

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 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791437

研究課題名（和文） 全身麻酔薬が出血性ショック時および虚血再灌流時の糖代謝に及ぼす影響

研究課題名（英文） Effects of general anesthetics on glucose metabolism in fed rats with hemorrhagic shock and ischemia/reperfusion

研究代表者

北村 享之（KITAMURA TAKAYUKI）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50302609

研究成果の概要（和文）：セボフルラン麻酔と比べてプロポフォール麻酔は好氣的代謝条件および嫌氣的代謝条件でのインスリン分泌を有意に増加させた。その機序として腓β細胞アデノシン三リン酸感受性カリウムチャネル（KATP-channel）に及ぼす影響の差が示唆された。また、セボフルラン麻酔下とプロポフォール麻酔下では、虚血再灌流時のインスリン分泌と感受性の変化に大きな差があり、プロポフォール麻酔下でのインスリン感受性に対する TNF- α の関与が示唆された。

研究成果の概要（英文）：When compared to sevoflurane anesthesia, propofol anesthesia enhances insulin secretion under aerobic as well as anaerobic conditions. It is probable that adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in beta-islet cells are involved in the different effects of sevoflurane anesthesia and propofol anesthesia on insulin secretion. Changes in both insulin secretion and insulin sensitivity during ischemia/reperfusion under propofol anesthesia are markedly different from those under sevoflurane anesthesia. During ischemia/reperfusion under propofol anesthesia, changes in insulin sensitivity seemed to be correlated with changes in plasma tumor necrosis factor-alpha levels.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：糖代謝、全身麻酔、嫌氣的代謝、出血性ショック、虚血再灌流

1. 研究開始当初の背景

近年の臨床研究により、手術中の高血糖は手術予後を増悪させる独立因子であることが明らかになった。また、術後の厳密な血糖管理が手術予後の改善に寄与することも報告されている。これらのことは、周術期糖代

謝管理の重要性を示唆する。

これまでに研究代表者は、頭頸部外科手術中の血糖値がセボフルラン/フェンタニル麻酔下と比較してプロポフォール/フェンタニル麻酔下で有意に低くなることを臨床研究において報告した。また、ラット腹部手術モ

デルを用いた基礎研究においても、手術中の血糖値がセボフルラン麻酔下と比較してプロポフォール麻酔下で有意に低くなることを報告し、さらに、ラットの糖利用がセボフルラン麻酔によって有意に障害されるのに対し、プロポフォール麻酔によっては有意な影響を受けないことを報告した。

2. 研究の目的

手術中は、常に好氣的糖代謝が保証されるわけではなく、出血に伴う酸素需給バランスの破綻により嫌氣的糖代謝が導入される場合や、手術手技に伴って虚血再灌流が不可避の場合がある。全身麻酔維持に用いられる代表的薬剤であるセボフルランとプロポフォールが出血性ショック時および虚血再灌流時の糖代謝に及ぼす影響を明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 出血性ショックモデルを用いた研究

セボフルラン麻酔下にプレパレーション（気管切開、気管挿管、人工呼吸、動静脈路確保）を行った。プレパレーション終了直後に動脈血を採取した。ラットをS群とP群に分類し、S群に対してはセボフルラン麻酔（吸入気中セボフルラン濃度：2%）を継続する一方で、P群に対しては、セボフルラン投与を中止したうえでプロポフォール麻酔（静脈投与：30 mg/kg + 30 mg/kg/h）に変更した。30分間の安定化の後に動脈血を採取し、5分間で15 ml/kgの脱血を行って出血性ショックを導入した。脱血終了直後に動脈血を採取した。なお、S群およびP群を各々3群に細分類し、プレパレーション終了時の動脈血採取直後にKATP-channel阻害薬であるグリベングラミドで処置をする群（S[g]群、P[g]群）、KATP-channel開口薬であるニコランジルで処置をする群（S[n]群、P[n]群）および無処置群（S[-]群、P[-]群）を設けた。採取した血液の血糖値、血漿インスリン濃度、血中乳酸値を測定し、好氣的糖代謝および出血性ショックにより導入された嫌氣的糖代謝に対するセボフルランとプロポフォールの影響を検討した。

