

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861370

研究課題名(和文)アトロピンの脳血管内皮機能への作用

研究課題名(英文)Effects of atropine on cerebrovascular function in rats.

研究代表者

福岡 尚和 (Fukuoka, Naokazu)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00402181

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：全身麻酔からの覚醒時に筋弛緩薬の拮抗目的でコリンエステラーゼ阻害薬を投与することが多いが、副作用であるムスカリン作用を阻害する目的で抗コリン薬のアトロピンがやむを得ず合併投与される。高齢者では脳内のコリン活性の低下を認めることが多く、アトロピンが覚醒遅延を惹起したり、術後意識障害、術後せん妄の一因であることが推測されている。これまでアトロピンが脳血管内皮機能に与える影響に関する報告がなく、これを申請者が有するラットを用いたCranial Window法を用いて評価したが、アトロピンの脳血管内皮機能への影響は確認できなかった。

研究成果の概要(英文)：We often give a cholinesterase inhibitor as an antagonism of the muscle relaxant at the time of awakening from general anesthesia, but giving atropine as anticholinergic agent is unavoidable for the purpose of inhibiting the muscarinic action that is a side effect. On the other hand, choline activity in the brain in the elderly people is relatively reduced, administration of the atropine may cause an awakening delay, disturbance of consciousness, or delirium. There was not a report about the effect of atropine on cerebrovascular function, so we evaluated it using the "Cranial Window method". As a result, there was not able to confirm the influence on cerebrovascular function of atropine by our method.

研究分野：麻酔学

キーワード：アトロピン 脳血管内皮機能 麻酔

1. 研究開始当初の背景

麻酔科医は常に、より質の高い麻酔からの覚醒を目指している。全身麻酔からの覚醒時に筋弛緩薬の拮抗目的でコリンエステラーゼ阻害薬を投与することが多いが、副作用としてのムスカリン作用を阻害する目的で抗コリン薬のアトロピンがやむを得ず合併投与される。高齢者では脳内のコリン活性の低下を認めることが多く、アトロピン投与により覚醒遅延を惹起し、術後意識障害、術後せん妄の一因であることが推測されている。これまでアトロピンが脳血管内皮機能に与える影響に関する報告がない(in vivo において)。

2. 研究の目的

申請者らが有する“Cranial Window”法と呼ばれる実験動物の脳血管をリアルタイムに観察する技術を用いて下記の項目について検討する。
価する。

(1) ラットにおける“Cranial Window”を作成し、大腿静脈からアトロピンを投与し、経時的な脳血管径の変化を観察する。

(2) アセチルコリン(NO ドナー)を直接、硬膜を切開した脳表に局所投与し、血液脳関門の影響をできるだけ除外した環境でかつ、全身の血管に影響を与えることなくアトロピン全身投与における脳血管内皮機能評価を行う。

(3) アトロピンは脳血管内皮を障害するのか、しないのか?それは一過性のものなのか?観察期間は240分として評価する。

3. 研究の方法

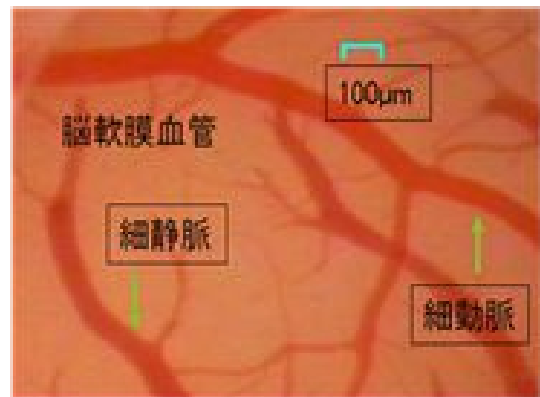
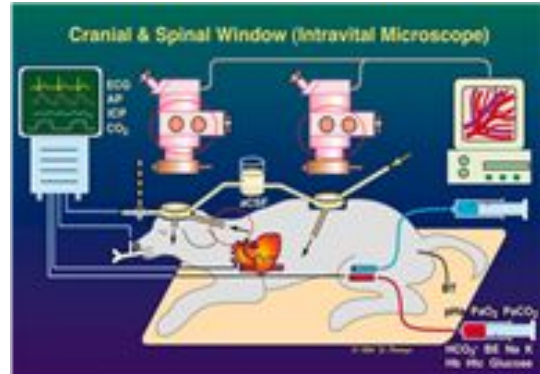
(1) アトロピン全身投与における脳血管内皮機能の評価

