

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23592246

研究課題名(和文)セボフルラン、プロポフォール麻酔時のエストロゲン、プロゲステロンの脳保護効果

研究課題名(英文)Cerebral protective effects of estrogen and progesterone under sevoflurane or propofol anesthesia

研究代表者

石山 忠彦 (ISHIYAMA, Tadahiko)

山梨大学・総合研究部・准教授

研究者番号：90293448

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)：セボフルランまたはプロポフォール麻酔下に、エストロゲンとプロゲステロンの脳血管径に対する作用をクラニアルウインドウを用いて、正常時と虚血・再灌流時について検討した。

セボフルランとプロポフォールの麻酔至適量はバイスペクトラルインデックスを用いてそれぞれ3.9%、100 mg/kg/hrと決定した。

セボフルランまたはプロポフォール麻酔下において、エストロゲン、プロゲステロン10-11～10-5 mol/Lは正常時の脳血管径に対して影響を与えなかった。脳虚血再灌流時にも、エストロゲン10-6 mol/L、プロゲステロン10-6 mol/Lは、脳血管径に対して影響を与えなかった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of estrogen and progesterone on cerebral pial microvessels in the normal state and ischemia-reperfusion period under sevoflurane or propofol anesthesia.

By using bispectral index, optimal doses of sevoflurane and propofol were determined as 3.9% and 100 mg/kg/hr, respectively.

In the normal state, estrogen and progesterone at 10-11～10-5 mol/L did not influence cerebral pial vascular diameter under either sevoflurane or propofol anesthesia. In the ischemia-reperfusion period, estrogen and progesterone at 10-6 mol/L did not influence cerebral pial vascular diameter under either sevoflurane or propofol anesthesia.

研究分野：麻酔薬と脳微小循環

キーワード：セボフルラン プロポフォール エストロゲン プロゲステロン クラニアルウインドウ 脳虚血・再灌流

### 1. 研究開始当初の背景

女性は脳外傷後の脳浮腫が男性に比べて軽く<sup>1</sup>、脳挫傷の程度も軽い<sup>2</sup>ことが報告されている。この虚血に対する抵抗性については、女性の持つ細胞の特性とも考えられるが、女性ホルモンのエストロゲン、プロゲステロンの関与も指摘され<sup>3</sup>、実際エストロゲン、プロゲステロンの脳保護効果についての報告も散見される<sup>4</sup>。しかし、エストロゲン、プロゲステロンの脳虚血・再灌流後の脳血管径、脳血流に対する影響や脳傷害に対する作用については基礎的研究でのデータがなかった。われわれは、近年科学研究費の補助を受けて行った研究(科学研究費基盤研究 C ; 18591696)において、セボフルランがプロポフォールに比べて脳虚血・再灌流後の脳血管径に好ましい影響を及ぼすことや、脳虚血・再灌流後には、一過性の脳血管拡張とその後の持続する血管収縮作用を報告した<sup>5</sup>。しかし、研究で用いたセボフルランの吸入濃度とプロポフォールの投与量が至適なのかについては議論の余地があるとされた。さらにエストロゲン、プロゲステロンとセボフルラン、プロポフォールとの相互作用に関しては未だ研究されていなかった。これらのことから、エストロゲン、プロゲステロンの脳虚血・再灌流後の脳血管径、脳血流量、脳傷害への影響を評価することは、新たな、臨床に役立つ知見が得られることが期待でき、エストロゲン、プロゲステロンとセボフルラン、プロポフォールとの相互作用についても、臨床に役立つ知見が得られることが期待できると考えられた。

### 2. 研究の目的

- (1) ウサギの全身麻酔において、セボフルランとプロポフォールの至適投与量を、ヒトの麻酔深度を計測するバイスペクトラルインデックスをウサギに適用してよいか否かを含めて検討する。
- (2) セボフルラン麻酔、プロポフォール麻酔下に、エストロゲンとプロゲステロンの正常脳血管への直接作用を、クラニアルウインドウを用いて検討する。
- (3) セボフルラン麻酔、プロポフォール麻酔下で一過性脳虚血・再灌流時の脳血管径の変化を、人工髄液の投与下、エストロゲンの投与下、プロゲステロン投与下でクラニアルウインドウを用いて比較する。

