

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17851

研究課題名(和文) 腸内細菌が敗血症における免疫制御機構に与える影響の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the effects of gut bacteria on the immune control mechanism in sepsis

研究代表者

坂口 了太 (SAKAGUCHI, RYOTA)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50464871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：重症心不全患者における左室補助人工心臓(Left Ventricular Assist Device; LVAD)装着術後の右心不全は予後不良の危険因子である。右心不全予防や治療目的で、一酸化窒素(Nitric Oxide; NO)の投与が行われるが、減量や中止に関して、基準がない。LVAD装着術後のNO中止後の投与再開の危険因子を解析し、中心静脈圧(Central Venous Pressure; CVP)、CVPと拡張期肺動脈圧(Diastolic Pulmonary Pressure; dPAP)の比(CVP/dPAP)がNO再開(右心不全再発)のリスク因子であ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

左室補助人工心臓(Left Ventricular Assist Device; LVAD)装着術後の右心不全はICU滞在期間を延長し、臓器機能の悪化をもたらす、患者の予後を悪化させる。右心不全の治療や予防目的で、一酸化窒素(Nitric Oxide; NO)が使用されているが、本研究により、今まで曖昧にされていたNOの中止基準が示された。患者の予後を改善させるのはもちろんのこと、NOの適切な使用により、医療コストの削減効果も期待できる。右心不全はLVAD装着術を含む心臓外科手術だけでなく、重症呼吸不全でも起こりうるため、本中止基準の適応を今後も検討していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Right ventricular failure (RVF) after left ventricular assist device (LVAD) implantation increases morbidity and mortality. Nitric oxide inhalation (NOi) is frequently used to prevent and treat RVF. However, the criteria to wean of and stop NOi are not fully standardized. We analyzed the risk factors of re-start of NO inhalation after LVAD implantation. We clarified that CVP (central venous pressure) and CVP/dPAP (diastolic pulmonary pressure) ratio were the risk factors of re-start of NOi (recurrence of RVF). Also, we showed that restart of NOi decreases ventilator-free days within 28 days and increases ICU length of stay.

研究分野：集中治療、重症心不全、心臓血管外科麻酔

キーワード：重症心不全 補助人工心臓 一酸化窒素 右心不全

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

重症心不全患者における左室補助人工心臓（Left Ventricular Assist Device: LVAD）装着術後の右心不全は予後不良の危険因子である。右心不全予防や治療目的で、一酸化窒素（Nitric Oxide: NO）の投与が行われるが、減量や中止に関して、明確な基準がなく、右心不全の再発により投与再開を行うことも少なくない。当院でも、NO の投与や中止は医師の判断に完全に委ねられ、全くの統一基準がないまま、これまで使用され続けてきた。当院は LVAD 装着術の症例数が多いので、右心不全と NO についての研究を行うこととした。

2. 研究の目的

植込み型 LVAD 装着術後の集中治療室での NO 投与中止後の投与再開の危険因子を解析し、右心不全の発生予防に役立てる。また、NO 再開が患者のアウトカムにどのような影響を及ぼすかを検討する。

3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院の倫理委員会の審査を受けた上で、臨床研究を行った。

2014 年 4 月から 2019 年 3 月までに当院で 18 歳以上の植込み型 LVAD 装着術を施行された患者 121 人の中で、右室補助人工心臓（Right Ventricular Assist Device: RVAD）装着の同時手術が行われず、術後 NO 投与が行われた患者 79 人を対象とした。NO 中止後 48 時間以内に投与再開された患者（再開群）と投与されなかった患者（非再開群）の危険因子を後方視的に解析した。

4. 研究成果

解析対象の 78 例のうち、17 例で NO の投与再開が行われた。NO 中止直前の循環パラメータのうち、再開群で、中心静脈圧（Central Venous Pressure: CVP）、CVP と拡張期肺動脈圧（Diastolic Pulmonary Pressure; dPAP）の比（CVP/dPAP）が有意に高かった。ROC 解析（Receiver Operating Characteristic）から、曲線下面積は、CVP の方が有意に大きかった（0.88 vs 0.77）。カットオフ値は、CVP で 11（感度 0.88、特異度 0.75）、CVP/dPAP で 0.76（感度 0.77、特異度 0.79）であった。また、再開群で、術後 28 日以内の離脱日数が減少し、ICU 滞在日数も増加した。

本研究の問題点として、カテコラミンの使用、輸液管理に統一されたプロトコルがないこと、NO 再開の判断が各医師に委ねられていること、CVP の測定が検者によりばらつきが出やすいことが挙げられる。今後は、NO 中止のプロトコルの作成も行いたいと考えている。

		Group R (n=17)	Group N(n=61)	p value
Hemodynamic parameter before cessation of NOi	CI, L/m ₂	2.7 (2.4-2.9)	2.7 (2.4-3.0)	0.756
	SVO ₂	77 (70-77)	72 (69-75)	0.827
	CVP, mmHg	14 (11-16)	9 (8-10)	<0.01
	dPAP, mmHg	16 (14-18)	15 (13-17)	0.382
	CVP/dPAP	0.88 (0.76-1.00)	0.62 (0.5-0.71)	<0.01
	CA-index	8.74 (6.89-10.8)	9.04 (6.04-12.3)	0.932

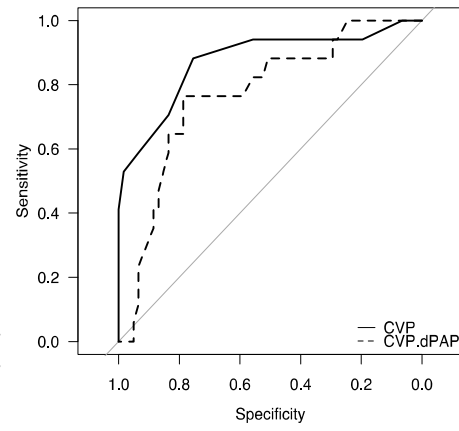
Group R: 再開群

Group N: 非再開群

		Group R (n=17)	Group N(n=61)	p value
Outcome	Ventilation free, day	13 (0-20)	23 (19-26)	<0.01
	ICU stay, day	22 (12-44)	10 (7-16)	<0.01

ROC analysis

	AUC	95%CI	p value
CVP/dPAP	0.770	0.646-0.895	
CVP	0.876	0.766-0.985	0.045



5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 坂口了太、内山昭則	4. 巻 68
2. 論文標題 重症呼吸不全患者における筋弛緩管理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 30-35
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2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 坂口了太、田中愛子、前澤貴、堀口佑、髭野亮太、吉田健史、平松大典、井口直也、内山昭則、藤野裕士
2. 発表標題 左室補助人工心臓埋め込み術後の一酸化窒素投与中止後右心不全の発生に関する検討
3. 学会等名 日本集中治療医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 R.Sakaguchi, R.Abe, A.Matsumoto, Y.Horiguchi, A.Tanaka, A.Uchiyama, Y.Fujino
2. 発表標題 Advanced age as a risk factor for postoperative bleeding in the intensive care unit after left ventricular assist device implantation
3. 学会等名 European society of intensive care medicine（国際学会）
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------