

平成 22 年 4 月 26 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19591806

研究課題名 (和文) 非閉塞性腸管虚血 (NOMI) の実験的病態解析と臨床的薬物治療効果の検討

研究課題名 (英文) Study for experimental pathophysiology of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) and effect of clinical pharmacological therapy to NOMI.

研究代表者 槇田 徹次 (MAKITA TETSUJI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：00229337

研究成果の概要 (和文)：ブタの非閉塞性腸管虚血モデルを確立し、このモデルを使用して腸管血流および腸管粘膜CO₂分圧-PaCO₂へのカリペプチド (hANP) の影響をパパベリン (コントロール群) と比較検討した。パパベリンの動脈内投与もカリペプチドの投与も腸管循環の血流および腸管粘膜CO₂分圧-PaCO₂を改善しなかった。このモデルの適切性の再考が必要であると考えられた。

研究成果の概要 (英文)：We made the porcine model of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI). We compared the effects of carperitide on the mesenteric blood flow and CO₂ tension of intestinal mucosa with that of papaverine. There was niether improvement of mesenteric blood flow nor CO₂ tension with both drugs. We considered that the porcine model of NOMI was not suitable for this study.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：NOMI, 臨床

1. 研究開始当初の背景

非閉塞性腸管虚血 (non-occlusive mesenteric ischemia; NOMI) は急性腸管虚血全体のなかでその発生頻度は 20～30%程度であり、死亡率は 60～70%と推定され、決して稀ではなくかつ予後不良の疾患である。消化器領域では低い頻度のためあまり注目

されていないが、好発症例の中に血液透析症例、人工心肺補助下開心術後症例、ジギタリス投与症例が含まれるため特に術後重症患者の管理を行う集中治療医学領域で発生頻度が高く、最近注目されている。NOMI は腸管膜動脈系 (ほとんどが上腸管膜動脈系) の一定部位の病的攣縮が持続し、腸に灌流する血

流が低下し、急性腸管虚血となった状態である。発生誘因となる基礎疾患として、動脈硬化症、高血圧症、糖尿病、腎機能障害、脳血管障害、うっ血性心不全、重症膵炎、ショックなどが上げられるが、一定部位に血管攣縮がおこる病態メカニズムはまだ確定はされていない。NOMI の治療法として選択的に責任動脈に留置したカテーテルからフォスフォジエステラーゼ阻害薬であるパパベリンの動脈内投与が一般的に受け入れられている。しかし動脈カテーテル留置の必要なこの方法は煩雑で確実性が少なく、より簡便かつ確実性の高い治療法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

ブター非閉塞性腸管虚血モデルを使って、NOMI における内臓血管循環病態を解明し、より簡便に静脈内投与できる治療法の開発を試みたい。またこの動物実験での結果をふまえて、術後に NOMI が起こりやすいと考えられる、慢性血液透析患者の開心術後患者群でその治療薬を予防的に投与し、NOMI の発生を予防するか、または NOMI が発症した患者でこの治療法が病勢の進展を止めることができるかどうかを臨床的にも探って行きたい。

ブター非閉塞性腸管虚血モデルは、人為的に心タンポナーデを作成し、上腸管膜動脈血流量や門脈血流量を通常の2分の1から3分の2に減少させて腸管の血流を減少させるモデルで、実際の NOMI の状態を再現できる (Burgener D, et al: Crit Care Med 29:1615-1620, 2001, Kang H, et al: Crit Care Med 30:2528-2534, 2002)。

治療薬の第一選択薬として実際現在使用されているのはパパベリンであるが、そのほかの血管拡張薬で期待できるのは選択的内臓血管拡張薬であるプロスタサイクリン (Moller AD, et al: Crit Care Med 29:351-358, 2001)、プロスタグランジンE₁、iloprostなどのプロスタグランジン製剤である。フォスフォジエステラーゼIII阻害薬の一つであるオルプリノンは低酸素血症時の腸管障害の抑制作用が報告されており (Satoh T, et al: Anesthesiology 98:1407-1414, 2003) NOMI の治療薬として期待できる。また血管攣縮に関連していると考えられる生体内血管作動物質は強力な血管収縮作用のあるエンドセリン-1である。エンドセリン-1は血管平滑筋のエンドセリンA受容体を介し

