

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 24 年 4 月 26 日現在

機関番号：17301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22890141

研究課題名（和文）：周術期使用薬剤と心筋プレコンディショニングの相互作用に関する検討

研究課題名（英文）：The study of interaction between cardiac preconditioning and perioperative drugs

研究代表者

松本 周平（MATSUMOTO SYUHEI）

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：20580327

研究成果の概要（和文）：

ラット in vivo 心筋虚血再灌流モデルを用いて行った実験によって各群間で梗塞サイズを比較した。

両側大腿動脈の 5 分間閉塞および 5 分再灌流のセットを 5 回繰り返したところ、その後続く心筋虚血再灌流障害の軽減を認めた。

それと併用して静脈麻酔薬であるプロポフォールを投与したところ保護作用は減弱した。

一方で下肢虚血によるリモートプレコンディショニングの効果と吸入麻酔薬による刺激は相加作用を持つことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated about the effect of remote preconditioning against myocardial ischemia reperfusion injury.

Five times of remote preconditioning stimulus induced by both lower limb ischemia exerted myocardial protective effect.

Intravenous anesthetic propofol infusion inhibited its protective effects. whereas remote preconditioning and inhaled anesthetic sevoflurane exerts additive protective effects.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1230,000	369,000	1599,000
2011 年度	1130,000	339,000	1469,000
年度			
年度			
年度			
総計	2360,000	708,000	3068,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：ライフサイエンス

キーワード：心臓 虚血再灌流 麻酔薬

1. 研究開始当初の背景

臓器虚血に対する血行再建療法は根本的治療であるが常に再灌流障害のリスクを伴う。周術期には臓器虚血再灌流を伴うイベントが発生するがその際に臓器保護手段として期待されるのがプレコンディショニングである。

動物実験においてプレコンディショニングは強力な心保護作用を持つことが示唆されているが、臨床レベルにおいては必ずしもその保護作用が確立したものではないのが現状である。

動物実験と臨床研究の結果においてそのような解離が認められる原因としては様々な要因が指摘されているが、今回着目したのは保護作用と同時期に併用される各種薬剤の影響である。

特に周術期においては麻酔関連薬剤、循環作動薬をはじめ様々な薬剤を持続的に投与する傾向があり、プレコンディショニングによる保護作用にも大きな影響を与えている可能性がある。

臨床において実際に繁用されている麻酔薬としては吸入麻酔薬（セボフルランやイソフルラン）および静脈麻酔薬（プロポフォール）があるが今回これらの薬剤と、一過性下肢虚血によるリモートプレコンディショニングの併用が心筋保護作用にどのように影響するか実験を行い考察した。

2. 研究の目的

一過性下肢虚血の繰り返しによるリモートプレコンディショニングが心筋保護作用を持つことを確認し、リモートプレコンディショニング刺激と併用麻酔薬（セボフルランおよびプロポフォール）の相互作用を確認する。

3. 研究の方法

in vivo ラット心筋虚血再灌流モデルを作成し30分間の心筋前下行枝虚血および120分間の再灌流時間を設けた。

最終的に各群間で梗塞面積を算出して比較した。

両側下肢の5分間虚血および5分間再灌流をセットとして複数回繰り返すことで心筋虚血前にリモートプレコンディショニング刺激を与えた。

またリモートプレコンディショニング刺激と同時期の心筋虚血前に吸入麻酔薬であるセボフルランおよび静脈麻酔薬であるプロポフォールを鎮静量投与した。

各麻酔薬単独投与が保護作用に与える影響を調べたのちにリモートプレコンディショニングとの併用による保護作用への影響を調べた。

4. 研究成果

(1) 下肢一過性虚血によるリモートプレコンディショニングの保護効果についての検討

リモートプレコンディショニング刺激を心筋虚血前に3回繰り返したところ有意な保護効果を認めなかったのに対し5回の繰り返しによって虚血再灌流のみのコントロール群と比較して有意な保護効果を認めた。

(2) 麻酔薬の心筋虚血前投与が梗塞面積に与える影響

セボフルラン (2.6%) およびプロポフォールをそれぞれ心筋虚血前に投与したところプロポフォールは梗塞面積に影響を与えなかったのに対しセボフルラン投与は梗塞面積減少作用を認めた。

セボフルランに関してはさらに 40%の濃度 (1%) で投与したところ保護作用は認めなかった。

(3) 麻酔薬およびリモートプレコンディショニングの相互作用

保護作用を認めたリモートプレコンディショニング5セットの刺激と同時にプロポフォールを投与したところその保護作用は減弱した。

一方、リモートプレコンディショニング3回およびセボフルラン1%の併用によって保護作用を認め、両刺激の保護作用が相加的であることが示唆された。

本研究の結果は周術期における臓器保護戦略に重要な示唆を与え、術中麻酔管理のさらなる改良に寄与するものと考えている。

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3件)

1. Matsumoto S, Cho S, Tosaka S, Higashijima U, Maekawa T, Hara T, Sumikawa K. Hyperglycemia raises the threshold of levosimendan- but not milrinone-induced postconditioning in rat hearts. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Jan 12;11:4.
2. Ichinomiya T, Cho S, Higashijima U, Matsumoto S, Maekawa T, Sumikawa K. High-dose fasudil preserves postconditioning against myocardial infarction under hyperglycemia in rats: role of mitochondrial KATP channels. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Mar 22 11(1):28
3. Tosaka S, Tosaka R, Matsumoto S, Maekawa T, Cho S, Sumikawa K. Roles of cyclooxygenase 2 in sevoflurane- and olprinone-induced early phase of preconditioning and postconditioning against myocardial infarction in rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011;16:72-8.

〔学会発表〕（計 1 件）

Ushio Higashijima, Sungsam Cho,
Hiroyuki Ureshino, Shuhei Matsumoto,
Koji Sumikawa, Levosimendan- but not
Milrinone- induced Postconditioning is
Dependent on Cyclooxygenase-2 in Rat
Hearts. Annual meeting of American
society of anesthesiologists. 2012
Chicago.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本周平 (MATSUMOTO SHUHEI)
長崎大学・病院 助教
研究者番号：20580327

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし