

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592331

研究課題名(和文) 体温依存性重要臓器血流分布における麻酔薬の効果

研究課題名(英文) Effects of inhaled anesthetic on organ blood flow during mild hypo- and hyperthermia

研究代表者

高倉 康 (Takakura, Ko)

福井大学・医学部・准教授

研究者番号：40206735

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：軽度の体温変化時の自律神経刺激による血管反応変化と全身麻酔下での内臓臓器血流変化をラットを用いて測定した。軽度低温時には自律神経伝達物質ノルエピネフリンに対する血管収縮反応性は血管依存性に主に減弱し、また軽度高温時には主に増強した。内臓臓器血流は吸入麻酔薬セボフルラン低濃度吸入下では軽度高温時に変化しなかったが、高濃度吸入下では腎血流が低下した。この結果は、周術期における軽度の体温変化時にも自律神経刺激に対する血管反応性が変化し、また吸入麻酔薬濃度依存性に臓器血流が変化するなど体内で血流の再分布が生じていることを示している。

研究成果の概要(英文)：I studied the vasoreactive changes by the autonomic nerve transmitters and the internal organ blood flow changes by the general anesthesia at mild hyper- or hypothermia using rats. The vasoreactivity to norepinephrine attenuated at mild hyperthermia and increased at mild hypothermia in most blood vessels. The internal organ blood flow did not change at mild hyperthermia under the low-concentration of inhaled anesthetic sevoflurane, but renal blood flow decreased under the high-concentration of it. These results show that the slight temperature changes in the perioperative period change vasoreactivity to the autonomic nerve and the each internal organ blood flow.

研究分野：麻酔学

キーワード：周術期 体温 セボフルラン ノルアドレナリン 臓器血流

1. 研究開始当初の背景

低体温は血中のカテコラミン濃度を上昇させ、血管の収縮により皮膚の血流が低下する。一方、大動脈、肺動脈、頸動脈は低体温で拡張する。また、内臓交感神経活動は低体温で低下し、高体温で増加する。これらの知見から体温変化時では末梢と中枢での血流再分布が起こっていることが示唆されている。

一方、麻酔薬も血管収縮弛緩反応に影響する。吸入麻酔薬は血管内皮機能を抑制はするものの、アンジオテンシンによる平滑筋収縮反応の抑制や交感神経からのノルアドレナリンの遊離を抑制するなどにより、吸入麻酔薬は総合的には末梢および中枢血管の拡張作用を持つと考えられている。

しかし、麻酔薬を使用する周術期に頻発する軽度の体温変化時に、交感神経に対する血管反応性や臓器血流がどの様に変化しているのかの研究は少ない。

2. 研究の目的

体温変化による臓器血流分布の変化は生理的に合目的なものであると考えられる。この合目的反応を麻酔薬が修飾する可能性が高いが、関連する研究は知る限り国内外に少ない。そこで本研究では以下を目的とした。

(1) 軽度体温変化時に重要臓器血管の自律神経伝達物質ノルエピネフリンとアセチルコリンに対する反応性はどの様に変化するかを調べること。

(2) 全身麻酔下において軽度体温変化時に重要臓器血管の血流はどの様に変化するかを調べること。

3. 研究の方法

軽度体温変化による血管反応性の変化と、その結果としての臓器血流再分布に対する麻酔薬の影響を調べるために、以下の研究を行った。

(1) 機能実験

オス・ウィスターラット(250g)から血管(大動脈、頸動脈、肺動脈、腸間膜動脈、腎動脈)を摘出後、クレブス液中に牽引し張力の変化を測定した。内皮を温存した血管を使用し、クレブス液の温度を変化させて軽度低および高体温モデルとした。

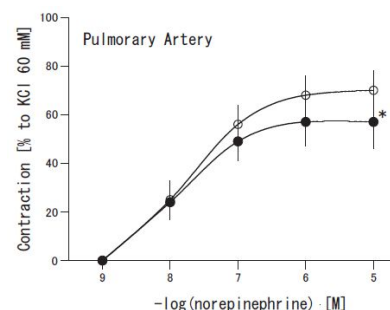
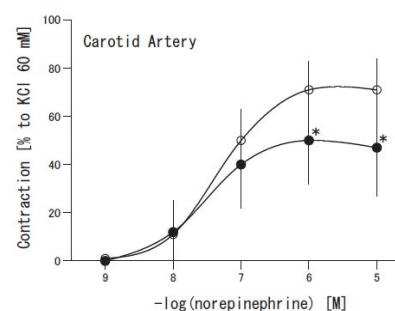
(2) レーザー血流計による臓器血流の測定

