

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10942

研究課題名(和文)敗血症性ショックと小腸粘膜障害 - 新規治療ターゲットとしての基盤確立 -

研究課題名(英文) Association between septic shock and enterocyte injury -New therapeutic target-

研究代表者

関野 元裕 (SEKINO, Motohiro)

長崎大学・病院(医学系)・講師

研究者番号：40380927

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)：本研究では敗血症性ショック患者において、ICU入室時の小腸粘膜細胞傷害の合併が有意に死亡と関連すること、小腸粘膜細胞傷害は肉眼的な舌の虚血所見と関連があることを明らかにした。加えてグラム陽性菌による敗血症性ショック患者におけるエンドトキシン血症と小腸粘膜細胞傷害に関連がないことも明らかにした。また小腸粘膜細胞傷害の指標である腸型脂肪酸結合蛋白値が、腎機能や血液透析に影響を受けることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症患者における小腸は「the motor of critical illness」と称され、予後悪化の原因となっていると考えられてきた。本研究は、小腸粘膜細胞傷害の指標である腸型脂肪酸結合蛋白(I-FABP)を用いて、敗血症性ショック患者の予後に関連することを明らかにした。今後、I-FABPが臨床使用されることにより予後予測および治療介入が可能となり、予後改善に繋がる可能性がある。ただし、本研究で示したようにI-FABPは、腎機能や血液透析によりその値が影響を受けるため注意が必要である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we revealed that enterocyte injury at ICU admission can serve as a predictor of mortality in septic shock patients and macroscopic tongue ischemia was associated with enterocyte injury. Additionally, no correlation was observed between endotoxemia and enterocyte injury among patients in gram-positive septic shock. We also revealed that the levels of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP), a biomarker of enterocyte injury, were influenced by renal function and I-FABP was significantly eliminated by hemodialysis.

研究分野：集中治療医学、麻酔科学

キーワード：小腸粘膜細胞傷害 敗血症性ショック 予後予測 腎機能障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 腸型脂肪酸結合蛋白(Intestinal Fatty Acid-Binding Protein: I-FABP)は、小腸の粘膜上皮細胞に特異的に発現し、虚血などの細胞障害により血中へ移行する。敗血症性ショック患者では、消化管粘膜障害の併発が予後を悪化させると考えられているが、I-FABP と予後との関連は明らかにされていない。また、舌血流と腸管粘膜血流は相関するとの報告もあるため併せて、肉眼的舌虚血所見と I-FABP の関連および予後に関連があるかは明らかでない。グラム陽性菌性敗血症においてエンドトキシン活性が上昇する原因については明らかにされていない。小腸粘膜細胞傷害による bacterial or/and toxin translocation が原因の一つとして想定されているがそれを証明する研究結果はない。

(2) I-FABP は、その他の family 蛋白と同様に腎排泄されると予想されているが、慢性腎不全患者における血中濃度および血液透析によって除去されるのかについては、明らかになっていない。

2. 研究の目的

(1) 敗血症性ショック患者において I-FABP が予後予測因子として有用か明らかにする。肉眼的舌虚血所見と I-FABP 上昇および予後悪化に関連があるのか明らかにする。グラム陽性菌性敗血症におけるエンドトキシン活性と I-FABP に関連があるのか明らかにする。

(2) 慢性腎不全患者および血液透析を要する末期腎不全患者における I-FABP 値を明らかにし、併せて血液透析により除去されるのかについても調査する。

3. 研究の方法

(1)

研究デザインは、単施設前向き観察研究、事後解析(長崎大学病院臨床研究倫理委員会 承認番号 12042382, 18082010)。対象は、敗血症性ショックの診断で長崎大学病院集中治療部に入院した 57 名。上記患者のうち原因菌がグラム陽性菌と判明した 21 名。

主要評価項目は、I-FABP の 28 日死亡に関する予後予測因子としての有用性、肉眼的舌虚血所見と I-FABP および死亡率との関連、I-FABP とエンドトキシン活性の関連、以上を明らかにすること。

(2)

研究デザインは、単施設前向き観察研究(長崎大学病院臨床研究倫理委員会 承認番号 14032491)。対象は、長崎大学病院で予定心臓手術を受けた正常腎機能患者、慢性腎不全患者、血液透析を必要とする末期腎不全患者の合計 124 名。

主要評価項目は、腎機能によって I-FABP の正常値範囲が異なること、また血液透析によって I-FABP が除去されることを明らかにすること。

4. 研究成果

(1)

