

## 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25年6月7日現在

機関番号：15501  
 研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22591734  
 研究課題名（和文）非対称性ジメチルアルギニンが脳血管反応性へ及ぼす影響と術後早期高次脳機能障害  
 研究課題名（英文）Influence of circulating asymmetric dimethylarginine on cerebrovascular reactivity during general anesthesia and developing of postoperative cognitive dysfunction  
 研究代表者  
 石田 和慶 (ISHIDA KAZUYOSHI)  
 山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
 研究者番号：80314813

研究成果の概要（和文）：内因性 NO 合成阻害物質非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) の脳血管炭酸ガス反応性 (CO<sub>2</sub>R) への影響と術後高次脳機能障害 (POCD) との関連を腎障害患者 36 例と人工心肺を用いない冠動脈バイパス術 100 例で検討した。腎障害患者では CO<sub>2</sub>R は尿素窒素濃度に依存して障害され、液性因子の関与が示唆された。ADMA の CO<sub>2</sub>R への影響は明確でなく POCD の発生への関与は発生症例が少なく検討できなかった。

Off-pump CABG 症例ではおよそ 12% に POCD が発生し CO<sub>2</sub>R の低下が POCD に関連していることがわかった。腎障害患者同様 ADMA の CO<sub>2</sub>R や POCD への関与は明らかでなかった。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effects of circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) which is an endogenous competitive inhibitor of nitric oxide synthase (NOS) on CO<sub>2</sub>R in 36 patients with chronic renal failure (CRF) or in 100 patients who underwent off-pump coronary artery bypass graft surgery. CO<sub>2</sub>R was impaired concentration-dependently by BUN but ADMA did not contribute to the impairment of CO<sub>2</sub>R in the patients with CRF during general anesthesia. In the patients with off-pump CABG surgery, 12% patients developed postoperative cognitive dysfunction, associating not with ADMA concentration but with impairment of CO<sub>2</sub>R during anesthesia.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
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：外科系臨床医学、麻酔・蘇生学

キーワード：脳血管炭酸ガス反応性、腎障害、尿素窒素、クレアチニン、非対称性ジメチルアルギニン (ADMA)、L-arginine、術後高次脳機能障害

## 1. 研究開始当初の背景

非対称性ジメチルアルギニン (Asymmetric dimethylarginine : ADMA) は、L-arginine

の構造類似体で、健常人でも血中に検出される。ADMA は一酸化窒素 (NO) 合成のための基質である L-arginine と競合するため内因性

の NO 合成阻害物質であり、動脈硬化症例や腎障害患者では体内に蓄積する。ADMA は NO が関与する脳血管炭酸ガス反応性 (CO<sub>2</sub>R) を障害する可能性があるが、これまで ADMA と CO<sub>2</sub>R の関連についての検討はなされていない。術後高次脳機能障害 (Postoperative cognitive dysfunction: POCD) は、術後に生じる言語、記憶、動作、注意などを含めた認知機能の障害であり、手術後の予後に影響する厄介な合併症である。術中 CO<sub>2</sub>R の障害と POCD との関連を示す報告がある。

## 2. 研究の目的

本研究では ADMA の蓄積や L-Arginine/ADMA 比の低下が CO<sub>2</sub>R に与える影響を腎障害患者および動脈硬化を合併した人工心肺を使用しない冠動脈バイパス術患者で評価し、ADMA の蓄積による CO<sub>2</sub>R の変化が POCD 発生に与える影響を検討した。

## 3. 研究の方法

対象：慢性糸球体腎炎による腎障害のため腎移植術を予定された患者 36 例 (RF 群：血液又は腹膜透析 30 例、透析直前 6 例) と腎障害を合併しない 13 例の対照群 (C 群) および人工心肺を用いない冠動脈バイパス術

(off-pump CABG 群) 100 例を対象とした。

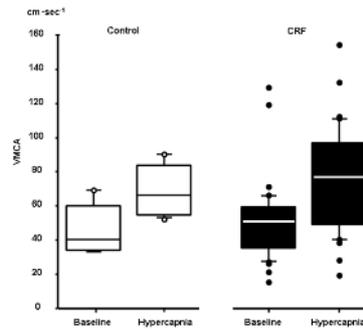
方法：麻酔導入 2-3 時間後の手術侵襲が少ない時点で呼吸イソフルラン 1%、亜酸化窒素 50% (off-pump CABG 群では使用せず) とし、PaCO<sub>2</sub> 35mmHg で中大脳動脈血流速度 (V35) を測定後、PaCO<sub>2</sub> 45mmHg で再度測定した (V45)。CO<sub>2</sub>R は 1mmHg PaCO<sub>2</sub> に対する V の変化 ( $\Delta V / \Delta PCO_2$  : 絶対変化) と、対 V35 比 ( $\Delta V / \Delta PCO_2 / V35$  : 相対変化) で評価した。

