

氏名（本籍）	阪 田 耕 治	（岐阜県）
学 位 の 種 類	博 士（医学）	
学位授与番号	甲第 1113 号	
学位授与日付	令和元年 11 月 20 日	
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	Propofol But Not Desflurane Maintains Rat Cerebral Arteriolar Responses to Acetylcholine During Acute Hyperglycemia	
審 査 委 員	（主査）教授	小澤 修
	（副査）教授	矢部 大介                  教授 道上 知美

## 論文内容の要旨

### 【目的、緒言】

急性高血糖時には脳や心臓をはじめ重要臓器の血管内皮機能が障害されることが知られている。我々はこれまでに急性高血糖によってラット脳血管内皮機能が障害されることが、その障害には酸化ストレスが関与することを明らかにしてきた。周術期の急性高血糖は頻度が高い合併症の一つであり、周術期の致命的な合併症や死亡率を増加させると報告されている。しかし、全身麻酔薬の差異が生体内で急性高血糖時の脳血管内皮機能にどのような影響をあたえるかは不明である。今回我々は、ラット脳血管を用いて静脈麻酔薬であるプロポフォールと吸入麻酔薬であるデスフルランが急性高血糖時の血管内皮機能障害に与える影響を検討した。

### 【対象と方法】

健常 SD ラット（雄，体重 320-400 g）を対象とし，ペントバルビタール腹腔内投与後，気管切開し人工呼吸を開始した。大腿動静脈にカニューレションし，血液サンプリングと薬物投与の経路とした。ラットの頭頂骨を開窓後，円筒形のポリエチレン製リングを装着した。脳硬膜およびクモ膜を切開後，人工髄液で内部を充填し，カバーガラスで閉じ cranial window（頭窓）を作成した。アセチルコリン（ACh）を頭窓内に投与し，投与前後で脳細動脈血管径の変化を測定した。ACh は血管平滑筋細胞に作用し，その収縮を促進する一方，血管内皮細胞に作用し，一酸化窒素（NO）を産生させることから血管平滑筋を弛緩させ血管を拡張させる作用を併せ持つ。血管内皮機能が障害されるとこの拡張反応が減弱することを利用し血管内皮機能を評価した。〔実験 1〕ラットをプロポフォール群（n=6）またはデスフルラン群（n=6）に割り付けた後，それぞれの麻酔下で血糖値が 150 mg/dL 以下の非高血糖時に ACh（ $1 \times 10^{-6}$  M， $1 \times 10^{-5}$  M）に対する脳細動脈の血管径変化を測定した。次に 50%グルコース（1.8 mL/時）を静脈内投与し，血糖値 250 mg/dL 以上の高血糖状態とした後，ACh（ $1 \times 10^{-5}$  M）に対する血管径変化を測定した。〔実験 2〕プロポフォールの溶媒であるイントラリピッドの影響を検討するため，ペントバルビタール持続静脈投与下にプロポフォール群（n=6）またはイントラリピッド群（n=6）に割り付けた後，それぞれの投与下で実験 1 と同様の実験を行った。統計には反復測定一元配置分散分析後，事後比較として Tukey 法を用い， $p < 0.05$  を有意差ありとした。

### 【結果】

〔実験 1〕プロポフォール群では非高血糖時は  $1 \times 10^{-6}$  M 及び  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh 投与で脳細動脈はそれぞれ投与前の  $4.9 \pm 4.4\%$ ， $15.1 \pm 6.1\%$  拡張し，濃度依存性があることを確認した。高血糖時には

脳細動脈は  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh 投与で  $14.9 \pm 8.4\%$  拡張した。非高血糖時と高血糖時では  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh に対する脳細動脈の反応に差はなかった ( $p=0.98$ )。デスフルラン群では非高血糖時は  $1 \times 10^{-6}$  M 及び  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh 投与で脳細動脈はそれぞれ投与前の  $4.7 \pm 1.0\%$ ,  $13.7 \pm 4.2\%$  拡張した。しかし、高血糖時は  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh 投与で  $-0.3 \pm 6.0\%$  拡張と有意に減弱した ( $p<0.01$ )。急性高血糖時の脳細動脈の ACh に対する拡張反応はプロポフォール群では保たれたが、一方、デスフルラン群では減弱した。〔実験 2〕プロポフォール群では非高血糖時は  $1 \times 10^{-6}$  M 及び  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh 投与で脳細動脈はそれぞれ投与前の  $3.6 \pm 1.7\%$ ,  $12.6 \pm 3.0\%$  に拡張した。高血糖時は  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh 投与で  $11.6 \pm 3.1\%$  拡張した。イントラリピッド群では非高血糖時は  $1 \times 10^{-6}$  M 及び  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh 投与で脳細動脈はそれぞれ投与前の  $3.5 \pm 1.3\%$ ,  $13.9 \pm 4.6\%$  に拡張した。高血糖時は  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh 投与で  $10.4 \pm 4.5\%$  拡張した。プロポフォール群、イントラリピッド群両群ともに、非高血糖時と高血糖時の脳細動脈の  $1 \times 10^{-5}$  M の ACh に対する反応に有意差は認められなかった(プロポフォール群: $p=0.76$ , イントラリピッド群: $p=0.34$ )。

### 【考察】

正常血糖時では脳細動脈の血管内皮機能は、プロポフォール及びデスフルラン麻酔の双方で保持された。急性高血糖時にはデスフルラン麻酔下では脳細動脈の血管内皮機能は障害されたが、プロポフォール麻酔下では血管内皮機能は保たれた。脳神経外科手術では高血糖になることが多く、周術期高血糖は様々な合併症を引き起こす。高血糖は血管炎症を惹起し血管合併症発症に関与するとされており、脳卒中患者や頭部外傷患者では急性高血糖は神経学的予後不良のリスク因子の一つである。プロポフォール麻酔はデスフルラン麻酔と比し、急性高血糖時における脳血管内皮細胞保護効果を示す可能性が示唆された。また、イントラリピッド投与下でもプロポフォール麻酔下同様に血管拡張反応は保持された。高血糖は NADPH oxidase を活性化することで酸化ストレスを惹起し、血管内皮機能障害を引き起こすとされている。プロポフォールは NADPH oxidase を抑制し、抗酸化作用を示すと報告されている。また、プロポフォールほど強力でないが、イントラリピッドも抗酸化作用を有すると報告されている。プロポフォール、イントラリピッドともに抗酸化作用によって急性高血糖時における脳細動脈の ACh に対する反応性を維持したと考えられた。

### 【結論】

急性高血糖患者の麻酔管理ではデスフルランに比し、プロポフォールが脳血管内皮機能保護の面において適している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 阪田 耕治は急性高血糖のラットモデルにおいて、デスフルラン麻酔下では脳細動脈の血管内皮機能は障害されたが、プロポフォール麻酔下ではその機能が保たれることを明らかにした。本研究の成果は、周術期の血糖値管理において新たな知見を加えるものであり、麻酔科学の発展に少なからず寄与するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Koji Sakata, Kazuhiro Kito, Kumiko Tanabe, Naokazu Fukuoka, Kiyoshi Nagase, Hiroki Iida: Propofol But Not Desflurane Maintains Rat Cerebral Arteriolar Responses to Acetylcholine During Acute Hyperglycemia.

Journal of Neurosurgical Anesthesiology, doi: 10. 1097/ANA.0000000000000632.