

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462363

研究課題名(和文) バランス麻酔の虚血心筋保護戦略 心肺蘇生モデルによる検討

研究課題名(英文) Ischemic myocardial protection strategy by the balanced anesthesia-Examination by the cardiopulmonary resuscitation model-

研究代表者

吉富 修 (YOSHITOMI, Osamu)

長崎大学・病院(医学系)・准教授

研究者番号：30380926

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：動物の全身麻酔下生体モデルを用いて、周術期管理において臨床使用が可能な吸入麻酔薬、循環作動薬、糖尿病治療薬の各臓器における虚血再灌流障害に対する保護効果について検討を行った。また周術期管理における高二酸化炭素血症を許容した呼吸管理が心筋虚血再灌流障害に対する影響について検討した。

吸入麻酔薬セボフルラン、PDE- 阻害薬ミルリノン、糖尿病治療薬GLP-1アナログは心および肝において虚血再灌流障害に対する保護作用を有することが示唆された。

また急性高二酸化炭素血症のプレコンディショニングは気絶心筋における心筋収縮能の回復を促進しないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Using laboratory animal models put under general anesthesia, we examined protection effect for the myocardial and hepatic ischemic reperfusion injury of inhalation anesthetic, inotropic agent or antidiabetic drug. Also, we examined effect for the myocardial ischemic reperfusion injury of acute hypercapnea.

These studies suggest that PDE inhibitor milrinone and glucagon-like peptide-1 receptor agonist exert cardioprotective effects, inhalation anesthetic sevoflurane exert hepaticprotective effects. However, suggested that the preconditioning of acute hypercapnea did not affect the myocardial ischemia reperfusion injury.

研究分野：周術期管理

キーワード：虚血再灌流障害 気絶心筋

1. 研究開始当初の背景

周術期心筋虚血は予後に影響する重大な合併症である。高齢化や食生活の欧米化により、冠動脈疾患や冠危険因子を有する患者は増加している。さらに医療技術の進歩により、そのようなハイリスク患者に対しても積極的に手術が行われている。手術および麻酔の侵襲は周術期の循環動態を大きく変化させ、心筋虚血のリスクを増加させる。心筋虚血を予防するとともに、心筋虚血再灌流障害に対する効果的な保護治療を施すことにより、周術期の心血管事故を減少させ、予後を改善することに繋がる。

また手術および麻酔の侵襲は周術期の循環動態を大きく変化させ、その結果として臓器障害のリスクを増加させる。麻酔計画を立案するにあたり、麻酔薬の麻酔作用だけでなく、麻酔薬および周術期関連薬剤の各臓器に対する保護作用への理解が必要であり、さらに周術期管理方法が各臓器へ与える影響も考える必要がある。

より臨床に即した動物の全身麻酔下生体モデルを用いること、また臓器の虚血再灌流障害に対する効果的な保護治療を施すことは、周術期全身管理における適切な麻酔薬および周術期関連薬剤の選択、さらに適切な管理方法の実行を可能とし、周術期合併症の減少および予後改善にも繋がる。

2. 研究の目的

動物の全身麻酔下生体モデルを用いて、周術期管理において臨床使用が可能な吸入麻酔薬、循環作動薬、糖尿病治療薬の各臓器における虚血再灌流障害に対する保護効果について検討する。また周術期管理における高二酸化炭素血症を許容した呼吸管理が心筋虚血再灌流障害に与える影響について検討する。

さらに各種薬剤の保護効果における機序について検討する。

3. 研究の方法

<ブタの心筋虚血再灌流モデルでの検討>

心筋の左前下行枝灌流領域の12分間虚血、90分間の再灌流で作製、心筋収縮能として虚血再灌流部位に植え込んだ一対の超音波クリスタルを用いた局所心筋短縮率(%SS)で評価した(図1)。

(1) 周術期管理では高二酸化炭素血症を許容して呼吸管理を行う状況がある。急性高二酸化炭素血症のプレコンディショニングは心筋梗塞を軽減する報告はあるが、気絶心筋に対する保護効果は明らかではない。ブタの気絶心筋モデルを用いて、急性高二酸化炭素血症のプレコンディショニング効果を検討した。虚血前高二酸化炭素血症(P群) 対照(C群)の2群(それぞれ10頭)に分け、高二酸化炭素血症はPaCO₂ 70 mmHg を目標とした低換気で作製し30分間維持した。

