

博士(医学) 御室 総一郎

論文題目

Deterioration of myocardial injury due to dexmedetomidine administration after myocardial ischaemia

(心筋虚血後にデクスメドトミジンを投与すると心筋傷害の程度が悪化する)

論文の内容の要旨

[目的]

デクスメドトミジンは選択性の高い $\alpha 2$ 交感神経刺激薬であるが鎮静薬として周術期に使用される。我々はラット摘出心臓に対し、虚血前にデクスメドトミジンを投与すると心筋梗塞サイズが減少するという報告をした。その機序として $\alpha 2$ 交感神経刺激によって冠血管が収縮することでプレコンディショニング様の作用が起こったためと推測した。しかし、デクスメドトミジンを虚血後に投与するとき心臓を保護する作用があるかまだ知られていない。本研究の目的はラットの摘出心臓を虚血にした後に再灌流時にデクスメドトミジンを投与し、心筋保護作用が存在するか調査することである。そのために以下 2 つの仮説を検討した。

虚血後に投与するデクスメドトミジンが虚血再灌流傷害から心筋保護効果を持つ。

デクスメドトミジンの心筋への作用は $\alpha 2$ 交感神経刺激を介する。

[方法]

250-300 g のオス Sprague-Dawley ラットを用いた。ジエチルエーテ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装置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。灌流圧は一定にして 75-80 mmHg に調節した。KHB 溶液は酸素 95 %、二酸化炭素 5 %の気体で平衡させ 37 °C で pH 7.4 とした。ラットの摘出心臓に対して 30 分間虚血にして 120 分間再灌流した。再灌流と同時にデクスメドトミジンを 0 nM (control group)、1 nM (Dex 1 group)、10 nM (Dex 10 group)投与した。

さらに $\alpha 2$ 交感神経遮断薬であるヨヒンビン単独(Yoh group) とヨヒンビンとデクスメドトミジン 10 nM(Yoh+Dex 10 group)を投与した。心筋梗塞サイズは TTC で染色して自作の画像解析ソフトで心筋梗塞サイズを計測した。

また血行動態 (左室圧 LV developed pressure、dP/dt max、dP/dt min、心拍数 HR) 及び冠灌流量(Coronary Flow)を測定し、データはパワーラブ (AD instruments) を用いて持続的に記録した。

[結果]

心筋梗塞面積は control group が 40.5±2.9 %、Dex 1 group が 60.9±5.3 %、Dex 10 group が 60.9±2.8 %、Yoh group が 39.2±3.3 %、Yoh+Dex 10 group が 45.0±3.2 %であり、Dex1、10 group は control group、Yoh group、Yoh+Dex 10 group に対して有意に心筋梗塞サイズが大きかった。

またデクスメデトミジンの濃度の変化、ヨヒンビンの投与の有無で、血行動態及び冠灌流量のパラメータにおいて群間に有意な変化を認めなかった。

[考察]

本研究では除神経モデルを用いたが、デクスメデトミジンは神経系や液性因子を介して心拍数や血管のトーン等に影響を与えるため、孤立心筋を用いることによってデクスメデトミジンの心臓への直接作用を調べた。

本研究の仮説と反して、デクスメデトミジンの投与によって心筋梗塞サイズはむしろ上昇した。その原因としてデクスメデトミジンの1.冠灌流量への影響や2.ポストコンディショニングに関連する受容体や経路への影響が考えられる。

冠灌流量への影響

冠灌流量だが本研究では低下しなかった。虚血の影響によりデクスメデトミジンに反応しなかったのではないかと推測した。同様のラットの摘出心臓の報告において、虚血後に100 nMのデクスメデトミジンを投与しているが冠灌流量が減少していない報告もあり、冠灌流量が減少しなかったことの原因として投与量が少なかつたわけではなかつたと考えられる。

ポストコンディショニングに関連する受容体や経路への影響

$\alpha 2$ アнтаゴニストによって心筋梗塞サイズが拮抗されたことから、 $\alpha 2$ 交感神経刺激が心筋梗塞サイズに影響したと考えられる。しかし $\alpha 2$ 交感神経刺激がどのような機序でポストコンディショニングに関連する受容体や経路を阻害するかについてはまだ明らかではない。本研究の結果より $\alpha 2$ 交感神経刺激が何らかの機序でポストコンディショニングに関連する受容体や経路に影響して心筋梗塞サイズを増加させたのではないかと推測される。

[結論]

ラット孤立心筋の虚血再灌流モデルでデクスメデトミジンを虚血後に投与すると血行動態や冠灌流量には影響がないが、心筋梗塞サイズは増加した。その機序としては $\alpha 2$ アゴニストの刺激によって誘導された可能性がある。

論文審査の結果の要旨

デクスメデトミジン(Dex)は鎮静薬として周術期に使用される選択性の高い $\alpha 2$ 交感神経刺激薬である。Dexはプレコンディショニング様の作用を有し、虚血前投与により心筋梗塞サイズを減少させるという報告があるが、虚血後投与による心筋保護効果いわゆるポストコンディショニング作用については明らかでない。

申請者らは、ランゲンドルフ灌流装置を用いラットの摘出心臓を30分間虚血にし、その後120分間の再灌流を行い、再灌流と同時にDexを0 nM (control group)、1 nM (Dex 1 group)、10 nM (Dex 10 group)投与した。また $\alpha 2$ 交感神経遮断薬ヨヒンビン(Yoh)の効果を検討した。

評価項目は血行動態（左室圧 LV developed pressure、dP/dt max、dP/dt min、心拍数 HR）、冠灌流量、および心筋梗塞サイズとした。心筋梗塞面積は control group が $40.5 \pm 2.9\%$ 、Dex 1 group が $60.9 \pm 5.3\%$ 、Dex 10 group が $60.9 \pm 2.8\%$ 、Yoh group が $39.2 \pm 3.3\%$ 、Yoh+Dex 10 group が $45.0 \pm 3.2\%$ であり、Dex1、10 group は control group、Yoh group、Yoh+Dex 10 group に対して有意に心筋梗塞サイズが大きかった。また Dex、Yoh 投与は血行動態及び冠灌流量の各パラメータに有意な影響を与えなかった。

申請者らは本研究により、ラット孤立心筋の虚血再灌流モデルを用い Dex の虚血後投与により心筋梗塞サイズが増大することをはじめて明らかにした。本研究結果は、 $\alpha 2$ 交感神経刺激が虚血再灌流時の心筋梗塞サイズを規定する因子となることを示したものとして高く評価される。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与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 渡邊 裕司
副査 青木 克憲 副査 椎谷 紀彦