

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592118

研究課題名（和文） サイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法の可能性への追及

研究課題名（英文） Possibility of direct hemoperfusion using a new cytokine absorbing column

研究代表者

谷口 巧 (TANIGUCHI TAKUMI)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：30301196

研究成果の概要（和文）：サイトカイン等を吸着、除去できるカラムを開発し、これまでエンドトキシンショックに対して有用であることを明らかにしてきた。今回、さらに急性呼吸不全、出血性ショック、ショック後の多臓器不全といった高サイトカイン血症を生じる病態においてカラムの有用性に関して動物を用いて検討した。その結果、新しいカラムの有用性を明らかにすることができた。この結果は、臨床においてもこのカラムの有用性を示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：Our previous study demonstrated that direct hemoperfusion using a new cytokine absorbing column (CTR treatment) reduced mortality and inhibited inflammatory responses in endotoxic-shock rats. The present research was performed to evaluate the effects of CTR treatment on hypercytokinemia induced by acute lung injury and hemorrhagic shock in rats. The present research demonstrated that the CTR treatment had beneficial effects on hypercytokinemia induced by acute lung injury and hemorrhagic shock in rats. These findings suggest that CTR treatment may be effective for the treatment of patients with hypercytokinemia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：集中治療医学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：血液浄化、サイトカイン、ショック、多臓器不全、アシドーシス

1. 研究開始当初の背景

救急、集中治療医学領域において、敗血症、特に敗血症性ショックは未だに確固たる治療がなく、救命率も高くない現状である。実際、多種多様な治療方法、治療薬が試みられているが、著明に生存率を改善させる手段がなく、効果的

な治療法が切望されている現状である。近年、敗血症の際に血液浄化療法(持続的血液濾過透析やエンドトキシン吸着療法など)の使用が注目され、血液浄化療法により敗血症が改善するという報告も散見されるようになった。しかしながら敗血症性ショックに対する血液浄化療法の有用性は未だに乏しく、生命予後を改善するまで

に至っていない。

研究代表者は、炎症性サイトカイン等の mediator を吸着、除去できるカラムを開発し、平成 18 年、19 年度において新しく開発した**サイトカイン吸着カラム**を用いて、ラットを用いたエンドトキシンショックモデルに対する血液浄化療法の有用性を解明し、報告した(課題番号 18591980、基盤研究 C)。この成果は、国内外で注目を浴びており、国内外で発表している (**Crit Care Med**, 2006; 34: 800-806、**Blood Purif** 2006; 24:460-464、**Intensive Care Med** 2007 ; 33:539-544)。しかしながら、その成果は、ラットにエンドトキシンを直接静脈内投与して作成したモデルに対して有用性を示しただけで、すぐに臨床応用に結び付けるには至らず、より臨床に即した基礎実験が求められている。

そこで今回、動物実験の成果と臨床応用への間を埋めるべく、より臨床に近い動物実験モデルで研究を行い、さらに、敗血症性ショックにとらわれず、高サイトカイン血症を引き起こす病態に対して新しいカラムの有用性を追求するとの着想に至った。

2. 研究の目的

動物実験の成果と臨床応用への間を埋めるべく、より臨床に近い動物実験モデルで研究を行い、さらに、敗血症性ショックにとらわれず、高サイトカイン血症を引き起こす病態に対して新しいカラムの有用性を追求することであった。

そのため、今回の期間において、

- 1) より臨床に近い敗血症性ショックモデルでの有用性
 - 2) 他の病態での有用性
- の 2 点に焦点を当てた。

1) に対しては、腹膜炎モデルを考慮しており、ラットに対し盲腸穿孔による敗血症モデルを作成

し、ショック状態に陥る時間的経過も含めてサイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法の有用性を検討する。

2) に対しては、出血性ショック後状態と心肺停止蘇生後状態を考慮しており、各病態に対するモデルを作成し、サイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法の有用性を検討する。

このような様々な病態に対してサイトカイン吸着カラムの有用性を検討し、解明することにより、サイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法の臨床応用の道がさらに開けると考えた。

3. 研究の方法

動物実験としてはラットを用いる。

研究は以下の 4 項目を行うこととした。

- 1) エンドトキシンショックモデルにおけるサイトカイン吸着カラムと他のカラム(エンドトキシン吸着カラム)との有用性の比較
- 2) 急性呼吸不全モデルにおけるサイトカイン吸着カラムの有用性の検討
- 3) 出血性ショックモデルにおけるサイトカイン吸着カラムの有用性の検討
- 4) ショック後の多臓器不全に対するサイトカイン吸着カラムの有用性の検討

1) 雄の SD ラットに全身麻酔を施行した後にエンドトキシンを静脈内投与し、現在、臨床で使用されているエンドトキシン吸着カラムおよびサイトカイン吸着療法を 90 分間施行した。評価項目は、循環、呼吸状態、サイトカイン濃度等とし、両群間で比較検討した。

2) 雄の SD ラットに全身麻酔を施行した後にエンドトキシンを気管内投与することにより急性呼吸不全モデルを作成し、サイトカ

イン吸着療法を90分間施行した。評価項目は、循環、呼吸状態、サイトカイン濃度等とし、対照群と比較検討した。

3) 雄のSDラットに全身麻酔を施行した後に、大腿動脈から脱血することにより出血性ショックモデルを作成した。出血性ショックを15分間放置した後に、返血、輸液することによりショックから離脱させた。離脱した後にサイトカイン吸着療法を90分間施行した。評価項目は、循環、呼吸状態、サイトカイン濃度等とし、対照群と比較検討した。

