

平成 20 年 10 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18591729
 研究課題名（和文） 正常および敗血症ラットの微小腸間膜動脈運動に及ぼす鎮静薬の影響
 研究課題名（英文） Effects of sedatives on vasomotion in small mesenteric arteries from rats with or without sepsis.
 研究代表者
 関 純彦（SEKI SUMIHIKO）
 金沢医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：50315503

研究成果の概要：

ラット腸間膜動脈の収縮弛緩を繰り返す律動運動には内皮由来拡張因子（EDRF）よりも内皮由来過分極因子（EDHF）が重要な役割を果たしている。敗血症早期の腸間膜動脈では、内皮細胞傷害による血管拡張障害と律動運動の消失が起きるが、その本体はEDHFの機能障害である。鎮静薬プロポフォールはEDHF依存性律動運動を増強するため、敗血症早期の腸管循環障害に有利に働く可能性がある。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,600,000	0	2,600,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,600,000	300,000	3,900,000

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：敗血症、微小循環、鎮静薬、カテコラミン、EDHF

1. 研究開始当初の背景

敗血症性ショックのような重症患者管理では、単に血圧や心拍出量を維持するばかりでなく、腹部臓器の微小循環を保つことも重要である。ことに腹部臓器の血流を担う微小動脈では、一酸化窒素（NO）を代表とする血管内皮由来拡張因子（EDRF）よりもむしろ内皮由来過分極因子（EDHF）がその血流の局所調節に大きく寄与していると考えられている。以前、研究代表者らは、ラット微小腸間膜動脈にアドレナリン α_1 受容体刺激を与えると、一定の周期で収縮弛緩を繰り返す律動

性運動が生じることを発見し、その律動はEDHFに起因することを解明した（Anesthesiology, 98(5), 1164-71）。敗血症性ショック患者では内因性のカテコラミンが分泌されている上に、しばしば循環維持のために大量のカテコラミンを投与されるので、臓器微小動脈は過度に緊張しその血流が妨げられやすい状況にある。われわれが見出したEDHF依存性律動運動は、このような交感神経緊張時における臓器血流維持に重要な役割を果たしていると思われる。

集中治療室における重症患者管理では、人

工呼吸など様々な処置による苦痛を軽減するために鎮静薬の投与が不可欠である。近年その主流は、ミダゾラムなどのベンゾジアゼピン系鎮静薬から、半減期の短いプロポフォールなどに移りつつある。プロポフォールは交感神経抑制作用を介して、または直接血管に作用して血管拡張をきたすが、腹部臓器微小動脈に及ぼす影響はあまり調べられていない。もし鎮静薬によって、その腹部臓器微小動脈の収縮性や EDHF 依存性律動運動に及ぼす影響が異なるとすれば、腹部臓器血流の維持という新たな観点に立った鎮静薬の選択方法が可能となる。

2. 研究の目的

今回の研究では、以下の事項を明らかにすることを目的とした。

(1) 敗血症性ショックに陥ることによって、ラット微小腸間膜動脈におけるアドレナリン α_1 受容体刺激による収縮および EDHF 依存性律動運動はどのように変化するのか。

(2) プロポフォールなどの鎮静薬が正常または敗血症ラットの微小腸間膜動脈におけるアドレナリン α 受容体刺激による収縮および EDHF 依存性律動運動にどのような影響を及ぼすのか。

3. 研究の方法

(1) 血管標本の作成

実験には雄性 SD ラット (6~10 週齢) を用いた。セボフルラン麻酔下に腹部正中を切開し、盲腸を結紮後、2 か所に穿孔を開けた。次いで創部を縫合し、覚醒させた (敗血症群)。対照として手術操作を行わない群を設けた (対照群)。敗血症ラット作成 6 時間後、再度セボフルラン麻酔下に開腹し、腸間膜動脈の第二分岐より末梢で直径 $200 \mu\text{m}$ 以下の血管を摘出した。生理的塩類溶液 (PSS) 内で慎重に脂肪組織などを除去した後、全長約 10 mm の血管標本を作成した。一部の対照群の血管では、内腔に人毛を通すことで血管内皮を剥離した (内皮剥離対照標本)。内皮剥離は、ACh による拡張反応が消失することで確認した。

標本の両端に微小ガラスピペット (先端径 $90\sim 120 \mu\text{m}$) を挿入し、PSS を入れた微小血管チャンバー (PM/4、Living Systems Instrumentation、Burlington、VT、米国) 内に固定した。標本内腔も PSS で灌流し、血管内圧は灌流圧・流量制御ポンプ (PS/200/Q

および FC、Living Systems Instrumentation、Burlington、VT、米国) を用いて $45 \pm 2 \text{ mmHg}$ に制御した。実験経過中、PSS は温度コントローラ (TR-1A、AS ONE、大阪) で加温し、 $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ に維持した。血管径の観察は顕微鏡 (IX71、オリンパス、東京) に装着した収縮計測用 CCD カメラ (Ion Optix、Milton、MA、米国) で行い、画像をビデオ出力して記録した。

(2) 血管反応性の観察

微小血管チャンバー内に固定した血管標本径が安定するのを待って実験を開始した。まず、高カリウム溶液 (60 mM) で血管標本を収縮させ、このときの内径の変化を 100% とした。PSS で再び洗浄後、初期標本径に復帰するのを確認して研究を開始した。

①実験 1: 微小血管の収縮弛緩に及ぼす内皮の影響

内皮温存対照標本、内皮剥離対照標本、内皮温存敗血症標本 (それぞれ $n=5$ 、 n は使用したラットの数を示す) を用いて実験を行った。まずアドレナリン α_1 受容体刺激フェニレプリン (PE) を $3 \times 10^{-8} \text{ M}$ から $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ まで累積投与し、血管の収縮および律動運動を観察した。最大収縮が得られた時点でアセチルコリン (ACh) 10^{-6} M を投与し、内皮依存性の血管拡張を評価した。

②実験 2: 血管拡張と律動運動に影響する内皮由来因子の同定

律動運動および ACh 依存性血管拡張を引き起こす因子を同定するため、内皮温存対照標本で NO 合成酵素阻害薬の N^G -Nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME: 10^{-4} M)、シクロオキシゲナーゼ阻害薬のインドメタシン (INDO: $3 \times 10^{-5} \text{ M}$)、KCa 阻害薬のカリブドトキシン (ChTx: 10^{-7} M) およびアパミン (AP: $5 \times 10^{-7} \text{ M}$) の影響を観察した。PE 累積投与 30 分前、内皮温存対照標本が入った微小血管チャンバー灌流液内に L-NAME、INDO、またはその両者を投与した。次いで PE を累積投与して血管反応を観察した (それぞれ $n=5$)。さらに EDHF も阻害することを目的として、L-NAME+INDO 投与と同時に ChTx+AP を標本内灌流液内に前投与し、その 30 分後に PE 累積投与による血管反応を観察した ($n=5$)。血管最大収縮後に ACh 10^{-6} M を投与し、内皮依存性拡張を起こした。

③実験 3: 敗血症血管において傷害された内皮由来拡張因子の同定

敗血症血管で傷害されている内皮由来因子を明らかにするため、実験 2 と同様の実験を内皮温存敗血症標本でも施行した (それぞ

れ n=5)。

④実験 4：微小血管の収縮弛緩および律動運動に対する鎮静薬プロポフォールの影響

上記の実験 1～3 を鎮静薬プロポフォール (10^{-6} M および 10^{-5} M) 存在下で繰り返した (それぞれ n=5)。

(3) 使用溶液および薬剤

PSS の組成は NaCl 141.85 mM、KCl 4.69 mM、MgSO₄ 1.71 mM、EDTA 0.51 mM、CaCl₂ 2.79 mM、HEPES 10.0 mM、KH₂PO₄ 1.18 mM、glucose 5.0 mM とした。また、高カリウム (60 mM) 溶液の組成は NaCl 86.6 mM、KCl 60.0 mM、MgSO₄ 1.71 mM、EDTA 0.51 mM、CaCl₂ 2.79 mM、HEPES 10.0 mM、KH₂PO₄ 1.18 mM、glucose 5.0 mM とした。これらの溶液はすべて、pH メーター (744 pH meter、Metrohm AG、Herisau、スイス) を用いて pH を 7.40 ± 0.05 に調整した。

EDTA、HEPES、PE、ACh、L-NAME、INDO、ChTx、AP は Sigma Chemical 社 (St. Louis、MO、米国) から購入し、その他の試薬はすべて、国内の特級品を用いた。INDO 以外の薬液はすべて、蒸留水で希釈した。INDO は 100% エタノールで溶解した後に蒸留水で希釈し、使用した。灌流溶液中の最終的なエタノール濃度は 0.075% でありエタノール単独による血管収縮、弛緩および律動運動への影響はなかった。

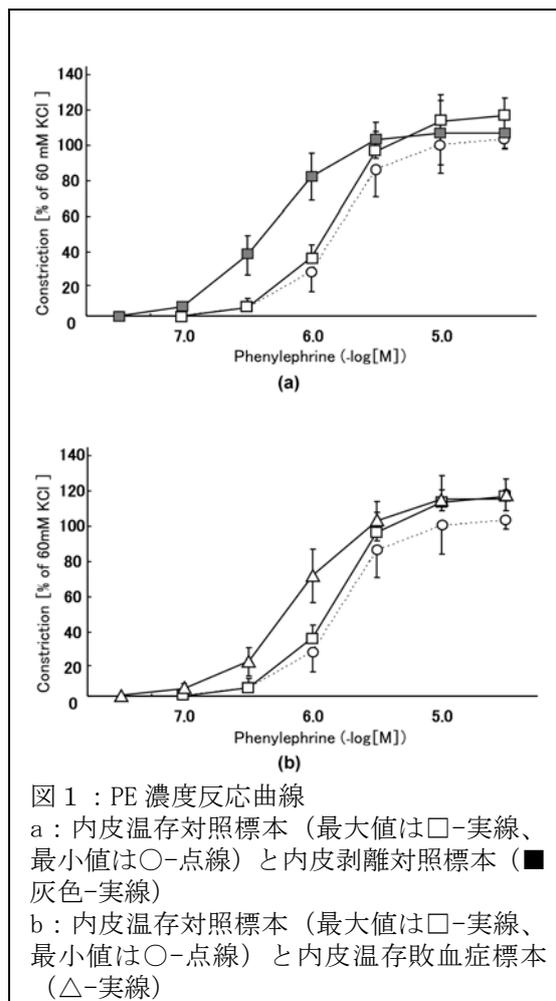
(4) データ解析および統計処理

PE による収縮反応は、高カリウム (60 mM) 溶液投与前後の血管径の最大変化を 100% として表した。PE 累積投与で得られた濃度反応曲線より、それぞれの標本について最大収縮の 50% が得られる PE 濃度 (EC_{50}) を求めた。標本が収縮と弛緩を繰り返す律動運動を示したときはその最大値と最小値をプロットし、律動運動の振幅は最大値と最小値との差で示した。律動運動が生じたときは、最大収縮値で PE 濃度反応曲線を求めた。また、ACh 投与時の血管拡張の程度 (%) は (最大拡張径-最大収縮径) / (初期血管径-最大収縮径) で表した。

結果は全て平均±標準偏差で示した。PE 濃度の EC_{50} については、常用対数 ($\log EC_{50}$) に変換して計算表示した。平均値の解析には、2 群間比較の際は Student-t 検定を用い、多群間比較の際は一元配置分散分析を行った後、Tukey-Kramer 法を用いた。P<0.05 を有意水準とした。

4. 研究成果

(1) 微小血管の収縮弛緩に及ぼす内皮の影



響

高カリウム溶液投与時の収縮は、内皮温存対照標本で初期血管径の $78 \pm 5\%$ 、内皮剥離対照標本で $76 \pm 8\%$ 、内皮温存敗血症標本で $81 \pm 6\%$ であり、3 群間に有意差はなかった。

PE 投与により、内皮温存対照標本では濃度依存性の血管収縮が起こるとともに、血管の収縮と弛緩を繰り返す律動運動が観察された (図 1a)。内皮温存対照標本における濃度反応曲線の EC_{50} (対数) は -5.69 ± 0.06 だった。内皮剥離対照標本でも PE の濃度依存性に血管収縮を起こすが、律動運動は消失した (図 1a)。内皮剥離対照標本における濃度反応曲線の EC_{50} (対数) は -6.18 ± 0.13 であり、有意に左方移動していた ($P < 0.0001$)。すなわち、内皮を剥離すると血管の収縮が亢進するとともに律動運動は消失する。

内皮温存敗血症標本でも PE 濃度依存性の収縮が起きたが、律動運動は消失した (図 1b)。内皮温存敗血症標本における濃度反応曲線の EC_{50} (対数) は -6.23 ± 0.15 であり、内皮温存対照標本と比較して有意に左方移動していた ($P < 0.0001$)。すなわち、敗血症標本では内皮が温存されているにもかかわらず、内皮機能の一部が傷害されていることが示

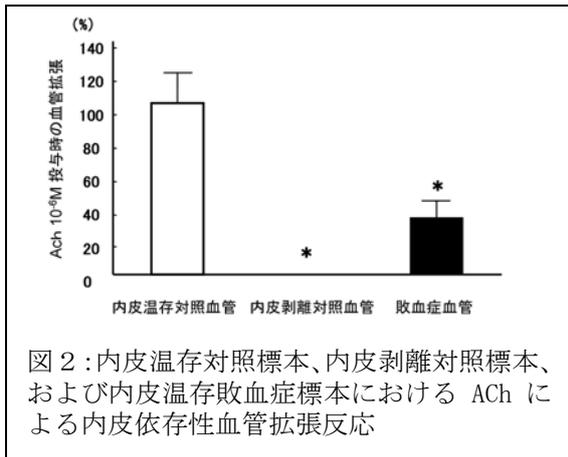


図2:内皮温存対照標本、内皮剥離対照標本、および内皮温存敗血症標本における ACh による内皮依存性血管拡張反応

唆された。

最大収縮後に ACh 10⁻⁶ M を投与すると、内皮温存対照標本では 102 ± 13% の血管拡張が起きた。これに対し、内皮剥離対照標本での拡張反応は 0% であり、内皮が確実に剥離されていたことが示された。一方、内皮温存敗血症標本での拡張反応は 35 ± 11% であり、内皮温存対照標本と比較して有意にその拡張反応が減少していた (図 2、P < 0.0001)。

(2) 血管拡張と律動運動に影響する内皮由来因子の役割

内皮温存対照標本に L-NAME 単独、INDO 単独、L-NAME と INDO の同時投与を行ったときの PE による濃度反応曲線を図 3 に示した。

それぞれの標本において、PE 投与により用量依存性の収縮が見られると同時に、血管の収縮と拡張を繰り返す律動運動が観察された。EC₅₀ (対数) は L-NAME 単独投与 (図 3a) で -5.91 ± 0.10、INDO 単独投与 (図 3b) で -5.87 ± 0.13、両者の同時投与 (図 3c) で -6.11 ± 0.09 であり、これらの薬剤を前投与しなかったとき [EC₅₀ (対数): -5.69 ± 0.06、図 1a] と比較して、軽度左方移動しているものの有意な変化はなかった。これに対し、L-NAME と INDO に加えて ChTx と AP を前投与すると、PE による濃度反応曲線の EC₅₀ (対数) は -6.43 ± 0.15 となり、これらの阻害薬を前投与していない内皮温存対照標本や L-NAME と INDO の単独投与および同時投与した内皮温存対照標本と比較して、有意に左方移動していた (図 3d、いずれも P < 0.0001)。

