

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17059

研究課題名(和文)プロポフォール注入症候群治療戦略の探求-デクスメドミジンの可能性を探る

研究課題名(英文)The mechanism of propofol infusion syndrome - the potency of dexmedetomidine as a treatment or prevention of propofol infusion syndrome

研究代表者

茶木 友浩 (Chaki, Tomohiro)

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：30758701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ラットに対して、静脈麻酔薬であるプロポフォールの溶媒である脂肪製剤を3日間持続投与したところ、血液データ上、骨格筋障害を呈することが明らかとなり、プロポフォール注入症候群の臨床兆候の中でも最も特徴的な横紋筋融解、骨格筋障害に焦点をあて、病態の解析を行った。脂肪製剤中に多く含まれる多価不飽和脂肪酸が脂質過酸化反応を介して骨格筋障害を引き起こしていることを明らかにし、抗酸化物質であるトコフェロールによって骨格筋障害が軽減されることを確認した。デクスメドミジンによる介入も行ったが、明らかな骨格筋障害軽減効果は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでプロポフォール注入症候群の原因として、プロポフォールによるミトコンドリア機能障害が挙げられていた。しかし、本研究では、プロポフォールの溶媒として使用される脂肪製剤により脂質過酸化反応が生じ、プロポフォール注入症候群の臨床兆候である骨格筋障害を引き起こしていることを明らかにした。つまり、プロポフォール自体だけではなく、溶媒である脂肪製剤にもプロポフォール注入症候群を発生させる原因がある可能性が示唆された。本研究結果によって、プロポフォール注入症候群の病態に関する新たなアプローチが提唱できたことは、病態解析を進める上で、大きな意味を有すると思われる。

研究成果の概要(英文)：We used rats and infused 1% propofol and its solvent, lipofundin for three days. The rats received propofol infusion did not express the symptoms of propofol infusion syndrome, but the rats received lipofundin expressed the elevation of creatine kinase and myoglobin indicating skeletal muscle damage. We detected that lipid peroxidation related the lipid induced skeletal muscle damage. This mechanism was validated by the phenomenon that the alpha-tocopherol, which is one of the vitamin E, suppressed the lipid induced skeletal muscle damage. We concluded that the lipid which was used as a solvent of propofol induced skeletal muscle damage via lipid peroxidation and propofol itself prevented the skeletal muscle damage by its anti-oxidative effect. Moreover, we investigated the preventive effect of dexmedetomidine on lipid induced skeletal muscle damage, but dexmedetomidine did not have the attenuating effect of skeletal muscle damage.

研究分野：麻酔科学

キーワード：プロポフォール プロポフォール注入症候群 脂肪製剤 脂質過酸化反応 骨格筋障害

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

静脈麻酔薬であるプロポフォールは手術麻酔、集中治療領域で頻用される鎮静薬であるが、長期大量投与によってプロポフォール注入症候群が生じることが報告されている。プロポフォール注入症候群の臨床兆候として、代謝性アシドーシス、致死性不整脈、脂質異常症、脂肪肝などが挙げられるが、中でも横紋筋融解(骨格筋障害)が特徴的であり、病態の中心的な兆候である。これらの兆候が生じる機序として、プロポフォールによるミトコンドリア機能異常が関与していると考えられているが、その詳細に関しては未だ明らかにされていない。

脂溶性の高いプロポフォールは、脂肪製剤を溶媒としたかたちで市販され、臨床使用されている。しかし、この脂肪製剤は大量投与によって、含まれる多価不飽和脂肪酸が原因となり、脂質過酸化反応を介した全身の臓器障害を呈することが報告されている。これらの兆候の中には、プロポフォール注入症候群と重複するものも含まれている。

プロポフォール注入症候群に関する研究のほとんどが、プロポフォール自体に着目したものであり、溶媒である脂肪製剤に着目した研究は少なく、生体への影響やプロポフォール注入症候群への関与に関しては不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、プロポフォール注入症候群の主たる臨床兆候である骨格筋障害に関して、溶媒である脂肪製剤がどのように関わっているかを明らかにすることにある。

