

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591784

研究課題名（和文） 脳虚血再灌流時のクロマカリム，デクスメドミジン，ローキナーゼ阻害薬の脳保護効果

研究課題名（英文） Cerebral protective effects of cromakalim, dexmedetomidine, and Rho-kinase antagonist during ischemia reperfusion period

研究代表者

木内 理子（KIUCHI RIKO）

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教

研究者番号：90377565

研究成果の概要：ウサギの脳虚血・再灌流モデルで、Rho キナーゼ阻害薬の効果を検討した。Rho キナーゼ阻害薬は、脳軟膜動脈を拡張させた。Rho キナーゼ阻害薬の虚血前投与により、再灌流後の脳血管収縮が抑制された。Rho キナーゼ阻害薬の局所投与では、脳虚血再灌流時に、血圧、心拍数は安定せず、代謝性アシドーシス、血漿ブドウ糖の上昇が認められた。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 2,400,000 | 720,000 | 3,120,000 |
| 2008年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

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：脳虚血，クロマカリム，デクスメドミジン，ローキナーゼ阻害薬，クラニアルウインドウ

1. 研究開始当初の背景

脳虚血が予想される手術時には、虚血前に脳保護効果があるといわれている ATP 感受性 K チャネル開口薬のクロマカリム， $\alpha 2$ 受容体作動薬のデクスメドミジン，Rho キナーゼ阻害薬の Y27632 を投与することは有用と考えられるが、臨床では行われておらず、基礎的研究でのデータもない。

2. 研究の目的

脳虚血・再灌流後の脳血管径，に対する ATP 感受性 K チャネル開口薬のクロマカリム， $\alpha 2$ 受容体作動薬のデクスメドミジン，Rho キナーゼ阻害薬の Y27632 の作用について、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。

3. 研究の方法

プロポフォール（プロポフォール）のウサギにおける麻酔用量を、Bispectral index を用いて検討し、8mg/kg のボラス投与の後、36mg/kg/hr での持続静注で行うことに決定した。

上記のプロポフォールの持続静注で麻酔されたウサギの頭頂部を開頭して、硬膜とくも膜を切開し、カバーグラスをつけたリングをセメントで固定して、クラニアルウインドウを作成した。ウインドウのリングには、3本のチューブを接続し、それぞれ、人工髄液持

続注入用、薬液注入用、排液用とした。
脳血管径はパソコン上の計測器で計測した。

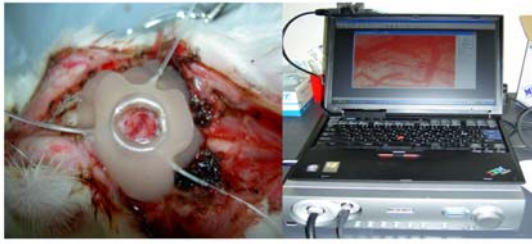


図1 クラニアルウインドウ

実験に先立ち、プロポフォール[®]の直接作用を、クラニアルウインドウ法で検討した。

一過性脳虚血再灌流は、15分間の両側総頸動脈、両側鎖骨下動脈の遮断と遮断解除により作成した。

虚血前に人工髄液、クロマカリム、デクスメデトミジン、Y27632を投与して、その前後で脳軟膜動脈の径を計測した。虚血前にクロマカリム、デクスメデトミジン、Y27632は中止し、人工髄液の持続注入とした。

虚血・再灌流を行い、虚血中、虚血後5、10、20、40、60、80、100、120分後に脳血管径を計測した。同時に血圧、心拍数、体温、血液ガス、電解質、血糖の変化も計測した。

