

Tissue dysoxiaの蘇生に関する実験的検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2010-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 青木, 克憲, 間賀田, 泰寛, 仁科, 雅良, 吉野, 篤人 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1872

Tissue dysoxia の蘇生に関する実験的検討

(16591809)

平成 16 年度～平成 17 年度 科学研究費補助金

(基盤研究 (C))

研究成果報告書

平成 18 年 3 月

研究代表者 青木克憲

(浜松医科大学医学部教授)

<はしがき>

これは、文部科学省科学研究費補助金“基盤研究(C)(2)”の研究成果報告書である。

研究組織

平成16年4月～平成17年3月

研究代表者：青木 克憲（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：間賀田泰寛（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：仁科 雅良（浜松医科大学医学部助教授）

研究分担者：吉野 篤人（浜松医科大学医学部附属病院講師）

平成17年4月～平成18年3月

研究代表者：青木 克憲（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：間賀田泰寛（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：吉野 篤人（浜松医科大学医学部助教授）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度(浜松医科大学医学部救急医学)	2,100	0	2,100
平成17年度(浜松医科大学医学部救急医学)	1,300	0	1,300
総計	3,400	0	3,400

研究発表

I 学会誌等

欧文

1. Aoki Katsunori, Yoh Kikuo, and Aikawa Naoki. An experimental study on hypotensive resuscitation during active hemorrhage: Impact on tissue dysoxia,, endo-organ function, and mortality. American Association for the Surgery of Trauma, Suppl, 205, 2004.
2. Aoki Katsunori, Nishina Masayoshi, and Yoshino Atsuto. A comparison of Ringer's lactate solution and Ringer's acetate solution as resuscitation fluids in patients with extensive burns. Burns, 30(suppl.), 39, 2004.

邦文

1. 青木克憲、鈴木 昌、堀 進悟、葉 季久雄、山崎元靖、相川直樹。広範囲熱傷における心機能、組織酸素代謝、早期経腸栄養についての最近の知見。熱傷（日本熱傷学会機関誌）30(2);55-64, 2004
2. 青木克憲、仁科雅良、吉野篤人：携行用救急蘇生キット。総合臨床 53 (Suppl); 255-260, 2004
3. 青木克憲：エディトリアル「消化管出血と緊急内視鏡」 救急医学 28(6):629, 2004
4. 青木克憲, 吉野篤人：ショックの診断と初期治療。救急・集中治療 17(2):271-275, 2005
5. 青木克憲. MODS. 矢崎義雄、菅野健太郎監修、疾患別最新処方第4版、Medical View, p32-33, 2005

II 口頭発表

欧文

1. Aoki katsunori,, Nishina Masayoshi. An experimental study on hypotensive resuscitation of near-lethal uncontrolled hemorrhage: Effects on tissue dysoxia, mortality and end-organ function at 72 hours.The 4th Hamamatsu-Kyungpook Joint Symposium Dec..3.2004, Hamamatsu, Japan

2. Aoki katsunori,, A comparison of Ringer's lactate solution and Ringer's acetate solution as resuscitation fluids in patients with extensive burns. The 12th Congress of the International Society for Burn Injuries 2004 ,Yokohama, Japan, August. 2004.

3. Aoki katsunori, Kikuo Yoh, Naoki Aikawa. Experimental study on hypotensive resuscitation during active hemorrhage impact on tissue dysoxia, end-organ function, and mortality. 63rd annual meeting of American Association for the Surgery of Trauma, September 2004, Maui, USA

邦文

1. 青木克憲、吉野篤人、仁科雅良。シンポジウム「各種ショックに対する Fluid Resuscitation の新しい展開」Dysoxia から見た hypovolemic shock に対する中程度低血圧蘇生および酢酸リンゲル液の有効性 第 32 回日本救急医学会、平成 16 年 10 月千葉

2. 青木克憲、仁科雅良、吉野篤人。パネルディスカッション「ショックの病態生理と治療の Up-Date」組織酸素供給量と early goal directed therapy、第 3 2 回日本集中治療学会 平成 17 年 2 月東京

3. 青木克憲、吉野篤人。シンポジウム「高度侵襲および重症患者管理における new evidence」組織酸素代謝と early goal-directed therapy」第 42 回日本外科代謝栄養学会、平成 17 年 7 月大阪

Ⅲ 出版物

図書

1. 青木克憲。ショックの新しい診断基準と初期治療。島崎修次、山本保博、相川直樹編集；救急医療の最先端、先端医療技術研究所、p 43～48、2004、5.

緒言

生存の基本的要件はエネルギー基質と酸素の確保である。酸素運搬量($\dot{D}O_2$)は、心臓から細動脈まで運搬される酸素の総量で、動脈血酸素分圧、Hb 量、心拍出量の3因子で規定される。生体全体の酸素消費量($\dot{V}O_2$)は、動脈と混合静脈血の酸素含量の差で計算される。酸素摂取率は、生体全体でどの程度の酸素が摂取されたかを示し、 $\dot{D}O_2$ と $\dot{V}O_2$ の比である。通常、運搬された酸素の約25%が消費される。酸素摂取率は、混合静脈血の酸素飽和度に反映される(70~75%)。 $\dot{D}O_2$ が正常で個々の臓器血流の自動能が健全である場合、各臓器の酸素消費量は $\dot{D}O_2$ に依存することなく一定に維持される。ショックにより $\dot{D}O_2$ が低下した場合、組織の酸素摂取率は25%から60%まで増加し組織の要求量を確保する。しかし、 $\dot{D}O_2$ の低下があるレベルに達すると、それ以上の代償は不可能となり酸素負債が発生する。septic shockにおいては、組織の酸素要求量が増加するため、心拍出量の増加、血管抵抗の減少、Hbからの酸素遊離の増大化等の機序により各臓器の酸素運搬量を一律に増加させる反応が生ずる。このhyperdynamic responseにより各臓器の血流量が増加しても、酸素摂取率の低下や微小循環配分の不均等は変わらず、酸素負債が改善しない場合がある。このような微小循環における酸素拡散障害をdysoxiaと呼ぶ。酸素負債による炎症反応の増幅は、微小循環機能の不全化を決定的にする。われわれは、組織が必要としている酸素要求量を正確に知る手段をまだ持ち得ていないので、酸素負債によって生ずる代謝物質をモニターすることにより、臓器の酸素需給バランスを評価している。乳酸/ピルビン酸比、動脈血中ケトン体比(AKBR)、osmolality gap、TAT、ATIIIなどの血中モニターと、消化管粘膜の二酸化炭素分圧を測定するトノメーター法がある。

外傷による生命脅威的な出血性ショックもdysoxiaを導く可能性がある。現

在まで、出血性ショックに対して、大量の晶質液投与が初期治療の標準とされている。すなわち、可及的速やかに血管内血液量を確保し、血圧を正常範囲内に回復させようとする治療である。この治療戦略は、この半世紀間、ほぼ普遍的に受け入れられてきた。この考えは、1950～60年代に行われた致命的低血圧固定モデルと致命的脱血量固定モデル実験、すなわち、制御された出血モデルを実験対象としたデータに基づいており、実際、ATLSプログラム(Advanced Trauma Life Support)においても、すみやかに血圧を正常化するように推奨されている¹⁾。しかし、近年、制御しない出血モデルを実験対象とした研究では、出血直後の大量の晶質液の負荷は、出血量を増加させ、また、輸液投与量を制限している群に比較し死亡率が高くなることが報告されている²⁻⁸⁾。また、躯幹の穿通創を負った患者の生命予後は、外科的な止血後に、輸液による蘇生を行うことにより改善されたとする臨床報告も散見される⁹⁾。このように、大量の輸液負荷が生体に好ましくない影響を与えるという事実が報告されている。しかし、このような蘇生方法に伴う組織低灌流をいかに軽減し、dysoxiaによる臓器不全を防止すべきかについての解答は得られていない。

組織酸素動態の解析には、酸素電極の刺入、Optode Microsensing、近赤外線スペクトロスコピー、MRI、Microspheres、Intravital microscopyなど多くの方法が報告されているが、Pd-porphyrin phosphorescenceの手法についてはまだ報告が少なく、種々のショック下における組織酸素動態の解析に期待されている¹⁰⁾。

ショック後の腸管虚血は粘膜防御機構の破綻によるSepsisへ寄与することも考えられる。微小循環の酸素負債は、全身酸素代謝の変動に先行して生じているとされる。しかし、ショック下や蘇生後の微小循環動態はあまりよく知られていない。Pd-Porphyrin phosphorescenceによる組織酸素分圧の測定は眼の微

小循環、遊離心臓、脳、筋肉、腫瘍に応用されてきたが、腸への応用は少ない。本法により、微小循環の酸素分圧の定量化が可能と考えられる。本法では、リン光の崩壊時間が測定される。Pd-Porphyrin はアルブミンと結合し、この分子が静脈内投与されることにより、色素が循環内に入り、あるコンパートメントの酸素量の測定を可能とする。われわれは、新型の Phosphorimeter を使用して測定した。本法の Validation は、酸素電極による測定との比較で行った。

目 的

1. 雄性ウサギ（日本白色種 JW/CSK）（体重約 2.8～3.3 kg）を実験動物として、Pd-porphyrin phosphorescence により、回腸漿膜酸素分圧 (Pd-PtO₂) を測定する。同時に、酸素電極(oxygen electrode)を回腸漿膜に留置し、回腸漿膜酸素分圧 (El-PtO₂) を測定する。

2. 回腸漿膜酸素分圧 (PtO₂) と回腸静脈酸素分圧 (PvO₂) を測定し二者の較差 (Oxygen Gap : O₂Gap) を算出する。正常では、組織の酸素分圧が静脈血酸素分圧より高いか等しいはずであるが、シャント様効果が生ずると較差は逆転する。

3. 門脈血の酸素飽和度 (SpO₂) および動脈血酸素飽和度(SaO₂)を測定し、酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio : O₂ER) = (SaO₂ - SpO₂) / SaO₂ が算出される。

4. 胃粘膜 PrCO₂、動脈—混合静脈血酸素飽和度較差 (Sa-vO₂) を測定する。

以上から、組織における酸素摂取率 (O₂ER)、組織酸素分圧 (PtO₂)、シャント量 (O₂Gap) の 3 者を測定し細胞内酸素負債を推定する。また、以上のデータは、全身の酸素代謝指標と関連付ける。

5. 上記の測定モデルを次の条件下に置き、各ショックにおける tissue

dysoxia の特徴と、臨床で実施されている種々の蘇生法が組織の酸素化にどのような影響を与えるかについて検討する。

- 1) 循環血液量減少性ショック (循環血液量の 40% の脱血)
 - a. 蘇生のための生理食塩液および輸血の比較
 - b. 36%あるいは100%吸入気酸素濃度の比較、
- 2) 敗血症性ショック (少量エンドトキシン持続投与)
 - a. エンドトキシン投与下の dysoxia の病態

対象および方法

I 対象

1. 本動物実験計画は、浜松医科大学動物実験委員会の承認を受けた (承認番号 H16-54-02-01)。
2. 雄性ウサギ (日本白色種 JW/CSK) (体重約 2.8 ~ 3.3 kg) 20羽を実験動物とした。

II 実験方法

1. 麻酔前準備

実験日朝から禁食とし、水分の摂取は自由とした。

2. 測定の準備

- (1) ケタミン (25 mg/kg)、キシラジン (4 mg/kg) を下腿に筋注し、麻酔後、体重測定および頸部と腹部の剃毛を行った。
- (2) 手術台に置き、直ちに気管切開を行い、内径 3 mm の気管チューブを挿入し、人工呼吸管理下においた。吸入麻酔薬として、イソフルレンを使用し、イソフルレン 1%、酸素 1 L/分、室内空気 4 L/分の条件とし、CMV 様式とし、36 ~ 40% の吸入気酸素濃度とした。1 回換気量は、

