

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 26 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463140

研究課題名(和文) 血管内皮機能と指尖容積脈波からみた理想的な全身麻酔法の開発

研究課題名(英文) Favorable anesthetics based on postoperative vascular endothelial function and finger photoplethysmogram indices

研究代表者

梶谷 淳(Kohjitani, Atsushi)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授

研究者番号：60304325

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)：血管内皮機能の異常は、高血圧症、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病だけでなく、肥満、喫煙、運動不足などによる酸化ストレスが原因で生じ、血管内皮機能が低下した患者では心血管病による死亡率が上昇する。上腕動脈の血管内皮機能で心血管イベントリスクを評価できる。本研究では、中程度侵襲手術の周術期における血管内皮機能を血管充血反応指数(RHI)で評価し、その経過と回復に影響を及ぼす因子を検討した。RHIは手術直後有意に抑制され、術前値への回復には数日を要した。麻酔薬の選択(吸入麻酔、静脈麻酔)は、RHIに影響しなかった。しかし、糖尿病・肥満・高尿酸血症患者では、術後のRHIの回復は遅延した。

研究成果の概要(英文)：Endothelial dysfunction is observed in several cardiovascular diseases, where endothelium-dependent vasodilation is impaired by oxidative stress. Endothelial function of the brachial artery is useful to estimate future risk of cardiovascular events. The purpose of this study is to investigate the time-course of endothelial function during the perioperative period of moderate surgery, and factors affecting recovery of endothelial function. Endothelial function was evaluated by reactive hyperemia index (RHI), which is a ratio of reactive hyperemia-stimulated vasodilation to that measured without stimulation using the EndoPAT 2000. Endothelial function was suppressed just after surgery, which took a few days returning to control levels. Recovery of endothelial function was impaired by diabetes mellitus, obesity and hyperuricemia.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：血管内皮機能 全身麻酔 指尖容積脈波 心血管イベントリスク プロポフォール セボフルラン 酸化ストレス Reactive hyperemia index

## 1. 研究開始当初の背景

血管内皮機能の異常は、高血圧症・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病だけでなく、肥満・喫煙・運動不足などによる酸化ストレスが原因で生じる<sup>1</sup>。スーパーオキシドアニオン (superoxide anion) などの活性酸素種は、血管内皮細胞で産生される一酸化窒素 (nitric oxide; NO) と反応してペルオキシナイトライト (ONOO<sup>-</sup>) を生じ、血管内皮細胞を障害する。血管内皮機能の障害は、動脈スティフネスを増加させる。動脈スティフネスの増加は、心臓から駆出された血液が総腸骨動脈などの分岐部で逆流する反射波の増大をもたらし<sup>2</sup>、心肥大、脳血管障害、腎機能障害などの高血圧性臓器障害の発症につながる<sup>3</sup>。高血圧症患者と正常血圧者を比較すると、高血圧症患者ではアセチルコリン負荷による前腕血流量増加が障害されること<sup>4</sup>、加齢はアセチルコリン負荷による前腕血流量増加を抑制し、同時に酸化ストレスの指標である血中MDA-LDL (酸化LDL、マロンジアルデヒド) や酸化ストレスによるDNA損傷マーカーである尿中8-OHdG (8-ヒドロキシデオキシグアノシン) を増加させること<sup>5</sup> が報告されている。高血圧症患者の予後を血管内皮機能により3群に分類し、約7年間観察した臨床試験では、低血管内皮機能群で心血管病による死亡率が最も高かったことが報告されている<sup>6</sup>。一方、心血管イベントの予測パワーを、冠動脈の血管内皮機能と上腕動脈の血管内皮機能で比較したメタアナリシスでは、両者で差がみられないことが報告されており<sup>7</sup>、非侵襲的に測定できる上腕動脈の血管内皮機能で心血管イベントリスクが評価できることが明らかになった。

一方、成人の非心臓手術においては、対象患者の年齢や背景に差はあるものの、心筋梗塞、不安定狭心症や心臓死など心筋虚血イベントの70%近くが手術当日から4日目までに発症することが報告されている<sup>8,9</sup>。特に高齢者の全身麻酔下手術の術中から術後にかけて、周術期心筋障害と呼ばれるST上昇、異常Q波、陰性T波な

