

Title	Infusion of the $\beta$ -adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats
Sub Title	$\beta$ 遮断薬エスモロールは敗血症ラットにおける心機能障害の進行を抑制する
Author	鈴木, 武志(Suzuki, Takeshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.30-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0030">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0030</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Infusion of the $\beta$ -adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats

( $\beta$ 遮断薬エスマロールは敗血症ラットにおける心機能障害の進行を抑制する)

鈴木 武志

## 内容の要旨

## 論文審査の要旨

### 背景

敗血症は感染に伴う過剰な全身性の炎症反応であり、いまだに死亡率が高い。これまで輸液やカテコラミン投与により心拍出量を高く維持する治療法が行われてきたが、敗血症では心機能障害が早期より進行している。 $\beta$ 遮断薬は心不全や虚血性心疾患患者の予後を改善することが報告されているが、敗血症心筋に対する効果を調べた報告はこれまでにない。そこで高心拍出量敗血症ラットモデルを用いて、 $\beta$ 1選択性遮断薬であるエスマロールの敗血症心筋に対する効果について検討を行った。

### 材料・方法

ラットに対し盲腸結紮術を行い、control群 (n=11) には生理食塩水を、エスマロール-10群 (n=10) にはエスマロール10mg/kg/hr、エスマロール-20群 (n=10) には20mg/kg/hrを2 ml/hrの速度で24時間持続注入した。1および24時間後に採血を行い、TNF- $\alpha$ およびIL-1 $\beta$ を測定した。24時間後に全身麻酔下で心臓を摘出し、順行性摘出灌流心標本にて心機能評価を行った。前負荷を10から20cmH<sub>2</sub>Oまで2 cmH<sub>2</sub>Oずつ増加させ、心拍数、一回拍出量、心拍出量、LVDP、dP/dt<sub>max</sub>、dP/dt<sub>min</sub>、心筋酸素消費量、cardiac workおよびcardiac efficiencyを算出した。正常ラット7匹 (sham群) についても上記と同様に心機能評価を行った。これとは別に、24時間後にsham群を加えた4群より3検体ずつ心筋検体を取り、心筋 $\beta$ 1レセプター密度の測定を行った。心機能の比較にはtwo-way analysis of varianceを用い、群間比較はBonferroni correction補正にて行った。 $\beta$ 1レセプターについてはone-way analysis of varianceを用い、群間比較はScheffe's testを採用した。結果は平均±標準偏差で表わし、p<0.05を有意とした。

### 結果

心拍数を除いた心機能を示す各パラメーターは、control群に比べてほぼ全ての前負荷において両エスマロール群で有意に高い値を示し、特にcardiac workおよびcardiac efficiencyについては全ての前負荷において有意に高く維持された。24時間後のTNF- $\alpha$ は両エスマロール群でcontrol群に比べて有意に抑制されていたが、IL-1 $\beta$ には変化がみられなかった。 $\beta$ 1レセプター密度については、control群に比べて両エスマロール群で高い傾向を示したが有意な差には至らなかった。

### 結論

敗血症に対するエスマロール持続投与は心機能障害の進行を抑制した。これは、酸素供給バランスの改善やTNF- $\alpha$ 放出の抑制、 $\beta$ 1レセプター密度の保持などに伴う酸素利用効率の改善によるものと考えられる。

敗血症における循環動態はhyperdynamic stateと特徴付けられ、これまでの敗血症における循環管理では、酸素供給量増加を目的とした、輸液負荷やカテコラミン投与による心臓に負荷をかける治療法が行われてきた。一方、近年敗血症では、早期より心機能障害が生じていることが明らかになっている。しかし、敗血症において機能障害を呈する心臓を保護する有効な治療法は、これまでのところ報告されていない。そこで本研究では、虚血性心疾患などで心保護効果を有する $\beta$ 遮断薬の敗血症に対する効果について、盲腸結紮術により作成したラット敗血症モデルを用いて検討を行った。順行性摘出灌流心標本を用いた心機能評価においては、 $\beta$ 遮断薬・esmolol投与群ではcontrol群と比較して、cardiac workおよびcardiac efficiencyの両パラメーターともに有意に高く維持された。また、炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ はcontrol群に比べて esmolol投与群で有意に低下し、 $\beta$ 1レセプターのdown-regulationについても抑制する傾向を示した。

審査では、今後臨床応用するにあたり、どのようなことが必要と考えるかという質問があったが、心臓以外の重要臓器に対する影響や生存率に対する影響について、今後検討する必要があると回答された。臨床の場では低血圧を呈することが多い敗血症に対して、実際に $\beta$ 遮断薬は安全に使用できるのかとの質問に対しては、循環血液量を評価して十分に補充したうえで、投与量を慎重に調節しながら使用する必要があると回答された。本論文では、esmolol投与により心機能障害の進行を抑制した機序として、TNF- $\alpha$ および $\beta$ 1レセプターのdown-regulation抑制の関与が示唆されるとしているが、直接的な因果関係があるといえるのだろうかという質問に対しては、今回の研究では直接的な因果関係を証明するまでには至っておらず、その機序についてはさらに検討する必要があると回答された。また、Esmolol-10群とEsmolol-20群とでは、心機能評価において差があるようだが、TNF- $\alpha$ と $\beta$ 1レセプターの評価では差がないのはどう考えるかとの質問においては、心機能評価における差については統計学的に有意ではないものの、明らかに心機能評価と、TNF- $\alpha$ および $\beta$ 1レセプターの評価の結果は異なる傾向を示している。Esmolol投与における心機能維持については、他の機序の関与についても考える必要があると回答された。

本研究では、敗血症に対する $\beta$ 遮断薬投与を臨床応用するにあたり、他の重要臓器や生存率に対する影響を検討する必要があるものの、酸素供給量増加を目的とした治療法から、重要臓器である心臓の酸素需要を減らし保護するという新しい治療の概念を示した点で、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 麻酔学 武田 純三

内科学 小川 聡 外科学 四津 良平

薬剤学 谷川原祐介

学力確認担当者: 池田 康夫、小川 聡

審査委員長: 小川 聡

試問日: 平成18年 1月16日