



Title	Sepsis model with reproducible manifestations of multiple organ failure (MOF) and disseminated intravascular coagulation (DIC)
Author(s)	田中, 利一
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37654
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	たなかとしかず
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9807 号
学位授与の日付	平成 3 年 5 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文名	Sepsis model with reproducible manifestations of multiple organ failure (MOF) and disseminated intravascular coagulation (DIC) (多臓器不全と汎発性血管内凝固症候群を合併する新しい重症感染症動物モデルの確立—多臓器不全と汎発性血管内凝固症候群における過凝固状態の関与)
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞 (副査) 教授 吉矢 生人 教授 杉本 侃

論文内容の要旨

〔目 的〕

外科重症感染症にしばしば多臓器不全（以下MOF）及び汎発性血管内凝固症候群（以下DIC）が合併するが、一旦発症するとその予後は極めて不良である。しかし現在、それらの発症病態及び相互関係はいまだ明らかにされていない。DICを引き起こす過凝固状態（以下HS）がMOFをも引き起こす可能性を考え、この仮説を立証するために、家兎を用いて、DICとともにMOFを発症する新しい重症感染症動物モデルの確立とともに、それを用いてのMOF発症におけるHSの関与につき検討を試みた。

〔方 法〕

(1) 重症感染症に伴ってDICとMOFをとともに発症する新しい動物モデルの作成

雄性日本白色家兎を麻酔下に開腹し、総胆管結紮後に家兎便よりの菌浮遊液を逆行性に胆道内へ注入した。補液として生理食塩水を4ml/kg/hrにて投与し、血液濃縮を防いだ。体温、血圧、血糖、血小板、白血球数、Ht値、PT値、APTT、フィブリノーゲン値、血中ビリルビン値、血中クレアチニン値、血中エンドトキシン値、アンチトロンビンⅢ値、アンチプラスミン値、可溶性フィブリンモノマー値を経時的（処置前、処置後3、6、9時間まで）に採血測定した後、屠殺し肝臓、腎臓、肺を組織学的に検索した。

(2) ヘパリン及び他の抗凝固薬剤の効果の比較

上記動物モデルに、ヘパリン、低分子量分画ヘパリン、MD805（選択的抗トロンビン薬剤）、デ

キストランサルフェートを静脈内持続投与を行い、対照群と比較した。

〔結 果〕

- (1) この動物モデルは放置すると24時間以内に全例致死となった。さらに、この動物モデルにおいて、重症感染症の所見（体温の上昇、初期の白血球増加、血糖上昇、血圧低下、血中エンドトキシン値の上昇）とともにDICの所見（血小板数の減少、白血球数の減少、PT値低下、APTT延長、フィブリノーゲン値低下、アンチトロンビン値低下、アンチプラスミン値低下、可溶性フィブリンモノマー陽性化）を認めると同時にMOFの所見（血中ビリルビン値上昇、血中クレアチニン値上昇、肝及び腎での組織学的変化—肝では多発性の局所壊死及び類洞内の鬱血と好中球浸潤、腎での鬱血）を、再現性高く認めた。
- (2) このモデルにヘパリンを投与することにより、DICの改善（血小板減少の抑制、白血球数減少の抑制）と同時にMOF発症の抑制（血中ビリルビン値上昇の抑制、血中クレアチニン値上昇の抑制、肝臓での組織学的所見の改善）が認められた。

ヘパリンは凝固系に関しては抗トロンビンと抗Xaの2つの作用が重要であるが、それ以外にもヘパリンは抗凝固活性を持たないムコ多糖類としての作用も認められている。抗トロンビン作用の関与を検討するためにおなじ力価をもつMD 805を投与し検討したが、DIC及びMOF発症に対する有効な抑制効果は認められなかった。また同じ重量のムコ多糖類の代表としてデキストランサルフェートを投与したが効果は認められなかった。一方、ヘパリンの持つ抗凝固作用の内、抗トロンビン作用が低く、抗Xa作用のみを同程度持つ低分子量分画ヘパリンを抗与したところ、ヘパリンと同程度の有意のDICとMOFに対する改善効果が認められた。

しかし、ヘパリンなどの投与によっても、血圧の低下、血中エンドトキシン値の上昇は抑制されず感染そのものの抑制は認められなかった。

〔総 括〕

- (1) 重症感染症に基づくと考えられるMOFとDICをとともに発症する新しい動物モデルを確立した。
- (2) この動物モデルを用いて、各種抗凝固薬剤によるMOF発症抑制を比較検討した。
- (3) 抗凝固薬剤投与により、DICの改善とともにMOF発症抑制が認められ、過凝固状態がMOF発症に深く関与していることが示唆された。
- (4) 抗凝固作用の内でも、抗トロンビン作用より抗Xa作用がMOF発症抑制に重要であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、外科感染症に合併する多臓器不全（MOF）と汎発性血管内凝固症候群（DIC）の発症

における過凝固状態の関与について検討したものである。

まず、DICとともにMOFを再現性高く発症する家兎を用いた重症感染症モデルを、新しく確立した。ヘパリンを主とする抗凝固薬剤投与により、DICの改善とともにMOF発症抑制が認められ、過凝固状態がMOF発症に関与していることが示唆された。さらに、低分子量ヘパリンや選択的トロンビン阻害剤を用いた検討から活性化第X因子の阻害がMOF発症抑制に重要であることが示唆された。

これらの知見は、外科系重症感染症におけるDICとMOF発症病態の解析に重要であり、医学博士の学位を授与するに値すると考える。