どの心筋梗塞発症を疑わせる心電図異常を生じることが報告されている<sup>10,11</sup>。周術期心筋障害は比較的短期間に正常化し、胸痛などの自覚症状に乏しく、血中逸脱酵素値も正常値の2倍程度にとどまるものの、心エコー上異常Q波を示す部位では壁運動は低下する。この心電図異常の本態は、播種性血管内凝固 (DIC) による心筋の微小循環障害に基づく散在性心筋壊死とされており<sup>10</sup>、(1)70歳以上の高齢者で、(2)術前に何らかの心電図異常があり、(3)心胸郭係数が50%以上などの冠動脈硬化の危険因子を有する患者の手術中に、(4)血圧低下や(5)100回/分以上の頻脈が合併すると発症しやすくなるとされている。このような高齢者では、術前の血管内皮機能はもともと低下しており、さらに麻酔薬や手術侵襲などの影響により術後の血管内皮機能の回復が遅れた可能性や、術前の血管内皮機能や心血管イベントリスクから周術期心筋障害の発症を予測できた可能性もある。60歳以上の非心臓手術において、術後の心筋障害は術後30日以内の死亡を独立して予測する因子である<sup>12</sup> ことから、心筋障害を発症しやすい患者をスクリーニングし、予防することは極めて重要である。

## 2. 研究の目的

これまでに全身麻酔下手術の周術期において血管内皮機能の推移を検討した報告はみられない。本研究では、手術時間が3時間前後の中程度侵襲手術における周術期の血管内皮機能について、その経過と回復に影響を及ぼす因子を検討した。

## 3. 研究の方法

手術時間が3時間前後の口腔外科手術が全身麻酔下に予定され、研究の趣旨に同意の得られた成人患者を対象とした。

上腕動脈の血管内皮機能で心血管イベントを予測できることから、上腕動脈の血管内皮機能を測定した。前腕の血流を一定時間遮断し、遮断を解除すると急激な血流増加がみられる。このとき血流の『ずり応力 (shear stress)』によ

って刺激を受けた血管内皮細胞はNOを産生し、少し遅れて太い血管が拡張する血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilatation; FMD) がみられる<sup>13</sup>。血管充血反応指数 (Reactive hyperemia index; RHI) は、両側示指の指尖において動脈の拍動性容積変化を非侵襲的に記録し、駆血解除前後の『非駆血側の血流増加率』に対する『駆血側の血流増加率』の比として表される。Endo-PAT<sup>®</sup>を用いてRHIを測定することができる。RHIはヒトにおいて、主にNOを介する血管拡張反応を評価することが報告されている<sup>14</sup>。海外で実施された大規模な臨床試験から、RHIが1.35未満の患者では、冠動脈の血管内皮機能の異常が示唆される (冠動脈内皮機能診断装置としての敏感度80%、特異度85%)<sup>15</sup>。2008年にはフラミンガム心臓研究 (Framingham Heart Study) で行われた大規模な適用試験が *Circulation* 誌に掲載される<sup>16</sup>など、EndoPAT<sup>®</sup>の信頼性は確立されている。

RHIを手術前日 (control)、手術終了直後 (POD0)、手術翌日 (POD1)、手術後4日目 (POD4) の計4回測定した。患者は昼食後3時間以上経過し、喫煙、コーヒーなどのカフェインを含有した飲料は測定の12時間前から、間食や運動を測定の3時間前から避けるように指導した。25℃に室温調節した静かな測定室において患者を仰臥位とし、両側の upper arm を専用の上肢台に安定させて示指に指尖プローブを装着した。右上腕に駆血用のマンシレットを装着し、駆血側とした。5分間の安静の後、Endo-PAT<sup>®</sup>による指尖血流の記録を開始した。最初の5分間は駆血を行わず、記録のみを行った。次の5分間では、右手のマンシレットを200mmHgに急速に加圧し上腕動脈を完全に閉塞した。5分間の駆血後、急速に駆血を解除し、両側指尖部血流の容積変化をさらに5分間記録した。合計15分間の測定終了後、専用ソフトウェアによりRHIを算出した。

