

氏 名	阪上 正英
(ふりがな)	(さかうえ まさひで)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第15号
学位審査年月日	令和4年1月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Effects of Temporary Blood Administration on Dysoxia and Survival in a Rat Uncontrolled Hemorrhagic Shock Model (非制御出血性ショックのラットモデルにおける一 時輸血の組織低酸素症および生存時間に及ぼす効 果)
論文審査委員	(主) 教授 勝間田 敬弘 教授 根本 慎太郎 教授 小野 富三人

学位論文内容の要旨

<<目的>>

生命を脅かす持続性出血性ショック(UHS)では、血液灌流が低下し組織酸素代謝の需要・供給バランスが崩れる。輸血を行うことで酸素供給量が増加し組織酸素代謝バランスを改善することが期待できるが、その効果を検証した研究は少ない。そこで実際の臨床に近いラット UHS モデルを用いて、早期輸血の組織酸素代謝と生存時間に及ぼす影響について実験的研究を行った。

《対象と方法》

ラットを用いてセボフルレン吸入麻酔自発呼吸下に、大腿動静脈にカニューレーションを行い、大腿動脈で血圧を持続的測定し、大腿静脈より下大静脈までカテーテルを進めた。小開腹創より組織酸素分圧 ($P_{T}O_2$) 測定針を挿入し肝臓 $P_{T}O_2$ を測定した。実験中は直腸温度を 37.5 ± 0.5 °C で維持した。下大静脈から $2.5\text{mL}/100\text{g}/15$ 分の速度で脱血し、脱血終了 5 分後に尾部切断を行い、持続出血させる UHS モデルを作成した。尾部切断 10 分後に輸血と輸液の違いによる比較検討のため、全 18 匹のラットを全輸血群 (全血 9mL)、半輸血群 (全血 4.5mL +生理食塩水 (生食) 4.5mL)、および生食群 (生食 9mL) の各群 6 匹の 3 群に分類し、それぞれの動物に 20 分かけて静脈内投与した。はじめの脱血開始時を出血性ショック時間 (HST) 0 分として、死亡あるいは最長 HST 180 分までラットを観察した。HST -5 分 (Base line)、輸血または輸液終了 5 分後 (HST 55 分) および 20 分後 (HST 75 分) に動・静脈から採血を行い、pH、 PCO_2 、 PO_2 、base excess (BE)、ヘマトクリット (Ht) と組織酸素分圧 ($P_{T}O_2$) を測定し、全身酸素摂取率 $\{1 - (\text{静脈血酸素含有量} / \text{動脈血酸素含有量})\}$ を算出した。数値は平均値 \pm 標準偏差で表し、3 群間の比較には、2 元配置分散分析と Scheffé 検定を行った。生存時間と生存率はそれぞれ Kaplan-Meier 法と Mantel-Cox's long-rank 検定を行った。統計的有意差は $p < 0.05$ で有りとした。

《結 果》

平均動脈圧は輸血または輸液開始後に全ての群で一過性に上昇し、HST 45 分に全輸血群では 108 ± 20 mmHg まで上昇したのに対して、半輸血群は 68 ± 29 mmHg、生食群は 62 ± 20 mmHg に留まり、全輸血群と半輸血群、そして全輸血群と生食群のそれぞれに有意差 ($p < 0.05$) を認めたが、半輸血群と生食群に有意差はなかった。肝臓 $P_{T}O_2$ の平均値は輸血または輸液開始後に全輸血群と半輸血群でおよそ 40 Torr で推移したのに対して、生食群でおよそ 30 Torr であったが、各群間で有意差はなかった。尾部切断部からの出血量は全群で徐々に増加し HST 75 分において全輸血群で 6.3 ± 4.4 mL、半輸血群で 5.6 ± 3.1

mLまで増加し、生食群では 3.6 ± 2.1 mL と少ない傾向が見られたが、各群間で有意差はなかった。採血では pH、PCO₂、PO₂ に関しては HST -5 分と HST 55 分、HST 75 分の各群間で有意差はなかった。BE、Ht 値、全身酸素摂取率に関して、HST 55 分での BE 値は生食群で -8.9 ± 1.8 mmol/L、半輸血群で -6.6 ± 2.3 mmol/L まで低下したが、全輸血群では -4.7 ± 3.3 mmol/L であり、全輸血群と生食群で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。同時間での Ht 値も生食群で 19 ± 4 % まで低下し、全輸血群で 30 ± 4 %、半輸血群で 25 ± 4 % であり、全輸血群と生食群で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。さらに同時間の全身酸素摂取率は生食群で 0.49 ± 0.16 まで上昇し、全輸血群で 0.2 ± 0.8 そして半輸血群で 0.36 ± 1.2 であり、全輸血群と生食群の比較で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。生存時間における輸血を含む群と輸液群との比較では、それぞれで有意差 ($p = 0.052$; 全輸血群と生食群、 $p = 0.11$; 半輸血群と生食群) はなかったが、全輸血群の 4 匹と半輸血群の 3 匹が最長 180 分間生存し、生食群で生存したものはなかった。

《考 察》

HS 時の蘇生において組織灌流と酸素代謝の改善は重要であるが、輸血によるそれらの効果について十分に検証はされていない。実際の臨床に近いラット UHS モデルを用いた本研究では、全輸血群で一時的な血圧上昇に伴い出血量が増加したが、血液希釈が進む生食群より全身酸素代謝は改善し、生存時間が延長する傾向があった。半輸血投与群でも同様の傾向を認めたが、有意差はなかった。輸血により組織酸素代謝が改善し、もって生存率も改善することが考えられ、UHS における輸血療法の酸素代謝への有用性が示された。

《結 論》

持続出血によるラット UHS モデルにおいて、輸血投与は晶質輸液単独と比較し全身酸素代謝を改善させる。急激な血圧上昇に伴う出血量増加に注意すべきであるが、全血輸血の選択が最も組織酸素代謝を改善させて生存期間を延長させる可能性がある。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

生命を脅かす持続性出血性ショック (UHS) では、血液灌流が低下し組織酸素代謝の需要・供給バランスが崩れる。輸血を行うことで酸素供給量が増加し組織酸素代謝不全を改善することが期待できるが、その効果を直接的に検証した研究は少ない。

申請者らは、実臨床を模したラット UHS モデルを用いて、輸血の組織酸素代謝と生存時間に及ぼす効果について実験的研究を行った。下大静脈からの脱血と尾部切断による持続出血を行い、輸血または輸液の組み合わせにより全血輸血群、半希釈輸血群、および生食群の 3 群に分け、治療介入後に経時的に測定した平均動脈圧、心拍数、出血量、組織酸素代謝、および生存時間を比較検討した。

全血輸血は、晶質輸液単独に比べて、血圧上昇によるものと推察される出血量の増加を生じたものの、組織酸素代謝を改善させ、生存時間も延長させた。また、半希釈輸血投与の群においても、有意差は無かったが同様の傾向が認められた。

以上の結果より、非制御出血性ショックの動物モデルにおいて、全血輸血により酸素代謝不全の改善が示された。これは、重症出血性ショック患者に対する早期輸血が超急性期の生存率の改善に有用であることを示唆するものであり、特に救急医療の現場に有用な知見であると考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Bulletin of Osaka Medical and Pharmaceutical University 67 (1): 2021 (in press)