

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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巻 第5号 (2023年10月号) 掲載

敗血症は急性腎障害（AKI）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 κ B (NF κ 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。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 κ 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 α (TNF α) 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。一方、敗血症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いまだ不明である。本研究では、敗血症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 κ 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。

雄 Wistar ラットに LPS(8.3mg/kg)または生理食塩水を腹腔内投与し、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 μ g/kg/h）；M、ミダゾラム（0.6 mg/kg/h）；または P、プロポフォール（10 mg/kg/h）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。

各麻酔薬間で鎮静度、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が、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のに対し、M 群では腎機能の改善が認められた。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 NF κ B と inhibitor of κ light polypeptide gene enhancer in B-cell kinase β (IKK β) の発現増加が認められたのに対し、M 群では NF κ B 発現

の低下を示した。P群ではいずれも有意差は見られなかった。

本研究では、LPS誘発敗血症発症後に静脈麻酔薬を投与した場合の影響を、NFκB経路に着目して比較した。デクスメデトミジン投与はNFκB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NFκB経路の活性化を抑制することによりAKIを緩和した。

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。NFκB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。

第二次審査においては、ラットモデルに対する各麻酔薬投与量の決定法について、IL-6などほかのサイトカインの体内動態について、各麻酔薬の腎以外の作用部位と効果について、本結果の臨床応用への方略について、また、LPSを用いたラットモデルの特性について等、幅広い質疑が行われたが、いずれも的確な回答がなされた。

本研究は、敗血症モデル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、NFκB活性化経路に着目して比較した初めての研究であり、実臨床の患者集中治療管理における課題を基礎的研究にて解決した有意義な研究であるという結論がなされた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。