て作用するのでエンドセリンA受容体阻害薬もNOMIの治療薬の候補となるであろう。内臓血管トーンスの調節にはレニン-アンギオテンシン系が関与していることは以前からよく知られ、アンギオテンシンIIは強力な血管収縮物質である事からも血管攣縮に関与している可能性がある。静脈内投与可能なアンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (Laesser M, et al: Acta Anaesthesiol Scand 48:198-204, 2004) が治療薬の候補となる。また最近の報告でカリペプチド (hANP) は直接血管拡張作用に加え、レニン-アンギオテンシン系を抑制する作用も言われており (Tsuneyoshi H, et al: Circulation 110:II-174-II-179, 2004)、この二つの相乗効果でカリペプチドの治療薬としての可能性が示唆される。一度虚血に陥った腸管が再灌流されることによる虚血-再灌流障害が血管攣縮解除後の消化管障害の悪化に関与している事が考えられる。N-acetylcysteineは活性酸素の抑制作用があり (Rank N, et al: Crit Care Med 28:3799-3807, 2000)、好中球エラスターゼ阻害薬 (Kozuch PL, et al: Aliment Pharmacol Ther 21:201-215, 2005) は再灌流時に起こる好中球集積による障害を抑制することによりそれ以後の消化管障害の悪性サイクルを防ぐ可能性が示唆される。パパベリンをコントロールとしてNOMIモデルの虚血前後に上記の薬剤を静脈内投与してその腸管循環への影響を比較検討する。臨床研究は、造影CT、腹部血管造影などでNOMIと診断された患者に対して通常臨床的に使用できる血管拡張薬で治療するが、血液ガス分析による代謝性アシドーシスや生化学的検査のAST、LDH、CPK値の推移や胃粘膜トノメトリー法 (Kolkman JJ, et al: Best Prac Resea Clin Gastroentero 17:457-473, 2003) を用いてその治療効果を客観的に判断する。またNOMIの発症リスクの高いと思われる慢性血液透析患者の開心術患者の術後管理において予防的治療として動物実験で効果の示された薬剤を循環動態が変動することがない量で投与し、NOMIの発生頻度、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、下血、腹部膨満などの臨床症状の有無、代謝性アシドーシス、AST、LDH、CPK値の変化、胃粘膜トノメトリー法による腸管血流の改善などを比較検討する。

今回の研究ではこの研究期間中に NOMI 発

症時に攣縮内臓血管に起こっている病態生理を解明することが最も重要であると考えられる。動物実験で各種治療薬を投与するが、臨床で使いやすい投与方法で行うことに重点を置きたい。

今回の研究を麻酔科・集中治療部領域が行なければならない理由は、実際 NOMI の患者に出会いその治療に難渋しているのは消化器領域ではなく、術後重症患者管理をしている集中治療部領域であるからである。また敗血症や多臓器不全に内臓血管循環動態が関与しているのは臨床的にも動物実験的にも証明されており、集中治療医学領域ではこの分野の研究が進歩している。また多くの実験動物モデルも以前より研究されて、一定のコンセンサスを得ている。今回得られる知見より薬理的に NOMI による内臓血流の低下を制御することで腸管壊死による患者の重症化はもとよりその後の多臓器不全への進行を抑制することができる。

NOMI の治療法で現在確立されているのはパパペリンの選択的動脈内投与のみである。しかし実際どのくらい血流が改善され、かつ腸管循環が保たれているのかは証明されていない。ブタ実験モデルで実際のパパペリンの血流データを測定し、それと比較することで我々が提唱する新しい治療法の効果を数値比較することができる。また臨床試験を行うことで動物実験結果との整合性を持たせることが出来る。

3. 研究の方法

平成 19 年度

(1) ブタの非閉塞性腸管虚血モデルの作成

① 前日より絶食にしたブタ(体重25~35kg)を、ケタミン30mg/kg筋注にて前投薬を行う。耳介の静脈より静脈ライン確保し、アルファクロラロース100mg/kg、フェンタニルで基礎麻酔後、気管切開を行ない、人工呼吸器を装着する。麻酔維持には、アルファクロラロース25~50mg/kg/h、フェンタニルの持続投与を行ない、適宜ベクロニウムで筋弛緩を得る。実験中の呼吸管理は、FiO₂1.0、一回換気量10ml/kg、換気回数15~20回/分で陽圧換気を行ない、呼気終末CO₂分圧で35-40mmHgを維持するよう換気量、換気回数を調整する。

