

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18591721
 研究課題名（和文） 脳下垂体ホルモンであるオキシトシンが敗血症の心筋および血管系におよぼす影響
 研究課題名（英文） Effects of oxytocin on cardiovascular function in sepsis

研究代表者
 芹田 良平（SERITA RYOHEI）
 慶應義塾大学・医学部・講師
 研究者番号：50245594

研究成果の概要：

脳下垂体ホルモンであるオキシトシンの投与は、敗血症モデルラットにおいて、最大心室内圧および Cardiac work を高く維持し敗血症の心機能を改善することが示された。また、末梢循環の指標である乳酸値を改善し、全身的な循環動態を良好に保つ可能性が示された。オキシトシンは、すでに産科領域では臨床で使用されているホルモンであり、安全性も承知されているため、今後敗血症治療の循環動態維持に対する治療薬として期待される。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	2,000,000	0	2,000,000
2007 年度	800,000	240,000	1,040,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	450,000	3,950,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：敗血症、心機能、オキシトシン

1. 研究開始当初の背景

敗血症は積極的な治療にも関わらず、依然 30～50%の死亡率を有し、周術期管理や集中治療医学の分野で重大な問題となっている(1)。敗血症では、早期の hyper dynamic state においてもすでに血管透過性は亢進し、浮腫や微小血管障害から組織における酸素需給バランスが障害され、心筋では、ミトコンドリアを含む超微細構造の障害が見られる(2)。我々は、ラット敗血症モデル心筋における順行性摘出心筋標本である Working Heart (WH) モデルを用いて、hyperdynamic state におい

てもすでに心筋収縮力、心拍出量が低下し、さらに冠血流量、心筋酸素消費、および心機能効率(Cardiac Efficiency) の低下していることを示した(3)。敗血症における心機能低下は、酸素供給量を低下し、組織における酸素需給を悪化させ、酸化リン酸化の障害を引き起こす。このため、心機能を高く保つことは敗血症の死亡率を改善する上で、一つの重要な因子である(4)。

しかし、これまでの敗血症の循環維持はカテコラミン投与に依存し、敗血症特有の微小循環障害から心筋を保護するという概念は存在しなかった。申請者らは、敗血症下におけ

る心機能を維持し、その死亡率を低下させるには、敗血症早期より心筋保護の必要があると考え、敗血症ラットに ブロッカーである esmolol を投与することで TNF- の減少と心機能を改善することを示した(5)。

一方、敗血症における心機能低下の主因が peroxynitrite であることが示され、これはスーパーオキシド(O_2^-)により一酸化窒素(NO)が酸化されて生じることが明らかとなった(6)。Peroxynitrite 産生の低下には、 NO 産生を誘導する IL-1、TNF- 等のサイトカイン産生量を抑制し、かつ O_2^- 等のフリーラジカル産生を抑制することが望ましい。これまでの研究では NO 合成酵素や、TNF- 等のサイトカイン産生を抑えるのみでは十分な心機能の改善を認めず、死亡率低下につながっていない。一方、oxytocin は、抗酸化作用を有するのみでなく TNF- 等の炎症性サイトカイン産生や、MPO の産生を抑制する。oxytocin は、peroxynitrite 産生を抑制することにより敗血症心筋の心機能を改善する可能性が高い(7)。

さらに、oxytocin のレセプターは心臓に多く分布し、ANP 産生を増加させ心機能を抑制することが明らかとなってきた(8)。これは、心臓への直接的な作用としても敗血症の心筋を保護し、心機能を改善しうると考えられる(5)。

以上のことから、oxytocin は、敗血症心筋を保護し心機能を保つ可能性が高い。これは、有効な治療法を今も尚、模索している敗血症にとって新たな戦略となり得る。

本研究はこれまで十分に検討されてこなかった、敗血症早期から心筋を保護するという概念に焦点を充て検討すること特色とし、さらにその治療薬として通常は分娩誘発や止血の目的に使用されている oxytocin を用い、敗血症の心機能ならびに死亡率の改善を検討すると言う点で独創的と言える。

また、敗血症や肺炎患者に副腎皮質ステロイドの少量投与が確立されようとしている現在、新たに有効なホルモン療法を提示する可能性を示す点で意義が高いと言える。

1) Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med. 1998 26:2078-86.

2) Solomon MA, Correa R, Alexander HR, Koev LA, Cobb JP, Kim DK, Roberts WC, Quezado ZM, Scholz TD, Cunnion RE, et al. Myocardial energy metabolism and morphology in a canine model of sepsis. Am J Physiol. 1994;266(2 Pt 2):H757-68.

3) Serita R, Morisaki H, Ai K, Morita Y, Innami Y, Satoh T, Kosugi S, Kotake Y, Takeda J. Sevoflurane preconditions stunned myocardium in septic but not

healthy isolated rat hearts. Br J Anaesth. 2002;89(6):896-903.

4) Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G, Silance PG, Kahn RJ, Novelli GP, Vincent JL. Early hemodynamic course of septic shock. Crit Care Med. 1995;23(12):1971-5.

5) Suzuki T, Morisaki H, Serita R, Yamamoto M, Kotake Y, Ishizaka A, Takeda J. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. Crit Care Med. 2005;33(10):2294-301.

