

# 様式 C-19

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成21年5月29日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007～2008
課題番号：19591775
研究課題名 (和文) 肺虚血再灌流障害における吸入麻酔薬の肺保護効果に関する研究
研究課題名 (英文) Protective effect of volatile anesthetics on ischemic-reperfusion injury of lung
研究代表者 安部 恭子 ( ABE KYOKO ) 秋田大学・医学部・助教 研究者番号 30311575

### 研究成果の概要：

肺虚血再灌流障害における吸入麻酔薬の肺保護効果を確認するために、摘出肺標本モデルを用いる灌流実験をおこなった。吸入麻酔薬の投与は虚血再灌流障害に対して肺保護効果をもたらし、それはカリウム ATP チャンネルを介するものである可能性が示唆された。

### 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：吸入麻酔薬、肺虚血再灌流障害

### 1. 研究開始当初の背景

吸入麻酔薬は、肺の灌流モデルにおいて肺虚血再灌流障害を軽減するが、その機序は明らかではない (Liu R, Ishibe Y, Ueda M. Isoflurane-sevoflurane administration

before ischemia attenuates ischemia-reperfusion-induced injury in isolated rat lungs. Anesthesiology 92: 833-40, 2000)。心臓における吸入麻酔薬の

虚血再灌流障害軽減効果にはミトコンドリアのカリウム ATP( $mK_{ATP}$ )チャンネルが関与しており、これは preconditioning による虚血再灌流障害軽減効果と類似している (Kato R, Foëx P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anesth* 49: 777-91, 2002)。一方、肺における preconditioning による虚血再灌流障害軽減効果には筋細胞膜のカリウム ATP(sarcolemmal  $K_{ATP}$ )チャンネルが関与しており、 $mK_{ATP}$  チャンネルは関与していない (Kandilci HB, Gumusel B, Demiyurek AT, Lipton H. Preconditioning modulates pulmonary endothelial dysfunction following ischemia-reperfusion injury in the rat lung: Role of potassium channels. *Life Sci*, 2006)。

## 2. 研究の目的

吸入麻酔薬による肺の虚血再灌流障害軽減効果の機序が、どのタイプのカリウム ATP チャンネルによるものか、ラット肺灌流モデルを用いてチャンネルブロッカーを使用して明らかにする。

## 3. 研究の方法

Sprague-Dawley ラット(300-350g)36 匹を用いた。

ペントバルビタール 30 mg 腹腔内投与下に気管切開し、酸素 21%、二酸化炭素 5%、窒素 74%で人工呼吸した(一回換気料 2.5 ml、50 回/分、PEEP 2cmH<sub>2</sub>O)。ヘパリン 100 U 投与

した後、右心室を通して主肺動脈に送血用、左心室に脱血用のカニューレを留置した。生理食塩水 (NaCl 119 mM、KCl 4.7 mM、MgSO<sub>4</sub> 1.17 mM、NaHCO<sub>3</sub> 22.61 mM、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18 mM、CaCl<sub>2</sub> 3.2 mM、を含む)100 ml に、デキストロース 100 mg、インスリン 20 mU、血清アルブミン 5g を加えた液で肺を灌流した。pH 7.35~7.45 を維持するように重炭酸ナトリウムを加え調節した。心臓・肺・縦隔組織を一塊にして摘出し、トランスデューサーに接続した秤に吊るした。(肺は 37°C に設定された加湿チャンバー内に吊るした。) 75 ml の灌流液で肺の血液をフラッシュした後、総灌流量 80 ml (0.04 ml/体重 (g) /分) で肺を灌流した。

30 分間の灌流で定常状態においたあと、測定を開始した。

(1) 肺動脈と静脈に接続したトランスデューサーにて肺動脈圧 (Ppa) と肺静脈圧 (Ppv) を、灌流回路内に接続した流量計にて灌流量 (Q) を持続的に測定し記録した。総肺血管抵抗 (Rt) は  $Rt = (Ppa - Ppv) / Q$  で計算した。

(2) 濾過係数の測定: 動脈・静脈リザーバーを 7 分間 6 cmH<sub>2</sub>O 上昇させ、肺毛細血管圧 (Ppc) を上昇させた。その間の肺重量を測定し、肺重量増加速度 ( $\Delta W / \Delta t$ ) の対数曲線を描き、時間関数とした。Ppc 上昇期間である 3~6 分を分析し、最初の濾過速度 [ $(\Delta W / \Delta t)_{t=0}$ ] を計算で求めた。Kfc は [ $(\Delta W / \Delta t)_{t=0}$ ] を Ppc の変化と肺重量で除して求めた。Ppc はピンチバルブで動静脈ラインを 5 秒以上閉塞し、Ppa と Ppv が収束した値を Ppc として測定した。

