様式Ｃ－１９

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 6 月 1 日現在

機関番号：１４４０１
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2009～2011
課題番号：21791992
研究課題名（和文）片頭痛動物モデルに対する麻酔関連薬物の効果の検討

研究課題名（英文）The effects of anesthetics on cortical spreading depression

研究代表者
工藤　千穂（CHIHO KUDO）
大阪大学・歯学部附属病院・助教
研究者番号：２０５３３１１０

研究成果の概要（和文）：片頭痛発生メカニズム、脳血管障害急性期の病態進行に深く関与しているとされている Cortical spreading depression（CSD）発生に対してプロポフォール、デクスメデトミジンがどのような作用を及ぼすかについて、CSD ラットモデルを用いて検討した。コントロールとして CSD を抑制するといわれているイソフルレン、CSD を抑制しないといわれているペントバルビタールを用いた。その結果、プロポフォールはペントバルビタールと同程度の CSD 発生閾値を示し、一方、デクスメデトミジンンとイソフルランは、プロポフォール、ペントバルビタールと比較して、有意に CSD 発生閾値を低下させた。

研究成果の概要（英文）：Cortical spreading depression (CSD) is a transient neuronal and glial depolarization and disruption of membrane ionic gradients that propagates slowly across the cerebral cortex. Recent clinical and experimental evidence has implicated CSD in the pathophysiology of migraines and neuronal injury states. In the current study, we examined the influence of four different anesthetics (isoflurane, propofol, dexmedetomidine, pentobarbital) on CSD susceptibility in a KCl-application animal model. We found that isoflurane and dexmedetomidine significantly suppressed CSD frequency compared to propofol and pentobarbital. In addition, dexmedetomidine and isoflurane tended to reduce the propagation speed compared to propofol. These data may help to elucidate the mechanism of CSD and establish the new therapy for migraine. And our data also suggest that these anesthetics may be therapeutically beneficial in preventing CSD in diverse neurovascular disease states.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２００９年度	2,000,000	600,000	2,600,000
２０１０年度	700,000	210,000	910,000
２０１１年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総　計	3,300,000	990,000	4,290,000

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、片頭痛、Cortical Spreading Depression、プロポフォール、デクスメデトミジン、三叉神経系、脳血管障害、

１．研究開始当初の背景

(1) 片頭痛は日本人では人口の 10%近くが罹患している疾患である。特徴として、片側性、拍動性で、悪心、嘔吐を伴い、月に数回の発作の際には日常生活が困難なほどである。発作中には歯痛や顔面痛を伴うことがあるため、患者が歯科を受診する場合も多い。

(2) Cortical Spreading Depression (CSD、大脳皮質拡延性抑制）は一過性の神経細胞の脱分極、細胞膜のイオン環境の恒常性破綻が大脳皮質内に広がっていく現象と定義されている。この現象は片頭痛、特に頭痛発作前に起きる閃輝暗点などの前兆の病態生理に深く関係していると考えられている。

(3) 最近ではCSDが三叉神経系を活性化することで片頭痛発作を誘発することが示唆された (Bolay et al., Nat Med 2002)。

(4) 現在広く使用されている片頭痛予防薬を長期投与したラットではCSD発生閾値、発生頻度が低下したという報告 (Ayata et al., Ann Neurol 2006) や家族性片麻痺性片頭痛を起こす遺伝子の改変マウスでCSD発生頻度が増加するという報告 (Eikermann-Haerter et al, J Clin Invest 2009) などからもわかるように、CSD 動物モデルは片頭痛研究において非常に有用であるとされている。

(5) また、CSD のような脱分極波は片頭痛だけでなく、脳梗塞、くも膜下出血、脳内出血、脳挫傷のような脳血管系疾患の急性期にも起こっていることが近年示唆されている。実際、動物実験でこのような脱分極波が結果として梗塞巣を広げ、予後を悪化させたという報告がある (Shin et al., J Cereb Blood Flow Metab 2006)。

(6) 動物実験で広く使用されている麻酔薬（イソフルレン、alpha-クロラロース、ウレタン、笑気、ペントバルビタール）がCSD感受性に影響を与えたという報告がある (Kudo et al., Exp Neurol 2008)。

(7) $alpha_2$-アドレナリン受容体部分アゴニストであるクロニジンを大脳皮質表面に局所投与するとCSD発生を抑制したという報告がある (Richter et al., J Cereb Blood Flow Metab 2005)。

２．研究の目的

(1) 現在の麻酔臨床領域で使用されているプロポフォール、デクスメデトミジンが片頭痛発作にどのような作用を持つかについて、CSD 動物モデルを用いて電気生理学的に検討する。

(2) それぞれの薬物が持つ作用機序とCSDの関連を明らかにすることで、将来的には片頭痛発症メカニズムの解明、さらには新規の片頭痛予防薬、治療薬の開発につなげていく。さらに、脳血管系疾患の病態進行に対する麻酔関連薬物の影響についても考察する。

３．研究の方法

(1) CSD ラットモデルの確立（図１）

①雄性 Sprague-Dawley ラットをイソフルレン、笑気で麻酔し、気管切開を行う。また、左側大腿動脈に観血的動脈圧測定用、動脈血採血用のカテーテル留置、両側大腿静脈に薬剤持続投与用のカテーテル留置を行う。

②筋弛緩薬投与後、ベンチレーターに接続し、脳定位固定装置に固定する。

③ブレグマとラムダの間の右側頭蓋骨に電気ドリルにて穴を３か所開け、そのうちの一つは皮質表面を損傷しないように硬膜を剥離し、皮質表面を露出させる。

④他の２つの穴より電極を皮質表面から 300 micrometer 下に挿入する。

⑤大脳皮質表面に 1 Molar (M) KCl による化学刺激を与え、CSD を誘発する。

⑥脳波、DC potential の記録を２時間行い、CSD 発生頻度、CSD 伝播速度などを測定し、さらに CSD 波形の振幅、持続時間、CSD 伝播障害について解析する。