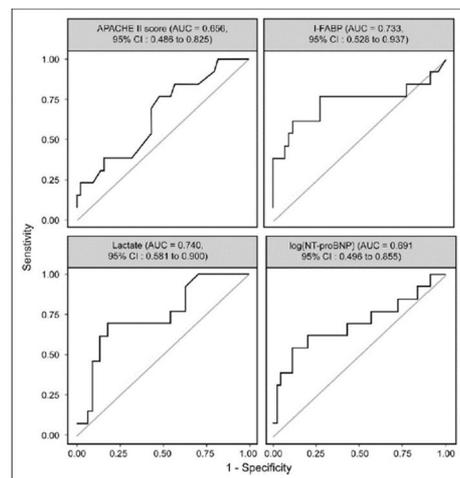
敗血症性ショック患者における I-FABP の予後予測因子としての有用性

Table. 1

Variables	Model	OR (95% CI)	p
APACHE II score	Unadjusted	1.088 (1.003 to 1.180)	0.041
	Adjusted APACHE II score	1.036 (1.003 to 1.069)	0.031
I-FABP (ng/mL)	Unadjusted	1.036 (1.005 to 1.068)	0.022
	Adjusted APACHE II score	1.036 (1.003 to 1.069)	0.031
Lactate (mmol/L)	Unadjusted	1.228 (1.045 to 1.444)	0.013
	Adjusted APACHE II score	1.181 (0.996 to 1.401)	0.056
log(NT-proBNP) (pg/mL)	Unadjusted	1.676 (1.020 to 2.752)	0.041
	Adjusted APACHE II score	1.476 (0.855 to 2.549)	0.163
Procalcitonin (ng/mL)	Unadjusted	0.995 (0.988 to 1.003)	0.237
	Adjusted APACHE II score	0.992 (0.983 to 1.002)	0.118
Endotoxin activity level	Unadjusted	15.784 (0.691 to 360.549)	0.084
	Adjusted APACHE II score	6.821 (0.228 to 204.248)	0.268

OR, odds ratio; CI, confidence interval; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; I-FABP, intestinal fatty acid-binding protein; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Figure. 1



敗血症患者の予後予測因子としてこれまで報告されている乳酸、NT-proBNP や重症度スコアと比較したところ、I-FABP が有意に予後予測因子として優れていた(Table. 1, Figure. 1)。

(Sekino M, et al. J Crit Care 2017)

肉眼的舌虚血所見と I-FABP 上昇および予後悪化の関連

Table. 2

Characteristics	Normal tongue (n=45)	Ischemic tongue (n=12)	P
I-FABP ng/mL	1.9 (0.8-4.0)	54.4 (19.5-159.3)	<0.001
Bowel ischemia suspected clinically, n (%)	9 (20.0)	11 (91.7)	<0.001
Reason to suspect bowel ischemia			
Lactic acidosis and/or shock [†] , n (%)	9 (20.0)	10 (83.3)	<0.001
Abdominal distension [‡] , n (%)	7 (15.6)	9 (75.0)	<0.001
Gastrointestinal bleeding, n (%)	4 (8.9)	0 (0.0)	0.569
Nonocclusive mesenteric ischemia, n (%)	3 (6.7)	2 (16.7)	0.281
Other abdominal complication [‡] , n (%)	2 (4.4)	2 (16.7)	0.192
Total abdominal complication [§] , n (%)	5 (11.1)	4 (33.3)	0.082

Data are presented as the median (interquartile range) or n (%).
P values are determined by Wilcoxon rank sum test or Fisher exact test.
[†]Defined as persistent or newly developed lactic acidosis and/or hypotension.
[‡]Defined as newly developed abdominal distention.
[‡]Defined as life-threatening abdominal complication which need surgical intervention.
[§]Defined as Non-occlusive mesenteric ischemia + other abdominal complication.
^{||}Statistically significant.
I-FABP indicates intestinal fatty acid-binding protein; ICU, intensive care unit.

肉眼的舌虚血所見は有意に I-FABP の上昇に関連していた (Table. 2)。また、同時に予後の悪化にも関連が認められた。

(Sekino M, et al. Shock 2018)

グラム陽性菌性敗血症におけるエンドトキシン活性と I-FABP の関連

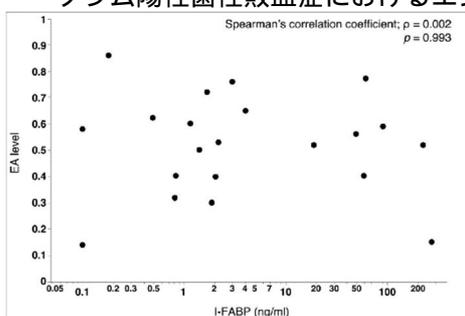


Figure. 2

グラム陽性菌性敗血症におけるエンドトキシン活性と I-FABP に関連は認められなかった。同敗血症におけるエンドトキシン活性の上昇は、bacterial/toxin translocation が、有力な原因と考えられていたがその他の機序が関与している可能性が示唆された (Figure. 2)。

