

令和元年6月17日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20102

研究課題名(和文)次世代型人工膵臓でAKI予防に挑戦 酸化ストレスからのアプローチ

研究課題名(英文)Oxidative stress control by an artificial endocrine pancreas may prevent acute kidney injury

研究代表者

箕田 直治(MITA, Naoji)

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：30710644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：腹部手術を受ける患者を対象として、d-ROMs testおよびBAP testを行い酸化ストレスと抗酸化力を測定した。術後急性腎障害を発症したものをAKI群、発症しなかったものをnon-AKI群とし、術前・術中因子の各項目について術後AKI発症との関連性を評価した。

AKI群では麻酔導入前と導入後のd-ROMs値が有意に高く、麻酔導入前のd-ROMs値は術後AKI発症の予測因子として有用であった。

次に糖代謝異常を有し術前d-ROMs値が高値の患者に人工膵臓を使用した術中血糖管理を行い、術後AKI発症予防効果を検討したが、有意差は確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後AKIは生命予後にも影響する周術期の重大な合併症であり、様々な因子がその発症に関与している。なかでも酸化ストレスが大きく関与していることは以前から指摘されていたが、安定的に酸化ストレスを定量評価する方法がなかった。

本研究では、血液検査で簡便かつ安価に測定できる酸化ストレスの指標であるd-ROMs値が術後AKI発症の予測因子として有用であることを証明できた。今後、術後AKI発症予防に取り組んでいくにあたり、高リスク群の抽出や予防的介入の効果判定において非常に意義のある研究成果を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：It is reported that oxidative stress and diabetes mellitus are risk factors of postoperative acute kidney injury.

In this study, we evaluated perioperative oxidative stress by d-ROMs test, and examined the correlation between the value of d-ROMs test and postoperative AKI in patients underwent abdominal surgery. The value of preoperative d-ROMs test was significantly higher in AKI group than non-AKI group, and useful for predictor of postoperative AKI.

Intensive insulin therapy by an artificial endocrine pancreas in high-oxidative stress patients with dysglycemia didn't prevent postoperative AKI.

研究分野：麻酔科学

キーワード：急性腎障害 酸化ストレス 人工膵臓

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

## 1. 研究開始当初の背景

循環器系をはじめとした様々な臓器障害発症に対する酸化ストレスの関与が注目されている。近年開発されたフリーラジカル解析装置 (FREE CARRIO DUO® : WISMERLL Co., Ltd/WISMERLL Institute)では、活性酸素により酸化反応を受けた酸性変性物質の総称であるヒドロペルオキシドの血液中濃度を計測する diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs)テストと、血液中に存在する抗酸化物質が測定試薬中の三価鉄イオンを二価鉄イオンに還元する能力を呈色反応で計測する Biological Anti-oxidant Potential (BAP)テストを行うことで、それぞれ酸化ストレスと抗酸化力を定量評価することができる。

また、高侵襲手術後の急性腎障害 (acute kidney injury :AKI) 発症危険因子として高血糖が報告されており、高血糖は生体内の酸化ストレスを増大させる因子である (Diabetes 2003; 52:2346-2352)。周術期は血糖値変動が大きく、適宜血糖値測定を行いながらインスリンを投与していくという従来のスライディングスケールによる血糖コントロール法では適切な管理を行うことは困難であったが、次世代型人工膵臓 (STG-55、日機装、東京)を使用することで厳密な血糖コントロールが可能になる。我々は肝切除術中に次世代型人工膵臓を用いた血糖コントロールを行うことで術後 AKI 発症を抑制できる可能性があることを報告している (J Artif Organs. 2017;20(1):76-83)。しかし、周術期血糖コントロールと酸化ストレスおよび術後 AKI との関連性は明らかではない。

## 2. 研究の目的

本研究を通じて、以下の仮説を検証する。

- (1) 周術期酸化ストレス亢進および抗酸化力低下が術後 AKI 発症の危険因子である。
- (2) 次世代型人工膵臓を使用した intensive insulin therapy (IIT) を行うことで酸化ストレスを軽減し、術後 AKI 発症を予防することができる。

## 3. 研究の方法

全身麻酔下に腹部手術を予定されている成人患者のうち、アメリカ麻酔学会術前状態分類 (ASA-PS)が ~ であり、研究内容の説明を受け文書による同意を得られた者を対象とした。

