

令和元年5月22日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10549

研究課題名(和文) ヒドロキシエチルデンプン製剤が侵襲時glycocalyx構造におよぼす物理的作用

研究課題名(英文) Physical interaction of hydroxyethyl starch solution on endothelial glycocalyx structure under inflammation

研究代表者

多田羅 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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：【1】ヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤が高分子ゲル構造におよぼす影響：アルブミンがグリコカリックスの成分であるヒアルロン酸の部分モル体積を減少させる一方、HES製剤はヒアルロン酸の固有粘度を減少させることが明らかとなった。この結果は、アルブミンがヒアルロン酸構造を安定化させるのに対し、HESがヒアルロン酸を“硬く”することを示唆している。

【2】血管収縮薬の持続投与が肝切除中の輸液量におよぼす影響：血管収縮薬の持続投与は、肝切除中の総輸液量に有意な差をもたらさなかった。これは、HESボラス終了時の1回心拍出量変化量減少の違いがコントロール群にくらべてわずかであったためであると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大手術や敗血症などの重症患者では、輸液は微小循環を改善させる有力な手段である。今回、アルブミンがグリコカリックスの構成成分であるヒアルロン酸の部分モル体積を減少させる一方、人工膠質液であるHES製剤はヒアルロン酸の固有粘度を減少させることが明らかとなった。つまり、アルブミンがヒアルロン酸構造を安定化させるのに対し、HESはヒアルロン酸を“硬く”する。この作用が生体内でも発揮されれば、HESが炎症によるグリコカリックスの崩壊を軽減する可能性がある。この結果は、HES製剤の臨床使用に新たな活路を見出すものであり、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)：(1) We compared the effects of albumin and hydroxyethyl starch (HES) solutions on the physical properties of sodium hyaluronate solution, a constituent of the ESL. A 3% albumin solution decreased partial specific volumes of hyaluronate by 3% compared to HES. A 3% HES solution, but not albumin, decreased intrinsic viscosities hyaluronate by 34%. These findings suggest that HES locally restricts hyaluronate dispersion, whereas albumin contracts hyaluronate structure.

(2) We compared total fluid infusion volume in patients receiving stroke volume variation (SVV)-guided fluid therapy with or without vasopressors during hepatectomy. Fluid infusion volume during surgery did not differ significantly among the three groups. This was attributed to modest decrease of SVV following fluid boluses for vasopressor groups compared to the control group.

研究分野：輸液療法

キーワード：グリコカリックス 炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤は、周術期における血漿増量目的で頻用されているが、その血漿増量効果は投与前の血液量に依存する。つまり、血液量が減少した状態では投与した HES 製剤のほとんどが血管内に残存するのに対し、血液量が正常な状態では HES 製剤の血漿増量効果は半減する。この違いは、血液量が正常な状態で HES 製剤を投与すると一時的な hypervolemia となり、これにより誘発された心房性ナトリウムペプチドが、毛細血管透過性を制御する血管内皮細胞表面の ゲル状糖鎖構造(endothelial glycocalyx) を破壊するためと考えられている。

しかし、高分子である HES が glycocalyx 内に分布し物理的に作用することにより、glycocalyx 構造を変化させる可能性も否定できない。さらに、hypervolemia による血流の増加は shear stress により glycocalyx 構造を弱める。このように HES が glycocalyx におよぼす影響を物理化学的な観点から検討することは、周術期における適切な HES 使用を考える上で非常に重要である。

研究代表者は、HES が glycocalyx の主構成成分であるグリコサミノグリカン同様、糖の繰り返し構造を有することに注目した。そして、HES が glycocalyx と物理的な相互作用を行うことにより glycocalyx の構造を弱めるという仮説を立てた。そして、この作用は血流増加により強められると考えた。本研究は HES が glycocalyx 構造におよぼす直接的な作用を検討することにより、HES が単なる輸液剤ではなく重症患者における毛細血管透過性を規定する重要な因子であるという仮説を立証する。

