

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791720

研究課題名(和文)敗血症時の神経筋伝達能に関する病態生理の解明と有効な治療法の確立

研究課題名(英文)Evaluation of sepsis-induced pathophysiological alterations in neuromuscular transmission

研究代表者

新谷 知久(Niiya, Tomohisa)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：80510312

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：ウイスター系雄性ラットを使用し、穿孔性腹膜炎から急性期敗血症を発生させた敗血症群と開腹術のみを施行した対照群とを作製し、摘出した横隔膜標本に非脱分極性筋弛緩薬であるロクロニウム、またはその拮抗薬であるスガマデクスを加算投与し、収縮力をコンピューター解析することでそれぞれの薬剤の作用性の変化を測定した。敗血症群のロクロニウム、およびスガマデクスに関する用量-収縮力曲線は有意に右方にシフトしており、急性期敗血症においてロクロニウムの作用性が減弱していること、およびロクロニウムおける一定の筋弛緩状態を拮抗させる際にスガマデクスの作用性が減弱していることが示された。

研究成果の概要(英文)：We investigated interactions between sugammadex and rocuronium, one of non-depolarizing neuromuscular blockers, in sepsis using a rat model of acute sepsis induced by cecal ligation and puncture (CLP). Adult male Wistar rats were assigned to a normal group or a group in which sepsis was surgically induced by CLP (CLP group). Twitch tension of hemidiaphragm removed from each rat was estimated while rocuronium or sugammadex was additively administered in each group. The concentration-twitch tension curve for rocuronium significantly shifted rightwards in the CLP group compared with the normal group, and the concentration-twitch tension curves for the administration of sugammadex significantly differed between the two groups. Sepsis attenuates the effects of rocuronium on twitch tension of the rat diaphragm and also attenuates the reversal effect of sugammadex on rocuronium-induced depression of twitch tension in vitro.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：麻酔学 敗血症 筋弛緩薬

1. 研究開始当初の背景

近年、重症敗血症の治療成績は集中治療管理の進歩により向上してきているが、これは、重症敗血症における病態生理の解明が進み、臨床現場に反映されてきたことによるものである。腹膜炎による重症敗血症では、しばしば呼吸不全を合併し人工呼吸管理を行うが、このような症例では今なお死亡率が高い。重症敗血症では人工呼吸管理の際に使用する筋弛緩薬の作用性が変化することが知られているが、人工呼吸を離脱する際に必須の筋弛緩拮抗薬の有効性、および作用性の变化の詳細については不明であり、この詳細を明らかにすることは、最適な治療法を確立する上で重要な位置づけにあると考えられている。また、これまでの研究においては、敗血症病態がおよぼす筋弛緩薬作用性の变化に関しては主として慢性期の敗血症モデルにおいて検討されてきており、より致死率の高い急性期の敗血症に着目した研究において、病態生理の詳細を解明することが望まれている。

2. 研究の目的

急性期の重症敗血症において生じる神経筋接合部における伝達能増強の機序を解明し、筋弛緩薬の作用性の变化に関する詳細を明らかにする。また、人工呼吸治療における筋弛緩薬、筋弛緩拮抗薬の安全かつ適切な使用法を確立することが本研究の主目的である。また、本研究で明らかにされた点を考察し、今後の研究の方向性に関しても考察を加える。

3. 研究の方法

ラットの急性期敗血症モデルを作製し、呼吸筋の中で最も重要な横隔膜標本を横隔神経とともに摘出し、収縮生理学的手法を用いて筋弛緩拮抗薬の作用性の变化、およびその機序を解明する。筋弛緩薬には、本邦で最も一般的に用いられている非脱分極性筋弛緩薬であるロクロニウムを用い、筋弛緩拮抗薬にはロクロニウムと1:1で包接体を形成することで拮抗作用を示す新しい薬剤であるスガマデクスを用いる。スガマデクスは血液中の遊離ロクロニウム濃度を急速に減少させ、神経筋接合部や末梢コンパートメントから濃度勾配に基づくロクロニウムの急激な拡散を生じさせる。これにより、ロクロニウムが神経終板のニコチン性アセチルコリン受容体から解離し筋弛緩作用が急速に消失する。

(1) ラット急性期敗血症モデルの作製
ウィスター系ラット(6-8週)を使用し、

吸入麻酔下に開腹し盲腸を結紮、3か所の穿孔を加え、穿孔性腹膜炎から敗血症を発生させる(敗血症群)。Sham開腹のみ施行したものを対照群とする。敗血症群においては、この処置施行18時間後に急性期敗血症呈し、対照群においては敗血症を呈さないことがこれまでの研究で明らかにされている。

(2) 50%収縮力抑制濃度の同定

敗血症群、および対照群から横隔神経付きの横隔膜標本を摘出し、クレブス液を満たしたチャンパー内に固定する。最大上刺激で横隔神経を刺激し、得られた横隔膜の収縮力をコンピューター解析する。この際にロクロニウムを加算投与してロクロニウムの用量収縮力曲線を求める。敗血症群、および対照群におけるロクロニウムの50%収縮力抑制濃度(IC50)を、得られた用量収縮力曲線をシグモイド関数とみなしロジスティック曲線から算出する。

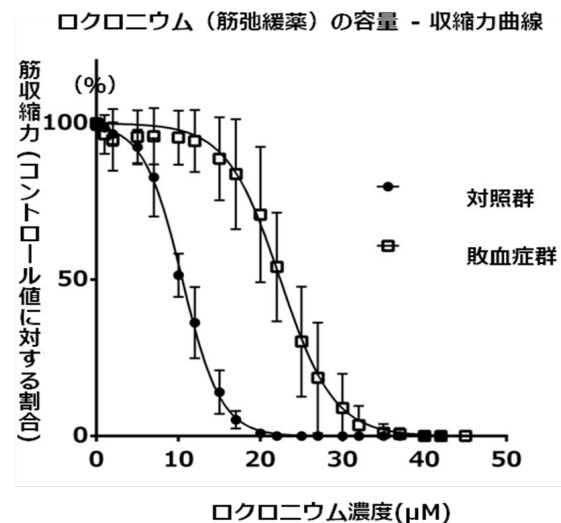
(3) スガマデクスの作用性の検討

敗血症群、および対照群から横隔神経付きの横隔膜標本を摘出し、クレブス液を満たしたチャンパー内に固定する。チャンパー内にそれぞれの群におけるIC50濃度のロクロニウムを投与し安定させた後、最大上刺激で横隔神経を刺激し、得られた横隔膜の収縮力をコンピューター解析する。この際にスガマデクスを加算投与してスガマデクスの用量収縮力曲線を求め、敗血症群、および対照群におけるスガマデクスの作用性の違いを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 50%収縮力抑制濃度の同定

敗血症群、および対照群におけるロクロニウムの用量収縮力曲線を下に示す。



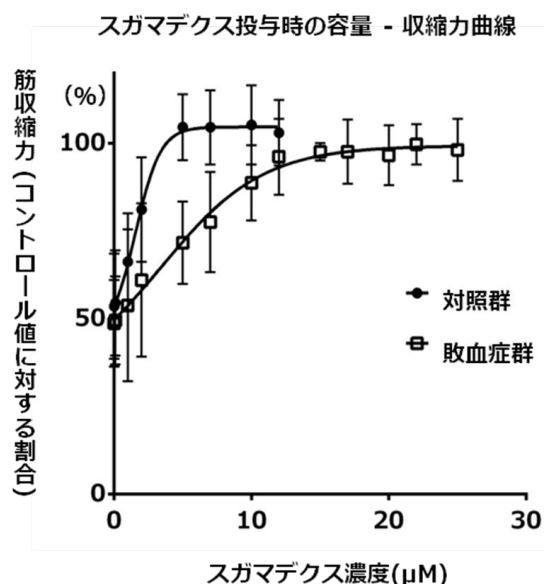
敗血症群の用量 収縮力曲線は有意に右方にシフトしており、急性期敗血症においてロクロニウムの作用性が減弱していることが示された。このことは敗血症において神経筋伝達能が増強しているとする過去の報告に一致する結果である。

