

## 学位論文抄録

Effects of arterial hemorrhage speed on blood coagulation/fibrinolysis system and hemodynamics in rats

(ラットの凝固/線溶系及び循環動態における動脈出血速度の影響)

古川 翔太

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻法医学

指導教員

西谷 陽子 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻法医学

## Abstract of the Thesis

**Objectives:** The effects of rapid hemorrhage on coagulopathy have been reported. However, the effects of different hemorrhage speeds on the blood coagulation/fibrinolysis system have not been investigated. This study aimed to compare different hemorrhage speeds for clarifying their effects on the coagulation/fibrinolysis system and circulation disorders in rats.

**Methods:** Male Sprague–Dawley rats (301–396 g) were randomly assigned to five groups depending on hemorrhage speed and length of procedure: 1) rapid (1.4 mL/min, 30-min bleeding), 2) rapid-L (1.4 mL/min, 30-min bleeding and observation until 6 h), 3) slow (0.1 mL/min, intermittently, 6-h bleeding), 4) control (30-min observation), and 5) control-L (6-h observation). Hemorrhage was induced by withdrawing blood until 40% of the estimated blood volume from the femoral artery. We measured vital signs, hematology, general chemistry, blood gas status, coagulation parameters, fibrinolytic markers (tissue-type plasminogen activator [tPA] and plasminogen activator inhibitor 1 [PAI-1]), vascular endothelial damage (syndecan-1), and liver PAI-1 mRNA expression.

**Results:** Rapid hemorrhage induced elevation of lactate and syndecan-1 levels and prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time in the rapid group. In contrast, slow hemorrhage did not induce these changes. Hemorrhage speed had no effect on plasma tPA and hematology. Plasma PAI-1 levels were significantly increased in the rapid-L group, while liver PAI-1 mRNA levels were increased in the slow group.

**Conclusions:** This study shows changes in the circulatory and fibrinolysis systems, depending on the hemorrhage speed. Hemorrhage might promote production of PAI-1, while tissue hypoxia due to rapid hemorrhage might promote release of PAI-1.

## 学位論文抄録

〔目的〕急速な出血が血液凝固障害を引き起こすことが報告されている。しかし、出血速度の変化が血液凝固系・線溶系に与える影響はいままでには調べられていない。本研究は、ラット出血性ショックモデルを用いて、凝固系・線溶系及び血液循環動態に対する出血速度の変化の影響を明らかにすることを目的とした。

〔方法〕Sprague-Dawley 系雄性ラット (301-396 g) を出血速度及び処置時間により、1) rapid (1.4 mL/min, 30 分間出血), 2) rapid-L (1.4 mL/min, 30 分間出血の後 6 時間まで観察), 3) slow (0.1 mL/min, 断続的に 6 時間出血), 4) control (30 分間観察), 5) control-L (6 時間観察) の 5 群に分けた。イソフルランで麻酔後、ポリエチレンカテーテルを右大腿動脈に挿入して脱血した。脱血量は全身血液量の 40 % とし、全身血液量は 56 mL/kg body で計算した。血圧・心拍数測定、血液学的検査、血液生化学検査、血液ガス分析、血液凝固検査に加えて、線溶系 (tissue type plasminogen activator; tPA 及び plasminogen activator inhibitor-1; PAI-1) と血管内皮障害 (Syndecan-1) の測定と肝臓 PAI-1 mRNA 発現の測定を実施した。

〔結果〕急速な出血により rapid 群では lactate と Syndecan-1 が上昇、プロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられた。一方、slow 群ではこれらの変化は見られなかった。血液学的検査と tPA では有意な出血速度の変化の影響はみられなかった。血漿 PAI-1 は rapid-L 群で上昇がみられたが、肝臓 PAI-1 mRNA は slow 群で上昇がみられた。

〔考察〕急速な出血によって引き起こされる局所血流循環の低下と組織低酸素状態は凝固系を抑制した。血中 PAI-1 の増加も組織低酸素状態により促進させると報告されているが、本研究では組織低酸素状態に陥っていない緩徐な出血においても肝臓 PAI-1 mRNA 発現の上昇がみられた。血中 lactate は循環障害の指標として用いられるが筋肉由来であるため、臓器組織の循環障害は反映していない可能性がある。

〔結論〕出血速度の変化は循環動態と線溶系に影響する。出血により PAI-1 生成が促進され、組織低酸素により血中への PAI-1 放出が促進される可能性がある。