

麻酔とプレコンディショニング

山中 寛男*, 林 行雄*

プレコンディショニングの概念とそのメカニズム

プレコンディショニングは Murry らによって提唱された概念で、彼らはイヌにおいて冠血管の5分間の虚血を4回繰り返した後に40分間虚血を与えると、先行虚血を与えない群と比較して心筋梗塞サイズが縮小することを報告し、もともとは先行する短時間の心筋虚血がその後の心筋梗塞に対する耐性が増強する現象であり、ischemic preconditioning (IPC) と呼ばれる¹⁾。その後多くの科学者の関心を集め、基礎的なメカニズムから臨床への応用まで幾多の研究が発表され、その総説も数多く存在する^{2~13)}。

これまでの研究で、この現象がヒトを含めた幾多の動物にも認められることや種差も存在することも示された。数多くの研究成果があるとはいえそのメカニズムの全容が明らかになったわけではないが、いくつかの重要な因子は同定されつつある。図1にプレコンディショニングの細胞内伝達機構の概略を示すが、最もよく知られている経路としてアデノシン A₁ 受容体、 α アドレナリン受容体、 β アドレナリン受容体、 δ -オピオイド受容体等がリガンドの結合等により活性化され、連結結合する G 蛋白を活性化、それがホスホリパーゼ C 等を介して、ホスファチジルイノシトール 2 リン酸 (PIP₂) からイノシトール 3 リン酸 (IP₃) とジアシルグリセロール (DG) を産生、DG は protein kinase C (PKC) を活性化する^{3,8,11)}。PKC にはいくつかの isoform が存在し、それぞれが細胞膜やミトコンドリアへ移動 (translocation) する^{11,13)}。細胞膜とミトコンドリア表面には ATP 感受性 K⁺ チャネル (K_{ATP}) が存在し、PKC の作用によってこれらのチ

ャネルが開口する^{3,11,14)}。細胞膜に存在する K⁺ チャネル (srcK_{ATP}) は K⁺ を細胞外へ排出し、ミトコンドリアに存在する K⁺ チャネル (mitoK_{ATP}) は K⁺ をミトコンドリア内へ流入させる。これによりミトコンドリア内の脱分極を誘導し、Ca²⁺ の流入による過負荷の抑制や活性酸素種 ; reactive oxygen species (ROS) の産生、mitochondrial permeability transition pore (mPTP) の開口抑制によってアポトーシスを抑制する^{3,5,9,10,15)}。この mPTP を制御する因子として phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)、から protein kinase B (PKB) (Akt) を経て glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) を不活性化する経路の存在や PKC と相互にリン酸化を起こす extracellular signal-regulated kinase (ERK) や tyrosine kinase (TK) も知られている。

この分野はいまだ発展途上にあるため、今後これ以外にもいくつかのメカニズムが付加されたり、現在の考えが変更されることもありうるだろう。ここに述べたプレコンディショニングのメカニズムは 2~3 時間持続した後に減弱するが、さらに 24~72 時間後に再び心筋保護作用が見られることがわかってきた。early phase および late phase (second window とも) と呼ぶ。late phase のメカニズムは early phase に比べて情報が少ないが、PKC を介して COX-2 や NO 産生酵素などの蛋白発現を誘導していると考えられている^{11,13)}。

最近ではプレコンディショニングという考え方がもともとの梗塞サイズの減少にとどまらず、心機能の改善や不整脈の減少をこの現象のエンドポイントと捉えることも一般化しており、この概念がより広くとらえられている。

プレコンディショニングのメカニズムをもとに、薬物を用いてそれと同様の生理作用を誘発することでプレコンディショニングと同じ効果が得られ

*大阪大学大学院医学系研究科麻酔・集中治療医学講座

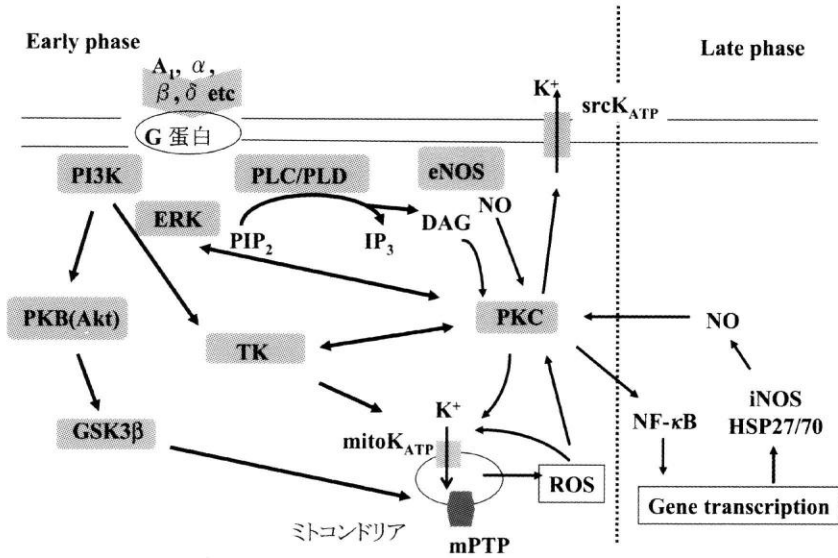


図1 プレコンディショニングの細胞内伝達経路 (Preconditioning のメカニズム)

現在提唱されているプレコンディショニングの細胞内伝達経路を示す。プレコンディショニングは early と late の2つが存在し、異なる細胞内伝達経路を有する。また複数の伝達経路も存在し、それぞれの意義はまだ明確でない。

Early phase ではプレコンディショニングのトリガーとなる受容体刺激は G 蛋白を活性化し、つづいて様々な細胞内伝達系を刺激する。PLC/PLD の活性化は PIP₂ から DAG および IP₃ を産生、DAG は PKC を活性化し、mitoK_{ATP} および srcK_{ATP} を開口する。または mitoK_{ATP} の開口は ROS を産生し、これは PKC を刺激し、mitoK_{ATP} の開口を促す。PI3K の活性化は PKB(Akt) を活性化、そして GSK3β を不活性化する。このことは mPTP を閉じる。また PI3K の活性化は TK を活性化し、mitoK_{ATP} の開口と PKC を刺激する。一方、TK は PKC の活性化に続いて起こることもある。ERK と PKC はお互いに活性化しあう関係とされるが、いずれが先行するかは議論がある。また NO の存在は mitoK_{ATP} の開口に有利に働くが、NO がなくてもプレコンディショニングは起こる。

Late phase については early phase より不明な点が多い。NF-κB を介して様々な蛋白合成がそのメカニズムにあり、NOS や HSP があげられる。Late phase では early phase より NO の果たす役割は大きいとされる。

PLC/PLD: phospholipase C/phospholipase D, PIP₂: phospho-inositol diphosphate, IP₃: inositol triphosphate, DAG: diacylglycerol, PKC: protein kinase C, eNOS: endothelial nitric oxide synthase, PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase, ERK: extracellular signal-regulated kinase, PKB: protein kinase B, TK: tyrosine kinase, GSK3β: glycogen synthase kinase 3β, srcK_{ATP}: sarcolemmal ATP-sensitive K channel, mitoK_{ATP}: mitochondrial ATP-sensitive K channel, ROS: reactive oxygen species, mPTP: mitochondrial permeability transition pore, NF-κB: nuclear factor-κB, iNOS: inducible nitric oxide synthase, HSP: heat shock protein.