一方、L-NAME や INDO の前投与により、律動運動の大きさは前投与をしていない標本と比較して有意に減少していた (図 4、P < 0.05)。また、律動運動の大きさは L-NAME と INDO の同時投与により相加的に減少した。さらに、L-NAME と INDO に加えて ChTx および AP を前投与すると、律動運動は完全に消失した (図 4)。

PE 最大収縮後に ACh を投与して得られた拡張反応を図 5 に示した。L-NAME と INDO を同

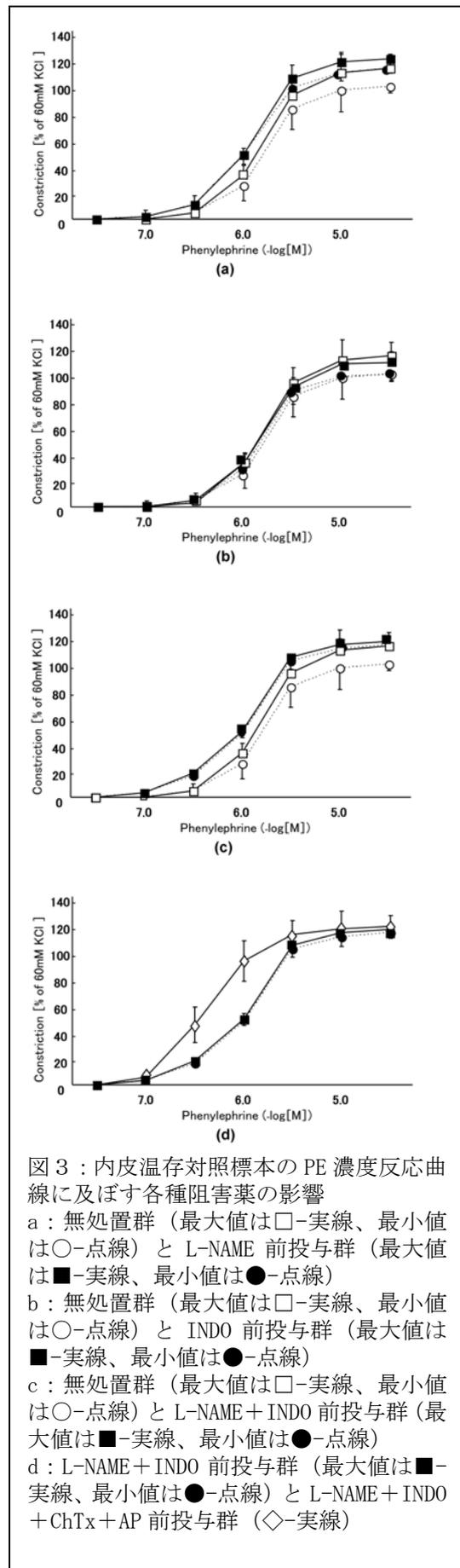


図3:内皮温存対照標本のPE濃度反応曲線に及ぼす各種阻害薬の影響

- a: 無処置群 (最大値は□-実線、最小値は○-点線) と L-NAME 前投与群 (最大値は■-実線、最小値は●-点線)
- b: 無処置群 (最大値は□-実線、最小値は○-点線) と INDO 前投与群 (最大値は■-実線、最小値は●-点線)
- c: 無処置群 (最大値は□-実線、最小値は○-点線) と L-NAME + INDO 前投与群 (最大値は■-実線、最小値は●-点線)
- d: L-NAME + INDO 前投与群 (最大値は■-実線、最小値は●-点線) と L-NAME + INDO + ChTx + AP 前投与群 (◇-実線)

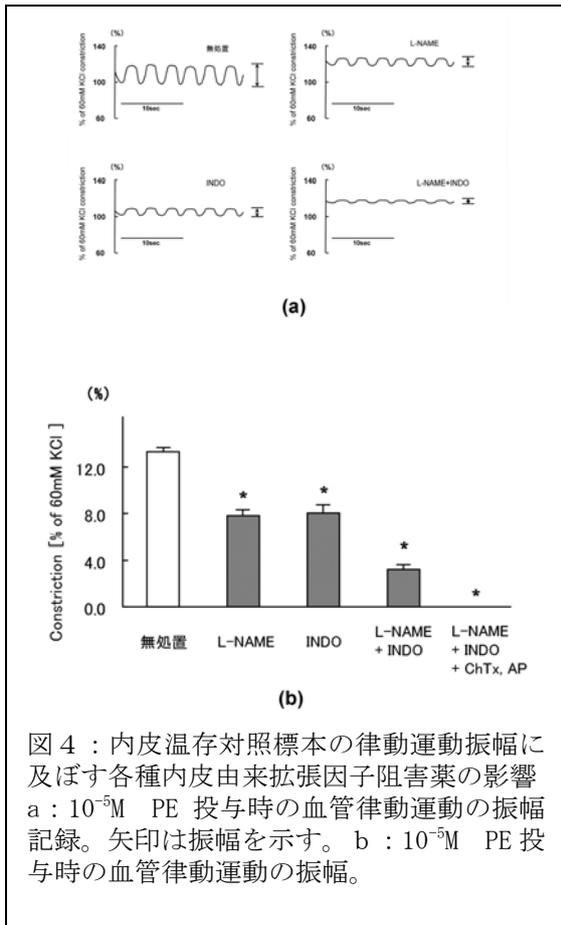


図4：内皮温存対照標本の律動運動振幅に及ぼす各種内皮由来拡張因子阻害薬の影響
a： 10^{-5} M PE 投与時の血管律動運動の振幅記録。矢印は振幅を示す。b： 10^{-5} M PE 投与時の血管律動運動の振幅。

時投与すると、投与していない標本と比べ、拡張反応は $72 \pm 8\%$ に減少した ($P=0.0251$)。L-NAME と INDO に加えて ChTx および AP を前投与すると、拡張反応は完全に消失した。これらの結果は、正常微小血管の反応において EDHF が重要な役割を果たしていることを示している。

(3) 敗血症血管において障害された内皮由来拡張因子の役割

内皮温存敗血症標本においても、L-NAME 単独、INDO 単独、または L-NAME と INDO の同時投与 30 分後に PE を累積投与したところ、濃

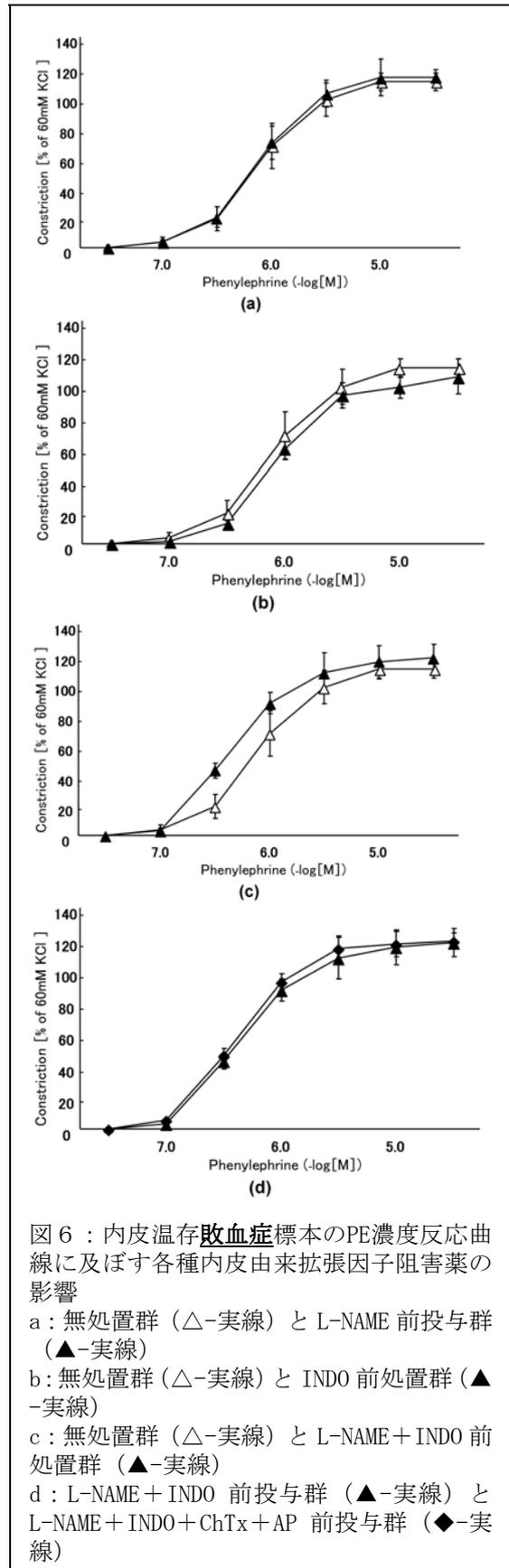
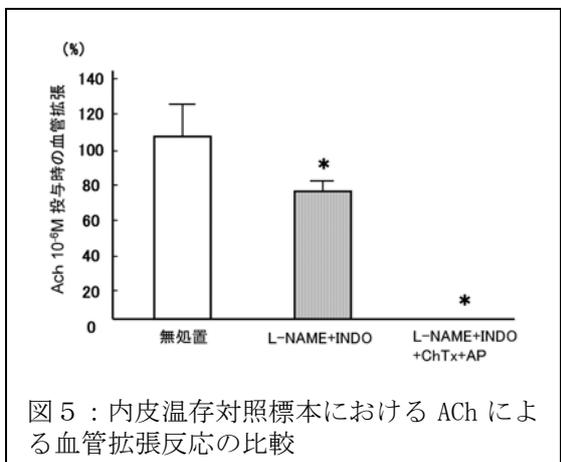


図6：内皮温存敗血症標本のPE濃度反応曲線に及ぼす各種内皮由来拡張因子阻害薬の影響

- a：無処置群 (Δ -実線) と L-NAME 前投与群 (\blacktriangle -実線)
- b：無処置群 (Δ -実線) と INDO 前処置群 (\blacktriangle -実線)
- c：無処置群 (Δ -実線) と L-NAME + INDO 前処置群 (\blacktriangle -実線)
- d：L-NAME + INDO 前投与群 (\blacktriangle -実線) と L-NAME + INDO + ChTx + AP 前投与群 (\blacklozenge -実線)