動脈血から尿素窒素 (BUN)、クレアチニンと ADMA、L-arginine の測定を行ない、L-arginine /ADMA 比を算出した。

手術前、後 7-12 日に 5 つの神経心理学検査 (Mini-mental state examination、Digit symbol test、Digit span test、かなひろいテスト) を行い POCD の発生を評価した。POCD は 2 検査以上で 20% 以上のスコアが低下した場合とした。

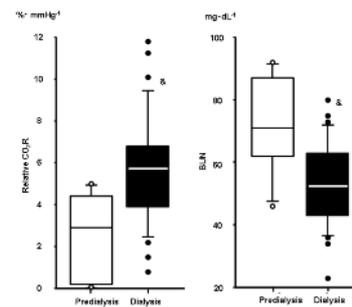
## 4. 研究成果

RF 群/C 群 (年齢 40±14/47±11 歳) で、術前の尿素窒素 (BUN: 56±16/13±3 mg/dl)、クレアチニン (10.2±3.2/0.7±0.1 mg/dl) は RF 群で高かった。PaCO<sub>2</sub> 35mmHg での平均血圧 (83±12/74±11 mmHg)、V35 (51±23/46±14 cm/sec) に差はなく、ヘモグロビン (8.7±1.3/10.5±1.7g/dl) は RF 群で低かった。V45 は RF 群/C 群 76±30/69±15 cm/sec で、絶対、相対変化に群間差はなかった (図 1)。



(図 1)

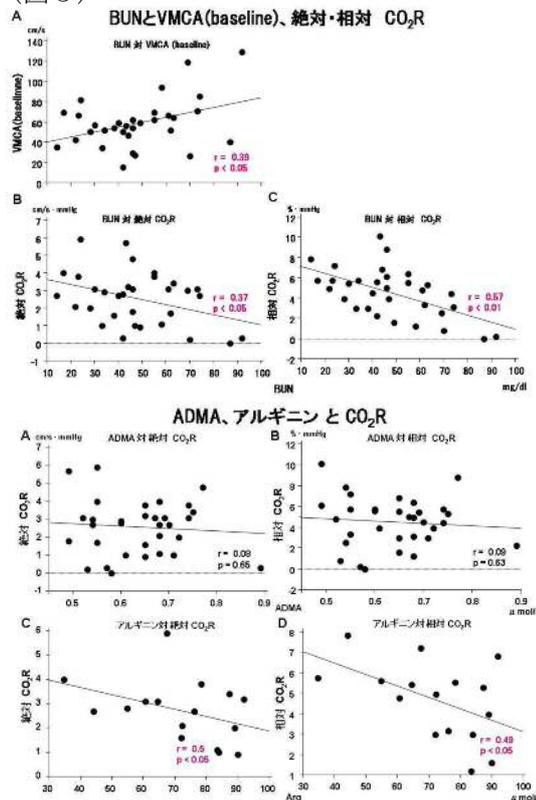
透析患者よりも透析前患者で BUN は高く CO<sub>2</sub>R の相対変化は小さかった (5.7±2.6/2.6±2.1 %/mmHg) (図 2)。



(図 2)

ADMA、L-arginine、L-arginine/ADMA は RF 群/C 群でそれぞれ 0.65±0.09/0.23±0.04mmol/L、72±17/53±17mmol/L、111±20/180±50 であった。RF 群で BUN と炭酸ガス反応性は負の相関が見られたが ADMA、L-arginine/ADMA との関連は明確でなく、L-arginine との間に負の相関関係があった。

## (図 3)



(図 3)

POCDはRF群で5%、C群では2%の発生であり発生率が少なくADMA、CO<sub>2</sub>Rとの関連は明確にできなかった。

Off-pump CABG症例では11%にPOCDを生じた(低下群 表1)。

低下群の脳血管炭酸ガス反応性は非低下群に比べて絶対的CO<sub>2</sub>R (1.3±2/2.2±2.1 cm·sec<sup>-1</sup>·mmHg<sup>-1</sup>)および相対的CO<sub>2</sub>R (2±2.1/4.7±2.6%·mmHg<sup>-1</sup>)、とともに低かった。ADMA、L-arginine、L-arginine/ADMAは0.7±0.09mmol/L、75±17mmol/L、107±20で、これらの値とCO<sub>2</sub>Rの障害およびPOCDの発生との関連は乏しかった。

n (%)	POCD 11	非POCD 89
年齢: 歳	69 [59-77]	66 [52-84]
BMI: kg/m <sup>2</sup>	23 [19-25]	23 [17-32]
性別: 男/女	3 / 2	26 / 13
高血圧 (%)	5 (100)	32 (82)
不眠 (%)	3 (60)	12 (31)
糖尿病 (%)	4 (80)	18 (46)
高脂血症 (%)	3 (60)	25 (64)
総コレステロール: mg/dl	188 [177-264]	174 [107-241]
LDL: mg/dl	129 [111-180] *	99 [51-157]
クレアチニン: mg/dl	0.91 [0.67-1.11]	0.88 [0.56-1.72]
eGFR (60): mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	2 (40)	17 (44)
合併症: 項目以上	5 (100) *	21 (54)
小体率以上の術後薬合併	3 (60) *	6 (15)

