

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16534

研究課題名（和文）高気圧酸素療法は薬物濃度に影響する

研究課題名（英文）Hyperbaric oxygen therapy affect tissue drug concentration

研究代表者

神田 倫秀（Kanda, Norihide）

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40421177

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：臨床において治療効果を発揮するだけの薬物濃度を対象組織で保つために、PK（薬物動態）/PD（薬力学）理論に基づいた抗菌薬投与を行うことが推奨されているが、壊死組織や臓器不全の存在により適わないことも多い。高気圧酸素治療（HBOT）とはチャンバー内に患者を収容し、大気圧より高圧環境の中で酸素を吸入させることで病態改善を図る治療であるが、感染症における治療効果は十分なエビデンスがない。申請者は本研究において、HBOT施行群は非施行群と比較し、薬物組織濃度が上昇していることを確認し、その要因としてMembrane transporterのGene setが亢進していることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、HBOTによるPK/PDに影響する遺伝子解析を行い、HBOTの薬物濃度増強効果を確かなものとすることである。これは救急領域におけるHBOTの普及につながる可能性を持ち、救急分野におけるインパクトは非常に大きい。

研究成果の概要（英文）：In the clinical practice, the antibiotics dosage is decided based on PK (pharmacokinetics) /PD (pharmacodynamics) theory. However, this theory does not work in the organ failure and necrotic tissue. Although the hyperbaric oxygen therapy is used in several clinical practices, the mechanisms is not unknown. The aim of the current study is to confirm that the hyperbaric oxygen therapy affect tissue drug concentration.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：高気圧酸素療法 組織中薬物濃度

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

感染症治療を行う際には、病原微生物、感染臓器を考慮し、抗菌薬を選択することが重要である。臨床において治療効果を発揮するだけの薬物濃度を対象組織で保つために、PK (薬物動態) /PD (薬力学) 理論に基づいた抗菌薬投与を行うことが推奨されているが、壊死組織や臓器不全の存在により適わないことも多い。高気圧酸素治療 (HBOT) とはチャンパー内に患者を収容し、大気圧より高圧環境の中で酸素を吸入させることで病態改善を図る治療であるが、感染症における治療効果は十分なエビデンスがない。申請者は先行研究において、HBOT 施行群は非施行群と比較し、薬物血中濃度、臓器組織濃度が上昇していることを見出している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、HBOT が生体内投与後の薬物濃度に与える影響を解析し、その知見を基に HBOT を感染症治療の確かな治療戦略として加えることである。

3. 研究の方法

実験 1: HBOT が薬物濃度に与える影響の解析

HBOT は高気圧、高濃度酸素環境に暴露させるため、生体は種々の変化を生じる。本検討では臨床でも用いられている、2ATA、60 分の HBOT 環境とする。10 週の C57BL6 雄性マウスを HBOT チャンパーに入れ、上記条件で施行。取り出したのちに大腿に Ketamine を筋注し麻酔し、腹臥位に固定。鎖骨下静脈を露出した後に、チャンパーから取り出して 15 分後に MEPM を静脈投与する。経時的に血液採取、各臓器 (心臓、肺、肝臓、腎臓、筋肉) 摘出を行う。血液は 2 時間室温で凝固させたのちに、2000rpm で 20 分遠心し、血清を採取する。臓器は摘出後、重量を測定し、ホモジナイズ施行。MEPM 濃度は MEPM の d 体を基準として Liquid Chromatography Mass Spectrometer (LC-MS) を用いて測定する。

実験 2: マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析

sham マウス、HBOT 施行後マウスの対象臓器を摘出。マイクロアレイ解析を行い、pathway 解析により変動する遺伝子の中で薬物動態、薬力学に関わる遺伝子をピックアップし、解析を行う。

実験 3: 感染疾患モデルを用いた

HBOT 薬物濃度増強効果の解析

あらかじめマウス糞便より採取した細菌群を培養し使用する。前日より LB 培地で培養していた細菌を採取し、新たな LB 培地で培養。吸光度 0.50 となるまで培養し、その培養液を 250ul 腹腔内投与し、大腸菌腹膜炎モデルマウスを作製する。この感染疾患モデルマウスを作製し、実験 1 と同様、HBOT を施行。HBOT 非施行群と生存率をなど比較する。また、炎症惹起モデルとしてリポ多糖 (LPS) を 20mg/kg の Dose で腹腔内投与し血管炎マウスを作成。LPS 投与 48 時間後に HBOT 治療群と非治療群の生存率を比較する。

4. 研究成果

実験 1: HBOT が薬物濃度に与える影響の解析

血清中の MEPM の濃度は先行研究と同じくいずれのタイムポイントにおいても HBO 治療群と非治療群の間に有意な差を認めなかった (図 1)。一方で組織における MEPM 濃度については HBO 治療群では非治療群に比べ有意に有意な上昇を認め (図 2)、先行研究と同様の結果が得られた。