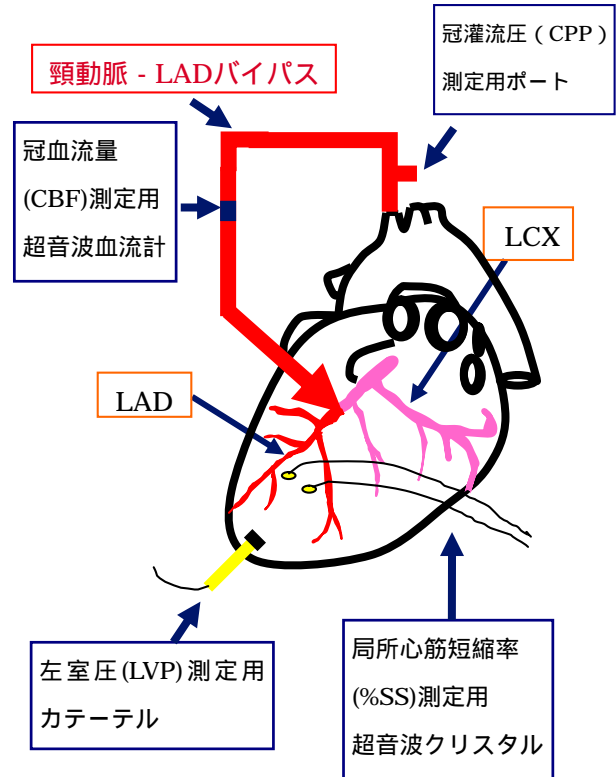


図1 心筋虚血再灌流モデル

(2) GLP-1 受容体作動薬リラグルトドは、新しい糖尿病治療薬として臨床使用されるようになったインクレチン関連薬の一つである。GLP-1 受容体は心筋細胞にも存在することが確認されており、ブタの気絶心筋モデルを用いて、GLP-1 アナログであるリラグルトドが心筋虚血再灌流障害からの回復に与える影響について検討した。

ブタをコントロール群(C群:n=8)とリラグルトド群(L群:n=8)に分け比較検討を行った。L群はリラグルトド 15μg/kg を1日1回朝に皮下注射投与を7日間行った。実験当日朝は投与しなかった。C群には生理食塩水を投与した(図2)。

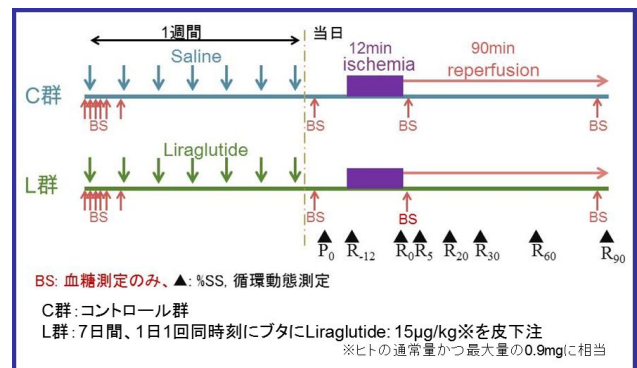


図2 プロトコール

(3) ホスホジエステラーゼ(PDE) 阻害薬は、cAMPを増加させ、プロテインキナーゼA(PKA)を活性化させることにより強心作用および血管拡張作用を発揮する心不全

治療薬である。β アドレナリン受容体を介さないことからカテコラミン抵抗性の心不全症例に有用であり、β アドレナリン受容体の down-regulation が生じている状態でも強心作用を発揮できる特徴がある。この PDE 阻害薬の細胞内伝達機序である cAMP の増加 - PKA の活性化が虚血再灌流による筋細胞壊死に対して保護作用を有することが報告されている。また PKA 活性化による筋保護作用の mediator の一つとして、p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) の関与が示唆されている。ブタの気絶心筋モデルを用いて、PDE 阻害薬ミルリノンの筋保護作用における p38MAPK の関与について検討を行った。

ミルリノンは虚血開始 50 分前に、5 μg/kg/分で 10 分間、その後 0.5 μg/kg/分で 10 分間の静脈内持続投与を行った後、30 分間洗い流した。p38MAPK の関与については、p38MAPK 阻害薬である SB203580 (0.1%ジメチルスルフォキシドで溶解) を用いて、SB203580 はミルリノン投与中 1.2 μg/kg/分で冠動脈内持続投与を行った。ブタを 5 群に分類し、グループ A (生食投与群: n=12)、グループ B (0.1%ジメチルスルフォキシド冠動脈内投与群: n=10)、グループ C (ミルリノン単独投与群: n=9)、グループ D (SB203580 単独投与群: n=9)、グループ E (ミルリノン + SB203580 投与群: n=8) とした (図 3)。

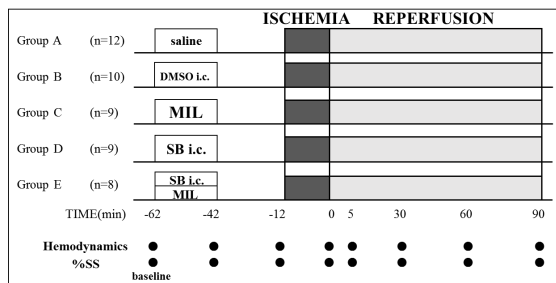


図 3 プロトコール

<ラットの肝虚血再灌流モデルでの検討>

60 分間の部分肝虚血および 3 時間の再灌流で作成した。

(4) 臨床使用量のセボフルランによるコンディショニングの肝虚血再灌流傷害に対する保護作用およびストレス誘導蛋白の一つであるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の関与を検討した。

PF 群、SPreC 群、SPostC 群、SPreC(Z)群、SPostC(Z)群の 5 群 (各々 n=8) に無作為に振り分けた。すべての群について、実験終了までプロポフォル (PROP)、フェンタニル (FENT) で麻酔した。SPreC 群、SPreC(Z)群では血流遮断 35 分前から、SPostC 群、SPostC(Z)では再灌流 5 分前から 30 分間 PROP を中止し、セボフルラン 2.5% を投与した。SPreC(Z)群、SPostC(Z)群には血流遮断 50 分前に HO-1 阻害薬である亜鉛ポルトポルフィリン (ZnPP) を投与した。血清 AST、ALT、LDH

の測定と、摘出した肝臓の HE 染色による病理組織学的傷害度を鈴木の分類を用いて評価した (図 4)。

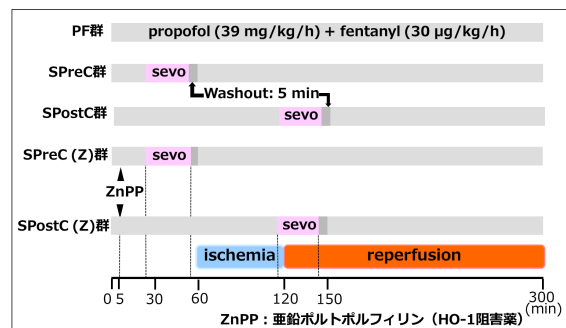


図 4 プロトコール

4. 研究成果

(1) 高二酸化炭素 30 分後の左前下行枝血流量は P 群で有意に増加した (C 群 18.5±3.6%、P 群 22.4±3.5%、p=0.03)。再灌流後 90 分の心筋局所短縮率に有意差はなかった (C 群 7.5±2.3%、P 群 10.1±3.2%、p=0.07)。気絶心筋における筋保護効果が認められなかった一因として、高二酸化炭素血症による冠灌流量の増加が筋へのストレスを軽減し、プレコンディショニング効果が発揮されなかったことが考えられる。急性高二酸化炭素血症のプレコンディショニングは気絶心筋における筋収縮能の回復を促進しないことが示唆された。この成果を国際麻酔研究学会議で発表し、ANESTH ANALG. 120:S71,2015 に掲載された。

(2) 再灌流後 30 分、60 分、90 分の %SS の改善率は C 群の 36%、37%、38% に対し、L 群では 48%、64%、75% と有意に改善を認めた。血行動態や血糖値には有意差は認めなかった。GLP-1 アナログであるリラグルチドが継続的に投与されているブタはコントロール群と比較して全身血行動態や血糖値に影響を与えることなく、気絶心筋の収縮能の回復を改善させることが示唆された (図 5)。この成果を日本麻酔科学会第 61 回学術集会で発表した。

