

氏名	白鳥 徹 <small>しろとり とおる</small>
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 837号
学位授与年月日	令和 4年 12月 19日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid) と周術期の血行動態に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 五味 玲 (委員) 教授 荻尾 七臣 教授 讚井 将満 教授 丹羽 康則

論文内容の要旨

1 研究目的

5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid: 5-ALA) は光学的診断を利用した手術に利用される。脳神経外科領域において初めて臨床応用され、その後、泌尿器科の経尿道的膀胱腫瘍切除術に活用された。しかし、5-ALA (20 mg/kg) を内服した泌尿器科患者にしばしば低血圧が発生した。更なるその低血圧は重症化した。一方で、先行する脳神経外科患者における 5-ALA の臨床応用において、低血圧はほとんど目立たなかった。脳神経外科手術への 5-ALA 導入の際には気が付かれなかった理由も含め、その低血圧の機序は不明である。

先行研究において、5-ALA と、高血圧、降圧剤、全身麻酔などの因子と相乗的降圧作用が確認されたが、低血圧の機序に踏みこんだ探索的研究はなかった。5-ALA は Protoporphyrin IX (PPIX) を経て鉄と結合しヘム蛋白へと代謝される。5-ALA 代謝にはそれに見合った鉄が必要である。体内鉄の多くはヘモグロビン (Hb) 鉄であり、赤血球の多い患者は豊富な体内鉄を持っている可能性が高い。しかし、5-ALA 誘発性血行動態変動を血液検査と関連付けた研究は無い。

本研究は、臨床経験した重症低血圧症例を踏まえ、5-ALA 誘発性低血圧の要因を探索するものである。しかし、5-ALA 誘発性血行動態変動を詳細に調べた研究がなく、脳神経外科患者と泌尿器科患者を一緒に解析して良いかどうか判断する必要性を感じた。そこで、脳神経外科患者と泌尿器科患者の 5-ALA 誘発性血行動態変動に違いがあるかどうかを、5-ALA の内服群 (5-ALA 群) と非内服群 (対照群) で評価することにした (研究 I)。引き続き、泌尿器科患者における 5-ALA による血圧変動とヘマトクリット (Ht) との関連性を追求した (研究 II)。

2 研究方法

研究 I :

神経膠腫が疑われて腫瘍摘出術が実施された脳神経外科患者 (2014年1月から2021年3月) と経尿道的膀胱腫瘍切除術が実施された泌尿器科患者 (2018年8月から2020年12月) を抽出した。光学的診断支援手術が予定された患者は、入室3時間前に 5-ALA 20 mg/kg を内服した。抽出された患者の適格性を審査して、5-ALA 群と対照群に分類した。血圧値を収集する時間帯を

設定した。脳神経外科患者においては、早朝、入室前、麻酔開始前、手術前半、手術後半、及び術後とした。泌尿器科患者においては、早朝、入室前、麻酔開始前、手術中、術後早期、術後後期とした。それぞれの時間帯における収縮期血圧 (SBP) の最小値に合わせて、拡張期血圧 (DBP) と心拍数 (HR) を記録した。手術当日早朝の値は基準値とした。術前術後の血行動態変動の累積発生率は、SBP においては基準値からの 20%低下とし、また、HR は 20%の増加として記録した。主解析は、手術当日の 5-ALA 群と対照群の血行動態変動 (SBP、DBP、及び HR の時系列変動) の比較とした。副解析として血行動態の群内変動、群間変動、及び血行動態変動の累積発生率の比較とした。

研究 II

研究 I に引き続き、泌尿器科患者に限定した解析を実施した。解析因子は、収縮期血圧とした。研究 I の時間帯に加え翌日朝を設定し、血圧を記録した。血圧変動は手術当日の早朝血圧を基準値とした変化率を用い、Ht 値との相関性を評価した。主解析として、血圧変動率に、Ht と 5-ALA の交互作用があるかを評価した。副解析として、血圧変動率と Ht の相関関係が有意なものであるかをそれぞれ解析した。

3 研究成果

研究 I

5-ALA 誘発性血行動態変動は、脳神経外科患者においては不明瞭で、泌尿器科患者においては明瞭であった。

脳神経外科患者は、5-ALA 群に 17 症例、対照群に 16 症例が分類された。5-ALA 群では、手術時間が有意に長く、出血量が有意に多かった。主解析の交互作用は、SBP 変動、DBP 変動、及び HR 変動において有意ではなかった。5-ALA 群と対照群の間の群間変動も有意ではなかった。また、血圧低下の累積発生率や脈拍増加の累積発生率の Kaplan-Meier curve も有意な違いはなかった。

泌尿器科患者は、5-ALA 投与群 26 名、と対照群 97 名であった。5-ALA 群において、赤血球がやや多い傾向であった。全身麻酔を選択した患者が 5-ALA 群で多く、昇圧剤と輸液負荷が必要な患者が 5-ALA 群で多かった。主解析の交互作用は、SBP、DBP で有意であった。5-ALA 群における低血圧は入室前から観察され、5-ALA 投与約 9 時間後においても観察された。HR 変動は入室前と術後において、5-ALA 群において有意に高い心拍数が観察された。血圧低下の累積発生率や脈拍増加の累積発生率の Kaplan-Meier curve からも、有意な違いが確認できた。

研究 II

研究 I から続く解析により、泌尿器科患者において 5-ALA 誘発性血圧変動と Ht の関連性を観察できた。

設定した時間帯のうち、術後早期を除き、5 つの時間帯で有意な交互作用が検出された。また、5-ALA 群では、全ての時間帯で血圧変動は Ht と有意な負の相関関係であった。一方、対照群においては、血圧変動と Ht の相関関係は観察できなかった。

4 考察

5-ALA で前処置された泌尿器科患者は、前処置を受けていない患者よりも周術期血圧が有意に低かったが、脳神経外科患者においては5-ALAの血行動態に与える影響は明瞭ではなかった。また、5-ALAを投与された泌尿器科患者において、血圧変動はHtと有意な負の相関関係にあることが分かった。

脳神経外科領域からは重度の5-ALA誘発性低血圧の症例報告がなく、一方で、泌尿器科領域では重度の低血圧症例が報告されている。原因は不明であるが、脳神経外科患者と泌尿器科手術患者の患者背景に起因する違いが影響していると考えられ、5-ALAの血行動態を解析するうえでは、泌尿器科患者と脳神経外科患者は分けて検討した方が良い。

泌尿器科患者に注目すると、Htが高いほど、5-ALA誘発性血行動態変動が大きかった。Hbに含まれる鉄は常にリサイクルされている。リサイクルされる鉄総量はHtレベルに依存すると推測される。従って、Htが高ければ、5-ALAの代謝に利用され得る鉄も供給されやすく、その結果、ヘム蛋白も多く産生されると考えられる。ヘム代謝の活性化と血行動態変動には関連がある。5-ALA投与後の血管内皮では一酸化窒素(nitric oxide: NO)が増加する。NO合成酵素(NO synthase: NOS)はヘム存在下で機能性二量体を形成する。5-ALAはヘムを誘導し活性型NOSを増加させ、NO産生と血管弛緩に関与している可能性がある。

本研究結果は、5-ALA、PPIX、ヘムなどを測定していないが、5-ALA誘発性血行動態は患者背景の影響を受け、更にヘム代謝との関連性を間接的に示していると考えられる。

5 結論

5-ALA誘発性血行動態は5-ALA代謝過程と関連があると考えられる。Htと5-ALA誘発性血行動態の関連性はヘム代謝の関与を疑わせる。5-ALAは新しい降圧メカニズムを持っている可能性があり、患者背景に基づいた5-ALAの薬物動態の追求は、5-ALA誘発性血行動態をより詳細にできると思われる。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は、術中蛍光診断で脳神経外科手術及び泌尿器科手術で用いられる5-アミノレブリン酸(5-ALA)使用患者の低血圧の臨床経験から、5-ALAによる低血圧出現について脳腫瘍(神経膠腫)手術患者と深達度の浅い膀胱癌患者での比較をおこない、泌尿器科患者では血圧低下を来し、脳外科患者では見られないことを見だし、さらに泌尿器科患者で5-ALA使用患者と非使用患者での比較で、術前ヘマトクリット値が高い場合に血圧が低下しやすいことを見いだした。

5-ALA使用患者での血圧低下とヘマトクリット値との関係を示した研究は初めてであり、新規性があり独創的で学問的意義がある。5-ALAの代謝産物であるプロトポルフィリンIXと鉄代謝・ヘムとの関連を示唆する結果として重要である。

ただし血圧低下の現象は証明したものの、その機序については検討できておらず、今後の課題である。今回の論文では、これまでの文献や基礎データをもとに考察し、ヘム蛋白増加とNO産

生に関連付けてその機序について推論している。この証明をしていくことが、今後さらなる発展につながると考えられる。

以上、臨床経験をもとにした疑問を追求し、研究につなげ、新規性のある結果を出しており、今後の発展の余地もある。論文審査の結果としては合格と考える。

試問の結果の要旨

術中蛍光診断に用いられる 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 使用患者の低血圧の臨床経験から、課題を抽出して研究を計画し、5-ALA による低血圧出現が脳外科患者では見られないのに対し泌尿器科患者では血圧低下をきたしやすいことを見だし、さらに泌尿器科患者で 5-ALA 使用患者と非使用患者での比較を行った結果、術前ヘマトクリット値が高い場合に血圧が低下しやすいことを見だした、という研究の流れを、非常にわかりやすく発表できていた。

審査員からの質疑は主に以下の 2 点であった。

①ヘマトクリット値が高い患者で 5-ALA 使用による低血圧が起こる機序をどう考えるのか？

②脳外科患者で血圧低下が見られない理由は？泌尿器科患者で行ったヘマトクリット値と低血圧の関係を脳外科患者では行っていないのか？

①については、ヘマトクリット高値の場合、鉄の量が多くプロトポルフィリン IX が鉄によりヘムに変換しやすくなりこのヘム産生の増加が血圧低下に関与している可能性を NO との関連などで推測しているとの回答であった。

②については脳腫瘍と膀胱腫瘍の腫瘍量の差で代謝されるプロトポルフィリン IX の量の差によるものと予想していることと、脳外科患者ではヘマトクリット値と血圧変化の検討はしていないとの回答であった。

①については文献検索も十分行い、基礎研究データもあわせて推察しており、その様々な可能性についてきちんと学位論文に追加すればよりよいと考えられた。②の検討についても、またその他も検討課題がいくつか審査員から提案があったが、これは今後の研究課題として発展的に継続できるものであると考えられた。

発表は理論的で整然とまとめられており、質問に対しても十分な知識とデータで真摯に回答しており、試問の結果も合格と判断した。