

止血の実際

—止血剤の合理的な使い方—

弘前大学助教授

真木正博 著

止血の実際

—止血剤の合理的な使い方—

弘前大学助教授

医学博士 真木 正博 著



東京・金原出版株式会社・京都

創立明治8年

昭和44年6月25日 印刷

昭和44年6月30日 発行

止血の実際

—止血剤の合理的な使い方—

弊社は
以って定価を変更せず

© 1969

定価 ￥ 950.

書籍小包送料 ￥ 50.

発行所

金原出版株式会社

〒 113-91

東京都文京区湯島2-31-14

京都支社

〒 602

著者 真木正博
発行者 金原秀雄
印刷者 永井佐波太郎
印刷所 三報社印刷株式会社

printed in Japan 京都市上京区河原町通り丸太町上ル

序

瀕死の大出血を来たしているような患者に遭遇したりすると、止血剤と名のつくありとあらゆる種類のものを手あたり次第に、しかも大量に使いたくなるものである。それは、このような患者に実際に立ちあっている当事者にとっては、むしろ当然の心情といえよう。

しかし、後になって考えてみると、このような処置が果たして當を得たものであったかどうか、かなり疑わしく思えてくる場合も少なくない。

従来は止血剤すなわち凝固促進剤と反射的に考えられがちであったが、この考え方は改められなければならない。例えば次のような事実がある。

外科的な手術侵襲が加わると、一般には血液の凝固性の亢進がみられる。このような状態に対して、はたして、さらに凝固を促進させるような薬剤の投与が必要であろうか。

また、新生児の血液はプロトロンビン、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子および第Ⅹ因子などが低下していて、出血し易い傾向にあるにもかかわらず、全血凝固時間やカルシウム再加時間は短縮していることが多い。これは血液の凝固性の亢進状態が必ずしも止血に有利な状態であるとは限らないことを示している。

さらに、血管内血液凝固症候群に基づくような出血に対しては、抗凝固剤であるヘパリンのようなものが、かえって止血的に作用することも知られてきた。

以上のような事実から、血液の凝固性と止血力とは無関係であるとはいえないまでも、必ずしもパラレルではないことに気がつく。

現在、多数の止血剤が市販されているが、ひとくちに止血剤といっても、いろいろの原因の出血に対して、すべてが効果的であるというわけではない。止血剤にはそれぞれの作用点があるわけであって、出血の原因と薬剤の作用点とを十分に考えあわせたいうえで、原因になかった薬剤や処置を選ばなければならない。

輸血用の血液の入手が容易でない現在、より効果的な止血剤の使い方を念頭にいれておき、しばしば副作用を伴うこともある輸血の使用量を最少限にとどめ、外科的な大手術、突発的な産科出血や交通事故など、なかば不可避の出血の場合に、より多くの、しかも満足できるほどの血液が供給されるように、血液を save することが、われわれ医師の責務であろうと考える。

当教室では、各科領域の異常出血患者について、血液凝固や線溶系の検査の依頼を受けたり、またいろいろと意見を求められるようなことも多く、これらの経験をもとにして、止血剤の選択のしかたなどについて、本書にまとめてみた。ご批評、ご叱声をいただければ幸である。

昭和44年6月

著者しるす

目 次

まえがき	1
------------	---

総 論

第1章 出血に関与する3つの因子	2
第2章 止血機序における各因子の協調の重要性	3
第3章 出血や止血に関与する各因子のはたらき	5
I. 血液凝固系	7
1. 血液凝固に関与する因子	7
2. 血液凝固の機序	8
3. 血液凝固の内因性（血液中）および外因性（組織中）機序	14
4. 抗凝固物質	16
5. 凝固因子の異常による出血性素因	17
(1) 先天性凝固因子異常	17
(2) 後天性凝固因子欠乏症	19
6. 血液凝固系のはたらき	23
II. 線維素溶解酵素系	24
1. 線溶現象の発現機構	24
2. 線溶現象の内因性（血液中）および外因性（組織中）機序	26
3. 線溶阻止物質	28
4. 線溶酵素系の生理作用	29
5. プラスミンの異常活性化による出血傾向	31
III. 血 管	33
1. 血管の太さや種類と出血	33
2. 血管の透過性や脆弱性に関与する因子	33
3. 血管の存在する場所およびその周囲組織	35
IV. 組 織 因 子	35
V. 血 小 板	36
1. 血小板に含まれている因子	36

