

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 5 月 24 日現在

機関番号：20101
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21592019
 研究課題名（和文） 新しい吸入麻酔薬デスフルランの気道過敏性亢進作用の機序解明
 研究課題名（英文） Effect of the new inhalation anesthetic Desflurane on airway hyperreactivity
 研究代表者
 山蔭 道明（YAMAKAGE MICHIAKI）
 札幌医科大学・医学部・教授
 研究者番号：70285005

研究成果の概要（和文）：

本研究は、新しい吸入麻酔薬デスフルランの気道過敏性亢進作用を、モルモット喘息モデルを用いて検討した。デスフルランは、摘出モルモット気道平滑筋でセボフルランと同様の弛緩作用を示す反面、生体内では濃度依存性に気道抵抗を上昇させた。この過敏性亢進作用には、一部タキキニン受容体が関与していることが明らかとなった。これらの知見は、気道過敏性が見られる患者の安全性に寄与するところが大きい。

研究成果の概要（英文）：

This study reveals the mechanism by which the new inhalation anesthetic, desflurane, affects airway hyperreactivity. Desflurane relaxed the smooth muscle in ovalbumin-sensitized guinea pigs *in vitro*, while, conversely, increasing airway resistance in a dose dependent manner in *in vivo* experiments. These effects could partly be explained by desflurane activation of the tachykinin pathway. This knowledge will contribute to the anesthetic management of patients with hyperresponsive airways.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医学

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：気道平滑筋，気道過敏性，吸入麻酔薬，タキキニン

1. 研究開始当初の背景

現在、臨床麻酔で広く用いられている吸入麻酔薬、たとえばセボフルランは強力な気道平滑筋弛緩作用を持つ。そのため、喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患（COPD）など気道過敏性が亢進している患者には有用であると考えられている [Yamakage, et al. J Anesth

(Review) 2008]。私は、モルモットのオバラムイン感作喘息モデルとタバコ曝露 COPD モデルを確立し、吸入麻酔薬の影響について観察し、その機序を解明してきた。そして、吸入麻酔薬が気道平滑筋を弛緩させる機序として、①カルシウムチャンネルの抑制と②それを介した種々のセカンドメッセンジャー伝達の抑制

が関与することを明らかにした [Yamakage, M, et al. Can J Anesth (Review) 2002; 49: 151-64. Yamakage M, et al. J Anesth (Review) 2003; 17: 251-8]。

一方、喘息あるいは COPD は持続的な炎症を呈しており、気道過敏性の亢進が認められる。私は、気道過敏性の反応を敏感に測定できるプレチスモグラフィ法を用いて各種麻酔薬の影響について観察した [Iwasaki S, Yamakage M, et al. Anesthesiology 2006; 105: 753-63]。その結果、低濃度の吸入麻酔薬とくにセボフルランは気道平滑筋を直接弛緩させる一方で、高濃度の吸入麻酔薬は気道抵抗を変化させないあるいは逆に上昇させることが明らかとなった。この作用はイソフルランでより強い作用を示す。

気道求心神経の単一線維（シングルファイバー）記録により、気道求心神経の活動電位が増加することが示されている [Nishino T, et al. Respir Physiol 1993; 91: 247-60. Mutoh T, et al. Respir Physiol 1998; 112: 253-64]。気道刺激性が強いデスフルランあるいはイソフルランにおいて気道抵抗の上昇が強いことより、吸入麻酔薬が気道抵抗を上昇させる原因として、気道に存在する求心神経を刺激していることが考えられる。そこで、本邦で広く臨床使用されているセボフルランと新しい吸入麻酔薬デスフルランの気道抵抗に及ぼす影響について観察した。その結果、気道過敏性について処置のしていないモルモットにおいても、セボフルランがほとんど気道抵抗に影響を与えないにも関わらず、デスフルランはとても強い二相性の気道抵抗上昇作用を示すことが明らかとなった。この事実は迷走神経の遠心路ではなく、気道神経からのニューロペプチドが大きく影響することが考えられる。

気道神経から放出されるニューロペプチドには、タキキニンや CGRF などが知られている。タキキニンはヒスタミンよりも強力な気道平滑筋の収縮作用を持つ一方、CGRF は血管透過性を亢進する。つまり、ニューロペプチドの放出は、気道閉塞の原因である気道平滑筋の収縮、気道の浮腫、分泌物の増加を引き起こすことにより、喘息や COPD を増悪させると考えられる。

2. 研究の目的

吸入麻酔薬とくにデスフルランが気道の神経を刺激する機序として、吸入麻酔薬による transient receptor potential (TRP) チャネルとくに TRPA1 チャネルの活性化を考えている。TRPA1 チャネルは C-fiber に存在するイオンチャネルで、デスフルランとイソフルランにより活性化され、陽イオンを流入させる

ことが 2008 年になって報告された [Matta JA, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 8784-9]。イオンが流入した C-fiber は活動電位を発生させて、軸索反射によりニューロペプチドを放出する。吸入麻酔薬は直接的な気道平滑筋弛緩作用を持つため、重症の喘息発作の治療に用いられるなど、COPD や喘息患者の麻酔管理には積極的な使用が勧められている [Yamakage, et al. J Anesth (Review) 2008]。しかし、吸入麻酔薬によっては、ニューロペプチドの放出により気道の炎症が増悪している可能性もあり、この点を明らかにすることで、より安全な吸入麻酔薬の選択、あるいは対応策を示唆することを目的とする。

3. 研究の方法

吸入麻酔薬、とくに臨床応用が始まったデスフルランに焦点を絞り、その気道過敏性の亢進作用を観察、さらにその機序を解明した。モデルとしては、感作していないモルモットを対象として、デスフルランの気道抵抗に及ぼす影響を観察した。比較する吸入麻酔薬として、現在最も臨床で使用されているセボフルランを選択した。これら吸入麻酔薬の影響を観察した後、迷走神経の影響を観察するため、迷走神経の切断や拮抗薬の投与を行った。続いて、同様の研究をオバラミン感作喘息モデルで行った。最終年度では、原因として最も考えられているタキキニン受容体の拮抗薬を用いてデスフルランにおける気道収縮の作用解明を行った。

(1) 未処理モルモットでの吸入麻酔薬の影響

初年度は、気道過敏性を亢進させない動物で、吸入麻酔薬の影響を観察した。吸入麻酔薬は、本邦でもつばら用いられているセボフルランと昨年から使用可能になったデスフルランを用いた。

① 気道抵抗の測定

代用動物としてモルモット (250 g) を用いた。腹腔内にウレタン (1 g/kg) を投与し、麻酔を行った。麻酔下で気管切開を行い、カテーテルを挿入した。仰臥位とし、人工呼吸を行った。胸腔内圧を測定するため、食道内にカテーテルを挿入した。気道内圧と胸腔内圧を経時的に測定することにより、気道抵抗と全肺コンプライアンスを同時に測定した (PULMOS-II)。抵抗とコンプライアンスが一定した後、吸入麻酔薬セボフルランとデスフルランを 10 分間気道内に曝露した。

② 迷走神経の関与

まず、遠心性迷走神経の関与を検討するために、神経末端から放出されるアセチルコリンの関与を検討した。つまり、薬理的にアセチルコリンの作用をブロックするアトロピ

ンの効果を観察した。アトロピン 0.5 mg/kg を静脈内投与し、その後吸入麻酔薬を曝露した。次に、解剖学的に遠心性迷走神経の関与を検討するために、迷走神経そのものを頸部のレベルで切断し、その後吸入麻酔薬を曝露した。

次に、求心性迷走神経の関与を検討するために、軸索反射で放出されるタキキニンの影響を観察した。すなわち、タキキニンの拮抗薬である sendide (1 mg/kg) と MEN-10376 (3 mg/kg) を静脈内投与しその後、吸入麻酔薬を曝露した。

最後に、炎症細胞から放出されるタキキニンの影響を観察するために、カプサイシン枯渴試験を行った。すなわち、抗ショック薬 (pyrilamine と salbutamol) の投与下に、カプサイシン (計 80 mg/kg) を 3 日間皮下投与した。遠心性迷走神経のタキキニンの作用を薬理的にブロックした後、再び吸入麻酔薬の影響を観察した。

(2) オバラミン感作喘息モデルでの吸入麻酔薬の影響

初年度の研究により、吸入麻酔薬デスフルランの気道収縮において、迷走神経とくに求心性迷走神経の軸索反射から放出されるタキキニンの影響について明らかになった。次年度は、それに引き続き、オバラミン感作喘息モデルにおいて、初年度と同様の研究を行った

(3) 張力測定

モルモットから気管・肺組織を摘出後、顕微鏡下で愛護的に気管組織を単離した。その後、気管リング標本に聴力トランスデューサを取り付け、細胞内カルシウムイオン張力測定装置 (CAF-110) の恒温槽内で張力を測定した。ムスカリン受容体刺激薬カルバコールにより収縮を得た後、吸入麻酔薬を曝露した。正常 (コントロール) モルモットモデルならびに気道過敏性モデルの反応性を観察することにより、細胞レベルにおける吸入麻酔薬の作用機序を解明した。

4. 研究成果

未処理モルモットにおいて、2 MAC のデスフルランは、2 相性に気道内圧の上昇を惹起したが、この作用はセボフルランではみられなかった。気道上昇のピーク値は、デスフルランによって 2 MAC まで容量依存性に抑制が観察された。この 2 相性の気道収縮は、タキキニン拮抗薬の投与で抑制されたが、薬理的なアセチルコリンのブロックであるアトロピンの前処置では抑制作用がみられず、頸部迷走神経切離では、デスフルランによる気道収

縮の初回のピークを抑制するのみであった。カプサイシンの前処置により、デスフルランによる気道収縮は観察されなくなった。

次にオバラミン感作喘息モデルで、それぞれイソフルラン、セボフルラン、デスフルランのアセチルコリンによる気道収縮における、抑制効果を観察した。抑制効果はセボフルラン>イソフルラン>デスフルランの順番で観察され、この所見は未処置モルモットと同様の知見であった。

一方摘出気管標本においては、未処置モルモットまたはオバラミン感作喘息モデルともにデスフルランは容量依存性に平滑筋を弛緩させ、この作用はセボフルラン同様であった。

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 5 件)

① Zhou J, Iwasaki S, Watanebe A, Yamakage M.: Synergic bronchodilator effects of a phosphodiesterase 3 inhibitor olprinone with a volatile anaesthetic sevoflurane in ovalbumin-sensitized guinea pigs. Eur J Anaesthesiol 2011;28:519-24 (査読有)

DOI : 10.1097/EJA.0b013e3283463f4a

② Narimatsu E, Niiya T, Takahashi K, Yamauchi M, Yamakage M. Pralidoxime inhibits paraoxon-induced depression of rocuronium-neuromuscular block in a time-dependent fashion. Am J Emerg Med. August 2011 (査読有)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2011.06.013>

③ Sato J-I, Yamakage M.: Desflurane induced airway contraction mainly by acting transient receptor potential A1 of sensory C-fibers. J Anesth 2010;23:620-3 (査読有)

DOI : 10.1007/s00540-009-0786-8

④ Hirata N, Miyashita R, Watanabe A, Yamakage M.: Low-dose continuous infusion of landiolol can reduce adrenergic response during tracheal intubation in elderly patients with cardiovascular disease. J Anesth 2010;24:786-8 (査読有)

DOI : 10.1007/s00540-010-0975-5

⑤ Satoh J-I, Yamakage M., Kobayashi T, Tohse N, Watanabe H, Namiki A.: Desflurane but not sevoflurane can increase lung resistance via tachykinin pathways. Br J Anaesth. 2009;102:704-13 (査読有)

DOI: 10.1093/bja/aep041

〔学会発表〕(計6件)

①The annual meeting of American Society of Anesthesiologists. Chicago, USA. Oct. 15-19, 2011.

Zhou J, Iwasaki S, Yamauchi M, Yamakage M. Synergic bronchodilator effects of the PDE4 inhibitor rolipram with the volatile anesthetic sevoflurane in guinea pigs.

②The annual meeting of American Society of Anesthesiologists. Chicago, USA. Oct. 15-19, 2011.

Zhou J, Iwasaki S, Yamauchi M, Yamakage M. Different volatile anesthetics have different bronchodilator effects in Ovalbumin-sensitized guinea pigs.

③The annual meeting of American Society of Anesthesiologists. San Diego, USA. Oct. 16-20, 2010.

Zhou J, Iwasaki S, Yamakage M. Synergic bronchodilator effects of PDE3 inhibitors with sevoflurane in asthmatic guinea pigs.

④日本麻酔科学会第57回学術大会(福岡) 2010.06.03

山蔭道明: 禁煙・麻酔薬の気管支平滑筋に及ぼす影響

⑤The annual meeting of American Society of Anesthesiologists. New Orleans, USA. Oct. 17-21, 2009.

Yamakage M., Satoh J-I.

Desflurane but not sevoflurane can increase lung resistance via tachykinin pathways.

⑥The annual meeting of American Society of Anesthesiologists. New Orleans, USA. Oct. 17-21, 2009.

Yamakage M., Satoh J-I, Kobayashi T, Watanabe H.

Desflurane induces airway contraction by activating transient receptor potential A1 of C-fibers.

〔図書〕(計5件)

①山蔭道明編:「周術期の体温管理」For Professional Anesthesiologists. 克誠堂出版, 東京. 2011.

②山蔭道明監修: PCA 患者自己調節鎮痛法. 克誠堂出版, 東京. 2011.

③山蔭道明: 8. セボフルランの呼吸器系に及ぼす影響. セボフルラン-基礎を知らば臨床がわかる. 稲田英一編. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京. 2010, p.107-23.

④山内正憲, 山蔭道明: XII. 代謝の生理学. 第10章: 基礎的生理学とモニタ

リング. 周術期管理チームテキスト. 日本麻酔科学会編. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京. 2010, p.279-81.

⑤山内正憲, 山蔭道明: XIII. 体温測定. 第10章: 基礎的生理学とモニタリング. 周術期管理チームテキスト. 日本麻酔科学会編. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京. 2010, p.282-4.

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sapmed.ac.jp/masui>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山蔭 道明 (YAMAKAGE MICHIAKI)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号: 70285005

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし