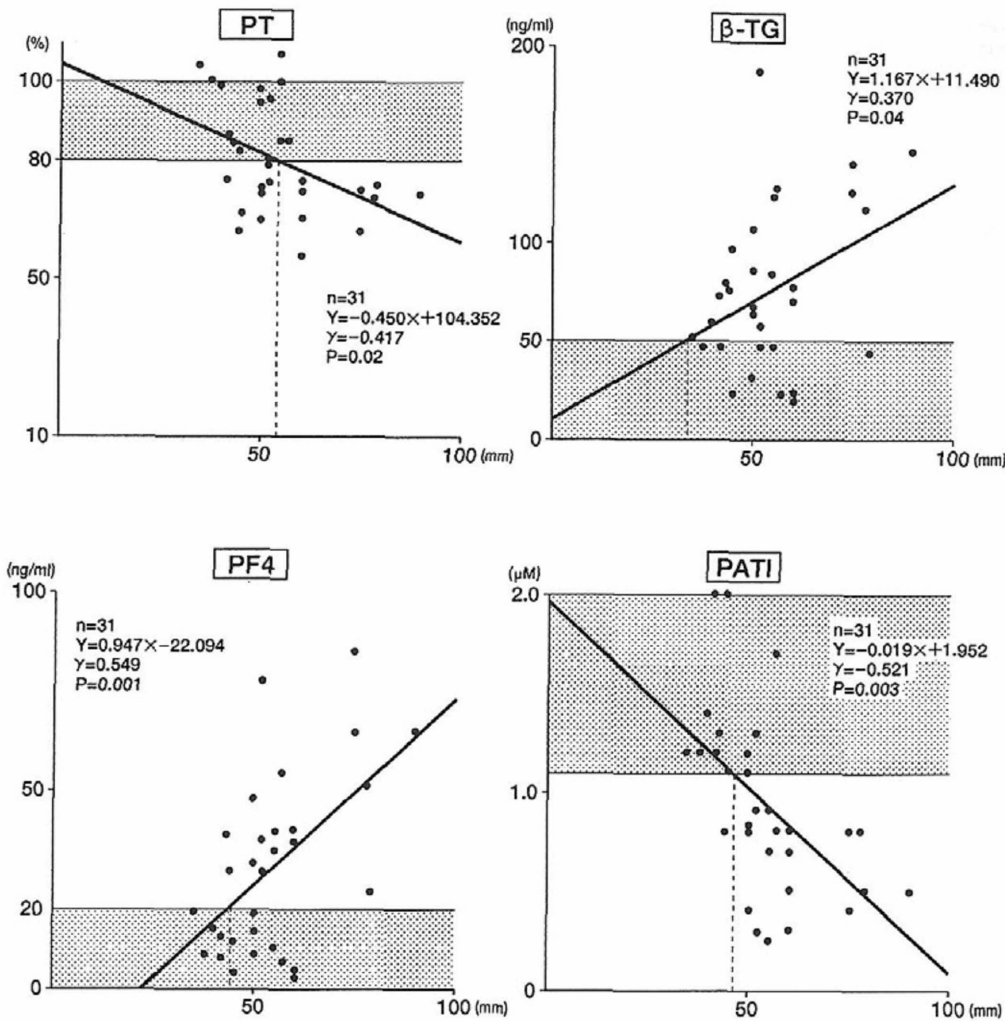


図1 最大瘤径と術前PT, β-TG, PF4, PATIとの関係

(PATI: Platelet aggregatory threshold index) を grading curve より求めた。DIC score は 1988 年に発表された厚生省の改訂版 DIC 診断基準<sup>4)</sup>に従った。

測定は、PT, APTT, FBG, AT III, FDP, PLG, α<sub>2</sub>PI, PLT を術前、術後 1, 3, 5, 7, 14, 30 日および 1 年に測定し FPA, TAT, DD, Bβ, PIC, β-TG, PF 4, PATI を術前、術後 1, 7, 30 日および 1 年に測定した。

採血方法は、極力吸引圧を抑えるという意味で大腿静脈より採血した。原則として同一人が 21G 針を用いて採血し、止むを得ぬ場合のみ肘静脈より採血した。採血後は FPA, Bβ, DD, β-TG, PF 4 の検体はただちに冷却し 30 分以内に冷却遠心分離 (4°C, 2,000 G, 30 分) を行い血漿を凍結保存した。

相関関係の分析には最小 2 乗法による単回帰分析を用いた。測定値は平均値±標準偏差 (mean±SD) で表し、有意差検定には Student の t 検定を用いて  $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

## 結果

### I 腹部大動脈瘤非破裂例 (N 群) における血液凝固線溶能，血小板機能の検討

#### 1 術前凝固線溶能，血小板機能と最大瘤径および瘤内血栓量との関係

N 群 31 例中、凝固系では PT, FBG, AT III はそれぞれ 55%, 0%, 13% の症例で低値を、APTT, FPA, TAT はそれぞれ 42%, 100%, 100% の症例で高値を示した。線溶系では PLG, α<sub>2</sub>PI は 6%, 19% の症例で低値を示し、FDP, DD, Bβ, PIC はそれぞれ 87%, 97%, 100%, 100% の症例で高値を示した。血小板系では PLT は 23% の症例で低下しており、β-TG, PF 4 は全例で高値を示した。PATI は 61% で低値を示し血小板凝集能亢進を認めた。DIC score は 1 点が 25.8%, 2 点が 48.4%, 3 点が 22.6%, 4 点が 3.2% であった。

最大瘤径と術前各パラメータとの関係を検討した結果、PT ( $r = -0.02$ ,  $p = 0.02$ ), β-TG (0.37, 0.04), PF 4

