

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08812

研究課題名(和文)急性高血糖における脳血管内皮機能と麻酔薬の関係の検討

研究課題名(英文)The response of cerebral arterioles to acute hyperglycemia under anesthesia

研究代表者

福岡 尚和 (Fukuoka, Naokazu)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00402181

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：日常の全身麻酔において吸入麻酔薬として通常用いられている、デスフルラン、セボフルランとともに0.5MAC (Minimum alveolar concentration; 肺泡最小濃度のことで、吸入麻酔薬の投与量の尺度)と1MACの投与条件下では動脈血二酸化炭素分圧の変化に対する脳血管の反応性は同等であった。急性高血糖時、脳血管のアセチルコリン(正常では脳血管内皮に作用し血管拡張作用を有する)に対する反応性は静脈麻酔薬として一般的に使用されているプロポフォールがデスフルラン、セボフルランよりも維持されていた。上記、2点が研究成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

“血糖値スパイク”という空腹時血糖と食後血糖値の差が大きいことが脳・心血管障害のリスク因子として注目を集めており、急性高血糖は脳心血管内皮機能障害を増強することが推測されている。また、高血糖状態では活性酸素や、それに由来するフリーラジカルによって酸化ストレスの亢進が起こることが広く知られている。脳卒中で緊急手術を受ける多くの患者は急性高血糖を生じ、更に血腫・浮腫によって頭蓋内圧亢進症状をきたしている。このような患者に対する全身麻酔薬の選択材料に今回の研究成果の意義があり、プロポフォール麻酔の方が有益な可能性があることが示された。

研究成果の概要(英文)：As for desflurane, sevoflurane which were usually used as inhalational anesthetic in the everyday general anesthesia, the cerebrovascular reactivity to change of the arterial blood partial pressure of carbon dioxide was equal to 0.5 minimum alveolar concentration (MAC) under the dosage condition of 1MAC together. MAC is alveolus minimum density, which is the standard of the dose of the inhalational anesthetic. In acute hyperglycemia, as for the reactivity to cerebrovascular vessels of the acetylcholine, propofol was maintained than desflurane, sevoflurane. The acetylcholine acts on a cerebrovascular vessels with the normalcy and has vasodilatation action. Propofol is intravenous anesthetic used every day. Above, two points are results of research.

研究分野：神経麻酔

キーワード：cerebrovascular hyperglycemia desflurane sevoflurane propofol hypercapnia

1. 研究開始当初の背景

“血糖値スパイク”という空腹時血糖と食後血糖値の差が大きいことが脳・心血管障害のリスク因子として注目を集めており、急性高血糖は脳血管内皮障害を増強することが推測されている。脳卒中で緊急手術を受ける患者の多くは急性高血糖を生じ、さらに血腫・浮腫によって頭蓋内圧亢進をきたしている。高血糖をより抑制し、頭蓋内圧亢進を抑制する麻酔薬を選択することが患者にとって有益である。一般的にプロポフォール麻酔は脳血管収縮作用を有し、頭蓋内圧低下作用があることから脳神経外科手術で用いられることが多い。一方、吸入麻酔薬は脳血管拡張作用があるが臨床で投与される濃度においてはその作用は軽微でほとんど影響がないとされる。これらの一般的な麻酔薬の脳血管への作用は脳卒中患者の脳血管では破綻しているとされる。今回、“Cranial Window 法”とよばれる *in vivo* で脳血管が観察可能な確立された技術を用いて、急性高血糖時のプロポフォール麻酔と吸入麻酔薬(デスフルランとセボフルラン)が脳血管内皮機能に与える影響とその差異を明らかにし、脳卒中患者のアウトカム向上の一助としたい。

【麻酔薬と脳血流の関係】

揮発性麻酔薬によって脳血流は変化する。あくまで脳血流は正常状態で一定に保たれるのであり、揮発性麻酔薬は脳循環に影響を与える。一般的に吸入麻酔薬は投与量依存性に脳血管を拡張するとされる。しかし、0.5MAC (肺泡最少濃度) の投与量では、脳血管拡張作用よりも、脳代謝率の低下に伴う脳血管収縮の程度の方が強く、脳血流は低下する。1MAC では脳代謝率の低下と脳血管拡張作用が均衡し脳血流は変化しない。投与量が 1MAC を越えると、血管拡張作用が優勢となり、脳代謝率が相当低下しても脳血流は著しく増加する。そして、揮発性麻酔薬の投与による重要な臨床的影響は、脳血流量と脳血液量の上昇とそれに引き続く頭蓋内圧上昇である。上記の知見は主に不活性ガス法による脳血流測定法を用いた研究結果を総合して推測されたものである。不活性ガス法は測定原理上、大脳皮質の血流を主に評価しており、真の脳全体の血流の評価を行っているわけではない。揮発性麻酔薬は脳内分布が一定ではなく、局所的な脳血流が異なることが PET などの脳血流全体を評価する方法で最近明らかにされてきている。また、ヒトでの研究結果は研究対象患者間で平均血圧、PaCO₂ にばらつきがあるものが多く、これまで吸入麻酔薬の厳密な真の定量的比較が行われていないといえる。一方、プロポフォールは脳血流を低下させる。プロポフォールは脳血管を収縮させ脳血流量を低下させるが、同時に脳酸素代謝率 (cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO₂) も低下させるので、脳血流が低下しても酸素需給バランスが保たれる。プロポフォールには抗酸化作用があるとされる。

【デスフルランとセボフルラン】

デスフルランは我が国で使用されている吸入麻酔薬の中で最も新しい薬剤であり、脳血管内皮機能との関係について、*in vivo* での報告はない。これまでの報告(不活性ガス法による)ではデスフルランとセボフルランはともに、1MAC 程度の濃度であれば脳血管は拡張させない。しかし、その程度は平均血圧に差があることから見直す必要がある。デスフルランは血液ガス分配係数が小さく、現在使用されている吸入麻酔薬の中で最も覚醒が早い薬剤である。また、この 2 剤は抗炎症作用を有していると報告されている。

【動脈血二酸化炭素分圧と脳血流の関係】

先ほど述べたが脳血流は PaCO₂ により直接変化する。この影響は PaCO₂ の生学的変動内で最も大きい。全身麻酔中は人工呼吸器の設定を変える(分時換気量を多くする)ことにより PaCO₂ を変化させることが可能で、脳梗塞の既往をもつ患者では脳血流維持目的に PaCO₂ を高く保つことが臨床で一般的に行われている。脳血流の PaCO₂ レスポンスは麻酔薬ごとに差異を認めることが他の脳血流測定法で報告されている(Acta Anaesthesiol Scand. 2004 Apr;48(4):400-4)。しかしながらこの報告では平均血圧が一定化されていない問題をはらんでいる。

【高血糖と脳血管内皮機能障害】

一般的に糖尿病患者では、高血糖が持続すると、グルコースがタンパクと結合し種々の反応(メーラード反応)を経た種々の化合物が著明に増加し、血管の内皮細胞を障害するとされる。内皮細胞が障害されると、血管の緊張増加による血管収縮、動脈硬化、血栓形成などが生じ、これらの原因によって臓器の血流障害が生じ、臓器機能不全となり、合併症が誘発されることになる。脳血管内皮も同様に障害されることが推測されるが、*in vivo* での報告は見当たらず、麻酔薬による差異も検討されていない。

2. 研究の目的

Cranial Window 法は既に、in vivo における脳血管内皮機能の評価モデルとして確立されたものである。これまでに、この方法を用いた急性高血糖時における麻酔薬と脳血管内皮障害の関係を比較検討した報告がなく、これを明らかにすることで脳卒中患者のアウトカム向上の一助としたい。

3. 研究の方法

)ラットにおける Cranial Window を作成し、同条件下にデスフルランとセボフルラン、0.5MAC と 1 MAC、プロポフォール、ED50 と 0.5 × ED50 における脳動脈血管径の変化を調べその差異を明確にする。

)脳血流の PaCO₂ レスポンスをデスフルラン、セボフルラン、プロポフォールで比較検討。

)急性高血糖での脳血管内皮機能障害の程度がデスフルラン、セボフルラン、プロポフォールで異なるか比較検討。

【Cranial Window 法・基本実験モデル】

)300-350 g (月齢 4 か月) 雄の SD ラットを使用。ペントバルビタール 0.1mg/kg を腹腔内投与し全身麻酔を行う。

)気管切開により気道確保後、大腿動静脈にカニューレションしてルート確保。次いで、大腿静脈よりペントバルビタール 5mg/hr の持続投与により麻酔深度を一定に保つとともに、大腿動脈より観血的動脈圧モニタリングを行う。血圧はフェニレフリンでコントロール値(平均血圧 90 ~ 100mmHg)を維持する。