7～10 ml/kg、換気回数は、40回/分とし、換気中、動脈血二酸化炭素分圧を35～45 mmHg、動脈血酸素分圧を80 mmHg以上に調節した。

- (3) 手術に用いた器具はすべて滅菌消毒されたものを使用した。
- (4) 右頸静脈にポリエチレンカテーテル（アトム社製チューブ、3 Fr）を挿入し、右心房内に留置し、脱血、輸液、採血路とした。輸液は、0.9%生理食塩液を使用した。
- (5) 右頸動脈にポリエチレンカテーテル（アトム社製チューブ、3 Fr）を挿入し、上行大動脈内に留置し、動脈圧、動脈血の採血路とした。
- (6) 腹部正中切開を無菌的に行い、開腹後、胃腔内に消化管トノメータ用カテーテルを挿入し、胃腔内から空気を採取し、二酸化炭素分圧を測定した。カプノメータとして、Tonocap®（Datex-Ohmeda）を使用した。
- (7) 回結腸静脈からポリエチレンカテーテル（アトム社製チューブ、3 Fr）を挿入し、先端を門脈内へ誘導し留置し、門脈血サンプリングに使用した。
- (8) 酸素電極を回腸漿膜に留置し、回腸漿膜酸素分圧（EI-PtO₂）を測定した。回腸は、回腸終末部から10 cmの部位とした。
- (9) Pd-porphyrin（Porphyrin Products, Logan, UT, USA）を、12mg/kgを静脈内投与し、Oxymap®にて、上記と同部位の回腸漿膜酸素分圧（Pd-PtO₂）を測定した。

3. 実験プロトコール

(1) 出血性ショック

- a. Baseline のデータ（血圧、脈拍数、体温、Sa-vO₂、PrCO₂、O₂ER、PtO₂、O₂Gap および代謝産物・血液ガス）を採取する（T1）。

- b. 右内頸静脈から脱血しクエン酸入り保存用バッグに採取する。脱血は、15分をかけて循環血液量の40% (体重×8%×40%) とする。脱血終了後、データを採取する (T2)。
- c. T2後、45分間、ショック状態を維持する。蘇生の開始直前をT3として測定する。
- d. 蘇生輸液としての生理食塩液、輸血量の相違により次のグループに分けた。
 - A群 (n=5) T3測定後、脱血した全血の投与による蘇生を開始した。吸入気酸素濃度を36%とした。
 - B群 (n=5) T3測定後、脱血した血液の3倍量の生理食塩液投与による蘇生を開始した。吸入気酸素濃度36%とする。
- e. 以後、1時間毎に4回 (T4~T7) 測定し、ショック蘇生後4時間までの酸素代謝を測定した。
- f. A、B群を対象に、T2、T3、およびT4において、吸入気酸素濃度を100%、10分間実施し、各酸素代謝指標を比較した。
- g. 実験終了後は、KC1投与にて犠死させた。

(2) エンドトキシンショック

- a. Baseline のデータ (血圧、脈拍数、体温、Sa-vO₂、PrCO₂、O₂ER、PtO₂、O₂Gap および代謝産物・血液ガス) を採取する (T1)。
- b. 右内頸静脈からエンドトキシン (LPS、Escherichia coli-055:B5、DIFCO Laboratories, Detroit, MI) を1mg/kg 投与した¹¹⁾。エンドトキシンは生食水に溶かし、1mg/ml とし、3分以上をかけて静注した。輸液蘇生は、生理食塩水を4ml/kg/h 投与した。

- c. 投与後、1時間毎に5回 (T2~6) 測定し、ショックから5時間の酸素代謝を検討する。
- d. 実験終了後は、KCl投与にて犠死させた。

4. データの収集

- (1) 全期間のバイタルサイン (平均血圧、脈拍数) は、ユニットタイプ UB-102 (ユニークメディカル社製) によって持続的に測定された。
- (2) 胃粘膜二酸化炭素分圧 (P_rCO₂)、終末呼気二酸化炭素分圧 (E_tCO₂) は、Tonocap™ (Datex-Ohmeda) で持続的に測定された。
- (3) 血液検体は、1時間毎に、i-STAT™ 300F (扶桑薬品工業) を用いて、pH、二酸化炭素分圧 (PCO₂)、酸素分圧 (PO₂)、Base Excess、重炭酸濃度 (HCO₃⁻)、二酸化炭素量 (CO₂)、酸素飽和度、乳酸、ナトリウム、カリウム、血糖、ヘマトクリット、ヘモグロビンを測定した。
- (4) Oxymap

酸素による Pd-Porphyrin phosphorescence の Quenching は、以下の原理によっている。すなわち、光により励起された Pd-Porphyrin は、吸収エネルギーを燐光として遊離するか、酸素へエネルギーを転移する。その結果、燐光を発しないで吸収エネルギーを遊離することから、燐光の強さと崩壊時間は、酸素濃度に依存する。Stern-Volmer 式は、崩壊時間と酸素濃度の関係を表している。

$$\tau_0 / \tau = 1 + \tau_0 k_q [O_2].$$

τ_0 無酸素下の崩壊時間、 τ 酸素下の崩壊時間、 k_q Quenching 定数。

PO₂ は、以下から計算される。

$$[O_2] = (\alpha / V_m P_g) P O_2$$

α Bunsen 定数、 V_m 0°Cにおける酸素1モルあたりの量(22.4 L/mol)、
 P_g 標準圧(760 mmHg)

回腸の腸管壁は、漿膜、筋層、粘膜下層、粘膜からなるが、どの層の微小循環が、 P_{O_2} の測定に最も寄与しているか、1995年、大腸についての Monte-Carlo Simulation による小腸壁の予測では、漿膜側から励起光を当てた場合、80%のエネルギーは、0.5 mm下の粘膜下層を反映するものと考えられる。

(5) Digital P_{O_2} Monitor

酸素電極による組織酸素分圧の測定に、Digital P_{O_2} Monitor (ユニークメディカル、POG203)を使用した。酸素電極は、ガス透過性のテフロンチューブ内に関電極と不関電極とを封入したクラークタイプを使用した。測定深度は、漿膜下の15 μ mとされる。

5. 統計学的分析

各測定データは、断らない限り、平均値 \pm 1標準偏差(SEM)で示した。各群の比較には、repeated measures ANOVAを用いた。生理学的データの比較に関しては、Mann-WhitneyのU検定を用いた。 $P < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

結果

I 出血性ショック

1. 脱血量、脱血時間、輸血量、輸血時間

表1. 脱血量、脱血時間、輸血量、輸血時間

群	脱血量 (ml)	脱血時間 (分)	輸血量 (ml)	輸血時間 (分)
A	95.6±4.9	15±3	95.6±4.9	21±09
B	93.4±5.5	16±7	0	0

2群間の脱血量、脱血時間に有意差は無かった。

表2. 各時点の累積輸液・輸血量 (ml)

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、 Mean±SD

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
A	33.6±1.7	39.0±1.7	54.8±3.6	170.4±8.6	184.4±8.5	201.0±9.6	222.2±13.7
B	33.8±1.3	38.8±1.8	58.8±2.6	179.8±15.7	358.6±15.3	376.4±14.4	405.2±9.8

B群でT5以後、大量の晶質液が投与され、A群に対し有意の差 (P<0.05) となった。

2. 出血性ショックに対するバイタルサインの変動

(1) 平均血圧 (mmHg)

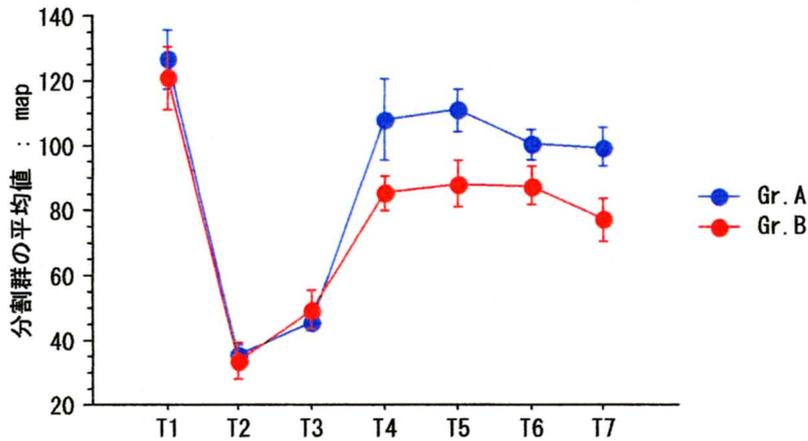


図1. 2群における平均血圧の変動。MAP : Mean Arterial Pressure.
T1 : 脱血前、T2 : 脱血直後、T3 : 脱血後45分後、T4 : 蘇生後1時間、T5 : 蘇生後2時間、T6 : 蘇生後3時間、T7 : 蘇生後4時間、Mean \pm SEM。

A・B群ともに、脱血直後、および45分後、平均血圧は、40～50 mmHg 台であり、2群間に差を認めない。蘇生後、A群の平均血圧は100 mmHg 以上に維持されたが、2群間に差を認めなかった。

(2) 脈拍数 (b p m)

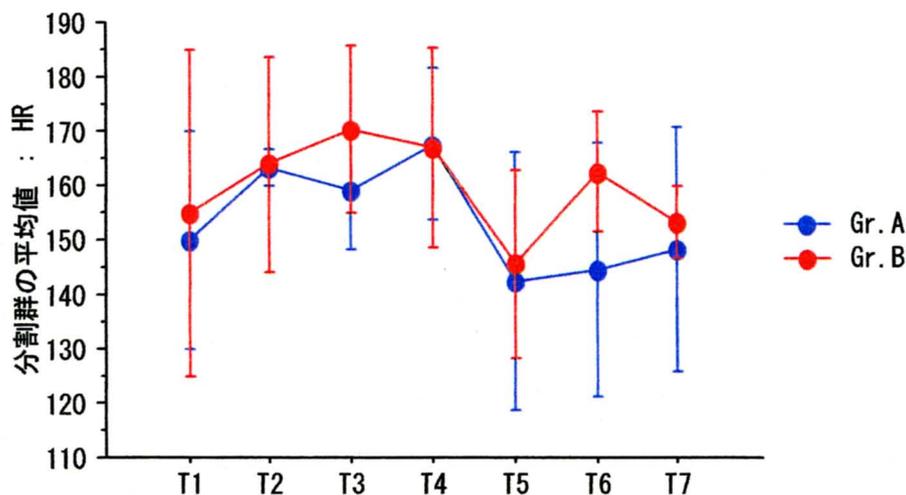


図2. 2群における脈拍数の変動。HR:Heart Rate、
T1:脱血前、T2:脱血直後、T3:脱血後45分後、T4:蘇生後1時間、T5:
蘇生後2時間、T6:蘇生後3時間、T7:蘇生後4時間、Mean±SEM。

脱血により脈拍数は増加したが、輸血あるいは輸液蘇生により、脈拍数は減少した。2群間における脈拍数の変動に相違を認めなかった。

3. 組織酸素代謝の変動

(1) El-PtO₂ (mmHg)

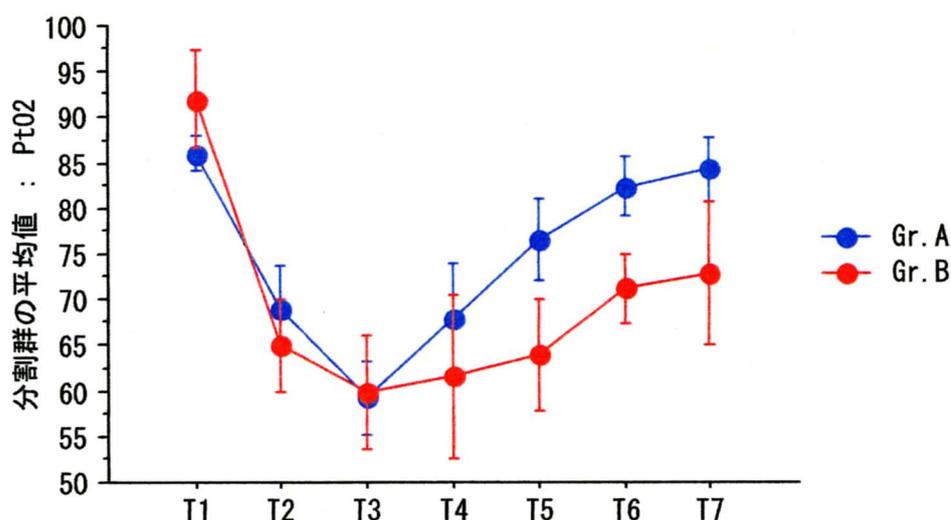


図3. 酸素電極による回腸漿膜側組織酸素分圧の変動。

T1:脱血前、T2:脱血直後、T3:脱血後45分後、T4:蘇生後1時間、T5:
蘇生後2時間、T6:蘇生後3時間、T7:蘇生後4時間、Mean±SEM。

El-PtO₂は、T1では85～95mmHgであった。出血により、60～70mmHgへ低下した。輸液あるいは輸血投与により、徐々に回復し、とくに、A群のT7値はT1値に近似した。一方、B群では回復しなかった。2群間に有意差は認められなかった。

(2) Pd-PtO₂ (mmHg)

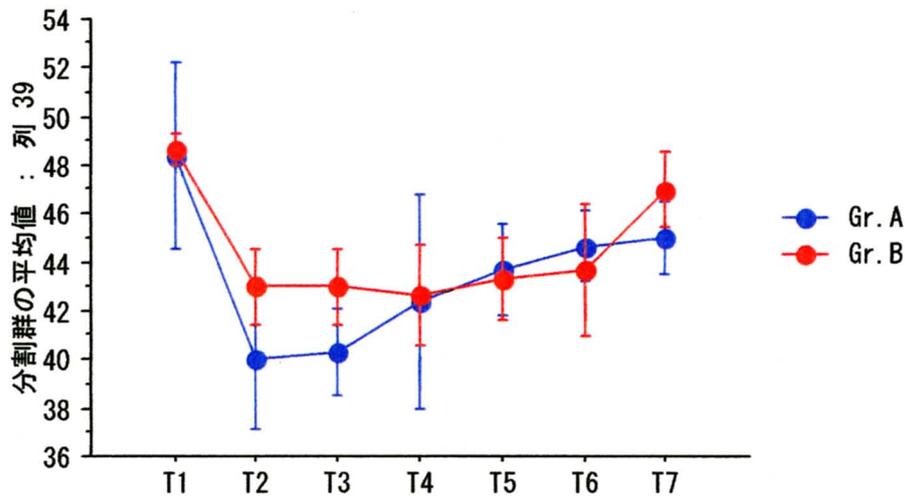


図4. Pd-porphyrin phosphorescence による回腸漿膜側組織酸素分圧の変動。
T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean ± SEM。

Pd-PtO₂ は、T1 では48～50 mmHg で、El-PtO₂ に比較し、約30 mmHg ほど低い値であった。出血により、40～44 mmHg へ低下した。輸液あるいは輸血投与により、徐々に回復したが、2群ともに、T1 値には回復しなかった。2群間に有意差は認められなかった。

(3) PrCO₂ (mmHg)

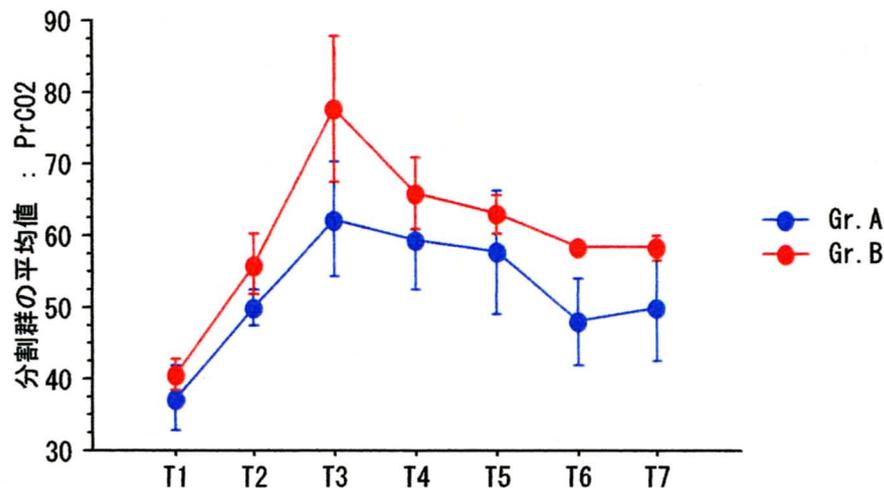


図5. 2群における胃粘膜二酸化炭素酸素分圧の変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

B群はT3において最高値を呈し、ショックの影響が見られたが、A群と比較し有意差は無かった。2群ともに、蘇生により改善したが、T1値に回復しなかった。

(4) Tissue Oxygen Gap (PtO₂-PvO₂) (mmHg)

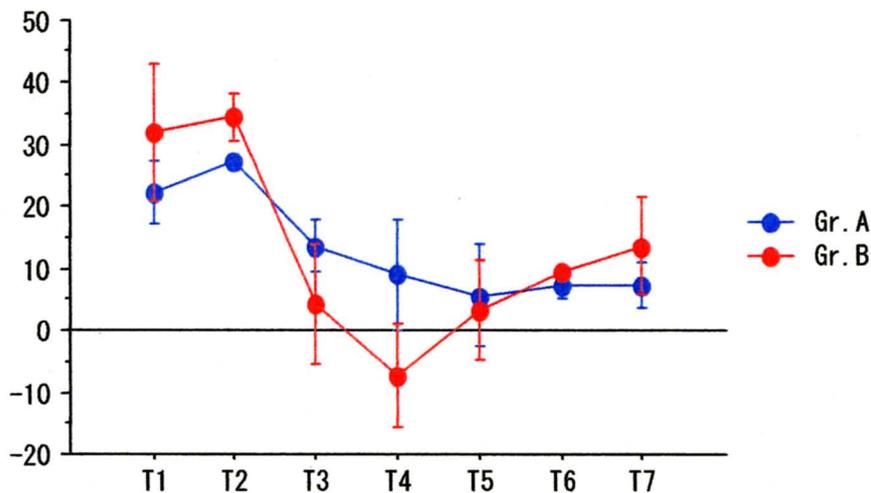


図6. 2群における組織酸素較差 (tissue oxygen gap) の変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

T1では、2群ともに、組織酸素分圧が20~30mmHg高く、上流から下流への酸素勾配が維持された。出血性ショックにより、較差は縮小し、とくに、T4時点で、B群では、マイナス較差となった。しかし、蘇生により、プラス較差に回復した。

(5) 組織酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio: O₂ER) = (SaO₂ - SpO₂) / SaO₂ (%)

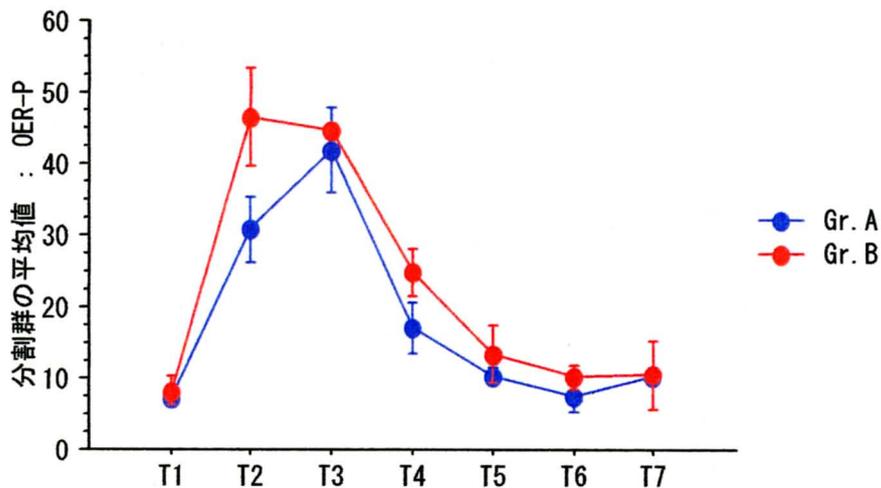


図7. 2群における組織酸素摂取率の変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean ± SEM。

T1では、組織酸素摂取率は、10%前後であった。しかし、出血性ショックにより、30~50%へ急激に増加した。T4以後、蘇生により、組織酸素摂取率は改善した。2群間に有意差は無い。

4. 全身酸素代謝の変動

(1) 全身酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio: O₂ER) = (SaO₂ - SvO₂) / SaO₂ (%)

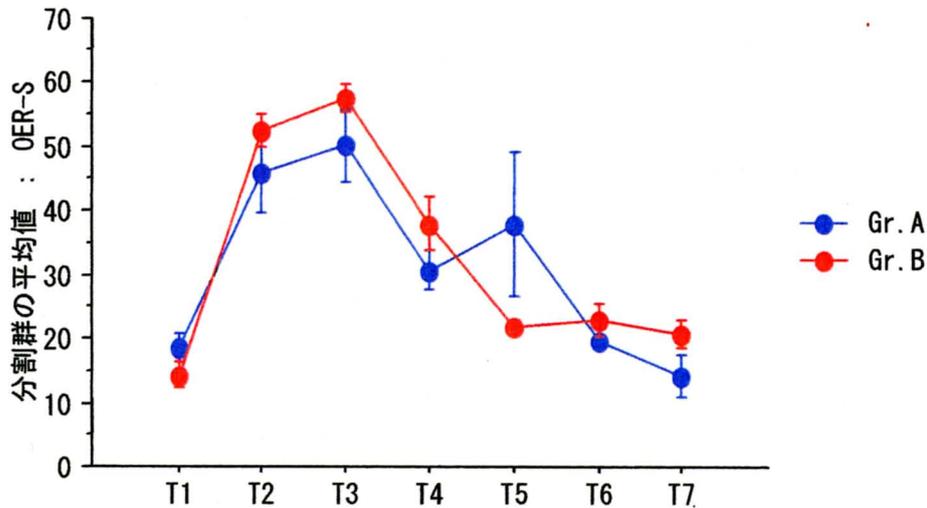


図8. 2群における全身酸素摂取率の変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean ± SEM。

全身酸素摂取率は、T1では、15～20%であったが、出血性ショックにより、40～60%に増加した。蘇生により、T7では、T1値に回復した。

(2) pH

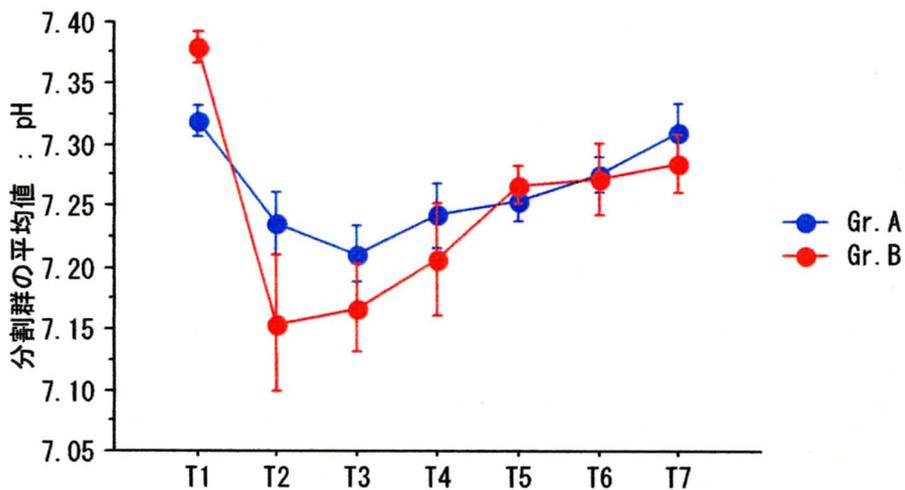


図9. 2群におけるpHの変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

2群ともに、出血性ショックにより7.15~7.25のアシドーシスを呈したが、蘇生により、T7では、ほぼT1値に回復した。2群間に有意差はみられなかった。

(3) PaCO₂ (mmHg)

