

Title	New Experimental Model of Crush Injury of the Hindlimbs in Rats
Author(s)	Akimau, Pavel
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45389
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	アキマウ パベル Akimau Pavel
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 18938 号
学位授与年月日	平成 16 年 6 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学位論文名	New Experimental Model of Crush Injury of the Hindlimbs in Rats (ラット後肢圧挫による新しい Crush Injury モデル)
論文審査委員	(主査) 教授 杉本 壽 (副査) 教授 真下 節 教授 松田 暉

論文内容の要旨

〔目的〕 Crush injury (以下 CI)、その全身症候である Crush syndrome (以下 CS) は、地震・戦争・テロリズムなどの災害において、致死率の高い外傷の一つである。1995 年の阪神淡路大震災では CS の致死率は 13.4% に達し、1999 年のトルコ大地震でも致死率は 13.6% に及んだ。死因としては急性循環不全や高カリウム血症、急性腎不全が挙げられる。CI 発症の要因は、骨格筋に長時間にわたる機械的圧迫とその後起こる虚血再灌流であることが知られているが、CS の臨床的な重症度はこの機械的圧迫と虚血再灌流の程度によるところが大きい。しかしながら、CI の病理病態学的変化については、いまだ不明な点が多い。また、臨床病態を正確に反映する CI の動物実験モデルも存在しない。本研究の目的は、CI の臨床病態に即した実験的動物モデルを確立し、CI、CS の病理病態学的な解明を行うことである。ラットの後肢を圧挫後、再灌流させる実験的動物モデルを作成し、病理病態学的評価、挫滅筋肉量と重症度の関係を検討した。

〔方法〕 ウイスターラット雄 (270-350 g) を対照群 (n=7)、右後肢圧挫群 (n=6)、両後肢圧挫群 (n=8) の 3 群に分け実験を行った。全身麻酔下にラットの後肢を 3 kg のブロックで 6 時間圧挫、続いて 3 時間の再灌流を行った。各群につき、循環動態の測定並びに圧挫前・圧挫解除直前・再灌流 3 時間後の 3 点で採血を行い、血液ガス分析 (pH、PaO₂、PaCO₂、過剰塩基 (BE)) と血清乳酸値、カリウム濃度 (K⁺)、カルシウム濃度 (Ca²⁺)、ヘマトクリット (Ht)、ヘモグロビン (Hb) 値を測定した。血清尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRN)、ミオグロビン (MB)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT)、クレアチンリン酸化酵素 (CK) については、圧挫前と再灌流 3 時間後で測定を行った。横紋筋傷害の指標として圧挫筋の乾湿重量比を測定した。更に後肢骨格筋・腎臓については病理組織学的評価を行った。また、別の右後肢圧挫群 (n=12)、両後肢圧挫群 (n=12) について圧挫開始後 168 時間までの生存率を評価した。

〔結果〕 循環動態については、片側・両側圧挫群ともに再灌流時に平均動脈圧の低下が見られた (片側群 98±14 mmHg、両側群 91±9 mmHg、対照群 119±6 mmHg、p<0.05)。

両側圧挫群で、再灌流 3 時間後、片側群・対照群に比べ血清乳酸値の上昇、BE の低下、PaCO₂ の低下を認めた。血清 K⁺ 値は、片側・両側圧挫群ともに上昇した。血清 CK 値は、片側・両側圧挫群ともに上昇したが、傷害筋肉量に依存した上昇であった。血清 LDH、AST、ALT、MB、BUN、CRN 値は、片側圧挫群・対照群に対し、両側圧挫

群で有意に上昇した。

挫滅筋の乾湿重量比は、片側群・両側群ともに傷害肢で高かった。片側群の傷害肢において両側群より高い傾向にあった。

組織学的には、筋では圧挫部の筋繊維の崩壊、圧挫遠位部の凝固壊死・横紋の増加を認め、腎臓では両側 CI モデルにおいて急性尿細管壊死を認めた。

生存率に関しては、片側圧挫群は全て生存、両側圧挫群の致死率は 58.3%であり、その大多数は 24 時間以内に死亡した。

[考察] 我々は、CI の臨床病態に即したモデルを作成するために、ブロックによる持続的な四肢の圧挫を行った。この圧挫は、地震などの災害時に四肢を瓦礫に挟まれ CI、CS を来たす症例を想定して行い、圧挫の方法、時間も実際に即した形をとった。圧挫の時間は、阪神淡路大震災の経験から 5～8 時間の圧挫により CS が生じることが知られており、6 時間に設定した。その結果、多くの興味深い結果を得た。

片側後肢圧挫群においては、再灌流時の血圧低下、血液濃縮、血清 K^+ の上昇が認められ、横紋筋融解を示す血清 CK は上昇した。また乾湿重量比は外傷肢の浮腫を示した。しかし、血液ガス分析、他の血清学的検査からもわかるように重篤な全身障害は来たさず、圧挫後 7 日間の経過では全てのラットが生存した。

それに対し、両側後肢圧挫群においては、片側群同様の再灌流時の血圧低下、血液濃縮、血清 K^+ 、CK 値上昇以外に、重度の乳酸アシドーシスとそれに伴う $PaCO_2$ の低下などの全身傷害も来たし、7 日後の死亡率も 58.3%と高い。また、横紋筋融解による直接的な上昇だけでは説明のつかない血清 AST、ALT、LDH の上昇を認め、横紋筋融解に続く二次的な臓器障害の存在も示唆された。血清 BUN、MB、CRN 値の上昇は、横紋筋融解に続く腎機能障害を示唆、組織学的にも急性尿細管壊死が認められた。

[総括] ラットの後肢圧挫により臨床病態に即した実験的 CI モデルを確立した。CI の重症度は挫滅筋肉量と強い相関を示すことを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

Crush injury (以下 CI) は生命にかかわる重篤な外傷である。しかしながら、臨床病態を正確に反映する CI の動物実験モデルが存在しない。重症 CI の病態解明、治療法確立のためには、CI の臨床病態に即した動物実験モデルの確立が必要である。本研究において申請者らは、臨床病態を正確に反映する実験的 CI モデルを作成、CI の重症度と挫滅筋肉量に強い相関があることを示した。具体的にはラット後肢を 3 kg のブロックで 6 時間圧挫、続いて 3 時間の再灌流を行うことにより、CI を作成。片側下肢圧挫群と両側下肢圧挫群における臨床病態の違いを示した。両側圧挫群は、血清中の各種パラメーターの結果、組織学的に急性腎不全を呈していること、58.3%の致死率を示したことからも極めて臨床病態に即したモデルと考えられる。本研究で作成された CI モデルは、今後の CI の病態解明、治療法開発につながる極めて重要なものであり、学位の授与に値すると考えられる。