

## 質疑応答

### (質問) プロポフォールの抗酸化作用とその臨床における意義についてお教え下さい

(千葉県：A. N.)

(回答) 土屋正彦\*

現在酸素は大気中に 20.9% という高濃度で存在するが、地球上に生命が誕生した当時はほとんど存在せず、数十億年をかけて徐々に増加してきた(図1)。生物進化は、一面でみると生物がこの酸素濃度の増加に適応する過程であった<sup>1)</sup>。一部の生物は、酸素分子を呼吸の電子受容体とすることで多大な生化学エネルギーの産生を可能にし、また酸素を使った酸化酵素反応や酸素添加酵素反応により種々の代謝産物を生み出すようになった。それが好気性生物であり、そのシステムは大変効率がよかったため、好気性生物が広く繁栄するにいたった。しかし、酸素はその高い反応性ゆえ、それ

を利用する生物を、その細胞成分が非特異的に酸化される危険にさらすこととなった。つまり、酸素を利用することは、生命維持にとって利益も高いが、同時にその存在自体をも危うくする可能性を持つ、いわば両刃の剣なのである。そのため、好気性生物は、酸素や酸素分子から派生する反応性の高い化合物、つまり活性酸素やフリーラジカル(表1)を消去するシステムを持ち、常に酸素傷害(酸素ストレス)を最小限に押さえる努力をしながら酸素を活用している。そのシステムの主なものが、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)やカタラーゼなどの酵素群であり、ヘモグロビンやセルロ

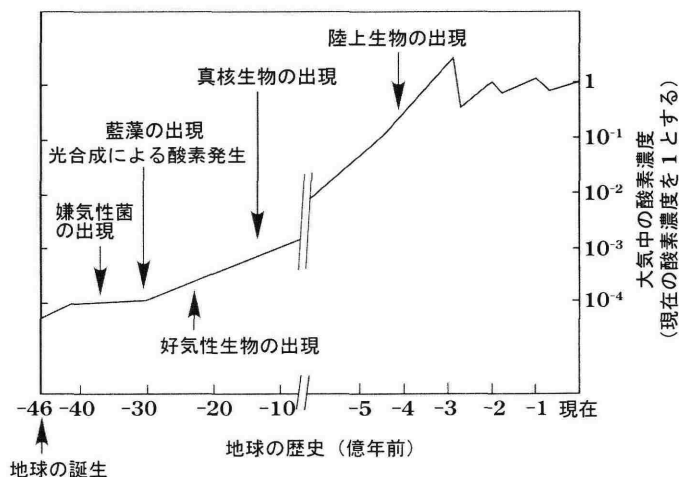


図1 地球の歴史と大気中の酸素濃度の変化

生命誕生当時の酸素濃度は今の濃度の1万分の1以下であった(文献1より引用)。

\*大阪市立大学 大学院医学研究科 麻酔集中治療医学・  
生化学分子病理学

表1 主な活性酸素とフリーラジカル

スーパーオキシド(O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )
過酸化水素(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
ヒドロキシラジカル(・OH)
一重項酸素( <sup>1</sup> O <sub>2</sub> )
一酸化窒素(NO)
脂質ラジカル(ROO・RO・)

スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカル、一重項酸素の4つの酸素分子種を、活性化された反応性の高い酸素分子の意味で活性酸素と呼ぶ。一方で脂質ラジカルや一酸化窒素などの不対電子を持つ分子種は、反応性に富み連鎖反応を誘起するため、広くフリーラジカルと総称される。その場合、フリーラジカルには、過酸化水素を除いた活性酸素全般も含まれることが多い(過酸化水素は活性酸素であるが、不対電子を持たないためフリーラジカルではない)(文献1より引用)。

プラスミンなどの金属イオンをキレートするタンパク質群であり、またビタミンEやビタミンCなどの抗酸化物質群である。

通常、我々の体内でも、これらのシステムのおかげで活性酸素が産生されてもすぐに消去され、酸素ストレスが問題になることはない。しかし、何らかの原因で活性酸素やフリーラジカルの産生が増加するような場合、あるいは活性酸素・フリーラジカル消去システムの機能が低下するような場合には、酸素傷害が生ずる危険がある。手術患者や集中治療を要する重症患者は、炎症によるマクロファージや白血球の活性化、血圧の変動や手術操作によって生ずる反復する組織レベルでの虚血再灌流や、高濃度酸素の投与などにより、常に過大な酸素ストレスを受けている。さらに出血や体液の漏出、異化同化の異常により、活性酸素・フリーラジカル消去システムの機能も低下している。そのため酸素ストレスによる傷害が出やすい病態にある<sup>2)</sup>。したがって、抗酸化作用を持つ薬剤を投与して患者の酸素ストレスを軽減することはきわめて有益性が高いと考えられる。

その治療戦略に従い、我々はICUや手術室でよく使う薬剤の抗酸化作用を検証してきた<sup>2)</sup>。それらの薬剤の中には実験室レベルでは一定の抗酸化作用を示すものもあったが、臨床的に明らかな有用性を認めるものはなかった。活性酸素やフリーラジカルは体内で次々に発生するため抗酸化剤の通

常の投与量ではとても太刀打ちできないのである。いわば大海に薬剤を入れて治療するようなものである。さらに、抗酸化剤は活性酸素やフリーラジカルを消去する時、自らは酸化され消去能を失ってしまう。従って、外来性の抗酸化剤が生体内で活性酸素を消去するためには、十分な濃度が必要だけでなく、生体内のレドックスサイクルに組み込まれて繰り返し還元再生(リサイクリング)される必要がある<sup>1)</sup>。再生可能であれば、見かけは少ない量でも一定の抗酸化作用が期待される。その典型的な例がビタミンEである<sup>3~6)</sup>。ビタミンEは生体内では合成できず生体内濃度もごく低い。しかし、活性酸素を消去して自らが酸化されても、生体内のレドックスサイクル、特にビタミンCにより還元再生(リサイクリング)を受ける。そのメカニズムのおかげで強い抗酸化作用を発現することができる(図2A)。多くの薬剤はこのような生体内での再生還元反応に組み込まれないため、臨床的に十分な抗酸化作用を示すことがない。

プロポフォールはビタミンEと類似のフェノール骨格を持つ(図3)ことから、麻酔鎮静作用に加え、抗酸化剤としての作用が期待される<sup>7)</sup>。電子スピン共鳴法(ESR)を用いた化学反応論的研究によりその反応性が検討され、1分子のプロポフォールは2分子の脂質ラジカルを消去する能力があることが明らかにされた<sup>8)</sup>。さらに、ラット肝臓ミトコンドリアでの脂質過酸化を抑制すること<sup>9)</sup>や、好中球からの活性酸素産生を抑制すること<sup>10)</sup>、摘出心臓で虚血再灌流障害や活性酸素による機能障害を抑制すること<sup>11,12)</sup>、脳組織においても同様に虚血再灌流障害を軽減すること<sup>13)</sup>などが報告されている。我々も、cis-parinaric acidとphycoerythrinという酸素ストレスに鋭敏な2種類の蛍光色素による抗酸化活性測定法を開発し<sup>2,4,6)</sup>、プロポフォールの強力な抗酸化作用を証明した<sup>7,14)</sup>。さらに、赤血球膜および動脈内皮細胞への酸素ストレス傷害を有意に軽減すること<sup>7,14)</sup>も明らかにした(図4)。また、直接の抗酸化作用ではないが、プロポフォールが白血球のアポトーシスを誘導することも発見した<sup>15)</sup>。敗血症患者では白血球のアポトーシスが異常に遅延して臓器障害を引き起こす現象が認められており、プロポフォールのアポトーシス誘導作用は、そうした敗血症患者の治療に好ましいものと考え

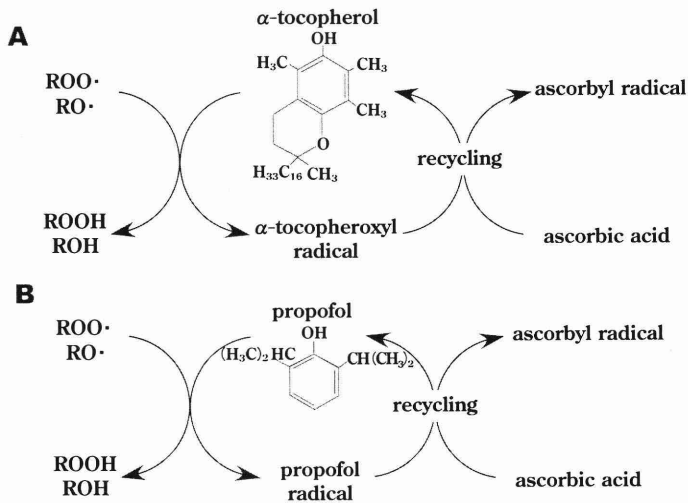


図2

脂質ラジカル(ROO·)などを消去して抗酸化能を失い tocopheroxyl radical になった  $\alpha$ -tocopherol(ビタミン E)は, ascorbic acid(ビタミン C)により還元再生(リサイクリング)される(上段A). このレドックスサイクルのおかげで,  $\alpha$ -tocopherol は生体内の濃度が低いにもかかわらず, 効率よくフリーラジカルを消去できる.  $\alpha$ -tocopherol と類似の構造を持つ propofol も, レドックスサイクルを形成し ascorbic acid により再生されることが明らかとなった(下段B). したがって propofol は,  $\alpha$ -tocopherol 同様に, 生体内で強力な抗酸化剤として作用することが期待される(文献7より引用).

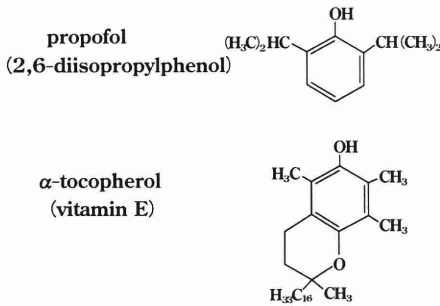


図3 propofol と  $\alpha$ -tocopherol の分子構造 (文献7より引用).

中のビタミン C により還元再生(リサイクリング)され, 再び抗酸化剤として働き出すことが確認できた(図2B). また同様の反応は赤血球膜でも認められた<sup>7)</sup>. プロポフォールは, 今までの抗酸化剤とは異なり, 生体内でレドックスサイクルに組み込まれ常に抗酸化作用が再生されるという特性を有していたのである. したがって, プロポフォールの抗酸化作用は臨床的にも十分通用すると考えられ, その有用性を検証する研究が行われつつある. 我々は, プロポフォールで麻酔した場合, 手術に起因する酸素ストレスから赤血球が保護され術後の貧血の進行が有意に抑制されることを明らかにした<sup>7)</sup>(図5). 麻酔薬にプロポフォールを選択することにより, 周術期の輸血の必要性を大幅に減少させることができると考えている. また, 別のグループにより, ターニケットによる四肢の虚血再灌流で, プロポフォール麻酔下では血漿および虚血筋肉組織での過酸化脂質の産生が有意に抑制されることが報告されている<sup>17)</sup>.

一般に鎮静薬や麻酔薬は, 持続的にかつ高濃度で使用される. そのため, それらの薬剤が一定の治療効果を有している場合には, その作用を積極的に活用して原疾患の治療を補助することができ

られる. さらに, プロポフォールは炎症性サイトカインの産生を抑制することも報告されている<sup>16)</sup>.

このようにプロポフォール分子の持つ抗酸化作用は次第に明らかにされつつあるが, プロポフォールが生体内で有効な抗酸化剤として機能するためには, 上述のように生体内のレドックスサイクルに組み込まれる必要がある. そこで, 我々は生きているラットの循環血液を ESR 装置で測定する方法を開発し, 生体内での活性酸素の生成を解析した<sup>7)</sup>. その結果, フリーラジカルを消去して抗酸化能を失ってしまったプロポフォールは, 血液

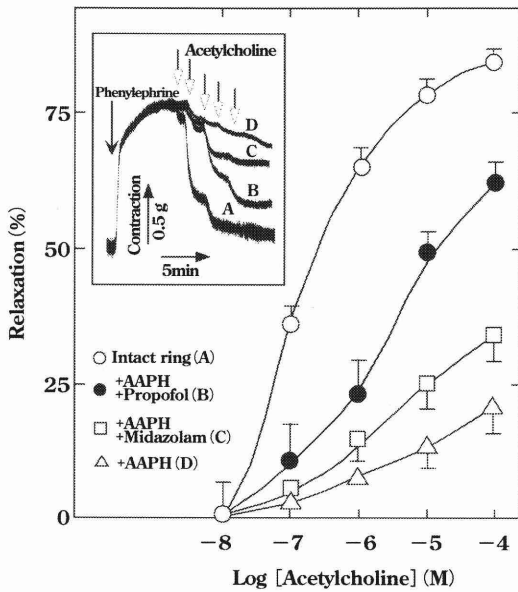


図4

血管内皮細胞を温存したラット動脈リングに phenylephrine を添加すると収縮する。そこに acetylcholine を添加すると濃度依存的に弛緩反応が生ずる(挿入図 A)。血管内皮細胞から一酸化窒素(NO)が放出された結果である。この動脈リングに AAPH という脂質ラジカル産生物質をあらかじめ添加しておく、その産生された脂質ラジカルにより血管内皮細胞が傷害され、NO を産生できなくなる。その結果 acetylcholine による弛緩反応が認められなくなる(挿入図 D)。ところが、AAPH と同時に propofol を添加しておく、acetylcholine による弛緩反応がほぼ正常に維持される(挿入図 B)。これは、添加した propofol が、血管内皮細胞を、AAPH による酸素ストレスから保護した結果と考えられる。一方、propofol と類似の鎮静作用を有する midazolam を添加した場合は、血管内皮細胞への保護作用はほとんど認められなかった(挿入図 C)。また線グラフは、挿入図の実測データを元にして、添加した acetylcholine 濃度に対する動脈リングの弛緩率をまとめたものである(文献 14 より引用)。

