OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Effects of Exchange Transfusion With Liposome-Encapsulated Hemoglobin on VO_2/DO_2
Author(s)	池側, 均
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59807
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【146】

氏名	池側（いけがわ）　均（ひとし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　２５７３７　号
学位授与年月日	平成25年１月17日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位論文名	Effects of Exchange Transfusion With Liposome-Encapsulated Hemoglobin on VO_2/DO_2 （酸素代謝から検討したリポゾーム内包化ヘモグロビンによる血液置換効果）
論文審査委員	（主査） 教　授　嶋津　岳士 （副査） 教　授　澤　　芳樹　　教　授　奥村　明之進

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

救急医療の現場において輸血はなくてはならない治療法だが、同時に感染症や血液型不適合などの様々な危険性を併せ持つ。その欠点を補うべく、献血由来の赤血球抽出ヘモグロビン（Hb）をliposomeに内包した人工赤血球（Neo Red Cell, NRC）が開発され、代用血液として注目されている。今回我々は、NRCで循環血液量の大半を置換した個体の酸素代謝能を、iv vivoにおいて明らかにすることを目的に本研究を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

体重2.4～2.8kgの家兎を静脈麻酔、気管切開下に調節呼吸とした。剣状突起下に心嚢を開窓し、バルンを留置した。血行動態は侵襲的に、心拍出量は熱希釈法で測定し、酸素消費量（VO_2）は呼気回収法で求めた。Baseline値を測定した後150秒かけて9ml/kgの血液を脱血、その後150秒かけて、同等量の置換液を静脈内投与し、これを8回繰り返した。用いた置換液により、ヒトアルブミン加NRC（[Hb] = 6.0g/dl, P_{50} = 45～55mmHg）（NRC群 ; n=5）、生理食塩水で2倍希釈した自己血（RBC群 ; n=5）、ヒトアルブミンのみ（Plasma群 ; n=4）の3群を作成した。置換開始60、90、120分後に血行動態、血液ガス分析、VO_2、内転筋組織酸素分圧を測定した。その後段階的に心タンポナーデを加え、VO_2/運搬量（DO_2）関係をdual-line methodを用いて解析し、個体酸素摂取率が限界に達するDO_2値（DO_2crit）を求めた。

1)　血液中Hb濃度：血液置換前後で、NRC群は、11.4±0.7 g/dlから5.7±0.5 g/dl、RBC群は、12.1±0.7 g/dlから6.0±1.2 g/dl、Plasma群は11.6±1.3 g/dlから1.5±0.3 g/dlとなった。またNRC群のヘマトクリット値から求めた血液置換率は約86％であった。

2)　血行動態：NRC群の平均動脈圧に血液置換前後で有意な変化は見られなかったが、RBC群では、置換後60、90分後にbaseline値より有意に低下し、90分後ではNRC群と比べても有意に低下した。NRC群、RBC群に心拍数および心係数の有意な変化は見られなかった。Plasma群は、血液置換開始後に進行性の循環不全をきたし120分までに全例死亡した。

3)　全群の動脈血PO_2は高値に維持され、低酸素血症はみられなかった。NRC群、Plasma群では血液置換開始後から血中乳酸値上昇を伴う代謝性アシドーシスを呈したが、RBC群では有意な変化はなかった。内転筋組織酸素分圧は、いずれの群でも60分後にbaseline値より有意に低下した。NRC群は90、120分後にも60分値と同等の低値を示すが、RBC群は経時的回復を示し、120分後にbaseline値に復した。Plasma群は著しい低値のまま死亡した。

4)　VO_2/DO_2関係の解析では、DO_2crit値は、NRC群（10.4±1.1 ml/min/kg）に対し、RBC群（9.4±1.1 ml/min/kg）と有意差を認めなかった。また、dual-line methodで得られるsupply-dependent line、supply-independent lineの勾配は両群間に有意差を認めず、同等であった。

〔総　括(Conclusion)〕

Hbを含まないと致命的になる血液置換を実施しても、NRCを用いた群は、同等の赤血球Hb濃度のRBC群同様、全例生存した。VO_2/DO_2関係の解析結果から、NRC群の個体としての酸素摂取能は、RBC群と同等であった。他方、NRC群はRBC群より高い平均動脈圧を呈し、またRBC群ではみられない血液置換後に遷延する乳酸アシドーシスが生じ、内転筋組織低酸素を呈した。これらの結果は、NRCが個体酸素代謝の面から有用な人工赤血球として機能することを示す。同時に、骨格筋を含む一部組織において血管攣縮などの機序を通じて組織低酸素を惹起する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

人工赤血球は、感染を考慮せず血型に無関係であり、安全な輸血医療手段として開発されてきた。現在、ヘモグロビンをリポゾーム膜に内包したカプセル化ヘモグロビンが新基軸となり、脳や心臓などの臓器あるいは局所への酸素運搬が改善されることが動物実験で示されている。しかし個体全体が輸血血液で入れ替わる様な大出血を想定した場合、酸素受給が成り立つのかは分からなかった。今回、ウサギを用いた可変式心タンポナーデモデルを用いて、個体ほぼ全体をNRC（カプセル化ヘモグロビンの一種であるNeo Red Cellを用いた）に置換したウサギ（NRC群）と、同じヘモグロビン濃度になる様に調節したウサギ（RBC群）の酸素消費量・運搬量関係を中心に、酸素代謝能を評価した。NRC

群は若干乳酸アシドーシスを呈するものの、RBC群と同等に酸素運搬量・消費量は維持され、酸素摂取率にも差はなかった。NRCは個体酸素代謝の観点から、十分な酸素運搬体としての機能があると考えられた。この研究は、学位に値する。