

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成25年10月31日現在

機関番号：17601
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2012～2013
課題番号：24791604
研究課題名（和文） グルコース感受性蛍光指示薬を用いた麻酔薬の神経細胞内グルコースへの影響の検証
研究課題名（英文） Effects of anesthetics on intracellular glucose concentration

研究代表者
田村 隆二（TAMURA RYUJI）
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号：40549060
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）3,300,000円、（間接経費）990,000円

研究成果の概要（和文）：麻酔薬の血中グルコース濃度への影響を調べるために、経時的な血中グルコース濃度と1,5-アンヒドログルシトールの変化を測定した。同一の麻酔法で同一の手術を受けた糖尿病患者と非糖尿病患者を対象とした。糖尿病患者では同じ手術麻酔を受けても血中グルコース濃度と1,5-アンヒドログルシトールの変化が非糖尿病患者と大きく異なっていた。糖尿病患者への最適な麻酔薬の検証には糖尿病を合併した対象で検証を行う必要がある可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We studied the effects of anesthetics by measuring plasma glucose concentrations and serum 1,5-anhydroglucitol in surgical patients. Linear regression analysis revealed a significant correlation between the plasma glucose concentrations and serum 1,5-anhydroglucitol in patients without diabetes, whereas no correlation in patients with diabetes. The results indicate that study of anesthetics for diabetic patients needs the experiment sample with diabetic metabolic change.

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：1,5-アンヒドログルシトール、糖尿病、手術麻酔

1. 研究開始当初の背景

神経系の細胞、特に中枢神経細胞の唯一のエネルギー源はグルコースであり、低血糖は中枢神経細胞を障害する。麻酔中は、脳神経系を保護しなくてはならないが、麻酔薬がグルコースの細胞内への取り込みに対してどのように影響するかは明らかではない。研究代表者は、細胞内グルコース濃度を新規に開発された蛍光プローブを用いて測定することで、吸入麻酔薬セボフルレンが、臨床使用濃度において細胞内グルコース濃度を著明に低下させることを発見した。

2. 研究の目的

手術や麻酔を行う周術期は手術侵襲によるストレスのため、内因性のカテコールアミンやステロイドホルモンの分泌が亢進し高血糖を来しやすい状況にある。麻酔薬は手術侵襲によるストレス反応を抑制するために

生体に投与される。周術期における高血糖は術後の予後不良因子として知られている。同様に低血糖も予後を悪化させることが明らかになっている。しかし、麻酔薬の生体内グルコース濃度におよぼす直接的な影響はいまだ明らかではない。麻酔薬により神経細胞内グルコース濃度が低下する可能性も示唆されているため、糖尿病患者では高血糖並びに低血糖を避けるために血糖の厳密なコントロールが必要とされる。本研究の目的は、種々の麻酔薬が細胞内グルコース濃度におよぼす影響を解明し、それにより糖尿病や神経系に合併症のある患者の麻酔に最適な麻酔薬を見出すことである。そのため神経細胞においてこの蛍光プローブを用いて麻酔薬が神経細胞内グルコース濃度におよぼす影響を経時的に直接測定しようとした。神経細胞内グルコース濃度を直接測定する上で試料としてラットの神経細胞を使用し、

Glucose Transporter-subtype1, subtype4 に注目していたが、まず投与された麻酔薬がヒト生体のグルコース濃度にどのような影響を及ぼすのか、さらに糖尿病の有無によりその影響が変化するかを検証した。

3. 研究の方法

1, 5-アンヒドログルシトールはポリオール（グルコースの近似物）の一種で、主に食餌中から体内に吸収され貯留される。体内ではわずかに合成されるのみである。体内ではほとんど代謝をうけず、腎尿細管から尿中に排泄される。しかしほぼ全ては再吸収される。正常血糖状態では吸収と排泄のバランスにより血中濃度は一定に保たれている。しかし、高血糖により尿糖をきたすと腎尿細管での再吸収がグルコースによって競合阻害をうけるため、1, 5-アンヒドログルシトールの再吸収率が低下し排泄されてしまうため、血中濃度も低下する。この反応はヘモグロビンA1cには反映されないような短時間の高血糖状態でも起こるので、1, 5-アンヒドログルシトールは厳密な血糖変動の評価に有用であるとされている。

血中グルコース濃度の変化をリアルタイムに測定し続けることは困難なため周術期を通じて血糖変動の程度を示す指標として1, 5-アンヒドログルシトールを測定した。1, 5-アンヒドログルシトールは手術直前、その24時間後、48時間後、72時間後に測定した。また血中グルコース濃度も手術直前、手術中は糖尿病患者は60分毎、非糖尿病患者は90分毎、24時間後、48時間後、72時間後に定時的に測定した。対象は肝臓切除術を予定された患者とした。麻酔方法は揮発性麻酔薬セボフルランを用いた全身麻酔に加え硬膜外麻酔を行った。1, 5-アンヒドログルシトールに影響を与える可能性のある腎機能障害、肝機能障害、内服薬の使用に該当する患者は除外した。60名の患者を対象としたが、除外項目該当者を除き最終的に38名の非糖尿病患者と19名の糖尿病患者で測定を行った。年齢、性別、身長、体重、麻酔時間、出血量などの患者背景に有