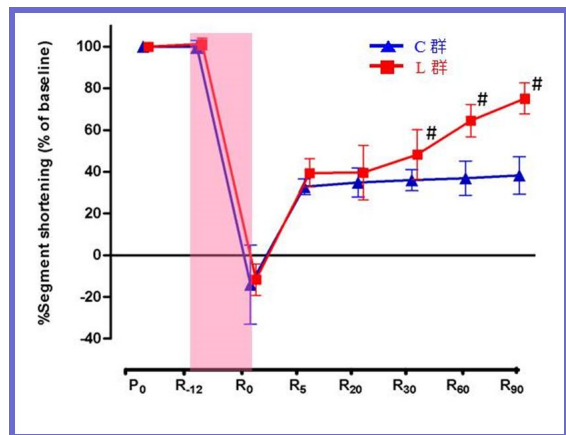


図 5 局所心筋短縮率

(3) グループ A および B では、再灌流後 90 分後の%SS はそれぞれ baseline 値の $38.8 \pm 2.4\%$ 、 $35.6 \pm 4.2\%$ であったが、グループ C では再灌流 5 分後より有意な心筋スタニングからの改善を認め、再灌流 90 分後で baseline 値の $71.8 \pm 2.0\%$ であった。しかし、グループ D および E では、心筋スタニングからの有意な改善は認めず、再灌流後 90 分後の%SS はそれぞれ baseline 値の $33.9 \pm 4.0\%$ 、 $37.6 \pm 4.5\%$ であった。PDE- 阻害薬ミルリノンの虚血前投与は再灌流後の心筋スタニングからの回復を有意に改善させた。この効果は p38MAPK 阻害薬によって抑制されたことより、ミルリノンの保護作用には p38MAPK の活性化が関与することが示唆された(図 6)。この成果は、長崎医学会雑誌 91(4):357-63,2016 に掲載された。

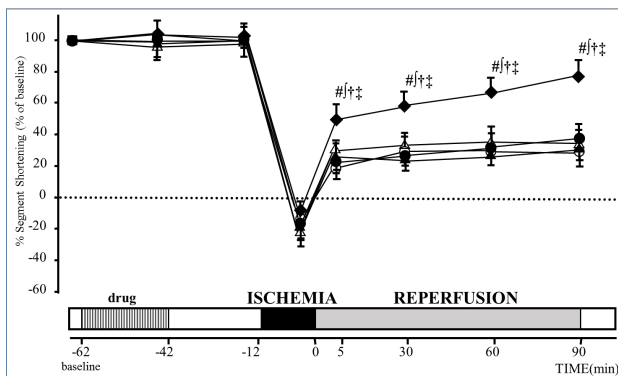


図 6 局所心筋短縮率

(4) PF 群と比較して SPreC 群、SPostC 群、SPreC(Z)群、SPostC(Z)群の再灌流 3 時間後の血清 ALT、AST、LDH 値は有意に減少し(図 7) 組織学的傷害度が低かった(図 8)。ZnPP 投与群では、この保護作用が抑制されていた。また PF 群と比較して SPreC 群、SPostC 群は、HO-1 の発現量が多かった。セポフルランによるプレコンディショニング、ポストコンディショニングは肝虚血再灌流傷害に対して保護効果を示し、この作用機序には HO-1 の活性化が関与していることが示唆された。この成果を日本麻酔科学会第 64 回学術集会で発表した。