る。これは pharmacological preconditioning といわれ、そのターゲットは、プレコンディショニングのトリガーとなる受容体、その細胞内伝達機構である G 蛋白、各種 kinase (特に PKC) そして最終的な作用点として有力な K_{ATP} である。麻酔薬とくにセボフルレン等の揮発性麻酔薬や麻薬にその作用があることから、この現象は麻酔科医にとっても関心の高いものとなった。とくに麻酔薬によるプレコンディショニングを IPC と区別して anesthetic preconditioning (APC) と呼び、この分野に限っても莫大な研究が行われてきた。本総説では便宜的に我々麻酔科医が麻酔薬として用いている薬剤によるプレコンディショニング作用を APC と称させて

いただきたい。

揮発性麻酔薬とプレコンディショニング

揮発性麻酔薬についてはイソフルレン、セボフルレン、エンフルレン、デスフルレンなどの揮発性麻酔薬が APC 作用を持つことは多くの研究により示されてきた¹⁴⁻⁵⁷。それらの APC による心筋保護作用はアデノシン A₁ 受容体阻害薬によって抑制される^{17,18,30,31} ことより、アデノシン A₁ 受容体の関与が考えられる。また、ヒトの心筋において酸素供給を 30 分間停止する前に 15 分間の 6% デスフルレンを投与した場合、再灌流後の心筋収縮力はコントロール群よりも高かったが、フェントラミ

表1 麻醉薬とプレコンディショニングに関する文献一覧

I. 基礎研究							
A) 揮発性麻醉薬							
麻醉薬	研究材料	研究対象	研究概略	参考文献			
セボフルレン, プロポフォール	ラット	K _{ATP}	プロポフォール,セボフルレンは再灌流時に心筋保護作用があるがプロポフォールはK _{ATP} と関連がなかった	32			
セボフルレン	モルモット	Ca	セボフルレンはpreconditioning同様に細胞質内Ca濃度を抑制するが, Caに対する感受性(収縮力等)は高めた	38			
セボフルレン	モルモット	mitoK _{ATP}	セボフルレンがmitoK _{ATP} を開口させてミトコンドリア内Ca濃度を抑制	24			
セボフルレン	モルモット	Ca	虚血はsystolic,diastolicともに細胞質内へのCa負荷を起し心機能を低下させるが,セボフルレンは虚血前も虚血後投与もCa負荷を抑制,心機能を改善した	50			
セボフルレン	モルモット	mitoK _{ATP}	セボフルレンによるpreconditioningは17°Cの低体温下の虚血時にも心機能保護と梗塞サイズの縮小を認め,5-HDにより梗塞サイズの縮小は拮抗されたが,心機能に変わりはなかった	64			
セボフルレン	ウサギ	late preconditioningとの関係	虚血10日後のlate preconditioning作用をセボフルレンが相加的に増強し,それにmitoK _{ATP} の開口が関与	19			
セボフルレン	ラット	PKC, mitoK _{ATP} , ROS	セボフルレンのpreconditioning作用にPKC, mitoK _{ATP} , ROSの関与	22			
セボフルレン	ヒト	K _{ATP} , A ₁ 受容体	セボフルレンが無酸素後の心房標本の収縮能を保持, それにmitoK _{ATP} , srcK _{ATP} の開口, A ₁ 受容体の関与	31			
セボフルレン	モルモット	ROS, PKC-ε	セボフルレンのpreconditioning作用はPKC-εの活性化を介するが,それはROS産生に続いて起こる	42			
セボフルレン	モルモット	虚血時間と心機能	セボフルレンは虚血時間25-40分後の再灌流時に心機能の改善を示すが虚血時間が長くなると失われる	43			
セボフルレン	モルモット	NADH, mitoK _{ATP}	セボフルレンの暴露はミトコンドリア内のNADH(NADH)の低下はミトコンドリアのエネルギ-状態のいい指標を上昇させるが,虚血時のNADHの異常な上昇は抑制する。これにはmitoK _{ATP} の開口が関与	44			
セボフルレン	モルモット	ROS, mitoK _{ATP}	セボフルレンはROSを産生(虚血時は逆に抑制)しこれが,mitoK _{ATP} 開口を促す	67			
セボフルレン	モルモット	ROS	セボフルレンのpreconditioning作用にROSの関与する。セボフルレンは虚血後のATP産生を改善し,ROS産生を抑制する	68			
セボフルレン	ラット	ROS, PKC-ε, mitoK _{ATP}	セボフルレンのpreconditioning作用にPKC-ε, mitoK _{ATP} , ROSの関与	14			

麻酔薬	研究材料	研究対象	研究概略	参考文献
セボフルレレン	モルモット	灌流心	心機能	セボフルレレン2.8%15分1回よりも5分2回のほうが梗塞サイズが縮小し, 1.4%2回と2.8%15分1回と同程度の効果があった
セボフルレレン	ラット	whole body	mitoK _{ATP}	セボフルレレンのpreconditioningおよびpostconditioning作用にmitoK _{ATP} の開口が関与
セボフルレレン	モルモット	灌流心	年齢の影響	セボフルレレンのpreconditioning作用は若年が老年より強い
セボフルレレン	ラット	灌流心	心機能	セボフルレレン投与後24h後と48h後にdelayed preconditioningがあり, 48h後がより強い
イソフルレレン	ウサギ	whole body	心筋梗塞巣	イソフルレレンが梗塞サイズを縮小
イソフルレレン	イス	whole body	A ₁ 受容体	イソフルレレンが再灌流後の心機能の回復を促し, それにA ₁ 受容体の関与
イソフルレレン	イス	whole body	K _{ATP}	イソフルレレンによる梗塞巣の減少にK _{ATP} が関与し, 投与終了後30分後でもその作用は残る (memory phaseの存在)
イソフルレレン	ウサギ	whole body	mitoK _{ATP} , stretch-activated channel	イソフルレレンのpreconditioning作用にmitoK _{ATP} , stretch-activated channelの関与
イソフルレレン	イス	whole body	Gi 蛋白	イソフルレレンのpreconditioning作用にGi 蛋白の活性化が関与
イソフルレレン	ウサギ	whole body	ROS	イソフルレレンはROSを産生し, そのpreconditioning作用はROS scavengerで失われる
イソフルレレン	イス	whole body	血糖値と梗塞巣	血糖値が高くなるとイソフルレレンのpreconditioning作用は減弱する
イソフルレレン	イス	whole body	イソフルレレン濃度と梗塞巣	イソフルレレンの梗塞巣の縮小作用は0.25 MACでも認められ, 明確な用量依存性はない。低濃度ではその作用の強さは冠血流相関関係があるが, 高濃度ではなかった
イソフルレレン	ウサギ	whole body	mitoK _{ATP} とROSの関係	セボフルレレンのpreconditioning作用にmitoK _{ATP} の開口に伴うROS産生が関与
イソフルレレン	ウサギ	whole body	ROS	イソフルレレンはROSを産生し, そのpreconditioning作用はROS scavengerで失われる
イソフルレレン	ラット	灌流心	PKC isoforms, mitoK _{ATP}	イソフルレレンのpreconditioning作用にPKC- δ , mitoK _{ATP} の関与
イソフルレレン	ウサギ	whole body	COX-2	イソフルレレンはlate phase preconditioning作用(24h後)があり, COX-2がこれに関与
イソフルレレン	ラット	whole body	PKC, TK, ROS, mitoK _{ATP}	イソフルレレンの梗塞巣の減少にROS, PKC, TK, mitoK _{ATP} の関与とPKC- ϵ , δ のtranslocation
イソフルレレン	ラット	灌流心	mitoK _{ATP}	アデノシンとNO donorはイソフルレレンのpreconditioning作用を増強する。それにはmitoK _{ATP} を介するものと介さない経路の存在
イソフルレレン	イス	whole body	COX-2	イソフルレレンの梗塞巣の減少にCOX-2が関与

