

氏 名（本籍） 小 島 晶 子

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 3090 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 10 年 9 月 9 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 平 成 元 年 3 月 24 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 腹 部 大 動 脈 人 工 血 管 置 換 術 中 の 虚 血 局 所 に お け る
トロンボモジュリンおよび凝固線溶系分子マーカー
の動態

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 橋 本 保 彦 教 授 佐 々 木 英 忠

教 授 田 林 晁 一

論文内容要旨

本研究では、分子マーカーを用いて術中の大動脈血行遮断・解除にともなう虚血・再灌流時の血管内皮障害および凝固線溶系の変動を虚血局所と全身で比較し、虚血侵襲との関連を明らかにすることを目的とした。

待機的に腹部大動脈置換術を施行した症例のうち、術前の凝固線溶系検査値が厚生省の DIC 診断基準を満たさない 12 例を対象とした。遮断部遠位下肢静脈血および上肢動脈血を同時採血し、両者の分子マーカーを比較検討した。採血時期は術前、大動脈遮断直後、遮断解除直前、遮断解除直後、遮断解除 1 時間後の 5 時点とした。

大動脈遮断による虚血局所の低酸素状態を評価するために血液ガス分析、電解質および乳酸値の測定を行った。血管内皮障害および凝固線溶系変動を検討するためにトロンボモジュリン (TM)、プラスミノゲンアクチベーター-インヒビタ複合体 (tPAIC)、プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビタ複合体 (PIC) とトロンビン-アンチトロンビン III 複合体 (TAT) の 4 種の分子マーカーを測定した。統計学的処理には一元配置分散分析および二元配置分散分析、Wilcoxon の符号順位検定と Bonferroni 法を用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

腹部大動脈遮断中に下肢静脈血の pH と酸素飽和度は低下し、二酸化炭素分圧と乳酸値は上昇し、静脈-動脈血較差は増大した。静脈-動脈血較差は遮断解除により下肢の血行が再開されると速やかに減少した。遮断部遠位下肢の検体は大動脈遮断、解除にともなう虚血、再灌流をよく反映していると考えた。

術中、TM には有意な変化がみられなかった。これは、腹部大動脈置換術中の虚血侵襲による血管内皮障害が、可溶性 TM で検知できない程度に軽微であったためと思われる。tPAIC は大動脈遮断中に虚血局所で有意に増加し、遮断中の静脈-動脈血較差と遮断時間との間に相関が認められたことから、虚血刺激による血管内皮からの tPA 放出を tPAIC が鋭敏に反映していると考えられる。PIC は遮断中に下肢静脈血で高値を呈したが静脈-動脈血較差で術前値との差を認めず、遮断中の静脈-動脈血較差と遮断時間との間にも相関は認められなかった。tPAIC でみられた遮断中の静脈-動脈血較差と遮断時間との相関が PIC では認められなかったこと、液相で tPA がプラスミンを産生する効率が低いことから、遮断中虚血局所での tPAIC の上昇は線溶系充進を示すのではないことが示唆される。TAT は術前から解除直前まで下肢静脈血で上肢動脈血より高値となった。採血路確保操作などが測定値に影響した可能性もあるが更なる検討が必要と思われる。TM 以外の 3 種の分子マーカーでは虚血中増大した静脈-動脈血較差が遮断解除とともに低下する傾向がみられ、再灌流による局所からの洗い出しを反映していると思われた。

大動脈遮断中と解除時に虚血局所の凝固線溶系分子マーカー測定値が全身と異なることが明らかとなり、腹部大動脈遮断中の虚血局所の変化を最も鋭敏に検知するマーカーは tPAIC であることが示唆された。

審査結果の要旨

本研究は、分子マーカーを用いて術中の大動脈血行遮断・解除にともなう虚血・再灌流時の血管内皮障害および凝固線溶系の変動を虚血局所と全身で比較し、虚血侵襲との関連を検討したものである。

待機的に腹部大動脈置換術を施行した症例のうち、術前の凝固線溶系検査値が厚生省の DIC 診断基準を満たさない 12 例を対象とした。遮断部遠位下肢静脈血および上肢動脈血を同時採血し、両者の分子マーカーを比較検討した。採血時期は術前、大動脈遮断直後、遮断解除直前、遮断解除直後、遮断解除 1 時間後の 5 時点とした。

大動脈遮断による虚血局所の低酸素状態を評価するために血液ガス分析、電解質および乳酸値の測定を行った。血管内皮障害および凝固線溶系変動を検討するためトロンボモジュリン (TM)、プラスミノゲンアクチベーターインヒビタ複合体 (tPAIC)、プラスミン- α 2 プラスミンインヒビタ複合体 (PIC) とトロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体 (TAT) の 4 種の分子マーカーを測定した。統計学的処理には一元配置分散分析および二元配置分散分析、Wilcoxon の符号順位検定と Bonferroni 法を用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

腹部大動脈遮断中に下肢静脈血の pH と酸素飽和度は低下し、二酸化炭素分圧と乳酸値は上昇し、静脈-動脈血較差は増大した。静脈-動脈血較差は遮断解除により下肢の血行が再開されると速やかに減少した。遮断部遠位下肢の検体は大動脈遮断、解除にともなう虚血、再灌流をよく反映していると考えられる。

術中、TM には有意な変化がみられず、腹部大動脈置換術中の虚血侵襲による血管内皮障害は可溶性 TM で検知できない程度に軽微であったと思われる。tPAIC は大動脈遮断中に虚血局所で有意に増加し、遮断中の静脈-動脈血較差と遮断時間との間に相関が認められたことから、虚血刺激による血管内皮からの tPA 放出を tPAIC が鋭敏に反映していると考えられる。PIC は遮断中に下肢静脈血で高値を呈したが静脈-動脈血較差で術前値との差を認めず、遮断中の静脈-動脈血較差と遮断時間との間にも相関は認められなかった。液相で tPA がプラスミンを産生する効率が低いことから、遮断中虚血局所での tPAIC の上昇は線溶系亢進を示すのではないことが示唆される。TAT は術前から解除直前まで下肢静脈血で上肢動脈血より高値となった。採血路確保操作などが測定値に影響した可能性もあるが更なる検討が必要と思われる。

大動脈遮断中と解除時に虚血局所の凝固線溶系分子マーカー測定値が全身と異なることが明らかとなり、腹部大動脈遮断中の虚血局所の変化を最も鋭敏に検知するマーカーは tPAIC であることを示唆したもので、学位授与に値するものと認める。