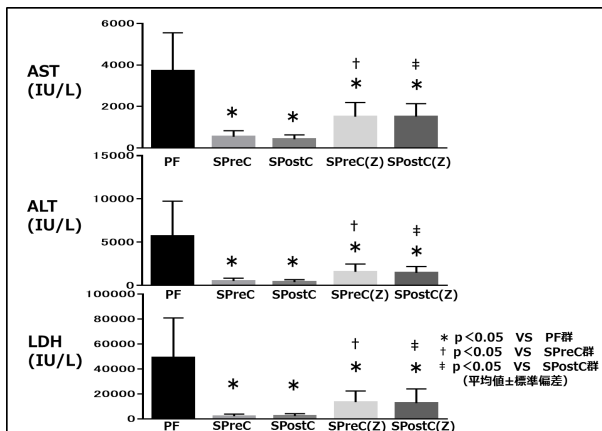


図 7 肝コンディショニング

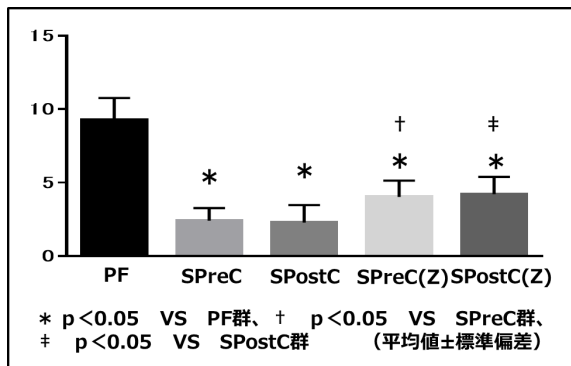


図 8 Suzuki score による組織学的傷害度

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 9 件)

Yoshitomi O, et al: A case of acute coronary syndromes during operation, resulting in ventricular fibrillation. Acta Medica Nagasakiensia 61: 27-31, 2017 査読有

Yoshitomi O, et al: A case of septic shock occurred during Transurethral Ureterolithotripsy. J Jpn Soc Intensive Care Med 24(Suppl.): DP3-3, 2017 査読有

吉富 修, 原 哲也: (症例検討) 予期せぬ ICU 入室 3, 術中突然の ST 上昇後の循環虚脱—全身志向型の急性期循環管理—. LiSA 24(12): 1196-1201, 2017 査読無

Yoshitomi O, et al: A case of acute coronary syndromes during operation, resulting in ventricular fibrillation. Acta Medica Nagasakiensia. 61:27-31, 2016 査読有

吉富 修, 他: 心筋スタニングに対する PDE 阻害薬ミルリノンの保護作用における p38MAPK の役割. 長崎医学会雑誌 91(4):357-363, 2016 査読有

吉富 修, 他: 脳混合血酸素飽和度測定が有用であった予防的腕頭動脈離断術の麻酔管理. 長崎医学会雑誌 91(4): 353-356, 2016 査読有

吉富 修, 他: 両側膿胸を合併した Lemierre 症候群の 1 例. 長崎医学会雑誌 91(4):364-368, 2016 査読有

Hara T, Yoshitomi O, et al: Postconditioning effects of hypercapnia against myocardial stunning in swine. ANESTH ANALG. 120: S71, 2015 査読有

Okada K, Yoshitomi O, et al: Monitoring of hemostasis in liver transplantation: a comparison of rotation thromboelastometry and conventional coagulation tests. Masui. P1-45-4, 2015 査読有

〔学会発表〕(計6件)

吉富 修, 他: 経尿道的尿管結石破碎術中に発症した敗血症性ショックの1例. 日本集中治療医学会 44 2017, 札幌市
白石早紀, 吉富 修, 他: セボフルランのコンディショニングによる肝虚血再灌流障害の軽減にはヘムオキシゲナーゼ-1 が関与する. 日本麻酔科学会 64 2017 神戸市

吉富 修: 麻酔全般 PBLD 周術期の危機管理: 手術室での調和、安全、責任(コメンテータ). 日本麻酔科学会 63 2016, 福岡市

Hara T, Yoshitomi O, et al: Postconditioning effects of hypercapnia against myocardial stunning in swine. IARS 2015 Honolulu

山本裕梨, 吉富 修, 他: 高二酸化炭素血症が気絶心筋の回復に与える影響. 日本麻酔科学会 61 2014 横浜市

柴田伊津子, 吉富 修, 他: GLP-1 アナログがブタのスタン心筋の回復に与える影響. 日本麻酔科学会 61 2014 横浜市

〔図書〕(計2件)

吉富 修, 他: 克誠堂出版, 麻酔・手術後の患者管理, 澄川耕二, 原 哲也(編), pp. 280-288, 2016

趙 成三, 吉富 修, 他: 克誠堂出版, 高齢者の周術期管理, 澄川耕二(編),

pp. 348-358, 2014

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉富 修 (YOSHITOMI, Osamu)
長崎大学・病院(医学系)・准教授
研究者番号: 30380926