麻酔薬	研究材料	研究対象	研究概略	参考文献
イソフルレン	ラット	PKC	イソフルレンは細胞内エネルギー(ATP, リン酸クレアチン)を維持, PKC- δ , ϵ の膜へtranslocationを招く	55
イソフルレン	ウサギ	eNOS	イソフルレンはlate phase preconditioning作用(24h後)があり, eNOSがこれに関与	28
イソフルレン	ラット	mPTP, GSK3 β	イソフルレンの虚血後の再灌流時の投与(postconditioning)は梗塞巣を縮小するが, それはGSK3 β のリン酸化に伴うmPTPの抑制による	51
イソフルレン	ラット	イソフルレン濃度と PKC- ϵ	イソフルレン 0.4MAC でも PKC- ϵ のリン酸化および preconditioning作用. 濃度が高いと PKC- ϵ は少ない	53
イソフルレン	ウサギ	hydroxy radical	いわずゆる虚血による preconditioningはhydroxy radicalの産生を抑制したが, イソフルレンはその作用がない	54
イソフルレン	マウス	mitoK _{ATP} , srcK _{ATP} , アポトーシス	イソフルレンのpreconditioningにmitoK _{ATP} の関与, 再灌流2週間後の心機能の改善とアポトーシスの抑制	15
イソフルレン	ラット	mitoK _{ATP} , srcK _{ATP}	イソフルレンによる preconditioningは活性酸素による心室細胞死を抑制し, mitoK _{ATP} , srcK _{ATP} がそれに関与するが役割は異なる。	58
イソフルレン	ラット	MAPK	心筋ERKはイソフルレン投与直後に変化はないが, 虚血灌流時に増加がみられ(Western blot), これがpreconditioning作用に関与	69
デスフルレン	イヌ	mitoK _{ATP} , srcK _{ATP}	デスフルレンのpreconditioning作用にはmitoK _{ATP} , srcK _{ATP} のいずれも関与	25
デスフルレン	ヒト	mitoK _{ATP} , A ₁ / α / β 受容体	デスフルレンが無酸素後の心筋標本の収縮能を保持し, それにmitoK _{ATP} の開口, A ₁ / α / β 受容体の活性化が関与	18
デスフルレン	ラット	PKC- ϵ , ERK1/2	デスフルレンの梗塞巣の減少のメカニズムにERK1/3の活性化があり, これがPKC- ϵ を活性化する	40
デスフルレン	ウサギ	TK	デスフルレンのpreconditioning作用にTKの関与はない	45
デスフルレン	ウサギ	mPTP, mitoK _{ATP}	デスフルレンはmPTPを開口するためより多くのCa負荷を必要とさせるが, これにK _{ATP} が関与	63
ハロセン, エンフルレン, イソフルレン	ウサギ	A ₁ 受容体, PKC	3つの揮発性麻酔薬にpreconditioningを認め, A ₁ 受容体とPKCの活性化がそれに関与	17
イソフルレン, ハロセン	ヒト	A ₁ 受容体, K _{ATP}	イソフルレンが無酸素後の心筋標本の収縮能を保持, それにmitoK _{ATP} の開口, A ₁ 受容体が関与. ハロセンにその作用はない(心筋標本). イソフルレンはK _{ATP} に影響しないが, ハロセンは抑制した(心筋細胞)	30

麻酔薬	研究材料	研究対象	研究概略	参考文献
イソフルレン, セボフルレン, プロポフォール, ペントバルビタール	モルモット	mitoK _{ATP}	揮発性麻酔薬によるmitoK _{ATP} の開閉, プロポフォール, ペントバルビタールは影響なし	66
セボフルレン, イソフルレン	ラット	srcK _{ATP} , mitoK _{ATP} , PKC, A ₁ 受容体, NO	セボフルレン, イソフルレンによるpreconditioningは虚血に伴う心筋細胞死を抑制し, その機序にmitoK _{ATP} , PKC, A ₁ 受容体, NOの関与	59
イソフルレン, セボフルレン, フェンタニル等	ラット	mitoK _{ATP} 開口薬	mitoK _{ATP} の開口薬は麻酔薬により様々な影響を受ける	65
イソフルレン, 笑気	ラット	笑気	笑気はpreconditioning作用もなく, イソフルレンと併用しても作用増強はない。さらにPKC, TKのリン酸化もtranslocationも起こさない	49
B) 静脈麻酔薬				
モルヒネ	ラット	K _{ATP} , オピオイド受容体	モルヒネのpreconditioning作用はオピオイド受容体, K _{ATP} が関与	76
モルヒネ	ラット	δ-オピオイド受容体	モルヒネのpreconditioning作用にδ-オピオイド受容体の関与	77
δ-オピオイド アゴニスト	ラット	G蛋白, K _{ATP} , δ-受容体	δ-アゴニストであるTAN-67にpreconditioning作用があり, δ-オピオイド受容体, G蛋白の活性化, K _{ATP} の開口が関与	78
δ-アゴニスト	ラット	ROS	δ-アゴニストのlate phase preconditioning作用はδ受容体の関与は少なく, ROSが主体的に働く	79
ケタミン	ウサギ	心機能, 梗塞巣	ケタミンはIPCを消失させるが, S(+)ケタミンにはその作用がない	74
ケタミン	ラット	ケタミン異性体	ケタミンのIPC消失作用はR(-)ケタミンによるもので, S(+)ケタミンはその作用がない	75
イソフルレン, TAN-67, BW373U86	ラット	K _{ATP}	イソフルレンとδ-アゴニストは相加的に再灌流後の梗塞巣を縮小	36
プロポフォール	ラット	srcK _{ATP} , mitoK _{ATP}	プロポフォールは臨床濃度ではK _{ATP} に影響を与えない	72
モルヒネ, イソフルレン	ラット	mitoK _{ATP} , δ-オピオイド受容体	イソフルレンとモルヒネのpreconditioning作用は相加的に働く。これにmitoK _{ATP} の開口が関与	61
プロポフォール	ラット	PKC, トロポニンI, myosin light chain 2	プロポフォールはPKCを活性化し, 続いてトロポニンIおよびmyosin light chain 2のリン酸化を起こす	71
レミフェンタニル	ラット	δ/κ/μ-オピオイド受容体	レミフェンタニルは再灌流後の梗塞巣を縮小したが, その作用はδ/κ受容体拮抗薬で消失, μ受容体拮抗薬では部分的に消失	80
レミフェンタニル	ラット	δ/κ/μ-オピオイド受容体, PKC, mitoK _{ATP}	レミフェンタニルの梗塞巣の縮小はδおよびκオピオイド受容体, PKC, mitoK _{ATP} の関与	81

麻醉薬	研究材料	研究対象	研究概略	参考文献
ケタミン	ヒト	K_{ATP} , α/β 受容体	ケタミンは無酸素後の心房標本の収縮能を保持。その作用には K_{ATP} , $mitoK_{ATP}$, α/β 受容体の関与	73
フルマゼニル, ミダゾラム	ウサギ	$mitoK_{ATP}$, ベンゾジアゼピン受容体	フルマゼニルに preconditioning 作用 (梗塞巣の減少) が見られるが, ミダゾラムにはない。フルマゼニルの作用はミダゾラムおよび γ -HD で抑制された	62
プロポフォール	ラット	PKC isoforms	プロポフォールによる PKC- α , δ , ϵ , ξ の活性化	70
2. 臨床研究				
ニコランジル	ヒト	心電図	腹部手術において coronary risk のある患者にニコランジルを術中投与すると術中の心筋虚血発生率(心電図変化)が有意に低下した	88
プロポフォール vs セボフルレン	ヒト	トロポニンI	セボフルレンは CFB36h 後までの心機能・トロポニンI の値がプロポフォールに勝る	82
セボフルレン vs プロポフォール	ヒト	BNP, シスタチンC, CK-MB, トロポニンI	on-pump CABG で arrest 直前のセボフルレンはプロポフォールに比べて BNP, cystatinC が低かったが, CK-MB, トロポニンI は差がなかった。セボフルレンでは PKC- δ , ϵ と α の translocation が見られた	86
セボフルレン	ヒト	PECAM-1, カタラーゼ, heat shock protein70	on-pump CABG で arrest 直前のセボフルレン投与群は非投与群に比べて心房細胞での PECAM-1 の transcription を下げ, カタラーゼは上がった。Heat shock protein70 は差がなかった。術後1年以内の心疾患の発生率はセボフルレン投与群が低かった	87
セボフルレン vs デスフルレン vs プロポフォール	ヒト	トロポニンI	on-pump CABG でプロポフォールはセボフルレン, デスフルレンよりも CPB 直後の心機能が悪く, トロポニンI も高かった	83
セボフルレン vs デスフルレン vs プロポフォール	ヒト	トロポニンI	on-pump CABG でセボフルレン, デスフルレンはプロポフォール, ミダゾラムよりも ICU 日数, 術後トロポニンI, カテコラミン必要例ともに低かった	84
ニコランジル	ヒト	HFABP, CK-MB, トロポニンT	OPCAB で術当日から術後11日までニコランジルを持続投与すると HFABP の値が低くなる	89
セボフルレン	ヒト	トロポニンI, CK-MB, IL-6, CRP	OPCAB で術後24h までのトロポニンI はセボフルレンよりプロポフォールが高かった。CK-MB に差はなかった。逆に IL-6 はセボフルレンが高かったが CRP は低かった	85

K_{ATP} : mitochondrial ATP-sensitive K channel, $mitoK_{ATP}$: mitochondrial ATP-sensitive K channel, PKC : protein kinase C, ROS : reactive oxygen species, TK : tyrosine kinase, COX-2 : cyclooxygenase-2, eNOS : endothelial nitric oxide synthase, GSK3 β : glycogen synthase kinase 3 β , mPTP : mitochondrial permeability transition pore, $srcK_{ATP}$: sarcolemmal ATP-sensitive K channel, ERK : extracellular signal-regulated kinase, MAPK : mitogen-activated protein kinase, PECAM-1 : platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, HFABP : human fatty acid binding protein

ンやプロプラノロールの同時投与によってこれらの効果は失われた¹⁸⁾。このことよりデスフルレンでは α アドレナリン受容体や β アドレナリン受容体の関与が示唆された。

これらの受容体はG蛋白連結型受容体であり、これらの受容体にリガンドが結合することによりG蛋白を活性化する^{3,11)}。Tollerらはイスにおいて60分間の冠血管梗塞前に75分間イソフルレンを1MAC投与することで再灌流後の梗塞サイズは縮小するが、この効果は百日咳毒素(PTX)によって抑制されることから、APCにおいてPTX感受性G蛋白が関与している⁵²⁾。ウサギの灌流心においてハロセンのAPC作用はPKC非特異的阻害薬であるcheleythreneによって抑制された¹⁷⁾。また、ラットの心筋において15分間の3.8%セボフルレン投与は60分の代謝抑制後の心筋収縮力が改善させたが、この作用もcheleythreneによって抑制された²²⁾。これらからPKCの関与が示唆されるが、PKCには α , δ , ϵ , ξ などのisoformがあり揮発性麻酔薬のAPCに関与するものとしては δ と ϵ が考えられている。ラットの灌流心において30分の冠血管虚血の前に2.2%イソフルレンを15分間投与すると、PKC- δ と ϵ の細胞膜へのtranslocationが認められるがPKC- α は変化が見られなかった⁵⁵⁾。同じくラットの灌流心において40分の冠血管虚血の前に2.1%のイソフルレンを15分間投与すると、再灌流後にPKC- δ がミトコンドリアへ、PKC- ϵ が細胞膜へtranslocationすることが報告された³⁵⁾。ラットにおいて30分の冠血管閉塞の前に1MACのイソフルレンを30分間投与すると、再灌流後の梗塞サイズがコントロール群よりも縮小するが、この効果はPKC- δ 阻害剤であるrottlerinおよびPKC- ϵ 阻害剤であるPKC- ϵ V1-2 peptideのどちらによっても抑制された。このことよりPKC- ϵ は細胞膜へtranslocationし細胞膜のsrcKATPを開口、PKC- δ はミトコンドリアへtranslocationしmitoKATPを開口するというシグナル伝達経路が想定される³⁴⁾。Novalijaらのモルモット灌流心を用いた研究ではセボフルレンによるAPCがPP149(PKC- ϵ の阻害薬)で抑制されるが、PP101(PKC- δ の阻害薬)では抑制されないことから、PKC- ϵ の関与を示した⁴²⁾。一方、Bouwmanらはラットの心筋において30分間の心筋虚血の前に15分間の3.8%セボ

