

総説 (教授就任記念講演)

周術期の血管機能保護戦略

川人伸次, 曾我朋宏, 八木秀介, 松下新悟, 谷洋江,
増矢幸子

徳島大学大学院医歯薬学研究部地域医療人材育成分野
(平成29年3月21日受付) (平成29年3月21日受理)

カリウムチャネルの重要性が再認識され, 詳細な研究が始まったのは比較的最近である。特に, カリウムチャネルの一つであるアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) 感受性カリウム (KATP) チャネルは心筋のみならず血管平滑筋細胞や膵臓β細胞にも存在し, 血管の緊張やインスリン分泌に関与する。血管平滑筋細胞のKATPチャネルは, 細胞膜電位に影響を与えるため血管の緊張制御因子の一つと考えられており, 冠動脈攣縮予防作用や麻酔薬の影響という観点から麻酔管理における重要性が注目されてきた。静脈麻酔薬や吸入麻酔薬が血管平滑筋細胞のKATPチャネルに及ぼす影響とその意義が解明されつつある。また, 麻酔薬のKATPチャネル活性に及ぼす影響は糖尿病や高血糖, 加齢により変化することもわかってきた。効果的な吸入麻酔薬の使用と厳格な血糖管理は周術期の血管機能保護に貢献する可能性がある。

はじめに

カリウムチャネルは, 血管平滑筋の膜電位と収縮性の制御に必要不可欠な役割を演じている。血管平滑筋には以下の4種類のカリウムチャネルが存在することが知られている: Kv 遺伝子ファミリーによってコード化される voltage-activated カリウムチャネル (Kv), slo 遺伝子による Ca^{2+} -activated カリウムチャネル (KCa), Kir2.0 による内向き整流カリウムチャネル (inwardly rectifying K^+ channel: Kir), Kir6.0 とスルフォニル尿素 (sulfonylurea: SUR) 受容体遺伝子によるアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) 感受性カリウム (KATP) チャネルである。血管平滑筋においては, カリウムチャネル活性は血管トーン変化に関与し, カリウムチャネ

ル活性を制御する因子は血管トーンと血管径, すなわち血管抵抗, 血流量, 血圧に大きな影響を及ぼす¹⁾。

KATPチャネルは最初心臓で発見されたが, その後, 膵臓β細胞, 脳, 骨格筋, 平滑筋, 腎を含む多くの組織と細胞に広く分布することがわかった²⁾。KATPチャネルは細胞内ATPにより阻害され, MgADPにより活性化される。KATPチャネルは, 細胞内アデニンヌクレオチド濃度の変化により膜電位を変化させることにより, 細胞の代謝状態に関連する。KATPチャネルは, 高血糖, 低血糖, 虚血, 低酸素などの特殊な代謝状態下でさまざまな組織の細胞反応性において重要な役割を演じると考えられている³⁾。

われわれは, 静脈麻酔薬や吸入麻酔薬が血管平滑筋細胞のKATPチャネルに及ぼす影響とその意義について研究してきた⁴⁾。また, 糖尿病や高血糖は周術期の心血管系合併症の重要な予測因子であり, 麻酔薬のKATPチャネル活性に及ぼす影響は糖尿病や高血糖, 加齢により変化することもわかってきた。本稿では, 血管平滑筋細胞のKATPチャネルを中心にKATPチャネルの生理学的特性・役割, 麻酔薬の影響を踏まえ, 強化インスリン療法を含む周術期の血管機能保護戦略を概説する。

KATPチャネルの特性と役割

〈血管機能におけるKATPチャネルの生理学的特性〉

・KATPチャネルの分子構造と生物学的特性

KATPチャネルは, SUR受容体とKirサブユニットから構成される。各サブユニットが四量体ずつ結合し, ヘテロ八量体を形成する。SURは膜17回, Kirは膜2回の貫通ドメインを持つ(図1)⁵⁾。KirはKir6.1およびKir6.2が, SURはSUR1, SUR2AおよびSUR2Bが存在し

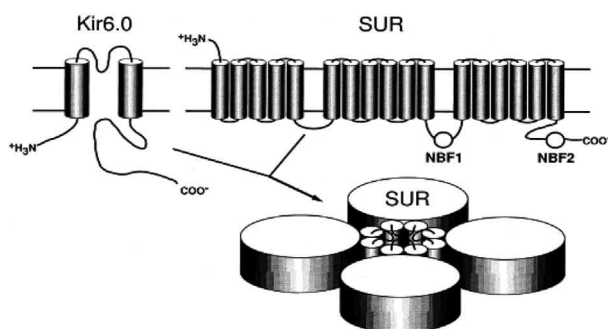


図1：KATPチャネルの分子構造（文献5より一部改変・引用）

て、細胞の種類によってそのサブユニットの組み合わせが異なる。この異なるサブユニットの組み合わせにより、同じ薬物でも KATP チャネルに及ぼす影響が組織によって異なってくる。再構成系の実験により、KATP チャネルのサブユニット構造は膵臓β細胞型と神経細胞型 (SUR1/Kir6.2)、心筋型 (SUR2A/Kir6.2)、平滑筋型 (SUR2B/Kir6.2) と血管平滑筋型 (SUR2B/Kir6.1) に分類されることがわかった。

野生型 KATP チャネルは、KATP チャネル開口薬とスルフォニル尿素に組織特異的の反応を示す⁶⁾。同様に、異なるタイプの KATP チャネルは、異なる ATP 感度と薬理学特性を示す。そのような KATP チャネルの組織特異的・生物学的特性の違いは、Kir と SUR サブユニットの異なる分子構造上の違いに起因している^{5,6)}。

・血管平滑筋 KATP チャネル

血管平滑筋において、KATP チャネル開口は細胞膜の過分極をもたらす、筋弛緩と血管拡張が起こる⁷⁾。この活性化はまた、虚血、低酸素、血管拡張性ショックといった病態生理学的変化が生じた組織においても重要な役割を演じている^{7,8)}。KATP チャネル・サブユニット欠損マウスを用いた生理学的研究により、血管 KATP チャネルの役割の更なる解明がなされた⁶⁾。特に、Kir6.1 と SUR2欠損マウスは、冠動脈攣縮とそれによる突然死の高い発生率が明らかとなり、血管平滑筋機能障害の事実が示された。このことより、血管 KATP チャネルは血管トーン調節、特に低酸素と虚血に反応する冠動脈において重要であることがわかった。

・内皮依存性血管拡張

血管内皮由来の一酸化窒素はいくつかの機序により血管平滑筋を弛緩させるが、その一つはカリウムチャネルの活性化である。KCa チャネルが主に関与するチャネ

ルであるという多くの報告があるが、一酸化窒素による KATP チャネルの活性化も重要な役割を演じる⁹⁾。KATP チャネル活性化の可能性のある細胞シグナリング経路として protein kinase A (PKA) 活性化の可能性はある。KATP チャネル活性化の可能性のあるもう一つの内皮因子は、いわゆる内皮依存性過分極因子 (EDHF) である。プロスタサイクリンは、主に KATP チャネル活性化を介し血管平滑筋を過分極して弛緩させる三つめの内皮因子である。

<血管機能におけるKATPチャネルの病態生理学的特性>

・虚血

短時間の虚血後に起こる冠循環¹⁰⁾と脳循環¹¹⁾の反応性血流増加は、KATP チャネルの活性化が原因である可能性がある。これは、再灌流期間のアデノシンの放出に、または、動脈の KATP チャネルが活性化する他の機序と関連がある可能性がある。In vivo 実験による軽度または重症冠動脈狭窄や冠動脈閉塞時に起こる小さい (<100 μm) 心外膜動脈の自己調節による血管拡張反応は、KATP チャネルの活性化が原因である可能性があることがわかった¹²⁾。

・低酸素血症

冠動脈、脳動脈および骨格筋動脈は、低酸素に反応して拡張する。低酸素誘発性血管拡張の機序は、KATP チャネルが関与している。Dautら⁷⁾は、摘出モルモット心臓において低酸素は著明な血管拡張を引き起こしたとし、その反応はグリベンクラミドで棄却されることを報告した。ジニトロフェノール、シアン化物または 2-デオキシグルコースのような代謝阻害剤は、この研究においてグリベンクラミドで抑制される血管拡張を誘発した。アデノシン自体は低酸素性血管拡張のメディエーターとは考えにくい。なぜなら、アデノシン受容体拮抗剤である 8-フェニルテオフィリンは外因性アデノシンに対する反応を阻害したが、低酸素反応性の拡張反応にほとんど影響を及ぼさなかったからである⁷⁾。したがって、ATP 産生は冠動脈平滑筋細胞で KATP チャネルを活性化させて血管拡張を引き起こすのに十分である可能性がある。

・高二酸化炭酸血症

炭素ガスは、脳血管に作用する血管拡張性物質の一つである¹³⁾。ウサギでは、グリベンクラミドが高炭酸ガス誘導性の脳動脈拡張反応を部分的に抑制することが明らかとなり、このことは、KATP チャネルが高炭酸ガス状態で部分的に脳血管拡張の一因となる可能性があるこ

とを示唆する¹⁴⁾。ラット大脳皮質微小動脈で、生理的レベルの穏やかな炭素ガス増加が著しい血管拡張をもたらすことが明らかにされ、それはグリベンクラミドによって完全に阻害されたが、イベリオトキシン (KCaチャネル阻害薬) では変化しなかった¹⁵⁾。これらの研究結果により、炭素ガス誘発性血管拡張反応はKATPチャネルを介することが示唆された。

・アシドーシス

冠循環¹⁶⁾と脳循環¹⁷⁾で、アシドーシスはグリベンクラミドにより拮抗されるpH依存性、しかし内皮細胞非依存性の血管拡張を誘発する。イヌ脳底動脈における研究により、高炭酸ガス血症に伴う細胞外アシドーシスはKATPチャネルを部分的に介する血管拡張を引き起こすことがわかった¹⁷⁾。冠動脈と脳動脈におけるこれらの報告により、病態生理学的刺激によって誘発される冠動脈および脳血管拡張にはKATPチャネルが関与していることが示された。

・酸化ストレス

活性酸素と酸化ストレスの役割は、血管生物学と病理学において興味ある領域である¹⁸⁾。酸化ストレスは、活性酸素と抗酸化物質の間のアンバランスと定義される。スーパーオキシドとヒドロキシラジカルを含む酸素由来のフリーラジカルは、一つ以上の不対電子を含んでいる活性酸素のサブグループである¹⁹⁾。血管内皮および平滑筋細胞における主なスーパーオキシド産生機序としては、ミトコンドリア、シクロオキシゲナーゼおよびリポキシ

ゲナーゼ、NADPH (nicotinamide dinucleotide phosphate) オキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼ、機能不全状態の一酸化窒素合成酵素がある^{19,20)}。これらの中で、NADPH オキシダーゼは、血管病理学的にスーパーオキシド産生に重要な役割を果たしていることを知られている^{20,21)}。血管で発現しているNADPH オキシダーゼには、NOX1, NOX2, NOX4とNOX5と4つのサブタイプがあり、酸素に電子を与えるスーパーオキシドを産生する(図2)²²⁾。

In vitro および in vivo 研究により、スーパーオキシドはモルモット心筋細胞でKATPチャネル開口を増加させるが^{23,24)}、脳血管ではこの活性を減少させること、そして過酸化水素とペルオキシナイトライトは、心筋と血管の両方においてKATPチャネル活性を増大させることがわかった。臨床濃度の静脈麻酔薬プロポフォールは、NOX2サブユニットp47phoxの細胞膜への移動を抑制してNADPH オキシダーゼ活性を減弱させ、動脈でスーパーオキシドを減少させることが示された²⁵⁻²⁷⁾。加えて、吸入麻酔薬イソフルランによる前処置は、高血糖に起因する酸化ストレス状態におかれたヒト大網動脈でKATPチャネル機能が維持されることも明らかになった²⁸⁾。

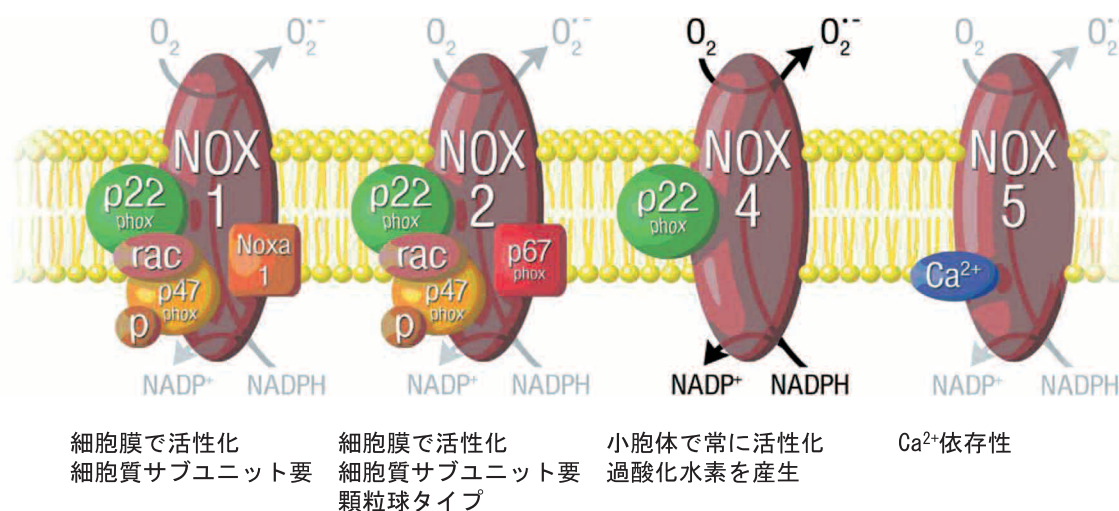


図2：血管に存在する各種NMDPH オキシダーゼ
(文献22より一部改変・引用)

