

令和元年6月20日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10976

研究課題名(和文)敗血症性脳症の発症メカニズム解明と麻酔薬の治療応用に関する研究

研究課題名(英文) Research of development of septic encephalopathy and therapeutic strategy using anesthetic agents

研究代表者

高橋 完 (Takahashi, Kan)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80346014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症性脳症は敗血症によって生じるびまん性脳障害であるが、未だ特異的な血液マーカーや有効な治療法が存在しない。本研究では敗血症性脳症の病態機構の解明と麻酔薬による治療応用について明らかにするため、1. 敗血症性モデルラットの構築、2. 麻酔薬による血中サイトカイン抑制効果について検討を試みた。その結果、吸入麻酔薬セボフルランは静脈麻酔薬ペンタバルビタールと比較して、血中サイトカインを制御して敗血症の全身炎症反応を改善する可能性を示したが、そのメカニズム等については今後更なる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症性脳症は敗血症によって生じる2次的なびまん性脳障害であるが、その病態や発症の機序について詳細は不明であり、特異的な治療法も確立されていない。本研究では、ラットの敗血症モデルを作成し、麻酔薬によって敗血症ならびに敗血症性脳症の病態が改善するかを評価することを目的とするものである。本研究の結果、ラット敗血症モデルにおいて、吸入麻酔薬セボフルランは静脈麻酔薬ペンタバルビタールと比較して、血中サイトカイン濃度を抑制する可能性が示唆された。その機序等については今後さらなる検討が必要であるが、本研究によって麻酔薬による敗血症性脳症の治療応用へと展開していけば社会的にも大いに有意義であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Septic encephalopathy is characterized by diffuse brain dysfunction secondary to sepsis, which has no specific serum biomarker and effective treatments. In this research, in order to elucidate causes of development of septic encephalopathy and therapeutic strategy using anesthetic agents, we investigated 1. Construction of rat septic model, 2. Suppressing effects of serum cytokines by anesthetic agents. As a result, volatile anesthetics, sevoflurane might have improved systemic inflammatory reaction by suppressing serum cytokines as compared to intravenous anesthetics, pentobarbital. The mechanism of this effect remains unclear and requires further investigations.

研究分野：麻酔科学

キーワード：敗血症 麻酔薬 脳保護

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症性脳症の病態生理

敗血症は重篤な感染による全身性炎症反応であり心筋梗塞や脳卒中よりも致死率が高いとされている。重症敗血症患者の約70%は何らかの意識障害をきたすことが知られており、神経学的所見として、せん妄から昏迷、不穏などを示し、とくに高齢者で発症頻度が高いとされている。このような中枢神経系の病態は敗血症性脳症と呼ばれている。敗血症性脳症は脳血流の減少、脳血管閉塞の障害、脳浮腫、ミトコンドリア機能障害、各種炎症性メディエータの関与など様々な原因が関与していると考えられているが、その詳細はいまだ解明されておらず、有効な治療法も発見されていない。

麻酔薬による臓器保護効果

申請者らは過去に出血性ショック状態において吸入麻酔薬イソフルランがエネルギーレベルから見て肝保護効果を示すことを明らかにしてきた。イソフルランは他の重要臓器においても保護効果を発揮することが知られている。例えば、脳に対してイソフルランはその投与を中止した後も脳虚血に対して脳保護効果を示すことが報告されている静脈麻酔薬であるバルビツレートは脳波上 burst suppression が現れる量を投与するとフリーラジカルの作用を減少させ、神経傷害の増悪を抑制し脳保護作用を持つことが知られている。また、他の静脈麻酔薬であるプロポフォールはラット脳の虚血再灌流モデルにおいて、細胞膜の機能を正常化して脳保護作用を発揮することが示されている。さらに、せん妄の予防効果があるとされる鎮静薬デクスメトミジンは敗血症ラットの死亡率を減少させたという報告もある。これらの薬剤の臓器保護効果は救急・集中治療領域における重症患者の臓器障害を抑制する目的で応用できないかと大いに期待される所であり、敗血症性脳症における脳保護効果が検証できれば非常に有意義であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究ではラット敗血症モデルにおける麻酔薬による抗炎症効果ならびに臓器保護効果について評価し、未だ有効な特異的治療法がない敗血症性脳症の発症メカニズム解明と麻酔薬によるその治療へと展開するための研究基盤を確立することが目的である。

3. 研究の方法

ラットの敗血症モデルを作成する方法としては、エンドトキシンを静脈内あるいは腹腔内に投与する方法(LPS法)と盲腸を結紮後穿刺して腹膜炎を発症させる方法(CLP法)がある。敗血症性脳症は急性期の意識混濁からせん妄を含めた慢性期まで遷延する意識障害まで様々な病態があると考えられるが、今回の研究では急性期について評価することにし、結局LPS法を選択することにした。

また、当初の予定としては核磁気共鳴法(NMR)を使用して脳内のエネルギー動態を観察する予定であったが、まずは敗血症を発症に伴い血中に増加する炎症性サイトカインについて評価することにした。さらに、敗血症早期から上昇すると考えられている新しいマーカーである soluble-CD14 (プレセプシン)の測定することにした。

ラットを静脈麻酔薬ペントバルビタールで麻酔する群と吸入麻酔薬で麻酔する群に分け、さらにそれぞれ生理食塩水を投与するコントロール群とLPSを投与する群に分けた。そして、これらのラットの血行動態をモニタリングしながら、経時的に血中サイトカインの測定を行った。

4. 研究成果

(1) ラット敗血症モデルにおける血行動態の変化

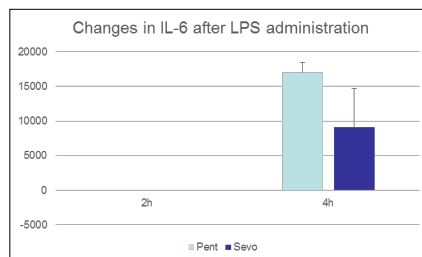
ラットにLPS15mg/kgを静脈内投与するとペントバルビタールで麻酔した群(Pent)と吸入麻酔薬セボフルランで麻酔した群(Sevo)ともに生理食塩水を静脈内投与した群に比べ、有意に血圧が低下した。また、動脈血液ガス測定においても有意に酸素が悪化し、強いシドゥーシスを示した。

(2) 血中サイトカインに対する麻酔薬の効果

ペントバルビタールで麻酔した群(Pent)と吸入麻酔薬セボフルランで麻酔した群(Sevo)における血中サイトカインをLPS投与後2時間後および4時間後に測定した。

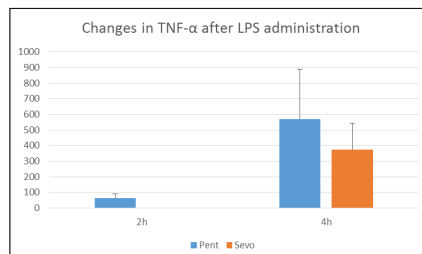
IL-6

LPS 投与 2 時間後の両群における血中 IL-6 の値は測定閾値以下であったが、投与 4 時間後は Sevo 群における IL-6 値は Pent 群よりも低値であった。



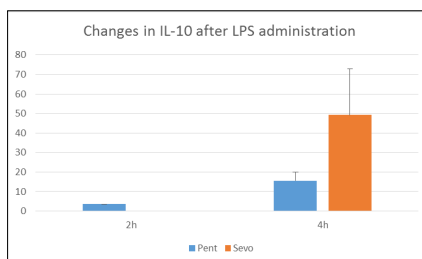
TNF-

LPS 投与 2 時間後の両群における血中 TNF- の値は差がなかったが、投与 4 時間後は Sevo 群における TNF- 値は Pent 群よりも低値であった。



IL-10

LPS 投与 2 時間後の両群における血中 IL-10 の値は差がなかったが、投与 4 時間後は Sevo 群における IL-10 値は Pent 群よりも高値であった。



以上の結果から、ラット敗血症モデルにおいて、吸入麻酔薬セボフルランは静脈麻酔薬ペントバルビタールよりも敗血症に対して抗炎症効果を持つ可能性が示唆された。

(3) 血中 soluble-CD14 (プレセプシン) に対する麻酔薬の効果

プレセプシンは生理食塩水を静脈内投与したコントロール群においても LPS 投与群においても有意な増加を示さなかった。その理由として、本研究では盲腸を結紮穿刺して腹膜炎を発症させる方法 (CLP 法) ではなく、外来性の LPS を投与して敗血症を誘発したことに起因する可能性を考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
取得年：
国内外の別：

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：北川裕利

ローマ字氏名：Hirotooshi Kitagawa

研究協力者氏名：江口 豊

ローマ字氏名：Yutaka Eguchi

研究協力者氏名：森川茂廣

ローマ字氏名：Shigehiro Morikawa

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。