

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Morphologic investigation of injury
caused by locally applied negative pressure in a rat model
(ラットモデルを用いた局所陰圧損傷の形態学的研究)

氏名 二宮賢司 

論文要旨

【背景・目的】	右上肢をダムの取水口に吸引
され、その直後に死亡した剖検例を経験した。	
吸引された死者の四肢周囲の環境圧はほぼ真	
空となつたと考えられ、死亡に至るメカニズ	
ムには、生体局所の強い陰圧への暴露が関与	
していると考えられた。一方、類似の症例の	
報告や、生体の局所への陰圧負荷による損傷	
に関する実験的研究はほとんど検索されな	
った。このことから、我々は強い陰圧に暴露	
された生体の局所の変化や、それらが全身状	
態に与える影響を検討し、局所陰圧損傷が死	
をもたらす機序を解明する端緒とするために、	
ラットを用いたモデル実験を行った。	
【材料および方法】	Wister系雄性ラッ
ト（約360g）30匹を用いた。麻酔下の	
ラット右後肢周囲の環境圧を、真空ポンプを	
用いて大気圧（約101kPa）から約1/	
10気圧に減圧した。陰圧負荷時間は30、	
60、90、120、180分間とし、18	
0分間麻酔のみを対照群とした（n=5）	




。規定の時間経過後、陰圧を解除し直ちに開
腹、腹部大動脈から採血を行い、諸臓器を摘
出した。その後左右後肢を摘出し、皮膚を剥
離した状態で重量を計測した。血清中の電解
質、逸脱酵素、尿素窒素、クレアチニン、血
清ミオグロビンの測定、後肢筋組織および腎
臓の組織病理学的検討、血清および後肢筋組
織におけるサイトカイン（IL-6およびTNF- α ）の測定を行った。
【結果】全てのラットは規定の時間生存して
いた。後肢には陰圧負荷直後から肉眼的にう
っ血、腫脹が出現し、また水疱形成、出血が
見られた。これらの所見は時間経過とともに
増悪した。損傷肢の重量は経時的に増加し、
180分の群では非損傷肢と比べ約7.2g
の重量増加を認めた。病理組織学的には、全
ての実験群で、損傷肢にうっ血、出血ならび
に筋細胞変性が認められ、経時的に増悪した。
筋細胞の変性の割合は、後肢の深部において
より高かった。腎臓において、尿細管の脱落

や	ミ	オ	グ	ロ	ビ	ン	円	柱	は	認	め	ら	れ	な	か	っ	た	。	生	
化	学	的	検	査	で	は	、	陰	圧	負	荷	の	時	間	経	過	と	と	も	
に	カ	リ	ウ	ム	、	ク	レ	ア	チ	ン	キ	ナ	ー	ゼ	、	血	中	尿	素	
窒	素	、	ク	レ	ア	チ	ニ	ン	が	有	意	に	上	昇	し	た	。	骨	格	
筋	に	お	い	て	、	I	L	—	6	の	発	現	の	み	が	認	め	ら	れ	、
血	清	中	の	I	L	—	6	お	よ	び	T	N	F	—	α	は	有	意	な	
上	昇	を	認	め	な	か	っ	た	。											
【	結	論	】	今	回	の	実	験	に	よ	っ	て	、	局	所	へ	の	陰	圧	
負	荷	に	よ	る	筋	損	傷	は	、	生	体	の	深	部	で	よ	り	強	く	
起	こ	る	こ	と	が	明	ら	か	と	な	っ	た	。	ま	た	、	陰	圧	負	
荷	部	へ	の	体	液	移	動	は	、	1	8	0	分	間	の	陰	圧	負	荷	
で	は	全	血	液	量	の	約	30%	に	達	し	て	お	り	、	局	所	陰	圧	
負	荷	に	よ	っ	て	循	環	血	液	減	少	性	シ	ョ	ッ	ク	を	起	こ	
し	う	る	と	考	え	ら	れ	た	。	今	後	、	陰	圧	負	荷	部	の	変	
更	、	生	理	学	的	デ	ー	タ	の	収	集	な	ど	、	多	方	面	か	ら	
の	ア	プ	ロ	ー	チ	に	よ	っ	て	、	局	所	へ	の	強	い	陰	圧	負	
荷	か	ら	死	に	至	る	メ	カ	ニ	ズ	ム	を	解	明	し	た	い	。		

