



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36576">https://hdl.handle.net/11094/36576</a>
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	姜	重	熙
学位の種類	医	学	博
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—Fibrinopeptide A および D-dimer 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〕

- 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。
- Fibrinopeptide A (FPA) および Fibrinopeptide B  $\beta$ 15-42 (B  $\beta$ 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  $\beta$ 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<sup>1)</sup>、Kudryk 等<sup>2)</sup>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、12 ng/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<sup>3)</sup> (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、P T, A T-III の低下を認めた。F P A, B  $\beta$  15-42, D-dimer は両群とも正常域であった。

#### 5. F P A の経時的变化

F P A 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. B $\beta$ 15-42 の経時的变化

B  $\beta$  15-42 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 (F D P (FgDP)) の経時的变化

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。F D P (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、F P A 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、B  $\beta$  15-42 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。F D P (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、F P A, B  $\beta$  15-42, 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  $\beta$ 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で、博士論文に値する。