

関野 元裕 論文内容の要旨

主 論 文

Synthetic Atrial Natriuretic Peptide Improves Systemic and Splanchnic Circulation and Has a Lung-Protective Effect During Endotoxemia in Pigs

心房性ナトリウム利尿ペプチドは、ブタエンドトキシン血症モデルにおいて体循環および腸管循環を改善させ肺保護作用を有する

関野 元裕, 槇田 徹次, 嬉野 浩行, 趙 成三, 澄川 耕二

Anesthesia & Analgesia Vol.110, No.1 P141-147 2010

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：澄川 耕二教授)

緒 言

敗血症および敗血症性ショック時に体循環ならびに腸管循環を維持させることは、予後改善のための重要な要素であると言われている。これまで強心薬、昇圧薬を始めとした様々な薬剤が敗血症性ショックモデルに投与されてきたが、体血圧の上昇が得られる一方で、腸管血流を低下させるという問題点が指摘されている。近年、血管拡張作用を有する薬剤の可能性が期待され、特にレニン-アンギオテンシン系(RAS)が腸管循環の制御に大きく関わっていることから、RAS 抑制作用を有する薬剤に関する研究が進んでいる。

心房性ナトリウム利尿ペプチドであるカルペリチドは、心不全治療薬として循環器、集中治療領域で広く使用されているが、RAS 抑制作用や抗炎症作用など様々な生理活性作用を持つことが報告されている。ラットでのエンドトキシン投与モデルにおいては、カルペリチドの前投与により強力な抗炎症作用および生存率の上昇が報告されているが、生存率上昇の機序は不明である。

本研究では、ブタエンドトキシン血症モデルを用いてカルペリチドが体循環、腸管循環および呼吸に与える影響について検討した。

対象と方法

対象は25-35kgのブタ16頭。全身麻酔下に気管切開を行ない人工呼吸管理とした。肺動脈カテーテル、中心静脈カテーテル挿入の後開腹し、上腸間膜動脈、門脈に超音波血流計を付けた。また空腸にトノメトリーカテーテルを挿入し、動脈血-腸粘膜CO₂分圧較差を測定し粘膜血流の評価を行なった。実験は、コントロール(A)群(n=8)とカルペリチド投与(B)群(n=8)の2群に分けた。エンドトキシンは持続投与(1.7 μg/kg/h)を行ない、エンドトキシン投与30分前からB群ではカルペリチドの持続投与(0.05 μg/kg/min)を、A群では同量の生理食塩水の投与を実験終了まで行なった。輸液管理は、両群とも肺動脈楔入圧が10~12mmHgを目標に十分量の輸液負荷を行なった。エンドトキシン投与開始後240分間、体循環、腸管循環および呼吸パラメータの測定を行なった。

結 果

心拍数、平均動脈圧、肺動脈楔入圧に両群間で有意差は認められなかった。

エンドトキシン投与240分後において、A群と比較しB群では有意に心係数(83 ± 15 vs 135 ± 23 ml/kg/min, $P < 0.001$)および上腸間膜血流係数(2.6 ± 1.4 vs 7.9 ± 4.8 ml/kg/min, $P = 0.01$)が維持された。同時点において動脈血-腸粘膜CO₂分圧較差は、B群で有意に低値を示した(33.0 ± 14.5 vs 11.6 ± 10.0 mmHg, $P = 0.004$)。またPaO₂/FiO₂比は、240分後にB群で有意に高値を示した(114 ± 95 vs 385 ± 153 mmHg, $P < 0.001$)。

考 察

輸液負荷を十分行なったブタエンドトキシン血症モデルにおいて、低用量カルペリチドの前投与は体循環および腸管循環を維持し、肺保護作用を有することが明らかになった。本研究の結果から、生存率の上昇には、腸管血流も含めた循環維持作用および肺保護作用が関与している可能性が示唆された。いまだ致死率の高い重症敗血症および敗血症性ショックの治療において、カルペリチドは病態改善の可能性を持つ薬剤であると考えられる。