

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791687

研究課題名(和文)プロポフォールが糖代謝に与える影響について

研究課題名(英文)Effects of propofol on the glucose metabolism

研究代表者

河村 岳 (Kawamura, Gaku)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40529153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：プロポフォール投与が糖代謝に及ぼす影響についてラットを用い検討した。プロポフォール投与によって血中TNF- $\alpha$ 濃度が上昇したが、糖代謝に及ぼす影響は明らかにできなかった。また、プロポフォールは脂溶性が高く投与に脂質負荷を伴う。プロポフォール製剤投与時の高インスリン血症は主に脂質負荷に起因し、プロポフォールそのものはインスリン抵抗性を惹起することを示すことができた。脂質もしくはプロポフォールを長期反復投与した場合においては、絶食期間の脂質異化が抑制させるが、糖代謝には有意な影響を及ぼさないことが明らかになった。これら知見はプロポフォールを用いた麻酔中の代謝の理解向上に有用と考えた。

研究成果の概要(英文)：I was investigated the effects of propofol on the glucose metabolism using rats. Serum TNF- $\alpha$  level was increased during propofol administration, but I could not reveal the effect plasma TNF- $\alpha$  on glucose metabolism. Due to the hydrophobic properties of propofol, a lipid formulation is generally used for anesthesia, and this imposes an acute lipid load. In present study, I indicated that hyperinsulinemia is exaggerated by propofol with concomitant insulin resistance induced by an acute lipid load during propofol administration. After long-term repeated administration of propofol or lipid, lipid catabolism is suppressed during fasting period, but there were not significant influence on the glucose metabolism. These findings were considered to be useful for a better understanding of the metabolism of anesthesia using propofol.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：麻酔・蘇生学

キーワード：プロポフォール 糖代謝

## 1. 研究開始当初の背景

重症患者の血糖管理がその予後に影響を与えるという報告がなされ (Finfer S, et al Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: N Engl J Med 2009;360:1283-97)、血糖管理の重要性に対する認識が広まっている。また、近年 enhanced recovery after surgery という、周術期管理における指針が発表され、この中でも回復を促進するための方法として術前の糖投与が推奨されるなど、周術期の糖代謝についての関心が高まっている (Fearon KC, et al Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection: Clin Nutr 2005;24(3):466-77)。

全身麻酔薬が糖代謝に与える影響について、揮発性麻酔薬 (セボフルラン) で全身麻酔を維持した場合と、静脈麻酔薬 (プロポフォール) で全身麻酔を維持した場合は、血糖値の推移に違いがあることを申請者は給餌ラットを用い明らかにした (Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G et al: The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats, Anesth Analg 2009;109:1479-85)。また、臨床研究においても、セボフルランと比較しプロポフォールは血糖値変動に影響を及ぼしにくいことを報告した (北村享之、河村岳 et al: 全身麻酔薬が手術麻酔管理中の血糖値変動に与える影響、麻酔、58 巻 1 号、81-84、2009)。さらに、絶食ラットを用いて、セボフルランとプロポフォールが糖代謝に及ぼす影響を経静脈糖負荷試験 (IVGTT) で比較検討した実験において、以下の現象を見出した。セボフルランは basic insulin secretion を障害しないが、glucose-induced insulin secretion を障害し、かつ、インスリン抵抗性を惹起する。プロポフォールは basic insulin secretion を有意に増加させ、かつ、インスリン抵抗性を惹起する。また、プロポフォール投与ラットにおいては覚醒ラット、セボフルラン投与ラットに比べ TNF- $\alpha$  の血中濃度増加を認めた。

以上の結果から、全身麻酔下での糖代謝は使用する麻酔薬により違いが生じうると考える。このことは周術期血糖管理において考慮されなければならない重要な事項であり、全身麻酔中の糖代謝を考える際、全身麻酔薬が与える影響の理解は病態管理上有用であり、周術期管理に重要であると考えられる。

