

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第392号	氏名	竹中隆一
審査委員会委員		主査氏名	宇本 伸二 
		副査氏名	秦 聡孝 
		副査氏名	河野 洋平 
<p>論文題目 Real-time monitoring of vitamin C Levels in trauma patients by electron-spin resonance spectrometry (電子スピン共鳴装置を用いた重症外傷患者におけるビタミンCのリアルタイムモニタリング)</p> <p>論文掲載雑誌名 BMC Emergency Medicine</p> <p>論文要旨 目的:重症救急患者では、全身炎症に伴い活性化された好中球から放出される過剰な活性酸素種(ROS)が全身性に血管内皮を傷害し炎症反応も助長する。ROSを消去する抗酸化物質のビタミンC(VC)は短時間で枯渇するため、多臓器傷害を予防するには速やかに VC を補充し ROS を制御する必要がある。一方で、ROSは生体防御や細胞内シグナル伝達において重要な役割も果たしており、VC の過剰投与も回避すべきである。本研究ではより効果的な VC補充療法を確立するため、電子スピン共鳴装置を用いて重症救急患者急性期の VC レベルを把握し、各種重症度との関連を明らかにする。研究対象及び方法:大分大学医学部附属病院高度救命救急センターに搬送された重症救急患者 103 名と健常ボランティア 15 名を対象とした。採取した動脈血を遠心分離し、血清に Dimethyl Sulfoxide (DMSO)を添加した後、電子スピン共鳴装置 (Electron Spin Resonance apparatus:ESR)を用いて、VC レベルを示すビタミン C ラジカル値(VCR/DMSO 値)をリアルタイムで測定した。リアルタイムで測定できない場合、血清を-80℃で凍結保存し、後に解凍して測定を行った。測定点は搬入時および以後一日毎とし、急性期の VC レベルの経時的推移を比較した。また、診療記録から、抽出した臨床データを用いて重症度スコアを算出し、重症度スコアとVCR/DMSO 値との関連を検討した。結果:血清 VCR/DMSO 値は、重症救急患者では健常者よりも有意に低く(0.264±0.014 vs.0.935±0.052、p<0.05)、特に重症外傷群と心停止/心停止後症候群で低かった。入院時には VCR/DMSO 値と各重症度スコアは相関しなかったが、入院後 2~6 日目の SOFA スコアとは負の相関が見られた。VCR/DMSO 値は最初の測定日から病後 6 日目まで低いままで推移した。考察:ESR で測定される重症患者の VC 濃度は、入院時すでに有意に低下しており、さらに従来の栄養補給のみでは時間とともに低下し枯渇し続けた。この VC の連続的な減少は、その後の臓器障害の程度に関与している可能性がある。よって、急性期の重症外傷患者に VC を速やかに投与することで、血管内皮障害や炎症反応が抑制されショックからの回復が早まる可能性がある。また、VC 濃度と入院時の重症スコアとの間には相関関係は認められなかったが、この相関関係は来院前の既往症や生活習慣などにより患者ごとに酸化ストレスレベルが異なるために マスクされている可能性がある。より効果的な VC 補充療法を確立するためには、単に病態や重症度のみで判断し大量の VC を投与するのではなく、血清 VC 濃度をリアルタイムでモニタリングを行い、適切な投与量、投与時期、投与期間を決定すべきと考えられる。結 語:重症外傷をはじめとする重症救急患者において、急性期に適切なタイミングで適切な量の VC を補充することが予後改善に繋がる可能性が示唆された。そのためには VC 濃度をリアルタイムに把握する必要があり、本法が有用であることが示された。本法を用いて VC 補充療法を確立させ、どの施設でも実施可能なプロトコルの普及に繋げる。</p> <p>本研究は VC 補充療法の効果的な実施に向けたプロトコルの確立に貢献し、重症救急患者の治療において新たな方針を提案している。よって審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した</p>			

