

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592365

研究課題名(和文) 侵襲時におけるヒドロキシエチルデンプン製剤の血管内皮糖鎖構造の保護効果

研究課題名(英文) Preventing effect of hydroxyethyl starch solution on endothelial glycocalyx under injury

研究代表者

多田 羅 恒雄 (Tatara, Tsuneo)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：30207039

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒドロキシエチルスターチ(HES)製剤は、周術期における血漿増量目的で頻用されている代用血漿製剤である。本研究では、HES製剤が毛細血管の透過性を制御するバリアである血管内皮グリコカリックス構造におよぼす影響をポリアクリルアミドゲルを用いて検討した。さらに、その作用と手術中におけるHES製剤の血漿増量効果との関連を調べた。その結果、HES製剤はポリアクリルアミドゲルの透過性を低下させた。一方、手術中におけるHES製剤の血漿増量効果は一定ではなかった。この結果は、HES製剤がグリコカリックス構造を変化させる結果、毛細血管の水透過性に影響を与えていることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：Hydroxyethyl starch (HES) solution is a most widely used plasma substitute to treat hypovolemia during perioperative period. This study investigated the effects of HES on the endothelial glycocalyx structure using polyacrylamide gel. We also analyzed these effects and plasma volume expanding effects of HES during surgery. It was found that HES decreased permeability of polyacrylamide gel. On the other hand, plasma volume expanding effects of HES during surgery were inconsistent. These findings suggest that HES modulates permeability of endothelial glycocalyx by changing structure of endothelial glycocalyx.

研究分野：麻酔科学

キーワード：代用血漿製剤 グリコカリックス

1. 研究開始当初の背景

手術侵襲や感染に対する炎症反応は生体を防御するための生理学的反応である一方、過剰な炎症反応は重症敗血症、全身性炎症反応を引き起こし、その致死率は50%に及ぶ。したがって、侵襲時の炎症をいかに制御するかが重症患者の予後を決定する重要な因子となる。

近年、侵襲時の炎症反応に血管内皮細胞のゲル状糖鎖構造(endothelial glycocalyx)が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。炎症により放出されたサイトカインやプロテアーゼが endothelial glycocalyx を破壊する結果、好中球の血管内皮細胞への接着が促進し、血管内皮細胞間隙の透過性が亢進する。したがって、炎症時の endothelial glycocalyx の破壊をいかに軽減するかが全身性炎症反応を未然に防ぐ重要な治療戦略と考えられるが、その具体的な手段は発見されていない。

本研究は、代表的な代用血漿製剤であるヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤が抗炎症作用を有するとされていることに注目し、HES が endothelial glycocalyx の破壊を軽減するという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究は、炎症時の endothelial glycocalyx の破壊を軽減する戦略として HES 製剤の抗炎症作用に注目し、(1)HES 製剤が血管内皮細胞の endothelial glycocalyx におよぼす影響を基礎レベルで解明すること、(2)HES 製剤の術中投与が手術患者の炎症性浮腫を軽減するかを臨床レベルで検討することを目的とする。

3. 研究の方法

【HES 製剤が高分子ゲル構造に及ぼす影響】

分子量の異なる 2%HES 製剤 (平均分子量 70,000 : HES 70; 平均分子量 130,000 : HES

130; 平均分子量 200,000 : HES 200; 平均分子量 670,000 : HES 670)が、高分子ゲル・ゾル構造変化に及ぼす影響をポリアクリルアミドゲルを用いて検討した。4%ポリアクリルアミドゲルからの色素トレーサー (オレンジ G) の放出量を吸光度法 (波長 330 nm) により 3 分ごとに経時的に測定した。

【HES 製剤がヒアルロン酸ゲル構造に及ぼす影響】

分子量の異なる 2%HES 製剤 (平均分子量 70,000 : HES 70; 平均分子量 130,000 : HES 130; 平均分子量 200,000 : HES 200)が、高分子ゲル構造変化に及ぼす影響を検討した。1%ヒアルロン酸ゲル 0.1 g を用い、ゲル上にブルーデキストランを含んだ 2%HES 製剤を 10 mL/h の速度で 3 時間灌流した (n = 5)。ヒアルロン酸ゲルが崩壊するとゲル孔が大きくなるため、ブルーデキストランはゲル内に徐々に浸透する。ブルーデキストランが浸透したゲル内の箇所は青く染まるため、青く染まっていない部分の面積を測定することにより、ゲルの残存度を経時的に測定することができる。

【手術中の HES 製剤投与が心臓の 1 回拍出量変化に及ぼす影響】

HES 製剤の血漿増量効果は、常に一定ではなく、投与前の循環血液量に依存することが知られている。大手術中は出血などにより循環血液量が大きく変化するため、HES 製剤の投与が心臓前負荷におよぼす影響は一様でないと予想される。そこで、予定開腹消化管手術患者 83 名を対象とし、三つの循環パラメータ、つまり HES 製剤投与前の心臓前負荷 (1 回拍出量変化量、stroke volume variation, SVV)、投与後の心臓前負荷の変化、投与後の心臓の 1 回拍出量変化間の関係を主成分分析法により解析した。

