

◆会長賞選考セッション

◆会長賞選考セッション1 臨床

1-1

重症患者に対する内因性脂質代謝と呼吸商を指標とした個別化栄養療法の可能性

愛知医科大学医学部 救急集中治療医学講座

苛原 隆之、勝木 竜介、梶田 裕加、寺島 嗣明、田邊すばる、平山 祐司、
甲斐 貴之、大石 大、津田 雅庸、渡邊 栄三

【背景】 重症患者の急性期栄養療法においては間接熱量測定の使用が推奨されているが、その具体的な活用法については不明瞭な部分も多い。本研究では間接熱量測定を用いて重症患者の急性期栄養代謝動態を調べ、個別化栄養療法としての活用法を見出すことを目的とした。

【方法】 対象は愛知医科大学病院救急ICUに入室した18歳以上の患者で、人工呼吸器に代謝モニターを装着し間接熱量測定を行い、得られた測定値と炎症指標等の関係を解析した。

【結果】 急性期（入室3日目）までの測定を行った40例（敗血症20例、外傷20例）の解析では、消費エネルギー（EE）は平均値1749kcal/日で推算式と概ね同等であった。呼吸商（RQ）は入室後48時間で最小値（0.64）、脂質酸化量（FAO）は最大値（158mg/kg/min）を示した。全てのデータがCRPと有意な相関があり、特にRQとFAOは強い負と正の相関をみとめた（ $p < 0.0001$ ）。また肥満（BMI ≥ 25 ）は痩せ（BMI ≤ 20 ）に比してFAOが有意に高値を示した（ $p = 0.0014$ ）。次に入室2～3日目のRQと炎症反応の推移に着目すると、RQは上昇する傾向があり、PCTは有意に低下していた（ $p = 0.003$ ）。亜急性期（7～10日）までの測定を行った10例についてもRQは平均0.73から0.83に有意に上昇し（ $p = 0.004$ ）、PCTは有意な低下を示した（ $p < 0.0001$ ）。

【結論】 本研究から、内因性脂質代謝亢進によるFAOの上昇とRQの低下が急性期の炎症の強さの指標となりうることが示唆された。亜急性期にかけてもRQの推移は炎症指標と逆相関しており、逆に言えばRQの上昇が炎症の低下し始めを示唆しているともいえる。値としては内因性脂質代謝からタンパク質や糖質の利用へ移行し始める0.75～0.8あたりが栄養療法において守りから攻めに転ずるターニングポイントかもしれない。炎症のピークアウトと外因性エネルギー供給の利用可能性の指標として内因性脂質代謝とRQを活用することが有用であり、個別化栄養療法の一助となる可能性がある。

KEY WORDS：間接熱量測定、呼吸商、個別化栄養療法

MEMO

◆会長賞選考セッション1 臨床
1-2

外傷性 DIC における JAAM と JAAM-2 スコアの比較 ～ SIRS の臨床的意義を再考する～

佐賀大学医学部 救急医学講座
小網 博之、阪本雄一郎

【背景】 外傷性 DIC は本邦での死亡率が 30% 以上と予後不良である。診断には急性期 DIC 診断基準 (JAAM DIC) が多用されるが、近年 SIRS スコアを除外した新基準 (JAAM-2 DIC) の臨床的妥当性が敗血症で報告された。しかし外傷における有用性は不明であり、今回我々は外傷性 DIC の転帰予測における JAAM-2 DIC スコアの有用性を評価した。

【方法】 単施設後方視研究として 2013 年から 2017 年に当院救急搬送され救急外来で粘弾性検査 (ROTEM) を測定した外傷患者 164 例から、非入院患者やデータ欠損を除外した 144 例を解析対象とした。JAAM DIC と JAAM-2 DIC スコアの有無でそれぞれ単変量解析を行い、各スコアと関連の強い因子を比較した。また生存分析を行い臨床転帰との関連を評価し、各 DIC スコアの 28 日死亡や大量輸血の予測能を評価した。

【結果】 144 例中、JAAM・JAAM-2 とともに陽性は 52 例 (36.1%)、ともに陰性は 45 例 (31.3%)、JAAM-2 陽性かつ JAAM 陰性は 47 例 (32.6%) だった。単変量解析では、患者背景や重症度は両群で DIC の有無による傾向が類似していたが、JAAM 陽性は抗血小板薬内服 ($P=0.038$)、SOFA-CNS ($P=0.034$)、ROTEM の EXTEM の LI60 ($P=0.002$) と有意差を認め、JAAM-2 陽性は AIS- 腹部 ($P=0.003$)、AIS- 四肢 ($P=0.001$)、24 時間以内の手術 ($P=0.012$) と有意差を認めた。生存分析では JAAM DIC 陽性は予後不良と有意に関連した (Log-rank; $P=0.0004$) のに対し、JAAM-2 DIC 陽性は有意傾向のみだった ($P=0.087$)。生存退院に対する JAAM 単独モデルの AUC は 0.853 (95%CI: 0.72-0.93)、JAAM-2 単独モデルは 0.818 (0.70-0.90) で有意差なし ($P=0.334$)。JAAM-2 と SIRS スコア組合せモデルの AUC は 0.846 (0.65-0.94) と予測能向上を示した。

【結論】 JAAM-2 スコアは死亡予測や大量輸血において高い予測能を示すものの、JAAM スコアと比較して関連性はやや弱かった。JAAM スコアに含まれる SIRS 要素が外傷患者の転帰予測に付加的価値をもつ可能性が示唆された。

KEY WORDS : 外傷性 DIC、JAAM-2 DIC スコア、SIRS

◆会長賞選考セッション1 臨床
1-3

LDL コレステロールのクリアランス低下と敗血症性ショックの死亡率上昇は因果的に関連する

The University of British Columbia, Center for Heart and Lung Innovation¹

千葉大学大学院医学研究院 救急集中治療医学²

高橋 希^{1,2}、Kyle R. Campbell¹、島田 忠長²、中田 孝明²、Keith R. Walley¹

【背景】 リポ多糖などの病原体脂質毒素は低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) 内に含まれているが、敗血症性ショックにおける死亡率に対する LDL-C の因果効果は不明である。我々は、クリアランスと産生のバランスによって決まる LDL-C レベルが、敗血症性ショックの 28 日死亡率に因果的に寄与しているかどうかを調べた。

【方法】 敗血症性ショックを発症した日本人患者 614 名の LDL-C レベルと遺伝子型を測定した。15 万人を超える日本人参加者の GWAS 要約統計を使用し、感染前の LDL-C レベルを遺伝的に予測した。因果推論の手法である二標本メンデルランダム化を使用し、感染前の予測 LDL-C レベルと 28 日死亡率の因果関係を評価した。さらに LDL-C のクリアランスと生成が根本的なメカニズムであるかどうかを判断するために、PCSK9 遺伝子型 (LDL-C クリアランスと関連) と HMGCR 遺伝子型 (LDL-C 生成と関連) を使用して分析を繰り返した。

【結果】 感染前の予測 LDL-C レベルは、敗血症性ショック発症時の測定レベルよりも有意に高かった (141mg/dL 対 40mg/dL, $P<0.001$)。感染前の予測 LDL-C レベルが高いことは、28 日死亡率の増加と因果関係があった (ハザード比 2.78, $P=0.039$)。LDL 受容体を介して LDL-C のクリアランスを高める PCSK9 遺伝子変異 (遺伝的に近似した PCSK9 阻害剤治療) は死亡率の低下と関連していた ($P=0.003$) のに対し、LDL-C 産生を減少させる HMGCR 遺伝子変異 (遺伝的に近似したスタチン治療) は敗血症性ショックによる死亡率の低下とは関連しなかった (逆の効果, $P=0.039$)。感染前の LDL-C レベルが高いと予測されることと死亡率の上昇との関連性を左右する 2 つの主な遺伝子変異は、アポリポタンパク質遺伝子 (APOB100-rs13306206 および APOE-rs7412) に存在し、LDL-C が LDL 受容体に結合する際に関与するアポリポタンパク質であった。

【結論】 LDL-C のクリアランスが低いことが、遺伝的に予測される感染前の LDL-C レベルの高さと敗血症性ショックによる死亡率の上昇との因果関係を説明した。対照的に、LDL-C 産生が高いことはこの関係を説明できない。これらの結果は、LDL-C 内に運ばれる病原体脂質毒素の LDL 受容体を介したクリアランスの低下が、敗血症性ショックによる死亡率の上昇の原因である可能性があることを示唆している。LDL-C 内に運ばれる病原体脂質毒素のクリアランスを高める戦略は、敗血症性ショックの結果を改善する可能性がある。

KEY WORDS : LDL コレステロール、敗血症性ショック、PCSK9

◆会長賞選考セッション1 臨床

1-4

胃管再建困難な食道癌手術での頸部吻合における空腸再建と結腸再建の比較

日本医科大学 消化器外科¹、日本医科大学千葉北総病院 外科・消化器外科²、
日本医科大学武蔵小杉病院 消化器外科³

小森 啓正¹、保田 智彦²、松田 明久¹、萩原 信敏¹、三島 圭介³、
松谷 毅³、渡邊 昌則²、中村 慶春²、吉田 寛¹

【緒言】 食道癌に対する食道亜全摘では、再建臓器の第一選択が胃管であり、胃管再建が困難な場合、空腸または結腸が再建臓器として用いられる。対象の希少性から両再建臓器を比較した研究はこれまで僅かであり、どちらの再建臓器を用いた手術が、短期予後において優れているかは不明である。

【方法】 日本医科大学付属の4病院で2010年1月から2023年3月までに、食道癌に対する食道亜全摘術とともに、胃管再建が困難なために空腸または結腸を再建臓器に用いて一期的に頸部吻合を行った患者を対象とし、空腸群と結腸群におけるClavien-Dindo Grade (CD) 3以上の合併症 (CD $\geq$ 3)、縫合不全 (AL)、肺炎、再建臓器壊死 (GN)、再手術、在院死亡などの短期予後を比較した。さらに2024年11月までに公開された研究論文と自験例を用い、この手術における縫合不全についてメタ解析を行った。

【結果】 食道亜全摘術とともに、空腸または結腸を用いて頸部吻合を行った食道癌患者29例の年齢(中央値)は70歳、男女比は28:1であり、上腹部消化管手術歴は34.5%、同時胃切除は58.6%、胸腔鏡手術は86.2%、血管吻合75.9%であった。空腸群(16例)では結腸群(13例)と比較して血管吻合術が多く(P=0.001)、結腸群では同時胃切除が多かったが(P=0.029)、その他の背景は2群で同様であった。空腸群と結腸群の術後成績はそれぞれCD $\geq$ 3 (62.5% vs 69.2% (P=1))、AL (31.3% vs 46.2% (P=0.466))、肺炎 (31.3% vs 46.2% (P=0.466))、GN (6.3% vs 0% (P=1))、再手術 (12.5% vs 15.4% (P=1))、在院死亡 (6.3% vs 7.2% (P=1))であった。メタ解析には空腸群64例(37.6%)と結腸群106例(62.4%)が含まれ、縫合不全は空腸群で20.3%、結腸群で29.2%であり、空腸群で少なくなる傾向があった(オッズ比: 0.49, 95%CI: 0.22-1.10, P=0.08)。サブグループ解析で、血管吻合を伴う空腸群は結腸群と比べ縫合不全が少なくなる傾向があったが(オッズ比: 0.42, 95%CI: 0.17-1.07, P=0.07)、血管吻合を伴わない空腸群ではこの傾向が見られなかった(オッズ比: 0.74, 95%CI: 0.11-5.09, P=0.76)。

【考察・結語】 自験例では、胃管再建困難な食道癌手術における頸部吻合の短期予後について、空腸再建と結腸再建で同等であった。自験例とともにこれまでの研究論文を用いたメタ解析では、血管吻合を用いた空腸再建は、結腸再建より縫合不全が減少する傾向があったが、有意差は認めなかった。食道癌手術における縫合不全は、短期予後のみならず長期予後に影響することが報告されており、今後大規模な研究での検証が望まれる。

KEY WORDS: 食道癌手術、胃管再建困難、再建臓器

◆会長賞選考セッション1 臨床
1-5

バイスタンダー AED 後の院外心停止に対するエピネフリン投与と神経学的転帰 - 全国規模後ろ向き観察研究 -

和歌山県立医科大学 救急・集中治療医学講座¹、明治国際医療大学 救急救命学講座²、東京理科大学³

久保 敦士^{1,2}、平出 敦²、篠崎 智大³、柴田 尚明¹、宮本 恭兵¹、田村 志宣¹、井上 茂亮¹

【背景】 院外心停止（OHCA）において、バイスタンダーによる自動体外式除細動器（PAD）の使用は、神経学的転帰の改善と生存率向上に寄与する。しかし、PAD 後の救急隊によるエピネフリン投与が神経学的転帰に及ぼす影響は依然として不明である。本研究では、日本全国の OHCA 患者を対象としたウツタインレジストリのデータを用い、PAD 後のエピネフリン投与が1ヶ月後の神経学的転帰に及ぼす影響を評価した。

【方法】 2005 年から 2021 年にウツタインレジストリに登録された 2,059,417 例の OHCA 患者のうち、PAD が適用された 11,629 例（0.56%）を解析対象とした。救急隊到着時の初期波形に基づき、ショック適応群（38.6%）とショック非適応群（61.4%）に分類した。傾向スコアマッチングを用いて交絡因子を調整し、主要評価項目を1ヶ月後の良好な神経学的転帰（CPC1 または 2）、副次評価項目を生存率および自己心拍再開（ROSC）率とした。

【結果】 エピネフリン投与は、1ヶ月後の良好な神経学的転帰の低下と関連していた。ショック適応群では、エピネフリン投与群の良好な神経学的転帰率は 14.7% で、非投与群の 41.1% より有意に低下していた（OR 0.24、95% CI 0.19-0.31）。ショック非適応群でも、エピネフリン投与群の転帰率は 3.6% と、非投与群の 10.8% より低かった（OR 0.31、95% CI 0.23-0.42）。ROSC 率については、ショック適応群ではエピネフリン投与により低下（23.3% vs. 50.4%、OR 0.29、95% CI 0.24-0.36）したが、ショック非適応群では増加（25.5% vs. 18.3%、OR 1.52、95% CI 1.29-1.80）した。

【結論】 PAD 後のエピネフリン投与は、神経学的転帰の改善につながらず、特にショック適応群ではその有益性が認められなかった。一方で、ショック非適応群においては ROSC 率の上昇と関連していたが、神経学的転帰の改善には寄与しなかった。本研究の結果は、OHCA に対する救急医療のプロトコルの再評価が必要であることを示唆し、エピネフリンの適用基準や投与タイミングの最適化が今後の課題である。

KEY WORDS：院外心停止、バイスタンダー AED、エピネフリン

◆会長賞選考セッション2 基礎
2-1

MPLA プレコンディショニングは放射線複合熱傷モデルの急性期死亡率を劇的に改善する

防衛医科大学校 免疫・微生物学講座¹、防衛医科大学校病院 救急部²、
埼玉医科大学 麻酔科学講座³

山田 浩平^{1,2}、齋藤 雅史¹、Kearney M Bradley¹、末松 良平¹、
森 和真¹、加藤 梓^{1,3}、中島 正裕¹、中島 弘幸¹、木下 学¹

【背景】 近年、国際情勢の変化に伴い、原子力発電所等における大規模な人為災害のリスクが高まっている。このような事態の際には、放射線被曝と熱傷が合併する放射線複合熱傷（Radiation Combined Burn, RCB）の発生が予想される。

広範囲熱傷では、血管拡張や血管透過性亢進により血管内脱水が生じ、「熱傷ショック」を生じ得る。RCB では、全身被ばく（Whole Body Irradiation, WBI）との未知の相互作用により病態がさらに増悪すると言われており、RCB に対する有効な治療法の確立、および RCB で重症化する機序の解明が求められる。

LPS の活性部位を用いた合成体である MPLA（Monophosphoryl Lipid A）を極少量・複数回投与する MPLA プレコンディショニングにより、過剰な炎症反応の抑制やマクロファージの貪食能亢進が起こることが知られている。

本研究では、RCB モデルを作成し、MPLA プレコンディショニングの救命効果を検討した。

【方法】 生後 8～10 週の C57BL/6J 雄マウスに X 線（6 Gy, 0.4 Gy/min）を照射し、1 時間後に体表面積 20% のⅢ度熱傷を受傷させ、RCB モデルを作成した。MPLA 群（MPLA+）には受傷 4 日前と 3 日前に 10 μ g の MPLA（0.5 mL の生理食塩水で希釈）を腹腔内投与し、その後 2 日間の無治療期間を設けた。対照群（MPLA-）には同量の生理食塩水を投与した。すべてのマウスに受傷直後、輸液蘇生として 0.5 mL の生理食塩水を腹腔内投与した。30 日生存率、受傷後急性期の血算、血中サイトカイン・ケモカイン等を評価した。

【結果】 MPLA- 群では 48 時間以内に 70%、30 日以内に 90% が死亡した。MPLA+ 群では 48 時間以内の死亡はなく、30 日死亡率は 20% であった（log-rank test, $p < 0.01$ ）。熱傷のみ、WBI のみの群では死亡例はなかった。受傷 6 時間後の血中 KC および MCP-1 は MPLA+ 群で有意に低値だった。また、MPLA+ 群では MPLA- 群に比べてヘマトクリット値が有意に低下していた（平均値 59.8% vs. 68.8%, $p = 0.01$ ）。

【結論】 MPLA プレコンディショニングは、RCB の急性期死亡を劇的に改善した。その作用機序として、炎症抑制による血管内脱水を軽減し、熱傷ショックを改善することが示唆される。MPLA は RCB の新たな治療戦略として有望である。

KEY WORDS：熱傷ショック、MPLA プレコンディショニング、放射線複合損傷

◆会長賞選考セッション2 基礎
2-2

ラット出血性ショックモデルに対する輸血蘇生における水素ガス吸入効果

慶應義塾大学 救急医学¹

大阪医科薬科大学 救急医学教室²

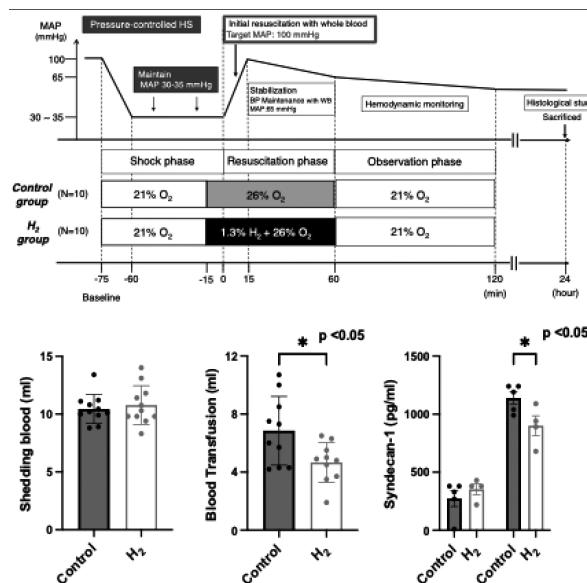
矢島慶太郎¹、松岡 義¹、多村 知剛¹、鈴木さゆり¹、松村 一希¹、
前島 克哉¹、垣内 大樹¹、山川 一馬²、本間康一郎¹、佐々木淳一¹

【背景】出血性ショック（HS）では、輸血蘇生が救命の鍵となるが、虚血再灌流（IR）傷害や輸血関連副作用等への対応も要する。IR 障害を軽減する水素（H₂）ガスを応用し、HS・輸血蘇生において、H₂吸入の輸血量減少効果の検証を本研究の目的とした。

【方法】S-D ラット（N=20）を H₂ 群（1.3% H₂、26% O₂）、Control 群（26% O₂）に分け、pressure controlled HS [平均動脈圧（MAP:30mmHg）] を 60 分間維持後、MAP100mmHg を目標に輸血蘇生を施行した。試験ガス吸入は蘇生開始 15 分前～蘇生開始 1 時間後まで行った。実験終了 24 時間後に臓器を採取した。主要評価項目を蘇生輸血量、副次評価項目を血行動態、Syndecan-1（Syn-1）値、臓器組織学的評価とした。

【結果】ショック期における脱血量は両群で同等であったが、蘇生輸血量は H₂ 群で有意に少なかった。蘇生後の血行動態は H₂ 群でも良好に保たれており、蘇生 2 時間後の Syn-1 値の上昇は有意に抑制された。Control 群で認められた虚血再灌流障害所見（肝：類洞拡大、腎：尿管構造の崩落、腸：絨毛構造の脱落）は、H₂ 群の組織では認められなかった。

【結論】H₂ ガス吸入は、出血性ショック・輸血蘇生時の IR による内皮障害を軽減し、輸血量を減少させ、主要臓器障害の発症も抑制していた。



KEY WORDS：出血性ショック、虚血再灌流障害、水素（H₂）ガス

◆会長賞選考セッション2 基礎
2-3

羊水塞栓症ではアナフィラクトイド反応と血管内皮障害が相互作用し心肺虚脱と消費性凝固障害が急速に進行する

防衛医科大学校病院 産科婦人科¹、

防衛医科大学校 生理学講座、外傷研究部門、病態病理学講座、免疫微生物学講座²、

埼玉医科大学 総合医療センター 産科麻酔科³

大塚 由花¹、萩沢 康介²、西村 想子¹、佐々 瑠花²、金子 恒樹³、

宮本 守員¹、照井 克生³、佐藤 仁哉²、木下 学²、高野 政志¹

【背景と目的】羊水塞栓症は妊産婦死亡の原因の一つであるが、病態の詳細は不明である。今回、心肺虚脱と凝固障害が同時進行するメカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】妊娠末期のウサギ (n=34) を帝王切開し、羊水を採取した。羊水 (1.8 ~ 2.3 ml/kg) を大腿静脈から単回投与した。羊水投与後、大腿動脈で観血的血圧測定を行い、経胸壁超音波で上行大動脈の血管抵抗係数を測定した。併せて経時的に血液検体を採取した。60 分間の観察後に犠死させ (死亡群は死亡時)、肺・腎・肝・脾・子宮を採取し病理組織学的評価を行った。

【結果】羊水投与による急性期死亡率は 55.9% (n=19) であった。生存例のうち羊水投与後 3 分で shock に陥ったが回復した血圧低下群 (n=7) は、血圧安定群 (n=8) と比較し、死亡群と同様に血管抵抗が有意に低下した。死亡群は羊水投与 2 分後に血小板第 4 因子、シンデカン-1 が著明に上昇し、5 分後には IgE とヒスタミンが著明に上昇し血行動態の破綻を来した。全ての群において、血小板数、フィブリノゲン値は羊水投与により著明に低下し、組織評価で各臓器に炎症細胞浸潤を伴う播種性血管内凝固を確認した。

【結語】羊水塞栓症病態の超急性期にはアナフィラクトイド反応とともに血小板活性化を起点とした血管内皮障害が連関して発生し、循環動態破たんと消費性凝固障害が急速に進行することが明らかとなった。

