

機関番号：12301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791434

研究課題名（和文）セボフルランの心筋保護作用－ポストコンディショニング効果とその作用機序の検討－

研究課題名（英文）Sevoflurane-induced postconditioning in cardiac surgery

研究代表者

黒田 昌孝 (KURODA MASATAKA)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30375555

研究成果の概要（和文）：心停止下における心臓手術において、再灌流時のセボフルラン投与によるポストコンディショニング処置を施行したが、術後の心機能障害、炎症反応、および術後関連因子に有意差はなかった。

研究成果の概要（和文）：Sevoflurane postconditioning was applied during coronary reperfusion immediately after aortic unclamping in cardiac surgery. There were no significant effects on post-operative cardiac function, inflammatory responses, and other post-operative factors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：麻酔、循環器

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：(1)心筋保護作用, (2)ストレス, (3)ポストコンディショニング, (4)セボフルラン, (5)心筋トロポニン, (6)NT-proBNP, (7)経食道心エコー, (8)心臓手術

1. 研究開始当初の背景

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～長期的な予後に影響する可能性がある。その様々な要因の中でも、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虚血と遮断解除後の冠動脈再灌流である。人工心肺を使用し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の心筋トロポニン I (cTnI) の増加で示される心筋障害が発生し、その程度が心臓手術後の短・中・長期予後を推測する重要な因子であることが示されている (Circulation 2006;114:1468)。

我々が臨床において高頻度で使用している揮発性麻酔薬セボフルランは、同じく高頻度で使用している静脈麻酔薬プロポフォー

ルに比し、心筋虚血に対する心筋保護作用に優れていることが報告されており、臨床においても、上記のような心臓手術、特に冠動脈バイパス術における心筋障害を抑制し、心機能を維持する可能性が示唆されている (Anesthesiology 2004;100:707)。セボフルランの薬理的な心筋保護作用を発揮する機序としては、大きく分けて二つの機序がある。すなわち、①心筋虚血前に投与しておくことにより、虚血・再灌流による心筋障害を抑制する Preconditioning 作用、及び②虚血後、冠動脈血流の再灌流時から投与し、虚血・再灌流障害を抑制する Postconditioning 作用である (Vascul Pharmacol 2005;42:243) これまで、セボフルランの Preconditioning 作用の機序に関しては、多様な分子生物学的機序が検討されている。一方、麻酔薬による薬理的 Postconditioning 作用に関しては、揮発性麻酔薬イソフルランによる検討 (Anesthesiology 2005;102:102) 及びセボフルランによる検討 (Clin Exp Pharm Physiol 2008; 35: 1043) において、その有効性が報告されているが、これらはいずれも動物実験レベルでの報告であり、心臓手術患者を対象に、その効果を証明し、作用機序について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機能マーカーである N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) 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、当院における検討でもそのような結果を得た。その主因の一つに、心停止下の心臓手術では常に発生し得る、大動脈遮断解除後の冠動脈再灌流後の反応が考えられる。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 (Basic Res Cardiol 2005;100:295)。したがって、大動脈遮断解除直後よりセボフルラン投与を開始する Postconditioning 処置を施すことにより、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の改善に繋がる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

心停止下に施行する心臓手術において、大動脈遮断解除後の冠動脈再灌流後の反応を利用し、大動脈遮断解除直後よりセボフルラン

投与を開始する Postconditioning 処置を施すことにより、冠動脈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の改善に繋がるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

予定冠動脈バイパス術患者を対象に、セボフルランの Postconditioning 効果を検討する。測定項目を以下に示す。すなわち、生理学的な評価として、心筋障害マーカーである cTnI、心機能マーカーである NT-proBNP の血中濃度を術前から術後にかけて測定し、セボフルランの効果を評価する。

さらに経食道心エコー (TEE) により再灌流前後での左室収縮能及び拡張能を測定して評価する。細胞レベルにおける評価としては、再灌流時に発生する炎症反応に着目し、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL1 β 、IL6、IL8)、及び接着分子 (intracellular adhesion molecule-1:ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1:VCAM-1, E-selectin) の血清中の濃度を測定する。

また、分子生物学的作用機序を検討するために、Postconditioning 処置前後に心房生検を施行し、心筋細胞内において、関与の可能性が強く考えられる酵素活性の変化を測定する。Postconditioning 効果に深く関与している細胞内伝達機構と関連酵素群として、Reperfusion injury salvage kinases (RISKS) がある。すなわち Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3-K)-Akt pathway 及び extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) である (Basic Res Cardiol 2005;100:295)。また、虚血再灌流障害において、炎症反応を引き起こす各種サイトカインや接着分子の発現を誘導する転写因子として Nuclear factor κ B (NF κ B) が重要であり、NF κ B は、I κ B kinase の活性化により I κ B から産生されることが報告されている (Mol Cell 2006;22:245)。以上の RISKS 及び I κ B kinase 酵素活性を Western blot analysis により測定する。さらに、セボフルランの Postconditioning 処置が、予後関連因子に影響するかどうかを検討する。具体的には、術後の心臓合併症 (低心拍出量、心不全、重症不整脈、心筋梗塞、心臓死)、人工呼吸時間、集中治療室入室期間、病院滞在期間について検討する。対象は、人工心肺を使用し、心停

