

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名： 三浦 亜里彩
専攻分野：麻酔学 コース： 指導教授：井上 莊一郎
主論文の題目： Peripheral Nerve Conduction Abnormalities Precede Morphological Alterations in an Experimental Rat Model of Sepsis. (『敗血症ラットモデルにおける形態学的変化に先行した末梢神経伝導異常』)
共著者： Hirofumi Hino, Kazuhide Uchida, Soichiro Inoue & Takeshi Tateda

### 緒言

Critical illness polyneuropathy (CIP)は敗血症ショック後などの全身炎症性症候群 (SIRS) に合併する神経筋疾患であり、1984 年に Bolton らによって新たな疾病概念として提唱された。この疾患は敗血症や多臓器不全の約 80%に合併し、呼吸筋麻痺による人工呼吸器離脱困難や四肢筋力低下を来すため、ICU 滞在日数の増加や QOL の悪化等に繋がるのが問題視されている。本研究では、エンドトキシン静脈内持続投与により作成した敗血症モデルにおける末梢神経循環動態、神経伝導速度を対照群と比較検討した。さらに刺激強度を増加させたときの坐骨神経の振幅変化を調査するとともに、閾値変化の原因としての基電流・時値・絶対不応期を計測した。また本モデルにおける末梢神経の組織学的変化を光顕像、電顕像により調査した。

### 方法・対象

聖マリアンナ医科大学実験動物取り扱い倫理規定(動物実験委員会承認番号第 0904004 号)に従い以下の実験を行った。本研究の実験動物は

Wistar 系雄性ラット 61 匹を用い、本実験を施行するまで食餌や飲水は自由摂取とした。無作為に抽出したラット（体重 250-350g）において、生理的食塩水を 2 日間持続静脈内投与した Control 群（C 群）と lipopolysaccharide (LPS) 3mg/kg/日を 2 日間持続静脈内投与した LPS 群（L 群）の 2 群を作成し、実験 1-3 を施行した。

実験前後に体重を測定し、ペントバルビタール 25 mg/kg 投与下で気管切開を行った後、気管チューブを留置した。小動物用人工呼吸器を用いて人工呼吸を開始し、動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧が適正になるように管理した。左総頸動脈に観血的動脈血圧測定用カテーテルを留置し、平均動脈圧と脈拍数を連続測定した。体温は直腸温で測定した。呼吸状態が安定したところで動脈血 0.3ml を採取して血液ガス分析を行い、異常値が示されたものは本研究より除外した。

実験 1：ラットの坐骨神経における神経伝導検査を行い、潜時、振幅、神経伝導速度を計測した。また対側坐骨神経上の神経血流速度をレーザー血流計で測定した。これらの実験後に坐骨神経を摘出し、光顕像、電顕像で組織学的検査を行った (n=21)。

実験 2：ラットの坐骨神経上に最大上刺激の 2 倍、5 倍の刺激強度を与え、振幅の変化を測定した (n=20)。

実験 3：坐骨神経の基電流、時値、絶対不応期を測定した (n=20)。

統計方法は、背景比較では Mann-Whitney 順位和検定を、刺激強度増大時の振幅変化は対応のある一元配置分散分析を用い、振幅変化時の両群間の比較および基電流・時値・絶対不応期の比較では二元配置分散分析を用い、統計的に有意差がある場合、Tukey 法による多重比較で比較した。数値データは平均±標準偏差で表した。有意水準は  $p < 0.05$  とした。

## 結果

ラットの体重は L 群で有意に低下した ( $p < 0.01$ )。L 群では有意に血小板数と重炭酸イオンが低値を示し、血清中 IL-6 が高値であった。両群間の平均動脈圧に差を認めない一方、末梢神経血流速度は L 群で有意な低下を示した ( $p < 0.001$ )。神経伝導検査では、潜時および神経伝導速度の低下を認めず、振幅のみが有意に低下した (C 群 vs. L 群:  $0.9 \pm 0.2$  mV vs.  $0.2 \pm 0.1$  mV,  $p < 0.01$ )。加えて、L 群の振幅は最大上刺激の 2 倍、5 倍の刺激により回復することが判明した。絶対不応期に両群間の差を認めなかったのに対して、基電流は L 群で有意に上昇 ( $p < 0.001$ )、時値も有意に低下 ( $p < 0.001$ ) した。組織学的には明らかな脱髄や軸索変性は認めなかった。また、神経内鞘および血管周囲への炎症細胞浸潤は認めな

かった。

## 考察

本研究の敗血症ラットモデルでは、正常血圧と乖離した局所の低灌流と神経伝導検査における振幅低下が確認された。CIP 患者の神経伝導検査では一般的に振幅低下を示し、本結果はこの臨床所見と一致する。また L 群での振幅低下は最大上刺激の 5 倍刺激により回復しており、活動電位の閾値を意味する基電流が増加している一方で時値は低下し、絶対不応期は不変であった。以上の結果から、敗血症における比較的早期の振幅の低下は絶対不応期の変化によるものではなく、活動電位の閾値の異常上昇が原因となり、活動電位の発生する神経束が減少したことにより生じた可能性がある。また、これらの変化は過去に報告された類似疾病である critical illness myopathy における胎児性 Na<sup>+</sup>チャンネル (Na<sub>v</sub>1.5) の異常発現と類似している可能性もある。

本研究では LPS の 48 時間投与により神経血流速度の低下と神経伝導検査の異常が生じる一方で、組織学的には軸索変性や炎症細胞の浸潤を認めなかった。Yang らは外科的除神経後の Na<sub>v</sub>1.5 発現は 72 時間でピークを迎え、その後、最高発現量の 30% と低下し、定常状態が継続することを示している。また虚血と変性の関係にかかる別の研究では、3-5 日間の実験的末梢神経虚血によって Wallerian 変性が生じることが報告されている。以上のことから、組織学的変化が生じる前に電気生理学異常が生じることが予測される。すなわち、まず末梢神経における活動電位の低下により筋収縮の低下が生じ、その後に持続する虚血によって軸索変性が生じて継続的な運動機能の極度の低下が招来されると推察される。それゆえ、CIP を進行させないための進歩的な治療方法として、敗血症と診断された重症患者に対し、その直後から末梢神経をターゲットとした局所灌流低下、微小循環の破綻を改善させる必要があると考えられる。

## 結論

敗血症モデルのラットの神経伝導検査では、CIP の末梢神経電気生理学検査で認める実際の臨床像と同じ末梢神経の振幅の低下が示された。この変化は同時に炎症や軸索変性を伴わず、組織学的変化が原因で生じているものではないと判断される。本研究で認めた神経局所低灌流が継続した場合には組織学的変化を生じる可能性があり、敗血症では速やかに微小循環破綻から生じる局所灌流低下を改善させる必要がある。

