

(36)

氏名(生年月日) <sup>ス</sup>須 <sup>ガ</sup>賀 <sup>ヒロ</sup>弘 <sup>ヤス</sup>泰  
 本 籍  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与の番号 乙第1995号  
 学位授与の日付 平成12年6月16日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)  
 学位論文題目 **Comparison of nitric oxide (NO) production in the tissue following hemorrhagic invasion and endotoxin administration in rats in relation to the pathogenesis of traumatic DIC**  
**(外傷性DICの病態発生との関連におけるラットの出血性侵襲およびエンドトキシン適用後の組織NO産生の比較)**  
 論文審査委員 (主査) 教授 鈴木 忠  
 (副査) 教授 亀岡 信悟, 林 直諒

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

先に外傷性DICの発生病理を実験的に研究するために、出血性侵襲を加えたラットについて検討し、DICの発症を確認したが、その際組織一酸化窒素(NO)産生の早期よりの増加を認め、外傷性DICの早期診断の指標としての可能性が示唆された。今回は、ラットにおける出血性侵襲後の組織NO産生をDICの実験動物モデルであるエンドトキシン投与ラットと比較検討した。

#### 〔対象および方法〕

S-Dラットを用い、pentobarbital麻酔下に実験を行った。開腹の後NO選択性電極(200 $\mu$ m)を腎組織に設置し、組織NO産生をリアルタイムで記録した。出血性侵襲は推定全血量の30%の放血により、エンドトキシン(LPS, 10mg/kg iv)群を比較対照とした。NO産生機序を検討するために、選択的誘導型NO合成酵素(iNOS)阻害剤S-methylisothiourrea(SMT)および非選択的NOS阻害剤M<sup>6</sup>-monomethyl-L-arginine(L-NMMA)投与によるNO産生への影響を分析した。

#### 〔結果〕

出血性侵襲およびエンドトキシン投与後のラットは、凝固線溶系、血漿サイトカイン濃度の変化および組織病理学的所見からDICの発症が確認された。組織NO産生は出血性侵襲およびエンドトキシン適用との間には顕著な差異が認められ、前者では侵襲後早期より

顕著なNO産生が認められたのに対し、後者では早期にはNO産生は全く認められず2~3hr後より徐々に産生が始まり、4~6hr後にピークに達した。NOS阻害剤の投与によるNO産生への影響から、前者は構成型NOS(cNOS)によるものであり、後者はiNOSによるものであることが確認された。これらNO産生は腎組織よりの試料溶液のESRによる検討からも確認された。

#### 〔考察〕

出血性侵襲時に遊離されたサイトカインは単球、白血球、その他の組織の細胞に作用し、iNOSを誘導して後期にNOを産生遊離することは確認されているが、早期にも血管の反応性等からcNOSを介するNO産生を認める報告が若干みられる。本研究ではNO選択性電極による記録でNO産生の過程を確認し、さらにこの記録のNOS阻害剤による反応性からcNOSによることを確認した。エンドトキシン適用ではその後期にiNOSが誘導されてNO産生が起こることは確認されているが、早期のcNOSを介するNO産生については賛否の見解が分かれる。今回の実験条件では早期のNO産生は全く認められず、2~3hr後より徐々に始まり4~6hr後にピークに達する産生が認められ、これはiNOSに由来するものであった。

#### 〔結論〕

出血性侵襲およびエンドトキシン投与による組織

NO 産生の経時的過程を比較すると両者の間に顕著な差異があり、その産生機序についても、前者の早期の NO 産生は cNOS によるものであり、後者の後期の

NO 産生は iNOS によるものであることが確認された。

## 論文審査の要旨

外傷による大量出血を来すと、それが侵襲となり、二次的に DIC や MODS などの全身的合併症を生ずる。その原因物質として NOS が働くことが従来より確認されてきた。大量出血に際しては漸時経過してから単球、白血球などから産生される iNOS が働くこととされてきたが、本研究では、当初から血管内皮細胞から産生される cNOS が作用することを確認したものである。また同時に出血性ショック時には cNOS が作用するのに対し、エンドトキシンショック時には iNOS が作用し、エンドトキシンショックよりも出血性ショックの方が早期から NOS から誘導される NO が影響することを証明した。

これらより、本論文は学問的に価値あるものと認める。

### 主論文公表誌

Comparison of nitric oxide (NO) production in the tissue following hemorrhagic invasion and endotoxin administration in rats in relation to the pathogenesis of traumatic DIC (外傷性 DIC の病態発生との関連におけるラットの出血性侵襲およびエンドトキシン適用後の組織 NO 産生の比較)

東京女子医科大学雑誌 第 70 巻 第 3 号 80-91 頁 (2000 年 3 月 25 日発行) 須賀弘泰, 中川隆雄, 三好憲雄, 今村好章, 福田 優

### 副論文公表誌

- 1) Effects of NO synthase inhibitors and antithrombin III on cytokine levels in blood and histopathological findings following hemorrhagic invasion in comparison with septic invasion (出血性侵襲後の血中サイトカインレベルおよび組織病理学的所見に対する一酸化窒素合成酵素阻害剤およ

びアンチトロンビン III の効果, 肺血症性侵襲との比較). Proc 5th World Congress on Trauma Shock Inflammation and Sepsis: 745-750 (2000) 須賀弘泰, 中川隆雄, 三好憲雄, 出口善純, 今村好章, 福田 優

- 2) 外傷性 DIC 発症機序の実験的検討—侵襲時の組織 NO 産生と病理組織学的変化の関連について—. バイオメディカル 8: 65-72 (1998) 須賀弘泰, 中川隆雄, 横山利光, 他 6 名
- 3) 出血性ショックを伴った DIC の 3 剖例—早期治療例 1 例. 無治療例 2 例. バイオメディカル 7: 9-18 (1997) 須賀弘泰, 中川隆雄, 横山利光, 他 9 名
- 4) 外傷後 CIC の治療成績—SIRS の有無, 治療開始時期との関連について—. バイオメディカル 6: 41-49 (1996) 須賀弘泰, 中川隆雄, 横山利光, 他 5 名