

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：82302

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890292

研究課題名(和文)小児に於ける 遮断薬ランジオロールによる心筋保護効果の解明と心筋保護法の開発

研究課題名(英文)The elucidation of myocardial protection effect and the development of myocardial protective strategy by beta-blocker, landiolol, in children.

研究代表者

松本 直樹 (Matsumoto, Naoki)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号：80631514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：人工心肺下手術を予定された小児先天性心疾患患者において、遮断薬ランジオロールによる心筋保護効果を、ランジオロール投与群と非投与群の2群間で心筋障害マーカー、サイトカイン、心機能、予後因子を比較検討した。

ランジオロール投与群では、心筋障害マーカー及びサイトカインの上昇が抑制され、術後心機能も良好に維持される傾向にあった。また、ランジオロール群では集中治療室入室期間や術後在院期間が短縮する傾向にあった。

小児先天性心疾患患者に対し、周術期にランジオロールを投与することで、その心筋保護効果により予後が改善することが期待できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In children with congenital heart disease patients who were scheduled for a cardiac surgery under cardio-pulmonary bypass, myocardial damage markers, cytokines, cardiac function, prognostic factors between the two groups of landiolol administration group and non-administration group, the myocardial protective effect of beta-blocker, landiolol, were compared.

In landiolol administration group, increase of cytokines and myocardial damage marker were tended to be suppressed, cardiac function was also well maintained after surgery. In addition, post-operative hospital stay and intensive care unit admission period tended to be shortened in landiolol group.

Administration of landiolol in the perioperative period possibly improves the prognosis for the patients with the congenital heart disease by the myocardial protective effect.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：麻酔科学

キーワード：小児先天性心疾患 心筋保護効果 遮断薬

1. 研究開始当初の背景

単心室症を代表とする小児先天性心疾患は、根治に至るまでに肺動脈絞扼術、シャント手術等を経て、Fontan 手術に至るといった数年間に渡る度重なる手術を必要とし、これらの手術の多くは人工心肺を用いた心停止下手術である。心停止下に施行する心臓手術においては、手術中から術後にかけて様々な要因で心筋障害及び心機能低下が発生し、短期から長期的な予後に影響する可能性がある。それらの要因の中でも、常に心臓が晒されると考えられるストレスは、大動脈遮断中の心筋障害と遮断解除後の冠動脈再灌流である。これまで心筋保護液の開発や、投与方法などの検討が成されてきた結果、術後の心機能の維持や予後の改善に寄与するなどの効果をあげているが、未だ絶対的な心筋保護法は存在しない。現在の標準的な hyperkalemic cardioplegic solutions による depolarized arrest においては、静止膜電位の変化が心筋細胞内 Ca 濃度の上昇を惹起し、虚血再灌流障害の原因となる。実際、心停止下に施行する心臓手術においては術後早期より心筋障害マーカーとして有用である血中心筋トロポニン I(cTnI)の増加で示される心筋障害が生じ、その程度が心臓手術後の短期から長期の予後を推測する重要な因子であることが示されている。

一方、頻脈性不整脈の治療及び予防に広く用いられている超短時間作用型βブロッカーのランジオロールは、心筋保護効果を有することが報告されている。ランジオロールの薬理学的心筋保護法の作用機序としては、頻脈の予防、虚血・再灌流による心筋障害を抑制する Preconditioning 作用の増強、抗炎症作用等が指摘されている。しかし、これらの報告は動物実験レベルでの報告であり、小児心臓手術患者を対象とし、その効果を示し作用機序を検討した報告はない。

心停止下に施行する心臓手術においては、上記の如く術後の cTnI の増加で示される心筋障害や心筋マーカーである NT-prBNP の増加で示される心機能低下が、程度の差はあるがほぼ常に存在していることが我々のこれまでの検討で明らかとなった。その主な要因の一つに、心停止下の心臓手術では常に発生し得る、大動脈遮断による冠動脈虚血・再灌流による反応が考えられる。ここで、心筋の再灌流障害は、再灌流開始からわずか数分以内に発生することが報告されている。したがって、ランジオロールを人工心肺前から投与し、大動脈遮断解除時に一定の血中濃度を維持していることで、再灌流による心筋障害及び心機能低下を抑制し、さらには術後の予後が改善する可能性があると考えられる。特に小児先天性心疾患患者は数度の心停止下手術を必要とすることがある為、心筋保護の手法を確立することは臨床において非常に大きな利点があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心停止下に施行する小児心臓外科手術の予定患者を対象とし、人工心肺前後に投与するランジオロールが、心筋障害を抑制し、術後の心機能を良好に維持し、予後に関連する因子を改善するかどうかを、生理学的観点から評価し、細胞レベル及び分子細胞学的レベルでその作用機序を解明し、さらに心筋保護効果を得る為のランジオロールの標準的な投与方法を確立することである。

3. 研究の方法

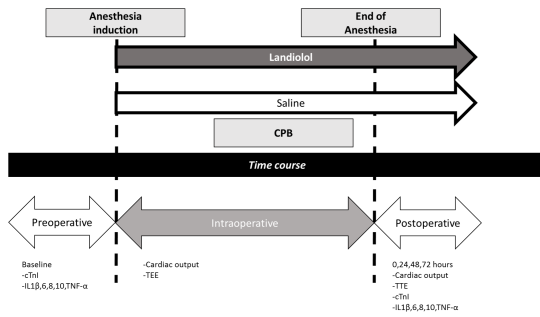
人工心肺を用いた心停止下に予定心臓外科手術を受ける小児先天性心疾患患者を対象とし、ランジオロールの心筋保護効果を、血中の cTnI、各種サイトカイン、心収縮・拡張能につき経食道心エコー及び経胸壁心エコーで心機能評価、ランジオロール血中濃度測定、予後関連因子の評価により検討した。心房生検による RISks 及び I B kinase 活性化の測定を予定していたが、今回は測定を行うことが出来なかった。

対象：対象患者は Fontan 手術、Glenn 手術を受ける単心室症患者 19 名(ランジオロール投与群 9 名、非投与群 10 名)、心房中隔欠損症患者 8 名(ランジオロール投与群 3 名、非投与群 5 名)で検討を行った。

術前の除外項目：冠動脈病変を有する症例、心不全症例、左室(もしくは右室)駆出率が 40%未満の症例、血行動態が不安定で薬剤または機械的補助を受けている症例、肝機能低下症例(AST または ALT>150U/l)、腎機能低下症例(creatinine>1.5mg/dl)、気管支喘息症例。

麻酔方法：全身麻酔はセボフルラン、フェンタニル、レミフェンタニル、ロクロニウムで導入、維持し、動脈圧ライン、中心静脈カテーテルを留置した後にランジオロール投与群はランジオロールを 5 µg/kg/min で投与開始し、術後は 1-10 µg/kg/min で持続投与を行った。収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、酸素飽和度をモニタリングし、インピーダンス法による心拍出量計を装着し、経時的に心拍出量を計測した。

検体の採取：手術開始前、術後 ICU 入室時、24, 48, 72 時間後にそれぞれ動脈ラインより採血し、3000rpm で 15 分間遠心分離し、上清を -80 で凍結保存した。ランジオロール測定用検体は採血後直ちにフィズスチグミンを添加し、血中偽コリンエステラーゼ活性を阻害することでランジオロールの分解を阻害した。



4. 研究成果

cTnI：手術開始前、術後 ICU 入室時、24、48、72 時間後に、心筋壊死の指標として血清 cTnI を、ELISA kit を用いて測定し、ランジオロールの心筋保護効果を検討した。ランジオロール投与群は各測定ポイントにおいて、cTnI は平均値で 1.57ng/ml, 2.35ng/ml, 1.93ng/ml, 0.96ng/ml であり、一方非投与群は平均値で 0.08ng/ml, 13.86ng/ml, 3.76ng/ml, 1.71ng/ml, 0.88ng/ml であり、ランジオロール群では ICU 入室時と 24 時間後で cTnI 上昇が抑制される傾向にあった。サイトカイン：再灌流障害において発現される炎症性サイトカイン (IL1, IL6, IL8, IL10, TNF-) の血清濃度を、cTnI と同様の時点で ELISA kit を用いて測定し、ランジオロールによる抗炎症作用を検討した。ランジオロール投与群、非投与群のいずれも IL1 および TNF- の有意な上昇を認めなかった。IL6 は炎症を反映する白血球数や CRP の上昇に伴い、両群でそれぞれ最大平均値 84.8pg/ml, 55.8pg/ml の上昇を認めたが、これは術後の正常な炎症反応であると考えられた。IL10 も両群でそれぞれ最大平均値 8.89pg/ml, 33.6pg/ml の上昇が認められ、やや非投与群が高値となる傾向がみられたが、免疫制御的生体反応を示しているものと考えられた。心筋虚血再灌流後に IL8 の上昇がみられ、白血球の強力な遊走因子となるが、術後 24 時間後にランジオロール投与群で IL8 上昇が非投与群平均 194pg/ml に対し 35.5pg/ml と抑制される傾向にあった。

心機能評価：術中は経食道心エコーにより心収縮・拡張能につき評価を行ったが、両群で明らかな差はなかった。術後は経胸壁心エコーにより経時的に評価を行ったが、駆出率 EF は非投与群の 61.3±13.2(平均±標準偏差)% に対し、ランジオロール投与群は 68.6±8.9%、内径短縮率 FS は非投与群の 27.9±7.5% に対し、ランジオロール投与群は 32.9±7.5% と、ランジオロール投与群で心機能が良好に維持された。

ランジオロール濃度測定：小児先天性心疾患では心拍出量の変動が大きく、また心内シヤント量が患者毎に異なり、また手術操作によっても変動する為、目標到達濃度による投

与量決定は難しく、少量投与で開始し、循環動態を注意深く観察しながら投与量を調節することが必要であると考えられた。

予後因子の評価：人工呼吸時間、術後の心臓合併症に差はなかった。Fontan 手術、Glenn 手術を受けた単心室症患者では、集中治療室入室期間は非投与群で平均 9.7 日、ランジオロール投与群で平均 10.4 日、術後在院日数は非投与群で平均 35.7 日、ランジオロール投与群で平均 34.0 日と、いずれもランジオロール投与群でやや短縮される傾向があった。心房中隔欠損症患者では両群に差はなかった。

以上より、ランジオロールは特に単心室症患者において、心機能を良好に維持し、炎症性サイトカインの上昇を抑制し、集中治療室入室期間及び術後在位日数を短縮する可能性が示唆された。

これまで、小児先天性心疾患患者におけるランジオロールによる心筋保護効果について報告がなかったが、本研究により、ランジオロールを周術期に投与することで、心機能低下を予防し、予後の改善に寄与することが期待できると考えられる。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本直樹 ()

研究者番号 : 80631514

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :