

氏名(本籍)	清澤智晴 (東京都)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第554号
学位授与年月日	昭和63年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	植皮および皮弁の viability の評価に関する研究 (dissertation形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 上野賢一
副査	筑波大学教授 医学博士 中村恭一
副査	筑波大学教授 吉川靖三
副査	筑波大学助教授 歯学博士 石橋利文
副査	筑波大学助教授 医学博士 伊藤隆造

論 文 の 要 旨

(1) 目 的

形成外科領域において重要な手術である植皮・皮弁・遊離複合組織移植にあって、手術の成否を決定する一つの大きな要素は、組織の“生きのよさ”，すなわち viability である。従来は主として血流状態によってこれを把握していたが、これは切断指の例を待つまでもなく、組織の viability すべてをカバーするものではない。これに代り得るスケールの開発は、移植学上一つの急がれる命題である。そこでこれをエネルギー代謝の面、とくに ATP にその可能性を求めんとして以下の実験を行った。

(2) 実験内容

実験は、次の5項目に分かれる。

- A：高速液体クロマトグラフィーによる簡便な組織ヌクレオチドの測定
- B：エネルギー代謝からみた4種移植組織の温阻血に関する viability の生化学的研究
- C：保存植皮片の ATP 含有量に関する研究
- D：皮弁の生着，壊死に関する生化学的形態学的研究
- E：シャント皮弁における viability の研究

(3) 実験A

- 1) 方法：ウイスター系雄性ラット肝を試料とし、ヌクレオチド (ATP・ADP・AMP) を酵素

法 (hexokinase 法), 高速液体クロマトグラフィー (イオン交換クロマト法および逆相クロマト法) の3法で測定, これを比較した。

2) 結果: ①逆相クロマト法が最も簡便かつ正確で優れていた。②検体処理中エーテルを加えて脂質除去を図り, グラジエント装置なくして測定し, 測定時間をイオン交換クロマト法に比して1/2に縮め得るなどの手技の開発をした。

(4) 実験B

1) 方法: 同上動物の皮膚 (paniculus carnosusを含む)・筋・肝・腎の4種組織を対象とし, 温阻血状態 (37℃生食水) で5分・20分・1時間・2時間後のヌクレオチド値を逆相クロマト法で測定した。

2) 結果: ①正常状態におけるATPは筋>肝>腎>皮膚の順に多かった。②虚血によりアデニンヌクレオチドは, それぞれ組織固有の変動を示し, このうちATPが組織の viability を最もよく反映していると考えられた。③従来用いられていたATPのアデニンヌクレオチド中の量比を表わす energy charge は虚血初期以外, viability の指標としては有用ではなかった。

(5) 実験C

1) 方法: 同上動物皮膚を15/1000インチ分層皮膚として採取, 常温・4℃保存で2時間, 24時間, 7日につきそのアデニンヌクレオチドを, 逆相クロマト法で測定した。

2) 結果: ATPは4℃では経時的に減少, 常温では2時間以降不変, 2時間, 1日では4℃の方が有意に高く7日目では両者に有意差はなかった。7日目の差のない点は臨床的生着の差と一致せず, この点今後の検討を要すると思われる。energy charge は奇異な変動を示し, viability の指標にはなり得なかった。これは総アデニンヌクレオチドの低下に基くと思われる。

(6) 実験D

1) 方法 (I): 同上動物の腹部皮膚を, 片方の浅下腹壁動静脈を茎とする2×8cmの横長島状皮弁とし, これを元の位置に戻し植皮し, 血流の良い方 (茎に近い方) から区域A, B, C, Dとし, 各区域につき経時的 (2, 4, 6, 12, 24時間) にアデニンヌクレオチドを測定した。

2) 結果 (I): ①1週後A, Bは生着したがC, Dは壊死に至った。②ATPはいずれも2時間で下降, 4区域近似の値であったが, A, Bはそれ以降上昇して正常値に近づいたが, C, Dはいずれも以後低下していった。③energy charge は不規則な変動を示し複雑であるが, 24時間ではA, B, C, Dの順に高い値を示した。

3) 方法 (I): 上記4区域を経時的に光顕的・電顕的に検索した。

4) 結果 (II): ①6時間でA, Bに軽度静脈拡張, C, Dに鬱血, 12時間でCに40%, Dに100%の血管閉塞をみ, 24時間でA, Bの血管に変化はないが, C, Dでは閉塞, 血栓が進行した。②電顕的には2時間でC, Dに内皮細胞の軽度変性, 4時間で同じく周囲細胞のミトコンドリア・小胞体の拡張, 6時間で内皮細胞の変性はさらに進み, 12時間では核周囲壁の拡大, 核膜の凹凸の減少, ヘテロクロマチンの濃縮等内皮細胞は壊れ始め, 24時間で基底膜のみの残存となった。この間A, Bには著明な変化はみられなかった。

(7) 実験E

1) 方法：同上動物にシャント皮弁 (S-V), 動脈・動脈皮弁 (A-A)。静脈-静脈皮弁 (V-V) を作り, 経時的に生着状態を観察, またアデニンヌクレオチドを測定した。

2) 結果：①1 週後S-Vは生着, A-A, V-Vはいづれも壊死に陥った。②24時間後, ATP はS-VはA-A, V-Vに比して明らかに高かった。

(8) 結論

1) ATP を始めとするアデニンヌクレオチドの測定法を確立した。

2) 皮膚は筋・肝・腎に比し虚血に対して抵抗が強かった。その viability の指標として, ATP が有用であることをみた。

3) 分層皮弁でみると, 2, 24時間という早期の viability をみるのに ATP は有用といえた。

4) 有茎皮弁でみると, 生着度と ATP 値の間に平行関係がみられ, ATPの有意性が認められた。

5) 形態的には血管の閉塞, 内皮細胞 (および周囲細胞) の変性が一義的と思われた。

6) シャント皮弁においても ATP の有用性が認められた。

以上, アデニンヌクレオチド, とくに ATP の測定が皮弁の viability の判定に, きわめて有用であることが確認された。

審 査 の 要 旨

皮弁の viability の判定を, 細胞の代謝の面から行わんと試み, アデニンヌクレオチドとくに ATP に注目し, その測定法を開発し, ATP と viability との関係を生化学的, 形態学的に検索し, ATP の判定指標としての有用性を確認した。

本人も述べているように, 本法が臨床面に応用することの困難な点より, この研究をふまえて, 今後例えば核磁器共鳴による検索等が進められ, 皮弁に止らず臓器移植に重要な移植臓器の viability に関する研究の前進することが期待される。

よって, 著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。