(Sekino M, et al. Medicine 2019)

(2) 慢性腎不全患者および血液透析を要する末期腎不全患者における I-FABP 値および血液透析より除去の有無

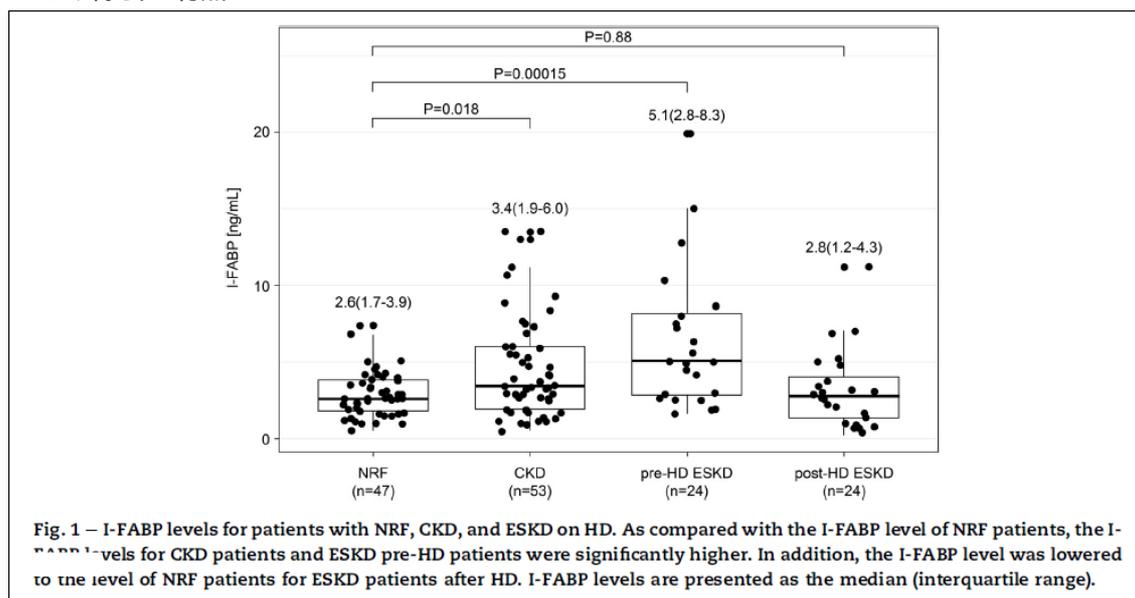


Fig. 1 – I-FABP levels for patients with NRF, CKD, and ESKD on HD. As compared with the I-FABP level of NRF patients, the I-FABP levels for CKD patients and ESKD pre-HD patients were significantly higher. In addition, the I-FABP level was lowered to the level of NRF patients for ESKD patients after HD. I-FABP levels are presented as the median (interquartile range).

Figure. 3

慢性腎不全患者、血液透析を要する末期腎不全患者を正常腎機能患者と比較すると両群は有意に I-FABP 値が高値であった。また、血液透析により有意に I-FABP 濃度が低下する、つまり血液透析により除去されることが明らかとなった (Figure. 3)。

