

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462356

研究課題名(和文) 短時間作用性 遮断薬の脳の酸素化への影響

研究課題名(英文) The influence of short-acting beta blocker on the cerebral oxygenation

研究代表者

栗田 忠代士 (Kurita, Tadayoshi)

浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80303569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：短時間作用性 β ブロッカー、ランジオロール、エスマロールともに用量依存性に脳の酸素化を減少させた。これらの変化は血液希釈の程度に応じて増強した。ランジオロールはエスマロールより脳の酸素化の低下が軽く、β₁ 選択性が高い方が脳の酸素化が低下しにくいことが示唆された。血液希釈時の β ブロッカー投与による脳の酸素化の低下は輸血をすることによって回復させることができる。また β ブロッカーは出血時と同様に低酸素時にも脳血流維持のための生体代償機構を抑制し、同じ動脈血酸素飽和度に対して脳の酸素化が低下させ、低酸素ストレスにも脳梗塞を起こしやすくさせることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Landiolol and esmolol, short-acting beta blockers, both dose-dependently decreased cerebral tissue oxygenation, depending on the severity of hemodilution (acute anemia). These effects could be reversed by blood transfusion. Landiolol, a highly β₁-selective β blocker with a potency ratio (β₁/β₂) of 255, compared with 33 for esmolol, had less effect on cerebral oxygenation than esmolol, maybe due to minimization of the effects of β₂-mediated antagonism of cerebral vasodilation. We have also demonstrated that landiolol reduces cerebral oxygenation during apneic hypoxia by restricting the cardiac response during hypoxia, despite similar arterial blood oxygenation. These findings indicated that β blockers increase the risk for cerebral hypoxia when apneic hypoxia occurs, similar to acute anemia.

研究分野：麻酔蘇生学

キーワード：β ブロッカー 脳酸素化 貧血 低酸素 近赤外分光法 ランジオロール エスマロール

1. 研究開始当初の背景

周術期の β 遮断薬投与は心保護作用をもち、冠動脈疾患に対して死亡率や急性心筋梗塞後の再梗塞率低下を期待して投与される。初期の大規模な臨床試験において β 遮断薬使用は心血管系リスクのある手術患者に心保護作用と死亡率低下をもたらすとして術前の投与の有無と関係なく周術期に適応を広げた。しかし実際には、周術期の β 遮断薬は除脈や低血圧、脳卒中の頻度を増加させ、患者予後を改善しないとする報告が多かった。もっとも大きな臨床試験である POISE トライアルでは周術期にメトプロロールを投与された患者において脳卒中の頻度と死亡率を増加させた。

これらの有害事象は出血による貧血や血液希釈時に特に現れる。 β 遮断薬投与患者が腹部大動脈手術を受けて大量出血が生じると心保護作用も消失し、脳梗塞や多臓器不全を増加させると報告される。これらの有害事象の発生頻度は出血量に依存している。貧血は1回拍出量および心拍数の増加により心拍出量を増加させるが、ヘモグロビン9 g/dl 以下では1回拍出量は増加せず心拍出量は心拍数に大きく依存する。ヘモグロビン9 g/dl 以下の患者では酸素供給のために本来頻脈になる必要があるが、 β 遮断薬投与患者では頻脈にならず、低血圧に陥りやすい。これらの機序により β 遮断薬投与患者に貧血や血液希釈時が起こると脳や重要臓器の還流が不十分になり脳梗塞や多臓器不全を引き起こすと考えられている。また β 遮断薬による β 受容体の選択性も関与しているとする報告がある。 β 1 選択性が低い薬剤は β 1 遮断による心拍出量低下による脳還流低下だけでなく、 β 2 遮断により β 2 受容体による脳血管拡張作用を抑制してしまうことから β 1 選択性の高い薬剤よりリスクが高くなると報告されている。この機序から β 1 選択性の高いネビボロールは血液希釈時においても高投与量にならなければ(β 2 遮断作用が出てこなければ)脳血流低下を生じないという報告もある。