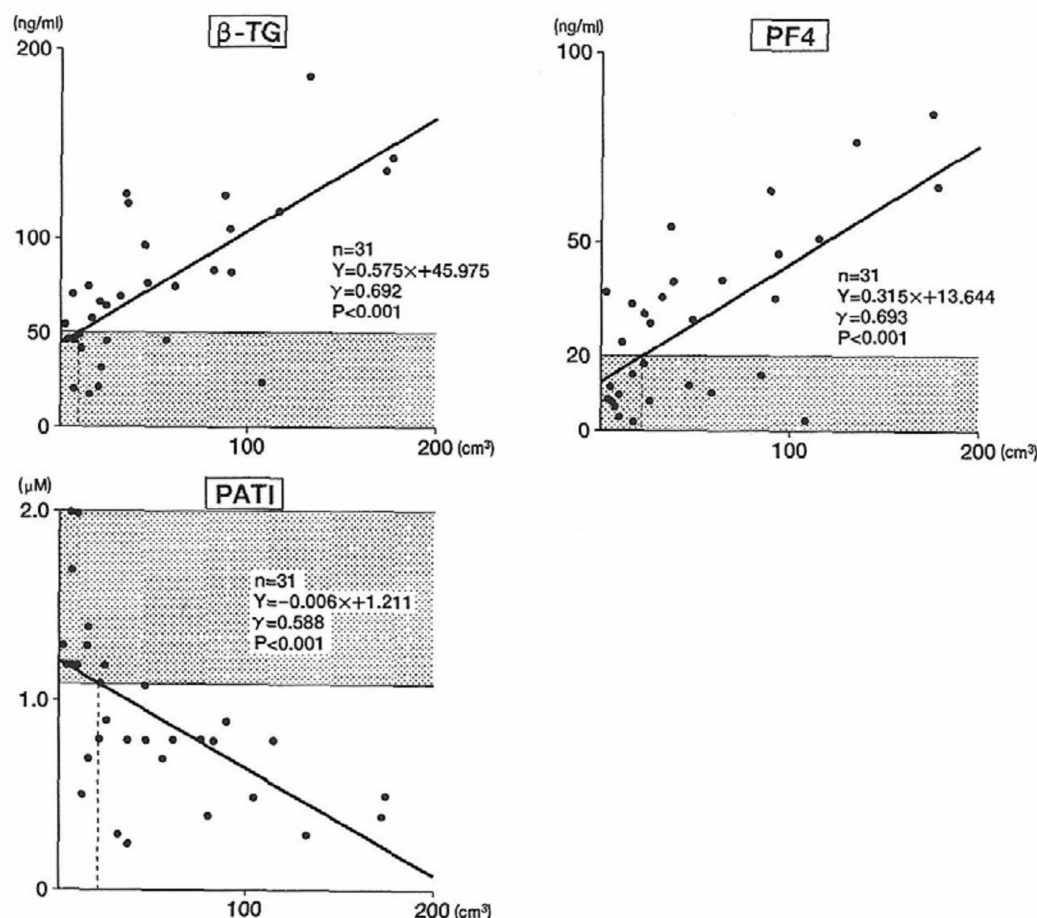


図2 瘤内血栓量と術前β-TG, PF4, PATIとの関係

(0.55, 0.001), PATI (0.52, 0.003)が有意の相関を認めた(図1)。各々の1次回帰直線よりPT, β-TG, PF4, PATIが異常値を呈する最大瘤径の境界値を検討した結果,それぞれ54.1 mm, 33.0 mm, 44.4 mm, 44.8 mmでありほぼ55 mmが境界値であった。同様に瘤内血栓量とはβ-TG ( $r=0.69$ ,  $p<0.0001$ ), PF4 (0.69,  $<0.0001$ ), PATI ( $-0.59$ , 0.0005)が有意の相関を認めた(図2)。各々の1次回帰直線よりβ-TG, PF4, PATIが異常値を呈する瘤内血栓量の境界値を検討した結果,7.0 cm<sup>3</sup>, 20.2 cm<sup>3</sup>, 18.5 cm<sup>3</sup>でありほぼ20 cm<sup>3</sup>が境界値であった。

## 2 術前凝固線溶能および血小板機能, 術前最大瘤径, 瘤内血栓量と手術因子との関係

手術時間と有意の相関を認めた術前パラメータはFDP ( $r=0.52$ ,  $p=0.003$ ), DD (0.48, 0.007), α<sub>2</sub>PI ( $-0.36$ , 0.04)であった。大動脈遮断時間と有意の相関を示すパラメータは認めなかった。術中出血量と有意の相関を認めた術前パラメータはFDP ( $r=0.40$ ,  $p=0.03$ ), DD (0.41, 0.02), α<sub>2</sub>PI ( $-0.42$ , 0.02)であった(図3)。また術前DIC scoreが1点(n=8)2点

(n=16), 3点または4点(n=7)の症例の術中出血量はそれぞれ1,060.1+460.0 ml, 1,542.2+752.8 ml, 2,535.8+2,100.3 mlと3群間に有意の差は認めなかったが,術前DIC scoreが高い症例ほど術中出血量が多い傾向を示した。手術に影響を及ぼす術前測定値は線溶系パラメータとDIC scoreであり,最大瘤径や瘤内血栓量は手術因子と有意の関係を認めなかった。

## 3 術後1日の凝固線溶能,血小板機能および術後出血量と手術因子との関係

手術時間と有意の相関を認めるパラメータは凝固系ではAT III ( $r=-0.36$ ,  $p=0.04$ ),線溶系ではFDP (0.43, 0.02), α<sub>2</sub>PI ( $-0.41$ , 0.02),血小板系ではβ-TG (0.45, 0.01)であった。大動脈遮断時間と有意の相関を認めるパラメータは凝固系ではPT( $r=-0.04$ ,  $p=0.01$ ), AT III ( $-0.51$ , 0.003),線溶系ではFDP (0.41, 0.02), PLG ( $-0.49$ , 0.005), α<sub>2</sub>PI ( $-0.58$ , 0.001),血小板系ではPLT ( $-0.45$ , 0.01)であった。術中出血量と有意の相関を認めるパラメータは凝固系ではPT ( $r=-0.54$ ,  $p=0.002$ ), FBG ( $-0.52$ , 0.003), AT III ( $-0.57$ , 0.001),線溶系ではPLG



