

氏 名 (本 籍) 長谷川 均 (大阪府)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 第 4 6 0 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学 位 授 与 年 月 日 平成 1 6 年 3 月 2 5 日

学 位 論 文 題 目 Effectiveness of Coagulation Factor XIII Concentrate for Reversing Loss
of Tensile Strength of Rat Intestinal Anastomoses

(ラット小腸吻合モデルにおける抗張力低下に対する血液凝固第 XIII 因子製剤
の効果)

審 査 委 員 主査 教授 藤 山 佳 秀

副査 教授 新 井 良 八

副査 教授 山 路 昭

論文内容要旨

*整理番号	462	(ふりがな) 氏 名	はせがわ ひとし 長谷川 均
学位論文題目	Effectiveness of Coagulation Factor XIII Concentrate for Reversing Loss of Tensile Strength of Rat Intestinal Anastomoses (ラット小腸吻合モデルにおける抗張力低下に対する血液凝固第 XIII 因子製剤の効果)		
<p>[研究の目的]</p> <p>血液凝固第 XIII 因子(F-XIII)は fibrin を架橋化し、F-XIII に結合した α_2-plasmin inhibitor により fibrin は plasmin による分解に抵抗することで、組織の機械的な強さや弾性力を増加させる。ラット小腸吻合モデルで術後 3 日目から 5 日目に吻合部腸管の抗張力が低下することが報告されている。臨床では腸管吻合の術後 3 日目から 7 日目に起こりうる合併症のひとつに縫合不全がある。Randomized trial で F-XIII 製剤の輸注が縫合不全の治療に有効であったと報告されていることから、創部における F-XIII の局在と抗張力への関与を検討する目的でラット腸管吻合モデルに F-XIII を投与し、吻合腸管の抗張力および免疫組織化学的検討を行い、血液凝固第 XIII 因子の腸管吻合部における創傷治癒促進効果を検討した。</p> <p>[方法]</p> <p>雄性ラットの回腸を切離後、再吻合し閉腹後、肝機能障害目的で四塩化炭素を皮下投与した。これらを F-XIII 投与群とコントロール群に分けた。F-XIII 投与群は臨床での常用量をラット体重に換算した量を静脈投与し、コントロール群は F-XIII の緩衝液としてのアルブミンと同じ組成、濃度を静脈投与した。腸管吻合の直後から、犠死する前日もしくは術後 5 日目まで投与した。術後 3, 5, 7, 10, 21 日目に採血、腸管吻合部の採取を行った。血中血液凝固第 XIII 因子活性の測定と、腸管吻合部の抗張力測定にて生理学的検討を行い、さらに腸管吻合部の F-XIII 免疫組織化学染色と、HE, Azan 染色の病理学的検討を行った。</p> <p>[結果]</p> <p>両群とも肝酵素の軽度上昇、肉眼的、組織学的検討から軽度の肝障害を呈していたが、コントロール群の血中血液凝固第 XIII 因子活性は術後 3 日目から 21 日目まで正常範囲(115.8-162.3%)で、F-XIII 投与群はコントロール群に比べて高値であったが(137.3-170.0%)、術後 10 日目($p=0.021$)を除いて有意差はなかった。術後 3 日目の腸管吻合部の抗張力はともに低値で(mean \pm S.E., $54.7 \pm 7.8, 61.0 \pm 23.9$gD)、コントロール群</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

と F-XIII 投与群で有意差はなかった。術後 5 日目と 7 日目はともに上昇してきて、さらに F-XIII 投与群は両日ともコントロール群に比して有意に高値であった($129.8 \pm 3.3\text{gf}$ $p=0.014$, $178.0 \pm 8.4\text{gf}$ $p=0.021$)。術後 10, 21 日目もさらに高値を示したが有意差はなかった。腸管吻合部の肉眼的所見として、術後 3 日目は両群とも吻合部周囲に弱い癒着がみられ、吻合部漿膜面には脆弱なフィブリン塊が付着していた。術後 5 日目のコントロール群は 3 日目と同様であったが、F-XIII 投与群では強固な癒着がみられ、吻合部には堅いフィブリン塊が付着していた。この所見は術後 7 日目も同様であった。術後 10, 21 日目は両群とも強固な癒着であった。吻合部の組織学的検討では、F-XIII 免疫染色で術後 3 日目の両群、術後 5, 7 日目のコントロール群では吻合部近傍粘膜下層で F-XIII 弱陽性だったのに対し、術後 5, 7 日目の F-XIII 投与群では吻合部近傍粘膜下層間質に F-XIII 強陽性を示し、F-XIII の集積を認めた。Azan 染色では術後 3 日目の両群、術後 5, 7 日目のコントロール群では collagen fiber がみられなかったのに対し、術後 5, 7 日目の F-XIII 投与群では同部位に層状の *de novo* な collagen fiber がみられた。術後 10, 21 日目は両群とも F-XIII 強陽性で、網目状に collagen fiber が分布していた。

[考察]

コントロール群の血中血液凝固第 XIII 因子活性は、正常範囲であったのにもかかわらず抗張力は低下していた。一方、F-XIII 投与群で吻合部近傍粘膜下層間質での F-XIII 集積が認められ、抗張力が有意に上昇したことより、創部における F-XIII の存在が創傷治癒に大きく関与しているものと思われた。吻合部近傍粘膜下層では間質の F-XIII 陽性所見に加え、マクロファージにも F-XIII 陽性が認められた。この所見は、コントロール群よりも F-XIII 投与群で多い傾向があった。刺激されたマクロファージが F-XIII やフィブロンectin を放出することが *in vitro* では報告されていることから、創部局所に集積している F-XIII は血中からの供給とマクロファージからの分泌の両方である可能性が考えられる。

[結論]

吻合部近傍粘膜下層間質における F-XIII の集積は、腸管吻合部早期の創傷治癒を促していることが考えられた。また血液凝固第 XIII 因子製剤の投与は、血中血液凝固第 XIII 因子活性が正常範囲でも吻合部の創傷治癒を促す可能性があると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	462	氏名	長谷川 均
------	-----	----	-------

(学位論文審査の結果の要旨)

縫合不全は消化器外科領域の重要な術後合併症であり、消化管吻合部の創傷治癒過程の病態解明が課題となっている。本研究は、凝固第 XIII 因子製剤の創傷治癒過程への作用に着目し、CCl₄ 肝障害ラット小腸吻合モデルを用い、吻合腸管の抗張力ならびに病理組織学的にその作用を検討したものである。その結果、CCl₄ 肝障害での血中凝固第 XIII 因子活性は正常範囲内に保持されていたが、凝固第 XIII 因子製剤を術後早期から投与することで、術後 5, 7 日目で対照群に比して有意な抗張力の増強がみられ、組織学的にも術後 5 日目の吻合部近傍粘膜下層間質の凝固第 XIII 因子の発現増強を伴う層状の collagen fiber の増生を認めることを明らかにした。また、吻合部局所での凝固第 XIII 因子発現には血中からの移行とともに局所マクロファージからの産生も関与していることを免疫組織学的に明らかにした。

このように、本論文は凝固第 XIII 因子製剤の消化管吻合部における創傷治癒促進効果を明らかにしたものであり、博士（医学）の学位論文に値する。

なお、本学位授与申請者は平成 16 年 2 月 3 日実施の論文内容とそれに関連する試問を受け、合格と認められた。

(平成 16 年 2 月 20 日)