このように心保護作用を期待して投与される β 遮断

薬投与が、周術期に脳あるいは重要臓器への還流障害を引き起こす可能性があることは近年関心が高い話題である。

経静脈投与が可能で調節性のよい短時間作用性 β 1 遮断薬は周術期の β 遮断薬治療として期待される。事実非心臓手術において短時間作用性 β 1 遮断薬エスモロールは有意に心拍数と血圧を低下させ、心筋虚血の頻度を低下させ周術期使用の有用性が示されている。しかし短時間作用性 β 遮断薬による脳や重要臓器への還流への影響を調べた報告はほとんどなかった。本実験はこれを明らかにしようとするものであった。脳および重量臓器への還流の変化は近赤外分光法(NIRS: Near Infra-Red Spectroscopy)による組織酸素化モニターNIR0-200 (Near Infra-Red Oxygenation monitor, 浜松フォトニクス)を使用し検討した。

2. 研究の目的

上記の研究背景により当初の目的を

- (1) ランジオロールは用量依存性に脳の酸素化を低下させ、投与中止で元に戻るか
 - (2) 脳の酸素化の変化は血液希釈の程度にも依存するか
 - (3) β 1 選択性の違いは脳の酸素化に影響を与えるか (ランジオロール同様短時間作用性 β ブロッカーであるエスモロールでも調べランジオロールと比較する。 β 1: β 2 比がランジオロール 277 倍、エスモロール 20 倍で β 1 選択性が両薬剤で異なる)
 - (4) 輸血はランジオロールを投与したまま酸素化を改善できるか
 - (5) 脳でみられた変化が肝臓、腎臓でみられるか
- の5点を明らかにすることとしたが、実際には(5)の肝臓および腎臓での酸素化測定をNIR0-200で安定したTOI測定が困難であったためこれは中止し、代わりに低酸素ストレス時にも出血時と同様に短時間作用性 β 遮断薬は脳の酸素化を低下させるか検討した。これは急性出血時と同様に低酸素時にも生体は脳への酸素供給を維持するため代償機構として心

拍出量増加や脳血流維持のための循環血液分布を脳へシフトさせるが、 β ブロッカーはこの反応を抑制し脳の酸素化を落としやすくするのではないかと仮説した。

3. 研究の方法

(1)平成 26 年度：ランジオロールとエスモロールの脳の酸素化への影響と血液希釈の影響

①動物準備

体重 25kg のブタを 24 匹用いた。イソフルラン吸入により麻酔を導入し、気管切開、人工呼吸下にイソフルランを呼気終末濃度 2%で実験終了まで維持した。大腿動脈に観血的動脈圧（および採血用）ライン、右内頸静脈に肺動脈カテーテル（血行動態測定および混合静脈血測定用）および中心静脈ダブルルーメンカテーテル（薬剤投与および脱血ライン）を留置した。近赤外分光法組織酸素モニター NIRO-200（浜松ホトニクス）を動物準備完了と同時に左右の頭頂部（剃毛し頭皮を露出）に 2 つの電極を装着し測定を開始、TOI（tissue oxygenation index）を実験終了まで記録した。

②実験手順

1 匹のブタに血液希釈なし、循環血液量 33%血液希釈時、66%血液希釈時の 3 つの病態を順番に作成し、それぞれの病態において以下の順にランジオロールまたはエスモロールの投与量を変化させた。①ランジオロール（またはエスモロール）投与前②ランジオロール（またはエスモロール） $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与し 20 分維持③ランジオロール（またはエスモロール） $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に増量し 20 分維持④ランジオロール（またはエスモロール）投与を中止し 20 分維持血液希釈は総循環血液量を体重 $25 \text{ kg} \times 70 = 1750 \text{ ml}$ と算定し、約 33 %に相当する 600 ml を中心静脈ルートより脱血し等量のヘスパンダーで置換し作成した。

