

## 脳低体温療法が凝固機能に及ぼす影響

—測定温度からの検討—

大阪府立泉州救命救急センター検査室

福田 篤久, 石田 浩美, 久保田 芽里, 小島 義忠

**要 旨**：脳低体温療法施行中の患者に手術を行うと、凝固検査に異常がないにもかかわらず、臨床的にしばしば出血傾向が認められる。本研究は、このような凝固時間延長の原因を検索することを目的とした。対象は、当センターにおいて膀胱温 32°C から 34°C の脳低体温療法を実施した男性 7 例・女性 3 例、平均年齢 33.7 歳の 10 症例 93 検体で、採取した検体を二分し、一方を通常の 37°C で測定し、もう一方を採血時体温と同じ温度で PT と APTT を測定した。その結果、PT・APTT 両者とも通常の 37°C 測定に比べ、採血時体温と同様の温度で測定したものが、測定温度の低下にともない凝固時間が延長する傾向を認めた。以上、脳低体温療法施行中の出血傾向は、低体温による血小板数の低下に加え、凝固因子の本体である酵素の触媒反応速度の低下によるものと考えられた。

**キーワード**：脳低体温療法、凝固機能、酵素触媒反応速度、至適 pH、

### はじめに

近年、脳保護を目的とした脳低体温療法が広く行われるようになった。低体温療法中に血小板数の減少することはよく知られているが、検査上、凝固機能に関しては変化が無いとされてきた<sup>1)</sup>。しかし臨床医は「低体温中は、凝固検査に異常がないにもかかわらず、しばしば止血処置に難渋する」と言う。これは我々検査技師が行う凝固検査は、検体を酵素反応として 37°C で測定するため、患者の体温変化に応じた正しい検査値が反映されていない可能性が考えられる。そこで今回我々は、低体温療法が凝固機能に与える影響を測定温度の面から検討した。

### 対象および方法

対象は、膀胱温 32°C から 34°C の脳低体温療法を実施した男性 7 例・女性 3 例、平均年齢 33.7 歳の 10 症例 93 検体である。基礎疾患の内訳は、蘇生後脳症 4 例、頭部外傷 5 例、脳出血 1 例である。検討方法は、まず健常人検体を用いて全血凝固時間と PT・APTT・Fibrinogen・AT III の 4 項目が測定温度によってどの程度影響を受けるか検討した。次に、対象患者から経日的に採取した検体を二分し、37°C (以下通常測定) と、採血時体温と同じ温度 (以下体温測定) で測定したものを比較

した。さらに、温度以外の因子として pH の影響も検討に加えた。なお、測定機種は、温度可変式に改良したコアグ-A-メイト MTX (オルガノンテクニカ社)<sup>2)</sup>を用いた。

### 結 果

図 1 は、血小板数が 20 万以上の健常人 16 例より採血した全血検体を、Lee White 法を用い 37°C と 34°C で凝固時間を比較したものである。結果は、通常測定に比べ低温測定で凝固時間の延長を認めた。さらに表 1 は、測定温度と血漿凝固因子の関係を検討するため、健常人プール血漿を用いて、32・34・37°C で PT・APTT・Fibrinogen・AT III の測定を行った。表中の数字は、各温度における五重測定の平均値と標準偏差を項目別に示したもので、カッコ内の数字は通常測定値に対する比率である。各項目とも測定温度の低下とともに比率の上昇傾向を認めた。図 2 は、対象症例 10 例の血小板数の変化を経日的に示したものである。低体温導入とともに血小板数の減少が認められ、低体温期には変動が少なく、復温とともに血小板数の回復を認めた。図 3 は、同様に pH の変化を示したもので、対象症例の pH の変化は、7.20 から 7.55 であった。図 4 は、脳低体温療法施行中の 93 検体における PT を、通常測定と体温測定で比較したものである。それぞれの比較図の太線は平均

