

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791935

研究課題名(和文)動脈硬化を伴う敗血症の病態と治療法の確立；プロスタグランジンD合成酵素の動態

研究課題名(英文)Elucidation of the role of Prostaglandin D synthase in sepsis patients with atherosclerosis and establishment of therapeutic strategy for sepsis

研究代表者

山根 哲信(Yamane, Tetsunobu)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：50464194

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：ICUに入院となった重症患者より血中L-PGDS濃度を測定し、敗血症群および非敗血症群に分けて比較したところ、敗血症群で有意に上昇していることが分かった。血中L-PGDS濃度と有意に相関を示したのは、急性期DICスコア、SIRS項目数、クレアチニン、乳酸値、Dダイマー、Log IL-6、Log IL-10であった。また、重症敗血症症例に血液浄化療法を施行した場合、血中L-PGDS濃度は治療前後で有意に低下したが、CHDF、PDF法の治療法の違いによる低下率の差は認めなかった。今回の研究では血液浄化療法を施行した症例が少なかったため、今後症例を増やしてさらなる検討が必要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We examined the serum Lipocalin-type prostaglandin D synthase (L-PGDS) level in critically ill patients admitted to our ICU. The serum L-PGDS level was higher in the sepsis patients compared with the non-sepsis patients. The serum L-PGDS level was correlated with DIC score, numbers of SIRS points, creatinine, lactate, D-dimer, Log IL-6 and Log IL-10. The severe sepsis patients received the blood purification therapy, and the serum L-PGDS level decreased significantly. There was no difference in serum L-PGDS level decrease rate when comparing CHDF therapy and PDF therapy. However, we couldn't treat enough a mount of patients with blood purification therapy in this study, we will continue to evaluate the association between the serum L-PGDS level and blood purification therapy.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：敗血症 プロスタグランジンD合成酵素 L-PGDS 血液浄化法 PDF

1. 研究開始当初の背景

敗血症は感染症を基盤とした全身性炎症反応症候群であり、多臓器不全を合併しうる死亡率の高い病態である。ショックをとともなう敗血症に対し、血液浄化療法である Plasma Filtration with Dialysis [PDF] 法は、サイトカインを除去することで循環動態を改善するが、サイトカイン以外の物質を除去することも、PDF 法の効果と考えられる。

一方、リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) は動脈硬化巢の血管内皮細胞に発現しており、血管拡張作用などに関与していることが知られている。

近年、動脈硬化を伴う高齢者の敗血症症例においてより重篤化する症例をしばしば経験する。このことから、動脈硬化を伴った敗血症病態の解明と治療法の確立が急務と考えられる。敗血症においても血管内皮細胞から L-PGDS が分泌され、循環動態に影響を与えている可能性が考えられるが、敗血症と L-PGDS との関係を検討した報告はこれまで無い。

2. 研究の目的

本研究では「敗血症で過剰分泌された L-PGDS を PDF 法で除去することにより、循環動態が改善しうる」との仮説を立て、

- (1) 敗血症症例において血中 L-PGDS 濃度が上昇しているか検討する。
- (2) PDF 法を含む血液浄化を施行した症例の血中 L-PGDS 濃度の変化を検討する。

以上を、サイトカインをはじめ各種パラメーターとの相関を検討することで、敗血症における循環不全の新たな機序を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 重症病態にて、当院・集中治療部に入院となった患者より採血を行い、同意を得たものに血中 L-PGDS を測定し、敗血症群 (n=14)、非敗血症群 (n=26) に分けて血中 L-PGDS 濃度の違いを検討した。これに加え、炎症、感染マーカー (WBC、CRP、PCT)、サイトカイン (IL-6、8、10)、凝固線溶マーカー (FDP、Dダイマー、AT-、TAT、可溶性フィブリンモノマー複合体)などを測定した。バイタルサイン、昇圧剤の使用量、PaO₂/FiO₂ 比を測定し、血中 L-PGDS 濃度と各パラメーターとの相関、DIC スコア、SOFA スコア、APACHE スコアとの相関を検討し、血中 L-PGDS 濃度との相関を検討した。

血中 L-PGDS 濃度は、我々の共同研究者が開発した ELISA 法を用いて測定した。サイトカインは、全自動免疫測定システム；DPC 社 イムライズアナライザーを用いて測定した。

(2) 重症敗血症症例のうち、循環動態が不安定あるいは急性腎障害を認めた症例に持続的血液透析濾過 (CHDF) による血液浄化を

行い (n=4)、さらに、ビリルビン上昇を伴う臓器不全を合併した症例に PDF 法による血液浄化を行った (n=4)。その前後で (1) と同様に血中 L-PGDS 濃度の測定を行い、CHDF と比較することで、PDF 法治療による血中 L-PGDS 濃度の影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 重症病態にて集中治療部に入院となった患者の血中 L-PGDS 濃度は、敗血症群では $158.3 \pm 104.3 \mu\text{g/dl}$ 、非敗血症群では $95.0 \pm 53.1 \mu\text{g/dl}$ ($p = 0.009$) であり、血中 L-PGDS 濃度は敗血症群で有意に高かった (図 1)。

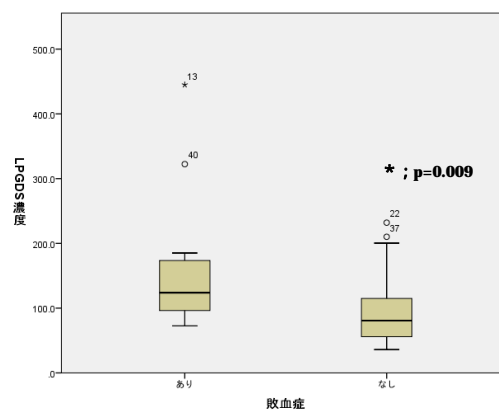


図1：敗血症の有無による血中L-PGDS濃度の比較

次に、血中 L-PGDS 濃度と各種重症度スコア、生化学データ、炎症マーカー、凝固マーカー、サイトカインとの相関を検討した。

このうち、血中 L-PGDS 濃度と関連したものは、急性期 DIC スコア ($r:0.513, p=0.001$) (図 2 A)、SIRS 項目数 ($r:0.393, p=0.013$) (図 2 B)、クレアチニン (Cre) ($r:0.716, p=0.000$) (図 2 C)、Lactate ($r:0.418, p=0.008$)、D ダイマー ($r:0.660, p=0.000$)、IL-10 ($r:0.479, p=0.006$)、Log IL-6 ($r:0.422, p=0.013$)、Log IL-10 ($r:0.409, p=0.016$) であった。

各項目につきステップワイス重回帰分析を行ったところ、血中 L-PGDS 濃度と独立して相関を示したのは、Cre であった ($r:0.700, p=0.001$)。

(2) 重症敗血症症例のうち CHDF、PDF 法の血液浄化療法を行った全症例 (n=8) につき、治療の前後で血中 L-PGDS 濃度を測定したところ、 $156.2 \pm 117.7 \mu\text{g/dl}$ から $79.8 \pm 22.6 \mu\text{g/dl}$ と有意に低下した (図 3 A)。

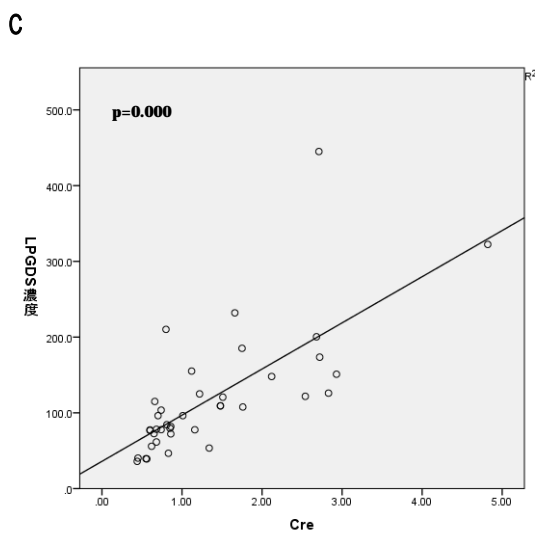
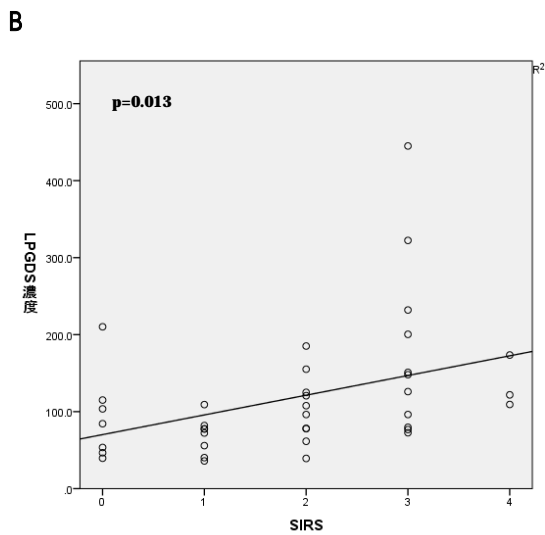
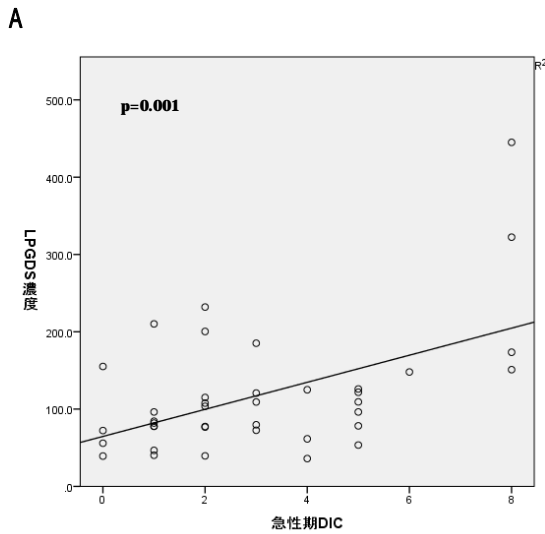


図2: 血中L-PGDSと急性期DICスコア(A)、SIRS項目数(B)、クレアチニン(Cre)(C)との相関

各血液浄化療法について血中 L-PGDS 濃度の変化を比較したところ、CHDF では $175.1 \pm 87.6 \mu\text{g/dl}$ $95.3 \pm 31.5 \mu\text{g/dl}$ 、PDF 法は $121.3 \pm 20.3 \mu\text{g/dl}$ $69.1 \pm 12.6 \mu\text{g/dl}$ に低下したが、その低下率については CHDF、PDF 法の違いによる有意差は認めなかった ($p=0.676$) (図 3B)。

本研究において、敗血症患者では血中 L-PGDS 濃度が有意に上昇していることが分かった。また、重症敗血症症例において血液浄化療法を施行した場合、血中 L-PGDS 濃度は治療前後で有意に低下したが、CHDF、PDF 法の治療法の違いによる低下率の差は認めなかった。

仮説としては、中分子量物質を除去できる PDF 法の方が L-PGDS を低下させることができると考えられたが、今回の結果では示されなかった。これはいずれの浄化法であれ、敗血症病態が改善することで血中 L-PGDS 濃度が低下するとも考えられるが、今回の研究では血液浄化療法を施行した症例が少なかったため、今後症例を増やしてさらなる検討が必要であると考えられた。

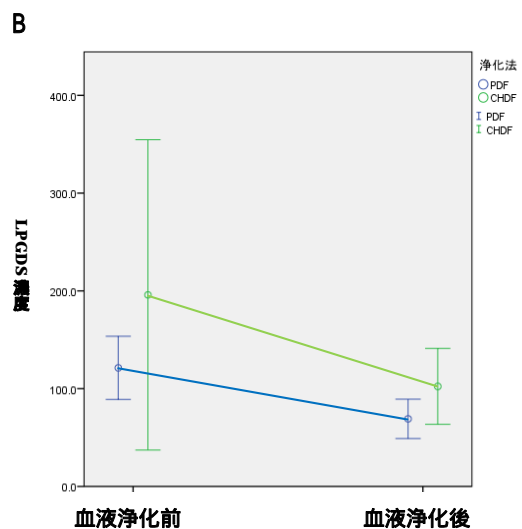
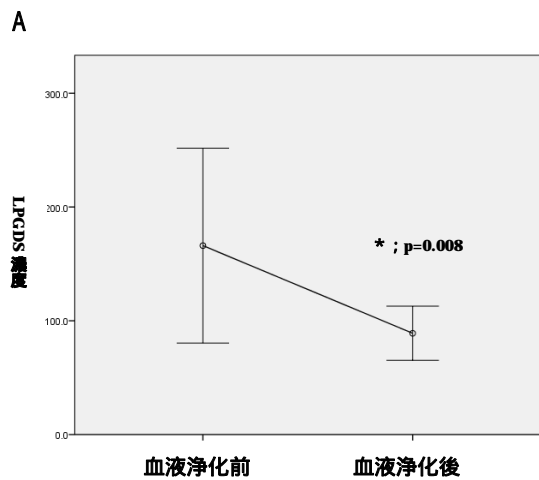


図 3: 血液浄化療法による血中L-PGDS濃度の変化、全症例(A)、CHDFとPDF法の比較(B)

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)

[学会発表](計3件)

1. 辻田靖之、橋本賢吾、浜本徹、山根哲信、高橋完、今宿康彦、松浪薫、田畑貴久、松村一弘、江口豊 敗血症性DICの治療の変遷と成績 第41回日本集中治療医学会学術集会(2014年2月27日-3月1日 京都)
2. 江口豊、今宿康彦、橋本賢吾、岸本卓磨、山根哲信、浜本徹、田畑貴久、辻田靖之.重症敗血症性肝障害における持続緩徐式Plasma Filtration with Dialysis(cPDF)の効果. 第34回日本アフェレシス学会学術大会(2013年11月1日-11月3日 長野)
3. 橋本賢吾、白井昌江、加藤威、藤本徳毅、牛場彩、岸本卓磨、大内政嗣、今宿康彦、山根哲信、浜本徹、藤野和典、田畑貴久、松下美季子、辻田靖之、松村一弘、田中俊宏、江口豊.Streptococcal toxic shock-like syndromeによる多臓器不全に持続緩徐式Plasma Filtration with Dialysis(PDF)が有効であった一例. 第24回日本急性血液浄化学会学術集会(2013年9月13日-9月14日 北海道)

6. 研究組織

(1)研究代表者

山根 哲信(YAMANE TETSUNOBU)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号:50464194