

Cyclic AMP 増加薬による敗血症治療効果の分子薬理的解析

富山大学附属病院 麻酔科

助教 大石 博史

敗血症は感染により導かれた全身性炎症反応症候群であり、サイトカインや炎症性分子の過剰産生により急性肺傷害などの多臓器不全を導く。臓器障害を合併する重症敗血症および、輸液に反応しない低血圧を合併する敗血症性ショックは、抗菌薬による感染症治療が進歩した今日においてもなお生命予後を脅かす重篤な疾患である。現在まで抗炎症を目的とした治療を主に試みられ、大量グルココルチコイド療法や抗サイトカイン療法、抗エンドトキシン療法など様々な抗炎症療法が臨床試験されてきたが、いずれも有意に生存率を改善させるには至らなかった。また、臓器障害の中でも頻度が高い急性肺傷害において、好中球エラスターゼ阻害薬シベレスタットが有効とされてきたが、敗血症に起因する肺傷害に対しては逆に死亡率を悪化させたとの報告もあり、現在も敗血症、さらには敗血症性急性肺傷害に対して有効な治療法はない。

PDE-Ⅲ阻害薬オルプリノンやアデニル酸シクラーゼ強化薬コルホルシン・ダロパート（コルホルシン）は、臨床現場において急性循環不全の際に用いられる治療薬であるが、作用機序として cyclic AMP (cAMP) の増加という共通点がある。cAMP 増加薬は抗炎症効果を有するといわれており、また一方で、PDE-Ⅲ阻害薬はエンドトキシンによる急性肺傷害に対する保護効果を有することが報告されている。

我々は、盲腸結紮穿孔（CLP）による敗血症モデルマウスを用いた実験で、オルプリノンおよびコルホルシンは肺組織の炎症およびアポトーシスを抑制し、生命予後を改善する効果があることを確認した。この両薬剤の効果は、Akt リン酸化レベルの増加と強く関係しており、Akt の上流にある PI3-K の阻害薬 wortmannin を投与して Akt リン酸化増強を打ち消すと、両薬剤の有益な作用は消失した。一方で、cAMP により活性化する CREB (cAMP-response element binding protein) に着目し、その活性を打ち消す CREB デコイを作製・導入したが、両薬剤の作用に変化を認めなかったことから CREB の関与は否定された。

現在も有効な治療法がない敗血症に対し、オルプリノンやコルホルシン・ダロパートは CREB 非依存性な Akt 経路を介して、抗炎症および抗アポトーシス効果をもたらすことによって有効な治療薬となりうる可能性が示唆される。

略歴

2005年 富山医科薬科大学医学部医学科卒業

2005年 富山大学附属病院臨床研修医

2006年 成田赤十字病院臨床研修医

2007年 富山大学附属病院麻酔科医員

2008年 黒部市民病院麻酔科

2009年 富山赤十字病院麻酔科

2010年 富山大学附属病院麻酔科医員

2012年 富山大学大学院医学薬学研究科修了

2012年 富山大学附属病院麻酔科助教

所属学会

日本麻酔学会

日本薬理学会

賞罰

日本麻酔科学会第59回学術集会 最優秀演題賞