

氏 名	佐 竹 喜 三 雄 さ たけ き さ を
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 502 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 5 月 23 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	血漿凝固能亢進に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 深 瀬 政 市	教 授 脇 坂 行 一	教 授 高 安 正 夫
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

一定量のヘパリンを *in vitro* で血漿に加えこの血漿の凝固時間を測定すると、各血漿がもつ抗ヘパリン作用の相異からその凝固時間に差が生じる。この現象を血漿のヘパリン抵抗 (HR) といい、この凝固時間の短縮は血漿の hypercoagulability を表現すると考えられる。従って HR の測定を指標として血漿の hypercoagulability の成因を解明しようと試みた。

被検血小板乏血漿 0.1 ml に 1 および 2 $\mu\text{g/ml}$ のヘパリン溶液 0.1 ml を夫々別個に加え、正確に規定した10単位トロンビン 0.1 ml を加えてそれぞれの凝固時間を測定し、正常者の値と比較した。この凝固系では抗ヘパリン作用を示す物質、アンチトロンビン、内因性ヘパリン、フィブリノーゲン等の因子が凝固時間に影響すると考えられる。著者はこれらのうち血漿の種々の抗ヘパリン作用を有する因子を主として血液凝固因子、血漿フィブリノーゲン、蛋白分画、脂質、抗凝固剤について検索した。別に又血漿ヘパリンの定量的測定法を検討し次の結果を得た。

各種血液凝固因子欠乏症患者について検索した結果、第IX因子以外の第V, VII, VIII, X, XI因子等には特に抗ヘパリン作用は認められなかった。血栓塞栓症の患者で長期の抗凝血療法により HR は減弱して行く傾向にあった。これは或種の血漿蛋白の変化か又第IX因子活性の低下のためによるものと考えられた。血小板および溶血血色素に強い抗ヘパリン作用が認められた。

各種疾患 282 例の HR を測定すると、膠原病、血栓塞栓症、甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍、糖尿病、各種凝固因子欠乏症患者等においてはその74~82%に HR の亢進が認められ、一方良性の血液疾患、肝炎および肝硬変症では HR の減弱が認められた。

一般に血漿フィブリノーゲンには強い抗ヘパリン作用が認められた。又各種疾患患者の血漿フィブリノーゲン値と HR 値との間には有意の相関が認められた。又 HR の亢進した患者より抽出したフィブリノーゲンは正常者のものと比し抗ヘパリン作用が更に強いものが存在し、異常なフィブリノーゲンの存在が考えられた。

又血清総蛋白の増加は HR の亢進を来し、これを更にチゼリウスの血清蛋白分画との関係および *in vitro* で各蛋白分画を加えた実験で調べると、 α -グロブリンに最も抗ヘパリン作用が強く、次いで γ -グロブリンに認められ、 β -グロブリンおよびアルブミンにも抗ヘパリン作用がわずかに認められた。血清脂質ではコレステロールと HR には全く相関が認められず、又脂肪負荷試験後の血清濁度（カイロミクロン）は HR に全く影響を持たなかった。

ムコ多糖類として知られている内因性ヘパリンの測定は非常に困難であり、又その血中値も明らかにされていない。Gibson の metachromatic assay に透析および遠沈操作を加えて改良し、抽出液の純度を高めヘパリン測定を試みた。この改良法においてもヘパリン以外の metachromatic substance が約60%含まれると考えられた。これを勘考し補正した内因性ヘパリンの正常値は 0.064~0.41 mg/dl 血漿であった。2,3 の疾患における内因性ヘパリンの測定では、その異常増減を認めることは出来なかった。*in vitro* の実験でヘパリンとコンドロイチンを含む混合溶液よりヘパリンを分離測定する比色的な定量法を考案し検討した。

以上の成績から血漿の hypercoagulability の要因としては、先づ血小板および血漿フィブリノーゲン特に異常フィブリノーゲンが重要であり、次いで α -グロブリン（第IX因子が含まれる）がこれに関与すると考えられたが、血清脂質は全く関与しないと考えられた。この方法による内因性ヘパリンの測定では、ヘパリンの減少を正確に測定することは困難であった。

論文審査の結果の要旨

各種疾患に血栓が出現することは周知のことであるが、原因が今日尚明かでない場合が多い。著者はこの原因追究の一方法として、ヘパリン抵抗（HR と略す）試験を指標として血漿凝固能に及ぼす血漿中の種々の因子に検討を加えた。HR は各種疾患 282 例の中、膠原病、血栓塞栓症、甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍糖尿病、各種凝固因子欠乏症等の患者ではその74~82%において亢進を、貧血、慢性肝炎、肝硬変では低下の傾向を認めた。HR を亢進せしめた諸種の因子は溶血血色素、血液凝固因子としてはIX因子、血小板、フィブリノーゲン、及び血清総蛋白の増加、蛋白分画では α -gl 次いで γ -gs であった。特にフィブリノーゲン値と HR との間には有意の相関が認められ、又 HR の亢進例より抽出したフィブリノーゲンはその作用が強かった。一方血漿脂質、V, VII, X, XI因子は殆ど無関係であった。著者は Gibson の抽出方法に改良を加える内因性ヘパリンの比色定量を試み正常値 0.064~0.41 mg/dl 血漿の値を得た。然しこの方法によっても血栓塞栓症にヘパリンの有意の低下を証明し得なかった。以上本論文は血栓症の本態を血漿の諸成分の変異より解明したものであり、学術的にも臨床的にも医学博士の学位論文として価値あるものと認める。