~~最終試験~~

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・(論)	第392号	氏名	竹中隆一
審査委員会委員	主査氏名	竹中伸一	
	副査氏名	秦 聡孝	
	副査氏名	河野 洋平	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 実際の外傷患者は本研究対象全体の2/3であるのにタイトルを trauma としたのはなぜか。 2. SOFA は緊急症例の受傷当初には変化がないファクターでスコア化されており、今回の重症度評価としては適切ではなかったのではないか。 3. 凍結保存後計測したものが全体に占める割合はどのくらいであったのか。 4. 同じ検体で即時的に測定したものと、凍結後に測定したものとを比較したことはあるのか。またその結果は同じ値であったのか。 5. テキスト中の ISS と VCR は positive な相関であったというのは negative の間違いではないか。 6. 活性酸素種 (ROS) の簡便な測定法である d-ROMs テストや BAP テストの本研究における必要性や実行可能性についてどう考えるか。 7. 本研究で用いた VCR/DMSO 値はビタミン C 濃度の代替指標として広く普及しているのか。 8. 対象症例、健常ボランティアの選定は具体的にどのように行ったのか。 9. 対象症例の発症から来院までのタイムラインに大きなばらつきはなかったのか。 10. 電子スピン共鳴装置を用いた解析で Mn 値は実際に再現性が高く安定したものなのか。 11. 腎機能障害が VCR/DMSO 値に与える影響について検討したか。 12. day1 から day2 に VCR/DMSO 値がもっとも大きく低下しているが、その理由をどう解釈するか。 13. コルチゾールを実際に本研究で測定・検討したか。 14. 最適なビタミン C 補充療法を開発・確立するために、具体的にどのような研究計画を立案するか。 15. 本抗酸化物質の中でもビタミン C に着目した理由について、測定に有利な点から注目したのか、または特に有効性が高いと考えたからなのか。 16. 生体内の同様の抗酸化物質と比較しビタミン C の抗酸化力はどの程度か。 17. 図4で各ポイントを day1 とのみ多重比較を用いた統計解析を行っている。他に時系列データに対する解析を検討したか。 18. 生理学的損傷度指標である RTS よりむしろ解剖学的損傷度指標である ISS との相関結果が得られたことをどう解釈するか。 19. 外傷例の重症度別または生存/死亡例間での VCR/DMSO 値に差があるかなどサブグループ解析を検討したか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 竹中 隆一

論 文 題 目

Real-time monitoring of vitamin C levels in trauma patients by electron-spin resonance spectrometry

(電子スピン共鳴装置を用いた重症外傷患者におけるビタミン C のリアルタイムモニタリング)

要 旨

ア. 緒言 (目的)

重症救急患者では、全身炎症に伴い活性化された好中球から放出される過剰な活性酸素種(ROS)が全身性に血管内皮を傷害し炎症反応も助長する。ROS を消去する抗酸化物質のビタミン C は短時間で枯渇するため、多臓器傷害を予防するためには速やかにビタミン C を補充し ROS を制御する必要がある。一方で、ROS は生体防御や細胞内シグナル伝達において重要な役割も果たしており、ビタミン C の過剰投与も回避すべきである。本研究は、より効果的なビタミン C 補充療法を確立するため、電子スピン共鳴装置を用いて重症救急患者急性期のビタミン C レベルを把握し、各種重症度との関連を明らかにすることを目的とした。

イ. 研究対象及び方法 (材料を含む)

2016年4月1日～2020年3月31日の間に大分大学医学部附属病院高度救命救急センターに搬送された重症救急患者 103名と健常ボランティア 15名を対象とした。採取した動脈血を遠心分離し、血清に

Dimethyl Sulfoxide (DMSO) を添加した後、電子スピン共鳴装置 (Electron Spin Resonance apparatus : ESR) を用いて、ビタミン C レベルを示すビタミン C ラジカル値 (VCR/DMSO 値) をリアルタイムで測定した。リアルタイム測定できない場合、血漿を -80°C で凍結保存し、後に解凍して ESR 測定を行った。測定点は搬入時および以後一日毎とし、急性期のビタミン C レベルの経時的推移を比較した。また、診療記録から抽出した臨床データを用いて重症度スコアを算出し、重症度スコアと VCR/DMSO 値との関連を検討した。

ウ. 結果

血清 VCR/DMSO 値は、重症救急患者では健常者よりも有意に低く、(0.264 ± 0.014 vs. 0.935 ± 0.052 , $p < 0.05$)、特に重症外傷群と心停止/心停止後症候群で低かった。入院時には VCR/DMSO 値と各重症度スコアは関連しなかったが、入院後 2~6 日目の SOFA スコアとは負の相関が見られた。VCR/DMSO 値は最初の測定日から病後 6 日目まで低いままで推移した。

エ. 考察

ESR で測定される重症患者のビタミン C 濃度は、入院時にすでに有意に低下しており、さらに従来の栄養補給のみでは時間とともに低下し枯渇し続けた。このビタミン C の連続的な減少は、その後の臓器障害の程度に関係している可能性がある。よって、急性期の重症外傷患者にビタミン C を速やかに投与することで、血管内皮障害や炎症反応が抑制されショックからの回復が早まる可能性がある。また、ビタミン C 濃度と入院時の重症度スコアの間には相関関係は認められなかったが、この相関関係は、来院前の既往症や生活習慣などにより患者ごとに酸化ストレスのレベルが異なるためにマスクされている可能性がある。より効果的なビタミン C 補充療法を確立するためには、単に病態や重症度のみで判断し大量のビタミン C を投与するのではなく、血清ビタミン C 濃度をリアルタイムでモニタリングを行い、適切な投与量、投与時期、投与期間を決定すべきと考えられる。

オ. 結語 (まとめ)

重症外傷をはじめとする重症救急患者において、急性期に適切なタイミングで適切な量のビタミン C を補充することが予後改善に繋がる可能性が示唆された。そのためにはビタミン C 濃度をリアルタイムに把握する必要があり、本法が有用であることが示された。本法を用いてビタミン C 補充療法を確立させ、どの施設でも実施可能なプロトコルの普及に繋げたい。