表 1 測定温度と検査値の変化

測定温度	32.0℃	34.0℃	37.0℃
PT (sec)	13.0 ± 0.25 (1.19)	12.3 ± 0.05 (1.11)	11.1 ± 0.04 (1.00)
APTT (sec)	35.3 ± 0.12 (1.15)	32.6 ± 0.23 (1.07)	30.7 ± 0.09 (1.00)
Fig (mg/dl)	293 ± 0.65 (1.07)	288 ± 1.27 (1.05)	274 ± 5.12 (1.00)
AT III (%)	142 ± 1.80 (1.28)	124 ± 2.48 (1.12)	111 ± 1.38 (1.00)

※ 各測定値は、プール血漿を五重測定後 Mean ± SD で示した。  
 ※※ カッコ内の数字は、37.0℃を 1.00 とみなした相対値で示した。

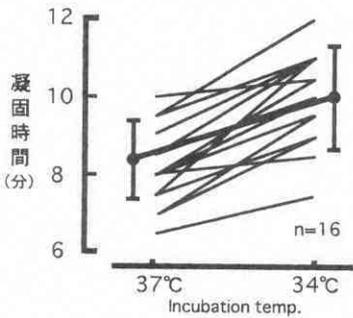


図 1 健康人の全血凝固時間

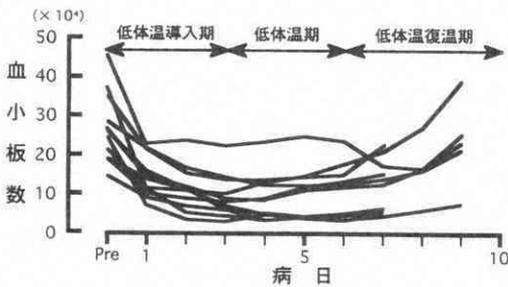


図 2 脳低体温療法中の血小板数の変化

値比較を示しており、体温測定が左の 38℃ から右へ 1℃ ずつ低下するにしたがって、この太線の傾きが上昇した。APTT においても PT とほぼ同様の結果が得られた (図 5)。次に、脳低体温療法施行中の PT・APTT の経日的変化を臨床例で示した (図 6)。患者は、7 歳男性で交通事故による、開放性頭蓋骨陥没骨折・両前頭葉脳挫傷・脳脱・左脳幹部外傷性脳出血を伴い、搬入時の意識レベルは、JCS III-300 であった。搬入 7 時間後より第 4 病日まで 34℃ の低体温療法を施行し、その後、

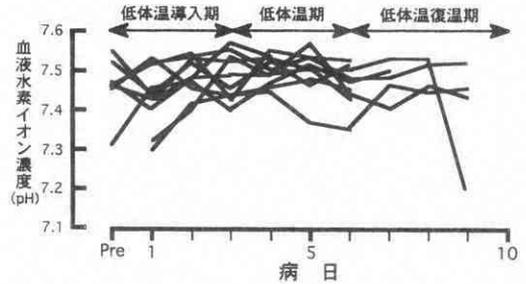


図 3 脳低体温療法中の血液 pH の変化

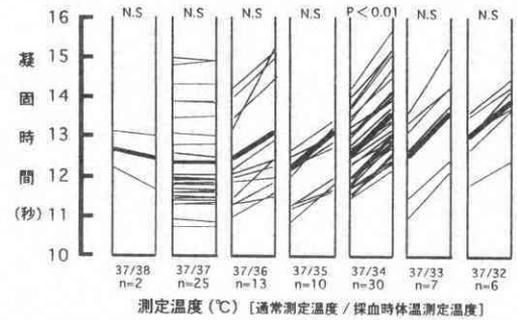


図 4 PT における測定温度の変化と凝固時間の延長

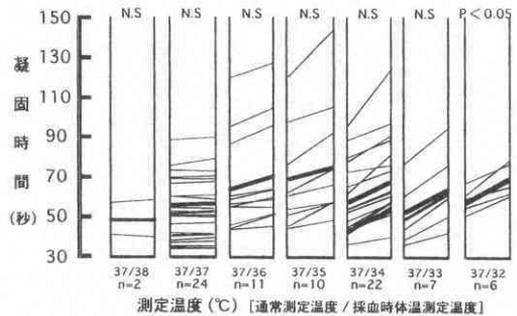


図 5 APTT における測定温度の変化と凝固時間の延長

第 7 病日まで 1 日 1 度の割合で復温した。脳低体温療法導入から終了までの約 1 週間は、1 日 1 回の定時採血を行い、前述の方法に従い比較した。PT, APTT いずれにおいても、●-●で示す体温測定値は、▲-▲で示す通常測定値より延長している。特に、APTT は、低体温療法中に病態として異常を示したが、加えて温度環境により一層の延長を認めた。