4. 研究成果

プロポフォールは脳軟膜動脈径に影響を与えなかった。

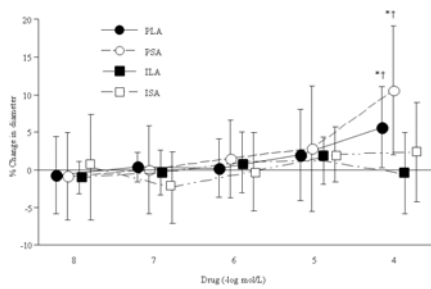


Figure 1A

図2 プロポフォールの脳軟膜動脈への直接作用

- 70 μ m 以上の動脈
- 70 μ m 未満の動脈

人工髄液を投与した場合には、その前後で脳軟膜動脈径は変化しなかった。脳虚血・再灌

流により、人工髄液群では、脳軟膜動脈は再灌流後10分をピークとした一過性の拡張を示したのち、有意に収縮した。また虚血に関連した有害事象である肺水腫、急性脳腫脹がそれぞれ20%に認められた。

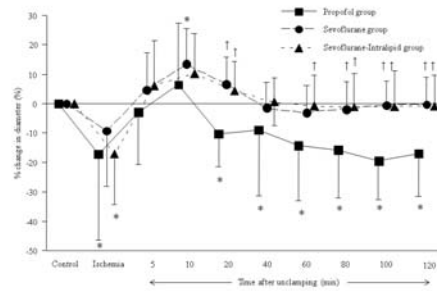


Figure 2A

図3 虚血・再灌流での脳軟膜動脈の変化
■が人工髄液群

脳軟膜動脈は、虚血により収縮し、再灌流後10分をピークとした一過性の拡張の後、持続的に収縮した。

拡張は統計学的には有意ではなかったが、収縮は統計学的に有意であった。

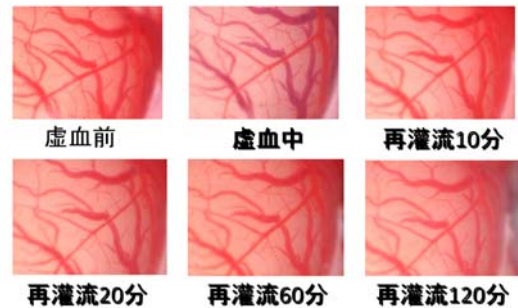


図4 脳血管径の変化

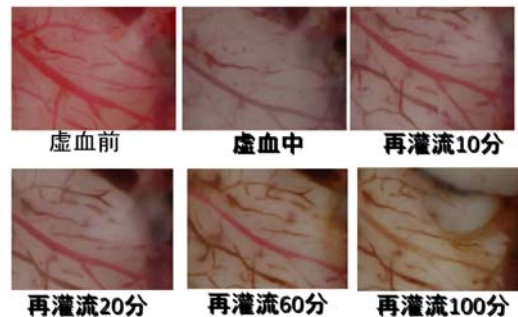


図5 急性脳腫脹

再灌流がうまくいかず、急性脳腫脹が認められた。

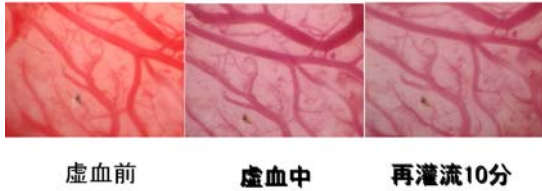


図6 肺水腫
肺水腫のため再灌流後も脳血管は酸素化されず、紫色のままであった。

Rho キナーゼ阻害薬の Y27632 は、有意に脳軟膜動脈を拡張させた。脳虚血・再灌流後、Y27632 群では、再灌流後の血管収縮は認められなかった。有害事象は認められなかった。

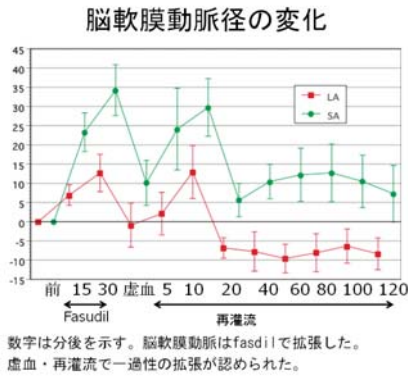


図7 Y27632 の脳軟膜動脈への作用と虚血・再灌流時の脳血管径の変化
赤：70 μm 以上の動脈
緑：70 μm 未満の動脈
Y27632 は脳軟膜動脈を有意に拡張させた。虚血時に脳軟膜動脈は、ほぼ Y27632 投与前に戻り、再灌流により 10 分をピークとした一過性の拡張の後、径は減少したが、Y27632 投与前とはほぼ同等の径であった。



