

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09437

研究課題名（和文）重症外傷患者における酸化ストレス制御を目的としたビタミンC補充療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of additional Vitamin C therapy for the suppression of oxidative stress from patients with severe traumatic injury

研究代表者

竹中 隆一（Takenaka, Ryuichi）

大分大学・医学部・助教

研究者番号：90457606

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）：重症外傷患者の急性期にはビタミンCが低下しており、通常の栄養管理のみでは約1週間低値が遷延することが示された。そしてこの低値は臓器障害と関連していることが示唆された。このことから、重症外傷患者においてビタミンCは臓器障害の程度を把握するマーカーとなる可能性がある。また、適切に補充することが重症外傷患者の治療成績の向上につながる可能性が見いだされた。ビタミンCは過剰投与による害の報告もあり、ただ決まった期間一定量のビタミンCを補充するのではなく、本研究で行ったようにリアルタイムでモニタリングを行いながら適切なタイミングで適切な量のビタミンCを補充することが重要と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症外傷患者におけるビタミンCの動向についてはこれまで報告がほぼ無い。今回の検討で、急性期にビタミンCが低下しておりこれが臓器障害と関係していることが証明されたことは今後のビタミンC補充療法の確立にむけて大きな前進と言える。ビタミンCは一般的な食品にも含まれる比較的安価で安全性の高い物質であるため、ビタミンCにより治療成績が向上することに繋がれば社会的意義は非常に大きい。本研究では重症外傷患者に対するビタミンC補充療法の確立のための第一歩となったと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Vitamin C levels are low in the acute phase of severe trauma, and the low levels persist for about a week with normal nutritional management alone. These low vitamin C levels were associated with organ damage. This suggests that vitamin C may be a marker of the degree of organ damage in severe trauma patients. In addition, we found that appropriate supplementation may lead to improved outcomes in patients with severe trauma. As there have been reports of harm caused by excessive vitamin C administration, it is important to supplement vitamin C at the appropriate time and in the appropriate amount, with real-time monitoring as in this study, rather than simply supplementing a fixed amount of vitamin C for a fixed period of time.

研究分野：救急集中治療

キーワード：酸化ストレス ビタミンC 電子スピン共鳴装置 外傷

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究は重症外傷患者の治療成績を向上させるための非手術的治療の確立を目指した研究である。重症外傷患者では生体侵襲により、全身性炎症反応や虚血再灌流が生じ活性酸素種(ROS)が大量に産生され酸化ストレスが生じる。過剰な ROS は、直接的に血管内皮を傷害し間接的に炎症反応を惹起し多臓器障害を助長する。一方、過剰な ROS に対する抗酸化物質のビタミン C(VC)は、下垂体や副腎でのカテコラミンなどホルモン産生などにより、ショックへの関与が指摘されている。しかし、現状では急性期に適切な量の VC を補充することの重要性は認識されていない。

2. 研究の目的

本研究は重症外傷患者においての血中 VC の動向を把握分析し、さらに酸化ストレスマーカーや炎症性マーカー、各代謝産物などとの関連を明らかにしそのメカニズム解明を図る。さらに、電子スピン共鳴装置による VC リアルタイム測定下に、重症外傷患者の急性期に VC を補充して正常範囲を維持することにより、多臓器障害や予後を改善できるかを検討する。最終的にはどの施設でもそれが実施可能なプロトコルを提案し、外傷患者の非手術的治療の確立および普及を図る。

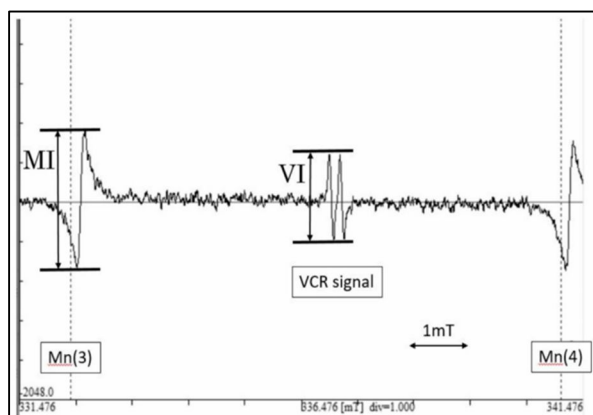
3. 研究の方法

2016年4月1日～2020年3月31日の間に大分大学医学部附属病院高度救命救急センターに搬送された重症救急患者103名と健常ボランティア15名を対象として研究を行った。採取した動脈血を遠心分離し、血清に Dimethyl Sulfoxide (DMSO) を添加した後、電子スピン共鳴装置 (Electron Spin Resonance apparatus : ESR) を用いてリアルタイムに、ビタミン C ラジカル値 (Vitamin C radical:VCR) を測定した。この VCR 値の内部標準マーカーとの相対強度を VCR/DMSO 値とした。VCR/DMSO 値は VC 濃度と正の相関があることは既に証明されている。リアルタイムで測定できない場合、血清を-80℃で凍結保存し、後に解凍して ESR 測定を行った。測定点は搬入時および以後一日毎とし、急性期の VC レベルの経時的推移を比較した。また、診療記録から抽出した臨床データを用いて重症度スコアを算出し、重症度スコアと VCR/DMSO 値との関連を検討した。



使用した電子スピン共鳴装置
(JES-FR30、日本電子)

$VCR/DMSO \text{ 値} = VI \text{ (ビタミン C ラジカル強度)} / MI \text{ (内部標準マーカー強度)}$



4. 研究成果

血清 VCR/DMSO 値は、重症救急患者では健常者よりも有意に低く (0.264 ± 0.014 vs. 0.935 ± 0.052 , $p < 0.05$)、特に重症外傷群と心停止/心停止後症候群で低かった (図 1)。VCR/DMSO 値は最初の測定日から病後 6 日目まで低いままで推移した (図 2)。入院時には VCR/DMSO 値と各重症度スコアは相関しなかったが、Day 2-5 の SOFA スコアとは負の相関が見られた。VC と臓器障害の程度に関係があることが示唆された。外傷患者の VCR/DMSO 値と外傷重症度スコアとの関係は、解剖学的重症度を示す ISS と Day 2-3 の VCR/DMSO は負の相関を認め、解剖学的重症度は翌日以降の VC 低下に関係していることが示唆された。

図 1: 病院搬入時の VCR/DMSO 値

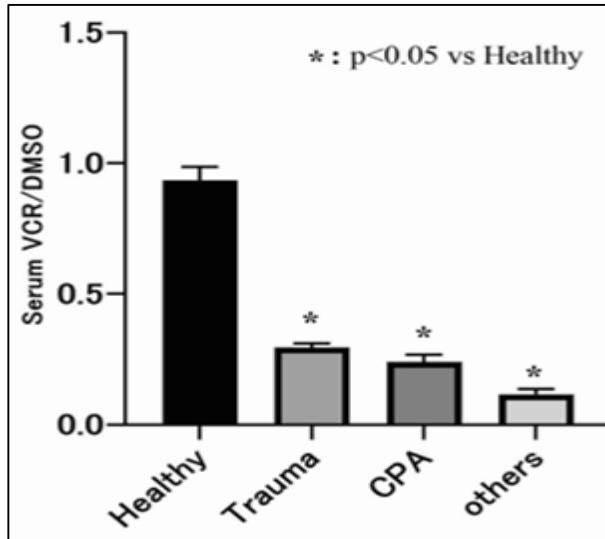
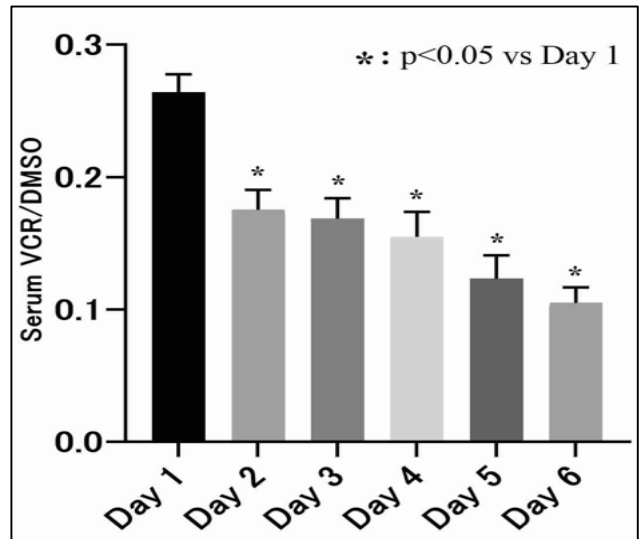


図 2: VCR/DMSO 値の経時的推移



ESR で測定される重症患者の VC 濃度は、入院時にすでに有意に低下しており、さらに従来の栄養補給のみでは時間とともに低下し枯渇し続けた。この VC の連続的な減少は、その後の臓器障害の程度に関係している可能性がある。よって、急性期の重症外傷患者に VC を速やかに投与することで、血管内皮障害や炎症反応が抑制されショックからの回復が早まる可能性がある。一方で来院時の VC 濃度は来院前の既往症や生活習慣などにより患者ごとに酸化ストレスのレベルが異なるためにマスクされている可能性がある。今回の検討で、初日の VC と各臨床パラメータに相関が見られなかった理由と考えられる。一方で、翌日以降の SOFA と VC に相関が見られることから VC が臓器障害の程度と関係することが示唆され、VC の補充は臓器障害を改善することに繋がる可能性もある。いずれにせよ、VC は個人差や病態や重症度など多くの要因によってばらつきも多く、より効果的な VC 補充療法を確立するためには、単に病態や重症度のみで判断し大量の VC を投与するのではなく、血清 VC 濃度をリアルタイムでモニタリングを行い、適切な投与量、投与時期、投与期間を決定すべきと考えられる。

今回の研究で、重症外傷をはじめとする重症救急患者において、急性期に適切なタイミングで適切な量の VC を補充することが予後改善に繋がる可能性が示唆された。そのためには VC 濃度をリアルタイムに把握する必要があり、本法が有用であることが示された。今回の研究では介入研究の実施までは到達できておらず VC 投与群と非投与群において予後や臨床パラメータに有意差が生じるかどうかまでの検討は出来なかった。今後、介入研究を計画実施し検討することで証明したい。そのうえで、重症外傷患者に対する VC 補充療法を確立させ、どの施設でも実施可能なプロトコルの普及に繋げていく。

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 1件）

1. 著者名 Takenaka Ryuichi, Matsumoto Shigekiyo, Nureki Shinichi, Wada Shinsuke, Oyama Yoshimasa, Sakamoto Teruo, Kitano Takaaki, Shigemitsu Osamu	4. 巻 23
2. 論文標題 Real-time monitoring of vitamin C levels in trauma patients by electron-spin resonance spectrometry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Emergency Medicine	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/s12873-023-00857-z	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 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 竹中隆一
2. 発表標題 重症外傷患者における酸化ストレスとビタミンCの動向
3. 学会等名 第38回日本外傷学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 竹中隆一
2. 発表標題 重症熱性血小板減少症候群患者において生体侵襲が代謝カスケードに与える影響
3. 学会等名 第50回日本集中治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryuichi Takenaka, Nureki Shinichi, Kiyoshige Matsumoto, Osamu Shigemitsu
2. 発表標題 Serum Vitamin C Levels were decreased in Severe Emergency Patients
3. 学会等名 40th ISICEM/Web発表（国際学会）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 竹中隆一、重光修
2. 発表標題 重症救急患者における血清ビタミンCの動向とビタミンC補充療法の可能性
3. 学会等名 第47回日本集中治療学会学術集会/誌面発表
4. 発表年 2020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	重光 修 (Shigemitsu Osamu) (40215968)	大分大学・医学部・客員研究員 (17501)	
研究分担者	松本 重清 (Matsumoto Shigekiyo) (90274761)	大分大学・医学部・准教授 (17501)	
研究分担者	濡木 真一 (Nureki Shinichi) (50423702)	大分大学・医学部・講師 (17501)	
研究分担者	安部 隆三 (Abe Ryuzo) (30375795)	大分大学・医学部・教授 (17501)	

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