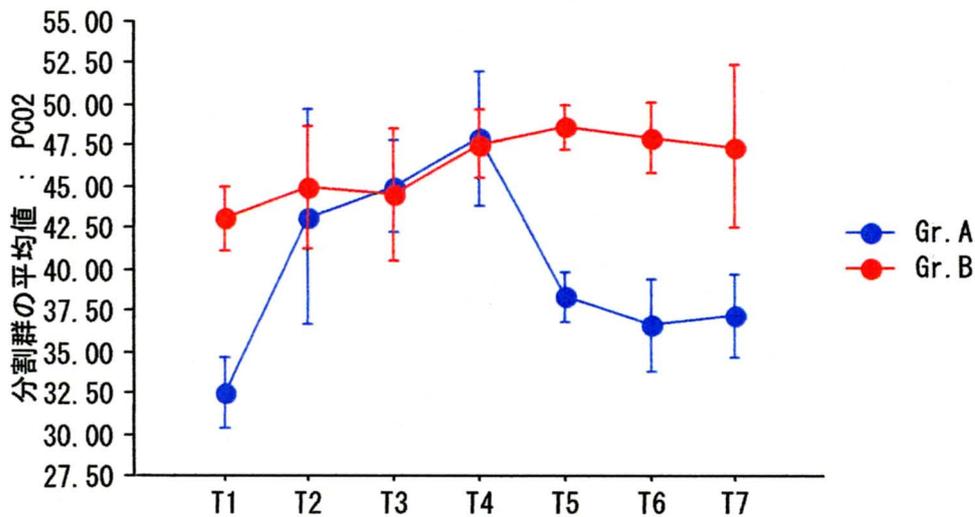


図10. 3群における動脈血PCO₂の変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

A群の動脈血PCO₂は、T4をピークとして、以後改善し、T5~7では、B群に対し有意に低下した (P<0.05)。一方、B群は、T1の時点で、有意に高く、全経過を通じて、著変を認めなかった。

(4) PaO₂ (mmHg)

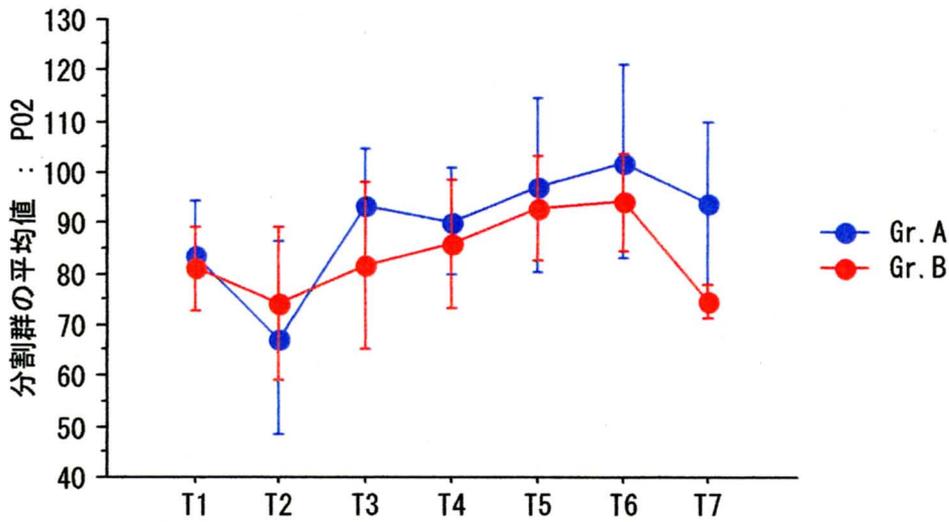


図 1 1. 2群における動脈血P O₂の変動。

T1 : 脱血前、T2 : 脱血直後、T3 : 脱血後 4 5 分後、T4 : 蘇生後 1 時間、T5 : 蘇生後 2 時間、T6 : 蘇生後 3 時間、T7 : 蘇生後 4 時間、Mean ± SEM。

動脈血酸素分圧は、T1 では、80 ~ 90 mmHg にあり、出血により低下したが、65 ~ 80 mmHg の範囲内にとどまり、以後、蘇生により、T1 値以上に回復した。2 群間に有意差は無い。

(5) Base Excess

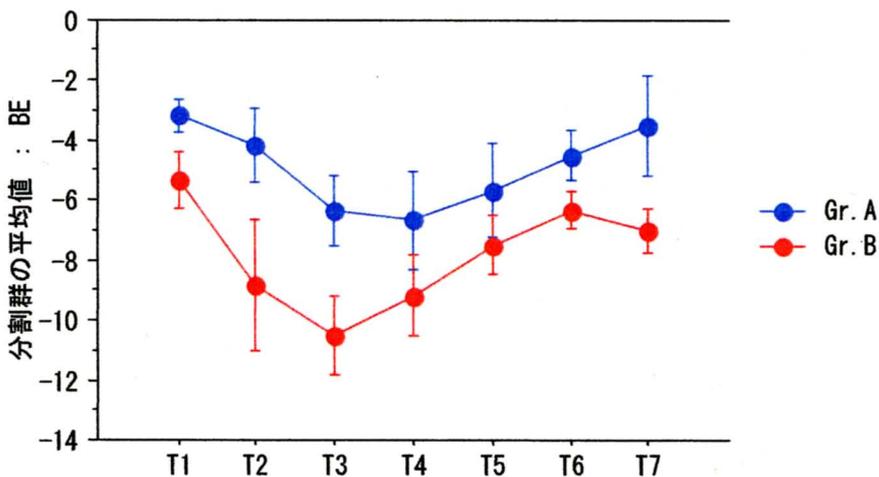


図12. 2群における動脈血Base Excessの変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

2群ともに、出血性ショックにより、代謝性アシドーシスとなったが、蘇生により回復した。2群間に差を認めないが、B群でアシドーシスの傾向が強かった。

(6) HCO_3^- (mEq/L)

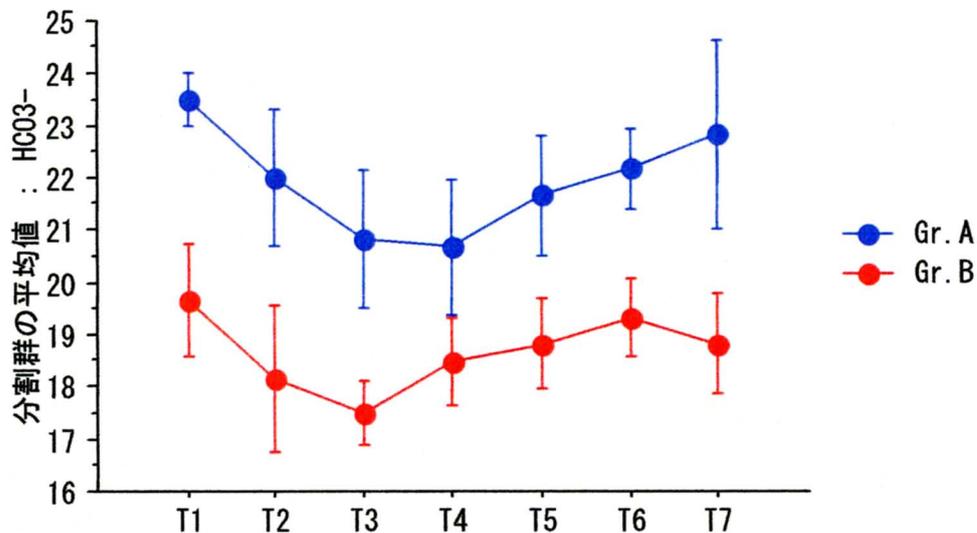


図13. 2群における動脈 HCO_3^- の変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

2群は出血性ショックの影響で、代謝性アシドーシスの傾向を示したが、蘇生により回復し、2群間に有意の差は見られなかった。

(7) SaO₂ (%)

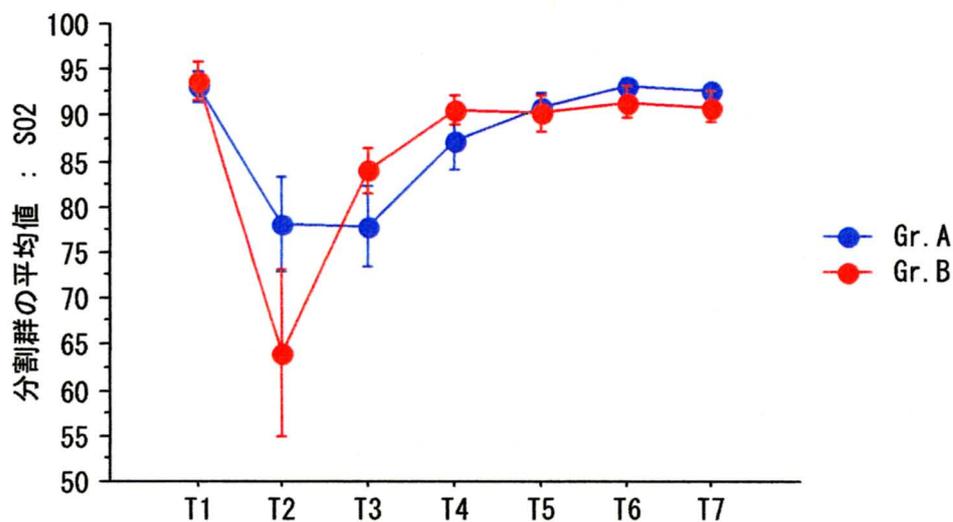


図14. 2群における動脈血酸素飽和度 (S a O₂) の変動。

T1 : 脱血前、T2 : 脱血直後、T3 : 脱血後45分後、T4 : 蘇生後1時間、T5 : 蘇生後2時間、T6 : 蘇生後3時間、T7 : 蘇生後4時間、Mean ± SEM。

2群の動脈血酸素飽和度は、出血性ショックにより、低下したが、蘇生により、T1値に復した。2群間に差は無い。

(8) 乳酸 (mmol/L)

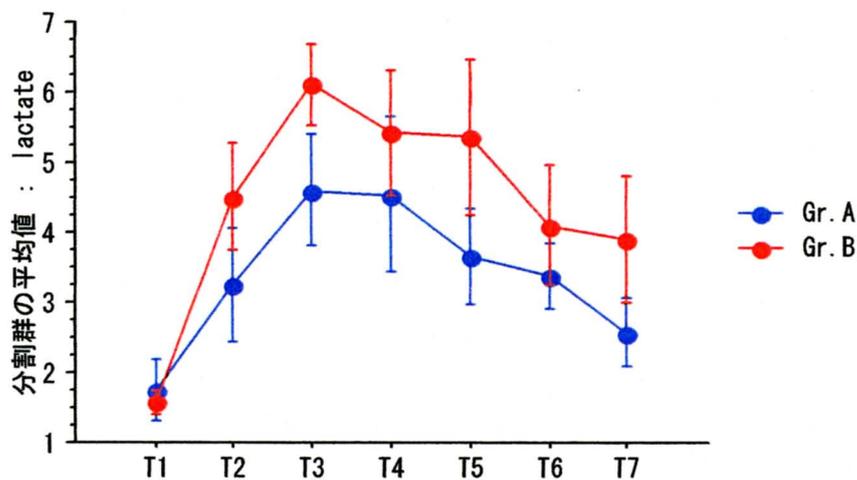


図15. 2群における動脈血乳酸値の変動。

T1 : 脱血前、T2 : 脱血直後、T3 : 脱血後45分後、T4 : 蘇生後1時間、T5 :

蘇生後 2 時間、T6 : 蘇生後 3 時間、T7 : 蘇生後 4 時間、Mean±SEM。

2 群の乳酸値は T 3 をピークとしてそれ以後減少の経過を呈した。2 群間に有意差は無かった。

5. その他の代謝諸値

(1) 血清 Na (mEq/L)

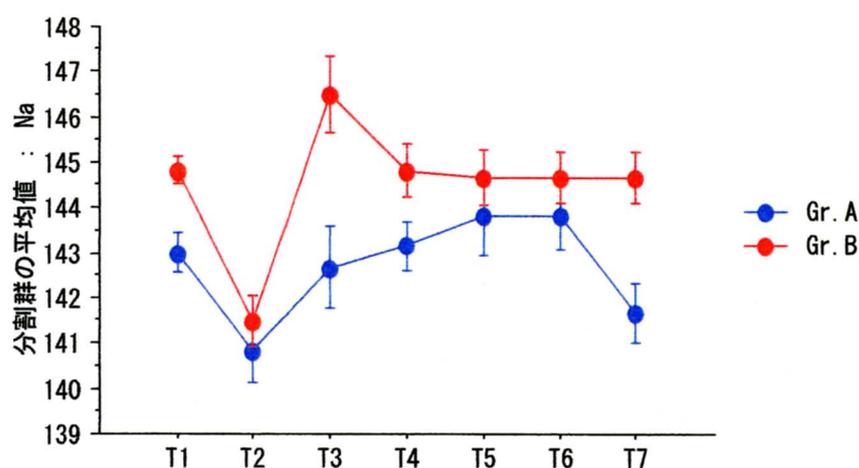


図 1 6. 2 群における血清 Na 値の変動。

T1 : 脱血前、T2 : 脱血直後、T3 : 脱血後 4 5 分後、T4 : 蘇生後 1 時間、T5 : 蘇生後 2 時間、T6 : 蘇生後 3 時間、T7 : 蘇生後 4 時間、Mean±SEM。

