

— 文献紹介 —

I

イソフルランの Postconditioning 効果の作用機序
 Krolikowski JG, Bienengraeber M, Weihrauch D, Wartier DC, Kersten JR, Pagel PS. *Inhibition of mitochondrial permeability transition enhances isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion: the role of mitochondrial KATP channels.* *Anesth Analg* 2005;101: 1590-6.

近年、揮発性吸入麻酔薬による Postconditioning の心保護効果が報告され注目されている。この保護効果のメカニズムに心筋ミトコンドリア膜透過性亢進の抑制が重要な役割を持つことが示されている。本研究ではイソフルランによる Postconditioning の心保護効果に心筋ミトコンドリア膜透過性亢進の抑制が関与しているか、さらに、この保護効果に心筋ミトコンドリア KATP チャンルの活性化が関与するかどうかを検討した。

【方法】ウサギ局所心筋虚血モデルを作成した。30 分間の虚血と 180 分間の再灌流を行った。イソフルラン (0.5 MAC, 1.0 MAC), mitochondrial permeability transition pore (mPTP) の阻害薬であるサイクロスポリン A, mPTP の開口薬であるアトラクチロシド, 心筋ミトコンドリア KATP チャンネル阻害薬である 5-HD を使用した。虚血再灌流後, 心筋梗塞サイズを測定しそれぞれの薬剤の効果を比較検討した。

【結果】再灌流直前から直後のイソフルランの短時間暴露は濃度依存性の心保護作用を示した。心筋ミトコンドリア膜透過性亢進の抑制はイソフルランの Postconditioning による心保護効果を増強した。この保護効果は心筋ミトコンドリア KATP チャンルの活性化に依存していた。

急性脳障害時の動静脈酸素・二酸化炭素量の検討
 Stocchetti N, Zanier ER, Nicolini R, Faegersten E, Canavesi K, Conte V, Gattinoni L. *Oxygen and carbon dioxide in the cerebral circulation during progression to brain death.* *Anesthesiology* 2005; 103: 957-61.

不可逆性に虚血が進行する間、局所灌流が減少する初期には、好気性代謝を維持しようとして、酸素の消費が増加する。また、動静脈酸素含量格差 (AJDO₂) は増加する。二酸化炭素の流失が減少するため、動静脈二酸化炭素分圧差 (DPCO₂) は増加し、DPCO₂/AJDO₂ 比は変わらない。大脳の局所灌流がさらに減っていくと、好気性代謝は無くなり始める。DPCO₂ が高くなる一方で、AJDO₂ は低くなり、その比は増加する。脳梗塞が発生するとき、代謝は減少し、酸素は消費されなくなり、二酸化炭素は生産されなくなる。以上の仮説について検討した。

【方法】脳死へ進行する急性脳障害を持つ 12 人の患者において、持続的に動脈と頸静脈血のサンプルを集めた。

【結果】4 つのパターンが観察された。(1) AJDO₂; 4.1 ± 0.7 vol%, DPCO₂; 6.5 ± 1.9 mmHg, 比率; 1.55 ± 0.3, 脳灌流圧; 62.5 ± 13.4 mmHg. (2) ともに増加し、比率は同じ。(3) DPCO₂ のみ増加し、比率増大。AJDO₂; 4.7 ± 0.4 vol%, DPCO₂; 11.8 ± 1.9 mmHg, 比率; 2.7 ± 0.2, 脳灌流圧; 39.7 ± 10.5 mmHg. (4) 脳死診断直前 AJDO₂; 1.1 ± 0.1 vol%, DPCO₂; 5.3 ± 0.6 mmHg, 比率 5.1 ± 0.8, 脳灌流圧 17 ± 10.4 mmHg.

【結論】代謝機構が有効になるまで、AJDO₂ と DPCO₂ は等しく変化する。しかし、減少した酸素供給を補おうとする機能を超過したとき、DPCO₂/AJDO₂ 比率は増加する。

イソフルランの Preconditioning 効果の作用機序
 Raphael J, Rivo J, Gozal Y. *Isoflurane-induced myocardial preconditioning is dependent on phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signalling.* *Br J Anaesth* 2005; 95: 756-63.