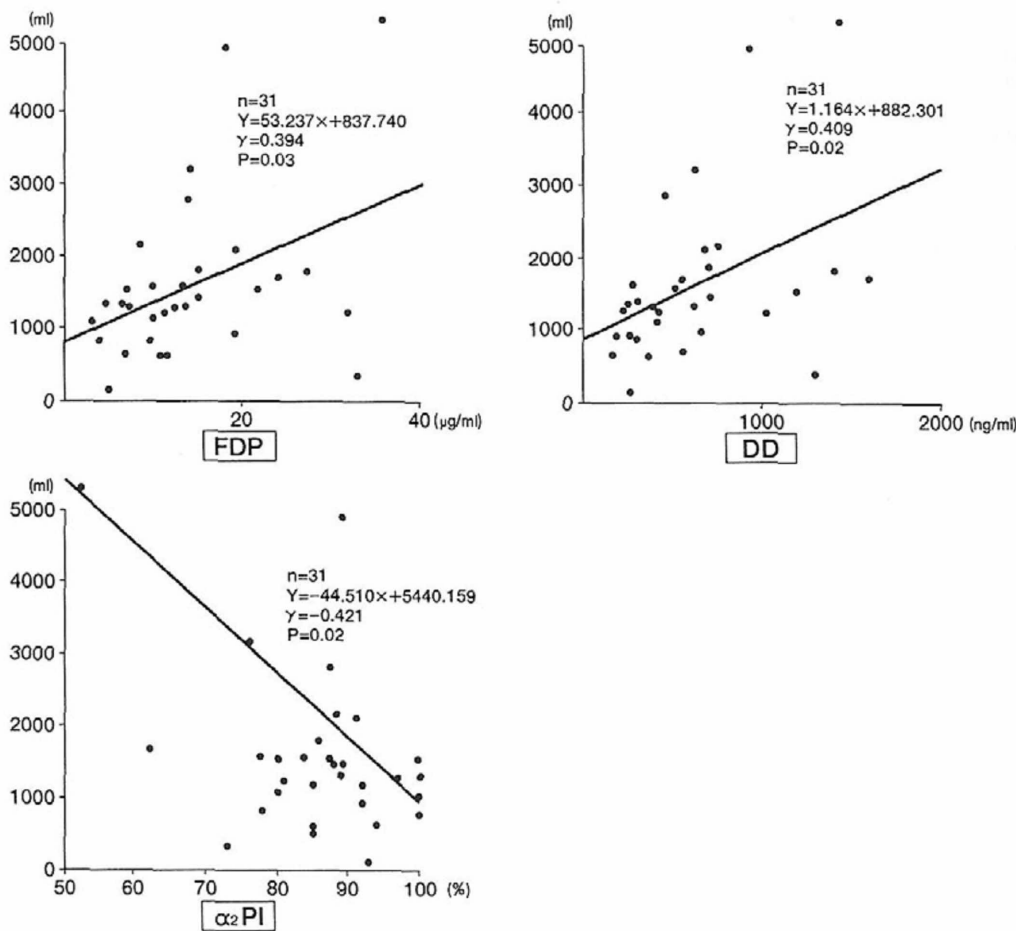


図3 術前 FDP, DD, α<sub>2</sub>PI と術中出血量との関係

(-0.37, 0.04), α<sub>2</sub>PI (-0.54, 0.002), 血小板系では PLT (-0.53, 0.003), β-TG (0.38, 0.03) であった。また術後出血量と有意の相関を認める手術因子は術中出血量 ( $r=0.45$ ,  $p=0.01$ ) のみであった。

## II 腹部大動脈瘤破裂例 (R 群) における術前血液凝固線溶能, 血小板機能の検討

R 群では術前から著しい凝固線溶能, 血小板機能の異常を示した。凝固系では出血による凝固因子の消失と凝固亢進による凝固因子消費のため, PT, APTT, FBG, AT III の低下と凝固亢進を意味する FPA, TAT の上昇を認めた。R 群 7 例中, PT, FBG, AT III はそれぞれ 100%, 43%, 100% の症例で低値を, APTT, FPA, TAT は全例で高値を示した。線溶系では PLG, α<sub>2</sub>PI は 71%, 100% の症例で低値を, FDP, DD, Bβ, PIC は全例で高値を示した。血小板系では PLT, PATI は 71%, 100% の症例で低値を, β-TG, PF 4 は 100%, 86% の症例で高値を示した。DIC score は 2 点が 28.6%, 3 点が 14.2%, 4 点が 28.6%, 5 点が 28.6% であった。破裂例におけるこのような血液凝固線溶能および血小板機能の異常は出血とショックに起因する

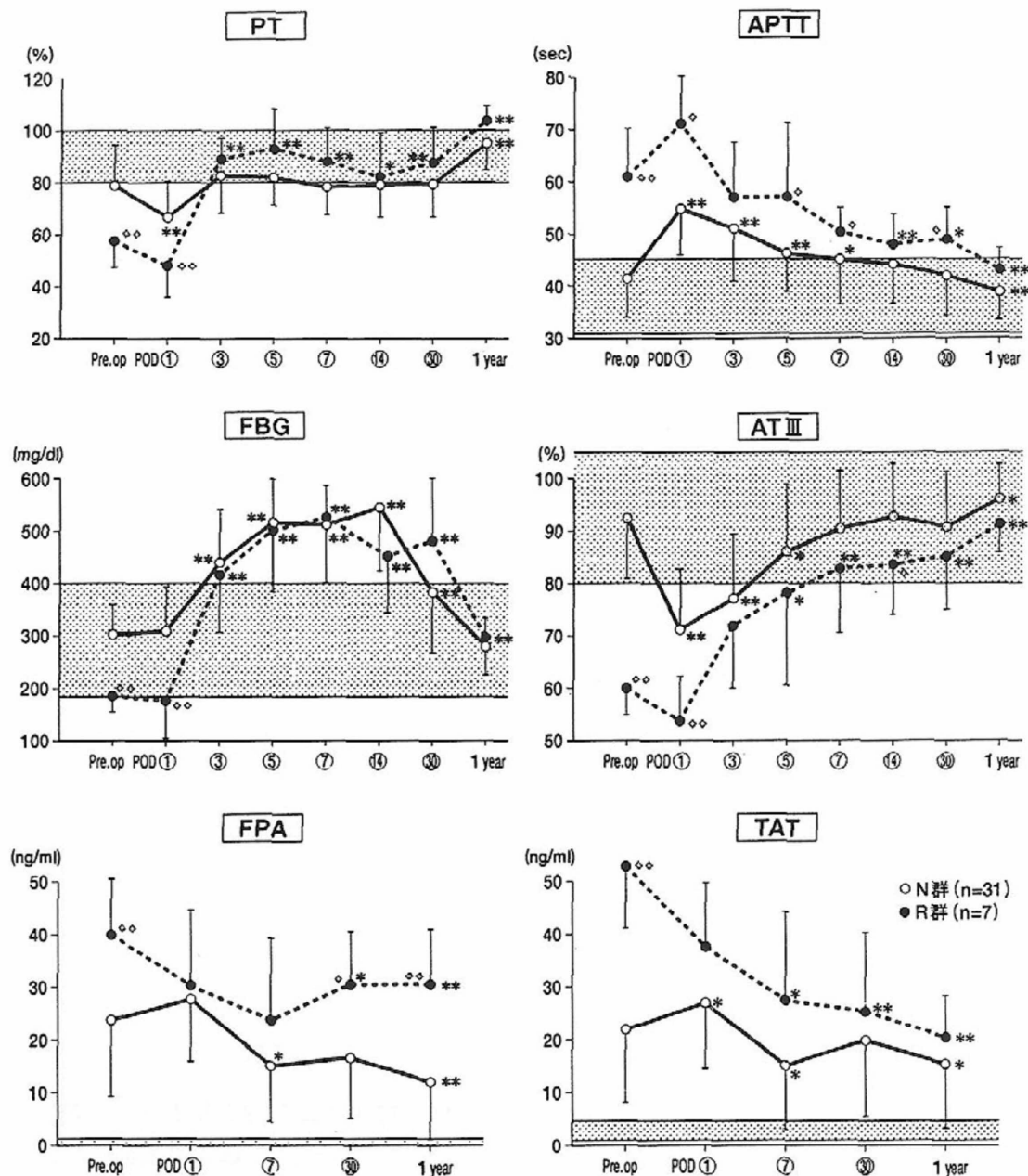
ところが大きく厳密さを欠くので, 最大瘤径や瘤内血栓量, 手術との関連は検討項目より除いた。

