

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462401

研究課題名(和文)脳虚血・還流後のアドレナリン、バゾプレッシンの脳保護効果

研究課題名(英文)The Effects of Adrenaline and Vasopressin on Pial Microvessels During Global Brain Ischemia-reperfusion Period in Rabbits.

研究代表者

浅野 伸将 (ASANO, Nobumasa)

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号：30456470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：アドレナリンとバゾプレッシンは心肺停止時に使用することが推奨されていた。この研究の目的は、アドレナリンとバゾプレッシンが正常な脳血管に与える影響と、脳虚血再灌流後の脳血管に与える影響を調べることである。

アドレナリンとバゾプレッシンは正常な脳血管に与える影響を認めなかった。アドレナリンはバゾプレッシンとコントロールと比較し、脳虚血再灌流後の脳血管収縮に拮抗する作用を認めた。

研究成果の概要(英文)：Adrenaline and Vasopressin were recommended to use during cardiopulmonary resuscitation. The aims of the present study were to evaluate the direct effects of adrenaline and vasopressin on cerebral pial arterial diameter changes in the normal states and during ischemia-reperfusion period.

Adrenaline and Vasopressin exerted no direct action on cerebral pial artery in the normal state. Adrenaline increased cerebral pial arteriolar diameter at compared with vasopressin and control in the ischemia-reperfusion period.

研究分野：anesthesiology

キーワード：cranial window

1. 研究開始当初の背景

心肺蘇生時に使用されるアドレナリン、バゾプレッシンは、心肺蘇生時に使用され蘇生の成功率を上げる。しかし、心肺蘇生後再灌流時の脳血流や蘇生後の脳組織にどのような作用を及ぼしているのかは未だ検討されていない。

2. 研究の目的

(1) ①この研究の目的は、脳虚血灌流後においてアドレナリンとバゾプレッシンのどちらに脳保護作用があるのか調べることである。

ニホンシロウサギの脳虚血再灌流モデルをもちいて、アドレナリン、もしくはバゾプレッシンが脳虚血再灌流後に脳に与える影響を、クラニアルウインドウ法による脳血管径の計測により検討する。

②①の研究から、アドレナリンには脳虚血再灌流後の血管収縮を拮抗する作用を認めた。これが、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ のどの作用によるものか不明である。そこで landiolol ( $\beta 1$ 拮抗薬)にも脳神経保護作用があることが報告されていることから、landiolol が脳虚血再灌流後に脳に与える影響を、クラニアルウインドウ法による脳血管径の計測により検討した。

3. 研究の方法

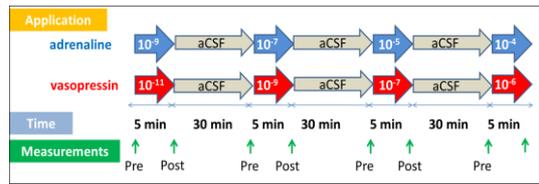
(1) ①アドレナリン、バゾプレッシンの正常な脳血管径への直接作用をクラニアルウインドウ法による脳血管径の計測により検討する。

ニホンシロウサギの麻酔はペントバルビタール 20mg/kg 静注で導入後、5mg/kg/h 持続静注で維持した。ウサギの耳から静脈ラインを、大腿動脈より動脈ラインを確保して、気管切開を行い人工呼吸管理した。気管切開の後 PaCO<sub>2</sub> が 35~45 mmHg になるよう呼吸条件を設定した。ウサギを腹臥位にして頭部を切開し、クラニアルウインドウを作成した (図 1)。

$10^{-9}$  から  $10^{-4}$  mol/L のアドレナリンもしくは、 $10^{-11}$  から  $10^{-6}$  mol/L のバゾプレッシンをクラニアルウインドウに灌流した。アドレナリンもしくはバゾプレッシンを灌流する直前の血管径をコントロールとし、薬剤灌流後 5 分経過したところで血管径を測定した。同時に、血圧、心拍数、体温、血液ガス、電解質、血糖も測定した。その後、脳灌流液を 30 分還流したあと、異なる濃度のアドレナリンもしくはバゾプレッシンを投与することを繰り返した (図 2)。脳血管径は KEYENCE VHX-500F™ を用いて測定した (図 3)。



