

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462837

研究課題名(和文)急性腸間膜虚血の早期診断および救命率向上に向けた治療戦略の構築

研究課題名(英文)Construction of treatment strategies for early diagnosis and survival rate improvement of acute mesenteric ischemia

研究代表者

金 史英(KIM, SHIEI)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：90266859

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：急性腸間膜虚血における早期診断と治療戦略の確立を目指して、(1)血中乳酸値、腸管由来の脂肪酸結合蛋白の経時的測定・解析、(2)腸管虚血の有無、可逆性の評価、を行った。血中乳酸値は非閉塞性腸管膜虚血の早期診断のバイオマーカーとして比較的感度は高く早期開腹手術の適応決定の判断の根拠となるが、特異度が高くないことが判明した。研究期間中に腸管粘膜の虚血の有無の判断目的に術中内視鏡を導入したが、術中内視鏡は虚血の有無の判断や切除範囲の決定に有効でかつ実践的であり、今後の急性腸間膜虚血の治療戦略を構築するうえでの研究課題となりうると考えた。

研究成果の概要(英文)：Aiming to establish early diagnosis and treatment strategy in acute mesenteric ischemia,(1)we measured blood lactate and fatty acid-binding proteins,(2) we evaluate intestinal viability.For early diagnosis of non-occlusive mesenteric ischemia,sensitivity of blood lactate is relatively high,so measurement of blood lactate becomes the basis of the judgment of the adaptive determination of early abdominal surgery,but specificity is not high was found. During the study period, we introduce intraoperative endoscopy to evaluate the purpose of the presence or absence of ischemia of the intestinal mucosa and intestinal viability. As a result, intraoperative endoscopy is effective and practical in determining the judgment of the presence or absence of ischemia,and extent of resection of ischemic intestine. We thought intraoperative endoscopy can be the research challenges in order to build a treatment strategy of the future of acute mesenteric ischemia.

研究分野：外科 救急医学

キーワード：急性腸管膜虚血 血中乳酸値 非閉塞性腸間膜虚血 腸管由来脂肪酸結合蛋白 治療戦略

1. 研究開始当初の背景

急性腸間膜虚血 (Acute Mesenteric Ischemia: AMI) は腸間膜動脈血栓・塞栓症、非閉塞性腸間膜虚血 (non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI)、腸間膜静脈閉塞といった原因により、腸管の血流が途絶え、腸管の一部あるいは広範な部分が虚血、壊死に陥る病態で早期診断が困難な場合が多い。AMI はひとたび発症すれば腸管壊死部の切除を必要とするが、死亡率は 59-93% とされ、診断遅延が予後不良の一因とされる¹⁾。AMI の救命のための要点は早期診断であり、その後の集中治療による循環動態の早期安定化と血行再建、および腸管壊死部の早期切除が必要となる。

AMI の早期診断につながる診断マーカーは現状では存在しないが、腸管壊死の指標として血中乳酸値の上昇が補助診断として有用とされ、血中乳酸値の経時的測定が病態や治療効果の判定に有用であると報告されている。腸管由来の脂肪酸結合蛋白 (Intestine fatty acid-binding protein: IFABP) は小腸粘膜に特異的に分布し、その障害時に血中に速やかに遊離し、小腸粘膜上皮障害の直接的指標として有効であると報告されている。特に、腸管の血流障害に伴う虚血性小腸疾患でのその上昇は顕著であり、IFABP がこれらの疾患を鑑別するバイオマーカーとして有用性があると報告されている。

しかし IFABP の動態と、粘膜虚血の時相変化は明らかでなく、今後の課題とされ、現状では腸管虚血・壊死の範囲と血中乳酸値、IFABP の相関性も明らかでない。血中乳酸値、IFABP の両者が測定され検討された報告はなく、本研究で両者を経時的に測定し解析することで、AMI の早期診断が可能となり、救命率の向上につながると期待され、今後必要不可欠なモニタリングとして位置付けされると確信している。

AMI の手術適応は、腸管が非可逆性に壊死に

陥っているか否かで決定されるが、腸管は連続または非連続、分節状に虚血・壊死が混在するため、腸管の Viability の正確な判断とそれに基づく適切な切除範囲の設定は困難である。そのため手術時に腸管 viability を肉眼的に判断し、壊死部を切除するのが一般的な手法であるが、肉眼的な腸管 Viability の判断では、その正診率は 58% とされ、Viability の正確な判断は肉眼のみでは難しいのが現状である。

Laser-Doppler 式血流画像化装置 (Laser-Doppler Imager: LDI) は短時間に広範囲の血流を連続評価することが可能であると注目されているが、装置の開発にあたって基礎実験として腸管血流測定が行われており、AMI に対する臨床研究が大きく期待される。

本法を用いてより迅速かつ客観的に術中の正確な腸管切除範囲決定が可能となれば、過量切除や短腸症候群を回避することで AMI 患者の QOL を劇的に改善し、さらには救命率向上に革新的な役割を果たすことになる。また、ある時点での血流評価だけでなく、全層壊死に陥る可能性を持つ腸管に対して虚血の程度を経時的評価できる手法として期待される。

本臨床研究では 血中乳酸値、IABP を測定し経時的推移を追うことで AMI の早期診断を行い、術中に虚血・壊死腸管を肉眼的および LDI にて測定し定量化を行い、血中乳酸値、IFABP との相関性を検討する。

2. 研究の目的

AMI における早期診断と治療戦略の確立を目指して

(1) AMI 患者における血中乳酸値、腸管由来の脂肪酸結合蛋白 (IFABP) の経時的測定・解析からの早期診断の確立

(2) AMI 患者に対して Laser-Doppler 式血流画像化装置 (Laser-Doppler Imaging :) を用いて腸管虚血部 (可逆性) と腸管壊死部 (非可

逆性)の血流を評価し、腸管 Viability の評価

(3)AMI 患者の術中に虚血・壊死部分を肉眼的および LDI を用いて測定し、腸管壊死範囲の長軸方向の長さを定量化し、血中乳酸値、IFABP の絶対値・推移との相関性を検討。

(4) 前述の (1)(2)(3) の結果から腸管 Viability 評価と AMI に対する治療戦略を構築、を目的とする。

3. 研究の方法

(1)方法の概要を述べる。

方法 1: 臨床研究である。平成 25-26 年に AMI 患者での血中乳酸値、IFABP を経時的に測定する

方法 2: 臨床研究である。平成 25-26 年に AMI 患者の術中に Laser-Doppler 式血流画像装置(Laser-Doppler imaging:LDI)を用いて腸管虚血部と腸管壊死部の血流を評価し、腸管 Viability と切除標本での組織学的評価を行う。

方法 3: 臨床研究である。平成 25-26 年に AMI 患者の術中に虚血・壊死部分を肉眼的および LDI を用いて判断し、腸管長(腸管長軸方向の長さ)の測定を行い、血中乳酸値、IFABP の測定値・推移との相関性を検討する。

方法 4: 臨床研究である。平成 26-27 年に開腹した AMI 患者に対して目的 1,2,3 の結果に基づき腸管 Viability の評価と治療戦略を構築する。

(2)具体的方法を述べる。

方法 1: 血中乳酸値および IFABP の測定は日本医科大学救急医学講座に腹部救急疾患で搬入される症例、または入室後に腹部救急疾患が疑われる症例を対象とする。血中乳酸値は血液ガス分析器で測定を行い、IFABP の測定方法として 2 ステップサンドイッチ ELISA 法によるヒト I-FABP 特異モノクローナル/ポリクローナルの組み合わせ(DS ファーマバイオメディカル(株))を用いて測定する。測定は入室時、入室から 1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、12 時間後に測定し、それ以降は 6 時間毎に測定する。開

腹症例では開腹時および手術終了時にも測定する。術中に再開腹が必要と判断された症例では手術終了から 6 時間ごとに測定し、再開腹が不要と判断された時点で測定を終了する。非開腹症例は開腹不要と判断された時点で測定を終了する。

方法 2: 日本医科大学救急医学講座において行われる開腹手術が必要な AMI 患者すべてを対象とする。

開腹時に腸管壊死部があれば従来通り、肉眼的に腸管 Viability を判断し、それに基づく切除範囲を決定する。通常切除範囲は肉眼的に腸管 Viability が保たれていない部分となり、切除腸管は色調の良好な部分から壊死部分までが含まれる。切除前に LDI での腸管 Viability の計測を行い、並行して、デジタルビデオ機器による腸管色調の映像を記録する。

切除腸管の検討方法は、腸管を切除する前に LDI を用いて血流測定を行う。切除範囲の腸管に対して血流による分類(5 段階)を行う。各分類の腸管を採取し組織学的検討を行う。組織学的検討は HE 染色にて組織学的に腸管粘膜損傷の程度を評価(Chiu 分類)する。

残存腸管部の検討方法は、残存腸管部の LDI を計測し、12-24 時間後に虚血の進行を見極めるための再開腹術を行う。腸管 Viability の結果と LDI の整合性を検討する。

デジタルビデオ機器による映像記録の検討方法は、術後に LDI およびデジタルビデオ機器による映像記録と、組織学的結果の整合性を検討する。

方法 3: 日本医科大学救急医学講座において行われる開腹手術が必要な AMI 患者すべてを対象とする。

術中に小腸、大腸の全長、並びに切除範囲の腸管の長軸方向の長さを測定する。切除腸管が複数個所に及ぶ場合は総和を算出する。血中乳酸値、IFABP の測定値と、切除腸管の総和および総和と全長との比との相関性を検

討する。二回目以降の開腹時も同様に壊死腸管の総和と比を算出し、血中乳酸値、IFABPとの相関性を検討する。また毎手術時の残存腸管の腸管壊死範囲の総和の推移と、血中乳酸値、IFABPの推移を検討する。

方法4:

方法1より血中乳酸値、IFABPの測定値、推移からカットオフ値、腸管虚血の進行度、Viabilityとの関連を検討する。

方法1、方法2、方法3の結果から腸管Viabilityの評価が可能であれば、腸管壊死を伴うAMI患者に対してLDIに基づいた腸管切除を施行し、血中乳酸値、IFABPと腸管Viabilityの関連性の評価を行う。

4. 研究成果

研究対象であるAMIは大きく腸間膜動脈血栓・塞栓症や腸間膜静脈閉塞症、非閉塞性腸間膜虚血(non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI)に大別されるが、当施設においては本研究開始以前にはNOMIが多くを占めた。

腸間膜動脈や静脈の閉塞は、腹痛あるいは臨床的に腹部救急疾患が疑われる際は、(1)造影CTでの診断が比較的容易で早期診断が可能なこと、(2)虚血範囲も明瞭で切除範囲の決定や腸管viabilityの判断は肉眼的にも比較的容易なこと、が明らかとなった。

一方、NOMIの早期診断が困難であることや、虚血範囲も非連続性(分節状に壊死)で腸管viabilityを判断することが困難なため切除範囲の決定が容易でないことより、本研究の主要な対象ととらえていた。NOMIの早期診断のバイオマーカーとして血中乳酸値を測定したが、NOMI以外にも、(1)全身あるいは局所の循環不全、(2)敗血症、(3)肝疾患、(4)クリアランスの異常、(5)その他の原因、で高値を示すことが明らかとなった。本研究期間中に主要対象となるNOMI症例は、当初の想定よりも減少し十分な研究対象数を確保

出来なかったため、統計的解析は困難であったが、研究以前のNOMI症例との検討から、血中乳酸値はNOMIの早期診断のバイオマーカーとして比較的感度は高いものの、特異度が低いことが判明した。すなわち、血中乳酸値はNOMIの可能性を考慮し早期開腹手術の適応決定の判断の根拠となること、一方で偽陽性を含みうるということである。また、本研究期間中にAMIに関する様々な文献的検索を行ったが、早期診断のバイオマーカーとなりうる測定物質があり、これを用いた臨床研究は今後の課題となりうると考えた。

腸管viabilityの判断に当初はLDIのレンタルを予定したが、緊急性が高く全身状態不良症例の腸管粘膜のviability判断目的には術中内視鏡が適していると考え、研究期間中に導入した。その結果、術中内視鏡はviability判断や切除範囲の決定に有効かつ実践的であり、今後のAMIの治療戦略を構築するうえでの研究課題となりうると考えた。

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)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金 史英 (KIM, Shiei)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：90266859

(2) 研究分担者

増野 智彦 (MASUNO, Tomohiko)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：00318528

横田 裕行 (YOKOTA, Hiroyuki)
日本医科大学・医学(系)研究科(研究員)・
教授
研究者番号：60182698

(3) 連携研究者

()

研究者番号：