3. 研究の方法

(実験1)

7-8週齢のWistar Maleラットを以下の4群に分けた。

- ・特に介入を行わないNI群
- ・カテーテル挿入のみを行うCath群
- ・1%プロポフォール 10 mg/kg/hr 72時間の持続投与を行うProp群
- ・10%脂肪製剤(Lipofundin) 100 mg/kg/hr 72時間の持続投与を行うLipid群

このうち、Cath群、Prop群、Lipid群には、セボフルランによる麻酔を行った後、静脈カテーテルを留置し、割り付けられた群にしたがって、薬剤の曝露を開始した。72時間後、全ての群のラットをセボフルランで麻酔し、血液サンプルと骨格筋サンプル(ヒラメ筋)を採取した。血液サンプルから、骨格筋障害のマーカーである、血清クレアチンキナーゼ値と血清ミオグロビン値を測定した。

また、骨格筋サンプルを用いて、脂質過酸化反応マーカーである4-hydroxynonenal(4-HNE)とMalondialdehyde(MDA)の発現量をそれぞれ免疫組織染色法とWestern blot法を用いて、さらに脂質過酸化反応の中間生成物として産生されるスーパーオキシド産生量を組織蛍光染色法により評価した。

(実験2)

7-8週齢のWistar Maleラットを以下の2群に分けた。

- ・ α -トコフェロール 250 mg/kgを腹腔内投与した30分後から、10%脂肪製剤 100 mg/kg/hr 72時間の持続投与を行うLipid+ α -Toco群
- ・生理食塩水を腹腔内投与した30分後から、10%脂肪製剤 100 mg/kg/hr 72時間の持続投与を行うLipid+Vehicle群

72時間の持続投与の後、血液サンプルと骨格筋サンプル(ヒラメ筋)を採取した。

血液サンプルから、骨格筋障害のマーカーである、血清クレアチンキナーゼ値と血清ミオグロビン値を測定した。

また、骨格筋サンプルを用いて、脂質過酸化反応マーカーである4-hydroxynonenal(4-HNE)とMalondialdehyde(MDA)の発現量をそれぞれ免疫組織染色法とWestern blot法を用いて評価した。

4. 研究成果

(実験1)

72時間後の血清クレアチンキナーゼ値および血清ミオグロビン値は、Lipid群でのみ有意に高値を示した。(図1)

骨格筋におけるスーパーオキシドの産生量に関しても、Lipid群でのみ有意に高値を示した。(図2)

また、脂質過酸化反応マーカーである4-HNEとMDAに関しても、Lipid群でのみ有意に高値を示した。(図3)

これらの結果から、プロポフォールの溶媒として使用される脂肪製剤は、脂質過酸化反応を介して骨格筋障害を誘導し、プロポフォール自体はその抗酸化作用によって、脂質過酸化反応を抑制し、骨格筋障害を軽減することが示唆された。

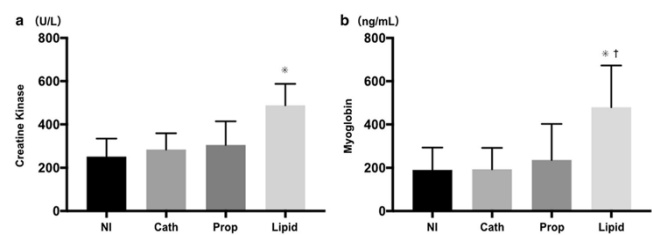


図1. 血清クレアチンキナーゼ値および血清ミオグロビン値

(実験 2)

72 時間後の血清ミオグロビン値に有意差は認められなかったが、血清クレアチンキナーゼは Lipid+ α -Toco 群で有意に低値を示した。(図 4)

また、脂質過酸化反応マーカーである 4-HNE と MDA に関しても、Lipid+ α -Toco 群で有意に低値を示した。(図 5)