止下に施行する予定冠動脈バイパス手術患者であり、セボフルランによる Postconditioning 処置群(S 群)と、プロポフォール麻酔を施行し Postconditioning 処置を施行しない非処置群(P 群)に無作為に分ける。S 群における Postconditioning 処置の実際は、大動脈遮断解除時にプロポフォール投与を中止し、遮断解除直後よりセボフルランを 3%、15 分間、人工心肺に設置した気化器より投与する。血液検体は、麻酔導入前、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、4℃、3000rpm で 15 分間遠心分離し、上清を-70℃にて凍結保存しておく。心機能評価としては、人工心肺開始前と、人工心肺を離脱後に経食道心エコーによる心機能評価を施行し、セボフルラン postconditioning の効果を検討する。左室収縮機能の指標として左室面積駆出率、組織ドップラ法により僧帽弁輪速度の収縮期成分を測定、左室拡張能の指標としてパルスドップラ法にて経僧帽弁左室流入血流速度 (E/A ratio)、組織ドップラ法にて僧帽弁輪速度の拡張期成分 (Ea/Aa)、及びその比 (E/Ea)、カラー M モードにおいて左室流入血流伝搬速度を測定し、Postconditioning 処置が再灌流後早期より心機能をより良好に維持し得るか検討する。また、循環動態の指標として、肺動脈カテーテルによる肺動脈楔入圧、心拍出量、中心静脈圧、末梢血管抵抗、平均動脈圧も同時に測定し、術後 ICU 入室時、24、48、72 時間後まで測定する。cTnI、NT-proBNP の測定は、麻酔導入前、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、心機能の指標として、血清 NT-proBNP の測定を施行し、セボフルランの効果を検討する。cTnI は、当施設の検査部において、サンドイッチ法に基づいた 1 ステップ酵素免疫測定法を用いて測定可能である。NT-proBNP は、市販の ELISA kit を用いて測定する。サイトカイン及び接着分子の測定は、再灌流障害において発現される炎症性サイトカイン (IL1 β , IL6, IL8, TNF- α)、接着分子 (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) の血清中の濃度測定を、#2 と同様の時点で施行し、セボフルランの効果を検討する。いずれの測定も市販の ELISA kit を用いて測定する。

4. 研究成果

適応となる予定冠動脈バイパス手術数が非

常に少なかったため大動脈弁置換手術症例を対象に検討を行った。両群において、術後に cTnI 及び NT-proBNP の上昇で示される心筋・心機能障害、各種サイトカイン・接着因子の血中濃度の上昇で示される炎症反応が見られた。何れも S 群において抑制される傾向にあったが、群間に有意差はなかった。経食道心エコーによる心機能、血行動態パラメータ、および術後関連因子についても、群間に有意差がなかった。今後、冠動脈バイパス術における検討を加え、さらに症例数を重ねて検討していく予定である。

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)

①Kadoi Y, Kawauchi C, Ide M, Kuroda M, Takahashi K, Saito S, Fujita N, Mizutani A

Preoperative depression is a risk factor for postoperative short-term and long-term cognitive dysfunction in patients with diabetes mellitus. J Anesth 査読有 25:10-17; 2011

②Kuroda M, Sudo T, Koizuka S, Nishikawa K, Kadoi Y, Saito S.

Regurgitant leak from the area between the stent post and the sewing ring of a stented bovine pericardial valve implanted in the aortic valve position. Cardiovasc Ultrasound 査読有 8: 52, 2010

③Hinohara H, Kadoi Y, Ide M, Kuroda M, Saito S, Mizutani A.

Differential effects of hyperventilation on cerebral blood flow velocity after tourniquet deflation during sevoflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. J Anesth 査読有 24:587-593; 2010

④Kuroda M, Matsuoka H, Aso C, Iriuchijima N, Miyoshi S, Kadoi Y, Saito S.

Transesophageal echocardiography is useful for an intraoperative diagnosis of pulmonary artery catheter entrapment. Anesth Analg 査読有 109:1416-8, 2009

[学会発表] (計 2 件)

①徳江 彩、肺動脈カテーテルの脱血管カニューレ縫合糸による巻き込みの術中診断に経食道心エコーが有用であった一症例

日本心臓血管麻酔学会ザ・プリンス パーク
タワー東京（東京都）2010年10月9日

②堀内 辰男、黒田 昌孝、山田 真紀子、
入内島 伸尚、齋藤 繁

両大血管右室起始症の患者に対して腎摘出
術を施行した一例

第29回日本臨床麻酔学会 アクトシティ浜松
（浜松）2009年10月31日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒田 昌孝 (KURODA MASATAKA)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30375555