

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18328

研究課題名（和文）敗血症における腸管虚血の制御：循環作動薬および鎮静薬が腸管血流に与える影響

研究課題名（英文）Control of intestinal ischemia in sepsis; Effects of vasoconstrictors and sedatives on intestinal perfusion

研究代表者

横山 陽香（井上陽香）（Yokoyama, Haruka）

長崎大学・病院（医学系）・助教

研究者番号：30452866

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）：敗血症性ショックに伴う腸管粘膜血流傷害は、bacterial translocationを惹起し二次性の敗血症を来し病態増悪の一因と言われており、生命予後に関わる要因として注目されている。本研究では、敗血症性ショック患者においてICU入室時の小腸粘膜細胞傷害の併発は、循環作動薬および鎮痛薬との関連は明らかではないが、早期の過剰な正の体液バランスと関連していた。敗血症性ショックの初期輸液量が増大する一因として腸管粘膜傷害が生じている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症性ショックにおける救命率改善のためには、ガイドラインに基づいた敗血症診療のみならず、微小循環障害、特に腸管粘膜傷害によって生じる二次性の敗血症を契機とした多臓器不全への伸展を阻止することが重要である。本研究では、早期の過剰な体液バランスは小腸粘膜細胞傷害の併発と関連していた。敗血症性ショックにおいて早期に大量の輸液負荷を必要とする場合には、腸管血流を維持する管理を行うことが予後改善へつなげる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Hypoperfusion injury of the enterocytes with septic shock destroys this barrier and triggers a systemic inflammatory response, which can lead to multiple organ dysfunction and poor outcomes. This study found that enterocyte injury at ICU admission was significantly correlated with fluid balance, particularly during the early period, but not with vasoconstrictors and sedatives. In patients with septic shock, enterocyte injury may contribute to excessive fluid accumulation during the early period after ICU admission.

研究分野：集中治療医学、麻酔科学

キーワード：敗血症性ショック 腸管血流 小腸粘膜細胞傷害

1. 研究開始当初の背景

重症敗血症ならびに敗血症性ショックの死亡率は、医療の進歩した現在においてもいまだ高く、敗血症発症時の低灌流によって非閉塞性腸管虚血 (NOMI) を引き起こすとさらに死亡率は高くなる。救命率改善のためには、ガイドラインに基づいた敗血症診療のみならず、微小循環障害、特に腸管粘膜傷害によって生じる腸内細菌の血液中への侵入や腸管由来の炎症反応を抑制し、二次性の敗血症を契機とした多臓器不全への伸展を阻止することが重要である。しかし、腸管血流障害は非特異的な症状・所見をきたすため、早期発見・診断が非常に難しいとされている。また、ヒトでの微小循環、特に腸管粘膜血流の評価を非侵襲的に行うことは容易ではないため臨床における有用性の評価を行うことが困難な状況であり、ヒトにおいて非侵襲的に行える微小循環のモニタリング、評価法の確立が必要である。敗血症時における腸管粘膜血流低下に対しては、いくつかの循環作動薬に関して動物実験で有用性が検討されてきたが有用性が確立したものは未だない。これまでの研究では主にドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリンなどの強心薬および血管収縮薬について検討されており、特にノルアドレナリンやバソプレシンなどの血管収縮薬は腸管粘膜血流を低下させると言われている。

一方で、敗血症性ショック患者の早期蘇生には、心拍出量を増加させ、臓器灌流を改善するための輸液療法が不可欠である。しかし、最適な目標と輸液療法の戦略はまだ確立されていない。敗血症性ショックに伴って発生する小腸粘膜細胞傷害は、全身性炎症反応や虚血再灌流障害を引き起こすことにより腸管における血管透過性を亢進させる。そのため、輸液の必要量が増大している状況では、腸管粘膜傷害による腸管血流障害を来している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、敗血症性ショック患者における腸管循環に影響を与える因子として早期の体液バランスに注目し、小腸粘膜細胞傷害と早期の体液バランスとの関連を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

