

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791776

研究課題名(和文)

敗血症における グロブリン大量療法の有効性に関する検討

研究課題名(英文)

Examination of the efficacy of high dose immunoglobulin in a rat model of sepsis

研究代表者

吉川 貴久 (YOSHIKAWA TAKAHISA)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：80445220

研究成果の概要(和文): 術後 7 日目の生存率は高用量群では 73% でありコントロール群 33% に比べて有意に改善したが ($p=0.037$), 低用量群では生存率の改善は認めなかった. 低用量群やコントロール群では術後 4 時間における血清 HMGB1 値が高値を示したが, 高用量群では有意にその上昇が抑制されていた($p<0.05$). また, 高用量群では術後 8 時間におけるクレアチニンや BUN の上昇が他の 2 群に比し, 有意に軽度であった($p<0.05$). 肺組織像の検討に関しては, コントロール群でみられた高度な肺の炎症性変化がガンマグロブリン投与群では軽微であった. 高用量ガンマグロブリン製剤はラット敗血症モデルの生存率を有意に改善した. この生存率の改善は低用量群では認められないものであった. また, その機序として血清 HMGB1 値の抑制が関与していることが示唆された.

研究成果の概要(英文): Treatment with immunoglobulin significantly improved survival rate at postoperative day 7 (73% in the high-dose group vs. 33% in the control group; $p=0.037$). The serum creatinine and blood urea nitrogen levels were significantly lower in the high-dose group than in the other groups. The serum HMGB1 level had increased at 4 hours postoperatively in the control group (10.2 ± 3.3 ng/ml) and low-dose group (10.3 ± 4.0 ng/ml), but it was significantly reduced in the high-dose group (4.2 ± 0.8 ng/ml) compared to the control group ($p=0.03$). Our results suggest that high-dose immunoglobulin therapy might improve the pulmonary pathology and overall survival rate in sepsis by inhibiting the inflammation.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：集中治療学

1. 研究開始当初の背景

欧米ではガンマグロブリン療法は主にウィルス感染症などに対して用いられる low-dose therapy と ITP などに対して用いられる high-dose therapy の 2 種類に分けられる. 現在本邦で重症敗血症に対し認められている用量は海外における low-dose therapy

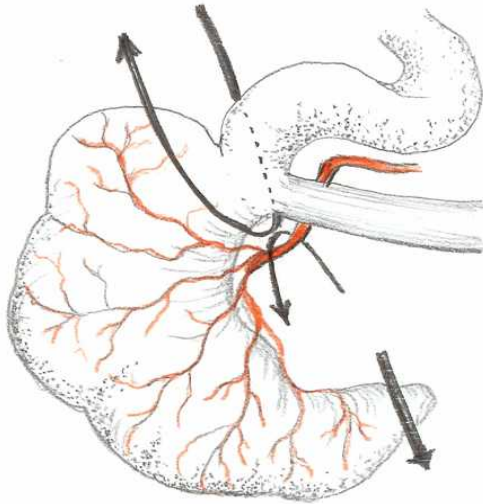
の用量に相当する. 近年ガンマグロブリン製剤の high-dose therapy の持つ強力な抗炎症作用が敗血症に対しても有効である可能性が注目されているが, その効果に関してはまだ一定の見解は得られていない

2. 研究の目的

我々はラットの盲腸結紮穿孔モデルを用いて高用量ガンマグロブリン製剤の有効性について検討した。

3. 研究の方法

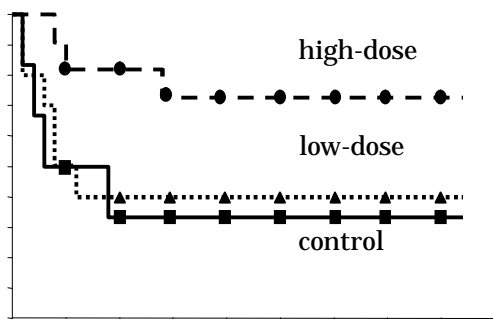
敗血症のモデルとしてラット CLP モデルを作成し、それらを グロブリン製剤高容量群、低容量群、コントロールの 3 群に割り付け、生存率、各種サイトカイン等のメディエーターにつき測定、検討する。



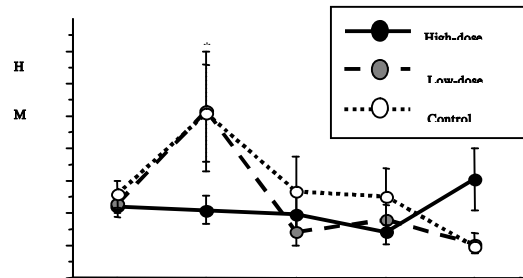
術前にガンマグロブリン製剤をそれぞれ 1500mg (高用量群), 300mg (低用量群) あるいは等量の生理食塩水 (コントロール群) を投与し生存率, HMGB1 を含むサイトカイン値, 各種臓器機能, 肺組織像について検討した。

