

第41回 日本血栓止血学会学術集会

ランチオンセミナー 2

血管内皮の保護と治療戦略 アルブミン, アンチトロンビンの意義

日時 2019. 6 / 20 (木) 12:50~13:40

会場 第5会場
三重県総合文化センター 文化会館棟 1F レセプションルーム

座長

内場 光浩 先生

熊本大学病院 輸血・細胞治療部 助教

演者

中島 芳樹 先生

浜松医科大学医学部 麻酔・蘇生学講座 教授

血管内皮の保護と治療戦略 アルブミン, アンチトロンビンの意義

中島 芳樹

浜松医科大学医学部麻酔蘇生学講座

血管内皮上にはグリコカリックスと呼ばれる、厚さ0.02-1 μ mの薄いゲル層が存在するが、今世紀に入ってから急速にその構造と意義についての理解が進み、重症敗血症や様々な炎症反応に対する治療戦略を考える上で非常に重要な存在となっているのは周知の通りである。グリコカリックスは主として糖タンパク(glycoprotein)およびコアプロテインと呼ばれるプロテオグリカンに陰性電荷を帯びたグリコサミノグリカン(glycosaminoglycans, GAGs)が結合し、ヒアルロン酸がそれらの構造物を被覆するような形で存在する“multicomponent layer”として存在している。代表的なコアプロテインの一つであるsynde-can-1は近年グリコカリックスの破壊度を示すマーカーとして敗血症やDICの重症度の判定目的に臨床でも評価が行われるようになってきた。

グリコカリックスの生理学的意義については今世紀に入ってから精力的に研究が行われ、急速にその意義が解明されている。現在考えられている機能としては、①血管バリア機能の調節、②循環血液量の調節、③血管内での円滑な血球細胞の移動、④NOを介した血管平滑筋の調節機能、⑤血管内皮細胞の保護、⑥炎症反応および凝固能の調節などが解明されつつある。

グリコカリックス層は非常に脆弱であり、様々な要因によって血管内皮から脱落する。虚血再灌流障害、hypervolemia、敗血症および炎症性サイトカイン、高血糖などがグリコカリックスの脱落(shedding)をきたす。グリコカリックス層の破壊により毛細血管からのリーク、浮腫形成、炎症反応の促進、血小板の血管壁粘着、などが続発する。最近では通常の内臓手術や高エネルギー外傷、そして熱中症などでも内皮の傷害が起こることが知られており、特に人工心肺を用いた心臓手術では人工心肺を用いない手術と比較して前述のマーカーの値が大きく上昇する。1度脱落を起こしたグリコカリックスが血管内皮上で元のサイズに戻るにはある程度時間がかかることが報告されており、いかに脱落を予防するか、そして修復を促すような物質を解明することが今後の治療のターゲットとなる可能性が高い。

血管内皮の保護として臨床上、高血糖を避ける、循環過負荷を防ぐことなどが重要と思われるが、近年出血性ショックに対する輸液の戦略としてアルブミン濃度の維持が重要といわれているほか、動物実験レベルでは糖質ステロイド、アンチトロンビン、TNF α 阻害薬、アロプリノールなどの抗酸化物質がグリコカリックスの保護に有効であるという報告が見られる。また虚血再灌流障害による心機能の低下をpre-/post-conditioning作用によって保護する吸入麻酔薬にも強い保護効果が期待されている。そのほかグリコカリックスの構成成分であるヒアルロン酸、生体膜を構成する脂質の代謝産物であるS-1-P(sphingosine-1-phosphate)の投与も回復を促進すると報告されている。血漿中のアルブミン濃度を保つことは非常に重要である。アルブミンの低下そのものがグリコカリックス層の菲薄化あるいはsheddingに関与するという報告は多数ある。Torresらはラット出血性ショックモデルにおいて蘇生の輸液を晶質液(生理食塩水、乳酸リンゲル)、5%アルブミン、FFP(凍結血漿)と比較し、5%アルブミン群で晶質液群と比較してグリコカリックスの分解産物および血管壁の白血球の接着が有意に低いことを報告している。またJacobらは膠質液(HES200/0.5およびHES450/0.7)と5%アルブミンの比較で後者が冠血管のズリ応力(shear stress)をより保つことで血流を維持したことからアルブミン輸液およびアルブミン濃度の維持の重要性を強調している。また生理的な抗凝固・抗炎症作用を持つアンチトロンビンはIbaらによって精力的に研究され、グリコカリックスの保護に大きな役割を持つことが明らかにされつつある。

今回の講演ではグリコカリックスを破壊する病態及びその保護に焦点を定めた上で特にアルブミン、そしてアンチトロンビンの意義を臨床的な観点から考察を行ってみたい。