

氏名(本籍)	かみ にし ゆういちろう 上西祐一朗(栃木県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第2036号
学位授与年月日	平成16年4月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Effects of Nafamostat mesilate and minimal-dose aprotinin on blood-foreign surface interaction in cardiopulmonary bypass. (人工心肺における Nafamostat Mesilate と低用量 Aprotinin による blood-foreign surface interaction 制御効果の比較検討)
主査	筑波大学教授 医学博士 宮内卓
副査	筑波大学教授 医学博士 豊岡秀訓
副査	筑波大学助教授 医学博士 小島寛
副査	筑波大学助教授 医学博士 山縣邦弘

論文の内容の要旨

(目的)

人工心肺は心臓外科手術に必須の補助手段であるが、多臓器障害などの弊害をもたらす原因となりうる。血液と回路の接触を発端として凝固と接触系が亢進し線溶系と補体系の活性化が誘発され全身性炎症機転の亢進が生じる。この一連の反応を Blood-foreign surface interaction という概念でとらえ、これをいかに制御するかが心臓外科手術の安全性向上につながる重要な課題である。

人工心肺に不可欠なヘパリンをはじめ抗凝固を主とした特異的抗トロンビン剤や第 Xa 因子阻害剤、低分子量ヘパリン、血小板 GP IIb/IIIa 阻害薬などの薬剤は Blood-foreign surface interaction 制御の観点からみて理想的ではない。合成プロテアーゼインヒビターのなかで nafamostat mesilate (以後 nafamostat) は blood foreign surface interaction のキーエンザイムである第 XIIa 因子、カリクレインを強力に阻害し血小板保護効果、線溶・補体・炎症の抑制作用もあるため最も有望なプロテアーゼインヒビターである。従来の研究での評価は線溶、炎症反応、術後出血など各因子に限定されたものが多く、ほかのプロテアーゼインヒビターとの比較もなされていない。Nafamostat を人工心肺中に投与し低用量の aprotinin と比較検討することにより臨床における blood-foreign surface interaction 制御効果を明らかにすることが本研究の目的である。

(対象と方法)

1999年10月から2000年3月までの日立総合病院心臓血管外科における冠状動脈バイパス術を対象とし以下の3群に分けた。

- 1) コントロール群 (n = 6) : ヘパリン (4mg/kg) を投与。
- 2) Nafamostat 群 (n = 6) : ヘパリン (4mg/kg) Nafamostat 0.2mg/kg で初回投与, 2.0mg/kg/hr で持続投与。
- 3) Aprotinin 群 (n = 6) : ヘパリン (4mg/kg), aprotinin 20,000KIU/kg の単回投与。

患者背景として人工心肺時間, 大動脈遮断 (心筋虚血) 時間, 術中最低直腸温, 24時間出血量, バイパ

ス本数を記録した。血液採取は麻酔導入時から術後 12 時間までの 5 ポイントとし、血小板機能の評価として血小板数、血小板凝集能、出血時間、beta-thromboglobulin (β TG)、トロンビン産生の指標は thrombin-antithrombin complex (TAT)、prothrombin fragment F1.2 (F1.2)、線溶の指標は alpha-2 plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC)、D-dimer、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、炎症機転の指標は好中球エラスターゼ、インターロイキン 6 (IL-6) を測定した。統計解析は two way ANOVA を用い危険率 0.05 以下を各群間の有意差ありとした。

(結果)

患者背景については、3 群間の有意差はなかった。人工心肺開始から終了までの血小板数と血小板凝集能、出血時間と β TG の変化に 3 群間で有意差を認めなかった。

Aprotinin 群では人工心肺中に有意に TAT と F1.2 が抑制されたが、nafamostat では抑制がみられなかった。

PIC、D-dimer は nafamostat 群で ICU においてのみ抑制され、アプロチニン群では人工心肺中から術後まで有意に抑制された。PAI-1 については 3 群間に有意差はなかった。

好中球エラスターゼは Aprotinin 群に人工心肺終了時の抑制があり、IL-6 は 3 群間で有意差を認めなかった。

以上から nafamostat は一定の抗線溶作用を示したものの、期待されたトロンビン生成抑制作用と抗炎症作用、血小板保護作用が確認できなかった。

(考察)

外因系凝固が強く関与したために nafamostat の内因系凝固への効果が限定されたと考えられる。臨床人工心肺においては術野血液で活性化される外因系凝固が血液活性の主要因子である可能性が高い。Nafamostat の効果が限定されたもう一つの原因としては投与量・投与方法の問題がある。Nafamostat は in vivo の人工心肺では血中濃度が維持しにくい可能性が高く、人工心肺開始直前に大量投与するなどの投与配分も再検討する必要がある。一方、aprotinin では低用量にもかかわらずトロンビン生成抑制作用と抗炎症作用がみられ、今後の再評価につながるあらたな可能性が得られた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、人工心肺における従来の抗凝固療法のみでは制御し得ない血液因子の活性化を blood-foreign surface interaction としてとらえ、合成プロテアーゼインヒビターである nafamostat により制御しうるかを検討したものである。活性化の発端となる XIIa 因子-カリクレインの抑制をはじめとする血小板保護作用や抗線溶作用などの広域な作用に着目し臨床での効果を低用量の aprotinin と比較検討することにより具体的に示すことを試みている。凝固・線溶・血小板機能・炎症機転の多岐にわたるマーカーを測定した結果、nafamostat の効果は線溶抑制作用に限定された結果となった。しかし、これら多岐にわたる検討の結果から人工心肺の blood-foreign surface interaction 制御のためには外因系凝固の制御が重要であることや、nafamostat の投与方法に工夫を要すること、また aprotinin の再評価につながる良好な結果も示されている。合成プロテアーゼインヒビターによる blood-foreign surface interaction 制御における nafamostat の位置づけが明らかとなり、今後の研究の重要な指標になると評価されたものである。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。