四国歯誌　23（2）：71～83，2011

総　　説

麻酔と周術期心筋虚血

北畑　　洋

キーワード：心筋虚血，麻酔薬，心筋保護，プレコンディショニング

Anesthetic Management and Perioperative Myocardial Ischemia

Hiroshi KITAHATA

Abstract：Prevention and adequate treatment of perioperative myocardial ischemia has been an important subject of anesthetic practice. Potent coronary vasodilators, including dipyridamole, have been shown to cause myocardial ischemia via a "coronary steal" mechanism, which is defined as marked redistribution of myocardial blood flow from ischemic to normal zones or from subendocardial to subepicardial areas during constant aortic perfusion pressure and heart rate. The hypothesis that inhalation agents, e.g., isoflurane and sevoflurane, may cause coronary steal in humans remained controversial. By using the myocardial contrast echocardiography, however, it was showed that sevoflurane did not cause transmural coronary steal or intercoronary steal in dogs with acute coronary artery stenosis and in patients with multivessel coronary artery disease.

Ischemic preconditioning, which is defined as previous exposure to transient cardiac ischemia, provides protection from subsequent myocardial infarction. Administration of volatile anesthetics including sevoflurane also improves myocardial function and reduces myocardial infarct size after ischemia-reperfusion in vitro and in vivo. This phenomenon is called anesthetic-induced preconditioning. Activation of mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium (K_{ATP}) channels and inhibition of the opening of the mitochondrial permeability pore, through multiple signaling pathways including protein kinase C, has been implicated as a pivotal mechanism mediating ischemic- and anesthetic-induced preconditioning.

Several prospective, randomized, clinical trials provided evidence that perioperative beta-adrenergic receptor blockade reduced postsurgical mortality in patients at risk for myocardial ischemia and infarction. Consequently the American Heart Association and American College of Cardiology issued the guidelines that made appropriate perioperative beta-adrenergic receptor blockade a standard of care.

In the heart, sublethal heat stress induces heat shock protein (Hsp) 70 synthesis. The resulting increased level of Hsp 70 has been shown to enhance myocardial tolerance to subsequent ischemia-reperfusion injury. It has been reported that administration of the anti-gastric ulcer drug geranylgeranylacetone (GGA) before ischemia induced Hsp 70 expression and resulted in myocardial protection against ischemia and reperfusion injury. This cardioprotective effect of GGA was negated by administration of 5-hydroxydecanoate. These results suggest that the mechanism of GGA-induced myocardial protection may involve mitochondrial K_{ATP} channels.

A more detailed knowledge of different mechanisms in myocardial protection can allow effective strategy of cardioprotection in perioperative anesthetic protocols.

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部歯科麻酔科学分野
Department of Dental Anesthesiology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

はじめに

虚血性心疾患やそのリスクを有する患者の周術期心合併症はいまだに発生率が高く，医療経済にとっても大きな問題である。麻酔中を含めた周術期心筋虚血の発生は術後心筋梗塞の大きな危険因子の一つであり[1]，患者の生命予後を大きく左右し，その予防と治療が重要な課題となる。麻酔薬および周術期管理方法と心筋虚血に関して，膨大な数の基礎・臨床研究が行われてきたが，近年，冠動脈疾患を有する非心臓手術患者において周術期の β_1 遮断薬投与が，術後長期にわたる死亡率や心合併症を減少させるエビデンスを持った研究成果により各種ガイドラインにおいても一つの方向性が得られようとしている[2-4]。また麻酔薬についても，揮発性吸入麻酔薬が先行虚血と同様の心筋保護作用を示すことが，多くの研究により示され，虚血性心疾患患者の麻酔管理における使用が推奨されるに至った[5]。本稿においては歴史的な変遷を踏まえながら，麻酔と周術期心筋虚血に関して概説する。

１．麻酔と心筋血流

1983年に Reiz ら[6] が，揮発性吸入麻酔薬イソフルランによる心筋血流分布異常と考えられる麻酔中の心筋虚血の臨床報告を行い，これ以後，虚血心におけるイソフルランの是否に関する多くの動物実験・臨床研究が行われた。また同じ揮発性吸入麻酔薬であるセボフルランやデスフルランなどの新しい吸入麻酔薬についても，臨床モデルにおいて冠盗血現象（coronary steal）を起こすかどうか，多くの議論を呼んだ。

【冠動脈の解剖と生理】

冠動脈は大動脈弁直上の上行大動脈バルサルバ（Valsalva）洞から右冠動脈と左冠動脈が起始し，左冠動脈は主幹部に続いて左前下行枝と回旋枝に分かれ，それぞれ心臓を灌流する。これら主要三枝は心外膜を走行しながら（conductive artery），心表面に沿って種々の枝を出し，心筋内にほぼ直角に入り細動脈となり，心外膜層から心内膜層を灌流し毛細血管に移行する。冠血流は心収縮期の高い心室内圧のため，他の臓器とは異なり主に拡張期に流入する。頻脈が心筋虚血にとって特に大きな問題になるのは，この冠血流の生理的特徴による。心拍数の増加は心筋の酸素需要を増加させるだけでなく，心周期の主に拡張期時間を短縮するため冠血流量の低下と，それにともなう酸素供給の減少をきたし，酸素需給バランスを二重に悪化させ心筋虚血を招く。また他の重要臓器と同様に心臓は通常状態では冠灌流圧が 60～140 mmHg と広い範囲で冠血流量が一定になる自動調節能を有している。この自動調節の限界点は心筋酸素需要の増減でシフトし，また冠動脈狭窄の存在などで大きく変化する。

【冠盗血現象】

まだ拡張予備力のある健常部位や心外膜側の冠血管が拡張することによって，虚血部位への血流が減少する現象を coronary steal という。有名な coronary steal についての Becker のモデルは[7] 左冠動脈前下行枝の末梢部を結紮し虚血領域を作成し，側副血行を供給する回旋枝や前下行枝中枢側を安静時の血流量が減少しない程度に狭窄する。このモデルにおいてジピリダモールのような細動脈を拡張する薬剤を投与すると，心拍数や体血圧を一定に保っても正常領域や狭窄領域の冠血管が拡張し，側副血行を供給する狭窄部末梢の灌流圧が低下する。この結果，正常領域や狭窄領域の血流量は増加するが虚血領域の血流量はさらに減少する，いわゆる horizontal steal（水平盗血）現象が起こる（図１）。Gross ら[8] は，coronary steal の４つのモデルを検討し，左冠動脈回旋枝の中枢部を強度狭窄したモデルでは，細動脈を拡張するクロモナール投与により狭窄領域の心外膜層血流量は増加するが心内膜層血流量は低下し，心内膜層／心外膜層血流量比が低下，経壁性の血流分配異常－ vertical steal（垂直盗血）が起こることを示した。

Steal-prone coronary anatomy とは Becker が示した動物実験モデルのように，１本の大きな冠動脈枝が100％閉塞し，その領域に適切な側副血行が供給されているが，側副血行路を供給する冠動脈にも狭窄が同時に存在するような場合である。全ての冠動脈疾患患者がこの解剖を有し coronary steal の危険性が高いわけではない。Coronary Artery Surgery Study の一部として16,249人の冠動脈造影の記録を調べた研究によると，冠動脈手術患者のうち23％がこの steal を起こしやすい構造を持っていた[9]。