る。この治療戦略を therapeutic sedation and anesthesia と呼び、麻酔薬や鎮静薬の選択の一つの基準となる<sup>1)</sup>。麻酔鎮静作用に加えて強力な抗酸化作用を有するプロポフォールは therapeutic sedation and anesthesia を可能にする薬剤の一つであり、より積極的に使用する価値は高いと考えられる。

文 献

1) 土屋正彦, 浅田 章, 井上正康: 生体にとっての活性酸素の意義. ICUとCCU 2003; 27: 649-60.

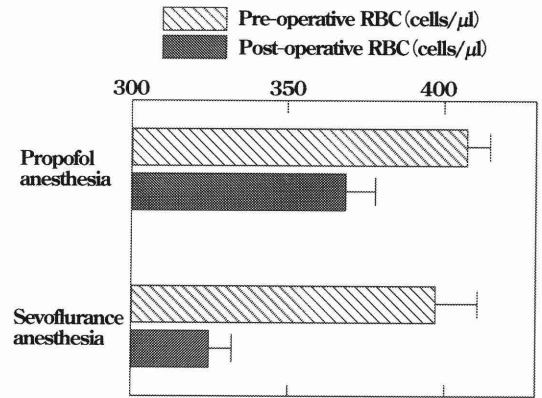


図5

胃全摘術患者を対象に、プロポフォールとセボフルランで麻酔したときの術後の赤血球数を比較した。術前の赤血球数も、術中の出血量および輸液量も両者間で有意な差はなかった。ところが、術後の赤血球数は有意にプロポフォール麻酔の方が高かった。プロポフォールが、手術に起因する酸化ストレスから赤血球を防御した結果と考えられる。麻酔薬としてプロポフォールを使うことにより、輸血量を減らし不必要な輸血を回避できることを示している(文献 7 より引用)。

2) Kang MY, Tsuchiya M, Packer L, et al: In vitro study on antioxidant potential of various drugs used in the perioperative period. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 4-12.

3) Kagan VE, Freisleben HJ, Tsuchiya M, et al: Generation of probucol radicals and their reduction by ascorbate and dihydrolipoic acid in human low density lipoproteins. Free Radic Res Commun 1991; 15: 265-76.

4) Tsuchiya M, Scita G, Freisleben HJ, et al: Antioxidant radical-scavenging activity of carotenoids and retinoids compared to alpha-tocopherol. Methods Enzymol 1992; 213: 460-72.

5) Kagan VE, Tsuchiya M, Serbinova E, et al: Interaction of the pyridoinole stobadine with peroxy, superoxide and chromanoxyl radicals. Biochem Pharmacol 1993; 45: 393-400.

6) Tsuchiya M, Kagan VE, Freisleben HJ, et al: Antioxidant activity of alpha-tocopherol, beta-carotene, and ubiquinol in membranes: cis-parinaric acid-incorporated liposomes. Methods Enzymol 1994; 234: 371-83.

7) Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, et al: Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 54-60.

8) Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, et al: The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). Br J Anaesth 1992; 68: 613-8.

9) Eriksson O, Pollesello P, Saris NE: Inhibition of lipid

- peroxidation in isolated rat liver mitochondria by the general anaesthetic propofol. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 391-3.
- 10) Murphy PG, Ogilvy AJ, Whiteley SM: The effect of propofol on the neutrophil respiratory burst. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 471-3.
  - 11) Ko SH, Yu CW, Lee SK, et al: Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 1997; 85: 719-24.
  - 12) Kokita N, Hara A: Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 1996; 84: 117-27.
  - 13) De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, et al: Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998; 800: 136-44.
  - 14) Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, et al: Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 26-31.
  - 15) Tsuchiya M, Asada A, Arita K, et al: Induction and mechanism of apoptotic cell death by propofol in HL-60 cells. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1068-74.
  - 16) Taniguchi T, Kanakura H, Yamamoto K: Effects of post-treatment with propofol on mortality and cytokine responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* 2002; 30: 904-7.
  - 17) Kahraman S, Kilinc K, Dal D, et al: Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997; 78: 279-81.