

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6 月 1 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591710

研究課題名（和文） 高血糖で吸入麻酔薬の心筋保護効果が抑制されることに対してスタチンが及ぼす影響

研究課題名（英文） The effect of statin on the cardioprotective effects induced by volatile anesthetics during hyperglycemia

研究代表者

田中 克哉（TANAKA KATSUYA）

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：30263841

研究成果の概要（和文）：13週齢オス日本白色種ウサギの心筋虚血再灌流モデルを用いて高血糖状態で吸入麻酔薬による心筋保護効果が抑制されることに対してスタチンがどう作用するか研究した。正常血糖では対象群に比べて、イソフルラン(ISO)、シンバスタチン(SIM)、および併用群で有意に心筋梗塞サイズが減少した。高血糖群では、ISO、SIM は心筋保護効果が棄却されたが、併用群では心筋保護効果を発揮した。

研究成果の概要（英文）：Isoflurane-induced postconditioning and the reduced myocardial infarct size induced by the short-term (3days) simvastatin administration are blocked by hyperglycemia. However, short-term simvastatin administration facilitates and restores isoflurane-induced postconditioning during hyperglycemia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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 心筋保護効果 スタチン 高血糖

1. 研究開始当初の背景

我々は吸入麻酔薬イソフルランが動物の心筋虚血再灌流傷害に対して心筋を保護することを報告してきた。しかし、その恩恵的な効果は高血糖状態で減弱することも報告してきた。冠動脈患者は糖尿病や高血糖状態の人に多く、臨床で吸入麻酔薬による心筋保護をさらに強力に発揮する戦略が周術期の心イベント発生率や死亡率の改善に役立つと考えられる。近年、高脂血症に対する治療薬スタチンが血管内皮型 NO 合成酵素(eNOS)や Akt を活性化して心筋保護効果を有することが報告されている。我々は、以前の研究でイソフルランとインスリンの併用

が PI3K-Akt 経路を活性化して、高血糖状態でも心筋を保護することを報告した。しかし、スタチンが高血糖状態で吸入麻酔薬による心筋保護効果に及ぼす影響は不明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、再灌流直前のスタチン静脈内投与や術前3日間のスタチン経口投与が吸入麻酔薬による心筋保護効果に及ぼす影響を正常血糖状態および高血糖状態で調査することである。

3. 研究の方法

再灌流時スタチン静脈内投与の実験

(1) 13週齢オス日本白色種ウサギをペントバルビタールで静脈麻酔をした後、気管切開を行い人工呼吸を行う。

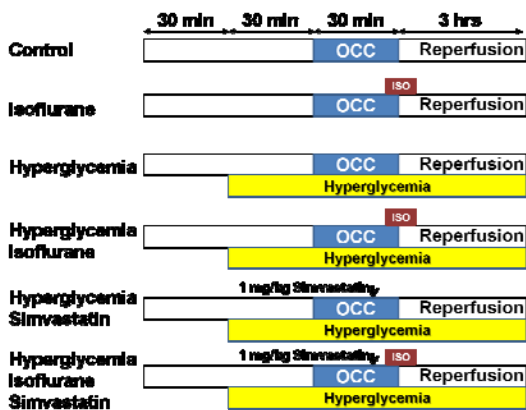
(2) 内頸動静脈にカニューレーションを行い、静脈から輸液、投薬を行った。動脈は動脈血圧測定および採血に使用した。

(3) 左開胸を行い、左冠動脈の枝に糸をかけて虚血・再灌流を誘発するために使用する。

(4) すべてのウサギは30分の冠動脈閉塞、その後3時間の再灌流を行う。

(5) 3時間の再灌流後、トリフェニルテトラゾニウム染色で心筋梗塞サイズを測定する。

(6) 実験のプロトコールは図に示すように、6つの群で行った。対照群、糖負荷による高血糖群、再灌流直後5分間にイソフルラン1MACを投与するISO群、高血糖+ISO群、高血糖状態で再灌流直前にシンバスタチン1mg/kg投与する高血糖+SIM群、高血糖+ISO+SIM群である。



スタチン3日間内服による実験

(1) 先ほどの実験と同様のウサギを使用する。

(2) SIM群はシンバスタチン3日間内服させる。

(3) すべての群で30分間の冠動脈閉塞と3時間の再灌流を行う。

(4) 正常血糖状態で虚血再灌流のみ、イソフルラン投与、シンバスタチン投与、イソフルランおよびシンバスタチン併用群に群分けした。同様に、高血糖状態のウサギでも4

群に振り分けて心筋梗塞サイズを測定した。

4. 研究成果

再灌流時スタチン静脈内投与の実験

(1) 各群のウサギ(n=7)の体重、左室重量、左室重量に対する冠動脈灌流域の比率は有意な差はなかった。(下表)