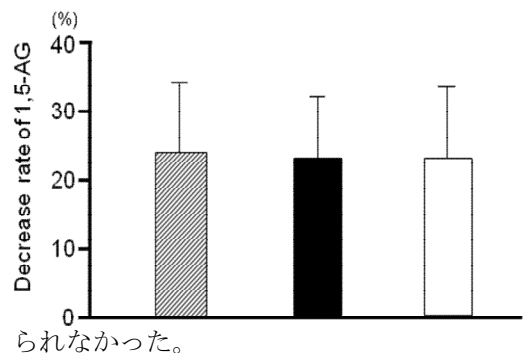
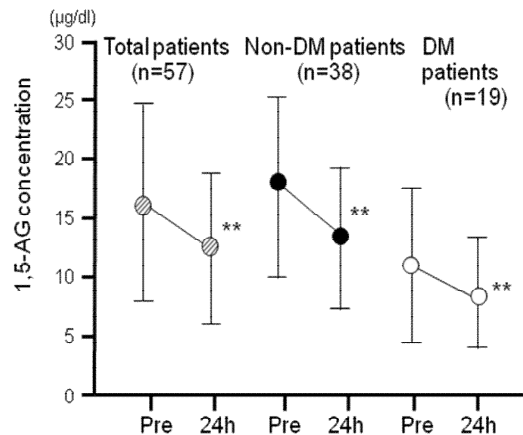
Variables	Total patients (n=57)	Non-diabetic patients (n=38)	Diabetic patients (n=19)
Age (y)	66.9 ± 10.0	65.9 ± 10.9	68.9 ± 7.9
Male/female (n/n)	44/13	28/10	16/3
Height (cm)	161.0 ± 7.2	159.9 ± 7.1	163.2 ± 7.2
Weight (kg)	59.4 ± 9.0	58.4 ± 9.3	61.6 ± 8.2
Body mass index (kg/m ²)	22.9 ± 3.2	22.8 ± 3.2	23.2 ± 3.2
Length of anesthesia (min)	551.8 ± 127.9	537.2 ± 142.8	581.1 ± 87.5
Length of surgery (min)	463.3 ± 122.4	450.4 ± 135.1	489.1 ± 89.7
Estimated blood loss (ml)	1448.4 ± 1167.8	1425.5 ± 1296.9	1494.2 ± 884.3
Total infusion amount (ml)	5917.5 ± 2209.7	5717.8 ± 2449.4	6317.1 ± 1614.5
Total glucose administration (g)	30.6 ± 21.9	32.2 ± 24.9	27.3 ± 14.5
Total urine output (ml)	1423.5 ± 1155.0	1450.7 ± 1180.2	1369.2 ± 1132.7