## III 腹部大動脈瘤非破裂例 (N 群) および破裂例 (R 群) における凝固線溶能, 血小板機能の術前後変化の検討

本稿では 2 種類の使用人工血管で研究を行っている。術後の凝固線溶能, 血小板機能を N 群 31 例で使用人工血管別に比較検討すると術後 30 日で鋭敏な FPA, TAT, DD, Bβ, PIC, β-TG, PF 4 において有意差を認めるが他の測定期日, 項目ではほとんど差を認めず, また N 群と R 群間で使用人工血管の比率は同様であるため 2 種類の人工血管を区別せずに検討を加えた。

### 1 N 群および R 群の凝固能の術前後変化

N 群と R 群の凝固能の術前後変化を図 4 に示す。R 群では N 群に比し凝固亢進が強度で全項目で有意差を認めた。N 群でも PT の低下に加え FPA, TAT の著明上昇を認めており術前からの過凝固状態を示していた。術後 1 日には R 群では PT, FBG, AT III は最低値, APTT は最高値となるが FPA, TAT は術前に比し低下傾向を示した。N 群では PT, AT III の低下と



\*P<0.05 vs Pre ope \*\*P<0.01 vs Pre ope ◇P<0.05 vs N群 ◇◇P<0.01 vs N群

図4 術前, 術後の凝固能の変化  
非破裂例 (N 群) と破裂例 (R 群) の比較。

APTTの上昇に加えFPA, TATの上昇, 最高値を示し過凝固状態は頂点に達した。術後3日から凝固因子の急速な回復と過凝固状態緩和のためAPTTの低下とPT, FBG, AT IIIの上昇を認めた。APTT, AT IIIではN群に比しR群での回復が遅延し, 平均値が正常域に入るまでAT IIIで7日, APTTで30日以上要した。FBGは反応性に著明上昇を示し術後7~14日で頂点を取りその後減少傾向を示したがR群では術後30日まで高値が持続した。FPA, TATは術後1日から7日にかけて低下傾向を示すがその後も高値を維持しており, R群で常により高値を示していた。術後1年で

はPT, APTT, FBG, AT IIIは両群で正常域にあるが, FPA, TATは高値であり凝固亢進状態は術後1年でも存在していると考えられた。

## 2 N群およびR群の線溶能の術前後変化

N群とR群の線溶能の術前後変化を図5に示す。術前には両群でFDP, DD, B $\beta$ , PICの上昇を認めており線溶亢進状態を示したが, R群ではN群に比し高値を示しFDP, DD, B $\beta$ で有意差を認めた。術前PLG,  $\alpha_2$ PIはN群ではほぼ正常範囲であったがR群で低下しており有意差を認めた。術後1日にはN群でFDP, DD, B $\beta$ の上昇を認め術前に比し線溶亢進を示した

