HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

The effects of sevoflurane on recovery of brain energy metabolism after cerebral ischemia in the rat : a comparison with isoflurane and halothane

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中島, 芳樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1541

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第　２６４号	学位授与年月日	平成　９年１２月２６日
氏　　名	中　島　芳　樹		
論文題目	The effects of sevoflurane on recovery of brain energy metabolism after cerebral ischemia in the rat : a comparison with isoflurane and halothane. (ラット脳虚血後の脳エネルギー代謝に及ぼすゼボフルランの効果：イソフルラン、ハロタンとの比較)		

博士(医学)　中　島　芳　樹

論文題目

The effects of sevoflurane on recovery of brain energy metabolism after cerebral ischemia in the rat: a comparison with isoflurane and halothane.

（ラット脳虚血後の脳エネルギー代謝に及ぼすセボフルランの効果；イソフルラン、ハロタンとの比較）

論　文　内　容　の　要

〔はじめに〕

代表的な吸入麻酔薬であるハロタンは2.3%以上の高濃度の吸入において脳内高エネルギーリン酸化合物であるアデノシン三リン酸（ATP）およびクレアチンリン酸（PCr）の濃度を低下させ、また乳酸値を亢進させることが実験的に確認されている。一方、イソフルランは同様な実験においてハロタンのようなエネルギー代謝への毒性作用は認められていない。我々はセボフルランの吸入が脳内エネルギー代謝にどのような変化を来すかを観察するため、ラットで脳虚血モデルを作成し、虚血の負荷及び再灌流後の脳内における高エネルギーリン酸化合物の変化を核磁気共鳴法（^{31}P−MRS；magnet resonance spectroscopy）を用いて測定し、ハロタン、イソフルランと比較した。

〔材料ならびに方法〕

実験１

ウィスター系雄ラット（n=6）をセボフルラン吸入によって麻酔し、気管切開の後人工呼吸器に接続、動脈血二酸化炭素分圧を35〜45mmHgになるよう調節呼吸を行った。さらに大腿動静脈にカニュレーションを行って血圧のモニタおよび輸液路の確保をするとともに、頭蓋骨を露出して核磁気共鳴法による測定を行うためのプローブを直接装着した。手術終了後、セボフルラン吸入濃度を１MAC（minimum alveolar concentration）相当の2.2%に調節し、30分間吸入濃度を安定させた後MRSの測定を開始した。１MACにおける測定終了後、セボフルラン吸入濃度を4.4%（２MAC相当）に上昇させ、再び30分後、同様の測定を行った。

実験２

ウィスター系雄ラットを３群に分けた後セボフルラン、イソフルラン、ハロタンでそれぞれ麻酔し（n=21、各群 n=7)、実験１の操作に加え、両側の総頚動脈を剥離後、自作のターニケットをかけ、一時的に血流を遮断できるようにした。手術終了後各吸入麻酔薬の吸入濃度を１MAC（イソフルラン：1.5%；ハロタン1.0%）相当に設定して30分間の吸入後、測定を開始した。コントロールを測定後両側の総頚動脈遮断及び大腿静脈からの脱血による血圧の低下により９分間の脳虚血を負荷した。その後血流を再開し、還血により術前の血圧に回復させ、その後30分までは３分おきに、さらに虚血解除後１時間及び２時間まで測定を行った。

核磁気共鳴装置は日本電子社製GSX270WB 6.3Tを用い、測定項目はATP、PCr、無機リン（Pi）で、さらにPCrとPiのピーク間の距離（chemical shift）を計測することにより細胞内pH(pHi)を算出した。リン酸化合物の変化は実験１では１MACの値を、実験２では虚血負荷前の値を100%としてその値に対する百分率で表した。統計処理はStudent's t−testおよびrepeated−measures analysis of varianceを用

い、P<0.05をもって統計学的に有意差ありとした。

〔結果〕

実験1

実験を通じ血液ガスデータや乳酸値には有意な差はなかった。1および2MACにおけるATP、PCr、Piおよび細胞内pHは変化はみられなかった。

実験2

3つの吸入麻酔薬群で虚血前の血液ガス、血糖、乳酸値、血圧の変化には差がなかった。9分間の虚血負荷により平均動脈圧は30−40mmHgまで低下した。虚血中、全群でpHiは約6.0〜6.2まで低下したが、虚血解除により虚血前値まで回復した。しかし、セボフルラン及びイソフルラン群では虚血前値への回復に差はなかったもののハロタン群では回復が解除後6〜24分まで有意に遅れた（イソフルラン群：0.064±0.011 pH units/min；セボフルラン群：0.058±0.008 pH units/min；ハロタン群：0.038±0.013 pH units/min, P<0.01)。ATPの回復もセボフルラン及びイソフルラン群と比較してハロタン群で虚血解除後6〜21分まで有意な遅れを観察した（P<0.05)。しかしPiおよびPCrの回復は全群で差はなかった。

