

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月7日現在

機関番号：14202  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21591971  
 研究課題名（和文） 心筋保護を標的にした吸入麻酔薬の最適投与方法  
 研究課題名（英文） Effects of volatile anesthetics on ischemic myocardial injury  
 研究代表者  
 北川 裕利（HIROTOSHI KITAGAWA）  
 滋賀医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：50252391

研究成果の概要（和文）：吸入麻酔薬を虚血前、再灌流中および全期間において暴露させることで、心筋透析液ミオグロビン濃度応答を測定した。その結果、1MACのセボフルラン、イソフルランは虚血前暴露が最も虚血再灌流傷害を軽減した。さらにフェンタニルを併用投与することで心筋傷害抑制効果を増強することがわかった。また、セボフルランの虚血前暴露により虚血後残存バイアビリティを温存したが、虚血後投与においては認められなかった。

研究成果の概要（英文）：

Using microdialysis technique, we examined the effects of volatile anesthetics on ischemic myocardial injury. Ischemia induced dialysate myoglobin (as one of the cardiac muscle proteins) release was suppressed by 1MAC sevoflurane or isoflurane administration before ischemia. Desipramine (cell injury-induced drug) induced myoglobin release after ischemia was augmented by 1MAC sevoflurane administration before ischemia. It suggested sevoflurane administration before ischemia attenuated myocardial injury and preserved viability.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

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：マイクロダイアリシス法、心筋保護、ミオグロビン、セボフルラン、心筋バイアビリティ

1. 研究開始当初の背景

近年、麻酔薬による多くの心筋保護効果についてマイクロからマクロ、さらに臨床応用へと研究が進められ、証明されつつある。その中

で2007年のAHA/ACCガイドラインにおいて初めて麻酔法に言及され、吸入麻酔薬が心虚血リスクを有する患者の非心臓手術の維持麻酔に class II a として推奨されるに至っ

た。このガイドライン変更は我々麻酔科医にとって大きな改訂で、心虚血リスクを有する患者の非心臓手術患者の維持麻酔に吸入麻酔薬を選択する必要があるが出てきた。しかしながら、この内容を精査すると、動物を用いた研究では多くの吸入麻酔薬の利点は見いだされているが、臨床における研究での効果についてはまだ結論が出ていない。とくに我々が実際に使用する際の吸入麻酔薬の心保護効果を目的とした有効な使用法については十分な情報が得られていない。たとえば投与のタイミングについて考えると、臨床研究では冠動脈バイパス手術時の吸入麻酔薬投与方法が検討されている。その投与方法とは虚血前に投与した場合、虚血後に投与した場合、あるいはすべての期間で投与した場合を勘案し、実際に比較研究しているが、どの方法がもっとも効果的であるかについては未だ一定の見解が得られていない。今なお残る問題点として、1. 吸入麻酔薬種による違いは、2. 最適な投与量は、3. 麻酔薬をどのタイミングでどれだけの間投与すればよいか、があげられ、さらにそのメカニズムについても明らかにすることが求められている。そこで、本研究では吸入麻酔薬による心筋保護効果について我々が従来から取り組み発展させてきた心臓マイクロダイアリシス法を用いて検討する。

## 2. 研究の目的

本研究の具体的目的として以下の3点を重点に検証する。

(1) 虚血・再灌流に伴う心筋傷害のモニターの確立（虚血時間と心筋傷害の関係から）

(2) 吸入麻酔薬種による心筋保護効果の相違と至適濃度・至適投与タイミングの模索

(3) 麻酔併用薬（麻薬・鎮静薬等）の吸入麻酔薬による虚血・再灌流傷害保護効果の修飾(増強効果)

## 3. 研究の方法

ネブタール麻酔下ラットの拍動している心臓にマイクロダイアリシスファイバーを植えこみ、一方よりリンゲル液を灌流し、他方より透析液を回収する。

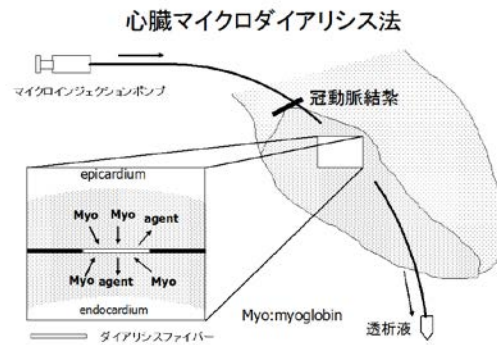


図1、心臓マイクロダイアリシス法の模式図（プローベの半透膜部分から濃度勾配によって拡散してくる神経伝達物質・ミオグロビン、乳酸(lactate)、グルコース濃度を測定し、心筋傷害の指標とする。)

## 4. 研究成果

我々は、心臓マイクロダイアリシス法を用いて、吸入麻酔薬による心筋保護効果を検証し、以下の点を明らかにしてきた。

(1) 虚血・再灌流に伴う心筋傷害のモニター（虚血時間と心筋傷害の関係から）の確立について

虚血再灌流傷害の指標として、心筋間質ミオグロビン応答が簡便で感度の高いモニターとして利用できることを確認した後、異なる虚血時間での応答を確認した。一方、心筋トロポニン、CK-MB、AST、ミオシン軽鎖濃度は、マイクロダイアリシスファイバーの性能あるいは測定感度の問題があり、鋭敏な指標としての使用ができなかった。

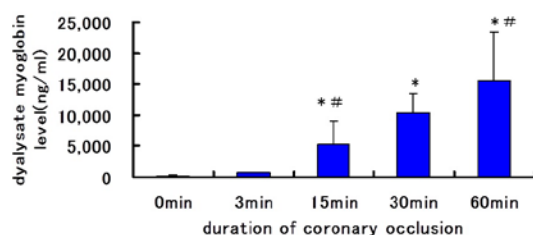


図2、冠動脈閉塞時間と心筋透析液ミオグロビン濃度の関係

冠動脈閉塞時間が長くなるにつれて、虚血再灌流時の心筋透析液ミオグロビン濃度が上昇することが確認できた。これは虚血時間すなわち虚血強度とミオグロビン濃度が比例関係にあることを示した。

次に、残存心筋バイアビリティが測定可能かどうかについて検証した。心臓マイクロダイアリシス法を用い、心筋内に植え込んだダイアリシスファイバーに高濃度デシピラミンを投与した際の透析液ミオグロビン濃度応答が虚血後残存心筋バイアビリティの指標となりうることを確認した。また、この効果をインスリン・グルコース濃度応答にて検証したが、測定感度が低く断念した。

## (2) 吸入麻酔薬種による心筋保護効果の相違と濃度・投与タイミングの模索

1 MAC セボフルランと 1 MAC イソフルランの虚血前暴露、再灌流直前暴露による心筋虚血再灌流傷害に及ぼす影響を観察した。そのなかで虚血前暴露における心筋透析ミオグロビン濃度応答が同等の効果を有することを確認した。

麻酔薬投与方法別の心筋バイアビリティ温存効果の違いについて検証した。この指標を用いて、1 MAC のセボフルランを暴露した後に冠動脈閉塞を行った心臓の残存心筋バイアビリティが温存されていることがわかった。一方、再灌流直前に投与しても、残存心筋バイアビリティは温存されなかった。残存心筋バイアビリティから見た効果的投与方法として 1 MAC セボフルランの虚血前投与方法が推奨される。

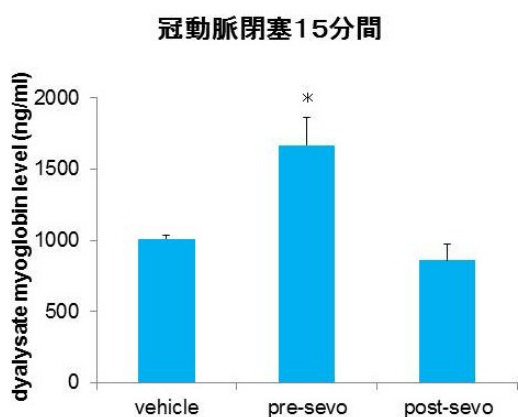


図3. 冠動脈閉塞(15分間)後の心筋における10mM デシピラミンによる心筋透析液ミオグロビン濃度応答(1MACセボフルランの虚血前投与方法と虚血後投与方法の比較)

## (3) 麻酔併用薬(麻薬・鎮静薬等)による吸入麻酔薬による虚血・再灌流傷害保護効果の修飾(増強効果)について

イソフルランとフェンタニルの併用投与による虚血再灌流傷害抑制効果について検証した。イソフルラン単独投与に比し、フェンタニル併用投与により、その保護効果は増強された。また、レミフェンタニル投与による効果についても調べたが、有意差を得るには至らなかった。

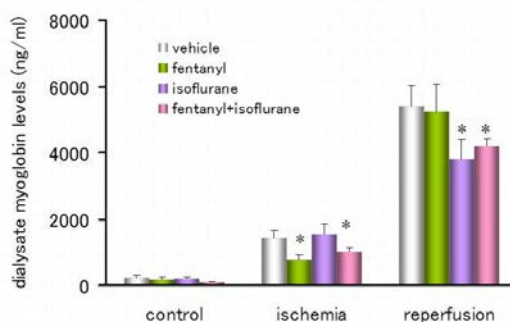


図4. イソフルラン(1MAC)、フェンタニル(100 μg)の単独および併用投与時の虚血再灌流期(冠動脈閉塞30分間)のミオグロビン濃度応答

吸入麻酔薬による心保護効果を修飾する可能性のある心臓徐脈薬(ザテブラジン)の併用効果を調べた。その結果、ザテブラジン併用により心拍数を減少させても有意な心筋傷害抑制効果は得られなかった。

本研究では吸入麻酔薬による心筋保護効果を増強する可能性のある治療薬(酸化ストレス抑制薬、低体温、β受容体遮断薬、迷走神経刺激等)による効果増強の有無は明らかにできなかった。

### まとめ

我々は、心臓マイクロダイアリシス法を用い、虚血再灌流傷害およびその後の残存心筋バイアビリティの吸入麻酔薬による修飾を調べた。セボフルランとイソフルランの虚血前暴露は虚血再灌流傷害を抑制し、セボフルランはその後の心筋バイアビリティも温存すること示唆された。また、イソフルランとフェンタニルを併用投与することでその効果が増強することも観察された。

## 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 1 件)

Kojima A, Kitagawa H, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Nosaka S. Sevoflurane protects ventricular myocytes from  $Ca^{2+}$  paradox-mediated  $Ca^{2+}$  overload by blocking the activation of transient receptor potential canonical channels. *Anesthesiology*. 2011;115:509-22、査読有

[学会発表] (計 4 件)

### ①北川 裕利

手術ストレス・心筋保護を考慮した麻酔管理  
第 39 回日本歯科麻酔科学会総会・学術集会、  
2011 年 10 月 9 日、神戸

②小嶋 亜希子 伊藤 有紀 北川 裕利 野坂 修一、セボフルランは心筋細胞の  $Ca^{2+}$  ストアを保つことで  $Ca^{2+}$  パラドックスを抑制する、日本麻酔科学会 58 回学術集会 2011 年 5 月 20 日、神戸

③北川 裕利、オフポンプ CABG 手術におけるレミフェンタニル麻酔について考える、日本心臓血管麻酔科学会第 15 回学術大会、2010 年 10 月 9 日、東京

④小嶋 亜希子、伊藤 有紀、北川 裕利、野坂 修一、セボフルランのプレコンディショニングおよびポストコンディショニング作用を介する心筋細胞の  $Ca^{2+}$  パラドックスの抑制、日本麻酔科学会第 57 回学術集会 2010 年 6 月 4 日、長崎

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北川 裕利 (KITAGAWA HIROTOSHI)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：50252391

### (2) 研究分担者

山崎 登自 (YAMAZAKI TOJI)

滋賀医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：20116122

### (3) 連携研究者

秋山 剛 (AKIYAMA TSHUYOSHI)

国立循環器病センター (研究所)・心臓生理部・室長

研究者番号：70202554