

穉山 大治 論文内容の要旨

主論文

Postischemic infusion of sivelestat sodium hydrate, a selective neutrophil elastase inhibitor, protects against myocardial stunning in swine.

気絶心筋における好中球エラスターゼ阻害薬シベレスタットナトリウムの心筋保護作用

穉山 大治、原 哲也、吉富 修、
前川 拓治、趙 成三、澄川 耕二

(Journal of Anesthesia, 24:575-581, 2010)

長崎大学大学院医歯薬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]

好中球エラスターゼ阻害薬は急性肺障害、急性呼吸促迫症候群の治療に使用されている。好中球エラスターゼは多くの蛋白を分解するばかりでなく、心筋収縮障害に関与するインターロイキン (IL) -6 をはじめとした炎症性サイトカインの産生にも関与しており、心筋梗塞後の虚血発作時や人工心肺を用いた心臓手術で増加することが報告されている。現在、好中球エラスターゼ阻害薬が心筋虚血再灌流傷害を軽減するか否かは議論の分かれるところである。気絶心筋は心筋虚血再灌流傷害の一型で、短時間虚血によって引き起こされる可逆性の収縮障害であり、不安定狭心症、労作性の心筋虚血、冠動脈インターベンション、心臓手術における発生が報告されている。本研究は好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットが気絶心筋における心収縮能の回復と炎症性サイト

カインの産生に与える影響について検討した。

[対象と方法]

対象はブタ 27 頭。麻酔後、胸骨正中切開で開胸し、内径動脈-左前下行枝バイパス回路を作製した。バイパス回路の 12 分間遮断と解除により気絶心筋を作成した。対照群 (C 群)、低濃度シベレスタット投与群 (L 群)、高濃度シベレスタット投与群 (H 群) の 3 群に分け、プロトコールに従いシベレスタット 6 μ g/mL、60 μ g/mL および生理食塩水を再灌流時より実験終了時まで 90 分間持続冠動脈内投与した。心筋収縮能は局所心筋短縮率 (%SS) で評価した。虚血領域の冠静脈 IL-6 濃度を測定した。再灌流 1 分前に全てのブタにリドカインを投与し、心室細動や心室頻拍が持続したブタは対象から除外した。統計学的解析は分散分析、Kruskal-Wallis 検定および *t* 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

[結 果]

6 頭が致死性不整脈のために除外され、3 群ともに 7 頭で結果が得られた。全身血行動態には有意差を認めなかった。冠血流は全ての群でバイパス遮断時に停止し、再灌流直後には反応性充血による増加を示し、その後は虚血前値に回復した。虚血時の %SS は全ての群で心筋の過伸展を示すマイナス値となった。90 分後の %SS は L 群、H 群で C 群に対して有意に高く、L 群と H 群では差を認めなかった。再灌流 90 分後の IL-6 は C 群で有意に増加したが、L 群および H 群では増加を認めなかった。

[考 察]

本研究により、好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットの再灌流時投与が、気絶心筋における収縮能の回復を促進させ、再灌流後の虚血領域における冠静脈 IL-6 濃度の増加を抑制することが明らかとなった。これらの結果は、気絶心筋の発生には炎症性サイトカインが関与しており、好中球エラスターゼ阻害薬は炎症性サイトカインの産生を抑制することで、気絶心筋における心収縮能の回復を促進することを示している。好中球エラスターゼ阻害薬の作用は多岐に渡るため、気絶心筋における役割と阻害薬の有効性の機序については、さらに詳細な検討を要する。