(2)平成 27 年度：血液希釈中のランジオロール投与による脳の酸素化低下に対する輸血の影響

①動物準備

体重 25kg のブタを 12 匹用いた。以下の準備は平成 26 年度と同じ。

②実験手順

1 匹のブタに血液希釈前、循環血液量 66%血液希釈時の 2 つの病態を順番に作成し、それぞれの病態においてランジオロールを $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与した。血液希釈の作成は総循環血液量の約 66 %に相当する 1200 ml を中心静脈ルートより脱血し、等量のヘスパンダーで置換した（一度に 1200ml 脱血するとブタが死亡するため、600ml 脱血後 600ml のヘスパンダー投与、これを 2 回繰り返して作成、脱血した血液は輸血のため使用した）。その後、20 毎 200ml 脱血し 200ml ずつ輸血して、血液のヘモグロビン値を段階的に上げ、TOI の変化を観察した。

(3)平成 28 年度：ランジオロールは低酸素ストレス時にも出血時と同様に脳の酸素化を低下させやすくするか検討

①動物準備

体重 25kg のブタを 14 匹用いた。以下の準備は平成 26 年度と同じ。

②実験手順

14 匹のブタをコントロール群とランジオロール群に分類した。1 匹のブタにランジオロール投与前、 $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与前、投与前中止後の 3 つの病態を順番に作成し、それぞれの病態において以下の無呼吸実験を行うことにより低酸素ストレスを誘発した。次に 600ml の脱血+同量ヘスパンダーによる血液希釈を作成し、再度 3 回の無呼吸実験を行った。コントロール群は生食を用いた。無呼吸実験：5 分間の 100%換気の後、人工呼吸器をはずし $\text{SpO}_2 < 70\%$ まで無呼吸を継続した。到達後人工呼吸を再開し、5 分間の 100%換気の後再度 $\text{FiO}_2 = 0.6$ に戻した。 $\text{FiO}_2 = 0.6$ 、 $\text{FiO}_2 = 1.0$ 、無呼吸後 1 分、 $\text{SpO}_2 < 70\%$ 時にそれぞれ血行動態測定および血液ガス分析測定をおこなった。

4. 研究成果

平成 26 年度結果

ランジオロール、エスモロールともに用量依存性に脳の TOI を減少させた。これらの変化は血液希釈の程度に応じて増強した (図 1, 2)。心拍数抑制効果はランジオロール 40 μ g/kg/min とエスモロール 200 μ g/kg/min で同程度であったが、その時のエスモロールの脳の TOI 低下はランジオロールより強く、 β 1 選択性の高いランジオロールの方が低下しにくかった (図 3)。