2 群は、出血性ショックにより低下したが、蘇生により回復した。B 群で、血清ナトリウム値の増加を認めたが、2 群間に有意の差はなかった。

(2) K (mEq/L)

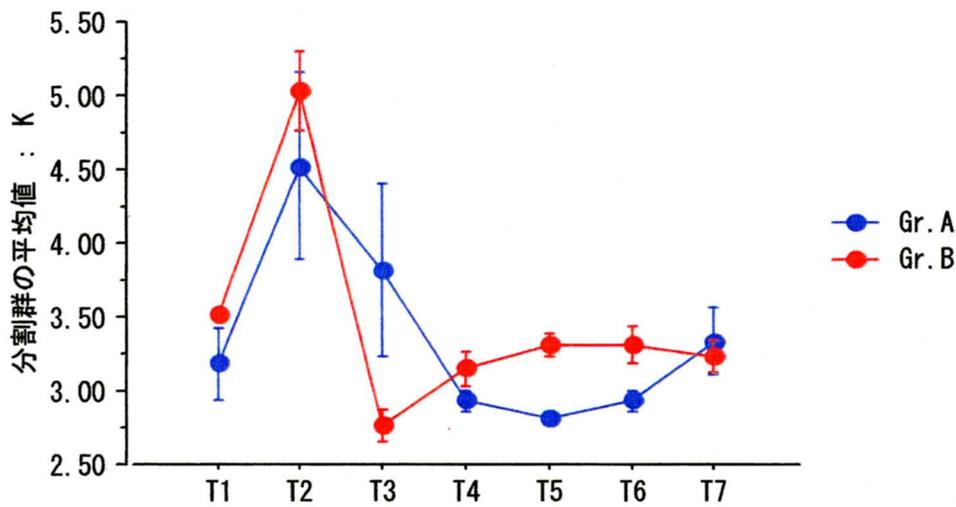


図17. 2群における血清K値の変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

脱血に伴うアシドーシスの発生により2群ともに血清カリウムの増加を認めしたが、蘇生後、アシドーシスの改善に伴い、血清カリウム値は減少した。2群間に有意の差は無かった。

(3) 血糖 (mg/dl)

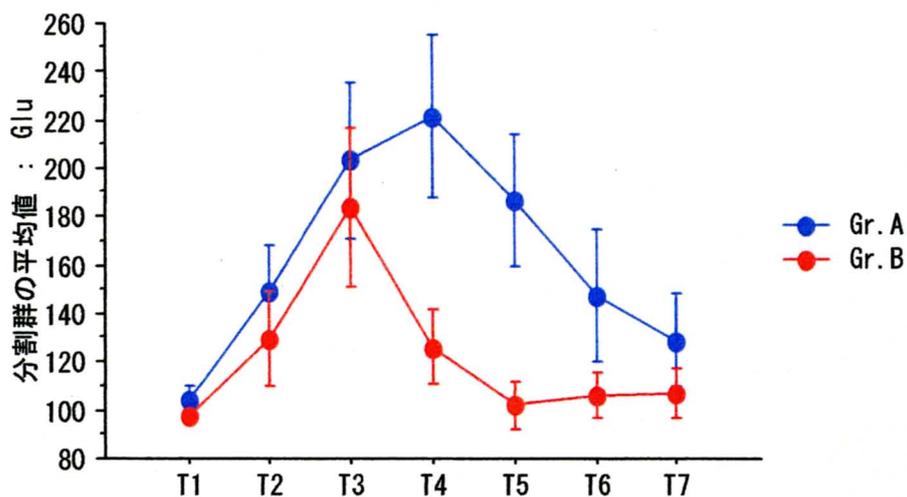


図18. 2群における血糖値の変動。

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

2群ともに、反応性の高血糖を呈し、とくにA群で、高値が持続した。しかし、T7では、T1値に復した。2群の間に差は見られなかった。

(4) Ht (%)

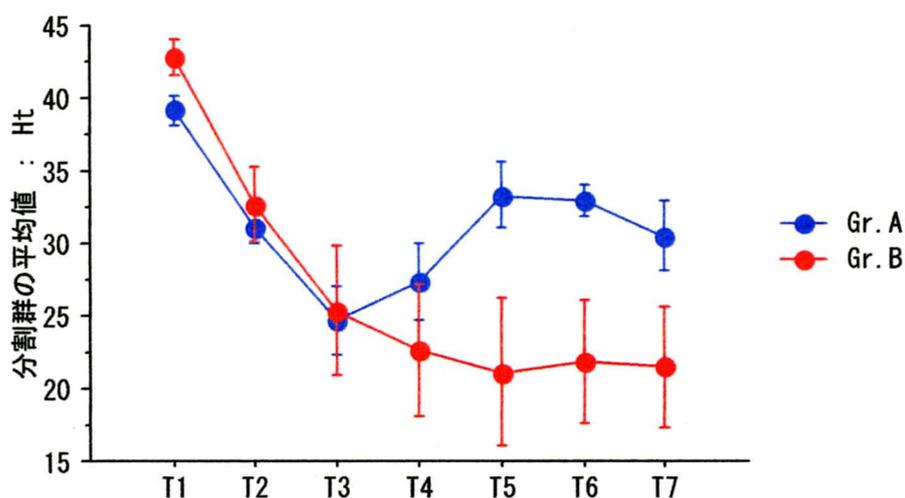


図19. 2群におけるヘマトクリット値の変動

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

A群は、蘇生後、Ht値の改善が見られた。一方、B群は、Ht値の低下が持続した。2群間に有意の差が見られた ($P<0.05$)。

(5) Hg (g/dl)

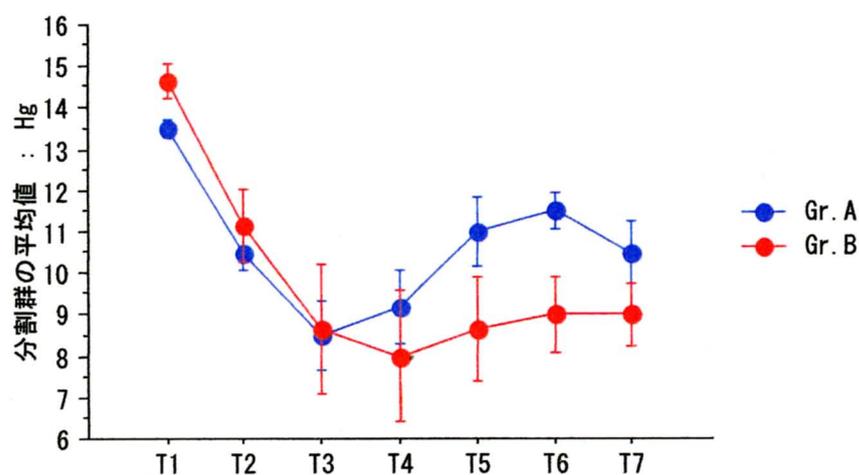


図20. 2群におけるヘモグロビン値の変動

T1: 脱血前、T2: 脱血直後、T3: 脱血後45分後、T4: 蘇生後1時間、T5: 蘇生後2時間、T6: 蘇生後3時間、T7: 蘇生後4時間、Mean±SEM。

ヘモグロビン値の変動は、Ht と連動し脱血により減少した。A群は、蘇生後、Hg 値の改善が見られた。一方、B群は、Hg 値の低下が持続した。2群間に有意の差が見られた ($P<0.05$)。

6. 100%吸入気酸素濃度、10分間の負荷後

表3. T2、T3、T4における100%吸入気酸素濃度（10分間の負荷）の影響

Mean±SEM、* P<0.05

PrCO ₂	T2		T3		T4	
	pre	post	pre	post	pre	post
A	50.0±2.6	48.0±2.0	62.3±7.8	43.5±0.5	59.3±6.7	40.5±1.5
B	56.0±4.2	45.0±1.0	77.7±10.3	52.5±0.5	66.0±5.0	50.0±2.0

PtO ₂	T2		T3		T4	
	pre	post	pre	post	pre	post
A	69.0±4.6	85.5±1.5	59.3±4.1	90.0±3.0*	68.0±6.1	79.5±25.5
B	65.0±5.0	63.0±3.0	60.0±6.0	69.0±3.0	61.7±9.0	82.5±24.5

SaO ₂	T2		T3		T4	
	pre	post	pre	post	pre	post
A	87.7±0.3	100.0±0.0*	85.3±2.0	100.0±0.0*	91.7±0.3	100.0±0.0*
B	83.7±2.7	100.0±0.0*	79.0±2.1	100.0±0.0*	93.3±0.9	100.0±0.0*

SpO ₂	T2		T3		T4	
	pre	post	pre	post	pre	post
A	60.7±4.2	69.5±21.5	49.3±5.0	81.0±18.0	76.0±3.1	97.0±3.0*
B	44.7±5.5	49.5±2.5	43.7±1.9	41.5±0.5	70.0±2.5	93.0±3.0*

O ₂ ER-P	T2		T3		T4	
	pre	post	pre	post	pre	post
A	30.8±4.6	30.5±21.5	42.0±5.9	19.0±18.0	17.1±3.6	3.0±3.0*
B	46.5±6.9	50.5±2.5	44.8±1.0	58.5±0.5*	25.0±3.2	7.0±3.0*

O ₂ ER-S	T2		T3		T4	
	pre	post	pre	post	pre	post
A	40.0±6.9	30.5±21.5	42.4±6.6	19.0±18.0	26.2±3.0	3.0±3.0*
B	47.2±4.5	50.5±2.5	47.5±3.8	58.5±0.5	35.7±5.3	7.0±3.0*

(1) PrCO₂

T2、T3、T4 の各時点において、100%吸入気酸素濃度の設定により、PrCO₂ の改善傾向が見られた。しかし、統計学的に有意差は見られなかった。

(2) El-PtO₂

T2、T3、T4 の各時点において、100%吸入気酸素濃度の設定により、El-PtO₂ の改善傾向が見られた。とくに、T3 で、A 群で有意の改善が見られた (P<0.05)。

(3) SaO₂

T2、T3、T4 の各時点において、100%吸入気酸素濃度の設定により、SaO₂ は、100%に改善した (P<0.05)。

(4) SpO₂

T2、T3、T4 の各時点において、100%吸入気酸素濃度の設定により、SaO₂ は改善し、とくに、T4 においては有意に改善した (P<0.05)。

(5) 組織酸素摂取率 (O₂ER-P)

組織酸素摂取率は、T2 で改善せず、T3 ではA 群で減少し、B 群では、逆に有意に増加した (P<0.05)。T4 では、2 群ともに、有意に減少した。

(6) 全身酸素摂取率 (O₂ER-S)

全身酸素摂取率は、組織酸素摂取率と近似の傾向を示した。T4 では、2 群ともに、有意に減少した。

II エンドトキシンショック

1. エンドトキシンショックに対するバイタルサインの変動

(1) 平均血圧 (mmHg)

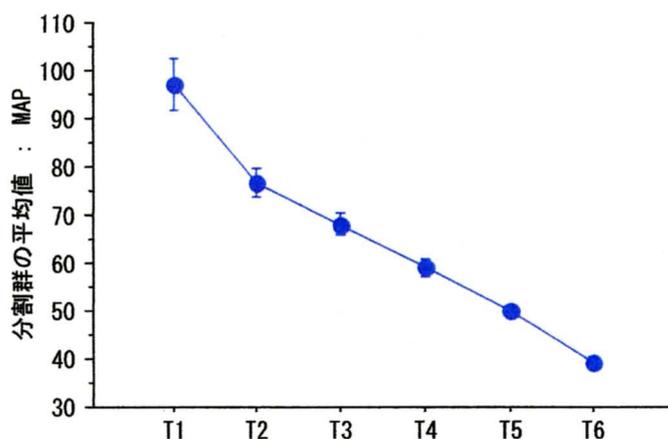


図 2 1. 平均血圧の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean \pm SEM。

平均血圧は、投与直後 1 時間から低下し、T6 まで持続的に低下した。

(2) 脈拍数 (b p m)