### 実験 1. 周術期酸化ストレスおよび抗酸化力と術後 AKI 発症の関連性について

Propofol、remifentanyl、rocuronium で麻酔導入し、麻酔維持は desflurane、remifentanyl、rocuronium で行った。気管挿管・人工呼吸下に管理した。モニターは通常手術に準じて行った。麻酔導入前、導入後、手術終了時の各時点で採血し、d-ROMs test および BAP test を行い酸化ストレスと抗酸化力を定量評価した。術後 48 時間以内に血清クレアチニン濃度が 0.3mg/dL 以上上昇したものを AKI 群、上昇が認められなかったものを non-AKI 群とし、術前・術中因子の各項目 (年齢、性別、身長、体重、BMI、術前合併症、HbA1c、血糖値、血清クレアチニン濃度、eGFR、各種血液検査値、内服薬、ASA-PS、術中輸液・輸血量など)について比較した。術前因子の中で両群間に有意差を認めたものに関してロジスティック回帰分析を行い、術後 AKI 発症との関連性を評価した。

### 実験 2. 高酸化ストレス群に対する次世代型人工膵臓による IIT が周術期酸化ストレスおよび術後 AKI 発症に及ぼす影響

術前酸化ストレス亢進状態であり、なおかつ糖代謝異常を合併した患者を対象とした。従来のスライディングスケール法で血糖コントロールを行うコントロール群と、人工膵臓を用いた IIT を行う人工膵臓群に無作為に振り分けた。麻酔導入・維持は実験 1 と同様に行い、人工膵臓群では前腕の皮静脈に人工膵臓モニタリング用ラインを留置した。麻酔導入前、導入後、手術終了時の各時点で採血し、d-ROMs test および BAP test を行い酸化ストレスと抗酸化力を定量評価した。術前・術中因子の各項目 (年齢、性別、身長、体重、BMI、術前合併症、HbA1c、血糖値、血清クレアチニン濃度、eGFR、各種血液検査値、内服薬、ASA-PS、術中輸液・輸血量、インスリン投与量など)について比較した。術後 48 時間以内に血清クレアチニン濃度が 0.3mg/dL 以上上昇したものを AKI と診断し、両群間で発症数を比較した。

## 4. 研究成果

### 実験 1.

AKI 群では麻酔導入前と導入後の d-ROMs 値が有意に高く、酸化ストレスが亢進していることが確認された。手術終了時の d-ROMs 値では両群間に有意差はなかった。他の検定項目のうち両群間で有意差が見られたのは、合併症 (冠動脈疾患、うっ血性心不全、EF40%未満)、ACE 阻害薬使用、術中尿量であった。

ロジスティック回帰分析の結果、麻酔導入前の d-ROMs 値は術後 AKI 発症の予測因子として有用であると考えられた。

### 実験 2.

術前 d-ROMs 値が高値であり、なおかつ糖代謝異常を合併した患者を対象として、人工膵臓を使用した術中 IIT を行うことで術後 AKI 発症を抑制できるかを調査したが、想定通りに患者数が集まらなかったこともあり有意差は確認できなかった。

以上の結果から、麻酔導入前の酸化ストレス亢進が術後 AKI 発症に影響しており、d-ROMs test

で酸化ストレスレベルを測定することで術後 AKI 発症を予測できることが明らかになった。また、術前酸化ストレス亢進状態である糖代謝異常患者に対する人工臓臓を用いた血糖コントロールは、術後 AKI 発症に関連しないことが予測された。

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 7 件)

箕田直治、川人伸次、里見志帆、笠井飛鳥、曾我朋宏、酒井陽子、高石和美、北畑洋、堤保夫、田中克哉 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー患者に対する肝切除術の麻酔経験 麻酔 68(4): 409-412, 2019 査読有 NAID:40021860394

箕田直治、川人伸次、張雄紀、里見志帆、植村勇太、酒井陽子、高石和美、北畑洋、堤保夫、田中克哉 帝王切開術後に産褥性心筋症を発症し心不全に陥った筋緊張性ジストロフィー妊婦の麻酔経験 麻酔 68(2): 148-152, 2019 査読有 NAID:40021798033

箕田直治、川人伸次: 人工臓臓の最前線 臨床麻酔 42 (臨時増刊号): 301-309, 2018.03 査読なし

Takuro Oyama, Nami Kakuta, Naoji Mita, Shinji Kawahito, Katsuya Tanaka, Yasuo M. Tsutsumi: Jelly-type carbohydrate supplement in healthy subjects suppresses the catabolism of adipose tissue and muscle protein and improves their satisfactions. Clinical Nutrition Experimental 19: 1-11, 2018 査読有 doi:10.1016/j.yclnex.2018.04.002

Shinji Kawahito, Tomohiro Soga, Naoji Mita, Shiho Satomi, Hiroyuki Kinoshita, Tomoko Arase, Akira Kondo, Hitoshi Miki, Kazumi Takaishi, Hiroshi Kitahata: Successful treatment of mixed (mainly cancer) pain by tramadol preparations. J Med Invest 64: 311-312, 2017 査読有 doi:10.2152/jmi.64.311.