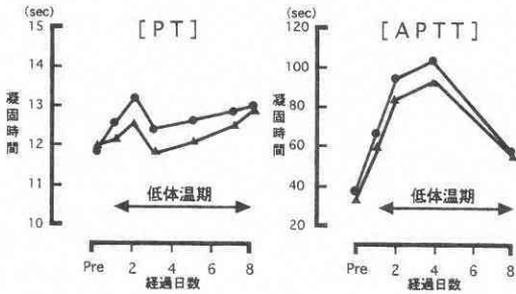


図6 通常測定(▲)と体温測定(●)の比較

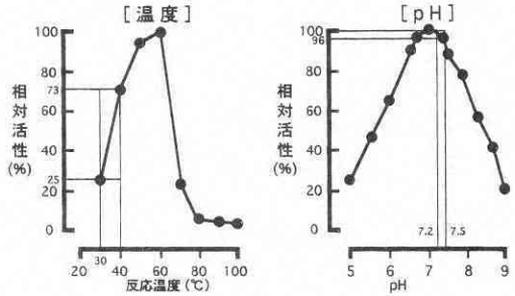


図7 酵素触媒反応速度に与える効果

Okada,G.(1983), 澱粉化学, 30, 48-56 より引用

考 察

従来、脳低体温療法施行中の凝固機能異常は、図2に示すように血小板数の減少<sup>6-8)</sup>がその原因であるとされていた。その理由として、血小板は、初期血栓の形成に関与しているだけではなく、そのリン脂質表面で血液凝固反応を促進させているため、血小板が著しく減少している場合には、その反応の場を失い凝固時間が延長すると考えられていた。しかし、我々の検討では図1に示したように、血小板数の減少が無い場合でも低温測定において全血凝固時間の延長が認められた。このことは、低体温療法中の凝固異常は、その主要原因が血小板の減少ではないことを示唆する。要するに、血小板は超低体温(15~20°C)にさらされると、血小板の microtubules が解離するため正常な形態が保てなくなり<sup>3)</sup>、寿命や回収率が低下し<sup>4)</sup>、血小板の可逆性の機能障害がみられる<sup>5)</sup>。しかし、臨床における脳低体温療法では、30~32°C以上の比較的軽度な低体温であるため、超低体温によるこれらの血小板形態や機能変化は考えがたい。したがって、軽度低体温下では血小板の減少が凝固時間延長の主な原因に成り得ないと考えている。さらに、1956年 Roskam は、健常人における出血時間が25~38°Cの範囲で2.0~2.5分、18°Cでは5分、9°Cでは16分、さらに2°Cとなると75分以上となり、環境温度が低くなるにしたがって出血時間が延長する事を報告した。このように低体温環境では、血小板減少の有無を問わず、凝固機能や血小板機能あるいは、その両者が低下していることが推測される。そこで我々は両者の内、凝固因

子機能に焦点を絞った。血液凝固機序は、凝固因子の連続反応であり、最終的に Fibrin が形成され完結する。その主役を演ずるのは、言うまでもなく凝固因子であり、その本体は酵素 (Enzyme) である。酵素の触媒反応は、おおむね pH と温度に影響を受ける。酵素の pH に関わる要因は、いろいろあって、単純でなく錯綜していることが多いが、触媒反応速度を測定し、各 pH に対してプロットすると、左右対称の釣り鐘型になることが多い。この最も高い触媒反応速度を与える pH を至適 pH (optimum pH) あるいは最適 pH と言い、至適 pH における触媒反応速度を 100 とし、他の pH における触媒反応速度を表したものは相対活性と呼ばれ% で表示される。図7の右は、一般的な酵素である膵臓 α-アミラーゼの相対活性を示したもので、至適 pH を 7 とすると、pH 6 および 8 では 25%、pH 5 および 9 では約 75% 活性値が減少することがわかる。対象患者の低体温療法施行中の血液 pH の変動は、結果(図3)でも述べたように pH 7.20~7.55 であり、この程度の pH の変動は、酵素活性に与える影響も小さく、PT や APTT における凝固時間の延長は殆ど無いと思われた。図7の左は、同様に温度依存性をみたものである。反応速度は前述の如く相対活性で示されている。図中注目すべき点は、40 から 30°C に温度が低下すると相対活性は約 50% 低下するということである。これは通常の低体温療法域である 32~37°C を含むことになる。このことは、低体温療法中の体温変化は、酵素の触媒反応速度に著しく影響を及ぼすことを示唆する。したがって、図

4, 5の平均値比較が、通常測定に比し体温測定が低下するにともない傾きが上昇した理由であると考える。以上、低体温療法中のPT・APTTの凝固時間延長や出血傾向の原因について、測定温度と酵素の性質面から考察したが、Foxらは、救急領域でしばしば遭遇する偶発性低体温症では、血小板数の低下がないにも拘わらずPT・APTTの延長を報告している<sup>9)</sup>。また、Dorraineらは、外傷患者では体温34°Cが、凝固異常を起こすクリティカルポイントとし、そのメカニズムは酵素活性の速度遅延と血小板機能低下である<sup>10)</sup>としており我々の成績と一致する。さらにReedらも低体温による凝固異常は、凝固因子の量的減少よりもその活性が抑制されることに大きく起因し、その是正には凝固因子の補充より復温を行い、凝固因子阻害活性要素を取り除くことが効果的であると報告している<sup>11)</sup>。これらの報告は、我々の成績も含め、低温環境では酵素の触媒反応速度が低下し凝固時間の延長を招くことを意味した。

#### まとめ

脳低体温療法が凝固機能に及ぼす影響を測定温度の面から検討した結果、PT・APTTは、測定温度が通常測定温度より低下するに従い、凝固時間の延長が認められた。また、Lee White法による健常人検体の検討においても低温下で凝固時間が延長することから、低体温療法中の凝固時間の延長は、体温低下に伴う酵素の触媒反応速度の低下によるものと推測された。以上より低体温療法中の出血傾向は、血小板数が低下するだけでなく、凝固機能が通常測定での検査値以上に低下しているためと考えられた。

#### 引用文献

1) David, B. Staab, MD. Victor, J. Sorensen, MD. et al.: Coagulation defects resulting from

ambient temperature-induced hypothermia. J Trauma 36: 634-638, 1994.

- 2) 田辺久美子, 田中雅美, 菅野信子, 他.: 全自動血液凝固検査装置コアグ-A-メイト MTX の基礎的検討. JJCLA 23: 805-811, 1998.
- 3) 赤十字血液センター: 業務標準・技術部門, 日本赤十字社, 172-175, 1992.
- 4) 笹川 滋: 4度保存, 輸血検査のすべて, 医歯薬出版, 54-60, 1989.
- 5) Vareri, CR. Feingold, H. Cassidy, G. et al.: Hypothermia induced reversible platelet dysfunction. Ann Surg 205: 175-181, 1987.
- 6) Pina-cabral, JM. Amaral, I. Pinto, MM. et al.: Hepatic and splenic platelet sequestration during deep hypothermia in the dog. Haemostasis 2: 235-244, 1973/74.
- 7) Hessel, EA. Schmer, G. Dillard, DH.: Platelet Kinetics during deep hypothermia. J Surg Res 28: 23-34, 1980.
- 8) Thomas, R. Hessel, EA. Harker, LA. et al.: Platelet function during and after deep surface hypothermia. J Surg Res 31: 314-318, 1981.
- 9) Fox, RH. Woodward, PM. Fry, AJ. et al.: Diagnosis of accidental hypothermia of the elderly. Lancet 1: 424-427, 1971.
- 10) Dorraine, Day. Watts, PhD. Arthur Trask, MD. et al.: Hypothermic Coagulopathy in Trauma: Effect of Varying Levels of Hypothermia on Enzyme Speed, Platelet Function, and Fibrinolytic Activity. J Trauma 44: 846-854, 1998.
- 11) Reed, RL. Johnston, TD. Hudson, JD. et al.: The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies. J Trauma 33: 465-470, 1992.