

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08861

研究課題名(和文)心不全モデルにおける麻酔薬の心機能、刺激伝導系に対する麻酔薬の影響の検討

研究課題名(英文) Study on the impact of anesthetic agents on cardiac function and cardiac conduction system in the heart failure model

研究代表者

西川 精宣 (NISHIKAWA, Kiyonobu)

大阪公立大学・大学院医学研究科・客員教授

研究者番号：20145791

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：高食塩食給餌で高血圧・心不全を発症するラットモデルを用いて、左室32極マッピング電極から得られる電気生理学的特性をrapid pacingの前後で動物全身実験と摘出心ランゲンドルフ実験で行なった。デスフルラン、プロポフォル、デクスメドミジンで比較検討した。今回の設定条件ではrapid pacing後の循環抑制はいずれの麻酔薬でも認められたが、心室の電気生理学的特性に関しては麻酔薬間、食塩感受性種間で有意な差異を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)は、大動脈弁狭窄症の中でも外科手術に耐えられない患者が適応となるが、心不全が進行しておりバルーン拡張時のrapid pacing後は循環が破綻しやすい。全身麻酔、あるいは局所麻酔とプロポフォルあるいはデクスメドミジンによる鎮静下で手術が施行されることが多い。この研究では高血圧性心不全ラットモデルでrapid pacing前後の循環動態変化と左室32極マッピング電極から得られる情報を3種の麻酔薬で比較検討した。循環動態や心臓電気生理学的性状に対する麻酔薬による差の有無について、心臓電気生理学的知見から、より安全な麻酔薬の選択を模索することは意義がある。

研究成果の概要(英文)：We used a rat model that manifests hypertension and cardiac failure by feeding salt-rich food and studied cardiac electrophysiological features obtained from the left ventricular 32 polar mapping electrode before and after a rapid pacing by whole animal study and by isolated heart Langendorff experiment. We compared desflurane, propofol and dexmedetomidine. Under this configuration setting, circulatory suppression after rapid pacing was recognized in all anesthetic, but there was not significant difference in the ventricular electrophysiological features among anesthetics or between the salt sensitivity of the rats.

研究分野：麻酔科学

キーワード：心不全 ラット 心室心電図マッピング 全身麻酔薬 プロポフォル デクスメドミジン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全患者の全身麻酔では、循環のモニタリングや循環作動薬の併用に加え、麻酔薬の選択も重要である。近年、重症の大動脈弁狭窄で心肥大、慢性心不全状態にあり、他の合併症があるために開心術ができない場合、全身麻酔下あるいは局所麻酔鎮静下に経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI) を施行される症例が増加してきた。この手術では大動脈血流による拡張バルーン (BAV) あるいは人工弁の位置の精緻性を確保するため、160~220 回/分の心室 rapid pacing を行って一時的に経大動脈弁血流を最小化させる。心機能が良好な場合は心室 rapid pacing 後の循環回復も速やかであるが、すでに心不全状態にある患者では心室 rapid pacing 終了後も血行動態の悪化が長時間持続する場合があります、血行動態が回復するまでの時間はこの手術の安全性に大きく関わるものであり、心収縮力や刺激伝導系に影響が少ない薬剤の選択が重要である。

血行動態回復までの時間には本来の心機能、冠血管の状態、大動脈弁口の閉塞時間などさまざまな因子が関与すると思われるが、心調律の回復に着目した場合、心刺激伝導系の変化の寄与も大きいと考えられる。心肥大、心不全ともに同様にイオンチャネルのリモデリングを生じて心刺激伝導系が変化するという報告がある。実臨床では作用発現、消失の速いデスフルランやプロポフォール、あるいはデクスメトミジンによる鎮静が用いられるが、心室 rapid pacing 前後の心刺激伝導系の変化に及ぼす麻酔薬の影響について調べた臨床研究は見当たらず、動物実験レベルでの知見にさえも欠いている。麻酔薬によって心室 rapid pacing 後の回復に差異があるとすれば、最も心刺激伝導系の抑制が少ない麻酔薬の選択が重要である。