Naoji Mita, Shinji Kawahito, Tomohiro Soga, Kazumi Takaishi, Hiroyuki Kinoshita, Munehide Matsuhisa, Mitsuo Shimada, Hiroyuki Kinoshita, Yasuo M. Tsutsumi, Katsuya Tanaka: Strict blood glucose control by an artificial endocrine pancreas during hepatectomy may prevent postoperative acute kidney injury. J Artif Organs 20(1): 76-83, 2017 査読有 doi:10.1007/s10047-016-0925-6

Naoji Mita, Shinji Kawahito, Tomohiro Soga, Toshiko Katayama, Narutomo Wakamatsu, Tomiya Kawahara, Nami Kakuta, Eisuke Hamaguchi, Yasui M. Tsutsumi, Katsuya Tanaka, Kazumi Takaishi, Hiroshi Kitahata: Anesthetic management of a patient with unruptured sinus of Valsalva aneurysm with right ventricular outflow tract obstruction. Circulation Control 37(3): 195-198, 2016 査読有 doi:10.11312/ccm.37.195

### 〔学会発表〕(計 23 件)

石川雄樹、曾我朋宏、箕田直治、大山拓朗、板東悠太郎、田中克哉、予定帝王切開中に臨床的羊水塞栓症を発症し、播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発した1症例、日本臨床麻酔学会第38回大会、2018年11月3日、北九州国際会議場・西日本総合展示場(北九州市) 米澤宏記、弘田健太郎、福田浩平、東島祥代、箕田直治、堤保夫、田中克哉、全前置胎盤および穿通胎盤を合併した妊婦に対し二期的に帝王切開術と子宮全摘術を施行した症例の麻酔経験、日本臨床麻酔学会第38回大会、2018年11月1日、北九州国際会議場・西日本総合展示場(北九州市)

箕田直治、里見志帆、村上千晶、大山拓朗、福田浩平、川人伸次、木下浩之、北畑洋、田中克哉、TEEガイド下に開胸心筋生検術を施行した転移性心臓腫瘍の症例、日本心臓血管麻酔学会第23回学術大会、2018年9月14日、京王プラザホテル(東京都)

箕田直治、板東悠太郎、里見志帆、曾我朋宏、富山芳信、木下浩之、川人伸次、田中克哉、高石和美、北畑洋、脱血管挿入部での縫着のため肺動脈カテーテル抜去困難となり開胸下抜去術が必要になった症例、第39回日本循環制御医学会総会、2018年6月1日、MRT micc (宮崎市)

里見志帆、川人伸次、高石和美、曾我朋宏、箕田直治、北畑洋、田中克哉、木下浩之、臨床使用濃度のセボフルランは、トロンボキサン収縮ラット血管でプロテインキナーゼC活性化を介して内皮機能を抑制する、第39回日本循環制御医学会総会、2018年6月1日、MRT micc (宮崎市)

箕田直治、川人伸次、新田一仁、曾我朋宏、笠井飛鳥、片山俊子、高田香、保岡宏彰、堤保夫、田中克哉、肋間神経パルス高周波法が有効であった開胸術後痛の1症例、第28回中国四国ペインクリニック学会、2018年5月12日、徳島県医師会館(徳島市)

大山拓朗、堤保夫、角田奈美、箕田直治、田中克哉、炭水化物含有ゼリータイプ経口補水液の胃排出と代謝に与える影響、日本臨床麻酔学会第37回大会、2017年11月4日、パークタワー東京(東京都)

Takuro Oyama, Nami Kakuta, Asuka Kasai, Naoji Mita, Katsuyoshi Kume, Katsuya Tanaka, Yasuo M. Tsutsumi: Effect of Jelly Type Carbohydrate On Metabolism and Evaluaton Of

It's Excretion In Healthy Subjects, American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting, Boston, USA, Oct.22, 2017

小松里帆, 川西良典, 箕田直治, 角田奈美, 田中克哉、マスク換気困難のリスク因子および咽頭狭窄のリスク因子の検討、日本麻酔科学会中国・四国支部第 54 回学術集会、2017 年 9 月 2 日、徳島大学 (徳島市)

河原富也, 箕田直治, 里見志帆, 曾我朋宏, 川人伸次, 田中克哉、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に対する肝切除術の麻酔経験、日本麻酔科学会中国・四国支部第 54 回学術集会、2017 年 9 月 2 日、徳島大学 (徳島市)

