

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08929

研究課題名(和文)重症出血性ショックに対する低血圧蘇生法：確立へ向けての基礎的研究

研究課題名(英文)Permissive hypotensive resuscitation during severe hemorrhagic shock: the basic research toward the clinical establishment

研究代表者

高須 朗 (Takasu, Akira)

大阪医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：00536170

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：実臨床を模したラット出血性ショックモデルを用いて、輸血の組織酸素代謝と生存時間に及ぼす効果について実験的研究を行った。脱血と尾部切断による持続出血を行い、輸血または輸液の組合せで全血輸血群、半希釈輸血群、輸液群の3群に分け、治療介入後に経時的に測定した循環動態、出血量、組織酸素代謝、および生存時間を比較検討した。全血輸血は晶質輸液単独に比べて血圧上昇による出血量が増加したが、組織酸素代謝を改善させ、生存時間も延長させた。これらは半希釈輸血投与の群においても有意差の無いものの同様の傾向を示した。以上より、非制御出血性ショックの動物モデルにおいて全血輸血により酸素代謝不全の改善が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生命を脅かす致死性出血性ショックの治療において早期の輸血療法が組織や細胞への酸素供給力を向上させることを示し、その有用性を明らかにした。重症出血性ショック患者が心停止に至るとその転帰は極めて不良になるが、早期輸血によりそれを回避できることが示唆された。特に救急搬送中の輸血療法について検討を行う必要があるが、今後の救急医療の現場において、重症出血性ショックの対応に大きく影響を与えると考える。

研究成果の概要(英文)：Objective: To test whether temporary blood administration improves oxygen metabolism and prolongs survival in a clinically relevant model of life-threatening hemorrhage. Methods: Hemorrhagic shock was induced by blood withdrawal, followed by tail amputation in 18 rats. Rats were randomized into three groups (n=6 each) and received the following resuscitation regimen for 20 min: Gr. 1 (9 mL shed blood) vs. Gr. 2 (a mixture of 4.5 mL normal saline (NS) and 4.5 mL shed blood) vs. Gr. 3 (9 mL NS solution). The rats were then monitored for hemodynamics and oxygen metabolism until death or a maximum of 180 min. Results: The regimen of Gr. 1 vs. Gr. 3 prompted a surge in blood pressure and improved metabolic indices. Four rats in Group 1, three in Group 2, and none in Group 3 survived up to 180 min. Conclusions: In a model of hemorrhagic shock in rats, a temporary resuscitation of whole blood administration compared with NS solution seemed to have a better effect on survival

研究分野：救急医学

キーワード：出血性ショック 酸素代謝 生存時間 輸血 ラット

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

出血性ショック(HS)では血液灌流が低下し組織酸素代謝の需要・供給バランスが崩れる。急速輸液は循環動態を回復させるが、生命を脅かす持続性出血(uncontrolled)HS(UHS)では、血液希釈を助長し組織酸素代謝を悪化させる可能性がある^{1),2)}。輸血を行うことで酸素供給量が増加し組織酸素代謝バランスの改善が期待できるが^{1),2)}、その効果を検証した研究はない。

