

## 特集

外傷性大量出血による周術期心停止患者  
の生存率と男女差

小澤章子\*, 外須美夫\*

## はじめに

「女性は男性に比べ大量出血に強い」と古くから言われている。臨床的にしばしば実感するが、臨床における大量出血と性差についての報告はみられない。われわれは、外傷による大量出血患者の手術中に心停止を来した症例を検索し、心停止からの蘇生率、生存率を男女で比較検討した。

## 対象

平成6年から15年までの10年間に、北里大学病院中央手術室に搬入された外傷症例で、手術室入室から手術中に心停止を来した症例のうち、心停止の主原因が大量出血と判断されたものを対象とした。外傷の原因は交通事故、転落、刺創で、受傷部位は胸部、腹部あるいは両方の臓器損傷がある症例とした。頭蓋内出血を有するものと四肢の損傷のみのものは除外した。また、対象年齢は15から60歳までとした。検索は、北里大学病院情報処理センターのデータベースを用い、過去の麻酔記録を調査した。

## 結果

10年間の麻酔科管理症例は50,979例で、男性は24,918例(49%)、女性26,061例(51%)であった。そのうち、緊急外傷手術症例で手術時に大量出血で心停止を来した症例は19例で全体の0.037%で、男女比は12:7(15~60歳)で、平均年齢は、男性が38歳、女性が33歳であった。受傷部位は、男性が胸部6例、腹部9例、骨盤1例で、女性は胸部2例、腹部6例、骨盤1例(重複あり)であった。

男女とも腹部の受傷が多かった。頭部外傷は、生命予後に出血以外の要素が関与するため、四肢のみの外傷は救命救急センターでの止血が行い易いため、今回の調査から除外した。また、家族からの聞き取り調査で、この19例中のうち、受傷前までに中等度以上の合併症(高血圧、虚血性心疾患など)を有していた症例はなかった。

心停止19例は全例心臓マッサージを行ったが、男性12例中、入室時に心臓マッサージを行ったものは1例で、その他は術中の施行であった。女性7例では入室時には2例、術中に5例が心臓マッサージを行った。蘇生に成功し手術室から生存して退室できたのは、男性が12例中6例(50%)、女性は7例中6例(85.7%)で女性が男性より高率であった(図1)。入室時または術中に開胸心マッサージを行った症例は男女ともに2例ずつあったが、男性は2例とも術中に死亡したにも拘らず、女性は2例とも蘇生に成功し、十分な血圧を得て手術室を退室した。

術中の平均輸血量は、MAPが男性で28単位、女性で25単位、FFPが男性で28単位、女性で24単位であった。

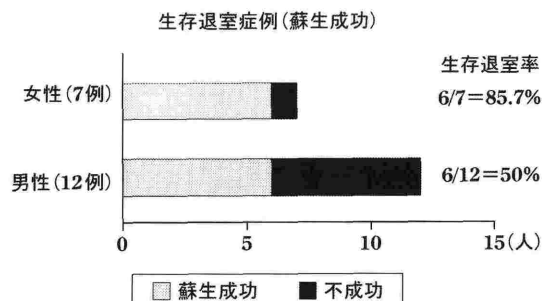


図1 生存退室症例(蘇生成功)

\*北里大学医学部麻酔科

入室時のヘモグロビン値の平均は、男性 7.0、女性 7.3g/dl、術中のヘモグロビン最低値は男性 7.9、女性 4.8g/dl であった。手術室退室時、男性は 8.1 と上昇したが、女性は 5.0 と改善しなかった(図2)。男性は輸血を行うことで全例が貧血の改善をみたが、女性は大量の輸血にも拘らず貧血が進行した。ヘマトクリットも同様の傾向がみられた。入室時の血小板値の平均は、男性 8.0、女性  $4.2 \times 10000/\text{mm}^3$  で、血小板輸血を行い、退出時には男性 6.6、女性 6.0 であった。術中の動脈血 BE は入室時に男性が -12.5、女性が -21.0、退室時男性が -9.8、女性で -13.0mEq/l で、術中のどの時点をとっても女性の方が低かった(図3)。

生存退室症例 12 例(男女とも 6 例ずつ)について男女別に調べた。平均血圧は、男性は入室時、退室時で変化なく 55mmHg であったが、女性は 25 から 50 と著明に改善した。また、ヘモグロビン値は、男性が入室時・術中・退室時と 6.4・8・10.2 と上昇したのに比べ、女性は 8・5・4.7 とむしろ低下した。BE 値に関しては、男性が -9.5・-13.3・-5、女性は -20・-18・-11 と両者とも改善しているが、女性の方が、どの時点においても男性より低値であった。

女性の生存退室症例は、入室時平均血圧、術中のヘモグロビン値、動脈値 BE のいずれも男性に比べて低値であるにも拘らず、蘇生率は高かった。

## 考 察

最低ヘモグロビン値は女性の方が低く、動脈血 BE の最低値も女性に低かったことから、女性が男性より出血が軽度で組織酸素化が維持されていたわけではない。それにも拘らず、大量出血による心停止からの生存率が女性に高かった。今回は高齢者は対象から除外しており、両群とも元々健康成人と思われることから、基礎疾患や動脈硬化の違いというより、大量出血に対する生体の耐性に男女差がある可能性が示唆される。

出血性ショックモデルにおける性差について、いくつかの報告がある。まず、出血性ショック-蘇生モデルにおいて、Kuebler らは性成熟期の雌のラットは同じ体重の雄に比べて循環血液量が多かった<sup>1)</sup>と述べており、性成熟期には非妊時から妊娠、出産時の大量出血に対応するための準備が行われている可能性がある。出血性ショックによる低酸素性組織障害についても雌が優位であるという報告が多くみられる。外傷による出血性ショック-蘇生後に、雌は雄に比べて、内皮細胞機能、組織灌流が保たれる<sup>2)</sup>、マクロファージや多核白血球の活性化が抑制されるため細胞、組織障害が抑制される<sup>3,4)</sup>など、組織障害が軽度であることが示されている。また、雌では腸粘膜損傷、肺障害が少なく、雄の血漿中の一酸化窒素濃度の上昇が組織障害と正の相関関係にあり、性周期と組織障害の関連性を示唆する報告も見受けられる<sup>5)</sup>。

出血性ショック後、雌ではインターロイキン(以下 IL)-1, 2, 3, 6 や副腎皮質ホルモンの分泌が増強すること<sup>6)</sup>や、エストラジオール治療をした群では IL-6 やマクロファージ機能が増強すること<sup>3)</sup>、IL-10 で治療後、雄では生存率の上昇がみられたが雌では変化がないこと<sup>7)</sup>などにより、出血性ショック後の内分泌・免疫応答にも性差があることが知られている。また、女性ホルモンは、出血後の免疫応答の増強に重要なだけでなく、その後に生じる敗血症や感染を起しにくくして生存率が上がるという報告もある<sup>8)</sup>。いずれも、出血に際して雌が雄よりも生命維持に対する耐性があり、性ホル

生存退室症例のHb値

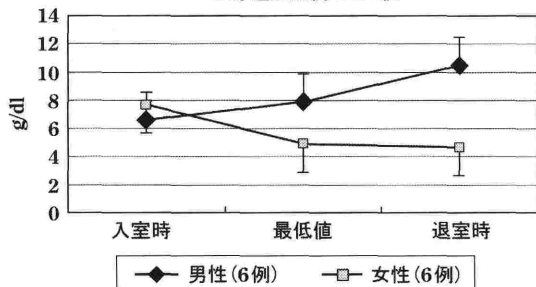


図2 生存退室症例のHb値

生存退室症例の術中のBE値

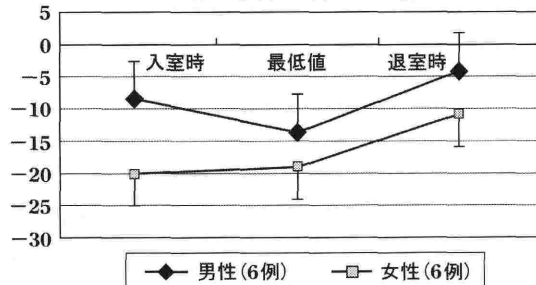


図3 生存退室症例のBE値

モンが関与していることを示唆している。

また、外傷と性差についても、女性が優位であるという報告が多い。Offnerらは、level 1の外傷センターでの5年間のprospective studyで、外傷術後の重症感染症は有意に男性に多いと報告している<sup>9)</sup>。Monafaらは、North CarolinaのLevel 1のtrauma centerにおける4年間の重症外傷患者を性別と年齢別(15~45歳(若年者)と45歳以上)に分けてretrospectiveに検討した。若年者では、男性において、多臓器不全、長期ICU、長期入院が多く、死亡率が高かったが、45歳以上では、性差を認めなかった<sup>10)</sup>。McKinleyらは、Houstonのlevel 1 trauma centerでの1年間のprospective studyを行った。重症外傷後の多臓器不全患者58名(男性38名、女性20名)において、血行動態安定化のために必要とした輸液量、肺動脈カテーテル挿入率、酸素化が維持されたときの肺動脈楔入圧を測定したところ、いずれも女性は低値であった。蘇生に対する反応も、女性の方が良好であった<sup>11)</sup>。これらは、若年層つまり性成熟期の女性は、男性や性ホルモン減少期の女性よりも外傷後の生存率が高いことを意味している。