(2) 虚血再灌流モデルを用いた研究

セボフルラン麻酔下にプレパレーション（気管切開、気管挿管、人工呼吸、動静脈路確保）を行った。プレパレーション終了直後に動脈血を採取した。ラットをS群とP群に分類し、S群に対してはセボフルラン麻酔（吸入気中セボフルラン濃度：2.5%）を継続する一方で、P群に対しては、セボフルラン投与を中止したうえでプロポフォール麻酔（静脈投与：30 mg/kg + 30 mg/kg/h）に変更し、開腹手術を施行して腹部大動脈遠位部を確保した後に動脈血を採取した。10分間の腹部大動脈遮断を行った後に、遮断を解除し、再灌流から2.5、20、60分後に動脈血を採取し

た。採取した血液の血糖値、血漿インスリン濃度、血漿TNF- α 濃度、血中乳酸値を測定し、セボフルラン麻酔下およびプロポフォール麻酔下での虚血再灌流が糖代謝に及ぼす影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 研究の主な結果

① 好氣的糖代謝に対する全身麻酔薬の影響

出血性ショック導入前の好氣的代謝状況では、セボフルラン麻酔下と比較してプロポフォール麻酔下での血糖値は有意に低く、血漿インスリン濃度は有意に高かった。セボフルラン麻酔下およびプロポフォール麻酔下ともに、グリベングラミド前処置によって好氣的代謝状況での血漿インスリン濃度は有意に増したが、前処置を受けていないプロポフォール麻酔下ラットの血漿インスリン濃度は、グリベングラミド前処置を行ったセボフルラン麻酔下ラットの血漿インスリン濃度とほぼ同等であった。

② 出血性ショックによる嫌氣的糖代謝に対する全身麻酔薬の影響

出血性ショック導入後、血中乳酸値が増加したことから、嫌氣的糖代謝が導入されたと考えられる。嫌氣的代謝状況でも、セボフルラン麻酔下と比較してプロポフォール麻酔下での血糖値は有意に低く、血漿インスリン濃度は有意に高かった。セボフルラン麻酔下およびプロポフォール麻酔下ともに、グリベングラミド前処置によって嫌氣的代謝状況での血漿インスリン濃度は有意に増加したが、前処置を受けていないプロポフォール麻酔下ラットの血漿インスリン濃度は、グリベングラミド前処置を行ったセボフルラン麻酔下ラットの血漿インスリン濃度よりも高い傾向にあった。

③ 虚血再灌流時の糖代謝に対する全身麻酔薬の影響

虚血再灌流前後において、プロポフォール麻酔下での血糖値はセボフルラン麻酔下での血糖値よりも有意に低かった。しかしながら、セボフルラン麻酔下およびプロポフォール麻酔下ともに、虚血再灌流に伴う有意な血糖値変動は認められなかった。虚血再灌流前後において、プロポフォール麻酔下での血漿インスリン濃度はセボフルラン麻酔下での血漿インスリン濃度よりも有意に高かった。セボフルラン麻酔下では、虚血再灌流直後に血漿インスリン濃度が低下したが、その後に回復傾向を認めた。その一方で、プロポフォール麻酔下では、虚血再灌流直後に血漿インスリン濃度が増加したが、その後に減少傾向に転じた。インスリン感受性指標として血漿インスリン濃度/血中ブドウ糖濃度比（I/G-ratio）を計算したところ、虚血再灌流前後において、プロポフォール麻酔下でのI/G-ratioはセボフルラン麻酔下での

