

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2014

課題番号：26670786

研究課題名(和文) テラヘルツ計測、代謝物計測を用いた腸管虚血壊死の新たな早期診断法の確立

研究課題名(英文) Early diagnosis of intestinal ischemia used by terahertz and metabolites analysis

研究代表者

佐藤 格夫 (SATO, NORIO)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：30409205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：急性腸間膜虚血は診断が難しく、診断の遅れにより多臓器障害の発症から高い死亡率につながる。早期での診断が難しく、血清による早期診断の確立は切望されている。

本研究では、豚腸管虚血の実験を行い、経時的に血漿と腹水を採取した。核磁気共鳴を用いた波長解析、テラヘルツや近赤外線波長解析で血漿中の代謝物変化など変化しうるかを検討したところ、早期診断の可能性を示す重要な実積が得られた。

研究成果の概要(英文)： It is difficult to early diagnose acute mesenteric ischemia. The delay diagnosis results in high mortality and morbidity such as multiple organ dysfunction syndrome, so it is desire to early diagnostic tool by blood serum.

We collected samples of serum and ascites in each time points in porcine intestinal ischemia model. We analyze these samples used by nuclear magnetic resonance (NMR), terahertz and near-infrared spectroscopy. We might detected as early diagnosis points and these results were important. Further study was needed to elucidate.

研究分野：救急医学

キーワード：腸管虚血壊死 早期診断 波長解析

1. 研究開始当初の背景

急性腸管膜虚血 (Acute Mesenteric Ischemia: AMI) は腸間膜動脈血栓・塞栓症、非閉塞性腸管膜虚血腸間膜静脈閉塞症といった原因により腸管の血流が途絶え、腸管の一部あるいは広範な部分が壊死に陥る病態で早期診断が困難な場合が多い。ひとたび腸管が壊死におちいると、全身状態は急速に悪化し、腸管壊死部の切除が必要となる。その後、再開腹による頻回の手術を必要とすることも多く、多臓器不全を発症し集中治療を行っても死亡率 40-80%と予後の悪い救急病態である。頻度は全消化器疾患の 1-2% と少ないものの、70 歳以上の高齢者 (特に透析患者・心疾患の既往のある患者) に近年増加傾向にある疾患であり、高齢化社会の進む日本においては罹患数の著明な増加が予想されている。術後長期にわたる集学的治療が必要であり、その医療費の高さを考えると医療経済の面からも早急に対策が必要であると考えられる。

AMI の診断に関して Multi-detector CT が最も有効な診断であるといわれているが、より早期における診断、経時的な検査においては課題があるのが現状である。白血球上昇、D-Dimer、LDH、pH などが一般的な血液検査のロジスティック解析による独立危険因子として報告され、バイオマーカーとして D-lactate、I-FABP、GST、HMGB-1 などが重要と注目されているものの、感度、特異度ともに十分な一致した見解がえられていない。より鋭敏、確実な早期診断法の確立が世界的に切望されている課題である

2. 研究の目的

腸管虚血壊死へと陥る経時的变化を従来の検査を基に、血清、腹水をテラヘルツ計測、核磁気共鳴などによる計測を用いて、既存にない腸管虚血壊死の新たな診断法を模索することを目的とする。

3. 研究の方法

自治医科大学先端医療技術開発センターで本研究の実験動物倫理委員会の承諾を得たうえで以下の実験を施行した。実験ブタに対し、麻酔導入(ケタミン皮下注射)を行い手術台の上でイソフルランによる全身麻酔(鎮痛と鎮静が同時に行える)と筋弛緩薬(ベクロニウム(マスキュレート 1~4mg/回)の静脈内投与を施行した。頸部に外科的処置により静脈、動脈ラインを留置する。開腹した上で、腸管2メートル以上を含む腸管膜血流遮断法を用いた。絞扼性イレウス作成前の開始時点と開始後1時間毎に検体採取を行った。動脈血液ガス: 1時間毎に、血算と動脈血液ガス分析を行う。以下、ヘパリン採血後に遠心1000g(3000rpm)し血漿を測定まで-80 で保存する。血液(生化学、凝固検査): 通常の検査を外部注文により検査を行う。Lactate、D-Lactate、により測定を試みた。

