



Dexmedetomidine preserves the endothelial glycoalyx and improves survival in a rat heatstroke model

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小林, 賢輔 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003553

博士（医学） 小林 賢輔

論文題目

Dexmedetomidine preserves the endothelial glycocalyx and improves survival in a rat heatstroke model

（ラット熱中症モデルにおいてデクスメデトミジンは血管内皮グリコカリックスを保護し生存率を改善する）

論文の内容の要旨

[はじめに]

α_2 アドレナリン受容体作動薬であるデクスメデトミジン（Dexmedetomidine: DEX）は敗血症モデルで抗炎症作用を有し、生存率を改善するが、熱中症についてはわかっていない。熱中症モデルにおけるデクスメデトミジンの生存率への影響及び血管内皮グリコカリックス保護作用について検討した。

[材料ならびに方法]

本研究は浜松医科大学動物実験委員会の承認を得て行った。10 - 12 週齢のオスのウィスターラットに対しペントバルビタールを用いて全身麻酔を行い、気管挿管後、大腿動静脈にルートを確保し、動脈圧と脈拍数と直腸温を測定した。偽手術（SHAM）群、生理食塩水（Normal saline solution: NSS）群、DEX 群に無作為に割付し、SHAM 群は 37°C に保温し、NSS 群、DEX 群は自作の加温加湿装置を用いて高温多湿環境（気温 40°C、相対湿度 60%）に維持した。高温多湿環境への暴露開始時を 0 分とし、120 分後までの生存率を比較した（各群 n=9）。0 分から全群に 10 ml/kg/h の生理食塩水の輸液を行い、DEX 群ではデクスメデトミジンを 5 mcg/kg/h で投与した。また、同様に熱中症モデルを作成し、収縮期血圧が 80 mmHg 未満になった時点で終了とし、シンデカン 1 の血中濃度の測定と、透過型電子顕微鏡を用いて心筋毛細血管の血管内皮グリコカリックスの厚みの測定を行った（各群 n=6）。心筋の固定には硝酸ランタンとグルタルアルデヒドを用いた。測定結果は平均±標準偏差で表記した。統計は生存率については Kaplan-Meier 法とログランクテストを用い、その他は t 検定と一元配置分散分析を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

[結果]

生存率は SHAM 群が 100%、NSS 群が 22%、DEX 群が 89% で、NSS 群と比較して DEX 群で有意に生存率が改善した。シンデカン 1 の血中濃度は SHAM 群が 0.6 ± 1.3 ng/ml、NSS 群が 9.7 ± 5.9 ng/ml、DEX 群が 2.1 ± 3.4 ng/ml で、NSS 群と比較して DEX 群で有意に低かった。血管内皮グリコカリックスの厚みは SHAM 群が 0.40 ± 0.07 μ m、NSS 群が 0.20 ± 0.03 μ m、DEX 群が 0.38 ± 0.08 μ m で、NSS 群と比較して DEX 群で有意に厚かった。

[考察]

ラット熱中症モデルにおいてデクスメデトミジンは生存率を上昇させた。また、血管内皮グリコカリックスの構成成分であるシンデカン 1 の熱中症による上昇をデクスメデトミジンは抑制し、電顕像では血管内皮グリコカリックス層が熱中症によって減少し、デクスメデトミジンによってその減少が抑制された。本研究は動物の熱中症モデルにおいて血管内皮グリコカリックスが障害されることを示した初めての研究である。

血管内皮グリコカリックスは血管内皮表層に存在する糖質複合体である。炎症、虚血再灌流、糖尿病、循環血液量過多などで障害され、構成成分であるシンデカン 1 の血中濃度が上昇し、吸入麻酔薬、ステロイド、アルブミンなどで保護される。

熱中症では敗血症と類似した病態となる。敗血症では炎症によって血管内皮グリコカリックスが障害される。本研究において血管内皮グリコカリックスは熱中症による全身性の炎症により障害され、高体温による直接的な障害や蛋白変性や酵素の失活も影響したと考えられる。

先行研究によるとデクスメデトミジンは熱中症モデルで抗炎症作用によって保護作用を示す。また、敗血症モデルで腸の微小循環や血管内皮を保護し、好中球の接着やローリングを抑制する。本研究でデクスメデトミジンは熱中症での血管内皮グリコカリックスの障害とシンデカン1の血中濃度の上昇を抑制し、生存率を改善した。この機序として抗炎症作用を通して血管内皮や微小循環が保護されたと考えられる。

ラット熱中症モデルにおいて電氣的迷走神経刺激により脾臓の $\alpha 7$ ニコチン型アセチルコリン受容体が刺激され、腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor: TNF) - α の放出が抑制され生存率が改善する。また、敗血症モデルにおけるデクスメデトミジンの抗炎症作用がこの $\alpha 7$ ニコチン型アセチルコリン受容体を介するものであるとする報告もある。本研究における生存率の改善の機序にもデクスメデトミジンの迷走神経刺激作用が関係する可能性がある。

本研究のリミテーションはデクスメデトミジンの生存率改善に対する作用機序が不明確な点である。今後の研究として、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビンもしくは $\alpha 7$ ニコチン型アセチルコリン受容体を遮断する α ブンガロトキシンを投与することにより、デクスメデトミジンの $\alpha 2$ アドレナリン受容体と $\alpha 7$ ニコチン型アセチルコリン受容体に対する作用を検証することができると考えられる。

[結論]

ラット熱中症モデルにおいてデクスメデトミジンは生存率を改善し、血管内皮グリコカリックス障害を改善した。デクスメデトミジンには血管内皮グリコカリックス保護作用がある可能性がある。