クラニアルウインドウ (図 1)



(図 2)

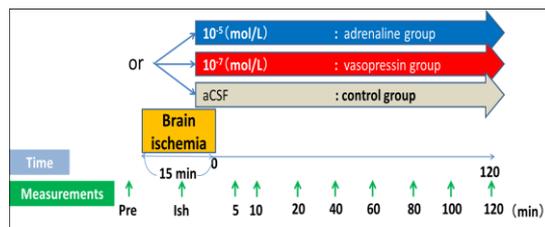


KEYENCE VHX-500F™ (図 3)

②アドレナリン、バゾプレッシンの脳虚血再灌流後の脳血管径への直接作用をクラニアルウインドウ法による脳血管径の計測により検討する。

ニホンシロウサギの麻酔はペントバルビタール 20mg/kg 静注で導入後、5mg/kg/h 持続静注で維持した。ウサギの耳から静脈ラインを、大腿動脈より動脈ラインを確保して、気管切開を行い人工呼吸管理した。

脳虚血・再灌流は、腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下静脈を 15 分遮断し遮断解除することで作成した。脳虚血開始後 10 分で  $10^{-5}$  mol/L のアドレナリンか、 $10^{-7}$  mol/L のバゾプレッシンか、脳灌流液 (aCSF) をクラニアルウインドウ内に灌流した。脳虚血直前、脳虚血中、再灌流後 5、10、20、40、60、80、100、120 分後に血管径を測定した。同時に、血圧、心拍数、体温、血液ガス、電解質、血糖も測定した (図 4)。



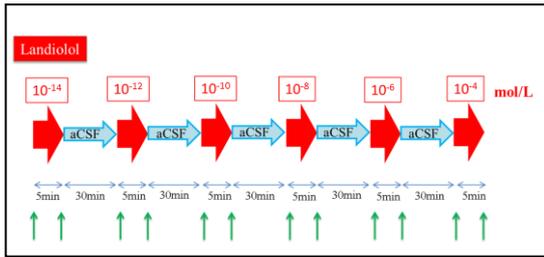
(図 4)

③ランジオロールの正常な脳血管径への直接作用をクラニアルウインドウ法による脳血管径の計測により検討する。

ニホンシロウサギの麻酔導入と維持、呼吸管理、クラニアルウインドウの作製などは上記方法と同様に行った。

$10^{-14}$  から  $10^{-4}$  mol/L のランジオロールをクラニアルウインドウに灌流した。ランジオロールを投与する直前の血管径をコントロールとし、薬剤灌流後 5 分経過したところで血管径を測定した。同時に、血圧、心拍数、体温、血液ガス、電解質、血糖も測定した。その後、脳灌流液を 30 分還流したあと、異なる濃度のランジオロールを投与することを繰り返した (図 5)。脳血管径は KEYENCE

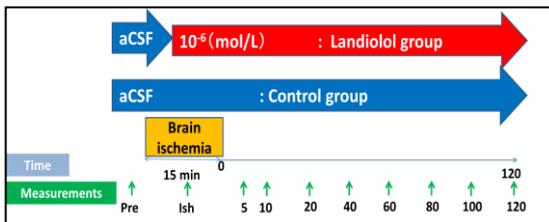
VHX-500F™を用いて測定した。



(図 5)

④ランジオロールの脳虚血再灌流後の脳血管径への直接作用をクラニアルウインドウ法による脳血管径の計測により検討する。

ニホンシロウサギの麻酔導入と維持、呼吸管理、クラニアルウインドウの作製などは上記方法と同様に行った。脳虚血・再灌流は、腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下静脈を15分遮断し遮断解除することで作成した。脳虚血開始後10分で $10^{-6}$  mol/Lのランジオロール、または脳灌流液(aCSF)をクラニアルウインドウに灌流した。脳虚血直前、脳虚血中、再灌流後5、10、20、40、60、80、100、120分後に血管径を測定した。同時に、血圧、心拍数、体温、血液ガス、電解質、血糖も測定した(図6)。

