

【背景】

近年外傷や敗血症など高度な侵襲を受けた重症患者に対しては、外科的治療を含む初期診療とそれに続く ICU における集中治療が必要となるが、経過中に栄養状態が悪化して転帰不良となる症例をしばしば経験する。したがって、それらを克服する適切な栄養管理が、患者治療の屋台骨として重要と言える。実際、救急・集中治療における栄養管理のガイドラインがいくつも作成され臨床で実践されているが、その詳細に関しては不明瞭な部分が多いのが現状である。一方侵襲時における運動介入の効果については、近年敗血症患者に対して ICUAW 予防のための早期リハビリとして意義があるとする報告があるが、急性期の運動介入が代謝や生存率に与える効果についての報告はない。ここで PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator-1 α)という因子に着目した。PGC-1 α は栄養代謝に重要な役割を果たし、脂質代謝改善作用があるとされている。また PGC-1 α の発現は運動により活性化されると言われている。さらに興味深いことに、PGC-1 α は LPS(lipopolysaccharide)によって抑制されるということがいくつかの文献で示されている。そこで、重症敗血症急性期に PGC-1 α を活性化するような介入、すなわち運動介入が敗血症時の脂質代謝を上昇させ栄養状態を改善し、その結果生存率改善などの治療的効果を有するのではないかと仮説を立て、実験を行った。

【方法】

C57BL/6 マウスに種々の用量の LPS を投与して敗血症モデルを作成し、対照群(生食のみ)低用量群(1mg/kg)、中用量群(5mg/kg)、高用量群(10mg/kg)の 4 群に分けた(n=15-16)。さらに各群を安静群と運動群に分け(各群 n=7-8)、運動群にはトレッドミルによる低強度の運動(速度 12m/min、傾斜 0°、時間 30 分、初日は 8 時間ごとに 1 日 3 回、2 日目以降は明期に 1 日 2 回の合計 7 回)を課した。これら計 8 群の生存率と生体反応の測定、および呼気ガス分析による間接熱量測定を 72 時間連続で行い、脂質酸化量を算出した。さらに、内因性脂肪の利用状態を評価するために LPS 投与から 72 時間後に精巣上体脂肪を採取し、重量を測定した。血漿および肝臓のケトン体および脂質濃度も測定した。また LPS 投与から 16 時間後の肝臓から RNA およびタンパク質を抽出し、定量 PCR およびウエスタンブロットにて PGC-1 α の発現を測定した。

【結果】

まず生存率の変化では、高用量-安静群は 50%が死亡したのに対し運動群は 100%が生存し、有意差をみとめた(p<0.05)。間接熱量測定では、安静時の脂質酸化量は敗血症群において LPS 投与から 16 時間後をピークに低下していたが、いずれも運動により上昇する傾向をみとめた。高用量群において死亡マウスの脂質酸化量は生存マウスより有意に低く、脂質代謝と生存率の相関が示唆された。精巣上体脂肪重量は、安静時には敗血症の重症度に応じた増加を示したが、いずれの群も運動により低下をみとめた。血漿および肝臓のケトン体および脂質濃度はいずれも運動により上昇していた。すなわち、敗血症時には内因性脂肪の利用が低下するが運動により上昇するということが示唆された。PGC-1 α の mRNA 発現も同様

に、安静時には敗血症重症度に応じた抑制を示したが($p<0.001$)、運動により著明な活性化をみとめた($p<0.05$)。タンパク質発現においても同様の変化を示した。すなわち、敗血症時には PGC-1 α 発現が抑制されるが運動により活性化されるということが示唆された。

【考察】

以上の結果から示唆されるメカニズムを示す。まず重症敗血症時に安静状態であると PGC-1 α が抑制され、脂質酸化量と内因性脂肪利用が低下した結果、栄養状態が悪化し転帰不良となる。一方運動介入すると PGC-1 α が活性化され、脂質酸化量と内因性脂肪利用が上昇した結果、栄養状態が維持され転帰が改善する。すなわち、敗血症急性期の運動が病態そのものに対する治療的効果を持つ可能性があるということが示唆され、これは画期的な知見であると思われる。しかし循環動態不安定な重症患者を運動させることは危険も伴うため、運動以外に PGC-1 α を活性化する他の介入方法を検討し、研究を進める必要がある。特に神経筋電気刺激(NMES)に運動と同様の治療的効果がある可能性がある。

【結語】

LPS 誘発敗血症急性期の低強度運動が、PGC-1 α 発現刺激を介してマウスの脂質代謝と生存率を改善することを示した。