〔考察〕

セボフルラン麻酔は脳内エネルギーおよび細胞内pHの回復にはイソフルランと同様殆ど影響を認めなかった。一方ハロタンでは他の2群に比較して明らかに両者の回復が遅延していた。従来よりハロタンのこの作用はミトコンドリアにおける電子伝達系の障害と考えられていたが、今回の実験ではATPとPCrの回復に乖離をみたことからハロタンがクレアチンキナーゼによるPCr＋ADP→Cr＋ATPの反応を抑制している可能性がある。

〔まとめ〕

臨床で使用されるセボフルラン濃度では明らかなエネルギー代謝への悪影響は認めなかった。またハロタンで観察された虚血負荷によるエネルギー抑制作用はセボフルランの投与では観察せず、以上よりセボフルランの脳内エネルギー代謝に与える影響は従来より使用されている2つの吸入麻酔薬のうち、よりイソフルランに近いと結論した。

論文審査の結果の要旨

吸入麻酔薬下での脳神経外科手術には、脳の機能に悪影響を及ぼしにくい麻酔薬を選択使用することは重要である。

現在、吸入麻酔薬としては、ハロタン、イソフルラン、セボフルランが臨床で使用されている。これらの麻酔薬の脳代謝に与える影響については数々の報告がある。しかし比較的最近開発されたセボフルランに関しては、虚血時における脳代謝に関する研究は殆どなされていない。本論文は、この点を明らかにすべく行われた。

ハロタン、イソフルラン、セボフルランの三種の麻酔薬のウイスターラットの一過性脳虚血モデルでの脳代謝機能を比較検討した（各群n=7)。麻酔薬の吸入濃度は1MAC (minimum alveolar concentration)

を用いた。指標としては、リン酸核磁気共鳴装置（^{31}P−MRS）を用い、アデノシン三リン酸（ATP）、クレアチンリン酸（PCr）、無機リン（Pi）およびPCrとPiのケミカルシフトから算出した細胞内pH(pHi)を計測した。

虚血は両側の総頚動脈遮断と大腿静脈からの脱血による30〜40mmHg までの平均血圧の低下により９分間行った。その後、血流再開と還血で血圧を虚血前の値まで回復させ、虚血解除後30分までは３分おきに、そして１時間後と２時間後に測定を行った。

その結果、Pi、PCr の回復は三群で差はなかったが、ATP の回復、pHi の回復はイソフルラン、セボフルラン群でハロタン群より速かった。これはハロタンがクレアチンキナーゼによる PCr ＋ ADP → Cr ＋ATPの反応を抑制している可能性を示唆した。

以上の結果は、セボフルランの臨床使用量では、明らかな脳エネルギー代謝への悪影響を認めず、脳機能への影響が少ないことが知られているイソフルランと同様脳外科手術などの麻酔薬として適していることを示した価値ある論文と評価した。

以上の研究成果に関連して、次のような試問を行った。

1）低温が脳代謝に与える影響
2）脳以外の臓器での麻酔薬の代謝に与える影響
3）脳血流量の脳代謝との関連
4）脳圧に及ぼす三麻酔薬の作用
5）フェニレフリンを使用した理由
6）体温測定法
7）核磁気共鳴装置の問題点
8）虚血時間を９分に設定した根拠
9）高エネルギーリン酸と脳保護作用の関連
10）本論文の臨床的意義
11）再灌流により遊離されるグルタメートに対する麻酔薬の作用
12）ハロタンがクレアチンキナーゼを抑制する機序

以上の試問に対し、申請者の解答は適切であり、問題点も十分に理解しており、本論文は博士（医学）の学位論文としてふさわしいものであると論文審査員全員が判定した。

論文審査担当者　主査　教授　中　島　光　好
　　副査　教授　村　上　　彰　　副査　助教授　龍　　浩　志