### 3. 研究の方法

ニホンシロウサギにセボフルランかプロポフォールで全身麻酔を行った。局所麻酔も併用して、気管切開を行い、研究は人工呼吸下に行った。ウサギの体温は 39 程度とされているため、電気毛布等で体温を  $39 \pm 0.5$  に保った。

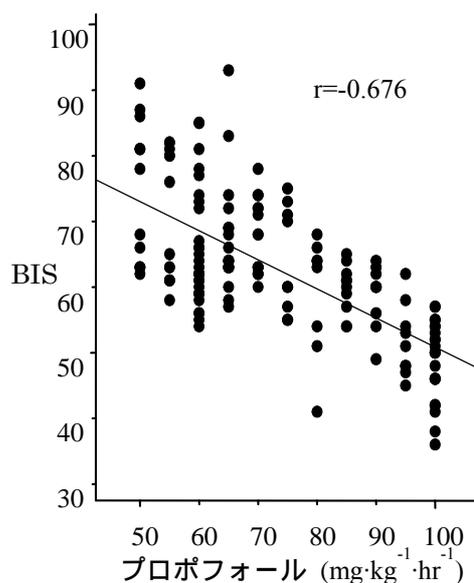
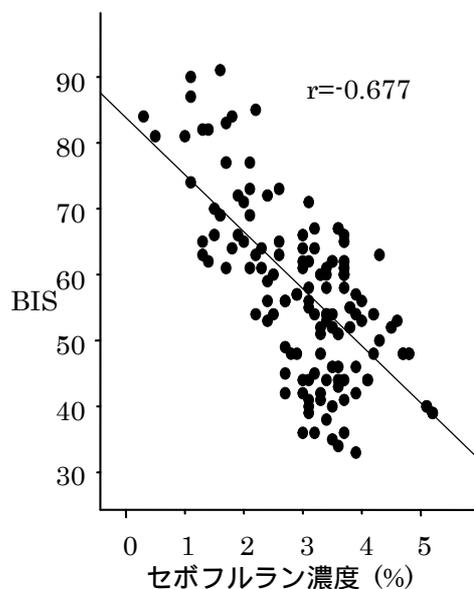
ニホンシロウサギでのセボフルランとプロポフォールの至適投与量が明らかにするため、ヒトでの麻酔深度を計測するバイスペクトラルインデックスを用いて、セボフルランとプロポフォールのウサギにおける至適投与量を決定した。バイスペクトラルインデックスはヒトの脳波を解析して得られた数値であるため、ウサギに適用できるのかを、バイスペクトラルインデックスの値とセボフルランの吸入濃度、プロポフォールの注入量と相関関係があるのか検討した。バイスペクトラルインデックス値はヒトでは  $50 \pm 10$  が至適麻酔深度とされているため、本研究でも、バイスペクトラルインデックス値を 50 とするセボフルランの投与濃度、プロポフォールの投与量を至適とした。セボフルランは 1% から 0.2% ずつ吸入濃度を上げていき、バイスペクトラルインデックスの値を計測した。プロポフォールは、50 mg/kg/hr より持続注入量を 5 mg/kg/hr 上げていき、バイスペクトラルインデックスの値を計測した。

エストロゲンとプロゲステロンの正常脳血管への直接作用を検討するため、ウサギの頭部にクラニアルウインドウを設置した。クラニアルウインドウ内に、人工髄液を 6 mL/hr で、またはエストロゲンかプロゲステロンを  $10^{-11}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  mol/L に調整した溶液を 6 mL/hr の速度で 5 分間灌流させて、その後で脳軟膜動脈径を計測した。

脳虚血・再灌流の研究では、ウサギの頭部にクラニアルウインドウを設置した後に、腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈を露出させた。脳虚血・再灌流は、腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈を 15 分間遮断し、遮断解除することで作成した。脳虚血開始後 10 分より、再灌流から 2 時間後までエストロゲン  $10^{-6}$  mol/L、プロゲステロン  $10^{-6}$  mol/L、または人工髄液をクラニアルウインドウ内に 6 mL/hr で灌流した。脳血管径は、虚血前、虚血開始 10 分、再灌流後 5、10、20、40、60、90、120 分に計測した。