【麻酔薬と冠盗血現象】

イソフルランの冠拡張作用はハロセンなどの揮発性吸入麻酔薬と比較して，より強力で自動調節能障害を引き起こすといわれている。Reiz ら[6] は21名の冠動脈疾患患者のうち10名でイソフルラン投与により心電図上 ST 変化と乳酸摂取率の減少を認め，coronary steal による心筋虚血が起こったと報告した。これを支持する研究として，steal を起こしやすいとされる多枝病変モデルにおいて側副血行依存領域の心筋血流量を他の吸入麻酔薬と比較し，イソフルランが減少させるという動物実験の報告が続いた[10, 11]。一方，十分な側副血行の発達があり拡張期血圧が保たれればイソフルランは steal を起こさないという報告[12] や，イソフルランは側副血行の心筋血流量を低下させないだけでなく冠血管抵抗へもあまり影響しないという反論も多く出された[13]。これらのイソフルランに関する相反する結論は，実験方法や測定方法の相違によるものであると思われる。アメリカ麻酔科学会での debate やいくつかの論説の結果を踏まえると，やはりイソフルランは他の吸入麻酔薬に比較して冠拡張作

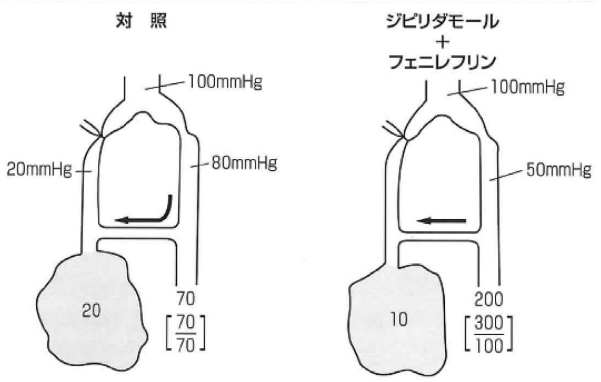

図１　冠盗血現象（coronary steal）の発生機序
大きな冠動脈枝を完全閉塞し，その領域に側副血行を供給する冠動脈にも狭窄を作成する。対照状態では虚血領域に側副血行を供給している狭窄部末梢の灌流圧は 80 mmHg あり，虚血領域（灰色の部分）の局所心筋血流量は 20 ml/min/100 g である。狭窄領域の局所心筋血流量は心外膜層も心内膜層も 70 ml/min/100 g と均等である。細動脈を拡張するジピリダモールを投与するとフェニレフリンで血圧を一定にしても，すでに最大限に拡張している虚血領域の冠血管は拡張せず，拡張予備力をもった狭窄領域末梢の細動脈が拡張し，側副血行路の灌流圧は 50 mmHg に低下する。そのため側副血行が減少し，虚血領域の局所心筋血流量は 10 ml/min/100 g に減少してしまう。一方,狭窄領域の局所心筋血流量は心外膜層（上段）が 300 ml/min/100 g，心内膜層（下段）が 100 ml/min/100 g と拡張予備力のより大きな心外膜層を主体に増加し，全体で 200 ml/min/100 g となる。

用が強く，ある条件下では steal を起こすと結論するべきであろう[14]。しかし臨床的には，イソフルラン麻酔中の心筋虚血発生の多くはイソフルランによる心拍数増加と血圧低下という血行動態への影響が大きく関与していると思われる。心筋酸素需給バランスを保つために頻脈と低血圧を防止するように管理することが重要であり，冠動脈疾患患者においても禁忌とはいえない。

イソフルランに比較して，セボフルランの冠循環に及ぼす影響に関する報告は少ない。しかしセボフルランもイソフルランと同様に冠血管抵抗を低下させ，冠血流の贅沢灌流を起こすという報告[15]があり，セボフルランも coronary steal を引き起こす危険性が危惧される。Kersten ら[16]は左冠動脈前下行枝を短時間，反復して閉塞することによって側副血行を促進させた steal-prone coronary anatomy をもった動物実験モデルを作成し，セボフルランの局所心筋血流分布に及ぼす影響を検討した。局所心筋血流量の測定にはマイクロスフェアー法が用いられたが，セボフルランは虚血領域における側副血行を減少させなかった。

【心筋コントラストエコー法】

臨床においてセボフルランやイソフルランが本当に coronary steal を起こすかどうか議論が続くのは，臨床モデルで局所心筋血流分布を直接測定するのが困難で，心臓の壁運動異常，心電図や肺動脈楔入圧波形の変化，血行動態などから心筋虚血が起こるかどうかという間接的な診断手法に限定されていたためである。一方，最近開発された心筋コントラストエコー法は非侵襲的に繰り返して人において局所心筋血流を評価することを可能にした。これは微小循環で塞栓を起こさない程度の大きさの気泡（5−15 μm）を含むコントラスト剤を左心系に注入し，その造影の程度から冠動脈灌流域の同定や局所心筋血流量の定量的評価を行う[17]。この心筋コントラストエコー法を用いて，セボフルランが coronary steal 現象を起こすかどうかを peak gray level を指標として，動物実験および冠動脈疾患患者において検討した[18]（図２）。左冠動脈回旋枝血流量が40％減少するように狭窄を加えた動物実験モデルにおいて，血圧を一定にしてもジピリダモール投与により狭窄領域の内層／外層比および狭窄領域／正常領域の比が有意に低下した。一方，動脈圧をほぼ一定に保った状態でセボフルランを吸入させると内層／外層比と狭窄領域／正常領域比の両者を逆に改善した。冠動脈バイパス術患者においても，セボフルランは最も狭窄程度の強い冠動脈灌流域の内層／外層比を変化させなかった。心筋コントラストエコー法を用いたこの研究では，セボフルランは水平，垂直方向，どちらの coronary steal も引き起こさなかった。

【まとめ】

イソフルランは他の吸入麻酔薬と比較して冠血管拡張作用が強く，一定の条件下では coronary steal を起こす危険性がある。セボフルランはイソフルランと比較して steal を起こす危険性はより低いと思われる。しかしジピリダモールなどの血管拡張薬と異なり，たとえセボフルランやイソフルランが steal を引き起こすとしても，同時に麻酔薬の特性として虚血心筋の酸素需要を減少させば酸素需給バランスの悪化は起こらない。臨床においてはこれらの吸入麻酔薬が，少なくとも酸素需給バランスの破綻をきたし心筋虚血を悪化させる可能性は低いと思われる。

2．麻酔とプレコンディショニング作用

先行する短時間の虚血により，心筋はそれに続く長時間の虚血に耐性を示し梗塞サイズを縮小する[19]。この現象は先行虚血（Ischemic preconditioning）と呼ばれ，アデノシン受容体や ATP 感受性 K チャネル（K_{ATP} チャネル）の活性化の関与が示唆されている[20-23]。先行虚血は術中の心筋梗塞による心臓死などに対する重要な自己防衛メ

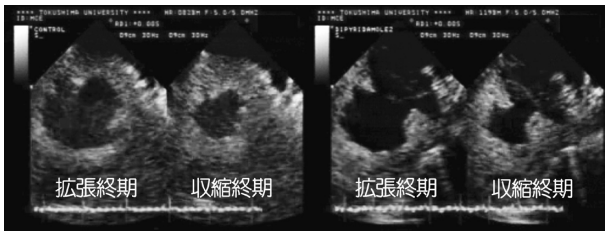

図２（A）　　図２（B）

図２　心筋コントラストエコー法
５％アルブミンを超音波撹拌，微小気泡を作成したコントラスト剤を冠動脈内に注入し，心筋造影を行った心外膜エコーによる左室短軸断面。（A）コントロールにおける心電図に同期させた左室拡張終期像と左室収縮終期像。（B）左冠動脈回旋枝の血流量が40％減少するように狭窄を加え，細動脈を拡張するジピリダモール静脈内投与後の心筋コントラスト像。狭窄を作成した左冠動脈回旋枝領域に著しい欠損がみられる。