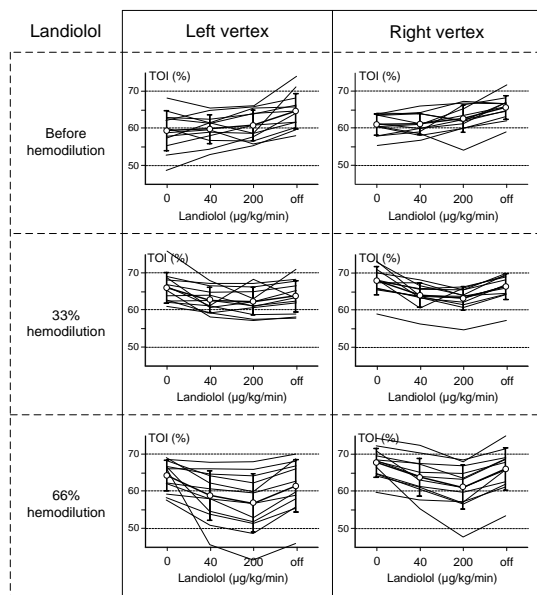


図 1. ランジオロール投与量と血液希釈の脳の酸素化への影響

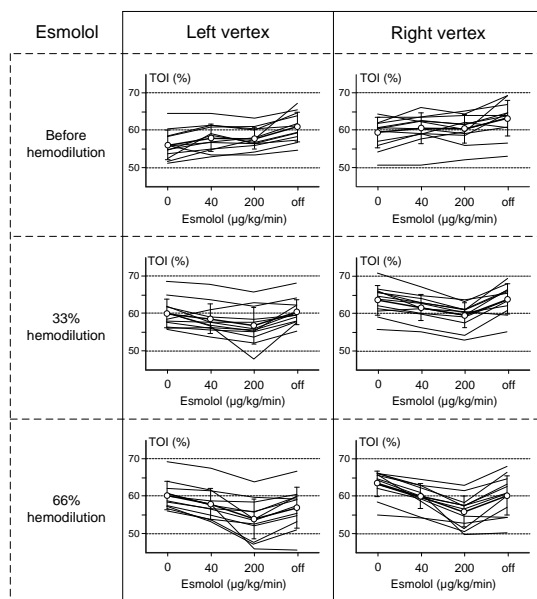


図 2. エスモロール投与量と血液希釈の脳の酸素化への影響

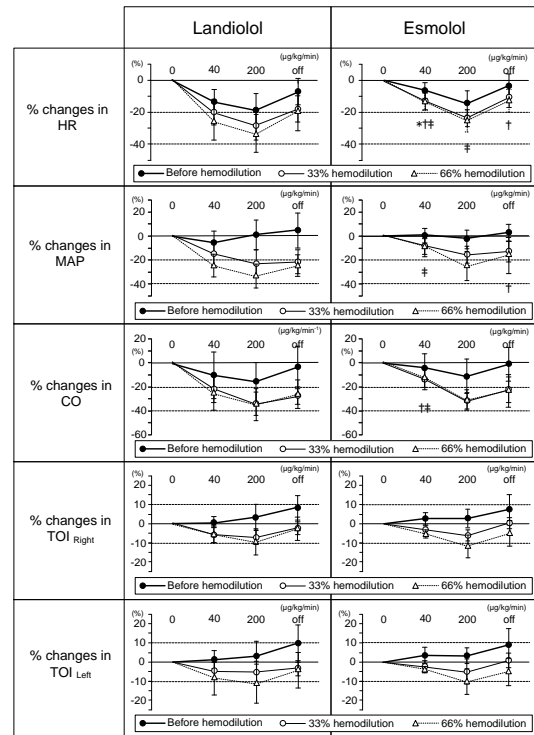


図 3. 両薬剤の投与量と血行動態および脳の酸素化への影響 (投与前値からの減少率)

平成 27 年度結果

26 年度の結果と同じようにランジオロール 200 μ g/kg/min 投与下の循環血液量 66% の血液希釈は大きく脳の TOI を減少させた (投与前の約 10% 減少)。200ml ずつの輸血は TOI を段階的に上昇させた。この結果は β ブロッカー投与患者が周術期に大量出血が起こった場合、早めの輸血療法が脳の酸素化を改善し脳梗塞予防に効果がある可能性を示唆するものであった。

平成 28 年度結果

ランジオロールは無呼吸 1 分後および SpO₂ < 70% 時に 3.3%、7% TOI を低下させた。血液希釈時にはそれぞれ 13.1%、20.3% 低下した。ランジオロールは TOI と SaO₂ (あるいは PaO₂) の関係を左方移動させ、同じ動脈血酸素飽和度に対して脳の酸素化を低下させることが判明した。これによって β ブロッカー投与は

低酸素ストレスにも弱くなることが示唆された。

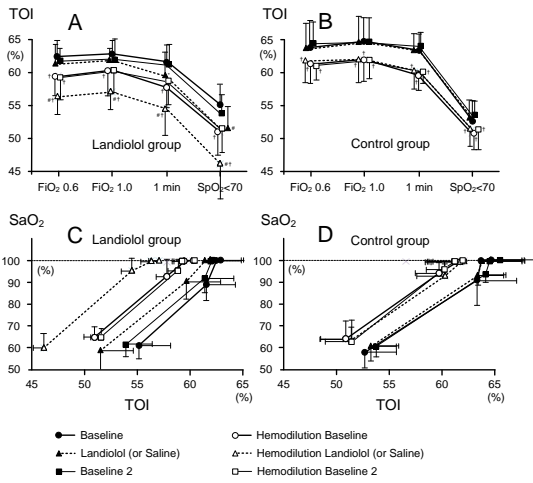


図 4. 無呼吸中の TOI の変化と動脈血酸素飽和度 (SaO₂) の関係

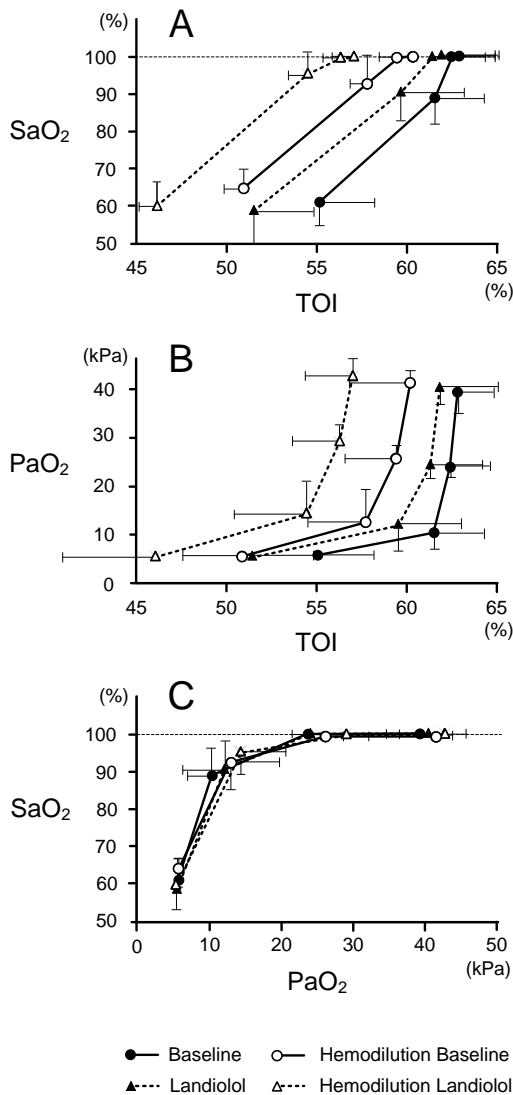


図 5. 各状態における動脈血酸素飽和度または動脈血酸素分圧 (PaO₂) と脳の酸素化との関係 (ランジオロール投与、33%血液希釈、33%血液希釈下ランジオロール投与の順に左方移動し、左方移動するほど高い酸素化においても脳の酸素化は低く推移することがわかる)

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 Kurita T, Morita K, Sato S. Evaluation of near infrared spectroscopy for detecting the beta blocker-induced decrease in cerebral oxygenation during hemodilution in a swine model. *J Clin Monit Comput* 2015; 29(6): 779-88. doi. 10.1007/s10877-015-9667-x.

② Kurita T, Morita K, Sato S. The influence of hypovolemia and fluid resuscitation during hemorrhagic shock on apneic oxygen desaturation after preoxygenation in a swine model. *Anesth Analg* 2015; 121(6): 1555-61. doi. 10.1213/ANE.0000000000000979.

③ Kurita T, Morita K, Sato S. Impact of a beta-blocker and/or acute hemodilution on cerebral oxygenation during apneic hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60(3): 343-53. doi. 10.1111/aas.12637.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗田 忠代士 (KURITA, Tadayoshi)
浜松医科大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：80303569