### 4. 研究成果

バイスペクトラルインデックスの値は、プロポフォールの吸入濃度やプロポフォールの注入量に強い相関関係を認めた。バイスペクトラルインデックスはヒトの脳波から得られた指標であるが、ウサギにも適用できると考えられた。バイスペクトラルインデックスの値を 50 にする投与量を至適とした場合、ニホンウサギでのセボフルランの至適投与量は 3.9% であった。ニュージーランドシロウサギでのセボフルランの至適量は 3.7-4.1% と報告<sup>6,7</sup>されており、その報告とほぼ同等であった。プロポフォールの至適投与量は 100 mg/kg/hr であった。ニュージーランドシロウサギでのプロポフォールの至適量は 24-102 mg/kg/hr と報告<sup>8,9</sup>されていたが、ニホンウサギでは高い投与量が至適とわかった。



エストロゲン、セボフルラン麻酔下でもプロポフォール麻酔下でも、正常な脳血管に対して有意な影響を与えなかった。プロゲステロンも、セボフルラン麻酔下、プロポフォール麻酔下において、正常な脳血管に対して有意な影響を与えなかった。

脳虚血・再灌流時で脳血管径は、一過性の拡張の後、収縮した。エストロゲンはセボフルラン麻酔下でもプロポフォール麻酔下でも、人工髄液を持続注入した場合と同様の変化が観察された。プロゲステロンにおいても、セボフルラン麻酔下でもプロポフォール麻酔下でも、人工髄液を持続注入した場合と同様の変化が観察された。

エストロゲン、プロゲステロンの入手に手間取ったため、薬剤がない時期に、本研究で使用する機器を使用して、ローキナーゼ阻害薬 (Y-27632) やベンゾジアゼピン系の鎮静薬である JM-1232(-) の脳血管に対する作用について検討を行った。

#### <引用文献>

1. Roof et al. Brain Res 1993; 607: 333-6
2. Bramlett HM et al. J Neurotrauma 2001; 18: 891-900
3. Vagnerova K, et al. Anesth Analg 2008; 107: 201-14
4. Alkayed NJ, et al. Stroke 2000; 31: 161-8, Morali G, et al. Neurosci Lett 2005; 382: 286-90
5. Ishiyama T, et al. J Neurosurg Anesthesiol 2010; 22: 207-213
6. Scheller MS, et al. Can J Anaesth 1988, 35:153-156
7. Yin Y, et al. Anesth Analg 2012;0114: 561-565
8. Luo Y, et al. Lab Anim Sci 1995, 45:269-275
9. Baumgartner C, et al. Lab Anim 2011; 45: 38-44

#### 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 3 件)

Ikemoto K, Ishiyama T, Asano N, Shintani N, Sessler DI, Matsukawa T. The effects of topical and intravenous JM-1232(-) on cerebral pial microvessels in rabbits. BMC Anesthesiology 2015; 15: 37 査読有 DOI: 10.1186/s1287-015-0016-x

Kotoda M, Ishiyama T, Shintani N, Matsukawa T. The effects of Rho-kinase inhibitor on pial microvessels in rabbits. Journal of Anesthesia 2015; 29: 186-190 査読有 DOI: 10.1007/s00540-014-1903-x

Terada Y, Ishiyama T, Asano N, Kotoda M, Ikemoto K, Shintani N, Sessler DI, Matsukawa T. Evaluation of optimal doses of sevoflurane and propofol in rabbits. BMC Research Notes 2014; 7: 820 査読有 DOI: 10.1186/1756-0500-7-820

#### 〔学会発表〕(計 1 件)

浅野伸将、石山忠彦、鈴木翔、古藤田眞和、新谷則之、市川学、寺田仁秀、渋谷和広、松川隆。日本白ウサギにおけるセボフルラン、プロポフォール単独およびデクスメデトミジン併用での至適投与量の評価。第 16 回日本神経麻酔集中治療研究会、2012 年 4 月 13 日、岡山コンベンションセンター (岡山県・岡山市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石山 忠彦 (ISHIYAMA, Tadahiko)  
山梨大学・総合研究部・准教授  
研究者番号：90293448

### (2) 研究分担者

渋谷 和広 (SHIBUYA, Kazuhiro)  
山梨大学・総合研究部・助教  
研究者番号：30402027

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

寺田 仁秀 (TERADA, Yoshihide)  
山梨大学・総合研究部・助教  
研究者番号：80334861  
(H23年度～H24年度)