2. 研究の目的

慢性心不全状態の心臓に rapid pacing (RP) を行う間は著明な低血圧が生じるが、終了後も血行動態の回復が遅いと低血圧の時間が遷延することとなり安全性に大きく関わってくる。この回復時間について麻酔薬による差異について研究した報告は無く、動物実験による基礎的なデータにも欠いている。そこで、高血圧モデルラットを用いて、心室 rapid pacing を行った際の、麻酔薬による循環回復時間の差異とその心臓電気生理学的変化について慢性心不全で remodeling された心筋での作用を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

Dahl 食塩感受性ラットは、従来、高血圧の成因や高血圧腎症に用いられて来た高血圧に対する心臓の肥大 (求心性左室肥大の形成) とそれに続く代償破綻 (収縮障害を伴った遠心性左室肥大への移行) を再現する心不全の小動物モデルでもあり、重症大動脈弁狭窄症と類似した心臓の病態を来している。そこで、本研究ではこの Dahl 食塩感受性ラットと対照として Dahl 食塩抵抗性ラットを用いて比較検討した。

(1)動物の全身での実験

Dahl 食塩感受性ラット DIS/Eis(Dahl-Iwai S) および Dahl 食塩抵抗性ラット DIR/Eis(Dahl-Iwai R)に5週齢から高食塩食(8%NaCl)をDISラットで心肥大が完成する11週齢あるいは12週齢まで与え、実験を行った。

気密性の良い容器にラットを入れてデスフルラン/酸素を吹送し麻酔を導入したあと、十分な麻酔深度が得られるデスフルラン濃度で維持した。気管切開、小動物用ベンチレーターで人工呼吸を行った。頸部で静脈路および動脈路を確保しそれぞれ輸液路、直接動脈圧測定に用いた。体表心電図を記録した。胸骨正中切開で心嚢を露出し、心嚢切開を加えて左右の切開縁に逢着して cradle を作成し、右室側面に双極電極を刺入して心室ペーシングに用いた。マイクロマニピュレーターに装着した32極心筋マッピング電極を心臓の圧迫が最小限になるよう調整して左室前壁中隔部表面に接触させ心電図記録を行った。

心不全ラット、対照ラットでそれぞれ3種類の麻酔薬について検討するため、デスフルラン群は6%(1MAC=5.7%)、プロポフォール群では40mg/kg/hr、デクスメトミジン群では5 μ g/kg/hrでの持続投与を行い、いずれも定常状態を得るため30分以上経過してから測定を開始した。次に、ペーシングレート500bpm(120ms)で30秒間ペーシングした。

専用ソフト(Unique Acquisition2[®])およびAD Instruments Chart 5[®]でコンピューター上に保存された記録を解析しペーシング直前およびペーシング終了30秒後の自発リズムにおける動脈圧、心拍数、アクティブ-シオンタイム(AT)、リカバリータイム(RT)、アクティブ-シオンリカバリーインターバル(ARI)、それぞれの dispersion (最大値-最小値)を測定した。等時図、等電位図、マップを作成した。最終ペーシングからの自発リズム再開時間も測定した。

(2)ランゲンドルフ標本での実験

ラットをデスフルランで麻酔導入後、動静脈路を確保し、ヘパリン400単位を静注した。横隔膜下で横切開を置き、その切開端から胸郭を左右で上方に切り上げ、剣状突起を把持して回転して心臓を露出し、上行大動脈のできるだけ遠位で切断した。肺動静脈、上下大静脈を心房付近で切断し、心臓を摘出するとともに直ちにランゲンドルフ装置の金属カニューレに大動脈基部で装着し95%酸素/5%CO₂でバブリングし90cmの高さから Krebs-Henseleit 液で順行性灌流を行った。左室圧は左室内に生理食塩液を満たした左室バルーン(LB-4)を挿入して等容性収縮を測定し、左室 dP/dt max を測定した。金属カニューレを不関電極として心尖部を匙上の電極に載せて心電図を記録するとともに心臓に僅かな傾きをつけた。右室側面に双極ペーシング電極を刺入し、マイクロマニピュレーターに装着した32極マッピング電極を動物全身実験と同じ電極配置で記録できるよう接触させた。(図1)