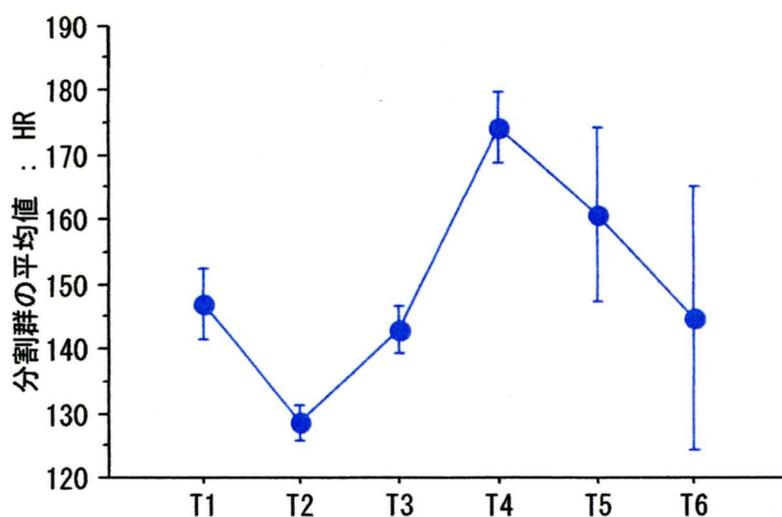


図 2 2. 脈拍数の変動

T1：エンドトキシン投与前、T2：投与後 1 時間、T3：投与後 2 時間、T4：投与後 3 時間、T5：投与後 4 時間、T6：投与後 5 時間 Mean±SEM。

投与後 1 時間では、脈拍数の減少を認めたが、以後回復し、T4 では、T1 値を上回り、170 台を呈した。T6 では、T1 値に近似した。

2. 組織酸素代謝の変動

(1) El-PtO₂ (mmHg)

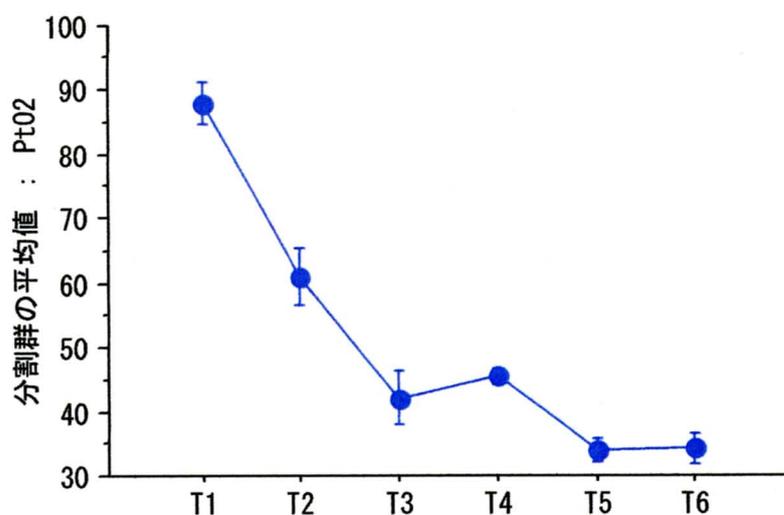


図 2 3. El-PtO₂ の変動

T1：エンドトキシン投与前、T2：投与後 1 時間、T3：投与後 2 時間、T4：投与後 3 時間、T5：投与後 4 時間、T6：投与後 5 時間 Mean±SEM。

組織酸素分圧は、T2 から低下し、T3～T4 では、40 mmHg 台、T5、T6 では、35 mmHg 台となった。

(2) PrCO₂ (mmHg)

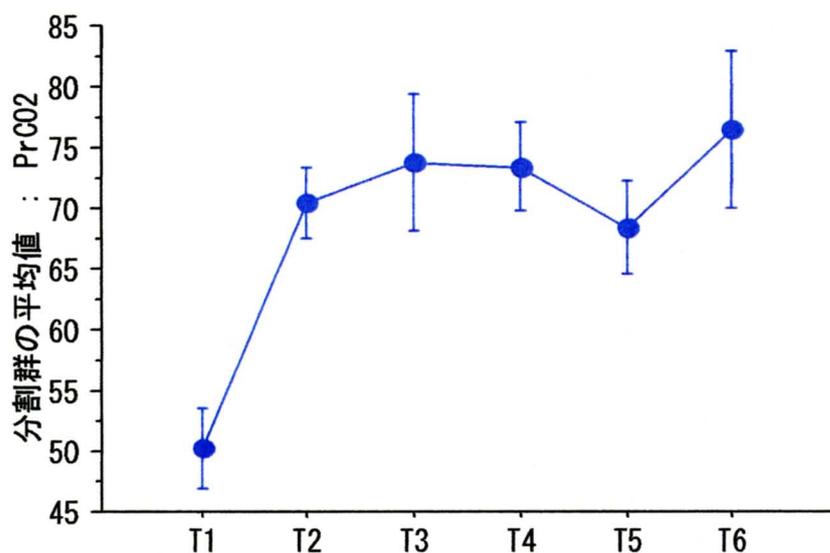


図 2 3. El-PtO₂ の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

PrCO₂ は、T2 から 7 0 mmHg 台に増加し、T6 まで同じ傾向が持続した。

(3) 組織酸素分圧較差 Oxygen Gap (PtO₂ - PvO₂) (mmHg)

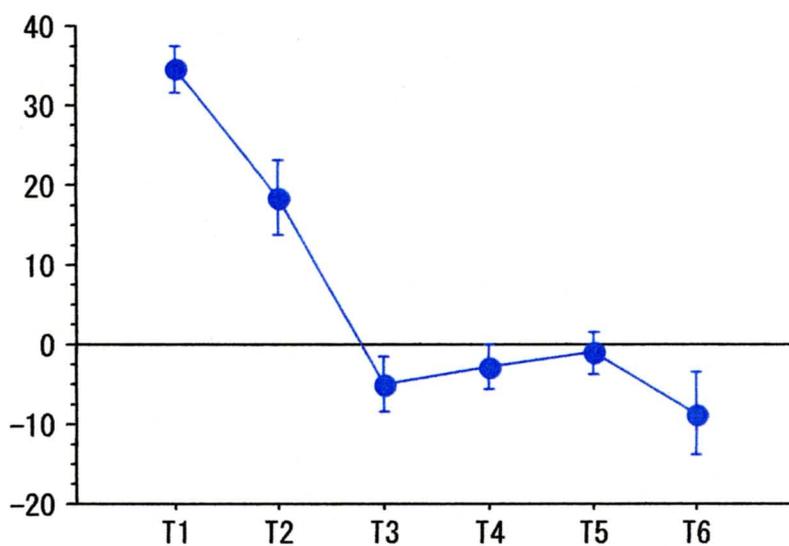


図 2 4. Oxygen Gap (PtO₂ - PvO₂) の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投

与後 3 時間、T5：投与後 4 時間、T6：投与後 5 時間 Mean±SEM。

T1 では、組織酸素分圧が 35 mmHg 高く、上流から下流への酸素勾配が維持された。エンドトキシンショックにより、較差は縮小し、とくに、T3 以後、マイナス較差となった。

(4) 組織酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio: O2ER) = $(SaO_2 - SpO_2) / SaO_2$ (mmHg)

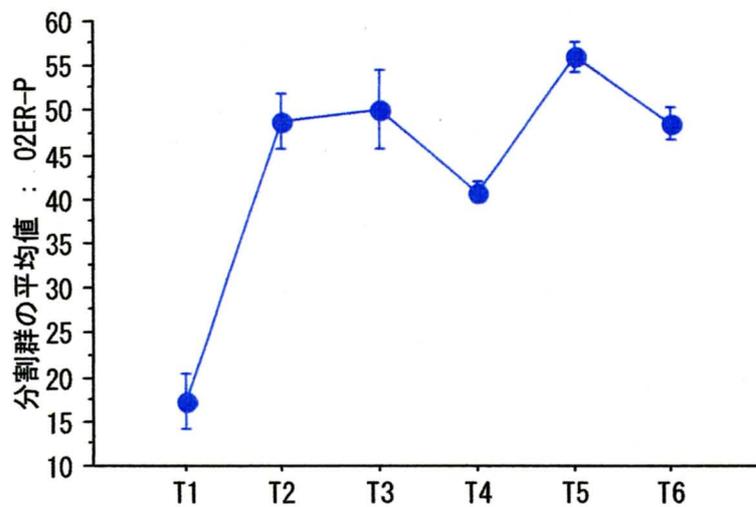


図 25. 組織酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio: O2ER) の変動
T1：エンドトキシン投与前、T2：投与後 1 時間、T3：投与後 2 時間、T4：投与後 3 時間、T5：投与後 4 時間、T6：投与後 5 時間 Mean±SEM。

T1 では、組織酸素摂取率は、17%前後であった。しかし、エンドトキシンショックにより、50%へ急激に増加した。T6まで、この傾向が持続し、改善は見られなかった。

3. 全身酸素代謝の変動

(1) 動脈血 pH

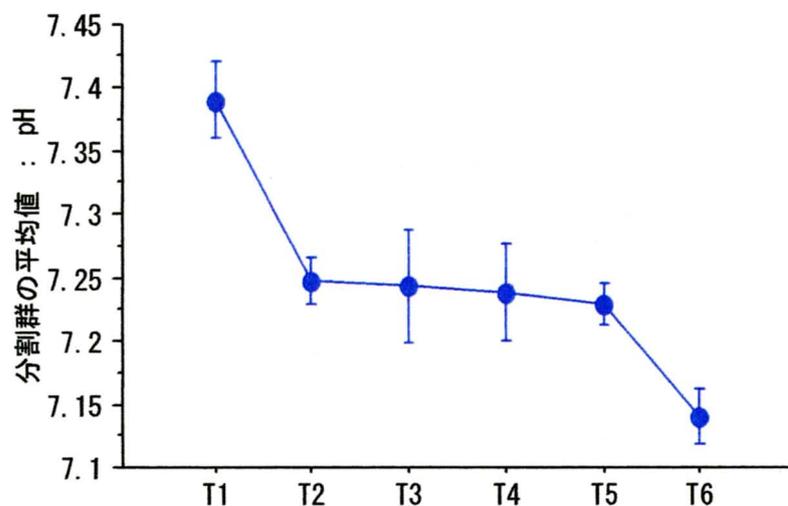


図 2 6. 動脈血 pH の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean ± SEM。

T1 では、7.4 前後であったが、投与後、7.2 から 7.15 へ低値が持続した。

(2) 動脈血酸素飽和度 (%)

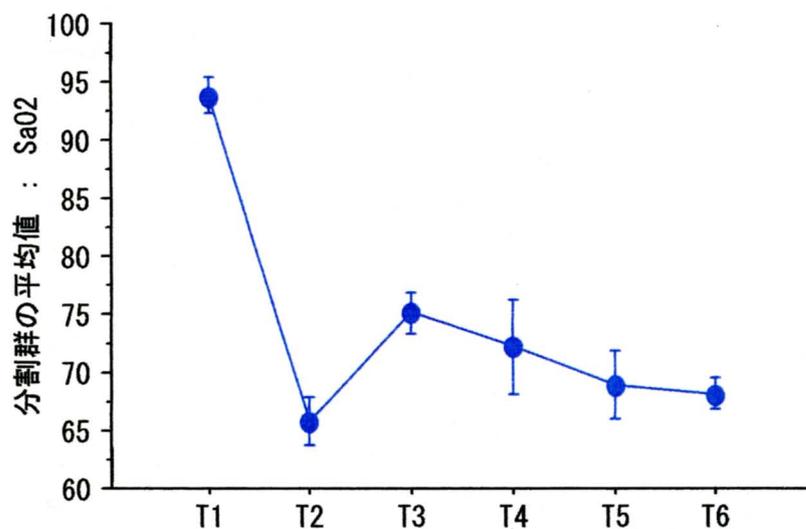


図 2 7. 動脈血酸素飽和度の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

T1 では95%を示したが、エンドトキシン投与により低下し、65~75%台の低値が持続した。

(4) 乳酸値 (mmol/L)