4) 雄のSDラットに全身麻酔を施行した後にエンドトキシンを静脈内投与し、2時間経過後血圧低下を認めた時点で、サイトカイン吸着療法を90分間施行した。評価項目は、生存率、循環、呼吸状態、凝固系、アシドーシス、サイトカイン濃度等とし、対照群と比較検討した。

4. 研究成果

1) エンドトキシンショックモデルにおけるサイトカイン吸着カラムとエンドトキシン吸着カラムとの比較検討において

サイトカイン吸着カラムはエンドトキシン吸着カラムと同様の生存率の改善を認め、血圧低下およびアシドーシスの改善も同程度であることが判明した。また、炎症性サイトカインに関しては、サイトカイン吸着カラムのほうがより上昇を抑制する傾向があることが示された。この成果により、現在使用しているエンドトキシン吸着カラムと同様に用いることができると判明した。

2) 急性呼吸不全モデルに対するサイトカイン吸着カラムの有用性に対して

して

エンドトキシン気管内投与後急速に酸素化が低下し回復しないのに対し、サイトカイン吸着療法を施行すると徐々に回復することが判明した。さらに、高炭酸ガス血症や血圧低下、さらにアシドーシスに対して改善することが判明した。この成果により、急性呼吸不全においてサイトカイン吸着カラムを用いる可能性を示唆した。

3) 出血性ショックモデルにおけるサイトカイン吸着カラムの有用性に対して

対照群では、炎症性サイトカインの上昇、アシドーシスの増悪、低血圧が生じたのに対し、治療群では、炎症性サイトカインの上昇が抑制でき、血圧も安定し、アシドーシスの改善も可能であることが判明した。この成果により、出血性ショック後にサイトカイン吸着カラムを用いる有用性を示唆した。

4) ショック後の多臓器不全に対するサイトカイン吸着カラムの有用性に対して

対照群では、炎症性サイトカインの上昇、アシドーシスの増悪、凝固機能の低下を認めたのに対し、治療群では、炎症性サイトカインの上昇の抑制、アシドーシスの改善、K凝固機能の改善を認めた。生存率に関しては、エンドトキシン投与8時間の時点で、治療群が65%であったのに対し、対照群で14%であり、治療群で有意に高値を示すことを明らかにした。この成果は敗血症性ショック後の臓器不全に対してもサイトカイン吸着カラムの有用性を示唆した。

これら4項目の研究成果により、動物実験において多種多様のショック状態に対してサイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法が有用であることが示唆された。これは、臨床の場でも十分意義のある成果であったと考える。

しかしながら、サイトカイン吸着カラムを使用することにより、使用時の循環、呼吸状態の悪化、他の臓器（肝、腎、血液）に関する影響を検討する必要があると考えている。今後、サイトカイン吸着療法の合併症に対して検討を進めていきたい。

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 Takumi Taniguchi, et al: Effects of direct hemoperfusion using a cytokine adsorbing column on endotoxin-induced experimental acute lung injury in rats. **Blood Purif** 2010; 30: 44-49 (査読有)
- ② 谷口 巧: サイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法の有用性. **ICU と CCU**, 2010 ; 34: 119-124 (査読無)
- ③ Takumi Taniguchi, A Kurita, K Yamamoto, et al: Comparison of a cytokine adsorbing column and an endotoxin adsorbing column for the treatment of experimental endotoxemia. **Transfus Apher Sci** 2009; 40: 55-59 (査読有)

[学会発表] (計 10件)

- ① 谷口 巧, 多臓器不全に対するサイトカイン吸着療法の有用性、(シンポジスト) 第21回日本急性血液浄化学会、2010年10月23日、パシフィコ横浜(横浜市)

- ② Taniguchi T, Effects of cytokine absorbing therapy for endotoxin-induced experimental acute lung injury in rats. 10th the joint scientific congress of the KSCCM and JSICM, 2010.3.5, Hiroshima City Hall (Hiroshima) (Japan)

- ③ 谷口 巧, 急性呼吸不全に対するサイトカイン吸着療法の可能性(シンポジスト)、第37回日本集中治療医学会学術総会、2010年3月6日、広島市民会館(広島)

- ④ 谷口 巧, 急性呼吸不全に対するサイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法の有用性、第37回日本救急医学会総会、2009年10月29日、盛岡市民文化ホール(岩手)

- ⑤ 谷口 巧, エンドトキシンショックモデルに対するサイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法の有用性(シンポジスト)、第36回日本集中治療医学会学術総会、2009年2月27日、大阪国際会議場(大阪)

- ⑥ Taniguchi T, Comparison of a cytokine adsorbed column and an endotoxin adsorbed column for the treatment of experimental endotoxemia. 38th Critical Care Medicine Meeting, 2009.2.1, Nashville (USA)

- ⑦ Taniguchi T, The effects of direct hemoperfusion using a cytokine adsorbing column for endotoxin-induced experimental acute lung injury in rats. 38th Critical Care Medicine Meeting, 2009.2.1, Nashville (USA)

[図書] (計 1件)

- ① Takumi Taniguchi: Cytokine Adsorbing Columns. Suzuki H, Hirasawa H (eds): Acute Blood Purification. **Contrib Nephrol**. Basel, Karger, 2010, vol 166, pp

130-137. (査読有)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷口 巧 (TANIGUCHI TAKUMI)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号 : 30301196

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 研究協力者

栗田 昭英 (KURITA AKIHIDE)
金沢大学・医学系・助教
研究者番号 : 10507081