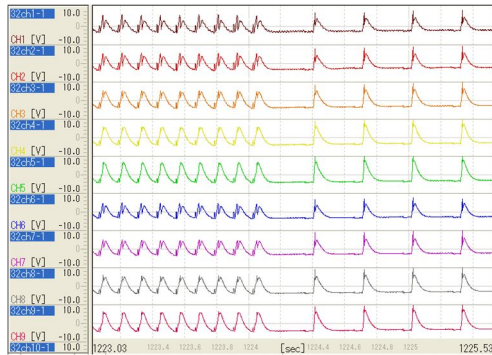


図1 . Rapid pacing 直後の 32 極マッピング電極の記録

デスフルランは気化器を通してバブリングして灌流液を飽和し、プロポフォールは 1, 3, 10 $\mu\text{g/ml}$ となるように、デクスメトミジンは 1, 3, 10 ng/ml となるように Krebs-Henseleit 液で調整して灌流し、動物全身実験と同様に rapid pacing 前後の計測を行った。

4. 研究成果

(1) 動物の全身での実験

11~12週齢のDISラットでは収縮期血圧200mmHgを超える高血圧を認めたが、同じ高食塩食給餌によってもDIRラットでは収縮期血圧120mmHg前後であった。DISラットは発育が悪く、手術手技による少量の出血やデスフルランからプロポフォールあるいはデクスメトミジンへ麻酔薬を変更すると循環が耐えられない個体が多かった。

基準の心拍数および平均動脈圧はDIR、DISラットともにデスフルラン 6% > プロポフォール 40mg/kg/hr > デクスメトミジン 5 $\mu\text{g/kg/hr}$ であり、DIRラットではrapid pacing後の心拍数、平均動脈圧はともにデスフルランでは低下していたがプロポフォール、デクスメトミジンでは有意な変化を示さなかった。DISラットでは心拍数はいずれの薬剤でもrapid pacing後に低下していたが、平均動脈圧には有意な変化がなかった。ARI, ARI dispersionは食塩感受性、麻酔薬、ペーシング前後で差を認めなかった。自発心拍出現時間はデスフルランに比べてプロポフォール、デクスメトミジンで延長する傾向があり、DISラットにおいてはいずれの麻酔薬においても延長傾向にあった。

(2) ランゲンドルフ標本での実験

麻酔薬を含まないKrebs-Henseleit液で灌流した場合、心拍数はDIRラット、DISラットともにrapid pacing前後での変化はなかったが、 dP/dT_{max} はrapid pacing後に低下しており、DISラットで低下が大きかった。基準心拍数はDIRラット、DISラットともにプロポフォール 1 $\mu\text{g/ml}$ > 3 $\mu\text{g/ml}$ > デスフルラン 6% > 1プロポフォール 10 $\mu\text{g/ml}$ で、rapid pacing後はDIRラットのプロポフォール 3 $\mu\text{g/ml}$ と 10 $\mu\text{g/ml}$ で有意な低下を認めた。

デクスメトミジンでは 1 ng/ml においても基準心拍数が低下しており、デクスメトミジン濃度を上昇させても心拍数のさらなる減少を認めず、DIRラット、DISラットともにrapid pacing後の減少も認めなかった。

dP/dTmaxの基準値はDIRラット、DISラットともに麻酔薬を含まない灌流液に比べプロポフォール、デクメドミジンでは低下しプロポフォール10 µg/mlにおいて特に低下がみられた。Rapid pacing後にはいずれも低下していたが、食塩感受性による差は認めなかった。Rapid pacing後の自己心拍再開時間もいずれの薬剤、食塩感受性にも差はみられなかった。ARI、ARI dispersionには麻酔薬の種類、濃度、食塩感受性の有無ならびに食塩感受性の有無で差を認めなかった。

