慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Sevoflurane preconditions stunned myocardium in septic but not healthy isolated rat hearts.
Sub Title	セボフルランは正常心ではなく敗血症摘出ラット心のスタン心筋をプレコンディションする
Author	芹田, 良平(Serita, Ryohei)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.17-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0017

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Sevoflurane preconditions stunned myocardium in septic but not healthy isolated rat hearts.

（セボフルランは正常心ではなく敗血症摘出ラット心のスタン心筋をプレコンディションする）

芹田　良平

内容の要旨

背景

最近、正常心の虚血モデルにおいて、吸入麻酔薬セボフルランの長時間虚血前の投与が、梗塞領域を減少させischemic precondition様の保護効果があることが示されている。しかし、敗血症心を含めた傷害心筋や、短時間虚血に対して同様の保護効果が存在するかは未だ不明である。そこで、生理的な順行性摘出心灌流モデルであるworking heart modelを用いて、セボフルランの虚血前短時間曝露が、虚血再灌流傷害に対しischemic precondition様の保護効果を生むか否か、正常心および敗血症心で検証した。

方法

心臓摘出の24時間前に、91匹のラットを盲腸結紮穿孔術（CLP）群（N=50）またはシャム群（N=41）のどちらか一方に無作為に分けた。working heart model作成30分後、心拍出量、左室最大収縮圧、心筋酸素消費量、心筋酸素効率（cardiac efficiency：CE＝心拍出量×左室最大収縮圧／心筋酸素消費量）等のベースライン測定を行った。その後、摘出心臓は15分間２％セボフルランを曝露された群と無しの群の２群に分けた後、虚血前の測定を行った。その後、15分間の完全虚血と30分間の再灌流を行い、すべての心臓における心機能、および再灌流不整脈の発生率を評価した。

結果

虚血前では、２％セボフルランは、シャム群に比較してCLP群において、心拍出量の有意な低下を引き起こした。虚血後では、セボフルランの前投与により、心拍出量（16.9 *vs* 11.0 ml min^{-1}）、心筋酸素効率（11.2 *vs* 7.7 mmHg $ml^{-1}\mu lO_2^{-1}$）は両方とも有意に高く保たれ、さらに再灌流後の不整脈発生も低かった（8 *vs* 32%）。対照的に、正常心臓では、２％セボフルランは心保護効果を示さなかった。

結語

この研究により、敗血症において、スタン心筋を導くような短時間虚血前に、２％セボフルランを短時間暴露することは、心筋保護効果があることが示された。加えて、セボフルラン投与は、敗血症心筋において短時間虚血後の心筋酸素効率を改善した。また、セボフルランの前投与は、敗血症心筋の再灌流不整脈の発生を減少させた。敗血症心において、セボフルラン投与は虚血再灌流後の心収縮力のみでなく、伝導を含めた他の心機能を酸素代謝の改善を通して保護することが示された。

論文審査の要旨

セボフルランの心筋保護効果は、正常心の虚血モデルにおいて、主に長時間虚血で検討され、敗血症心を含めた傷害心筋や、短時間虚血に対して同様の保護効果は検討されていなかった。本研究では、生理的な順行性モデルであるworking heart modelを用いて、セボフルランの虚血前短時間曝露が、虚血再灌流傷害に対し保護効果を有するかを、正常心および敗血症心で検証した。結果として、セボフルランの前投与は、心拍出量、心筋酸素効率をともに有意に高く保った。対照的に、正常心では、セボフルランは心保護効果を示さなかった。この研究により、敗血症において、短時間虚血前の、２％セボフルラン短時間暴露は、心筋保護効果があることが示された。

審査では、ischemic preconditioning（IPC）とセボフルランによるpreconditioningの機序の関係、また、セボフルランの保護効果は特異的か、吸入麻酔薬に一般的な特性かという質問が出た。これに対し、IPCはアデノシン等の物質がK-ATP channelを介する系が知られているが、吸入麻酔薬もK-ATP channelを介する系とされており、セボフルランに特異的ではないと考えられるが、本研究ではメカニズムの解析は行っていないため、十分な検討はされなかったと回答された。次に、吸入麻酔薬の心臓への作用は、中枢神経への作用と類似したものかとの質問に対し、中枢神経への吸入麻酔薬の作用は未だ十分な見解がないため不明であるが、心抑制はカルシウムの心筋細胞内への流入を抑制することが主体であると回答された。さらに、Krebs液中の吸入麻酔濃度は、血液中の濃度に匹敵するか、また、セボフルランの濃度を２％とした理由について質問され、これまでの文献的考察から、Krebs液中の吸入麻酔濃度は、血液中の濃度に同等と考えられ、また、ラットの肺胞最小濃度（MAC）は2.4%であるが、敗血症ではMACが約50%に低下し、これに手術に必要とされるMAC bar値1.6を掛け合わせた値として２％となると回答された。

さらに、傷害心筋として敗血症を選んだ理由と敗血症心筋の定義について質問され、敗血症は集中治療領域においてARDSと並ぶ２大重要症候群あり、敗血症の生存率を改善するには心機能を保つことが一助との報告があることを上げ、また、敗血症心筋の定義は定まっていないが炎症により拡張型心筋症に類似した形態を呈すること、その主因物質はPeroxynitrateであると回答された。また、セボフルランがpreconditioningするのであれば、正常心筋においてそれが認められない理由について質問され、IPCを示す虚血時間においても閾値が存在するのと同様に、セボフルランによるpreconditioningにも閾値があり、２％あるいは15分の暴露時間が正常心に対しては、低かったためと考えられると回答された。また、不整脈の測定方法は、心電図等を使用すべきとの指摘を受けた。

以上、本研究はさらに検討すべき課題はあるものの、摘出心筋における敗血症の心機能および吸入麻酔薬セボフルランの敗血症心筋への影響を新たに示すことができたことが、有意義で価値ある研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　臨床麻酔学　武田　純三
内科学　小川　聡　　外科学　四津　良平
薬剤学　谷川原祐介　　医化学　末松　誠
学力確認担当者：北島　政樹、小川　聡
審査委員長：小川　聡

試問日：平成15年９月２日