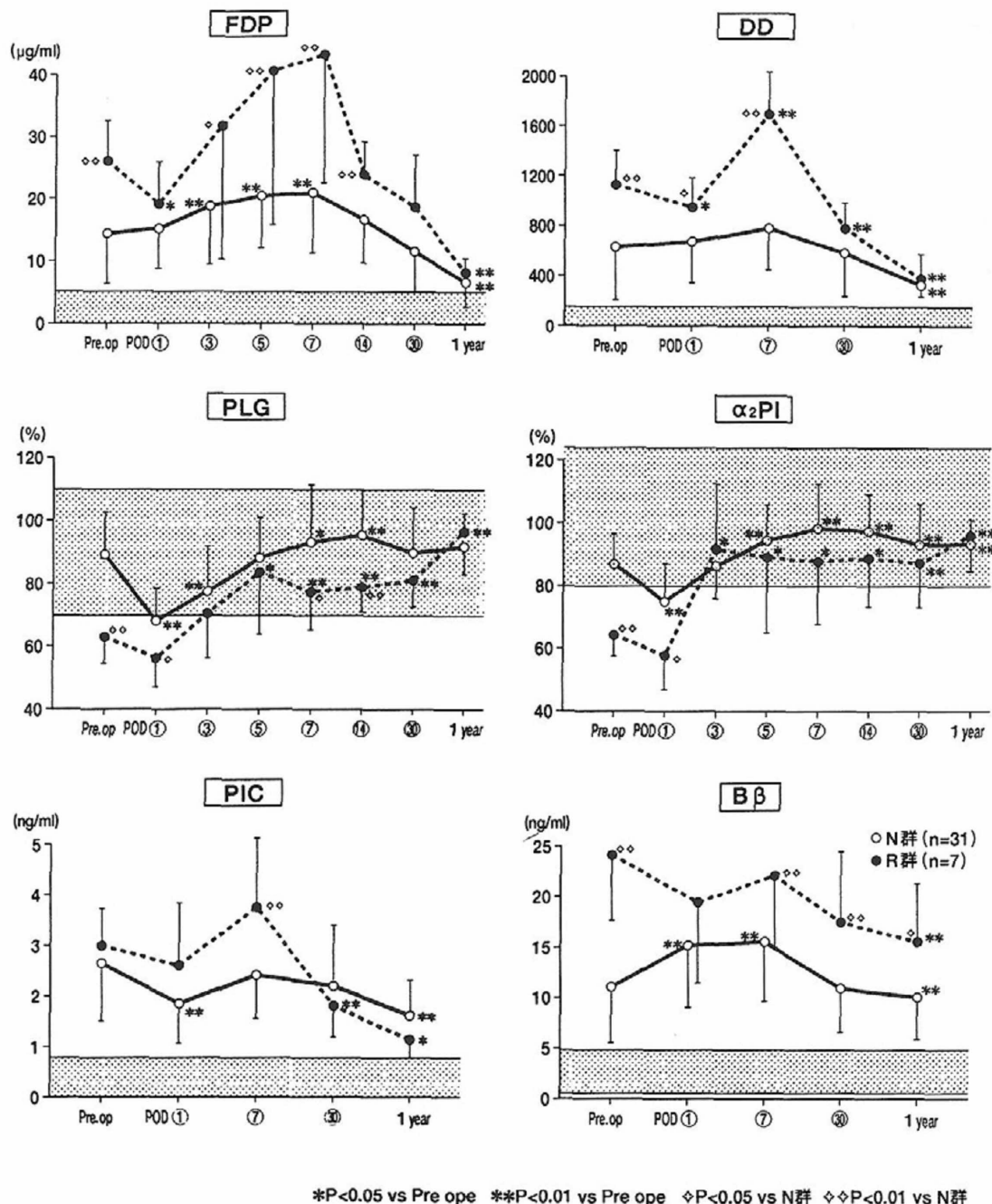


図5 術前，術後の線溶能の変化  
非破裂例 (N 群) と破裂例 (R 群) の比較。

が、R 群では術前に比し低下傾向を示した。PLG、 $\alpha_2$ PI は両群で低下傾向を示し N 群で有意であった。術後 3 日以降は PLG、 $\alpha_2$ PI の急速な回復を認め、両群とも術後 3~5 日で正常値に復した。FDP、DD、B $\beta$ 、PIC は同様の变化を示し、両群とも術後 7 日に最高値に達したが R 群は N 群に比し有意に高値を示した。その後両群とも低下傾向を示し術後 1 年では術前に比し有意に改善を認めたが、FDP、DD、B $\beta$ 、PIC では正常域までは低下せず高値を示しており線溶能亢進は持続していた。

### 3 N 群および R 群の血小板機能術前後変化

N 群と R 群の血小板機能の術前後変化を図 6 に示す。PLT は術前に比し術後 1 日に有意に減少最低値を示し、その後漸増傾向を認め術後 14 日で最高値を示したが術前から術後 7 日まで R 群で有意に低値であった。PATI は両群で術前より低値を示し血小板凝集能の亢進を認め、術後 1 日には両群で術前に比し有意に上昇しており術後の活性化血小板の消費を示唆していた。手術侵襲が减弱する術後 7 日から PATI は低下し、術後 30 日、1 年では術前同様血小板凝集能は亢進していた。血小板放出物質である  $\beta$ -TG、PF4 は同様の変

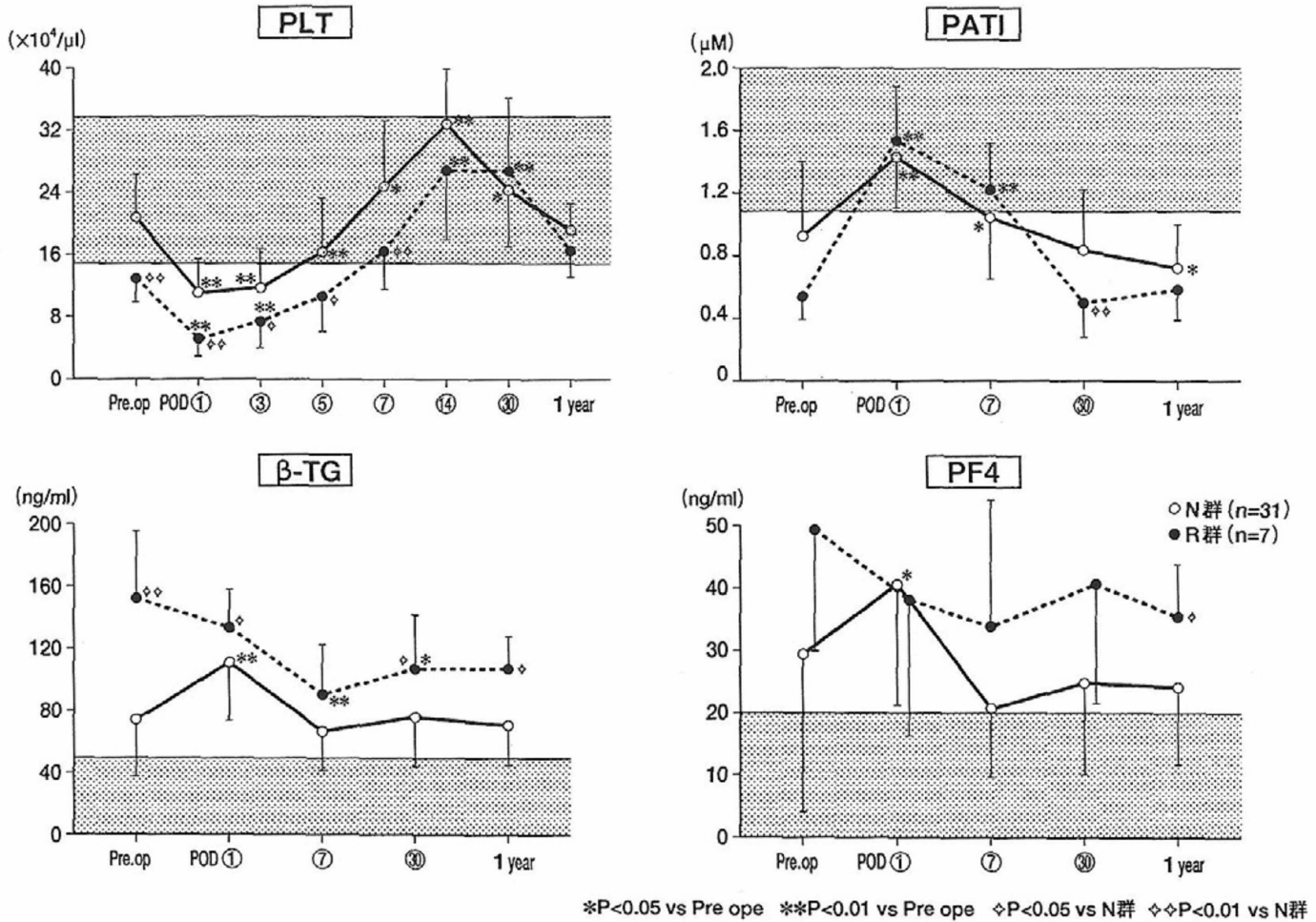


図6 術前、術後の血小板機能の変化  
非破裂例 (N 群) と破裂例 (R 群) の比較。

化を示した。術前から両群とも高値を示し R 群でより高値であった。術後 1 日に N 群では有意に上昇, R 群では軽度低下し術後 7 日には両群で最低値を示した。また両群とも術後 30 日, 1 年でも高値を示しており血小板活性化の持続を認めた。

#### 4 N 群および R 群の DIC score の術前後変化

N 群と R 群の DIC score の術前後変化を図 7 に示す。術前の DIC score は N 群で平均  $2.00 \pm 0.16$  点, R 群で平均  $3.57 \pm 1.27$  点であり有意差を認めた。術前から術後 30 日まで常に N 群に比し R 群で高値を示し, N 群では術後 3 日に  $3.13 \pm 1.20$  点, R 群では術後 1 日に  $5.14 \pm 1.57$  点と最高値を示した。