2. 止血機構における血小板の役割	37
3. 血小板の異常による出血傾向	41
第4章 出血の原因の検索のすすめ方	41
Ⅰ. 病歴の聴取	41
Ⅱ. 出血の特殊性	42
Ⅲ. 止血機構検査	42
第5章 出血に対する治療のすすめ方	48
各 論 (止血剤)	
第6章 血液および血液製剤	53
Ⅰ. 保存全血 (ガラスビン保存)	55
Ⅱ. 保存全血 (血液バッグ保存)	55
Ⅲ. 新 鮮 血	56
付. 輸血の副作用とその対策	56
1. 輸血による死亡	56
2. 溶血性輸血反応	56
3. 輸血による感染	58
4. クエン酸中毒	59
5. カリウム中毒	60
6. 冷たい血液の注入による障害	60
7. 大量輸血による出血傾向	60
8. Circulatory overloading	61
9. 空 気 栓 塞	62
10. 発熱反応およびアレルギー性反応	63
Ⅳ. 乾 燥 血 漿	64
Ⅴ. 線 維 素 原	65
Ⅵ. 抗血友病Aグロブリン	67
付. 代用血漿	68
第7章 組織トロンボプラスチン製剤	69
1. 作 用	69

2. 種 類	72
(1) クラウデン	72
(2) トロスチン	72
(3) マネトール	73
(4) タコスチプタン	73
(5) トロムボゲン	73
3. 使用上の注意	73
第8章 ビタミンK	74
1. ビタミンKの作用	74
2. ビタミンKの構造	76
3. ビタミンKの製剤	77
(1) ケーワソ	77
(2) カチーフN	78
(3) ヒメロン	78
4. 使用上の注意	78
第9章 トロンビンおよびレプチラーゼ	79
I. トロンビン	79
1. トロンビンの作用	79
2. トロンビンの市販品	79
3. トロンビンの使用法	79
4. 使用上の注意	80
II. レプチラーゼ	80
1. レプチラーゼの作用	80
2. レプチラーゼ製品	80
3. 使用上の注意	81
第10章 ヘパリンおよび抗ヘパリン剤	82
I. ヘパリン	82
1. ヘパリンの作用	83
2. ヘパリンの市販品	83

3. ヘパリンの使用法	84
Ⅱ. 抗ヘパリン剤	85
1. 硫酸プロタミンの作用	85
2. 市 販 品	85
3. 使用法および注意	85
第11章 抗プラスミン剤	86
1. 抗プラスミン剤の止血作用	86
2. 各種抗プラスミン剤の種類と作用点	88
3. 市販抗プラスミン剤	89
(1) イブシロン	89
(2) トランサミン	90
(3) トラジロール	91
第12章 主に血管系に作用する止血剤	92
I. アドレノクローム剤	94
アドレノクローム剤の薬理作用	95
(1) ア ド ナ	96
(2) アドゾンおよびアドゾンV	97
(3) S-アドクノン	97
Ⅱ. フラボノイド	98
フラボノイドの薬理作用	99
(1) ル チ ノ ン	99
(2) ヘス ペ リ ン	100
Ⅲ. エストロゲン	101
1. エストロゲンの止血作用機序	101
2. プレマリン	103
3. 使用上の注意	103
Ⅳ. エタンシレート	103
(1) ダイ シ ノ ン	104
(2) ア グ ル ミ ン	104

付. ナフチオニン	104
V. その他の血管作用性止血剤	105
第13章 血小板に作用する薬剤	105
I. 本態性血小板減少症に対する治療	106
II. 症候性血小板減少症に対する治療	108
第14章 局所止血および局所止血剤	108
1. 外科的結紮	108
2. 血管圧迫	108
3. 冷却法	109
4. 蛋白凝固法	109
5. 局所充填止血	109
(1) オキシセル	110
(2) アルギン酸製剤	111
(3) スポンゼル	111
(4) ゼルフォーム	111
(5) フィブリン膜	112
第15章 総合止血剤	112
おわりに	115
文 献	116

まえがき

出血とか止血に関与する因子にはいろいろなものがある。したがって、出血に対する処置も、その原因に応じてそれぞれ取捨選択しなければならない。そのためには、止血機構についてのある程度 understanding が必要である。

そこで、前半では止血機構のあらましと止血剤の選び方などについて総論的に述べ、後半では諸種の止血剤や止血法などについて各論的に述べることにしたい。

総 論

第1章 出血に関与する3つの因子

出血の原因の追求とか、止血対策をたてるには、どうしても次に述べるような3つの因子の立場にたって、総合的に考えてみる必要がある。

その因子というのは、(1) 血液因子、(2) 血管因子および(3) 組織因子である。

(1) 血液因子とは、種々の血液凝固因子、血小板の数およびその機能、線維素溶解酵素系、抗凝固因子、抗線溶因子、そのほか広い意味では直接または間接に出血や止血に関与するホルモン（性ホルモンや副腎皮質ホルモンなど）やビタミン（C、KおよびPなど）も含まれる。

(2) 血管因子としては、血管の種類（動・静脈の別）、血管の太さ、血管の存在する場所、弾力性、収縮性、血管の神経支配、血管内圧、透過性、脆弱性などがあげられる。

(3) 組織因子としては、出血が起きている組織や臓器の種類、一般的な形態、弾力性、収縮性、組織に含まれる組織トロンボプラスチンや組織アクチベーターなどの血液凝固・線溶系に関与する因子、結合組織の性状などがあげられる。

もちろん、これらの3つの因子は、それぞれ完全に独立したものではなく、お互いに関与しあっている。

例えば、血小板は血液因子としての作用ばかりでなく、血管抵抗性と密接な関係があり、一種の血管因子とも解することができる。また、本来血液因子である第Ⅻ因子やプラスミンが血管拡張性キニンを産生するなど、相互間の関連性を示している。

なお、従来の成書には、出血に関与する因子として、(1)血液凝固因子、(2)血小板因子および(3)血管因子の3者をあげてきているが、組織因子について記載しているものはほとんど見あたらない。しかしながら、最近では血液凝固や線溶現象について内因性(血液中)機序のほかに、外因性(組織中)機序が明確になりつつあり、組織における因子を無視することはできない。さらに、産婦人科出血における子宮の特殊性はもちろんのこと、腎出血にしても、鼻出血にしても、また消化管出血にしても、それぞれの臓器の特殊性があるわけで、組織因子を除外して出血や止血を論ずることはできない。

今まで、内科系の医師は出血を論ずるにあたって、血液因子や血管因子のみに目を向けすぎ、逆に外科系の医師は一定の組織や臓器(組織因子)にのみ焦点をしばりすぎたきらいがないでもなかった。

いずれにしても、疾患の種類により、また症例によって、これらの因子の演じている役割には、自ずと軽重はあるけれども、要は以上あげた各因子を常に念頭において、出血の原因を考え、止血の対策をたてなければならない。

第2章 止血機序における各因子の協調の重要性

前項にあげた血液因子、血管因子および組織因子の協調が、止血

上いかに重要であるかを理解していただくために、分娩時の生理的な止血機構を例にとって説明してみたい。

分娩直後、子宮の胎盤剝離面には大小無数の血管が露出（血管因子）し、大出血を起こしかねない状態にある。しかし、生理的な分娩では、子宮からの出血量はせいぜい 200~300 ml という少量にとどまる。それはどんな機転によるものであろうか。

子宮内容の娩出に伴って、子宮は *passive* に縮小すると共に、子宮筋の著明な収縮が起こり、創面が狭小となる。また、筋収縮に伴って血管腔は圧縮され、血管内圧は低下し、血流は緩徐化ないし停止するにいたる（組織・血管因子）。これが、外科的結紮に対して、生物学的血管結紮 (*biological or living ligation*) と呼ばれる特殊な機転である。このことには、子宮筋自体の特殊な走行が大いに関係している。一方、胎盤剝離面の血管は *non-wettable* な状態から *wettable* な状態に変わり（血管因子）、ここに血小板血栓が形成さ

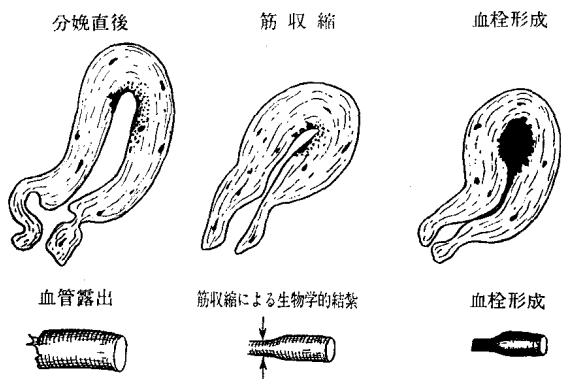


図 1. 分娩時の止血機構

れる（血液因子）。このさい、血小板からはセロトニンやその他の血小板因子が放出され、血管の収縮や血栓はより強固なものとなる。さらに、妊娠時に多量に含まれている組織トロンボプラスチンなどの影響下に血液凝固（赤色血栓）と血餅収縮が起こり、真の血栓が形成されるにいたる（血液因子）。この血栓の一部は後で溶解され（線溶現象）、一部は組織化され、ここに初めて永久止血が完成する（図1）。

