

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10509

研究課題名(和文) 脳血管内皮機能からみた周術期高血糖管理法 脳血管障害防御のための戦略 -

研究課題名(英文) Perioperative management for the hyperglycemia from the viewpoint of cerebral vascular endothelial function - Strategy for prevention of cerebrovascular disorder

研究代表者

飯田 宏樹 (Iida, Hiroki)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30159561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：正常ラット急性高血糖負荷モデルにおける脳血管の内皮依存性および非依存性血管拡張に及ぼす影響を検討した。急性高血糖負荷モデルにおける脳血管の内皮依存性(および非依存性血管拡張)に及ぼす影響ならびにインスリンによる血糖コントロール後に同様の評価を行い、急性高血糖は、脳血管において血管内皮機能障害を引き起こしインスリンによる血糖の正常化で回復した。アポシニンの前投与によって、急性高血糖による脳血管内皮障害が回復するところから、機序は酸化ストレスによることが明らかになった。高血糖による脳血管内皮機能障害に与える全身麻酔薬の影響は、プロポフォールは内皮障害を軽減するが、デスフルランにはその作用は無かった。

研究成果の概要(英文)：We examined the cerebrovascular endothelial function in rat acute hyperglycemic loading model. Acute hyperglycemia caused vascular endothelial dysfunction, and then the normalization of blood glucose by insulin restored such endothelial dysfunction. As pre-administration of apocynin (NADPH oxidase inhibitor) prevented such endothelial dysfunction, the mechanism of this dysfunction is due to oxidative stress induced by acute hyperglycemia. In the evaluation regarding the effect of general anesthetic on this endothelial dysfunction, propofol but not desflurane could improve endothelial dysfunction in cerebral vessels during acute hyperglycemic condition.

研究分野：麻酔科学

キーワード：高血糖 脳血管障害 血管内皮保護 周術期 酸化ストレス プロポフォール デスフルラン Cranial Window

1. 研究開始当初の背景

食事に伴い一時的に血糖が上昇する「食後高血糖」も、糖尿病患者と同様に血管障害を来すリスク因子であることが、明確に示されている (Lebitan EB et al. Arch Intern Med 2004, Williams SB et al. Circulation 1998)。糖尿病を術前に指摘されていない手術患者において周術期に高血糖を来すことがあり、「外科的糖尿病」(“surgical diabetes”)と慣用的に呼んでいる。これは、手術的侵襲が加わることによって交感神経系が賦活されカテコラミンを初めとする各種ホルモンの分泌が亢進し、これらの抗インスリン作用に基づき糖新生とグリコーゲンの分解によって高血糖となる現象である。これらの高血糖状態でも、血管内皮障害に基づく心血管イベントが増加することが示唆される。高血糖が生体の防御能を低下させ、術後感染症発生率を増加させることはよく知られているが、酸化ストレスを生じ血管障害の原因となることも指摘されている (Didion SP et al. Stroke 2005)。手術患者も年々高齢化しており、基礎に血管障害を有する患者の周術期管理の機会が増加している。これらの患者における高血糖の脳血管障害への寄与に関して、その機序を明らかにして、どのような管理を目指すべきかの戦略の指標を示すことは重要である。

重症患者における急性高血糖は代謝亢進状態やカテコラミンの使用等によって生じ、創部感染を含めた合併症を増加させ死亡率と関連するという報告もあり、厳密な血糖管理(強化インスリン療法)が行われるようになった。しかし、それによって生じる低血糖リスクも予後不良因子であるとされ、血糖変動による酸化ストレスの増加が血管内皮障害を引き起こし、臓器障害に関与することが示唆されるようになった。

血管壁に酸化ストレスがかかると、血管内皮機能障害や血管平滑筋細胞の活性化が起こり、血管壁から組織 ACE, 組織アンジオテンシン, エンドセリン, カテコラミン, サイトカイン, PAI-1 などの物質が生成されて、血管収縮や血管の炎症を生じ、また、循環系を調節している一酸化窒素も減少する。

酸化ストレスを受けた血管に関する検討は、主に末梢血管や冠動脈において検討されているが、脳血管においても同様な血管反応性の変化を起こす可能性が示唆されるが明らかにされていない。

2. 研究の目的

急性高血糖も慢性の高血糖状態と同様に血管障害のリスク因子であることが示唆されている。糖尿病を術前に指摘されていない手術患者において周術期に高血糖を来すことがあり、「外科的糖尿病」(“surgical diabetes”)と慣用的に呼んでいる。この高血糖を周術期にどのようにコントロールすべきは麻酔科医にとって課題となる。そこで、「外科的糖尿病」患者での血管内皮機能からみた血糖管理レベルの許容範囲を明確に示し、薬理的相互作用(麻酔関連薬・抗血小板薬等)を知ることは重要であり、今後増えることが予想される潜在的耐糖能異常患者の手術や麻酔における周術期の脳血管障害を防ぐための脳保護法を確立させることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

正常ラットモデルにおいて急性高血糖負荷による血管内皮機能からみた脳血管反応性の変化とそのメカニズムについて検討することを目的とする。さらに種々の麻酔薬や麻酔関連薬との相互作用を知ることを目的とする。

<正常ラット急性高血糖負荷モデルにおける脳血管の内皮依存性および非依存性血管拡張に及ぼす影響の検討>

体重 300-350g の雄性 Sprague-Dewley ラットを対象として、ペントバルビタールの腹腔内投与(50mg/kg)で麻酔を行い、気管切開後、大腿動静脈にカニューレーションし、直接動脈圧測定用、血液分析用採血路、薬物および輸液投与路とする。ペントバルビタールの静脈内持続投与(4mg/kg/h)で麻酔を維持する。酸素加空気にて動物用人工呼吸器を用いて、終末呼気二酸化炭素分圧を 35~40mmHg に維持するように調節呼吸を行う。直腸温をブランケットにて 37.0 ~ 38.0 に維持する。脳軟膜血管を直接観察するために、頭に頭窓 (Closed cranial window) を作製する。

動物を脳固定装置に固定し、頭頂骨上に開頭を行い、硬膜とクモ膜を切開反転させ、スライドガラス付きリングを骨蠟と骨セメントを用いて密着させ、脳脊髄液（CSF）の漏れをなくす。4本のカテーテルをリングに接続し、それぞれ薬液注入用、排出用、人工髄灌流用、window内圧測定用とする。Window内は既に報告したものと同一組成の5%二酸化炭素で灌流した人工髄液で満たし、その内圧を7 cmH₂Oに調節する。Closed cranial window下にある血管を生体顕微鏡（オリンパス社製、SZH-10：現有）で拡大し、各々の血管径を顕微鏡用デジタル画像解析装置にて測定する。

この後、急性高血糖負荷はグルコースを急性負荷して作成する。

急性高血糖負荷の前後で次の薬物を頭窓内に直接持続投与して血管の反応性の変化を評価する。

1) 内皮依存性血管拡張（アセチルコリン 10⁻⁶M~10⁻⁵M）

2) 内皮非依存性血管拡張（アデノシン 10⁻⁵M~10⁻⁴M）

上記薬物を2濃度頭窓内に投与し、脳血管拡張における用量依存性を確認の後、急性高血糖負荷を行う。高血糖負荷1時間後に血管拡張の明らかであった濃度の薬物を投与し、その血管拡張性の変化を内皮依存性の有無にわけて検討する。

<短期高血糖負荷後の生理学的・薬理的刺激との相互作用の検討>

a.短期高血糖負荷後の脳血管の麻酔薬（吸入麻酔薬および静脈麻酔薬）に対する反応の比較検討

上記と同様のモデルを使用して、吸入麻酔薬であるデスフルランあるいは静脈麻酔薬（プロポフォール）の急性高血糖の脳血管内皮障害に与える影響を血管径をふくめ諸量を測定することによって評価する。

b.短期高血糖負荷後の脳血管の抗血小板薬（アスピリンおよびシロスタゾール）に対する反応の比較検討

上記と同様のモデルを使用して、アスピリンある

いはシロスタゾールの急性高血糖の脳血管内皮障害に与える影響を血管径をふくめ諸量を測定することによって評価する。

4. 研究成果

正常ラット急性高血糖負荷モデルにおける脳血管の内皮依存性および非依存性血管拡張に及ぼす影響の検討では、内皮依存性血管拡張（アセチルコリン 10⁻⁶M~10⁻⁵M）、内皮非依存性血管拡張（アデノシン 10⁻⁵M~10⁻⁴M）ならびにインスリンによる血糖コントロール後に同様の評価を行った。その結果として、急性高血糖は、脳血管において血管内皮機能障害を引き起こすことが確認された。また、その障害は、インスリンの正常化で回復することがわかった。これは、周術期において発生する、高血糖状態を正常化する意義を示すものと考えられた。

その障害メカニズムを検討するために、アポシニン（NADPH oxidase inhibitor）の前投与によって、急性高血糖による脳血管内皮障害が回復するところから、内皮機能障害の原因は酸化ストレスによることが明らかになった。高血糖による脳血管内皮機能障害に与える抗血小板薬投与によって、血管内皮障害の程度が変わること、全身麻酔薬投与（プロポフォールならびにデスフルラン）による影響の差異を検討し、シロスタゾールは小血糖による脳血管内皮障害を軽減するが、アスピリンにはそのような作用が見られないことが判明した。また、プロポフォールは内皮障害を軽減するが、デスフルランにはその作用は無いことを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計44件)

1. Hayashi K, Tanabe K, Minami K, Sakata K, Nagase K, Iida H. Effect of blood pressure elevation on cerebral oxygen desaturation in the beach chair position. Asian J Anesthesiol. 2017; 55: 13-16 査読有
2. Onuma T, Tanabe K, Kito Y, Tsujimoto M, Uematsu K, Enomoto Y, Matsushima-Mishiwaki R, Doi T, Nagase K, Akamatsu S, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Iida H.