(Okada K, Sekino M, et al. J Surg Res 2018)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sekino Motohiro, Funaoka Hiroyuki, Sato Shuntaro, Egashira Takashi, Inoue Haruka, Yano Rintaro, Matsumoto Sojiro, Ichinomiya Taiga, Higashijima Ushio, Matsumoto Shuhei, Hara Tetsuya	4. 巻 98
2. 論文標題 Association between endotoxemia and enterocyte injury and clinical course in patients with gram-positive septic shock	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e16452 ~ e16452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000016452	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 Sekino Motohiro, Funaoka Hiroyuki, Sato Shuntaro, Okada Kyoko, Inoue Haruka, Yano Rintaro, Matsumoto Sojiro, Ichinomiya Taiga, Higashijima Ushio, Matsumoto Shuhei, Hara Tetsuya	4. 巻 50
2. 論文標題 Association Between Macroscopic Tongue Ischemia and Enterocyte Injury and Poor Outcome in Patients With Septic Shock	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SHOCK	6. 最初と最後の頁 530 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001122	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 Okada Kyoko, Sekino Motohiro, Funaoka Hiroyuki, Sato Shuntaro, Ichinomiya Taiga, Murata Hiroaki, Maekawa Takuji, Nishikido Masaharu, Eishi Kiyoyuki, Hara Tetsuya	4. 巻 230
2. 論文標題 Intestinal fatty acid-binding protein levels in patients with chronic renal failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 94 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2018.04.057	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 Morimoto Yosuke, Sekino Motohiro, Eishi Kiyoyuki, Kozu Ryo	4. 巻 6
2. 論文標題 Recovery of muscle weakness and physical function in a patient with severe ICU-acquired weakness following pulmonary embolism: A case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1214 ~ 1218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.1576	査読の有無 無
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 Sekino Motohiro, Funaoka Hiroyuki, Sato Shuntaro, Okada Kyoko, Inoue Haruka, Yano Rintaro, Matsumoto Sojiro, Ichinomiya Taiga, Higashijima Ushio, Matsumoto Shuhei, Hara Tetsuya	4. 巻 42
2. 論文標題 Intestinal fatty acid-binding protein level as a predictor of 28-day mortality and bowel ischemia in patients with septic shock: A preliminary study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Critical Care	6. 最初と最後の頁 92 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcrc.2017.07.012	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 Yasuda Ikkoh, Matsuyama Hisayo, Ishifuji Tomoko, Yamashita Yoshiro, Takaki Masahiro, Morimoto Konosuke, Sekino Motohiro, Yanagihara Katsunori, Fujii Tatsuya, Iwaki Masaaki, Yamamoto Akihiko, Ariyoshi Koya, Tanaka Takeshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Severe Pneumonia Caused by Toxigenic Corynebacterium ulcerans Infection, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 588 ~ 591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2403.171837	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 Iizuka Y, Sanui M, Sasabuchi Y, Lefor AK, Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Takimoto K, Mayumi T, Azuhata T, Ito F, Yoshihiro S, Hayakawa K, Nakashima T, Ogura T, Noda E, Nakamura Y, Sekine R, Yoshikawa Y, Sekino M, et al	4. 巻 21
2. 論文標題 Low-dose immunoglobulin G is not associated with mortality in patients with sepsis and septic shock	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 181 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-017-1764-4	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 Miyamoto K, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Sugiyama D, Kato S, Yamashita T, Goto T, Iwasaki E, Shirai K, Oe K, Sawano H, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Oshima T, Yamamoto T, Nagata K, Mine T, Saito K, Sekino M, et al	4. 巻 43
2. 論文標題 Plasmapheresis therapy has no triglyceride-lowering effect in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Intensive Care Medicine	6. 最初と最後の頁 949 ~ 951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00134-017-4722-3	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 Saki Hayashida, Madoka Funahara, Motohiro Sekino, Noriko Yamaguchi, Kosuke Kosai, Souichi Yanamoto, Katsunori Yanagihara, Masahiro Umeda	4. 巻 16
2. 論文標題 The effect of tooth brushing, irrigation, and topical tetracycline administration on the reduction of oral bacteria in mechanically ventilated patients: a preliminary study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-016-0224-x	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 Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Azuhata T, Ito F, Yoshihiro S, Hayakawa K, Nakashima T, Ogura T, Noda E, Nakamura Y, Sekine R, Yoshikawa Y, Sekino M, et al	4. 巻 4
2. 論文標題 Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-016-0169-9. eCollection 2016	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 Hayakawa M, Kudo D, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Ono K, Azuhata T, Ito F, Yoshihiro S, Hayakawa K, Nakashima T, Ogura T, Noda E, Nakamura Y, Sekine R, Yoshikawa Y, Sekino M, et al	4. 巻 46
2. 論文標題 Antithrombin Supplementation and Mortality in Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 623-631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 関野 元裕
2. 発表標題 敗血症性ショックと末梢循環不全-Cold shockにどう立ち向かうのか？
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関野 元裕、岡田 恭子、佐藤 俊太郎、江頭 崇、矢野 倫太郎、井上 陽香、松本 聡治朗、一ノ宮 大雅、東島 潮、松本 周平、村田 寛明、吉富 修、前川 拓治、原 哲也
2. 発表標題 血中腸型脂肪酸結合蛋白は人工心肺下心臓手術患者の予後予測因子となる -維持透析患者における検討-
3. 学会等名 第3回 日本集中治療医学会九州支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関野 元裕
2. 発表標題 重症患者における腸管循環制御
3. 学会等名 第40回日本循環制御医学会 総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 恭子、関野 元裕、井上 陽香、江頭 崇、矢野 倫太郎、松本 聡治朗、一ノ宮 大雅、東島 潮、松本 周平、吉富 修、前川 拓治、原 哲也
2. 発表標題 慢性腎不全患者における血中腸型脂肪酸結合蛋白濃度に関する検討
3. 学会等名 第2回 日本集中治療医学会九州支部学術集会
4. 発表年 2018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
研究 分担者	原 哲也 (HARA Tetsuya) (50304952)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	