

## A. 研究課題の概要

### 1. 肺病変修復過程促進に関する研究 (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- $\alpha$ 誘導のNF- $\kappa$ 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(照屋孝二, 淵上竜也, 神里興太)

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。一酸化窒素(Nitric oxide: NO)の吸入療法や、体外式肺補助法(Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)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傷害の発生メカニズムに関する研究(垣花学, 淵上竜也, 大城匡勝, 神里興太)

[ラット虚血性脊髄障害モデル]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傷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(垣花学, 大城匡勝, 淵上竜也)

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, 淵上竜也)

【虚血性脊髄傷害時の神経保護作用に関する研究】

1)AMPA receptor antagonistの虚血性脊髄傷害の保護作用(垣花学)

2)免疫抑制剤(FK506)の虚血性脊髄傷害の保護作用(垣花学)

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. 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, 大城匡勝, 神里興太, 中村清哉)

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ている。

### 5. 脊髄虚血後の痙性対麻痺に及ぼす $\alpha_2$ アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用(淵上竜也, 垣花学, 照屋孝二, 大城匡勝)

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枢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 $\alpha_2$ -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た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 $\alpha$  運動ニューロンとその周囲の神経膠細胞に $\alpha_2$ -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。

#### 6. 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, 淵上竜也, 照屋孝二)

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<sub>2</sub>S)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<sub>2</sub>S 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。

#### 7. ラット虚血性脊髄障害への一酸化窒素吸入の治療効果(垣花 学, 神里興太, 田所貴弘)

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、ラット虚血性脊髄障害モデルを用いNO吸入による脊髄神経保護効果の可能性について、病理組織学的、分子生物学的、電気生理学的アプローチを用いることにより解明することを目的とし、さらには臨床応用を目指している。

#### 8. 敗血症に対する抗炎症性ガス分子を用いた治療の可能性(照屋孝二, 垣花学, 神里興太, 淵上竜也)

抗炎症作用を期待し、低濃度の硫化水素吸入の効果を検討している。動物モデルとしては細胞外毒素腹腔内投与モデルを用い検討している。敗血症によりもたらされる高サイトカイン血症とそれに引き続き発症する全身性炎症症候群のコントロールのために硫化水素吸入を検討しており、至適投与のタイミングや至適吸入濃度等について生存率や肺・肝臓をはじめとした組織の細胞障害度などを指標として評価する計画である。

#### 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(垣花 学, 照屋孝二, 中村清哉, 久保田陽秋)

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7年に平良豊が留学して以来、垣花学,垣花脩,笹良剛史,徳嶺讓芳,中村清哉, 淵上竜也,大城匡勝,神里興太がカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)に留学し、それぞれ研究成果をあげてきた。平成15年9月から平成17年6月まで中村清哉が、その後淵上竜也が留学し、異常運動の機序と治療に関して研究を発展させた。淵上の後平成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平成27年3月に帰国後も脊髄損傷後の異常運動抑制と機能回復に関してUCSDと共同研究を継続している。

## B. 研究業績

### 著 書

- BD14001 安部真教, 垣花学: 脊髄損傷(不安定脊椎)の麻酔管理. 神経麻酔 Q&A, 内野博之 (B)  
(編), 189-198, 総合医学社, 東京, 2014.
- BD14002 淵上竜也: 新しい人工呼吸. 麻酔科学レビュー2014, 天羽敬祐(編), 252-259, 総合 (B)  
医学社, 東京, 2014.

### 原 著

- OI14001 Kakinohana M. What should we do against delayed onset paraplegia following TEVAR? (A)  
J Anesth. 28: 1-3, 2014.

OI14002 Oda Y, Kakinohana M. Introduction of ERAS<sup>®</sup> program into clinical practice: from preoperative management to postoperative evaluation : Opening remarks. J Anesth. 28: 141-2, 2014. (A)

OD14001 野口信弘, 和泉俊輔, 神里興太, 中村清哉, 垣花学, 須加原一博. 癒着胎盤に対する大動脈バルーン閉塞(IABO)の有用性と問題点 当院における IABO 7 症例の検討. 麻酔 63: 1334-8, 2014. (B)

#### 症例報告

CD14001 桃原志穂, 和泉俊輔, 齊川仁子, 宮田裕史, 垣花学, 須加原一博. 重症敗血症性ショックを経尿道的尿管結石破碎術直後に発症した1症例. 麻酔: 63, 692-5, 2014. (B)