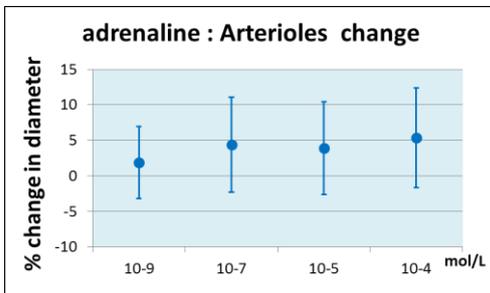


(図 6)

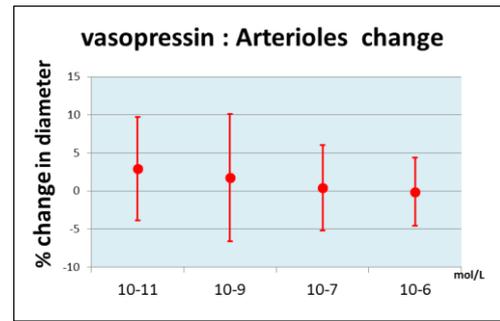
#### 4. 研究成果

(1) ①血圧、心拍数、体温、血液ガス、電解質、血糖に有意差を認めなかった。

アドレナリン、バズプレッシンは正常な脳血管径に影響を与えなかった(図7, 図8)。



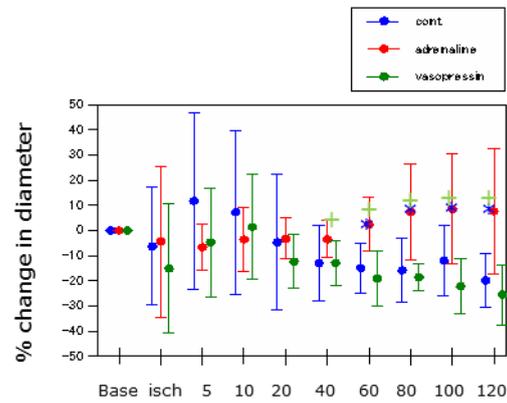
(図 7)



(図 8)

②それぞれの群間で、血圧、心拍数、体温、血液ガス、電解質、血糖に有意差を認めなかった。

バズプレッシンはコントロールと比較し脳虚血-再灌流後の脳血管径に与える影響は認めなかった。一方、アドレナリンは、コントロールと比較し、脳虚血-再灌流後の脳血管収縮に拮抗する作用を認めた(図9)。



(\* ; vs control, +; vs vasopressin)

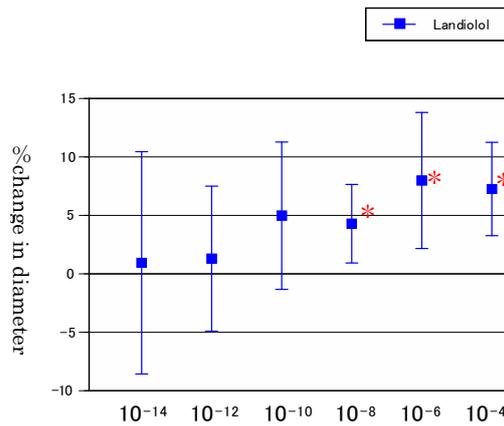
(図 9)

#### 結論

アドレナリンのクラニアルウインドウへの投与は、脳虚血-再灌流後の脳障害の一端である持続的脳血管収縮を抑制した。アドレナリンの投与により、持続的脳血管収縮を抑制することで、脳障害を軽減する可能性が示唆された。

③それぞれの群間で、血圧、心拍数、体温、血液ガス、電解質、血糖に有意差を認めなかった。

$10^{-8}$  から  $10^{-4}$  mol/L で、コントロールと比較し脳血管径が拡張した(図10)。



(\*; vs control)