2. 研究の目的

重症患者におけるヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤の投与は、手術患者の術後回復を早めるとされている一方、敗血症などの重症患者ではむしろ予後を悪化させる。この相反する結果の原因究明は急務である。毛細血管透過性を決める因子である血管内皮細胞のゲル状糖鎖構造(endothelial glycocalyx)は侵襲時の炎症により破壊されるが、HES 製剤が glycocalyx 構造にどのような影響をおよぼすかは検討されていない。本研究は、HES 製剤が glycocalyx の構造におよぼす影響を基礎レベルで解明すること、HES 製剤の投与時期が周術期における glycocalyx 構造や体液動態にどのように影響するかを臨床レベルで検討することを目的とする。

3. 研究の方法

【1】HES が高分子ゲル構造におよぼす影響

Glycocalyxのゲルモデルとしてヒアルロン酸ゲルを用い、HESが高分子ゲル構造におよぼす影響をin vitroで分析した。1-3% アルブミンまたはHES (分子量130,000) を含んだヒアルロン酸溶液の密度および粘度を測定することにより、ヒアルロン酸無限希釈時のヒアルロン酸の部分モル体積、固有粘度を求めた。

【2】血管収縮薬の持続投与が1回心拍出量変化量を指標とした肝切除中の輸液量におよぼす影響

全身麻酔下、肝切除術を施行された51名の患者を対象とした。患者を無作為にコントロール群(C群)、フェニレフリン持続投与群(P群)、ノルエピネフリン持続投与群(N群)の3群(各17名)に割りつけた。P群、N群においては、フロートラックセンサーを用いて体血管抵抗指数(SVRI)を測定し、 $SVRI > 2200 \text{ dyne sec cm}^{-5} \text{ m}^{-2}$ となるようフェニレフリンまたはノルエピネフリンの投与速度を調節した。手術開始から手術終了まで重炭酸リンゲル液を $3 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ で投与し、 $SVV \geq 12\%$ となった時に 4 ml kg^{-1} のヒドロキシエチルデンプン製剤(分子量13万)を15分間でボラス投与した。術中の総輸液量(ml/kg/h)を3群間で比較した。統計はANOVA

で行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

4. 研究成果

【1】HES が高分子ゲル構造におよぼす影響

3%アルブミンは、3%HES にくらべてヒアルロン酸の部分モル体積を 3%減少させた (図 1)。一方、3%HES は、ヒアルロン酸の固有粘度を 34%減少させたが、アルブミンはヒアルロン酸の固有粘度を有意に変化させなかった (図 2)。この結果は、アルブミンがヒアルロン酸構造を安定化させるのに対し、HES がヒアルロン酸を“硬く”することを示唆している (Tatara T. Contrasting effects of albumin and hydroxyethyl starch solutions on physical properties of sodium hyaluronate solution. Carbohydrate Polymers. 201; 60-64, 2018)。

今後、このHESがグリコカリックスのゲル構造におよぼす物理的作用が、HESが重症患者の予後を悪化させるメカニズムに関与する可能性を検討していく必要がある。

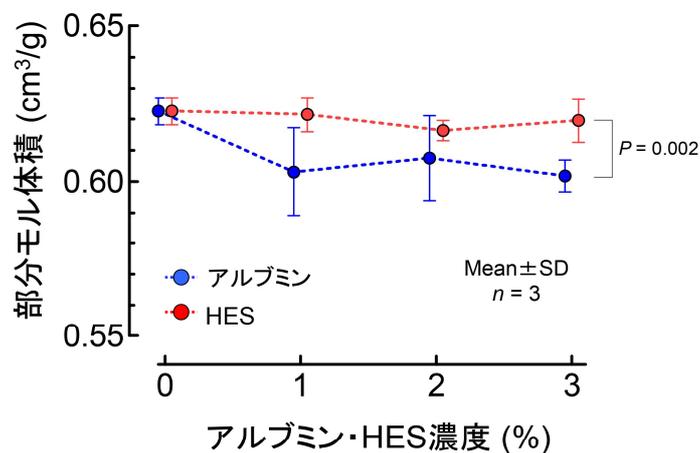


図1. アルブミン・ヒドロキシエチルスターチ(HES)がヒアルロン酸の部分モル体積におよぼす影響

アルブミンは、HESにくらべてヒアルロン酸の部分モル体積を減少させる。

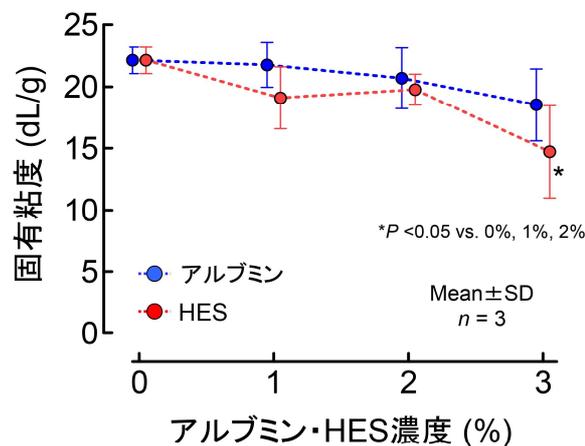


図2. アルブミン・ヒドロキシエチルスターチ(HES)がヒアルロン酸の固有粘度におよぼす影響

HESは、アルブミンにくらべてヒアルロン酸の固有粘度を減少させる。

【2】血管収縮薬の持続投与が1回心拍出量変化量を指標とした肝切除中の輸液量におよぼす影響

術中の総輸液量は、3群間で有意な差を認めなかった(C: 7.3 [1.7]; P: 6.9 [1.5]; N: 7.2 [1.5], ml kg⁻¹ h⁻¹, P=0.75、図3)。ポラス終了時のSVVは、P群とN群はC群(12.3 [6.0] %, 90 boluses)にくらべて有意に小さかった(P: 10.3 [5.4] %, 87 boluses, P=0.02; N: 10.9 [3.9] %, 106 boluses, P=0.04)。

血管収縮薬の持続投与は、肝切除中の総輸液量に有意な差をもたらさなかった。今回、SVVを指標として輸液を行ったことから、この理由として、ポラス終了時のSVV減少の違いがコントロール群にくらべてわずかであったことがあげられる。これは、

血管収縮薬による静脈抵抗の増加が、Pmsfの増加(stressed volumeの増加)による静脈かん流の増加を相殺したこと、血管収縮薬がMAPを上昇させることによりHESの血管外漏出が増加し、ポラス後の血漿増量が(コントロールにくらべて)減少したことにより説明される。

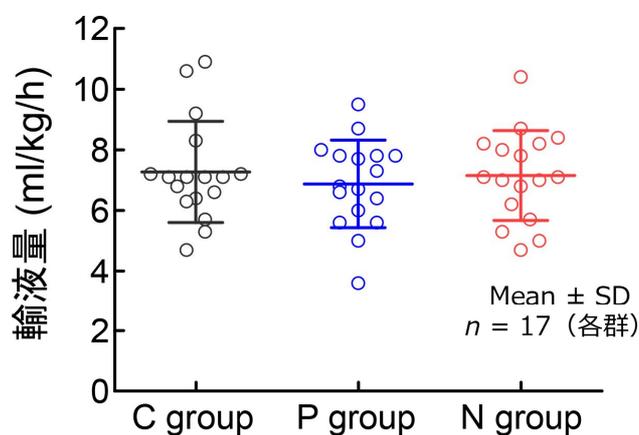


図3. 肝切除中の輸液量の比較

フェニレフリン群(P group)・ノルアドレナリン群(N group)は、コントロール群(C group)にくらべて輸液量を減少させなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Tatara T. Contrasting effects of albumin and hydroxyethyl starch solutions on physical properties of sodium hyaluronate solution. Carbohydrate Polymers. 201; 60-64, 2018, 査読有, DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.08.046
2. Sugi T, Tatara T, Kaneko T, Kaneko H, Hirose M, Relationship between stroke volume variation and stroke volume during major abdominal surgery using arterial pulse contour analysis. Journal of Anesthesia and Clinical Research: 7: 3-9, 2016, 査読有, DOI: 10.4172/2155-6148.1000609
3. Tatara T. Context-sensitive fluid therapy in critical illness. J Intensive Care: 4: 20-31, 2016, 査読有, DOI: 10.1186/s40560-016-0150-7

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 多田羅 恒雄. 輸液管理(招待講演) 日本麻酔科学会第63会大会, 2016年

〔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：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：中本 志郎

ローマ字氏名：(NAKAMOTO, shiroh)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。