2. 研究の目的

UHSモデルを用いて、早期輸血の組織酸素代謝と生存時間に及ぼす影響について実験的研究で明らかにすること。

3. 研究の方法

8匹のラットにセボフルレン吸入麻酔を行い、大腿動静脈にカニューレーションを行った。大腿動脈で血圧を持続的に測定し、大腿静脈より下大静脈までカテーテルを進めた。腹部小切開創から肝臓表面に組織酸素分圧($P_{T}O_2$)測定針(Type UOE-04T; Unique-Medical, Osaka, Japan)を挿入し肝臓 $P_{T}O_2$ を測定した。実験中、保温マットで直腸温度を 37.5 ± 0.5 °Cで維持した。ベースライン(BL)測定後5分後に静脈から2.5mL/100g/15分の脱血を開始し(脱血液はヘパリン15単位入りシリンジに室温で保管)脱血終了5分後に、先端から長さ75%の位置で尾部切断し持続出血させ、UHSモデルを作成した。尾部切断10分後にラットを各群6匹ずつ全輸血群(全血9mL)vs. 半輸血群(全血4.5mL+生理食塩水(生食)4.5mL)vs. 生食群(生食9mL)に分類して微量シリンジポンプ(SPS-1; ASONE, Osaka, Japan)を用いて20分間、静脈よりそれぞれ投与した。死亡(無呼吸かつ無脈)まで最長180分間ラットを観察した。BLと輸液・輸血終了5分、20分後に0.2mLずつ動・静脈から採血を行い、血液ガス分析装置(ABL 80; Radiometer, Copenhagen, Denmark)でpH、 PCO_2 、 PO_2 、base excess(BE)、ヘマトクリット(Ht)、酸素含有量を測定し、全身酸素摂取率($(1 - (\text{静脈血酸素含有量} / \text{動脈血酸素含有量}))$)を求めた(Fig. 1)。数値は平均値 \pm 標準偏差で表し、2元配置分散分析とScheffé検定を行い3群間で比較した。生存時間と生存率はそれぞれKaplan-Meier法とMantel-Cox's long-rank検定を行った。統計的有意差は $p < 0.05$ で有りとした。

4. 研究成果

- (1) 全ラットの平均動脈血圧(MAP)はBLの 98 ± 17 mmHgから最初の脱血終了後に 30 ± 6 mmHgまで低下し、UHS中の輸血・輸液開始15分後に全輸血群で 108 ± 20 mmHgまで有意に上昇した($p < 0.05$ vs. 半輸血群(68 ± 29 mmHg)) $p < 0.05$ vs. NS群(62 ± 22 mmHg))。心拍数は 332 ± 45 回/分から脱血後に 236 ± 78 回/分まで低下後、各群とも徐々に上昇し、輸血・輸液開始45分後に生食群で 396 ± 53 回/分まで上昇した($p < 0.05$ vs. 全輸血群(325 ± 45 回/分)) $p < 0.05$ vs. 半輸血群(327 ± 30 回/分))。
- (2) 肝臓 $P_{T}O_2$ は 51 ± 26 torrから最初の脱血で 32 ± 17 torrまで低下した後、全輸血群と半輸血群で40 torr程度まで上昇したが、生食群では30 torr以下で推移した(not significant(n.s.))(Fig. 2)。
- (3) 尾部切断部からの出血量は輸血・輸液終了30分後に全血群で 6.3 ± 4.6 mL、半輸血群で 6.0 ± 3.1 mLまで増加したが、生食群では 3.6 ± 2.3 mLであった(n.s.)。
- (4) BLのBE値は全体で -2.2 ± 3.6 mmol/Lで輸血・輸液終了5分後に生食群で -8.9 ± 1.8 mmol/Lまで低下した($p < 0.05$ vs. 全輸血群(-4.7 ± 3.3 mmol/L)) n.s. vs. 半輸血群(-6.6 ± 2.3 mmol/L))。Ht値は $34 \pm 4\%$ から同様に生食群で $19 \pm 4\%$ まで低下した($p < 0.05$ vs. 全輸血群($30 \pm 4\%$)) n.s. vs. 半輸血群($25 \pm 4\%$))。BLでの全身酸素摂取率は全体で 0.19 ± 0.09 で、生食群で 0.49 ± 0.16 まで上昇した($p < 0.05$ vs. 全輸血群(0.2 ± 0.8)) n.s. vs. 半輸血群(0.36 ± 1.2))。
- (5) 生存時間では、全輸血群の4匹と半輸血群の3匹が実験時間の180分間生存したが生食群で生存したものはなかった($p = 0.052$; 全輸血群 vs. 生食群)(Fig. 3))。
- (6) HS蘇生のゴールの一つに組織灌流と酸素代謝の改善があるが、輸血による効果について十分に検証はされていない。ラットUHSモデルを用いた本研究では、輸血で一時的な血圧上昇に伴い出血量が増加したが、血液希釈が進んだ輸液単独より全身酸素代謝を改善させて生存時間も延長する傾向が見られた。これらは輸血濃度を半分にしたもので同様の傾向を示したが、有意差を示すほど顕著ではなかった。ヘモグロビン濃度を多くするほど酸素運搬量が改善し組織酸素代謝が改善することが考えられた。

Figure 1. Experimental protocol. Uncontrolled hemorrhagic shock was induced by blood withdrawal of blood at 2.5 mL/100 g over a 15-min period, followed by tail amputation at hemorrhagic shock time (HST) 20 min. At HST 30 min, rats were randomized into three groups (n = 6 each) and received the following resuscitation regimen until HST 50 min: *Group 1* (9 mL whole blood (WB)); *Group 2* (a mixture of 4.5 mL normal saline (NS) solution and 4.5 mL WB); *Group 3* (9 mL NS solution). All animals were observed until death or for a maximum of 180 min. Blood samplings were performed at HST -5 min, 55 min and 75 min.

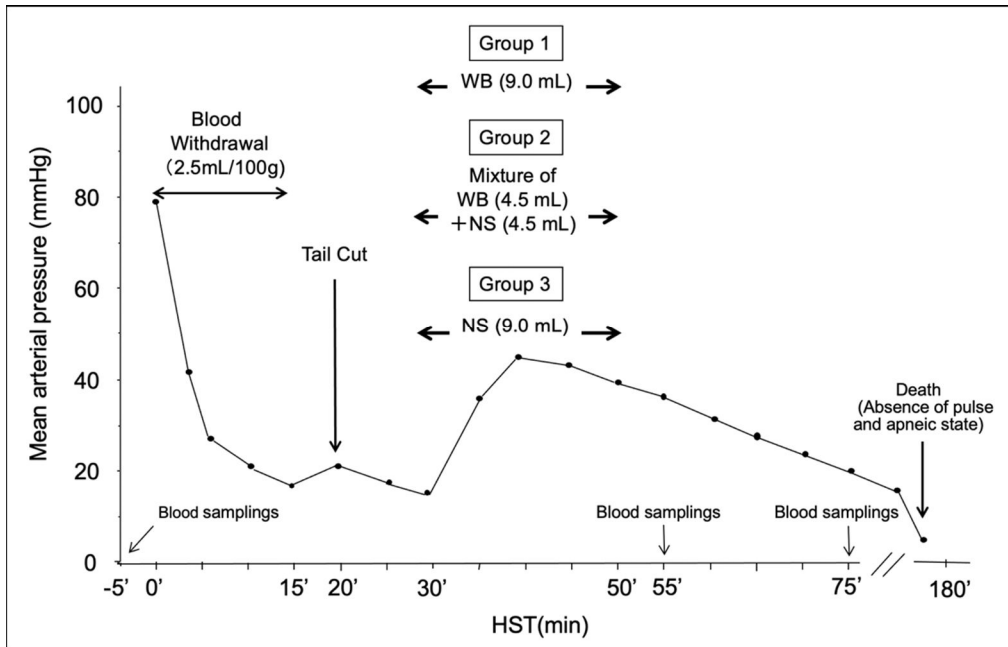


Figure 2. Changes in liver tissue PO₂ during blood withdrawal of 2.5 ml/100 g over 15 min after tail amputation and uncontrolled hemorrhagic shock. Values represent mean ± standard deviation. *Group 1* (squares), whole blood administration; *Group 2* (triangles), half-diluted blood administration; *Group 3* (circles), normal saline solution administration. No significant difference was seen among groups.

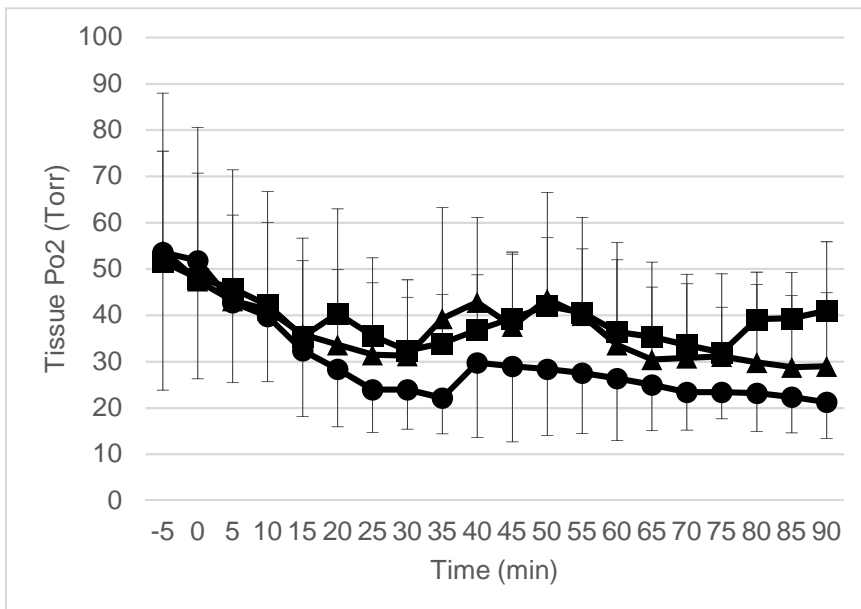
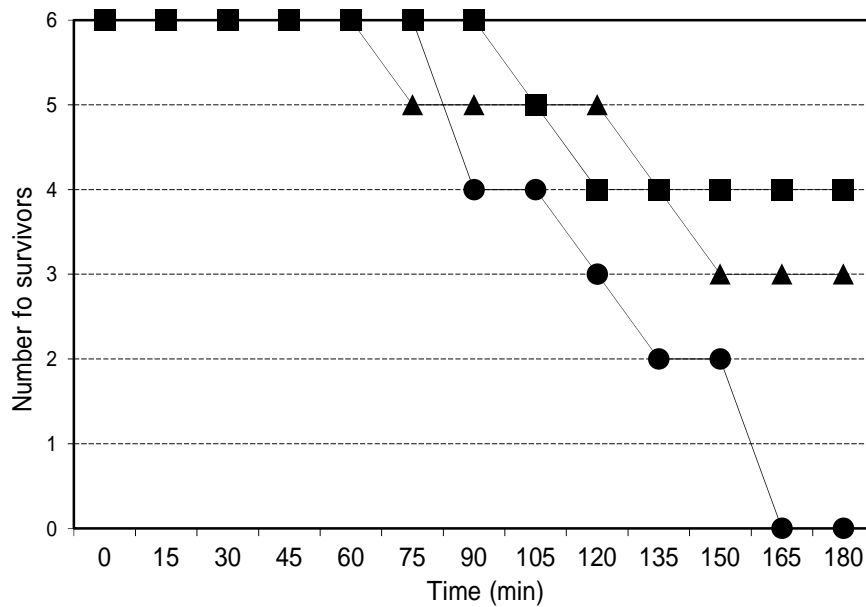


Figure 3. Life table analysis throughout the experiments. *Group 1* (squares), whole blood administration; *Group 2* (triangles), half-diluted blood administration; *Group 3* (circles), normal saline solution administration. Cumulative survival (Kaplan–Meier) showed a better survival rate in *Group 1* than in *Group 3* ($p = 0.052$).



引用文献

1. Takasu A, Ando S, Minagawa Y, Yamamoto Y, Sakamoto T. Improved survival time with combined early blood transfusion and fluid administration in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma* 2010;68:312-316.
2. Nishi K, Takasu A, Shiozaki H, Yamamoto Y, Sakamoto T. Hemodilution as a result of aggressive fluid resuscitation aggravates coagulopathy in a rat model of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:808-812.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masahide Sakaue, Akira Takasu	4. 巻 1
2. 論文標題 Effects of temporary blood administration on dysoxia and survival in a rat uncontrolled hemorrhagic shock model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin OMPU	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 阪上正英, 高須 朗
2. 発表標題 危機的出血性ショックにおける早期輸血の有用性について-ラット持続性出血性ショックモデルでの実験的検討-
3. 学会等名 第49回日本救急医学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------