

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18360

研究課題名（和文）ECMO回路閉塞における炎症と凝固の包括的制御戦略

研究課題名（英文）Comprehensive control strategies for inflammation and coagulation in ECMO circuit occlusion

研究代表者

二木 貴弘（Futatsuki, Takahiro）

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・客員研究員

研究者番号：30728184

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）：重症呼吸循環不全に対して、体外式膜型人工肺を用いて呼吸・循環補助を行うことがある。その際、致命的合併症として回路内凝血による回路閉塞があるが、その機序は十分には解明されていない。今回の研究で、炎症を惹起するダメージ関連分子パターン(damage associated molecular patterns：DAMPs)の1つであるhigh mobility group box 1(HMGB1)や血管内皮細胞障害と関連するジヒドロビオプテリン(dihydrobiopterin：BH2)の増加を認めた。今後、回路閉塞への影響やそれを制御する方策を検討する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

COVID-19感染症などで重篤な呼吸循環不全に至った場合、体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation：ECMO)を用いて、呼吸・循環補助を行うことがある。ECMO管理において、生命予後を左右する問題として回路関連合併症があり、その中でも回路内凝血は最も多い合併症である。回路内凝血の原因として、従来想定されていた血小板や凝固因子以外に、炎症の関与が示唆されており、このメカニズムを解明し、制御することにより、ECMO管理中の致命的合併症を防ぐことができる。

研究成果の概要（英文）：Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may be used to provide respiratory and circulatory support for severe respiratory and circulatory failure. A fatal complication of this process is circuit occlusion due to intra-circuit coagulation, but the mechanism is not fully understood. In this study, we found an increase in high mobility group box 1 (HMGB1), one of the damage associated molecular patterns (DAMPs) that induce inflammation, and dihydrobiopterin (BH2), which is associated with vascular endothelial cell damage. In the future, the impact on circuit blockage and measures to control it should be studied.

研究分野：救急集中治療

キーワード：ECMO 回路閉塞 炎症 凝固

## 1. 研究開始当初の背景

救急集中治療領域では、重症呼吸循環不全に対して、体外式膜型人工肺(Extracorporeal Membrane Oxygenation : ECMO)を用いて、呼吸・循環補助を行うことがある。その際の、生命予後を左右する問題として、回路内血栓症は最も多い合併症である。回路内凝血が生じると、人工肺や回路閉塞を引き起こし重篤な合併症となり生命予後と直結するため、血栓形成の対策が重要である。

## 2. 研究の目的

回路内凝血の発生メカニズムについては、血液が回路内の人工物に接触することによって血小板や凝固因子が活性化し、凝血を引き起こしている可能性が想定されているが、その機序は十分には解明されていない。ECMO において、体外循環回路そのものにより好中球やリンパ球が活性化され、炎症が惹起されているといわれており、炎症を制御することにより ECMO 回路閉塞を防げると考えられた。これまでの予備検討において、回路閉塞に白血球が病態に関与していることが示唆されたため、そのメカニズムを解明し、これを効果的に制御する方策を検討することが目的である。

## 3. 研究の方法

### (1) ブタでの体外循環(ECMO 回路)モデル・急性呼吸窮迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome : ARDS)モデルの確立

ECMO を導入したブタに対して LPS を投与し、ARDS モデルを作成した。

### (2) 人工心肺(CPB)を用いた心臓血管手術中の HMGB1 変化、炎症マーカーの推移

CPB 稼働前(1)、術中目標体温到達時(2)、ICU 入室直後(3)の3ポイントで血液を採取し、血中の HMGB1、IL-6、BH4、BH2、を測定し解析した。HMGB1、IL-6、IFN- は ELISA 法で、BH4、BH2 は HPLC ポストカラム法で測定した。

### (3) 心臓血管外科術後 ICU 入室患者の後向きデータ解析

心臓血管外科術後に ICU 入室した患者 63 名のデータを後ろ向きに解析した。

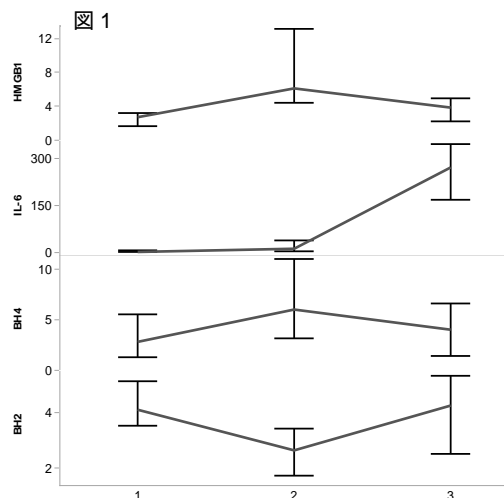
## 4. 研究成果

ブタを用いた体外循環(ECMO 回路)モデルの作成を行なった。また、ブタでの ARDS モデルを作成した。その後、回路内閉塞を抑制する可能性がある薬剤を用いて、その効果を検証する予定であったが、新型コロナウイルス感染症の増加により、緊急事態宣言が発令され、ECMO 回路などの物品の調達も困難となり、当初予定していた実験が行えない状況となった。このため、臨床検体を用いた解析に手法を変更した。

CPB 使用中の変化を解析した結果、HMGB1 は CPB 開始後から上昇し、目標体温到達時点(2)で最大となった。ICU 入室時点(3)ではベースライン程度にまで低下していた。BH4 も同様に、目標体温到達時点の濃度が最大であった。IL-6、BH2 は ICU 入室時点での血中濃度が最大であった(図 1)。

CPB 使用中の HMGB1 濃度の上昇については、過去の報告で免疫細胞の活性化、組織灌流の変化、肺の虚血再灌流が要因である可能性が述べられている。本研究でもポンプ時間と HMGB1 濃度は強く相関し、また、ポンプ時間と人工呼吸管理期間も有意な相関を示した。CPB 使用によって放出された HMGB1 が肺に影響を与える可能性が示唆された。

今回、BH4、BH2 の動態もあわせて検討した。BH4 は NO 産生に必須の補酵素であり、IFN- の刺激で誘導されることがわかっている。BH4 は酸化されると BH2 になり、通常、細胞外へ放出された BH2 は再び細胞内に取り込まれ、還元酵素の働きで BH4 へ戻る。CPB 中 IFN- の上昇は見られず、BH4、BH2 の血中濃度変化は溶血が原因であることが示唆された。HMGB1 も赤血球中に存在し、術中に増



加した HMGB1 の由来は赤血球であったかもしれない。BH2 の増加は血管内皮細胞障害と関連すると言われており、ICU 入室時点の BH2 濃度は ICU 滞在期間と強く相関した。我々はこれまでの研究で、虚血再灌流障害によって増加する HMGB1 の放出とその病態への影響を報告しているが、CPB によって増加する HMGB1 の由来が心臓、肺などの細胞であるのか、または赤血球であるのか、これらはどのように放出されるのかを解明するためには、やはり動物実験が必要であった。コロナ禍により、今回これらの実験は実施できなかった。

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
---------	---------