## 2. 研究の目的

(1.) インスリン抵抗性を惹起するメカニズムに TNF- $\alpha$  が与える影響について。

プロポフォール投与ラットにおいては TNF- $\alpha$  の血中濃度増加が認められることを見出した。プロポフォール麻酔下では覚醒ラット

と同等の血糖値にもかかわらず、有意にインスリンの血中濃度が高いことからインスリン抵抗性を呈していると考えられる。TNF- $\alpha$  はインスリン抵抗性に関与するサイトカインとしても知られており、プロポフォール投与の際認められたインスリン抵抗性の一因となっている可能性がある。本研究ではプロポフォール投与ラットにおいて TNF- $\alpha$  中和抗体を投与し、これに伴う糖代謝の変化について検討した。

(2.) インスリン分泌メカニズムに脂質が与える影響について。

プロポフォール投与によりインスリン分泌が増加したが、そのメカニズムについても明らかにされていない。K-ATP channel はインスリン分泌において重要な役割を果たすことが知られ、膵臓の細胞の K-ATP channel が閉じるとインスリンが分泌する。プロポフォールには K-ATP channel を閉じる作用があるとされているが、一方でプロポフォールには溶媒に脂質が含まれており、脂質投与によりインスリン抵抗性が惹起され 2 次的にインスリンを分泌促進される可能性がある。本研究ではプロポフォールによるインスリン分泌増加のメカニズムについて脂質投与の与える影響とプロポフォール投与そのものが与える影響を経静脈糖負荷試験、インスリン、TNF- $\alpha$  定量を施行し検討した。

(3.) プロポフォール慢性投与が代謝に与える影響について。

プロポフォールの長期大量投与はプロポフォール注入症候群を惹起するという報告がある。ミトコンドリアにおける脂質の酸化障害に伴う ATP 産生障害が原因の一つに挙げられており、プロポフォールは脂質代謝にも影響を及ぼす可能性がある。また、プロポフォールは脂溶性が高く、製剤の溶媒に脂質を含みプロポフォール投与には脂質負荷を伴う。急性の脂質負荷は糖代謝に影響を及ぼすことが知られている。プロポフォールが代謝に及ぼす影響について、脂質負荷の関与とプロポフォールそのものが及ぼす影響については詳細には分かっていない。

プロポフォールもしくは脂質の連日反復投与の後、血糖値、インスリン分泌量測定、インスリン負荷試験を行い、プロポフォール慢性投与が代謝に与える影響について検討した。

## 3. 研究の方法

(1) 絶食ラットを用い、セボフルランもしくはプロポフォール麻酔下で、TNF- $\alpha$  中和抗体を経静脈投与する群、リコンビナント TNF- $\alpha$  を経静脈投与する群、コントロール群を設けた。薬物投与前、投与 30 分後に採血し糖代謝、血漿 TNF- $\alpha$  について検討した。

(2) 雄性 Wistar ラットを用いた。セボフルラン麻酔下(2.5%)に気管切開、挿管・人工呼吸(FIO<sub>2</sub>=1.0)、動静脈路確保を行った(T1)。ラットを S、SL、SP、P 群に分けた。S 群ではセボフルラン麻酔下に生食(4ml/kg+4ml/kg/h)を、SL 群ではセボフルラン麻酔下に 10%イントラリピッド TM(4ml/kg+4ml/kg/h)を、SP 群ではセボフルラン麻酔下に 1%ディプリバン注 TM(4ml/kg+4ml/kg/h)を投与し、P 群ではセボフルラン投与を中止しプロポフォール麻酔(1%ディプリバン注 TM4ml/kg+4ml/kg/h)に変更した。10%ブドウ糖静脈投与(10ml/kg/h)を開始し、30 分後にインスリン 10U/kg を投与した(T2)。T1、T2、インスリン投与 30 分後(T3)に血糖値、インスリンを測定した。データは中央値(25.75 パーセンタイル)で示し、解析には Kruskal-Wallis 検定と Steel-Dwass 検定を用い、adjusted P<0.05 を有意とした。

(3) 雄性 Wistar ラット(9 週齢)を用い、C 群(n=8) S 群(n=7) L 群(n=6) P 群(n=7) の 4 群に分けた。Day-1~Day-5 の 5 日間、P 群、L 群には各々、セボフルラン麻酔下に 5 ml/kg の 1%ディプリバンまたは 10%イントラリピッドを 1 日 2 回皮下投与し、S 群にはセボフルラン麻酔のみを行い、C 群は無処置とした。Day-6 での実験開始前に 15 時間の絶食期間を設けた。尾静脈穿刺後(T1)、セボフルラン麻酔下に気管切開、挿管、人工呼吸、動静脈路確保を施行した(T2)。10%ブドウ糖液を 10 ml/kg/h で 30 分間投与した後(T3)、インスリン(1 IU/kg + 1 IU/kg/h)を投与し、30 分後に採血した(T4)。血中  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸値( $\beta$ -OHB)、血糖値、血漿インスリン濃度を測定した。データは平均値±標準偏差で示し、統計処理には one-way ANOVA と Bonferroni 補正を用い、adjusted P < 0.05 を有意とした。

