

Title	The pathogenesis of thrombosis in venous prostheses
Author(s)	伊藤, 崇司
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37724">https://hdl.handle.net/11094/37724</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</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)	い 伊	とう 藤	たか 崇	し 司
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9799	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	The pathogenesis of thrombosis in venous prostheses (静脈人工血管における血栓形成の機序)			
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〕

先天性血管奇形や外傷性血管損傷に対してのみならず、癌拡大根治術においても、人工血管を用いた静脈血行再建の必要性が増加してきた。動脈血行再建に関しては、ほぼ満足のいく結果が得られているが、静脈に関しては血流が遅いため早期に血栓形成を生じ、閉塞しやすく、その改善が待ち望まれている。その方法としては静脈用の人工血管の開発と薬物療法による早期血栓形成の抑制が考えられるが、そのためには静脈人工血管における血栓形成の機序を明らかにすることが不可欠である。そこで私は、家兎人工静脈血栓形成モデルを作成し静脈人工血管内の血栓形成の機序及びその予防について検討を行った。

#### 〔方法〕

雄性日本白色家兎をネンブタール麻酔下にて開腹しヘパリン50 U/kgを静注後、下大静脈へ直径3 mm長さ3 cmのwoven Tetron製人工血管を移植した。薬剤の投与法に従い、以下の如く9群に分類した。I：短期観察モデル (A)：無処置群 (n = 6)。(B)：ヘパリン静注後、ヘパリン50 U/kg/hを1時間持続静注 (n = 5)。(C)：ヘパリン静注後、ヘパリン50 U/kg/hを2時間持続静注 (n = 4)。(D)：アスピリン20 mg/kgを移植2時間前に静注 (n = 5)。(E)：チクロピジン (抗血小板剤)100 mg/kg/dayを5日間経口投与後移植 (n = 5)。(F)：(D)にヘパリン50 U/kg/hを2時間持続静注 (n = 3)。移植した人工血管は5時間後に摘出し、走査電顕及び光顕にて観察した。移植した人工血管の開存および閉塞は超音波ドップラー血流測定装置にてモニタリングした。ヘパリンの効果の指標とし

てAPTT値を、抗血小板剤の効果は血小板凝集計にて測定した。また生成された血栓量の指標として血栓乾燥重量を測定した。II：長期観察モデル (G)：移植5日前よりチクロピジン100mg/kg/dayを連日経口投与 (n=16)。(H)：移植5日前よりワーファリン0.33mg/kg/dayを連日経口投与 (n=16)。(I)：移植5日前よりチクロピジン50mg/kg/day及びワーファリン0.16mg/kg/dayを連日経口投与 (n=16)。3群とも移植後も薬剤を投与し続け移植後3, 7, 14, 28日でグラフトを摘出し光顕及び走査電顕にて観察し血栓乾燥重量を測定した。

#### 〔成績〕

短期観察群において(A群)においてヘパリン投与後 $1.5 \pm 0.35$ 時間で閉塞し、これはAPTT値の正常化した時期と一致した。グラフト内は赤色血栓により閉塞し、血栓乾燥重量は、 $59 \pm 9$ mgであった。(B群)では $2.85 \pm 0.29$ 時間で閉塞し、これもAPTT値の正常化時期と一致した。(C群)では5時間後も開存しており5時間後でもAPTT値は、 $83 \pm 26$ 秒と有意の延長を見た。血栓乾燥重量は $25 \pm 5$ mgであった。(D), (E)両群とも5時間後も開存し、血栓乾燥重量は、それぞれ $16 \pm 8$ mg,  $12 \pm 4$ mgであった。(F群)は5時間後も開存、血栓乾燥重量は $14 \pm 1$ mgであった。開存群と、閉塞群では、血栓乾燥重量に有意の差を認めた。走査電顕による観察の結果(A), (B), (C)群では、グラフト内面への血小板集積の上にフィブリン網を伴う赤色血栓の形成を認めた。(D), (E)群において、フィブリン網を伴う赤色血栓の形成が認められたが、その下には血小板の集積は認められなかった。長期観察群の(G群)及び(I群)の移植血管は、28日後も全例開存していたが、(H群)のそれは14日以後閉塞していた。光顕による観察では3群とも新生内膜肥厚を認めたが(H群)で最も顕著であり次いで(G群), (I群)の順であった。新生内膜肥厚はおもに線維芽細胞、膠原繊維、新生毛細血管より構成されており(G), (H), (I)の3群間で著明な差は認めなかった。走査電顕では3群とも7日で内皮様細胞が両吻合部を越えてグラフト中央部に向かう増殖を認めた。(G群)では28日でグラフトの両吻合部から中央に向かう連続的な内皮様細胞の増殖及び中央部では島状に散在する内皮様細胞の増殖を認めた。(I群)では28日でグラフト中央部まで完全に内皮様細胞で覆われていた。

#### 〔総括〕

- (1) 静脈人工血管に於ける早期血栓形成は、まず血小板が人工血管と接触し活性化され、次いで重合したフィブリンと結合しさらにフィブリン網が赤血球を捕獲することにより惹起されることが示唆された。
- (2) 血小板の活性化を抑制した場合には、人工血管に直接フィブリン網が絡みつき赤血球を捕獲し赤色血栓を形成することが示唆された。しかし凝固系の活性化を抑制した場合には、人工血管に血小板が粘着凝集し、次いでその上にフィブリン網を伴った赤色血栓を形成することが示唆された。
- (3) 長期観察群における静脈系人工血管の閉塞は、新生内膜の肥厚によるものと考えられた。
- (4) 長期観察群において静脈系人工血管閉塞予防に抗凝固剤及び抗血小板剤が有効で、両者の併用がより有効であった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、静脈人工血管における血栓形成の機序に関して検討したものである。家兎下大静脈人工血管移植モデルを用い、静脈人工血管における血栓形成機序の解明を試みた。走差電顕による観察により、移植後早期の血栓は、(1)血小板活性化にひき続き血小板凝集塊の人工血管繊維への集積 (2)その血小板塊を核としたフィブリン網の形成 (3)フィブリン網による赤血球の捕獲、により形成されることを明らかにした。5時間までの短期観察においては、抗血小板薬または抗凝固薬投与により血栓の形成は抑制されグラフトの開存性は維持された。長期観察の結果、抗凝固薬を投与してもグラフトは14日までに完全閉塞した。抗血小板剤単独あるいは両薬剤を併用した場合には28日後も開存性は維持されたが、内腔の狭窄が認められた。狭窄の原因は、新生内皮下の増殖が原因でありグラフト全長が新生内皮により完全に被覆されていても増殖が認められ、長期開存にはその抑制が必要と考えられた。これらの知見は、静脈人工血管移植の臨床応用、特に術後管理に際して有用であると考えられ、医学博士の学位を授与するに値すると考える。