

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791713

研究課題名(和文)敗血症における微小循環の病態解明：腸管血流と舌下血流の関連性

研究課題名(英文)Microcirculation in sepsis: Relationship between intestinal and sublingual microcirculatory perfusion

研究代表者

関野 元裕 (SEKINO, MOTOHIRO)

長崎大学・大学病院・助教

研究者番号：40380927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症性ショック患者において、腸型脂肪酸結合蛋白(Intestinal fatty acid-binding protein: I-FABP)で評価した小腸粘膜細胞障害は、多くの症例で発生している。ICU入室時のI-FABP濃度は、APACHE score、乳酸値、さらに舌の虚血性変化や腹部合併症の発生に有意に関連が認められる。I-FABPと予後との関連については、今後さらなる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：In septic shock patients, enterocyte damage assessed by intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) is frequent. Plasma I-FABP concentration at admission to the ICU is significantly associated with APACHE II score, lactate, ischemic change of tongue and abdominal complication. Further study is needed to determine whether plasma I-FABP concentration is associated with mortality.

研究分野：麻酔・蘇生学

科研費の分科・細目：周術期管理学

キーワード：敗血症性ショック 腸管血流 舌血流

1. 研究開始当初の背景

腸型脂肪酸結合蛋白(Intestinal Fatty Acid-Binding Protein: I-FABP)は、小腸の粘膜上皮細胞に特異的に発現し、虚血などの細胞障害により血中へ移行する。

敗血症性ショック患者では、消化管粘膜障害の併発が予後を悪化させると考えられているが、I-FABP と予後との関連は明らかにされていない。

2. 研究の目的

敗血症性ショック患者における ICU 入室時の I-FABP と予後の関連を明らかにする。また、I-FABP 値に関連する因子の解明、消化管合併症や舌の虚血性変化の調査も合わせて行う。

3. 研究の方法

[研究デザイン]

単施設、前向き観察研究
(長崎大学病院臨床研究倫理委員会 承認番号 12042382)

[対象]

平成 24 年 5 月~平成 25 年 12 月に敗血症性ショックの診断で当院 ICU に入室し、家族より同意の得られた患者

[除外基準]

18 歳未満、妊婦、制御不能の出血、小腸虚血・壊死がショックの原因、広範囲小腸切除後、他疾患にて終末期

[敗血症性ショックの診断]

感染を契機とした SIRS 患者のうち、適切な輸液負荷にても平均血圧 65mmHg の維持が困難で昇圧剤の投与を必要とする症例

[敗血症性ショックの治療]

担当集中治療医に一任 (SSCG に準拠)
集中治療医には I-FABP の値は知らされない

[調査項目]

- ・ ICU 入室時の I-FABP 測定 (特異 ELISA 法)
測定は、連結可能匿名化を行ない DS ファーマバイ オメディカルにて実施
- ・ 患者背景：性別、身長・体重、重症度スコア、ICU 入室時バイタル、Catecholamine index (CAI)、バソプレシン使用、人工呼吸管理・血液浄化有無、血液培養陽性有無
- ・ ICU 入室時の乳酸、血小板、CRP、プロカルシトニ、NT-pro BNP、Endotoxin Activity Assay(EAA)
- ・ 初期蘇生開始後 24 時間の輸液バランス
- ・ 腹部緊満、腸管虚血・壊死疑い有無、腹部 CT、腹部手術施行有無
- ・ 舌チアノーゼの有無

- ・ 予後：28 日死亡率、60 日死亡率、院内死亡率

[統計分析]

I-FABP による小腸粘膜障害有無の cut off 値を 3.1ng/ml¹⁾とし

I-FABP 3.1ng/ml を I-FABP 高値群 (高値群)
I-FABP <3.1ng/ml を I-FABP 低値群 (低値群) の 2 群に分けた。

1) T.Kanda et al. J Gastroenterol 2011 46:492-500

2 群間の比較は、Mann-Whitney 順位和検定と Fisher 直接確率試験を用い、p < 0.05 を有意差ありとした。

相関関係は、Spearman の順位相関係数を用いた。

表中の値は、中央値 (四分位範囲)、もしくは実数 (パーセント) で表した。

4. 研究成果

表1: 患者背景

	全患者 (n=35)	I-FABP低値 (Low) 群 (n=17)	I-FABP高値 (High) 群 (n=18)	p value
I-FABP		1.1 (0.5-1.9)	20.1 (12.3-57.7)	p<0.0001
男/女	24/11	12/5	12/6	p=1
年齢	70 (61-78)	66 (58-75)	74 (64-78)	p=0.3392
身長	162 (155-168)	161 (155-167)	164 (154-168)	p=0.5566
体重	60 (48-65)	60.8 (52.6-68)	50 (45.9-62.5)	p=0.2140
APACHE II score	30 (25-37)	27 (25-29)	35 (32-42)	p=0.0041
SOFA score	12 (11-14)	12 (11-13)	13 (12-14)	p=0.1877
入室時: MAP (mmHg)	79 (75-91)	79 (75-91)	80 (74-89)	p=0.5393
HR (/min)	103 (87-114)	100 (84-108)	109 (95-115)	p=0.4254
CVP (mmHg)	11 (10-14)	11 (9-15)	11 (10-13)	p=0.5350
CAI	35 (18-56)	35 (20-53)	51 (18-60)	p=0.3722
バソプレシン使用	18/35 (51.4%)	7/17 (41.2%)	11/18 (61.1%)	p=0.3175
人工呼吸管理	34/35 (97.1%)	16/17 (94.1%)	18/18 (100%)	p=1
血液浄化	25/35 (71.4%)	9/17 (52.9%)	16/18 (88.9%)	p=0.0275
血液培養陽性	20/35 (57.1%)	10/17 (58.8%)	10/18 (55.6%)	p=1

CAI: catecholamine index = doapmine (y) + Noradrenaline (y) × 100 + adrenaline (y) × 100

患者背景では、I-FABP 高値群で有意に APACHE score が高く、血液浄化施行率も高かった。

表2: 各種検査データと輸液バランス

	Low 群 (n=17)	High 群 (n=18)	p value
乳酸 (mmol/L)	2.3 (1.4-2.9)	6.1 (2.4-10.3)	p=0.0096
血小板 (万/μl)	7.6 (4.5-11.3)	6.1 (5.1-13.3)	p=0.5335
CRP (mg/dL)	17.45 (8.71-24.67)	15.07 (8.39-27.38)	p=0.2464
プロカルシトニン (ng/ml)	30.14 (7.39-66.63)	40.86 (22.34-191.43)	p=0.3639
NT-proBNP (pg/ml)	3236 (1567-11322)	14557 (5135-34825)	p=0.0129
Endotoxin Activity Assay (EAA)	0.53 (0.4-0.61)	0.58 (0.41-0.74)	p=0.4060
輸液バランス (ml) (初期蘇生開始後24時間)	6346 (3702-9498)	10379 (6341-11974)	p=0.0175

検査データでは、I-FABP 高値群で乳酸値、および NT-pro BNP が有意に高く、輸液バランスも I-FABP 高値群で高い値であった。

表3: 全症例における I-FABP と各因子の相関関係

	r	r ²	相関
APACHE II score	0.5593	0.3	弱い相関
lactate	0.5514	0.28	弱い相関

NT-pro BNP、輸液バランス、その他各種パラメータ、検査値に相関は認めなかった

全症例における I-FABP と因子の関連においては、APACHE score と乳酸値に弱い相関を認めただけであった。

表4: 腹部・消化管合併症と舌チアノーゼ

	Low 群 (n=17)	High 群 (n=18)	p value
腹部緊満	1/17 (5.9%)	10/18 (55.6%)	p=0.0009
腸管虚血・壊死疑い 注1)	2/17 (11.8%)	11/18 (61.1%)	p=0.0045
腹部造影CT	2/17 (11.8%)	7/18 (38.9%) 注2)	p=0.1212
消化管手術	1/17 (5.9%)	5/18 (27.8%) 注3)	p=0.1774
入室時舌チアノーゼ	1/17 (5.9%)	7/18 (38.9%)	p=0.041

注1) 腹部緊満、再発orand持続する乳酸アシドーシス、原因不明の循環不全などで疑う
 注2) 腸管虚血・壊死疑い11人の内、1人は治療撤退、3人は重篤な状態でCTに行けなかった
 注3) 消化管手術を受けた5人の内、3人が小腸虚血壊死、1人が大腸壊死、1人が小腸穿孔

腹部緊満を来した症例および腸管虚血・壊死を疑われた症例は、I-FABP 高値群で有意に多かった。また、ICU 入室時に舌のチアノーゼを認めた症例が I-FABP 高値群で有意に多かった。

表5: 死亡率

	全患者(n=35)	Low 群(n=17)	High 群(n=18)	p value
28日死亡率	7/35 (20%)	1/17 (5.9%)	6/18 (33.3%)	p=0.0877
60日死亡率	11/35 (31.4%)	3/17 (17.6%)	8/18 (44.4%)	p=0.1463
院内死亡率	12/35 (34.3%)	3/17 (17.6%)	9/18 (50.0%)	p=0.075

死亡率は、両群に有意差はないものも、I-FABP 高値群で高い傾向が認められた。

本研究では、約半数の症例で ICU 入室時に I-FABP が上昇しており、敗血症性ショック症例において、高率に小腸粘膜障害を合併していることが示された。

I-FABP 高値群では、有意に APACHE score、ICU 入室時の乳酸値、NT-pro BNP が高く、蘇生開始から 24 時間の輸液バランスが高値であった。しかし、I-FABP と各検査値、パラメータとの関連は、APACHE score と乳酸値に弱い相関を認めるのみで、I-FABP 上昇に関連する因子は明らかとなっていない。

I-FABP 高値群では、腹部緊満および再発や持続する乳酸アシドーシス、原因不明の循環不全などで腸管虚血・壊死を疑われた症例が有意に多かった。有意差はないものの、腹部造影 CT・消化管手術を要した症例も高値群に多く、ICU 入室時の I-FABP 高値が、消化管合併症発症の予測因子となる可能性がある。

I-FABP 高値群では、ICU 入室時に舌のチアノーゼを呈する症例が有意に多く、舌血流と腸管粘膜血流に関連がある可能性がある。ブタ敗血症モデルでは、舌下血流と腸管粘膜血流に相関を認めている (Crit Care Med 2009; 37:2875-81)。

ICU 入室時の I-FABP 値は、有意差はなかったものの I-FABP 高値群で高い死亡率を示す傾向にあり、予後予測因子としての可能性に期待できる。今後、さらに症例を集積し予後予測因子となり得るか明らかにする予定である。

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 2 件)

関野 元裕、一ノ宮 大雅、東島

潮、中村 利秋、古本 朗嗣、横田 徹次、澄川 耕二：高度の血管内溶血を併発した Clostridium

perfringens septicemia の一救命例 (共著),日本集中治療学会誌 20(1): 38-42, 2013 (査読有)

M.SEKINO, O.YOSHITOMI,

T.NAKAMURA, T.MAKITA,

K.SUMIKAWA : A new technique for

post-pyloric feeding tube placement by palpation in lean critically ill

patients(共著),Anaesthesia and

Intensive Care 40(1): 154-158,2012

(査読有)

[学会発表](計 2 件)

中村 利秋 周術期感染予防抗菌薬投与マニュアル導入前後における検討

第 41 回日本集中治療医学会学術集会 2014/2/29 京都

松本 周平 ジルチアゼム徐放製剤大量服薬による循環不全の一救命例

第 41 回日本集中治療医学会学術集会 2014/2/29 京都

関野 元裕 敗血症性ショック患者における小腸粘膜障害と予後 - 第 1 報 -

第 41 回日本集中治療医学会学術集会 2014/2/28 京都

一ノ宮 大雅 生体部分肝移植における術後 RCC 輸血量に関連する因子の検討

第 41 回日本集中治療医学会学術集会 2014/2/28 京都

関野 元裕 生体肝移植術 1 年後に発症した脾摘後重症感染症の 1 例 第 39 回日本集中治療医学会学術集会

2012/2/29 千葉

[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〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関野 元裕 (SEKINO, Motohiro)

長崎大学 病院 助教

研究者番号: 40380927