

〔血液凝固のメカニズムとその対策シリーズ〕 術後の血液凝固, その対策

聖マリアンナ医科大学
産婦人科助教授
大塚 博光

はじめに

厚生省の人口動態統計によると肺塞栓症による死亡者は1988年の591人から、1998年の1,655人と急増している。また肺塞栓症研究会(代表・杉本恒明)によると、三重大学での肺塞栓症160人のうちの約4割が手術などの外科的処置であったと考えられている。産婦人科の分野でも厚生省の母子保健の主なる統計による、死因別妊産婦死亡数によると、産科的塞栓による死亡数〔()内は死亡総数〕は、1980年の19(323)人に比較して、95年の20(85)人、98年の11(86)人と絶対数には変化はないが、死亡総数を考慮すれば、塞栓症の重要性は増している。血栓症は血管内皮障害、血流うっ滞、血管内の凝固亢進・線溶抑制の3つの要因により発生すると考えられている。手術時は手術の切創や手術操作により血管内皮障害が生じ、麻酔時や術後のベッド安静のために血流うっ滞が生じやすく、また、手術創からの組織因子の血管内への流入などのために凝固亢進が起こる。これらのことから手術時、および術後は血栓が形成されやすい状態にある。さらに妊娠中は凝固が亢進し線溶が抑制されるため、帝王切開などの手術では血栓のリスクがさらに大きくなる。

妊娠中の凝固・線溶系(表1)

妊娠中は第Ⅺ因子、第Ⅻ因子以外の凝固因子は増加し凝固亢進状態にある。また、線溶系では血栓を溶解する働きのあるtPA(tissue-plasminogen activator)は増加するが、それ以上にtPAの働きを抑制する活性型PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)が増加し妊娠中は線溶は抑制されている。一方、凝固を抑制する働きのあるプロテインSは妊娠中は減少しており、凝固を抑制する力は抑えられている。このように妊娠中は血栓が生じやすくなっている。事実、凝固(フィブリン)が生じた時に生じるTAT(Thrombin-ATⅢ complex)とフィブリンにプラスミンが作用して生じるD-ダイマーが妊娠中は増加している。臨床的にも表2で示すように血栓は非妊娠時に比較して起こりやすい。

手術時の凝固・線溶系

術後、凝固系は亢進するが、当教室のデータでは図1で示したように、TATは帝王切開では術後2時間と術後1日目にピークを迎え、一方婦人科手術(良性腫

(表1) 妊娠末期における凝固・線溶系因子

	コントロール (成人)	妊娠末期
フィブリノゲン	200~400 mg/dl	426±82 mg/dl
血沈	3~15mm/ 1時間値	50mm/ 1時間値
ヘパラスチン テスト(HPT)	80~120%	166±28%
ATⅢ(活性)	80~125%	102±12%
TAT	2.5ng/ ml以下	10.3±4.7 ng/ml
D-ダイマー	0.5 μg/ ml以下	2.9±2.5 μg/ml
tPA	2.5ng/ ml以下	8.3±2.8 ng/ml
活性型PAI-1	15ng/ ml以下	52.0±12.8 ng/ml
プロテインS	65~145%	30.9±9.4%

Key words : Operation · Coagulation · Thrombosis · Pulmonary embolism · Heparin

瘍のみ)は術後1日目にピークを迎える。TATの値は帝王切開の方が高値を示し、帝王切開の場合、より強く凝固が亢進している(図2)。線溶系は、帝王切開、婦人科手術ともに、術後2時間にtPAは上昇し、術後の血栓を溶解するための線溶の力は増加するが、tPAの値は婦人科手術の方が高値を示す。この理由は、図3で示すように、術前のPAI-1は帝王切開の方が高値を示し、tPAの発動を抑制するためと考えられる。その証拠として、図にはないが、tPAとPAI-1の複合体の術後2時間値は帝王切開の方が高値を示す。このように、帝王切開の方が線溶は抑制されており、線溶の面からも、帝王切開の方が血栓が生成されやすい。これらをまとめると、帝王切開では、術前よりの過凝固状態のため術後2時間、婦人科手術では術後1日目に凝固亢進のピークを迎えるが、亢進の程度は、帝王切開の方が大きかった。