カニズムの一つであり，虚血性心疾患患者の麻酔管理においても極めて重要な問題だと考えられる。

【先行虚血】

1986年に Murry ら[19] によって報告された先行虚血は，拍動心において長時間の虚血に先行する短時間の虚血が心筋細胞の耐性を生じ細胞死を減少させるというものである。この先行虚血はその後に続く持続的な虚血による心筋梗塞範囲を減少させ，心筋収縮機能を改善し，虚血後再灌流による不整脈に対して予防効果を有する[20, 22, 24]。この先行虚血－虚血プレコンディショニングと呼ばれる現象には，アデノシン A_1 受容体，protein kinase C や K_{ATP} チャネルの活性化の関与が示唆されている[20-23]。先行虚血の作用機序に関して Xu ら[25] は Langendorff 装置を用いたラットの摘出心モデルにおいて細胞内エネルギー代謝の観点から検討し，先行虚血による心仕事量の抑制がもたらす心筋酸素消費量の低下が心保護作用の主要因であるとした。この心筋酸素消費量の抑制作用は一酸化窒素合成阻害薬の投与により完全に消失することより，一酸化窒素がミトコンドリア電子伝達系を抑制することにより心筋エネルギー代謝を抑制すると推測した。しかし高カリウム液の灌流による心停止で心筋の機械的仕事を消失させても，先行虚血による心保護作用がみられることより心筋酸素消費量の低下以外の機序の関与が示唆された。

多くの研究がアデノシン受容体の先行虚血の心筋保護作用への関与を報告している。特に A_1，A_3 のサブタイプ受容体の役割が重要だと考えられている[20, 21]。しかし Yao ら[23] の報告では冠動脈閉塞の15分から60分前のアデノシン投与単独では心筋梗塞範囲を減少できなかった。また protein kinase C の刺激によっても先行虚血と同様の心筋保護作用が起こることから，protein kinase C も先行虚血のメカニズムに大きく関わっていると思われている[26]。K_{ATP} チャネルの拮抗薬である glyburide の投与が先行虚血による心筋梗塞範囲の減少作用を完全に消失させることなどから，先行虚血による心筋保護作用の主要な作用点は細胞膜およびミトコンドリア内膜の K_{ATP} チャネルの活性化による活動電位持続時間の短縮などにあると考えられている[21-24]。Liang ら[27] はニワトリ胚から培養した心室筋細胞において各種ブロッカーを用いて先行虚血の作用機序を検討した。アデノシン前投与は５分間の低酸素暴露，すなわち先行虚血と同程度にその後に続く長時間の低酸素暴露後の creatine kinase の放出と細胞死を減少させた。このアデノシンによる保護作用はアデノシン受容体ブロッカーである 8-sulfophenyltheophylline（8-SPT）投与および protein kinase C 阻害薬である chelerythrine または calphostin C 投与で完全に消失する。Protein kinase C 活性薬である phorbol 12-myristate 13-acetate（PMA）により誘導される長時間低酸素暴露後の creatine kinase の放出と細胞死の減少は，protein kinase C 阻害薬である chelerythrine または calphostin C 投与および K_{ATP} チャネルの拮抗薬である glibenclamide または 5-hydroxydecanoate（5-HD）の投与により完全にブロックされるが，アデノシン受容体ブロッカーである 8-SPT 投与ではブロックされなかった。これらの結果より先行虚血の作用機序の中で，細胞内シグナル経路としてアデノシン受容体の下流に protein kinase C が，そのさらに下流に K_{ATP} チャネルが存在すると考えられる。この様にアデノシン受容体の活性化に始まり，最終的に K_{ATP} チャネルの活性化に到達する先行虚血のもう一つのシグナル経路としてアデノシン受容体が細胞膜の Gi 蛋白とカップリングし K_{ATP} チャネルを活性化するという経路が考えられている[28]。近年では，プレコンディショニング作用のシグナル伝達経路の下流に関する研究が多く行われ，ミトコンドリアの permeability transition pore の開口を阻害することによるミトコンドリアの機能保持が重要であるとされている[29]。ミトコンドリア permeability transition pore は，ミトコンドリア内膜に存在する大きなコンダクタンスを持つ非特異的な pore であり，虚血再灌流において細胞死を決定する根本的な役割を果たしている[30]。プレコンディショニングによる phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3K) -Akt，p42/p44 extra-cellular signal-regulated kinases（Erk 1/2）経路の活性化は，血管内膜性一酸化窒素合成酵素（eNOS）のリン酸化により一酸化窒素産制を増加させる。結果的に一酸化窒素はミトコンドリア permeability transition pore の開口を阻害し，心筋保護作用を示す[31]（図３）。

また先行虚血には数時間で作用の消失する classical (early) ischemic preconditioning と24～48時間後に心保護

作用をあらわす delayed (late) ischemic preconditioning が存在することが報告され[32, 33]，これら先行虚血の異なる時相での心筋保護作用は機序が異なると思われる。

【麻酔薬プレコンディショニング】

揮発性吸入麻酔薬であるイソフルランにも先行虚血様の心筋保護作用（Anesthetic-induced preconditioning）があることが知られている[34, 35]。イヌを用いた in vivo 実験で 1MAC（最小肺胞内濃度）のイソフルランは気絶心筋の再灌流180分後には虚血領域の局所心筋収縮期短縮率をほぼ完全に回復させる。このイソフルランによる保護作用はアデノシン A_1 受容体の選択的拮抗薬である 8-cyclopentyl-1, 3, dipropylxanthine（DPCPX）投与により部分的に消失するが[35]，K_{ATP} チャネルブロッカーである glyburide 投与で完全に消失する[34]。イソフルランと先行虚血の心筋保護作用を比較したウサギやイヌを用いた梗塞実験においても，イソフルランは先行虚血と同程度に心筋保護作用を示し，30～60分間の冠動脈閉塞後の心筋梗塞範囲を有意に減少させる[36, 37]。この心筋梗塞範囲の減少作用はイソフルラン投与による血行動態変化に影響されず，また K_{ATP} チャネルブロッカーである glyburide 投与でやはり完全に消失する。これらの結果よりイソフルランは直接 K_{ATP} チャネルを活性化させることにより心筋保護作用を示すと推測される。特にミトコンドリアの選択的 K_{ATP} チャネルブロッカーである 5-HD がイソフルランによる心筋梗塞範囲の減少作用を完全に消失させることから，ミトコンドリア内膜の K_{ATP} チャネルの活性化が重要だと考えられている[38]。もう一つ興味深いことは，イソフルランは長時間の冠動脈閉塞の15～30分前に投与を中止しても心筋梗塞範囲の減少作用を有し，先行虚血と同様に memory phase が存在することである[36, 37]。

イソフルランと同じ揮発性吸入麻酔薬であるセボフルランもイソフルランと同様に K_{ATP} チャネルを介した心筋保護作用を持つことが報告されている[39, 40]。しかしセボフルランの場合，イソフルランと異なり冠動脈閉塞30分前に吸入を中止した時には心筋梗塞範囲の減少作用はみられず memory phase は存在しなかった[40]。この２つの麻酔薬の違いはセボフルランの血液ガス分配係数が小さいことより組織でのセボフルラン濃度の急速な低下が起こるためかもしれない。また両薬剤で心筋保護作用に違いがあるのかもしれない。

虚血再灌流時には大量の活性酸素群が発生し，細胞障害を引き起こす。しかし逆に揮発性吸入麻酔薬による刺激や先行虚血は少量の活性酸素群を一時的に発生させ，その少量の活性酸素群がプレコンディショニング作用のシグナル伝達経路の出発点となり，心筋保護作用を生み出すことが報告されている[41]（図３）。ウサギ虚血再灌流モデルにおいて活性酸素群のスカベンジャーを前処置すると，イソフルランによる心筋梗塞サイズの減少効果