300-350g(月齢4か月)雄のSDラットを使用。ペントバルビタール0.1mg/kgを腹腔内投与し全身麻酔を行う。

気管切開により気道確保後、大腿動静脈にカニューレションしてルート確保。次いで、大腿静脈よりペントバルビタール5mg/hrの持続投与により麻酔深度を一定に保つとともに、大腿動脈より観血的動脈圧モニタリングを行う。

吸入酸素濃度50%で人工呼吸器による陽圧強制換気を行う。終末呼気二酸化炭素分圧は35-40mmHgになるように分時換気量を調節する。

ラットの開頭、硬膜切開を行いCranial Windowを作成し、光学顕微鏡下に脳軟膜血管を観察する。これが今回の研究において基本となるモデルである(下図)。



アトロピン(0.03、0.1、0.3、1、3mg/kgの5群に分ける)を大腿静脈よりボラス投与。投与後1、2、3、4時間ごとに脳血管径の計測を行う。同時に平均血圧、心拍数、血液ガス分析、直腸温を記録する。

(2) アセチルコリンのCranial Window内への局所投与による血管内皮機能評価

(1)の - までは同様

アセチルコリン(Ach) 10^{-5} Mの脳表への局所投与(5分間、12ml/h)により脳血管の反応性を評価(アトロピン投与前、投与1、2、3、4時間ごとに、Ach投与前後の脳血管径の計測)。アトロピンのドーズごとにそれぞれn=5 合計25)

4. 研究成果

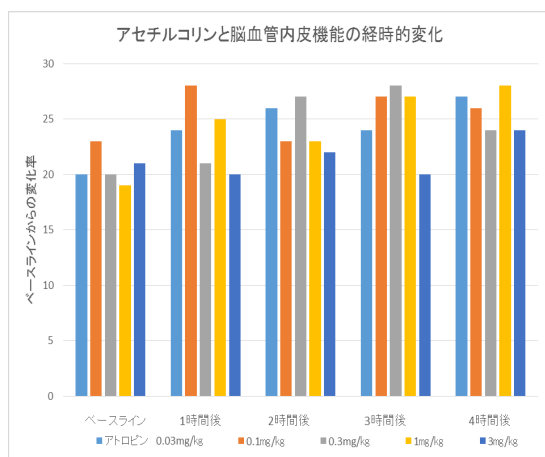
(1) アトロピン全身投与における脳血管内皮機能の評価:

アトロピン投与1時間後、2時間後、3時間後、4時間後の脳血管径に有意な変化は認めなかった。これはアトロピンのドーズ(0.03、0.1、0.3、1、3 mg/kg)を変えても変化しな

かった。但し、アトロピン投与直後は血圧が軽度上昇したせい、軽度脳血管は拡張したが、一過性で数分後にベースラインの血管径に戻った。

(2) アセチルコリンの Cranial Window 内への局所投与による血管内皮機能評価：

結果を下記のグラフに示す。棒グラフはそれぞれのアトロピン投与における脳血管径の変化率の平均値 (n=5) を示す。



アトロピン投与前のベースラインからの脳血管の変化率とアトロピン投与後の脳血管の変化率において有意な変化は認めなかった。またアトロピンの投与量 (0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg) の違いによる群間比較を行ったが有意な変化を認めなかった。

アトロピンを投与してもアセチルコリンへの反応性は保たれていた。縦軸はアトロピン投与前のベースライン血管径からの変化率を示し、横軸に時間をとった。経時的に脳血管拡張反応は4時間の観察期間内では保たれており、これはアトロピンの投与量によらなかった。通常、脳血管内皮機能障害が起こると、NOドナーであるアセチルコリンへの反応性が変化し脳血管は収縮することが知られている。今回の実験ではアセチルコリンへの脳血管拡張反応は障害されておらず、アトロピンの脳への影響は血管内皮機能障害では説明できない結果に終わった。アトロピンは血液脳関門を通過するといわれているが、それは血管内皮を通過することを意味する。アトロピンは血管内皮を通過して神経細胞、グリア細胞になんらかの作用を及ぼし、術後せん妄、意識障害、覚醒遅延の原因となっているか、全く関係がない可能性がある。いずれにせよ、我々が有する“Cranial Window”法ではアトロピンと脳血管内皮細胞の関係を示すことができなかった。

今回の結果は残念ながら、学会発表などできる内容ではなかった。“Cranial Window”法はマクロのレベルでの脳血管機能評価法

であり、複雑な脳神経の病態生理の解析には限界があるのかもしれない。またアセチルコリンによる血管内皮機能評価法はNOドナーに限定的であり、NOを介さない他の血管拡張薬を用いた検討が必要である。

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 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔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：
出願年月日：
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
福岡 尚和 (Naokazu Fukuoka)
岐阜大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：00402181

(2) 研究分担者
なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者
なし ()

研究者番号：