

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09284

研究課題名(和文)敗血症性ショックに対するアンジオテンシンIIの保護効果と臓器障害に関する検討

研究課題名(英文)Protection and organ injury by angiotensin II treatment for septic shock

研究代表者

土井 研人(DOI, KENT)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80505892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：血管拡張性ショックを来す敗血症には、強い血管収縮作用を有するアンジオテンシンIIによる改善効果が期待できる。一方、アンジオテンシンIIは心肥大や腎糸球体硬化を惹起しうる。本研究では、アンジオテンシンIIによる敗血症性ショックからの離脱と、心臓及び腎臓における臓器障害について、評価することを目的とした。しかしながら、文献報告されている十分な血圧上昇をきたす用量のアンジオテンシンIIを盲腸結紮穿孔刺膜炎モデルによる敗血症性ショックマウスに投与したが、生存解析において改善効果を認めなかった。用量のみならず、投与タイミングについても検討を加えたが、アンジオテンシンIIの治療効果を確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症は高い死亡率を呈する病態であり、日本国内でも敗血症で年間約10万人が死亡していると考えられている。敗血症の中でも循環不全を呈する敗血症性ショックの死亡率はさらに高く、早期の抗菌薬投与、十分な輸液蘇生に加えて、血液分布異常性ショックに分類されることから、異常な血管拡張に対する血管収縮薬の投与は必要不可欠とされている。これまでノルアドレナリンやバソプレシンなどが臨床的に広く用いられてきたが、さらなる予後改善を目指すのであれば、新たな作用機序の血管収縮薬が有用であると考えられる。本研究ではアンジオテンシンIIの有効性が示されなかったが、さらなる検討が必要だと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Septic shock is considered as vasodilatory shock and can be ameliorated by angiotensin II, which is a strong vasoconstrictor. On the other hand, angiotensin II can induce cardiac hypertrophy and renal glomerulosclerosis. The aim of this study was to evaluate the protective effects of angiotensin II against septic shock and possible harm on organ damage in the heart and kidneys. Administration of angiotensin II to mice in a cecal ligation and puncture peritonitis model of septic shock did not improve survival, although we use the doses that reported in the literature to induce a sufficient increase in blood pressure. Not only the dose but also the timing of administration was examined, however the therapeutic effect of angiotensin II could not be confirmed.

研究分野：集中治療医学

キーワード：敗血症

1. 研究開始当初の背景

敗血症は感染に対する宿主生体反応の調節不全、すなわち炎症の異常により生じる生命を脅かす臓器障害と定義され、日本国内でも敗血症で年間約 10 万人が死亡していると考えられている。敗血症の中でも循環不全を呈する敗血症性ショックの死亡率はさらに高く、早期の抗菌薬投与、十分な輸液蘇生が治療の中心であるが、血液分布異常性ショックに分類されることから、異常な血管拡張に対する血管収縮薬の投与は必要不可欠とされている。これまでノルアドレナリンやバソプレシンなどが臨床的に広く用いられてきたが、強力な血管収縮作用を有するアンジオテンシン II (Ang II) の有用性が報告されている (N Engl J Med 2017; 377:419-430)。敗血症性急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) に対する保護作用については、糸球体輸出細動脈収縮による糸球体濾過の増加が関与している可能性が動物実験から示唆されている (Crit Care. 2009;13:R190)。

一方、Ang II の持続的な投与は腎臓、心臓などの臓器に対して腎糸球体硬化および間質線維化、心筋肥大・線維化などの有害作用があることは数多くの基礎研究で証明されており、Ang II 拮抗薬であるアンジオテンシン受容体阻害薬 (ARB) は臓器保護作用を有する降圧薬として高血圧治療において第一選択である。慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) においては降圧作用に加えて、糸球体内圧低下による尿蛋白低下および尿細管間質における酸化ストレス軽減をメカニズムとした腎保護作用が ARB にはあることが示されている。

以上より、Ang II 投与による急性期の死亡率軽減効果および敗血症性 AKI に対する保護効果と、長期間にわたる Ang II 投与が腎臓および心臓における慢性期の臓器障害を惹起する可能性を十分に検証し、Ang II の最適な適応病態と投与戦略についての知見を得ることが Ang II の臨床応用において極めて重要である。

2. 研究の目的

Ang II 投与における益と害、すなわち血管収縮による敗血症性ショックの循環改善効果と腎糸球体輸出細動脈収縮による糸球体濾過増加という益と、腎糸球体内高血圧による糸球体硬化および間質炎症細胞浸潤と線維化進展、心筋肥大・線維化という害のバランスが、Ang II による障害の標的臓器である腎臓と心臓においてどのような表現型を取るのかを動物モデルを用いて明らかにする。

3. 研究の方法

敗血症性ショックを盲腸結紮穿孔 (cecal ligation and puncture: CLP) モデルにて再現し、浸透圧ポンプを用いた持続注入による Ang II 投与による生存率改善および敗血症性 AKI に対する保護作用を検証した。Ang II 投与の効果指標としては、生存率に加えて敗血症惹起 24 時間後の BUN および腎炎症性組織障害 (組織 IL-6 発現) を指標とした敗血症性 AKI の評価も行った。