4. 研究成果

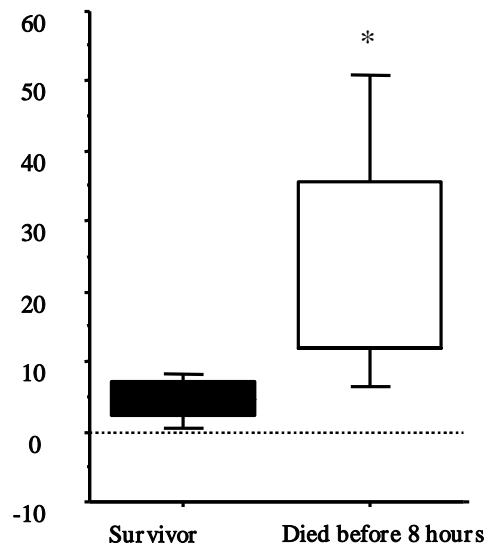
術後7日目の生存率は高用量群では73%でありコントロール群 33%に比べて有意に改善したが ($p=0.037$), 低用量群では生存率の改善は認めなかった。



低用量群やコントロール群では術後4時間における血清 HMGB1 値が高値を示したが, 高容量群では有意にその上昇が抑制されていた ($p<0.05$)。

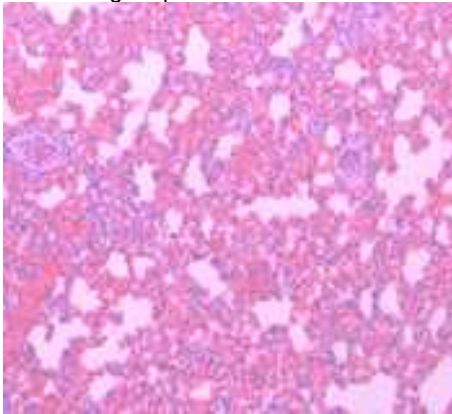


術後8時間以内に死亡するラットでは術後4時間における HMGB1 値が有意に上昇していることが確認され, HMGB1 が重症度の指標にもなりうることが示唆された。

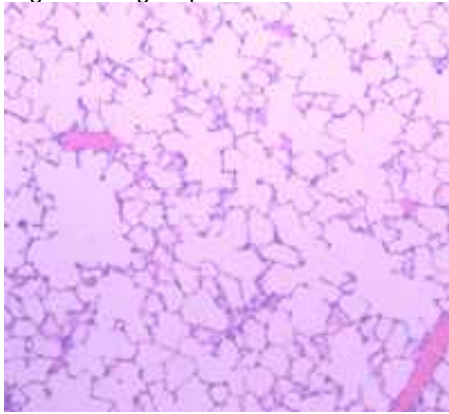


肺組織像の検討に関しては、コントロール群でみられた高度な肺の炎症性変化がガンマグロブリン投与群では軽微であった。

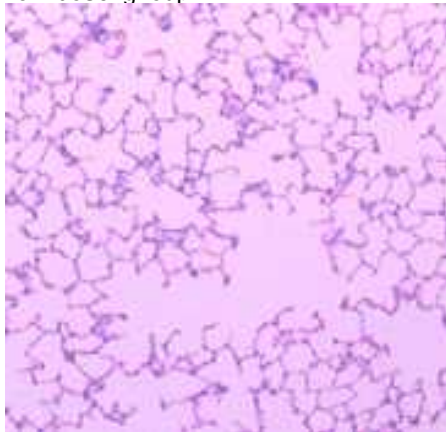
Control group



High-dose group



Low-dose group



また、高用量群では術後 8 時間におけるクレアチニンや BUN の上昇が他の 2 群に比し、有意に軽度であった ($p < 0.05$)。

	high-dose (n=6)	Low-dose (n=6)	Control (n=6)
Alb (g/dL)	3.70 ± 0.08	4.05 ± 0.05	3.80 ± 0.04
GOT (IU/L)	261.8 ± 33.7	418.6 ± 17.2	317.6 ± 36.6
GPT (IU/L)	63.8 ± 6.1	94.5 ± 17.2	78.7 ± 9.3
LDH (IU/L)	1761.2 ± 111.9	3079.0 ± 766.8	2368.7 ± 245.1
Cr (mg/dL)	0.26 ± 0.01*	0.42 ± 0.05	0.43 ± 0.07
BUN (mg/dL)	31.5 ± 2.5*	40.2 ± 1.2	38.0 ± 2.7
endotoxin	190.8 ± 49.7	258.3 ± 66.8	388.2 ± 175.8

高用量ガンマグロブリン製剤はラット敗血症モデルの生存率を有意に改善した。この生存率の改善は低用量群では認められないものであった。また、その機序として血清 HMGB1 値の抑制が関与していることが示唆された。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

吉川貴久, 竹内裕也, 須田康一, 宮庄拓,

岡本実, 山田晋吾, 横田博, 丸山征郎, 石坂彰敏, 北川雄光. ラット敗血症モデルにおける高用量ガンマグロブリン製剤の有効性に関する検討. 第110回日本外科学会 名古屋 2010.04.09

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 貴久 (YOSHIKAWA TAKAHISA)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号: 80445220

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし