

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月20日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592567

研究課題名（和文） 全身麻酔後の悪心・嘔吐に対する術中低血圧の影響

研究課題名（英文） The effect of intraoperative hypotension on postoperative nausea and vomiting

研究代表者

黒住 章弘（KUROZUMI AKIHIRO）

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：20374275

研究成果の概要（和文）：全身麻酔後の悪心・嘔吐は頻度の高い合併症であるが、その機序は不明である。本研究では全身麻酔中の低血圧がその一因になっている可能性について延髄最後野における c-Fos 発現を指標に研究を行った。ラットに対してイソフルランもしくはプロポフォルを用いて全身麻酔を行い、その間に一定時間低血圧にすると延髄最後野における c-Fos 発現が有意に増加した。行動実験による確認はできなかったが、低血圧による延髄最後野のニューロンの興奮が悪心嘔吐に関与する可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：Postoperative nausea and vomiting is one of the most common complications, but its mechanism is unknown. In the present study, we studied the c-Fos expression in the area postrema for the purpose of investigating whether intraoperative hypotension causes postoperative nausea and vomiting. Hypotension significantly increased c-Fos expression in the area postrema of the rats received isoflurane or propofol anesthesia. Although we could not confirm the evidence by behavioral experiments, it is possible that nervous excitement in the area postrema by intraoperative hypotension causes nausea and vomiting.

交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 2,700,000 | 810,000   | 3,510,000 |
| 2010年度 | 500,000   | 150,000   | 650,000   |
| 2011年度 | 500,000   | 150,000   | 650,000   |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,700,000 | 1,110,000 | 4,810,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学，外科系歯学

キーワード：歯科麻酔学，全身麻酔，悪心嘔吐，c-Fos，延髄最後野

## 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔後の悪心・嘔吐は頻度の高い合併症で約3割の患者が経験する。歯科では、小手術であっても全身麻酔を行うこともあり、その場合、相対的に「覚醒の質」は非常に重

要な問題として患者に認識され、ひとたび悪心・嘔吐が発生すると患者満足度を大きく損なう結果となる。また今後、増加していく日帰り全身麻酔下手術においては、術後に予定外の入院となる最も多い理由が悪心・嘔吐で

あるといわれている。さらには回復期の嘔吐は気道閉塞の原因となることもあり、非常に危険である。このように歯科、とくに口腔外科領域では悪心・嘔吐対策は非常に重要で、そのためには、その機序の解明が必要である。

## 2. 研究の目的

現在知られている術後の悪心・嘔吐の危険因子には以下のようなものがある。

- ・ 疼痛刺激が上位中枢を介して嘔吐中枢に入力。
- ・ 麻薬（オピオイド）が嘔吐中枢を刺激。
- ・ 消化器手術などで腸管が直接障害を受け、末梢組織で神経伝達物質セロトニンが放出され、腹部迷走神経を介して嘔吐中枢に入力。
- ・ 内耳手術などで前庭神経を介して嘔吐中枢に入力。
- ・ 女性（とくに学童期から思春期）：機序は不明。

上記以外にも危険因子は存在すると考えられているが詳細は不明である。一般的に悪心・嘔吐には、神経伝達物質であるセロトニンが関与することが多く、術後の悪心・嘔吐に対してもセロトニン受容体拮抗薬が投与されることもある。しかし完全に制御することはできていない。こうした現状を踏まえて申請者らは、術後の悪心嘔吐にはセロトニンを介さない全身麻酔に特有な別の原因が存在するのではないかと考えている。

当施設では、顎変形症の術後に悪心・嘔吐が多く発生している。患者層が悪心・嘔吐が頻発する若年女性が多いためと一般的には理解されているが、同年代の他の疾患の術後と比較しても著しく多い印象があった。当施設での顎変形症手術の際には低血圧麻酔を併用していることから低血圧自体が悪心・嘔吐に影響を与えている可能性があるのではないかと考えるに至った。全身麻酔中は、術前絶飲食による脱水や出血による絶対的な循環血液量不足、あるいは麻酔薬による循環抑制や末梢血管拡張に伴う相対的な循環血液量不足が起こることは決して稀ではなく、程度の差はあるが麻酔中に低血圧に曝される機会は非常に多い。

過去に術中の低血圧が悪心・嘔吐と関連するという臨床報告（Franz P. et al, *Anesth Analg*, 2002, David M. et al, *Anesth Analg*, 1991.）があるが、その機序として低血圧による腸管粘膜の血流低下が腸管の障害を引き起こし、その結果、セロトニンが放出され、腹部迷走神経を介して嘔吐中枢を刺激し、悪心・嘔吐が発生すると考察している。しかし申請者らは、出血性ショックのような危機的な低血圧でもない限り、短時間の血流低下により腸管粘膜が障害されるとは考えにくく、セロトニンを介さない別の機序が存在するのではないかと考えている。

延髄に存在する最後野という部位は、脳の中で唯一、血液脳関門を欠き、そのため血液を介して様々な催吐物質に曝され（別名：化学受容性嘔吐誘発域）、嘔吐と密接な関係を持つとされる。こうしたことから全身麻酔後の悪心・嘔吐にも延髄最後野が関与することが推測されている。一方、延髄最後野は中枢性循環調節にも深く関与することが知られている。頰動脈洞および大動脈弓に存在する圧受容器が血圧変化により刺激を受けると、これら情報は調圧神経を介して、延髄孤束核に伝わり、血管運動中枢を介して交感神経を制御する。この延髄孤束核は、隣接する延髄最後野と神経連絡していることが電気生理学的実験から証明されている。このように延髄最後野は悪心・嘔吐と中枢性循環調節の両方に深く関与する可能性があるが、両者の関係はこれまで明らかではない。今回、血圧変動に対する延髄最後野における c-Fos タンパク発現量を指標として悪心・嘔吐との関連について検討することにした。

## 3. 研究の方法

本研究では、当初、下記2系統の実験を計画した。

A. 行動実験による検討：ラットには嘔吐反射はないが、催吐作用のある刺激を与えると、通常の餌とは異なる栄養素のない物質であるカオリンに対して食欲を示す異食行動が現れる。こうした特性を利用してラットに全身麻酔を行い、悪心・嘔吐の程度を定量化する。

B. 免疫組織学的検討：ラットに全身麻酔を行い、嘔吐中枢と密接に関係する延髄最後野における c-Fos 蛋白発現数を測定し悪心の程度を推測する。

しかし行動実験に関しては、予備実験の段階でラットのカオリン摂取量の個体差が大きくなり、有効なデータを得ることが出来なかった。その原因としてラットの嘔吐中枢の感受性の個体差の問題があるのかもしれないが、詳細は不明である。いずれにしても本研究では異食行動による悪心・嘔吐の定量化は断念した。

そこで各種麻酔薬による低血圧刺激を含めた諸条件が延髄最後野の c-Fos に与える影響についてのみ研究を行った。

(1) イソフルラン麻酔時の血圧の変化に対する c-Fos 発現数の比較

SD 系雄性ラット（体重 300～400 g）に対して空気・酸素（ $FI_{O_2}$  0.5）および 3% イソフルランを用いて麻酔導入を行い、12 分後に気管挿管した。以後、人工呼吸下に 1.4% イソフルラン（1 MAC 相当）を用いて麻酔を維持しながら、尾動脈にそれぞれカテーテルを挿入し、観血的動脈圧測定と薬剤および輸液投与を可能にした。麻酔開始 60 分後より、

低血圧群，通常血圧群の2群に対して下記方法で麻酔を行った。低血圧群はニトロプルシドを20分間，50 µg/kg/min投与し，他方，通常血圧群は同量の生食を投与し，計3時間の全身麻酔を行った。この間，平均動脈圧および心拍数をPowerLab (ADInstruments社)を用いて記録した。また麻酔中は血液ガス分析と直腸温測定を行い両群間が同一条件になるよう調整した。全身麻酔後，4%パラホルムアルデヒドを用いて脳組織を灌流固定し，延髄スライス切片(厚さ50 µm)を作成し，c-Fos免疫染色を施した。その後，光学顕微鏡でc-Fos発現数を測定し，平均動脈圧の差がc-Fos発現に与える影響について比較検討した。

(2) プロポフォール麻酔時の血圧の変化に対するc-Fos発現数の比較

イソフルラン麻酔時と同様の方法で麻酔を開始し，開始45分後より麻酔薬をイソフルランからプロポフォールに切り替えて60 mg/kg/hで投与し，麻酔開始60分後より，低血圧群，通常血圧群の2群に対して(1)と同様の方法で血圧をコントロールした。計3時間の全身麻酔終了後，同様の方法でc-Fos発現数を測定し，平均動脈圧の差がc-Fos発現に与える影響について比較検討した。

(3) イソフルラン麻酔とプロポフォール麻酔のc-Fos発現数の比較

(1)，(2)の実験結果からイソフルラン麻酔は，プロポフォール麻酔と比較すると降圧薬を使用しなくても，時間の経過とともに次第に平均動脈圧が有意に低くなるため，イソフルラン麻酔を行う際に，麻酔開始45分後から昇圧薬フェニレフリン10 µg/kg/min持続投与しプロポフォール麻酔との平均動脈圧に有意差が出ないように調整した。計3時間の全身麻酔後にc-Fos発現数を測定し，同様の血圧条件の下での麻酔薬の違いによるc-Fos発現に与える影響について比較検討した。

(4) イソフルラン麻酔後のc-Fos発現に対する制吐剤オンダンセトロンの影響

(3)の研究結果においてイソフルラン麻酔は，プロポフォール麻酔と比較して，同等の血圧であってもc-Fos発現数が有意に多かった。血圧以外のc-Fosに与える因子を調べるために，イソフルラン麻酔時(フェニレフリンを投与し血圧低下を予防)にオンダンセトロン(セロトニン受容体拮抗薬)を2mg/kg腹腔内投与し，計3時間の1.4%イソフルラン・酸素・空気による全身麻酔を行い，対照群と延髄最後野におけるc-Fos発現数を比較検討した。

#### 4. 研究成果

(1) イソフルラン麻酔において，低血圧群(60-80分間の平均動脈圧53±7 mmHg)は通常血圧群(60-80分間の平均動脈圧83±9 mmHg)と比較して延髄最後野におけるc-Fos発現数が有意に多かった。

低血圧群(n=7) 176±25，通常血圧群(n=7) 139±32. p<0.05

(2) プロポフォール麻酔において，低血圧群(60-80分間の平均動脈圧58±8 mmHg)は通常血圧群(60-80分間の平均動脈圧109±5 mmHg)と比較して延髄最後野におけるc-Fos発現数が有意に多かった。

低血圧群(n=7) 134±17，通常血圧群(n=7) 102±23. p<0.05

(3) イソフルラン群はフェニレフリンを用いて持続的に昇圧することによりプロポフォール群と比較して，麻酔中の平均動脈圧に有意差は認めなかったが，延髄最後野におけるc-Fos発現数は有意に多かった。

イソフルラン群(n=7) 152±25，プロポフォール群(n=7) 102±21. p<0.05

(4) フェニレフリンの持続投与により昇圧し血圧低下によるc-Fosに与える影響が少なくなるようにしたうえで，イソフルラン麻酔を行ったラットに対して制吐剤オンダンセトロン投与しても，未投与の対照群と比較したところ延髄最後野のc-Fos発現数に有意差は認められなかった。

オンダンセトロン投与群(n=7) 170±44，対照群(n=7) 152±25. p>0.05

(1)，(2)の実験結果から一定時間の低血圧刺激によって嘔吐中枢と密接な関係のある延髄最後野におけるc-Fos発現数が有意に増加することが確認された。しかしながら低血圧刺激後の異食行動に関する実験が出来なかったため，低血圧刺激そのものが直接，悪心嘔吐につながるか否かの確証を得ることが出来なかった。そこで実験計画を変更して，あらたな実験を行うことにした。臨床において麻酔薬の種類により術後の悪心嘔吐の発生率に明らかな違いがあるが，このc-Fos発現数の違いを用いて同等の血圧条件で，催吐作用の強いイソフルランと制吐作用の強いプロポフォールを比較する実験(3)を行うことにした。その結果，延髄最後野のc-Fos発現数はイソフルランで有意に多かった。この実験結果はc-Fos発現数の差が悪心嘔吐の頻度の違いと関連する可能性が考えられる。

イソフルランの催吐作用もしくはプロポフォールの制吐作用に関しては機序が不明なため，イソフルランの催吐作用の機序を調べ

る目的でセロトニン受容体拮抗薬であるオンダンセトロン投与を行い対照群と比較検討した。本実験結果からはイソフルランによる延髄最後野における c-Fos 発現は、セロトニン受容体拮抗薬では抑制できなかった。異食行動の観察を行っていないので、本研究による延髄最後野の c-Fos 発現が実際の悪心を表現しているのかは不明であるが、イソフルランの催吐作用はセロトニンを介さない系によるものである可能性が考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

- ①黒住章弘, 全身麻酔薬がラットの延髄最後野 c-Fos 発現に与える影響, 日本歯科麻酔学会総会・学術大会, 2011. 10. 8, 神戸国際会議場.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

黒住 章弘 (KUROZUMI AKIHIRO)  
北海道大学・北海道大学病院・助教  
研究者番号: 20374275

### (2) 研究分担者

船橋 誠 (FUNAHASHI MAKOTO)  
北海道大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号: 80221555

### (3) 連携研究者

亀倉 更人 (KAMEKURA NOBUHITO)  
北海道大学・北海道大学病院・講師  
研究者番号: 80214550

### (4) 連携研究者

福島 和昭 (FUKUSHIMA KAZUAKI)  
北海道大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号: 00002361