

戸坂 玲子 論文内容の要旨

主 論 文

Direct effect of mild hypothermia on the coronary vasodilation induced by an ATP-sensitive K channel opener, a nitric oxide donor and isoflurane in isolated rat hearts

ラット摘出心における ATP 感受性カリウムチャンネル開口薬、NO ドナー、イソフルランの冠血管拡張作用に低体温が与える影響

戸坂 玲子, 戸坂 真也, 趙 成三, 前川 拓治, 原 哲也, 澄川 耕二

Journal of Anesthesia (in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：澄川 耕二教授)

緒 言

中等度低体温療法は、中枢温を 32-34°C まで冷却したものと定義される。動物実験では脳虚血に対し中等度低体温が保護効果を持つことが示され、ヒトにおいても心停止後や頭部外傷の脳損傷に中等度低体温を用い、神経学的予後が改善されたと報告されている。しかしながら中等度低体温は心筋虚血の合併症発生率が著明に高いとの報告がある。

ニトログリセリンとニコランジルは心筋虚血の治療薬として臨床の場で広く使用されている。中等度低体温療法施行時の心筋虚血の治療の際にも利用されている。ニトログリセリンは、一酸化窒素 (NO) を遊離し冠血管拡張作用を発揮する。ニコランジルは硝酸薬と ATP 感受性カリウムチャンネル開口薬の合成物質である。ATP 感受性カリウムチャンネル開口薬は血管平滑筋の膜電位を変化させることにより冠血管拡張効果を引き起こす。イソフルランは、吸入麻酔薬であり、冠血管拡張作用を持つことが示されている。

中等度低体温療法施行の際、厳密な心血管系の管理を行うためには、低体温下での冠血管の反応性を把握することが必要である。低体温下では血管反応性が変化する可能性のあることが報告されているが、冠血管拡張薬の作用に与える影響は未だ明らか

でない。

本研究は、テトロドトキシンを用いて心静止状態としたラット摘出灌流心を用い、低体温が冠血管拡張薬の作用に与える影響について検討した。

対象と方法

本研究では、血管拡張作用薬として、ATP 感受性カリウムチャネル開口薬のクロマカリム、NO ドナーの S-nitroso-acetyl-penicillamine (SNAP)、イソフルランを用いた。

ラットを無作為に3つのグループ (クロマカリム投与群、SNAP 投与群、イソフルラン投与群、各 n=21) に分けた。さらに、それぞれのグループを3つのサブグループ (37°C、34°C、31°C、各 n=7) に分けた。

ラット心を摘出し、灌流圧 60 mmHg、37°Cにてランゲンドルフ回路を用いて灌流した。循環動態が安定した後、テトロドトキシンを用いて心静止とし、灌流液の温度を設定温度に調整した (37°C、34°C、31°C)。クロマカリム (0.01、0.1、1 μ M)、SNAP (0.01、0.1、1 μ M)、イソフルラン (1、2MAC) のいずれかを投与し灌流した後、最後に冠血管の最大拡張能を調べる為にアデノシンを投与した。心静止前、心静止後、冠血管拡張薬投与後、およびアデノシン投与後の冠血流量を測定した。冠血流量、乾燥ラット心臓重量より冠血管抵抗を算出し比較検討した。

結 果

ラット週齢、体重、乾燥心臓重量に各群で有意差はなかった。

冠血管抵抗は、テトロドトキシン投与による心静止後に上昇し、温度調整による変化は認めなかった。また、心静止前の基準値、心静止後、アデノシン投与後それぞれの冠血管抵抗値をすべてのグループ・すべてのサブグループ間で比較したところ、有意差を認めなかった。冠血管抵抗はクロマカリム、SNAP、イソフルラン各薬剤とも同一温度内で濃度依存性に低下した。各薬剤について異なる温度間で比較したところ、有意差を認めなかった。

考 察

本研究で用いたテトロドトキシンを用いた心静止モデルは、灌流圧を一定に保つことにより、血管抵抗の自己調節能による変化や心筋酸素消費量の影響を除外できるという利点を持つ。これにより、間接的な血管拡張要因を除外することができ、直接的な血管拡張のみを観察することが可能となった。

本研究で、クロマカリム、SNAP、イソフルランは中等度低体温でも正常体温と同様に冠血管を拡張させることを示しており、これは、中等度低体温でも ATP 感受性カリウムチャネルや NO の冠血管拡張作用が保持されることを示唆している。