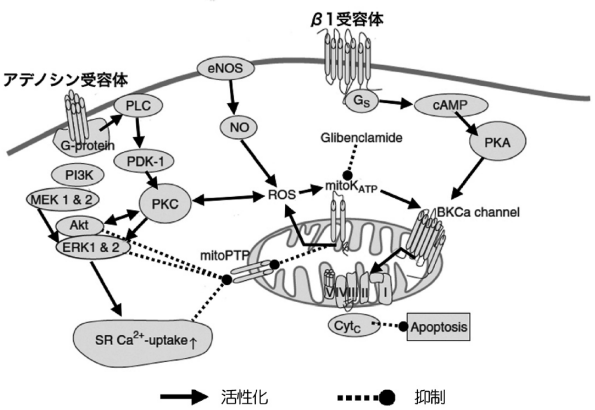

図３　先行虚血および麻酔薬プレコンディショニング作用のシグナル伝達経路

Akt=protein kinase B; BKCa channel=large conductance Ca^{2+}-sensitive K^+ channel; Cyt=cytochrome C; I, II, III, IV, V=mitochondrial respiratory chain; cAMP=cyclic adenosine monophosphate; eNOS=endothelial nitric oxide synthetase; ERK1=extracellular regulated kinase 1; GS=stimulatory G-protein; MEK 1=mitogen-activated protein kinase 1; mitoK_{ATP} channels=mitochondrial adenosine triphosphate sensitive potassium channels; mitoPTP=mitochondrial permeability transition pore; NO=nitric oxide; PDK-1=3-phosphoinositide-dependent kinase 1; PI3K=phosphoinositide 3-kinases; PKA=protein kinase A; PKC=protein kinase C; PLC=phospholipase C; ROS=reactive oxygen species; SR=sarcoplasmatic reticulum.

を減弱する[42]。イソルフラン投与は心筋虚血とは無関係にスーパーオキサイド形成を増加させ，また活性酸素群のスカベンジャーはイソフルランによる protein kinase C の細胞内移動を抑制する[43]。活性酸素群は protein kinase C や mitogen-activated protein kinase（MAPK）を活性化し，心筋プレコンディショニング作用における様々なシグナル伝達経路の調節性メディエータとして重要な役割を持つと考えられる。

揮発性吸入麻酔薬以外に，オピオイドにも先行虚血様のプレコンディショニング作用があることが報告されている。Liang ら[44] によるとニワトリ胚から培養した心室筋細胞においてモルヒネが濃度依存性に先行虚血様の心筋保護作用を示し，90分間の虚血後の creatine kinase の放出と細胞死を減少させる。この心筋保護作用は非選択的な K_{ATP} チャネルブロッカーである glibenclamide およびミトコンドリアの選択的 K_{ATP} チャネルブロッカーである 5-HD の両者で抑制される。このことからモルヒネも揮発性吸入麻酔薬と同様に K_{ATP} チャネル，特にミトコンドリアの K_{ATP} チャネル活性化を介して先行虚血様

の心筋保護作用をあらわすと考えられる。またモルヒネによる心筋保護作用はナロキソンだけでなくδ_1オピオイド受容体拮抗薬である7-benzylidenenaltrexone（BNTX）でブロックされることより，δオピオイド受容体，特にδ_1オピオイド受容体がK_{ATP}チャネルを介して先行虚血様の心筋保護作用を発現させると思われる。フェンタニルの先行虚血様の心保護作用に関する報告はみあたらないが，フェンタニルもオピオイド受容体のサブタイプであるδ受容体のアゴニストであり，モルヒネと同様に揮発性吸入麻酔薬セボフルランと同等の心筋保護作用を示すかもしれない。しかしオピオイド受容体には多くのサブタイプが存在し，ミトコンドリアのK_{ATP}チャネルにつながる細胞内の伝達システムは解明されていない。

【先行虚血と麻酔薬の相互作用】

先行虚血とイソフルランの相互作用を調べた研究では，先行虚血単独やイソフルラン単独と比較して両者を同時に施行しても血行動態のさらなる改善や心筋梗塞範囲の減少はみられず，先行虚血とイソフルランには相加的な効果はなかった[36, 45]。この要因は先行虚血および1MACイソフルラン吸入がそれぞれ単独で既に心筋保護効果を発揮する最大刺激に達していたためか，両者が同一な心筋保護の作用機序の活性に関与しているためと考えられた。一方，Yaoら[23]はアデノシンまたはK_{ATP}チャネルアゴニストであるbimakalimの単独投与は長時間の冠動脈閉塞後の心筋梗塞範囲を減少することができなかったが，アデノシンとbimakalimの同時投与は心筋梗塞範囲を有意に減少さることを報告した。Tollerら[40]の報告でも２分間の冠動脈閉塞１回だけの先行虚血単独または冠動脈閉塞30分前までのセボフルラン 1MAC吸入単独は，どちらも心筋梗塞減少効果がなかったが，両者の組み合わせは有意な心筋保護作用を示した。これらの報告より先行虚血と麻酔プレコンディショニングの両者の組み合わせは，心筋保護作用を増強させるかもしれない。

３．周術期管理とβ遮断薬

Manganoら[2]により冠動脈疾患を有する非心臓手術患者において周術期のβ_1遮断薬投与が，術後長期にわたる死亡率や心合併症を減少させることが報告された。その後，同グループのWallaceら[3]は予防的なβ_1遮断薬投与が術後１週間までの心筋虚血発生を有意に抑制し，２年後の死亡率を低下させることを報告した。続いてドブタミン負荷心エコーで陽性であったハイリスクの大血管手術患者においてβ_1遮断薬投与が術後30日間の心筋梗塞発生および死亡率を有意に減少させることが明らかにされた[4]。これらの無作為二重盲検法による研究のエビデンスにより，不安定狭心症や非ST上昇心筋梗塞などの急性冠症候群におけるβ遮断薬の使用はAmerican Heart AssociationのガイドラインにクラスⅠの有用と明記された[46]。心筋酸素消費量減少，交感神経緊張にともなう不整脈予防や心筋梗塞範囲の縮小効果などが得られ死亡率を減少させるため，急性心筋梗塞が疑われたり危険性が高い不安定狭心症の症例全てにβ受容体遮断薬を投与することを勧めている。また狭心症状のコントロールにβ遮断薬が必要な患者や症状のある不整脈，高血圧症患者に対してもクラスⅠの有用とされている。非心臓手術患者の周術期心血管評価のガイドラインでも血管手術を受けるハイリスク患者にはβ遮断薬の使用はクラスⅠ，未治療の高血圧症患者，冠動脈疾患患者においてもクラスⅡaとされており，その使用が推奨されている[5]。

このように冠動脈疾患患者に対するβ_1遮断薬投与の有用性は確立された[2-4]。その後も，多くの研究が周術期β遮断薬の有効性を検討し，その心保護作用が確認された。ところがβ遮断薬投与の大規模研究，The PeriOperative ISchemic Evaluation（POISE）研究において周術期β遮断薬は心筋梗塞発生および心臓管理を受ける率を低下させるが，徐脈，低血圧，脳卒中を増加させ，全体での死亡率を増加させてしまうことが報告された[47, 48]。この結果を受けてAmerican Heart Asscociationは周術期β遮断薬使用に関してのガイドラインの改訂を行い，周術期β遮断薬使用をより控えめな表現に改めた[49]。しかし最新の大規模臨床研究では，やはり周術期β遮断薬の投与は術後30日および１年の死亡率を有意に減少させ，β遮断薬の中断は死亡率を増加させることが明らかになった[50]（図４）。

【短時間作用型β_1遮断薬と心筋保護】

本邦で開発されたランジオロールは血中非特異的コリンエステラーゼ／肝カルボキシエステラーゼで分解され，血中半減期が3.5～4分で持続時間も11～18分と短い。またβ_1遮断作用がβ_2遮断作用と比較してin vivo（イヌ）で277倍，in vitroで251倍強いといわれている[51-53]。これに対して欧米で開発されたエスモロールは血球中エステラーゼで分解され，半減時間9.2分（ボーラス投与時は3.6分）持続時間11～22分で，β_1遮断作用／β_2遮断作用が20～112倍と報告されている[54-56]。ランジオロールはエスモロールと比較してもより短時間作用性でβ_1選択性も高い薬物であると考えられる。

