

平成 22 年 3 月 29 日現在

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2006~2008

課題番号:18591700

研究課題名(和文) デクスメデトミジンの心保護効果(心臓マイクロダイアリス法によるアプローチ)

研究課題名(英文) Protective effects of dexmedetomidine on myocardial injury evoked by ischemia/ reperfusion

研究代表者

北川 裕利 (HIROTOSHI KITAGAWA)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号:50252391

研究成果の概要:

この研究では、全身麻酔時に使用する麻酔・鎮静薬が心筋梗塞を予防、軽減する作用を有するかについて、ウサギの心臓の冠動脈を閉塞した際の心筋梗塞のマーカー応答により確認した。吸入麻酔薬(イソフルラン・セボフルラン)と鎮静薬(デクスメデトミジン)を虚血前に投与することで、マーカーの上昇を抑制することがわかった。また、デクスメデトミジンの心保護効果は血流途絶期だけでなく、再開通期にもあることがわかった。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,900,000	0	1,900,000
2007年度	800,000	240,000	1,040,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	480,000	3,980,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:麻酔・蘇生学

キーワード:周術期管理学

1. 研究開始当初の背景

我々は心臓マイクロダイアリス法を用いて血液レベルで検出するよりも早期でかつ鋭敏な心筋傷害の検出法を編み出し、さらに虚血ならびに再灌流時のそれぞれの心筋傷害を鑑別する方法を考案した。本研究は心臓マイクロダイアリス法を利用して麻酔・鎮静剤(デクスメデトミジンを中心に)の心筋保護機序の解明と、臨床に有用な保護戦略を確立する

2. 研究の目的

本研究では具体的に以下の内容を検討した。

1. 虚血プレコンディショニング・吸入麻酔薬・麻薬の投与の有無で虚血再灌流傷害による心筋間質逸脱蛋白濃度応答の比較を行い、心臓マイクロダイアリス法での応答の確認し、デクスメデトミジンとの比較対象とする。

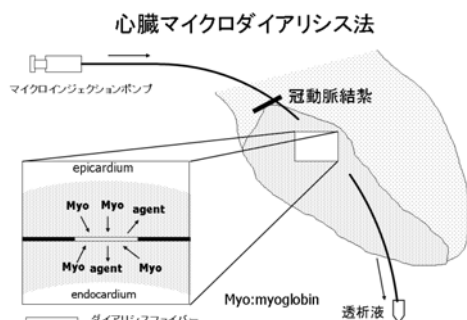
2. デクスメデトミジン前処置による心筋保護効果は虚血・再灌流傷害のどちらに有意に出現するか。

3. 心筋保護効果の機序

予想される(1)bradycardiac effect (2) direct action (3) via adrenergic effect について検討を試みる。

3. 研究の方法

我々は心臓マイクロダイアリス法を用いて血液レベルで検出するよりも早期でかつ鋭敏な心筋傷害の検出法を編み出し、さらに虚血ならびに再灌流時のそれぞれの心筋傷害を鑑別する方法を考案した。



ネブタール麻酔下ウサギの左室心筋にマイクロダイアリスファイバーを植え込み、一方よりリンゲル液を他方よりその透析液を回収し、虚血逸脱蛋白質濃度を測定し心筋細胞傷害の指標として用いた。

1) 心筋細胞膜傷害を鋭敏にとらえる指標としてなにがよいかを検証するために、逸脱蛋白(ミオグロビン、トロポニン)、逸脱酵素(LDH、Glycerol等)を測定した。

2) 麻酔薬での心筋保護効果について吸入麻酔薬(セボフルラン、イソフルラン)投与による心筋保護効果について心筋間質逸脱蛋白濃度応答を測定する。また、吸入麻酔薬の投与のタイミングや期間を変更して、同様のプロトコルを行った。

3) デクスメドミジンによる虚血細胞傷害保護効果とそのメカニズム

①30 分間の冠動脈閉塞および 60 分間の再灌流時の心筋間質逸脱蛋白の濃度応答をデクスメドミジン前処置の有無で比較検討した。

②徐脈効果に対して、心室ペーシング、 β ブロッカー(プロプラノロール)、洞房結節に作用する徐脈誘発剤であるザテブラジン投与時の心保護効果と比較検討した

③via adrenergic effect についてノルアドレナリンのファイバーを介して局所投与した際の心筋間質ミオグロビン濃度応答を測定した。

4. 研究成果

1)ウサギ心筋に対する心臓マイクロダイアリス法による心筋の虚血・再灌流傷害を個々に鑑別できる方法を確立することを目指し、心筋間質ミオグロビン濃度応答が最も感度・特異度が高い

ことを見いだした。

2)その濃度応答指標を用いて吸入麻酔薬(イソフルランやセボフルラン)が心筋傷害抑制効果を有すること、イソフルランを繰り返し投与することで心筋虚血傷害軽減が増強すること、セボフルランの投与時期を虚血直前に投与することが虚血再灌流中や再灌流直後に投与するよりも保護効果が増強することが確認できた。

3) デクスメドミジンを虚血30分前に1回投与することにより、その後の30分間の虚血と 60 分間の再灌流の両期の傷害を抑制することが観察できた。デクスメドミジン投与時には心拍数が10%程度低下することから、bradycardiac effect による効果の関与が推測され、プロプラノロール前処置による心拍数減少時の心筋保護効果とデクスメドミジンによる保護効果と比較した。その結果、プロプラノロールによる同程度の心拍数減少時にも心筋虚血再灌流傷害時の心筋間質ミオグロビン放出を抑制することが観察され、その関与が示唆された。そこで、デクスメドミジン前処置後の徐脈から心室ペーシングにより回復させた状態でのミオグロビン濃度応答を測定しようとしたが、心室ペーシングによる心機能低下により実験が継続できず検証できなかった。次に洞房結節に作用する徐脈誘発剤(zatebradine)投与時の心筋保護効果を測定したところ、プロプラノロール前処置群に比較して効果が減弱した。これは、心筋傷害の抑制効果が心拍数のみの減少だけでなく、心筋収縮力減弱による保護効果も加味されることを示唆する。デクスメドミジンの α 2刺激作用による β ブロッカー類似作用を有することから、さらに詳細な検証が求められる。最後に、adrenergic action としてダイアリスファイバーを介した高濃度ノルエピネフリン投与による心筋間質ミオグロビン濃度応答は、その変化をうまく補足することができなかった。

(まとめ)

本研究により周術期に投与する麻酔薬・鎮静薬による虚血再灌流傷害抑制効果をラット生体で確認することを目的として、心臓マイクロダイアリス法により心筋間質ミオグロビン濃度を測定した。その濃度応答は吸入麻酔薬(イソフルランやセボフルラン)で抑制され、心筋傷害抑制効果を有することが判明した。また、デクスメドミジンを虚血30分前に投与することにより、その後の30分間の虚血と 60 分間の再灌流両期の傷害を抑制することが観察できた。今後は投与薬種のみでなく量、タイミング、様式等を検証し、臨床応用に結びつけたい。

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 H Kitagawa, T Sawada, T Kawamura, T Akiyama, T Yamazaki, Intravenous bolus injection of landiolol prevents ischemia/reperfusion injuries in the rat heart, *Anesthesiology*, A-763, 2009、査読有
- ② H Kitagawa, T Yamazaki, T Akiyama, S Nosaka, H Mori, Isoflurane attenuates myoglobin release during ischemic and/or reperfusion periods, *Acta Anaesthesiol Scand*, 52, 650-7, 2008、査読有
- ③ T Yamazaki, T Akiyama, H Kitagawa, F Komaki, H Mori, T Kawada, K Sunagawa, M Sugimachi, Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings, *Acta Physiol*, 191, 275-284, 2007、査読有

[学会発表] (計 6件)

- ① 北川裕利, 山崎登自, インフルランの繰り返し投与は心筋虚血・再灌流傷害を抑制する, 日本麻酔科学会 第 53 回学術集会 2006 年 6 月 2 日 大阪
- ② 北川裕利, 山崎登自, 小牧史明, 野坂修一, 吸入麻酔薬と麻薬の併用は心筋虚血・再灌流傷害抑制効果を増強する, 日本麻酔科学会 第 54 回学術集会, 2007 年 6 月 1 日 札幌
- ③ 北川裕利, 山崎登自, 心筋虚血に対する麻酔・オピオイドによる anesthetic preconditioning 効果について, 日本麻酔科学会 55 回学術集会, 2008 年 6 月 13 日, 横浜

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・助教
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 TSUYOSHI)
国立循環器病センター・心臓生理部・室長
研究者番号:70202554