

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17268

研究課題名（和文）重症虚血肢に対する低酸素環境の改善を目的とした新規炭酸ガス療法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel carbon dioxide therapy to improve the hypoxic environment in severe ischemic limbs

研究代表者

元津 倫幸（Gentsu, Tomoyuki）

神戸大学・医学部附属病院・特定助教

研究者番号：70836379

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ウサギを用いて、血管内治療手技により左浅大腿動脈を金属コイルを用いてウサギの虚血肢モデルを作成した。経皮的炭酸ガス吸収療法群（n=5）とコントロール群（n=5）を比較検討した。経皮的炭酸ガス吸収療法は、2日に1回、合計7回行なった。コントロール群では同様の手技を空気を用いて行った。虚血肢作成手術から2週間後に、レーザー血流計を用いて血流評価を行い、ウサギを安楽死させた。両側の下腿の筋肉を摘出し、病理学的検討（HE染色、免疫染色）を行った。
結果：10例中9例で虚血肢モデルの作成に成功した。血流評価、組織学的評価において、両群で統計学的に有意な差は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、経皮的炭酸ガス吸収療法による虚血肢の低酸素環境の改善を達成することはできなかった。しかし、血管内治療手技を用いた虚血肢モデルの作成は実行可能な手技であり、今後の研究に活用できる。

研究成果の概要（英文）：A rabbit ischemic limb model was created using an endovascular treatment technique in which a metal coil was placed in the left superficial femoral artery. Percutaneous carbon dioxide absorption therapy (n=5) and control group (n=5) were compared. Percutaneous carbon dioxide absorption therapy was performed every other day for a total of seven sessions. The control group received the same treatment with room air instead. Two weeks after the limb ischemia-induced surgery, blood flow was assessed using a laser Doppler flow meter, and the rabbits were euthanized. Muscles from both lower extremities were harvested for histopathological examination (hematoxylin-eosin staining and immunostaining).

Results Ischemic limb models were successfully created in 9 of 10 cases. No statistically significant differences were found between the two groups in the assessment of blood flow or histological examination.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：重症下肢虚血 経皮的炭酸ガス吸収療法 血管内治療

1. 研究開始当初の背景

閉塞性動脈硬化症の重症型である重症虚血肢に対する血行再建術の中心は血管内治療である。しかし、強い動脈硬化のため治療に難渋する症例も多く、虚血組織に十分な血流(酸素化)が得られなければ下肢大切断の危険に晒される。炭酸ガスは血管拡張作用と Bohr 効果により組織中酸素分圧を増加させることが知られている。申請者らのグループでは、経皮的炭酸ガス吸収療法や飽和炭酸水の動注療法の研究を行い、炭酸ガスが組織の低酸素環境を改善させるとともに、創傷治癒の促進や抗腫瘍効果を発揮することを示してきた。そこで炭酸ガス療法は、組織の虚血が主たる病態である重症虚血肢に対しても有効と考えられるが、それを示した報告はない。炭酸ガス療法(経皮吸収療法・動注療法)は虚血組織の低酸素環境を改善させ、重症虚血肢の有効な治療法となると仮説を立てた。

2. 研究の目的

ウサギ虚血肢モデルを用いて、炭酸ガス療法(経皮吸収療法・動注療法)が虚血組織の低酸素環境を改善させ、重症虚血肢の有効な治療法となることを証明すること。

3. 研究の方法

ウサギを用いて、血管内治療手技により左浅大腿動脈を金属コイルを用いてウサギの虚血肢モデルを作成した。経皮的炭酸ガス吸収療法群: CO₂ 群 (n=5) と control 群 (n=5)を比較検討した。経皮的炭酸ガス吸収療法は、2日に1回、合計7回行なった。Control 群では同様の手技を空気を用いて行った。虚血肢作成手術から2週間後に、レーザー血流計を用いて血流評価を行い、ウサギを安楽死させた。両側の下腿の筋肉を摘出し、病理学的検討(HE染色、免疫染色: CD31、VEGF、HIF-1、PGC-1)を行った。

4. 研究成果

臨床的に塞栓後の左下肢の虚血、浮腫を1例を除いて見られた。しかし、両群で有意差は見られなかった。レーザー血流計では、虚血肢 / 非虚血肢 (L/R) の血流比を検討した。血流比(L/R)は Control 群、CO₂ 群でそれぞれ、塞栓術前(0.98 vs. 1.03, p=0.55)(Figure 1A)、塞栓術後(0.71 vs. 0.82, p=0.42)(Figure 1B)で、各群において塞栓術後に虚血肢の血流の低下を認めたが、両群間での有意差は認めなかった。L/R 比は、Control 群、CO₂ 群でそれぞれ、1週間後(1.10 vs. 0.88, p=0.31) (Figure 2A)、2週間後(1.12 vs. 1.03, p=0.30)(Figure 2B)において、両群間で有意差を認めなかった。病理学的には HE 染色で1例を除き、左下肢で筋肉の萎縮、血管内皮細胞の減少、壊死を認めた。CO31 染色では、左下腿の筋肉では CD31 の毛細血管への発現が低下していることが示唆された。しかし両群で有意差はなかった。VEGF、HIF-1、PGC-1 は検討に有用と思われる結果は得られなかった。以上の結果から、ウサギ虚血肢モデルに対する経皮的炭酸ガス吸収療法の効果は認められなかった。

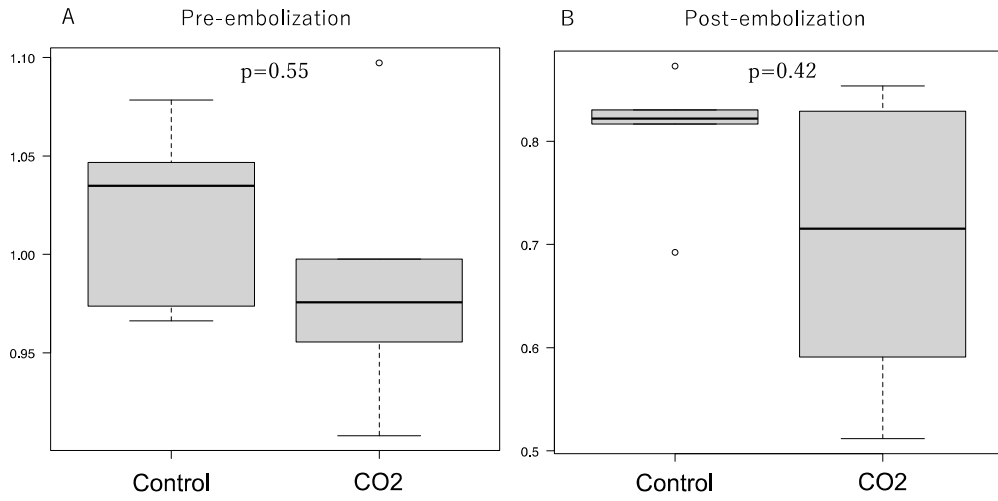


Figure.1 Perfusion rate compared with ischemic hind limb and the intact hind limb before (A) and after (B) embolization at day 0.

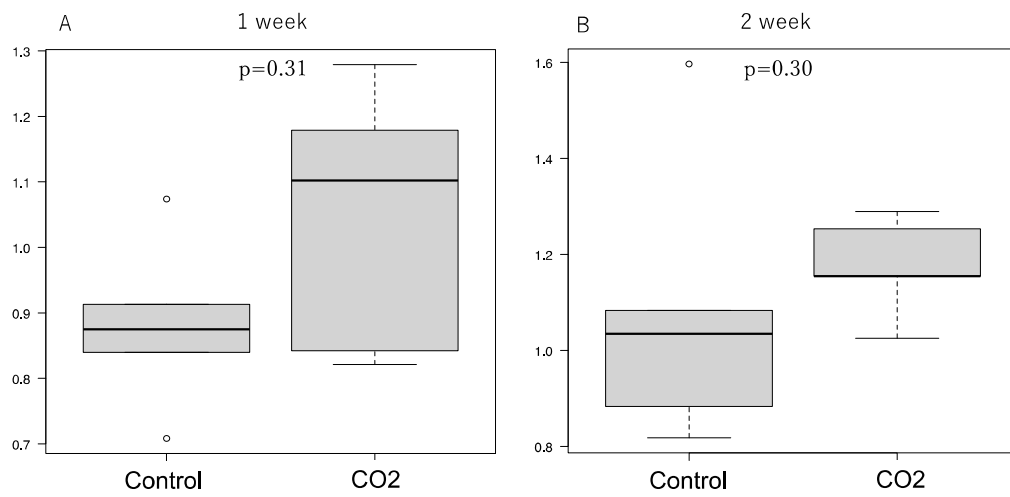


Figure.2 Perfusion rate compared with ischemic hind limb and the intact hind limb one week (A) and two weeks (B) after percutaneous carbon dioxide therapy.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------