#### 総説

RI14001 Yamamoto H, Higa-Nakamine S, Noguchi N, Maeda N, Kondo Y, Toku S, Kukita I, Sugahara K. Desensitization by different strategies of epidermal growth factor receptor and ErbB4. J Pharmacol Sci. 124: 287-93, 2014. (A)

RI14002 Kakinohana M. Protective effects of anesthetics on the spinal cord. Curr Pharm Des. 20: 5744-50, 2014. (A)

RD14001 大城匡勝, 須加原一博. 術中クライシスと外科的アプガースコア. 麻酔: 63, 262-8, 2014. (B)

#### 国際学会発表

PI14001 Sashinami Y, Fuchigami T, Madanbashi Y, Teruya K, Kakinohana M, Sugahara K. Adaptive Support Ventilation (ASV) Can Give Appropriate Ventilation to Patients with Various Respiratory Function After Cardiovascular patients. Anesthesiology 2014 annual meeting, October 11-15 2014, San Francisco, USA

PI14002 Iseki S, Fukuda T, Kakinohana M, Sugahara K. Dietary Nitrite Supplementation Can Enhance Collateral Network and Improve Neurological Outcome After Spinal Cord Ischemia in Rat. Anesthesiology 2014 annual meeting, October 11-15 2014, San Francisco, USA

PI14003 Nishi H, Okubo J, Kakinohana M, Sugahara K. The efficiency of skill training for medical students in the clinical training of anesthesiology. Westen Group on Educational Affairs Regional conference 2014 March 23-25, Hawaii, USA

PI14004 Kamizato K, Kakinohana O, Mazur C, Marsala M. Spinal injury-induced spasticity in complete Th9 transection model in rats: modulation by spinal glycine transporter 2 antisense oligonucleotide. Neuroscience November 15-19 2014, Washington DC, USA

#### 国内学会発表

PD14001 垣花学. 大血管手術と運動誘発電位, 脳脊髄液ドレナージ 多施設共同研究とマニュアル作成に向けて 脊髄保護におけるCSFDならびにMEP. 日本心臓血管麻酔学会第19回学術大会, 2014年9月20-22日, 大阪

PD14002 差波ゆい子, 神里興太, 照屋孝二, 眞玉橋由衣子, 瀧上竜也, 須加原一博. Adaptive support ventilation(ASV)中の一回換気量(Vt)に術前呼吸機能が及ぼす影響. 日本麻酔科学会第61回学術集会, 2014年5月15-17日, 横浜

PD14003 田所貴弘, 福元千尋, 川端徹也, 與座浩次, 垣花学, 須加原一博. 小児における循環血流量の指標としてのStroke Volume Variationの有用性の検討. 日本麻酔科学会第61回学術集会, 2014年5月15-17日, 横浜

- PD14004 西啓亨, 大久保潤一, 垣花学, 須加原一博. 麻酔科臨床実習における skill training の有用性. 第 46 回日本医学教育学会大会 in Wakayama, 2014 年 7 月 18-19 日, 和歌山
- PD14005 平山千佳, 芝田正道, 小田正美, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花学. 低体重児の PE における FFP 透析の工夫. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, 2014 年 6 月 12-15 日, 神戸.
- PD14006 平山千佳, 芝田正道, 小田正美, 瀧上竜也, 照屋孝二, 神里興太, 垣花学, 須加原一博. 低体重児の血漿交換療法(PE)における新鮮凍結血漿(FFP)透析法の有用性, 第 41 回日本集中治療医学会学術集会, 2014 年 2 月 27 日-3 月 1 日, 京都
- PD14007 桃原志穂, 林美鈴, 和泉俊輔, 垣花学, 須加原一博. 当院における胸部大動脈ステント内挿術と術後対麻痺の検討. 日本心臓血管麻酔学会 第 19 回学術大会, 2014 年 9 月 20-22 日, 大阪
- PD14008 桃原志穂, 野口信弘, 中村清哉, 垣花学. 抜管後に肺水腫を来たした腹部大動脈人工血管置換術の 1 症例. 日本蘇生学会 第 33 回大会, 2014 年 12 月 5-6 日, 静岡
- PD14009 照屋孝二, 北野紅美子, 幾世橋美由紀, 呉屋太章, 久保田陽秋, 瀧上竜也, 垣花学, 須加原一博, 左心室補助措置と右心室補助装置 - 膜型人工肺を導入し, 集学的治療により救命し得た, 劇症型心筋炎の一症例. 第 41 回日本集中治療医学会学術集会, 2014 年 2 月 27 日-3 月 1 日, 京都
- PD14010 金城健大, 西啓亨, 垣花学. 肺胞蛋白症に対する全身麻酔下肺胞洗浄においてボリュームパラメータ(EV-1000)をモニタリングして周術期管理を行った一例. 日本臨床麻酔学会 第 34 回大会, 2014 年 11 月 1-3 日, 東京
- PD14011 林美鈴, 垣花学. STOP! 舌咬傷 MEP の合併症を考える, 第 11 回麻酔科学サマーセミナー, 2014 年 6 月 27-29 日, 沖縄
- PD14012 幾世橋美由紀, 福島聡一郎, 工藤倫之, 富加見昌隆, 瀧上竜也, 照屋孝二, 垣花学, 須加原一博. EVAHEART 植込み術後に発症した敗血症に早期のエンドトキシン吸着療法が有効だった一例. 第 41 回日本集中治療医学会学術集会, 2014 年 2 月 27 日-3 月 1 日, 京都
- PD14013 幾世橋美由紀, 瀧上竜也, 福島聡一郎, 野口信弘, 照屋孝二, 垣花学, 稲福斉, 国吉幸男, 須加原一博. EVAHEART 植込み術後に発症した敗血症に, エンドトキシン吸着療法などの集学的治療が有効だった一例. 第 117 回沖縄県医学会, 2014 年 6 月 1 日, 沖縄
- PD14014 小池奈央, 根波朝陽, 町田紀昭, 中村清哉, 久保田陽秋, 垣花学. 手術終了後に静脈性に出血した頸部腫瘍患者の麻酔経験. 九州麻酔学会第 52 回大会, 2014 年 9 月 6 日, 福岡
- PD14015 小池奈央, 中村清哉, 垣花学. 手術終了後に静脈性出血し, 緊急開創止血術をおこなった頸部腫瘍患者の麻酔経験. 臨床麻酔学会 第 34 回大会, 2014 年 11 月 1-3 日, 東京
- PD14016 福田貴介, 垣花学, 須加原一博. 新しい全脳虚血再灌流モデルマウス. 第 18 回日本神経麻酔・集中治療研究会, 2014 年 4 月 18-19 日, 沖縄
- PD14017 久保田陽秋, 垣花学, 須加原一博, 筒井正人. 中大脳動脈閉塞脳梗塞モデルにおける一酸化窒素合成酵素の役割: 一酸化窒素合成酵素系完全欠損マウスでの検討. 第 18 回日本神経麻酔・集中治療研究会, 2014 年 4 月 18-19 日, 沖縄

- PD14018 井関俊, 福田貴介, 垣花学, 須加原一博. 非障害性短時間脊髄虚血後モルヒネ誘発痙性対麻痺の発生機序にオートファジーが関与する. 第 18 回日本神経麻酔・集中治療研究会, 2014 年 4 月 18-19 日, 沖縄
- PD14019 町田紀昭, 中村清哉, 大久保潤一, 安部真教, 比嘉達也, 須加原一博. 神経ブロック拒否で鎮痛困難な三叉神経痛患者に対するガンマナイフの適応経験. 第 32 回九州ペインクリニック学会, 2014 年 2 月 15 日, 福岡
- PD14020 小池奈央, 根波朝陽, 中村清哉, 久保田陽秋, 垣花学. 手術終了後に静脈性に出血し, 緊急開創止血術をおこなった頸部腫瘍患者の麻酔経験. 第 41 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2014 年 8 月 30 日, 沖縄
- PD14021 金城健大, 西啓亨, 垣花学. 全身麻酔下肺胞洗浄においてボリュームパラメータ (EV-1000) を使用し周術期管理を行った一例. 第 41 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2014 年 8 月 30 日, 沖縄
- PD14022 野口信弘. プロポフォール使用に関するアンケート調査結果. 第 41 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2014 年 8 月 30 日, 沖縄
- PD14023 田所貴弘, 呉屋太章, 垣花学. ドレッシングフィルムを用いた硬膜外カテーテル固定方法に軟組織接合用接着剤(アロンアルファ A)を加えることの有効性に関するランダム化並行群間比較試験. 第 41 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2014 年 8 月 30 日, 沖縄