さらに、蘇生に関しては、院外心停止者の心拍再開率は女性が男性に比べて有意に高かったという報告がある。Swedenの10年間のretrospective studyで、院外心停止症例23,797例(そのうち女性は27.9%)で、来院後の蘇生成功率は女性が16.4%と男性の13.2%よりも有意に高かった。平均年齢が高い、VFが少ない、心原性心停止が少ない、心停止時の目撃者が少ない、bystander CPRを受ける機会が少ない、など、女性の方が男性に比べて条件が悪いにも拘らず蘇生率が高いことは、性ホルモンの影響が大きいとしている<sup>12)</sup>。この理由の1つとして、自律神経系の反応に性差がある可能性があるとして述べている。Airaksinenら<sup>13)</sup>は、冠動脈の血流低下が起きた際、女性の方が迷走神経優位となり、その結果、徐脈という有益な抗不整脈作用が発現しVTやVFなどの致死的な頻脈を避けられる、としている。

ストレス時、特に大量出血時に雌に生体の耐性がある理由は、出産時の大量出血に対する生体の防衛機構の1つと思われる。性ホルモン分泌期間(性成熟期)は、妊娠、出産時の出血に備えて凝固

系、免疫系、自律神経系などが準備段階にあり、大量出血時にこれらが賦活化され、凝固の亢進や低酸素状態に耐えられるような組織循環、頻脈を避ける血行動態を作り出す可能性がありうる。同じ雌でも、性成熟期か否かで生体内環境が異なるとの報告があり<sup>9)</sup>、妊娠が可能かどうか、生体内バランスを決定している可能性は大きい。動物界を含め生命体の成り立ちを振り返ると、雌に対しては妊娠可能な数(個数)が多く存続すること、雄に対しては、様々な試練を乗り越えて生き残った強い遺伝子が必要とされることが、種の保存のためには合理的であるように思える。

今回の調査では、対象とした心停止症例が少なく男女差を明らかにするのは難しい。また、15歳から60歳までという年齢制限を行ったが、性成熟期という意味では女性に関しては15歳から40歳まで、という範囲での処理を行った方が、より詳細な情報が得られたかもしれない。今回、母集団とした全手術症例数は多く(50,979例/10年間)、そこから患者背景を絞ったため対象症例が少なくなったが、関連因子となる前提条件はある程度揃えることができた。臨床における出血性ショックは、対象年齢、疾患、疾患の進行度、術式、合併症、術者、施設など多くの因子が関与し同一条件で検討することは困難な中で、今回の検討で大量出血時の男女の反応の違いについて、臨床的に1つの傾向を示すことができたと思われる。

## 結 語

外傷患者の大量出血による周術期心停止症例の手術室での生存率は、女性の方が男性より高率であった。外傷症例では元来健康成人と思われるので、基礎疾患や動脈硬化の違いということより、大量出血に対する生体の耐性に男女差がある可能性が示唆される。

## 文 献

- 1) Kuebler JF, Toth B, Rue LW 3rd, et al: Differential fluid regulation during and after soft tissue trauma and hemorrhagic shock in males and proestrus females. *Shock* 2003; 20: 144-8.
- 2) Ba ZF, Kuebler JF, Rue LW 3rd, et al: Gender dimorphic tissue perfusion response after acute hemorrhage and resuscitation: role of vascular endothelial cell function. *Am J Physiol heart Circ Physiol* 2003; 284: H2162-9.

- 3) Angele MK, Knoferl MW, Schwacha MG, et al: Sex steroids regulate pro- and anti-inflammatory cytokine release by macrophages after trauma-hemorrhage. *Am J Physiol* 1999; 277: C35-42.
- 4) Toth B, Schwacha MG, Kuebler JF, et al: Gender dimorphism in neutrophil priming and activation following trauma-hemorrhagic shock. *Int J Mol Med* 2003; 11: 357-64.
- 5) Caruso JM, Deitch EA, Xu DZ, et al: Gut injury and gut-induced lung injury after trauma hemorrhagic shock is gender and estrus cycle specific in the rat. *J Trauma* 2003; 55: 531-9.
- 6) Wichmann MW, Zellweger R, DeMaso CM, et al: Enhanced immune responses in females, as opposed to decreased responses in males following haemorrhagic shock and resuscitation. *Cytokine* 1996; 8: 853-63.
- 7) Kahlke V, Dohm C, Mees T, et al: Early interleukin-10 treatment improves survival and enhances immune function only in males after hemorrhage and subsequent sepsis. *Shock* 2002; 18: 24-8.
- 8) Diodato MD, Knoferl MW, Schwacha MG, et al: Gender differences in the inflammatory response and survival following haemorrhage and subsequent sepsis. *Cytokine* 2001; 14: 162-9.
- 9) Offner PJ, Moore EE, Biffi WL: Male gender is a risk factor for major infection after surgery. *Arch Surg* 1999; 134: 935-8.
- 10) Mostafa G, Huynh T, Sing RF, et al: Gender-related outcomes in trauma. *J Trauma* 2002; 53: 430-4.
- 11) McKinley BA, Kozar RA, Cocanour CS, et al: Standardized trauma resuscitation: female hearts respond better. *Arch Surg* 2002; 137: 578-83.
- 12) Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, et al: Is female sex associated with increased survival after out-of-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 2004; 60: 197-203.
- 13) Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Linnaluoto M, et al: *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 301-6.