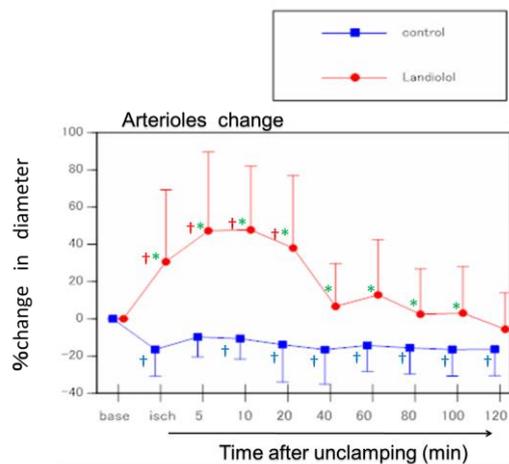
(図 1 0)

④それぞれの群間で、血圧、心拍数、体温、血液ガス、電解質、血糖に有意差を認めなかった。

コントロール群は、ベースラインの血管径と比較すると、脳虚血-再灌流後の血管径は収縮する傾向を認めた。

ランジオロール群は、ベースラインの血管径と比較すると、脳虚血-再灌流後の脳血管径は拡張する傾向を認めた。

ランジオロール群は、コントロール群と比較し、脳虚血-再灌流後の脳血管を拡張する作用を認めた (図 1 1)。



(\*; vs control, +; vs base line)

(図 1 1)

#### 結論

ランジオロールのクラニアルウインドウへの投与により、脳虚血-再灌流後の脳障害の一因である持続的脳血管収縮は認められず、血管径は拡張した。ランジオロールの投与により脳血管を拡張することで、脳虚血再灌流後の脳障害を軽減す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)

[学会発表] (計 5 件)

- ① The effects of Landiolol on pial microvessels during global brain ischemia-reperfusion period in rabbits. Nobumasa Asano, Tadahiko Ishiyama, Souhei Hishiyama, Noriyuki Shintani, Takashi Matsukawa: American Society of Anesthesiologists 2015 Annual Meeting. Oct 25 2015, San Diego, USA
- ② The effects of landiolol on pial microvessels during normal state period in rabbits. Sohei Hishiyama, Nobumasa Asano, Tadahiko Ishiyama, Takashi Matsukawa: American Society of Anesthesiologists 2015 Annual Meeting. Oct 25 2015, San Diego, USA
- ③ The Effects of Adrenaline and Vasopressin on Pial Microvessels During Global Brain Ischemia-reperfusion Period in Rabbits. Nobumasa Asano, Tadahiko Ishiyama, Noriyuki Shintani, Kazuha Mitsui, Sho Suzuki, Kodai Ikemoto, Takashi Matsukawa: American Society of Anesthesiologists 2014 Annual Meeting, Oct 11-15, New Orleans, USA
- ④ 脳血管に対するアドレナリンの直接的効果の検討 浅野伸将、鈴木翔、石山忠彦: 第 18 回日本神経麻酔・集中治療研究会、2014 年 4 月 18-19 日、沖縄県・那覇市
- ⑤ The Effects of vasopressin on Pial Microvessels During Global Brain Ischemia-reperfusion Period in Rabbits. Nobumasa Asano, Tadahiko Ishiyama, Noriyuki Shintani, Masakazu Kotoda, Takashi Matsukawa: American Society of Anesthesiologists 2013 Annual Meeting, Oct 12-16, San Francisco, USA

[その他]

ホームページ等

山梨大学医学部麻酔科学講座脳循環実験グループ

<http://y-anesth.jp/research/nou/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

浅野 伸将 (ASANO, Nobumasa)

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号: 30456470

##### (2) 連携研究者

石山 忠彦 (ISHIYAMA, Tadahiko)

山梨大学・総合研究部・准教授

研究者番号: 90293448

正宗 大士 (MASAMUNE, Taishi)

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号：40324199

岩下 博宣(IWASHITA, Hironobu)  
山梨大学・総合研究部・助教  
研究者番号：10232670

古藤田 眞和(KOTODA, Masakazu)  
山梨大学・総合研究部・助教  
研究者番号：30530133

池本 剛大(IKEMOTO, Koudai)  
山梨大学・総合研究部・助教  
研究者番号：50530127

熊倉 康友(KUMAKURA, Yasutomo)  
山梨大学・総合研究部・助教  
研究者番号：00530130