

A. 研究課題の概要

1. 肺病変修復過程促進に関する研究(須加原一博, 野口信弘, 西啓亨, 和泉俊輔)

重症呼吸不全の病変修復には、肺胞表面の再上皮化が不可欠であり、肺の繊維化をいかに防ぐかが重要である。肺胞II型上皮細胞はこの再上皮化に深く関与する。肺胞上皮細胞の増殖、肺サーファクタントの産生、分泌および肺水腫液吸収促進により、肺の炎症や繊維化が抑制できるとの仮定のもとに、肺胞II型上皮細胞の機能を研究し、多くの重要な研究成果をあげている。最近肺胞上皮細胞に特異的な増殖因子を見だし、この因子による肺障害の予防および治療の可能性を新しく展開するとともに、脳虚血障害の修復改善に関する研究へも進展させている。さらに、培養肺胞上皮細胞A549を用いて、エチルピルビン酸がTNF- α 誘導のNF- κ Bを抑制することを証明し、その機序解明および臨床応用へ向け研究を進展させている。

2. 人工呼吸による肺傷害発生の成因と治療法に関する研究(瀧上竜也, 照屋孝二, 須加原一博)

呼吸不全に対する人工呼吸は、生命維持のために集中治療では頻繁に行なわれる。しかし、人工呼吸そのものが、さらに肺傷害を起し多臓器不全の成因にも関与する可能性が指摘されている。人工呼吸の高濃度、過大な換気が全身性に過剰な炎症反応を惹起し、肺傷害や他の臓器障害の成因となっているとの仮説のもとに、酸素濃度、換気条件を緩和できる治療法を研究している。Nitric oxide (NO)の吸入療法や、体外式肺補助法(ECLA)により、換気・血流比不均等の改善、換気条件の緩和などにより、酸素化を改善すると共に、圧傷害などの予防と炎症の抑制を期待して、これら特殊治療法の安全な実施法の研究、効果発現機序の基礎的研究を進めている。

3. 一過性大動脈遮断後の虚血性脊髄障害の発生メカニズムに関する研究(垣花学, 齊川仁子, 瀧上竜也, 中村清哉, 井関 俊, 福田貴介, 須加原一博)

[実験モデル]ラットの大動脈を、フォガティーカーテールを用いて遮断する独自の脊髄虚血モデルを開発した。このモデルでは、10分間の大動脈遮断で両下肢の完全麻痺が生じる。

[くも膜下カテーテル埋め込み]ラットの大槽膜から腰髄膨大部近傍のくも膜下腔にカテーテルを挿入し、カテーテルの他端を頭頂部の皮下から体外に出して、慢性的くも膜下カテーテル埋め込みモデルの手技を確立している。この

方法によって、自由に行動している動物に対しても、非侵襲的に薬物をくも膜下腔に投与できるようになった。

[モルヒネくも膜下腔投与による虚血性脊髄障害の増悪作用のメカニズムに関する研究]

1) 脊髄虚血後の痙性対麻痺発症におけるGABA受容体の役割(中村清哉, 垣花学, 須加原一博)

2) 脊髄虚血後の痙性対麻痺発症におけるオピオイド受容体サブタイプの影響(垣花学, 大城匡勝, 神里興太, 瀧上竜也, 中村清哉)

[虚血性脊髄障害時の神経保護作用に関する研究]

AMPA receptor antagonistの虚血性脊髄障害の保護作用(垣花学, 須加原一博)免疫抑制剤(FK506)の虚血性脊髄障害の保護作用(垣花学, 須加原一博)これらの研究から、虚血後に起こる脊髄神経細胞死の成因におけるGABA受容体、オピオイド受容体の役割さらにAMPA受容体や免疫抑制剤の神経保護作用が明らかにされることが期待される。

4. 脊髄幹細胞を用いた臓器障害修復に関する研究(照屋孝二, 須加原一博)

ラット骨髄より組織幹細胞を分離培養し、数日間増殖させた後、BrdUラベルし、細胞を剥離して、静脈内投与する。数日後組織を取り出しBrdU染色を行い、幹細胞の分布状況を検索している。傷害肺および脊髄虚血部への分布を促進し、傷害抑制や修復促進について検索している。

5. 運動誘発電位(MEP)モニタリングに関する臨床・基礎的研究(垣花学, 齊川仁子, 中村清哉, 須加原一博)

術中の脊髄機能モニタリングとして、運動機能を反映しているといわれるMEPはその感受性・精度ともに従来のモニタリングと比較し優れていると報告されている。しかしながら、周術期の筋弛緩薬がそのモニタリングに影響を及ぼすため適切な投与方法を確立しなければならない。そこで臨床・基礎研究を計画しMEPモニタリングに及ぼす筋弛緩薬の影響を検討している。MEPは脊椎・脊髄手術時の脊髄機能モニタリングとしてその感受性・精度が高いためfalse-negativeが少ないと考えられており、そのため大動脈手術の際の脊髄機能モニタリングにも応用されている。しかしながら、上記の脊髄虚血モデルを用いた研究ではMEP波形が正常であるにもかかわらずその下半身麻痺を来すこと(false-negative)がある。この原因を脊髄病理組織学的に検討し解明している。

6. 先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia; CHD) の低形成肺に対する再生促進に関する研究(照屋孝二, 須加原一博)

CHD は、新生児呼吸不全の主たる原因の一つであり、死亡率も高い。その病態は、肺の低形成による胎児循環遅延 (Persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN) である。本研究は、実験的CHD に対し、胎生期早期から、肺形成促進を促すことができれば、CHDの予後を改善できるとの仮説のもとに進めている。これまでの著者らの研究成果から、肺胞上皮細胞増殖因子やビタミンA などの肺細胞促進物質を薬剤誘発CHD に対して、そのCHD 発生頻度や肺形成過程の変化などを検索し、CHD に対する効果を報告した。

7. 脊髄虚血後の痙性対麻痺に及ぼす α_2 アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用(瀧上竜也, 垣花学, 照屋孝二, 植村岳暁, 須加原一博)

強直(rigidity)と痙縮(spasticity)が特徴的な痙性対麻痺は、虚血性や外傷性の中樞神経障害の際しばしばみられる。胸部大動脈手術術後対麻痺の発症率は3~30%といわれるが、従来行われてきた開胸術を伴う直達手術を必要としない大動脈ステント内挿術の普及によって、これまでは経過観察されてきたハイリスクな患者への血管内治療が急増している。ステント内挿術においても対麻痺は重要な術後合併症である。痙性対麻痺では、下肢の屈曲が困難なため車椅子や乗用車など移動手段の利用に難渋し、痙攣による痛みは日常生活に支障をきたすので鎮痙は重要である。

痙性対麻痺にチザニジン(Tiz)が有効であるとの臨床報告があるが、Tiz は α_2 -アドレナリン受容体(AR)だけではなくイミダゾリン受容体(IR)に対しても親和性をもち、作用機序が十分に解明されているとは言い難い。

我々は独自に開発した定量的に痙性測定を行う装置 (Spasticity Meter) を用いて、脊髄虚血後に痙性対麻痺を来したラットに及ぼすTiz の鎮痙作用を確認した。免疫組織学的には、脊髄前角の α 運動ニューロンとその周囲の神経膠細胞に α_2 -AR の分布を確認し、Tiz の作用機序への神経膠細胞の関与も示唆された。Tiz の作用機序をさらに解明することによって、痙性対麻痺発症機序の解明と新たな治療法の確立に寄与することを目的とする。

B. 研究業績

原 著

- OI13001: Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Sakanashi M, Uchida T, Kina-Tanada M, (A) Kubota H, Arakaki K, Tanimoto A, Yanagihara N, Sakanashi M, Ohya Y, Masuzaki H, Ishiuchi S, Sugahara K, Tsutsui M. Long-term treatment with san'o-shashin-to, a kampo medicine, markedly ameliorates cardiac ischemia-reperfusion injury in ovariectomized rats via the