羊水塞栓症モデルにおける超急性期の凝固障害と病態因子						mean ± SE
羊水投与後経過時間 各群		baseline	2分	5分	10分	15分
血小板第4因子 (ng/mL)*	血圧安定 n=8	13.0 ± 0.7	11.3 ± 1.2 (n=6)	12.9 ± 1.1 (n=6)		14.8 ± 1.1
	血圧低下 n=7	11.2 ± 0.9	9.3 ± 0.6 (n=5)	11.7 ± 3.2 (n=5)		11.1 ± 0.7
	死亡 n=14	13.3 ± 1.3	19.4 ± 3.0* (n=11)	26.6 ± 2.4** (n=11)	22.8 ± 3.7 (n=4)	
	control n=3	10.4 ± 1.6	12.7 ± 1.5	12.2 ± 1.4		9.3 ± 1.4
シンデカン-1 (ng/mL)*	血圧安定 n=8	6.3 ± 0.7	6.2 ± 1.0 (n=6)	6.7 ± 0.9 (n=6)		7.3 ± 0.7
	血圧低下 n=7	6.8 ± 0.7	6.3 ± 0.5 (n=5)	7.2 ± 0.5 (n=5)		6.5 ± 0.5
	死亡 n=14	7.9 ± 0.7	12.8 ± 2.0* (n=10)	18.4 ± 3.0** (n=10)	17.4 ± 3.9* (n=7)	
	control n=4	4.9 ± 0.9	5.0 ± 0.7	4.7 ± 0.8		4.7 ± 0.7
IgE (ng/mL)*	血圧安定 n=8	2.4 ± 0.6	1.5 ± 0.3 (n=6)	1.4 ± 0.2 (n=6)		1.6 ± 0.2
	血圧低下 n=7	1.4 ± 0.1	0.9 ± 0.1 (n=5)	0.9 ± 0.1 (n=5)		1.1 ± 0.1
	死亡 n=9	1.8 ± 0.1	3.2 ± 0.7 (n=4)	2.6 ± 0.7 (n=5)	3.7 ± 0.6* (n=5)	
	control n=3	1.3 ± 0.2	1.6 ± 0.1	1.4 ± 0.4		1.6 ± 0.3
ヒスタミン (ng/mL)*	血圧安定 n=8	2.5 ± 0.2	2.0 ± 0.3 (n=6)	2.4 ± 0.2 (n=6)		2.2 ± 0.2
	血圧低下 n=7	2.7 ± 0.5	1.8 ± 0.2 (n=5)	1.7 ± 0.1 (n=5)		2.4 ± 0.4
	死亡 n=14	2.2 ± 0.2	2.5 ± 0.4 (n=10)	3.8 ± 0.7** (n=8)	4.1 ± 0.9 (n=6)	
	control n=4	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.2		1.4 ± 0.2
フィブリノゲン (mg/dL)*	血圧安定 n=6	333.9 ± 32.3	121.5 ± 41.8* (n=4)	153.2 ± 49.9* (n=4)		124.9 ± 33.1**
	血圧低下 n=7	211.0 ± 22.9	131.4 ± 24.7 (n=5)	100.5 ± 16.5* (n=5)		150.8 ± 49.8*
	死亡 n=16	211.2 ± 12.2	28.4 ± 6.2** (n=11)	25.7 ± 4.6** (n=9)	21.1 ± 0.7 (n=2)	
	control n=3	195.0 ± 11.9	174.9 ± 48.9	241.0 ± 45.2		160.2 ± 61.1

control群は2.3ml/kgの生理食塩水を投与

※ 血中クレアチニン濃度 (mg/dL) で補正

*p<0.05, **p<0.01, vs baseline

KEY WORDS：羊水塞栓症、凝固障害、アナフィラクトイド反応

◆会長賞選考セッション2 基礎
2-4

クリニカルシナリオを想定した敗血症モデルラットにおける PICS フェノタイプの包括的解析

横浜市立大学医学部 生体制御・麻酔科学講座¹

昭和医科大学医学部 生理学講座生体制御学部門²

守屋 正道^{1,2}、新倉 怜¹、東條健太郎¹

【背景】 集中治療後症候群（PICS）は、重症疾患の生存者において運動・認知・精神機能の障害を引き起こす重大な問題であるが、病態解析のための動物モデルは未確立である。本研究では、敗血症に対して十分な急性期治療が行われた HIT（High-Intensity Treatment）群と治療がうまくいかなかった LIT（Low-Intensity Treatment）群の2つのクリニカルシナリオを想定した動物モデルを作製し、PICS フェノタイプを解析した。

【方法】 4か月齢の Wistar ラットを使用し、盲腸結紮穿刺術（cecal ligation and puncture: CLP）により敗血症を誘導した。CLP 後4時間の時点で、敗血症モデルを HIT 群（n=10）と、LIT 群（n=10）にランダムに割り付けた。対照として健常コントロール群（C 群、n=4）を設定した。HIT 群は、4時間後に抗菌薬投与、イソフルラン麻酔下で壊死盲腸切除と腹腔内洗浄を実施した。さらに、総頸静脈から血圧に応じた急速輸液を行い、その後自由行動下にて48時間の維持輸液を行った。LIT 群では皮下への輸液投与と抗菌薬投与のみを行った。行動評価は特定の時点（前処置・CLP 後1週・4週）で実施し、運動機能は握力測定を、精神機能はオープンフィールド試験（OF）でのコーナー滞在時間および移動距離を、認知機能は Y 迷路試験での交替行動率を指標とした。

【結果】 生存率は、HIT 群 60%、LIT 群 20%であった。握力は CLP 後に HIT 群・LIT 群ともに顕著な低下を示し、C 群と同等まで回復するのに HIT 群は3週、LIT 群は4週を要した。OF では HIT 群、LIT 群ともにコーナー滞在時間は延長、移動距離は短縮し、特に LIT 群で顕著であった。さらに4週後の Y 迷路試験では LIT 群は平均アーム移動回数が非常に低く評価が困難であったが、C 群の交替行動率 85%に対して、HIT 群では 55%と認知機能の低下が示唆された。

【結論】 LIT 群では運動機能・精神機能の障害が顕著であり PICS の重篤なフェノタイプを再現したが、認知機能の評価は困難であった。一方、HIT 群では運動機能と精神機能の回復が速やかであったが、認知機能障害が持続した。PICS の病態解析のために、これらの動物モデルの特性を適切に理解し、解析に用いる必要がある。

KEY WORDS：集中治療後症候群、盲腸結紮穿刺、リハビリテーション

◆会長賞選考セッション2 基礎
2-5

PIICS モデルマウスにおける二次障害の免疫学的・組織学的特徴

北海道大学大学院医学研究院・医学院 侵襲制御医学分野 救急医学教室¹

北海道大学大学院医学研究院・医学院 病理学講座 腫瘍病理学教室²

大阪医科薬科大学 救急医学教室³

土田 拓見¹、和田 剛志¹、水柿明日美¹、小田 義崇²、田中 信哉²、
茅野 勝英³、山川 一馬³

【目的】 持続性炎症免疫抑制・異化症候群 (PIICS) の病態には多くの因子が関与しており、臨床研究のみで PIICS の病態を解明することは困難である。一方で、基礎研究での PIICS 病態に関する報告も限られる。本研究では、盲腸結紮穿刺 (cecal ligation and puncture: CLP) と、糞便懸濁液腹腔内注射 (fecal suspension intraperitoneal injection: FSI) により PIICS モデルマウスを作製し、PIICS の免疫組織学的特徴を明らかにする。

【方法】 7 週齢 ICR マウス (雄) を用いて、CLP および FSI を first hit として敗血症を誘発させた。2 ヶ月間観察後に second hit としてリポポリサッカライド (LPS) を腹腔内投与した。本研究は、CLP で作成した PIICS モデル (CLP-PIICS)、FSI で作成した PIICS モデル (FSI-PIICS)、および腹膜炎を誘発しない対照群の 3 群を比較した。対照群と、腹膜炎後 2 ヶ月間生存した PIICS 群の計 3 群から各 13 匹を無作為に選択して、second hit 後の生存率を調べた。また、second hit の前後において、3 群からサンプル (血液、肺、肝、腎、脾) を採取した。血液サンプルは Luminex[®] 100/200[™] によるマルチプレックス分析により 27 種のサイトカインを同時測定した。臓器は HE 染色により病理組織学的検討が行われた。

【結果】 second hit 後の死亡は対照群の 4 例のみであり、対照群の生存率は PIICS 群より有意に低かった。病理組織学的評価では second hit 前において、PIICS 群にのみ脾臓のマクロファージ浸潤が観察された。second hit 後においては、全群で肺うっ血が認められた。FSI-PIICS 群にのみ、糸球体の脱落と急性胆管炎の所見が観察された。門脈への好中球浸潤は全群で認められたが FSI-PIICS 群で頻度が高かった。脾臓のマクロファージ浸潤は全群で認められ、FSI-PIICS 群と対照群で顕著であった。また、CLP-PIICS 群では、10 例中 5 例に肉芽腫を伴う膿瘍形成があった。免疫学的評価において、second hit 前の PIICS 各群では、G-CSF、IL-7、CCL-3、CCL-4 などの炎症性サイトカインレベルが高く、IL-13、TGF- β 2 などの抗炎症性サイトカインレベルが低いという類似した特徴を示した。second hit 後の比較では、PIICS 各群で、大半のサイトカイン分泌が抑制されていた。この傾向は CLP-PIICS 群で顕著であった。対照群では、LPS 投与により高い炎症反応が誘導された。

【結語】 腹膜炎により誘導した PIICS マウスでは、持続的な炎症反応が認められた。PIICS 群の再侵襲に対する炎症反応の惹起は対照群に比し乏しかったが、生存率は高かった。腹膜炎の誘発方法によって結果に大きな差は無かったが、CLP-PIICS 群では膿瘍形成が高頻度で認められた。PIICS の病態を明らかにするためには、マウスモデルの特徴や限界を踏まえた研究の蓄積が望まれる。

KEY WORDS : 持続性炎症免疫抑制・異化症候群 (PIICS)、敗血症、腹膜炎

◆会長賞選考セッション2 基礎
2-6

筋萎縮に対するアデノシンーリン酸の効果の検討

順天堂大学大学院医学研究科 救急災害医学

吉原 育実、近藤 豊

【背景・目的】筋萎縮の治療・予防は集中治療患者における社会復帰の観点から、重要な課題の一つである。筋萎縮のなかで敗血症性筋萎縮は高サイトカイン血症が誘因となり敗血症患者の40-70%に併発する。一方で、廃用性筋萎縮は高サイトカイン血症を伴わない病態であり、主に筋組織の不動が誘因で起こる。敗血症性筋萎縮と廃用性筋萎縮は集中治療ではよく遭遇するものの、その病態は異なる。しかしながらいずれも病状の重症化や予後の悪化に影響を与えることが知られており、その治療・予防が必要である。アデノシンーリン酸（Adenosine 5'-Monophosphate：AMP）はプリン作動性シグナルに作用し臓器保護作用を有する。そのため筋組織にも作用する可能性があり、敗血症性筋萎縮ならびに廃用性筋萎縮に対するAMPの効果を検討した。