Median [range] または症例数 (%) \* P<0.05 vs 非POCD

(表1)

今回の検討からRF群ではCO<sub>2</sub>RはBUNが蓄積しRFが高度になるとCO<sub>2</sub>Rの障害を起こす。BUNとの関連から液性因子のCO<sub>2</sub>R障害への関与が示唆された。ADMAのCO<sub>2</sub>Rへの影響は明確でないが、L-arginineは血管拡張を介してCO<sub>2</sub>Rを抑制している可能性が考えられた。RF群ではPOCDの発生が少なくADMAとの関連の検討ができなかった。

Off-pump CABG症例ではおよそ12%にPOCDが発生しCO<sub>2</sub>Rの低下と関連していることがわかった。ただしADMAの関与は明らかでない。

## 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)

① Ishida K, Uchida M, Utada K, Hirata T, Fukuda S, Matsumoto M, Sakabe T. Cerebrovascular CO<sub>2</sub> Reactivity during Isoflurane-Nitrous Oxide Anesthesia in Patients with Chronic Renal Failure J Neurosurg Anesthesiol 2013 in preparation. (査読有)

[学会発表] (計10件)

- ① Ishida K, Yamashita A, Matsumoto M et al. Influence of circulating asymmetric dimethylarginine and arginine concentrations on cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during general anesthesia in patients with chronic renal failure. Submitted to 2013 annual meeting of American society of anesthesiologists. 2013.10.12-16 San Francisco (USA)
- ② 石田和慶, 山下敦生, 松本美志也他. 腎障害患者における血中非対称性ジメチルアルギニンおよびアルギニン値が全身麻酔中の脳血管炭酸ガス反応性に与える影響. 第17回日本神経麻酔・集中治療研究会 2013年4月13日 京王プラザホテル (東京)
- ③ Ishida K, Yamashita A, Matsumoto M et al. Association between change in intraoperative regional cerebral oxygen saturation and development of postoperative cognitive dysfunction after off-pump coronary artery bypass graft surgery. Society for neuroscience in anesthesiology and critical care 40<sup>th</sup> Annual Meeting October 12, 2012 Washington, DC (USA)
- ④ 石田和慶, 山下敦生, 松本美志也他. 人工心肺を用いない冠動脈バイパス術での術後高次脳機能障害と術中局所脳酸素飽和度、microembolic signalsとの関連. 第15回日本栓子検出と治療学会 2012年10月6日 千里ライフサイエンスセンター (大阪)
- ⑤ 石田和慶, 山下敦生, 松本美志也. 人工心肺を用いない冠動脈バイパス術での術中術中局所脳酸素飽和度の変化と術後高次脳機能障害. 日本心臓血管麻酔学会第17回学術大会 2012年9月15日 仙台国際センター (仙台)
- ⑥ Ishida K, Yamashita A, Matsumoto M et al. Postoperative cognitive dysfunction in patients after off-pump coronary artery bypass graft under regional cerebral oxygen monitoring. The 3<sup>rd</sup> international symposium for cardiac anesthesia. Sendai symposium. 2012年9月14日 仙台国際センター (仙台)
- ⑦ 石田和慶, 山下敦生, 松本美志也. 人工心肺を用いない冠動脈バイパス術 (off-pump CABG)における術後高次脳機能障害と局所脳酸素飽和度. 第18回日本脳代謝モニタリング学会 2012年7月14日 島津製作所イベントホール (東京)
- ⑧ 石田和慶, 松本美志也. 腎障害患者における全身麻酔下の脳血管炭酸ガス反応性の検討. 第15回日本神経麻酔・集中治療研究会 2011年8月6日 名古屋市立大学 (名古屋)

- 古屋)
- ⑨ 石田和慶、松本美志也. 腎障害患者における血中非対称性ジメチルアルギニンおよびアルギニン値が全身麻酔中の脳血管炭酸ガス反応性に与える影響. 第60会日本麻酔科学会学術集会 2011年5月24日  
ロイトン札幌 (札幌)
  - ⑩ 石田和慶、松本美志也. 腎障害患者における全身麻酔下の脳血管炭酸ガス反応性の検討. 第58会日本麻酔科学会学術集会 2011年5月19日 神戸国際展示場 (神戸)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石田 和慶 (ISHIDA KAZUYOSHI)  
山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：80314813

### (2) 研究分担者

山下 敦生 (YAMASHITA ATUSO)  
山口大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：50379971

松本 美志也 (MATSUMOTO MISHIYA)  
山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：60243664