

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：32206

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2023

課題番号：21K20520

研究課題名（和文）体外循環中の高酸素分圧管理による酸化ストレス上昇と臓器障害との関連性

研究課題名（英文）Association between elevated oxidative stress and organ damage due to management of hyperoxic partial pressure during extracorporeal circulation

研究代表者

山城 翼（Yamashiro, Tsubasa）

国際医療福祉大学・臨床工学特別専攻科・助教

研究者番号：90912270

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000 円

研究成果の概要（和文）：心臓手術には欠かせない人工心肺装置を用いた体外循環は、安全管理上、高酸素で管理されている。本研究では、高酸素管理による患者への影響を調査した。結果、高酸素管理による酸化指標（有害な作用）と抗酸化指標（酸化から守る力）の動向、炎症性サイトカインとの関連性、動脈血と静脈血での酸化ストレスの違いについて重要なデータが得られた。これらは現代の体外循環中の酸素管理法の結果を表し、これからの体外循環法に貢献する有用な研究成果になると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工心肺装置を用いた体外循環法に関するガイドラインは、いくつか存在しているが、そのほとんどが安全管理に特化しているものが多い。その中で欧州体外循環ガイドラインは、体外循環中の様々な管理値に言及している貴重なガイドラインとなるが、酸素管理に関する明確な記載はない。本研究では、体外循環中の高酸素管理が患者にどのような影響を及ぼすか、酸化ストレスと炎症反応に焦点を当てて調査した。これらは現代の体外循環中の酸素管理法の結果を表し、これからの体外循環法に貢献する有用な研究成果になると考える。

研究成果の概要（英文）：Extracorporeal circulation using an artificial heart-lung machine, an essential part of cardiac surgery, is managed with hyperoxia for safety control. In this study, we investigated the effects of hyperoxia management on patients. As a result, important data were obtained on (1) trends in oxidative indices (harmful effects) and antioxidant indices (ability to protect against oxidation) due to hyperoxia management, (2) association with inflammatory cytokines, and (3) differences in oxidative stress between arterial blood and venous blood. We believe that these represent the results of modern oxygen management methods during extracorporeal circulation and will be useful research results that will contribute to future extracorporeal circulation methods.

研究分野：生体医工学

キーワード：酸化指標 抗酸化指標 酸化ストレス 体外循環 炎症性サイトカイン d-ROMs test BAP test BAP/d-ROMs ratio

1. 研究開始当初の背景

生体内では、酸素を代謝する過程において副産物である種々の活性酸素種 (ROS) を生成しているが、ROS は、生体内の脂質、タンパク質、酵素と反応し、脂質過酸化、タンパク質変性、酵素の失活をもたらす。この酸化ストレス上昇の影響で各臓器の細胞膜障害を引き起こし、臓器障害の要因となる。

通常、生理的条件下では ROS だけでなく、ROS を消去する抗酸化力の防御機構によって酸化ストレスレベルと抗酸化レベルの平衡状態を保っている。しかし、炎症反応や虚血再灌流障害などによって好中球が活性化し、大量の酸素消費と ROS の産生が生じることで、酸化ストレスレベルと抗酸化レベルの平衡状態が崩れ、細胞膜の障害から臓器障害に転じる。

2. 研究の目的

現在、本邦における体外循環中の酸素管理は PaO_2 100-400mmHg 間で各施設の見解の下、多様に管理されており、2019 年 12 月に発表された成人人工心肺ガイドラインにおいても人工肺の動脈血酸素分圧管理値については明記されていない (European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 57(2020)210-251)。しかし、研究協力者のグループでは、小動物モデルにおいて体外循環中の動脈血高酸素分圧によって酸化ストレスレベルが上昇し、全身性炎症反応を増強させることを証明している。我々は、臨床においても体外循環中の高酸素分圧管理によって酸化ストレスが上昇し、抗酸化レベルとの平衡状態が崩れた際には、手術後の臓器障害に影響を及ぼしているのではないかと仮説を立てた (図 1)。