血管平滑筋 KATP チャンネルに及ぼす麻酔薬の影響

< 静脈麻酔薬の影響 >

Kawano らは再構成 KATP チャンネルを用いた機能実験から、プロポフォールとチアミラールがともに再構成 KATP チャンネルの Kir6.2 サブユニットに作用してチャンネルを細胞膜の内側から直接的に抑制することを報告した²⁹⁾。しかしながら、ピナシジル (KATP チャンネル開口薬) によって活性化した再構成 SUR2B/Kir6.1 チャンネル電流に対しては、チアミラールは臨床使用濃度での抑制が認められたが、プロポフォールは有意な抑制効果を示さないという、静脈麻酔薬間で異なる反応が明らかとなった。各組織型の再構成 KATP チャンネル活性と単独で発現した Kir6.2 チャンネル活性に対する効果を比較検討することにより、この違いはそれぞれの麻酔薬の Kir サブファミリーに対する選択性の差によることが示唆された²⁹⁾。つまり、チアミラールは Kir6.1 および Kir6.2 チャンネル活性を同程度に抑制するのに対して、プロポフォールは Kir6.2 チャンネルのみ抑制し、Kir6.1 には影響を与えなかった。このことは、Kir6.1 と Kir6.2 の遺伝子の相同性は約 70% と非常に高いが、部位特異的変異導入 (site-directed mutagenesis study) によって特定したプロポフォールの Kir6.2 結合部位 (R31, K185) はいずれも Kir6.1 には存在しない部位であったことから確認された。

摘出ラット大動脈では、臨床使用濃度の静脈麻酔薬エトミデートは KATP チャンネル開口薬で誘導される血管

弛緩反応を抑制したが、ミダゾラムは抑制しなかった (図 3)³⁰⁾。パッチクランプ法により、これらの二つの麻酔薬の異なる作用は血管平滑筋 KATP チャンネル活性に及ぼす直接的な作用に基づくことがわかった。エトミデートは Kir6.0 サブユニットで KATP チャンネル活性を直接阻害したが、臨床的に関連した濃度のミダゾラムは KATP チャンネル活性に影響を及ぼさなかった³⁰⁾。また、われわれは鎮静、健忘、鎮痛、麻酔作用を期待して麻酔・集中治療領域で使用されている α^2 アドレナリン受容体アゴニスト：クロニジンがパッチクランプ実験で血管 KATP チャンネル活動を抑制することを報告した (図 4)³¹⁾。クロニジンは cell-attached 法と inside-out 法の両方で濃度依存性に野生型血管平滑筋 KATP チャンネル活性を抑制した。また、クロニジンはさまざまな再構成 KATP チャンネルも同程度に抑制した。同様の結果はデクスメデトミジンでも得られた³²⁾。

血管平滑筋細胞における KATP チャンネルに及ぼす静脈麻酔薬の抑制作用は臓器レベルでも検討されている。KATP チャンネル開口薬は摘出ラット大動脈で弛緩作用を示したが、チアミラール、プロポフォール、およびラセミ体ケタミンはその弛緩作用を抑制した^{33,34)}。さらに、ラセミ体ケタミンの抑制効果は、S (+) ケタミンでは認められなかったことにより、ケタミンの血管平滑筋 KATP チャンネル抑制効果には光学選択性が存在することも明らかとなった³⁴⁾。また、摘出イヌ肺動脈では、エトミデートおよびラセミ体ケタミンが抑制的に働くことが報告されている³⁵⁾。

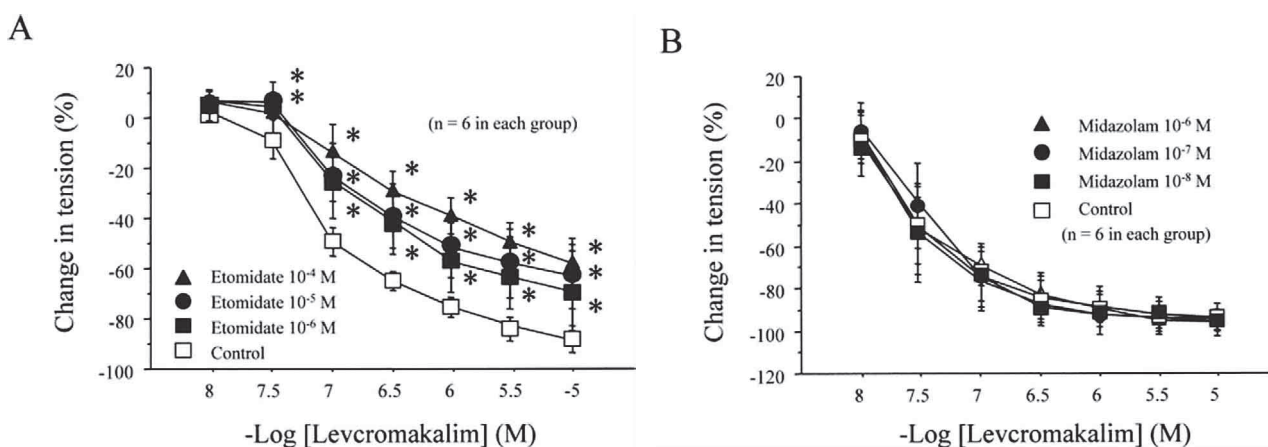


図 3：血管平滑筋細胞 KATP チャンネル活性に及ぼす静脈麻酔薬の影響
張力測定法によるエトミデート (A) とミダゾラム (B) の濃度反応曲線 (文献30より引用)

