

# 宮本俊吾 論文内容の要旨

主論文

Hepatic expression and serum levels of thrombomodulin reflect the extent of liver injury in rats with fulminant hepatic failure and extensive hepatectomy

(トロンボモジュリンの肝臓発現と血中濃度は劇症肝炎および拡大肝切除ラットの肝障害度を反映する)

共著者：宮本俊吾、江口晋、杉山望、川添康、蒲原行雄、藤岡ひかる、矢永勝彦、古井純一郎、兼松隆之

Hepatology Research • 22 巻 3 号 206-213 2002 年

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻  
(指導教授：兼松隆之教授)

## 【緒言】

劇症肝炎 (FHF) は致命的疾患で、肝局所の過凝固状態が引き起こす類洞内の微小循環障害と肝壊死が特徴の一つである。強力な抗凝固因子であるトロンボモジュリン (TM) はトロンビン受容体で、内皮細胞が障害されると可溶性 TM (s-TM) として血中に放出され、1、トロンビン-TM 複合体を形成して第 5 因子の活性化を阻止、2、トロンビン-TM 複合体が Protein C を活性化して抗凝固作用を示す。正常肝類洞内での TM 発現は微小で、FHF におけるその動態は明らかではない。この実験では当科にて開発したラット FHF モデルにおいて、FHF 残存肝内の微小循環障害に関する TM 発現と s-TM 値の意義を大量肝切除モデルと比較し検討した。

## 【対象と方法】

動物：雄性 Sprague-Dawley rat 300-350g、42 匹。

モデル：壊死肝を有し 48 時間で死亡する劇症肝炎 (FHF 群、n=12)、通常肝切除に相当し、旺盛な肝再生を示す 70%肝切 (70Hx 群、n=12)、拡大肝切除に相当し、遷延性肝機能不全を示す 90%肝切 (90Hx 群、n=12) およびコントロール (Sham 群、n=6) を手術後 12、24 時間後に各群とも 6 匹ずつ犠牲死させ血液、残存肝葉、肺、腎、脾を採取。

測定項目：血糖 (Glu)、血中総ビリルビン (T-Bil)、ヒアルロン酸 (HA)、AST、ALT、LDH、可溶性 TM (s-TM) 残存肝葉、肺、腎、脾の TM 免疫化学染色を行い、肝では NIH image を用い s-TM 発現の範囲を半定量化した。

## 【結果】

- ・ 血中 AST、ALT そして LDH は 70%Hx と 90%Hx 群ではあまり変化がなかったのに対し、FHF 群では 12 時間後に急上昇し 24 時間後には低下した。血中 T-Bil は FHF と 90%Hx 群とも経時的に上昇した。
- ・ 24 時間後の HA 値は FHF と 90%Hx 群で上昇していたが、両群間に有意差は認めず。
- ・ 血中 s-TM 値は 12 時間後に FHF/90%Hx 群ともに 70%Hx 群と比べて有意に上昇していたが、24 時間後には FHF 群が 90%Hx 群に比べてさらに有意に上昇していた。
- ・ TM の免疫化学染色は Sham・70%Hx 群では類洞内皮の TM 発現はほとんどなかった。FHF 群では特に Zone3 の TM 発現が経時的に強くなり、その発現は 90%Hx と比べても有意に強かった。

## 【考察】

血中 s-TM の上昇と肝類洞内皮の TM 発現は肝内の微小循環不全の存在を示し、通常の肝類洞内皮傷害マーカーである HA や T. Bil などの通常の肝機能検査よりも、FHF の進行および重症度判定の鋭敏な指標となりえると考えられた。また FHF における肝類洞内皮の TM 発現増強は肝壊死の存在によるものと考えられ、FHF の特徴である壊死肝の存在は残存正常肝の微小循環障害に大きく関与していると推察された。

外因性の TM を FHF 状態の肝へ投与することにより、肝局所の過凝固状態が引き起こす類洞内の微小循環障害と肝壊死を阻止することで、FHF に対する新しい治療となる可能性が示唆された。

今後、臨床 FHF 患者における血清 TM 値、また、肝移植摘出肝での肝内 TM 発現を検討することにより、FHF 重症度との関係を考察し、本実験データとの整合性を評価する。