- Sphingosine 1-phosphate (S1P) suppresses the collagen-induced activation of human platelets S1P4 receptor. *Thromb Res.* 2017; 156: 91-100. 査読有
3. Minami K, Sugiyama Y, Iida H. A retrospective observational cohort study investigating the association between acute kidney injury and all-cause mortality among patients undergoing endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Anesth.* 2017; 31: 686-691. 査読有
 4. Sakata K, Yoshimura N, Tanabe K, Kito K, Nagase K, Iida H. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section by altered heart reart rate variability induced by postural change. *Inr J Obstet Anesth.* 2017; 29: 34-38. 査読有
 5. Tokuda H, Kuroyanagi G, Tsujimoto M, Matsushima-Nishiwaki R, Akamatsu S, Enomoto Y, Iida H, Otsuka T, Ogura S, Iwama T, Kojima K, Kozawa O. Thrombin receptor-activating protein (TRAP)-activated Akt is involved in the release of phosphorylated-HSP27 (HSPB1) from platelets in DM patients. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 737. 査読有
 6. Tsujimoto M, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Kito Y, Enomoto Y, Iida H, Ogura S, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O, Iwama T. Factor Xa inhibitor suppresses the release of phosphorylated HSP27 from collagen-stimulated human platelets: inhibition of HSP27 phosphorylation via p44/p42 MAP kinase. *PLoS One* 2016; 11: e0149077. 査読有
 7. Tsujimoto M, Tokuda H, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Kainuma S, Matsushima-Nishiwaki R, Onuma T, Iida Y, Kojima A, Sawada S, Doi T, Enomoto Y, Tanabe K, Akamatsu S, Iida H, Ogura S, Otsuka T, Kozawa O, Iwama T. AICAR reduces collagen-stimulated secretion of PDGF-AB and release of soluble CD40 ligand from human platelets: suppression of HSP27 phosphorylation via p44/p42 MAP kinase. *Exp Ther Med.* 2016; 12: 1107-1112. 査読有
 8. Masue T, Iida M, Murakami T, Iida H. Regression analysis of tracheal intubation time to the decline in peripherally measured oxygen saturation for infants and neonates: comparison among cases with different categories of cardiac diseases. *Clin Pesiatr Anesth.* 2016; 22: 198-204 査読有
 9. Yamada Y, Yamamoto T, Tanabe K, Fukuoka N, Takenaka M, Iida H. A case of anaphylaxis apparently induced by sugammadex and rocuronium in successive surgeries. *J Clinical Anesth.* 2016; 32: 30-32. 査読有
 10. Sakata K, Fukuoka N, Tanabe K, Takenaka M, Iida H. Anaphylactic shock due to intravesical administration of pirarubicin hydrochloride for the fifth time. *J Clinical Anesth.* 2016; 28: 2-3. 査読有
 11. Tanabe K, Kozawa O, Iida H. cAMP/PKA enhances interleukin-1 -induced interleukin-6 synthesis through STAT3 in glial cells. *Cell Signal.* 2016; 28: 19-24. 査読有
 12. Iwata K, Iida H, Iida M, Fukuoka N, Kito K, Tanabe K. Effects of topical and intravenous JM-1232(1) infusion

- on cerebrovascular reactivity in rats. *J Anesth.* 2015; 29: 798-802 査読有
13. Yoshimura N, Iida H, Takenaka M, Tanabe K, Yamaguchi S, Kitoh K, Shirahashi K, Iwata H. Effect of postoperative administration of pregabalin for post-thoracotomy pain: a randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29: 1567-72 査読有
 14. Minami K, Yoshitani K, Inatomi Y, Sugiyama Y, Iida H, Ohnishi Y. A retrospective examination of the efficacy of paravertebral block for patients requiring intraoperative high-dose unfractionated heparin administration during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29: 937-941. 査読有
 15. Matsumoto S, Matsumoto K, Iida H. Transdermal fentanyl patch improves post-operative pain relief and promotes early functional recovery in patients undergoing primary total knee arthroplasty: a prospective, randomised, controlled trial. *Arch Orthop trauma Surg.* 2015; 135: 1291-1297. 査読有
 16. Iida M, Tanabe K, Dohi S, Iida H. Airway management for patients with ossification of the anterior longitudinal ligament of the cervical spine. *JA Clinical Reports.* 2015; 1: 11 査読有
 17. Tokuda H, Kuroyanagi G, Tsujimoto M, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Onuma T, Kojima A, Doi T, Tanabe K, Akamatsu S, Iida H, Ogura S, Otsuka Ta, Iwama T, Tanikawa T, Ishikawa K, Kojima K, Kozawa O. Release of phosphorylated HSP27(HSPB1) from platelets is accompanied with the acceleration of aggregation in diabetic patients. *PLoS One.* 2015; 10: e0128977. 査読有
 18. Nakanishi M, Tanabe K, Takenaka M, Iida H. Effect of lithotomy position on peripheral vascular resistance during spinal anesthesia. *Anesth Resus.* 2015; 51: 9-11. 査読有
 19. Tanabe K, Matsumoto S, Nakanishi M, Iida H. The concentration for loss of consciousness by propofol does not differ between morning and afternoon. *Int J Anesthetic Anesthesiol* 2015; 2:1-2. (Letter to Editor) 査読有
- [学会発表](計 14 件)
1. Iida H. Present Condition and Management of Chronic Post-Surgery Pain. The 65th Scientific Meeting of The Korean pain society. (Korea) November 18, 2017
 2. Fukuoka N, Sakata K, Nagase K, Tanabe K, Iida H. Prospective study of the effect of duration of anesthesia on transcranial motor-evoked potentials in spine surgery. American Society of Anesthesiologists 2017 Annual Meeting. (Boston) October 21, 2017
 3. Yamada Y, Nagase K, Tanabe K, Iida H. Required bronchial cuff volume of double-lumen endobronchial tube for lung isolation is smaller by the guidance of capnogram than inflation pressure. American Society of Anesthesiologists 2017 Annual Meeting. (Boston) October 21, 2017
 4. Sakata K, Fukuoka N, Kito K, Nagase K, Tanabe K, Iida H. Propofol but not desflurane prevents endothelial

- dysfunction in cerebral arterioles by acute hyperglycemia in rats. American Society of Anesthesiologists 2017 Annual Meeting. (Boston) October 21, 2017
5. Tanabe K, Iida H, Kozawa O. Inhibitors of Rho-kinase or Rac enhance TGF- β -induced IL-6 release from astrocytes. The 5th conference of Asian society of neuroanesthesia and critical care. (Singapore) August 19, 2017
 6. Yoshimura N, Usui Y, Yamaguchi S, Sugiyama Y, Tanabe K, Iida H. Efficacy of pulsed-radiofrequency for suprascapular and lower subscapular nerve in chronic shoulder pain. European Society of Anaesthesiology. (Geneva) June 12, 2017
 7. Sakata K, Fukuoka N, Kito K, Kumazawa M, Nagase K, Tanabe K, Iida H. Comparison of desflurane and sevoflurane on cerebral vasodilation to hypercapnia in rats. American Society of Anesthesiologists 2016 Annual Meeting. (Chicago) October 24, 2016.
 8. Takada M, Ohsaki T, Uematsu Y, Taruishi C, Sudani T, Suzuki A, Tanaka S, Andou M, Daimaru O, Iida H. The accumulation of neutrophil to the endarterectomy site would induce the inflammation, and prolongs the duration of assisted ventilation on Postoperative Management of Pulmonary Endarterectomy. American Society of Anesthesiologists 2016 Annual Meeting. (Chicago) October 22, 2016.
 9. Ohnuma T, Tanabe K, Kozawa O, Iida H. Sphingosine-1-phosphate suppresses collagen-induced human platelet activation. American Society

of Anesthesiologists 2016 Annual Meeting. (Chicago) October 22, 2016.

10. Sakata K, Yoshimura N, Kito K, Tanabe K, Iida H. Prediction of hypotension during spinal anaesthesia for cesarean section by heart rate variability. 16th World Congress of Anaesthesiologists. (Hong Kong) August 29, 2016

〔図書〕(計 13 件)

1. Iida H. Anesthesia for pituitary surgery: Uchino H, Ushijima K, Ikeda Y, ed. Neuroanesthesia and cerebrospinal protection, New York: Springer; 2015: 437-447.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

研究者番号:

飯田 宏樹 (IIDA, Hiroki)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 30159561

(2) 研究分担者

田辺 久美子 (TANABE, Kumiko)

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 30402209

飯田 真美 (IIDA, Mami)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

師

研究者番号: 80350859

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし