



複雑性イレウスにおける血液凝固線溶系因子の検討

和田, 哲成

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1996-08-21

(Date of Publication)

2012-07-06

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2047

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.11501/3129810>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002047>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	和田哲成 (鹿児島県)
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	博ろ第1522号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与の日付	平成8年8月21日
学位論文題目	複雑性イレウスにおける血液凝固線溶系因子の検討

審査委員	主査 教授 齋藤洋一
	教授 岡田昌義 教授 尾原秀史

論文内容の要旨

緒言

イレウスはその成因が多種多様なため診断・治療上未解決の問題が少なくない。複雑性イレウスは早急な開腹手術が必要となるが、腸管に壊死が生じるか否かが治療上最も重要な点で、血行障害発生に先立って凝固線溶系の異常が発生し、その後徐々に腸管壊死に陥るのではないかと考えられる。そこで線溶系の初期の調節物質である tissue Plasminogen Activator（以下tPAと略す）と Plasminogen Activator Inhibitor-1（以下PAI-1と略す）の血中 activity および Thrombin-antithrombin III complex（以下TATと略す）の変動を中心に、イレウスモデルを作成して複雑性イレウスの病態を単純性イレウスと比較検討した。

方法

1. 実験動物

体重約300 gのWistar系雄性ラットを用い、secobarbital sodium(50mg/kg)を腹腔内に投与して全身麻酔下の実験を行った。

2. 実験モデルの作成

内径3 mmのリングを回盲部から口側10枝目の小腸に装着し、単純性イレウス群（単純群）および複雑性イレウス群（複雑群）を作成した。なお生存率の観察には各群ともラットを10頭ずつ使用し、一方、処置後から48時間目までの6時間毎の検討には各群とも5頭ずつ使用した。

(1) 単純群の作成

腸間膜に小孔を開けリングを小腸に装着し中等度の通過障害を作成したが、小腸や血管の損傷は生じない。

(2) 複雑群の作成

約4 cmの小腸係蹄をU字形にリングの中心に通し、小腸係蹄の腸間膜動脈の拍動を認める程度のうっ血状態にした。

3. 検査項目および方法

血漿中の凝固系因子として末梢血中の Prothrombin time(PT), Activated partial thromboplastin time(aPTT), Antithrombin-Ⅲ(AT-Ⅲ), Fibrinogen(Fib), TATを, また線溶系因子として末梢血中のtPA activityとPAI-1 activityを測定した。また末梢血中エンドトキシンの指標としてエンドスペシーを測定した。

4. 組織学的検討

リング装着処置後18, 48時間目の腸管について単純群ではリングより1 cm口側から約1 cmの長さで摘出し, 複雑群ではリングの中心にU字型に通した小腸係蹄を長さ約1 cm摘出して, それぞれヘマトキシリン-エオジン法にて染色して光顕的に観察した。

5. 統計学的検討

数値は平均±標準偏差で表現し両群間の生存率はgeneralized Wilcoxon testを用い, それ以外はMann-Whitney U testを用いて有意差検定を行い, いずれも $P < 0.05$ で有意差ありと判定した。

結 果

1. 生存率

単純群と複雑群のラットをリング装着処置後14日目まで観察したところ, 単純群の生存率は40%で平均生存日数は 10.1 ± 1.5 日であった。一方, 複雑群では4日目までに10頭全頭が死亡し, 平均生存日数は 3.1 ± 0.3 日と単純群と比べて有意に短かった。

2. 腸管の組織学的変化

単純群の腸管は処置後48時間目まで粘膜の構築は正常に保たれていたが, 複雑群では処置後18時間目では粘膜下層のうっ血を認めただけであったが, 処置後48時間目では粘膜上皮の脱落や変性壊死を認め, 粘膜下層にはうっ血と血栓が混在していた。

3. 凝固系因子の変動

PTの変動は処置後6時間目から42時間目まで両群とも明らかな変動を認めなかったが, 48時間目では複雑群のPTが有意に延長した。aPTTの変動は処置後18時間目に両群とも前値と比べて有意に延長し, その後も48時間目まで延長したままであったが両群間には有意差を認めなかった。AT-Ⅲの変動は単純群では24時間目に有意に上昇しその後も高値を維持し42時間目以後はさらに上昇した。一方, 複雑群では処置後36時間目までは明らかな変動を認めず, 42時間目に有意に上昇したが, 両群間には有意差を認めなかった。Fibの変動は単純群では12時間目に有意な上昇を認め, その後36時間目まで高値を維持した後さらに漸増した。一方, 複雑群では単純群と同様に12時間目に有意に上昇し以後はほぼその値を維持したため, 処置後42~48時間目の単純群のFibが複雑群と比べ有意に上昇した。TATの変動は単純群では処置後36時間目まで明らかな変動を示さなかったが, 42時間目以降漸増し48時間目には有意な上昇を認めた。一方, 複雑群では処置後18時間目に有意な上昇を認め, その後漸減したものの30時間目以降も前値と比べて有意な高値を維持し, 処置後18~30時間目では単純群と比べて有意に高値であった。

4. 線溶系因子の変動

tPA activityは単純群では処置後36時間目まで明らかな変動を認めなかったが, 42時間目に有意な上昇を認めた。一方, 複雑群では12時間目までは明らかな変動を認めなかったが18時間目に著しい上昇を認め, その後いったん前値の水準に低下した後さらに漸減し48時間目には前値と比べて有意に低値を示した。このため18時間目では複雑群が, 48時間目では単純群が有意な高値を示した。単純群の

PAI-1 activityの変動は18時間目に前値と比べて有意に高値を示し以降も漸増し続けたが、複雑群では18時間目に著しく上昇した後24時間目にいったん低下しその後漸増する2峰性のパターンを認めた。両群間の比較では18時間目に単純群と比べて複雑群が有意に高値を示した。

5. Endotoxin

両群とも18時間目では明らかな変動を認めなかったが、48時間目に複雑群が前値と比べて有意な上昇を認めた。

考 察

複雑性イレウスに伴う血行障害時に惹起される凝固・線溶異常の際のtPAおよびPAI-1のactivityの変動を中心に複雑性イレウスの病態について検討した。ところで、種々の病態でPAI-1 activityが高値を示すと予後不良と言われており、その原因としてPAI-1が血栓溶解を抑制するためと指摘されている。今回検討した凝固系因子のうちPT, aPTT, AT-Ⅲ, Fibの変動はいずれも処置後48時間目まで両群ともほぼ同様で、処置後42時間目以降の単純群のFibが複雑群と比べて有意に高値を示しただけであった。また、複雑群では処置後18時間目のTAT, tPA・PAI-1 activityが著明に上昇しており、いずれも単純群と比べて有意に高値であったが、この時点では血中エンドトキシンの上昇はなく、肉眼的にも組織学的にも腸管壊死を認めなかったことから、処置腸管に起因する凝固・線溶系の亢進を比較的早期にとらえられたのではないかと考えられる。さらに処置後18時間目以降の変動は、TATは漸減しながらも30時間目まで単純群と比べて有意に高値を維持し続け、一方tPAおよびPAI-1 activityは24時間目にいったん低下した後、tPA activityはさらに漸減し48時間目には前値より有意に低値を示したが、逆にPAI-1 activityは漸増した。血中エンドトキシンが処置後48時間目に高値を示し、PAI-1 activityが上昇・tPA activityが低下したことを考慮すると、複雑群では血中エンドトキシンの上昇に基づくPAI-1の活性化とtPAの抑制に伴って血栓形成傾向が惹起された可能性が考えられる。以上、複雑性イレウスにおいては血中TAT, tPA・PAI-1 activityが単純性イレウスと比べて早期に上昇するが、その時点では腸管は壊死に陥っておらずしかもエンドトキシン血症にも陥っていないと考えられる。逆にt-PA activityが低値でTAT, PAI-1 activityが高値であれば線溶系の抑制にともなう血栓形成に傾いており、さらに進行すれば多臓器不全に陥ることも念頭においた治療が必要と考えられる。複雑性イレウスは腸管の局所的病変だけでなく、全身に悪影響を及ぼす病態でありTAT, tPA activity, PAI-1 activityはイレウスの病態を反映する指標となりうることを示唆された。

おわりに

1. Wistar系雄性ラットを用いて単純性および複雑性イレウス群を作成して複雑性イレウスにおける血液凝固線溶系因子の変動を検討した。
2. 複雑性イレウス群では血行障害に起因すると考えられるTAT, tPA activity, PAI-1 activityの上昇を処置後24時間以内に認め、凝固線溶系因子が活性化したが、48時間目にはtPA activityは低値となり線溶系の抑制が認められた。
3. 複雑性イレウスは腸管局所だけでなく、全身に悪影響を及ぼす病態でありTAT, tPA activity, PAI-1 activityはイレウスの病態を反映する良き指標となりうることを示唆された。

論文審査の結果の要旨

イレウスはその成因が多種多様なため診断・治療上未解決の問題が少なくない。とくに複雑性イレウスは早急な開腹手術が必要となるが、腸管に壊死が生じるか否かが治療上最も重要な点で、血行障害発生に先立って凝固線溶系の異常が発生し、その後徐々に腸管壊死に陥るのではないかと考えられる。そこで線溶系の初期の調節物質であるtissue Plasminogen Activator（以下tPAと略す）とPlasminogen Activator Inhibitor-1（以下PAI-1と略す）の血中activityおよびThrombin-antithrombin III complex（以下TATと略す）の変動を中心に、イレウスモデルを作成して複雑性イレウスと単純性イレウスとで比較検討した。

実験動物は体重約300 gのWistar系雄性ラットを用い、教室で独自に考案した実験モデルを用いた。血漿中の凝固系因子として末梢血中のProthrombin time (PT), Activated partial thromboplastin time (aPTT), Antithrombin-III (AT-III), Fibrinogen (Fib), TATを、また線溶系因子として末梢血中のtPA activityとPAI-1 activityを測定した。また末梢血中エンドトキシンの指標としてエンドスペシーを測定し、複雑性イレウスと単純性イレウスで比較した。

その結果複雑性イレウス群では単純性イレウスと異なり血行障害に起因すると考えられるTAT, tPA activity, PAI-1 activityの上昇を処置後24時間以内に認め、凝固線溶系因子が活性化したが、48時間目にはtPA activityは低値となり線溶系の抑制が認められた。従って発生直後のTAT, tPA activity, PAI-1 activityを測定することにより単純性イレウスとの鑑別がより容易になるとの結論を導き出している。

本研究はイレウスの病態について、その複雑性イレウスと単純性イレウスとの鑑別について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった線溶系の初期調節物質について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。