4. 研究成果

Ang II の投与量を 1000 ng/kg/hr と設定し、1 週間の連続投与を行い血圧の変化と腎機能の評価を行った。7 日後に測定した血圧は収縮期、拡張期ともに対照群に比較して Ang II 群で優位に高値であった (表 1)。

表 1 Ang II 投与開始前後の血圧の変化

	ベースライン				7 日後			
	収縮期圧		拡張期圧		収縮期圧		拡張期圧	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
対照	112.8	6.6	59.6	11.1	115.5	10.9	67.9	13.7
Ang II	111.3	17.3	65.8	15.0	151.0	33.1	82.8	30.2

しかしながら、Ang II 投与 1 週間後での臓器障害において、BUN 上昇 (図 1) および腎 IL-6 発現 (図 2) の有意な増加、心肥大 (図 3) が生じていることが判明した。BUN 上昇は Ang II 投与期間を 2 日間に短縮しても認められた。

図1 Ang II投与7日後のBUN

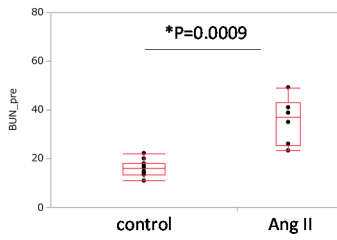


図2 Ang II投与7日後の腎IL-6

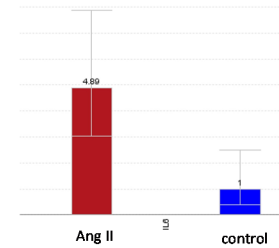
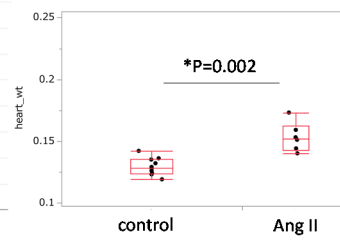
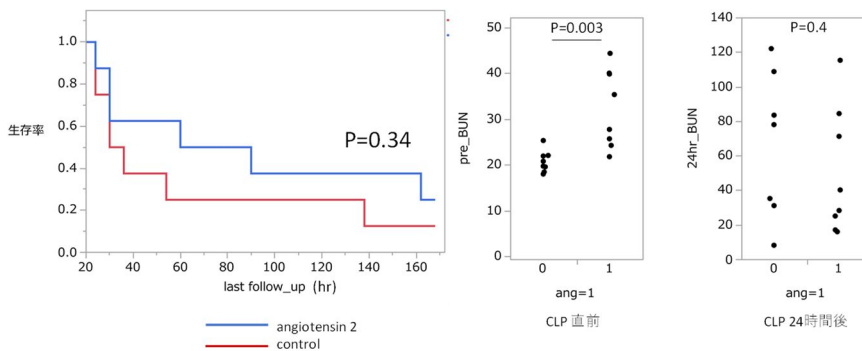


図3 Ang II投与7日後の心重量



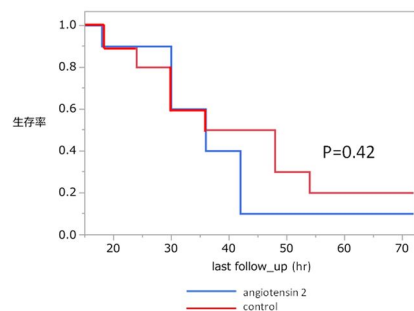
次に Ang II の短期的な高用量投与として、敗血症惹起 24 時間前から 3000 ng/kg/hr にて Ang II 投与を行い、Ang II 投与 24 時間後の BUN とその後の生存解析を行った。高用量 Ang II 短期投与においても BUN 上昇が観察された一方、敗血症惹起後 24 時間での BUN と生存解析にて両群に差を認めなかった (図 4)。

図 4 高用量 Ang II 短期投与における生存解析と BUN 推移



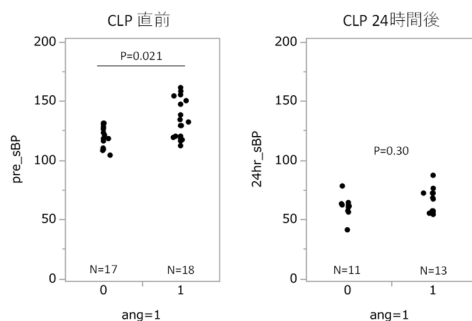
さらに Ang II 投与を敗血症惹起と同時に進行実験を行った。敗血症惹起 24 時間前から 3000 ng/kg/hr にて Ang II 投与を行い、Ang II 投与 24 時間後の BUN とその後の生存解析を行った。高用量 Ang II 同時投与においては BUN の群間差は認められず、生存解析でも両群に差を認めなかった (図 5)。

図 5 高用量 Ang II 同時投与における生存解析



最後に敗血症惹起後の Ang II 投与の効果を血圧測定にて評価した。Ang II 投与にて敗血症前の血圧上昇は確認できたが、敗血症後の血圧低下は Ang II 群と対照群で同等であった (図 6)。

図 6 敗血症惹起前後の血圧



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
研究協力者	小丸 陽平 (Komaru Yohei)		

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