

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10953

研究課題名（和文）重症敗血症による心機能低下と 1受容体遮断効果-超音波イメージングによる解析

研究課題名（英文）The echocardiographic analysis of cardiac dysfunction and effects of beta 1 receptor blockade on sepsis-induced cardiomyopathy

研究代表者

黒田 昌孝（Kuroda, Masataka）

群馬大学・医学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：30375555

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：重症敗血症に起因する心機能の低下は、様々な機序が複雑に絡み合う形で出現すると考えられる。この心機能低下状態を低侵襲で評価できるのは、臨床使用上においても心機能評価のゴールドスタンダードとなっている超音波イメージングである。今回の研究では、重症敗血症において左室駆出率、右室面積駆出率などはいずれも抑制される傾向を示したが、心臓の負荷状態に大きく依存する病態においてはデータにばらつきが多く、客観的な評価としては適切とはいえないと考えられた。一方、ストレイン法による評価と 1遮断薬ランジオールールの効果を検証し、ストレイン値で示される有意な心筋抑制変化および心機能回復が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症敗血症に起因する心機能の低下は、様々な機序が複雑に絡み合う形で出現することが知られており未解決な部分の多い病態であるが、今回の研究によりスペックルトラッキングによるストレイン法が重症敗血症モデルによる心機能評価に有用であり、その機序として 1受容体の関与が考えられた。これらの知見を重症敗血症患者の循環管理に適用することにより患者の予後改善に寄与する可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Patients with severe sepsis often have significant myocardial dysfunction caused by various complex factors. Echocardiography is useful for clinical evaluation of cardiac dysfunction in the pathophysiological condition.

In the present study, left ventricular ejection fraction and right ventricular fractional area change tended to be depressed in the severe septic shock, while those data vary widely probably due to changeable loading conditions. On the other hand, strain imaging by speckle-tracking echocardiography detected significantly depressed cardiac function due to the severe sepsis and its recovery after administration of the beta 1 blockade. Strain imaging would be useful for accurate detection of septic cardiomyopathy and beta 1 receptor might be one of the main mechanisms of the pathology.

研究分野：麻酔科学

キーワード：敗血症 心機能 ストレイン 受容体 心エコー

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 研究の学術的背景

重症敗血症に起因する心機能の低下 Sepsis-Induced Cardiomyopathy (SIC)については、これまでに多くの基礎的および臨床的研究がなされてきたが、その病態のメカニズムに関しては、冠動脈の微小循環の異常による心筋虚血、全身の循環血中に存在する種々のサイトカイン、プロスタノイド、Nitric oxid などの Myocardial depressant factor と呼ばれる心筋抑制因子の関与、血管内皮細胞の活性化と凝固系カスケードの導入の関与、自律神経系の調節不全、細胞内ミトコンドリア機能異常とアポトーシス、Toll-like receptors の関与など多くの報告がなされており<sup>1),2)</sup>、様々な機序が複雑に絡み合う形で心機能低下が出現すると考えられる。SIC の重要な機序の一つとして、内因性カテコラミンの過剰産生による Hyperadrenergic state におけるストレス反応としての心機能抑制があり、近年ではこの Hyperadrenergic 反応を抑制する  $\beta_1$  受容体遮断が敗血症性ショックにおけるカテコラミン毒性に対し保護的に作用し、心機能の改善を含む治療的效果をもたらす可能性があると考えられる一方で、その有用性については懐疑的な意見もある<sup>3),4),5)</sup>。

今回の研究におけるスペックルトラッキングおよび心筋コントラストイメージングを用いた新しい手法による心機能解析は、従来の超音波による心機能解析である駆出率などのいわゆる心室の Global function の評価に比し、敗血症による心機能低下の特徴を新たに詳細に示すことができる可能性があり、さらに  $\beta_1$  受容体遮断による心機能改善の効果を明らかにすることができれば、周術期重症敗血症患者における循環管理戦略を考慮する上で意義は大きい。

## 2. 研究の目的

小動物用超音波高解像度イメージングシステム Vevo@2100 による超音波心臓イメージングを使用し、ラット敗血症モデルにおいて、SIC における心機能評価を、最新の手法である スペックルトラッキングおよび心筋コントラストイメージングを用いることによって詳細な心室形態および機能評価を行い、SIC の病態の特徴を明らかにする。

さらに、臨床使用頻度の高い短時間作用性  $\beta_1$  受容体遮断薬である塩酸ランジオロールの重症敗血症に起因する心機能低下に対する効果を検討する。

## 3. 研究の方法

Wister 系ラット(250-300g)を用いて Pentobarbital 麻酔下に気管切開、人工呼吸器に装着し、ベースライン測定として、超音波イメージングによる種々のパラメータの測定データを取得後、Lipopolysaccharide (LPS)15mg/kg の腹腔内投与によりラット敗血症状態を作成する。ラットをランダムに以下の4つのグループに分ける。Group 1(control)、Group 2(control+塩酸ランジオロール)、Group 3(LPS)、Group 4(LPS+塩酸ランジオロール)であり、Group 1 および 2 は LPS と同量の生理食塩水(vehicle)を投与する。塩酸ランジオロールは、LPS または vehicle 投与の15分前に投与を開始し、投与量は臨床の使用量に近い  $50 \mu\text{g/kg/min}$ 、 $100 \mu\text{g/kg/min}$ 、さらに高用量の  $200 \mu\text{g/kg/min}$  の3つのサブグループに分けて持続投与し容量依存性にも着目する。LPS または vehicle 投与から3時間後に超音波イメージングデータ取得する。

心エコーによる測定パラメータは、左心系の心室収縮能としての左室駆出率、右心系の面積駆出率および Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)、組織ドブラ法における左心系の僧帽弁輪移動速度による拡張能( $E_m$ ,  $A_m$ )、収縮能( $S_m$ )、右心系の三尖弁輪移動速度による拡張能( $E_t$ ,  $A_t$ )、収縮能( $S_t$ )を測定し、敗血症によって引き起こされる心機能低下状態を標準的な収縮能・拡張能に着目して評価し、塩酸ランジオロールによる  $\beta_1$  受容体遮断が各パラメータにどう影響するかを検討する。さらに、スペックルトラッキングによる左室 Global longitudinal strain (GLS)、および右室 longitudinal strain (RLS)を測定して心機能変化の特徴を検討し、その変化に対し塩酸ランジオロールがどのように影響するのかを、対照群との比較および薬剤の用量依存性に着目して検討する。

## 4. 研究成果

当病態における心機能の変化としては、従来のグローバルな心機能評価としての左室駆出率、右心系の面積駆出率および TAPSE、組織ドブラ法における左心系の僧帽弁輪移動速度による拡張能( $E_m$ ,  $A_m$ )、収縮能( $S_m$ )、右心系の三尖弁輪移動速度による拡張能( $E_t$ ,  $A_t$ )、収縮能( $S_t$ )はいずれも、コントロール群に比し敗血症群(Group 3)において抑制される傾向を示したが有意な変化ではなかった。敗血症性ショックの病態では心臓の前後負荷の状態が大きく変化するため、それらに大きく依存する測定パラメータではデータにばらつきが多く、いずれも客観的な評価としては適切とはいえないと考えられた。

一方、スペックルトラッキングによるストレイン法においては、敗血症群で GLS および RLS で表す両心室の心室機能が有意に抑制される結果が得られた。さらに、 $\beta_1$  遮断薬であるランジオロールは単独群(Group 2)においては心機能への有意な影響はなかったが、敗血症群への投与群(Group 4)では、敗血症群(Group 3)と比較して容量依存的にスペックルトラッキングによるストレイン値でみる心機能低下の程度が減弱する傾向が観察された。以上の結果より、スペックルトラッキングによるストレイン法は、SIC の心機能評価を正確に同定できる可能性があり、 $\beta_1$  受容体を介する反応が SIC の機序の一つとして考えられるとともに  $\beta_1$  受容体の遮断は SIC による

循環不全状態を改善する可能性が示唆された。

<引用文献>

1. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation* 2007;116:793-802.
2. Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock* 2014;41:12-24.
3. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, Orecchioni A, D'Egidio A, D'Ippoliti F, Raffone C, Venditti M, Guarracino F, Girardis M, Tritapepe L, Pietropaoli P, Mebazaa A, Singer M. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683-91.
4. Seki Y, Jesmin S, Shimojo N, Islam MM, Rahman MA, Khatun T, Sakuramoto H, Oki M, Sonobe A, Kamiyama J, Hagiya K, Kawano S, Mizutani T. Significant reversal of cardiac upregulated endothelin-1 system in a rat model of sepsis by landiolol hydrochloride. *Life Sci.* 2014;118:357-63.
5. Ince C. To beta block or not to beta block; that is the question. *Crit Care.* 2015;19:339.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masataka Kuroda, Kanako Takahashi, Shohei Matsumoto, Masayuki Oshima	4. 巻 Epub Feb 27
2. 論文標題 Impact of Intraoperative Transesophageal Echocardiography for Noncoronary Sinus of Valsalva Aneurysm With Severe Tricuspid Regurgitation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiothorac Vasc Anesth	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1053/j.jvca.2020.02.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Kikuchi, Masataka Kuroda, Shigeru Saito	4. 巻 Epub Dec 6
2. 論文標題 Anesthetic Management of Emergency Cesarean Delivery Followed Immediately by Thoracic Endovascular Aortic Repair for a Peripartum Dissecting Aorta Aneurysm With Impending Rupture (Stanford Type B Dissection) in a Pregnant Patient With Takayasu's Arteritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cardiothorac Vasc Anesth	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1053/j.jvca.2019.11.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda M, Maeda T, Usuda I, Mita N, Kagaya S, Miyoshi S, Saito S, Yamashiro M	4. 巻 11
2. 論文標題 Utility of Combined Assessment With 2- and 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography for Acommissural Unicuspid Pulmonic Valve With Severe Pulmonic Valve Stenosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 A&A Practice	6. 最初と最後の頁 230-232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1213/XAA.0000000000000790	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mita N, Kagaya S, Miyoshi S, Kuroda M	4. 巻 33
2. 論文標題 Prophylactic Effect of Amiodarone Infusion on Reperfusion Ventricular Fibrillation After Release of Aortic Cross-Clamp in Patients with Left Ventricular Hypertrophy Undergoing Aortic Valve Replacement: A Randomized Controlled Trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiothorac Vasc Anesth	6. 最初と最後の頁 1205-1213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1053/j.jvca.2018.10.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda M, Sakamoto T, Orihara M, Saito S	4. 巻 125
2. 論文標題 Two- and Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography for Two Separate Primary Cardiac Lymphomas in the Right Heart.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anesthesia & Analgesia	6. 最初と最後の頁 44-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000001875.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mita N, Kuroda M, Miyoshi S, Saito S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Association of Preoperative Right and Left Ventricular Diastolic Dysfunction With Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Lung Surgery: A Prospective Observational Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia	6. 最初と最後の頁 464-473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.jvca.2016.09.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda M, Miyoshi S, Saito S, Taguchi S	4. 巻 123
2. 論文標題 Transesophageal Echocardiography for Parachute-Like Asymmetrical Mitral Valve with Hypertrophy of the Left Ventricle and a Dominant Papillary Muscle in an Adult	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Anesthesia & Analgesia	6. 最初と最後の頁 578 and 581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000001401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 本田 善孝, 黒田 昌孝
2. 発表標題 肺高血圧症を合併した重症僧帽弁逆流症の僧帽弁置換術においてバゾプレシンが有用であった一例
3. 学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第59回合同学術集会
4. 発表年 2019年

1．発表者名 新井 祐貴，金本 匡史，黒田 昌孝，植野 正之，齋藤 繁
2．発表標題 左室内血栓の評価に経食道心エコーよりも術中経心尖部エコーが有用であった症例
3．学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会
4．発表年 2019年

1．発表者名 杉本 健輔，黒田 昌孝，菊池 悠希，新井 祐貴，伍井 由夏
2．発表標題 巨大動脈管瘤に対する胸部大動脈ステントグラフト留置術において経食道心エコーが有用であった一症例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会第24回学術大会
4．発表年 2019年

1．発表者名 菊池 悠希，黒田 昌孝，杉本 健輔，新井 祐貴，伍井 由夏
2．発表標題 胸部下行大動脈瘤に対するTEVAR(thoracic endovascular aortic repair)中に炭酸ガス造影を行い、右冠動脈塞栓による心停止を来した一例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会第24回学術大会
4．発表年 2019年

1．発表者名 新井 祐貴，黒田 昌孝，菊池 悠希，杉本 健輔，齋藤 繁
2．発表標題 心室中隔欠損症の術後、長期経過し大動脈弁狭窄兼大動脈弁閉鎖不全症をきたした症例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会第24回学術大会
4．発表年 2019年

1．発表者名 岸田浩一、坂本崇、佐藤綾香、伍井由夏、黒田昌孝
2．発表標題 術中に肺動脈弁左尖欠損が判明した1例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会第23回学術大会
4．発表年 2018年

1．発表者名 岸田浩一、坂本崇、佐藤綾香、伍井由夏、黒田昌孝
2．発表標題 心肺停止を来して搬送された僧帽弁閉鎖不全症を合併する妊婦の1例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会第23回学術大会
4．発表年 2018年

1．発表者名 菊池悠希、竹前彰人、金本匡史、廣木忠直、黒田昌孝、齋藤繁
2．発表標題 原発性肺動脈肉腫に対して人工心肺下に腫瘍切除を行った1例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会第23回学術大会
4．発表年 2018年

1．発表者名 川端寛、廣木忠直、黒田昌孝、金本匡史、竹前彰人、齋藤繁
2．発表標題 三心房心異常隔壁流出口flow patternに特徴的な所見を認めた一症例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会第23回学術大会
4．発表年 2018年

1．発表者名 高橋加奈子、黒田昌孝、大島正行、竹島元、金本匡史、塚越美喜子、金澤正浩、松本晶平
2．発表標題 無冠尖におけるバルサルバ洞瘤に起因する重度三尖弁逆流の診断に3DTEEが有用であった1症例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会第23回学術大会
4．発表年 2018年

1．発表者名 前原智、黒田昌孝、坂本崇、植野正之、長谷川義治
2．発表標題 埋め込み型中心静脈カテーテルの断裂により、右室～肺動脈に迷入した離断カテーテルの経皮的回収に経食道心エコーが有用であった一症例
3．学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第58回合同学術集会
4．発表年 2018年

1．発表者名 佐藤綾香、岸田浩一、植野正之、長谷川義治、黒田昌孝、齋藤繁
2．発表標題 術中2Dおよび3DTEEによる三尖弁輪径の検討
3．学会等名 日本麻酔科学会
4．発表年 2017年

1．発表者名 三田範勝、前田隆求、臼田岩男、加賀谷慎、三好壮太郎、黒田昌孝
2．発表標題 大血管手術後に血球貪食性リンパ組織球症の発症が疑われた症例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会
4．発表年 2017年



1．発表者名 黒岩陽介、高田亮、松本直樹、金本匡史、黒田昌孝、志賀達哉
2．発表標題 僧帽弁輪速度と人工心肺使用開心術後カテコラミン投与の関連性の検討
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会
4．発表年 2017年

1．発表者名 伍井由夏、黒田昌孝、佐藤綾香、岸田浩一、前原智、坂本崇
2．発表標題 左心耳血栓に対する左心耳切除後の残存血栓の術中診断に経食道心エコーが有用であった一症例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会
4．発表年 2017年

1．発表者名 前田隆求、三田範勝、黒田昌孝、臼井岩男、加賀谷慎、三好壮太郎
2．発表標題 重症大動脈弁逆流を伴う急性A型大動脈解離の術式決定に経食道心エコーが有用であった1症例
3．学会等名 日本心臓血管麻酔学会
4．発表年 2017年

1．発表者名 川端寛、廣木忠直、黒田昌孝、金本匡史、齋藤繁
2．発表標題 左室緻密化障害を合併した成人三心房心隔壁切除術の麻酔経験
3．学会等名 日本臨床麻酔学会
4．発表年 2017年

1．発表者名 本吉谷真理子、黒田昌孝、門井雄司、齋藤繁
2．発表標題 Electroconvulsive Therapy (ECT)中にST低下が観察された症例への対応
3．学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部合同学術集会
4．発表年 2017年

1．発表者名 本田善孝、三枝里江、日尾早香、黒田昌孝、齋藤繁
2．発表標題 子宮体癌術後に発症したたこつば型心筋症の1例
3．学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部合同学術集会
4．発表年 2017年

1．発表者名 新井祐貴、黒田昌孝、齋藤繁
2．発表標題 挿管困難が予想された屈曲肢異形成症の全身麻酔経験
3．学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部合同学術集会
4．発表年 2017年

1．発表者名 折原雅紀、黒田昌孝、伍井由夏、高田康輔、齋藤繁、橋詰賢一
2．発表標題 胸部大動脈ステントグラフト留置後に術中経食道心エコーにより検出されたエンドリーク血流速度と術後エンドリーク残存との関連
3．学会等名 日本麻酔科学会第63回学術集会
4．発表年 2016年

1. 発表者名 塩澤真利子、黒田昌孝、佐藤綾香、南雲一洋
2. 発表標題 腸管虚血による壊死性腸炎の原因と考えられた左房内腫瘤の評価に経食道心エコー(TEE)が有用であった一症例
3. 学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第56回合同学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福島祐樹、三枝里江、黒田昌孝、齋藤繁
2. 発表標題 硬膜外併用脊髄くも膜下麻酔で管理した左室心筋緻密化障害合併の帝王切開術
3. 学会等名 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第56回合同学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 坂本 崇、黒田 昌孝、折原 雅紀、佐藤 友信、齋藤 繁
2. 発表標題 異なる2層に存在する心臓リンパ腫と術中経食道心エコー
3. 学会等名 第21回日本心臓血管麻酔学会学術大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----