フルレンを投与すると再灌流後にPKC- δ が細胞膜へtranslocationすることを示した¹⁴⁾。また、イソフルレンにおいてもラットにてPKC- δ の細胞膜へのtranslocationの報告がある⁴⁹⁾。このようにAPCにおけるPKCのisoformの役割はいまだ議論があるといえる。

KATPは有力な最終的な作用点であるが、これには細胞膜に存在するsrcKATPおよびミトコンドリア膜に存在するmitoKATPの2種類がある。この2つのK⁺チャネルの選択的な阻害薬があり、これらを用いていずれのチャネルがAPCに関与しているかが検討されてきた。TollerらはsrcKATPの選択的阻害剤のHMR-1098によりデスフルレンのAPCが抑制されたと報告し²⁵⁾、Marinovicらはラットの心室細胞に対して1.2%イソフルレンの20分間投与が17分間の酸化ストレスに対する細胞死の割合を減少させたが、この効果はHMR-1098およびmitoKATPの選択的阻害剤の5-hydroxydecanoate(5-HD)で抑制された⁵⁸⁾と報告した。一方、Tanakaらのラットの心室細胞における研究では2.8%セボフルレンおよび1.2%イソフルレンによるAPCは5-HDでは抑制されるがHMR-1098では維持された⁵⁹⁾。さらに、Tsutsumiらはマウスにおいて30分間の冠血管閉塞の前に30分間の1MACイソフルレンを投与することによる再灌流後の梗塞サイズ縮小効果は5-HDでは抑制されるがHMR-1098は影響しなかったとした¹⁵⁾。このようにsrcKATPのAPCにおける関与には一定の見解に至っていないが、少なくともmitoKATPがAPCに強く関与していることでは多くの研究が一致している^{18~23,60~66)}。

揮発性麻酔薬のAPCによる心筋保護作用においてROSの果たす役割も少なくない。Ludwigらはラットにおいて30分の冠血管閉塞の前に1MACのイソフルレンを30分間投与することによる心筋保護作用がROSスカベンジャーであるN-acetylcysteine(NAC)によって抑制されることを報告した³⁴⁾。Müllenheimらはウサギにおいて30分の冠血管閉塞の前に1MACのイソフルレンを15分間投与することにより見られる心筋保護作用はROSのスカベンジャーであるN-(2-mercaptopropionyl)glycine(2-MPG)やMn(III)tetrakis(4-benzoic acid)porphyrine chloride(MnTBAP)によって抑制されることとした²⁷⁾。Ruijterらはラットの心筋において60分

の代謝抑制の前に 15 分間の 3.8%セボフルレン投与を行ったあとに見られる心筋保護作用は 2-MPG で抑制された²²⁾。さらに揮発性麻酔薬が ROS 産生に影響する報告もみられる。Tanaka らはウサギにおいて 1MAC のイソフルレンを 30 分間投与することにより ROS が産生されることを示し²⁶⁾、Kevin らはモルモットの灌流心において 30 分の心筋虚血の前にセボフルレンを計 10 分間投与すると、コントロール群と比較して再灌流後 2 時間までの ROS 産生量が有意に抑えられたと報告している⁶⁷⁾。Novolija らはモルモットの灌流心において 30 分間の心筋虚血前に 3.2%セボフルレンを計 4 分間投与すると、コントロール群と比較して再灌流 5 分後の ROS 産生量が少なかったと報告している⁶⁸⁾。一見これらの報告は矛盾するように思える。しかし、ROS は細胞毒であり、基本的は生体にとってありがたくないが、揮発性麻酔薬は虚血前に少量の ROS を産生することで虚血再灌流後の大量の ROS 産生を抑制し、細胞の障害を防いでいるとの解釈が成り立つ。揮発性麻酔薬による ROS 産生制御にいたるメカニズムは今後の課題であろうが、Novolija らはモルモットの灌流心において 30 分間の心筋虚血の前に計 4 分間の 2.5%セボフルレンを投与した場合、再灌流後 5 分間までの ROS 産生が抑制されたが、cheleythrene をセボフルレンと同時に投与してもこの効果は影響されず、ROS 産生制御の下流に PKC が存在することを示唆した⁴²⁾。

プレコンディショニングについては様々な細胞内伝達経路の存在が示されているが(図1)、最近の APC に関する研究でもその多彩な経路に言及するものが報告されている。イソフルレンの APC に ERK の活性化が関与⁶⁹⁾、また postconditioning であるが GSK3 β の不活性化から mPTP の抑制がこれに関与する⁵¹⁾という報告がある。またデスフルレンの APC においても TK や ERK、mPTP の抑制がそのメカニズムとして示された^{40,45,63)}。プレコンディショニングのメカニズムがより解明するにつれ、APC についても研究が追隨していくものと思われる。

セボフルレンやイソフルレン等の揮発性麻酔薬に対するメカニズムの研究が進む一方でハロセンや吸入麻酔薬の笑気については報告が少ない。Weber らはラットに 60%笑気を 5 分間投与した後

に 25 分間の冠血管閉塞を起こした場合、コントロール群と比較しても梗塞サイズに変化はなく、PKC- ϵ のリン酸化や translocation も見られなかったと報告している⁴⁹⁾。ウサギの灌流心に対して 5 分間ハロセンを投与後に 30 分の冠血管閉塞を起こすと、梗塞サイズが縮小した¹⁷⁾という報告がある一方、ヒトの心筋において酸素供給を 15 分間停止する前に 5 分間の 1%ハロセンを投与した場合、再灌流後の心筋収縮力の回復は見られなかった³⁰⁾とする報告もある。ハロセンはセボフルレンやイソフルレンに比べて臨床応用が少ないためか、その APC にはあまり関心が払われていないようである。

静脈麻酔薬とプレコンディショニング

現在最も多く使用される静脈麻酔薬であるプロポフォールについて Mathur らはラットの灌流心において 60 分間の心筋虚血の前に 35 μ M のプロポフォールを 15 分間投与すると再灌流後 60 分間における心機能の改善を報告している³²⁾。また、Wickley らはラットの心筋細胞に 10 μ M のプロポフォールを投与すると PKC- α および δ が z 線へ、PKC- ϵ が核周囲へ、PKC- ξ が核内へ translocation すること⁷⁰⁾、また Kanaya らはラットの心筋細胞に 30 μ M のプロポフォールを投与すると PKC- α の細胞質から細胞膜への translocation を示した⁷¹⁾。これらの研究結果はプロポフォールにも APC 作用がある可能性を示唆するものであろう。一方、Kawano ら⁷²⁾はラット心筋細胞においてプロポフォールが臨床濃度では K_{ATP} に影響を与えないこと(高濃度では影響がある)を示し、Kohro⁶⁶⁾らはモルモット心室細胞 K_{ATP} に対してプロポフォールは揮発性麻酔薬のように開口を促さないことを示した。プロポフォールの作用についてはその濃度の問題を含めて明確でなく、後述する臨床試験においてもその有効性は懐疑的である。

ケタミンにおいては、ヒトの心筋において 30 分の心筋虚血の前に 15 分のラセミ体ケタミンおよび S(+)-ケタミンを投与すると再灌流後 60 分までの心機能がコントロール群と比較して改善し、この効果は HMR-1098、5-HD、フェントラミン、プロプラノロールの同時投与によって抑制された⁷³⁾が、R(-)-ケタミンは IPC による心筋保護作用を抑制することが報告されている^{74,75)}。ケタミンに関して

はいまだに報告例が少なく、APCの可能性とそのメカニズムの解明にはさらなる研究が必要といえる。

オピオイドのAPCについては揮発性麻酔薬より以前から指摘されていた。Schultzらはラットにおいて30分間の冠血管閉塞の前に300 μ g/kgのモルヒネを計15分間かけて投与すると再灌流後の梗塞サイズがコントロール群と比較して縮小したが、この効果は非特異的オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソンによって抑制されることを示した⁷⁶⁾。さらに彼らは同様の実験系において δ -オピオイド受容体の選択的アンタゴニストであるnaltrindoleで抑制されたと報告した⁷⁷⁾。これに加えて、 δ -受容体アゴニストであるTAN-67にも同様の心筋保護作用があり、この効果は δ -受容体の選択的アンタゴニストである7-benzylidenenaltrexone(BNTX)、KATPの非選択的阻害剤のglibenclamideおよびPTXで抑制された⁷⁸⁾。これらの報告から、 δ -受容体がアデノシンA₁受容体と同じようにPTX感受性G蛋白(Gi)を介したシグナル伝達によりKATPを開口させることによって心筋保護作用を発現していることが考えられる。また、 δ -受容体による遅発性のプレコンディショニングはフリーラジカルを介するものとする研究もある⁷⁹⁾。フェンタニルについてはZauggらがラット心室細胞でdiazoxide(KATP開口薬)の作用を増強し、この作用にはPKCが関与することを示した⁶⁵⁾。しかしながら、心筋には μ -受容体はないとされるので、この作用がどのような機序で起こったかははっきりしない。ZauggらはレミフェンタニルのAPCについてもラットにおいて30分間の心筋虚血の前に15分間レミフェンタニルを投与すると梗塞サイズが縮小、この効果はnaltrindole、 κ -受容体選択的阻害薬であるnor-binaltorphimineおよび μ -受容体選択的阻害薬であるD-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂(CTOP)で抑制された。しかしIPCに対してはnaltrindole、nor-binaltorphimineは抑制したがCTOPは部分的にしか抑制しなかった⁸⁰⁾。さらにラットの灌流心において同様の実験を行い、レミフェンタニルの心筋保護作用がnaltrindole、nor-binaltorphimine、cheleythrene、5-HDによって抑制されるが、CTOPによっては抑制されないことを報告した⁸¹⁾。レミフェンタニルの心筋

保護作用においてPKCおよびmitoKATPの関与も示唆されるとともに、ラットの心筋細胞には存在しない μ -受容体が心臓外のメカニズムで関与していることを示唆している。

プレコンディショニングの臨床麻酔への応用

麻酔薬の持つAPC作用を臨床麻酔管理に応用できれば、周術期の心筋保護、ひいては予後の改善につながる可能性がある。これまで、心機能や生化学マーカー等を比較した短期的な研究がいくつか報告された。de Hertらはセボフルレンがプロポフォールと比較してon-pump CABG術後36時間以内の心機能低下、トロポニンIの上昇が少なかった⁸²⁾。プロポフォールはセボフルレン、デスフルレンと比較してon-pump CABGの人工心肺離脱直後の心機能が悪く、トロポニンIも高かった⁸³⁾。またon-pump CABGでセボフルレン、デスフルレン使用群はプロポフォール、ミダゾラム使用群よりもICU滞在日数が短く、術後のトロポニンIが低く、カテコラミンサポート症例も少なかったことを報告した⁸⁴⁾。さらにGarciaらはセボフルレンの投与方法にも言及し、人工心肺前後を通じてセボフルレンを用いるとトロポニンIが低値であり、人工心肺後の心収縮能も保たれ、ICU滞在期間も短くなることを示した⁸⁵⁾。Corzenらはoff-pump CABG(OPCAB)でセボフルレン麻酔とプロポフォール麻酔を比較すると術後24時間までのトロポニンIの値はセボフルレン麻酔が有意に低いことを示した⁸⁶⁾。Julierらはon-pump CABGにおいてarrest直前にセボフルレンを10分間投与した群は投与しない群に比べてBNPとシスタチンCが低かったが、CK-MBとトロポニンTの値に有意差がなかったと報告している⁸⁷⁾。これらの報告を見る限り、セボフルレンはプロポフォールに比して臨床において心筋保護的な作用が認められる。次にプレコンディショニングを用いた周術期心筋保護としてその機序を参考にプレコンディショニングを惹き起こす薬剤を用いることが考えられ、その目的にかなう薬剤がニコランジルである。ニコランジルを周術期管理に用いた報告では心筋虚血を抑制し保護的との報告があり、今後麻酔科領域で応用が広がるかもしれない^{88,89)}。今から10年前にManganoら^{90,91)}が β 遮断薬による周術期の心筋保

護が術後2年にわたる長期予後に有意な影響をもたらすことを発表した。同様に揮発性麻酔薬のAPCを用いることで長期予後に影響を与えることは当然期待してもいいものと思われる。事実on-pump CABGでarrest直前に10分間セボフルレンを投与した群は非投与群に比べて術後1年以内の冠血管イベント発生率が低かったと報告している⁸⁵⁾。