図8 Y27632 投与による脳血管の変化と虚血・再灌流後の変化

血圧は、人工髄液群、Y27632 群ともに虚血により上昇し、虚血後低下した。心拍数は両群ともに有意な変化を示さなかった。

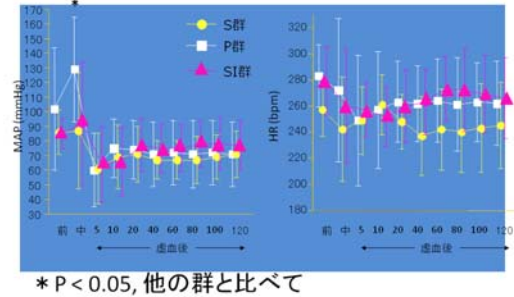


図9 人工髄液群での血圧 (右)、心拍数 (左) の変化
血圧は、虚血により上昇し、虚血後低下した。心拍数は有意な変化を示さなかった。

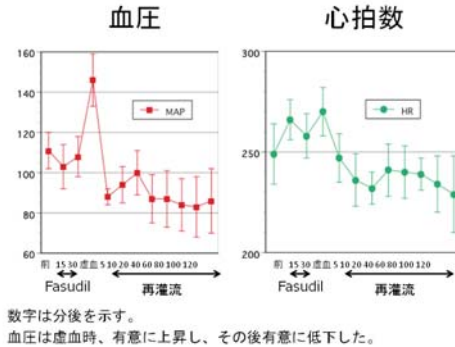


図10 Y27632 投与群での血圧、心拍数の変化。
血圧は、虚血により上昇し、虚血後低下した。心拍数は有意な変化を示さなかった。

血液ガスでは、虚血・再灌流により、人工髄液群、Y27632 群ともに代謝性アシドーシスとなった。血糖は、虚血・再灌流により、人工髄液群、Y27632 群ともに上昇した。

結論

Rho キナーゼ阻害薬の Y27632 の虚血前の投与は、虚血・再灌流後の脳障害の一因である、持続的な血管収縮を抑制した。また Rho キナーゼ阻害薬の Y27632 の虚血前の投与により、虚血関連の有害事象は観察されなかった。以上より、Rho キナーゼ阻害薬の虚血前の局所投与は、虚血・再灌流後の持続的脳血管収縮を抑制することで、後脳障害を軽減することが示唆された。

しかし、脳表面への直接投与は、全身性の反応である、代謝性アシドーシスや血糖の上昇を抑制しなかった。
クロマカリム、デクスメドミジンは現在研究を遂行中である。

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 11 件)

