

令和 5 年 5 月 3 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09363

研究課題名(和文) ヒドロキシエチルデンプンによるグリコカリックス崩壊に対する血管収縮薬の軽減効果

研究課題名(英文) Vasopressor-induced attenuation of endothelial glycocalyx degradation by hydroxyethyl starch

研究代表者

多田 恒雄 (Tatara, Tsuneo)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：30207039

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤は、炎症時には血管内皮細胞表面のグリコカリックスを崩壊させる。本研究は、血管収縮薬がHESのグリコカリックス崩壊作用を弱める可能性を調べた。HESは、グリコカリックスの成分であるヒアルロン酸溶液の貯蔵弾性率と損失弾性率を増加させた。この結果は、HESが、ヒアルロン酸溶液をより弾性的かつ粘性的にすることを示している。血管収縮薬は、全身麻酔導入後のHESの血漿増量効果を減少させたが、ヒアルロン酸の血漿濃度に影響を与えなかった。この結果は、血管収縮薬による血圧回復が毛細血管圧を高めることにより、血管内から細胞間質への水移動を増加させたことによると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、重症患者においてHES製剤の過剰投与を回避し、適切なタイミングでHES製剤を投与するためのHES製剤の安全かつ効果的な使用に新たな活路を見出したと考えている。この結果は、敗血症など致死率の高い重症患者の予後を改善する一助となるため、社会に大きく貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：Hydroxyethyl starch (HES) solution, widely used to correct the decrease of blood volume during surgery, degrades the endothelial glycocalyx. This research aimed to test the hypothesis that vasopressor attenuates degradation of endothelial glycocalyx by HES. The HES increased storage and loss shear moduli of hyaluronate solution, suggesting that HES strengthens the transient hyaluronate network by creating new hydrogen bonds. Plasma volume increase following HES infusion after the induction of general anesthesia was larger in the vasopressor group. There were no clinically significant differences in plasma concentrations of hyaluronate between the groups. Increased volume expansion of circulating plasma following HES infusion in anesthesia-induced hypotension compared to when blood pressure is restored by phenylephrine may result from an attenuation of transcapillary fluid filtration, rather than the shedding of glycocalyx.

研究分野：臨床麻酔

キーワード：グリコカリックス ヒドロキシエチルデンプン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大手術や敗血症など高度侵襲下の重症患者では、輸液による容量負荷は微小循環を改善させる有力な手段である。人工膠質液であるヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤は、周術期において循環血液量を維持する目的で使用されているが、敗血症などの高度炎症時には血漿増量効果が乏しく、重症患者の予後を悪化させる危険性が指摘されている。この原因として、HESが、血管透過性の維持・白血球の接着などに重要な役割を果たしている血管内皮細胞表面のグリコカリックスを崩壊させることが指摘されている。このため、高度侵襲下の重症患者におけるHES製剤の安全かつ効果的な使用方法の確立は不可欠である。

本研究では、これを実現するために「HESがグリコカリックスにどのような物理的作用をおよぼすのか?」、「血管収縮薬がその作用にどのような影響をおよぼすのか?」を解明する。特に、グリコカリックスの成分のひとつであるヒアルロン酸に注目した。

2. 研究の目的

本研究は、血管内皮細胞表面のグリコカリックスに注目し、流体力学に基づいたグリコカリックスの数理モデルを作成する。そして、このモデルを用いて血管収縮薬がHESのグリコカリックス崩壊作用におよぼす影響を予測し、その結果を臨床検証することにより重症患者においてHES製剤を安全に使用するための具体的な方策を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) HESがヒアルロン酸溶液の動的粘弾性におよぼす影響

回転式レオメーターを用いて、3%、6% HES有無の0.5%ヒアルロン酸溶液の動的粘弾性を測定した。コーンプレートを用いて、ずりをヒアルロン酸溶液に周期的に負荷した時の応力を感じることにより、ヒアルロン酸溶液の弾性の指標である貯蔵弾性率と粘性の指標である損失弾性率を求めた。37°Cにて実験を行った。

(2) 血管収縮薬が全身麻酔導入後のHESの血漿増量効果におよぼす影響

全身麻酔下、予定腹部手術を施行した成人患者52例を対象とした。全身麻酔導入後、収縮期血圧が麻酔導入前値の80%に低下した時点でHES製剤(平均分子量130,000)8 mL/kgを15分間で投与した。対象者を無作為に二群にわけ、HES投与開始と同時に生理食塩水または血管収縮薬であるフェニレフリン(0.5 μ g/kg/min)を持続投与した。HES投与終了時、終了15分後に採取した動脈血の血液ヘモグロビン値を測定し、HES投与前の血液ヘモグロビン値を参照として血漿希釈を算出した。さらに、syndecan-1、ヒアルロン酸、脳性ナトリウム利尿ペプチドの血漿濃度を測定し、これらの経時変化、二群間の比較を行った。