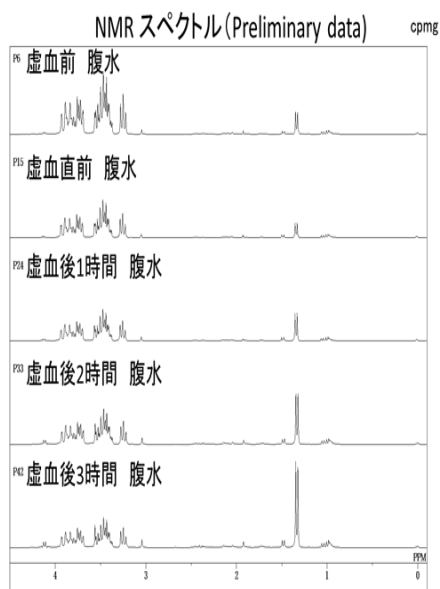
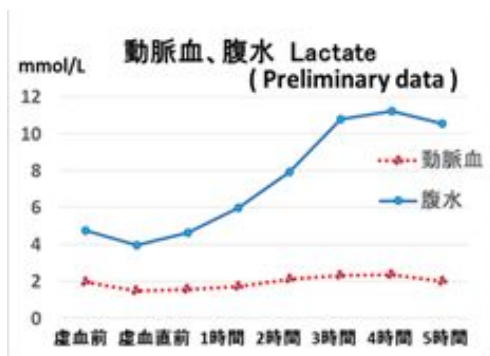
4. 研究成果

結果 1 : ブタ腸管虚血モデルの写真

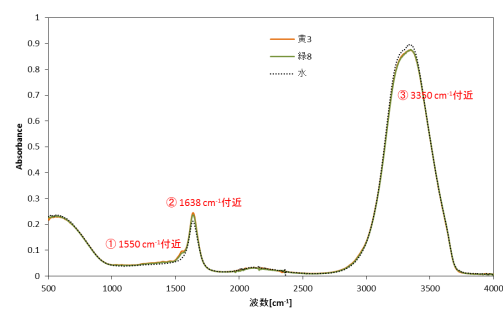


腸管を虚血状態にして、腹水、血漿サンプルの採取をおこなった。

日常、虚血など嫌気性代謝の測定として乳酸を計測するが、腹水中の乳酸値が経時的に増加していくのに対して、血液中では乳酸上昇を捉えることが出来ないモデルの作成を行った。動脈血液、腹水中、血漿中のLactate分析では、虚血時間とともに上昇をした。

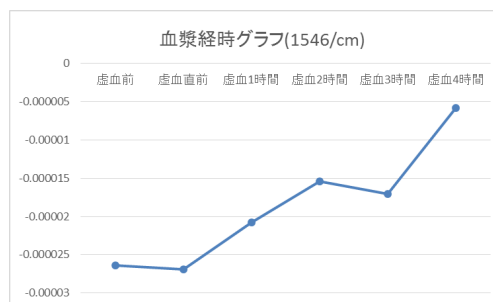


核磁気共鳴を用いた虚血後の腹水変化に関してはNMR スペクトルの経時変化でも捉えることが可能であった。



波長解析におけるグラフ

波長分析において 1546/cm、1618/cm において、血漿中において経時的に上昇を示した。



テラヘルツ解析には可能性が示しているが、今後のさらなる解析、精度向上が課題として残った。

これらの成果は、血清を用いて腸管虚血の有無をスクリーニングする検査へと発展する可能性を示唆している。サンプル数を増加し、実験を推進していくための方向性を見出した重要な実績が得られた。

5. 主な発表論文等

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤格夫 (Sato Norio)

京都大学大学院医学研究科・講師

研究者番号：330409025

(2)研究分担者

伊澤 祥光 (Izawa

自治医科大学医学部・助教

研究者番号：90565699

菱川 修司 (Hishikawa Shuji)

自治医科大学医学部・准教授

研究者番号：70337335

小川 雄一 (Ogawa Yuichi)

京都大学農学研究科・准教授

研究者番号：20373285

平川 慶子 (HIRAKAWA, Keiko)

日本医科大学医学部・助教

研究者番号：30165162

鈴木 崇生 (SUZUKI, Takao)

京都大学大学院医学研究科・講師

研究者番号：40328810

小池 薫 (KOIKE, Kaoru)

京都大学大学院医学研究科・教授

研究者番号：10267164