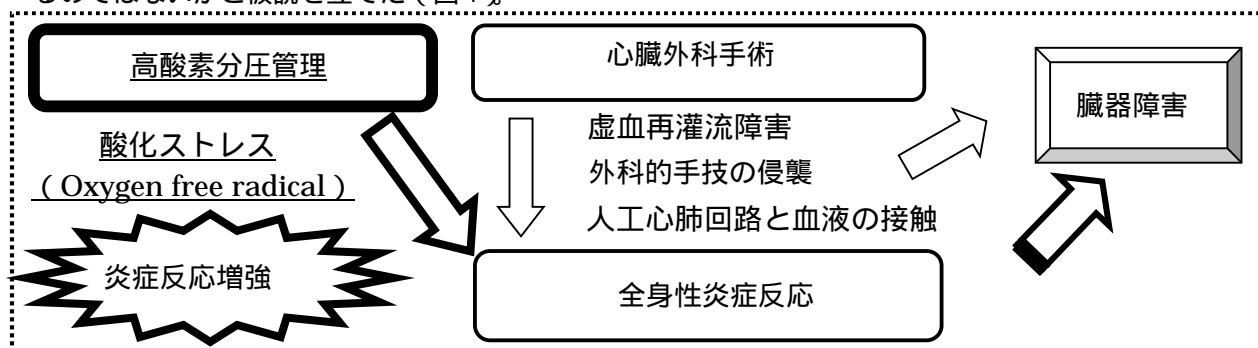


図 1. 高酸素分圧管理による臓器障害への過程

本研究では、成人心臓外科手術の体外循環中に、酸化指標および抗酸化指標が変動する事象、およびその事象と動脈血酸素分圧との関連性や炎症性サイトカインとの関連性、酸化指標と抗酸化指標の採血部位による相違を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者

倫理審査委員会承認後 2022 年 1 月から 2023 年 6 月までに国際医療福祉大学成田病院で全身麻酔下に人工心肺を用いた体外循環が実施される症例 30 例を対象とした。

(2) 調査項目

・術前患者背景

年齢、性別、身長、体重、体表面積 (BSA)、基礎疾患情報、糸球体濾過量 (eGFR)、ヘモグロビン (Hb)、初回人工心肺血液希釈率、酸化ストレス (d-ROMs)、抗酸化力 (BAP)

・術中項目

手術方式、体外循環時間、大動脈遮断時間、Perfusion Index (灌流指数)、灌流量、体温、動脈血酸素分圧 (PaO_2)、酸素供給量 (DO_2)、ヘモグロビン (Hb)、乳酸 (Lactate)、輸血率、尿量、酸化ストレス (d-ROMs)、抗酸化力 (BAP)

・術後項目

白血球数 (WBC)、48 時間後 C 反応性タンパク (CRP)、クレアチンキナーゼ (CK)、クレアチンキナーゼ MB (CK-MB)、心筋トロポニン T (TnT)、酸化ストレス (d-ROMs)、抗酸化力 (BAP)

・算出項目

体外循環酸素供給量 (DO_2)、抗酸化力 (BAP) / 酸化ストレス (d-ROMs) Ratio

(3) 酸化指標 (d-ROMs)、抗酸化指標 (BAP) 計測方法

酸化ストレスの評価方法として、酸化還元分析装置 REDOXLIBRA (WISMERLL 社製) を用

いて、酸化ストレス測定 (d-ROMs Test : Reactive Oxygen Metabolites Test) と抗酸化力測定 (BAP Test : Biological Anti-Oxidant Potential Test) を実施した。

(4) 採血方法

手術入室時、橈骨動脈ラインより採取しベースラインとする
麻酔導入後、橈骨動脈ライン、中心静脈ラインより採取
体外循環開始時、脱血回路、送血回路より採取
体外循環 1 時間経過時、脱血回路、送血回路より採取
大動脈遮断解除直後、脱血回路、送血回路より採取
体外循環離脱・プロタミン投与後、橈骨動脈ラインより採取
ICU 入室時、橈骨動脈ライン、中心静脈ラインより採取

各部位より 5 ml 採血後、血液検体は、速やかに遠心分離処理され、- 70 ℃ 以下にて血漿で保存された。後日、d-ROMs test と BAP test、炎症性サイトカイン計測を実施した。

(5) 統計解析

連続的データは中央値 (四分位範囲) で、カテゴリ変数は患者数の割合で示す。統計解析は、経時的測定データの比較には反復データによる一元配置分散分析 (信頼区間調整は Bonferroni 補正)、フリードマン検定 (信頼区間調整は Bonferroni 補正)、ピアソンの相関係数 (信頼区間調整は Fisher の z 変換) を用いた。統計学的有意水準は、 $p < 0.05$ とした。統計解析ソフトは、IBM SPSS Statistics version 28 を用いた。

4 . 研究成果

学術論文や学会発表として研究成果未発表の状況であるため、後日再提出時に記載する。

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	藤井 豊 (Fujii Yutaka)		
研究協力者	稲垣 喜三 (Inagaki Yoshimi)		
研究協力者	木下 陽子 (Kinoshita Yoko)		

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