長崎大学病院集中治療部 (ICU) で実施された小腸粘膜細胞傷害のバイオマーカーである腸型脂肪酸結合蛋白 (Intestinal fatty acid-binding protein: I-FABP) と敗血症性ショック患者の死亡率との関連を評価した前向き観察研究のデータをもとに解析を行った (Sekino M, et al. J Crit Care 2017)。血清 I-FABP レベルは、ICU 入室時に採取された検体からヒト I-FABP 特異的酵素結合免疫吸着測定法を使用して、外部の研究所 (DS Pharma Biomedical [現在の SBBioscience] 大阪、日本) で測定された。健康な成人ボランティアの平均血清 I-FABP レベルは 1.1 ± 0.9 ng / mL (範囲、0.1~5.5) 21 であり、小腸虚血を診断するためのカットオフ値は 9.1 ng / mL であった。体液バランスは ICU 入室時から 24 時間ごとに 7 日間収集した。さらに、初期輸液量と I-FABP 値に影響する因子である重症度スコアと腎機能について調整した多重線形回帰分析を行った。

4. 研究成果

敗血症性ショック患者 57 名について解析を行った。体液バランスは、ICU 入室 1 日目に最も高値となり、ICU 入室後 24 時間と 72 時間の累積体液バランスはそれぞれ 4390 (2588-6636) mL、6409 (4018-11531) mL (中央値 [四分位範囲]) であった (Figure.1)。ICU 入室時の I-FABP 値は、ICU 入室後 24 時間の体液バランス (Pearson の $r = 0.490$ [95%CI: 0.263-0.666]; $P < 0.001$) および 72 時間の体液バランス ($r = 0.479$ [95%CI: 0.240-0.664]; $P < 0.001$) と有意に相関していた (Figure.2)。また、重症度スコアと腎機能について調整した多重線形回帰分析においても、I-FABP 値は ICU 入室後 24 時間および 72 時間の体液バランスと有意に相関していた (14.4 [95%CI: 4.1-24.7]; $P = 0.007$ および 26.9 [95%CI: 11.0-42.7]; $P = 0.001$)

Figure.1

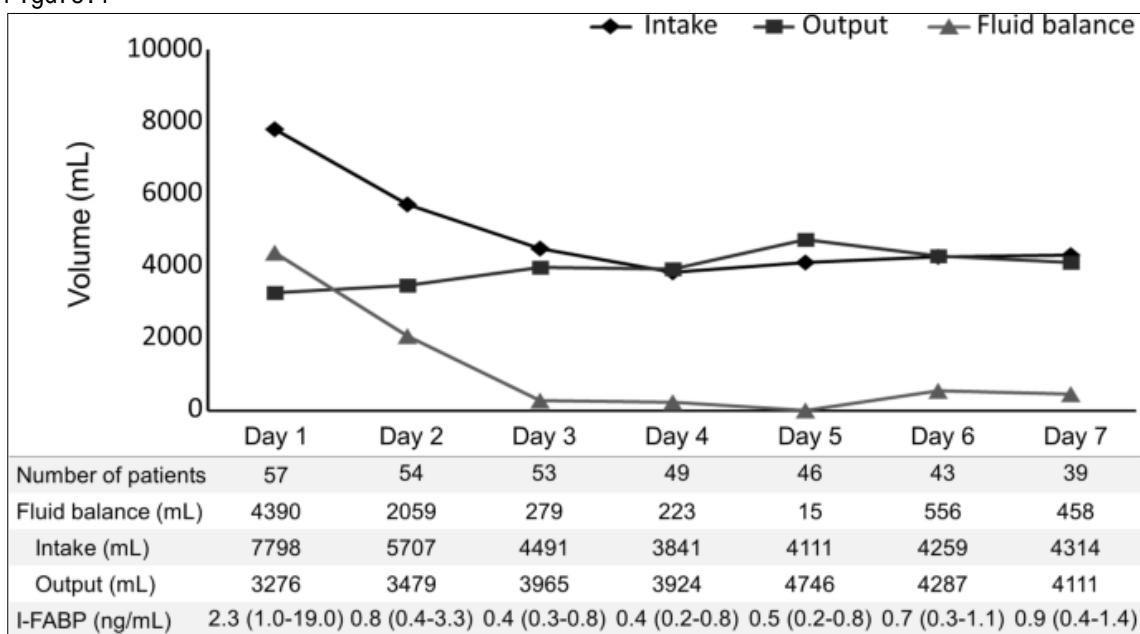
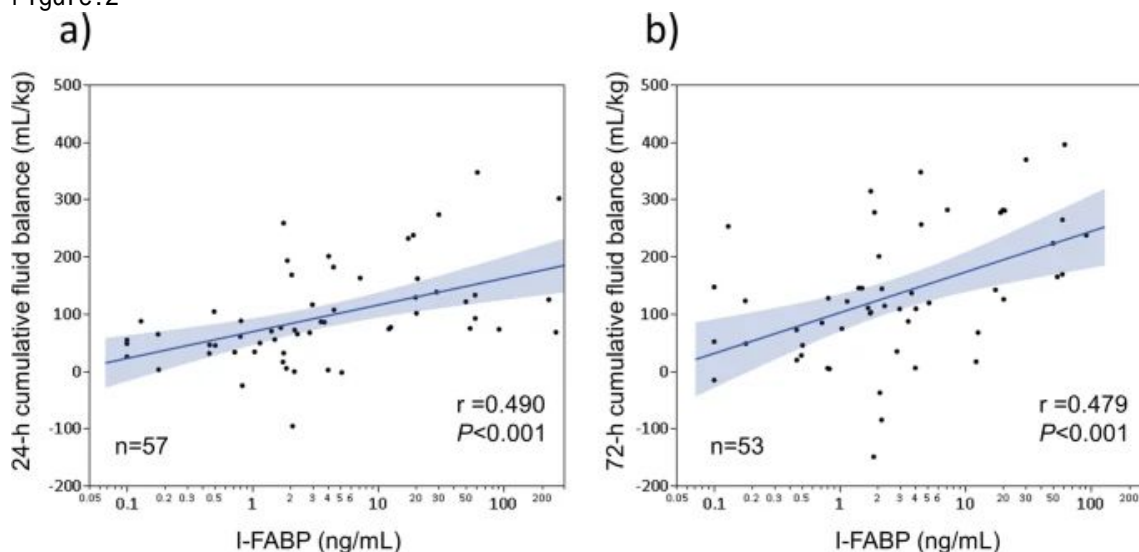


Figure.2



敗血症性ショック患者において過剰輸液は臓器うっ血から臓器障害の原因となるため回避するべきである。一方で、過剰な血管透過性亢進をきたす病態となった場合には、過度の輸液制限は臓器虚血の危険性が高くなり、予後改善には寄与しない可能性がある。必要な輸液量は患者によって異なるため、予後改善には輸液量が増大する要因を解明する必要がある。

今回の研究で、敗血症性ショック患者において ICU 入室時の小腸粘膜細胞傷害の併発は過剰な正の体液バランスと関連していた。以前の研究では、ICU 入室時の I-FABP 値が 28 日死亡率および腸管虚血の発生率と関連していたことから、敗血症性ショックに伴って生じた小腸粘膜細胞傷害によって輸液量の増大をきたし、予後悪化にいたったと考えられた。敗血症性ショック患者の予後を改善するには、個々の患者に合わせた最適な輸液戦略が必要であり、小腸粘膜細胞傷害は輸液必要量に影響する一つの要因として重要である。

今後は、血管収縮薬を含めた循環作動薬と腸管粘膜傷害および末梢循環との関係性についてさらなる研究を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Haruka Yokoyama | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Association between enterocyte injury and fluid balance in patients with septic shock: a post hoc exploratory analysis of a prospective observational study | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 BMC Anesthesiology | 6. 最初と最後の頁 293 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12871-021-01515-2 | 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 該当する |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 井上陽香, 関野元裕, 江頭崇, 矢野倫太郎, 松本聡治朗, 東島潮, 松本周平, 原哲也 |
| 2. 発表標題 重篤な敗血症性ショックをきたしたが早期に手術を施行できた感染性心内膜炎の一症例 |
| 3. 学会等名 日本集中治療医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 井上陽香 |
| 2. 発表標題 敗血症性ショック患者における小腸粘膜細胞傷害は正の輸液バランスと関連する |
| 3. 学会等名 日本集中治療医学会第4回九州支部学術集会 |
| 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 |
|---------|---------|
|---------|---------|