

## 論文の内容の要旨

### 1. 諸言及び目的

動物実験では出血性ショック蘇生で治療的低体温に予後改善効果があるとされているが、未だ臨床応用には至っていない。これまでの研究では、(1) 出血性ショックで治療的低体温が蘇生輸液量に及ぼす影響についての研究は行われていない。(2) 出血性ショックに対する大量輸液療法で希釈性凝固障害の存在は *in vivo* では明らかにされていない。(3) 臨床では出血性ショックにおける復温と体温維持の重要性が強調されているが、低体温、アシドーシス、凝固障害を伴う重症出血性ショックでの治療的低体温の有効性は明らかではない。

以上のことから本研究では治療的低体温と輸液量、輸液量と凝固障害、および低体温、アシドーシス、凝固機能障害を伴った重症出血性ショックに注目して、①治療的低体温が出血性ショックに対する蘇生の際に使用する輸液必要量に及ぼす影響、②蘇生輸液による希釈性凝固障害は存在するのか、③低体温、アシドーシス、凝固機能障害を伴った重症出血性ショックでの治療的低体温の有効性について明らかにすることを目的とした。

### 2. 実験 1 出血性ショックに対する治療的低体温が蘇生輸液量に及ぼす影響

#### (1) 方法

ラットに麻酔を施行し、脱血して出血性ショックを導入し、平均動脈圧 (MAP) を 30 mmHg として 60 分間維持した後、無作為に 2 群 (各  $n=8$ ) に分け、常温群 (38°C) と低体温群 (34°C) でそれぞれ体温を維持した。乳酸加リンゲル液輸液と輸血で 15 分間の蘇生を行った後、MAP が 75 mmHg を維持するよう 60 分間乳酸加リンゲル液を輸液し、輸液量を測定した。蘇生終了後に麻酔を覚醒させ 72 時間予後を観察した。ショック開始 5 分前、75 分後、150 分後に動脈血液ガス分析と酸化ストレスの指標として血中のビタミン E と %CoQ9 を測定した。

#### (2) 結果

蘇生に必要な輸液量は低体温群が常温群に比べ少なかった。%CoQ9 は両群間に差はなかったが、ビタミン E は低体温群でショック開始後 150 分に上昇を認めた。生存率は有意差を認めなかった。

### 3. 実験 2 出血性ショックに対する大量輸液時の血液希釈性凝固障害

#### (1) 方法

ラットに麻酔を施行し、脱血して出血性ショックを導入した後、尻尾を切断して不安定ショックモデルとし、出血量を測定した。外傷初療における輸液量を基準として制限輸液群 (0.1 mL/min)、標準輸液群 (0.25 mL/min) 大量輸液群 (0.75 mL/min) の 3 群 (各  $n=6$ ) に分け、45 分間それぞれの速度で乳酸加リンゲル液を輸液した。出血性ショック 60 分後に縫合止血し 0.75 mL/100 g/10 min で輸血し、0.25 mL/min で 30 分間輸液して蘇生を行った。その後麻酔を覚醒させ 72 時間予後を観察した。出血性ショック開始 5 分前、60

分後、100 分後に動脈血液ガス分析と血液算定、Sonoclot analyzer を用いて ACT, Time to peak, clot rate の 3 つの凝固機能測定を行った。

## (2) 結果

ショック導入 60 分後、制限輸液群でアシドーシスが進行しており、大量輸液群でヘマトクリットが低値となった。凝固機能は標準輸液群および大量輸液群で悪化していた。ショック開始 60 分後で凝固パラメーターの clot rate と希釈パラメーターのヘマトクリットに正の相関を認めた。出血量は大量輸液群で多く、生存率は制限輸液群で低下していた。

## 4. 実験 3 低体温、アシドーシス、凝固機能障害を伴う重症出血性ショックでの治療的低体温の有効性

### (1) 方法

ラットに麻酔をした後、32℃まで体温冷却を行い、40 分間で 20 mL の脱血を行いつつ、下大静脈内へ生理食塩液 50 mL を 45 分間で持続注入した。出血性ショック開始 50 分後に復温群 (37℃) と低体温群 (32℃) の 2 群 (各 n=8) に分け、それぞれの体温に維持した。止血機能を評価するため、出血性ショック開始 60 分後に尻尾を切断、出血量を測定し、140 分後まで観察した。出血性ショック開始直前、50 分後、95 分後、140 分後に動脈血液分析 (95 分後は測定なし)、凝固機能、酸化ストレス指標としてビタミン E と %CoQ9 の測定を行った。

### (2) 結果

ショック開始 50 分後にアシドーシスを認めたが、140 分後では低体温群で改善傾向を認めた。凝固機能は 50 分後に悪化し、140 分後は低体温群でさらに増悪した。出血量に有意差はなく、生存率も有意差を認めなかった。ビタミン E は群間差を認めなかったが、%CoQ9 は 140 分後に低体温群で著明に低下した。

## 5. 考察

実験 1 では、ラットの出血性ショックモデルで、治療的低体温で血中ビタミン E が上昇し、蘇生に必要な輸液量が減少することが明らかとなった。治療的低体温は活性酸素による障害を抑制して、輸液量も抑制したと推察される。

実験 2 では、重症出血性ショックの蘇生でしばしば行われる大量輸液は凝固パラメーターを悪化させることを明らかにした。大量輸液は血液希釈性凝固障害の原因となることが示唆されるが、同時に循環動態を改善させ生存率も改善させることも明らかとなった。さらに、希釈パラメーターである Ht 値と凝固パラメーターである clot rate に正の相関があることが分かった。

実験 3 では、より重症な死の三徴に近い低体温、アシドーシス、凝固機能障害を想定した出血性ショックモデルで、治療的低体温は復温することに比べて凝固機能パラメーターを悪化させるが、実際の出血量に影響はなく、生存時間も悪化させないことを明らかにした。

## 6. 結論

外傷に伴う重症出血性ショックの蘇生では低体温の有無にかかわらず、早期から治療的低

体温を導入すれば輸液量を最小限に留めて出血量を抑制でき、復温と比較しても悪影響を及ぼさないという治療的低体温の新たな知見を見出した。