β遮断薬は大規模コントロール研究で心合併症抑制の有用性を証明された唯一の薬剤であり，経口摂取が行えない周術期には短時間作用型β_1遮断薬の静脈内持続投与が有用と思われる。基礎研究ではこれら術中に使用可能な短時間作用型β_1遮断薬の心筋保護作用が証明されている。イヌを用いた開胸，冠動脈閉塞実験でエスモロールは冠動脈閉塞領域の局所心筋内層／外層血流量比を維持し，乳酸産生を抑制した[57]。Geisslerら[58]はイヌの人工心肺モデルを用いて，２時間の左冠動脈前下行枝閉塞後，再灌流開始時に大動脈クロスクランプし血液とエスモロールを投与すると心筋梗塞範囲が減少することを報

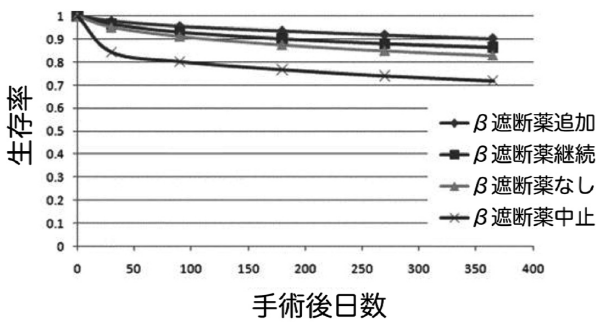

図4　周術期β受容体遮断薬の使用方法の違いによる各群の患者におけるカプランマイヤー生存率曲線
周術期にβ遮断薬を中止すると，生存率が有意に低下する（参考文献50より）。

告した。やはりイヌにおいて虚血後に冠動脈バイパス術を施行するという臨床を模した人工心肺を用いた実験モデルで，エスモロールは左室収縮および拡張機能を改善しアデニールシクラーゼ活性を増強した[59]。これはカテコラミン過剰によるβ受容体脱感作を防止することが心筋保護の機序の一つと考えられた。ランジオロールに関する研究は少ないが，Yasuda ら[60] はラット灌流心実験において心停止液内にランジオロールを投与することで虚血後の心機能が回復することを，至適量は 2.5 mmol/l であり，それ以上の投与量では逆に心機能を抑制することを報告した。エスモロールおよびプロプラノロールと比較したモルモットによる灌流心実験において，ランジオロール予防投与による虚血再灌流後の心機能回復はエスモロールと同程度であり，100 μM では虚血前心機能の抑制もなかった[61]。

エスモロールに限定されるが短時間作用型β_1遮断薬の心筋保護作用に関する臨床研究も欧米を中心になされてきた。Raby ら[62] は術前24時間のホルター心電図で虚血変化があった血管手術患者において，術後48時間エスモロールを投与して心拍数を術前心筋虚血発生閾値の20％低くコントロールすることにより心筋虚血発生が抑制されることを報告した。冠動脈バイパス術後 5～6 時間で抜管時に，エスモロールを投与し心拍数を 55～75 beats/min にコントロールすると心筋虚血発生を抑制した[63]。一方，Neustein ら[64] によると冠動脈再建術患者にエスモロール 1 mg/kg ボーラス投与し，100 μg/kg/min で術中持続投与を行っても，心拍数等の血行動態に差がなく体外循環開始までの術中心筋虚血発生にも有意差がみられなかった。腹部大動脈手術患者の心拍数を麻酔導入から48時間後までエスモロール 50～400 μg/kg/min 投与により 80 beats/min または 110 beats/min 以下にコントロールしても心筋虚血発生に群間で有意差が認められなかった[65]。冠動脈疾患を有する膝関節全置換術患者に術後18～24時間後まで心拍数が 80 beats/min 以下になるようエスモロールを予防投与し，次の48時間メトプロロールを投与してもホルター心電図による全体の心筋虚血，心筋梗塞，心合併症発生は有意差がなかった[66]。

以上のように経口摂取できない術中には短時間作用型β_1遮断薬の静脈内投与が有用と思われ，短時間作用型β_1遮断薬の心筋保護作用は動物実験および一部の術後患者における臨床研究で証明されている。しかし臨床において短時間作用型β_1遮断薬の術中投与による心筋保護作用を検討した報告は全てネガティブデータに終わり，その心筋保護作用を示すことはできていない[64-66]。

【麻酔薬とβ遮断薬】

前章で述べたように揮発性吸入麻酔薬やオピオイドにも先行虚血様の心筋保護作用があり，アデノシン受容体やミトコンドリアK_{ATP}チャネルを介した作用だと考えられている。しかしパッチクランプ法を用いた研究において静脈麻酔薬チアミラールおよびプロポフォールが濃度依存性にK_{ATP}チャネルを直接阻害すること，プロポフォールはミトコンドリア酸化作用も濃度依存性に阻害することが明らかになった[67, 68]。一方，ケタミンもK_{ATP}チャネル活性を抑制するが，その作用は光学選択性で主にスルフォニル尿素受容体を介することが示された[69]。このように心筋保護作用に大きな役割を果たすK_{ATP}チャネルに及ぼす影響は麻酔薬により全く異なる。このため短時間作用型β_1遮断薬による心筋保護作用に関する過去の研究において麻酔方法が大きく影響していたことが強く示唆される。この観点から見直すと短時間作用型β_1遮断薬の心筋保護作用が証明された基礎研究は，Sidi の[57] 研究を除いて *in vitro* 実験かαクロラロースやバルビタールなどの心筋保護作用を持たない麻酔薬を用いた *in vivo* 実験である[58-61]。臨床研究で短時間作用型β_1遮断薬の心筋保護作用を示すことができたのは，麻酔を行っていない術後患者における研究だけである[62, 63]。これらの結果より，短時間作用型β_1遮断薬の術中投与による心筋保護作用が過去の臨床研究において認められなかったのは，揮発性吸入麻酔薬などによる先行虚血様の心筋保護作用により短時間作用型β_1遮断薬の心筋保護作用がマスクされてしまったのではないかと考えられる。

欧米と比較して日本では内科領域においてもβ遮断薬の使用頻度が低いことが指摘されている。しかし短時間作用型β_1遮断薬の心筋保護作用が確認され，臨床において揮発性吸入麻酔薬下でさらにその保護作用が増強されることが明らかになれば，ハイリスク患者において周術期心筋虚血や心筋梗塞に対する予防的な術中投与が臨床応用可能になると思われる。

4．ストレス蛋白質と心筋保護

熱ショック等の様々な生理学的ストレスは，ストレス蛋白質（熱ショック蛋白質）と呼ばれる蛋白の多重遺伝子族の合成を誘導する。ストレス蛋白質は，他の蛋白質

合成が阻害されるような炎症や虚血・再灌流などの組織障害時に誘導される蛋白質で分子シャペロンとして機能する。細胞障害により変性した蛋白質の疎水部分に結合し，修復可能な変性中間体の再折りたたみを行ったり，修復不可能な蛋白質の分解処理を補助し異常蛋白質の細胞内蓄積を防ぐように調節を行う[70]。熱ショック蛋白質（heat shock protein: Hsp）には代表的な分子量 72 kDa の Hsp 72 を含む Hsp 70 ファミリーやステロイド受容体と結合する Hsp 90 を含む Hsp 90 ファミリー，ミトコンドリアのシャペロニンである Hsp 60 を含む Hsp 60 ファミリー，Hsp 40，Hsp 27 などが知られている。

