



| | |
|--------------|---|
| Title | 犬保存肝移植に伴う血液凝固異常の解析：移植肝より遊出する血液凝固線溶活性物質について |
| Author(s) | 鈴木, 信彦 |
| Citation | 大阪大学, 1989, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/36777 |
| 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。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

| | | | | |
|---------|---|---------|---------|----------|
| 氏名・(本籍) | すず 鈴 | むら 村 | のぶ 信 | ひこ 彦 |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 | 士 |
| 学位記番号 | 第 | 8752 | 号 | |
| 学位授与の日付 | 平成元年6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 | 犬保存肝移植に伴う血液凝固異常の解析 (移植肝より遊出する血液凝固線溶活性物質について) | | | |
| 論文審査委員 | (主査) | | | |
| | 教授 | 森 | 武貞 | |
| | (副査) | | | |
| | 教授 | 園田 | 孝夫 | 教授 鎌田 武信 |

論文内容の要旨

(目的)

肝移植は欧米諸国においては既に末期肝疾患の一般的な治療法として認められている。しかし、肝移植術中にしばしばみられる大量出血は術中・術後管理における重大な問題点の一つとして残されている。特に、移植肝の血流再開直後に著明な血液凝固異常が生じるとされ、その時期に一致して血小板の減少と、凝固と線溶の亢進が指摘されている。しかし、その原因に関する検討は殆ど行われていない。そこで、本研究では、移植手技による影響を受けにくい cuff 法を用いた犬同所性肝移植と肝灌流を行い、移植肝血流再開直後に起こる血液凝固異常の病態とその原因物質を明らかにすることを目的とした。

(方法)

実験は雑種成犬を用いて以下のごとく行った。

①新鮮肝 (N=5)、及び24時間保存肝 (N=4) を用いて同所性肝移植を行い、移植直前、移植直後、移植後15分、30分、以後30分ごとに150分まで、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間 (A-P TT)、プロトロンビン時間 (PT)、フィブリノーゲン (Fng) を測定した。なお、同所性肝移植は Monden¹⁾らの方法に従い、肝上部下大静脈、肝下部下大静脈、門脈の吻合は cuff を用いて、また肝動脈の吻合は手縫いで行った。

②移植時と同様の手技を用いて新鮮肝 (N=3)、24時間保存肝 (N=3)、48時間保存肝 (N=3) を作製した。それぞれの肝臓は乳酸リンゲル液500mlで3時間灌流した。この灌流液300mlを正常犬に45分間で点滴静注し、点滴静注前、点滴静注後15分ごとに120分まで、血小板数、A-P TT、PT、Fng を測定した。

③新鮮肝 (N = 4), 24時間保存肝 (N = 5), 48時間保存肝 (N = 4) を乳酸リンゲル液500mlで3時間循環灌流し, 灌流液中に遊出してくる, 血小板凝集, plasminogen activator (PA), tissue thromboplastin (F-III) 活性を検討した。

(結 果)

①新鮮肝移植では移植後の血小板数, A-P T T, P T, Fng はほとんど変動を示さなかった。しかし, 24時間保存肝の移植では移植肝血流再開直後より著明な血小板, Fng の減少とA-P T T, P Tの延長が認められた。

②新鮮肝の灌流液を点滴静注された犬の血小板数, A-P T T, P T, Fng 灌流液点滴静注前後で変化がなかった。24時間保存肝及び48時間保存肝の灌流液を点滴静注された犬においては保存肝移植直後と同様の血液凝固異常が誘発された。さらに, この血液凝固異常は48時間保存肝の灌流液の点滴静注においてより著明であった。

③保存肝の灌流液中には, 血小板凝集に対する直接作用活性は測定されなかった。また, platelet activating factor (P A F) も測定されなかった。P A活性は一部に測定されるものもあったが低値であった。F-III活性は, 新鮮肝では $1.09 \pm 0.24 \mu\text{g}/\text{ml}$ (N = 4), 24時間保存肝では $1.94 \pm 1.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ (N = 5), 48時間保存肝では $4.13 \pm 0.47 \mu\text{g}/\text{ml}$ (N = 4) であり, 保存時間が長いほど上昇傾向を示し, かつ48時間保存群は他の2群に比し有意に高値を示した ($p < 0.01$)。

(総 括)

Cuff法を用いた新鮮肝移植においては, 肝移植で通常みられる血液凝固異常は惹起されないことが明らかとなった。しかし, 24時間保存肝の移植では著明な血液凝固異常が惹起された。同様に, 新鮮肝灌流液の点滴静注では惹起されない血液凝固異常が保存肝の灌流液投与では惹起された。そこで, 肝灌流液中の血液凝固線溶活性物質を検討したところ, 保存肝灌流液中には保存時間の延長とともに多量のF-III活性物質が肝より放出されることが明らかとなった。しかし, 血小板凝集物質やP A活性の明らかな異常は認められなかった。従って, 移植肝血流再開直後の血液凝固異常は, このF-IIIが血液凝固の外因系を賦活することが引き金となり, 血液凝固因子の消耗と二次線溶の亢進, 及び血小板の凝集を惹起することがその病態に大きく関与していると推測された。

(参考文献)

- 1) Monden M, Bartens R H, Fortner J G : Ann Surg 195 : 110, 1982

論文の審査結果の要旨

肝移植の術中, 特に移植肝に血流を再開した直後にはしばしば高度の血液凝固異常が遭遇するが, その機構は未だ明らかではない。本研究は, 犬同所性肝移植をモデルとしてこの現象を解析したものである。

その結果, 移植肝血流再開直後の血液凝固異常は, 移植肝より遊出する tissue factor (血液凝固第

Ⅲ因子)が血液凝固の外因系を賦活し、凝固因子の消耗と二次線溶の亢進、及び血小板の凝集を引き起こすことによるものと結論された。

本研究によって肝移植に伴う血液凝固異常の原因物質が明らかにされ、臨床肝移植に寄与するところ大である。よって学位に値すると考える。