

氏名(本籍)	徳永千穂(福岡県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第2366号		
学位授与年月日	平成20年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Albumin resuscitation improves ventricular contractility and myocardial tissue oxygenation in rat endotoxemia (敗血症における心機能低下と心筋組織低酸素に対するアルブミン輸液療法の効果)		
主査	筑波大学教授	医学博士	川上 康
副査	筑波大学講師	博士(医学)	小田 竜也
副査	筑波大学講師	博士(医学)	酒井 俊
副査	筑波大学講師	博士(医学)	高橋 伸二

論文の内容の要旨

(目的)

集中治療において、重症敗血症は最も頻度の高い死亡原因であり、なかでも敗血症に続発する多臓器不全、特に心機能障害は予後に重大な影響を及ぼす。近年、感染症に起因する全身性炎症反応によってもたらされる微小循環障害による組織低酸素が敗血症・多臓器不全の病態生理に関与する可能性が考えられている。一方、Early goal-directed therapy と呼ばれる敗血症患者に対する輸液を中心とした初期治療プロトコールが、重症敗血症患者の予後を改善させることが知られている。しかしながら、その機序は不明である。

研究者所属研究室では、これまでに敗血症ラットから分離培養された心筋細胞の収縮力は敗血症で抑制されるが、アルブミンを用いた輸液療法により改善することを *in vitro* の研究より明らかにしている。加えて、敗血症動物モデルにおいて、アルブミン製剤による輸液療法が、骨格筋レベルでの組織低酸素を改善したとの報告もあり、敗血症における輸液療法のなかで、特にアルブミン投与が心機能をより改善させる効果があり、組織低酸素の改善が原因である可能性が示唆された。

そこで敗血症モデルラットにおいて、アルブミン輸液療法が心収縮力低下と心筋組織低酸素を改善させることを仮説とし、これらを *in vivo* において証明することを本研究の目的とした。

(対象と方法)

雄 Sprague-Dawley ラットを無作為に、1; 対照群(非敗血症) (n = 8), 2; 敗血症群 (n = 8), 3; 敗血症 + 5% アルブミン (10ml/kg) 輸液療法群 (n = 6) の3グループに分けた。ラット敗血症モデルは LPS (Lipopolysaccharide) 10mg/kg を腹腔内投与し作成した。対照群には LPS と同量の生理食塩水を腹腔内投与した。輸液療法群では、LPS 腹腔内投与5時間後にアルブミンを投与した。すべてのグループで LPS もしくは生理食塩水の腹腔内投与6時間後に心機能および心筋組織酸素濃度を測定した。心収縮力の指標として Maximum endsystolic elastance (Emax) を使い、Miller マイクロカテーテルを左心室内に挿入することにより *in vivo* で心機能を評価した。心筋組織酸素濃度は、酸素測定プローベを心筋内に直接挿入し測定した。さら

に細胞レベルでの組織低酸素の評価は、摘出心臓組織から RNA を抽出し、低酸素誘導因子：Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α の遺伝子解析を RT-PCR を用いて行った。

(結果)

E_{max} は対照群で 5.9 ± 0.8 mmHg/ μ l に対して、敗血症群では 3.1 ± 0.4 mmHg/ μ l と有意に減少した ($P < 0.05$)。アルブミン輸液療法群では E_{max} は 7.0 ± 1.2 mmHg/ μ l と敗血症群に比較して有意に改善した ($P < 0.05$)。心筋組織酸素濃度は対照群で 10.1 ± 0.9 mmHg に対して、敗血症群では 4.7 ± 0.6 mmHg と有意に低下していた ($P < 0.05$)。アルブミン輸液療法群では心筋組織酸素濃度は 9.0 ± 1.4 mmHg と敗血症群に比較して有意に改善した ($P < 0.05$)。HIF-1 α は対照群 0.5 ± 0.1 と比較して、敗血症群 4.1 ± 0.5 と約 8 倍に上昇していた ($P < 0.05$)。アルブミン輸液療法群では HIF-1 α は 2.4 ± 0.2 であり敗血症群と比較して 43% の減少を認め、組織酸素濃度と同じ傾向を示した ($P = 0.09$)。

(考察)

LPS を用いたラット敗血症モデルにおいて、*in vivo* で心収縮力の低下および心筋組織酸素濃度の低下が認められた。さらに、敗血症は心筋組織内の低酸素誘導因子遺伝子の発現を誘導しており、細胞レベルでの心筋組織低酸素の存在が示唆された。アルブミン輸液療法は低下した心収縮力を回復させ、かつ心筋組織酸素濃度を上昇させた。細胞レベルでの組織低酸素にも改善傾向が認められた。以上より、敗血症におけるアルブミンを用いた輸液療法は、心筋組織低酸素を改善させることにより、心機能を回復する事に寄与する事が示唆された。さらに、アルブミン輸液療法が心収縮力を改善させることは、Early goal-directed therapy の予後改善効果の一因である可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、敗血症モデル動物を用いて、敗血症では心収縮力と心筋組織の酸素濃度が低下すること、およびアルブミン輸液療法が心収縮力と心筋組織低酸素を改善することを明らかにした。また、敗血症ではアルブミン輸液療法による心筋組織酸素濃度の改善が心収縮力の回復に寄与することを示唆した。敗血症の新しい治療法につながる興味深い結果であり、価値ある論文である。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。