熱ショックもしくはストレス反応によりストレス蛋白質は増加するが，心臓においてこの反応を制御する分子メカニズムは明らかではない。熱ショック遺伝子の制御は transcription activator である熱ショック因子（heat shock factor: HSF）が活性化されることによる転写レベルを介する。様々なストレス下で，活性化した HSF 1 は三量体を形成し，核内へ移行後 DNA との結合能力を獲得し，熱ショック遺伝子の転写を誘導する。HSF は，すべての熱ショック遺伝子の上流に存在し，熱ショック遺伝子の転写を誘導する熱ショックエレメント（heat shock element: HSE）に結合する[71]。心臓の虚血再灌流が HSF 1 を活性化し Hsp 70 および Hsp 90 に関する m RNA を誘導することが報告されている[72]。さらに虚血再灌流は free radical を産生するが，この虚血再灌流により産生された活性酸素群が虚血再灌流心において HSF 1の DNA 結合活性を誘導し，Hsp 70 および Hsp 90 の mRNA の蓄積に重要な役割をもつことが明らかにされた[73]。

ストレス蛋白質は，数時間で作用の消失する classical ischemic preconditioning とは機序が異なると考えられる 24～48時間後に心保護作用をあらわす delayed ischemic preconditioning への関与が示唆されている。ラットに全身性の熱ショックを負荷してストレス蛋白質を心臓に過剰発現させた後，冠動脈閉塞により心筋梗塞を作成すると，コントロール群に比べ梗塞部位が有意に縮小されることが報告された[74, 75]。特に Hsp 70 の誘導の程度は梗塞部位の大きさに逆相関することが示された。また遺伝子導入により Hsp 70 を過剰発現させたラットにおいて，虚血再灌流後の心筋梗塞サイズが減少した[76]。Hsp による心筋保護作用の機序には，心筋細胞アポトーシス経路への関与が考えられる。Hsp 70 は caspase-9 と apoptotic-protease-activating factor 1（Apaf-1）ドメインにおいて競合し，Apaf-1 のオリゴマー化を阻害することにより，機能的アポプトソーム形成を防止する[77]。これらの報告からストレス蛋白質を心筋虚血前に誘導すると虚血による心筋細胞の壊死を軽減し，再灌流障害を抑制することにより患者の予後を改善する可能性が示唆される。しかし臨床において患者に熱ショックを与え，ストレス蛋白質を誘導することは非現実的である。

一方，胃炎・胃潰瘍治療薬として日本で開発され使用されてきた geranylgeranylacetone（GGA）が胃粘膜細胞に対してストレス蛋白質を誘導する作用を有することが報告された[78]。GGA によるストレス蛋白質誘導を介した細胞保護作用は肝臓でも認められ，さらにラットにおいて GGA 経口投与は心筋における Hsp 70 発現を増強し，心筋虚血後の心機能を改善することが報告された[79]。また GGA の経口投与が protein kinase C 活性化を通して Hsp 70 誘導し，ラット摘出灌流心において心筋虚血後の心機能を改善することが示された[80]。

ウサギを用いた *in vivo* 虚血再灌流モデルにおいて，心筋虚血24時間前の GGA 静脈内投与は Hsp 70 誘導を増強し，心筋梗塞範囲を有意に縮小した[81]（図５）。この GGA による心筋保護作用はミトコンドリア K_{ATP} チャネルブロッカー投与により抑制された。これは先行虚血や麻酔薬によるプレコンディショニング作用と同様に，ミトコンドリア K_{ATP} チャネル開口が GGA により誘導された Hsp 70 の心筋保護作用に関与していることを示唆する。プレコンディショニング作用の細胞内シグナル経路がアデノシン受容体，protein kinase C，心筋細胞膜およびミトコンドリア K_{ATP} チャネルと続き，ミトコンドリアの K_{ATP} チャネル開口の増強や permeability transition

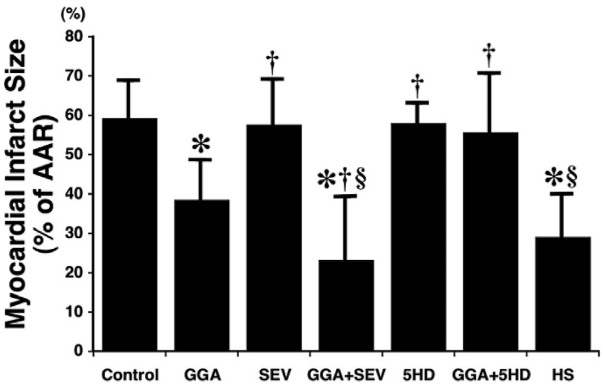

図５　ウサギ虚血再灌流モデルにおける心筋梗塞サイズの比較
心筋虚血24時間前の GGA 静脈内投与はストレス蛋白質誘導を増強し，心筋梗塞範囲を有意に縮小した。この GGA による心筋保護作用はミトコンドリア K_{ATP} チャネルブロッカー投与により抑制された。また単独では心筋保護作用を示さない低濃度 0.5 MAC セボフルラン吸入（冠動脈閉塞60分前から30分前まで）により，GGA の心筋保護作用はさらに増強された。
GGA=geranylgeranylacetone; SEV=sevoflurane; 5HD=sodium 5-hydroxydecanoate; HS=heat stress; AAR=area at risk.
Data are means ± SD. *P < 0.05 vs. Control Group. † P < 0.05 vs. GGA Group. § P < 0.05 vs. SEV Group.

pore 開口の阻害を介したミトコンドリアの機能保持が end effecter であるように，GGA により産生された Hsp も虚血再灌流によるミトコンドリア K_{ATP} チャネル開口を増強することにより心筋保護作用を示すと考えられる。また GGA の心筋保護作用は冠動脈閉塞60分前から30分前までの 0.5 MAC セボフルラン吸入，単独では心筋保護作用を示さない低濃度吸入により増強された。GGA 投与により誘導された Hsp とセボフルランの組み合わせにより，ミトコンドリア機能がさらに維持されたために心筋保護作用の増強が見られたと思われる。

既に GGA は胃炎・胃潰瘍治療薬として安全に使用されてきた実績があるため，今後 GGA の投与量，投与時期，投与経路等を検討することにより，心筋保護薬として臨床応用の可能性があると思われる。

5．まとめ

手術，外科的処置や麻酔による侵襲は患者の循環動態を大きく変化させ，虚血性心疾患のリスクを有する患者の周術期心合併症の危険性を増加させる。周術期心筋虚血予防は，患者予後を左右する重要な課題である。先行する短時間の虚血により，心筋はそれに続く長時間の虚血に耐性を示し梗塞サイズを縮小する。この先行虚血と同様の心筋保護作用が揮発性吸入麻酔薬にもあることが多くの動物実験で報告されている。しかし臨床研究においては揮発性吸入麻酔薬が心筋虚血マーカーを低下させる報告が散見されるが，患者の心筋梗塞発生や死亡率に関するエビデンスは得られていない。これは麻酔薬によるプレコンディショニング作用が加齢や糖尿病で減弱することが知られており，臨床においては心筋虚血のリスク患者に高齢者や糖尿病合併患者が多く含まれており，プレコンディショニングによる心筋保護効果が減弱されることが一因だと思われる。このため周術期の心筋虚血を防ぐためには，心筋酸素需給バランスを維持する血行動態管理とともに，本論文で紹介した複数の心筋保護戦略を組み合わせることが有効だと考えられる。

参考文献

1）Mangano DT, Wong MG, London MJ, Tubau JF, Rapp JA, The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac Surgery-II: Incidence and severity during the 1st week after surgery. J Am Coll Cardiol 17, 851-857 (1991)

2）Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 335, 1713-1720 (1996)

3）Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT: Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. Anesthesiology 88, 7-17 (1998)