文 献

- 1) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delayed of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
- 2) Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; 83: 1113-51.
- 3) Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, et al: Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004; 100: 707-21.
- 4) Oldenburg O, Cohen MV, Yellon DM, et al: Mitochondrial K_{ATP} channels: role in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 429-37.
- 5) Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA: Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 372-85.
- 6) Ardehali H, O'Rourke B: Mitochondrial K_{ATP} channels in cell survival and death. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39: 7-16.
- 7) Zorov DB, Bannikova SY, Belousov VV, et al: Reactive oxygen and nitrogen species: friends or foes? *Biochemistry* 2005; 70: 215-21.
- 8) Riess ML, Stowe DF, Warltier DC: Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1603-7.
- 9) Kroemer G, Reed JC: Mitochondrial control of cell death. *Nat Med* 2000; 6: 513-9.
- 10) Green DR, Reed JC: Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-12.
- 11) Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, et al: Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003; 91: 551-65.
- 12) Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, et al: Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth* 2003; 91: 566-76.
- 13) Bienengraeber MW, Weihrauch D, Kersten JR, et al: Cardioprotection by volatile anesthetics. *Vascul Pharmacol* 2005; 42: 243-52.
- 14) Bouwman RA, Musters RJ, van Beek-Harmsen BJ, et al: Reactive oxygen species precede protein kinase C- δ activation independent of adenosine triphosphate-sensitive mitochondrial channel opening in sevoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2004; 100: 506-14.
- 15) Tsutsumi YM, Patel HH, Lai NC, et al: Isoflurane produces sustained cardiac protection after ischemia-reperfusion injury in mice. *Anesthesiology* 2006; 104: 495-502.
- 16) Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE: Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87: 1182-90.
- 17) Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, et al: Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997; 86: 699-709.
- 18) Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, et al: Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesthesiology* 2002; 97: 33-41.
- 19) Müllenheim J, Ebel D, Bauer M, et al: Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 2003; 99: 624-31.
- 20) Piriou V, Chiari P, Knezynski S, et al: Prevention of isoflurane-induced preconditioning by 5-hydroxydecanoate and gadolinium: possible involvement of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium and stretch-activated channels. *Anesthesiology* 2000; 93: 756-64.
- 21) Tanaka K, Weihrauch D, Ludwig LM, et al: Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2003; 98: 935-43.
- 22) de Ruijter W, Musters RJ, Boer C, et al: The Cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K^+_{ATP} channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth Analg* 2003; 97: 1370-6.
- 23) Obal D, Dettwiler S, Favocchia C, et al: The influence of mitochondrial K_{ATP} -channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 2005; 101: 1252-60.
- 24) Riess ML, Camara AK, Novalija E, et al: Anesthetic preconditioning attenuates mitochondrial Ca^{2+} overload during ischemia in Guinea pig intact hearts: reversal by 5-hydroxydecanoic acid. *Anesth Analg* 2002; 95: 1540-6.
- 25) Toller WG, Gross ER, Kersten JR, et al: Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000; 92: 1731-9.
- 26) Tanaka K, Weihrauch D, Kehl F, et al: Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2002; 97: 1485-90.

- 27) Müllenheim J, Ebel D, Fräßdorf J, et al: Isoflurane preconditions myocardium against infarction via release of free radicals. *Anesthesiology* 2002; 96: 934-40.
- 28) Chiari PC, Bienengraeber MW, Weihrauch D, et al: Role of endothelial nitric oxide synthase as a trigger and mediator of isoflurane-induced delayed preconditioning in rabbit myocardium. *Anesthesiology* 2005; 103: 74-83.
- 29) Tanaka K, Ludwig LM, Krolikowski JG, et al: Isoflurane produces delayed preconditioning against myocardial ischemia and reperfusion injury: role of cyclooxygenase-2. *Anesthesiology* 2004; 100: 525-31.
- 30) Roscoe AK, Christensen JD, Lynch C: Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A₁ receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2000; 92: 1692-701.
- 31) Yvon A, Hanouz JL, Haelewyn B, et al: Mechanisms of sevoflurane-induced myocardial preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesthesiology* 2003; 99: 27-33.
- 32) Mathur S, Farhangkhgoee P, Karmazyn M, et al: Cardioprotective effects of propofol and sevoflurane in ischemic and reperfused rat hearts: role of K_{ATP} channels and interaction with the sodium-hydrogen exchange inhibitor HOE 642 (cariporide). *Anesthesiology* 1999; 91: 1349-60.
- 33) Kersten JR, Orth KG, Pagel PS, et al: Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 1997; 86: 1128-39.
- 34) Ludwig LM, Weihrauch D, Kersten JR, et al: Protein kinase C translocation and Src protein tyrosine kinase activation mediate isoflurane-induced preconditioning in vivo. *Anesthesiology* 2004; 100: 532-9.
- 35) Uecker M, Da Silva R, Grampp T, et al: Translocation of protein kinase C isoforms to subcellular targets in ischemic and anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 2003; 99: 138-47.
- 36) Patel HH, Ludwig LM, Fryer RM, et al: Delta opioid agonists and volatile anesthetics facilitate cardioprotection via potentiation of K_{ATP} channel opening. *FASEB J* 2002; 16: 1468-70.
- 37) Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K sub ATP channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997; 87: 361-70.
- 38) An J, Varadarajan SG, Novalija E, et al: Ischemic and anesthetic preconditioning reduces cytosolic [Ca²⁺] and improves Ca²⁺ responses in intact hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H1508-23.
- 39) Wakeno-Takahashi M, Otani H, Nakao S, et al: Adenosine and a nitric oxide donor enhances cardioprotection by preconditioning with isoflurane through mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channel-dependent and -independent mechanisms. *Anesthesiology* 2004; 100: 515-24.
- 40) Toma O, Weber N, Wolter JI, et al: Desflurane preconditioning induces time-dependent activation of protein kinase C epsilon and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 in the rat heart in vivo. *Anesthesiology* 2004; 101: 1372-80.
- 41) Alcindor D, Krolikowski JG, Pagel PS, et al: Cyclooxygenase-2 mediates ischemic, anesthetic, and pharmacologic preconditioning in vivo. *Anesthesiology* 2004; 100: 547-54.
- 42) Novalija E, Kevin LG, Camara AK, et al: Reactive oxygen species precede the ε isoform of protein kinase C in the anesthetic preconditioning signaling cascade. *Anesthesiology* 2003; 99: 421-8.
- 43) Kevin LG, Katz P, Camara AK, et al: Anesthetic preconditioning, effects on latency to ischemic injury in isolated hearts. *Anesthesiology* 2003; 99: 385-91.
- 44) Riess ML, Novalija E, Camara AK, et al: Preconditioning with sevoflurane reduces changes in nicotinamide adenosine dinucleotide during ischemia-reperfusion in isolated hearts. *Anesthesiology* 2003; 98: 387-95.
- 45) Ebel D, Müllenheim J, Südkamp H, et al: Role of tyrosine kinase in desflurane-induced preconditioning. *Anesthesiology* 2004; 100: 555-61.
- 46) Riess ML, Kevin LG, Camara AK, et al: Dual exposure to sevoflurane improves anesthetic preconditioning in intact hearts. *Anesthesiology* 2004; 100: 569-74.
- 47) Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, et al: Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology* 2002; 96: 183-8.
- 48) Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, et al: Is isoflurane-induced preconditioning dose related? *Anesthesiology* 2002; 96: 675-80.
- 49) Weber NC, Toma O, Awan S, et al: Effects of nitrous oxide on the rat heart in vivo. *Anesthesiology* 2005; 103: 1174-82.
- 50) Varadarajan SG, An J, Novalija E, et al: Sevoflurane before or after ischemia improves contractile and metabolic function while reducing myoplasmic Ca²⁺ loading in intact hearts. *Anesthesiology* 2002; 96: 125-33.
- 51) Feng J, Lucchinetti E, Ahuja P, et al: Isoflurane postconditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3β. *Anesthesiology* 2005; 103: 987-95.
- 52) Toller WG, Kersten JR, Gross ER, et al: Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *Anesthesiology* 2000; 92: 1400-7.
- 53) Obal D, Weber NC, Zacharowski K, et al: Role of protein kinase C-ε (PKCε) in isoflurane-induced cardioprotection. *Br J Anaesth* 2005; 94: 166-73.