度依存性の収縮がみられたが、律動運動は消失したままであった (図 6a-c)。L-NAME または INDO を前投与した敗血症標本は、前投与

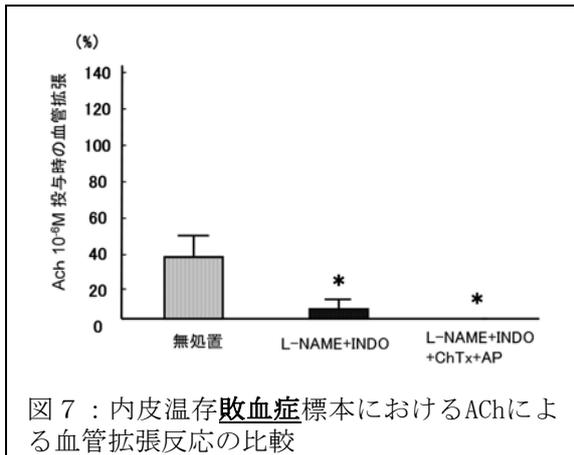


図7：内皮温存敗血症標本におけるAChによる血管拡張反応の比較

していない敗血症標本 [EC₅₀ (対数) : -6.23 ± 0.15] と比較して、PE 濃度反応曲線に差はなかった。[L-NAME 単独の EC₅₀ (対数) : -6.12 ± 0.16, INDO 単独の EC₅₀ (対数) : -6.17 ± 0.13]。しかし、L-NAME と INDO の同時投与した敗血症標本では、PE 濃度反応曲線が有意に左方移動した [L-NAME と INDO の同時投与の EC₅₀ (対数) : -6.39 ± 0.12, P < 0.0001]。敗血症標本に L-NAME、INDO、ChTx および AP を前投与し、その 30 分後に PE を累積投与したときも濃度依存性の血管収縮がみられ、律動運動は消失したままであった。PE 濃度反応曲線の EC₅₀ (対数) は -6.41 ± 0.09 で、無処置の敗血症標本と比較して、PE 濃度反応曲線は有意に左方移動していた (P < 0.0001)。しかし、L-NAME と INDO を同時投与した敗血症標本と比較すると有意差はなかった (図 6d)。

最大収縮後の ACh による血管拡張は、内皮温存敗血症標本では 35.1 ± 11% であったのに対し、L-NAME と INDO とを前投与しておくことで拡張の程度が 5.4 ± 5% に減少した (P < 0.0001)。さらに、L-NAME と INDO に加えて ChTx および AP を前投与しておくことで、ACh による内皮依存性血管拡張は完全に消失した (図 7)。これらの結果は、敗血症血管の拡張において NO と PGI₂ の機能が大きくなり、EDHF の機能が低下していることを示している。

(4) 内皮依存性律動に及ぼす麻酔薬の影響

内皮除去標本において、麻酔薬プロポフォール 10⁻⁵M の前投与は PE の濃度反応曲線に全く影響を与えなかった。内皮温存標本においても、プロポフォールは濃度反応曲線には影響を与えなかった。しかし、10⁻⁵M のプロポフォールは PE で誘発された内皮依存性律動運動の振幅を有意に増強した (図 8)。このプロポフォールによる律動増強作用は、L-NAME と INDO との同時存在下でも観察された (図 9)。以上のことから、麻酔薬プロポフォールは、PE による収縮そのものには影響しないが、EDHF 反応を活性化することによって内皮依存性律動運動を増強することが示唆された。

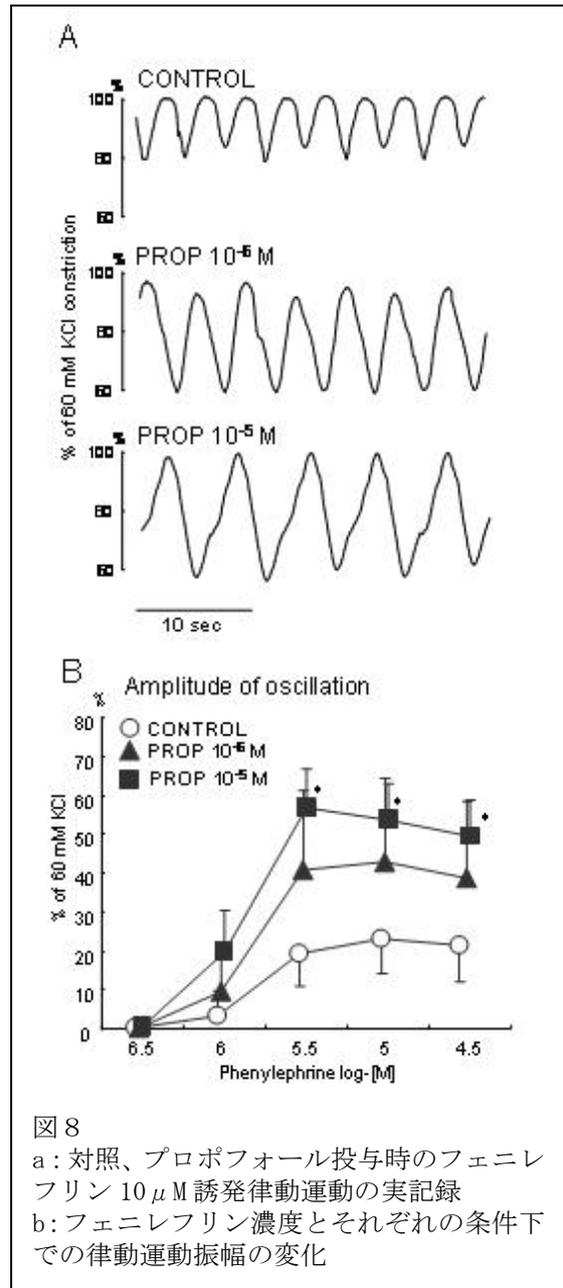


図8
a: 対照、プロポフォール投与時のフェニレフリン 10 μM 誘発律動運動の実記録
b: フェニレフリン濃度とそれぞれの条件下での律動運動振幅の変化

(5) 考察と展望

本研究で明らかになったことを以下にまとめるとめる。
① アドレナリン α₁ 受容体刺激によりラット腸間膜動脈は濃度依存性の収縮と律動運動を起こし、この収縮は内皮細胞によって修飾されている。
② 血管の律動運動と ACh による血管拡張には NO、PGI₂、および EDHF の 3 者が関与し、前者にはこれらの 3 つの因子がほぼ等しく影響しているが、後者における役割は EDHF が EDRF (NO や PGI₂) よりも大きい。
③ 敗血症作成 6 時間後の血管は内皮機能の傷害により血管収縮の亢進と律動運動の消失が起きている。

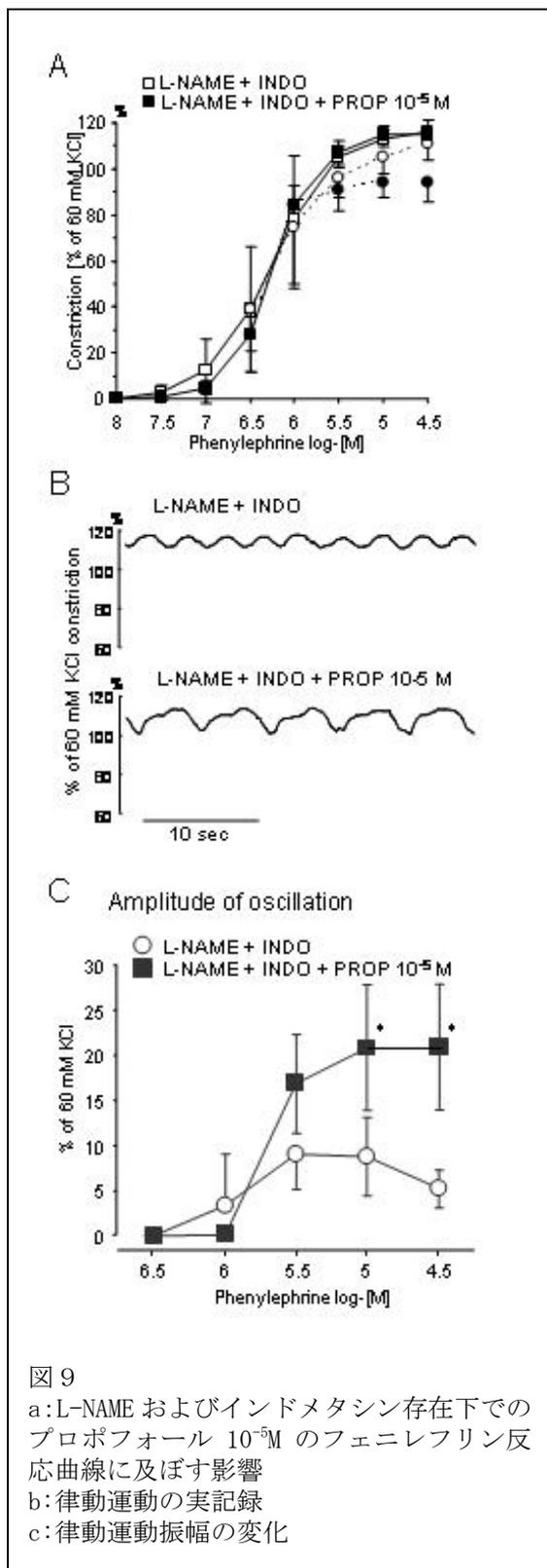


図9
a: L-NAME およびインドメタシン存在下でのプロポフォール 10^{-5} M のフェニレフリン反応曲線に及ぼす影響
b: 律動運動の実記録
c: 律動運動振幅の変化

④敗血症では EDHF の機能傷害が最も早期に起こり、これが血管の反応性変化に影響している可能性が高い。

⑤鎮静薬プロポフォールは律動運動を増強する。これは EDHF 機能の賦活を介している可能性がある。

血管内皮がアドレナリン α_1 受容体刺激による血管収縮に重要な調節機能を持つことは、これまでも報告されている。なかでも、微小血管系の内皮由来拡張因子として、NO や PGI_2 といった EDRF 類に比して EDHF が重要な役割を担っていることが知られている。今回の研究でも、内皮温存対照血管では L-NAME や INDO を投与しても PE 収縮が亢進しなかったのに対し、ChTx および AP を投与すると血管収縮が亢進したことから、微小血管では、PE 収縮時に放出されている NO、 PGI_2 が無視できる程度であるのに対し、EDHF は有意な役割を果たしていることが示された。もっとも、ACh による拡張反応は L-NAME と INDO の同時投与によって消失こそしないが有意に抑制されたことから、NO や PGI_2 による血管拡張反応が作用が皆無だというわけではない。

