

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 20 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791594

研究課題名(和文)肝移植周術期における酸化ストレスの役割

研究課題名(英文)The role of oxidative stress during perioperative liver transplantation

研究代表者

松崎 孝(Matsusaki, Takashi)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：10423328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：肝移植術中に発生する酸化ストレスは虚血再灌流障害において重要な役割を担うことが知られているが、我々の施設で施行された肝移植術中の酸素消費量を測定することで、再灌流時に発生する酸化ストレスとの関係を調べ、術後の肝機能に及ぼす影響を検討した。血清コエンザイムQとトロンボモジュリンは再灌流前後で変化は認められたが、酸化ストレスや酸素消費量との明らかな関係は認められなかった。酸素消費量の上昇量が多い群では術後の肝酵素が上昇する傾向が認められた。メカニズムに関しては今後も検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：We have investigated intra-operative increased oxygen consumption after reperfusion and the mechanism of our results, which reflected higher serum liver enzymes (AST) postoperatively. Thus, we have investigated the relationship between oxidative stress, endothelial cell injury and oxygen consumption. 33 liver transplant recipients (: OLT and 26: LDLT) were eligible for our study. We collected serum Thrombomodulin as the marker of endothelial cell injury and serum CoQ as the marker of oxidative stress at the timings of after-anesthesia induction and one hour after reperfusion. We investigated the relationship between the increased oxygen consumption, endothelial cell injury and oxidative stress between the two groups. This increased oxygen consumption might not be associated with oxidative stress, but instead with endothelial cell injury.

研究分野：麻酔科

キーワード：肝移植 酸化ストレス 酸素消費量

## 1. 研究開始当初の背景

(1) ストレスとは生体内の酸化と抗酸化のバランスが崩れることで起こり、主に炎症・虚血再灌流・急性肺障害・肝障害などで起こると考えられている。重症肝疾患で肝移植術を選択する患者においては酸化物質の増加とともに抗酸化物質の生成低下によっても酸化ストレスが増加している状態であると考えられる。また術中には臓器の虚血・再灌流が起こるため酸化ストレス・抗酸化力は術中に大きく変化することが予想される。酸化ストレスの原因である活性酸素種は不安定であり計測が困難であったため肝移植周術期における酸化ストレス・抗酸化力の変化については不明な点が多かったが今回新たな酸化ストレス測定法を用いることで患者病態を把握でき、予防や治療・生命予後改善につながる可能性がある。

## 2. 研究の目的

(1) 新たな酸化ストレス測定法を用いて重症肝疾患患者での酸化ストレス度、抗酸化力の変化について明らかにする。具体的には(1)肝移植レシピエント及びドナーの血液を用いて酸化ストレス度、抗酸化力を全身麻酔導入後、再灌流前、再灌流後に測定し、動態を明らかにする。また、酸化ストレス度とclinical outcomeとの関係を検討し、再灌流後の酸化ストレス度が術後管理の指標になるかを検討する。評価項目は肝移植周術期の酸化ストレス度（d-ROMsテスト）、抗酸化力（BAPテスト）、患者の臨床的背景・予後、肝移植周術期の生化学・血液ガス分析検査結果の検討を行う。

(2) 肝移植手術中の酸素消費量に関する報

告はいくつかみられるが、その臨床的意義とメカニズムに関しては不明である。今回我々の施設で施行された、生体および脳死肝移植術中の酸素消費量の測定と術後肝酵素の関係性及び酸化ストレスの指標である肝組織における8-OHdGや血清CoQ、内皮細胞障害の指標であるトロンボモジュリンとの関係について検討を行う。

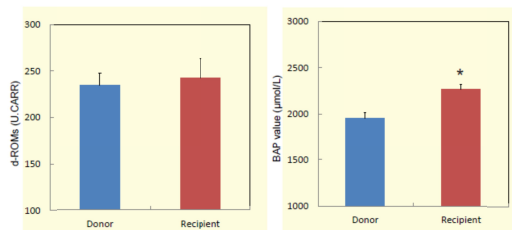
## 3. 研究の方法

(1) 評価項目は肝移植周術期の酸化ストレス度（d-ROMsテスト）、抗酸化力（BAPテスト）、患者の臨床的背景・予後、肝移植周術期の生化学・血液ガス分析検査結果の検討を行った。

(2) 全身麻酔の導入後に挿管チューブを介して非侵襲的にDeltatrac代謝モニターを装着し、手術中の酸素消費量を全身麻酔導入後、前無肝期、無肝期、再灌流後1時間、閉腹時に測定した。同時に麻酔導入後と再灌流1時間後に血清CoQの測定を行い、肝生検をドナー肝切除前および閉腹時に施行し、8-OHdGの測定を行った。術後1、2、3、7日目の肝逸脱酵素を収集し、酸素消費量との関係について検討を行った。

## 4. 研究成果

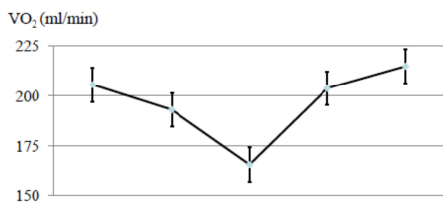
(1) d-ROMに関しては、ドナーとレシピエントに発現したものはそれぞれ、 $242.58 \pm 88.70$  vs  $234.79 \pm 56.51$ で、 $p=0.7487$ と有意差は認められなかったが、BAPテストにおいてはドナーとレシピエントにおいて、それぞれ $1956.17 \pm 239.45$  vs  $2265.07 \pm 245.93$ で、 $p=0.0004$ と有意な上昇が認められた。臨床的指標として血清ASTおよびALT、血ガスで測定できる乳酸値などの指標に関しては、明らかな関係は認められなかった。



d-ROMs, derivatives of reactive oxygen metabolites; BAP, biological antioxidant potential. Values are shown as means±SD. Differences in measured variables were assessed using Student's t-test. Statistical difference was accepted at P<0.05. \*P<0.05 vs Donor.

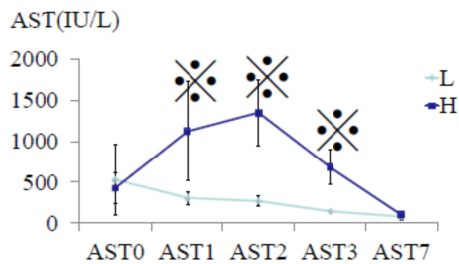
酸素消費量は無肝期と比較すると再灌流後に有意に上昇する傾向が認められた。

Figure 1: Intraoperative Oxygen Consumption



再灌流後に上昇する酸素消費量が多いほど、術後の肝酵素が高い傾向が認められたが、

Figure: Comparison of Serum AST during Postoperative day 1,2,3,7 between the Low and High group of increased oxygen consumption after reperfusion



グラフト機能や予後に関して関係は認められなかった。

酸化ストレスの指標であるコエンザイム Q10 や組織の 8-OHdG についても酸素消費量との関係は認められなかった。今までのところ肝移植術中の再灌流における有意な酸化ストレス発現は認められず、酸素消費量との推移においても関与が認められなかった。

Table 2: The comparison between higher and lower increased oxygen consumption after reperfusion

	Pre-TM (U/mL)	Post-TM (U/mL)	p value
H Group	42.3(32-53)	28.5(18-39)	P=0.058
L Group	56.0(41-71)	31.8(15-49)	P=0.038
Overall	48.6(40-57)	29.5(21-38)	P=0.003
	Pre-CoQ (mg/L)	Post-CoQ (mg/L)	p value
H Group	297(234-359)	261(198-323)	P=0.41
L Group	385(246-524)	281(134-427)	P=0.29
Overall	337(269-405)	269(199-339)	P=0.17

肝移植術中の再灌流後における酸素消費量の上昇は、術後早期の肝逸脱酵素を反映するが、そのメカニズムに関しては、今後もさらなる検討が必要であると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

<学会発表> (計3件)

- 柴田麻里、松崎 孝、賀来隆治、藤井洋泉、森松博史 DP62-3 肝移植術中酸素消費量の測定意義 第42回日本集中治療医学会学術集会 2015.2/9-11 ホテル日航東京
- Takashi Matsusaki, Ryuji Kaku, Mari Shibata, Hiroshi Morimatsu, Mechanism of Increased Intraoperative Oxygen Consumption during Liver Transplantation ASA, Anesthesiology 2014 October 11-15, 2014 in New Orleans 米国
- 小坂 順子, 森松 博史, 松崎 孝, 森田 潔 : Bland-Altman分析を用いた血液ガス分析装置ABL800FLEXによる血清ビリルビン測定値の信頼性の検討日本麻酔学会 第59回学術集会 神戸 2012年6月7日(木) - 9日(土)

〔図書〕0件

〔産業財産権〕

出願状況 0件

取得状況 0件

〔その他〕

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

松崎 孝 (Matsusaki Takashi)

岡山大学病院 大学病院 助教

研究者番号 10423328

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者