

Title	SYNERGISTIC EFFECTS OF RECOMBINANT HUMAN SOLUBLE THROMBOMODULIN AND FLUID VOLUME RESUSCITATION IN A RAT LETHAL CRUSH INJURY MODEL
Author(s)	毛利, 智好
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47494
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	もうりともよし 毛 利 智 好
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 20967 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 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	SYNERGISTIC EFFECTS OF RECOMBINANT HUMAN SOLUBLE THROMBOMODULIN AND FLUID VOLUME RESUSCITATION IN A RAT LETHAL CRUSH INJURY MODEL (ラット致死性のクラッシュ外傷モデルにおける組み換えヒト可溶性トロンボモジュリンおよび大量輸液療法の相乗効果の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 杉本 壽 (副査) 教授 真下 節 教授 吉川 秀樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

救出直後から高カリウム血症を伴う急性循環不全および急性腎不全に陥る重症クラッシュ症候群患者の致死率は依然高く、有効な治療法も確立されていない。1995 年の阪神淡路大震災ではクラッシュ症候群の致死率は 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。このように、災害や事故等で多数の患者が発生する重症クラッシュ症候群は救出直後から急速に病態が進行するため、救出前から施行しうる有効な治療法を確立することは急務である。

このようなクラッシュ症候群の病態解明のために、われわれは臨床病態に即した再現性の高い実験的動物モデルを開発した。具体的には実際にラットの両後肢を 3 kg のブロックで 6 時間圧挫することにより crush injury を作成し、その死亡率は 58.3%となった。片肢のみ挫滅した群との死亡率の比較からその重症度は挫滅筋肉量と強い相関を示すことも判明した。また、クラッシュ症候群に対する治療として、抗炎症作用を持つトロンボモジュリンに着目した。トロンボモジュリンは血管内皮細胞に存在する膜たんぱく質で、トロンビンと結合し抗凝固作用を持つことから DIC 治療薬として注目されている。可溶性トロンボモジュリンは多様な結合部位を持ち、抗凝固作用に加えて抗炎症作用や抗アポトーシス作用についても多くの報告がある。実際、ラット肝虚血再灌流モデルにおいても、サイトカイン IL-8 family の産生抑制効果が報告されている。本研究の目的は、ラットモデルを用いて重症クラッシュ症候群に対するトロンボモジュリンおよび大量輸液療法の効果を検討することである。

〔 方法ならびに成績 〕

麻酔下に雄性ウィスターラット (270~320 g) の両下肢を 3.5 kg ずつのおもりを用いて 6 時間圧挫した。圧挫中は体温を 37°C でコントロールし、時間体重 kg あたり生理食塩水 1 ml の持続輸液を施行した。

実際のクラッシュ症候群患者に対して救出中から開始できる治療に応用できるよう、ラットクラッシュ症候群モデルに対する治療を、圧挫解除 1 時間前から 4 時間かけて輸液量を変えず生理食塩水のみを時間体重 kg あたり 1 ml 施行した通常輸液群 (A 群)、トロンボモジュリンを含んだ生理食塩水を時間体重 kg あたり 1 ml 施行した通常輸液

トロンボモジュリン群 (B 群)、生理食塩水のみを時間体重 kg あたり 10 ml に増量し施行した大量輸液群 (C 群)、トロンボモジュリンを含んだ生理食塩水を時間体重 kg あたり 10 ml 施行した大量輸液+トロンボモジュリン群 (D 群) の 4 群 (各群とも n=10) の治療群に分けて施行した。この 4 群の治療効果を判定するため圧解除 72 時間の生存率の評価を行い、別のグループ (各群とも n=6) で圧解除 6 時間後の末梢血液、凝固系パラメータ (血小板数・PT・APTT・TAT)、生化学およびサイトカイン濃度 (TNF α ・IL-6・IL-10) を比較した。

各治療群の圧解除後 72 時間の生存率は、A 群は 10%と高い致死率を示していたが、トロンボモジュリンを加えた B 群の生存率は 50%にまで有意に改善した。また、輸液量のみ増量した C 群の生存率は 40%であったが、これにトロンボモジュリンを加えた D 群の生存率は 90%と著明な改善を認めた。

圧解除 6 時間後の末梢血液検査結果から、高カリウム血症は他の 3 群に比べ、D 群での改善が著明となることが判明した。他群と比べて D 群で有意にヘモグロビン濃度の改善がみられた。同様の結果がヘマトクリット値においてもみられ、D 群では治療により輸液効果が保たれ、血管内脱水が抑制されていると考えられた。

腎機能評価として血清クレアチニンおよび血中尿素窒素濃度を測定したが、いずれにおいても D 群で有意差を認め、治療による腎機能障害の軽減がみられた。

凝固因子の評価では、血小板数において A 群と B 群間に有意差を認めたが、その他の凝固系因子には有意差を認めなかった。さらに、炎症性サイトカインの評価では、輸液量の多少に関係なく、トロンボモジュリンによる炎症性サイトカイン IL-6 の産生抑制効果を認めた。

[総 括]

以上の結果から、重症クラッシュ症候群モデルの急性期において、トロンボモジュリンは抗凝固作用よりも抗炎症作用が著明であると考えられた。

重症クラッシュ症候群モデルにおいて圧解除 (救出) 前からの大量輸液併用可溶性トロンボモジュリン投与は急性期の生存率の改善に極めて有効であった。実際の災害医療においても迅速かつ適切な救出前治療が施行できる体制が整えば、クラッシュ症候群患者の preventable death を減少させる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

Crush Injury (以下 CI) およびその全身症状である Crush Syndrome は、重症例では受傷急性期から致死率の高い重篤な外傷の一つである。CI に対する有効な治療法は確立されておらず、急性期における病態生理に関しても依然不明な点が多い。本研究において申請者らは、実際に後肢を挫滅させたラット重症 CI モデルを用いて、その急性期における病態の解析と有効な治療法の開発を行った。具体的には、受傷 72 時間以内の致死率が 90%である重症 CI モデルの血液検査成績から全身炎症反応と高カリウム血症を伴う急性循環不全が重症 CI の主な死因であると考え、抗炎症作用をもつトロンボモジュリン投与と十分な輸液療法の相乗効果とその致死率を 10%にまで改善することを示した。本治療法は、臨床応用により実際の災害医療において重症患者の生命予後改善に寄与する可能性が高い極めて重要なものであり、学位の授与に値すると思われる。