内皮温存対照標本に L-NAME と INDO を同時投与しても PE 収縮が亢進しなかったことは、PE 収縮時に放出されている NO、 PGI_2 が無視できる程度であることを示している。これに対し敗血症標本では、L-NAME と INDO を同時投与すると PE 収縮が亢進した。すなわち、敗血症血管では正常血管に比べて PE 収縮時の NO および PGI_2 産生が増加していることが示唆される。

敗血症血管では iNOS が誘導され、NO 産生が増すことが知られている。さらに、産生された NO によってシクロオキシゲナーゼが活性化され PGI_2 産生も亢進する。これが敗血症血管において、L-NAME と INDO 前投与により PE 収縮が増加した理由と推察される。しかし、全体的な血管収縮は敗血症標本でも対照標本でも変化していないことから、敗血症血管での NO と PGI_2 の増加は、EDHF 機能低下の代償ではないかと推察される。

ACh による血管拡張反応は、対照血管と敗血症血管とで大きく様相が変化した。内皮温存対照標本では ACh によって 102% の血管拡張が起きたのに対し、敗血症標本では 35% の拡張しか起こらなかった。内皮剥離対照標本では ACh により全く変化が起こらなかったことより、ACh の作用は内皮細胞を介しているといえる。内皮温存対照標本では NO + PGI_2 が ACh による血管拡張に果たす役割は 30% であったのに対し、内皮温存敗血症標本ではこれが相対的に 85% へ増加していた。絶対値で比較すると、対照標本の拡張で NO + PGI_2 が果たす役割は 30%、敗血症標本でも 30% と変化がなかった。代わりに EDHF による拡張（絶対値）は 72% から 5% へと大幅に低下した。これらの結果は、敗血症によって血管内皮機能が傷害されるが、その本体は EDHF の傷害であることを示唆している。一方、敗血症では NO と PGI_2 の役割が相対的に増強され、これは前述した PE 収縮の結果と大きく矛盾しない。

微小血管標本でPEを累積投与し、ある一定の濃度に達すると収縮とともに血管の律動運動が生じることは過去に我々が報告してきた。しかし、生体における血管律動運動の生理学的意義はいまだに不明である。今回の研究では、PEによって誘発された律動運動の振幅がL-NAMEとINDOで同程度に抑制されたばかりでなく、L-NAMEとINDOとを同時投与することで相加的に抑制された。また、L-NAMEとINDOに加えてChTxとAPとを前投与すると、律動運動は完全に消失した。これらのことは、NO、PGI₂、EDHFがそれぞれ独立して律動運動に関与していることを強く示唆している。一方、敗血症標本では、NOとPGI₂の機能が維持されていると考えられるのに律動運動は消失した。このことは、NO、PGI₂、EDHFがそれぞれ独立して律動運動に関与しているとしてもEDHFが最も重要であり、EDHFは律動運動発生のための必要因子であるのかもしれない。

EDHFによる過分極はギャップ結合を阻害する18βGAの投与やギャップ結合合成蛋白であるコネキシン擬似物質投与によって抑制されるので、現在のところ、EDHFの本体は血管内皮と血管平滑筋間のギャップ結合における電流であるという説が有力視されている。微小循環系は抵抗血管として重要な役割を担っており、敗血症で微小循環系における血管内皮由来拡張因子が何らかの障害を受けているであろう事は想像に難くない。しかし微小循環系で大きく働くとされるEDHFの傷害について、高血圧モデルや糖尿病モデルでの報告はあるものの、敗血症についてはいまだ報告はない。我々は予備実験として、敗血症作成12時間後のラット腸間膜動脈を用いて内皮傷害を検討した。しかしこのモデルでは、高カリウム溶液による血管収縮そのものが大きく傷害されていた。このため今回は、敗血症作成6時間後のラット腸間膜動脈で実験を行った。その結果、この時点では血管の収縮性が減弱していないばかりか、EDHFの抑制により、逆に収縮性が亢進していることが分かった。この収縮性の亢進や律動運動の消失が病態の進展にどう寄与しているのかは明らかでない。今後は詳しい時間経過を検討するとともに、傷害発生の原因を明らかにしていく必要がある。

今回の研究では、鎮静薬プロポフォールはその臨床使用濃度でEDHF依存性の律動運動を増強した。実際に早期敗血症モデルでその治療効果を確認するまでには至らなかったが、早期敗血症では特にEDHF機能が障害されるという今回得られた知見と合わせて考えると、プロポフォールが敗血症によって抑制されたEDHF依存性律動運動を回復させる可能性が強く示唆された。もしこの仮説が正しければ、臨床においても敗血症患者の鎮静

にプロポフォールを用いることが重要臓器の微小循環維持に有利に働くという可能性が見えてくる。

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)

[雑誌論文] (計1件)

①Sugiura S, Seki S, Hidaka K, Masuoka M, Tsuchida H, The hemodynamic effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on endotracheal intubation in patients with and without hypertension, *Anesth Analg*, 104, 124-129, 2007.

[学会発表] (計1件)

①杉浦聡一郎、関 純彦、土田英昭、敗血症早期におけるラット微小腸間膜動脈の血管反応性の変化、日本麻酔科学会 55 回学術集会、2008年6月12日、横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関 純彦 (SEKI SUMIHIKO)
金沢医科大学・医学部・准教授
研究者番号：50315503

(2) 研究分担者

土田英昭 (TSUCHIDA HIDEAKI)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：20155394