全身麻酔は静脈麻酔法 (P群; 静脈麻酔薬プロポフォールと麻薬性鎮痛薬レミフェタニルの

併用) または吸入麻酔法 (S群; 揮発性麻酔薬セボフルランと笑気、レミフェタニルの併用) を用い、全例で筋弛緩薬を用いて気管挿管を行った。麻酔法は封筒法を用いて無作為化を行った。静脈路と自動血圧計のマンシレット装着側は同側とし、輸液回路には逆流防止弁を装着した。手術中は血圧、心電図、経皮的酸素飽和度、呼気中炭酸ガス濃度のモニタリングを行った。動脈血血液ガス分析を行い、適切な二酸化炭素分圧 (35~40mmHg) になるよう人工呼吸を行った。手術は適切な鎮痛と麻酔深度を得て行い、吸入麻酔法では終末呼気セボフルラン濃度を呼気ガス分析装置で測定しながら 1.3MAC (minimum alveolar concentration) に、静脈麻酔法ではBIS値40~50程度に維持した。年齢に応じたセボフルランのMACは、Maplesonの式<sup>17</sup>より算出した。手術終了直後 (POD0) のRHI測定では、静脈路を確保した手の反対側を駆血側とし、手術室内で同様に測定した。

各測定時点におけるRHIの平均と標準偏差を求めた。また各患者における手術終了直後値からのRHIの回復 (POD4 - POD0) および術前値からのRHIの回復 (POD4 - control) を算出した。麻酔法および心血管イベントリスクによるRHI、RHIの回復への影響を検討した。心血管イベントリスクによる検討では、年齢、性別、BMI、血漿中クレアチニン、尿酸、総コレステロール、トリグリセリド値、ならびに高血圧症、糖尿病、脂質異常症の有無、喫煙歴を記録し、これらの心血管リスク因子がRHI値の回復に影響を与えるかどうか、分散分析 (One-way analysis of variance) を用いて検討した。

#### 4. 研究成果

対象患者は31例 (平均年齢47.9 ± 18.2歳、男性14例、女性17例) であった。手術前日のRHIは2.21 ± 0.64であった。POD0でRHIは最も低値 (1.50 ± 0.28) を示し、以後POD1 (2.14 ± 0.68)、POD4 (2.58 ± 0.83) と徐々に回復した。

本研究は未発表データを含んでおり、現時点では全ての研究結果を公表できないが、RHIで評

価した血管内皮機能は、口腔外科手術直後著明に抑制され、その回復には平均で3~4日を要していた。手術侵襲は、智歯抜歯などの中程度侵襲手術であり、鼠径ヘルニアなどの1時間程度の低侵襲手術よりは大きいものの、開胸や開腹を伴うような呼吸機能に影響する高侵襲手術ではなく、術後の呼吸や循環動態への影響は少ない。実際、手術翌日には患者は十分麻酔より覚醒し、経口摂取を再開して病棟内を自立歩行しており、手術部位（主に口腔内）の腫脹を除けば速やかにADLは回復していた。しかし、実際に血管内皮機能を測定すると、手術翌日に術前値に回復している患者は約半数であった。血管内皮機能を低下させる要因として、全身的な炎症反応、高血糖、循環血液量の減少、低栄養、麻酔薬の効果、血管運動神経への影響などが考えられる。しかし、手術翌日の白血球の増多やCRPの増加は軽度であり、血糖値も正常であったこと、出血量は少量であり、経口摂取も再開していることから、循環血液量の低下も考えにくく、全身麻酔薬の影響や血管運動神経に対する作用などが可能性として考えられた。

