

Title	Potential Etiologic Role of Platelet-Activating Factor (PAF) in Two Major Septic Complications : Disseminated Intravascular Coagulation and Multiple Organ Failure.
Author(s)	欧, 明哲
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38655
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	おう 明 哲
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 1 1 0 4 号
学位授与年月日	平成 6 年 2 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Potential Etiologic Role of Platelet-Activating Factor (PAF) in Two Major Septic Complications: Disseminated Intravascular Coagulation and Multiple Organ Failure. (敗血症により引き起こされる二大合併症 (播種性血管内凝固症候群と多臓器不全) の発生機序における血小板活性化因子の重要性)
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞 (副査) 教授 杉本 侃 教授 吉矢 生人

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

グラム陰性菌による敗血症はしばしば播種性血管内凝固症候群 (DIC) 及び多臓器不全 (MOF) を合併し致命的となる。この病態は、エンドトキシンが主に誘発因子として作用し、その後、サイトカイン及び血小板活性化因子 (PAF) 等のメディエーターが関与していると考えられている。実際、動物実験レベルではエンドトキシン投与後の組織障害の発生には PAF が重要なメディエーターとして作用しているとの報告されている。しかしながら、これらの報告の殆どは、臨床的に検出されるエンドトキシン濃度から推測される値とはかけ離れた、大量のエンドトキシンが投与されており、補体系が直接活性化がされている可能性も高い。そのため、臨床的に見られる敗血症とは病態が大きく異なる可能性が高い。そこで私は、DIC と MOF の発生における PAF の関与を明らかにする目的で、急性化膿性胆管炎に近似した家兎敗血症モデルを作成し、PAF 拮抗剤 (E5880, 1-ethyl-2-{N-(2-methoxy) benzoyl-N-((2R)-2-methoxy-3-(4-octadecylcarbamoxy) piperidionocarbonyl-oxypropyloxy) carbonyl} aminomethylpyridinium chloride) の DIC と MOF に伴う種々のパラメーターに対する効果を検討した。

[方 法]

平均体重2.3kgの雄性日本白色家兎をネブタール麻酔下 (30mg/kg) に、大腿静脈に採血ルートを、耳静脈に点滴ルートを取り、生理食塩水 (4 ml/kg/時間) を輸液しながら上腹部を正中切開し、総胆管を遊離したのち遠位側で結紮した。家兎を以下の4群に分けて PAF 拮抗剤の効果を検討した。敗血症群 (n=6): 家兎便浮遊液を逆行性に総胆管内に注入。対照群 (n=6): 菌浮遊液の代りに生食水を総胆管内に注入。E5880 (3 mg/kg) 投与群 (n=6): 敗血症群に E5880 (3 mg/kg) を菌浮遊液注入直後より1時間持続静注。E5880 (1 mg/kg) 投与群 (n=6): 敗血症群に E5880 (1 mg/kg) を1時間投与。採血は菌浮遊液注入前、注入後3, 6, 9, 時間後に行ない、白血球数, BUN, PT, APTT, フィブリノーゲン, クレアチニン, 総ビリルビン, GPT, エンドトキシン値を測定した。また家兎血小板を用いたバイオアッセイにて血中 PAF の測定を試みた。開始後9時間にて肝臓, 腎臓, 肺を摘出し、組織学的検討を行った。

[成績]

(1)敗血症群の血液学的パラメーターの変化。敗血症群では対照群に比して、エンドトキシン値の上昇 ($P<0.01$), 血小板数の減少 ($P<0.01$), PT 値の低下 ($P<0.01$), フィブリノーゲン値の低下 ($P<0.01$), APTT の延長 ($P<0.01$) を認めた。また, 臓器障害の所見として, ビリルビンの上昇 ($P<0.01$), GPT の上昇 ($P<0.01$), 及びクレアチニンの上昇 ($0.05P<0.01$) が認められた。(2) PAF 拮抗剤の血液学的パラメーターに対する効果。E5880 (3 mg/kg) 投与群では敗血症群に比べ血小板数の減少, PT 値の低下が有意に抑制され ($P<0.01$), ビリルビン及びクレアチニンの上昇も有意に抑制された ($P<0.05$)。さらに, BUN の上昇も抑制された ($P<0.01$)。E5880, 1 mg/kg 投与群では敗血症群に比べ, ビリルビンの上昇と, クレアチニンの上昇が有意に抑制された ($P<0.05$)。さらに, BUN の上昇と PT 値の低下も有意に抑制されていた ($P<0.05$)。(3) 血中エンドトキシン値。敗血症群, E5880 (3 mg/kg, 1 mg/kg) 投与群, 非投与群ですべて有意の増加を認めたが, それらの群間で有意差は認められなかった。(4) 組織学的変化。敗血症群では肝臓では多発性局所壊死及び sinusoid 内への好中球浸潤を腎臓では鬱血及び尿細管浮腫を認めた。E5880 投与群 (3 mg/kg) では敗血症群に比べ, 肝臓及び腎臓の組織学的所見において著明な改善が認められた。

[総括]

- (1) 臨床的敗血症のモデルとして, 家兎胆管炎モデルを確立した。
- (2) PAF 拮抗剤の投与はエンドトキシン値の上昇に変化を及ぼさなかったが, 血小板数及び PT 値の減少を有意に抑制し, また, ビリルビン, クレアチニン及び BUN の上昇を有意に抑制した。さらに, 肝臓及び腎臓の障害が組織学的に改善したことから, PAF が敗血症による DIC, MOF の発症の重要な誘因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, 敗血症における播種性血管内凝固症候群 (DIC) 及び多臓器不全 (MOF) の発症に PAF がいかに関与するかを検討するため, 家兎敗血症モデルに新規に開発された PAF 拮抗剤 (E5880) を投与し, 非投与群と種々のパラメーターについて比較検討したものである。また, 各群における血中 PAF の測定をも試みた。

PAF 拮抗剤を投与することにより, DIC の指標である血小板数及び PT の減少は有意に抑制され, MOF の指標である総ビリルビン, クレアチニン及び BUN の上昇は有意に抑制された。また, 肝臓及び腎臓の組織学的所見が改善された。以上の成績は, PAF が敗血症により発症する DIC 及び MOF の重要なメディエーターであること, また, PAF 拮抗剤の臨床における有用性を示唆するものである。しかし, 血中 PAF 濃度は非常に低く, ずれも測定限界以下 ($\leq 50\text{pg/ml}$) であった。

本研究は従来の研究のように大量のエンドトキシンを投与するのではなく, 臨床病態に近いエンドトキシン血症モデルを考案し, PAF の関与を検討した点で評価でき, 学位に値するものと考えられる。