- 54) Gozal Y, Raphael J, Rivo J, et al: Isoflurane does not mimic ischaemic preconditioning in decreasing hydroxyl radical production in the rabbit. *Br J Anaesth* 2005; 95: 442-7.
- 55) Xu P, Wang J, Kodavatiganti R, et al: Activation of protein kinase C contributes to the isoflurane-induced improvement of functional and metabolic recovery in isolated ischemic rat hearts. *Anesth Analg* 2004; 99: 993-1000.
- 56) Lutz M, Liu H: Inhaled sevoflurane produces better delayed myocardial protection at 48 versus 24 hours after exposure. *Anesth Analg* 2006; 102: 984-90.
- 57) Riess ML, Camara AK, Rhodes SS, et al: Increasing heart size and age attenuate anesthetic preconditioning in guinea pig isolated hearts. *Anesth Analg* 2005; 101: 1572-6.
- 58) Marinovic J, Bosnjak ZJ, Stadnicka A: Distinct roles for sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in isoflurane-induced protection against oxidative stress. *Anesthesiology* 2006; 105: 98-104.
- 59) Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, et al: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K_{ATP} channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002; 97: 4-14.
- 60) Ozcan C, Bienengraeber M, Dzeja PP, et al: Potassium channel openers protect cardiac mitochondria by attenuating oxidant stress at reoxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H531-9.
- 61) Ludwig LM, Patel HH, Gross GJ, et al: Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane. *Anesthesiology* 2003; 98: 705-11.
- 62) Rivo J, Raphael J, Drenger B, et al: Flumazenil mimics whereas midazolam abolishes ischemic preconditioning in a rabbit heart model of ischemia-reperfusion. *Anesthesiology* 2006; 105: 65-71.
- 63) Piriou V, Chiari P, Gateau-Roesch O, et al: Desflurane-induced preconditioning alters calcium-induced mitochondrial permeability transition. *Anesthesiology* 2004; 100: 581-8.
- 64) Chen Q, Camara AK, An J, et al: Sevoflurane preconditioning before moderate hypothermic ischemia protects against cytosolic $[Ca^{2+}]$ loading and myocardial damage in part via mitochondrial K_{ATP} channels. *Anesthesiology* 2002; 97: 912-20.
- 65) Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, et al: Differential effects of anesthetics on mitochondrial K_{ATP} channel activity and cardiomyocyte protection. *Anesthesiology* 2002; 97: 15-23.
- 66) Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, et al: Anesthetic effects on mitochondrial ATP-sensitive K channel. *Anesthesiology* 2001; 95: 1435-40.
- 67) Kevin LG, Novalija E, Riess ML, et al: Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated heart. *Anesth Analg* 2003; 96: 949-55.
- 68) Novalija E, Kevin LG, Eells JT, et al: Anesthetic preconditioning improves adenosine triphosphate synthesis and reduces reactive oxygen species formation in mitochondria after ischemia by a redox dependent mechanism. *Anesthesiology* 2003; 98: 1155-63.
- 69) da Silva R, Grampp T, Pasch T, et al: Differential activation of mitogen-activated protein kinase in ischemic and anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 2004; 100: 59-69.
- 70) Wickley PJ, Ding X, Murray PA, et al: Propofol-induced activation of protein kinase C isoforms in adult rat ventricular myocytes. *Anesthesiology* 2006; 104: 970-7.
- 71) Kanaya N, Gable B, Murray PA, et al: Propofol increases phosphorylation of troponin I and myosin light chain 2 via protein kinase C activation in cardiomyocytes. *Anesthesiology* 2003; 98: 1363-71.
- 72) Kawano T, Oshita S, Tsutsumi Y, et al: Clinically relevant concentrations of propofol have no effect on adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology* 2002; 96: 1472-7.
- 73) Hanouz JL, Zhu L, Persehay E, et al: Ketamine preconditions isolated human right atrial myocardium: roles of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and adrenoceptors. *Anesthesiology* 2005; 102: 1190-6.
- 74) Müllenheim J, Fräßdorf J, Preckel B, et al: Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. *Anesthesiology* 2001; 94: 630-6.
- 75) Molojavyi A, Preckel B, Comfère T, et al: Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 2001; 94: 623-9.
- 76) Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ: Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res* 1996; 78: 1100-4.
- 77) Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ: Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2187-95.
- 78) Schultz JE, Hsu AK, Nagase H, et al: Tan-67, a δ -opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of $G_{\beta\gamma}$ proteins and K_{ATP} channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 274: H909-14.
- 79) Patel HH, Hsu AK, Moore, J et al: BW373U86, a δ -opioid agonist, partially mediates delayed cardioprotection via a free radical mechanism that is independent of opioid receptor stimulation. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1455-65.
- 80) Zhang Y, Irwin MG, Wong TM: Remifentanyl preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology* 2004; 101: 918-23.

- 81) Zhang Y, Irwin MG, Wong TM, et al: Remifentanyl preconditioning confers cardioprotection via cardiac κ - and δ -opioid receptors. *Anesthesiology* 2005; 102: 371-8.
- 82) De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al: Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002; 97: 42-9.
- 83) De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al: Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003; 99: 314-23.
- 84) De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al: Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004; 101: 9-20.
- 85) Garcia C, Julier K, Bestmann L, et al: Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 159-65.
- 86) Conzen PF, Fischer S, Detter C, et al: Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003; 99: 826-33.
- 87) Julier K, da Silva R, Garcia C, et al: Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003; 98: 1315-27.
- 88) Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, et al: Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischaemia in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 332-7.
- 89) Ito I, Hayashi Y, Kawai Y, et al: Prophylactic effect of intravenous nicorandil on perioperative myocardial damage in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 501-6.
- 90) Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Eng J Med* 1996; 335: 1713-20.
- 91) Wallace A, Layug B, Tateo I, et al: Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1998; 88: 7-17.