

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09039

研究課題名(和文) Mitigation of the cytokine storm with blood purification induced by the ischemia-reperfusion injury: A novel treatment for REBOA complications

研究課題名(英文) Mitigation of the cytokine storm with blood purification induced by the ischemia-reperfusion injury: A novel treatment for REBOA complications

研究代表者

林 洋輔 (Hayashi, Yosuke)

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：60867266

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)：生体ブタを出血性ショックとし、Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA)で90分間大動脈遮断した虚血再還流障害モデルを作成し血液浄化療法群4頭とコントロール群4頭を比較した結果、統計学的有意差は認めなかったが、生存率は50% vs. 25%と血液浄化療法が高い傾向にあり、pHやカリウム、サイトカイン、病理学的腸管ダメージスコアは血液浄化療法群が低い傾向を認めた。これらは血液浄化療法が代謝性アシドーシスや高カリウム血症、高サイトカイン血症、腸管ダメージを軽減することで生存率を改善させる可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

出血性ショックの蘇生で用いられるREBOAは動脈性出血の制御と中枢臓器灌流維持が期待される。一方、遠位臓器虚血や虚血再灌流障害といった合併症を来しうるが、その有効な治療についての検証はこれまでなかった。本研究では統計学的有意差は示せなかったが、代謝性アシドーシスやカリウム、サイトカインを含むバイオマーカーの制御、腸管ダメージの軽減といった血液浄化療法の有効性を示唆した点に学術的意義がある。また追加検証が必要だが、血液浄化療法は類似病態ですでに一般的な治療法で臨床応用が容易である。血液浄化療法の効果を明確化できれば難治性出血性ショック患者の救命や機能温存予後改善に貢献でき、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：A phlebotomy was performed to induce hemorrhagic shock. The REBOA catheter was placed in the thoracic aorta to maintain the balloon position in zone 1 and fixed. Total REBOA was performed on both the continuous renal replacement therapy (CRRT) (n=4) and control (n=4) groups for 90 min after hemorrhagic shock induction. CRRT treatment was performed immediately before REBOA deflation until 3 h later.

Two swine in the CRRT group and one in the control group survived; no significant differences were observed in survival rates between the groups (p=0.45). Although there were no significant differences in the transition of biomarkers and histopathological grades between the groups, the CRRT group showed a tendency to increase pH and base excess, decrease lactate, lower elevation of potassium and cytokine levels, and lower intestine histopathological grade than the control group. CRRT may mitigate acute-REBOA-related ischemia-reperfusion injury by controlling biomarkers.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：REBOA IRI Partial REBOA organ perfusion Occlusion tolerance 出血性ショック

### 1. 研究開始当初の背景

外傷死亡は本邦における若年者の主要な死因であり、社会的損失が大きい。防ぎうる外傷死の最大の原因は出血性ショックである (J Trauma 2007;62:142)。近年、外傷や出血による難治性ショックや心停止に対し、蘇生的開胸術に比較して低侵襲に出血制御と中枢臓器灌流を維持する大動脈遮断手段として、バルーンカテーテルによる Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) が普及してきている (J Trauma 2011;71:1869)。これにより急性期死亡が回避されるようになった一方で、遮断中の遠位臓器虚血と重篤な虚血再灌流障害 (Ischemia-reperfusion injury, IRI) による下肢切断・多臓器不全といった合併症が生じ、それによって機能障害や死亡に至りうるということが明らかとなった。REBOA 後の IRI (Post-REBOA IRI) を突破し外傷死亡を回避するには出血性ショック急性期のみならず、引き続く治療の質の向上が求められている。

Post-REBOA IRI 軽減のために下肢冷却が有効とする translation research (J Trauma Acute Care Surg 2018;85:512) があるが、バイオマーカーの制御や有効な治療についての検証は現状ない。本研究分担者は REBOA の部分遮断, Partial REBOA が有効な戦略である (Matsumura Y et al. Eur J Emerg Med 2018;25:348) と報告したが、そのみでは Post-REBOA IRI のリスク回避や制御には不十分であり、バイオマーカーを制御しうる治療法の確立が求められている。これが本研究の学術的背景である。

### 2. 研究の目的

REBOA に伴う臓器虚血や虚血再灌流障害を反映したバイオマーカーの推移はこれまでいくつかの translational research での報告があるが (J Surg Res 2014;191:423, Mil Med 2019;184:e298), その治療法として血液浄化療法を評価した報告はない。Post-REBOA IRI に対する血液浄化療法の効果を明らかにし、新規治療法を確立することが本研究の目的である。

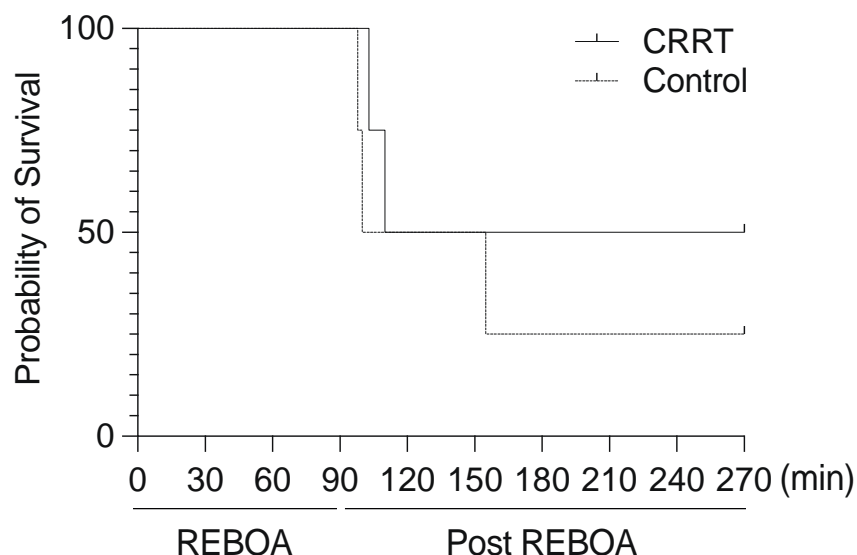
### 3. 研究の方法

3-4 月齢、メスのブタ 8 頭を実験に用いた。まず出血性ショックとして全血液量の 40% に当たる 30mL/kg の瀉血を行った。次に REBOA カテーテルを大動脈内 (Zone1) に留置し完全遮断を 90 分間行い、Post-REBOA IRI モデルを作成した。これらに対し血液浄化療法を行った血液浄化療法群 (n=4) と行わなかったコントロール群 (n=4) に分け、REBOA 遮断解除後 3 時間 (REBOA 遮断開始を t=0 とし、t=270 分まで観察) における生存率を比較した。また生存例で pH やカリウム、IL-6 などのサイトカインといったバイオマーカーの推移に対する血液浄化療法の効果をコントロール群と比較検討した。腸管ダメージの評価のため、小腸の病理学的検討を行った。

### 4. 研究成果

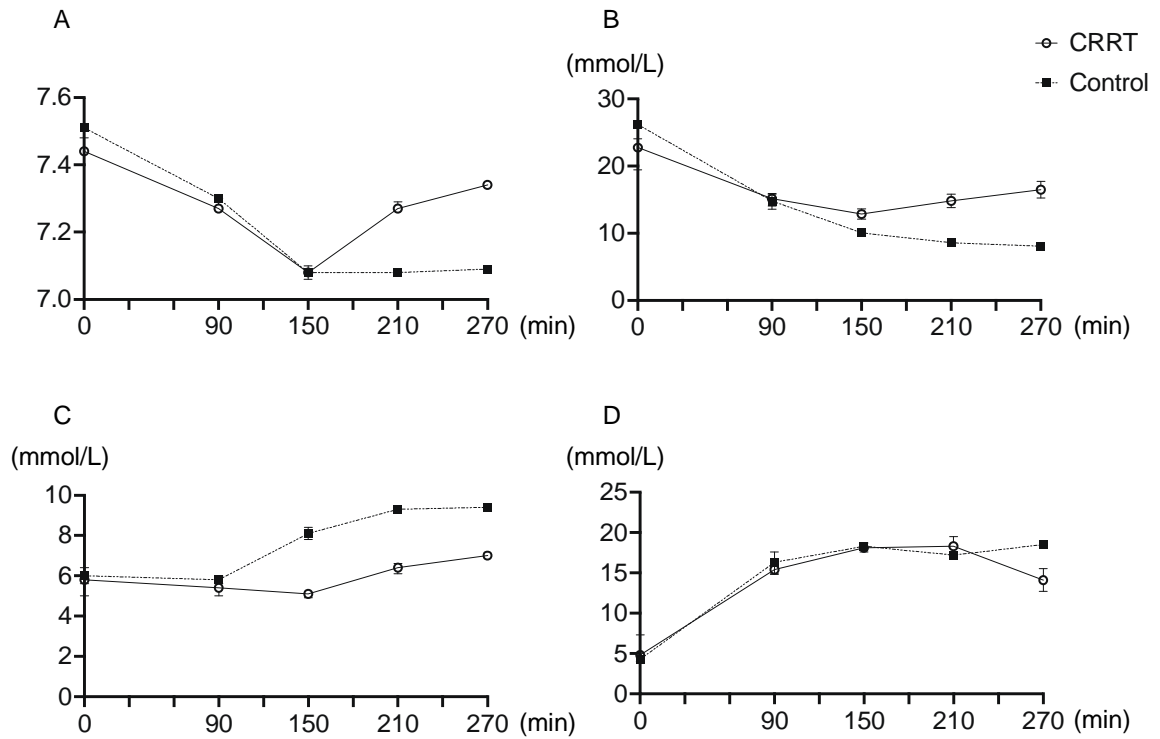
#### (1) 血液浄化療法による生存率に対する効果

t=270 で血液浄化療法群は 2 頭 (50%)、コントロール群は 1 頭 (25%) が生存した。統計学的有意差は認めなかった (p=0.45) が、血液浄化療法群の方が生存率が高い傾向を示した。



(2) 血液浄化療法による pH,  $\text{HCO}_3^-$ , カリウム, 乳酸値の推移に対する効果

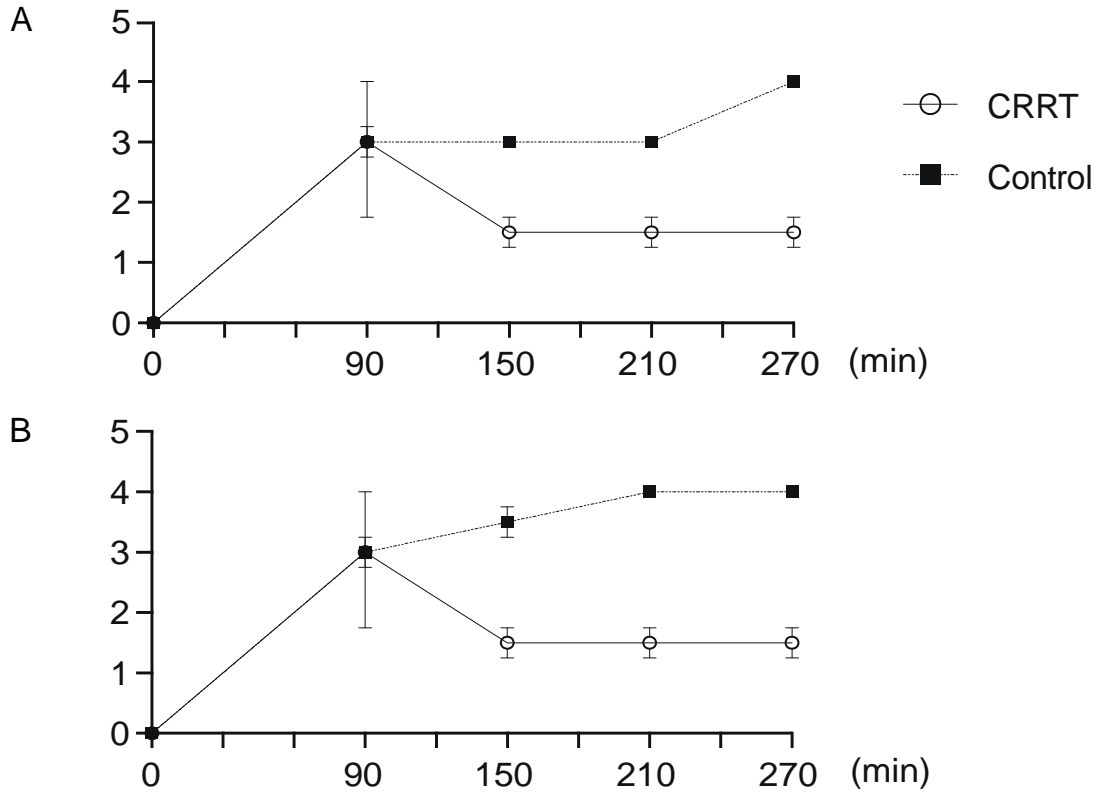
REBOA 遮断解除後 3 時間までの pH,  $\text{HCO}_3^-$ , K, Lactate の推移に統計学的有意差は認められなかったが、血液浄化療法群では pH や  $\text{HCO}_3^-$  が上昇し、カリウムの上昇は緩徐となる傾向を認めた。乳酸値はほぼ同様に推移したが、t=270 でのみ血液浄化療法群が低い傾向にあった。



(A) pH, (B)  $\text{HCO}_3^-$ , (C) カリウム, (D) 乳酸値

(3) 血液浄化療法による病理学的腸管ダメージの推移に対する効果

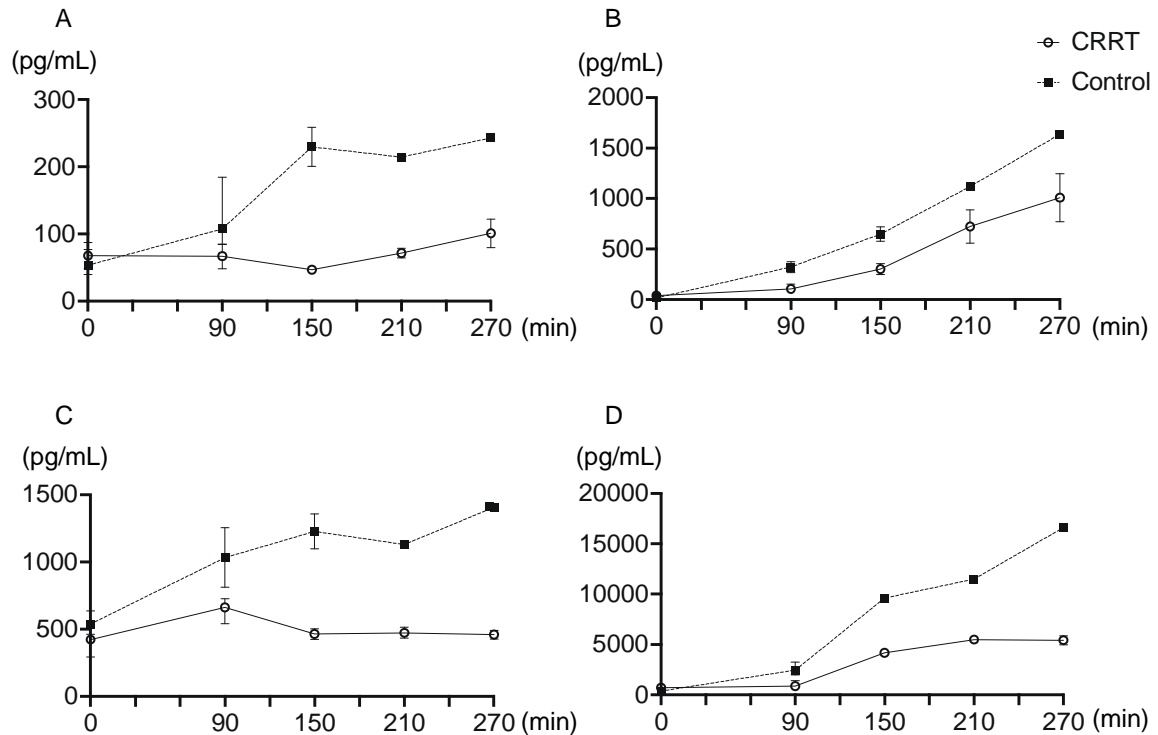
病理学的腸管ダメージスコアに統計学的有意差は認められなかったが、血液浄化療法群において t=150、210、270 の腸管ダメージスコアが低い傾向を認めた。



(A) 空腸, (B) 回腸

(4) 血液浄化療法によるサイトカインの推移に対する効果

統計学的有意差は認められなかったが、血液浄化療法群において IL-1b, IL-6, IL-12, IL-18 といった炎症性サイトカインの上昇が抑制される傾向を認めた。



(A) IL-1b, (B) IL-6, (C) IL-12, and (D) IL-18

(5) Limitation

研究開始当初に予定していた、「遮断強度ごとの検討」や「血液浄化膜による差異の検討」については実験期間、予算、ブタ個体数が不十分となり検証に至らなかった。また本研究結果では同様の理由からサンプルサイズが小さく統計学的有意差を示すことができなかった。

しかし出血性ショック、Post-REBOA IRI モデルにおける血液浄化療法が生存率やサイトカインを含むバイオマーカーの推移、腸管ダメージを改善しうることを示した本研究結果は以下の論文及び学会で発表し、Post-REBOA IRI に対する新規治療法の開発、難治性出血性ショック患者の救命や機能温存予後改善に貢献しうる研究課題となった。

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
研究分担者	松村 洋輔  (Matsumura Yosuke)  (00466707)	千葉大学・大学院医学研究院・特任助教    (12501)	

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