脂質過酸化反応を抑制する抗酸化物質である α -トコフェロール投与という前処置によって、脂質過酸化反応および骨格筋障害が軽減されたことから、脂肪製剤による骨格筋障害が脂質過酸化反応を介して生じていることが示唆されるとともに、抗酸化物質の投与がプロポフォール製剤投与による骨格筋障害を軽減できる可能性も示唆された。

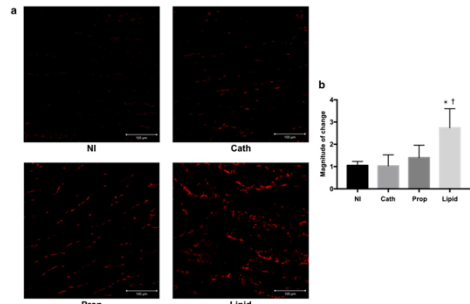


図 2. 骨格筋におけるスーパーオキシド産生量. a) 組織蛍光染色. b) 定量評価.

これまでプロポフォール注入症候群の病態について、プロポフォール自体に着目した研究が数多く行われてきたが、本研究の結果から、プロポフォールの溶媒である脂肪製剤にも焦点を当てた研究が行われるべきであると考えられる。

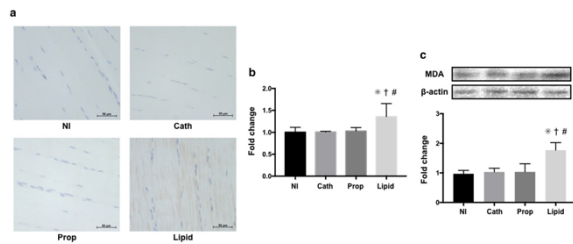


図 3. 骨格筋における脂質過酸化反応マーカー発現量評価. a) 骨格筋における 4-HNE 発現. b) 4-HNE 発現量定量評価. c) 骨格筋における MDA 発現量評価

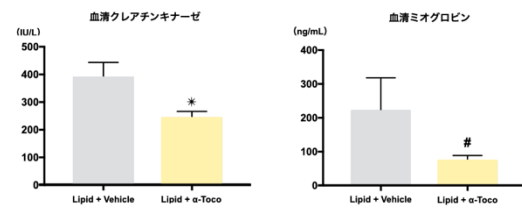


図 4. 血清クレアチンキナーゼ値および血清ミオグロビン値

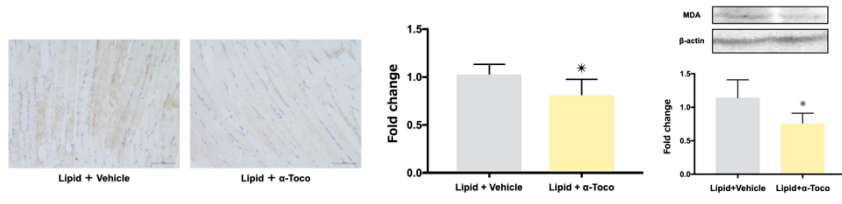


図 5. 骨格筋における脂質過酸化反応マーカー発現量評価. a) 骨格筋における 4-HNE 発現. b) 4-HNE 発現量定量評価. c) 骨格筋における MDA 発現量評価

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Chaki T, Hirata N, Yoshikawa Y, Tachibana S, Tokinaga Y, Yamakage M	4. 巻 33
2. 論文標題 Lipid emulsion, but not propofol, induces skeletal muscle damage and lipid peroxidation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of anesthesia	6. 最初と最後の頁 628-635
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1007/s00540-019-02676-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 茶木 友浩
2. 発表標題 Lipid, A Solvent of Propofol, Induces Muscle Wasting via Oxidative Stress
3. 学会等名 アメリカ麻酔学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 茶木 友浩
2. 発表標題 プロポフォールの溶媒である脂肪製剤は酸化ストレスを介して横紋筋障害を引き起こす
3. 学会等名 日本麻酔科学会北海道・東北支部 第7回 学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----