#### 考 察

腹部大動脈瘤で全身血の凝固線溶能異常をきたす機序としては, (1) 血管内皮細胞の障害により露出したコラーゲンによる第 XII 因子の活性化とそれに続く内因性凝固の活性化, (2) 障害血管壁から放出された組織トロンボプラスチンによる外因性凝固の活性化, (3) 赤血球, 血小板の損傷による凝固性リン脂質の遊離, (4) 大動脈瘤局所の血流異常, が揚げられている<sup>5-8)</sup>。しかし明らかな DIC に陥る症例は 4% 程度と少なく, 何らかの誘因により凝固因子や血小板の破壊が産生を上回ると DIC を発症する<sup>1,9)</sup>。

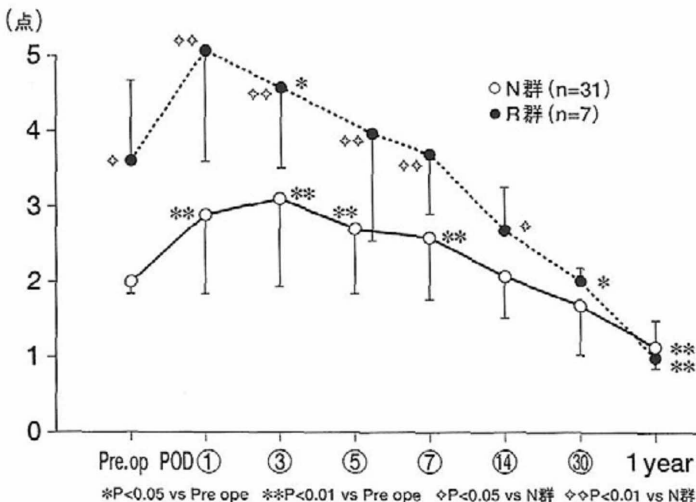


図7 術前、術後の DIC score の変化  
非破裂例 (N 群) と破裂例 (R 群) の比較。



大動脈瘤の術前凝固線溶能および血小板機能については、大半の症例で血小板数やフィブリノーゲンは正常範囲であるがFDPは30~50%の症例で高値をとる<sup>1,10,11)</sup>、大動脈瘤では $\beta$ -TG, FPA,  $\text{FPB}\beta_{15-42}$ , D-Dimerは高値を示すが非器質化血栓の量的指標としてD-Dimerが有用である<sup>12)</sup>、動脈瘤の体積<sup>1)</sup>、最大径が大きく血栓量の多い症例に凝固異常を伴いやすい<sup>13)</sup>、術前血小板凝集能は80%の症例で低下している<sup>14)</sup>などの報告がなされており、DIC合併例では、巨大血栓に対する2次線溶の亢進が主病態であり凝固系の異常は2次的に惹起され軽度であると述べている<sup>15)</sup>。

著者の検討では非破裂例の術前DIC合併例は皆無であったが、FDPは高値を示すことが多くフィブリノーゲンは全例で正常であり諸家の報告と一致した。術前の検討で諸家の報告と異なったのは第1に血小板凝集能の亢進であり、第2に瘤内血栓量と術前 $\beta$ -TG, PF4, PATIが有意の相関を示し、瘤内血栓量の指標として血小板系の因子が有用であったことである。DICに陥り活性化血小板の消費が産生を上回る症例であれば凝集能は低下する<sup>8,16)</sup>が、血小板の産生と消費の均衡がとれている症例では凝集能は亢進すると考えられ、PATIは従来の最大凝集率に比べ統一性、客観性に優れ鋭敏であるとの報告もある<sup>17)</sup>。また井坂<sup>18)</sup>によれば動脈瘤では75%と大半の症例で血小板シンチ上集積陽性を示し、活性化血小板集積度とCT上の瘤内血栓量とは血栓の性状上必ずしも一致しないとの意見もある<sup>19)</sup>が著者の検討では全体的に観れば血栓量が多いほど血小板機能は亢進していた。さらに血流の異常により血小板の活性化が促進され血栓形成傾向が惹起される<sup>20)</sup>ことより、瘤径の大きいすなわち血流異常を伴いやすい動脈瘤ほど血小板の活性化を認めると考えられ、著者の検討でそれが示された。また腰原ら<sup>21)</sup>によればFPAと $\text{FPB}\beta_{15-42}$ の比較で凝固と線溶のどちらがより亢進しているか鑑別できるが、著者の検討で、検査上 $\text{FPA} > \text{FPB}\beta_{15-42}$ を示し線溶より凝固亢進を認めた症例は71.0%と多数を示し、DIC非合併例では凝固能の亢進が優位であった。

著者の成績では最大瘤径55mm、瘤内血栓量20cm<sup>3</sup>を越える症例は術前よりPT,  $\beta$ -TG, PF4, PATIが異常値を示しやすいと考えられたが、手術時間や術中出血量と有意の相関を認めたのは線溶系パラメータのFDP, D-Dimer,  $\alpha_2$ PIでありDIC scoreが高い症例ほ

ど術中出血量が多い傾向を示した。神前ら<sup>22)</sup>は消費性凝固障害で重篤な出血をみるのは線溶亢進を伴う場合であると述べており、術前DIC合併例では非合併例に比し術中、術後の出血量は大量となる<sup>1,9)</sup>が術前にDICに陥っていない症例でもDIC scoreの高い症例や線溶能の亢進を認める症例は出血に対し慎重な対処が必要と考えられた。

手術因子が術後凝固線溶能および血小板機能に及ぼす影響について、三井ら<sup>23)</sup>は腹部大動脈瘤手術後消費性凝固障害発症例と非発症例に分け検討を行い、手術時間 $\geq 7$ 時間、大動脈遮断時間 $\geq 90$ 分、術中出血量 $> 4,000\text{ml}$ 、術中ショックの有無で発症率に有意差を認めたと報告している。著者の非破裂例31例中術後DIC scoreが7点以上の症例は認めなかったが、手術因子と術後1日の各パラメータ測定値は多項目で有意の相関を認め、特にAT III,  $\alpha_2$ PIは手術時間、大動脈遮断時間、術中出血量と有意の相関を認め手術に対し敏感に反応した。大動脈遮断時間が術後の凝固線溶能、血小板機能に影響を及ぼす理由については、第1に遮断時間と手術時間、術中出血量はいずれも有意の正相関( $p < 0.001$ )を示すことより遮断時間が長いほど出血量も増加する、第2に遮断時間が長いほどヘパリンの使用下でも血流の停滞により微小血栓の形成が強い可能性があると考えられる。手術時間、大動脈遮断時間の短縮や術中出血量の削減により術後の凝固線溶能、血小板機能の異常を軽減できると考えられた。また術後出血量と有意の相関を示す因子は術中出血量であり、出血による凝固因子の消失と凝固亢進による消費が術後出血に影響を及ぼすと考えられた。

腹部大動脈瘤破裂例の凝固線溶能および血小板機能については、Getazら<sup>24)</sup>が報告して以来症例報告を散見する程度である。Getazらは27例の破裂例中2例にDICの併発を認め、50%の症例で血小板減少を示し、56%の症例で何らかの凝固線溶能異常を認めたと報告しており術前凝固異常合併例とショック合併例の手術死亡率が高いと述べている。出血やショックは凝固障害の原因として重要である<sup>25)</sup>が、著者の破裂例は全例Fitzgerald分類<sup>3)</sup>のIV型でショック合併例であったためか術前測定値の異常は著しかった。血小板数、フィブリノーゲン値でそれぞれ71.4%、42.9%の症例で異常低値を示し、他のパラメータは全例で異常値を示した。また血小板放出物質で非破裂例との間に有意

差を認めたが血小板凝集能では有意差は認めず亢進しており、放出物質の上昇と活性化血小板の消費には時間差があると考えられた。外傷や過大な手術侵襲下ではトロンビンの作用が異常に亢進し2次的に線溶が亢進した状態“hypercoagulable state”に陥る<sup>26)</sup>が、破裂例では術前からこの状態にあると考えられた。

腹部大動脈手術の周術期における凝固線溶能、血小板機能について、Solinasら<sup>27)</sup>は術前に比し術後24時間でAPTT、フィブリノーゲンの有意の上昇とAT III、血小板数の有意の低下を認めるがPT、FDPは有意の変化はないと述べており、またGibbsら<sup>28)</sup>は術後2日にはPT、フィブリノーゲンの有意の上昇とAT IIIの有意の低下を認め“hypercoagulable”となるが、血小板凝集能に関しては術前術後を通じて正常であり変化はないと述べている。著者の検討では、術後1日の変化でPT、フィブリノーゲンがSolinasらと異なっており、また血小板機能が術後1日に有意に低下し正常域に入る点がGibbsらと異なっていた。腹部大動脈瘤症例で術後の凝固線溶能、血小板機能の変化を多数例で追跡した報告はないが、薄場ら<sup>26)</sup>の食道癌手術では血小板数、PT、APTT、AT III、プラスミノゲン、 $\alpha_2$ PI、FPB $\beta_{15-42}$ は非破裂例とほぼ同様の変化を示しており同程度の手術侵襲と考えられた。また凝固能は破裂例で術前に頂点を示すのに対し非破裂例では術後1日に頂点に達し、破裂例では出血や消費による凝固因子不足のため術後1日のFPA、TATが低下傾向を示すと考えられた。破裂例では術前後の“hypercoagulable state”は非破裂例に比べ著明かつ回復が遅くDIC scoreも有意に高値を持続することから術後消費性凝固障害や血栓症<sup>28)</sup>を発症しやすい状態にあり注意を要する。線溶能の変化は術後7日前後に頂点を有し、凝固能に比べ頂点が後にずれるという点で一般外科手術後の報告<sup>26)</sup>と一致した。また血小板機能は放出物質が破裂例、非破裂例ともに凝固能と同様の変化を示し、凝固亢進と血小板活性化は同じ時相でおこると考えられた。

腹部大動脈瘤の術後は手術侵襲のみでなく移植された人工血管自体も凝固線溶能、血小板機能に影響を及ぼす因子となり、動脈瘤より人工血管置換術後で血小板集積率が高く85%の症例で認められるとの報告もある<sup>18)</sup>。しかも血小板集積は人工血管の移植年数と逆相関し術後5年でも認められる<sup>29)</sup>。凝固亢進、線溶亢

進、血小板機能亢進を表すFPA、TAT、D-Dimer、FPB $\beta_{15-42}$ 、PIC、 $\beta$ -TG、PF 4、PATIは手術侵襲の影響の少ない術後30日、1年においても高値(PATIは低値)を持続しており、人工血管表面における凝固線溶能の亢進および血小板の活性化が慢性に持続していると考えられた。凝固線溶能、血小板機能が術後30日より1年でやや低下する傾向は血小板シンチを用いた報告<sup>29)</sup>と一致するが、7日から30日で亢進する点は検討を要すると考えられた。

## 結 語

- 1) 非破裂例は術前から凝固線溶能、血小板機能の亢進を認めた。血小板系のパラメータが最大瘤径、瘤内血栓量と有意の相関を認め、最大瘤径、瘤内血栓量が大きいほど血小板の活性化を認めた。
- 2) 破裂例は術前から著しい凝固線溶能、血小板機能の亢進を認め非破裂例との間に有意差を認めた。
- 3) 術前PT、血小板機能が異常値を示す最大瘤径、瘤内血栓量の境界値は55 mm、20 cm<sup>3</sup>であった。
- 4) 非破裂例では術前FDP、D-Dimer、 $\alpha_2$ PI値と手術時間、術中出血量との間に有意の相関を認め、術前DIC scoreが高い症例ほど術中出血量が多い傾向を示した。線溶能亢進症例やDIC scoreの高い症例は手術に対し要注意であると考えられた。
- 5) 手術因子と術後1日のパラメータは多項目で有意の相関を示し、特にAT III、 $\alpha_2$ PIが手術に敏感に反応した。手術侵襲を少なくすることが術後の凝固線溶能、血小板機能の異常を抑えたと考えられた。
- 6) 破裂例では非破裂例に比し術後も凝固線溶能、血小板機能の亢進が持続する傾向にあり、またAPTT、フィブリノーゲン、AT III、プラスミノゲン、血小板数の正常域への回復が遅れた。DICへの移行や血栓症に要注意であると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った星野俊一教授に深謝するとともに心臓血管外科教室の諸兄に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Fisher, D. F. Jr., Yawn, D. and Crawford, E. S. : Preoperative disseminated intravascular coagulation with aortic aneurysm. Arch. Surg., **118**: 1252-1255, 1983.