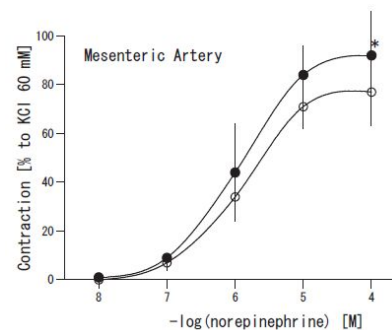
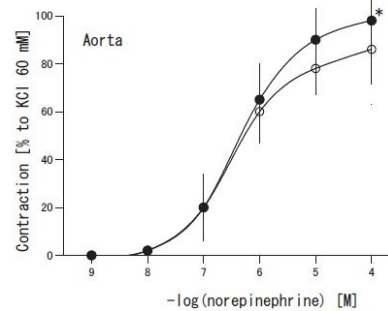
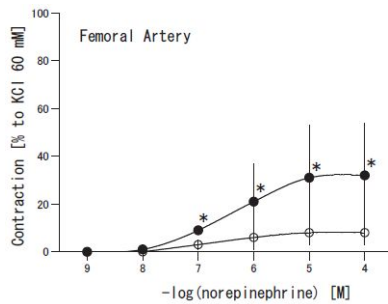
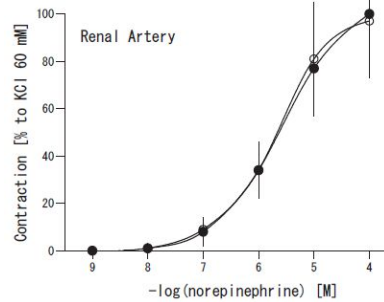
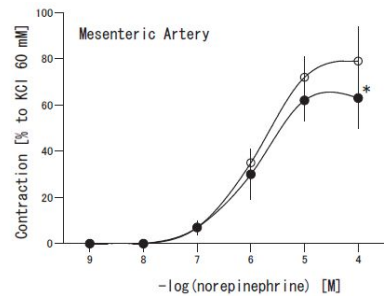
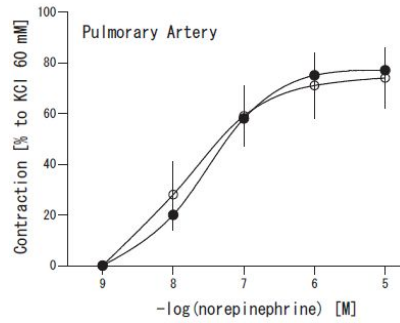
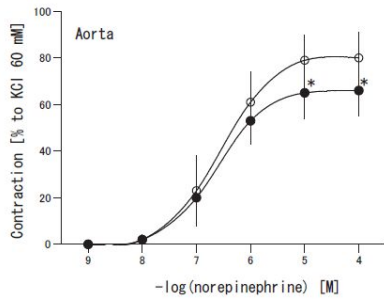
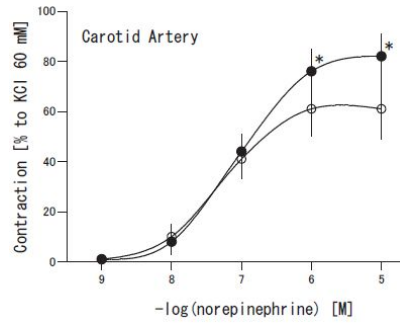
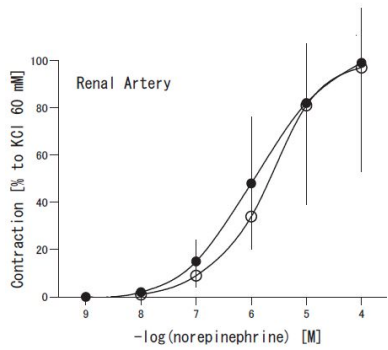
全身麻酔薬セボフルラン麻酔時の軽度高体温が内臓臓器血流にどのように影響するかを接触型レーザー血流計を用いて測定した。セボフルランで全身麻酔したオス・ウィスターラット(250g)を開腹し肝臓、腎臓、小腸にレーザー血流計プローベを接触させた後、体温を還流式温度調節マットにより41に加温し、体温上昇による各臓器血流を測定した。

4. 研究成果

(1) 軽度低温 34 での種々血管の反応性変化

軽度低温 34 でのノルアドレナリンに対する収縮反応は頸動脈、大動脈、肺動脈、腸間膜動脈で低下したが大腿動脈では上昇した(図 1: 37、34)。一方、アセチルコリンによる弛緩反応は変化しなかった。軽度低温時には下肢から中枢臓器への血流の再分布が生じている可能性が示唆された。

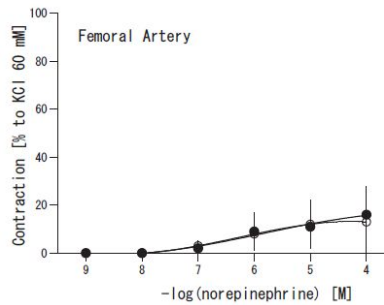




(図 1)

(2) 軽度高温 40 での種々血管の反応性変化

軽度高温 40 でのノルアドレナリンに対する収縮反応は頸動脈、大動脈、腸間膜動脈で増強が認められた(図 2: 37、40)。軽度高温時にはノルアドレナリンによる収縮反応が血管部位により増強し、血流を減少させる可能性が示唆された。



(図 2)

(3) セボフルランによる種々血管の反応性変化

血管部位によるノルアドレナリンの収縮反応には違いがあるものの、セボフルランの濃度には影響を受けなかった。

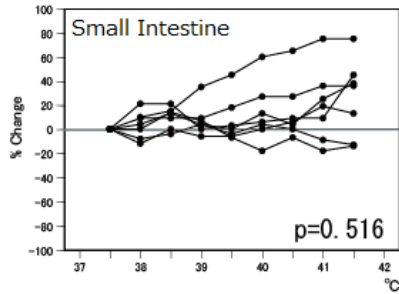
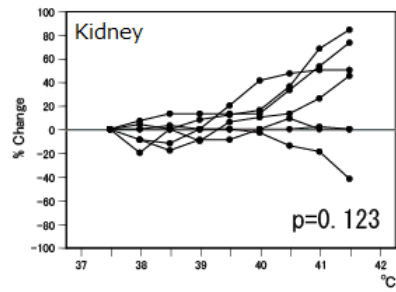
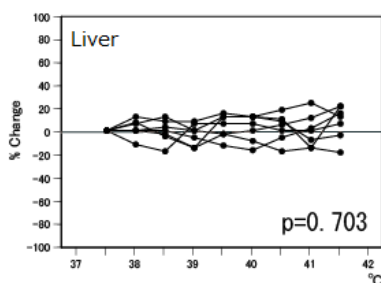
(4) イソフルランによる種々血管の反応性変化

血管部位によるノルアドレナリンの収縮反応には違いがあるものの、イソフルランの濃度には影響を受けなかった。

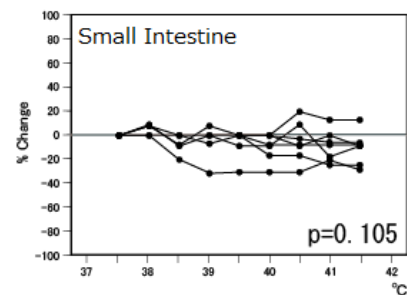
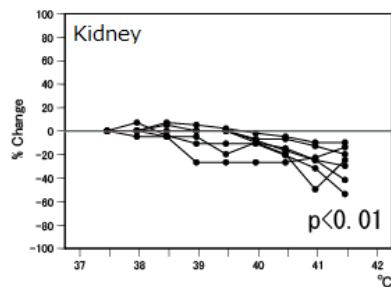
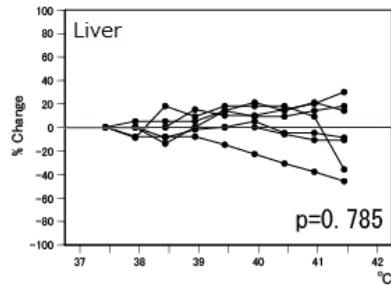
(5) セボフルラン麻酔時の高体温による腹部内臓血流量の変化

2.0 %セボフルランでは体温上昇に伴い平均血圧、心拍数、下行大動脈血流量はそれぞれ有意に増加した。肝臓、腎臓、腸間膜血流も徐々に増加したが統計学的有意差はなかった。3.0 %セボフルランでも 40 以上の体温上昇で平均血圧、心拍数の増加が見られたが、下行大動脈血流量の有意な増加はなかった。肝臓、腸間膜血流量は一定に保たれたが、腎血流量の有意な低下が生じた(図 3)。また、血中乳酸値の有意な上昇が認められた。

2% Sevoflurane



3% Sevoflurane



(図 3)

2%セボフルラン麻酔時には高体温により内臓血流は維持されるが、高濃度では酸素需要に対する供給不足と腎血流量の低下が生じる可能性がある。

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 6 件)

Effects of isoflurane and sevoflurane on norepinephrine-induced constriction in rat arteries to vital organs. Shimo K, Takakura K, Shigemi K. Eur J Anaesth 査読有 32・222-223・2015 https://www.esahq.org/~media/ESA/Files/Downloads/Congress-Euroanaesthesia2015-AbstractBook/ESA2015_abstract_book.ashx

平均血圧、拡張期血圧、等容量収縮時間、駆出時間から算出した左心室大動脈結合状態の有用性と問題点ならびに臨床応用例．高久明子、小畑友里江、浜田敏彦、三上俊介、神澤聖一、佐上祐介、安田善一、高倉 康、重見研司．麻酔・集中治療とテクノロジー 2014 査読有 63-71・2015

Formation of a fibrin net on the polypropylene membrane oxygenator used for percutaneous cardiopulmonary support in a patient with acute myocarditis. Matsuki Y, Matsuki Y, Yasuda Y, Takakura K, Shigemi K. J Clin Anesth 査読有 26・338-339・2014

Effect of removal of subglottic blood during endoscopic sinus surgery. Matsuki Y, Takakura K, Shigemi K. Anesth Pain & Intensive Care 査読有 18・167-171・2014

Levobupivacaine induces vasoconstriction via Ca²⁺-dependent and -independent mechanisms in isolated rat thoracic aorta. Mukozawa M, Takakura K, Obata Y, Shimo K, Shigemi K. 循環制御 査読有 34・71-77・2014

Successful treatment of severe legionella pneumonia and acute kidney injury with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion. Nobukawa N,

Matsuki Y, Yasuda Y, Mizogami M, Takakura K, Shigemi K. Anesth Pain & Intensive Care 査読有 17・88-90・2013

[学会発表](計 6 件)

下 弘一・小畑友里江・高倉 康・重見研司、軽度低温 34 での種々血管の反応性変化の検討、日本麻酔科学会第 60 回学術集会、2013 年 5 月 24 日、札幌プリンスホテル(札幌市)

下 弘一・小畑友里江・高倉 康・重見研司、軽度高温 40 での種々血管の反応性変化の検討、第 34 回日本循環制御医学会総会、2013 年 6 月 7 日、AOSSA(福井市)

下 弘一・小畑友里江・高倉 康・重見研司、セボフルランによる種々血管の反応性変化の検討、日本麻酔科学会第 61 回学術集会、2014 年 5 月 16 日、パシフィコ横浜(横浜市)

下 弘一・小畑友里江・高倉 康・重見研司、セボフルランによるラットの種々動脈におけるノルアドレナリン反応性変化の検討、第 35 回日本循環制御医学会総会、2014 年 7 月 5 日、九州大学(福岡市)

下 弘一・小畑友里江・高倉 康・重見研司、イソフルランによる種々血管の反応性変化の検討、日本麻酔科学会第 62 回学術集会、2015 年 5 月 29 日、国際展示場(神戸市)

Shimo K, Takakura K, Shigemi K, Effects of isoflurane and sevoflurane on norepinephrine-induced constriction in rat arteries to vital organs. Euroanaesthesia 2015、2015 年 6 月 1 日、ベルリン(ドイツ)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高倉 康 (TAKAKURA, Ko)

福井大学・医学部・麻酔蘇生学・准教授

研究者番号 : 40206735