

## 論文内容の要旨

Relationship between serum nitrite/nitrate (NO<sub>x</sub>) levels in the early phase of septic acute lung injury and the prognosis

(敗血症性急性肺障害発症初期の nitrite/nitrate (NO<sub>x</sub>) 値と予後の検討)

(増田卓之, 高橋学, 小鹿雅博, 松本尚也, 鈴木泰, 遠藤重厚)

(Surgery Today (投稿審査中))

### I. 研究目的

septic acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) は敗血症症候群患者の 25~42% で発症し, ショック状態が持続する場合にさらに増加する. 血圧を低下させるといわれる endothelium dependent relaxing factor (EDRF) の本態が Nitric Oxide (NO) に極めて似ている事が報告され, NO が敗血症性ショック発現に強く関与しているとする研究も多く報告されている. 一方, 最近 ARDS の発症に関しても NO および活性窒素である peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>) の関与が注目されている.

今回, ALI/ARDS 発症初期の NO<sub>x</sub> 値と予後との関係について検討したので報告する.

### II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学救急医学講座が経験した APACHE II score が 15 以上で気管挿管され, かつ ALI/ARDS 診断からおおよそ 3 時間以内に採血可能であった 46 例 (2008-2011 年) について, ヘパリン加のエンドトキシンフリーのシリンジに検体を採取した後, 3000 回転で 40 秒間遠心し platelet rich plasma を分離し, 直ちにエンドトキシン値を測定した. NO<sub>x</sub> 値と TNF- $\alpha$  値の測定までは PRP は -80 度で保存した. エンドトキシン値は Toxinometer (Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan) を用いて比濁時間法で測定した. NO<sub>x</sub> 値は autoanalyser (TCI-NO<sub>x</sub> 1000; Tokyo Kasei Kogyo Co. Ltd, Tokyo, Japan) により自動解析を行った. TNF- $\alpha$  値は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (TFB, Inc, Tokyo, Japan) で測定した. t 検定で有意差検定を行い,  $\chi^2$  検定で群間比較を行った. また生存曲線に log-rank method を使用した.

### III. 研究結果

1. エンドトキシンの陽性率は 60.9% (21/46) であった.
2. P/F ratio, APACHE II score, SOFA score, NO<sub>x</sub> 値, TNF- $\alpha$  値はいずれも ALI 群に対して ARDS 群において有意に高値であったが, endotoxin 値には有意差はみられなかった.
3. ALI 群のエンドトキシン陽性率は 50% (7/14), ARDS 群のエンドトキシン陽性率は 65.6% (21/32) と両群間に有意差はみられなかった. ( $r=0.3230$ )
4. TNF- $\alpha$  値と NO<sub>x</sub> 値間には有意な相関関係を認めた. ( $r=0.7613, p<0.0001$ )
5. エンドトキシン値と TNF- $\alpha$  値間には有意な相関関係は認めなかったが, エンドトキシン値と NO<sub>x</sub> 値間には有意な相関関係を認めた.

6. P/F ratio と NOx 値間には負の有意な相関関係を認めた.
7. 46 症例の 30 日死亡率は 8.7%, 60 日死亡率は 15.2%, 90 日死亡率は 19.6%であった.
8. ALI 群と ARDS 群間の死亡率に有意な相関関係は認めなかった.
9. 30 日目の死亡群と生存群において P/F ratio, APACHE II score, SOFA score, NOx 値, TNF- $\alpha$  値, エンドトキシン 値いずれにおいても有意差は認めなかった.
10. 60 日目, 90 日目の死亡群と生存群の比較では, APACHE II score, SOFA score, NOx 値, TNF- $\alpha$  値はいずれも死亡群では生存群に対して有意に高値を示した.

#### IV. 結 語

septic ALI/ARDS46 例の死亡群と生存群を比較した場合, APACHE II score, SOFA score, NOx 値, TNF- $\alpha$  値は 30 日目までは有意な差を認めなかったが, 60 日目, 90 日目をそれぞれ比較したところ, いずれも死亡群で有意な高値を認めた. また P/F ratio に関しては 30 日目までは死亡群と生存群で有意な差は認めなかったが, 60 日目, 90 日目における比較では死亡群が生存群に対して有意に低値であった. このことから, septic ALI/ARDS 発症早期の P/F ratio, APACHE II score, SOFA score, NOx 値, TNF- $\alpha$  値は 30 日までの死亡との関連は弱く, 60 日以降の死亡に関与している可能性が考えられた. septic ALI/ARDS 発症時の NOx 値は APACHE II score, SOFA score と強い相関関係を認め, NO が sepsis における病態形成に強く関わっている可能性が考えられた. このことから, NO が septic ALI/ARDS の肺酸素化容量に関与している可能性が示唆された.

#### V. 学位申請後経過

※1 最終審査後, The Journal of the Iwate Medical Association 65 巻 5 号 (平成 25 年 12 月) に掲載された.

※2 査読による内容の変更は不要であった.

## 論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 若林 剛(外科学講座)

副査 教授 山内 広平(内科学講座：呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野)

副査 准教授 別府 高明(高気圧環境医学科)

敗血症に合併する急性肺障害 (acute lung injury : ALI) / 急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) は敗血症症候群患者の 25~42% で発症し、その予後は不良である。敗血症性 ALI/ARDS の病因には様々な液性因子の関与が考えられており、最近では Nitric Oxide (NO) および活性窒素である peroxynitrite (ONOO-) の関与が注目されているが、NOx と敗血症性 ALI/ARDS の関連の詳細については現在も十分に明らかにされていない。本研究では岩手県高度救命救急センターに搬入された敗血症性 ALI/ARDS のうち一定項目を満たした 46 症例に対して P/F ratio, APACHE II スコア, SOFA スコア, エンドトキシン値, NOx 値, TNF- $\alpha$  値を計測し、比較検討した。その結果、P/F ratio と NOx 値間に強い負の相関関係がみられ、肺損傷に NO が関与している可能性が示唆された。また敗血症性 ALI/ARDS 発症早期の P/F ratio, NOx 値, TNF- $\alpha$  値は 30 日までの死亡との関連は弱く、30 日以降の死亡に関与している可能性が示唆された。本研究の結果は、致命率の高い敗血症性 ALI/ARDS における診断や治療に対して重要な示唆を与えるものである。学位に値する研究である。

## 試験・試問の結果の要旨

各因子の測定方法や今回の結果を踏まえた臨床への応用の仕方について試問し、的確な解答を得た。学位取得にふさわしい学識と指導力を認めた。

## 参考論文

- 1) エンドトキシン血症に対する抗エンドトキシンモノクローナル抗体 (E5) 投与の経験 (増田卓之, 他 15 名と共著)  
エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 15 巻, 1 号 (2011)
- 2) PMX-DHP 施行時の  $\alpha$ -トコフェロール値および好中球エラストアーゼと肺酸素化能の検討 (石部頼子, 他 13 名と共著)  
エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 16 巻, 1 号 (2012)