

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09375

研究課題名（和文）デクスメトミジンの心筋保護作用と心臓血管外科周術期管理への応用

研究課題名（英文）Myocardial protection of dexmedetomidine and its application in the perioperative management of cardiovascular surgery

研究代表者

東島 潮（Higashijima, Ushio）

長崎大学・病院（医学系）・講師

研究者番号：20380909

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000 円

研究成果の概要（和文）：ラット心筋虚血モデルを用いて、デクスメトミジン(DEX)を虚血前投与もしくは虚血後に投与し、心筋保護効果{虚血危険領域(AAR: area at risk)に占める心筋梗塞サイズ(IS: infarct size)の割合 IS/AAR)}を評価した。各群のIS/AARは中央値で虚血群（n=8, 30.3%）、虚血前DEX投与群（n=15, 20.2%）、虚血後DEX投与群（n=5, 18.1%）となった。虚血群と虚血前DEX投与群、虚血群と虚血後DEX投与群間に統計学的有意差は認めず、本研究においてDEXは心筋保護効果を示さなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓手術を受けた患者においてデクスメトミジン(DEX)は術後の成績を改善させることが報告されている。今回、DEXの心筋保護メカニズムを解明しより良いDEXの投与法を確立させるために実験を行った。しかしながら本研究においてDEXの心筋保護効果は、心筋虚血前投与群、心筋虚血後投与群、いずれの群においても認められず、メカニズムの解明には至らなかった。

研究成果の概要（英文）：Using a rat myocardial ischemia model, DEX was administered before or after ischemia, and myocardial protective effect {the ratio of infarct size (IS: infarct size) to area at risk (AAR)} was evaluated. The median IS/AAR for each group was as follows: ischemia group (n=8, 30.3%), preischemic DEX group (n=15, 20.2%), and postischemic DEX group (n=5, 18.1%). There were no statistically significant differences between the ischemia and preischemic DEX groups or the ischemia and postischemic DEX groups, indicating that DEX was not cardioprotective in this study.

研究分野：麻酔蘇生学

キーワード：心筋虚血再灌流障害 デクスメトミジン

1. 研究開始当初の背景

近年、デクスメトミジン(DEX)の術中投与により心臓外科術後患者の合併症発生率や死亡率が低下したことが報告された。基礎実験においても DEX は虚血再灌流障害から心臓をはじめ様々な臓器を保護することがこれまでに報告されているが、今回これらのメカニズムとしてオートファジーに着目したい。オートファジーは生体の恒常性を維持するために必要な自己蛋白分解システムであるが、過剰なオートファジー亢進は細胞死に繋がり、臓器障害の一因となる。虚血心筋におけるオートファジーの活性や DEX 投与がオートファジー活性に及ぼす影響はいまだ不明である。虚血急性期のオートファジー活性を経時的に捉え、心臓血管外科周術期の至適な DEX 投与法を解明することが本研究の目的である。

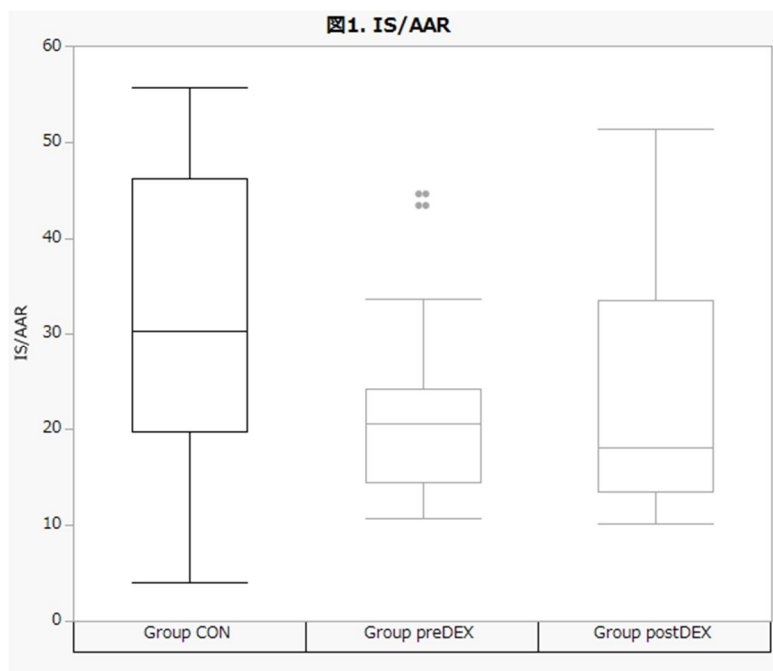
2. 研究の目的

デクスメトミジン(DEX)は $\alpha 2$ 作動性鎮静薬であり、良質の鎮静効果のみならず術後せん妄の発症率を有意に低下させるなど脳保護効果が報告されている。動物実験レベルでは心筋保護効果や敗血症モデルにおける抗炎症作用、免疫賦活作用が報告され、その効果は臨床において期待され始めている。近年は麻酔法による患者アウトカムの相違が注目されている。吸入麻酔薬が静脈麻酔薬と比較して心臓手術患者の心筋障害マーカー(トロポニン I、NT-proBNP)を改善することが報告された。人工心肺を使用した手術は、心臓に虚血と再灌流のストレスを与えることになる。これが心筋障害を引き起こす原因となるため、虚血再灌流障害に対する効果的な心筋保護管理が臨床の現場で求められる。オートファジーは再灌流時に心筋障害を引き起こすメカニズムとして近年注目されている。DEX が、虚血再灌流時に引き起こされるオートファジーの活性化を効果的に制御することが出来れば新しい心筋保護法として臨床応用することが出来る。これまでのところ虚血再灌流障害におけるオートファジー活性動態やDEXがオートファジーへもたらす影響は明らかとなっていない。私たちはこれまでラットや豚の心筋虚血モデルを使用して、周術期に使用される吸入麻酔薬や強心薬の心筋保護効果について報告を行ってきた。これらのモデルを使用して虚血再灌流時のオートファジー活性動態やDEX投与がオートファジーに及ぼす影響、吸入麻酔薬との併用効果を明らかにし周術期管理の向上につなげたい。

3. 研究の方法

<心筋虚血再灌流モデル>

腹腔内麻酔をかけたウィスターラットの右内頸静脈に薬剤投与および心拍出量測定用カテーテルを挿入し、静脈麻酔薬の持続投与を開始する。右内頸動脈には圧トランスデューサーカテーテルを留置する。生体監視装置を用いて動脈圧、心拍数、心拍出量の測定を開始する。次に気管を露出させた後切開をいれ、16Gのサーフロー針外套を用いて切開部位より気管内挿管し人工呼吸管理を開始する。次に左第3～4肋骨間で開胸操作を行い、心臓を露出させ、心膜を部分的に剥離する。肉眼的に冠動脈左前下行枝を同定し、7-0ナイロン糸を冠動脈左前下行枝の起始部付近にかける(経過時間0分)。30分間の左冠動脈前下行枝閉塞を行い、ラット心筋に虚血刺激を加える。30分経過したところで閉塞を解除し再灌流を行う。その後120分間の安静期間を経て心臓を摘出する。摘出する際は、冠動脈左前下行枝を再び閉塞し、パテントブルーダイを心腔内に投与し虚血領域を明らかにする(青く染まらなかった部位は虚血部位、染まった部位は非虚血部位)。尚、オートファジー蛋白発現の経時的解析用に、冠



となった。Group CON と Group preDEX、Group CON と Group postDEX 間に統計学的有意差は認めず、本研究において DEX は心筋保護効果を示さなかった。

今回、DEX の心筋保護効果を示すことが出来ず、当初予定していたオートファジー関連蛋白が DEX の心筋保護メカニズムに与える影響についての検討に進むことが出来なかった。GroupCON に比較して Group preDEX、Group postDEX とともに梗塞サイズが縮小する傾向にあったが、統計学的有意差はなかった。以前当施設で行った強心薬の心筋保護効果についての研究（GroupCON の IS/AAR 平均値 44%、強心薬による薬理的ポストコンディショニング群の IS/AAR19.20%）と比較すると、今回の GroupCON の IS/AAR の中央値が 30.3%というのは 10%程度低値となっている。また本研究の Group preDEX（n=15, 20.2%）、Group postDEX（n=5, 18.1%）の数值は、上記薬理的ポストコンディショニング群に比較して十分な心筋保護効果を示している可能性がある。今回有意差を示せなかったのはなんらかの原因で GroupCON の虚血刺激が十分行えていなかった可能性を考えた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------