

## 論文内容の要旨

Dexmedetomidine administration might exacerbate acute kidney injury, while midazolam might have a postconditioning effect: a rat model of lipopolysaccharide-induced acute kidney injury

ラット LPS 敗血症モデルにおいて、デクスメデトミジン投与は腎障害を増悪し、ミダゾラム投与は腎機能を保護する

日本医科大学大学院医学研究科 疼痛制御麻酔科学分野  
大学院生 秦 彬子

Journal of Nippon Medical School 第 90 卷 第 5 号 (2023 年 10 月号) 掲載

## 【背景】

敗血症は急性腎障害（AKI）の全症例の40～50%を占め、死亡率は60%に上昇する。AKI病態における重要な要素には、炎症と過剰な免疫反応の誘導、微小循環障害、壊死やアポトーシス/ミトコンドリア損傷を含む細胞死があり、これらは toll-like receptor 4/ nuclear factor  $\kappa$  B（NF  $\kappa$  B）活性化経路を通じて腎臓を含む主要な臓器障害につながる可能性がある。NF  $\kappa$  B は、敗血症などの炎症反応の急性期における調節因子として広く知られている。リポ多糖（LPS）誘発敗血症モデルにおいて、デクスメデトミジンとプロポフォールは、NF  $\kappa$  B 経路の活性化を阻害し、酸化ストレス反応や腫瘍壊死因子  $\alpha$ （TNF  $\alpha$ ）の産生を減少させる。これらの先行研究は、敗血症の発症前に麻酔薬を投与した動物実験であり、プレコンディショニング効果を示すものであった。敗血症性 AKI 発症後の麻酔薬のポストコンディショニング効果については、このような臨床的状況の方がはるかに一般的であるにもかかわらず、いまだ不明である。本研究では、敗血症性 AKI モデルラットにおけるデクスメデトミジン、ミダゾラム、プロポフォールのポストコンディショニング効果を、NF  $\kappa$  B 活性化経路に着目して調査・比較することを目的とした。

## 【方法】

雄 Wistar ラット（体重  $295\text{ g} \pm 9.7\text{ g}$ ）48 匹に LPS（ $8.3\text{ mg/kg}$ ）または生理食塩水を腹腔内投与した。24 時間後、ラットを特定の麻酔薬投与群：C、コントロール（麻酔薬なし）；D、デクスメデトミジン（ $5\ \mu\text{ g/kg/h}$ ）；M、ミダゾラム（ $0.6\text{ mg/kg/h}$ ）；または P、プロポフォール（ $10\text{ mg/kg/h}$ ）（各  $n=6$ ）に割り付け、6 時間曝露した。

鎮静度は rat grimace scale で評価し、非観血的血圧と脈拍を測定した。血清クレアチニン（Cr）と血清シスタチン C（CysC）の ELISA 測定、腎サンプルでのウェスタンブロッティング、腎尿細管・糸球体での蛍光免疫染色を行った。Tukey 検定にて  $p<0.05$  を有意とした。

## 【結果】

麻酔薬間で鎮静度、血圧、脈拍、およびウェスタンブロッティングでの有意差は見られなかった。

LPS 投与群のうち、D 群では腎機能障害の悪化が認められた（L-C vs L-D：Cr、 $P=0.002$ 、効果量（ $\eta^2$ ） $=0.83$ ；CysC、 $P=0.004$ 、 $\eta^2=0.71$ ）のに対し、M 群では腎機能の改善が認められた（L-C vs L-M：Cr、 $P=0.009$ 、 $\eta^2=0.55$ ）。P 群では腎機能に有意差は見られなかった。

腎尿細管の蛍光免疫染色では、D 群では nuclear factor  $\kappa$  B（NF  $\kappa$  B）と inhibitor of  $\kappa$  light polypeptide gene enhancer in B-cell kinase  $\beta$ （IKK  $\beta$ ）の発現増加が認められた（L-C vs L-D：NF  $\kappa$  B、 $P=0.002$ 、 $\eta^2=0.75$ ；phospho-NF  $\kappa$  B、 $P=0.018$ 、 $\eta^2=0.66$ ）、（L-C vs L-D：IKK  $\beta$ 、 $P=0.002$ 、 $\eta^2=0.59$ ；phospho-IKK  $\alpha/\beta$ 、 $P=0.004$ 、 $\eta^2=0.59$ ）のに対し、M 群では NF  $\kappa$  B 発現の低下を示した（L-C vs L-M：NF  $\kappa$  B、 $P=0.003$ 、 $\eta^2=0.55$ ；phospho-NF  $\kappa$  B、 $P=0.013$ 、

$\eta^2=0.46$ )。P 群ではいずれも有意差は見られなかった。

#### 【考察】

本研究では、LPS 誘発敗血症性 AKI 発症後に静脈麻酔薬を投与した場合の影響を、NF $\kappa$ B 経路に着目して比較した。デクスメデトミジン投与は NF $\kappa$ B 経路の活性化を介して AKI を悪化させたが、ミダゾラム投与は腎尿細管における NF $\kappa$ B 経路の活性化を抑制することにより AKI を緩和した。プロポフォール投与は LPS 誘発 AKI に特に影響を及ぼさなかった。本研究により、敗血症性 AKI モデルラットにおいて、同一条件下で上記の麻酔薬の腎作用に差があることが明らかになった。

デクスメデトミジンは用量依存的に腎髄質の酸素化および腎血流量を低下させる可能性があること、さらに組織低酸素は IKK と NF $\kappa$ B の両方を活性化することが報告されており、本研究でも、LPS 誘発敗血症の発症後にデクスメデトミジンを投与したことで、同様に腎髄質の酸素化および腎血流量が低下し、このような結果が引き起こされた可能性がある。しかし、局所的な腎酸素化は本研究では測定されていないため、これらの問題を明らかにするにはさらなる研究が必要である。

ミダゾラムは、ヒトマクロファージにおける NF $\kappa$ B 経路の活性化を抑制し、炎症メディエーターを減少させることが報告されており、本研究でも腎組織における IL-6 発現が有意に減少することが RT-qPCR 解析による補足実験にて確認できた。これらの結果は、LPS 誘発敗血症発症後にミダゾラムを投与することで、腎尿細管における NF $\kappa$ B 活性化の抑制を介して炎症反応が抑制され、敗血症性 AKI が緩和された可能性を示唆している。

#### 【結論】

本研究により、NF $\kappa$ B 経路を介してデクスメデトミジン投与は敗血症性 AKI を悪化させる可能性がある一方、ミダゾラムは腎機能を維持する可能性が示された。