

Pathophysiology of vasoactive substances and microcirculation disturbance in tissue-factor- or LPS-induced rat DIG models

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-03-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Asakura, Hidesaku メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00050398

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



組織因子および LPS 誘発 DIC モデルにおける
血管作動性物質発現機序と微小循環障害

(課題番号：16591808)

平成16年度～平成17年度科学研究費補助金
(基盤研究 (C)) 研究成果報告書

平成18年4月

研究代表者 朝倉 英策

金沢大学医学部附属病院 助教授

金沢大学附属図書館



0700-03193-6



組織因子および LPS 誘発 DIC モデルにおける
血管作動性物質発現機序と微小循環障害

(課題番号 : 16591808)

平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金
(基盤研究 (C)) 研究成果報告書

平成 18 年 4 月

研究代表者 朝倉 英策
金沢大学医学部附属病院 助教授

金沢大学附属図書館



0700-03193-6

<はしがき>

研究代表者は、平成16年度～平成17年度科学研究費補助金（基盤研究（C））により、「組織因子および LPS 誘発 DIC モデルにおける血管作動性物質発現機序と微小循環障害」に関する研究を行った。

研究組織

研究代表者：朝倉英策（金沢大学医学部附属病院 助教授）

研究分担者：なし

交付決定額

平成16年度：直接経費 2,100,000 円、間接経費 0 円（合計 2,100,000 円）

平成17年度：直接経費 1,300,000 円、間接経費 0 円（合計 1,300,000 円）

総計：直接経費 3,400,000 円、間接経費 0 円（合計 3,400,000 円）

研究発表

【欧文原著】

- 1) Asakura H, Takahashi Y, Kubo A, Ontachi Y, Hayashi T, Omote M, Arahata M, Kadohora Y, Maekawa M, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Yoshida T, Miyamoto K, Nakao S: Immunoglobulin preparations attenuate organ dysfunction and hemostatic abnormality by suppressing the production of cytokines in lipopolysaccharide-induced DIC in rats. **Crit Care Med**, in press.
- 2) Ontachi Y, Asakura H, Takahashi Y, Hayashi T, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Omote M, Yoshida T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S: No interplay between the pathways mediating coagulation and inflammation in tissue factor-induced DIC in rats. **Crit Care Med**, in press.
- 3) Hayashi T, Morishita E, Ontachi Y, Yamazaki M, Asakura H, Yoshida T, Nakao S: Effects of sarpegrelate hydrochloride in a patient with chronic graft-versus-host disease: a case report. *Am J Hematol* 81:121-123, 2006.
- 4) Ontachi Y, Asakura H, Hayashi T, Omote M, Yoshida T, Minami S, Nakao S: The difference in tissue factor pathway inhibitor release between danaparoid sodium and unfractionated heparin. **Circ J**, in press.
- 5) Asakura H, Wada H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S: Evaluation of hemostatic molecular markers for disseminated intravascular coagulation in patients with infections. **Thromb Haemost** 95: 282-287, 2006.
- 6) Asakura H, Asamura R, Omote M, Suga Y, Ontachi Y, Hayashi T, Arahata M,

- Kadohira Y, Maekawa M, Yoshida T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S: Beneficial effects of urokinase on lipopolysaccharide-induced DIC in rats – focus on organ function and endothelin levels. **Thromb Haemost** 93: 724-728, 2005.
- 7) Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, Hayashi T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S: Selective inducible nitric oxide synthase inhibition attenuates organ dysfunction and elevated endothelin levels in LPS-induced DIC model rats. **J Thromb Haemost** 3: 1050-1055, 2005.
- 8) Ontachi Y, Asakura H, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Hayashi T, Yamazaki M, Morishita E, Saito M, Minami S, Nakao S: The effect of combined therapy of danaparoid sodium and tranexamic acid on chronic disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. **Circ J** 69: 1150-1153, 2005.
- 9) Gando S, Wada H, Asakura H, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K, Ohtomo Y, Kawasugi K, Koga S, Koseki K, Tuji H, Mayumi T, Murata A, Nakagawa M, Endo S: Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. **Clinical Applied Thrombosis Hemostasis** 11: 71-76, 2005.
- 10) Ontachi Y, Asakura H, Omote M, Yoshida T, Matsui O, Nakao S: Kasabach-Merritt syndrome associated with giant liver hemangioma: the effect of combined therapy with danaparoid sodium and tranexamic acid. **Haematologica** ECR30, 2005.
- 11) Takami A, Asakura H, Takamatsu H, Yamazaki H, Arahata M, Hayashi T, Shibayama M, Orito M, Yoshida T, Namiki M, Nakao S: Isolated hyperkalemia associated with cyclosporine administration in allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. **Int J Hematol** 81: 159-161, 2005.
- 12) Asakura H, Sano Y, Yoshida T, Omote M, Ontachi Y, Mizutani T, Kaneda M, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Miyamoto K, Nakao S: Beneficial effect of low-molecular-weight heparin against LPS-induced DIC in rats is abolished by co-administration of tranexamic acid. **Intensive Care Med** 30: 1950-1955, 2004.
- 13) Asakura H, Sano Y, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S: Role of fibrinolysis in tissue-factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats---an effect of tranexamic acid ---**Haematologica** 89: 757-758, 2004.
- 14) Asakura H, Sano Y, Omote M, Yoshida T, Ontachi Y, Mizutani T, Kaneda M, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Miyamoto K, Nakao S: Significance of

decreased plasma D-dimer levels following lipopolysaccharide-induced DIC in rats. *Int J Hematol* 79: 394-399, 2004.

- 15) Asakura H, Okudaira M, Ontachi Y, Mizutani T, Omote M, Yoshida T, Kaneda M, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Miyamoto K, Nakao S: Antithrombotic role of nitric oxide in rats under physiological conditions. *Thromb Haemost* 91: 71-75, 2004.
- 16) Takami A, Asakura H, Koshida K, Namiki M, Nakao S: Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma: in vivo evidence of a graft-versus-tumor effect. *Haematologica* 89: 375-376, 2004.
- 17) Suga Y, Asakura H, Yoshida T, Omote M, Ontachi Y, Mizutani T, Yamazaki M, Morishita E, Nakao S, Miyamoto K: Relationship between endothelin and the pathophysiology of tissue factor-induced and lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats: a study examining the effect of an endothelin receptor antagonist. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15: 593-598, 2004.
- 18) Ontachi Y, Asakura H, Funada H, Takami A, Saito M, Morishita E, Yamazaki M, Mizutani T, Kato M, Ito T, Nakao S: An idiopathic skin eruption resembling a butterfly rash in a septic patient with disseminated intravascular coagulation following bone marrow transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15: 255-259, 2004.

【和文原著】

- 1) 久保杏奈, 朝倉英策, 表美香, 荒幡昌久, 門平靖子, 前川実生, 御館靖雄, 林朋恵, 山崎雅英, 森下英理子, 吉田知孝, 宮本謙一, 中尾眞二: LPS 誘発 DIC モデルに対する PGI₂ 誘導体の効果—凝血学的マーカー、血中サイトカイン濃度に対する影響—日本血栓止血学会誌: 372-377, 2005.
- 2) 和田英夫, 朝倉英策, 岡嶋研二, 丸藤哲, 丸山征郎, 坂田洋一, 中川雅夫: 分子マーカーを中心とした「切迫 DIC を含む感染症の DIC 診断基準」作成のための前向き試験の背景. *日本血栓止血学会誌* 15: 561-566, 2004.
- 3) 高橋葉子, 朝倉英策, 表美香, 荒幡昌久, 門平靖子, 前川実生, 御館靖雄, 林朋恵, 山崎雅英, 森下英理子, 吉田知孝, 宮本謙一, 中尾眞二: 組織因子誘発ラット DIC モデルに対するメシル酸ナファモスタットの効果—凝血学的マーカー・血管作動性物質に対する影響—. *日本血栓止血学会誌* 15: 535-540, 2004.
- 4) 折戸三智子, 吉田知孝, 奥村廣和, 山崎雅英, 高見昭良, 山中愼一, 朝倉英策, 中尾眞二: APL 様の凝固異常と特異な形態を示した AML の一例. *日本検査血液学会誌* 5: 176-182, 2004.

【シンポジウム発表】

- 1) 朝倉英策: 凝固線溶検査の臨床的意義とエビデンスーTAT/PIC。第7回日本検査血液学会.2006.7.22. (東京)
- 2) 朝倉英策: 抗凝固療法モニタリングのための検査の現状. 日本臨床検査自動化学会 2006.4.8.(甲府)
- 3) 朝倉英策: DIC の治療指針ー線溶/抗線溶療法ー.第33回日本集中治療医学会.2006.3.2. (大阪)
- 4) 朝倉英策: 線溶療法のガイドライン.日本血栓止血学会学術標準化委員会 2006年シンポジウム.2006.2.18 (東京)
- 5) 朝倉英策: DIC 治療の進歩と治療ガイドライン案ー抗線溶療法のガイドラインー第28回日本血栓止血学会サテライトシンポジウム
- 6) 朝倉英策: DIC の診断: 感染症による DIC の特徴. 第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会合同シンポジウム 2005.9.17 (横浜)
- 7) 朝倉英策: DIC 早期診断における凝固活性化分子マーカーの意義。日本 DIC 研究会 2004.9.4. (東京)
- 8) 朝倉英策: 感染症領域の DIC : 組織因子および LPS 誘発 DIC モデルにおける病態の特徴ー線溶活性化・血管作動性物質の動態よりー第2回血液・血管フォーラム。2004.5.28. (和歌山)

【一般演題発表】(筆頭のみ)

- 1) 朝倉英策、久保杏奈、表美香、高道小百合、御館靖雄、林朋恵、山崎雅英、森下英理子、高見昭良、吉田知孝、中尾眞二: LPS 誘発 DIC モデルに対する PGI₂ 誘導体投与と凝固・サイトカイン動態への影響.第7回日本検査血液学会. 2006.7.
- 2) 朝倉英策、高橋葉子、表美香、御館靖雄、林朋恵、荒幡昌久、門平靖子、前川実生、山崎雅英、森下英理子、吉田知孝、中尾眞二: LPS 誘発 DIC モデルに対するイムノグロブリン製剤投与と臓器障害・サイトカイン動態への影響。第28回日本血栓止血学会、2005.11.
- 3) 朝倉英策、表美香、吉田知孝、御館靖雄、林朋恵、山崎雅英、森下英理子、高見昭良、中尾眞二: DIC モデルに対するウロキナーゼ投与と臓器障害への影響。第52回日本臨床検査医学会, 2005.11.
- 4) 朝倉英策、表美香、浅村梨沙、御館靖雄、林朋恵、山崎雅英、森下英理子、吉田知孝、中尾眞二: LPS 誘発 DIC モデルに対するウロキナーゼ投与と病態への影響ーDIC 発症後投与の場合ー第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会 2005.9.
- 5) 朝倉英策、表美香、浅村梨沙、御館靖雄、林朋恵、山崎雅英、森下英理子、吉田知孝、中尾眞二: LPS 誘発 DIC モデルに対するウロキナーゼ投与と臓器障害、血中エンドセリン濃度への影響。第6回日本検査血液学会. 2005.7.
- 6) 朝倉英策、浅村梨沙、表美香、吉田知孝、御館靖雄、林朋恵、山崎雅英、森下英理子、宮本謙一、中尾眞二: LPS 誘発 DIC モデルに対する低分子ヘパリンと iNOS 阻害薬併

用投与の効果 第27回日本血栓止血学会、2004.11.

- 7) 朝倉英策、佐野陽子、御館靖雄、水谷朋恵、表美香、吉田知孝、山崎雅英、森下英理子、斉藤正典、宮本謙一、中尾眞二：組織因子誘発 DIC モデルに対するヘパリン類&トランネキサム酸併用投与の影響 第66回日本血液学会&第46回日本臨床血液学会合同学会、2004.9.
- 8) 朝倉英策、表美香、吉田知孝、御館靖雄、林朋恵、山崎雅英、森下英理子、中尾眞二：LPS 誘発 DIC モデルに対する iNOS インヒビター阻害薬の投与と凝血学的マーカー・血管作動性物質への影響。第51回日本臨床検査医学会、2004.9.
- 9) 朝倉英策、表美香、吉田知孝、佐野陽子、御館靖雄、水谷朋恵、山崎雅英、森下英理子、中尾眞二：組織因子およびLPS 誘発 DIC モデルにおける線溶活性化&抑制の意義。第5回日本検査血液学会、2004.7.

【招待講演】

- 1) 朝倉英策: DIC の病態解析と血液検査 (仮題) 日本血栓止血学会ランチョンセミナー (栃木) 18.11.16~18.
- 2) 朝倉英策: DIC の病態解析と新しい治療法の開発 (仮題) 第21回日本救命医療学会総会ランチョンセミナー (岩手) 18.9.30.
- 3) 朝倉英策: 線溶系の新しい側面を考えるー線溶病態と出血&臓器障害ー。第7回日本検査血液学会ランチョンセミナー (東京) 18.7.23.
- 4) 朝倉英策: DIC に対する線溶/抗線溶療法と治療アルゴリズム。DIC up to date (名古屋) 18.4.28.
- 5) 朝倉英策: 血小板減少症、特に DIC、HIT、TMA の研究最前線。アドバンストカリキュラム (奈良) 18.4.12.
- 6) 朝倉英策: DIC の病態解析と新しい治療の考え方。学術講演会 (福岡) 18.4.1.
- 7) 朝倉英策: 血栓症の臨床と血液検査。中部地区血液検査研修会 (粟津) 18.3.5.
- 8) 朝倉英策: DIC の病態と臨床。第12回関西血栓フォーラム (大阪) 18.1.21.
- 9) 朝倉英策: DIC 診療の実際.RyuMIC 医療セミナー (沖縄) 17.12.21.
- 10) 朝倉英策: 血栓症の臨床と血液検査ー予防と診断のための凝固・線溶検査の重要性ー日本医学検査学会ランチョンセミナー (京都) 17.5.13.
- 11) 朝倉英策: DIC 臨床の現在と展望ー病態把握、治療戦略の観点からー。第30回日本熱傷学会総会 ランチョンセミナー (東京) 16.6.10.
- 12) 朝倉英策: 血栓症の臨床と検査。石川県臨床衛生検査技師会 2004.3.21.

研究成果による工業所有権の出願・取得状況：なし

研究成果（本研究課題は既に下記原著論文となっている）

- 1) Suga Y, Asakura H, Yoshida T, Omote M, Ontachi Y, Mizutani T, Yamazaki M, Morishita E, Nakao S, Miyamoto K: Relationship between endothelin and the pathophysiology of tissue factor-induced and lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats: a study examining the effect of an endothelin receptor antagonist. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15: 593-598, 2004.
- 2) Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, Hayashi T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S: Selective inducible nitric oxide synthase inhibition attenuates organ dysfunction and elevated endothelin levels in LPS-induced DIC model rats. *J Thromb Haemost* 3: 1050-1055, 2005.
- 3) 久保杏奈, 朝倉英策, 表美香, 荒幡昌久, 門平靖子, 前川実生, 御館靖雄, 林朋恵, 山崎雅英, 森下英理子, 吉田知孝, 宮本謙一, 中尾眞二: LPS 誘発 DIC モデルに対する PGI₂ 誘導体の効果—凝血学的マーカー、血中サイトカイン濃度に対する影響—日本血栓止血学会誌: 372-377, 2005.
- 4) Asakura H, Asamura R, Omote M, Suga Y, Ontachi Y, Hayashi T, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Yoshida T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S: Beneficial effects of urokinase on lipopolysaccharide-induced DIC in rats - focus on organ function and endothelin levels. *Thromb Haemost* 93: 724-728, 2005.