



Title	Effects of alkaline agents on respiratory characteristics in rabbit models of respiratory failure
Author(s)	山下, 智範
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82083
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山下 智範
論文題名 Title	Effects of alkaline agents on respiratory characteristics in rabbit models of respiratory failure (呼吸不全モデルのウサギにおけるアルカリ製剤が呼吸に及ぼす効果)
論文内容の要旨 [Purpose] 急性呼吸窮迫症候(ARDS: atute respiratory distress syndrome)を始めとする肺傷害を有する患者では、強い自発呼吸による大きな一回換気量(V_t: tidal volume)や高い経肺圧(PL: 肺胞壁にかかるストレス)が肺傷害を助長することが分かっており、V_tを制限すること(LTV: low tidal volume)は治療戦略の基盤となっている。本研究グループの後方視的研究で、自発呼吸温存下のICU重症患者でSID (strong ion diffence: 酸塩基平衡の指標)とV_tに関連を認め、アシデミアが呼吸努力の促進に寄与することが示唆された。しかし、呼吸性アシドーシスに対するアルカリ製剤による血液pHの補正が呼吸努力に及ぼす効果を調べた研究は限られている。また、臨床で使用頻度の高い重炭酸ナトリウム(NaHCO_3)は血中で二酸化炭素(CO_2)を産生し、大きな分時換気量(MV)に繋がることや、細胞内アシドーシスの原因となることが知られている。Tris Hydroxymethyl Aminomethane (THAM)はCO_2の産生や細胞内pH低下を伴わないアルカリ製剤であり、呼吸努力抑制に有利に働く可能性がある。本研究の目的は、強い吸気努力を伴う呼吸性アシドーシスモデルのウサギにおいて、上記2種のアルカリ製剤の呼吸努力抑制効果を検証・比較することである。 [Methods] New Zealand White Rabbits (体重2.7 ± 0.1 kg)を用いて、全身麻酔(プロポフォール)・気管切開・自発呼吸温存下に以下(①、②)の呼吸性アシドーシスモデルを作成した。いずれも人工呼吸器にPuritan Bennett 840を使用し、アルカリ製剤の濃度は1mEq/mLとした。 ① CO_2吸入による高二酸化炭素血症モデル($n=24$): 動脈血二酸化炭素分圧(PaCO_2)が70mmHg前後となるようCO_2吸入(最大12%)を1時間行った後に、3群(各$n=8$)に分けNaHCO_3、THAM、生理食塩水(NS)のいずれかを投与した。いずれも30分かけて$\{0.35 \times [10 - \text{塩基過剰}(\text{BE})] \times \text{体重}\} \text{ mL}$をボーラスの後、$\{3.5 \times \text{体重}\} \text{ mL/H}$で2.5時間持続投与した。 ② 気管支肺胞洗浄(BAL: bronchoalveolar lavage)と人工呼吸器誘発性肺傷害(VILI: ventilator induced lung injury)による肺傷害モデル($n=15$): 生理食塩水(20mL/kg, 38°C)によるBALを、$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$比$<100$が15分維持されるまで反復し、続いて$\text{FiO}_2$ 1.0、駆動圧 $15 \sim 20\text{cmH}_2\text{O}$、呼気終末陽圧(PEEP) $0\text{cmH}_2\text{O}$、呼吸回数 20回/分で30分間の人工呼吸(VILI)を行った後に3群(各$n=5$)に分けNaHCO_3、THAM、NSのいずれかを投与した。いずれも30分かけて$\{0.3 \times [10 - \text{BE}] \times \text{体重}\} \text{ mL}$をボーラスの後、$\{3.0 \times \text{体重}\} \text{ mL/H}$で3.5時間持続投与した。 上記①②とも投与前、投与中(1時間毎)と投与後1時間の血液ガス、血圧・心拍数、血清乳酸値(Lactate)、気道内圧・食道内圧・呼吸回路内流量(AD変換・波形解析により呼吸努力の評価)、呼吸回数(RR)などを測定した。 [Results] ① 高二酸化炭素血症モデル: THAM群はNaHCO_3群と比較して同等のpHながらPaCO_2、HCO_3^-、BEが低い傾向を示した。THAM群ではNS群と比べ、投与終了時と終了1時間後のMV、RR、V_tが有意に低かった。NaHCO_3群では投与終了時にはNS群と有意差はなかったが、終了1時間後にMV、V_tのみが有意に低かった。 ② 肺傷害モデル: THAM群ではNaHCO_3群と比較してPaCO_2が有意に低く、BE、HCO_3^-は低い傾向を示した。MV、RR、V_tはTHAM群において他群より低い傾向を示したが有意差は認めなかった。ただし経肺圧はTHAM群ではNS群と比べ投与4時間後に有意に低下した。平均血圧と心拍数は3群間に有意差を認めなかったが、NaHCO_3群ではNS群と比較して投与3、4時間後のLactateが有意に高かった。 [Conclusion] THAMはNaHCO_3と比較し、CO_2を発生させないことから呼吸努力抑制・細胞内アシドーシス抑制に有利に働く可能性があると考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山下 智範				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	藤 野 裕 士	○
	副 査	大阪大学教授	新 谷 康	○
	副 査	大阪大学教授	木 村 正	○

論文審査の結果の要旨

急性呼吸窮迫症候群（ARDS:acute respiratory distress syndrome）を始めとする肺傷害では、大きな一回換気量（ V_T ）や高い経肺圧（ P_L ）を抑制することが肺保護戦略の基本である。呼吸性アシドーシスに対するアルカリ製剤の投与が呼吸努力抑制に働くかは不明であり、また、重炭酸ナトリウム（ NaHCO_3 ）は二酸化炭素（ CO_2 ）を産生するため、換気量の増加や細胞内アシドーシスの懸念がある。Tris Hydroxymethyl Aminomethane（THAM）は CO_2 の産生を伴わないため、呼吸努力抑制に有利に働く可能性がある。本論文は、高 CO_2 血症および肺傷害による呼吸性アシドーシスモデルウサギに対し、THAM、重炭酸ナトリウムの投与が呼吸努力に及ぼす影響を調べた研究報告であり、THAMは NaHCO_3 と比較して血消乳酸値の上昇抑制に働く可能性、また、動脈血二酸化炭素分圧（ PaCO_2 ）を上昇させにくく、分時換気量の低下、経肺圧（ P_L ）の低下に寄与する可能性が示された。THAMの呼吸努力抑制作用を示唆するものであり、組織標本を用いたさらなる研究につながる報告である。従って学位の授与に値すると考える。