)吸入酸素濃度 50%で人工呼吸器による陽圧強制換気を行う。終末呼気二酸化炭素分圧は 35-40mmHg になるように分時換気量を調節する。

)以下の図のようにラットの開頭、硬膜切開を行いCranial Window を作成し、光学顕微鏡下に脳軟膜血管を観察する。これが今回の研究において基本となるモデルである。

【 について】

)アセチルコリン Ach による血管拡張反応の評価：
Ach10 - 5mol/L と Ach10 - 6mol/L を頭窓内投与した時の血管の拡張反応を評価する。

)急性高血糖時の血管拡張反応の評価：
50%糖液 2ml/h 1時間持続静脈内投与[グルコース投与量 1g(5.5mmol)、目標血糖値 250 ~ 350 mg/dl]後、Ach10 - 5mol/L を頭窓内投与した時の血管の拡張反応を評価する。

)血糖値の経時的変化(低下の速度)を測定する。)と同様のグルコース投与終了直後から 30 分ごとに血糖値の経時的変化(180 分後まで)を測定。

)急性高血糖後、インスリン投与による血糖値補正における血管拡張反応の評価
インスリン(ヒューマリン R)0.5 単位静脈内投与後血中グルコース濃度が 100 ~ 150 mg/dl になっている状態で Ach10 - 5mol/L を頭窓内投与した時の血管の拡張反応を評価する。

)) ~) についてデスフルラン、セボフルランそれぞれ 0.5MAC、1MAC、プロポフォール ED50、0.5 × ED50 の濃度で評価。

4. 研究成果

脳血流の PaCO₂ レスポンスについて：

)デスフルラン、セボフルランともに 0.5MAC、Normocapnia の条件下では脳動脈と脳静脈血管径は変化しない。)デスフルラン、セボフルランともに 1 MAC, Normocapnia の条件下では脳動脈と脳静脈血管は拡張する。)無麻酔,Hypercapnia(二酸化炭素を負荷して動脈血中二酸化炭素分圧を上昇させる)では脳動脈と脳静脈血管は拡張する。)デスフルラン、セボフルランの投与量ともに 1 MAC の状態から Hypercapnia とすると、)と比べて更に脳動脈血管は拡張する。)同条件下での脳動脈と脳静脈血管径の変化はデスフルラン、セボフルランとの間で違いはなかった。

急性高血糖での脳血管内皮機能障害程度の評価：

非高血糖時はデスフルラン、プロポフォール、イントラリピッド全てにおいて、アセチルコリンによる脳血管内皮反応性は保持された。一方、高血糖時、デスフルランはアセチルコリンに対するラット脳血管内皮機能を障害したが、プロポフォールとイントラリピッドは共にアセチルコリンに対する反応性を保持した。イントラリピッドに抗酸化作用があるとされる報告があるのでその影響が疑われる。また、デスフルランをはじめとした吸入麻酔薬は脳血管拡張作用があるので、今回の結果に影響を及ぼした可能性がある。本年度の結果からは、急性高血糖併存患者の全身麻酔ではデスフルラン麻酔よりもプロポフォール麻酔が有用である可能性が示されたというだけである。この結果については第 23 回日本神経麻酔集中治療学会にて「プロポフォールは急性高血糖時における脳血管のアセチルコリンに対する反応性を保持する」で報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Koji Sakata, Kazuhiro Kito, Naokazu Fukuoka, Kiyoshi Nagase, Kumiko Tanabe, Hiroki Iida	4. 巻 72
2. 論文標題 Cerebrovascular Reactivity to Hypercapnia During Sevoflurane or Desflurane Anesthesia in Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Korean J Anesthesiol	6. 最初と最後の頁 260-264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4097/kja.d.18.00244	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 阪田耕治
2. 発表標題 プロポフォールは急性高血糖時における脳血管のアセチルコリンに対する反応性を保持する
3. 学会等名 第23回日本神経麻酔集中治療学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関