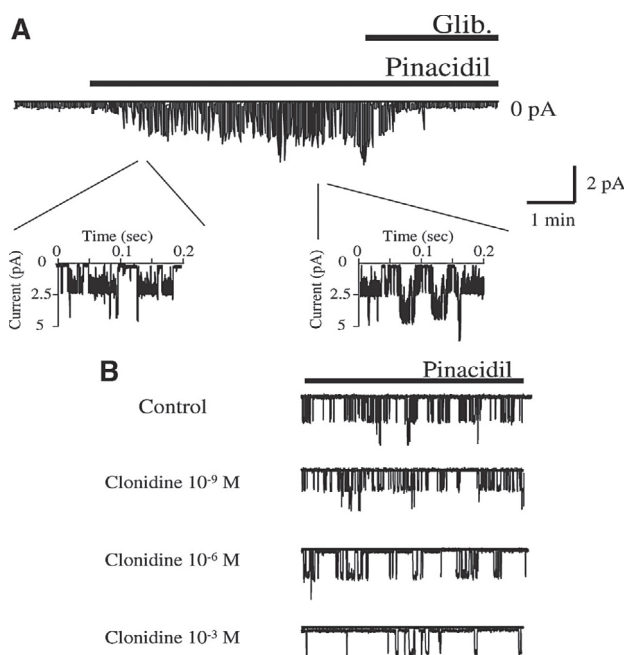


図4：血管平滑筋細胞 KATP チャンネル活性に及ぼすクロニジンの影響
cell-attached 法による単一 KATP チャンネル電流特性 (A) とクロニジンの影響 (B) (文献31より引用)

＜局所麻酔薬・抗不整脈薬の影響＞

ラットの内皮除去胸部大動脈リング標本での実験によると、リドカインはジルチアゼムによって弛緩した血管には影響を与えなかったが、KATP チャンネル開口薬（クロマカリウムとピナシジル）により弛緩した血管を収縮させた³⁶⁾。シベンゾリンもラット頸動脈において KATP チャンネルによる血管拡張を抑制した³⁷⁾。Kawano らは、局所麻酔薬のラセミ体プピバカイン、S (-) プピバカインおよびロピバカインの心血管系 KATP チャンネル (SUR2A/Kir6.2 チャンネルおよび SUR2B/Kir6.1 チャンネル) の活性化に対する影響を再構成系の機能実験で検討した³⁸⁾。すべての局所麻酔薬は、Kir サブユニットの細胞内開孔部領域に結合することにより、直接的に心血管系 KATP チャンネルを抑制することが明らかとなったが、ラセミ体プピバカインは、S (-) プピバカインおよびロピバカインと比較して約3倍の強さで抑制した。さらに、すべての局所麻酔薬において、SUR2A/Kir6.2 チャンネルの抑制作用は、SUR2B/Kir6.1 チャンネルの抑制に比較して約8倍強かった。これらの結果は、プピバカインおよびロピバカインの心血管系 KATP チャンネル抑制作用には、①光学選択性および、② KATP チャンネルに対

する組織選択性という二つの特徴が存在する可能性を示唆している。プピバカインの KATP チャンネルに対する光学選択的な作用は、KATP チャンネル開口薬による摘出ラット大動脈弛緩作用の抑制でも認められている³⁹⁾。以上の結果は、局所麻酔薬・抗不整脈は血管機能保護作用を有さない可能性を示唆している。

＜オピオイドの影響＞

オピオイドは、オピオイド受容体を介して心筋細胞の KATP チャンネル（細胞膜あるいはミトコンドリア内膜）を活性化することにより、薬理的プレコンディショニング作用を誘導する⁴⁰⁾。Cho らは、血管平滑筋細胞においてトラマドールはラット大動脈の KATP チャンネルを介する血管拡張反応を減弱させると報告している⁴¹⁾。しかしながら、オピオイドの血管平滑筋 KATP チャンネルに対する影響の詳細は、現時点ではまだ不明な点が多い。

＜吸入麻酔薬の影響＞

吸入麻酔薬の血管平滑筋 KATP チャンネルに及ぼす影響についての報告は少ないが、吸入麻酔薬は KATP チャンネルを活性化して冠動脈を弛緩させると考えられている⁴²⁾。さらに、吸入麻酔薬は PKA を介して血管平滑筋の KATP チャンネルを活性化し、そのことが吸入麻酔薬による過分極の作用機序の一部となっているとされる⁴³⁾。血管平滑筋 KATP チャンネルは血管の緊張、特に冠動脈の制御に重要な役割を演じている。また、KATP チャンネルの欠如は、冠動脈攣縮に関与することが報告⁴⁴⁾されており、これによる突然死に関与している可能性がある。Kokita らは、ラット平滑筋細胞で、イソフルランにより引き起こされる細胞膜の過分極がグリベンクラミド処置により抑制されると報告した⁴⁵⁾。このことは、イソフルランによる末梢血管拡張作用や冠動脈拡張作用に KCa チャンネルだけでなく、血管平滑筋 KATP チャンネルの活性化も関与している可能性を示唆している。その他、セボフルラン、デスフルランの直接的な冠動脈拡張作用も冠動脈 KATP チャンネルの活性化を介することが報告されている⁴⁶⁾。

吸入麻酔薬が血管平滑筋細胞の KATP チャンネルに及ぼす影響を詳細に検討した⁴⁷⁾。cell-attached 法によるパッチクランプでイソフルランを血管平滑筋細胞に暴露すると、約6分後から KATP チャンネルが開口したが、inside-out 法ではチャンネル開口は見られなかった。これ

は、イソフルランはKATPチャンネルを直接開口するのではなく、細胞内シグナル伝達を介して開口することを示唆する。次にcell-attached法によるパッチクランプで、protein kinase C (PKC)拮抗薬カルホスチンCおよびPKA拮抗薬Rp-cAMPSを前投与してイソフルランに暴露すると、カルホスチンCを前投与した時はイソフルランによるチャンネル開口が見られたが、Rp-cAMPSを前投与した時はチャンネル開口が消失した。これは、イソフルランによるKATPチャンネル開口はPKAが関与することを示している。

ラット大動脈リング標本を用いた張力測定の実験でも、イソフルランは濃度依存性に血管を弛緩し、その弛緩はPKA拮抗薬やKATPチャンネル拮抗薬の前処置でその効果は部分的に抑制されることがわかった⁴⁷⁾。これらの結果は、吸入麻酔薬による血管弛緩の作用機序はPKAおよびKATPチャンネルを介していることを示している。

周術期の厳格血糖管理の意義

<急性高血糖の弊害>

吸入麻酔薬による心筋保護効果は、糖尿病や高血糖⁴⁸⁾、加齢⁴⁹⁾で抑制されることが知られている。高血糖や加齢が吸入麻酔薬で誘発される血管平滑筋KATPチャンネル開口に及ぼす影響を検討したところ、イソフルラン暴露後、正常血糖値群ではKATPチャンネルは開口したが、高血糖群ではチャンネル開口が抑制された⁵⁰⁾。これらの結果は、血管平滑筋細胞のKATPチャンネルは高血糖でチャンネル開口が抑制されることを示唆している。高血糖でイソフルランによるKATPチャンネル開口が抑制される機序として、高血糖状態では細胞内でPKCの活性が起こっている可能性がある。また、吸入麻酔薬による血管平滑筋細胞のKATPチャンネル開口は、加齢によっても抑制される⁵¹⁾。加齢は吸入麻酔薬によるKATPチャンネル開口を抑制するが、その作用機序はKATPチャンネル自体によるものではなく、細胞伝達経路のPKAの活性の減弱によるものであることが考えられた。吸入麻酔薬によるKATPチャンネルを介した血管機能保護作用を最大限発揮させるには、周術期の厳格な血糖管理が不可欠であることが示唆された。

<周術期強化インスリン療法>

手術・外傷などの生体侵襲は全身性炎症反応を惹起し、急性反応として高血糖をもたらす。高血糖は急性・慢性

ともに周術期各種合併症の大きなリスク因子となる⁵²⁾。2001年にvan den BergheらがNew English Journal of Medicineに発表した集中治療室での厳格な血糖コントロールが長期予後を大きく左右するという報告⁵³⁾は、周術期の血糖管理方針に関して大きな転換をもたらした。1,548例の術後集中治療患者を、血糖値を80-100mg/dlに管理する強化インスリン療法群と血糖値を180-200mg/dlと通常レベルに管理する従来療法群に分け、生存率を比較したところ、強化インスリン療法群では、集中治療室および入院中の生存率が有意に改善したと報告した。周術期も含めた緊急時の適正血糖値は100mg/dl前後ではないかという指摘は大きな驚きを持って迎えられ、その後の論争のきっかけともなった。

しかしながら、周術期の血糖管理方針はこの数年間で考え方が大きく変わった。2009年のNICE-SUGAR study⁵⁴⁾をもって初期に推奨されていた強化インスリン療法の有効性が覆され、従来療法がスタンダードとなった。NICE-SUGAR studyは、6,022人の集中治療患者を対象に強化インスリン療法群(目標血糖値 81-108mg/dl)の90日死亡に対する効果を従来療法群(目標血糖値 144-180mg/dl)と比較した研究である。本研究では、強化インスリン療法群は28日死亡を有意でないが1.5%上昇させ(P=0.17)、90日死亡を2.6%有意に上昇させた(P=0.003)。更に、NICE-SUGAR studyの外科系の患者だけを抽出したサブグループ解析をしても、強化療法と従来治療で有意差はなかった。そして、この報告を基にガイドラインが書き換えられた経緯もある。

重症患者を対象とした血糖降下療法の有用性を検討する無作為化比較試験(Randomized Controlled Trial:RCT)が数多く施行され、それらの結果を統合するメタ解析が報告された。Friedrichらは、混合集中治療室で行われたRCTのサブグループ解析の結果を考慮してメタ解析を施行し、外科系集中治療患者でも(リスク比=0.85, P=0.11)、内科系集中治療患者でも(リスク比=1.02, P=0.61)、強化インスリン療法に死亡率低下作用がないことを示した⁵⁵⁾。その後もRCTは施行され、新しいところでは、冠動脈バイパス術(Coronary Artery Bypass Graft:CABG)を行った患者のトライアル(GLUCO-CABG trial)が20015年にDiabetes Careに発表されたが、やはりこの報告でも従来治療と強化療法の血糖管理には有意差は見いだせなかった⁵⁶⁾。

周術期血糖管理の目標血糖値に関しては、確定したものはないが、NICE-SUGAR trialで目標としたのが144-

180mg/dlであったので、各国のガイドラインでも目標血糖値はこの程度に設定されている。英国・アイルランド麻酔科医協会による手術予定の糖尿病患者に対する周術期血糖管理を定めた麻酔科医向けの新しいガイドライン⁵⁷⁾が2015年 Anaesthesia に掲載された。周術期強化インスリン療法に関して、今後は個々の症例での最適な目標血糖域の設定と施行期間などが議論の焦点となるであろう。また、平均血糖値より標準偏差や変動係数がより重要な予後因子となっているという報告もあり⁵⁸⁾、低い平均血糖値ではなく、変動の少ない血糖値コントロールが理想的である。高血糖、低血糖、血糖値変動の増加は、独立して成人重症患者における死亡リスクの増加と関連している⁵⁹⁾。目標血糖値論争は続いているものの、強化インスリン療法は救急・集中治療領域では定着したといえる。一方、手術中の血糖管理はその変動の大きさゆえに厳密な管理はしばしば困難であり、術中強化インスリン療法はまだ十分普及していない。われわれは手術患者において術後の血糖管理を容易にし、長期予後改善を図るには、まだエビデンスは少ないが最も大きな侵襲を受ける術中からの一貫した血糖管理が重要であると考えている。

<連続血糖管理システムを用いた周術期血糖管理>

周術期血糖管理を厳密に行うためには、頻回の血糖測定ときめ細かなインスリン投与量の微調整が必要となり、

労働負担が増加する。また、目標血糖値を低く設定すれば低血糖のリスクが増加する。周術期に厳密な血糖管理を行うためには、まず血糖値を確実にモニターする必要がある。そのためには、変動の激しい血糖値を間歇的測定で確実に捉えることは困難であり、連続血糖測定（皮下間質液または血液⁶⁰⁾で行う必要が生じる。次には、その血糖値に応じて適切なインスリンまたはグルコースが投与されねばならない。これらの要求に応えられる連続血糖管理システム⁶¹⁾が必要不可欠である。

われわれは2007年12月に手術室に closed-loop 型人工膵臓システム (STG-22TM, 日機装社) を導入し、侵襲の大きい手術を対象に術中強化インスリン療法を開始した⁶²⁻⁶⁵⁾。さらに2012年1月からは次世代型人工膵臓システム (STG-55TM, 日機装社) を導入した (図5)^{66,67)}。術中使用における人工膵臓の利点としては (1) 術中の連続モニタリングにより各種術式における典型的血糖変動パターンを把握できること, (2) 変動が大きい術中にもきめ細かな血糖管理が行えること, (3) 麻酔科医は血糖管理から開放され、他の術中管理に専念できること, などが挙げられる。われわれは、心臓血管外科手術^{62,63)}、肝移植術⁶⁴⁾、インスリン産生膵島細胞種切除術⁶⁵⁾、肝切除術⁶⁷⁾、等で、人工膵臓を使用した術中強化インスリン療法を施行し、変動の少ない厳格な術中血糖管理を行ってきた。