4）Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. N Engl J Med 341, 1789-1794 (1999)

5）Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. J Am Coll Cardiol 50, e159-241 (2007)

6）Reiz S, Bafors E, Sorenson MB, Ariola S, Friedman A, Truedsson H: Isoflurane-A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. Anesthesiology 59, 91-97 (1983)

7）Becker LC: Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. Circulation 57:1103-1110 (1978)

8）Gross GJ, Warltier DC: Coronary steal in four models of single or multiple vessel obstruction in dogs. Am J Cardiol 48, 84-92 (1981)

9）Buffington CW, Davis KB, Gillispie S, Pettinger M: The prevalence of steal-prone coronary anatomy in patients with coronary artery disease: An analysis of the coronary artery surgery study registry. Anesthesiology 69, 721-727 (1988)

10）Buffington CW, Romson JL, Levine A, Duttlinger NC, Huang AH: Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. Anesthesiology 66, 280-292 (1987)

11）Priebe HJ: Isoflurane causes more severe regional

myocardial dysfunction than halothane in dogs with a critical coronary artery stenosis. Anesthesiology 69, 72-83 (1988)

12) Hartman JC, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC: Alterations in collateral blood flow produced by isoflurane in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery disease. Anesthesiology 74, 120-133 (1991)

13) Cason BA, Verrier ED, London MJ, Mangano DT, Hickey RF: Effects of isoflurane and halothane on coronary vascular resistance and collateral myocardial blood flow: Their capacity to induce coronary steal. Anesthesiology 67, 665-675 (1987)

14) Becker LC: Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease? Anesthesiology 66, 259-261 (1987)

15) Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG: Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 72, 659-662 (1990)

16) Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC: Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. Anesthesiology 81, 995-1004 (1994)

17) Rovai D, Lombardi M, Distante A, L'Abbate A: Myocardial perfusion by contrast echocardiography: From off-line processing to radio frequency analysis. Circulation 83 [suppl III], III-97-III-103 (1991)

18) Kitahata H, Kawahito S, Nozaki J, Kimura H, Tanaka K, Kitagawa T, Oshita S: Effects of sevoflurane on regional myocardial blood flow distribution: Quantification with myocardial contrast echocardiography. Anesthesiology 90, 1436-1445 (1999)

19) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 74, 1124-1136 (1986)

20) Auchampach JA, Gross GJ: Adenosine A_1 receptors, K_{ATP} channels, and ischemic preconditioning in dogs. Am J Physiol 264, H1327-336 (1993)

21) Grover GJ, Sleph PG, Dzwonczyk S: Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interaction with adenosine A_1-receptors. Circulation 86, 1310-1316 (1992)

22) Van Winkle DM, Chien GL, Wolff RA, Soifer BE, Kuzume K, Davis RF: Cardioprotection provided by adenosine receptor activation is abolished by blockade of the K_{ATP} channel. Am J Physiol 266, H829-839 (1994)

23) Yao Z, Mizumura T, Mei DA, Gross GJ: K_{ATP} channels and memory of ischemic preconditioning in dogs: synergism between adenosine and K_{ATP} channels. Am J Physiol 272, H334-342 (1997)

24) Gross GJ, Auchampach JA: Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. Circ Res 70, 223-233 (1992)

25) Xu ZL, Endoh H, Ishihata A, Takahashi E, Doi K: Effect of ischemic preconditioning on myocardial oxygen consumption during ischemia. J Mol Cell Cardiol 30, 2165-2174 (1998)

26) Liu Y, Ytrehus K, Downey JM: Evidence that translocation of protein kinase C is a key event during ischemic preconditioning of rabbit myocardium. J Mol Cell Cardiol 26, 661-668 (1994)

27) Liang BT: Protein kinase C-mediated preconditioning of cardiac myocytes: role of adenosine receptor and K_{ATP} channel. Am J Physiol 273, H847-853 (1997)

28) Kirsch GE, Codina J, Birnbaumer L, Brown AM: Coupling of ATP-sensitive K^+ channels to A_1 receptors by G proteins in rat ventricular myocytes. Am J Physiol 259, H820-826 (1990)

29) Hausenloy DJ, Yellon DM: New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. Cardiovasc Res 61, 448–460 (2004)

30) Hunter DR, Haworth RA: The Ca^{2+}-induced membrane transition in mitochondria: I. The protective mechanisms. Arch Biochem Biophys 195, 453-459 (1979)

31) Balakirev MY, Khramtsov VV, Zimmer G: Modulation of the mito chondrial permeability transition by nitric oxide. Eur J Biochemo 246, 710 -718 (1997)

32) Yamashita N, Hoshida S, Taniguchi N, Kuzuya T, Hori M: A "second window of protection" occurs 24 h after ischemic preconditioning in the rat heart. J Mol Cell Cardiol 30, 1181-1189 (1998)

33) Bolli R, Dawn B, Tang XL, Qiu Y, Ping P, Xuan YT, Jones WK, Takano H, Guo Y, Zhang J: The nitric oxide hypothesis of late preconditioning. Basic Res Cardiol 93, 325-338 (1998)

34) Kersten JR, Schmeling TJ, Hettrick DA, Pagel PS, Gross GJ, Waritier DC: Mechanism of myocardial protection by isoflurane. Role of adenosine triphosphate-regulated potassium (K_{ATP}) channels. Anesthesiology 85, 794-807 (1996)

35) Kersten JR, Orth KG, Pagel PS, Mei DA, Gross GJ, Warltier DC: Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. Anesthesiology 86, 1128-1139 (1997)

36) Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K_{ATP} channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. Anesthesiology

87, 361-370 (1997)
37）Ismaeil MS, Tkachenko I, Gamperl AK, Hickey RF, Cason BA: Mechanisms of isoflurane-induced myocardial preconditioning in rabbits. Anesthesiology 90, 812-821 (1999)
38）Piriou V, Chiari P, Knezynski S, Bastien O, Loufoua J, Lehot JJ, Foex P, Annat G, Ovize M: Prevention of isoflurane-induced preconditioning by 5-hydroxydecanoate and gadolinium: possible involvement of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium and stretch-activated channels. Anesthesiology 93, 756-764 (2000)
39）Novalija E, Fujita S, Kampine JP, Stowe DF: Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. Anesthesiology 91, 701-712 (1999)
40）Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC: Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. Anesthesiology 91, 1437-1446 (1999)
41）Ambrosio G, Tritto I, ChiarielloM: The role of oxygen free radicals in preconditioning. J Mol Cell Cardiol 27, 1035-1039 (1995)
42）Tanaka K, Weihrauch D, Kehl F, Ludwig LM, LaDisa JF Jr, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC: Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species. Anesthesiology 97,1485-1490 (2002)
43）Ludwig LM, Weihrauch D, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC: Protein kinase C translocation and Src protein tyrosine kinase activation mediate isoflurane-induced preconditioning in vivo: potential downstream targets of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and reactive oxygen species. Anesthesiology 100, 532-539 (2004)
44）Liang BT, Gross GJ: Direct preconditioning of cardiac myocytes via opioid receptors and K_{ATP} channels. Circ Res 84, 1396-1400 (1999)
45）Boutros A, Wang J, Capuano C: Isoflurane and halothane increase adenosine triphosphate preservation, but do not provide additive recovery of function after ischemia, in preconditioned rat hearts. Anesthesiology 86, 109-117 (1997)
46）Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC, Jr.: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 40, 1366-1374 (2002)
47）Devereaux PJ, Yang H, Guyatt GH, Leslie K, Villar JC, Monteri VM, Choi P, Giles JW, Yusuf S, POISE Trial Investigators: Rationale, design, and organization of the PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) trial: a randomized controlled trial of metoprolol versus placebo in patients undergoing noncardiac surgery. Am Heart J 152, 223-230 (2006)
48）Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Málaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P, POISE Study Group: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 371, 1839-1847 (2008)
49）Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, Calkins H, Fleisher LA, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Robb JF, Valentine RJ: 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 120, 2123-2151 (2009)
50）Wallace AW, Au S, Cason BA: Association of the pattern of use of perioperative β-blockade and postoperative mortality. Anesthesiology 113, 794-805 (2010)
51）Iguchi S, Iwamura H, Nishizaki M, Hayashi A, Senokuchi K, Kobayashi K, Sakaki K, Hachiya K, Ichioka Y, Kawamura M: Development of a highly cardioselective ultra short-acting beta-blocker, ONO-1101. Chem Pharm Bull 40, 1462-1469 (1992)
52）Motomura S, Hagihara A, Narumi Y, Hashimoto K: Time course of a new ultrashort-acting beta-adrenoceptor-blocking drug, ONO-1101: comparison with those of esmolol and propranolol by using the canine isolated, blood-perfused heart preparations. J Cardiovasc Pharmacol 31, 431-440 (1998)
53）Sugiyama A, Takahara A, Hashimoto K: Electrophysiologic, cardiohemodynamic and beta-blocking actions of a new ultra-short-acting beta-blocker, ONO-1101, assessed by the in vivo canine model in comparison with esmolol. J Cardiovasc Pharmacol 34, 70-77 (1999)
54）Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, Stampfli H, Davis CS, Lai CM: Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta

blocker, and of its major metabolite. Clin Pharmacol Ther 34, 427-434 (1983)
55) Lowenthal DT, Porter RS, Saris SD, Bies CM, Slegowski MB, Staudacher A: Clinical pharmacology, pharmacodynamics and interactions with esmolol. Am J Cardiol 56, 14F-18F (1985)
56) Gorczynski RJ: Basic pharmacology of esmolol. Am J Cardiol 56, 3F-13F (1985)
57) Sidi A, Davis RF: Esmolol decreases the adverse effects of acute coronary artery occlusion on myocardial metabolism and regional myocardial blood flow in dogs. Anesth Analg 67, 124-130 (1988)
58) Geissler HJ, Davis KL, Buja LM, Laine GA, Brennan ML, Mehlhorn U, Allen SJ: Esmolol and cardiopulmonary bypass during reperfusion reduce myocardial infarct size in dogs. Ann Thorac Surg 72, 1964-1969 (2001)
59) Booth JV, Spahn DR, McRae RL, Chesnut LC, El-Moalem H, Atwell DM, Leone BJ, Schwinn DA: Esmolol improves left ventricular function via enhanced beta-adrenergic receptor signaling in a canine model of coronary revascularization. Anesthesiology 97, 162-169 (2002)
60) Yasuda T, Kamiya H, Tanaka Y, Watanabe G: Ultra-short-acting cardioselective beta-blockade attenuates postischemic cardiac dysfunction in the isolated rat heart. Eur J Cardiothorac Surg 19, 647-652 (2001)
61) Kurosawa S, Kanaya N, Niiyama Y, Nakayama M, Fujita S, Namiki A: Landiolol, esmolol and propranolol protect from ischemia/reperfusion injury in isolated guinea pig hearts. Can J Anaesth 50, 489-494 (2003)
62) Raby KE, Brull SJ, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, Whittemore AD: The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. Anesth Analg 88, 477-482 (1999)
63) Kurian SM, Evans R, Fernandes NO, Sherry KM: The effect of an infusion of esmolol on the incidence of myocardial ischaemia during tracheal extubation following coronary artery surgery. Anaesthesia 56, 1163-1168 (2001)
64) Neustein SM, Bronheim DS, Lasker S, Reich DL, Thys DM: Esmolol and intraoperative myocardial ischemia: a double-blind study. J Cardiothorac Vasc Anesth 8, 273-277 (1994)
65) Harwood TN, Butterworth J, Prielipp RC, Royster RL, Hansen K, Plonk G, Dean R: The safety and effectiveness of esmolol in the perioperative period in patients undergoing abdominal aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 13, 555-561 (1999)
66) Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Kligfield P: Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. Anesth Analg 90, 1257-1261 (2000)
67) Tsutsumi Y, Oshita S, Kitahata H, Kuroda Y, Kawano T, Nakaya Y: Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels by thiamylal in rat ventricular myocytes. Anesthesiology 92, 1154-1159 (2000)
68) Kawano T, Oshita S, Tsutsumi Y, Tomiyama Y, Kitahata H, Kuroda Y, Takahashi A, Nakaya Y: Clinically relevant concentrations of propofol have no effect on adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in rat ventricular myocytes. Anesthesiology 96, 1472-1477 (2002)
69) Kawano T, Oshita S, Takahashi A, Tsutsumi Y, Tanaka K, Tomiyama Y, Kitahata H, Nakaya Y: Molecular mechanisms underlying ketamine-mediated inhibition of sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. Anesthesiology 102, 93-101 (2005)
70) Benjamin IJ, McMillan DR. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. Circ Res 83, 117–132 (1998)
71) Morimoto RI, Sarge KD, Abravaya K: Transcriptional regulation of heat shock genes. A paradigm for inducible genomic responses. J Biol Chem 267, 21987-21990 (1992)
72) Nishizawa J, Nakai A, Higashi T, Tanabe M, Nomoto S, Matsuda K, Ban T, Nagata K: Reperfusion causes significant activation of heat shock transcription factor 1 in ischemic rat heart. Circulation 94, 2185-2192 (1996)
73) Nishizawa J, Nakai A, Matsuda K, Komeda M, Ban T, Nagata K: Reactive oxygen species play an important role in the activation of heat shock factor 1 in ischemic-reperfused heart. Circulation 99, 934-941 (1999)
74) Donnelly TJ, Sievers RE, Vissern FL, Welch WJ, Wolfe CL: Heat shock protein induction in rat hearts. A role for improved myocardial salvage after ischemia and reperfusion? Circulation 85, 769 –778 (1992)
75) Marber MS, Walker JM, Latchman DS, Yellon DM: Myocardial protection after whole body heat stress in the rabbit is dependent on metabolic substrate and is related to the amount of the inducible 70-kD heat stress protein. J Clin Invest 93, 1087–1094 (1994)
76) Suzuki K, Sawa Y, Kaneda Y, Ichikawa H, Shirakura R, Matsuda H: In vivo gene transfection with heat shock protein 70 enhances myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in rat. J Clin Invest 99, 1645–1650 (1997)
77) Beere HM, Wolf BB, Cain K, Mosser DD, Mahboubi A, Kuwana T, Tailor P, Morimoto RI, Cohen GM, Green DR: Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by

preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. Nat Cell Biol 2, 469 –475 (2000)

78）Hirakawa T, Rokutan K, Nikawa T, Kishi K: Geranylgeranylacetone induces heat shock proteins in cultured guinea pig gastric mucosal cells and rat gastric mucosa. Gastroenterology 111, 345-357 (1996)

79）Ooie T, Takahashi N, Saikawa T, Nawata T, Arikawa M, Yamanaka K, Hara M, Shimada T, Sakata T: Single oral dose of geranylgeranylacetone induces heat-shock protein 72 and renders protection against ischemia/reperfusion injury in rat heart. Circulation 104, 1837-1843 (2001)

80）Yamanaka K, Takahashi N, Ooie T, Kaneda K, Yoshimatsu H, Saikawa T: Role of protein kinase C in geranylgeranylacetone-induced expression of heat-shock protein 72 and cardioprotection in the rat heart. J Mol Cell Cardiol 35, 785–794 (2003)

81）Kitahata H, Nozaki J, Kawahito S, Tomino T, Oshita S: Low-dose sevoflurane inhalation enhances late cardioprotection from the anti-ulcer drug geranylgeranylacetone. Anesth Analg 107, 755-761 (2008)