8. マウス遅発性脊髄障害への硫化水素吸入の治療効果(垣花学, 斎川仁子, 瀧上竜也, 照屋孝二, 須加原一博)

脊髄虚血性障害の研究は、脊髄虚血のみならず脊髄外傷にも応用できる。さらに脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルは、神経変性疾患と共通する神経障害機序を有するため、この分野の研究は広く臨床に貢献できる可能性がある。我々は、独自に開発したマウス脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルを用い、虚血後24 時間から行う硫化水素(H_2S)吸入が、この遅発性対麻痺の発生を著しく減少させることを発見した。我々は、このマウスモデルを用い H_2S 吸入による脊髄神経保護効果の機序について、病理組織学的、分子生物学的アプローチならびに遺伝子改変マウスを用いることにより解明することを目的とし、さらに臨床応用を目指している。

9. 虚血性脊髄障害に対するエピジェネティック的治療戦略(斎川仁子, 垣花学, 久保田陽秋, 須加原一博)

虚血・再灌流という強い刺激に対し、エピジェネティック制御系は様々な修飾を受け、それにより細胞の運命が決まると考えられている。我々は、マウス脊髄虚血モデルを用いアポトーシスが関与している遅発性対麻痺に、どのようにエピジェネティック制御系が関与しているのか、またエピジェネティック制御系に影響を及ぼす薬剤あるいは遺伝子改変マウスを用い遅発性対麻痺の治療を試みることに、さらに遅発性神経障害に対する創薬を目的とする。

10. 海外における活動

平成10年10月から垣花脩(平成14年退職, サンディエゴに在住)が留学して以来、垣花学, 笹良剛史, 徳嶺讓芳, 中村清哉, 瀧上竜也, 大城匡勝がカリフォルニア大学サンディエゴ校に留学し、それぞれ研究成果をあげてきた。平成13年12月末、徳嶺讓芳が帰国し、脊髄虚血障害に対する脊髄幹細胞の移入効果の研究を継続している。平成15年9月から平成17年6月まで中村清哉が、その後瀧上竜也が留学し、研究を発展させた。瀧上の後平成20年11月からは、大城匡勝が留学し、平成21年3月末帰国、研究結果をBr J Pharmaに掲載。平成24年12月末から神里が留学し共同研究を継続している。

redox-dependent mechanism. *Circ J* 77: 1827-1837 2013.

- OI13002: Noguchi N, Kondo Y, Maeda N, Higa-Nakamine S, Toku S, Maruyama J, Isohama Y, Kukita I, Sugahara K, Yamamoto H. Phosphorylation of epidermal growth factor receptor at serine 1047 by MAP kinase-activated protein kinase-2 in cultured lung epithelial cells treated with flagellin. *Arch Biochem Biophys* 529: 75-85, 2013. (A)

症例報告

- CD13001: 神里興太, 齋川仁子, 金城健太, 垣花 学, 須加原一博: ガムエラスティックブジーと気管支ファイバーを利用して経蝶形骨手術術後患者に対して経鼻挿管を行った1症例. *麻酔* 62: 1415-1418, 2013. (B)
- CD13002: 真玉橋由衣子, 呉屋太章, 北野紅美子, 野口信弘, 垣花 学, 須加原一博: 術中体位変換を行う環軸椎亜脱臼を有する慢性関節リウマチ患者の全身麻酔経験. *臨床麻酔* 37: 967-969, 2013. (B)
- CD13003: 西 啓亨, 宜野座到, 伊波 寛, 中原 巖, 垣花 学, 須加原一博: 先端肥大症患者の麻酔導入時, 経鼻マスク換気が有効であった1症例. *日本臨床麻酔学会誌* 33: 84-87, 2013. (B)
- CD13004: 佐久川陽子, 神里興太, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原一博: 挿管困難を認めたCoffin-Siris症候群患児に対しエアウェイスコープ小児用イントロックが有用であった1症例. *麻酔* 62(5): 589-591, 2013. (B)

総 説

- RD13001: 西 啓亨, 垣花 学, 須加原一博: 新しい筋弛緩回復薬 筋弛緩の拮抗は状況による. *日本臨床麻酔学会誌* 33: 200-204, 2013.
- RD13002: 垣花 学, 井関 俊, 中村清哉, 淵上竜也, 神里興太, 須加原一博: オピオイドは虚血性脊髄障害を増悪させる. *日本臨床麻酔学会誌* 33: 386-391, 2013.
- RD13003: 淵上竜也, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原一博: HAMILTON-G5: Adaptive support ventilation (ASV™). *日本呼吸療法医学会誌「人工呼吸」*30: 4-11, 2013.
- RD13004: 垣花 学, 野口信弘: 遅発性脊髄神経細胞死の発生機序に迫る!. *麻酔* 62: s38-43, 2013.

国際学会発表

- PI13001: Fukuda T, Iseki S, Kakinohana M, Takayama C, Matsushita M. A New Model of Global Cerebral Ischemia in Mice. 2013 annual meeting of American Society of the Anesthesiologists, San Francisco, U.S.A. October 12-16, 2013.
- PI13002: Nishi H, Kitano K, Taira S, Kakinohana M, Sugahara K. Skeletal Muscle Mass Serves as an Index of a Neuromuscular Junction Blocking Agent Dose. 2013 annual meeting of American Society of the Anesthesiologists, San Francisco, U.S.A. October 12-16, 2013.
- PI13003: Kinjo T, Madanbashi Y, Izumi S, Oshiro M, Sugahara K. Noradrenaline Does Not Impair Postoperative Renal Function in Endovascular Stent Graft Repair. 2013 annual meeting of American Society of the Anesthesiologists, San Francisco, U.S.A. October 12-16, 2013.

国内学会発表

- PD13001: 金城健太, 神里興太, 照屋孝二, 淵上竜也, 垣花 学, 須加原一博: Engstrom Carestation を用いた食道癌患者の術後呼吸管理. 第38回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2013. 3. 16.
- PD13002: 野口信弘, 近藤 豊, 前田紀子, 仲嶺(比嘉)三代美, 徳 誠吉, 久木田一朗, 須加原一博, 山本秀幸: 培養肺胞上皮細胞でのフラジェリン処理によるEGF受容体のリン酸化反応. 日本生化学会九州支部例会, 佐賀, 2013. 5. 18-19.
- PD13003: 垣花 学: 遅発性脊髄神経細胞死の発生機序に迫る! 日本麻酔学会第60回大会, 札幌, 2013. 5. 23-25.

- PD13004: 金城健大, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花 学, 須加原一博: 食道癌手術における術後呼吸商変化と抜管時期に関する後ろ向き検討 “食道癌術後の呼吸商変化は抜管時期を予測できるか?”. 日本麻酔学会第 60 回大会, 札幌, 2013. 5. 23-25.
- PD13005: 照屋孝二, 呉屋太章, 福地綾乃, 眞玉橋由衣子, 垣花 学, 須加原一博: 当施設の mini-tracheostomy 施行患者の抜管基準と NPPV の検討. 日本麻酔学会第 60 回大会, 札幌, 2013. 5. 23-25.
- PD13006: 西 啓亨, 平良すみれ, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原一博: 筋肉量と筋弛緩薬ロクロニウムの作用発現時間・作用持続時間との関連に関する検討. 日本麻酔学会第 60 回大会, 札幌, 2013. 5. 23-25.
- PD13007: 麩山勇, 垣花学, 平良すみれ, 北野紅美子, 宮田裕史, 須加原一博: 喉頭展開時の喉頭視野における McGrath 喉頭鏡と Machintosh 型喉頭鏡との比較. 日本麻酔学会第 60 回大会, 札幌, 2013. 5. 23-25.
- PD13008: 野口信弘, 金城健大, 神里興太, 中村清哉, 垣花 学, 須加原一博: 癒着胎盤に対する Intra-aortic balloon occlusion (IABO) の有用性と問題点—当院における過去 6 年間の IABO 7 症例の検討—. 日本麻酔学会第 60 回大会, 札幌, 2013. 5. 23-25.
- PD13009: 幾世橋美由紀, 西 啓亨, 大久保潤一, 垣花 学, 須加原一博: 甲状腺全摘後に頸部腫脹をきたし, 再手術を行った一症例. 第 10 回麻酔科学サマーセミナー, 沖縄, 2013. 6. 28-30.
- PD13010: 照屋孝二, 北野紅美子, 瀧上竜也, 垣花 学, 須加原一博: 肺動脈血栓内膜摘除術の人工心肺離脱時からの NO 吸入が有効だった 1 例. 日本集中治療医学会 第 23 回九州地方会, 宮崎, 2013. 7. 6
- PD13011: 比嘉達也, 中村清哉, 安部真教, 大久保潤一, 須加原一博: 脳脊髄液減少症に対するブラッドパッチの効果と術前検査所見の検討. 日本ペインクリニック学会第 47 回大会, 埼玉, 2013. 7. 13-15.
- PD13012: 麩山 勇, 中村清哉, 比嘉達也, 安部真教, 須加原一博: 頸部硬膜外ブロック, 星状神経節ブロックより持続腕神経叢ブロックが有効であった上肢 CRPS の 1 症例. 日本ペインクリニック学会第 47 回大会, 埼玉, 2013. 7. 13-15.
- PD13013: 金城健大, 比嘉達也, 中村清哉, 安部真教, 須加原一博: 持続腕神経叢ブロックが有効であった CRPS の一症例. 日本ペインクリニック学会第 47 回大会, 埼玉, 2013. 7. 13-15.
- PD13014: 町田紀昭, 安部真教, 呉屋太章, 大城匡勝, 須加原一博: 子宮びまん性海綿状血管腫を合併した帝王切開術に対する全身麻酔. 第 39 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2013. 8. 31.
- PD13015: 根波朝陽, 大久保潤一, 西 啓亨, 垣花 学, 須加原一博: 遺伝性血管浮腫の麻酔経験. 第 39 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2013. 8. 31.
- PD13016: 呉屋太章, 西 啓亨, 齊川仁子, 垣花 学, 須加原一博: 維持血液透析および脳梗塞既往のある褐色細胞腫患者の麻酔経験. 第 39 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2013. 8. 31.
- PD13017: 林 美鈴, 瀧邊 誠: メトクロプラミド投与により錐体外路症状を呈した一例. 第 39 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2013. 8. 31.
- PD13018: 西 啓亨, 垣花 学, 須加原一博: 筋肉量は, 筋弛緩薬投与量の指標となる可能性がある. 第 39 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2013. 8. 31.
- PD13019: 根波朝陽, 大久保潤一, 西 啓亨, 垣花 学, 須加原一博: 遺伝性血管浮腫の一例. 九州麻酔科学会第 51 回大会, 熊本, 2013. 9. 7.
- PD13020: 呉屋太章, 西 啓亨, 齊川仁子, 垣花 学, 須加原一博: 脳梗塞既往のある維持透析患者における腹腔鏡下褐色細胞腫摘出術の麻酔経験. 九州麻酔科学会第 51 回大会, 熊本, 2013. 9. 7.

- PD13021: 北野紅美子, 桃原志穂, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花 学, 須加原一博: 経肺熱希釈法による肺血管外水分量モニタリングが有用だった重症熱傷に合併した ARDS の一例. 九州麻酔科学会第 51 回大会, 熊本, 2013. 9. 7.
- PD13022: 須加原史子, 西 啓亨, 垣花 学, 須加原一博: 経食道心エコーで発見された乳頭状弾性線維腫の 2 症例. 日本心臓血管麻酔学会第 18 回大会, 北九州, 2013. 9. 27-29.
- PD13023: 久保田陽秋, 北野紅美子, 中村清哉, 和泉俊輔, 垣花 学, 須加原一博: 献腎移植後 23 日目に急性心筋梗塞を発症した 1 例. 日本心臓血管麻酔学会第 18 回大会, 北九州, 2013. 9. 27-29.
- PD13024: 和泉俊輔, 久保田陽秋, 差波ゆい子, 根波朝陽, 町田紀昭, 垣花 学, 須加原一博: 胸部ステントグラフト内挿術の術後に対麻痺を認めた 3 症例. 日本心臓血管麻酔学会第 18 回大会, 北九州, 2013. 9. 27-29.
- PD13025: 林 美鈴, 野中信一郎, 比嘉久栄, 福元千尋, 川端徹也, 與座浩次: ロピバカインの偶発的にも膜下腔持続投与が原因と疑われる馬尾症候群の 1 例. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13026: 西 啓亨, 福田貴介, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原一博: ラオス人民共和国での麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13027: 大久保潤一, 伊波明子, 伊波 寛, 中原 巖, 垣花学 , 須加原一博: スガマデックスによるアナフィラキシーショックの 1 例. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13028: 和泉俊輔, 中村清哉, 大久保潤一, 比嘉達也, 安部真教, 須加原一博: 気管ステント 8 症例の緩和ケア的検討. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13029: 西 啓亨, 宜野座到, 伊波 寛, 中原 巖, 垣花 学, 須加原一博: 先端巨大症患者の麻酔導入時, 経鼻マスク換気が有効であった 1 症例. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13030: 桃原志穂, 野口信弘, 宮田裕史, 須加原一博: 予定帝王切開術中に高血圧, 急性肺水腫を来した 1 症例. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13031: 田所貴弘, 比嘉久栄, 川端徹也, 與座浩次, 垣花 学, 須加原一博: 高度肥満を合併した成人右室二腔症の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13032: 差波ゆい子, 金城健大, 久保田陽秋, 齊川仁子, 垣花 学, 須加原一博: 治療抵抗性の特発性血小板減少性紫斑病及び子宮筋腫合併妊娠の帝王切開術症例. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13033: 北野紅美子, 呉屋太章, 野口信弘, 垣花 学, 須加原一博: 挿管困難が予想された Klippel-Feil 症候群の小児へのエアウェイスコープが有用であった 1 例. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13034: 呉屋太章, 野口信弘, 垣花 学, 須加原一博: プロピオン酸血症・急性発作をきたしている症例の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会, 金沢, 2013. 11. 1-3.
- PD13035: 幾世橋美由紀, 照屋孝二, 瀧上竜也, 中村清哉, 垣花 学, 須加原一博: 電気的除細動(DC)抵抗性の無脈性心室頻拍(VT)に対しアミオダロンが著効した一症例. 日本蘇生学会第 32 回大会, 東京, 2013. 11. 8-9.
- PD13036: 福田貴介, 垣花 学, 須加原一博: 全脳虚血再灌流モデルマウスに対する Nitrite 投与による脳保護効果. 日本蘇生学会第 32 回大会, 東京, 2013. 11. 8-9.
- PD13037: 山本秀幸, 近藤 豊, 野口信弘, 仲嶺三代美, 前田紀子, 徳 誠吉, 磯濱洋一郎, 久木田一朗, 須加原一博: レジオネラ肺感染症におけるフラジェリンの II 型肺胞上皮細胞に対する影響. 日本肺サーファクタント・界面医学会第 49 回学術研究会, 東京, 2013. 11. 16.

PD13038: 林 美鈴, 野口信弘, 齊川仁子, 須加原一博: 脳動静脈奇形破裂による脳出血をきたした妊婦の帝王切開の麻酔経験. 第 117 回日本産科麻酔学会学術集会, 東京, 2013. 11. 30.