この分娩時の止血機転には、妊娠中から増加し、ことに分娩時に至って最高の活性状態となっている各種の凝固因子の著明な増加や妊娠中にみられる線溶抑制状態が有利に働いているものと考えられる¹⁾。

以上のように、各因子の巧妙な協力によって、正常分娩時の出血は最少限に止められる。これら各因子の1つまたはそれ以上に障害がある時は、致死的な産科出血になってしまうことは周知のとおりである。

ともかく、以上の具体例から理解できるように、止血というものは血液因子、血管因子および組織因子の3者がうまく協同作業を営むことによって、はじめてまっとうされるものである。したがって、止血対策を考えるにあたっては、これらの3因子を十分考慮に入れたうえで、総合的に判定しなければならない。

第3章 出血や止血に関与する各因子のはたらき

本章では、出血や止血に関与する各因子の作用やその異常などについて、それらのあらましを述べてみることにしたい。

表 1. 血液凝固因子の種類とその同義語

Factor I	Fibrinogen, 線維素原
Factor II	Prothrombin, プロトロンビン
Factor III	Thromboplastin (tissue), 組織トロンボプラスチン (不活性型)
Factor IV	Calcium, カルシウム
Factor V (VI)	Labile Factor, 不安定因子 Proaccelerin (Accelerin) Accelerator Globulin (AcG)
Factor VII	Proconvertin Serum Prothrombin Conversion Accelerator (SPCA) Stable Factor, 安定因子 Autoprothrombin I
Factor VIII	Antihemophilic Factor (AHF), 抗血友病因子 Antihemophilic Globulin (AHG), 抗血友病グロブリン Platelet CoFactor 1 Facteur Antihemophilique A, 抗血友病A因子
Factor IX	Plasma Thromboplastin Component (PTC) Christmas Factor Platelet CoFactor 2 Autoprothrombin II Facteur Antihemophilique B, 抗血友病B因子
Factor X	Stuart Factor Prower Factor Autoprothrombin C
Factor XI	Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)
Factor XII	Hageman Factor
Factor XIII	Fibrin Stabilizing Factor (FSF), 線維素安定化因子 Laki-Lorand Factor (L. L. Factor) Fibrinase

I. 血液凝固系

血液の凝固は止血機転にとって非常に重要なものではあるが、絶対必須のものというわけではない。例えば、凝固性が全く欠除している先天性無線維素原血症のような場合でさえ、全く正常な止血機構とはいえないまでも、とにかく止血は可能である。これは血小板の力を借りるためである。しかし、血液凝固機能に異常がある場合には、気付かないようなわずかの外傷でも出血したり、それがなかなか止血しにくいことも事実である。

1. 血液凝固に関与する因子

血液の凝固機転はかなり複雑であり、まだ完全に解明しつくされたとはいえない。血液の凝固には12コもの因子が関与しており、それぞれに非活性型と活性型とがあること、しかも同一因子に対して多数の同義語が与えられているために、その理解をいっそう困難なものにしている。

そこで、これらの煩雑さを避ける目的で、国際凝固因子選定委員会では、これらを分類整理し、番号で呼ぶことにした²⁾(表1)。

しかし、実際には番号ではなく、線維素原(第Ⅰ因子)、プロトロンビン(第Ⅱ因子)、組織トロンボプラスチン-非活性(第Ⅲ因子)、カルシウム(第Ⅳ因子)、Ac-globulin(第Ⅴ因子)、SPCA(第Ⅶ因子)、AHG(第Ⅷ因子)、PTC(第Ⅸ因子)、Stuart-Prower factor(第Ⅹ因子)、PTA(第Ⅺ因子)、Hageman factor(第Ⅻ因子)およびFSF(第Ⅼ因子)などの慣用語で呼ばれることも多い。

なお、第Ⅵ因子は欠番になっている。

凝固因子の命名にあたっては、血漿中や血清中にある因子はロー