PI3 キナーゼ (P3K) は、生体膜に存在するイノシトールリン脂質の 3 位をリン酸化する酵素で、種々の細胞外からの刺激に応じて活性化される細胞内シグナル因子である。PI3K の下流では Akt が活性化して基質のリン酸化を行う (PI3K/Akt 経路)。本研究の目的は、イソフルランにより誘導される Preconditioning 効果に PI3K/Akt 経路が関与するかどうかをウサギ (in vivo) 虚血-再灌流実験により検

討することである。

【結果】イソフルランによる Preconditioning 効果は、PI3K 阻害薬(wortmannin)で棄却された。さらに、イソフルランの暴露により心筋細胞内の Akt のリン酸化 wortmannin 依存性に増強することが western blotting により示された。

【結論】イソフルランによる Preconditioning 効果には、PI3K の活性化が重要な役割を果たす。

冠動脈形成術直前のニコランジルの単回一静脈内投与の有効性

Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, Matsubara T. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. Circulation 2005; 112: 1284-8.

【目的】冠動脈形成術(PCI)を行う AMI 患者に対する冠動脈再灌流前 Nicorandil 単回一静脈内投与の早期および後期心保護効果を検討する。

【対象】市立四日市病院において、初回 ST 上昇型急性心筋梗塞と診察された連続 368 名を対象とした。

【方法】PCI 直前に Nicorandil 12mg を経静脈的に投与した群(n=185)とプラセボ群(n=183)とにランダムに分けた。投与方法は ST 上昇型心筋梗塞と診断がついた時点で封筒法により割り付け、20分から30分かけて静注した。解析項目; Primary end point(late): 心臓血管死, CHF に伴う緊急入院, Secondary end point(early): 再灌流直後の変化(5項目)

【結果】フォローアップ期間の中間値は 2.4 年(SD, 1.4)であった。Primary end point, Secondary end point とともに nicorandil 群で有意な効果が認められた。

【結語】再灌流直前の経静脈的 Nicorandil の単回投与により、再灌流直後の冠動脈血流改善のみならず、慢性期の心不全による再入院を抑制した。

(徳島大学医学部麻酔科 大下 修造)

II

スピロラクトンと eprosartan のラット心不全モデルにおける心筋リモデリングと ACE に対する作用

Karram T, Abbasi A, Keidar S, Golomb E, Hochberg I, Winaver J, Hoffman A, Abassi Z. Effects of spironolactone and eprosartan on cardiac remodeling and angiotensin-converting enzyme isoforms in rats with experimental heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: H1351-8.

現在心不全による心筋リモデリングなどにアンジオテンシン II の関与が実験的にも臨床的にも確かめられているが、本論文は容量負荷心不全モデルをラットに作成し、アンジオテンシン II と共にリモデリングに悪い影響を与えていると考えられるアルドステロンの作用をアルドステロン拮抗薬としてスピロラクトンを用いて検討している。またアンジオテンシン II への変換を担う変換酵素に古典的に知られて、変換酵素阻害薬の標的である ACE-1 と共に、ACE-2 と呼ばれる変換酵素が存在し、昇圧反応の強いアンジオテンシン I(10 個のアミノ酸)から II(8 個のアミノ酸)ではなく、アンジオテンシン I から 1 つアミノ酸の取れたアンジオテンシン(1-9)、アンジオテンシン II からはアンジオテンシン(1-7)を生成し、後者には血管収縮やアルドステロン分泌の作用が無いといわれている。心不全の進展と共に、心筋における ACE-1 の発現が増加し、逆に ACE-2 は減少し、またアルドステロンも増加した。スピロラクトンとアンジオテンシン II の拮抗薬である eprosartan はそれぞれ心不全のリモデリングを抑制した。今後アンジオテンシンペプチドの拮抗薬や ACE-2 の阻害薬などが開発されれば、心不全のリモデリングの機序がより明らかになると共に、臨床的にも有用になる可能性がある。

プラバスタチンの SHR における左室肥大の進展に対する作用

Lee TM, Lin MS, Chou TF, Tsai CH, Chang NC. Effect of pravastatin on development of left ven-

tricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: H220-7.

スタチン系の薬物がコレステロール合成を抑制し、動脈硬化性心疾患に有用なことは臨床的にも証明されているが、血中脂質に関係の無い有用な作用がいわゆる pleiotropic 作用として注目されており、我々も正常コレステロールのラット、臨床よりはるかに低値の動物で、慢性投与が虚血・再灌流不整脈を抑制することなどを報告している。この論文はスタチンによりコレステロール合成前駆体のメバロン酸に関係するエンドセリンET-1に注目した論文である。SHRの心肥大をモデルにエンドセリンの動態と薬理的に長期の受容体拮抗、血圧低下自身、メバロン酸投与の作用を検討している。エンドセリン受容体拮抗薬のbosentanと水溶性スタチンのプラバスタチンは心筋内ET-1のメッセンジャーレベルでの増加や発現の増加を抑え、心臓の体重比重量や単離心筋のサイズを減少させたが、同程度の血圧低下を示したヒドララジン投与では心肥大の抑制は無く、またプラバスタチンと同時にメバロン酸を投与すると心肥大抑制作用が消失した。同様な作用は脂溶性スタチンでは報告されているが、水溶性のものでは初めてであるといっている。メバロン酸とエンドセリン生成の関連が今後検討されるべきではあるが、pleiotropic 作用の機序を示唆している研究である。

エンドセリン受容体を介する陽性変力・陰性変弛緩作用

Konrad D, Oldner A, Wanecek M, Rudehill A, Weitzberg E, Biber B, Johansson G, Haggmark S, Haney M. Positive inotropic and negative lusitropic effects of endothelin receptor agonism in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: H1702-9.

エンドセリンが病態心で増加し、心不全、心筋梗塞、肺高血圧などで重要な役割を果たしていることは良く知られており、肺高血圧ではエンドセリン拮抗薬が臨床でも使われているが、摘出心筋収縮性に対しては陽性変力作用が報告されている。しかし血管に対する強力な作用のために生体位の心臓の収縮性に対する作用、特に大動物でのデー

タが無いとのことで、ヒトに似ているとしてブタの実験を行っている。全身血管に対する作用を除くため、エンドセリンは冠動脈内に血管内カテーテルを介して注入しているが、他に熱希釈による心拍出量計測、左心室内圧、容量から心機能を評価するためのコンダクタンスカテーテルなどを40キロ前後のブタに挿入し、麻酔下で計測している。左心室収縮性は容量圧曲線のパラメータと心室内圧最大収縮速度で、拡張機能 lusitropic effect は等容量性弛緩時の時間経過で測定している。またエンドセリン ET-1は受容体ではETAとETB受容体刺激薬、sarafotoxin 6cは選択的ETB受容体刺激薬として用いてその比較から、関連受容体を介する作用を検討している。冠動脈からのエンドセリンは陽性変力作用を示し、これはETA受容体を介していた。また拡張機能は抑制的に作用し、ETB受容体を介していた。エンドセリンの全身静脈内投与では血圧の上昇が著明で、心拍数や心拍出量は低下し、左心室の収縮性の上昇は見られなかった。エンドセリンの生体位での反応を判断する上できちんとした研究と思われる。

発作性上室性頻拍および発作性心房細動のイヌモデル

Swissa M, Zhou S, Paz O, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Canine model of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; 289: H1851-7.

アメリカ、ロサンジェルス Ceders-Sinai Medical CenterのPeng-Sheng Chenはマッピングを主にした心室性不整脈の研究では有名であるが、そのグループによる心房性不整脈モデルの発表で、我々も似た徐脈イヌで心房性不整脈を観察していたので、注目した(高原章, 杉山篤ほか 慢性房室ブロック犬の心房細動モデルとしての有用性. Progress in Medicine(日本語)25 Suppl. 1 28-31, 2005). 心房細動は今後も薬物が治療の主体となりえる不整脈として、治療法などのモデルの必要性が高いが、この論文ではイヌに心筋梗塞、房室ブロックによる徐脈、さらに交感神経活性の上昇を起こしたモデルで、心房電位と心室電位を長期、無麻酔下で記録して心房性不整脈を観察している。交感神経活性の上昇は星状神経節刺激以外に

nerve growth factor の注入でも行っているが、両グループで、正常イヌでは見られなかった心房の発作性頻脈が一日に2~4回、数分持続し、自然停止するのが記録されている。心房筋の心臓神経の染色ではこのモデルイヌで密度の強い増加もあった。

この自然発生、停止モデルをどのように特に薬理学的な実験に使えるかは今後の検討を待たないと何ともいえないが、我々と同様なモデルが注目されていることで紹介した。

(山梨大学 橋本敬太郎)