#### 4. 研究成果

##### (1).

コントロール群において、セボフルラン麻酔下では TNF- $\alpha$  が検出限界以下であったのに対し、プロポフォール麻酔下では、高インスリン血症かつ高 TNF- $\alpha$  血症を認めた。しかしセボフルラン麻酔下でも、プロポフォール麻酔下でも抗 TNF- $\alpha$  抗体投与群、リコンビナント TNF- $\alpha$  投与群においてコントロール群と比較して、糖代謝に有意な変化は認められなかった。

セボフルラン麻酔下では、抗 TNF- $\alpha$  中和抗体投与群、リコンビナント TNF- $\alpha$  投与群、コントロール群で薬物投与後 30 分の血漿 TNF- $\alpha$  濃度は検出限界以下に低下した。プロポフォール麻酔下では、抗 TNF- $\alpha$  中和抗体投与群、リコンビナント TNF- $\alpha$  投与群、コントロール群の血漿 TNF- $\alpha$  濃度に薬物投与後 30 分で有意差を認めなかった。

本実験結果から、プロポフォール麻酔下ではセボフルラン麻酔下と比較して高インスリ

ン血症かつ高 TNF- $\alpha$  血症を示すことが再確認された。またセボフルラン麻酔下では TNF- $\alpha$  のクリアランスが保たれていると考えられた。プロポフォール麻酔下では、抗 TNF- $\alpha$  抗体投与群、リコンビナント TNF- $\alpha$  投与群、コントロール群の血漿 TNF- $\alpha$  濃度に投与後 30 分で有意差を認めなかったことから、TNF- $\alpha$  の産生が増加しているが TNF- $\alpha$  のクリアランスは保たれていると考えられた。しかしながら、インスリン抵抗性に対し TNF- $\alpha$  がどのように関与しているかは明らかにできなかった。

##### (2) 結果を表に示す。

	#	T1	T2	T3	$\Delta$ T1-T2	$\Delta$ T2-T3
血糖値 (mg/dL)	S	80 (71, 94)	164 (149, 183)	58 (55, 100) *	90 (79, 102)	-62 (-94, -31) *
	SL	76 (62, 99)	247 (237, 253)	197 (112, 149) *	69 (61, 79)	-11 (-25, -39) *
	SP	92 (79, 105)	130 (125, 138) *	123 (116, 137) *	39 (36, 57) *	-1 (-19, 1) *
	P	95 (71, 102)	198 (114, 193)	141 (108, 172) *	44 (16, 90) *	13 (7, -41) *
Insulin (μU/mL)	S	22 (17, 29)	93 (68, 103) *	not tested	57 (31, 80) *	not available
	SL	22 (17, 27)	429 (416, 446) *	not tested	397 (384, 419) *	not available
	SP	25 (16, 43)	1729 (1160, 2138) **	not tested	1710 (1132, 2129) **	not available
	P	28 (12, 47)	2161 (1900, 2349) **	not tested	2145 (1853, 2329) **	not available

\* T1-T2: 10%ブドウ糖投与による変化、\*\* T2-T3: T2-T3間の急激な変化  
\* 4群間の有意差を認めた。Adjusted P < 0.05, Steel-Dwass test.  
\* 各群間の有意差を認めた。Adjusted P < 0.05, Steel-Dwass test.