	Body weight, kg	LV, g	AAR/LV, %
CON	2.72 ± .22	3.37 ± .34	32.3 ± 10.2
ISO	2.52 ± .24	3.24 ± .35	40.6 ± 13.1
HG	2.81 ± .23	2.89 ± .59	31.8 ± 9.0
HG+ISO	2.59 ± .26	3.39 ± .76	36.5 ± 8.4
HG+SIM	2.52 ± .12	3.10 ± .23	33.2 ± 4.4
HG+ISO+SIM	2.46 ± .21	3.02 ± .41	33.2 ± 8.8

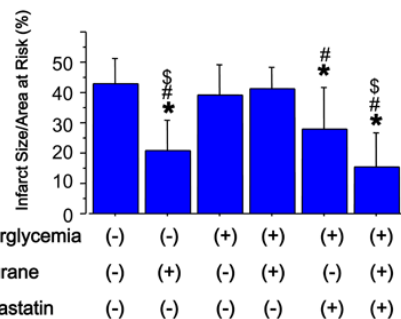
Data are mean ± SD.
CON = control; ISO = isoflurane; HG = hyperglycemia; SIM = simvastatin.
LV = left ventricle; AAR = area at risk.

(2) 心拍数、平均動脈圧、Rate pressure product は前経過を通じて群間に有意な差はなかった。

	Occlusion			Reperfusion		
	Baseline	10 min OC	10 min (OC)	5 min	15	30
HR, min ⁻¹	202 ± 20	202 ± 17	255 ± 23	253 ± 24	241 ± 15	248 ± 23
MAP, mmHg	264 ± 20	271 ± 27	200 ± 21	200 ± 17	227 ± 25	220 ± 24
MP, mmHg	204 ± 27	202 ± 24	240 ± 24	247 ± 22	244 ± 22	240 ± 24
HRxMAP	391 ± 20	395 ± 21	308 ± 27	306 ± 28	350 ± 20	350 ± 22
HRxMP	272 ± 10	265 ± 19	239 ± 21	235 ± 20	240 ± 25	232 ± 15
HRxISO+SIM	289 ± 24	282 ± 21	240 ± 27	227 ± 25	232 ± 25	228 ± 25
MPP, mmHg	71 ± 6	73 ± 10	58 ± 8	58 ± 8	67 ± 10	70 ± 9
CO, ml·min ⁻¹	73 ± 17	77 ± 10	65 ± 8	65 ± 11	65 ± 5	70 ± 11
ICG	77 ± 8	74 ± 18	57 ± 21	61 ± 14	70 ± 19	77 ± 10
HRxICG	15 ± 10	14 ± 19	10 ± 12	10 ± 10	10 ± 11	13 ± 10
HG+SIM	70 ± 10	75 ± 12	61 ± 7	59 ± 10	70 ± 9	62 ± 7
HRxISO+SIM	60 ± 15	78 ± 12	65 ± 15	61 ± 14	64 ± 13	74 ± 15
RPP, min ⁻¹	24 ± 3	25 ± 4	19 ± 3	19 ± 3	21 ± 4	21 ± 4
ISO	24 ± 7	24 ± 6	19 ± 4	15 ± 2	16 ± 2	20 ± 4
HG	21 ± 5	23 ± 4	17 ± 6	18 ± 6	21 ± 6	23 ± 5
HRxISO	24 ± 6	24 ± 6	19 ± 4	17 ± 6	21 ± 6	22 ± 7
HRxSIM	20 ± 3	20 ± 6	20 ± 4	20 ± 5	24 ± 3	22 ± 3
HRxISO+SIM	17 ± 6	25 ± 4	25 ± 5	16 ± 4	20 ± 4	21 ± 4

HR = heart rate; MAP = mean arterial blood pressure; RPP = rate pressure product; CON = control; ISO = isoflurane; HG = hyperglycemia; SIM = simvastatin; ICG = coronary artery occlusion.
Significant (p < 0.05) different from baseline.

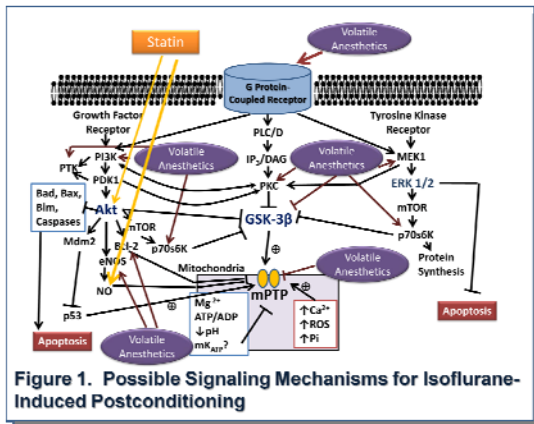
(3) 正常血糖状態では、イソフルランは心筋保護効果を示した。高血糖状態ではイソフルランによる心筋梗塞サイズ減少効果は棄却された。シンバスタチン投与は高血糖状態でも心筋梗塞サイズを有意に減少させた。また、高血糖状態でイソフルランとシンバスタチンを併用すると有意に心筋梗塞サイズが減少した。(下図)



* p<0.05 vs. Control, # p<0.05 vs. hyperglycemia alone, \$ p<0.05 vs. hyperglycemia + isoflurane

以上の結果は、スタチンは下図に示すような細胞内シグナル伝達系を活性化し、高血糖状態でも心筋保護作用を有することが示唆さ

れた。また、スタチンは吸入麻酔薬による心筋保護効果も高血糖状態で保つ可能性を示唆している。



3 日間内服の実験の結果

正常血糖状態では、対照群の心筋梗塞サイズは 42%であった。シンバスタチン 3 日間投与群、イソフルラン投与群、両者併用群の心筋梗塞サイズはそれぞれ、25%, 21%, 25%で、有意に心筋梗塞サイズが減少した。

高血糖状態では、虚血再灌流傷害のみ群では、心筋梗塞サイズが 40%であり、対照群と同様であった。高血糖状態ではイソフルランの心筋保護効果は棄却された。(40%) また、シンバスタチン 3 日間投与群も心筋保護効果が棄却された。(35%)しかし、高血糖状態でも、シンバスタチンとイソフルランを併用すると心梗塞サイズは有意に減少した。(25%)

これらの結果は、3 日間の短期間のスタチン投与は、高血糖状態でも吸入麻酔薬の心筋保護効果を改善する可能性があることを示唆している。

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 4 件)

①田中克哉 2012 年度学会賞記念講演: 山村記念賞 麻酔薬や血管作動薬が血管平滑筋細胞と膵臓β細胞のATP感受性K+チャンネルに及ぼす影響 麻酔 査読なし 61 巻 2012 pS173-182

②Hirose K, Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Shono M, Katayama E, Kinoshita M, Tanaka K, Oshita S: Role of the O-linked β-N-acetylglucosamine in the cardioprotection induced by isoflurane. *Anesthesiology* 査読あり 15(5):2011;

955-962 doi:

10.1097/ALN.0b013e31822fcedc

③Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Mawatari K, Nakaya Y, Tanaka K, Oshita S: Compound K, a metabolite of ginsenosides, induces cardiac protection mediated nitric oxide via Akt/PI3K pathway. *Life Sci* 査読あり 88(15-16):2011; 752-759 doi: 10.1016/j.lfs.2011.02.011

④Tanaka K, Kawano T, Tsutsumi YM, Kinoshita M, Kakuta N, Hirose K, Kimura M, Oshita S: Differential effects of propofol and isoflurane on glucose utilization and insulin secretion. *Life Sci* 査読あり 88:2011; 96-103 doi: 10.1016/j.lfs.2010.10.032

[学会発表] (計 4 件)

①田中克哉 麻酔薬や血管作動薬が血管平滑筋細胞と膵臓β細胞のATP感受性K+チャンネルに及ぼす影響 日本麻酔科学会第59回学術集会 (2012年度学会記念講演: 山村記念講演) 2012.6.7 神戸ポートピアホテル(兵庫県)

②Katsuya Tanaka, et al. Simvastatin restores anesthetic postconditioning in the presence of hyperglycemia in vivo rabbits. American Society of Anesthesiologists 2011 Annual Meeting 2011.10.16 McCormick Place (Chicago, USA)

③田中克哉 Effects of volatile anesthetics on ATP-sensitive K+ channels in various tissues. 日中麻酔科学会議シンポジウム(招待講演) 2011.11.3 沖縄コンベンションセンター(沖縄県)

④田中克哉 Hyperglycemia impairs cardioprotection by volatile anesthetics. 日本臨床麻酔学会第30回大会(招請講演) 2010.11.4 徳島グランヴィリオホテル(徳島県)

[図書] (計 2 件)

①田中克哉 堤保夫 大下修造 総合医学社 徹底ガイド 心臓麻酔 Q&A [新装版] Q18 心臓手術中の心筋保護 2013 p107-p115

②田中克哉 メディカル・サイエンス・インターナショナル社 セボフルラン -基礎を知らば臨床がわかる- 第9章 セボフルランの抗炎症効果と臓器保護効果 2010 p125-p144

〔その他〕

ホームページ等

<http://pub2.db.tokushima-u.ac.jp/ERD/person/60304/work-ja.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 克哉 (TANAKA KATSUYA)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：30263841

(2) 研究分担者

大下 修造 (OSHITA SHUZO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：60144945

堤 保夫 (TSUTSUMI YASUO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師

研究者番号：90523499

(3) 連携研究者

()

研究者番号：