(表2) 静脈血栓症のリスク

1万人に対して(人)	
1. 一般	1~3
2. 経口避妊薬	3~11
3. 正常妊娠	5~10
4. 経膈分娩	10
5. 正常産褥	30~40
6. 帝王切開	100

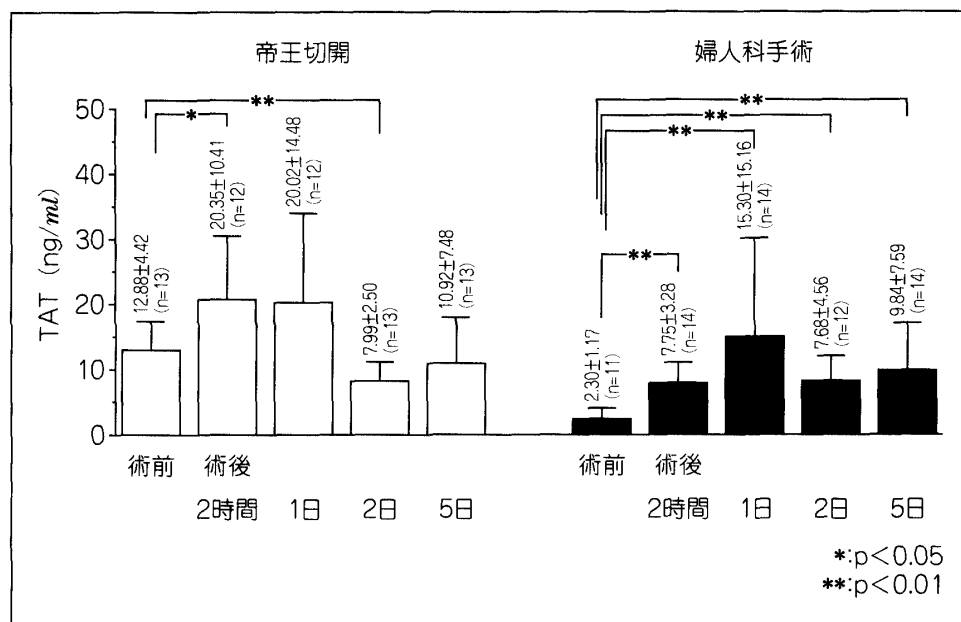
対 策

1) 予防

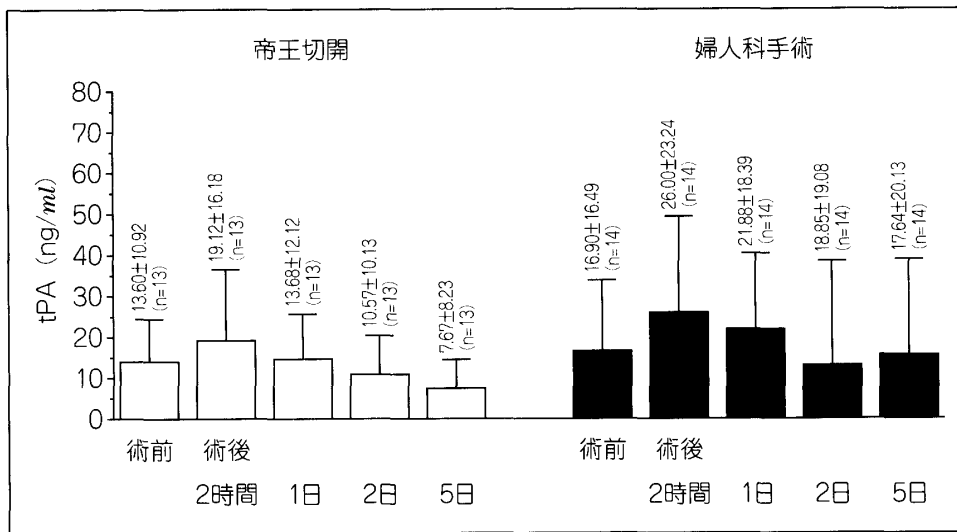
a) 血栓性素因の把握

血栓性素因は先天性血栓性素因と後天性素因に分別されるが、先天性血栓性素因だけでも血栓症疾患全体の30%以上を示すと考えられている。そのうちで頻度が高いのはプロテインCおよびプロテインS異常症の8~10%、ATⅢ異常症3%、プラスミノゲン異常症2%とされる。また、ATⅢの値が60%以下の低下症は0.11%、プロテインCの60%以下の低下症は0.23%存在すると考えられている¹⁾。また後天性血栓性素因では最近特に抗リン脂質抗体症候群が注目されており、ループスアンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体などが陽性の場合、その20%に血栓症を生じるとされる。膠原病などの疾患がない場合でも、0.1~0.01%の割合で陽性者が存在する。

可能であれば、術前にプロテインC、プロテインS、ATⅢ、プラスミノゲン、ループ



(図1) TAT 値の変動



(図2) tPA 値の変動

スアンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体を測定する。

b) ヘパリンの予防投与

血栓の予防投与としては低分子ヘパリンが理想的と考えられるが、血栓予防では保検適応がないので、現在のところ、何とか実費徴収が可能な帝王切開に限定される。血栓性素因を有する患者以外に、高度肥満者も適応としている。肥満での適応は、body mass index [体重 (kg) ÷ 身長 (m)²] が32以上 (160cm で82kg, 150cm で72kg に相当) の帝王切開患者には術後2時間後に異常な出血がないことを確認後、低分子ヘパリン (1A : 5,000国際単位), 75国際単位/kg を24時間で点滴静注する。

婦人科手術では血栓症のリスクは帝王切開より低いと考えられるが、血栓性素因を有する者や、骨盤内操作の多い手術の後には、術後12時間後に異常出血がないことを確認のうえ、ヘパリン5,000単位を24時間かけて点滴静注する。皮下注は薬剤の調節ができないので危険である。術後12時間としたのは、ヘパリンの抗凝固作用は低分子ヘパリンの抗凝固作用より強いので、異常出血がないことを厳重に確認のうえ、ヘパリンを使用してもらうためである。

c) 凝固系以外の対策

体位変換や下肢の運動、早期離床などももちろん重要である。

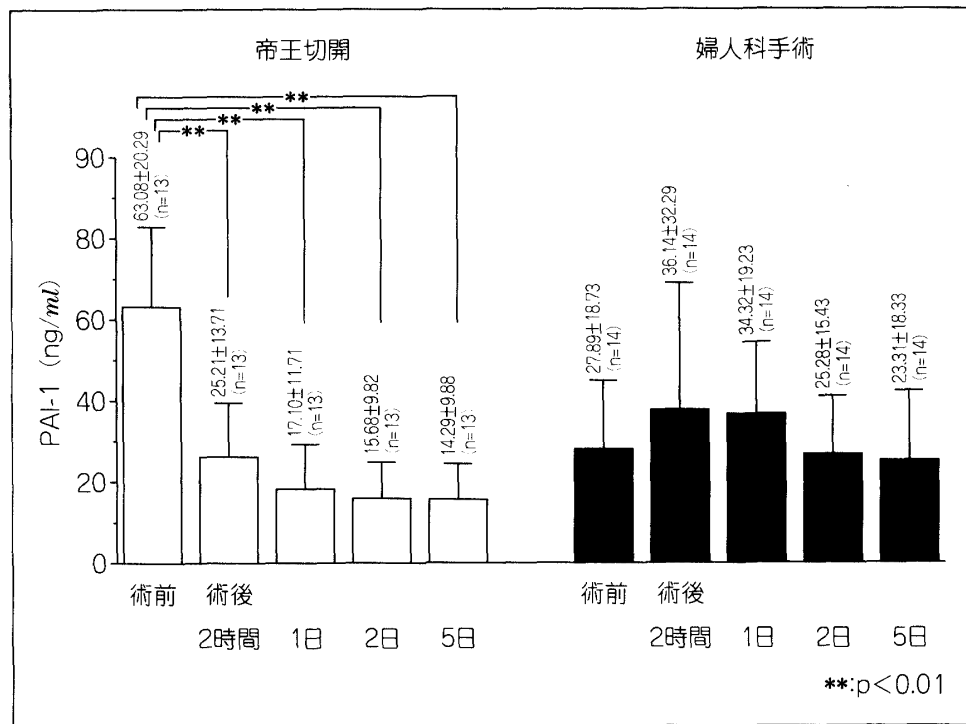
2) 深部静脈血栓症・肺梗塞の診断

a) 画像診断

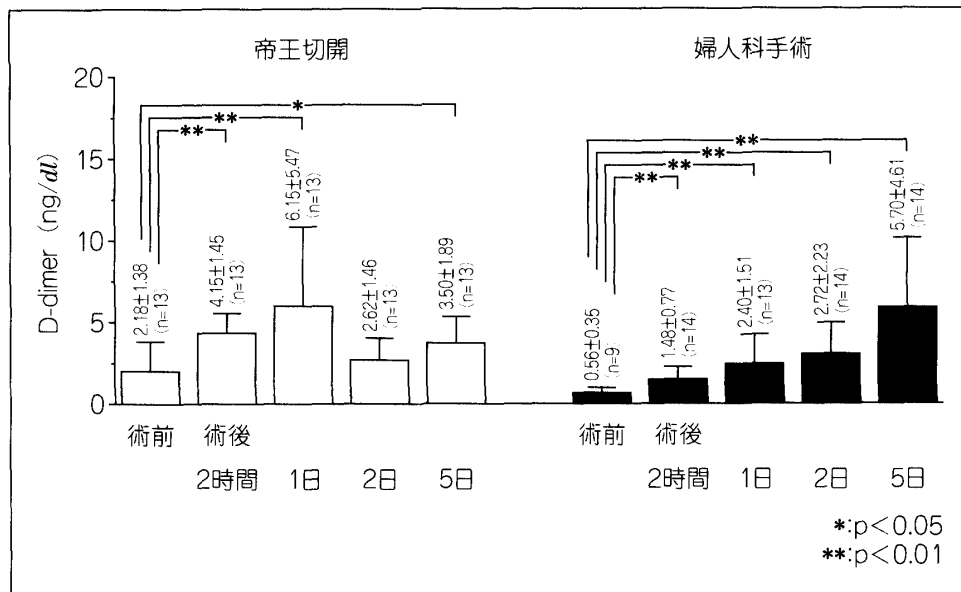
深部静脈血栓症の段階においては、経皮的静脈造影検査が最も確実に診断できる方法であり、肺塞栓症の段階に至った場合は、肺換気血流シンチグラムが有用である。これは、肺血流シンチと同時に肺換気シンチを施行し換気は保たれているにもかかわらず、血流が低下しているという血流換気不均衡を明らかにする方法である。そのほか胸部造影CTなどが有効とされる。

b) 凝固学的な診断

TATの上昇、D-ダイマーの上昇、AT-Ⅲの低下などが臨床的に有効であるが、術後の変化の分を考慮する。特にD-ダイマーは線溶の結果として上昇するので、図4のようにTATの上昇よりずれて上昇することに注意が必要である。また、妊娠中の凝固亢進・線溶抑制状態は産後1週間には非妊娠の状態にもどる。検査データを判断する時に注意が必要である。



(図3) PAI-1値の変動



(図4) D-dimer 値の変動

まとめ

術後1日目(24時間後)が凝固亢進のピークなので、凝固学的な血栓予防のための抗凝固療法は術後2日目(48時間後)まで、特に24時間後までが重要となる。

《参考文献》

- 1) 鈴木宏治. プロテイン S. 松田道生, 鈴木宏治編. 止血・血栓・線溶. 東京: 中外医学社, 1994: 231-237