曾我部洋平, 木下倫子, 陣内由佳, 箕田直治, 田中克哉、抗 Jra 抗体を有する血友病 B 保因者の乳房部分切除術の麻酔経験、日本麻酔科学会中国・四国支部第 54 回学術集会、2017 年 9 月 2 日、徳島大学 (徳島市)

常城あゆみ, 木下倫子, 箕田直治, 曾我朋宏, 角田奈美, 川人伸次、周術期における組織間質液中グルコース濃度連続測定システムと人工臓器の血糖精度比較と課題、日本麻酔科学会中国・四国支部第 54 回学術集会、2017 年 9 月 2 日、徳島大学 (徳島市)

里見志帆, 川人伸次, 曾我朋宏, 箕田直治, 高石和美, 北畑洋, 木下浩之, 田中克哉、重症大動脈弁狭窄症患者の非心臓手術について、第 38 回日本循環制御医学会総会・学術集会、2017 年 6 月 16 日、大阪国際会議場 (大阪市)

箕田直治, 川人伸次, 里見志帆, 大山拓朗, 堤保夫, 田中克哉、腹部手術患者における酸化ストレステストと術後急性腎障害の関連性、日本麻酔科学会第 64 回学術集会、2017 年 6 月 9 日、神戸国際展示場 (神戸市)

大山拓朗, 堤保夫, 箕田直治, 角田奈美, 田中克哉、ゼリータイプ経口補水液を用いた炭水化物負荷が酸化ストレスに与える影響、日本麻酔科学会第 64 回学術集会、2017 年 6 月 8 日、神戸国際展示場 (神戸市)

里見志帆, 堤保夫, 酒井陽子, 箕田直治, 笠井飛鳥, 田中克哉、硬膜外間欠投与と硬膜外持続投与の開腹手術における術後鎮痛効果の比較、日本区域麻酔学会第 4 回学術集会、2017 年 4 月 15 日、ウインク愛知 (名古屋市)

Shiho Satomi, Shinji Kawahito, Tomohiro Soga, Naoji Mita, Nami Kakuta, Eisuke Hamaguchi, Kazumi Takaishi, Hiroshi Kitahata, Yasuo M. Tsutsumi, Katsuya Tanaka: Accuracy and Reliability of Continuous Blood Glucose Monitoring During Pediatric Cardiopulmonary Bypass, American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting, Chicago, USA, Oct.25, 2016

常城あゆみ, 福田浩平, 松本朋美, 箕田直治, 田中克哉、覚醒下開頭術においてホスアブレピタントを使用した症例、日本麻酔科学会中国・四国支部第 53 回学術集会、2016 年 9 月 10 日、岡山コンベンションセンター (岡山市)

張雄紀, 箕田直治, 角田奈美, 堤保夫, 田中克哉、290 回の修正電気けいれん療法を行った一例、日本麻酔科学会中国・四国支部第 53 回学術集会、2016 年 9 月 10 日、岡山コンベンションセンター (岡山市)

箕田直治, 張雄紀, 里見志帆, 曾我朋宏, 片山俊子, 堤保夫, 川人伸次, 木下浩之, 田中克哉, 高石和美, 北畑洋、臍全摘患者における術後 1 週間の皮下間質液中グルコース濃度変動、第 37 回日本循環制御医学会総会、2016 年 7 月 8 日、ステーションコンファレンス東京 (東京都)

21 曾我朋宏, 川人伸次, 箕田直治, 里見志帆, 片山俊子, 堤保夫, 高石和美, 北畑洋, 木下浩之, 田中克哉、心室頻拍合併妊婦に対する脊髄くも膜下硬膜外併用鎮痛法 (CSEA) による無痛分娩の 1 症例、第 37 回日本循環制御医学会総会、2016 年 7 月 8 日、ステーションコンファレンス東京 (東京都)

22 高石和美, 川人伸次, 青山智祐, 尾上真奈美, 大塚良, 江口覚, 富岡重正, 箕田直治, 曾我朋宏, 堤保夫, 木下浩之, 北畑洋、術前 12 誘導心電図における J 波出現と周術期の経過について、第 37 回日本循環制御医学会総会、2016 年 7 月 8 日、ステーションコンファレンス東京 (東京都)

23 川人伸次, 曾我朋宏, 箕田直治, 堤保夫, 田中克哉, 高石和美, 北畑洋, 木下浩之、カリウムチャンネルと循環、第 37 回日本循環制御医学会総会、2016 年 7 月 8 日、ステーションコンファレンス東京 (東京都)

## 6 . 研究組織

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。