

氏 名	富 川 宗 博 とみ かわ むね ひろ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 132 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	乳酸アシドーシスによるラット肺血栓塞栓症に関する研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 山 科 郁 男 教 授 高 木 博 司 教 授 瀬 崎 仁

論 文 内 容 の 要 旨

近年、人口の老齢化に伴い血栓塞栓症は増加傾向にあり、また、各種疾患の診断技術が進歩するにつれ、さまざまな疾患の合併症として血栓症が出現している。しかしその程度には血栓から血小板減少そして凝固因子の消費による出血など多様である。しかし、その病像には共通なものがいくつかあり血管内凝固症候群 (syndromes of disseminated intravascular coagulation) (DIC) と総称される一つの症候群を形づくっている。このように各種疾患にみられる DIC を適確に診断し治療するために、凝固系の異常に伴って起る血栓塞栓症の病態を正確に理解することが必要であり、その一つの手段として、出来るだけそれに類似した病態を実験動物に再現し、病態発症を解析することは意義深いことと思われる。現在まで、これに関するいくつかの試みがなされているが、病態の作成条件が非生理的であったり、解析が断片的であったりして、その病態を十分に理解するまでにいたっていない。著者はヒトの各種疾患の凝固系の異常に見られる血栓塞栓症に類似した病態を実験動物に再現し、血栓の動態を血小板の機能の変化や、血液凝固系および線溶系の変動から有機的に解析し、それを病理組織学的に裏づける研究を行なった。

著者はまず、ラットに生理的物質である乳酸を注入しヒトの肺血栓塞栓症に類似した血栓症を作成すると共に、血栓形成時および治癒過程における血小板機能の変化と血液凝固、線溶系の変動を追跡し血栓の病理組織学的検討の結果と対比した。ラット大腿静脈から、0.7 M 乳酸を2.8mℓ/100g body weight の割合で約2時間にわたり注入しその間の血小板機能の変化と血液凝固、線溶系の変動を検討した。血液 pH の7.5から7.3への変化に伴い血小板の粘着性の亢進、第Ⅻ因子の活性化、血漿カルシウム再添加時間の短縮、血小板数の減少およびフィブリノーゲン量の減少が認められた。これらの変化は乳酸注入終了時に最も顕著であったが注入終了後の時間経過と共にしだいに回復し約12時間後には正常範囲に戻った。一方、乳酸注入による線溶系の変動を抗プラスミン活性、線溶活性 (フィブリノーゲン $\mu\text{g}/\text{ユーグロブリンクロット溶解時間 min}$) および血清中のフィブリン分解産物 (EDP) の測定による検討した結果、即時型の抗プラスミン活性は乳酸注入終了直後において最初の活性の約60%までに減少したが、その後しだいにもと

にもどる傾向にあった。乳酸注入中の抗プラスミン活性の低下にもかかわらず血漿中の線溶活性は同じようなパターンで低下し、循環血液中の線溶活性の低下を示した。しかしながら、血清中の FDP 量は乳酸注入期間中にはほとんど認められなかったが、注入終了後の時間経過と共に急激に増加した。このような血小板の機能亢進、血液凝固系および線溶系の変化は動物が血管内凝固亢進状態にあることを示し、組織の血管系にフィブリンや血小板凝集塊の沈着すなわち血栓の形成を示唆すると共に、形成された血栓を溶解する防御的反応が局所で高まっていること（局所線溶）を示しており、臨床的に DIC と呼ばれる現象に類似していた。次に、血栓の形成部位および形成された血栓の病理組織学的変化を経時的に観察した結果、各観察時間を通じ肺臓のみに血栓の形成が認められた。乳酸注入開始1時間後から血小板に富んだ血栓が肺胞間壁の毛細血管、小静、動脈に認められ、その数は乳酸注入終了時に最高に達した。しかし、注入終了後の時間経過と共に血小板に富んだ血栓から血小板が消失し、フィブリン血栓へと血栓の形態変化が認められた。また、この時期の血栓には数多くの多形核白血球が侵入している像が観察された。注入終了24時間後には大部分の血栓が消失し大きな血管に形成された血栓のみがわずかに認められた。このようにラットの乳酸処置によって作成された肺血栓塞栓症は非常に回復が早いけれども形成された血小板に富んだ血栓はヒトの肺血栓塞栓症患者のそれに非常に類似していた。

次に、血液性状の動的変化が血栓形成に直接寄与しているかどうかを検討するため、凝固系の抑制剤であるヘパリン、血小板機能抑制剤であるアセチルサリチル酸、線溶系の活性化剤のウロキナーゼおよび線溶系の抑制剤であるトラネキサム酸の *in vivo* での作用の特異性を確認すると共に、これらの薬剤を単独または2種を併用投与し血栓形成に及ぼす効果を検討した。そして、薬剤処置によって起る血液系の因子の抑制効果は無処置血栓症群と比較して血栓形成機序の解析を試みた。その結果、血栓形成に血液凝固系の亢進と血小板機能亢進が著しく関与していることを明らかにすることが出来た。しかし、トラネキサム酸投与によって循環血液中の線溶活性を完全に抑制したにもかかわらず、血栓数の増加がまったく認められなかったことから、この血栓形成過程に循環血液中の線溶活性はほとんど関与していないことが示された。一方、ウロキナーゼ処置によって循環血液中の線溶活性を上げることにより血栓形成を著しく抑制することが出来た。

さらに、この血栓症の自然な治癒過程に関与する因子を明らかにする目的でトラネキサム酸を投与し血栓の消失程度を無処置血栓症群のそれと比較した。その結果、この治癒過程に少なくとも大別して2種類の系、すなわち、局所の線溶活性と白血球の食作用が関与していることを明らかにすることが出来た。

以上の実験結果から、次のような肺血栓塞栓症の発症機序および治癒過程が考えられる。乳酸によるアシドーシスが進行するにつれ第Ⅺ因子が活性化され、スロンビンが形成される。このスロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに転換させると同時に血小板の粘着性を高め凝集を促進させる。凝集した血小板から血小板第3因子が遊離し一段と凝固が亢進する。その結果、血小板に富んだ血栓が肺臓の細小血管に形成される。この血栓はしだいに血小板の少ない血栓へと変化し、さらに FDP へと分解溶解するがこの一連の溶解過程に局所の線溶系と多形核白血球が重要な役割を演じている。

論文審査の結果の要旨

本論文はラット肺に実験的に起させた血栓塞栓症の生成消滅の過程でおこる血液凝固系および線溶系の変化を主として生化学的に追跡したものである。注目すべき新知見は主として次のごとくである。

先ず、ラットに乳酸を注入すると血管壁に微細な損傷が起り、引き続いて血液凝固系の第Ⅻ因子の活性化、血小板の粘着凝集能の亢進、さらに血小板膜の損傷が起こる結果、内因性および外因性の血液凝固が促進されることを明らかにしている。これらの変化は一般に血管内凝固症候群(DIC)に見られる変化と極めて類似しており、乳酸注入が実験的血栓塞栓症の作成に適していることが示されている。

このような実験的血栓塞栓症は経時的に消失するが、著者はプラスミン阻害剤であるトラネキサム酸を用いることによって、血栓消失にプラスミンが関与していることを示している。また、血栓には多核白血球が取り込まれ、血栓溶解に際しては多核白血球もフィブリンを取り込むことによって溶解に関与していることを蛍光抗体法によって明らかにしている。

さらに、血栓形成に関与して血栓中に取り込まれた血小板は再び循環血液中に現はれることがないことを ^{51}Cr で血小板を標識することによって明らかにしている。

以上、本論文は、乳酸注入によって実験的肺血栓塞栓症を動物に起こさせ、その発生、消滅の機序を明らかにすることによって、血栓塞栓症を伴うDICの治療に対して有益な示唆を与えている。よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。