4. 研究成果

(1) HESがヒアルロン酸溶液の動的粘弾性におよぼす影響

3% HESは、ヒアルロン酸溶液の貯蔵弾性率と損失弾性率を有意に変化させなかったが、6% HESは、リン酸緩衝液にくらべて、ヒアルロン酸溶液の貯蔵弾性率と損失弾性率を増加させた(図

1). この結果は、HES が、ヒアルロン酸溶液をより弾性的にする（“バネ”を強くする）こと、より粘性的にする（“粘っこく”する）ことを示している。

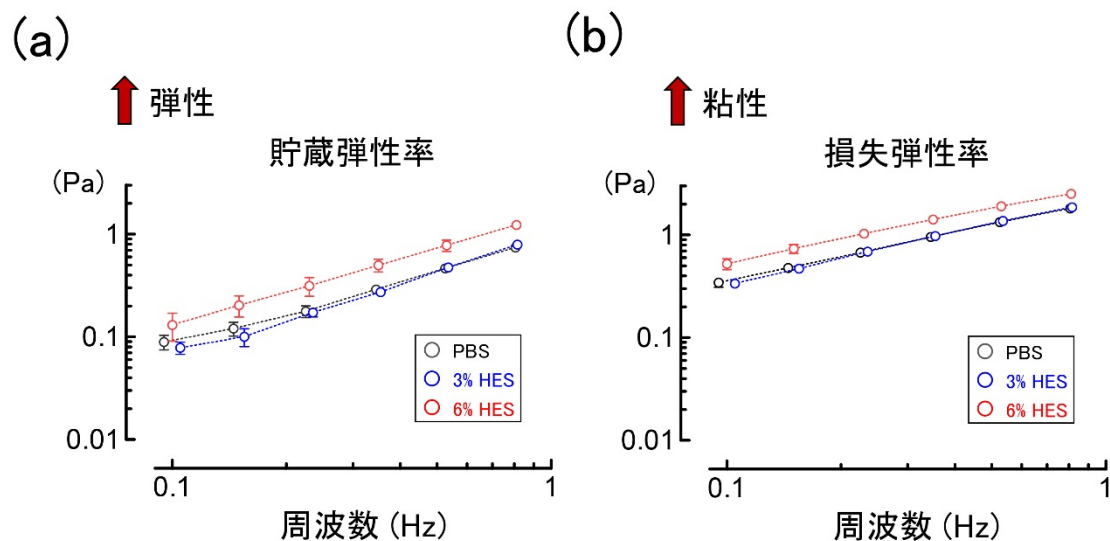


図 1. 0.5% ヒアルロン酸溶液の動的粘弾性

- (a) 6% ヒドロキシエチルデンプン（平均分子量 130,000, [HES]）溶液は、リン酸緩衝液（PBS）にくらべて、ヒアルロン酸溶液の貯蔵弾性率を増加させた。貯蔵弾性率の増加は、弾性の増加を意味する。データは、mean \pm SD ($n = 6, 7$)を示す。37° Cにて実験を行った。
- (b) 6% ヒドロキシエチルデンプン（平均分子量 130,000, [HES]）溶液は、リン酸緩衝液（PBS）にくらべて、ヒアルロン酸溶液の損失弾性率を増加させた。損失弾性率の増加は、粘性の増加を意味する。データは、mean \pm SD ($n = 6, 7$)を示す。

(2) 血管収縮薬が全身麻酔導入後の HES の血漿増量効果におよぼす影響

HES 投与終了時、投与終了 15 分後、いずれの時点でも生理食塩水群 ($n = 26$)は、フェニレフリン群 ($n = 26$)にくらべて大きな血漿希釈を示した。生理食塩水群では、HES 投与終了 15 分後に血漿希釈は HES 投与終了時にくらべて増加しているのに対し (26.5 [5.9] % vs. 24.9 [5.2] %, mean [SD])、フェニレフリン群では血漿希釈は減少した (16.9 [6.6] % vs. 19.0 [5.2] %, mean [SD]) (図 2)。計算上、生理食塩水群での血漿増加量の平均は、HES 投与量の 100% (HES 投与終了時)、109% (投与終了 15 分後)であったことから、投与した HES のほぼすべてが血管内に留まっていたと考えられる。フェニレフリン投与により血漿希釈が生理食塩水群にくらべて減少したことは、フェニレフリンによる血圧回復が (生理食塩水群にくらべて) 毛細血管圧を高めることにより、血管内から細胞間質への水移動を増加させたことによると考えられた。

一方、syndecan-1、ヒアルロン酸、脳性ナトリウム利尿ペプチドの血漿濃度は、いずれの群においても HES 投与により有意な変化を示さなかった。したがって、臨床使用量の HES 投与 (8 mL/kg) では、グリコカリックスの有意な構造変化はなかったと考えられる。しかし、グリコカリックスの構成成分が変化せずにグリコカリックス内の水が血管内腔に放出されグリコカリックスが薄くなる場合は、syndecan-1、ヒアルロン酸の血漿濃度は変化しない可能性がある。実

際、生理食塩水群において、HES 投与終了時の血漿希釈が約 40%となった症例があり、この際の血漿増量効果は約 160%と推定される。この過剰な血漿増量効果に HES 投与によりグリコカリックス内の水が血管内腔に放出されたことが関与した可能性がある。

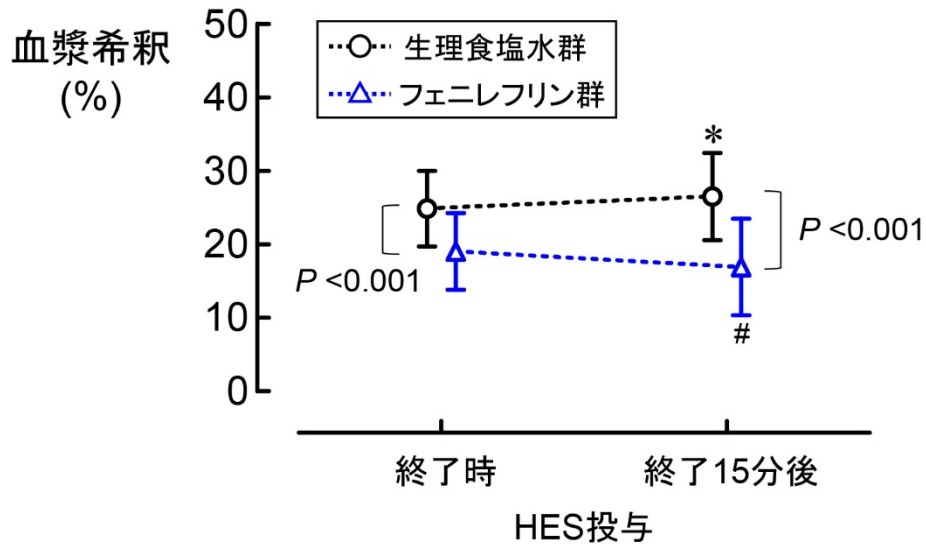


図 2. 麻酔導入時のヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤投与による血漿希釈

ヒト全身麻酔導入後の低血圧に対し、HES 8 mL/kg を 15 分間で投与した。HES 投与開始時に生理食塩水またはフェニレフリンを持続投与し、HES 投与による血漿希釈を血液ヘモグロビン値の変化から算出した。HES 投与終了時・投与終了 15 分後、いずれの時点でも生理食塩水群 (n = 26) は、フェニレフリン群(n = 26)にくらべて大きな血漿希釈を示した。生理食塩水群では、血漿希釈は HES 投与終了 15 分後に HES 投与終了時にくらべて増加しているのに対し (* $P=0.013$)、フェニレフリン群では血漿希釈は減少した (# $P=0.002$) (two-way repeated measures analysis of variance)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tatara T	4. 巻 13
2. 論文標題 Different effects of albumin and hydroxyethyl starch on low molecular-weight solute permeation through sodium hyaluronic acid solution.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 514 ~ 525
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/polym13040514	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakamoto S, Tatara T, Okamoto T, Hirose M	4. 巻 36
2. 論文標題 Complex effects of continuous vasopressor infusion on fluid responsiveness during liver resection. A randomised controlled trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Anaesthesiology	6. 最初と最後の頁 667-675
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/EJA.0000000000001046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko T, Tatara T, Hirose M	4. 巻 64
2. 論文標題 Effects of anaesthesia-induced hypotension and phenylephrine on plasma volume expansion by hydroxyethyl starch: A randomised controlled study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Anaesthesiologica Scandinavica	6. 最初と最後の頁 620-627
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aas.13548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 多田羅 恒雄
2. 発表標題 グリコカリックスからみた輸液の生理学
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田羅恒雄
2. 発表標題 何を考えて輸液をする?
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田羅恒雄
2. 発表標題 からだの中のソフトマター
3. 学会等名 第40回日本麻酔・集中治療テクノロジー学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔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

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