周術期の血管機能保護目的に、肝切除術を予定された患

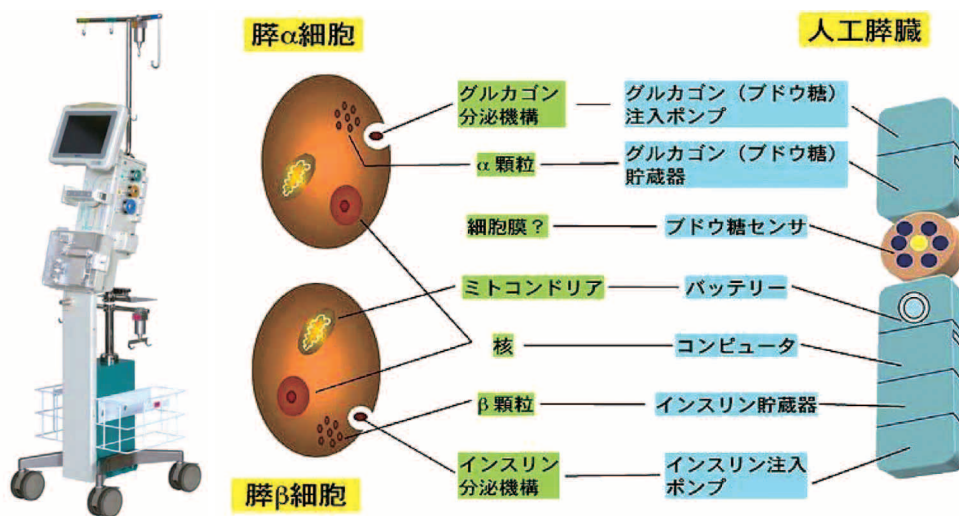


図5：人工膵臓のコンセプト (文献62より一部改変・引用)

者38例を対象に人工臓臓を使用して術中の血糖値を100-150mg/dLで管理した群 (Programmed insulin group: n=19) と従来のスライディングスケール法で血糖管理した群 (Manual insulin group: n=19) に分けて血清クレアチニン濃度を比較した。Programmed insulin group は Manual insulin group と比較して術後48時間後の血清クレアチニン濃度の上昇が有意に抑制され、術後急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) の予防につながる可能性が示唆された (図6)⁶⁷⁾。

まとめ

血管平滑筋 KATP チャンネルの生理学的・病態生理学的役割, KATP チャンネルを介する血管保護作用, またそれに及ぼす麻酔薬と周術期管理法 (特に血糖管理) の影響を述べた。血管平滑筋 KATP チャンネルの機能欠損や過剰活性は, それぞれに冠動脈攣縮や治療抵抗性低血圧を引き起こす危険性がある。したがって, チャンネル活性に影響を与える薬剤や麻酔薬を臨床で使用する際は, 病態生理学的特性を十分理解する必要がある。特に効果的な吸入麻酔薬の使用と厳格な血糖管理は周術期の血管機能保護に貢献する可能性を示唆している。しかし, その具体的な方法や臨床的意義については不明な点が多く, 今後の研究が待たれる。

文 献

- 1) Standen, N.B., Quayle, J.M.: K⁺ channel modulation in arterial smooth muscle. *Acta. Physiol. Scand.*, 164 : 549-557, 1998
- 2) Noma, A.: ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*, 305 : 147-148, 1983
- 3) Seino, S., Miki, T.: Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog. Biophys. Mol Biol.*, 81 : 133-176, 2003
- 4) Kawahito, S., Nakahata, K., Azma, T., Kuroda, Y., *et al.*: Protective effects of anesthetics on vascular function related to K⁺ channels. *Curr. Pharm. Des.*, 20 : 5727-5737, 2014
- 5) Fujita, A., Kurachi, Y.: Molecular aspects of ATP-sensitive K⁺ channels in the cardiovascular system and K⁺ channel openers. *Pharmacol. Ther.*, 85 : 39-53, 2000
- 6) Yokoshiki, H., Sunagawa, M., Seki, T., Sperelakis, N.: ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, 274 : C25-C37, 1998
- 7) Daut, J., Maier-Rudolph, W., von Beckerath, N., Mehrke, G., *et al.*: Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels.

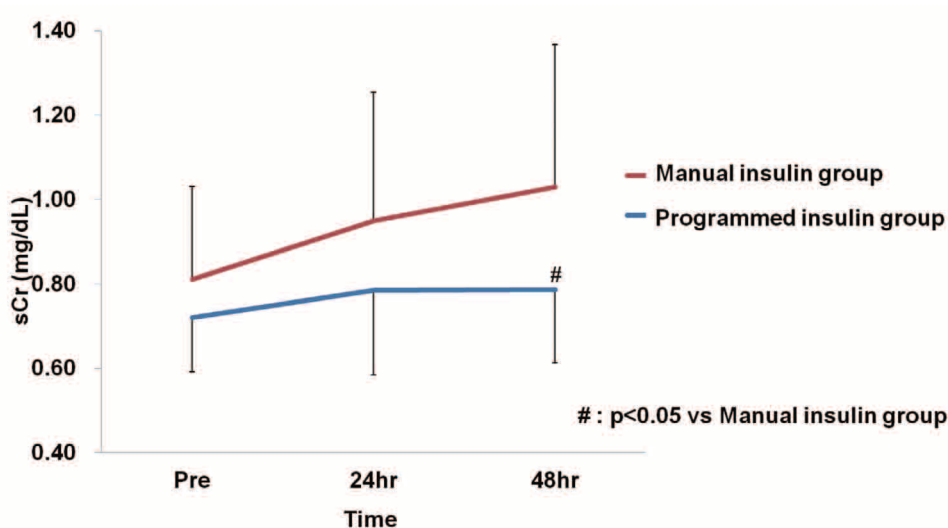


図6 : 周術期血清クレアチニン濃度の推移 (肝切除術)
(文献67より引用)

