

### (背景)

心筋細胞内の Mitochondria の inner membrane に存在する Mitochondrial Permeability Transition Pore(以下 MPTP)は虚血再灌流開始直後に開放されるが、これにより Mitochondria 内のバランスが崩れ Mitochondria が機能不全となり、その結果として心筋の虚血再灌流傷害を引き起こしていると考えられるようになり、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ことが明らかにされるようになった。

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いうことが報告されているが、未熟心筋においては Propofol が虚血再灌流傷害を軽減したという報告がない。そこで未熟心筋においても Propofol が虚血再灌流傷害を軽減するかどうかについて明らかにすることとした。

### (方法)

生後 7~12 日の日本白色ウサギから摘出した摘出心を対象とし、これを Langendorff 灌流装置を用いた常温定常圧で灌流して実験を行った。

実験におけるグループは、 $2\mu\text{g/ml}$  の Intralipid をコントロール群(Control 群)として、 $1\mu\text{g/ml}$  の Propofol 群( $1\mu\text{g/ml}$  群)、 $2\mu\text{g/ml}$  の Propofol 群( $2\mu\text{g/ml}$  群)、 $4\mu\text{g/ml}$  の Propofol 群( $4\mu\text{g/ml}$  群)、 $10\mu\text{g/ml}$  の Propofol 群( $10\mu\text{g/ml}$  群)、及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  $0.2\mu\text{mol/l}$  の Cyclosporine-A 群(Cys-A 群)の合計 6 群(各  $n=6$ )とした。

実験における評価項目は、各群の左室発生圧最終回復率及び冠灌流量最終回復率及び虚血再灌流直後の冠灌流液中の乳酸値とし、Control 群及び  $2\mu\text{g/ml}$  群及び  $10\mu\text{g/ml}$  群については Langendorff 灌流装置による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)も評価した。

### (結果)

虚血前の段階で投与する Propofol の濃度が高くなるにつれて、Propofol 投与後左室発生圧は Propofol 投与前左室発生圧と比較して次第に低下し、特に  $4\mu\text{g/ml}$  群及び  $10\mu\text{g/ml}$  群では Propofol 投与後左室発生圧は Propofol 投与前左室発生圧と比較して有意に低下した。左室発生圧最終回復率は  $10\mu\text{g/ml}$  群では Control 群と比較して有意な改善を認めなかったがその他の群では有意な改善を認め、特に  $2\mu\text{g/ml}$  群では最も良好な改善を得た。

冠灌流量最終回復率は Control 群と比較して  $1\mu\text{g/ml}$  群及び  $2\mu\text{g/ml}$  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 3 分後までは各群に有意な差を認めなかったが、虚血再灌流 5 分後において Control 群のみが有意に乳酸濃度が高値であった。そして虚血再灌流後 5 分間に心筋から放出された乳酸量を計算すると、 $10\mu\text{g/ml}$  群以外の全ての群においては Control 群と比較して放出された乳酸量は有意に減少していた。

光学顕微鏡所見として、 $2\mu\text{g/ml}$  群は Control 群及び  $10\mu\text{g/ml}$  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、 $2\mu\text{g/ml}$  群は Control 群及び  $10\mu\text{g/ml}$  群

よりも Mitochondria の変化が軽度である傾向が見られた。

(考察)

Propofol が虚血再灌流直後の MPTP の開放を抑制することで成熟心筋において虚血再灌流傷害を軽減したということがこれまで報告されているが、未熟心筋においても Propofol が虚血再灌流傷害を軽減するかどうかについての報告はなかった。このため、未熟心筋においても Propofol が虚血再灌流傷害を軽減するのかどうかについてを特に Mitochondria の形態学的変化から明らかにするため動物実験を行った。

臨床的に使用される Propofol の濃度は 1~5  $\mu$ g/ml であるとされている。心機能回復率のみならず Mitochondria 等の形態学的変化からも高濃度の Propofol は未熟心筋において虚血再灌流傷害を軽減する効果は認められなかった。しかしながら、臨床的に使用されている濃度の Propofol は心機能回復率のみならず Mitochondria 等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可能性があることが示唆された。