これまで得られた研究結果では、心血管イベントリスク、とりわけ肥満と糖尿病がともに血管内皮機能の回復に影響を与えているようである。従来糖尿病患者では冠動脈疾患の発症リスクが、健常者に比べて2~3倍、耐糖能異常患者でも1.5倍高い<sup>18</sup>ことが知られている。肥満では内臓脂肪の増加によるインスリン抵抗性の上昇があり、血中インスリン濃度も上昇していることから、インスリン抵抗性が耐糖能異常をもたらすと、食後高血糖などの高血糖スパイクにより糖タンパク質複合体（AGE）が形成される。好中球や血管内皮細胞においてAGEがその受容体（RAGE）に結合することによりNADPH oxidaseが活性化され、スーパーオキシドが産生されて酸化ストレスが増加し、血管障害や内皮機能障害に結び付いている<sup>19,20</sup>可能性が考えられた。

全身麻酔薬の血管に対する作用では、吸入麻酔

薬セボフルランはスーパーオキシド産生による内皮由来弛緩因子の不活化により、内皮依存性の血管拡張反応を抑制することが動物実験で示されている<sup>21</sup>。一方、静脈麻酔薬プロポフォールは、内皮由来のNOを増加させ血管平滑筋を弛緩させる<sup>22</sup>だけでなく、ビタミンEに類似する構造を有することから抗酸化作用を有し、敗血症ラットの血管においてスーパーオキシドの産生を抑制すること<sup>23</sup>が報告されている。これまでヒトにおいて周術期の血管内皮機能を測定した報告はみられなかった。これまでの研究結果では、麻酔法の選択は術後の血管内皮機能に影響を及ぼさないようであるが、さらなる検討を行っているところである。

#### 【文 献】

1. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* (2001) 37:1047-52.
2. Hashimoto J, Ito S. Aortic stiffness determines diastolic blood flow reversal in the descending thoracic aorta: potential implication for retrograde embolic stroke in hypertension. *Hypertension* (2013) 62:542-9.
3. Ito S, Nagasawa T, Abe M, *et al.* Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* (2009) 32:115-21.
4. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, *et al.* Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* (1999) 100:1194-202.
5. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, *et al.* Tetrahydrobiopterin improves aging-related impairment of endothelium-dependent vasodilation through increase in nitric oxide production. *Atherosclerosis* (2006) 186:390-5.
6. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, *et al.* Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* (2001) 104:191-6.
7. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* (2005) 111:363-8.

8. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, *et al.* Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* (1990) 323:1781-8.
  9. Tarhan S, Moffitt EA, Taylor WF, *et al.* Myocardial infarction after general anesthesia. *JAMA* (1972) 220:1451-4.
  10. 佐々寛己, 坪井英之, 曾根孝仁, *et al.* 術後症例にみられる一過性心筋梗塞様心電図の臨床的意義. *心臓* (1983) 15:669-78.
  11. 時岡正明, 三浦寛人, 正岡佳子, *et al.* 手術後に認められた一過性心筋梗塞様心電図変化と断層心エコー図上の広汎なアシナジー. *Journal of Cardiology* (1985) 15:639-53.
  12. van Waes JA, Nathoe HM, de Graaff JC, *et al.* Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation* (2013) 127:2264-71.
  13. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, *et al.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* (1995) 91:1314-9.
  14. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, *et al.* Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* (2006) 101:545-8.
  15. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, *et al.* Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* (2004) 44:2137-41.
  16. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, *et al.* Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* (2008) 117:2467-74.
  17. Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* (1996) 76:179-85.
  18. 日本動脈硬化学会, *その他のリスク合併時の管理, 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2013年版*, 寺本民夫, 佐々木淳, 編. 2013, 東京.
  19. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* (2005) 54:1-7.
  20. Wright E, Jr., Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract* (2006) 60:308-14.
  21. Yoshida K, Okabe E. Selective impairment of endothelium-dependent relaxation by sevoflurane: oxygen free radicals participation. *Anesthesiology* (1992) 76:440-7.
  22. Gragasin FS, Davidge ST. The effects of propofol on vascular function in mesenteric arteries of the aging rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2009) 297:H466-74.
  23. Yu HP, Lui PW, Hwang TL, *et al.* Propofol improves endothelial dysfunction and attenuates vascular superoxide production in septic rats. *Crit Care Med* (2006) 34:453-60.
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2件)
- (1) Kohjitani A, Miyata M, Iwase Y, Ohno S, Tohya A, Manabe Y, Hashiguchi T. Associations between the autonomic nervous system and the second derivative of the finger photoplethysmogram indices. *J Atheroscler Thromb* (2014) 21:501-7.
  - (2) Ohno S, Miyata M, Kohjitani A, Tohya A, Ohishi M. Associations between blood pressure responses to acute stress and impaired renal function and serum uric acid level. *Clin Exp Hypertens* (2015) 37:656-60.
- 〔学会発表〕(計10件)
- (1) Ohno S, Kohjitani A, Hashiguchi T, Miyata M, Hijioka H, Matsunaga K, Nakamura N. Endothelial function assessed by reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT) during the perioperative period of propofol-remifentanyl anesthesia. *The 2013 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists*. October 14, 2013, San Francisco, USA.
  - (2) Kohjitani A, Miyata M, Yanagibashi K, Ohno S, Tohya A. Preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) predicts hemodynamic responses to anesthesia induction in middle-aged to elderly patients. *The 2013 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists*. October 12, 2013, San Francisco, USA.
  - (3) 大野 幸, 糀谷 淳. プロポフォール・レミフェンタニルによる全身麻酔が周術期の血管内皮機能に及ぼす影響 RH-PATによる評価. 第41回日本歯科麻酔学会総会・学術集会, 2013年10月4日, 横浜.
  - (4) 糀谷 淳, 岩瀬陽子, 大野 幸, 遠矢明

菜、眞鍋庸三．加速度脈波パラメータ群における心拍変動解析による自律神経機能の関与について．第41回日本歯科麻酔学会総会・学術集会、2013年10月4日、横浜．

(5) 遠矢明菜、糀谷 淳、柳橋恵子、大野 幸、眞鍋庸三．全身麻酔導入時の循環変動と推算糸球体濾過量 (eGFR) との関連．第41回日本歯科麻酔学会総会・学術集会、2013年10月4日、横浜．

(6) 糀谷 淳、大野 幸、遠矢明菜、眞鍋庸三．全身麻酔導入時の循環変動と推算糸球体濾過量 (eGFR) との関連について (第3報)．第24回九州歯科麻酔シンポジウム、2014年2月15日、北九州．

(7) 糀谷 淳、大野 幸、遠矢明菜、眞鍋庸三．中高年者における気管挿管時の血圧反応と、術前の平均血圧、血圧変動性および腎機能との相関．第42回日本歯科麻酔学会総会・学術集会、2014年10月11日、新潟．

(8) 大野 幸、糀谷 淳、遠矢明菜．中程度侵襲手術の周術期における血管内皮機能の変化 静脈麻酔と吸入麻酔の比較．第42回日本歯科麻酔学会総会・学術集会、2014年10月11日、新潟．

(9) 遠矢明菜、糀谷 淳、眞鍋庸三、大野 幸．高齢者の口腔外科長時間手術において、グルコース・インスリン投与による血糖値管理が術後の腎機能に及ぼす影響．第42回日本歯科麻酔学会総会・学術集会、2014年10月12日、新潟．

(10) 大野 幸、糀谷 淳、遠矢明菜．手術後の血管内皮機能の回復は、糖尿病、肥満および高尿酸血症で障害される．第43回日本歯科麻酔学会総会・学術集会、2015年10月31日、東京．

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

糀谷 淳 (Kohjitani, Atsushi) (鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授)

研究者番号：60304325

(2)研究分担者

大野 幸 (Ohno, Sachi) (鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部附属病院・助教)

研究者番号：00535693

遠矢明菜 (Tohya, Akina) (鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部附属病院・助教)

研究者番号：80593649

(3)連携研究者

宮田昌明 (Miyata, Masaaki) (鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授)

研究者番号：00347113

橋口照人 (Hashiguchi, Teruto) (鹿児島大学・医歯学域医学系・教授)

研究者番号：70250917