Values are mean ± SD

意差は認めなかった。

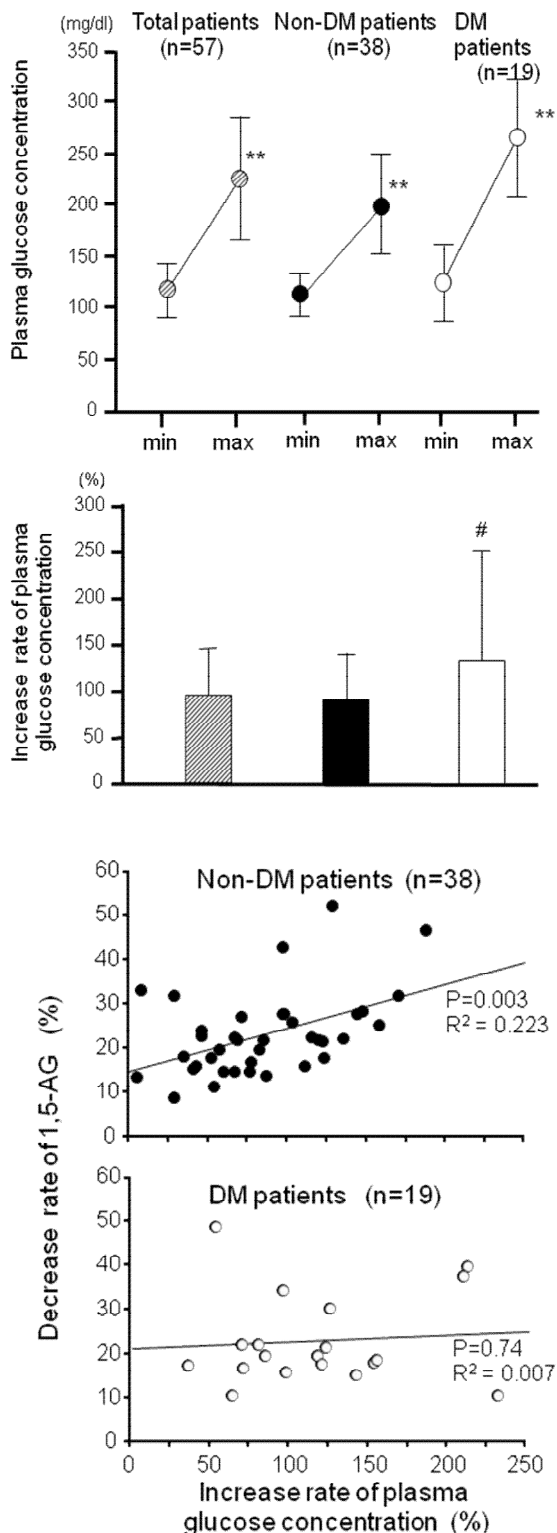
4. 研究成果

糖尿病患者では手術前の1, 5-アンヒドログルシトールは非糖尿病患者と比較して有意に低値であった。非糖尿病患者、糖尿病患者とも1, 5-アンヒドログルシトールは手術前と手術翌日では有意な低下が認められた。(★★p<0.01)。しかし、手術前と手術翌日での測定値の変化を1, 5-アンヒドログルシトール低下率として換算したところ、非糖尿病患者と糖尿病患者では有意な差は認め



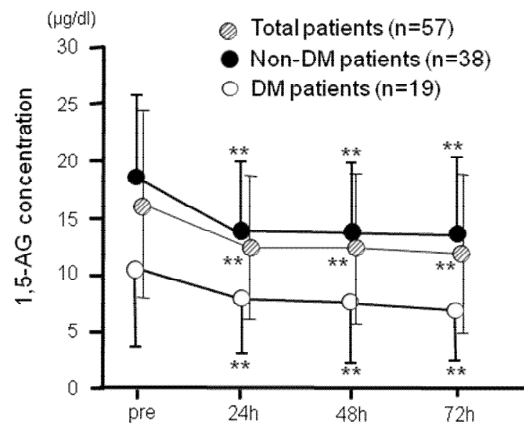
られなかった。非糖尿病患者、糖尿病患者とも血中グルコース濃度は手術前と比較して周術期では有意に上昇した(★★p<0.01)。また、手術前と周術期での血中グルコース濃度の変化を血糖上昇率として換算したところ、糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して有意に高値であった(#p<0.05)。

非糖尿病患者、糖尿病患者において1, 5-アンヒドログルシトール低下率と血糖上昇率の相関関係を検証した。非糖尿病患者では1, 5-アンヒドログルシトール低下率は周術期の血糖上昇率と有意な相関が認められた。しかし糖尿病患者では1, 5-アンヒドログルシトール低下率と周術期の血糖上昇率において有意な相関は認められなかった。



1, 5-アンヒドログルシトールは手術直前と比較して、24時間後、48時間後、72時間後ともに有意に低下したまま推移した。

しかし、24時間後、48時間後、72時間後は有意な変化を認めなかった。



健常状態では血中1, 5-アンヒドログルシトールはおよそ $0.3 \mu\text{g/dL/day}$ と徐々に回復するが、72時間の観察では有意な回復は認められなかった。しかし1, 5-アンヒドログルシトールの低下は周術期でのみ認められているため、手術の影響による低下だと考えられた。

糖尿病患者において1, 5-アンヒドログルシトール低下率と血糖上昇率に相関が認められなかったのは、術前から1, 5-アンヒドログルシトールが低値であったことが原因と考えられた。周術期の血糖変動は非糖尿病患者より多かったにもかかわらず、1, 5-アンヒドログルシトールはその変化を反映しきれなかったのではないかと考えられた。このように糖尿病患者では同じ手術麻酔を受けても血中グルコース濃度、1, 5-アンヒドログルシトールをはじめとした生体内での反応が非糖尿病患者と大きく異なっていることが確認された。糖尿病患者への最適な麻酔薬の解明には、糖尿病を合併した対象において血中グルコース濃度、およびその影響を受ける反応が非糖尿病患者とは異なっていると考え、まずはその差異を検証した上で研究を進めていく必要がある可能性が示唆された。

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)

Tamura R, Tsuneyoshi I. Evaluating the role of serum 1,5-anhydroglucitol concentrations as an indicator of hyperglycemic changes in diabetic and nondiabetic surgical patients. Journal of Anesthesia & Clinical Research、(査読有)、

4 卷、2013、298

DOI:10.4172/2155-6148.1000298

〔学会発表〕(計1件)

田村隆二. 1, 5-アンヒドログルシトール
による周術期の血糖評価の有用性について
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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 隆二 (TAMURA RYUJI)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号: 40549060