



## The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡田, 尚子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/351">http://hdl.handle.net/10271/351</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 494号	学位授与年月日	平成19年 3月14日
氏名	岡田尚子		
論文題目	The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts (ラット単離心における全虚血時のデクスメデトミジンによる心筋保護効果)		

博士(医学) 岡田尚子

## 論文題目

The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts

(ラット単離心における全虚血時のデクスメデトミジンによる心筋保護効果)

## 論文の内容の要旨

[はじめに]

デクスメデトミジンは選択性の高い $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬であり、その良好な鎮静・鎮痛効果、循環動態安定効果のため、現在集中治療領域で広く使用されるようになった。一方、集中治療を受ける人々は呼吸停止、心停止のリスクが高く、これらは心筋梗塞を引き起こす原因となる。デクスメデトミジンは局所の心筋虚血に対し心筋梗塞域を小さくする心筋保護効果があることが知られているが、心停止がもたらす全虚血に対しての効果はまだ研究されていない。この研究は以下の3つの仮説を立て、それらを検討した。

- 1、デクスメデトミジンは全虚血・再灌流による傷害に対し、心筋保護効果を持つ
- 2、心筋保護効果にはデクスメデトミジンの投与量が関与する
- 3、デクスメデトミジンの心筋保護効果は $\alpha 2$ アドレナリン受容体刺激を介する

[材料ならびに方法]

250~300 gの雄Sprague-Dawleyラットを用いた。ジエチルエーテルとペントバルビタールで麻酔後開胸し、すばやく取り出した心臓をランゲンドルフ灌流システムに装着して、大動脈からKrebs-Henseleit bicarbonate (KHB) 灌流液を用いて逆行性灌流をした。この単離心灌流モデルは比較的長時間の全虚血に耐え、全虚血に対する心筋保護効果の評価に適しているという理由で選択した。灌流圧は75~80 mmHgとし、KHB溶液は酸素95%、二酸化炭素5%の気体で平衡させ37℃でpH 7.4とした。左室圧(収縮期圧、終末拡張期圧、脈圧)、dP/dt、心拍数、冠灌流量(大動脈流入量)を測定し、データはパワーラブ(ADInstruments)を用いて持続的に記録した。

- 1) デクスメデトミジンの投与およびその濃度が左室機能、冠灌流量と心筋梗塞域へ影響するか検討した。ランゲンドルフ灌流心の循環動態が安定した時期をベースラインとし、デクスメデトミジン濃度を0、1、10 nMの3群(コントロール群、Dex1群、Dex10群)に分け、単離心に25分間投与した。その後KHB溶液で10分灌流し、30分の全虚血、120分の再灌流を行った。再灌流終了後、装置からははずした心臓を2 mmの厚さにスライスしトリフェニルテトラゾリウムクロライド(TTC)染色をした。断面写真をデジタルカメラで撮影し朱染したところを生存域、白く抜けたところを梗塞域として画像解析ソフトPhotoshopにて算出した。
- 2)  $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬のヨヒンビン1  $\mu$ Mのみ投与した群(Y群)と、ヨヒンビンをデクスメデトミジン10 nMに先行投与した群(Y+Dex10群)を作成し、同様に左室機能、冠灌流量と心筋梗塞域を検討した。

[結果]

- 1) 冠灌流量: デクスメデトミジンの投与は有意に冠灌流量を減少させ、ヨヒンビン投与でこの効果は弱

まった（コントロール群:  $103.6 \pm 4.7\%$ 、Dex1群:  $77.9 \pm 3.7\%$ 、Dex10群:  $63.7 \pm 6.1\%$ 、Y+Dex10群:  $88.0 \pm 2.2\%$ 。各群のベースラインの冠灌流量と比較）。

- 2) 心筋梗塞域: デクスメデトミジンはDex1群、Dex10群で心筋梗塞域を減少させ、その効果はヨヒンビン投与で同様に拮抗された（コントロール群:  $45.3 \pm 3.6\%$ 、Dex1群:  $30.2 \pm 3.3\%$ 、Dex10群:  $21.2 \pm 2.3\%$ 、Y+Dex10群:  $43.6 \pm 1.4\%$ ）。
- 3) 左室機能: デクスメデトミジン投与では、左室圧、dP/dt、心拍数に変化はなかった。ヨヒンビン投与でdP/dt max、dP/dt minは低下したが、デクスメデトミジン同時投与でその低下は消失した。全虚血・再灌流後は、左室機能は各群同等に回復した。

#### 〔考察〕

- 1) 本実験で、デクスメデトミジンは冠灌流量を減少させヨヒンビンがそれに拮抗することが示された。デクスメデトミジンはシナプス前後の $\alpha 2$ アドレナリン受容体に作用するが、 $1 \sim 10$  nMの濃度では冠血管拡張よりも冠血管収縮に働き、シナプス後により優位に作用したと推測される。今回使用した濃度は集中治療で使用する濃度の上限と下限を模したものである。デクスメデトミジンを臨床でヒトに投与すると中枢神経を介した血圧低下作用と、末梢血管へ働く血管収縮作用が同時に起こる。この単離心モデルでは中枢神経の関与がなく、末梢血管への特異的な効果がより強く観察された。
- 2) 全虚血再灌流時にデクスメデトミジンを先行投与することで、心筋梗塞域の縮小という心筋保護効果が見られた。そのメカニズムとして、冠灌流量が低下したことから虚血プレコンディショニング (ischemic preconditioning: IPC) のトリガーとなった可能性があげられる。冠灌流の低下がIPCの複雑なシグナルカスケードを刺激し、心筋保護に働いたと考えられる。

#### 〔結論〕

ラット単離心の全虚血・再灌流モデルでデクスメデトミジンは心筋保護効果を示した。その効果は $\alpha 2$ アドレナリン受容体刺激を介すると示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

集中治療を受ける患者は呼吸停止や心停止に陥るリスクも高く、その結果として心筋梗塞に至る可能性もある。一方、集中治療領域では鎮静を要することも多く、安全な鎮静薬が求められる。選択性の高い $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬であるデクスメデトミジンは、安定した鎮静・鎮痛効果により集中治療領域で広く用いられているが、さらに心筋虚血による心筋梗塞巣を縮小する効果があることも知られている。本研究において申請者らは心停止がもたらす全虚血に対するデクスメデトミジンの心筋保護効果を、ラット単離心灌流モデルを用いて検討した。

ジエチルエーテルとペントバルビタール麻酔下に、雄性Sprague-Dawley系ラットよりすばやく心臓を取り出した。ランゲンドルフ灌流システムに装着し、Krebs-Henseleit bicarbonate (KHB) 灌流液にて大動脈から逆行性灌流する単離心灌流モデルを作成した。KHB溶液は酸素95%、二酸化炭素5%の気体で平衡させ $37^\circ\text{C}$ 、pH 7.4、灌流圧は $75 \sim 80$  mmHgとした。左室圧(収縮期圧、終末拡張期圧、脈圧)、dP/dt、心拍数、冠灌流量(大動脈流入量)を持続的に測定した。

ランゲンドルフ灌流心の循環動態が安定した時期をベースラインとした。デクスメデトミジン濃度を

0、1、10 nMの3群(対照群、Dex1群、Dex10群)に分け、単離心に25分間投与した。なおこのデクスメデトミジン濃度は臨床において鎮静目的で使用する際の濃度の上限と下限を模したものである。また $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬のヨヒンビンによる効果を見るためにヨヒンビン1  $\mu\text{M}$ をデクスメデトミジン10 nM投与 5分前より30分間投与した群(Y+Dex10群)と、その対照群としてヨヒンビン1  $\mu\text{M}$ のみ投与した群(Y群)を作成した。その後KHB溶液で10分間流した後、30分の全虚血、120分の再灌流を行った。再灌流終了後、装置からはずした心臓を2 mmの厚さにスライスしトリフェニルテトラゾリウムクロライド(TTC)染色にて心筋梗塞域を測定した。左室機能(左室圧、dP/dt、心拍数)および冠灌流量はベースライン、デクスメデトミジン投与直前および投与終了直後、虚血直前および再灌流45分後の5点で測定した。

Dex1群(30 $\pm$ 3%)、Dex10群(21 $\pm$ 2%)ともに対照群(45 $\pm$ 4%)に比し心筋梗塞域が減少し、その効果はヨヒンビン投与で拮抗された(Y+Dex10群:44 $\pm$ 1%)。ヨヒンビン単独投与群では対照群と差を認めなかった(Y群:44 $\pm$ 3%)。冠灌流量はデクスメデトミジン投与群において対照群に比し有意に減少し(Dex1群:78 $\pm$ 4%、Dex10群:64 $\pm$ 6%)、ヨヒンビン投与でこの効果は弱まった(Y+Dex10群:88 $\pm$ 2%)。左室機能はデクスメデトミジン投与により変化はなかったが、ヨヒンビン投与群でdP/dtの一過性の低下を認めた。虚血再灌流後の左室機能にはいずれの群間でも差を認めなかった。

以上の結果よりデクスメデトミジンの先行投与により全虚血再灌流後の心筋梗塞域の縮小という心筋保護効果が見られることが示された。またその効果は $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬のヨヒンビンにより消失する。冠灌流量がデクスメデトミジン投与により低下し、この効果もヨヒンビンにより減弱することから、冠灌流量の低下が虚血プレコンディショニングのトリガーとなり、心筋保護効果を発揮した可能性が示唆された。

審査委員会では、申請者らが臨床現場で用いられる投与量のデクスメデトミジンにより全虚血再灌流後の心筋梗塞域が縮小することを初めて示したことを高く評価した。そのメカニズムについては未だ不明な部分もあるが、さらなる研究によりおおいに臨床へ寄与するものと期待する。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) 動物実験における倫理的配慮について
- 2) 単離心灌流モデルの利点と欠点について
- 3) デクスメデトミジンの血圧に対する作用について
- 4) デクスメデトミジンの中樞神経と末梢血管への作用の用量依存性について
- 5) 心臓における全虚血と局所虚血の違いについて
- 6) ヨヒンビンの投与量と投与タイミングについて
- 7) 血漿蛋白のない状態におけるデクスメデトミジンの濃度と効果について
- 8) 何故再灌流45分後に左室機能を評価し、120分後に梗塞域の検索を行ったのか
- 9) 心筋梗塞域の大きさの差に比べ左室機能に差が見られないのは何故か
- 10) 冠灌流量の低下のみでデクスメデトミジンの心筋保護効果は説明できるのか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 難波宏樹  
副査 渡邊裕司 副査 山本清二