I/G-ratio よりも有意に高かった。セボフルラン麻酔下では、虚血再灌流に伴う有意な I/G-ratio の変動を認めなかったが、プロポフォール麻酔下では、再灌流直後には I/G-ratio が増加するものの、その後減少傾向に転じた。セボフルラン麻酔下では、虚血再灌流前後においてすべてのラットで血漿 TNF- α 濃度は検出限界未満であった。しかしながら、プロポフォール麻酔下では、虚血前にすべてのラットで高濃度の TNF- α が検出され、再灌流後に有意に血漿 TNF- α 濃度が減少した。虚血前および再灌流直後において、プロポフォール麻酔下での乳酸値はセボフルラン麻酔下での乳酸値よりも有意に低かったが、再灌流から 20 分以後は有意差が認められなかった。セボフルラン麻酔下では、虚血再灌流直後に乳酸値が増加したが、その後、減少傾向に転じた。その一方で、プロポフォール麻酔下では虚血再灌流に伴う有意な乳酸値変動を認めなかった。

(2) 研究結果の解釈

①好氣的代謝条件および嫌氣的代謝条件下でのインスリン分泌にセボフルランとプロポフォールが及ぼす影響の違い

KATP-channel は Kir サブユニットと SUR サブユニットによって構成される。本研究で前処置薬として用いたグリベンクラミドとニコランジルは SUR サブユニットに作用する。インスリンを分泌する膵臓 β 細胞の KATP-channel は Kir6.2 と SUR1 の複合体である。膵臓 β 細胞の KATP-channel が阻害されるとインスリン分泌が増加し、開口されるとインスリン分泌は抑制される。セボフルランなどの揮発性麻酔薬の KATP-channel 開口作用は多くの研究で証明されている。その一方で、プロポフォールが、KATP-channel に及ぼす影響は確定的な結論がでないものの、最近の研究では KATP-channel を阻害する可能性が示唆されており、その阻害作用は SUR サブユニットではなく Kir サブユニットを介している可能性が指摘されている。好氣的代謝条件および嫌氣的代謝条件の両方において、プロポフォール麻酔下での血漿インスリン濃度はセボフルラン麻酔下での血漿インスリン濃度よりも高かったことと、各々の麻酔下におけるグリベンクラミド前処置によるインスリン分泌量の変化から、セボフルランは SUR1 に作用して膵臓 β 細胞の KATP-channel を開口し、インスリン分泌を抑制すると考えられ、プロポフォールは Kir6.2 に作用して膵臓 β 細胞の KATP-channel を阻害し、インスリン分泌を促進すると推定される。

②セボフルランとプロポフォールが虚血再灌流時の糖代謝に及ぼす影響の違い

セボフルラン麻酔下とプロポフォール麻酔下では虚血再灌流前後で血漿インスリン

濃度が有意に異なるだけでなく、再灌流後に生じる血漿インスリン濃度の経時変化にも大きな差があることが示唆された。また、セボフルランとプロポフォールがインスリン感受性に及ぼす影響にも有意な差があり、セボフルラン麻酔下での糖代謝と比較すると、プロポフォール麻酔下での糖代謝は“インスリン抵抗性を伴う高インスリン血症”と表現でき、さらに、プロポフォール麻酔が惹起するインスリン抵抗性には TNF- α が関与していることが強く示唆された。また、虚血再灌流前後の乳酸値変化の違いから、セボフルラン麻酔下では虚血中に嫌氣的糖代謝によって有効なエネルギー供給が行われ、かつ、再灌流後には速やかに好氣的糖代謝への転換が行われる一方で、プロポフォール麻酔下では、虚血中の嫌氣的糖代謝によるエネルギー供給が少ない可能性が示唆された。

(3) 今後の展望

本研究は、臨床手術麻酔で用いられている代表的な全身麻酔維持薬であるセボフルランとプロポフォールが糖代謝に及ぼす影響に大きな差があり、インスリン分泌とインスリン感受性の両方がその機序に関与していることを明らかにした。今後の研究において、手術予後の改善に寄与することを目的とする最適な周術期糖代謝管理の確立を目指すうえで、本研究によって得られた知見は有意義なものになると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Takayuki Kitamura, Kanako Sato, Gaku Kawamura, Yoshitsugu Yamada. The involvement of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism in fed rats. *Anesthesia & Analgesia*, 2012;114(1):110-116, 査読あり DOI:10.1213/ANE.0b013e3182373552

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 享之 (KITAMURA TAKAYUKI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50302609

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：