

琉球大学
大学院医学研究科・医学部・附属病院
研究概要

平成27年

麻醉科学講座

Annual Report on Research Activity
by

Graduate School of Medicine, Faculty of Medicine,
and University Hospital, University of the Ryukyus

2015

琉球大学大学院医学研究科・医学部・附属病院

GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE, FACULTY OF
MEDICINE, AND UNIVERSITY HOSPITAL,
UNIVERSITY OF THE RYUKYUS

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 $\text{TNF-}\alpha$ 誘導の NF- κB 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、さらに肺傷害を起こ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、フォガティーカテーテ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いえない。

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 $\alpha 2$ -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_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。

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、徳嶺譲芳、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進展させた。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

- BD15001: 淵上竜也: 新しい人工呼吸. 麻酔科学レビュー2015, 天羽敬祐(編), 引用頁(初頁-終頁), 総合医学社, 東京, 2015. (B)

原著

- OI15001: Fukuda T, Kakinohana M, Takayama C, Matsushita M, Sugahara K. Dietary supplementation with sodium nitrite can exert neuroprotective effects on global cerebral ischemia/reperfusion in mice. J Anesth. 29: 609-17, 2015. (A)
- OI15002: Nishi H, Maeda N, Izumi S, Higa-Nakamine S, Toku S, Kakinohana M, Sugahara K, Yamamoto H. Differential regulation of epidermal growth factor receptor by hydrogen peroxide and flagellin in cultured lung alveolar epithelial cells. Eur J Pharmacol. 5: 133-42, 2015. (A)
- OI15003: Corleto JA, Bravo-Hernández M, Kamizato K, Kakinohana O, Santucci C, Navarro MR, Platoshyn O, Cizkova D, Lukacova N, Taylor J, Marsala M. Thoracic 9 Spinal Transection-Induced Model of Muscle Spasticity in the Rat: A Systematic Electrophysiological and Histopathological Characterization. PLoS One. 29: e0144642, 2015. (A)
- OD15001: 田所貴弘, 淵辺誠, 小渡有一郎, 垣花学, 3種類のディスポーザブル持続注入装置に付属するPCA装置の定量的検証. 麻酔: 64, 1206-1210, 2015. (B)

症例報告

- CD15001: 安部真教, 中村清哉, 比嘉達也, 大久保潤一, 垣花学. 有痛性糖尿病性神経障害の (B)

治療に伴い低血糖の頻度が増加した1例. 日本ペインクリニック学会誌: 22, 533-536, 2015.

- CD15002: 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 (B)
し, 緊急開創止血術を行った頸部腫瘍患者の麻酔経験. 臨床麻酔: 39, 521-522, 2015.
- CD15003: 西啓亨, 照屋孝二, 淵上竜也, 垣花学, 須加原一博. 肺結核に罹患した妊婦に対す (B)
る心肺蘇生経験. 日本集中治療学会誌: 22, 61-62, 2015.
- CD15004: 新垣かおる, 神里興太, 照屋孝二, 淵上竜也, 伊波寛, 合志清隆, 垣花学, 須加原 (B)
一博. ブドウ糖初期分布容量(initial distribution volume of glucose, IDVG)が減
圧症の水分管理に有用であった1例. 日本集中治療学会誌: 22, 141-142, 2015.
- CD15005 林美鈴, 野口信弘, 斎川仁子, 垣花学, 須加原一博. 脳動静脈奇形破裂による脳出 (B)
血をきたした妊婦の帝王切開術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌: 35, 177-181,
2015.

総説

- RD15001: 田所貴弘, 垣花学. [麻酔薬の薬物動態・薬力学と年齢] フェンタニルの薬物動態・薬 (B)
力学と年齢. 臨床麻酔: 39, 1255-1264, 2015.
- RD15002: 田所貴弘, 垣花学. 小児における動的指標の現在地. 臨床麻酔: 39, 579-588, 2015. (B)
- RD15003: 和泉俊輔, 垣花学. [麻酔科医に必要な脳神経モニタリング] 心臓外科領域での MEP. (B)
麻酔: 64, 486-493, 2015.
- RD15004: 淵上竜也. INTELLiVENT-ASVを用いた心臓大血管手術後の人工呼吸ウィーニング, 日 (B)
本臨床麻酔学会誌: 35, 686-693, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Marsala M, Miyanohara A, Kamizato K, Juhas S, Navarro M. R, Marsala S, Juhasova (B)
J, Lukacova N. Potent spinal parenchymal AAV9-mediated gene delivery by subpial
injection in adult rats and pigs. Neuroscience2015, October 17-21 2015, Chicago,
USA.
- PI15002: Strnadel J, Carromeu C, Marsala S, Juhas S, Juhasova J, Kamizato K, Yoshizumi (B)
T, Navarro M. R, Corleto J. A, Giessinger J, Alamri A. M, Platoshyn O, Miyanohara
A, Motlik J, Bui J, Muotri A. R, Kato T, Marsala M. Spinal transplantation of
porcine autologous induced pluripotent stem cell-derived neural precursors into
naïve and chronic spinal trauma-injured minipigs: Long-term survival,
differentiation and safety study. Neuroscience2015, October 17-21 2015,
Chicago, USA.
- PI15003: Yoshizumi T, Kamizato K, Platoshyn A, Strnadel J, Corleto J. A, Alamri A. M, (B)
Navarro M. R, Giessinger J, Marsala S, Marsala M. A potent time-dependent
suppression of muscle spasticity by spinal-intrathecal delivery of glycine
transporter 1 inhibitor (sarcosine) in rat complete thoracic 9 transection
model. Neuroscience2015, October 17-21 2015, Chicago, USA.
- PI15004: Kamizato K, Kakinoahana M, Mazur C, Marsala M. Modulation of Chronic Spinal (B)
Injury-induced Muscle Spasticity By Spinal GLYT2 Silencing. Anesthesiology2015,
October 24-28, San Diego, USA.

国内学会発表

- PD15001: 平山千佳, 神里興太, 淵上竜也, 照屋孝二, 小田正美, 垣花学. 多種のモダリティを併用し短期集中的にサイトカイン除去を試みた幼児のマクロファージ活性化症候群(MAS). 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15002: 小池奈央, 福島聡一郎, 幾世橋美由紀, 林美鈴, 小田浩央, 真玉橋由衣子, 照屋孝二, 淵上竜也, 垣花学, 須加原一博. 完全クローズドシステム『INTELLiVENT-ASV(IV-ASV)』を用いた心臓大血管手術後の人工呼吸ウィーニング. 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15003: 照屋孝二, 幾世橋美由紀, 淵上竜也, 垣花学. 沖縄型家族性神経原性筋萎縮症患者人工呼吸 weaning に横隔膜電氣的活動のモニターが有用であった一例. 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15004: 喜屋武裕治, 大嶺栄輝, 知念瑩, 上原泉, 糸嶺京子, 古謝安子, 照屋孝二, 淵上竜也, 垣花学. ICUにおける人工呼吸器関連肺炎予防バンドル定着への介入と評価. 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15005: 山本慧, 淵上竜也, 桃原志穂, 照屋孝二, 池宮城秀一, 垣花学. 血管内治療後に気管支内出血を合併した末梢性肺動脈狭窄症の一症例. 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15006: 真玉橋由衣子, 神里興太, 中村清哉, 平山千佳, 垣花学. 人工呼吸器回路コンプライアンスが換気量に与える影響 人工肺シミュレーションと臨床へのフィードバック. 日本臨床麻酔学会第35回大会, 2015年10月21日-23日, 横浜.
- PD15007: 屋嘉比智麻紀, 照屋孝二, 垣花学. Ehlers-Danlos 症候群(EDS)患者の全身麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第35回大会, 2015年10月21日-23日, 横浜.
- PD15008: 日名太一, 真玉橋由衣子, 小田浩央, 淵上竜也, 垣花学. 開頭術後の周術期人工呼吸器での動脈血中二酸化炭素管理において INTELLiVENT-ASVTM が有用だった一例. 日本臨床麻酔学会第35回大会, 2015年10月21日-23日, 横浜.
- PD15009: 垣花学. 脊髄保護の過去, 現在そして未来へ. 日本心臓血管麻酔学会第20回学術大会, 2015年10月9日-11日, 福岡.
- PD15010: 西啓亨, 垣花学, 須加原一博. 持続筋弛緩モニタリングにて管理した重症筋無力症患者の僧帽弁形成術の1症例. 日本心臓血管麻酔学会第20回学術大会, 2015年10月9日-11日, 福岡.
- PD15011: 垣花学. 心臓血管麻酔と脳脊髄低侵襲モニター その限界, ピットフォールを知り使いこなそう 経頭蓋的運動誘発電位モニタリングのピットフォール. 日本心臓血管麻酔学会第20回学術大会, 2015年10月9日-11日, 福岡.
- PD15012: 大久保潤一, 比嘉達也, 中村清哉, 安部真教, 垣花学. 脳槽シンチグラフィーで脳脊髄液減少症を疑われた18症例の精神症状, 社会的要因, 画像所見とブラッドパッチ効果の検討. 日本心臓血管麻酔学会第20回学術大会, 2015年10月9日-11日, 福岡.
- PD15013: 垣花学. 毒を以て毒を制す! 生体内ガス分子の可能性. 日本小児科学会学術集会第118回, 2015年4月17日-19日, 大阪.

