



Dexmedetomidine suppresses serum syndecan-1 elevation and improves survival in a rat hemorrhagic shock model

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小林, 充 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004111

博士（医学） 小林 充

論文題目

Dexmedetomidine suppresses serum syndecan-1 elevation and improves survival in a rat hemorrhagic shock model

（デクスメデトミジンはラット出血性ショックモデルにおいて血清シンデカン-1の上昇を抑制し生存率を改善する）

論文の内容の要旨

[はじめに]

出血性ショックは全身性炎症とともに血管内皮グリコカリックス (EGCX) 損傷を引き起こす。EGCX は血管透過性を維持し、その主成分である syndecan-1 の増加は血管透過性の増加と関連している。 α_2 受容体作動薬で、集中治療下の鎮静薬として広く用いられているデクスメデトミジン (DEX) には抗炎症作用があり、EGCX 保護作用も報告されているが、出血性ショックにおける効果については調査されていない。したがって、出血性ショックにおいて DEX が炎症を軽減し、EGCX を保護するかどうか調査した。

[材料ならびに方法]

研究は本学動物実験委員会の承認を得て行った (2018039)。オスの Sprague-Dawley ラット (13~15 週齢) を 70 頭使用した。全身麻酔下に気管切開し、室内気で人工呼吸管理とした。血圧と心拍数測定用に左大腿動脈に、薬物投与用に右大腿静脈に、脱血と輸液蘇生用に右大腿動脈にカテーテルを留置した。ラットを以下の 5 群に分けた。出血性ショックと輸液蘇生のみ行った群 (HS)、HS に DEX の持続投与を加えた群 (HS + DEX)、HS + DEX に α_7 ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の拮抗薬 (methyllycaconitine; MLA) で処理した群 (HS + DEX/MLA)、HS に MLA 処理を加えた群 (HS + MLA)、出血性ショックを行わなかった群 (SHAM)。出血性ショックは、平均血圧 25~30 mmHg まで脱血し、30 分後、脱血量の 3 倍の乳酸リンゲル液で蘇生した。DEX は脱血開始から 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で持続投与し、MLA は脱血開始 15 分前に腹腔内投与した (実験 1 では 5 mg/kg、実験 2 では 10 mg/kg)。

実験 1: 生存時間分析 (n = 7/群)

輸液蘇生開始から 180 分後の生存率を評価した。平均血圧 10 mmHg 未満に低下したところを死亡と判断した。脱血開始時の PaO₂、PaCO₂、およびヘモグロビン (Hb) 濃度を測定し、脱血量を記録した。

実験 2: 血液検査と心臓の乾湿重量比 (n = 7/群)

輸液蘇生開始から 90 分後、PaO₂、PaCO₂、Hb 濃度を測定し、開胸して右心房から採血を行った。EGCX の構成成分である syndecan-1 および Tumor necrosis factor (TNF) - α の血清中濃度を ELISA で計測した。次に、左心室からリン酸緩衝液を 2 分間投与し、心臓を摘出して重量を測定した。その後、50°C のオーブンで 72 時間乾燥、再計量し、乾湿重量比を計算した。

統計解析:

データは平均 ± 標準偏差として表示し、各群の平均は、一元配置分散分析によって比較した。多群間比較に有意差があった場合、2群間比較を Holm テストによって行った。生存率は、Kaplan-Meier 分析と log rank 検定によって評価した。P 値 < 0.05 を統計的に有意とした。

[結果]

実験 1: 体重、脱血前の PaO₂、PaCO₂、Hb 濃度、脱血量に有意差はなかった。HS 群 (0%)、HS + DEX/MLA 群 (14.3%)、HS + MLA (14.3%) と比較して、SHAM 群 (100%) および HS + DEX 群 (100%) で生存率が高かった (P < 0.05)。

実験 2: 輸液蘇生の 90 分後の PaO₂ と PaCO₂ に有意差はなかったが、Hb 濃度は HS 群 (10.6 ± 0.9 g/dL)、HS + DEX/MLA 群 (10.6 ± 1.6 g/dL)、および HS + MLA 群 (10.8 ± 0.9 g/dL) と比較して HS + DEX 群 (8.5 ± 0.9 g/dL) で有意に低かった (P < 0.001)。脱血量は出血性ショックを受けた全ての群で同様だった。血清 TNF-α 濃度は、SHAM 群 (12.3 ± 6.7 pg/ml) と比較して HS 群 153.0 ± 30.0 pg/ml、P < 0.001) で上昇した。しかし、DEX は血清 TNF-α 濃度を低下させ (39.3 ± 24.8 pg/ml、P = 0.007)、MLA 腹腔内投与はこの効果を拮抗した (202.0 ± 81.2 pg/ml、P < 0.001)。同様に、血清 syndecan-1 濃度は、SHAM 群 (2.2 ± 0.50 ng/ml) と比較して HS 群 (10.5 ± 4.0 ng/ml、P < 0.001) で上昇した。DEX は血清 syndecan-1 濃度を低下させ (2.4 ± 0.1 ng/ml、P < 0.001)、MLA 腹腔内投与はこの効果を拮抗した (8.5 ± 3.1 ng/ml、P = 0.002)。HS 群 (5.4 ± 0.4)、HS + DEX/MLA 群 (5.2 ± 0.2)、および HS + MLA 群 (5.3 ± 0.3) の心臓の乾湿重量比は、SHAM 群 (4.7 ± 0.2) および HS + DEX 群 (4.7 ± 0.3) よりも有意に高かった (P < 0.001)。以上より、DEX は TNF-α と syndecan-1 の上昇を抑制し、血管の透過性亢進を軽減することで心筋浮腫を予防し、生存率を改善した。これらの効果は MLA によって拮抗された。

[考察]

EGCX は、TNF-α などの炎症性サイトカインによって傷害される。本研究では、HS 群は SHAM 群と比較して TNF-α、syndecan-1、Hb の濃度が高かった。これは、炎症によって EGCX が損傷し、投与した輸液を保持できていないことを示唆する。心臓の水分含有量が増加したのも、血管透過性の増加によって心筋浮腫を引き起こしたと考えられる。心筋間質液量の増加は、心機能を著しく低下させる可能性がある。つまり、炎症による EGCX 損傷が血管透過性を高め、循環血液量減少、心筋浮腫を生じさせ、生存率低下につながった可能性がある。一方 DEX は α7nAChR を含むコリン作動性抗炎症経路 (CAP) を介して炎症性サイトカインを抑制するため、抗炎症作用により EGCX が維持され、血管透過性亢進を抑制したと考えられる。MLA 投与によってこれらの保護的效果が拮抗されたことは、DEX の抗炎症作用が CAP を介して機能したことを示す。

[結論]

DEX は炎症反応を抑制し、ラット出血性ショックモデルで syndecan-1 の上昇を抑制した。また、血管の透過性亢進を軽減し、心筋浮腫を予防し、生存率を改善した。これらの効果は MLA によって拮抗され、CAP が DEX の保護効果に関与していることを示唆する。