平成23年12月27日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	二宮 賢司
論文審査委員	審査日	平成 23年 12月 27日	
	主査教授	斎藤 誠一 	
	副査教授	西巻 正 	
	副査教授	成富 研二 	

(論文題目)

Morphologic investigation of injury caused by locally applied negative pressure in a rat model

(論文審査結果の要旨)

上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準について慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。

1. 研究の背景と目的

右上肢をダムの取水口に吸引され、その直後に死亡した剖検例を経験した。吸引された死者の上肢周囲の環境圧はほぼ真空となったと考えられ、死亡に至るメカニズムには、生体局所の強い陰圧への暴露が関与していると考えられた。一方、局所の陰圧暴露による死亡例の報告は、検索しえた範囲では認められず、またこの損傷に関する実験的研究もほとんど検索されなかった。以上から、強い陰圧に暴露された生体の局所の変化や、それらが全身状態に与える影響を検討し、局所陰圧損傷が死をもたらす機序を解明する端緒とするために、ラットを用いたモデル実験を行った。

2. 研究内容

[方法] Wister系雄ラットを用い、麻酔下のラット右後肢周囲の環境圧を、真空ポンプを用いて大気圧(約101kPa)から約1/10気圧に減圧した。陰圧負荷時間は30、60、90、120、180分間とし、180分間麻酔のみの群を対照群とした。規定の時間経過後、陰圧を解除し直ちに開腹、腹部大動脈から採血を行い、諸臓器を摘出した。その後左右後肢を摘出し、皮膚を剥離した状態で重量を計測した。血清中の電解質、逸脱酵素、尿素窒素、クレアチニン、血清ミオグロビンの測定、後肢筋組織および腎臓の組織病理学的検討、血清および後肢筋組織におけるサイトカイン(IL-6およびTNF-α)の測定を行った。

[結果] 陰圧負荷の結果、全てのラットは規定の時間生存し、後肢には陰圧負荷直後から肉眼的にうっ血、腫脹が出現し、また時間経過とともに水疱形成、出血が見られた。損傷肢の重量は経時的に増加し、180分の群では非損傷肢と比べ約7.2gの重量増加を認めた(損傷肢 30.0±2.7g; 非損傷肢 22.7±1.7g)。そして、この重量増加はラ

ットの循環血液量（推定 22 mL）に対して約 30%に相当した。

病理組織学的には、全ての実験群で、損傷肢にうっ血、出血ならびに筋細胞の変性が認められ、経時的に増悪した。筋細胞の変性の割合は、後肢の深部においてより高かった。腎臓において、尿細管の脱落やミオグロビン円柱は認められなかった。生化学的検査では、陰圧負荷の時間経過とともにカリウム、クレアチンキナーゼ、血中尿素窒素、クレアチニンが有意に上昇した。採血時点でカリウム値の上昇（最大 5.9 ± 1.2 mEq/L; 120 分の群）は見られたが、ラットの死亡は観察されなかった。また、骨格筋において、30 分以降の群で、組織免疫染色により軽度の IL-6 の発現が認められたが、TNF- α の発現は観察されなかった。なお、血清中の IL-6 および TNF- α は有意な上昇を認めなかった。

[考察および結論] 今回の実験において、30 分の群以降で筋の変性が認められ、この非常に早い筋の変性には、陰圧の組織に対する機械的な影響と、陰圧負荷による局所の循環不全の両者が関わっていると考えられた。また、局所への陰圧負荷による筋の変性は、生体の深部でより強く起こることが明らかとなった。カリウムやクレアチンキナーゼの上昇は筋損傷に由来していると考えられ、BUN やクレアチニン、また BUN/クレアチニン比の減少は腎不全の進行を示唆している可能性があると考えられた。IL-6 が、損傷側の筋において発現が認められ、血清では有意な上昇が認められなかった原因としては、発現がごく少量であるためか、あるいは陰圧による血液の隔離の関与が考えられた。陰圧負荷部への体液移動は、180 分間の陰圧負荷では全血液量の約 30%に相当し、局所への陰圧負荷によって循環血液量減少性ショックを惹起しうると考えられた。

3. 研究成果の意義と学術的水準

この研究によって、局所陰圧損傷によって死亡に至るメカニズムの一つとして循環血液量減少性ショックの可能性が示唆された。また、局所への強い陰圧負荷による筋損傷は 30 分以内という短時間で始まり、生体の深部においてより強く起こるとい、局所陰圧損傷の特徴の一端を明らかにすることができた。これらの成果は国際的水準にあると判断された。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。