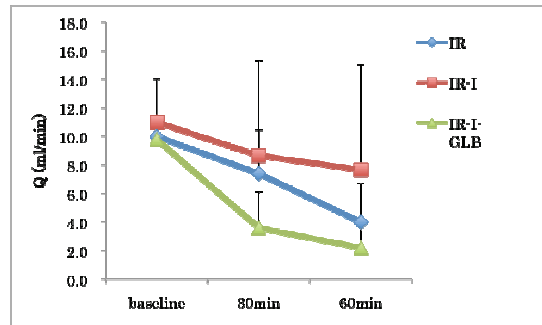
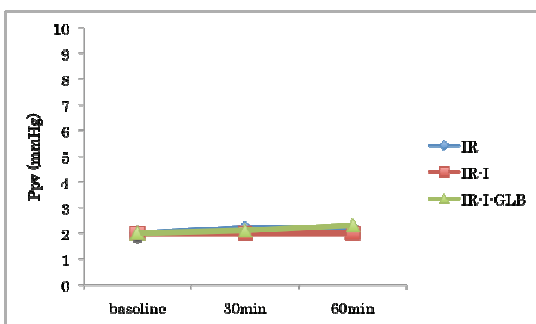
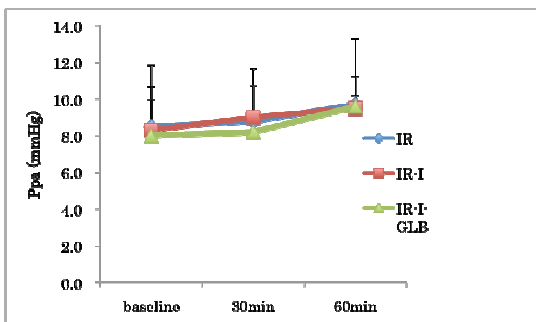
(3) 群分け: 虚血再灌流 (IR) 群、虚血再灌流-イソフルラン投与 (IR-I) 群、虚血再灌流-イソフルラン-GLB (glybenclamide: 非選択性  $K_{ATP}$  チャンネルブロッカー) (IR-I-GLB) 群の 3 群に分けた。虚血再灌流群では、定常状態に達した後、肺の灌流と換気を 60 分間停止す

ること虚血状態にし、その後、60分間灌流と呼吸を再開する。IR-I群では、イソフルランを30分間1MAC投与した後、虚血再灌流を行う。K<sub>ATP</sub>チャンネルブロッカーを投与する群では、イソフルラン投与5分前に、灌流液にglibenclamide 3μgを投与した。

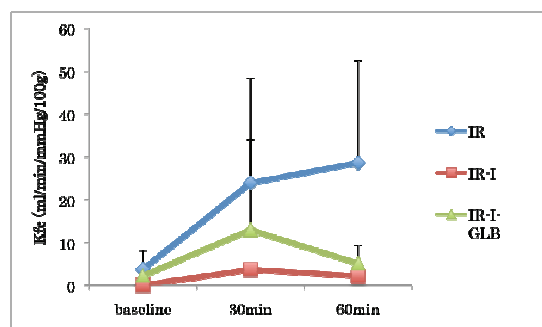
数値は平均±標準偏差で表した。統計学的処理は、反復測定分散分析とで行い、P<0.05を有意差ありとした。

#### 4. 研究成果

sarcolemmal K<sub>ATP</sub>チャンネルブロッカーは発売中止となり使用できなかったため、非選択性K<sub>ATP</sub>チャンネルブロッカーであるGlibenclamideを用いて行った。肺動脈圧(Ppa)、肺静脈圧(Ppv)、灌流量(Q)の変化は各群間に差はみられなかった。



濾過係数は3群とも再還流後に上昇した。再灌流60分後、IR-I群ではIR群、IR-I-GLB群に比べ低い傾向が見られた。(IR-I群:2.17±0.76、IR群:28.62±23.82、IR-I-GLB群:5.10±4.28)



以上より、イソフルラン1MACの投与は、肺の虚血再灌流障害に対する保護作用を有し、それはK<sub>ATP</sub>チャンネルによる可能性が示唆された。

#### 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)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

安部 恭子 (ABE KYOKO)  
秋田大学・医学部・助教  
研究者番号：30311575

(2) 研究分担者

堀口 剛 (HORIGUCHI TAKASHI)

秋田大学・医学部・准教授

研究者番号：70221570

真崎 容子 (MASAKI YOKO)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：30125744

西川 俊昭 (NISHIKAWA TOSHIAKI)

秋田大学・医学部・教授

研究者番号：50156048