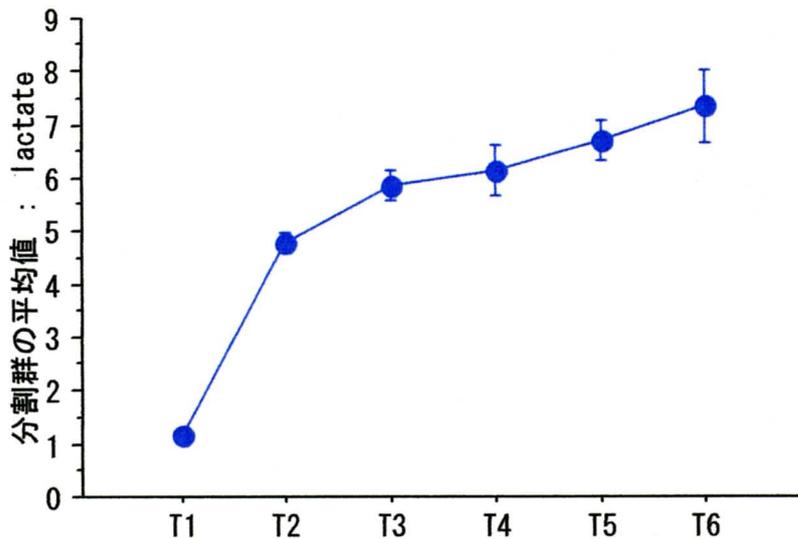


図28. 乳酸値の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

T1 では、1 mmmol/L であったが、エンドトキシン投与後、高値をとり、T6 では、7 mmmol/L に到達した。

考察

1. tissue dysoxia の定義

tissue dysoxia は、細動脈まで運ばれてくる酸素含量の変化 (Do_2) に対応して酸素の取り込みを調節する細動脈の機能が低下した状態で、その結果、組織の要求する酸素量が満たされず酸素負債を生ずる状態と定義される。

tissue dysoxia は、ショックによって招来されることが多い。ショックの定義は病態の解明により、1 世紀以上に渡って変遷してきたが、今日、循環血液量と動脈圧のキーワードは消え、組織における酸素需給インバランスを生ずる循環不全と定義されている¹²⁾。すなわち、循環血液量や動脈圧が正常であっても、組織における酸素需給バランスの失調により酸素負債が生じている病態はショックであり、この状態が潜在的にある時間持続すると、原疾患の組織障害や感染による炎症反応が増幅される可能性があると考えられる。

ショックは、4つのタイプに分類されるが、いずれのタイプにおいても、細胞機能傷害は、細胞の酸素利用低下に基づいている。その場合、低酸素血症による低酸素症 (hypoxic hypoxia)、ヘモグロビン濃度の低下による低酸素症 (anemic hypoxia)、血流の停滞に伴う低酸素症 (stagnant hypoxia) に分類される。セプシスにおいては、しかしながら、組織が十分に酸素化されている状態でも、組織損傷の発生が報告されており、組織低酸素症以外の要因の関与が考えられ

ている。この場合、*cytopathic hypoxia* と呼称され、十分に酸素が供与されているにも関わらず、ミトコンドリア機能が低下し、供与された酸素を有効に使えない状態と理解されている。

2. *tissue dysoxia* のメカニズム

tissue dysoxia の主因は、微小循環におけるシャント様効果といわれ、そのメカニズムには多岐の事象が推測されてきた。それは、細動脈から終末静脈への解剖学的シャント、細動脈静脈間の酸素拡散、微小血栓の形成などによる酸素運搬の不均等分布、赤血球変形能の低下・血管内皮の透過性亢進・細胞間質の浮腫による毛細血管からの酸素拡散の低下等である。細動脈のどの分岐レベルでの障害であれ、組織酸素分圧が 1.5 Torr 以下に減少すると、*tissue dysoxia* が発生すると報告されている¹³⁾。

負の酸素分圧組織静脈較差を説明するひとつのメカニズムは、毛細血管における赤血球濃度と流速の不均一性が提唱されている。この不均一性は、細動脈分岐あるいは毛細血管内皮における赤血球と血漿の分離により生じ、毛細血管間の酸素分圧の不均一性を生ずる。酸素分圧が高いエリアは、低いエリアよりも、酸素分圧の高い血液を静脈側に送ることになる。これにより、静脈よりも低い酸素分圧のエリアが生ずる。出血性ショックでは、この不均一性が顕著になる可能性がある。

二つ目の可能性は、細動脈から集合血管への直接的な酸素拡散である。出血性ショックでは、細動脈側の酸素分圧は低下しない一方、静脈側の酸素分圧の低下は顕著であり、したがって、動静脈較差が大きくなる結果、直接拡散量が増大するのである。

三つ目の可能性は、赤血球からの酸素遊離の低下である。毛細血管末端より静脈側で多く酸素遊離がなされるという説である。

3. tissue dysoxia のモニタリング

潜在的な組織の酸素負債を発見する一手段として提示されたものが消化管トノメーターである。その根拠は、酸素負債の進行により、細胞内ATPの分解および嫌気性代謝へのシフトによる乳酸の蓄積が水素イオンを増加させるが、増加した水素イオンは細胞間質の重炭酸イオンにより緩衝され、二酸化炭素が発生する。すなわち、酸素負債の進行により増加した組織レベルでの二酸化炭素分圧の定量が、組織の潜在的な酸素負債を発見するための一手段と考えられる。実際には、胃に、シリコンバルーンを留置し、消化管粘膜で発生した二酸化炭素が、このバルーン内へ受動拡散するという実験的事実を根拠に、このシリコンバルーン内の二酸化炭素分圧をカプノメーターで測定し、組織における二酸化炭素分圧として代用する（胃粘膜二酸化炭素分圧：PrCO₂）。

このような tissue dysoxia は、ショックの回復後も潜在する。われわれは、出血性あるいは敗血症性ショックから回復後の患者が多臓器不全を発症する初期の段階で tissue dysoxia が形成されることを報告してきた。われわれは、全身のバイタルサインが正常化しても組織レベルでの酸素化が不十分な状態が遷延すれば、多臓器不全に発展する可能性が高いことを消化管トノメーターの解析で報告してきた。患者の予後を規定する重要な徴候は組織の十分な酸素化であるが、そのモニタリングは臨床の現場では実現していない。

4. 出血性ショックにおける tissue dysoxia

本研究は、spectrophotometric analysis の手法を駆使して、組織の酸素摂取率の蘇生に有効な治療法を解明しようとするものである。

ウサギ（日本白色種 JW/CSK）をイソフルレン吸入麻酔下、内頸静脈、内頸動脈、大腿動脈にカテーテルを挿入し、輸液、採血、脱血路とした。次に、胃腔内にトノメータを留置、クラーク型酸素電極を回腸漿膜下に刺入、上腸間膜静脈にカテーテルを挿入（上腸間膜静脈酸素分圧 (PvO₂)）、さらに、Pd-porphyrin phosphorescence による回腸漿膜酸素分圧の validation を確立し、回腸漿膜の組織酸素分圧とした。以上から、回腸漿膜酸素分圧 (PtO₂) と回腸静脈酸素分圧 (PvO₂) の較差 (Oxygen Gap : O₂Gap)、酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio : O₂ER) = (PaO₂ - PvO₂) / PaO₂ を算出した。これらの値と消化管

トノモータによる dysoxia の予測との相関を検討した。本実験モデルを確立した後、出血性ショックモデルを作成し、tissue dysoxia の蘇生に関する実験を試みた。出血性ショックは、循環血液量の40% (体重×8%×40%) の脱血モデルとした。

回腸漿膜酸素分圧の Baseline Data は、酸素電極 (El-PtO₂) では85～95 mmHg、Pd-porphyrin phosphorescence では、48～50 mmHg で、両者に約30 mmHg ほどの差が見られた。これは、後述するように、後者が筋層～粘膜側の組織酸素分圧を反映した結果と考えられる。出血性ショックにより、El-PtO₂ は、60～70 mmHg へ、Pd-PtO₂ は、40～44 mmHg へ低下した。この相違は、前者が動脈側、後者が静脈側の酸素分圧を反映する結果と考えられる。両者ともに、輸液あるいは輸血投与により、徐々に回復し、とくに、El-PtO₂ は輸血の効果が見られた。しかし、Pd-PtO₂ では、T1 値には回復しなかった。胃粘膜における PrCO₂ は、出血性ショックにより高値を示し、ショックの影響が見られた。蘇生により改善したが、T1 値に回復せず二酸化炭素分圧の高値は遷延した。一方、Tissue Oxygen Gap の baseline data は、組織側で、20～30 mmHg 高く、上流から下流への酸素勾配が維持されていたが、出血性ショックにより、較差は縮小し、とくに、T4 時点で、マイナス較差となる現象が見られた。しかし、蘇生により、プラス較差に回復した。組織酸素摂

取率の baseline data は、10%前後であったが、出血性ショックにより、30～50%へ急激に増加した。しかし、蘇生により、組織酸素摂取率は改善した。

全身の酸素代謝では、動脈血酸素分圧の baseline data は、80～90 mmHg にあり、出血により低下したが、65～80 mmHg の範囲内にとどまり、以後、蘇生により、前値に回復した。動脈血酸素飽和度についても同じ傾向であった。全身酸素摂取率は、T1 では、15～20%であったが、出血性ショックにより、40～60%に増加した。蘇生により、4時間後には T1 値に回復した。全身の酸素摂取率は、末梢組織との間に乖離が見られた。pH は、出血性ショックにより 7.15～7.25 のアシドーシスを呈したが、蘇生により、4時間後には、ほぼ前値に回復した。2群間に差を認めないが、B群でアシドーシスの傾向が強かった。2群の乳酸値はT3をピークとしてそれ以後減少の経過を呈し、2群間に有意差は無かった。血清Naは、出血性ショックにより低下したが、蘇生により回復した。晶質液投与群で、血清ナトリウム値の増加を認めたが、2群間に有意の差はなかった。また、アシドーシスの発生により血清カリウムの増加を認めたが、蘇生後、改善し、2群間に有意差は無かった。また、2群ともに、反応性の高血糖を呈し、とくにA群で、高値が持続したが、4時間後には、前値に復した。A群は、蘇生後、輸血によりHt値の改善が見られたが、B群は、晶質液単独投与のためHt値の低下が持続した。ヘモグロビン値の

変動も同様であった。

出血性ショック時における100%吸入気酸素濃度（10分間の負荷）の効果は、PrCO₂、El-PtO₂、SaO₂、SpO₂の改善を認めたが、全身酸素摂取率（O₂ER-S）では、異なる結果が得られた。

本研究から、Pd-porphyrin Phosphorescenceによるウサギ回腸の組織酸素分圧の定量が可能であった。Pd-porphyrin Phosphorescenceによる組織酸素分圧 Pd-PtO₂ は、酸素電極による酸素分圧 El-PtO₂ に比較し、約30 mmHgほど低いのは、筋層～粘膜側の組織酸素分圧を反映した結果と考えられる。酸素電極による酸素分圧 El-PtO₂ は、動脈側の変動を反映しているものと考えられる。したがって、Pd-porphyrin Phosphorescenceによる組織酸素分圧は、腸管全体の平均値を示しているものと考えられる。また、回腸の組織酸素分圧は、動脈血酸素分圧より、静脈血酸素分圧の変動に近似し、出血性ショックでは、静脈血酸素分圧より低くなるシャント効果の出現が見られた。ショックの場合、正常状態に観察される動脈から毛細血管、静脈への酸素分圧のゆるやかな減少は見られず、組織は静脈側よりも低下することが観察された。輸血あるいは、輸液による蘇生は、組織と静脈血酸素分圧較差、すなわち Po₂ Gap を改善させる結果が得られた。

5. 出血性ショックにおける大量輸液の弊害

脱血後、aggressive fluid resuscitationにより、Tissue Oxygen Gap (PtO₂ - PvO₂)が増大する傾向が見られた。100%酸素吸入を行い、動脈血酸素飽和度を100%に維持すると、PtO₂の改善が見られたが、晶質液投与群では有効ではなかった。このことから、出血性ショックに対する大量輸液は、tissue dysoxiaを生ずる可能性があり、輸液蘇生と同時に、微小循環蘇生に関する対策が必要と考えられる。

大量出血患者に輸液を制限する治療は不可逆性ショックを導く点で危険であるが、明らかな科学的根拠のもとに、許容される低血圧レベル、輸液量、組織酸素代謝失調の予防策、外科的止血までのタイミングを求め、新たな臨床指針とすることが必要である。

外傷による出血性ショックの治療戦略は、現在でも、1940年代の古典的な出血モデルであるWiggersモデル¹⁴⁾に基づいている。すなわち、致命的に近い低血圧（平均血圧で30～40 mmHg）で数時間放置すると、その後の蘇生が適切に行われても正常の血液循環を得られずに死亡する“不可逆性ショック”が信じられている。また、出血による低血圧は細胞外液量の不足を伴うことから、この是正は、失血量の2～3倍の等張晶質液輸液のみにより可能であることが報告され、現実に臨床の場で生存率を大幅に改善させてきた。これは、急性失

血時における有名な 3 : 1 ルールと呼ばれる原則の基礎となった報告である。

このような研究結果を基に、外傷性出血性ショックには初期の大量投与により、心拍出量を正常化し、酸素運搬量を確保することが強調され、出血を助長する危険性については二の次にされてきた。

1 時間前後の低血圧に生体は代償できる能力を備え、重要臓器の障害を起こさずに回復できることが知られてきている。Wiggers らは、平均血圧 50 ~ 60 mmHg を数時間放置してもほとんど臓器障害を残さず回復しており、30 ~ 40 mmHg の場合に、不可逆性ショックが生じると報告した。以上の結果から、Wiggers モデルによる単純な出血性低血圧と出血性ショックは二つの違う病態であることに気づかされる。Bickell らは、598 例の外傷（刺創）で、収縮期血圧 90 以下を対象として、手術室まで輸液をしない Delayed Fluid Resuscitation 群 289 例中 203 例が生存退院（70%）したのに対し、直ちに輸液を開始した Immediate Fluid Resuscitation 群 309 例中 193 例が生存退院（62%）したことを報告した。その中で、手術中の出血量は 2 群間に差は無く、また、合併症は、前者では、238 例中 55 例（23%）、後者では、227 例中 69 例（30%）で有意差を認めなかった（ $P=0.08$ ）。入院日数は、前者が短縮したことから、止血がコントロールされないうちの輸液蘇生は危険であると結論付けた⁹⁾。

いずれにしても本研究から、出血性ショックにおいては、微小循環のシャント効果が観察され、腸管虚血の可能性が提示された。

6. 出血性ショックにおける tissue dysoxia 対策

1980年代、出血性ショックに対して、Hypertonic Saline が主張された根拠は、病院前現場治療において静脈確保をした場合、血管内容量の増加を確保出来ないならば、費やした時間が無駄であるが、しかし、高張輸液はそれを可能にすると考えられた。また、致命的低血圧固定モデルでは、7.5%のHLS投与がSalineより生存率の改善を認めたことから、臨床的効果が信じられたためである。また、HLSと6%Dextranの同時投与が、単独投与より、致命的低血圧固定モデルと致命的脱血量固定モデルのいずれにおいても、有効であることが示された。さらに、Dextranの有効性は、心血管系に対する陽性効果が数時間続くことであり、HLSが一過性である点に優っていた。しかし、病院前医療におけるHLSと6%Dextranの同時投与は、頭部外傷を除いて、有効とは認められていない¹⁵⁾。1990年代、現実の臨床病態を反映するUncontrolled Hemorrhageモデルでは、HLSは、有害であるという報告がなされた¹⁶⁾。Matsuokaらは、肝損傷モデル(ラット)を用いて、HLS、リンゲル液の少量および大量投与の比較を試みた結果、生存率はそれぞれ10%、50%、47%であり、実質臓器損傷による出血治療は、大血管損傷モデルと異なるパターン

をとり、少量 HLS が良いのではないかと提言している¹⁷⁾。また、Bickell らは、hypertonic saline/dextran は出血量と死亡率の増加を来たしたが、3 倍量の lactated Ringer の投与に比較し、生存期間の延長を認めたと報告した¹⁸⁾。どのモデルを選ぶか、データをいかに解釈するかが、今後の臨床治験の成否を握っているが、いずれも、tissue dysoxia との関連で追及された報告は無い。

本研究の成果として、酸素分圧の最大化、すなわち、PaO₂ supranormalization の有効性が考えられる。100%酸素下、酸素分圧を増加させた群では、PrCO₂の正常化を生じ、組織酸素代謝障害の悪化を防止できた。したがって、低血圧蘇生下では、100%酸素による酸素分圧の増加が組織灌流低下による tissue dysoxia を防止することができると考えられる。低血圧蘇生による腹腔内出血の抑制と高酸素分圧による酸素運搬能の改善が生存率の改善をもたらすと考えられる。低血圧蘇生が行われる短時間の100%酸素の吸入は、肺に与える影響はほとんど無いと考えられ、臨床的にも受け入れられやすい概念である。

7. エンドトキシンショックにおける tissue dysoxia

エンドトキシン (LPS、Escherichia coli-055:B5) を 1 mg/kg の高用量投与を行った結果、平均血圧は、投与直後 1 時間から低下し、5 時間まで持続的に低下した。また、投与後 1 時間では、脈拍数の減少を認めしたが、以後回復し、

3時間後では、前値を上回り、170/分 台を呈し、hyperdynamic state の状態が予測された。回腸漿膜酸素分圧は、投与直後から低下し、2～3時間後では、40 mmHg 台、4～5時間後には35 mmHg 台となった。一方、PrCO₂ は、投与直後から70 mmHg 台に増加し、最後まで同じ傾向が持続した。組織酸素分圧較差 Oxygen Gap (PtO₂ - PvO₂) の baseline data は、組織側が35 mmHg 高く、上流から下流への酸素勾配が維持されていた。しかし、エンドトキシンショックにより、較差は縮小し、とくに、2時間以後、マイナス較差となった。一方、組織酸素摂取率の baseline data は、17%前後であったが、エンドトキシンショックにより、50%へ急激に増加した。最後まで、この傾向が持続し、改善は見られなかった。pH は、最初7.4前後であったが、投与後、7.2から7.15へ低値が持続した。動脈血酸素飽和度の baseline data は、95%を示したが、エンドトキシン投与により低下し、65～75%台の低値が持続した。乳酸値は、始め、1 mmol/Lであったが、エンドトキシン投与後、高値をとり、最後は、7 mmol/Lに到達した。以上から、本研究では、エンドトキシン投与により血圧の低下と同時に、低酸素血症を認め、腸管領域の酸素運搬量も低下したと考えられる。

7. エンドトキシンショックにおける tissue dysoxia 対策

組織酸素代謝障害の治療には、DO₂ supranormalization、組織酸素拡散の

改善策として十分な輸液による血流の確保、 $\beta 2$ agonist (dobutamine, dopexamine) の併用、新鮮血による赤血球変形能の確保、メディエーター活性の抑制およびサイトカイン・モジュレーション、間質における酸素拡散の是正、消化管内酸素投与、人工赤血球などが提唱されてきたが、その成功率は低く臨床上の課題とされている。今回の研究では、特異的な治療手段の開発まで進めることができず、今後の課題である。

結語

1. 出血性ショックモデル（日本白色系ウサギ、体重3 kg）を作成し、輸血による蘇生（A群）、晶質液による蘇生（B群）の2群について、回腸漿膜側の酸素代謝、全身酸素代謝などを比較した結果、

1) 回腸壁の tissue dysoxia の測定手段として、Pd-porphyrin Phosphorescence による定量が可能であった。

2) Pd-porphyrin phosphorescence による回腸漿膜酸素分圧は、酸素電極の値に比較し、約30 mmHg 低かった。これは、Pd-porphyrin phosphorescence の深度が、筋層・粘膜側の組織酸素分圧を反映するものと考えられ、本法による測定値は、腸管全体の平均値を示しているものと考えられた。

3) 出血性ショックにより、回腸管壁組織酸素分圧は低下し、静脈側の酸素分圧より低くなるシャント効果が出現し、晶質液による蘇生群でこの傾向が見られた。全身の酸素代謝は、蘇生と平衡して変動し、回腸管壁の tissue dysoxia の反映は見られなかった。

4) 出血性ショック時における100%吸入気酸素濃度（10分間の負荷）の実施は、tissue dysoxia を改善させる可能性が示された。

2. エンドトキシンショックモデル（LPS、Escherichia coli-055:B5、1 mg / kg 投与）を作成し、tissue dysoxia の病態を検討した結果、

1) 回腸漿膜酸素分圧の低下、組織酸素分圧較差の持続的なマイナス較差が見られ、著明なシャント効果の出現を認めた。

2) 全身の酸素代謝は、血圧低下を反映し、著明な低下傾向が持続した。

以上より、出血性ショックおよびエンドトキシンショックモデルにおける tissue dysoxia は、負の酸素分圧組織静脈較差によるものであり、そのメカニズムとして、組織中における毛細血管間の酸素分圧の不均一性が考えられ、今後の課題として、Pd-porphyrin phosphorescence による酸素代謝の画像的解析が必要である。この分析により、種々の治療的手段の検証が可能となる。

文献

1. American College of Surgeons, Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support. Chicago, American College of Surgeons, 1988, pp59-73.
2. Bickell WH, Bruttig SP, Milnamow GA, et al. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery* 1991;110:529-36
3. Kowalenko T, Stern SA, Dronen SC, Wang X: Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. *J Trauma* 33:349-353,1992.
4. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, Wang X: Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model that incorporates a vascular injury. *Ann Emerg Med* 22:155-63,1993.
5. Stern SA, Dronen SC, Wang X: Multiple resuscitation regimens in a near-fatal porcine aortic injury hemorrhage model. *Acad Emer Med* 2:89-97,1995.
6. Gross D, Landau EH, Assalia A, Krausz MM: Is hypertonic saline resuscitation safe in uncontrolled hemorrhagic shock? *J Trauma* 28:751-756,1988.
7. Gross D, Landau EH, Klin B, Krausz MM: Quantitative measurement of bleeding following hypertonic saline therapy in uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 29:79-83,1989.
8. Bickell WH, Bruttig SP, Milnamow GA, et al. Use of hypertonic saline/dextran

- versus lactated Ringer's solution as a resuscitation fluid after uncontrolled aortic hemorrhage in anesthetized swine. *Ann Emerg Med* 1992;21:1077-85
9. Bickell WH, Matthew JW, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105-9.
 10. Sinaasappel M, van Iterson M, and Ince C. Microvascular oxygen pressure in the pig intestine during haemorrhagic shock and resuscitation. *J physiol* 1999;514:245-253
 11. Lobo SM, De Becker D, Sun Qinghua, et al. Gut mucosal damage during endotoxic shock is due to mechanisms other than gut ischemia. *J Appl Physiol* 2003;95:2047-54
 12. Rivers EP, Rady MY, Bilkovski R: Approach to the patient in shock. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Eds. *Emergency Medicine*, (5th ed) McGraw-Hill, New York, 2000; p215
 13. Ince C, sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999;27:1369-77
 14. Wiggers CJ: Experimental hemorrhage shock. In: Wiggers CJ(ed): *Physiology of Shock*. New York: Commonwealth Fund, 1950. pp121-46.
 15. Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: A review and lessons learned. *Shock* 1998;9:1-11
 16. Gross D, Landau EH, Assalia A, et al. Is hypertonic saline resuscitation safe in "uncontrolled" hemorrhage shock. *J Trauma* 28:751-756, 1988
 17. Matsuoka T, Hildreth JBA, Wisner DH. Uncontrolled hemorrhage from parenchymal injury: is resuscitation helpful? *J Trauma* 1996;40:915-22
 18. Bickell WH, Bruttig SP, Milnamow GA, et al. Use of hypertonic saline/dextran versus lactated Ringer's solution as a resuscitation fluid after uncontrolled aortic hemorrhage in anesthetized swine. *Ann Emerg Med* 1992;21:1077-85