

麻酔薬のプレコンディショニング様作用

趙 成三*, 酒井 一介*, 原 哲也*
高橋 俊次*, 富安 志郎*, 澄川 耕二*

はじめに

短時間虚血に暴露することにより、その後の虚血心筋障害が軽減される現象 (ischemic preconditioning; IPC) を1986年にMurryら¹⁾が報告して以降、脳²⁾、肝臓³⁾、肺⁴⁾、腎臓⁵⁾など他の臓器においても同様の現象が認められている。IPCに必要な虚血時間および回数は種や臓器により異なるが、虚血時間は2~10分間、回数は1~5回で、虚血時間が長く回数が多いほどその後の虚血に対する保護作用が増強する傾向がある。またIPCのメカニズムの解明に伴って、虚血前に薬物を投与することによりIPCと同様のメカニズムで虚血再灌流障害を抑制する現象 (pharmacological preconditioning; PPC) に関する研究も進んできている。臨床においてもIPCによる虚血耐性作用が報告されているが、虚血が重篤な場合には短時間の虚血にも耐えられないことや、苦痛やストレスを伴うなどの問題点があり、PPCの臨床応用が求められてきている。今回、各臓器におけるIPCおよび麻酔薬の各臓器虚血に対する影響とPPC作用との関連について最近の知見を述べる。

心 臓

心臓におけるIPCの重要なメカニズムとしてアデノシンA1受容体を含む多様な受容体 (オピオイド δ 1, アドレナリン α 1B, プラジキニンB2受容体) からのシグナルがプロテインキナーゼCのサブタイプ α , δ , ϵ を介してエフェクターである細胞膜およびミトコンドリアのATP感受性カリウム (KATP) チャンネルを開口させる

ことが知られている (図1)。臨床において、Tomoiら⁶⁾は経皮的冠動脈形成術患者において、冠動脈内バルーン拡張によるST上昇および胸痛の強さが2回目以降減少すること、KATPチャンネル遮断薬のグリベンクラミドを投与することでこの作用が消失することを報告している。これは、1回目のバルーン拡張による短時間心筋虚血によるIPCで2回目以降の虚血に対して耐性が生じたことと、このメカニズムにKATPチャンネルが関与することを示唆している。

心臓に対してPPC作用を有する薬剤、IPC効果を増強させる薬物を表1に示す。PPC作用を有する麻酔薬としては揮発性麻酔薬およびオピオイドがあり、その作用機序 (表2) およびメカニズムはIPCと類似しており、臨床的にも効果が認められている。心筋虚血後血流が再開したにもかかわらず、心筋収縮不全が遷延した状態を心筋スタニングというが、Haraら⁷⁾はイヌ心筋スタニングモデルを用いて、セボフルランの虚血前投与が再灌流後の局所心筋収縮を改善させること、ミトコンドリアKATPチャンネル遮断薬の5-ヒドロキシデカン酸 (5-HD) によりその効果が消失

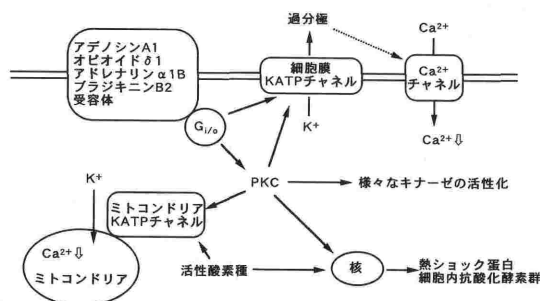


図1 心筋プレコンディショニングのメカニズム

*長崎大学医学部麻酔学教室

表 1

プレコンディショニング様作用を有する薬剤 アデノシン 揮発性麻酔薬 オピオイド KATP チャネル開口薬 JTV-519 IPC 効果を増強する薬物 揮発性麻酔薬 アデノシンを増加させる薬剤 (アカデシン, ジピリダモールなど) Na ⁺ -H ⁺ 交換系抑制薬

表 2

心筋梗塞サイズ減少作用 心筋スタニング改善作用 不整脈発生の抑制 IPC の効果時間延長作用 白血球の接着抑制作用 冠血流増加作用と冠血管の反応性保持 ノルアドレナリン誘発性アポトーシス抑制

することを報告している (図 2)。

プロポフォルも虚血心筋保護作用を有しているが、揮発性麻酔薬とは違い KATP チャネルは関与しておらず、その作用機序としては抗酸化作用が考えられている。ケタミンは心筋 KATP チャネル遮断作用を有し、光学異性体のラセミ体が IPC 作用を抑制することが報告されている⁸⁾。チアミラールは単独では影響はないが、ケタミンと同様心筋 KATP チャネル遮断作用を有している。硬膜外麻酔や $\alpha 2$ アゴニストは、交感神経の抑制や心筋内血流比変化により虚血心筋に対して保護的に働く。

また IPC 効果を増強させる薬物として揮発性麻酔薬、アデノシンを増加させるジピリダモールやアカデシン、Na⁺-H⁺ 交換系抑制薬等が報告されており、今後の臨床応用が期待される。

脳

IPC のメカニズムは心臓とほぼ同じであるが、脳では KATP チャネルだけでなく NMDA 受容体や GABA 受容体が重要な役割を果たしており、また早期プレコンディショニング (短時間虚血の後、保護作用が数分から 2 時間程度に及ぶ) によ

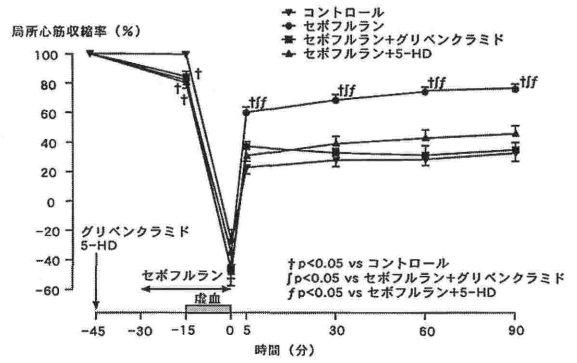


図 2 セボフルランの心筋スタニング改善作用 (文献⁷⁾より引用)

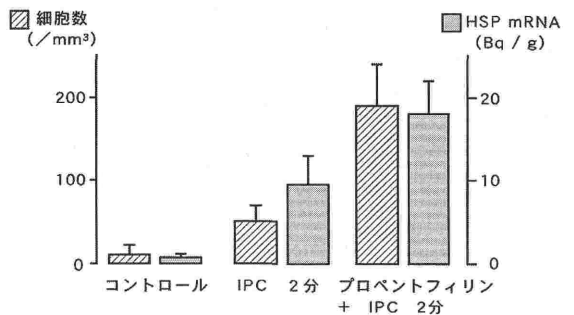


図 3 スナネズミ脳虚血再灌流障害と HSP70-IPC とプロプロフェンの作用一

る保護作用は弱く、熱ショック蛋白の関与する晚期プレコンディショニング (短時間虚血の後、保護作用が 1 日後から生じる) による保護作用が強い傾向にある。実際脳では、IPC による早期プレコンディショニング作用により、再灌流 3 日後の細胞死は有意に減少するが、再灌流 7 日後の細胞死数は減少せず、早期プレコンディショニングが遅発性神経細胞死 (虚血後 1 ~ 2 日は変化がないが 3 ~ 4 日以後より神経細胞が崩壊、萎縮する現象) を防止しないことが示唆されている。Sakai⁹⁾ はスナネズミの遅発性神経細胞死に対する晚期プレコンディショニングと、アデノシン増加作用を有するプロプロフェンの相乗効果、熱ショック蛋白の関与について検討し、虚血再灌流 5 日後の神経細胞死を晚期プレコンディショニングが防止し、プロプロフェンがその作用が増強すること、およびこれらの保護作用に Heat Shock Protein 70 が関与することを明らかにしている (図 3)。

笑気を除くほとんどの麻酔薬が脳保護作用を有することが報告されているが、そのメカニズムは未だ解明されていない。Kawaguchiら¹⁰⁾はイソフルランが虚血再灌流2日目の梗塞サイズの縮小効果を示す一方、14日目の梗塞サイズには影響を及ぼさなかったことを報告している(図4)。このことは早期プレコンディショニングと同様にイソフルランは遅発性神経細胞死を防止しないことを示唆している。

肝 臓

肝では、短時間虚血刺激により生じたアデノシンが、アデノシンA₂受容体を介して細胞内cAMP、一酸化窒素を増加させることによりIPC作用を生じることが知られている。Claveinら¹¹⁾は30分間のプリングル法による肝切除術の前に10分間の虚血、10分間の再灌流を行うことにより、24時間後の肝逸脱酵素の上昇が抑制される(AST; 469 vs. 206, ALT; 407 vs. 202)ことを報告している。

PPC作用を有する薬剤としてはジピリダモールがあり、マウスの肝虚血再灌流モデルでIPCと同様に再灌流後の肝逸脱酵素の上昇抑制作用および白血球接着抑制作用を示すことが報告されている。ハロタン、イソフルラン、セボフルランといった揮発性麻酔薬もまた虚血肝に対する保護作用を有することがImaiら¹²⁾のラット肝灌流モデルを用いた実験で示されているが、虚血前ではなく虚血後投与により保護作用が生じていることから(図5)、揮発性麻酔薬は虚血肝に対してPPC以外の作用により保護効果を有すると考えられる。

肺

肺におけるIPCに関してLiら¹³⁾はウサギを用いた実験において、虚血再灌流後のPaO₂の低下および平均肺動脈圧上昇を抑制することを報告している。そのメカニズムに関する報告は少ないが、Matotら¹⁴⁾は肺虚血再灌流障害に対してアカデシンの虚血前投与によるPPC作用と虚血後投与によるPPC以外の保護作用を報告し、その一部にアデノシンの関与を示唆している。麻酔薬が肺虚血再灌流障害に与える影響としては、イソフルラン、セボフルランの虚血前および虚血後投与によ

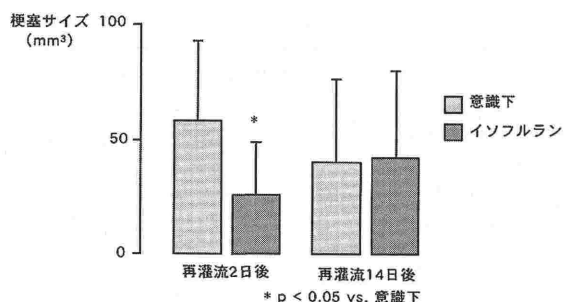


図4 ラット脳虚血再灌流障害—イソフルランの保護作用—(文献⁹⁾より引用)

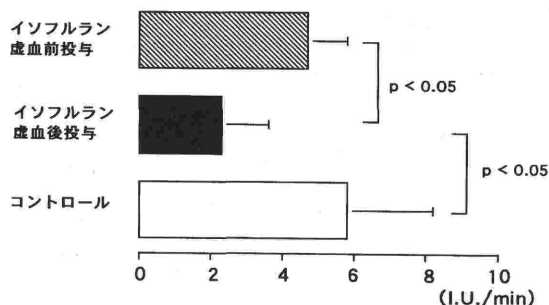


図5 イソフルラン投与時期による虚血後LDH産生(文献¹²⁾より引用)

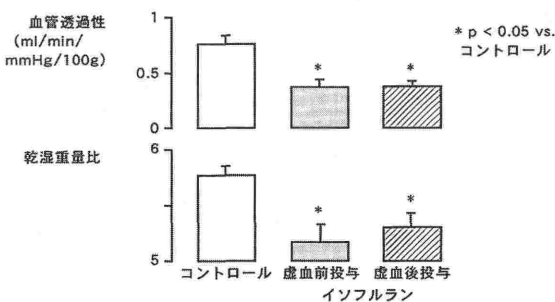


図6 ウサギ肺虚血再灌流障害—イソフルラン投与時期の影響—(文献¹⁵⁾より引用)

る保護効果が報告されている¹⁵⁾(図6)が、肺のIPCおよび揮発性麻酔薬の保護効果のメカニズムも解っていないため、この保護作用がPPC作用によるものかどうかについてはさらなる研究が必要である。

腎 臓

腎におけるIPCに関してはLeeら¹⁶⁾が、ラット腎虚血再灌流後の尿素窒素、クレアチニンの上

昇や組織障害がIPCやアデノシン投与により抑制されることを報告した実験を含め、短時間虚血により発生したアデノシンがアデノシンA1受容体、G蛋白、プロテインキナーゼCを活性化して生じることが考えられている。またアデノシンA3受容体を介したシグナルは腎虚血再灌流障害を増悪すること、心臓におけるIPCとは異なりオピオイド δ 1、アドレナリン α 1B、ブラジキニンB2受容体やKATPチャネルは関与しないことなどが明らかになってきている。虚血腎に対する麻酔薬の影響に関してはMinodaら¹⁷⁾がラット腎虚血に伴う腎障害に対する揮発性麻酔薬間の影響を検討したのがあり、再灌流後の腎障害の程度はイソフルラン、セボフルラン、ハロタン、エンフルラン（虚血再灌流後の腎正常組織の割合；70.4%、53.6%、35.1%、10.1%）の順に少なかったと報告しているが、無麻酔対照との比較検討がなされておらず、麻酔薬が保護作用を有するかどうかは不明である。

文 献

- 1) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA : Preconditioning with ischemia. A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74 : 1124-1136, 1986
- 2) Heurteaux C, Lauritzen I, Widmann C, et al : Essential role of adenosine, adenosine A1 receptors, and ATP-sensitive K⁺ channels in cerebral ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 4666-4670, 1995
- 3) Clavien PA, Yadav S, Sindram D, et al : Protective effects of ischemia preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Annals of surgery* 232 : 155-162, 2000
- 4) Li G, Chen S, Lu E, Hu T : Protective effects of ischemic preconditioning on lung ischemia reperfusion injury: an in-vivo rabbit study. *Thorac Cardiovasc Surg* 47 : 38-41, 1999
- 5) Lee HT, Emala CW : Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A1 and A3 receptors. *Am J Physiol* 278 : F380-387, 2000
- 6) Tomoi F, Crea F, Gaspardone A, et al : Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 90 : 700-705, 1994
- 7) Hara T, Tomiyasu S, Cho S, et al : Sevoflurane protects stunned myocardium through activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel. *Anesth Analg* 92 : 1139-1145, 2001
- 8) Molojavyi A, Preckel B, Comfere T, et al : Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 94 : 623-629, 2001
- 9) Sakai K, Shibata S, Shibata O, et al : Propentofylline, an adenosine uptake inhibitor, enhances ischemic preconditioning through heat shock protein 70 expression. *Anesthesiology* 95 : A-786, 2001
- 10) Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, et al : Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology* 92 : 1335-1342, 2000
- 11) Clacien PA, Yadav S, Sindram D, et al : Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Annals of surgery* 232 : 155-162, 2000
- 12) Imai M, Kon S, Inaba H : Effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on ischemia-reperfusion injury in the perfused liver of fasted rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 40 : 1242-1248, 1996
- 13) Li G, Chen S, Lu E, et al : Protective effects of ischemic preconditioning on lung ischemia reperfusion injury: an in-vivo rabbit study. *Thorac Cardiovasc Surg* 47 : 38-41, 1999
- 14) Matot I, Jurim O : The protective effect of acadesine on lung ischemia-reperfusion injury. *Anesth Analg* 92 : 590-595, 2001
- 15) Liu R, Ishibe Y, Ueda M, et al : Isoflurane administration before ischemia and during reperfusion attenuates ischemia/reperfusion-induced injury of isolated rabbit lungs. *Anesth Analg* 89 : 561-565, 1999
- 16) Lee HT, Emala CW : Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A1 and A3 receptors. *Am J Physiol* 278 : F380-387, 2000
- 17) Minoda Y, Sameshima T, Miyao J, et al : The effects of inhalational anesthetics on ischemic injury of rat kidney with renovascular occlusion. *In Vivo* 8 : 1027-1030, 1994