局所的 fibrin 形成促進材料の研究

田中 満* 杉立 彰夫* 高木 邦彦** 神前 五郎***

Basic studies on absorbable materials enhancing accumulation of Fibrin

Mitsuru TANAKA*, Akio SUGITACHI*, Kunihiko TAKAGI**
and Goro KOSAKI***

Key words : wound healing, immobilization, thrombin, factor XIII, insoluble fibrin network

The formation of an insoluble fibrin network plays an important role in the process of wound healing.

We immobilized thrombin and factor XIII (fibrin stabilizing factor) on absorbable gelatin sponge and on suture materials using our newly devised technique, for the purpose of enhancing a local accumulation of fibrin.

The immobilized materials were incubated in normal human plasma to study the degree of fibrin formation. They were also incubated in the tissue liquid from a patient with ovarian carcinoma. The fibrin formed in vitro was observed both macroscopically and histologically. The immobilized sponges were implanted in the rats' livers and omenta to evaluate the local formation of fibrin.

The fibrin clots formed in vitro on the immobilized materials were remarkable. The histological findings both in vitro and in vivo showed that a large amount of fibrin networks had developed homogeneously in all parts of the carriers, while no fibrin formed on the control materials.

These results suggest that our newly devised materials will strongly promote healing of surgical wounds. Continuous studies are now being conducted.

はじめに

創傷の治癒過程では、肉芽組織の形成が必要

とされる。その際、構成要素の1つである
fibrin 体の中で進行する cross linking による
insoluble fibrin network の形成が重要であ

* 国立大阪病院〔〒540 大阪市東区法円坂町2—1〕, Osaka National Hospital, Osaka, Japan.

** ユニチカ中央研究所, Research and Development Centre, UNITIKA Co, Ltd.

*** 大阪大学医学部第二外科, 2nd Department of Surgery, Osaka University, School of Medicine, Osaka, Japan.

Fig. 1 Procedures of immobilization of thrombin and FXIII on gelatin sponge (a) and on nylon suture material (b)

る¹⁾.

Fibrinogen (Fg) は, thrombin の作用により, fibrin monomer となり, さらに Ca^{++} の作用で重合し, fibrin polymer となる. 他方, 血液凝固因子 factor XIII (FSF) は, Ca^{++} の存在下で, thrombin により活性化される²⁾. この activated FSF は, transglutaminase 作用により, fibrin 体間に cross linking を起こさせ, insoluble fibrin を形成する.

われわれは, 局所的に fibrin 形成を促進させる人工材料の作製を目的として, 種々の医用材料を担体とし, thrombin および factor XIII (FXIII) を固定化した. 今回は, これらの材料の fibrin 形成能について, 基礎的な面からの検討を行った.

I. 方 法

1. 固定化の担体

- (1) 組織吸収性 gelatin sponge (Spongel®),
(2) 組織吸収性縫合糸, (3) 非吸収性縫合糸.

2. 固定化の方法

吸収性材料および絹糸を担体とした場合は, 担体を thrombin と F XIII との混合溶液に充分浸漬させた後, 凍結乾燥した. Nylon 糸を担

体とした場合には, 担体を塩酸で加水分解した後, thrombin, F XIII のそれぞれの蛋白との間に, 共有結合を作らせ, 固定化した (図1).

3. Fibrin 形成能の検討

in vitro では, 固定化材料に, Ca^{++} を添加後, ヒト plasma や組織液中で incubate し, 担体に形成された fibrin clot を肉眼的, 組織学的に観察した. また, plasma の Fg 値を反応の前後で測定し, これらを control の無処置の材料と比較した.

in vivo では, sponge 材料を, ラットの体内に埋入し, 3日後に取り出して, 局所における fibrin 形成の程度を, 組織学的に観察した. なお, 組織標本は PTAH 染色を行い, fibrin を染色した.

II. 結 果

in vitro では, 固定化材料に著明な fibrin clot の形成がみられた. Fg 値も, 固定化材料と反応させた plasma で, 顕著な低下をみた.