まとめると、麻酔薬投与下で循環虚脱に陥らなかった個体で収集したデータの比較では、正常な心機能を保っていると思われるDahl食塩非感受性ラットおよび高血圧性Dahl食塩感受性ラットで、心室マッピング心電図においてARIやARI dispersionに有意な差を認めず、rapid pacing後の循環抑制にも大きな差異を認めなかった。ARI、ARI dispersionは特に心室性不整脈発生と関係するといわれるが、ランゲンドルフ実験DISラットの12心のうち3心でrapid pacing後に正常な自己心拍が発生せずに心室頻拍、心室細動に移行したため解析できなかった。高濃度のプロポフォールでは循環抑制が強い傾向がみられたが、ヒトの臨床鎮静使用濃度はプロポフォール3 µg/ml前後、プロポフォールも3 ng/ml前後と思われるので、現状臨床使用されているデスフルラン、プロポフォール、デクメドミジンについては、少なくとも動物においても心不全の有無にかかわらずrapid pacing前後の心室刺激伝導系に大きな影響はなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Takashi Juri, Yohei Fujimoto, Koichi Suehiro, Kiyonobu Nishikawa, Takashi Mori	4. 巻 286
2. 論文標題 Participation of the descending noradrenergic inhibitory system in the anti-hyperalgesic effect of acetaminophen in a rat model of inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science	6. 最初と最後の頁 120030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.120030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Akira Mukai, Koichi Suehiro, Aya Kimura, Katsuaki Tanaka, Tokuhiko Yamada, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa	4. 巻 35
2. 論文標題 Effect of Systemic Vascular Resistance on the Reliability of Noninvasive Hemodynamic Monitoring in Cardiac Surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia	6. 最初と最後の頁 1782-1791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.jvca.2020.11.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hideki Hino, Tadashi Matsuura, Miyuki Kuno, Kotaro Hori, Shogo Tsujikawa, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa	4. 巻 133
2. 論文標題 Left Ventricular Hypertrophy Increases Susceptibility to Bupivacaine-induced Cardiotoxicity through Overexpression of Transient Receptor Potential Canonical Channels in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 1077-1092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ALN.0000000000003554	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yosuke Inada, Yusuke Funai, Hiroyuki Yamasaki, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of sevoflurane and desflurane on the nociceptive responses of substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord dorsal horn: An in vivo patch-clamp analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806920903149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akira Mukai, Koichi Suehiro, Aya Kimura, Yohei Fujimoto, Tomoharu Funao, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa	4. 巻 163
2. 論文標題 Protective Effects of Remote Ischemic Preconditioning Against Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury in Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 e137-e156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2020.03.094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kotaro Hori, Tadashi Matsuura, Shogo Tsujikawa, Hideki Hino, Miyuki Kuno, Yutaka Oda, Kiyonobu Nishikawa, Takashi Mori	4. 巻 60
2. 論文標題 Lipid emulsion facilitates reversal from volatile anesthetics in a rodent model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Toxicology	6. 最初と最後の頁 716-724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15563650.2021.2020280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 布施知佐香, 重里尚, 稲田陽介, 山田徳洪, 西川精宣
2. 発表標題 経カテーテル大動脈弁置換術における初発心房細動と麻酔導入後の循環動態との関係について
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会 5月31日 神戸ポートピアホテル
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日野秀樹, 松浦正, 堀耕太郎, 辻川翔吾, 森隆, 西川精宣
2. 発表標題 心肥大モデルラットにおける局所麻酔薬による心抑制の増加とTRPCチャネルの影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会 5月31日 神戸ポートピアホテル
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日野秀樹, 松浦正, 堀耕太郎, 辻川翔吾, 森隆, 西川精宣
2. 発表標題 心肥大モデルラットでTRPCチャネルの過剰発現によってプピパカインによる心毒性が増強す
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会 Web開催 6月3日-7月9日 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	日野 秀樹 (HINO Hideki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------