- Science, 247 : 1341-1344, 1990
- 8) Brayden, J.E. : Functional roles of K_{ATP} channels in vascular smooth muscle. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 29 : 312-316, 2002
 - 9) Murphy, M.E., Brayden, J. E. : Nitric oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP-sensitive potassium channels. J. Physiol., 486 : 47-58, 1995
 - 10) Kanatsuka, H., Sekiguchi, N., Sato, K., Akai, K., *et al.* : Microvascular sites and mechanisms responsible for reactive hyperemia in the coronary circulation of the beating canine heart. Circ. Res., 71 : 912-922, 1992
 - 11) Bari, F., Louis, T.M., Busija, D.W. : Effects of ischemia on cerebral arteriolar dilation to arterial hypoxia in piglets. Stroke, 29 : 222-227, 1998
 - 12) Komaru, T., Lamping, K.G., Eastham, C.L., Dellsperger, K.C. : Role of ATP-sensitive potassium channels in coronary microvascular autoregulatory response. Circ. Res., 69 : 1146-1151, 1991
 - 13) Kontos, H.A., Wei, E.P., Raper, A.J., Patterson, J.L., Jr. : Local mechanism of CO₂ action on cat pial arterioles. Stroke, 8 : 226-229, 1977
 - 14) Faraci, F.M., Breese, K.R., Heistad, D. D. : Cerebral vasodilation during hypercapnia : Role of glibenclamide-sensitive potassium channels and nitric oxide. Stroke, 25 : 1679-1683, 1994
 - 15) Nakahata, K., Kinoshita, H., Hirano, Y., Kimoto, Y., *et al.* : Mild hypercapnia induces vasodilation via adenosine triphosphate-sensitive K^+ channels in parenchymal microvessels of the rat cerebral cortex. Anesthesiology, 99 : 1333-1339, 2003
 - 16) Ishizaka, H., Kuo, L. : Acidosis-induced coronary arteriolar dilation is mediated by ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle. Circ. Res., 78 : 50-57, 1996
 - 17) Kinoshita, H., Katusic, Z.S. : Role of potassium channels in relaxations of isolated canine basilar arteries to acidosis. Stroke, 28 : 433-438, 1997
 - 18) Chrissobolis, S., Faraci, F. M. : The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular disease. Trends Mol. Med., 14 : 495-502, 2008
 - 19) Faraci, F.M. : Reactive oxygen species : influence on cerebral vascular tone. J. Appl. Physiol., 100 : 739-743, 2006
 - 20) Clempus, R.E., Griendling, K.K. : Reactive oxygen species signaling in vascular smooth muscle cells. Cardiovasc. Res., 71 : 216-225, 2006
 - 21) Bedard, K., Krause, K.H. : The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases : physiology and pathophysiology. Physiol. Rev., 87 : 245-313, 2007
 - 22) Schulz, E., Münzel, T. : NOX5, a new "radical" player in human atherosclerosis? J. Am. Coll. Cardiol., 52 : 1810-1812, 2008
 - 23) Goldhaber, J.I., Ji, S., Lamp, S.T., weiss, J.N. : Effects of exogenous free radicals on electromechanical function and metabolism in isolated rabbit and guinea pig ventricle. Implications for ischemia and reperfusion injury. J. Clin. Invest., 83 : 1800-1809, 1989
 - 24) Armstead, W.M. : Brain injury impairs ATP-sensitive K^+ channel function in piglet cerebral arteries. Stroke, 28 : 2273-2280, 1997
 - 25) Haba, M., Kinoshita, H., Matsuda, N., Azma, T., *et al.* : Beneficial effect of propofol on arterial adenosine triphosphate-sensitive K^+ channel function impaired by thromboxane. Anesthesiology, 111 : 279-286, 2009
 - 26) Nakahata, K., Kinoshita, H., Azma, T., Matsuda, N., *et al.* : Propofol restores brain microvascular function impaired by high glucose via the decrease in oxidative stress. Anesthesiology, 108 : 269-275, 2008
 - 27) Hama-Tomioka, K., Kinoshita, H., Azma, T., Nakahata, K., *et al.* : The role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in cerebral arteriolar constriction and the inhibitory effect of propofol. Anesth. Analg., 109 : 1935-1942, 2009
 - 28) Kinoshita, H., Matsuda, N., Iranami, H., Ogawa, K., *et al.* : Isoflurane pretreatment preserves adenosine triphosphate-sensitive K^+ channel function in the human artery exposed to oxidative stress caused by high glucose levels. Anesth. Analg., 115 : 54-61, 2012
 - 29) Kawano, T., Oshita, S., Takahashi, A., Tsutsumi, Y., *et al.* : Molecular mechanisms of the inhibitory effects of propofol and thiamylal on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. Anesthesiology, 100 : 338-346, 2004
 - 30) Nakamura, A., Kawahito, S., Kawano, T., Nazari, H.,

- et al.*: Differential effects of etomidate and midazolam on vascular adenosine triphosphate-sensitive potassium channels: isometric tension and patch clamp studies. *Anesthesiology*, **106** : 515-522, 2007
- 31) Kawahito, S., Kawano, T., Kitahata, H., Oto, J., *et al.*: Molecular mechanisms of the inhibitory effects of clonidine on vascular adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth. Analg.*, **113** : 1374-1380, 2011
- 32) Kawano, T., Yamazaki, F., Chi, H., Kawahito, S., *et al.*: Dexmedetomidine directly inhibits vascular ATP-sensitive potassium channels. *Life Sci.*, **90** : 272-277, 2012
- 33) Kinoshita, H., Ishida, K., Ishikawa, T.: Thiopental and propofol impair relaxation produced by ATP-sensitive potassium channel openers in the rat aorta. *Br. J. Anaesth.*, **81** : 766-770, 1998
- 34) Dojo, M., Kinoshita, H., Iranami, H., Nakahata, K., *et al.*: Ketamine stereoselectively affects vasorelaxation mediated by ATP-sensitive K⁺ channels in the rat aorta. *Anesthesiology*, **97** : 882-886, 2002
- 35) Sohn, J.T., Murray, P.A.: Inhibitory effects of etomidate and ketamine on adenosine triphosphate-sensitive potassium channel relaxation in canine pulmonary artery. *Anesthesiology*, **98** : 104-113, 2003
- 36) Kinoshita, H., Ishikawa, T., Hatano, Y.: Differential effects of lidocaine and mexiletine on relaxations to ATP-sensitive K⁺ channel openers in rat aortas. *Anesthesiology*, **90** : 1165-1170, 1999
- 37) Kinoshita, H., Iranami, H., Kimoto, Y., Dojo, M., *et al.*: Cibenzoline has an inhibitory effect on vasorelaxation mediated by adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels in the rat carotid artery. *Anesth. analg.*, **93** : 282-286, 2001
- 38) Kawano, T., Oshita, S., Takahashi, A., Tsutsumi, Y., *et al.*: Molecular mechanisms of the inhibitory effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Anesthesiology*, **101** : 390-398, 2004
- 39) Dojo, M., Kinoshita, H., Nakahata, K., Kimoto, Y., *et al.*: Effects of bupivacaine enantiomers and ropivacaine on vasorelaxation mediated by adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels in the rat aorta. *Anesthesiology*, **101** : 251-254, 2004
- 40) Schultz, J.E., Gross, G.J.: Opioids and cardioprotection. *Pharmacol. Ther.*, **89** : 123-137, 2001
- 41) Cho, H.C., Sohn, J.T., Park, K.E., Shin, I.W., *et al.*: Inhibitory effect of tramadol on vasorelaxation mediated by ATP-sensitive K⁺ channels in rat aorta. *Can. J. Anaesth.*, **54** : 453-460, 2007
- 42) Crystal, G.J., Gurevicius, J., Salem, M.R., Zhou, X.: Role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in coronary vasodilation by halothane, isoflurane and enflurane. *Anesthesiology*, **86** : 448-458, 1997
- 43) Stekiel, T.A., Contney, S.J., Kokita, N., Bosnjak, Z.J., *et al.*: Mechanisms of isoflurane-mediated hyperpolarization of vascular smooth muscle in chronically hypertensive and normotensive conditions. *Anesthesiology*, **94** : 496-506, 2001
- 44) Chutkow, W.A., Pu, J., Wheeler, M.T., Wada, T., *et al.*: Episodic coronary artery vasospasm and hypertension develop in the absence of Sur2 K_{ATP} channels. *J. Clin. Invest.*, **110** : 203-208, 2002
- 45) Kokita, N., Stekiel, T.A., Yamazaki, M., Bosnjak, Z.J., *et al.*: Potassium channel-mediated hyperpolarization of mesenteric vascular smooth muscle by isoflurane. *Anesthesiology*, **90** : 779-788, 1999
- 46) Crystal, G. J., Zhou, X., Gurevicius, J., Czinn, E. A., *et al.*: Direct coronary vasomotor effects of sevoflurane and desflurane in in situ canine hearts. *Anesthesiology*, **92** : 1103-1113, 2000
- 47) Tanaka, K., Kawano, T., Nakamura, A., Nazari, H., *et al.*: Isoflurane activates sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle cells: a role for protein kinase A. *Anesthesiology*, **106** : 984-991, 2007
- 48) Tanaka, K., Kehl, F., Gu, W., Krolikowski, J.G., *et al.*: Isoflurane-induced preconditioning is attenuated by diabetes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **282** : H2018-H2023, 2002
- 49) Mio, Y., Bienengraeber, M.W., Marinovic, J., Guttermann, D. D., *et al.*: Age-related attenuation of isoflurane preconditioning in human atrial cardiomyocytes: roles for mitochondrial respiration and sarcolemmal ade-