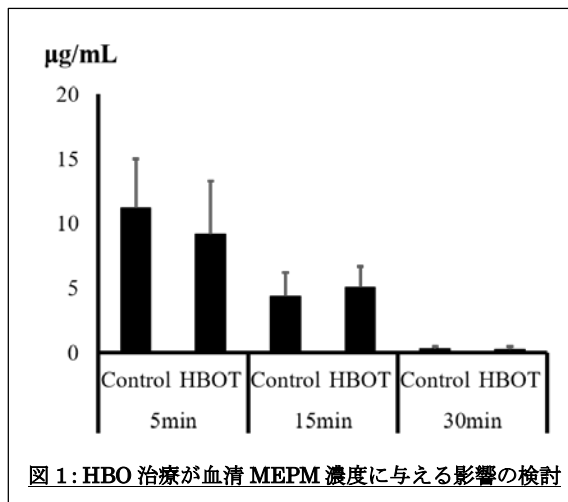


図 1: HBOT 治療が血清 MEPM 濃度に与える影響の検討

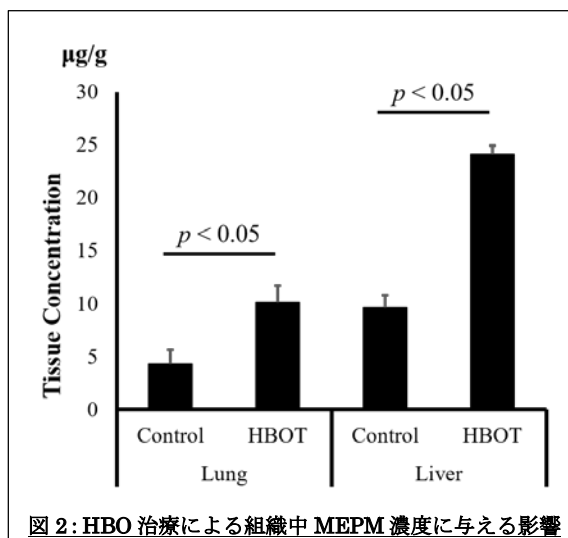
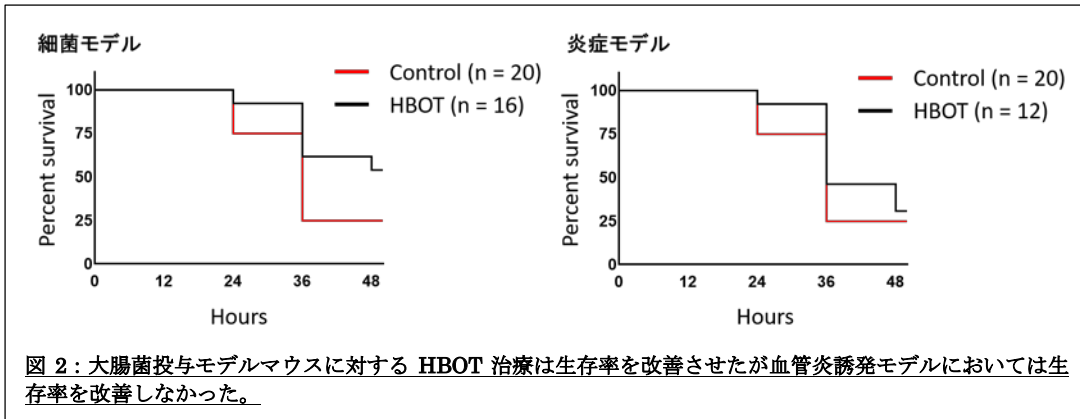


図 2: HBOT 治療による組織中 MEPM 濃度に与える影響

実験 2：マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析

HBOT 施行により、薬物の組織移行性が高かった肝臓について sham マウス、HBOT 施行後マウスのマイクロアレイ解析を行ったところ、いくつかの Membrane Transporter の Gene set が HBOT により有意に発現が亢進していることが確認された (Data not shown)。この結果は HBOT による薬物組織移行性亢進を裏づけるものであった。現在これら遺伝子によるタンパク発現の確認中であり、この結果は第 49 回救急医学会総会において発表予定である。

実験 3：感染疾患モデルを用いた HBOT 薬物濃度増強効果の解析



細菌感染モデルマウスに対して MEPM を投与後に HBOT を施行した群においては HBOT を施行しなかった群に比べて生存率が改善傾向を示した (図 3 左)。一方勤怠の存在しない LPS による血管炎モデルにおいては MEPM 投与後に HBOT を施行した群としなかった群の生存率は有意な差はなかった (図 3 右)。以上から HBOT による薬物移行性が向上することにより感染モデルマウスの生存率が改善していると考えられ、これは高気圧酸素療法の新たな作用機序に当たると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Miyake Takahito, Okada Hideshi, Kanda Norihide, Yamaji Fuminori, Okamoto Haruka, Ushikoshi Hiroaki, Noguchi Kei, Tomita Hiroyuki, Yoshida Shozo, Ogura Shinji	4. 巻 18
2. 論文標題 Multiple trauma including pelvic fracture with multiple arterial embolization: an autopsy case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Journal	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12959-020-00217-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirohisa Yano, Ayumi Kuroda, Hideshi Okada, Hiroyuki Tomita, Kodai Suzuki, Chihiro Takada, Hirotsugu Fukuda, Yuki Kawasaki,....., Norihide Kanda, Nagisa Miyazaki, Tomoaki Doi, Takahiro Yoshida, Akio Suzuki, Shozo Yoshida, Shinji Ogura	4. 巻 13
2. 論文標題 Ultrastructural alteration of pulmonary tissue under conditions of high oxygen concentration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The International Journal of Clinical and Experimental Pathology	6. 最初と最後の頁 3004-3012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 神田典秀, 市橋雅大, 福田哲也, 三宅喬人, 吉田隆浩, 小倉真治, 山路文範, 水野洋佑, 豊田泉
2. 発表標題 麻酔科ストレステストで不安性を評価した骨盤輪骨折の治療成績 ~ より低侵襲な内固定方法を目指して ~
3. 学会等名 第33回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市橋 雅大, 神田倫秀, 三宅喬人, 小倉真治
2. 発表標題 足背の皮膚控減を伴ったリスフラン間接開放骨折の一例
3. 学会等名 第24回整形外傷シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市橋雅大, 神田典秀、山路文範、水野洋佑、福田哲也、三宅喬人、吉田隆浩、豊田泉、小倉真治
2. 発表標題 開放性骨盤骨折における治療戦略
3. 学会等名 第33回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅喬人, 神田典秀、市橋雅大、北川雄一郎、名知祥、吉田隆浩、熊田恵介、小倉真治
2. 発表標題 外傷性鎖骨下動脈損傷に四肢多発骨折を合併した1例
3. 学会等名 第33回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上谷 遼, 吉田隆浩、田中秀和、伏見一成、中山則之、白子順子、楠澤佳悟、市橋雅大、神田典秀、山田法顕、小倉真治
2. 発表標題 中枢神経5 急速な呼吸状態の悪化をきたした脊髄神経膠腫の一例
3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市橋 雅大, 三宅喬人、神田典秀、北川雄一郎、山田法顕、館正仁、名知祥、土井智章、吉田隆浩、牛越博昭、小倉真治
2. 発表標題 ドクターヘリでのFASTの有効性
3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田典秀
2. 発表標題 肩甲骨体部骨折に対する手術治療成績
3. 学会等名 第46回日本骨折治療学会学術集会-バーチャル学術集会-
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神田典秀
2. 発表標題 救急医と整形外科医のそれぞれの立場からみた骨盤外傷
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野洋佑、糸井陽、三宅喬人、岡本遥、神田倫秀、大林治、岡田英志、牛越博昭、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 胸痛を主訴とする胸椎椎間板ヘルニア：症例報告
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅喬人、副田明男、岡田英志、吉田省造、神田倫秀、山田法顕、柿野圭紀、棚橋裕吉、安藤知広、松尾政之、小倉真治
2. 発表標題 頭部MRIを用いた長幹骨折/骨盤骨折に合併した脳脂肪塞栓症症例の検討
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉村絃希、三宅喬人、大岩秀明、福田哲也、神田倫秀、吉田隆浩、吉田省造、島袋勝也、小倉真治
2. 発表標題 多発外傷を契機に診断されたLeriche症候群の一例
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市橋雅大、三宅喬人、水野洋佑、神田倫秀、福田哲也、土井智章、吉田隆浩、岡田英志、吉田省造、牛越博昭、小倉真治
2. 発表標題 外傷患者に対するクリオプレシペートの使用状況
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田哲也、市橋雅大、三宅喬人、館正仁、神田倫秀、土井智章、吉田隆浩、小倉真治
2. 発表標題 当院における脾損傷後仮性動脈瘤症例の検討
3. 学会等名 第34回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅喬人、神田倫秀、水野洋佑、市橋雅大、福田哲也、館正仁、名知祥、吉田隆浩、吉田省造、牛越博昭、小倉真治
2. 発表標題 救命センターにおける大腿骨骨幹部骨折のEarly Appropriate Care(EAC)に準じた内固定状況の検討
3. 学会等名 第34回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市橋雅大、三宅喬人、神田倫秀、水野洋佑、福田哲也、館正仁、棚橋宏行、吉田隆浩、小倉真治
2. 発表標題 足部の軟部組織再建を必要とした足部・足関節開放骨折の治療経験
3. 学会等名 第34回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾島広野、三宅喬人、神田倫秀、市橋雅大、福田哲也、館正仁、名知祥、吉田隆浩、土井智章、熊田恵介、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 鈍的腎外傷後に急性腎障害を発症し治療に難渋した一例
3. 学会等名 第34回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryo Kamidani, Hideshi Okada, Genzou Takemura, Chihiro Takada, Kodai Suzuki, Hirohisa Yano, Ayumi Kuroda, Tetsuya Fukuta, Takahito Miyake, Noriaki Yamada Norihide hide Kanda, Hiroaki Ushikoshi, Shozo Yoshida, Shinji Ogura
2. 発表標題 High concentration oxygen administration injures pulmonary microcirculation
3. 学会等名 American Thoracic Society 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------