6) Poderoso JJ, Carreras MC, Lisdero C, Riobo N, Schopfer F, Boveris A. Nitric oxide inhibits electron transfer and increases superoxide radical production in rat heart mitochondria and submitochondrial particles. Arch Biochem Biophys. 1996 1;328(1):85-92.

7) Moosmann B, Behl C. Secretory peptide hormones are biochemical antioxidants: structure-activity relationship. Mol Pharmacol. 2002;61(2):260-8.

8) Jankowski M, Danalache B, Wang D, Bhat P, Hajjar F, Marcinkiewicz M, Paquin J, McCann SM, Gutkowska J. Oxytocin in cardiac ontogeny. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 31;101(35):13074-9.

2 . 研究の目的

敗血症では hyperdynamic state においてもすでに心筋収縮力、心拍出量が低下し、これは酸素供給量を低下させ、組織における酸素需給を悪化させる。そのため、心機能の維持は敗血症では重要な課題である。今回、Lipopolysaccharide により誘導されたラット敗血症モデルを用い、敗血症早期より脳下垂体ホルモンである oxytocin を投与することで、敗血症心筋の心機能を改善するかを評価する。さらに、oxytocin の持続投与が、敗血症ラットの死亡率を減少させるか否かについて検討する。

3 . 研究の方法

心機能評価 : ラット 20 匹 (Wister 系ラット 雄 330 ~ 360 g) を、pentobarbital 麻酔下に内頸動静脈にカニューレーションを行い、続いて、気管切開し、人工呼吸管理を行なった。次に、内頸静脈カテーテルより生理的食塩水を 12ml/kg/hr で投与を開始した。その後、lipopolysaccharide (LPS) 10 mg/kg を静注した。LPS 投与後、oxytocin 投与群、生食投与群の 2 群に無作為に分け、oxytocin 投与

群には 15 IU/kg 緩徐に静注し、10 IU/kg/hr で持続静注した。生食投与群には同量の生食を内頸静脈カテーテルから投与した。その後、内頸動脈カテーテルより、圧センサー付コンダクタンスカテーテルを挿入し、心室の圧容量曲線を求めた。心機能の測定は、LPS 投与前から開始し、1 時間ごとに 6 時間行なった。

また、血液を 2 時間ごとに 1 ml 採血し、血液ガス分析装置を用い乳酸値を測定した。

心機能評価：ARIA-1 により求めた圧容量曲線をコンピューターを用い解析し、心拍出量 (CO)、最大心室内圧 (Pmax)、Cardiac Work (CW) を求め比較検討した。

4. 研究成果

CO は oxytocin 投与群で高く維持されたが、有意な差を認めなかった (図 1、 $p = 0.15$)。Pmax は oxytocin 投与群で有意に高く維持された (図 2、 $p = 0.002$)。CW は、oxytocin 投与群で有意に高く維持された (図 3、 $p = 0.048$)。

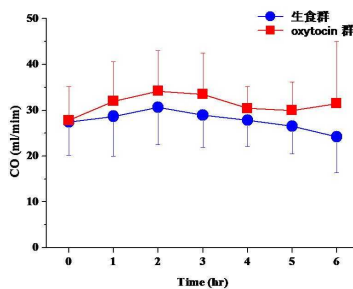


図 1. 心拍出量変化

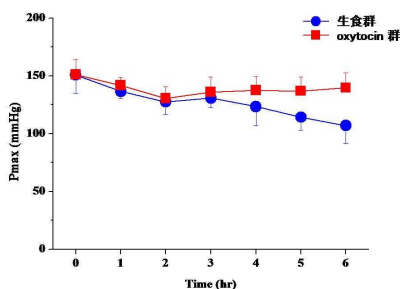


図 2. 最大心室内圧の変化

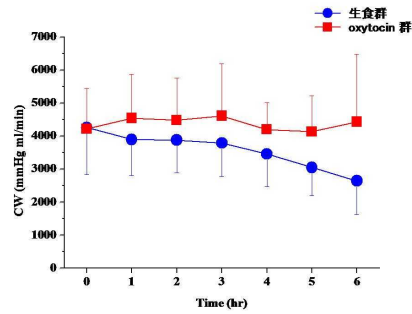


図 3. Cardiac Work の変化

末梢循環の指標である乳酸値は、oxytocin 投与群で有意に改善した (図 4、 $p = 0.027$)。

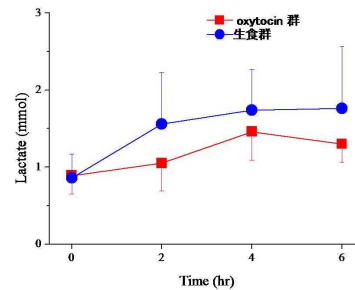


図 4. 乳酸値の変化

これらのことから、oxytocin 投与は、敗血症モデルの心機能を維持し、循環動態を改善することが示された。Oxytocin は、すでに臨床使用されているホルモンであり、今後敗血症治療の循環動態維持に対する治療薬として期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 1 件)

発表者名：芹田 良平

発表標題：Lipopolysaccharide により誘導されたラット敗血症モデルにおける脳下垂体後葉ホルモン oxytocin の心循環系に及ぼす影響

学会等名：日本集中治療医学会

発表年月日：平成 21 年 2 月 28 日

発表場所：大阪

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

芹田 良平 (SERITA RYOHEI)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：50245594

(2)研究分担者

森崎 浩 (MORISAKI HIROSHI)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：60182226

(3)連携研究者

該当なし