- ① Shibuya K, Ishiyama T, Ichikawa M, Sato H, Okuyama K, Sessler DI, Matsukawa T: The direct effects of propofol on pial microvessels in rabbits. *J Neurosurg Anesthesiol* 21: 40-46, 2009 査読あり
- ② Sato H, Yamakage M, Okuyama K, Imai Y, Iwashita H, Masamune T, Ishiyama T, Matsukawa T. Intravenous famotidine does not always change core temperature during general anesthesia. *J Anesth* 23: 151-153, 2009 査読あり
- ③ Sato H, Yamakage M, Okuyama K, Imai Y, Iwashita H, Ishiyama T, Matsukawa T. Urinary bladder temperatures and oesophageal temperatures correlate better in patients with high rather than low urinary flow rates during non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 25 : 805-809, 2008 査読あり
- ④ Imai Y, Yamakage M, Sato H, Okuyama K, Ishiyama T, Matsukawa T: Isovolemic haemodilution decreases the shivering threshold in rabbits. *Eur J Anaesthesiol* 25: 450-453, 2008 査読あり
- ⑤ 石山忠彦, 渋谷和宏, 市川学, 木内理子, 松川隆: セボフルラン麻酔から JM-1232(-)持続静注による麻酔に切り替えた際の脳血管径の変化. *神経麻酔・集中治療* 2008: 71-73, 2008 査読あり
- ⑥ 石山忠彦: 麻酔・手術中の覚醒への対応. *臨床研修プラクティス* 5: 95-97, 2008 査読あり
- ⑦ 石山忠彦: 合併症を認めたらどうする?. *臨床研修プラクティス* 5: 98-101, 2008 査読あり
- ⑧ Ishiyama T, Iijima T, Sugawara T, Shibuya K, Sato H, Terada Y, Ichikawa M, Sessler DI, Matsukawa T: The use of patient controlled epidural fentanyl in elderly patients. *Anaesthesia* 62: 1246-1250, 2007 査読あり

- ⑨ Iijima T, Ishiyama T, Kashimoto S, Yamaguchi T, Andoh T, Hanawa K, Tanzawa I, Kawata K, Hanawa T, Hiejima Y: A comparison of three different concentrations of ropivacaine with fentanyl for patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 105: 507-511, 2007 査読あり
- ⑩ 木内理子, 石山忠彦, 小口健史, 樫本温, 松川隆: 薬剤関連インシデントとその対策および効果についての検討. *日本臨床麻酔学会誌* 27: 728-731, 2007 査読あり
- ⑪ 石山忠彦, 渋谷和宏, 市川学, 趙航, 松川隆. プロポフォール麻酔下での脳虚血・再還流後の脳血管径の変化. *神経麻酔・集中治療* 2007: 31-33, 2007 査読あり

[学会発表] (計 6 件)

- ① Shibuya K, Ishiyama T, Ichikawa M, Oguchi T, Matsukawa T: The Effects of Topical and Intravenous JM1232(-) on Pial Microcirculation in Rabbits. American Society of Anesthesiologists 2008 Annual Meeting, Oct18-12, 2008, Orlando, USA
- ② 市川学, 石山忠彦, 渋谷和宏, 松川隆. 脳血管に対する JM-1232 の直接的効果の検討-Cranial Window 法を用いて. 日本麻酔科学会第 55 回学術集会. 2008 年 6 月 12 日. 横浜
- ③ 石山忠彦, 渋谷和宏, 市川学, 趙航, 松川隆. プロポフォール麻酔下での脳虚血・再灌流後の脳血管径の変化. 第 12 回日本神経麻酔集中治療研究会, 2008 年 4 月 12 日. 新潟
- ④ Ishiyama T, Shibuya K, Ichikawa M, Oguchi T, Matsukawa T: Pial arterial responses to brain ischemia under sevoflurane or propofol anesthesia in rabbits. American Society of Anesthesiologists 2007 Annual Meeting, Oct 13-17, 2007, San Francisco, USA
- ⑤ 渋谷和宏, 石山忠彦, 市川学, 趙航, 松川隆. セボフルランまたはプロポフォールで麻酔されたウサギでの, 全脳虚血・再灌流時の脳動脈径の変化. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 2007 年 6 月 2 日. 札幌
- ⑥ 石山忠彦, 渋谷和宏, 市川学, 趙航, 松川隆. プロポフォール麻酔下での脳虚血・再灌流後の脳血管径の変化. 第 11 回日本神経麻酔集中治療研究会, 2007 年 4 月 21 日. 秋田

6. 研究組織

(1)研究代表者

木内 理子(KIUCHI RIKO)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教
研究者番号：90377565

(2)研究分担者

石山 忠彦(ISHIYAMA TADAHIKO)

山梨大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90293448

渋谷 和広(SHIBUYA KAZUHIRO)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教
研究者番号：30402027

(3)連携研究者

なし