【方法】実験用マウスC57BL/6（8-10週齢）を用いて、敗血症モデルである盲腸結紮穿孔法（Cecal ligation and puncture: CLP）ならびに廃用性筋萎縮モデルである除神経（Denervation: DN）を実施した。各モデルにおいて、偽手術を施したSham群、CLPもしくはDN群、CLPもしくはDNにAMP処理を施した3群に分けて、AMPの効果を検討した。AMP投与はAMP 0.5mg/gを腹腔内投与し、CLPもしくはDN直後に加え、その後24時間毎に連日投与した。また敗血症モデルでは3群において処置5日目の骨格筋を用いて、RNA-seqによるパスウェイ解析並びにリアルタイムPCRを用いてその遺伝子発現変化を調べた。

【結果】CLP群では、筋タンパク質合成に関与するIGF（インスリン様成長因子）シグナル伝達経路が活性化することが確認された。AMP投与により成長因子であるIGF-1の発現が増加し、筋タンパクの分解や筋萎縮マーカーであるFoxO1やMuRF1の発現が大幅に減少していた。リアルタイムPCRを用いた解析においても、筋萎縮関連遺伝子Atrogin-1およびMuRF1がCLP群で有意に増加（ $P < 0.05$ ）し、AMP投与により減少傾向を示した。一方で、DNによる廃用性筋萎縮モデルではAMPによる明らかな効果は認められなかった。

【考察・結語】敗血症モデルにおいて、AMP投与が筋萎縮を改善することが示唆された一方で、廃用性筋萎縮ではAMP投与による有意な改善を認めなかった。この違いは、敗血症性筋萎縮が全身性の炎症応答や免疫応答の異常によるシグナル伝達に起因すると考えられた。DNによる廃用性筋萎縮モデルでは神経支配の喪失が主因であるため、AMP投与が有効でなかった可能性があるが、今後、更なる研究が必要である。

KEY WORDS：AMP、敗血症性筋萎縮、IGF シグナル伝達経路

◆会長賞選考セッション2 基礎
2-7

敗血症の重症度が骨格筋のオートファジーに与える影響を可視化する

神戸大学大学院 医学研究科外科系講座災害・救急医学分野

防衛医科大学校 免疫微生物学講座

和歌山県立医科大学 救急集中治療医学講座

大野 雄康、斎藤 雅史、中西 信人、井上 茂亮、小谷 穰治

【背景】 敗血症患者の多くに、単なる廃用症候群では説明のできない骨格筋の著しい萎縮が起こる。この敗血症関連骨格筋萎縮は主にタンパク質の異化亢進が原因と考えられており、オートファジー分解系の関与が報告されている。LC3-II はオートファゴソームに局在する有用なマーカータンパク質である。しかし、これまでの報告には敗血症の重症度の違いがオートファジーに及ぼす影響や、LC3-II がオートファジー構造に集積することを示す免疫組織蛍光染色の結果が十分に示されておらず、結論の普遍性に弱さが残っている。

【目的】 1) 敗血症の重症度が、オートファジーに及ぼす影響を LC3-II 発現量を指標に明らかにする。

2) 敗血症マウスの前脛骨筋、および lipopolysaccharide (LPS) を投与した C2C12 筋管細胞における LC3 陽性顆粒を組織学的に評価する。

【方法】 (動物) 8-12 週の雄性 C57BJ6 マウスに 3 種類の濃度の糞便懸濁液 (以下 CS) 0 mg/g, 0.5 mg/g, 1.0 mg/g を腹腔内注射した。処置3日後に前脛骨筋を摘出し LC3 抗体でウエスタンブロットおよび免疫組織蛍光染色をおこなった。

(細胞) C2C12 筋管細胞に 3 種類の濃度の LPS (0 μ g/mL, 0.1 μ g/mL, 1 μ g/mL) を投与し、同上の検討を行った。

(フラックスアッセイ) オートファジーの動的評価を行うために、リソソーム阻害剤 bafilomycin A1 100 nM 存在下 / 非存在下で C2C12 筋管細胞に LPS 1 μ g/mL 投与し LC3-II の発現量を解析した。

【結果】 マウス前脛骨筋および C2C12 筋管細胞において、それぞれ CS および LPS の濃度依存的に LC3-II のタンパク発現量が上昇した。また、免疫組織蛍光染色にてオートファゴソームの形成を示す LC3 陽性顆粒も、マウス前脛骨筋および C2C12 筋管細胞において CS および LPS の濃度依存的に増加した。フラックスアッセイにて、LC3-II の増分は、LPS と bafilomycin A1 を加えた群で最も高かった。

【結語】 マウスの前脛骨筋および C2C12 筋管細胞において、敗血症は重症度依存的に LC3-II 発現量を増加させ、形態学的にも LC3 陽性顆粒が増加した。これらの結果はあわせて、敗血症重症度依存的なオートファジーの活性を示唆する。

KEY WORDS : オートファジー、敗血症、LC3