組織学的には, 図2のごとく, plasma あるいは組織液と反応させた固定化材料には, sponge の mesh に沿って, 著明な fibrin network の形成をみた. 一方, control の sponge

(a)

(b)

Fig. 2 Fibrin networks formed in vitro on the immobilized material (a) and on the control (b)

(a)

(b)

Fig. 3 Fibrin networks formed in rat's liver on the immobilized material (a) and on the control (b)

には、fibrin 形成は僅かしかみられなかった。

in vivo では、固定化 sponge の mesh に沿って、ほぼ均一に、ラットの体内で形成された fibrin が認められた。さらに sponge と生体組織との適合は良好であった (図 3 a)。これに反し、control の sponge 材料には、fibrin の形成は僅かで、生体組織との適合も、前者ほど良好ではなく、mesh が破壊されていた (図 3 b)。

III. 考 按

本固定化材料を、正常ヒト plasma はもちろん、Fg 値が plasma より著しく低値であった組織液と反応させた場合にも、著明な fibrin network の形成が認められた。さらに、この固定化 sponge 材料を生体内に埋入した場合に

も、control の無処置の sponge に比べて、fibrin 形成能に著明な差がみられた。本材料は、臨床的に応用して、創傷部の治癒促進、縫合部位の強化などに有意義であることが示唆された。

創傷部位は、plasmin 活性が高く³⁾、一旦形成された fibrin が、このために溶解される可能性がある。より多くの fibrin を形成させるために、plasmin inhibitor も同じ担体に固定化して、現在、研究中である。なお、plasmin inhibitor 固定化方法はわれわれが polymer に線溶酵素剤 urokinase を固定化した方法に準じた⁴⁾。

結 語

Thrombin と F XIII とを固定化した材料の、局所的 fibrin 形成能は、良好であることが証明

された。本固定化材料は、局所的に用いて、創傷治癒に有効と考える。縫合不全の防止、創傷部治癒の促進を目的として、現在、臨床使用を検討中である。

文 献

- 1) Odland, G. and Ross, R.: Human wound repair. I. Epidermal regeneration. J. Cell. Biol., **39**; 135~151, 1968.
- 2) Lorand, L. and Konishi, K.: Activation of the fibrin stabilizing factor of plasma by thrombin. Arch. Biochem. Biophys., **105**; 58~67, 1964.
- 3) 神前五郎, 田中健一, 井下勝男, 大熊 宏: 出血性素因と手術. 臨床科学, **2** (10); 1345~1356, 1966.
- 4) Sugitachi, A. and Takagi, K.: Antithrombogenicity of immobilized urokinase-clinical application. Intern. J. Artif. Org., **1**; 88~92, 1978.

●治療指針と問題点を解説する！

急性白血病の化学療法—基礎と臨床—

編集 京都大学内科教授 内野治人ほか 専門医33氏分担執筆
A 5 判 268頁 図106 表65 定価6,800円(〒200円)

最近の急性白血病化学療法の進歩は著しいものがあり、新しい薬剤の開発と作用機序の解明、量、種類、使い方など、臨床のための数々の基礎的研究が全世界的にわたって集積された。本書はそれらの研究を整理して、ルーチン化できるものは治療指針として設立し、しかも現在の問題点を浮き彫りにして解説し、今後の研究に資した。

●内容：〔急性白血病化学療法の基礎〕第1章 白血病細胞の分化と化学療法、第2章 抗白血病剤の作用機序と臨床効果、第3章 造血器腫瘍細胞培養株の薬剤感受性度、第4章 細胞回転と化学療法、第5章 急性白血病における新しい治療法の試み、第6章 染色体分析からみた急性非リンパ性白血病化学療法の二、三の問題点、〔急性白血病化学療法の臨床〕第1章 成人急性白血病の化学療法、第2章 小児の急性リンパ性白血病の治療、第3章 血球成分の輸血療法、第4章 出血症状とその治療、第5章 感染症の治療、第6章 無菌病室による急性白血病治療、第7章 無菌室治療における腸管内無菌化処置、第8章 白血病の顆粒球機能異常と感染症化学療法、総括。

●101 東京都千代田区神田多町2-11

科学評論社

振替口座東京 7-102026
電話 03-252-7768