血糖値: S 群に比べ T1-T2 間の変化量(T1-T2)は SP、P 群で有意に少なく(SL 群と比べ SP、P 群に有意差なし)、T2-T3 は S 群に比べ SL、SP、P 群で有意に少なかった(SL 群と比べ SP、P 群に有意差なし)。インスリン: S 群に比べ T1-T2 は SL 群、SP 群、P 群で有意に多かった(SL 群と比べると SP、P 群は有意に多かった)。

本研究結果は、脂質負荷はインスリン分泌を促進し、プロポフォールは更なるインスリン分泌促進効果を発揮する、脂質負荷はインスリン抵抗性を惹起し、プロポフォール自体はインスリン感受性に有意な影響を及ぼさない、ということを示唆する。

##### (3) 結果を表に示す。

	Group	T1	T2	T3	T4	$\Delta$ [T1-T3]	$\Delta$ [T3-T4]
$\beta$ -OHB (mmol/L)	C (n=8)	2.0 ± 0.5	1.6 ± 0.4	1.2 ± 0.4	not tested	-0.8 ± 0.7	not available
	S (n=7)	1.7 ± 0.4	1.4 ± 0.5	0.8 ± 0.3	not tested	-0.9 ± 0.4	not available
	L (n=6)	1.2 ± 0.1*	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.3	not tested	-0.5 ± 0.3	not available
	P (n=7)	1.3 ± 0.4*	0.8 ± 0.4*	0.5 ± 0.3*	not tested	-0.8 ± 0.2	not available
Glucose (mg/dL)	C (n=8)	27 ± 16	73 ± 17	112 ± 22	83 ± 31	85 ± 20	-29 ± 35
	S (n=7)	36 ± 18	94 ± 31	120 ± 34	79 ± 42	84 ± 32	-42 ± 59
	L (n=6)	39 ± 20	86 ± 13	101 ± 35	74 ± 18	63 ± 35	-28 ± 33
	P (n=7)	36 ± 16	98 ± 18	136 ± 37	63 ± 27	100 ± 42	-73 ± 43
Insulin (μU/mL)	C (n=8)	not tested	262 ± 217	271 ± 241	not tested	not available	not available
	S (n=7)	not tested	383 ± 205	323 ± 166	not tested	not available	not available
	L (n=6)	not tested	278 ± 225	225 ± 201	not tested	not available	not available
	P (n=7)	not tested	178 ± 176	104 ± 135	not tested	not available	not available

データは平均値±標準偏差。β-OHB: 血中β-ヒドロキシ酪酸濃度。Glucose: 血糖値。Insulin: 血漿インスリン濃度。 $\Delta$ [T1-T3] = (T3の値) - (T1の値)。 $\Delta$ [T3-T4] = (T4の値) - (T3の値)。  
\*: adjusted P < 0.05 versus group C at each time point, one-way ANOVA with Bonferroni correction.

$\beta$ -OHB: C 群と比較し、T1 で L 群と P 群が有意に低値であり、T2、T3 で P 群が有意に低値であった。T1~T3 間の変化量は 4 群間で有意差を認めなかった。血糖値: 全時点で 4 群間に有意差を認めず、T1~T3 間、T3~T4 間の変化量にも有意差を認めなかった。血漿インスリン濃度: T2、T3 で 4 群間に有意差を認め

なかった。

プロポフォル製剤または脂肪製剤を用いた前処置はセボフルラン麻酔中の糖代謝に有意な影響を及ぼさないが、絶食処置に伴う脂質異化を有意に抑制することが示唆された

## 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 3 件)

1 荒木 裕子, 森 芳映, 河村 岳, 佐藤 可奈子, 北村 享之, 山田 芳嗣. セボフルラン麻酔下およびプロポフォル麻酔下絶食ラットのインスリン感受性に対する TNF- $\alpha$  の関与. 日本麻酔科学会第 59 回学術集会 2012 年 6 月 7 日神戸市

2 荒木 裕子, 森 芳映, 河村 岳, 佐藤 可奈子, 北村 享之, 山田 芳嗣. セボフルラン麻酔下とプロポフォル麻酔下での糖代謝の違いにおける脂質負荷の影響: 絶食ラットでの検討. 日本麻酔科学会第 60 回学術集会 2013 年 5 月 24 日札幌市

3 河村 岳, 北村 享之, 森 芳映, 荒木 裕子, 山田 芳嗣. 長期間にわたるプロポフォル前処置がセボフルラン麻酔下絶食ラットの代謝に及ぼす影響 日本麻酔科学会第 61 回学術集会 2014 年 5 月 15 日横浜市

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

河村岳 (KAWAMURA, Gaku)

東京大学 医学部附属病院 助教

研究者番号: 40529153