

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学領域麻酔・疼痛制御医学教育研究分野 氏名 菅沼 拓也
<p>(論文題目)</p> <p>Changes in the Initial Distribution Volume of Glucose in Endotoxin-induced Septic Pig Models (ブタ敗血症モデルにおけるブドウ糖初期分布容量の経時的変化について)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【序論】</p> <p>ブドウ糖初期分布容量(以下 IDVG)は中心部細胞外液量を示し、心臓前負荷の指標となることが報告されている。しかし、敗血症患者において心臓前負荷を反映するか否かは分かっていない。本研究はエンドトキシン (ET) 誘発敗血症モデル豚において IDVG の経時的変化を調べ、IDVG が心臓前負荷の指標になり得るかを検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>豚 13 頭を、ET による IDVG の経時的変化を測定する群 (ET 群)、コントロール群 (C 群)、ET 投与後に乳酸リンゲル液による輸液蘇生を行った群 (RL 群) の 3 群に分けた。IDVG は 2g のブドウ糖を静脈内投与し、投与前、投与後 3, 4, 5, 7 分に採血し、血糖の減衰曲線を 1 コンパートメントモデルに当てはめて算出した。測定は IDVG index (IDVG/Kg) の他、心拍出量 (CO)、その他の心臓前負荷の指標として胸腔内血液容量 (ITBV)、一回拍出量変化 (SVV)、脈圧変動変化 (PPV)、中心静脈圧 (CVP)、乳酸などを測定した。統計には反復測定分散分析、Dunnett's test、Newman-Keuls test を用い、p 値 < 0.05 を有意とした。</p> <p>【結果】</p> <p>ET 群において IDVG index は ET 投与 1 時間後有意に低下し 2 時間後には再び上昇し、4 時間後以降、CO、収縮期血圧とともに有意に低下した。乳酸は 4 時間後以降有意に増加した (Fig.1&Table1)。また、ET 投与 4 時間で ITBV は有意に減少し、SVV、PPV は増加したが、CVP に有意な変化はなかった (Fig.2&Table1)。C 群では CO、IDVG index などに変化はなかった (Fig.1,2&Table1)。RL 群では、輸液蘇生後 IDVG index、ITBV、CO は有意に増加したがその効果は 1 時間後には消失していた (Fig.3&Table2)。</p> <p>【考察】</p> <p>IDVG は ET 投与後 4 時間の敗血症性ショックとなった時点で CO と共に、有意に低下することが判明した。ET が血管透過性を亢進させ循環血液量の減少を引き起こすことは、Brigham らによって報告されている。また、鈴木らは犬動物実験で、ヒスタミン (His) による血管外タンパク漏出と血管内脱水を IDVG で評価可能であることを報告している。さらにこの実験では、同時にインドシアニンググリーン (ICG) を用いて血漿量 (PV-ICG) も測定し、PV-ICG/IDVG 比が His 投与により増加することを報告した。ICG はアルブミンと結合し血管外へ漏出するため、測定された PV-ICG は実際の血漿量を過剰評価したと考えられ、血管外を含む中心部細胞外液量を示す IDVG との比を取ることで、血管透過性を評価できる可能性を示唆した。また、堺らは犬動物実験において ET 投与後に PV-ICG/IDVG 比が上昇することを示し、PV-ICG と IDVG の同時測定で血管透過性が評価できることを報告した。しかし、我々の ET 誘発敗血症モデルにおける経時的な IDVG の検討で、ET による炎症は血管透過性に伴う血管内脱水のみならず、中心部細胞外液量も減少させ、IDVG 自体が減少することが分かった。また、鈴木らの His 実験、堺らの ET 実験の結果を後方視的に見ると、IDVG そのものが減少しており、今回の我々の豚での実験結果と一致することが判明した。</p>	

さらに我々の実験で IDVG は輸液蘇生により、CO と共に増加することも判明した。しかし、その効果は負荷後 1 時間以内に消失した。Sevensen らは、急速負荷した晶質液は 1 時間で間質へ移行し、前負荷の増加効果は 1 時間以内に消失すると羊の動物実験で示している。我々と Sevensen らの研究結果は同様に、晶質液による心臓前負荷の増量効果は長くは続かないことを表すと考えられた。更に IDVG が中心部細胞外液量を反映することを考えると、負荷された晶質液は 1 時間で間質へ移行したが、その場所は中心部細胞外液ではなく前負荷に関係しない浮腫などの末梢の細胞外液へ移行したことが示唆された。

その他の心臓前負荷の指標を見てみると、ET 投与 4 時間後 ITBV は減少し、SVV、PPV は増加した。これらも血管拡張と血管透過性亢進による前負荷の減少を反映したと思われる。更に、輸液負荷により ITBV は増加し、心拍数、PPV は減少している。中村らは脱血輸液負荷の動物実験において IDVG は ITBV と正の線形相関があったことを報告している。我々の実験で、ET 投与直後など IDVG が必ずしも CO と並行して変化しなかったが、ITBV は経過中 CO と類似した変化を見せた。ET 投与直後 IDVG が CO と異なる変化をした理由として、急激な血管拡張による中心部細胞外液量の減少と交感神経の緊張、敗血症による心筋障害、更に血圧維持を目的としたドブタミンの使用など心臓前負荷以外の CO に影響する因子の存在が考えられた。一方、ITBV 算出の計算式には CO 値が含まれ、両者の間には「mathematical coupling」が存在することが知られている。以上から、敗血症モデルにおいて IDVG は ITBV よりもより純粋に心臓前負荷を反映していると考えられた。

さらに IDVG は PPV と逆相関の関係にある。しかし、SVV や PPV は人工呼吸器下で自発呼吸がなく、不整脈がない患者でしか使用できないという制限がある。IDVG は患者の心機能や不整脈の有無に関わらず、重症患者の心臓前負荷を評価できるという点において、SVV や PPV などの動的指標よりも広く使用できる可能性があると考えられた。

【結語】

IDVG は ET により誘発された敗血症性ショック時に減少し、輸液負荷後に増加を示した。IDVG は中心部の細胞外液量を反映し、敗血症における心臓前負荷の指標となることが示唆された。