また、この曲線から求めたロクロニウムのIC50濃度は、敗血症群において $22.19 \pm 0.56 \mu\text{M}$ 、対照群において $10.14 \pm 0.22 \mu\text{M}$ （それぞれ平均 \pm 標準偏差）であり、敗血症群で有意に高い値であった。このことは、急性期重症敗血症の治療において、適切な筋弛緩を得るために必要なロクロニウム量が増加することを示す。この知見は臨床上きわめて重要な意味がある。すなわち、一般的に筋弛緩薬を投与する場合、体重をもとに投与量を決定するが、急性期敗血症においては従来通りの投与量では不十分となる可能性がある。今回の実験系の結果からは、50%の筋弛緩状態を得るために必要なロクロニウムの投与量は約2.2倍と算出された。

また、未発表ではあるものの、穿孔性腹膜炎を作製する処置9時間後の早期敗血症モデルにおけるデータからは、50%の筋弛緩状態を得るために必要なロクロニウムの投与量は処置18時間後のモデルに比較して少なくないという結果が得られてきており（対照群に比較した場合は多い）、急性期敗血症において筋弛緩薬の必要量が増加するという結果は、敗血症のステージに依存する可能性も示唆されている。この点に関しては今後の検討課題である。

(2) スガマデクスの作用性の検討

敗血症群、および対照群において、IC50濃度のロクロニウムを投与した後の、スガマデクスに関する用量 収縮力曲線を下に示す。



敗血症群の用量 収縮力曲線は有意に右方にシフトしており、急性期敗血症において、ロクロニウムおける一定の筋弛緩状態を拮抗させる際にスガマデクスの作用性が減弱していることが示された。このことは、急性期重症敗血症の治療において、適切な筋弛緩を拮抗する際に必要なスガマデクス量が増加することを示す。この知見も、臨床上きわめて重要な意味がある。すなわち、通常スガマデクスを投与する際には、筋弛緩状態をモニターで把握し、その状態に合わせて体重をもとに投与量を決定するが、急性期敗血症においては従来通りの投与量では過少投与となる可能性がある。

スガマデクスを筋弛緩薬拮抗目的に投与する際、過少投与された場合には再クラーレ化を引き起こし、短時間のうちに再度筋弛緩状態を惹起することが報告されている。再クラーレ化が人工呼吸を離脱した後に出現した場合は自発呼吸による酸素化、および二酸化炭素の排泄が不十分となり致命的となる可能性があるため、臨床上問題となってくる。

これらのことから、急性期敗血症においては、人工呼吸を離脱のための筋弛緩回復目的にスガマデクスを投与する際、通常どおりの筋弛緩状態の把握のみで投与量を決定することは臨床上危険である。安全に拮抗するためには通常よりも多い量が必要であると考えられるが、その投与量の増大は敗血症のステージに依存して増加する可能性もあり得ると考える。また、十分量と考えて投与した後も、一定の時間は再クラーレ化の出現に常に注意を払う必要があると考えられる。

これらの結果から、急性期の重症敗血症における筋弛緩状態の適切な把握方法、とくにスガマデクス投与後の筋弛緩からの回復状態の適切な評価方法を解明する必要がある、この点に関しては今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 2 件)

1. Takahashi K, Niiya T, Narimatsu E, Yamakage M. Interaction between sugammadex and rocuronium in the septic rat diaphragm. The annual meeting of the American Society of Anesthesiologists. Chicago, USA. Oct 15-19, 2011.
2. 新谷知久. 敗血症におけるスガマデクスの作用性の変化 ~ an in vitro study. Neuromuscular Meeting in Sapporo. Sapporo, June 18, 2011.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

新谷知久 (NIIYA, Tomohisa)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号：80510312

(2)研究協力者

成松英智 (NARIMATSU, Eichi)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：70295343

高橋和伸 (TAKAHASHI, Kazunobu)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：40530605

高田幸昌 (TAKADA, Yukimasa)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：70530608