手術開始後、HES 製剤 8 mL/kg を 30 分間で

投与し、投与前のSVV、投与後のSVV変化、投与後の心臓1回拍出量変化を測定した。輸液反応性を心臓1回拍出量の10%以上の増加と定義した。投与前のSVVが、輸液反応性を予測できるか否かを receiver operating characteristic curve により分析し、area under the curve (AUC)を求めた。

4. 研究成果

【HES 製剤が高分子ゲル構造に及ぼす影響】

(1)ポリアクリルアミドゲルからのトレーサー放出は経時的に増加したが、5時間以降のトレーサー放出量は、HESにより異なった。トレーサー放出の経時変化は、透過性パラメータとゲル構造パラメータを用いて時間に関するpower law functionにより記述することができた。

(2)HES 70、HES 130、HES 200は、HES 670に比べてポリアクリルアミドゲルのトレーサー透過性を有意に低下させた($P < 0.05$)。一方、HES 670は、HES 70、HES 130、HES 200に比べて、ポリアクリルアミドゲルの膨潤・拡散を有意に抑制した($P < 0.05$)。

< 考察 >

HES がポリアクリルアミドゲル構造に及ぼす影響は、HES の分子量に依存した。この結果は、生体においてHESが血管内皮細胞表面のゲル構造に及ぼす影響を考える上で重要な手がかりとなる。

【HES 製剤がヒアルロン酸ゲル構造に及ぼす影響】

いずれのHES製剤もゲルの残存度を経時的に減少させた。しかし、その程度はHESの分子量に依存し、1および2時間後ではHES 200 > HES 70、HES 130であった($P < 0.001$)。2時間後ではHES 130 > HES 70($P < 0.001$)、3時間後ではHES 130、HES 200 > HES 70($P < 0.001$)であった。

< 考察 >

HES の分子量が大きいほどヒアルロン酸ゲルの崩壊が進行したことは、HES 分子がヒアルロン酸ゲルの網目に浸透することによりヒアルロン酸ゲルの構造を弱めたことを示唆する。同様の現象が血管内皮細胞のglycocalyxにおいても生じる可能性があり、HES がゲル構造におよぼす影響はHESの血漿増量効果を規定する重要な因子と考えられる。

【手術中のHES製剤投与が心臓の1回拍出量変化に及ぼす影響】

投与前のSVVは、輸液反応性の有意な予測因子ではなかった($AUC = 0.54$)。主成分分析では、投与後のSVV変化は、第一主成分に大きく寄与したのに対し($loading = 0.93$)、第二主成分にはほとんど寄与しなかった($loading = 0.008$)。第一主成分は、投与前のSVV、投与後のSVV変化、投与後の心臓1回拍出量変化のばらつきの60%を説明した。

< 考察 >

開腹消化管手術では、HES 製剤投与に対する輸液反応性は投与前の心臓前負荷により予測できないことが示された。一方、投与後のSVV変化が最も寄与した第一主成分が、投与前のSVV、投与後のSVV変化、投与後の心臓1回拍出量変化のばらつきの多くを説明した。この結果は、HES 製剤投与後の心臓前負荷の増加は一定ではないため、輸液反応性を評価する際にはHES 製剤投与後の心臓前負荷の変化を考慮する必要があることを示している。

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 3件)

1. Tatara T., Itani M, Sugi T, Fujita K. Physical plugging does not account for attenuation of capillary leakage by

hydroxyethyl starch 130/0.4: A synthetic gel layer model. J Biomed Mater Res Part B, 査読あり, 101B: 85-90, 2013

2. Ide T., Tatara T., Kaneko T., Nishi S., Extracellular fluid accumulation predicts fluid responsiveness after hydroxyethyl starch 70/0.5 bolus infusion during major abdominal surgery. Open Journal of Anesthesiology, 査読あり, : 413-20, 2013

3. 多田羅恒雄、周術期輸液をめぐる誤解、臨床麻酔, 査読あり, 36, 321-332, 2012

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 多田羅恒雄、Why not? Goal-directed fluid therapy (ランチョンセミナー) 第76回日本臨床外科学会総会、2014、11月21日、郡山、ビッグパレット福島

2. 多田羅恒雄、Why not? Goal-directed fluid therapy (共催セミナー) 日本麻酔科学会 第4回北海道・東北支部学術集会、2014、9月13日、札幌、札幌プリンスホテル

3. 多田羅恒雄、侵襲時輸液のサイエンス、(リフレッシャーコース アドバンスト)日本麻酔科学会第61回大会、2014、5月17日、横浜、パシフィコ横浜

4. 多田羅恒雄、What timing? 晶質液 vs. 膠質液 (指定演題) 第11回周術期体液・代謝・侵襲研究会、2013、8月3日、東京、品川プリンスホテル

〔図書〕(計 1 件)

1. 多田羅恒雄、イレウス緊急手術、症例で学ぶ新しい周術期の輸液管理、松永 明編、102 - 107, メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2014

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

多田羅 恒雄 (TATARA, Tsuneo)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：30207039

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

植木 隆介 (UEKI, Ryusuke)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：10340986