




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・(論)	第 号	氏 名	松 本 重 清
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	小 野 克 重	
	副査氏名	門 田 淳 一	
	副査氏名	川 原 克 信	

論文題目

The impact of oxidative stress levels on the clinical effectiveness of sivelestat in treating acute lung injury: an electron spin resonance study.

(急性肺傷害の治療において酸化ストレスの程度がシベレスタットの臨床的効果に与える影響：電子スピン共鳴法を用いた研究)

論文掲載誌名

The Journal of Trauma

論文要旨

シベレスタットは、高度侵襲に伴い、活性化された好中球から放出されるエラスターゼを阻害することにより肺傷害を軽減するが、その効果に関する見解は一致していない。この理由は活性化好中球からは大量の活性酸素種も放出され、いわゆる酸化ストレスが生じて肺傷害を助長しているが、シベレスタット投与開始時の酸化ストレスの程度が症例によって異なっているからではないかと推察される。大量の活性酸素種を中和するために、生体内で最も速く反応する抗酸化物質はアスコルビン酸で、その血中濃度は劇的に変化する。アスコルビン酸の低下の程度が大きいほど、より過剰な酸化ストレスが生じているとされるが、従来の信頼性の高い測定法である高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC）ではかなりの時間を要するのが難点である。そこで、本研究は電子スピン共鳴（以下 ESR）装置にて dimethyl sulfoxide（以下 DMSO）を添加した血清のアスコルビン酸ラジカル（以下 AFR/DMSO）が極めて短時間で検出できることに注目した。血清 AFR/DMSO は ESR 装置の標準マーカーのラジカル強度に対する比として算出し、定量的に評価することが可能である。この方法により、シベレスタットの効果を投与前にリアルタイムで予測できるかどうかを検討した。開心術を施行された 25 症例において、麻酔導入直後、手術終了直後、術後 1 日目に採血し、遠心後、速やかに ESR 装置にて血清 AFR/DMSO を測定、残りの血清は凍結保存し、後に HPLC にてアスコルビン酸濃度を測定、両者の関係を調べた。また、ICU 入室時に急性肺傷害と診断された 36 症例を、シベレスタット投与により酸素化や胸部 X 線写真上の浸潤影が改善した群（以下反応群）18 症例と改善しなかった群（以下無反応群）18 症例に分けて、投与前と投与終了時の血清 AFR/DMSO を測定し、比較検討した。AFR/DMSO とアスコルビン酸濃度には有意な正の相関を認めため、AFR/DMSO 測定により短時間でアスコルビン酸濃度を推定することが可能となった。また、急性肺傷害症例の AFR/DMSO ($n=36, 0.215 \pm 0.074$) は、健常人 ($n=18, 0.500 \pm 0.065$) よりも有意に低下 ($p < 0.0001$)、さらに、シベレスタット投与前の AFR/DMSO は反応群 (0.278 ± 0.035) よりも無反応群 (0.151 ± 0.038) で有意に低下した。急性肺傷害症例では種々のレベルで酸化ストレスが生じているが、投与前の AFR/DMSO がより低値、すなわち、酸化ストレスがより過剰な場合、シベレスタットの効果は減弱した。

本研究は、ESR 装置を用いた AFR/DMSO の測定により、リアルタイムで酸化ストレスを評価する方法を確立したものであり、この方法を用いれば、投与前にシベレスタットの効果を予測することが可能であることを示した意義ある研究であり、審査委員の合議により本研究は学位論文に値するものであると判断した。

学 位 論 文 要 旨

氏名 松本 重清

論 文 題 目

The impact of oxidative stress levels on the clinical effectiveness of sivelestat in treating acute lung injury: an electron spin resonance study

(急性肺傷害の治療において酸化ストレスの程度がシベレスタットの臨床的効果に与える影響：電子スピン共鳴法を用いた研究)

要 旨

緒言

シベレスタットは、高度侵襲に伴い、活性化された好中球から放出されるエラスターゼを阻害することにより肺傷害を軽減するが、その効果に関する見解は一致していない。この理由として、活性化好中球からは大量の活性酸素種も放出され、いわゆる酸化ストレスが生じて肺傷害を助長しているが、シベレスタット投与開始時の酸化ストレスの程度が症例によって異なっているからではないかと推察した。大量の活性酸素種を中和するために、生体内で最も速く反応する抗酸化物質はアスコルビン酸で、その血中濃度は劇的に変化する。アスコルビン酸の低下の程度が大きいほど、より過剰な酸化ストレスが生じているとされるが、従来の信頼性の高い測定法である高速液体クロマトグラフィー(以下 HPLC)ではかなりの時間を要するのが難点である。そこで、われわれは、電子スピン共鳴(以下 ESR)装置にて、dimethyl sulfoxide(以下 DMSO)を添加した血清のアスコルビン酸ラジカル(以下 AFR/DMSO)が極めて短時間で検出できることに注目した。血清 AFR/DMSO は ESR 装置の標準マーカーのラジカ

ル強度に対する比として算出し、定量的に評価することが可能である。この方法により、シベレスタットの効果を投与前にリアルタイムで予測できるかどうかを検討した。

研究対象及び方法

まず、開心術を施行された 25 症例において、麻酔導入直後、手術終了直後、術後 1 日目に採血し、遠心後、速やかに ESR 装置にて血清 AFR/DMSO を測定、残りの血清は凍結保存し、後に HPLC にてアスコルビン酸濃度を測定、両者の関係を調べた。また、ICU 入室時に急性肺傷害と診断された 36 症例を、シベレスタット投与により酸素化や胸部 X 線写真上の浸潤影が改善した群（以下反応群）18 症例と改善しなかった群（以下無反応群）18 症例に分けて、投与前と投与終了時の血清 AFR/DMSO を測定し、比較検討した。

結果及び考察

AFR/DMSO とアスコルビン酸濃度には有意な正の相関を認めたため、AFR/DMSO 測定により短時間でアスコルビン酸濃度を推定することが可能となった。また、急性肺傷害症例の AFR/DMSO ($n=36$, 0.215 ± 0.074) は、健常人 ($n=18$, 0.500 ± 0.065) よりも有意に低下 ($p < 0.0001$)、さらに、シベレスタット投与前の AFR/DMSO は、反応群 (0.278 ± 0.035) よりも無反応群 (0.151 ± 0.038) で有意に低下した。よって、急性肺傷害症例では、種々のレベルで酸化ストレスが生じているが、投与前の AFR/DMSO がより低値、すなわち、酸化ストレスがより過剰な場合、シベレスタットの効果は減弱した。

結語

ESR 装置を用いた AFR/DMSO の測定により、リアルタイムで酸化ストレスを評価する方法を確立した。この方法を用いれば、投与前にシベレスタットの効果を予測することが可能であることが示唆された。