

機関番号：17301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008 ～2010

課題番号：20791080

研究課題名 (和文) 敗血症性ショックにおける腸管循環の病態と制御

研究課題名 (英文) Pathosis and control of splanchnic circulation in septic shock

研究代表者

関野 元裕 (SEKINO MOTOHIRO)

長崎大学・病院・助教

研究者番号：40380927

研究成果の概要 (和文)：輸液負荷を十分なされたブタエンドトキシン血症モデル(ブタ敗血症モデル)において、合成心房性ナトリウム利尿ペプチドであるカルペリチドの低用量前投与は、体循環、腸管循環維持作用を有し、さらに肺保護作用を認めた。カルペリチドの低用量投与は、未だ死亡率の高い重症敗血症および敗血症性ショック患者において、体循環、腸管循環および呼吸機能に有益な作用を有し、患者予後に有益な作用を持つ可能性があると考えられる。

研究成果の概要 (英文)：In porcine fluid-resuscitated endotoxemia model, a low dose of carperitide, a synthetic atrial natriuretic peptide, administered prior to endotoxemia maintained systemic and splanchnic circulation, and prevented the deterioration of oxygenation. Carperitide infusion is a potentially beneficial therapy with respect to systemic and splanchnic circulation as well as the respiratory system during sepsis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2100000	630000	2730000
2009 年度	500000	150000	650000
2010 年度	600000	180000	780000
総計	3200000	960000	4160000

研究分野：麻酔・蘇生学

科研費の分科・細目：周術期管理学

キーワード：敗血症性ショック、腸管循環、カルペリチド

## 1. 研究開始当初の背景

敗血症および敗血症性ショック時に体循環ならびに腸管循環を維持させることは、予後改善のための重要な要素であると言われ

ている。これまで強心薬、昇圧薬を始めとした様々な薬剤が敗血症性ショックモデルに投与されてきたが、体血圧の上昇が得られる一方で、腸管血流を低下させるという問題点

が指摘されている。近年、血管拡張作用を有する薬剤の可能性が期待され、特にレニン-アンジオテンシン系(RAS)が腸管循環の制御に大きく関わっていることから、RAS 抑制作用を有する薬剤に関する研究が進んでいる。

心房性ナトリウム利尿ペプチドであるカルペリチドは、心不全治療薬として循環器、集中治療領域で広く使用されているが、RAS 抑制作用や抗炎症作用など様々な生理活性作用を持つことが報告されている。ラットでのエンドトキシン投与モデルにおいては、カルペリチドの前投与により強力な抗炎症作用および生存率の上昇が報告されているが、生存率上昇の機序は不明である。

## 2. 研究の目的

本研究では、輸液負荷を十分行なったブタエンドトキシン血症モデルを用いてカルペリチドが体循環、腸管循環および呼吸に与える影響について検討した。

## 3. 研究の方法

対象は 25-35kg のブタ 16 頭。全身麻酔下に気管切開を行ない人工呼吸管理とした。肺動脈カテーテル、中心静脈カテーテル挿入の後開腹し、上腸間膜動脈、門脈に超音波血流計を付けた。また空腸にトノメトリーカテーテルを挿入し、動脈血-腸粘膜 CO<sub>2</sub> 分圧較差を測定し粘膜炎血流の評価を行なった。

実験は、コントロール(A)群(n=8)とカルペリチド投与(B)群(n=8)の2群に分けた。エンドトキシンは持続投与(1.7 μg/kg/h)を行ない、エンドトキシン投与 30 分前から B 群ではカルペリチドの持続投与(0.05 μg/kg/min)を、A 群では同量の生理食塩水の投与を実験終了まで行なった。

輸液管理は、両群とも肺動脈楔入圧が 10~12mmHg を目標に十分量の輸液負荷を行なった。呼吸管理は、FiO<sub>2</sub> 1.0 PEEP 5cmH<sub>2</sub>O 1 回換気量 10ml/kg 換気回数 呼吸 CO<sub>2</sub> 分圧 35~45mmHg を目標に設定した。

エンドトキシン投与開始後 240 分間、体循環、肺循環、腸管循環および呼吸パラメータの測定を行なった。

## 4. 研究成果

(1) 心拍数、平均動脈圧、肺動脈楔入圧に両群間で有意差は認められなかった。エンドトキシン投与後の平均肺動脈圧の上昇は、B 群で有意に抑制された。

Table 1. Hemodynamic Variables in Control Animals (Group A; n = 8) and Carperitide-Treated Animals (Group B; n = 8)

	T0	T30	T60	T90	T120	T150	T180	T210	T240
HR (bpm)									
Group A	79 ± 16	110 ± 26*	110 ± 18*	110 ± 14*	115 ± 21*	121 ± 19*	126 ± 26*	128 ± 24*	124 ± 24*
Group B	83 ± 16	96 ± 22	103 ± 24	110 ± 28	106 ± 35	109 ± 44	107 ± 45	104 ± 43	101 ± 34
MAP (mm Hg)									
Group A	114 ± 11	118 ± 14	93 ± 21*	90 ± 24*	96 ± 25*	84 ± 27*	82 ± 26*	81 ± 28*	79 ± 32*
Group B	113 ± 19	116 ± 25	98 ± 21*	96 ± 23*	101 ± 29†	102 ± 24	103 ± 21	102 ± 21	104 ± 19
MPAP (mm Hg)									
Group A	21 ± 2	47 ± 12*	32 ± 7*	31 ± 6*	37 ± 7*	38 ± 6*	40 ± 9*	40 ± 8*	41 ± 8*
Group B	20 ± 2	29 ± 11†	28 ± 6*	26 ± 6†	30 ± 4†	32 ± 7*	32 ± 6†	32 ± 6†	32 ± 6†
PAPWP (mm Hg)									
Group A	13 ± 1	12 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	11 ± 2	11 ± 1
Group B	13 ± 1	12 ± 1	11 ± 1	11 ± 2	12 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	11 ± 1
CVP (mm Hg)									
Group A	8 ± 1	9 ± 3	8 ± 1	8 ± 2	8 ± 1	8 ± 2	9 ± 2	8 ± 2	9 ± 2
Group B	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	8 ± 1

Values are mean ± sd.  
HR = heart rate; MAP = mean arterial blood pressure; MPAP = mean pulmonary artery pressure; PAPWP = pulmonary artery wedge pressure; CVP = central venous pressure.  
\* P < 0.05, † P < 0.05 versus the T0 value in the same group; ‡ P < 0.01, § P < 0.05 versus the value obtained at the same time in Group A.

(2) A 群と比較し B 群では有意に心係数および全身酸素供給量が維持された。

Table 2. Hemodynamic and Oxygen Transport Variables in Control Animals (Group A; n = 8) and Carperitide-Treated Animals (Group B; n = 8)

	T0	T60	T120	T180	T240
CI (ml · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )					
Group A	144 ± 24	168 ± 25	149 ± 28	112 ± 27*	83 ± 15†
Group B	162 ± 38	186 ± 34	171 ± 42	153 ± 42†	135 ± 25§
SVI (ml · kg <sup>-1</sup> · beat <sup>-1</sup> )					
Group A	1.9 ± 0.4	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.4†	1.0 ± 0.3†	0.7 ± 0.2†
Group B	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.4	1.7 ± 0.2	1.4 ± 0.3†	1.3 ± 0.2†
SVRI (mm Hg · L <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )					
Group A	755 ± 128	522 ± 170	533 ± 155	696 ± 316	851 ± 327
Group B	688 ± 248	510 ± 180*	591 ± 265	675 ± 279	739 ± 232
PVRI (mm Hg · L <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )					
Group A	67 ± 30	224 ± 80†	151 ± 42†	199 ± 49†	341 ± 123†
Group B	47 ± 18	92 ± 61§	101 ± 52	99 ± 47§	138 ± 36§
DO <sub>2i</sub> (ml · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )					
Group A	18.0 ± 3.5	22.1 ± 3.3	20.8 ± 5.2	14.3 ± 6.7	10.0 ± 4.2†
Group B	18.8 ± 4.6	22.1 ± 3.6	20.9 ± 5.2	18.5 ± 4.1	16.0 ± 1.8§
VO <sub>2i</sub> (ml · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )					
Group A	4.6 ± 1.6	5.2 ± 2.8	5.0 ± 1.7	4.6 ± 1.9	4.1 ± 1.8
Group B	3.7 ± 1.1	3.9 ± 1.0	4.4 ± 2.6	5.4 ± 3.4	4.7 ± 1.6

Values are mean ± sd.  
CI = cardiac index; SVI = stroke volume index; SVRI = systemic vascular resistance index; PVRI = pulmonary vascular resistance index; DO<sub>2i</sub> = systemic oxygen delivery index; VO<sub>2i</sub> = systemic oxygen consumption index.  
\* P < 0.05, † P < 0.01 versus the T0 value in the same group; ‡ P < 0.05, § P < 0.01 versus the value obtained at the same time in Group A.

(3) B 群では、有意に上腸間膜血流が維持された。

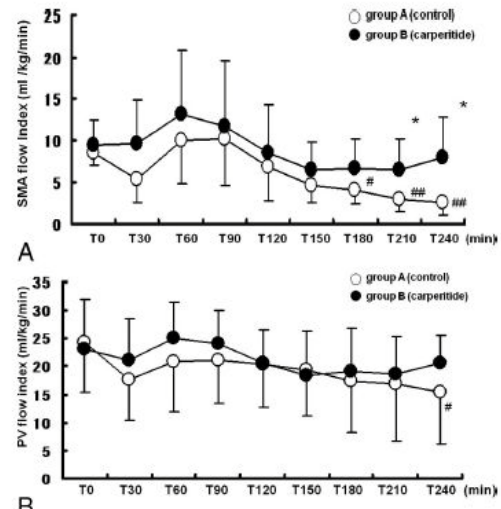


Figure 1. Changes in superior mesenteric artery (SMA) flow index and portal vein (PV) flow index in both groups. Data are shown as mean ± sd. \*P < 0.05 versus the value obtained at the same time in Group A. ##P < 0.01, #P < 0.05 versus the T0 value in the same group.

(4) B 群では、腸管酸素供給量が有意に維持され、動脈血-腸粘膜 CO<sub>2</sub> 分圧較差は、有意に低値を示した。

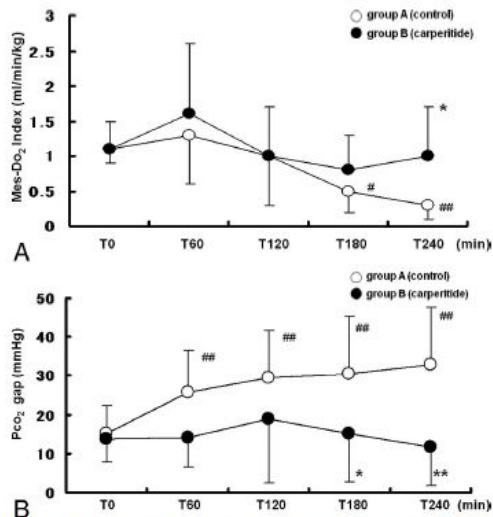


Figure 3. Changes in mesenteric oxygen delivery (mes-Do<sub>2</sub>) index and intestinal-to-arterial Pco<sub>2</sub> difference (Pco<sub>2</sub> gap) in both groups. Data are shown as mean ± sd. \*\*P < 0.01, \*P < 0.05 versus value obtained at the same time in Group A. ##P < 0.01, #P < 0.05 versus the T0 value in the same group.

(5) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比は、240 分後に B 群で有意に高値を示し、シャント率の上昇が有意に抑制された。

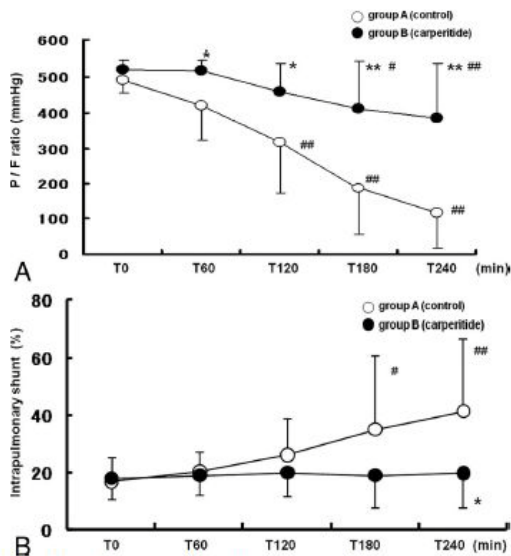


Figure 4. Changes in the ratio of arterial oxygen pressure to fraction of inspired oxygen (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) and intrapulmonary shunt in both groups. Data are shown as mean ± sd. \*\*P < 0.01, \*P < 0.05 versus the value obtained at the same time in Group A. ##P < 0.01, #P < 0.05 versus the T0 value in the same group.

(6) A 群では有意に PaCO<sub>2</sub> の貯留が認められた。また、ヘモグロビン濃度が有意に高値であった。

Table 3. PaCO<sub>2</sub>, Base Excess, Lactate and Total Hemoglobin Concentration in Control Animals (Group A; n = 8) and Carpenterite-Treated Animals (Group B; n = 8)

	T0	T60	T120	T180	T240
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	35.0 ± 3.2	45.2 ± 5.2*	51.6 ± 8.9†	59.3 ± 11.4†	64.0 ± 18.0†
Group B	33.3 ± 1.8	38.2 ± 5.1†‡	42.4 ± 5.2†‡	44.3 ± 7.3†§	48.1 ± 9.7†‡
BE (mmol/L)	5.1 ± 1.8	3.3 ± 2.3	1.9 ± 2.3	0.3 ± 3.6	-2.3 ± 7.7
Group B	5.5 ± 2.1	4.3 ± 1.3	3.1 ± 2.0	3.0 ± 2.8	3.4 ± 3.7
Lactate (mmol/L)	1.8 ± 0.9	2.0 ± 0.9	2.5 ± 1.0	2.6 ± 1.1	3.6 ± 3.2
Group B	2.1 ± 0.8	2.1 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.5 ± 0.4	2.2 ± 0.3
Hb (g/dL)	7.9 ± 1.6	8.7 ± 1.9	9.4 ± 1.2	9.9 ± 1.2	10.3 ± 1.5*
Group B	7.1 ± 1.2	7.5 ± 1.2	7.8 ± 1.0†	7.9 ± 0.7§	7.8 ± 1.0§

Values are mean ± sd.  
BE = base excess.  
\*P < 0.05, †P < 0.01 versus the T0 value in the same group; ‡P < 0.05, §P < 0.01 versus the value obtained at the same time in Group A.

以上の結果から、輸液負荷を十分行なったブタエンドトキシン血症モデルにおいて、低用量カルペリチドの前投与は体循環および腸管循環を維持し、肺保護作用を有することが明らかになった。いまだ致死率の高い重症敗血症および敗血症性ショックの治療において、カルペリチドは病態改善の可能性を持つ薬剤であると考えられる。

## 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1件)

Sekino M, Makita T, Ureshino H, Cho S, Sumikawa K: Synthetic atrial natriuretic peptide improves systemic and splanchnic circulation and has a lung-protective effect during endotoxemia in pigs. *Anesth Analg* 110 (1): 141-147, 2010 (査読有)

[学会発表] (計6件)

(1) 関野 元裕 子宮ガス壊疽から敗血症性ショックに至った一例 第38回日本集中治療医学会学術集会 2011/3/24

(2) 中村 利秋 Septic shockとして初療開始したが、既存の副腎不全合併が考えられた1症例 第38回日本集中治療医学会学術集会 2011/3/24

(3) 関野 元裕 ブタエンドトキシン血症モデルにおけるカルペリチドの有用性 第84回日本感染症学会総会 2010/4/6 京都

(4) Motohiro Sekino. A new technique for post-pyloric feeding tube placement by palpation in critically ill patients. The

ASA Annual Meetig 2009, 19 October, New Orleans

(5) Tetsuji Makita. Atrial natriuretic peptide improves pulmonary circulation and function during endotoxemia in pigs. Euroanaesthesia 2009, 6 June 2009, Milan, Italy

(6) 関野 元裕 脾摘後重症感染症 (overwhelming postsplenectomy infection : OPSI)の1症例 第19回集中治療学会九州地方会 2009/7/4 大分

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

関野 元裕 (SEKINO MOTOHIRO)

研究者番号 : 40380927