- PD15014: 中村清哉, 大久保潤一, 比嘉達也, 安部真教, 垣花学. 脳脊髄液減少症でブラッドパッチを行った18症例の検討. 日本ペインクリニック学会第49回大会, 2015年7月23日-25日, 大阪.
- PD15015: 田所貴弘, 垣花学. 循環血液量減少の検知に関するStroke Volume Variationの小児における有用性. 第26回日本臨床モニター学会, 2015年5月15日~16日, 札幌.
- PD15016: 垣花学. 亜酸化窒素による神経保護効果. 日本麻酔学会第62回学術集会, 2015年5月28日-30日, 神戸.
- PD15017: 小田浩央, 新垣かおる, 西啓亨, 垣花学. バルーン大動脈弁形成術後2日目に緊急で大動脈弁置換術を行った1症例. 第42回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015年3月14日, 沖縄.
- PD15018: 田所貴弘, 垣花学. レミフェンタニルによる瞳孔径の変化. 第42回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015年3月14日, 沖縄.
- PD15019: 日名太一, 真玉橋由衣子, 神里興太, 照屋孝二, 淵上竜也, 垣花学. INTELLiVENT-ASV™が開頭術後の人工呼吸で動脈血中二酸化炭素管理に有用だった一例. 第43回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015年8月29日, 沖縄.
- PD15020: 真玉橋由衣子, 神里興太, 平山千佳, 中村清哉, 垣花学. 呼吸器回路を変更した際の換気状態シミュレーション. 第43回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015年8月29日, 沖縄.
- PD15021: 和泉俊輔, 西啓亨, 福地綾乃, 垣花学. 経大腿動脈アプローチによる経カテーテル大動脈弁留置術の麻酔経験. 第43回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015年8月29日, 沖縄.
- PD15022: 渡邊洋平. フランクフルト大学整形外科病院における神経ブロック研修の報告. 第43回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015年8月29日, 沖縄.
- PD15023: 中村清哉, 比嘉達也, 安部真教, 垣花学. オピオイドを導入された慢性疼痛患者にオピオイド減量を行った3例. 第43回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015年8月29日, 沖縄.
- PD15024: 神里興太. 特別企画「ASA・ESAの楽しみ方」サンディエゴのみどころ. 日本臨床麻酔学会第35回大会, 2015年10月21日-23日, 横浜.
- PD15025: 神里興太. シンポジウム「Topics of Neuroscience in Anesthesiology」グリシンは脊髄障害後の異常運動を抑制できるか〜ラットモデルによるグリシントランスポーター遺伝子ノックダウン〜, 2015年4月10日-11日, 岐阜.
- PD15026: 和泉俊輔. PBLD「急性大動脈解離手術の麻酔」日本麻酔科学会第62回学術集会, 2015年5月28日-30日, 神戸.