⑦記録中の動脈血圧、動脈血液ガス測定を適宜行い、循環動態を正常に保つように調節する。

(2) プロポフォール、デクスメデトミジン、ペントバルビタール、イソフルレンの CSD に対する効果の評価。

①1M KCl による CSD 誘発前に各種麻酔薬、鎮静薬の投与を開始する。投与量、投与速度は以下の通りである。

プロポフォール（14 mg/kg を５分間 loading 後、28 mg/kg/hr で持続投与。0.7MAC に相当）。
デクスメデトミジン（1 microg/kg/min）。
ペントバルビタール（21 mg/kg を５分間 loading 後、10.7 mg/kg/hr で持続投与。0.7MAC に相当）。
イソフルレン（1%、0.7MAC に相当）。

②2 時間、脳波、DC potential の記録を行い、CSD 発生頻度（発生閾値）、伝播速度、伝播障害、CSD 波形の振幅と持続時間について各種薬物グループ間で比較する。

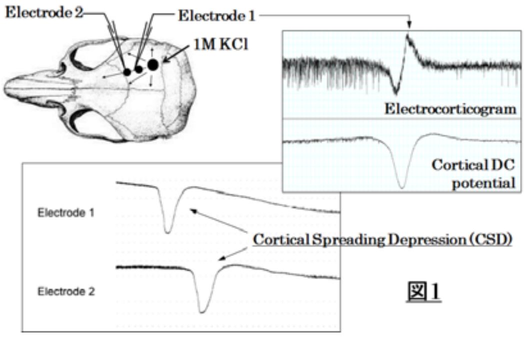

図1

4．研究成果

(1) CSD 発生頻度は麻酔薬、鎮静薬によって変化した。すなわち、プロポフォール、ペントバルビタールと比較して、デクスメデトミジン、イソフルレンは有意に CSD 発生頻度（発生閾値）を抑制した（図 2）。

(2) イソフルレンは記録時間の前半、後半を通して CSD 発生頻度(発生閾値)を抑制した。一方、デクスメデトミジンは後半の 1 時間でプロポフォールと比較して CSD 発生頻度(発生閾値)を有意に抑制した。

(3) CSD 伝播速度は、プロポフォール＞デクスメデトミジン＞イソフルレンの順で遅くなる傾向が見られた。

(4) デクスメデトミジンは CSD の伝播を抑制しなかった。一方、イソフルレンはデクスメデトミジンと比較して CSD の伝播を有意に抑制した。

(5) 他のパラメーター（CSD 波形の振幅・持続時間）は麻酔薬、鎮静薬によって影響を受けなかった。

(6) $GABA_A$ 受容体アゴニストであるプロポフォールとペントバルビタールは CSD 発生に影響を与えなかった。一方、$alpha_2$-アドレナリン受容体完全アゴニストであるデクスメデトミジン、gap junction blocker であるイソフルレンは CSD 発生を有意に抑制し、CSD が大脳皮質内を伝播する速度を減少させる傾向が見られた。

(7) 異なる作用機序を持つ薬物の CSD に対する作用を比較検討することにより、今後、CSD 発生機序の解明、片頭痛の新しい治療薬の開発へとつながっていくと思われる。

(8) また、これらのデータは、片頭痛に対してだけでなく、脳血管系障害の急性期治療中の鎮静に近年使用されることが多くなったプロポフォール、デクスメデトミジンがその予後に影響を及ぼす可能性を示唆しており、今後のさらなる検討が必要である。

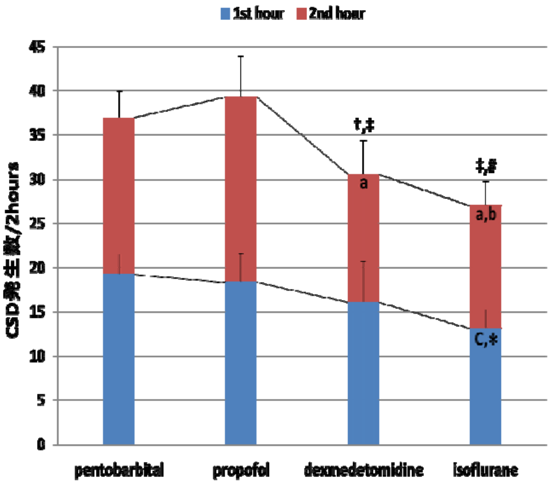

図2：各麻酔薬、鎮静薬投与下でのCSD発生頻度の比較

†, p<0.05 vs pentobarbital in 2hours. ‡, p<0.01 vs propofol in 2hours.
#, p<0.01 vs pentobarbital in 2hours.
***, p<0.01 vs pentobarbital, propofol in 1st hour.**
c, p<0.05 vs dexmedetomidine in 1st hour.
a, p<0.01 vs propofol in 2nd hour. b, p<0.05 vs pentobarbital in 2nd hour.

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）

〔学会発表〕（計 2 件）

① 工藤千穂、片頭痛動物モデルに対する麻酔関連薬物の作用の比較、第 39 回日本歯科麻酔学会総会・学術集会、2011.10.9、神戸国際会議場、兵庫。

② Kudo C, Comparative effects of anesthetics on Cortical Spreading Depression, XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism and Function. 2011.5.26, Barcelona, Spain.

６．研究組織

(1)研究代表者

工藤　千穂（CHIHO KUDO）
大阪大学・歯学部附属病院・助教
研究者番号：20533110