- nosine triphosphate-sensitive potassium channel activity. *Anesthesiology*, **108** : 612-620, 2008
- 50) Kawano, T., Tanaka, K., Mawatari, K., Oshita, S., *et al.* : Hyperglycemia impairs isoflurane-induced adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation in vascular smooth muscle cells. *Anesth. Analg.*, **106** : 858-864, 2008
- 51) Kawano, T., Tanaka, K., Chi, H., Kimura, M., *et al.* : Effects of aging on isoflurane-induced and protein kinase A-mediated activation of ATP-sensitive potassium channels in cultured rat aortic vascular smooth muscle cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **56** : 676-685, 2010
- 52) Kawahito, S., Kitahata, H., Oshita, S. : Problems associated with glucose toxicity : role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J. Gastroenterol.*, **15** : 4137-4142, 2009
- 53) van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., *et al.* : Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Eng. J. Med.*, **345** : 1359-1367, 2001
- 54) Finfer, S., Chittock, D.R., Su, S.Y., Blair, D., *et al.* : Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Eng. J. Med.*, **360** : 1283-1297, 2009
- 55) Friedrich, J.O., Chant, C., Adhikari, N.K. : Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? a reanalysis of meta-analytic data. *Crit. Care*, **14** : 324, 2010
- 56) Umpierrez, G., Cardona, S., Pasquel, F., Jacobs, S., *et al.* : Randomized-controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery : GLUCO-CABG trial. *Diabetes Care*, **38** : 1665-1672, 2015
- 57) Barker, P., Creasey, P.E., Dhatariya, K., Levy, N., *et al.* : Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015 : association of anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*, **70** : 1427-1440, 2015
- 58) Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., French, C.J., *et al.* : Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, **105** : 244-252, 2006
- 59) Krinsley, J.S., Preiser, J.C. : Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit. Care*, **19** : 179, 2015
- 60) Munekage, M., Yatabe, T., Sakaguchi, M., Kitagawa, H., *et al.* : Comparison of subcutaneous and intravenous continuous glucose monitoring accuracy in an operating room and an intensive care unit. *J. Artif. Organs*, **19** : 159-166, 2016
- 61) Hanazaki, K., Kitagawa, H., Yatabe, T., Munekage, M., *et al.* : Perioperative intensive insulin therapy using an artificial endocrine pancreas with closed-loop glycemic control system : the effects of no hypoglycemia. *Am. J. Surg.*, **207** : 935-941, 2014
- 62) Kawahito, S., Kitahata, H., Kitagawa, T., Oshita, S. : Intensive insulin therapy during cardiovascular surgery. *J. Med. Invest.*, **57** : 191-204, 2010
- 63) Kawahito, S., Higuchi, S., Mita, N., Kitagawa, T., *et al.* : Novel blood sampling methods of an artificial endocrine pancreas via the cardiopulmonary bypass circuit. *J. Artif. Organs*, **16** : 508-509, 2013
- 64) Okada, T., Kawahito, S., Mita, N., Matsuhisa, M., *et al.* : Usefulness of continuous blood glucose monitoring and control for patients undergoing liver transplantation. *J. Med. Invest.*, **60** : 205-212, 2013
- 65) Hirose, K., Kawahito, S., Mita, N., Takaishi, K., *et al.* : Usefulness of artificial endocrine pancreas during resection of insulinoma. *J. Med. Invest.*, **61** : 421-425, 2014
- 66) Kambe, N., Kawahito, S., Mita, N., Takaishi, K., *et al.* : Impact of newly developed, next-generation artificial endocrine pancreas. *J. Med. Invest.*, **62** : 41-44, 2015
- 67) Mita, N., Kawahito, S., Soga, T., Takaishi, K., *et al.* : Strict blood glucose control by an artificial endocrine pancreas during hepatectomy may prevent postoperative acute kidney injury. *J. Artif. Organs*, **20** : 76-83, 2017

Protective effects of anesthetics and perioperative managements on vascular function

Shinji Kawahito, Tomohiro Soga, Shusuke Yagi, Shingo Matsushita, Hiroe Tani, and Sachiko Masuya

Department of Community Medicine and Human Resource Development, Tokushima University Graduate School, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Potassium channels play an essential role in the membrane potential of arterial smooth muscle, and also in regulating contractile tone. Especially, in vascular smooth muscle, the opening of adenosine triphosphate (ATP)-sensitive potassium (K_{ATP}) channels leads to membrane hyperpolarization, resulting in muscle relaxation and vasodilation. This activation also plays a role in tissues during pathophysiologic events such as ischemia, hypoxia, and vasodilatory shock. In this review, we will describe the physiological and pathophysiological roles of vascular smooth muscle K_{ATP} channels in relation to the effects of anesthetics and perioperative managements. Although accumulated evidence suggests that many anesthetics and perioperative managements (especially, diabetes and hyperglycemia) modify the above function of K^+ channels as a metabolic sensor. Use of effective volatile anesthetics and the strict glycemic control may contribute to protect perioperative vascular function.

Key words : Vascular function, Anesthetics, K_{ATP} channel, Oxidative stress, Intensive insulin therapy