

Title	外科手術に伴う止血機構の動態－フィブリノペプチドおよびD-ダイマーの経時的測定による解析
Author(s)	姜, 重熙
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36576
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	姜 重 熙
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8446 号
学位授与の日付	平成元年2月9日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	外科手術に伴う止血機構の動態—フィブリノペプチドおよびD-ダイマーの経時的測定による解析
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞 (副査) 教授 最上平太郎 教授 吉矢 生人

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

手術侵襲に伴う各種ホルモンの動態、代謝の変動などについての詳細は、すでに明らかにされている。しかし手術侵襲に伴う止血機構の変動に関しては、多くの報告があるが、術中、術後の血液製剤の輸注によって止血機構パラメーターが修飾をうけ、又、従来の止血機能検査では凝固線溶亢進状態の把握が困難なため、結論は出ていない。本研究では、血液製剤の影響を受けず、生体内での凝固線溶亢進を鋭敏に反映する molecular marker を経時的に定量し、手術侵襲に伴う止血機構の動態の解明を試みた。

〔方法並びに成績〕

1. 対象：当科にて手術を行った胃切除症例 (group A, n=27)、肝切除症例 (group B, n=27) と試験開腹症例 (group C, n=5) の計59症例を対象とした。

2. Fibrinopeptide A (FPA) および Fibrinopeptide B β 15-42 (B β 15-42) の測定

Fibrinogen が thrombin に水解されて生ずる FPA, および fibrin が plasmin に水解されて生ずる B β 15-42は、半減期も短く、生体内での凝固線溶活性を鋭敏に反映するものと考えられている。測定は Nossel 等¹⁾, Kudryk 等²⁾の方法に準じた。ヘパリン、アプロチニン加血より得られた血漿にエタノールを添加(終濃度50%)して fibrinogen を除去し、0.05M Tris buffer で5倍希釈したものを検体とした。二抗体法、Polyethyleneglycol を用いて free antigen と antibody bound antigen の分離を行った。正常値は各々 8 ng/ml以下, 12ng/ml以下であった。

3. D-dimer の測定

D-dimer は plasmin が cross-linked fibrin を水解する際に生ずる peptide であり、二次線溶を反映

する。測定は monoclonal 抗体を coating した latex beads法³⁾ (Fuji-Rebio, Japan) を用いた。

4. 術前評価

止血機能検査では group B の肝硬変症例で、血小板数、PT、AT-Ⅲの低下を認めた。FPA、Bβ15-42、D-dimer は両群とも正常域であった。

5. FPAの経時的変化

FPAは group A、group B で各々術後1時間目に、 $16.4 \pm 3.3 \text{ ng/ml}$ 、 $25.5 \pm 7.6 \text{ ng/ml}$ まで上昇したが ($P < 0.05$)、1日目には正常域に戻った。以降14日目まで有意な上昇は認めなかった。

6. Bβ15-42の経時的変化

Bβ15-42は、group Aにおいては、術後1時間目に $50.9 \pm 7.7 \text{ ng/ml}$ まで上昇し ($P < 0.01$)、1日目に $32.4 \pm 7.0 \text{ ng/ml}$ まで低下したが、以降10日目まで上昇傾向を示し、有意に高値であった ($P < 0.05$)。Group Bでも同様の変動を示したが、2日目以降の上昇は group Aよりも著明であり、14日目まで有意差を認めた ($P < 0.01$)。

7. D-dimer および fibrin (ogen) degradation product (FDP (FgDP)) の経時的変化

D-dimer は group A では、7日目から上昇し $500-2000 \text{ ng/ml}$ の値をとった。group B では3日目より上昇をはじめ、14日目まで $500-4000 \text{ ng/ml}$ の高値をとった。FDP (FgDP) は、両群とも術後1日目より上昇し、14日目まで続いた。

〔総括〕

1. 胃切除例、肝切除例とも、FPAの上昇を指標とした術後の過凝固状態は、予想に反し、一過性であり、程度も低かった。
2. 一方、Bβ15-42を指標とした術後の線溶亢進状態は、術後10日をすぎても持続し、肝切除症例において、特に著明であった。
3. D-dimer の検索より、術後3日目までの線溶亢進は、一次線溶が主であり、7日目から10日目にピークを持つ後期の線溶亢進は、二次線溶が主である事が示唆された。FDP (FgDP) と D-dimer の上昇の差異も線溶亢進の二相性を示唆するものであった。
4. 手術手技、術後輸液などの異なる二群間でも、程度の差はあるが、FPA、Bβ15-42、D-dimer の推移は類似しており、以上の変化が、手術侵襲 (少なくとも腹部外科領域では) による止血機構の動態の本態であると考えられた。

〔文献〕

1. HL. Nossel et al : J Clin Invest 54 : 43-53, 1974
2. B. Kudryk et al : Thrombos Res 25 : 277-291, 1982
3. AZ. Budzynski et al : Blood 54 : 794-804, 1979

論文の審査結果の要旨

本研究は新しく開発された止血機構の分子マーカーである fibrinopeptide A, fibrinopeptide B β 15-42, D-dimer を用いて外科手術侵襲（胃切除, 肝切除など）に伴う止血機構の変動を解析したものである。その結果術後の過凝固状態は一過性であったが, 線溶系の亢進は術後二週間にわたって著明に認められた。術直後より三日目までは一次線溶が, それ以後は二次線溶が主体であった。これらの知見は外科臨床に資するところが大きで, 博士論文に値する。