- 2) Satiani, B., Servin, R. and Evans, W. E.: Consumption coagulopathy associated with arterial aneurysms. *J. Cardio. Surg.*, **20**: 273-278, 1979.
- 3) Fitzgerald, J. F., Stillman, R. M., Powers, J. C. et al.: A suggested classification and reappraisal of mortality statistics for ruptured atherosclerotic infrarenal aortic aneurysms. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **146**: 344-346, 1978.
- 4) 青木延雄, 長谷川淳: DIC 診断基準の「診断のための補助的検査成績, 所見」の項の改訂について. 厚生省血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書, 1988, pp. 37-41.
- 5) 三島好雄: 大動脈瘤とDIC. 内科MOOK 30, 1986, pp. 123-128.
- 6) Ten Cate, J. W., Timmers, H. and Becker, A. E.: Coagulopathy in ruptured or dissecting aortic aneurysm. *Am. J. Med.*, **59**: 171-176, 1975.
- 7) Puxeddu, A., Ribacchi, R., Scionti, L. et al.: Disseminated intravascular coagulation in dissecting aneurysm. *Pan Med.*, **23**: 39-42, 1981.
- 8) Fouser, L. S., Morrow, N. E. and Davis, R. B.: Platelet dysfunction associated with abdominal aortic aneurysm. *Am. J. Clin. Pathol.*, **74**: 701-705, 1980.
- 9) 井島 宏, 榊原 謙, 寺田 康: 大動脈瘤の手術における潜在的血液凝固障害の問題点. 脈管学, **25**: 373-377, 1985.
- 10) 間宮繁夫, 伊藤俊広, 新津秀孝他: 大動脈瘤とDIC. 臨床病理, **73**: 113-119, 1987.
- 11) Mulcare, R. J., Royster, T. S. and Phillips, L. L.: Intravascular coagulation in surgical procedure on the abdominal aorta. *Surg. Gynec. Obst.*, **143**: 730-734, 1976.
- 12) 佐藤晴男, 池澤輝男, 塩野谷恵彦他: バージャー病, 閉塞性硬化症, 胸部および腹部大動脈瘤における凝固線溶系の検討. 血液と脈管, **18**: 367-369, 1987.
- 13) 阪口周吉, 金子 寛, 小谷野憲一: 大動脈瘤手術とDIC—その予知と対策—. 外科治療, **60**: 126-127, 1989.
- 14) 川内基裕, 松本博志, 浅野献一他: 胸部大動脈瘤手術前・術後における血液凝固学的検討—特にDICについて—. 日胸部外会誌, **32**: 101-107, 1984.
- 15) 神谷 忠, 浜口元洋, 斉藤英彦: 腹部大動脈瘤とDIC. 臨床病理, **73**: 103-112, 1987.
- 16) 刈米重夫, 室井秀一, 油井徳雄: 高リスク血栓の診断. 循環器科, **20**: 369-380, 1986.
- 17) 間瀬勘史, 柳原 太, 浅田高広他: Grading curveによる血小板凝集能の評価. 臨床病理, **40**: 857-862, 1992.
- 18) 井坂吉成: 血小板シンチグラフィによる動脈硬化性病変の評価. 脈管学, **33**: 43-47, 1993.
- 19) 首藤 裕, 本保秀三, 長江恒幸他: <sup>111</sup>In 標識血小板による血栓シンチグラフィを用いた大動脈瘤内血栓動態の評価. 日心血外会誌, **20**: 643-649, 1991.
- 20) Fry, D. L.: Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ. Res.*, **22**: 165-197, 1968.
- 21) 腰原公人, 藤巻道男: フィブリノペプチドA (FPA)・B $\beta_{15-42}$ . 日本臨床, **47**: 889-891, 1989.
- 22) 神前五郎: 手術と出血・血栓, 総論. 血液と脈管, **3**: 1163-1171, 1972.
- 23) 三井信介, 岡留健一郎, 杉町圭蔵他: 腹部大動脈瘤術後の消費性凝固障害発症に影響する術前および術後因子の検討. 日心血外会誌, **19**: 234-236, 1989.
- 24) Getaz, E. P. and Louw, J. H.: The coagulopathy associated with aortic aneurysm. *Postgrad. Med. J.*, **53**: 668-671, 1977.
- 25) 田上憲次郎, 山崎博男: DICの基礎疾患と発症のひきがね. 総合臨床, **30**: 2649-2655, 1981.
- 26) 薄場 彰, 元木良一, 渡辺正俊他: 胸部食道癌右開胸開腹切除後のhypercoagulable state. 日胸外会誌, **38**: 49-59, 1990.
- 27) Solinas, S., Chistolini, A., Ippoliti, A. et al.: Consumption coagulopathy and low-dose heparin in the surgical repair of abdominal aortic aneurysm: a study of fifteen cases. *It. J. Surg. Sci.*, **18**: 171-174, 1988.
- 28) Gibbs, N. M., Crawford, P. M. and Michalopoulos, N.: Postoperative changes in coagulant and anticoagulant factors following abdominal aortic surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, **16**: 680-685, 1992.
- 29) 井坂吉成, 木村和文, 恵谷秀紀: 動脈硬化症—虚血性脳血管障害, 人工血管置換例—における<sup>111</sup>In-血小板シンチグラフィの応用. 映像情報(M), **17**: 1189-1195, 1985.

## Blood Coagulation, Fibrinolysis, and Platelet Function before and after Surgery for Abdominal Aortic Aneurysm

Youichi Satou

Department of Cardiovascular Surgery, Fukushima Medical College

**Key words:** Surgery for abdominal aortic aneurysm, Coagulation and fibrinolysis, Platelet function, Prosthesis implantation

Blood coagulation, fibrinolysis and platelet function were examined in patients with abdominal aortic aneurysm before and after surgery.

In 31 patients with intact aneurysm, preoperative blood coagulation, fibrinolysis and platelet functions were elevated, and the maximum aneurysm diameter, amount of thrombi in the aneurysm and platelet parameters ( $\beta$ -TG, PF 4, PATI) significantly correlated with each other. There was also a significant correlation with surgical duration, perioperative bleeding amount and preoperative fibrinolytic parameters (FDP, D-dimer and  $\alpha_2$ PI). Patients with higher preoperative DIC scores tended to have greater perioperative hemorrhage. Postoperative blood coagulation, fibrinolysis and platelet function were greatly influenced by surgical factors: AT III and  $\alpha_2$ PI in particular responded markedly to the surgery.

In 7 patients with ruptured aneurysm, the preoperative blood coagulation, fibrinolysis and platelet functions were significantly elevated to a degree exceeding those of cases of intact aneurysm. These functions remained at elevated levels even after surgery. Peak levels were seen before surgery for the blood coagulation and platelet function and 7 days postoperatively for fibrinolysis. Normalization of parameters such as APTT, fibrinogen, AT III, plasminogen and platelet count was delayed compared to the cases with intact aneurysm.

Since sensitive parameters such as FPA, TAT, D-dimer, FPB $\beta_{15-42}$ , PIC,  $\beta$ -TG, PF 4 and platelet aggregability were still elevated 1 year postoperatively in both cases of intact and ruptured aneurysm, the implanted prostheses might be involved in the persistent elevation of those parameters.

(Jpn. J. Vasc. Surg., 4: 59-70, 1995)