輸液管理は、ベースラインの肺動脈楔入圧(11mmHg前後)を指標に乳酸リンゲル液および低分子デキストランを輸液する。また、血糖

を適切に維持するため、糖液の補充も行なう。

② 右内頸動脈より観血的動脈圧測定カテーテル、右内頸静脈より中心静脈カテーテル、左内頸静脈より肺動脈カテーテル(スワングantz・サーモダイリユーション・カテーテル5Fr Edwards Lifesciences社製)を挿入する。

③ 腹部正中切開を行い、膀胱および胃にドレナージチューブを挿入する。上腸間膜動脈(SMA)および門脈(PV)に超音波血流計(SMA:7mm PV:16mm Transonic Systems社製)を留置し、血流測定を行なう。SMAにはパパペリン投与用のカテーテルを留置する。PVには採血用カテーテルを留置する。また回腸にトノメトリーカテーテル(8Fr)を挿入し、トノキャップモニター(Datex-Ohmeda社製)に接続し、腸管粘膜CO₂分圧を測定する。

④ 第5肋間より左開胸し、心膜を小切開して16ゲージのカテーテルを心嚢内に留置する。カテーテルより5%糖液を少しずつ投与し、SMAの血流がベースラインの50%になったところで投与をやめる。60分間の安定期を確認した後最初のパラメーターを測定する。

⑤ パラメーター測定項目

血行動態：血圧、心拍数、中心静脈圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量、末梢血管抵抗、全身酸素供給量、腸管酸素供給量、全身酸素消費量

血液ガス：動脈血・門脈血・混合静脈血のO₂分圧、CO₂分圧、酸素飽和度、乳酸値

腸管循環：SMA・PV血流、腸管粘膜CO₂分圧、CO₂ gradient(腸管粘膜CO₂分圧-PaCO₂)

(2) プロトコール

① 最初のパラメーターを測定した後、パパペリン(動脈内投与)を少量投与群と高量投与群に分けて中心静脈ルートより投与を開始する。

② 薬物投与開始後30、60、90、120分後に上記パラメーターを測定し、少量投与一高量投与群間や各薬物間で比較検討する。

③ 心嚢内に注入した5%糖液を全て回収し、心タンポナーデを解除することによる腸管循環の改善の経時的変化を30分ごと測定して、各薬物間で比較検討する。

平成 20-21 年度

(1) プロトコール

① 最初のパラメーターを測定した後、カリペプチド(hANP)を少量投与群と高量投与群

に分けて中心静脈ルートより投与を開始する。

②薬物投与開始後30、60、90、120分後に上記パラメーターを測定し、少量投与—高量投与群間や各薬物間で比較検討する。

③心嚢内に注入した5%糖液を全て回収し、心タンポナーデを解除することによる腸管循環の改善の経時的変化を30分ごと測定して、各薬物間で比較検討する。

4. 研究成果

H19年度はブタの非閉塞性腸管虚血モデルを確立した。このモデルを使用してパパベリン（コントロール群）の動脈内投与を行い、腸管循環の血流および腸管粘膜CO₂分圧-PaCO₂を測定した。パパベリンの動脈内投与は腸管循環の血流および腸管粘膜CO₂分圧-PaCO₂を改善しなかった。

H20年度以降はカリペプチド（hANP）を使ってその効果をパパベリン（コントロール群）と比較した。しかしカリペプチドの投与も腸管循環の血流および腸管粘膜CO₂分圧-PaCO₂を改善しなかった。

原因としてブタの非閉塞性腸管虚血モデルの持続的な循環動態の不安定さが薬剤による影響を相殺し、薬剤本来の影響を表すことができなかったことが考えられ、このモデルの適切性の再考が必要であると考えられた。

動物実験で良好な結果が得られなかったため臨床研究は行っていない。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計15件）

(1) Sekino M, Makita T, Ureshino H, Cho S, Sumikawa K Synthetic atrial natriuretic peptide improves systemic and splanchnic circulation and has a lung-protective effect during endotoxemia in pigs. Anesth Analg 110, 141-7, 2010 査読有

(2) Matsunaga S, Shibata O, Nishioka K, Tsuda A, Makita T, Sumikawa K Effects of amitriptyline, a tricyclic antidepressant, on smooth muscle reactivity in isolated rat trachea. J Anesth 23, 385-391, 2009 査

読有

(3) 榎田徹次 PCPS 麻酔科学レクチャー 1, 1025-1028, 2009 査読無

(4) 榎田徹次 印象記「第56回日本麻酔科学会学術集会」ペインクリニック 30, 1610-1611, 2009 査読無

(5) Shibata O, Nishioka K, Yamaguchi M, Makita T, Sumikawa K High concentrations of landiolol, a β_1 -adrenoceptor antagonist, stimulate smooth muscle contraction of the rat trachea through the Rho-kinase pathway. J Anesth 22, 21-26, 2008 査読有

(6) 榎田徹次 動脈穿刺/動脈圧測定の必要性と可能性を考慮して再挿入を LiSA 15, 476-477, 2008 査読無

(7) 松本聡治朗、中村利秋、榎田徹次、澄川耕二 自宅で心肺停止に陥ったが心肺蘇生後の脳低温療法が奏功し後遺症なく救命しえた1症例 長崎医学会雑誌 83, 136-141, 2008 査読有

(8) Yamaguchi M, Shibata O, Saito M, Yoshimura M, Nishioka K, Makita T, Sumikawa K Effect of propofol and ketamine on ATP-induced contraction of the rat trachea. J Anesth 21, 37-41, 2007 査読有

(9) Nishioka K, Shibata O, Yamaguchi M, Yoshimura M, Makita T, Sumikawa K Succinylcholine potentiates acetylcholine-induced contractile and phosphatidylinositol responses of rat trachea. J Anesth 21, 171-175, 2007 査読有

(10)Nishioka K, Shibata O, Yamaguchi M, Makita T, Sumikawa K The effects of fentanyl on the contractile response of the ovalbumin-sensitized rat trachea. Anesth Analg 104, 1103-1108, 2007 査読有

(11)Tosaka S, Makita T, Tosaka R, Maekawa T, Cho S, Hara T, Ureshino H, Sumikawa K Cardioprotection induced by olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, involves phosphatidylinositol-3-OH kinase-Akt and a mitochondrial permeability transition pore during early reperfusion. J Anesth 21, 176-180, 2007 査読有

(12)吉富 修、趙 成三、前川拓治、原 哲也、榎田徹次、澄川耕二 中心静脈カテーテル挿入4日後に椎骨動脈への誤挿入が判明した1症例 日本臨床麻酔学会雑誌 27, 723-727, 2007 査読有

(13)中村利秋、鳥居和広、前川拓治、馬場秀夫、榎田徹次、澄川耕二 急性腎不全、急性呼吸不全を呈した化膿性椎間板炎の1例 長崎医学会雑誌 82, 135-142, 2007 査読有

(14)中村利秋、福島卓也、榎田徹次、澄川耕二 急性腎不全、最近3年間の血液疾患患者の集中治療部への収容状況に関する検討 長崎医学会雑誌 82, 163-168, 2007 査読有

(15)Piomsomboon C, Tanaka K, Szlam F, Makita T, Huraux C, Levy JH Comparison of relaxation responses to multiple vasodilators in TxA2-analog and endothelin-1-precontracted pulmonary arteries. Acta Anaesthesiol Scand 51, 714-721, 2007 査読有

[学会発表] (計1件)

(1)Makita T, Sekino M, Sumikawa K Atrial natriuretic peptide improves pulmonary circulation and function during endotoxemia in pigs. Eur J Anaesthesiol 2009; 26: ESAAP2-1 (The European Anaesthesiology Congress 2009 Milan, Italy)

6. 研究組織

(1)研究代表者

榎田 徹次 (MAKITA TETSUJI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：00229337

(2)研究分担者

中村 利秋 (NAKAMURA TOSHIAKI)

長崎大学・病院・助教

研究者番号：00325656

