

論文審査の結果の要旨

Propofol Protects the Immature Rabbit Heart against Ischemia and Reperfusion Injury: Impact on Functional Recovery and Histopathological Changes

ウサギ未熟心筋での虚血再灌流傷害に対する Propofol の効果:

心機能回復率及び病理学的変化からの考察

日本医科大学大学院医学研究科 心臓血管外科学分野

研究生 白川 真

BioMed Research International 2014 巻 (2014) 掲載

新生児、特に未熟児の心臓手術においては、心停止中の心筋保護法の確立が重要な課題の一つである。心筋細胞内の mitochondria の inner membrane に存在する Mitochondrial Permeability Transition Pore (MPTP) は虚血再灌流開始直後に開放される。これにより mitochondria の機能不全を生じ、その結果、心筋の虚血再灌流傷害を引き起こす。すなわち MPTP は心筋の虚血再灌流傷害に大きな役割を果たしていると考えられている。成熟心筋においては propofol が MPTP の開放を抑制することで虚血再灌流傷害を軽減したと報告されているが、未熟心筋においては propofol の虚血再灌流傷害に及ぼす影響に関する報告はない。そこで本研究では、propofol が未熟心筋においても虚血再灌流傷害を軽減するかについて検討した。

生後 7~12 日の日本白色ウサギから摘出した摘出心を Langendorff 灌流装置を用いて常温定常圧で灌流した。Krebs-Henseleit bi-carbonate (KHB) 液だけで 10 分間灌流した後、各濃度の薬剤を添加した KHB 液で 10 分間灌流した後、30 分間の心筋虚血を行った。薬剤を添加した KHB 液で灌流再開後 20 分間、さらに KHB 液だけで 20 分間灌流を行った。Propofol の溶媒である脂肪乳剤の intralipid 2 µg/ml を Control 群として、1 µg/ml の Propofol 群(1 µg/ml 群)、2 µg/ml の Propofol 群(2 µg/ml 群)、4 µg/ml の Propofol 群(4 µg/ml 群)、10 µg/ml の Propofol 群(10 µg/ml 群)、および未熟心筋に対して虚血再灌流傷害を軽減したと報告されている 0.2 µmol/l の Cyclosporine-A 群の合計 6 群(各 n=6)で比較した。各群の左室発生圧最終回復率、冠灌流量最終回復率および虚血再灌流直後の冠灌流液中の乳酸値を測定した。Control 群および Propofol 2 µg/ml 群と 10 µg/ml 群においては、灌流終了直後の心筋切片の形態学的変化、特に mitochondria の形態学的変化を光学顕微鏡および電子顕微鏡にて評価した。

結果、Propofol 投与後左室発生圧は投与前と比較して propofol の濃度依存性に低下し、特に 4 µg/ml 群と 10 µg/ml 群の propofol 投与後左室発生圧は投与前と比較して有意に低下した。左室発生圧最終回復率は 10 µg/ml 群以外の Propofol 群で Control 群と比較して有意な改善を認め、2 µg/ml 群では最も良好な改善が得られた。冠灌流量最終回復率は Control 群と比較して 1 µg/ml 群及び 2 µg/ml 群で有意な改善を認めた。虚血再灌流後の冠灌流液中の乳酸濃度は、虚血再灌流後 3 分までは Control 群と各群間に有意な差を認めなかったが、虚血再灌流後 5 分間に心筋から放出された乳酸の総放出量は 10 µg/ml 群以外の全ての群において Control 群と比較して有意に減少していた。光学顕微鏡所見として、Propofol 2 µg/ml 群は Control 群及び 10 µg/ml 群よりも心筋傷害が軽度である傾向が見られた。電子顕微鏡所見としても、2 µg/ml 群は Control 群及び 10 µg/ml 群よりも mitochondria の変化が軽度である傾向が見られた。

以上の結果より、未熟心筋においても成熟心筋と同様に propofol が虚血再灌流直後の MPTP の開放を抑制することで虚血再灌流傷害を軽減すると示唆された。高濃度の propofol では、心機能回復率のみならず mitochondria 等の形態学的変化からも虚血再灌流傷害を軽減する効果は認められなかったが、臨床的に使用される propofol の濃度である 1~5 µg/ml では、心機能回復率のみならず mitochondria の形態学的変化においても未熟心筋の虚血再灌流傷害を軽減することが示された。これらの結果から、適切な濃度の propofol は mitochondria の形態学的変化を抑制することで未熟心筋の心筋保護に有用である可能性が示唆された。

本論文は、未熟心筋の虚血再灌流傷害における propofol の作用を検討したもので、新生児あるいは未熟児の心臓手術成績向上に寄与する論文である。よって学位論文として価値あるものと認定した。